

· 综述 ·

影响艾滋病病毒性传播的生物学因素

李林 李敬云

性传播是艾滋病病毒(HIV)的主要传播途径之一。研究世界各地艾滋病流行的情况,不论流行开始以何种传播途径为主,最终都将殊途同归,转变为以异性性传播为主。性传播尽管效率不高(大约0.3%),由于不洁性生活和性乱活动发生的频率很高,对HIV持续传播和流行所起的作用重大。HIV性传播还受到社会和生物学因素的影响,生物学因素主要包括病毒和宿主两方面,宿主因素又包含免疫学因素和遗传学因素。

一、病毒学因素

1. HIV病毒载量:研究发现,血浆HIV病毒载量高,精液和阴道分泌物中的病毒载量也高,传播的危险就大。与血浆病毒载量 $< 10\,000$ 拷贝/ml的感染者相比,病毒载量 $\geq 100\,000$ 拷贝/ml的感染者及病毒载量介于 $10\,000$ 和 $100\,000$ 拷贝/ml之间的感染者传染配偶的相对危险度分别是7.6和4.1^[1]。在病毒载量高的阶段,如感染的早期和晚期,传播的危险性较大,能够提升病毒载量的因素如合并感染性病等,也使得传播的危险增大。近来研究发现,男性感染者体内的病毒载量与传染配偶的可能性存在剂量反应关系^[2]。

2. HIV的基因型和表型:HIV的基因型与传播的发生有关,HIV-1在全世界蔓延,发病时间短,而HIV-2只在局部流行,发病时间较长。其原因主要是后者的传染性比前者差得多,HIV-1母婴传播的效率是25%~33.33%,而HIV-2只有1%。不同HIV-1亚型病毒的致病性和传播性也有差别。在泰国主要有两种不同的HIV-1亚型:B和E亚型,虽然两种亚型几乎同时被传入,但是E亚型的新感染几乎在所有的人群中都有所增加。近期调查表明,在泰国的夫妻中E亚型的血清一致率超过B亚型的2倍^[3],这提示非B亚型如E亚型较B亚型更容易通过异性性传播^[2]。实验证实,E亚型病毒感染阴道黏膜郎罕氏细胞的能力较B亚型病毒强。

HIV-1主要有两种表型:嗜巨噬细胞病毒和嗜T细胞病毒。两者的主要差别是侵入细胞时利用细胞表面的辅助受体不同,即嗜巨噬细胞病毒利用CCR5作为辅助受体,而嗜T细胞病毒利用CXCR4作为辅助受体。嗜巨噬细胞病毒不能诱导细胞融合(NSI),是主要的传播表型^[4],大部分新感染是由嗜巨噬细胞病毒株引起的^[5]。嗜T细胞病毒可以诱导细胞融合(SI),往往出现在病程的晚期^[6],在疾病的发展和转型中起着重要的作用,但发生性传播的HIV-1通常不是SI病

毒株,原因尚不清楚。长期无进展者(LTNP)携带的病毒一般都是NSI的嗜巨噬细胞病毒,而进展迅速的感染者及发展为艾滋病的感染者中,SI的嗜T细胞病毒比较多见^[4],而且一些高危暴露但不感染的人CD4⁺T细胞在体外不受嗜巨噬细胞病毒的感染,却易受嗜T细胞病毒的感染^[7]。近期在一些HIV-1感染者中发现了双嗜性的HIV-1病毒^[8],这提示嗜T细胞病毒可能是由早期嗜巨噬细胞病毒感染后env蛋白变异产生的,从而使病毒可以使用多种辅助受体^[8]。

3. 病毒的感染剂量(TCID₅₀):在长期无进展的感染者中,病毒的致病能力明显低于有进展者体内病毒的致病能力,且均明显低于出现临床症状的艾滋病患者体内病毒的致病能力。LTNP体内病毒的感染剂量 < 1 个TCID₅₀/ml,而有进展者体内病毒的感染剂量在5~100个TCID₅₀/ml(平均30TCID₅₀/ml)之间,而艾滋病患者体内病毒的感染剂量达到5~5000个TCID₅₀/ml(平均1000TCID₅₀/ml)^[9],可见不同感染者体内的病毒致病能力是不同的,这将导致传染率的不同。

二、宿主因素

1. 遗传因素:

(1) 辅助受体:近年来,许多文献报道了宿主遗传因素特别是趋化因子和趋化因子受体基因突变影响HIV-1的感染,其中主要有CCR5、CCR2和SDF1。CCR5是嗜巨噬细胞病毒的辅助受体,主要表达于激活的和记忆性T细胞、单核细胞、巨噬细胞、小胶质细胞^[10,11]及少量B细胞上^[12]。CCR5-Δ32是CCR5细胞外第三个结构域编码区发生了32个碱基的缺失,引起了移码突变,并在第五个跨膜区域的编码区提前形成了终止密码子,生成的不完整CCR5不能表达于细胞表面^[13],因此CCR5-Δ32的纯合子细胞表面几乎不表达CCR5辅助受体,这可以解释具有CCR5-Δ32纯合子基因型的人为何几乎完全不感染HIV^[6,13,14]。具有CCR5-Δ32的杂合子的人虽然不能完全防止感染HIV,但具有该杂合子的感染者的疾病进程比正常人平均要慢2~4年^[6],而且其外周血淋巴细胞在体外不易于感染嗜巨噬细胞(R5)病毒株,说明细胞表面的CCR5表达水平也可影响R5 HIV-1毒株的感染。这与CCR5启动及增强转录序列突变的研究结果相符^[15-17]。但近来在感染者中也发现了CCR5-Δ32的纯合子,说明CCR5的变异不能完全决定HIV-1的感染状况,这是因为R5病毒株是通过CCR5传播,而嗜T细胞(X₄)病毒株是通过CXCR4受体传播。CCR2也可以作为HIV-1感染细胞的辅助受体,CCR2b-641突变是CCR2第一个跨膜区域的氨

氨酸突变(缬氨酸变为异亮氨酸),它虽然在疾病的发展中起重要作用^[18,19],并且在 HIV 的感染早期即可发挥作用^[20,21],但它不能有效地减少感染。在体外试验中 CCR3 也可以作为辅助受体^[18],用其配体结合 CCR3 可以阻止病毒对细胞的感染^[22],但在机体内 CCR3 的变化是否可以引起 HIV 传播效率的变化尚需要进一步的研究。SDF1 是 CXCR4 的配体,在体外可以与 CXCR4 结合,从而阻止 T 细胞嗜性病毒的入侵。SDF1-3' A 是位于 SDF- β 转录区的 3' 端非翻译区域的核苷酸突变(G $\rightarrow$ A),可以影响 SDF1 的产生量,其纯合子可以延迟感染者发展为艾滋病患者^[23]。但 SDF1-3' A 是否可以影响 HIV 的感染尚不确定。

(2) 人白细胞抗原(HLA)多态性:有些学者认为 HLA 的多个基因座位杂合可以保证 T 细胞能够处理和提呈更多的抗原决定簇(即杂合优势),从而导致更加广泛有效的免疫反应。在高加索和非洲裔美国人中,HLA 的一个或多个基因座位的纯合状态可以加快 HIV 感染者的疾病发展速度,而且随纯合的基因座位数目的增加,其作用可以明显加强^[19],说明体内 HLA 的多态性与机体抵抗 HIV 的感染有一定的关系。HLA-A2/6802 在 HIV-1 的性传播和母婴传播中均对易感者有显著的保护作用,而具有 HLA A*2301 等位基因的易感者则表现出较高的感染危险度^[24]。HLA-B*27、HLA-B*57 在感染者疾病的进程中有明显的保护作用^[25,26],而 HLA B*35-Cw*04 则可以显著加快疾病的发展,但它们并未表现出明显的抗感染作用。针对 HLA II 型分子的研究发现,HLA DRB1*0101、DRB1*0102 等对 HIV 的性传播也有一定的保护作用^[24]。

(3) 其他遗传因素:最近血管活性肠肽/垂体腺苷酸环化酶激活的多肽受体 1(CVPAC1)的发现为 HIV 的防治提供了新的思路。VPAC1 是具有 7 个跨膜区域的 G 蛋白偶联的神经内分泌受体,其天然配体与 HIV-1 的 gp120 蛋白的氨基酸序列相似,故猜测可能 gp120 可以直接激活该受体。将 VPAC1 的 cDNA 转染未感染 HIV 的细胞,增加细胞表面的 VPAC1 的数量后,可以使 50% 不敏感细胞感染。此外,使用 VPAC1 的抗体阻断 VPAC1 的信号传导,可以使 80% 的细胞不被 HIV-1 感染^[27]。但 VPAC1 在人群中对 HIV 传播的影响的研究尚是个空白。另外 IL10 可以阻止 HIV-1 在巨噬细胞中的复制。原因可能是 IL10 可以阻止巨噬细胞活化,从而减少供 HIV-1 传播的活化细胞^[28]。IL10-5' A 是在 IL10 翻译起始序列上游-592 位点的 C $\rightarrow$ A 变异,该变异使机体几乎不产生 IL10^[29],因此 IL10-5' A 可以显著加快感染的发生和发展。IL10-5' A 在人群中发生率较高,其中高加索人的发生率是 23.6%、非洲裔美国人 40%、西班牙人 33%、亚裔人 60%。其他遗传学变异,如 CCR5 启动基因变异, CX₃CR1 的基因变异等尚需进一步研究。

2. 免疫因素:

(1) 体液免疫:在针对 HIV-1 的体液免疫中,中和抗体的作用曾经备受关注。在长期无进展的感染者(LTNP)中发现

的中和抗体比有进展者有更高的滴度,能够中和多种病毒,可以有效地控制病毒的复制,但某些不经治疗却能很好地控制病毒血症的感染者中检测不到中和抗体,而且 LTNP 中也同样存在补体介导的抗体依赖的加强作用(C'ADE⁺)^[30],可见抗体具有抗感染和促进感染的双重作用。考虑到黏膜是 HIV-1 经性传播的第一道屏障,而 IgA 是黏膜免疫的重要组成部分,所以针对黏膜 IgA 的研究逐渐增多。在高危暴露但不感染的人群中,76% 的人含有 HIV-1 特异性的 IgA,明显高于有感染者(26%),而且高危暴露但不感染的人群中的 IgA 可以阻止病毒穿过上皮细胞层^[31],可见黏膜免疫的强弱与性传播的发生关系密切。

(2) 细胞免疫:细胞免疫对抗 HIV 感染起着更直接的作用。CD4⁺ 细胞是 HIV-1 病毒感染的靶细胞,CD4⁺ 细胞的数量是估计疾病的发展的重要指标。但虽然不同的感染者的 CD4⁺ 细胞计数相似,疾病发展进程却不同,可能是 CD4⁺ 细胞的活性起了作用^[32,33]。在 LTNP 和有进展者中发现 CD4 细胞激活 T_C 的能力存在显著性的差异^[32]。多次暴露而未感染的人有 HIV 特异的 CTL 反应^[34,35],而且在感染者中可以发现 CTL 反应比抗体的产生要早几周^[36],某些 LTNP 感染者的血液必须去除血液中的 T_C 细胞后才能有效地培养病毒^[9],这都说明 CTL 对于抵抗 HIV 感染具有重要作用。但在一些感染者中也发现有较强的 CTL 反应,可见 CTL 反应不能完全有效地阻止 HIV-1 的感染。

(3) 细胞因子:某些细胞因子如 90 K 因子(即 Mac-2P)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和肿瘤坏死因子 β (TNF- β) 正常 T 细胞表达、分泌及活化时减少的因子(RANTES)、巨噬细胞炎症蛋白 α (MIP- α)、巨噬细胞炎症蛋白 β (MIP- β)、甘露糖结合凝集素(MBL)等的存在可以显著影响病毒的传播。90 K 因子是一个分泌性糖蛋白,可以与人类巨噬细胞相关凝集素 Mac-2 结合^[37],从而增加 NK 等杀伤性淋巴细胞的产生^[38],在宿主防御感染中起重要作用^[37,39]。针对母婴传播的研究发现,在无垂直传播的母亲和新生儿体内的 90K 因子的水平要明显高于有垂直传播的母亲和新生儿,说明高水平的 90 K 因子与降低母婴传播的发生有关^[40]。但 90 K 因子与性传播的关系尚无定论。TNF- α 和 TNF- β 是抗肿瘤因子,可以诱导 HIV 的复制^[41]。在艾滋病患者体内可以检测到明显升高的 TNF- α 因子^[28]。而雌激素可以刺激 TNF- α 的分泌,这可能是不同性别儿童中病毒载量差别的一个原因^[42]。RANTES、MIP- α 及 MIP- β 是 CCR5 的配体,它们可以封闭 HIV-1 感染的辅助受体,从而影响 HIV 的传播。最近的研究发现 RANTES、MIP- α 、MIP- β 的存在可以显著抑制 HIV 的感染^[43],特别是 M 嗜性分离株的感染。从暴露但未感染的人中分离的 CD4⁺ T_H 细胞在体外能分泌更多的 RANTES、MIP- α 及 MIP- β ^[7]。MBL 是一个整合素家族成员,它在机体抗细菌、病毒等的感染中起重要作用。MBL 在感染后产生较早,在机体建立有效的 B、T 淋巴细胞反应之前即可发挥作用^[44,45]。低的血清 MBL 水平可以导致调理素作用缺陷和

吞噬作用缺陷。早期研究证明, MBL 在体外可以阻止 HIV 对细胞的感染^[46], 因此 MBL 在易感者体内的水平可能会影响 HIV 的传播。

三、性病

性病不仅造成局部皮肤的缺损, 提供 HIV 进入的门户, 也增加了宫颈分泌物中 CD4⁺ T 细胞的数量, 为 HIV 的传染提供了更多的靶细胞。合并感染性病时, 精液和阴道分泌液中 HIV 排出的数量也显著高于未合并感染性病的人, 这增加了 HIV 传播的危险^[2, 47]。大量研究证明, 生殖器溃疡^[24, 48]可以显著增加 HIV 的传染机会^[49, 50]。

四、结语

综上所述, HIV 的传播受多个因素的共同影响, 感染与否是病毒与宿主之间相互作用的结果。以前对于影响 HIV 传播的因素进行了大量的研究, 但往往都偏重于一个方面, 而且以研究行为因素为主, 寻找影响 HIV 传播的生物学因素, 需要综合考虑各方面因素, 注意因素间的相互作用。找出影响 HIV 传播的生物学因素, 对于阐明 HIV 的致病机制, 并对 HIV 感染进行有效地防治都是至关重要的。

参 考 文 献

- 1 Ulgen SF, Susan A, Allen, et al. Virologic and immunologic determinants of heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 in africa. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001, 17:901-910.
- 2 Tovanabutra S, Robison V, Wongtrakul J, et al. Male viral load and heterosexual transmission of HIV-1 subtype E in northern Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002 29:275-283.
- 3 Kunanusont C, Foy HM, Kreiss JK, et al. HIV-1 subtype and male-to-female transmission in Thailand. *Lancet*, 1995 345:1078-1083.
- 4 Jurriaans S, Van Gemen B, Wverling GJ, et al. The natural history of HIV-1 infection: virus load and virus phenotype independent determinants of clinical course? *Virology*, 1994 204:223-233.
- 5 Zhu T, Mo H, Wang N, et al. Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 patients with primary infection. *Science*, 1993 261:1179-1181.
- 6 Nelson L, Michael, George C, et al. The role of viral phenotype and CCR-5 gene defects in HIV-1 transmission and disease progression. *Nat Med*, 1997 3:338-340.
- 7 Alkhatib G, Combadiere C, Broder CC, et al. CC CKR5: A RANTES, MIP-1 α , MIP- β receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science*, 1996 273:1955-1958.
- 8 Benjamin J, Doranz Joseph R, et al. A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the β -chemokine receptors CKR-5 CKR-3 and CKR-2b as fusin cofactors. *Cell*, 1995 85:1149-1158.
- 9 Cao Y, Qin L, Zhang L, et al. Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of HIV-1 infection. *New Engl J Med*, 1995 332:201-208.
- 10 Wu L, Gerand NP, Wyatt R, et al. CD4-induced interaction of primary HIV-1 gp120 glycoproteins with the chemokine receptor CCR-5. *Nature*, 1996, 384:179-183.
- 11 Wu L, Rosa GL, Kassam N, et al. Interaction of chemokine receptor CCR5 with its ligands: multiple domain for HIV-1 gp120 binding and a single domain for chemokine binding. *J Exp Med*, 1997, 186:1373-1381.
- 12 Dean M, Jacobson LP, McFarlane G, et al. Reduced risk of AIDS lymphoma in individuals heterozygous for the CCR5- Δ 32 mutation. *Cancer Research*, 1999, 59:3561-3564.
- 13 Liu R, Paxton WA, Choe S, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell*, 1996 86:367-377.
- 14 Samson M, Libert F, Doranz BJ, et al. The role of a mutant CCR5 allele in HIV-1 transmission and disease progression. *Nat Med*, 1996 2:1240-1243.
- 15 Martin MP, Dean M, Smith MW, et al. Genetic acceleration of AIDS progression by a promoter variant of CCR5. *Science*, 1998, 282:1907-1911.
- 16 McDermott DH, Zimmerman PA, Guignard F, et al. CCR5 promoter polymorphism and HIV disease progression. *Lancet*, 1998 352:866-870.
- 17 Clegg AO, Ashton LJ, Biti RA, et al. CCR5 promoter polymorphisms CCR5 59029A and CCR5 59353C are under represented in HIV-1 infected long-term non-progressors. *AIDS*, 2000, 14:103-108.
- 18 Smith MW, Dean M, Carrington M, et al. Contrasting genetic influence of CCR2 and CCR5 variants on HIV-1 infection and disease progression. *Science*, 1997 277:959-965.
- 19 Carrington M, Nelson G, O'Brien SJ, et al. Considering genetic profiles in functional studies of immune responsiveness to HIV-1. *Immunology Letters*, 2001, 79:131-140.
- 20 Rizzardi GP, Morawetz RA, Vicenzi E, et al. CCR2 polymorphism and HIV disease. *Nat Med*, 1998 4:252-253.
- 21 Kostrikis LG, Huang Y, Moore JP, et al. A chemokine receptor CCR2 allele delays HIV-1 disease progression and is associated with a CCR5 promoter mutation. *Nat Med*, 1998 4:350-353.
- 22 He J, Chen Y, Farzan M, et al. CCR3 and CCR5 are co-receptors for HIV-1 infection of microglia. *Nature*, 1997 385:1052-1053.
- 23 Winkler C, Modi W, Smith MW, et al. Genetic restriction of AIDS pathogenesis by an SDF-1 chemokine gene variant. *Science*, 1998, 279:389-393.
- 24 MacDonald KS, Matukas L, Embree JE, et al. Human leucocyte antigen supertypes and immune susceptibility to HIV-1, implication for vaccine design. *Immunology Letters*, 2001, 79:151-157.
- 25 Goulder PJ, Phillips RE, Colbert RA, et al. Late escape from an immunodominant cytotoxic T-lymphocyte response associated with progression to AIDS. *Nat Med*, 1997 3:212-217.
- 26 Migueles SA, Sabbaghian MS, Shupert WL, et al. HLA B* 5701 is highly associated with restriction of virus replication in a subgroup of HIV-infected long term nonprogressors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97:2709-2714.
- 27 Branch DR, Valenta LJE, Yousefi S, et al. VPAC1 is a cellular neuro endocrine receptor expressed on T cells that actively facilitates

- productive HIV-1 infection. *AIDS* 2002, 16:309-319.
- 28 Than S, Hu R, Oyaizu N, et al. Cytokine pattern in relation to disease progression in human immunodeficiency virus-infected children. *J Infect Dis*, 1997, 175:47-56.
 - 29 Crawley E, Ray R, Sillibourne J, et al. Polymorphic haplotypes of the interleukin-10 5' flanking region determine variable interleukin-10 transcription and are associated with particular phenotypes of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1999, 42:1101-1108.
 - 30 Montefiori DC, Pantaleo G, Lisa MF, et al. Neutralizing and infection-enhancing antibody responses to human immunodeficiency virus type 1 in long-term nonprogressors. *J Infect Dis*, 1996, 173:60-67.
 - 31 Broliden K, Hinkula J, Devito C, et al. Functional HIV-1 specific IgA antibodies in HIV-1 exposed, persistently IgG seronegative female sex workers. *Immunology Letters* 2001, 79:29-36.
 - 32 Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo A, et al. Vigorous HIV-1-specific CD4⁺ T-cell responses associated with control of viraemia. *Science*, 1997, 278:1447-1450.
 - 33 Li Pira G, Bottone L, Fenoglio D, et al. Analysis of the antigen specific T cell repertoires in HIV infection. *Immunology Letters*, 2001, 79:85-91.
 - 34 Rowland-Jones SL, Pinheiro S, Kaul R, et al. How important is the 'quality' of the cytotoxic T lymphocyte (CTL) response in protection against HIV infection? *Immunology Letters*, 2001, 79:15-20.
 - 35 Rowland Jones SL, Sutton J, Ariyoshi K, et al. HIV-specific cytotoxic T cell in HIV-exposed but uninfected Gambian women. *Nat Med*, 1995, 1:59-64.
 - 36 Koup RA, Satrit JT, Cao Y, et al. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J Virol*, 1994, 68:4650-4655.
 - 37 D'Ostilio N, Sabatino G, Natoli C, et al. 90K (Mac-2BP) in human milk. *Clin Exp Immunol*, 1996, 104:543-546.
 - 38 Ullrich A, Sures I, D'Egidio M, et al. The secreted tumor-associated Antigen 90K is a potent immune stimulator. *J Biol Chem*, 1994, 269:18401-18407.
 - 39 Fomarin B, Iacobelli S, Tinari N, et al. Human milk 90K (Mac-2BP): possible protective effects against acute respiratory infections. *Clin Exp Immunol*, 1999, 115:91-94.
 - 40 Pelliccia P, Galli L, de Martino M, et al. Lack of Mother-to-child HIV-1 transmission is associated with elevated serum levels of 90K immune modulatory protein. *AIDS*, 2000, 14:F41-F45.
 - 41 Poli G, Fauci AS. The effects of cytokines and pharmacologic agents on HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1992, 8:191-197.
 - 42 European Collaborative Study. Level and pattern of HIV-1-RNA viral load over age: differences between girls and boys? *AIDS* 2002, 16:97-104.
 - 43 Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, et al. Identification of RANTES, MIP-1 α and MIP-1 β as the major HIV-suppressive factors produced by CD8⁺ T cells. *Science*, 1995, 270:1811-1815.
 - 44 Holmskov U, Malhotra R. Collectins: collagenous C-type lectins of the innate immune defence system. *Immuno Today*, 1994, 15:67-74.
 - 45 Turner MW. Mannose-binding lectin: the pluripotent molecule of the innate immune system. *Immuno Today*, 1996, 17:532-540.
 - 46 Ezekowitz RA, Kuhlman M, Groopman JE, et al. A human serum mannose-binding protein inhibits in vitro infection by the human immunodeficiency virus. *J Exp Med*, 1989, 169:185-196.
 - 47 Joan HS, Cheryl AK, George P, et al. Behavioral and demographic risk factors for transmission of human immunodeficiency virus type 1 in heterosexual couples: report from the heterosexual HIV transmission study. *Clin Infect Dis*, 1998, 26:855-864.
 - 48 MacDonald KS, Malonza I, Chen DK, et al. Vitamin A and risk of HIV-1 seroconversion among Kenyan men with genital ulcers. *AIDS* 2001, 15:635-639.
 - 49 Jessamine PG, Plummer FA, Ndinya Achola JO, et al. Human immunodeficiency virus, genital ulcers and the male foreskin: synergism in HIV-1 transmission. *J Infect Dis*, 1996, 169(suppl):181-186.
 - 50 MacDonald KS, Matukas L, Embree JE, et al. Human leucocyte antigen supertypes and immune susceptibility to HIV-1: implications for vaccine design. *Immunology Letters*, 2001, 79:151-157.

(收稿日期 2002-08-21)

(本文编辑:尹廉)