

- surface electrode FES[J]. J Rehabil R&D, 1983, 20(1):3—20.
- [24] Sepulveda F, Granat MH, Cliquet A Jr. Gait restoration in a spinal cord injured subject via neuromuscular electrical stimulation controlled by an artificial neural network[J]. Int J Artif Organs, 1998, 21(1):49—62.
- [25] Shimada Y, Hatakeyama K, Minato T, et al. Hybrid functional electrical stimulation with medial linkage knee-ankle-foot orthoses in complete paraplegics[J]. Tohoku J Exp Med, 2006, 209(2):117—123.
- [26] Ferguson KA, Polando G, Kobetic R, et al. Walking with a hybrid orthosis system[J]. Spinal Cord, 1999, 37(11):800—804.
- [27] Hara Y, Ogawa S, Muraoka Y, et al. Hybrid power-assisted functional electrical stimulation to improve hemiparetic upper-extremity function[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2006, 85(12):977—985.
- [28] Weingarden HP, Zeilig G, Heruti R, et al. Hybrid functional electrical stimulation orthosis system for the upper limb: effects on spasticity in chronic stable hemiplegia[J]. Am J Phys Med Rehabil, 1998, 77(4):276—281.
- [29] Lindquist AR, Prado CL, Barros RM, et al. Gait training combining partial body-weight support, a treadmill, and functional electrical stimulation: effects on poststroke gait[J]. Phys Ther, 2007, 87(9):1144—1154.
- [30] Prado-Medeiros CL, Sousa CO, Souza AS, et al. Effects of the addition of functional electrical stimulation to ground level gait training with body weight support after chronic stroke[J]. Rev Bras Fisioter, 2011, 15(6):436—444.
- [31] Pang JTC, Tong RKY. Intelligent wireless tele-FES walking assistant system for foot drop patients[J]. Motor Control of Human Movement, 2006; 39(Supplement 1):S483.

· 综述 ·

θ节律刺激在脑梗死患者运动功能康复中的应用

牟 宏¹ 马跃文^{1,2}

θ节律刺激(theta burst stimulation, TBS)是模式化的重复经颅磁刺激(patterned repetitive TMS)的一种^[1]。按照间隔时间不同, TBS可分为间歇性TBS(intermittent TBS, iTBS)和连续性TBS(continuous TBS, cTBS)。TBS的作用原理既包括改变大脑皮质兴奋性, 促进神经重塑等宏观效应, 也包括影响基因表达、蛋白水平、受体调控等微观过程。多项研究表明, TBS不仅能够调整健康人运动皮质的生理与行为^[2-3], 还能治疗某些神经心理疾病^[4-5]。2005年以来, TBS作为一项新兴技术广泛应用于基础与临床多个领域。本文针对TBS在脑梗死患者运动功能康复研究中的应用做一综述。

1 TBS应用于脑梗死患者运动功能康复的理论基础

1.1 TBS改善运动功能的作用机制

TBS的作用原理与传统rTMS基本一致, 包括改变皮质兴奋性, 诱发长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD)^[6], 促进神经重塑, 激发神经网络振荡^[7]等。这些过程共同的生理学基础是突触重塑。目前, TBS促进突触重塑的作用机制尚未完全清楚。一些研究强调谷氨酸受体(Glutamate receptors, Glu-r)、N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDA-r)和α-氨基羟甲基恶唑丙酸(AMPA)受体等调节皮质神经元突触兴奋性的介质作用, 以诱发LTP和LTD等改变^[8-9]。Huang等^[10]在TBS之前给予受试对象NMDA-r拮抗剂, 结果TBS没

有引发受试对象相关电生理指标的改变, 证明TBS对大脑运动皮质的作用是NMDA-rs依赖性的。还有一种解释是基因表达和蛋白水平的改变影响着突触重塑。例如脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、即早基因(immediate early genes, IEGs)等因素^[11-12]。相关研究表明, BDNF水平的提高是由于rTMS诱发的蛋白质表达的改变, 而不是BDNF的急性释放^[13]。Aydın-Abidin等^[14]分析传统TMS和iTBS对小鼠大脑皮质内两种IEGs蛋白表达的作用, 发现均与早期LTP的诱发相关, 多研究表明不同的TMS模式对小鼠大脑皮质神经元IEGs有不同的调节效用。

1.2 TBS与传统rTMS方案的比较

TBS与传统rTMS的主要区别在于, TBS在20-190s内即能引发皮质兴奋性的改变, 至少缩短了20-30min的刺激时间。Huang等^[8]提出, 与传统rTMS方案相比, TBS能够以较低的刺激强度和较短的时间对人类大脑皮质产生强而持久的作用效果。另外, 传统rTMS方案的作用效果在不同研究中差异较大^[15-17], 但TBS的作用效果比较一致^[2,8,18]。然而, Zafar等^[19]评估了2种不同的传统rTMS和8种不同的TBS方案对于改善健康人群运动皮质兴奋性的效果, 发现TBS的作用效果并不比传统rTMS效果显著。

2 TBS在脑梗死患者运动功能康复中的应用

2.1 TBS在双侧大脑半球M1区的应用

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2012.10.026

1 中国医科大学附属第一医院康复医学科, 沈阳, 110001; 2 通讯作者
作者简介: 牟宏, 女, 硕士研究生; 收稿日期: 2011-11-29

卒中后大脑双侧皮质兴奋性发生改变,损伤同侧M1区兴奋性降低,对侧M1区兴奋性升高,这一改变与半球间胼胝体抑制作用失衡有关^[20]。许多神经调节技术可以使双侧M1区兴奋性达到“再平衡”,从而提高肢体运动功能^[21-22]。

目前研究表明,TBS是一种有效促进运动功能康复的方法。临床上一般将iTBS作用于患侧M1区,cTBS作用于健侧M1区,“再平衡”双侧M1区的兴奋性,从而改善患肢运动功能^[23]。Huang等人^[8]研究TBS对大脑运动皮质的作用,结果显示iTBS刺激患侧M1区能够提高皮质兴奋性,cTBS刺激健侧M1区能够降低皮质兴奋性。Di Lazzaro等^[24]研究TBS对卒中急性期皮质兴奋性的作用效果,在患侧M1区应用iTBS,健侧M1区应用cTBS。与对照组相比,两试验组均能显著提高患侧运动诱发电位(motor evoked potential,MEP)波幅,增加M1区皮质兴奋性,对脑卒中患者皮质重塑起促进作用。

也有研究证明,cTBS刺激健侧M1区对患侧肢体运动功能无明显改善,甚至减弱其功能。Talelli等^[25]探索TBS对卒中后慢性期患者手功能恢复的作用,在患侧M1区应用iTBS,在健侧M1区应用cTBS,于应用TBS 40min后观察电生理及行为的改变。与对照组相比,iTBS作用后患手反应时间缩短、MEP波幅增大,可以认为iTBS是一项有用的rTMS方案;cTBS降低了健侧的MEP波幅,对患侧肢体的电生理及行为没有明显改变。Ackerley等^[26]研究皮质下卒中后TBS与训练的联合作用,发现iTBS作用于损伤侧M1区能提高患侧抓握功能,但是损伤对侧cTBS导致患肢功能明显减退。

总之,在损伤对侧的半球应用cTBS促进卒中后患肢运动功能康复的机制及作用尚需进一步研究。

2.2 TBS应用于其他皮质区域对运动功能康复的作用

目前,许多研究正在探索刺激健侧感觉运动皮质对偏瘫患者运动再学习的作用。Meehan等^[27]用cTBS分别作用于脑梗死患者健侧M1区、S1区,与对照组相比较,患肢运动功能均有提高,运动时间均有减少。S1组较M1组的最大速度和最大加速度明显升高,S1组的运动起始时间及完成Wolf运动功能测试时间较M1组和对照组明显减少。由此可见,rTMS可以通过M1区、S1区兴奋性的改变从不同方面改善卒中后运动功能,促进患肢康复。

除对大脑皮质的兴奋性有调节作用外,最近研究表明,rTMS刺激小脑特定区域能够诱发小脑-丘脑-皮质通路(cerebello-thalamo-cortical pathway,CTC)兴奋性的持久改变,通过激活不同系统,调节几个互相连接的远程区域,因此可以作为一种治疗手法应用于脑梗死等神经疾病的治疗^[28]。Popa等^[29]研究发现cTBS作用于右侧小脑可产生小脑-皮质抑制(cerebello-cortical inhibition,CBI)作用减弱,从而影响运动的输出。

2.3 TBS与脑功能成像技术相结合应用于运动功能康复

随着技术的发展及研究的深入,TBS目前已与脑电图(electroencephalo-graph,EEG)、正电子发射断层扫描(positron emission tomography,PET)、功能磁共振(functional magnetic resonance imaging,fMRI)、脑磁图(magnetoencephalography,MEG)等脑功能成像技术相结合。Cardenas-Morales等^[30]将TBS与fMRI联用,阐述TBS对人类运动皮质活动性的作用效果,探索皮质间联系。Schindler等^[31]用表面EEG研究TBS与神经同步性改变的相关性,发现与非刺激半球相比,刺激半球的神经同步性增加与TBS相关。与高端技术相结合将为TBS在运动功能康复方面的研究打开新的领域。

3 TBS作用个体差异的影响因素

有研究指出,同一刺激方案应用于不同个体结果可有较大差异^[32]。从技术角度讲,电流的方向、刺激的强度等会影响作用效果^[33]。Talelli等^[2]发现,当电流方向为由前至后(A-P)、刺激强度为100%活动运动阈值(active motor threshold, AMT)时,cTBS的抑制作用会增强,而iTBS的作用效果则不受这两个条件的影响。相反,Zafar等^[19]发现两种TBS模式的作用效果均不受电流方向的影响。

从个体角度讲,年龄、性别等因素的影响也不容忽视。Todd等^[34]研究发现,与青年人相比,老年人神经的可塑性降低。这一结果反映了刺激对象的年龄对TBS等神经调节技术的作用效果有影响。年龄越大,脑梗死后运动功能康复越缓慢,TBS的作用效果越不明显。Inghilleri等^[35]研究证明,由于受激素水平的影响,某种程度上女性较男性对刺激更敏感。

个体治疗前所处状态也是关键影响因素。皮质神经元生理基线的不同对TBS的作用效果也有重要影响^[36]。Huang等^[37]研究健康个体肌肉活动对TBS作用效果的影响,观察到拇短展肌在刺激过程中的收缩减弱了TBS对MEP波幅的影响;TBS后立即收缩靶肌肉将加强iTBS的易化作用,并将cTBS的抑制作用逆转为易化作用。同时,个体注意力集中程度对治疗结果也存在影响,尤其是在长时程刺激中。个体注意力完全放在目标肢体所产生的效果明显优于放在非目标肢体或被复杂认知任务所分散的状态,这也许由于无效认知任务对神经重塑过程存在干扰^[38-39]所致。另外,Gu等^[40-41]研究发现中枢神经系统激动药对皮质突触可塑性有重要调整作用,对刺激结果也有影响。

近年来的研究显示,基因的多态性也会不同程度地影响rTMS的作用^[42]。Cheeran等^[43]通过研究证明脑源性神经营养因子基因Val66Met的多态性增加了突触重塑对TBS等神经调节技术的敏感性,从而促进LTP/LTD。

4 TBS应用的安全性

rTMS具有诱发癫痫的危险性,已建立相关安全指导原

则^[44]。TBS在200ms的时间间隔内迸发高频重复刺激,理论上比rTMS具有更高的危险性。Oberman等^[45]对2004年5月—2009年12月所有应用TBS的文献进行了分析,记录、统计了出现过的副作用及风险,发现仅有1例诱发癫痫,是Oberman等^[46]在健康人群对照组的M1区应用50个序列的、强度为100%活动运动阈值(resting motor threshold,RMT)的cTBS所致。TBS所有副作用的发生率为5%,并且作用是微小的,主要为头痛及其它颅面部疼痛、肌肉收缩、不舒服等。根据这一综述,TBS可被认为是一项安全、有效的技术。尽管如此,TBS的应用仍需谨慎。要严格排除诱发癫痫的危险因素,进一步确定TBS刺激因素(部位、频率、强度、脉冲数等)的风险范围,逐步建立TBS相关安全指导原则。

5 小结

TBS在脑梗死患者运动功能康复研究中应用广泛。TBS刺激各运动相关皮质区域的作用效果尚需进一步研究;TBS仍需与先进的脑功能成像技术相结合,深层次研究TBS促进脑梗死后损伤修复、功能代偿等机制,探寻皮质内及皮质下相关神经网络联系;为了获得最佳刺激效果,应用TBS时应充分考虑各影响因素;同时,应尽量避免副作用、防止癫痫发作,提高TBS的安全性。

参考文献

- [1] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research[J]. Clin Neurophysiol, 2009, 120(12):2008—2039
- [2] Talelli P, Cheeran BJ, Teo JT, et al. Pattern-specific role of the current orientation used to deliver Theta Burst Stimulation [J]. Clin Neurophysiol, 2007, 118(8):1815—1823.
- [3] Teo JT, Swayne OB, Rothwell JC. Further evidence for NMDA-dependence of the after-effects of human theta burst stimulation[J]. Clin Neurophysiol, 2007, 118:1649—1651.
- [4] Di Lazzaro V, Dileone M, Pilato F, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for ALS: a preliminary controlled study[J]. Neurosci Lett, 2006, 408:135—140.
- [5] Benninger DH, Berman BD, Houdayer E, et al. Intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation for treatment of Parkinson disease[J]. Neurology, 2011, 76:601—609.
- [6] Larson J, Wong D, Lynch G. Patterned stimulation at the theta frequency is optimal for the induction of hippocampal long-term potentiation[J]. Brain Res, 1986, 368:347—350.
- [7] Huerta PT, Volpe BT. Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations[J]. Neuroeng Rehabil, 2009, 6:7.
- [8] Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex[J]. Neuron, 2005, 45:201—206.
- [9] Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, et al. The physiological basis of the effects of intermittent theta burst stimulation of the human motor cortex[J]. Physiol, 2008, 586:3871—3879.
- [10] Huang YZ, Chen RS, Rothwell JC, et al. The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependant [J]. Clin Neurophysiol, 2007, 118:1028—1032.
- [11] Hausmann A, Weis C, Marksteiner J, et al. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation enhances c-fos in the parietal cortex and hippocampus[J]. Brain Res Mol Brain Res, 2000, 76:355—362.
- [12] Müller MB, Toschi N, Kresse AE, et al. Longterm repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain[J]. Neuropsychopharmacology, 2000, 23:205—215.
- [13] Lang UE, Hellweg R, Gallinat J, et al. Acute prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in healthy volunteers: no effects on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentrations in serum[J]. Affect Disord, 2007, 107:255—258.
- [14] Aydın-Abidin S, Trippe J, Funke K, et al. High and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation differentially activates c-Fos and zif268 protein expression in the rat brain[J]. Exp Brain Res, 2008, 188:24.
- [15] Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, et al. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation[J]. Clin Neurophysiol, 1998, 109:333—343.
- [16] Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ. The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neurosciences research[J]. Acta Psychiatr Scand, 2002, 105:324—340.
- [17] Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition[J]. Clin Neurophysiol, 2006, 117:2584—2596.
- [18] Suppa A, Ortu E, Zafar N, et al. Theta burst stimulation induces after-effects on contralateral primary motor cortex excitability in humans[J]. Physiol, 2008, 586:4489—4500.
- [19] Zafar N, Paulus W, Sommer M. Comparative assessment of best conventional with best theta burst repetitive transcranial magnetic stimulation protocols on human motor cortex excitability[J]. Clin Neurophysiol, 2008, 119:1393—1399.
- [20] Koski L, Mernar TJ, Dobkin BH. Immediate and long-term changes in corticomotor output in response to rehabilitation: correlation with functional improvements in chronic stroke[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2004, 18:230—249.
- [21] Stinear CM, Barber PA, Coxon JP, et al. Priming the motor system enhances the effects of upper limb therapy in chronic stroke[J]. Brain, 2008, 131:1381—1390.
- [22] Hummel F, Celnik P, Giraux P, et al. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke[J]. Brain, 2005, 128:490—499.
- [23] Hummel FC, Celnik P, Pascual-Leone A, et al. Controversy: noninvasive and invasive cortical stimulation show efficacy in treating stroke patients[J]. Brain Stimul, 2008, 1:370—382.
- [24] Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, et al. Modulating cortical excitability in acute stroke: A repetitive TMS study[J]. Clin Neurophysiol, 2007, 118:715—723.
- [25] Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC. Exploring theta burst stimulation as an intervention to improve motor recovery in chronic stroke[J]. Clin Neurophysiol, 2007, 118:333—342.
- [26] Ackerley SJ, Stinear CM, Barber PA, et al. Combining Theta Burst Stimulation With Training After Subcortical Stroke[J]. Stroke, 2010, 41:1568—1572.
- [27] Meehan SK, Dao E, Lindsell MA, et al. Continuous theta burst stimulation over the contralesional sensory and motor cortex enhances motor learning post-stroke[J]. Neurosci Lett, 2011, 500:26—30.
- [28] Koch G. Repetitive transcranial magnetic stimulation: a tool for human cerebellar plasticity[J]. Funct Neurol, 2010, 25:159—163.
- [29] Popa T, Russo M, Meunier S. Long-lasting inhibition of cerebellar output[J]. Brain Stimul, 2010, 3:161—169.
- [30] Cardenas-Morales L, Gron G, Kammer K. Exploring the ef-

- fects of theta burst stimulation: an off-line combination of transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging[M]. In: George MS (ed) Third international conference on TMS and tDCS October1-4. Germany : Brain Stimul, Göttingen, 2008, 248.
- [31] Schindler K, Nyffeler T, Wiest R, et al. Theta burst transcranial magnetic stimulation is associated with increased EEG synchronization in the stimulated relative to unstimulated cerebral hemisphere[J]. *Neurosci Lett*, 2008, 436:31—34.
- [32] Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, et al. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability[J]. *Exp Brain Res*, 2000, 133:125—130.
- [33] Kammer T, Beck S, Thielscher A, et al. Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types[J]. *Clin Neurophysiol*, 2001, 112:250—258.
- [34] Todd G, Kimber TE, Ridding MC, et al. Reduced motor cortex plasticity following inhibitory rTMS in older adults[J]. *Clin Neurophysiol*, 2010, 121:441—447.
- [35] Inghilleri M, Conte A, Curra A, et al. Ovarian hormones and cortical excitability. An rTMS study in humans[J]. *Clin Neurophysiol*, 2004, 115: 1063—1068.
- [36] Siebner HR, Lang N, Rizzo V, et al. Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex[J]. *Neurosci*, 2004, 24:3379—3385.
- [37] Huang YZ, Rothwell JC, Edwards MJ, et al. Effect of physiological activity on an NMDA-dependent form of cortical plasticity in human[J]. *Cereb Cortex*, 2008, 18:563—570.
- [38] Conte A, Gilio F, Iezzi E, et al. Attention influences the excitability of cortical motor areas in healthy humans[J]. *Exp Brain Res*, 2007, 182: 109—117.
- [39] Conte A, Belvisi D, Iezzi E, et al. Effects of attention on inhibitory and facilitatory phenomena elicited by paired-pulse transcranial magnetic stimulation in healthy subjects[J]. *Exp Brain Res*, 2008, 186:393—399.
- [40] Gu Q. Neuromodulatory transmitter systems in the cortex and their role in cortical plasticity[J]. *Neuroscience*, 2002, 111: 815—835.
- [41] Möhler H. GABAA receptor diversity and pharmacology[J]. *Cell Tissue Res*, 2006, 326:505—516.
- [42] Kleim JA, Chan S, Pringle E, et al. BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex[J]. *Nat Neurosci*, 2006, 9: 735—737.
- [43] Cheeran B, Talelli P, Mori F, et al. A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS[J]. *Physiol*, 2008, 586:5717—5725.
- [44] Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation[J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1998, 108:1—16.
- [45] Oberman L, Edwards D, Eldaief M, et al. Safety of Theta Burst Transcranial Magnetic Stimulation: A Systematic Review of the Literature[J]. *Clin Neurophysiol*, 2011, 28:67—74.
- [46] Oberman LM, Pascual-Leone A. Report of seizure induced by continuous theta burst stimulation[J]. *Brain Stimul*, 2009, 2: 246—247.

·综述·

非侵入性脑刺激技术在吞咽障碍治疗中的应用*

袁 英¹ 汪 洁¹ 吴东宇^{1,2}

脑卒中已上升为全球的第二大致死原因和首要致残因素, 吞咽障碍是脑卒中患者常见的功能障碍之一, 其不仅影响患者的生存质量, 还可能导致严重的并发症, 如吸入性肺炎等^[1-2], 危及患者生命。目前在临床上, 吞咽障碍常用的治疗方法是手法治疗, 虽然具有一定效果, 但是并不能对所有吞咽障碍有效。近年研究者开始利用非侵入性脑刺激技术进行吞咽电生理评估及吞咽障碍治疗方面的研究。临床上常用的非侵入性脑刺激技术包括经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)和经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)。

1 非侵入性脑刺激技术

1.1 概述

TMS是一种利用时变磁场作用于大脑皮质产生感应电流改变皮质神经细胞的动作电位, 从而影响脑内代谢和神经电活动的非侵入性脑刺激技术。TMS包括单脉冲TMS(single-pulse TMS, sTMS)、对脉冲TMS(paired-pulse TMS, pTMS)和重复性TMS(repetitive TMS, rTMS)3种刺激模式。sTMS由手动控制无节律脉冲输出, 也可以激发多个刺激, 但是刺激间隔较长(例如10s), 因此只需要一个刺激器, 多用于常规电生理检查, 比如sTMS刺激皮质区域后观察其诱发的运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)。pTMS需要一个刺激器在同一个刺激部位给予两个不同强度的刺激, 或者在两个不同的部位应用两个刺激器, 多用于研究神经的皮质

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2012.10.027

*基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30600186, 81171011); 首都临床特色应用与研究基金项目(Z121107001012144)

1 首都医科大学宣武医院康复医学科, 北京, 100053; 2 通讯作者
作者简介: 袁英, 女, 硕士, 主治医师; 收稿日期: 2011-12-01