

· 综 述 ·

参仙升脉口服液治疗缓慢性心律失常的研究进展

张念强¹, 顾翔^{2*}, 蔡敏一²

(¹扬州大学医学院临床医学系, 江苏 扬州 225009; ²苏北人民医院心血管内科, 江苏 扬州 225001)

【摘 要】 参仙升脉(SXSM)口服液是一种具有明显疗效和安全性的中成药。在现代药理学研究的基础上, 各种动物和细胞研究的积累证据表明, SXSM 可通过增加细胞内环磷酸腺苷的浓度、促进钙通道的开放、改善病窦综合征患者窦房结病理破坏程度、延缓窦房结细胞纤维化进程、增加 I_f 电流和调节基因表达等机制加快心率, 改善缓慢性心律失常患者的临床症状。大量临床研究表明, SXSM 对比传统提高心率的中成药和西药, 对心率的提高具有更好的疗效。

【关键词】 参仙升脉口服液; 心动过缓; 中成药

【中图分类号】 R541.7

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.03.050

Research progress in Shenxian Shengmai oral liquid in treating bradycardia

ZHANG Nian-Qiang¹, GU Xiang^{2*}, CAI Min-Yi²

(¹Department of Clinical Medicine, Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225009, Jiangsu Province, China;

²Department of Cardiology, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China)

【Abstract】 Shenxian Shengmai (SXSM) oral liquid is a Chinese patent medicine with proven curative efficacy and safety. Evidence from modern pharmacological studies with various animals and cells show that SXSM can accelerate the heart rate and improve the clinical symptoms of patients with bradycardia by increasing the concentration of cyclic adenosine monophosphate in cells, promoting the opening of calcium channels, improving the degree of pathological damage, delaying fibrosis of sinus node in patients with sick sinus syndrome, increasing I_f current and regulating gene expression. A large number of clinical studies have shown that SXSM has a better efficacy on heart rate improvement than other traditional Chinese patent medicines and western medicines that increase heart rate.

【Key words】 Shenxian Shengmai oral liquid; bradycardia; Chinese patent medicine

This work was supported by Major Special Projects of Jiangsu Province (BL2013022).

Corresponding author: GU Xiang, E-mail: guxiang@yzu.edu.cn

缓慢性心律失常是心脏病学中常见的疾病, 到目前为止, 现代医学尚无安全有效的治疗方法。2019年美国相关指南发布了对于心动过缓的治疗方案^[1], 包括窦房结功能障碍、房室传导阻滞和束支传导阻滞所致的心动过缓, 以上三类疾病长期治疗方案主要以器械起搏为主, 药物治疗方案较局限。西药治疗症状性心动过缓, 可引起多种副作用, 不宜长期使用^[2]。手术治疗如心脏起搏器植入, 存在价格高, 众多患者心理不接受, 老龄或心肺功能差的患者手术具有一定的风险及并发症多见(常见并发症有气胸、导线移位、血肿, 严重者可致心脏穿孔)等问题^[3]。中医治疗心律失常的历史最早可追溯到中国汉朝, 张仲景首先对这种症状进行了治疗^[4]。

近年来, 中药在治疗冠心病和心律失常等心脏疾病上发挥了越来越重要的作用, 且疗效得到了肯定^[5,6]。众多研究表明, 参仙升脉(Shenxian Shengmai, SXSM)口服液对缓慢性心律失常具有显著治疗功效并且具有一定的安全性。本文总结了近年来 SXSM 口服液治疗心动过缓的机制研究进展和临床应用, 并提出目前药物研究的不足和改进策略。

1 SXSM 口服液治疗缓慢性心律失常的药理学机制研究

1.1 显著降低病态窦房结综合征大鼠窦房结组织的病理性破坏程度
病态窦房结综合征是一种因窦房结冲动形成异

收稿日期: 2020-06-13; 接受日期: 2020-09-10

基金项目: 江苏省科技厅重大临床专项(BL2013022)

通信作者: 顾翔, E-mail: guxiang@yzu.edu.cn

常或传导障碍而引起的各种心律失常和临床症状的综合征。主要表现为窦房结自律细胞及传导细胞功能减退,纤维组织增加,脂肪组织浸润和钙化。李傲等^[7]观察大鼠窦房结的病理切片发现,人工形成的病态窦房结综合征大鼠的窦房结细胞肿胀,细胞裂隙增宽,细胞核深染。与病窦综合征组相比,SXSM口服液治疗组窦房结细胞肿胀程度减轻,细胞间裂隙有所恢复,细胞核染色变浅,病理改变程度明显改善,大鼠心率显著提高。因此得出结论:SXSM口服液可通过降低病态窦房结综合征大鼠窦房结组织的病理性破坏程度,改善窦房结细胞的功能,显著提高心率。

1.2 通过延缓窦房结细胞纤维化过程提高心率

起搏细胞纤维化导致窦房结功能减弱是老年性心动过缓的原因之一^[8]。转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)是迄今最为确定的与组织纤维化有密切关系的细胞因子^[9],TGF- β 1是促进纤维化的生长因子,Smads通路是其下游蛋白。王一钧等^[10]通过对实验组(每日灌胃 SMSM 2ml, 30 d)和对照组大鼠窦房结病理切片的纤维化程度对比研究,并通过蛋白质印迹检测 TGF- β 1、Smad2、Smad3、Smad7蛋白的表达,发现 SXSM 能降低增龄性大鼠 TGF- β 1、Smad2、Smad3 表达水平,提高 Smad7 表达水平,从而延缓窦房结纤维化进程。

1.3 通过提高窦房结细胞内环磷酸腺苷浓度提高窦房结自律性

β 1AR-Gs-AC-cAMP-PKA 信号通路主要过程为交感神经节后纤维末梢释放去甲肾上腺素,与心肌细胞膜上的去甲肾上腺素能 β 1 受体结合,激活 Gs 蛋白、腺苷酸环化酶 (adenylate cyclase, AC),使细胞内环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 浓度增加,激活蛋白激酶 A,激活细胞膜上的 L 型钙通道和 I_f 通道,从而加速钙钟和膜钟,增快心肌细胞 4 期自动去极化速度,起到加快心率的作用。刘越等^[11]研究发现,经 SXSM 干预后,大鼠 cAMP 升高,环磷鸟嘌呤核苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 降低, cAMP/cGMP 升高,由此推断, SXSM 通过提高窦房结细胞内 cAMP 浓度,延续 β 1AR-Gs-AC-cAMP-PKA 的后续过程,提升大鼠心率。

1.4 通过提高 I_f 电流提高心率

心肌细胞的自律性受自律细胞的调控,自律细胞的自律性和 4 期自动去极化有关。关于自动去极化的机制,可以用心肌细胞膜上的起搏 I_f 通道来解释。 I_f 通道由超极化激活的环核苷酸门控的阳离子通道家族 (hyperpolarization-activated cyclic-nucleotide-gated cation channel, HCN) 组成,主要包括 HCN1、

HCN2、HCN3 和 HCN4, HCN1、HCN2 和 HCN4 在心脏表达丰富,其中 HCN4 占主要作用^[12]。在心肌自律细胞中, I_f 电流对心肌自律性起重要作用, I_f 电流增加,自律细胞自动去极化速度越快,自律性越强。姚茜等^[13]运用全自动膜片钳方法记录 SXSM 对 I_f 电流的影响, 10 ml/L 的 SXSM 能够使 HCN4 编码的 I_f 电流增加至 (126.55 $\pm$ 35.65)%,与空白组比较差异有统计学意义。因此可推断 SXSM 对 HCN4 编码的 I_f 电流有明显提升作用,从而提高心率。

1.5 通过调节基因表达治疗心动过缓

国外一项研究试图从基因表达谱和蛋白质组学方面研究 SXSM 治疗心动过缓的基因层面机制^[14]。此研究对兔子实施 SXSM 治疗,并分离和定量各组治疗前后发生改变的心房总 RNA 和心室蛋白。蛋白质组学分析表明, SXSM 主要通过以下几个基因层面发挥提高心率的作用。(1)通过降低编码烟碱型乙酰胆碱受体 (CHRNA2) 和增加编码乙酰胆碱酯酶 (ACE-1) 表达来抑制心脏副交感神经传递,起到正性频率、正性传导、正性肌力的作用;(2)通过上调 ATP2A1 (编码钙 ATP 酶) 和 FKBP1B [编码 FK506 结合蛋白 12.6, 其与心肌内质网上的钙离子通道-兰尼碱受体 2 (RyR2) 结合,维持钙通道正常的关闭状态,从而控制细胞内钙离子的释放和心肌的收缩],促进储存钙离子的释放,发挥着与交感神经刺激类似的作用,直接导致心率增加;(3) SXSM 通过增强三羧酸循环和氧化呼吸链增加了心室肌细胞 ATP 的供应,改善心室肌细胞的能量补充。

2 SXSM 明显提升心动过缓患者心率

通过实验对比,国内多项研究发现, SXSM 较其他中药有更好的疗效^[15,16]。胡海殷等^[17]采用网状 Meta 分析方法比较中成药治疗缓慢性心律失常的有效性和安全性。结果显示: SXSM、参松养心胶囊、心宝丸、宁心宝胶囊联合常规治疗的临床疗效均优于单纯常规治疗,且差异有统计学意义。中成药疗效排序依次为: SXSM>参松养心胶囊>心宝丸>宁心宝胶囊。治疗心动过缓的西药主要包括阿托品、氨茶碱、异丙肾上腺素、 β 受体激动剂等。这些药物治疗心动过缓的特异性差且副作用多,安全性不理想。需要注意的是,当心动过缓是由于心肌细胞或自律性细胞的缺氧所致,以上药物短时间内对心率会有所提升,但心率的提升会增加心肌细胞氧气的消耗,可能会加重心肌损伤从而加速心脏骤停的进展^[18]。通过对众多临床试验的荟萃分析, SXSM 与阿托品、茶碱等药物相比,在提高心率和改善患者症状方面

有效率更高^[19,20]。在显著提高心率的同时,SXSM不良反应更少(主要不良反应为口干、上腹部不适、烦躁、便秘),经对症处理后症状消失,未发生严重不良反应^[21-23]。

3 SXSM 对起搏器植入患者具有一定效益

对于病情危重的心动过缓,如反复发作黑朦晕厥、长程窦性停搏的患者,这类患者随时面临生命危险,临床应以起搏器植入为首选,其改善患者预后与降低病死率的效果已被广泛认可^[24]。植入式心脏起搏器的起搏心律与人类自身正常生理性起搏存在差异,长期使用对心功能有一定损伤,标准起搏器治疗最常见的长期并发症是由左心室收缩功能障碍引起的起搏器相关性慢性心力衰竭^[25]。目前,针对起搏器植入术后的器械维护是学术界研究重点,通过调节起搏器参数、降低起搏次数、加强患者自体心律调控,可达到恢复心功能、降低起搏器电池电量消耗、延长其使用寿命的功效。SXSM 通过显著提高起搏器植入患者的心率降低起搏器起搏的次数,可达到延长起搏器寿命的功效。影响起搏器使用周期的因素有很多,如心室起搏频率、基础心率、电池容量、起搏电压、阻抗、阈值、脉宽和感知电流等。SXSM 通过优化以上起搏参数,改善起搏器植入患者的生活质量^[26]。有研究指出,SXSM 口服液本身具有改善心功能作用,能一定程度上提高心力衰竭患者射血分数,改善心功能^[27,28]。

4 小结与展望

SXSM 改善缓慢性心律失常患者症状主要通过提高心率来完成,且疗效优于其他中成药和西药。并且,有研究表明 SXSM 具有改善心功能的功效,其可能的机制在于提高心肌收缩力、增加冠状动脉血流量及扩张外周血管。对于起搏器植入患者,术后使用 SXSM,能延长起搏器寿命、优化起搏器参数并改善患者的心功能。SXSM 的研究和临床应用仍有诸多局限性和不足之处,主要表现在以下方面。(1) SXSM 药理学研究尚不明确,大多分子生物学层面的研究使用大鼠和兔子进行,且样本例数不足。中药成分复杂,其机制难以完全掌握,因此,仍需要大量实验和研究来证实和补充;(2) 临床推广有阻力,这是由于西医对中药认知不足、应用较少,也与生产力与价格的影响有关。对于大多数缓慢性心律失常患者,SXSM 能显著改善胸闷乏力、黑朦症状。对于症状未达到起搏器植入指征及起搏器术后合并或不合并心功能不全的缓慢性心律失常患者,均可

使用 SXSM 改善症状。同时,对于抵触并拒绝植入外来器械的患者,SXSM 无论在生理和心理上,都对患者病情有显著改善。

【参考文献】

- [1] Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, *et al.* 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *Circulation*, 2019, 140(8): e382-e482. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000628.
- [2] 韩丹. 基于温补心肾、活血化痰治疗缓慢性心律失常的临床研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2016:1-38.
Han D. A clinical study on the treatment of chronic arrhythmia based on warming the heart and kidney, promoting blood circulation and removing blood stasis[D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2016: 1-38.
- [3] Paton MF, Gierula J, Jamil HA, *et al.* Optimising pacemaker therapy and medical therapy in pacemaker patients for heart failure: protocol for the OPT-PACE randomised controlled trial[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(7): e028613. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-028613.
- [4] Liu S, Tian GH, Chen J, *et al.* Traditional Chinese medicine for bradyarrhythmia: evidence and potential mechanisms[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 324-339. DOI: 10.3389/fphar.2018.00324.
- [5] Lu L, Sun XD, Chen C, *et al.* Shexiang Baoxin pill, derived from the traditional Chinese medicine, provides protective roles against cardiovascular diseases[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1161-1171. DOI: 10.3389/fphar.2018.01161.
- [6] Yang X, He T, Han S, *et al.* The role of traditional Chinese medicine in the regulation of oxidative stress in treating coronary heart disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 3231424. DOI: 10.1155/2019/3231424.
- [7] 李傲, 陈克研, 侯平. 钙离子通道在参仙升脉口服液改善老龄大鼠窦房结功能障碍中的表达变化[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(3): 744-747. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2018.03.060.
Li A, Chen KY, Hou P. Effect of Shenxian Shengmai oral liquid on improving sinus node dysfunction in aged rats[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2018, 36(3): 744-747. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2018.03.060.
- [8] Csepe TA, Kalyanasundaram A, Hansen BJ, *et al.* Fibrosis: a structural modulator of sinoatrial node physiology and dysfunction[J]. *Front Physiol*, 2015, 6: 37-45. DOI: 10.3389/fphys.2015.00037.
- [9] Zeglinski MR, Hnatowich M, Jassal DS, *et al.* SnoN as a novel negative regulator of TGF- β /Smad signaling: a target for tailoring organ fibrosis[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 308(2): H75-82. DOI: 10.1152/ajpheart.00453.2014.
- [10] 王一钧, 陈克研, 侯平. TGF- β 1/Smad 通路通过参仙升脉口服液改善增龄性大鼠窦房结纤维化的表达变化[J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(3): 637-640. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2018.03.057.
Wang YJ, Chen KY, Hou P. Effect of TGF- β 1/Smad pathway on improving expression of sinus node fibrosis in senile rats induced by Shenxian Shengmai oral liquid[J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2018, 45(3): 637-640. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2018.03.057.

- [11] 刘越,刘宁,李蒙,等.参仙升脉口服液调控心率作用机制的研究[J].临床心电学杂志,2017,26(1):23-26. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0272.2017.01.010.
Liu Y, Liu N, Li M, *et al.* Study on the mechanism of Shenxian Shengmai oral liquid in regulating heart rate[J]. J Clin Electrocardiol, 2017, 26(1): 23-26. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0272.2017.01.010.
- [12] Li, AR. Gene- and cell-based bio-artificial pacemaker; what basic and translational lessons have we learned? [J]. Gene Ther, 2012, 19(6): 588-595. DOI: 10.1038/gt.2012.33.
- [13] 姚茜,杜群群,王泰一,等.以HCN4为靶向的参仙升脉口服液治疗窦性心动过缓机制探究[J].中南药学,2017,15(3):264-267. DOI:10.7539/j.issn.1672-2981.2017.03.002.
Yao X, Du QQ, Wang TY, *et al.* HCN4-targeted mechanisms of Shenxian Shengmai oral liquid for sinus bradyarrhythmia[J]. Centr South Pharm, 2017, 15(3): 264-267. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2017.03.002.
- [14] Liu ZY, Huang J, Liu NN, *et al.* Molecular mechanisms of increased heart rate in Shenxian shengmai-treated bradycardia rabbits[J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(2): 179-186. DOI: 10.4103/0366-6999.197999.
- [15] 张红艳,刘磊,栾丽娟.参仙升脉口服液与环磷腺苷葡胺联合宁心宝治疗心动过缓的临床疗效观察[J].中华心脏与心律电子杂志,2016,4(2):110-111. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-6568.2016.02.017.
Zhang HY, Liu L, Luan LJ. Shenxian Shengmai oral liquid and adenosine cyclophosphamide combined with Ning Xinbao in treating bradycardia[J]. Chin J Heart Heart Rhythm (Electron Ed), 2016, 4(2): 110-111. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-6568.2016.02.017.
- [16] 董春花,马效钢.参仙升脉口服液治疗缓慢型心律失常的疗效观察[J].中西医结合心血管病电子杂志,2015,3(16):53,55. DOI:10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2015.16.035.
Dong CH, Ma XG. Observation of curative effect of Shenxian Shengmai oral liquid on bradyarrhythmia[J]. Cardiovasc Dis J Integr Tradit Chin West Med(Electron), 2015, 3(16): 53, 55. DOI: 10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2015.16.035.
- [17] 胡海殷,季昭臣,于丹丹,等.中成药治疗慢性心律失常临床随机对照试验的网状 Meta 分析[J].中国中药杂志,2020,45(5):1149-1158. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20190802.501.
Hu HY, Ji ZC, Yu DD, *et al.* Network meta-analysis of randomized controlled trials of Chinese patent medicine for bradyarrhythmia[J]. China J Chin Mater Med, 2020, 45(5): 1149-1158. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20190802.501.
- [18] Tyson EM, El-Boghdady K, Bareisene D. Retained Murphy's eye remnant: a report of two cases[J]. Anaesthesia, 2019, 74(11): 1481-1482. DOI: 10.1111/anae.14829.
- [19] 刘洪军.参仙升脉口服液治疗慢性心律失常疗效观察[J].中国中医急症,2017,26(3):530-531. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.03.051.
Liu HJ. Observation of curative effect of Shenxian Shengmai oral liquid on bradyarrhythmia[J]. Chin J Emerg Med, 2017, 26(3): 530-531. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.03.051.
- [20] 高占义,魏月娟,吴林林.参仙升脉口服液治疗老年缓慢心律失常疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2015,24(36):4079-4080. DOI:10.3969/j.issn.1008-8849.2015.36.034.
Gao ZY, Wei YJ, Wu LL. Observation of the curative effect of Shenxian Shengmai oral liquid on elderly patients with slow arrhythmia[J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2015, 24(36): 4079-4080. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2015.36.034.
- [21] 何蕾.参仙升脉口服液治疗病态窦房结综合征的疗效及安全性分析[J].医药前沿,2016,6(35):337-338. DOI:10.3969/j.issn.2095-1752.2016.35.299.
He L. The efficacy and safety of Shenxian Shengmai oral liquid in the treatment of sick sinus syndrome[J]. Front Med, 2016, 6(35): 337-338. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1752.2016.35.299.
- [22] 胡正波,卢海波,朱龙社,等.参仙升脉口服液治疗慢性心律失常疗效与安全性的 Meta 分析[J].中国药房,2015,26(21):2953-2955. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.21.27.
Hu ZB, Lu HB, Zhu LS, *et al.* Meta-analysis of the efficacy and safety of Shenxian Shengmai oral liquid in the treatment of slow arrhythmia[J]. China Pharm, 2015, 26(21): 2953-2955. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.21.27.
- [23] 郭雪娅,魏涛涛,张贵斌,等.参仙升脉口服液治疗慢性心律失常有效性和安全性的 Meta 分析[J].临床心血管病杂志,2016,32(3):228-233. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2016.03.005.
Guo XY, Wei TT, Zhang GB, *et al.* Shenxianshengmai oral liquid for slow arrhythmia: a meta analysis and systematic review[J]. J Clin Cardiol, 2016, 32(3): 228-233. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2016.03.005.
- [24] Steffen MM, Osborn JS, Cutler MJ. Cardiac implantable electronic device therapy: permanent pacemakers, implantable cardioverter defibrillators, and cardiac resynchronization devices[J]. Med Clin North Am, 2019, 103(5): 931-943. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.04.005.
- [25] Paton MF, Gierula J, Jamil HA, *et al.* Optimising pacemaker therapy and medical therapy in pacemaker patients for heart failure: protocol for the OPT-PACE randomised controlled trial [J]. BMJ Open, 2019, 9(7):e028613. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-028613.
- [26] 张斌.参仙升脉口服液对起搏患者起搏器寿命及工作安全性影响研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2016:1-30.
Zhang B. Study on the effect of Shenxian Shengmai oral liquid on pacemaker life and work safety [D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2016: 1-30.
- [27] 刘桂勇,潘迪光,蒋靖波,等.参仙升脉口服液联合人工心脏起搏器对慢性心律失常患者生活质量影响等效性随机平行对照研究[J].临床和实验医学杂志,2016,15(20):2016-2018. DOI:10.3969/j.issn.1671-4695.2016.20.017.
Liu GY, Pan DG, Jiang JB, *et al.* Equivalence randomized controlled study of Shen Xian liter artificial cardiac pacemaker pulse and impact on quality of life in patients with arrhythmia[J]. J Clin Exp Med, 2016, 15(20): 2016-2018. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2016.20.017.
- [28] 徐新松,庞莉,郭鹏飞.参仙升脉口服液治疗老年慢性心力衰竭并缓慢心律失常的临床研究[J].陕西中医药大学学报,2017,40(5):38-40,59. DOI: 10.13424/j.cnki.jsctcm.2017.05.014.
Xu XS, Pang L, Guo PF. Clinical study on Shenxian Shengmai oral liquid in treating elderly patients with chronic heart failure and bradyarrhythmia[J]. J Shaanxi Univ Tradit Chin Med, 2017, 40(5): 38-40, 59. DOI: 10.13424/j.cnki.jsctcm.2017.05.014.