

肥胖与雌激素的相互关系及其对子宫的作用研究

张媛媛,张日华,薛 一,刘梦兰,黄 琼,刘 云*

(南京医科大学第一附属医院老年医学科,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨肥胖与雌激素的相互关系及对子宫的影响。方法:将 48 只 SD 大鼠随机分为 6 组:普通饮食组(A 组)、高脂饮食组(B 组)、去势后普通饮食组(C 组)、去势后高脂饮食组(D 组)、去势后雌激素替代普通饮食组(E 组)、去势后雌激素替代高脂饮食组(F 组)。每周检测体重,饲养 14 周后,进行腹腔注射葡萄糖耐量试验(IPGTT 实验);16 周后处死实验大鼠,取血清测量生化指标并比较各组大鼠的子宫直观表象及组织学改变。结果:缺乏雌激素会导致实验大鼠体重及内脏脂肪含量的增加。甘油三酯(TG)、血糖(GLU)、尿酸(UA)水平与雌激素水平负相关,TG 水平与肥胖正相关,但各组指标差异不显著。雌激素缺乏与胰岛素抵抗有关,雌激素替代能够增加胰岛素敏感性并降低血糖。雌激素撤退会导致子宫萎缩,而给予替代雌激素后能明显促进子宫的生长发育。雌激素、肥胖与子宫内膜的增殖均为正相关关系。结论:雌激素与肥胖密切相关,两者均与子宫的生长发育和子宫内膜的增殖正相关。

[关键词] 肥胖;雌激素;子宫

[中图分类号] R723.14

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-4368(2013)08-1060-06

doi:10.7655/NYDXBNS20130807

The relationship of obesity and estrogen and their impact on uterus

Zhang Yuanyuan, Zhang Rihua, Xue Yi, Liu Menglan, Huang Qiong, Liu Yun*

(Department of Geratology, the First Affiliated Hospital, NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the relationship between obesity and estrogen and their impact on uterus. **Methods:** Totally 48 rats were randomly divided into the following six groups: normal diet group (A), the high-fat diet group (B), uterectomy and normal diet group (C), uterectomy and high-fat diet group (D), estrogen supplement and normal diet group (E), estrogen supplement and high-fat diet group (F). The weight of the SD rats was tested weekly. The IPGTT experiment were taken after 14 weeks, and the experiment rats were executed after 16 weeks. The biochemical indicators were measured and the appearance of the uterus and the histological changes of different groups of the rats were compared. **Results:** Lack of estrogen increased the body weight and visceral fat content. TG, GLU, UA levels were negatively correlated with the estrogen level, while TG level was positively correlated with obesity. But there was no significant differences among these groups. The deficiency of estrogen was associated with the insulin resistance, and the replacement of estrogen elevated insulin sensitivity and reduced blood glucose. The absence of estrogen led to atrophy of uterus, and estrogen supplement significantly promoted the growth and development of uterus. Estrogen and obesity are both positively correlated with endometrial proliferation. **Conclusion:** Estrogen is closely correlated with obesity, and they both positively related to the growth and development of uterus and endometrial proliferation.

[Key words] obesity; estrogen; uterus

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(8): 1060-1065]

[基金项目] 国家自然科学基金资助(81070684);江苏省科技支撑项目(BE2011802);上海市糖尿病重点实验室开放课题资助(SHKLD-KF-1105);南京医科大学第一附属医院创新团队工程

*通信作者(Corresponding author), E-mail: liuyun@njmu.edu.cn

随着饮食结构及生活方式的改变,肥胖已逐渐成为不容忽视的全球性问题。在过去的二三十年里,肥胖的患病率在发达工业化国家中显著上升,在较贫穷的发展中国家中同样呈现上升的趋势^[1]。据报道肥胖影响着 25% 的美国成年女性并且患病率仍在继续上升^[2]。肥胖与遗传、饮食、运动及内分泌激

素等多种原因有关,对于女性而言绝经后雌激素水平下降是更年期肥胖的重要原因。雌激素能直接作用于脂肪组织发挥作用,男性和绝经后女性比年轻女性有着更大的肥胖风险^[3]。但相关研究表明肥胖对性激素的分泌和代谢也有着极大的影响^[3],尽管其作用机制仍不明确,有研究表明排除年龄、种族、吸烟等相关因素后,肥胖是影响中年妇女荷尔蒙代谢的一个重要因素^[4]。除肥胖外,雌激素对子宫的影响也有报道,认为雌激素是子宫内膜癌的主要危险因素^[5]。同样近年来也有不少研究表明肥胖也是子宫内膜癌的主要危险因素^[2]。但它们的具体作用机制并不清楚。本实验通过建立肥胖、雌激素相关的 SD 大鼠模型,研究肥胖与雌激素之间的相互关系及它们对子宫的直接影响。

1 材料与方 法

1.1 材 料

清洁级健康雌性 SD 大鼠(体重 120~150 g,南京医科大学实验动物中心)。

雌激素(雌二醇,南京医科大学第一附属医院)。高脂饲料:蛋白质占 20%,碳水化合物 35%,脂肪 45%(New Brunswick 饮食研究所,加拿大);正常饲料:蛋白质占 20%,碳水化合物 70%,脂肪 10%(南京医科大学实验动物中心)。

1.2 方 法

1.2.1 动物分组

48 只清洁级健康雌性 6 周龄 SD 大鼠(体重 120~150 g),适应性饲养 1 周后,随机分为 6 组(每组 8 只):正常组(A 组)、肥胖组(B 组)、去势后普食组(C 组)、去势后高脂组(D 组)、去势后雌激素替代普食组(E 组)、去势后雌激素替代高脂组(F 组)。

1.2.2 动物模型的建立

分别对 C、D、E、F 组大鼠行麻醉后双侧卵巢切除手术。手术后 2 周(手术大鼠体内雌激素完全消失)后,开始给予 E、F 组大鼠每周 2 次雌二醇(0.2 mg/kg 体重)颈部皮下注射。并且 A、C、E 组大鼠以普通饮食喂养,B、D、F 组大鼠以高脂饮食喂养,每周测量 1 次体重,持续 16 周。

1.2.3 代谢相关指标检测

大鼠禁食 12 h 以上,戊巴比妥(100 mg/kg 体重)麻醉后经皮穿刺心脏取血静置片刻,以 4℃、3 000 r/m 离心 15 min 取上清,采用日本 Olympus 全自动生化分析仪进行血清总胆固醇(TC)、血清甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密

度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血糖(GLU)、尿酸(UA)、肝肾功能等生化指标的测定。

1.2.4 葡萄糖耐量实验和胰岛素释放实验

经过 14 周后,大鼠禁食 12 h 以上进行糖耐量和胰岛素释放实验(IPGTT 实验)。于大鼠腹腔内注射 50%葡萄糖溶液(2 g/kg 体重),分别在注射后 0、15、30、60、120 min 取鼠尾血通过血糖仪检测大鼠的血糖值并同时眼球取静脉血采用放免法检测血清胰岛素水平。

1.2.5 子宫的直观表象

IPGTT 实验后,以颈椎脱臼法处死大鼠,迅速剖腹取出子宫,生理盐水冲洗后分装在 1.5 ml 的 EP 管中并立即置于液氮中冷冻,-80℃冰箱中保存。子宫取出时用 PBS 溶液冲洗干净并剔除周围脂肪及结缔组织,拍照称重观察各组大鼠子宫直观表象及子宫重量。

1.2.6 子宫的组织学分析

选取不同组大鼠子宫置于 10%福尔马林溶液中固定 1 周,横断取材并常规石蜡制片,HE 染色,在显微镜下观察子宫组织学变化。

1.3 统计学方法

应用 Excel2003、SPSS17.0 统计软件,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间均数比较采用单因素方差分析,并将原始数据输入 Excel 软件进行作图分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

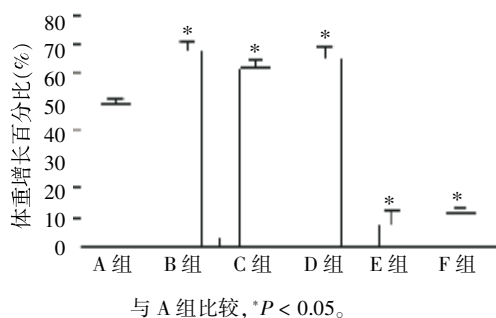
2 结 果

2.1 高脂饮食、雌激素对 SD 大鼠体重及内脏脂肪重量的影响

双侧卵巢摘除术后两周,在给予雌激素及高脂饮食喂养前,称量所有大鼠的体重作为原始体重,每周称量体重,(最后一次体重-原始体重)/原始体重×100%,作为各组大鼠体重增长的百分比。高脂饮食(B、D、F)组体重增长百分比均分别超过给予普通饮食的 A、C、E 组,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。同为普食时,去势组体重增长百分比均超过正常组,雌激素替代组体重增长百分比明显低于去势组和正常组($P < 0.05$)。这从正反两方面说明:雌激素缺乏与体重增长有关,雌激素替代与体重减轻有关,即雌激素与肥胖负相关(图 1)。

同样,各组 SD 大鼠内脏脂肪重量的比较与体重比较的结论相似,高脂饮食的 B、D、F 组均分别超过给予普通饮食的 A、C、E 组($P < 0.05$);给予同样的饮食时,去势组超过正常组,雌激素替代组又显著

低于去势组和正常组。雌激素与内脏脂肪的重量也呈负相关(图2)。

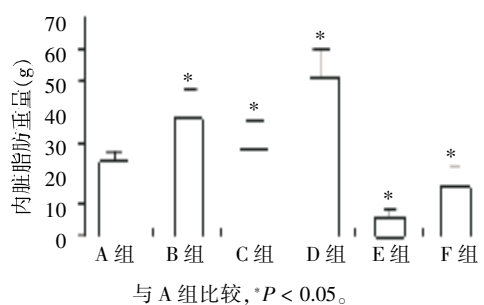


与A组比较, *P < 0.05。
图1 6组大鼠体重增长百分比

Figure 1 The weight increasing percentage of the rats in the six groups

2.2 高脂饮食、雌激素对生化指标的影响

普通饮食时, TG、TC 和 UA 水平去势组高于正



与A组比较, *P < 0.05。
图2 6组大鼠内脏脂肪重量

Figure 2 The weight of edible viscera fat of the rats in six groups

常组, 雌激素替代组低于去势组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$); TG 水平高脂饮食组(B、D、F)均分别高于普通饮食组(A、C、E), 但差异并不显著($P > 0.05$, 表1)。

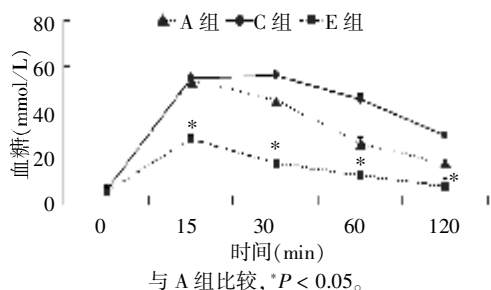
表1 6组大鼠平均生化指标水平

Table 1 The average level of the biochemistry index of the rats in six groups (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

平均值	A组	B组	C组	D组	E组	F组
TC	2.16 ± 0.27	2.23 ± 0.41	2.74 ± 0.84	2.29 ± 0.30	2.64 ± 0.68	2.23 ± 0.42
TG	0.67 ± 0.22	1.41 ± 0.90	0.93 ± 0.43	1.11 ± 0.58	0.54 ± 0.34	0.92 ± 0.43
GLU	14.61 ± 4.94	14.42 ± 5.25	13.67 ± 3.90	13.97 ± 5.25	10.34 ± 3.26	17.01 ± 7.07
UA	44.86 ± 7.94	89.51 ± 56.86	125.88 ± 108.40	69.97 ± 30.01	41.53 ± 25.98	61.45 ± 12.99

2.3 肥胖、雌激素对糖耐量及胰岛素敏感性的影响

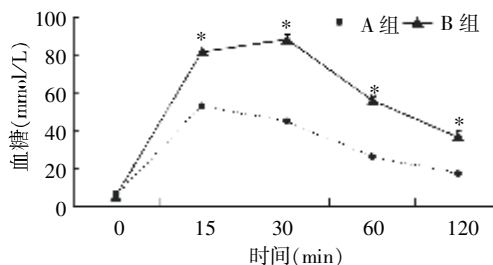
根据 IPGTT 实验结果分析血糖走势发现给予普通饮食的 A、C、E 组中, 去势组较正常组血糖高峰推迟, 且后 4 个时间点的血糖水平均明显高于正常组; 雌激素替代组各时段血糖水平均明显低于正常组及去势组($P < 0.05$, 图3)。而雌激素水平正常组(A、B)中高脂饮食组血糖高峰延迟且各时段血糖水平都显著高于普食组($P < 0.05$, 图4)。



与A组比较, *P < 0.05。
图3 腹腔注射葡萄糖对A、C、E组大鼠血糖水平的影响

Figure 3 The effect of IPGTT to serum glucose of the rats in A, C and E group

同样普通饮食组(C、E)中, 雌激素替代组较去势组胰岛素释放高峰延迟且各时段胰岛素水平均



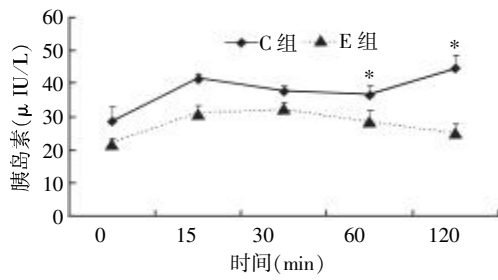
与A组比较, *P < 0.05。
图4 腹腔注射葡萄糖对A、B组大鼠血糖水平的影响

Figure 4 The effect of IPGTT to serum glucose of the rats in A and B group

减低($P < 0.05$, 图5)。而雌激素水平正常组(A、B)中高脂饮食组前4个时间点胰岛素水平低于普通饮食组, 但差异不显著($P > 0.05$, 图6)。

2.4 肥胖、雌激素导致子宫直观表象的差别

每组任取1只大鼠的子宫, 按A~F组顺序排列后拍照, 可以非常直观地看出, 无论是普食还是高脂饮食, 去势组子宫明显比正常组纤细, 而雌激素替代组比前2组均粗壮(图7)。各组大鼠的一侧子宫重量分别为: A组0.144 g, B组0.329 g, C组0.024 g, D组0.032 g, E组0.261 g, F组0.413 g。从上述数字可



与 E 组比较, * $P < 0.05$ 。

图 5 腹腔注射葡萄糖对 C、E 组大鼠胰岛素释放的影响

Figure 5 The effect of IPGTT to insulin releasing of the rats in C and E group

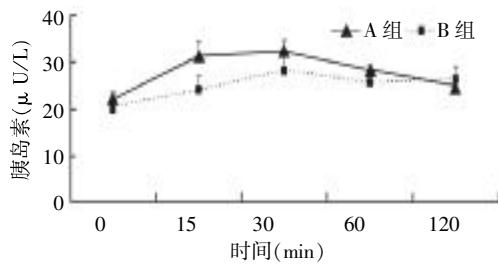
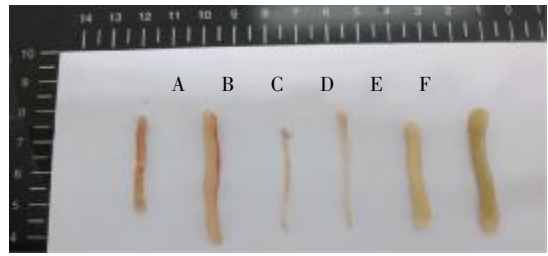


图 6 腹腔注射葡萄糖对 A、B 组大鼠胰岛素释放的影响

Figure 6 The effect of IPGTT to insulin releasing of the rats in A and B group

以看出,相同的饮食条件下去势组大鼠一侧子宫重量大幅度减轻,予以雌激素替代后重量又显著升高甚至高于正常组。而无论是正常组、去势组还是雌

激素替代组,高脂饮食组即肥胖组大鼠子宫重量均高于普食组。



A:A 组;B:B 组;C:C 组;D:D 组;E:E 组;F:F 组。

图 7 6 组大鼠一侧子宫的直观表象

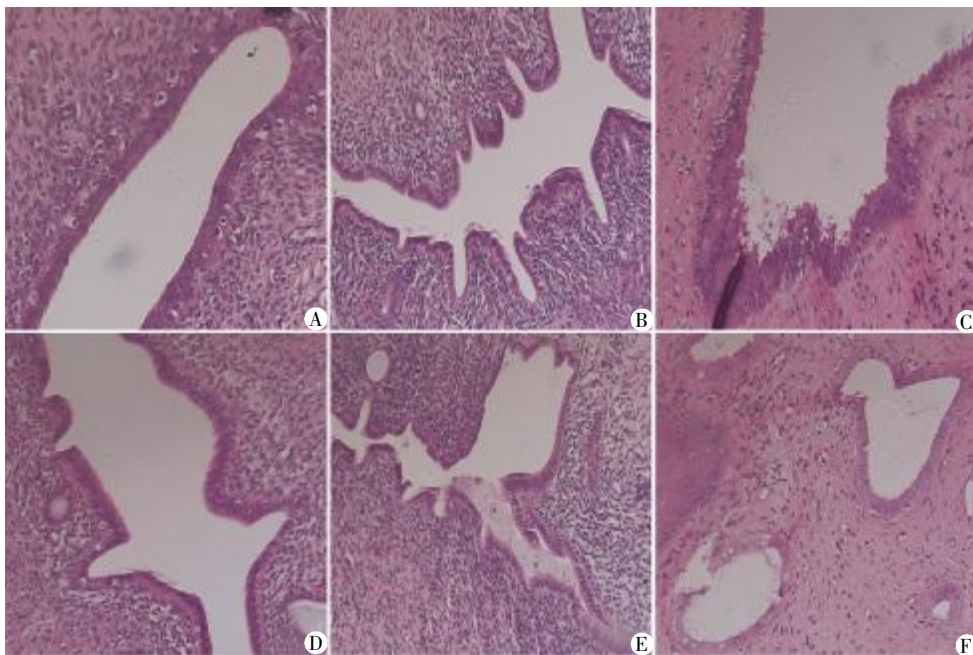
Figure 7 The direct viewing of half uterus of the rats in six groups

2.5 肥胖、雌激素对子宫组织形态学的影响

各组大鼠子宫 HE 染色切片可以看出,去势后子宫内膜变薄,内膜柱状上皮细胞明显萎缩变小,雌激素替代后子宫内膜增厚明显,内膜上皮细胞又显著肥大且变为多层;而相同雌激素水平下肥胖组与对照组相比子宫内膜上皮细胞也有肥大及增生的趋势(图 8)。

3 讨论

目前全球已有超过 3 亿的肥胖人口,而在美国 30%的人口被视为肥胖,60%的人口被视为超重^[6],肥胖问题已越来越引起人们的关注。肥胖不仅影



A:A 组;B:B 组;C:C 组;D:D 组;E:E 组;F:F 组。

图 8 6 组大鼠子宫内膜形态学改变(HE, ×200)

Figure 8 The morph change of endometrium of the rats in six groups(HE, ×200)

响形体美观和给生活带来不便,更会带来一系列的健康危害。肥胖的人群患2型糖尿病、高血压、冠心病及中风等一系列代谢相关疾病的风险比正常人更大^[1,6-8],同时肥胖还被认为与一些慢性病如子宫内膜癌^[5]、乳腺癌^[7,9]和前列腺癌^[7]等紧密相关。肥胖是由能量摄入和支出不平衡导致的,是基因、行为和环境等多种因素经过复杂的相互作用而引起^[1,10],在过去的一个世纪人们一直在努力试图证明一些关键激素能够影响体重,对女性而言,雌激素应该对体重的稳定起着调节作用^[6]。女性在绝经期雌激素会有大幅度的下降,这种雌激素的不足会导致发热、情绪波动等表现以及一系列慢性症状如心血管病变、肥胖、2型糖尿病、代谢综合征和阿尔兹海默症等,雌激素替代治疗能够明显改善这些症状^[11]。其他一些研究也证明雌激素替代治疗能够减轻体重增加,并阻止脂肪向腹腔的重新分配^[11-13]。

在本研究中,在予以相同的饮食条件下比较,去势组大鼠较正常组大鼠体重和内脏脂肪含量均有显著升高($P < 0.05$),去势大鼠在给予雌激素替代后无论体重还是内脏脂肪含量都发生大幅度下降甚至低于正常组($P < 0.05$)。这说明肥胖和雌激素的缺乏是密切相关的,而雌激素的替代治疗也确实能够改善体重上升和脂肪重新分配到腹腔。还有研究表明肥胖和胰岛素抵抗有关^[14],根据IPGTT实验结果显示,肥胖大鼠与正常大鼠相比腹腔注射葡萄糖后胰岛素释放高峰延迟且水平降低,血糖上升高峰同样延迟但血糖水平明显升高,实验结果支持文献观点。

相关研究也已证明雌激素对肥胖和子宫有影响,Saunier等^[11]的研究认为雌激素对脂肪组织及子宫等都有激动作用。另一项研究认为雌激素调节的基因PHB对子宫的发育及其成熟的功能起到关键作用^[15]。Babischkin等^[16]研究表明雌激素刺激子宫内膜分泌在子宫内膜血管重塑早期促血管平滑肌细胞迁徙的因子。Bryzgalova等^[17]通过大鼠的高脂饮食及给予雌激素造模实验证明雌激素有抗糖尿病和减轻体重的作用并研究了它的作用机制。但目前关于肥胖与雌激素的关系这一系列实验或研究都只是单向研究雌激素对肥胖的影响或肥胖对雌激素的影响,而本实验同时纳入肥胖、雌激素缺失及雌激素替代这3种因素,研究肥胖与雌激素之间的相互作用。大鼠IPGTT实验结果显示雌激素缺失组与雌激素替代组比较各个时间点胰岛素分泌水平均较高,但其各时段血糖水平仍明显升高,这说明雌激素缺乏的确与胰岛素抵抗相关,而前面提到肥胖与胰岛素抵

抗也相关,由此可以推论肥胖对雌激素水平也有一定的影响。通过对各组大鼠子宫直观表象的比较也不难看出雌激素缺失时子宫显著萎缩,而予以雌激素替代后子宫明显变得粗壮,可见雌激素对子宫的生长发育起到至关重要的作用。

子宫内膜癌在妇女常见肿瘤发生率中排在第5位,有观点认为暴露于高雌激素水平是该病最主要的危险因素,而其他危险因素如肥胖也会使该病的发病风险提高3~5倍^[5,18-21]。大量的流行病学研究也表明肥胖是子宫内膜癌的重要危险因素^[22]。关于它们的作用机制,Potischman^[23]的大型研究认为肥胖是通过提高雌激素水平从而引起子宫内膜的增殖甚至癌变的,而Zhang等^[2]的实验却发现控制了雌激素水平后肥胖仍然是发生子宫内膜癌的重要危险因素。究竟肥胖仅仅是通过雌激素对子宫起作用还是肥胖本身对子宫也有影响目前观点不一。本研究采用高脂饮食诱导肥胖模型,通过双侧卵巢切除术形成雌激素缺失模型,并通过人工给予雌激素产生雌激素替代模型来与雌激素缺失模型进行进一步对比,同时研究肥胖和雌激素各自对子宫的影响。从大鼠子宫的直观表象比较中可以看出各种雌激素水平时肥胖组大鼠的一侧子宫均较参照组稍粗壮,重量也均高于参照组,说明肥胖与子宫的生长发育也有一定的关系。而比较各组大鼠的子宫HE染色切片的显微镜下组织学变化发现,相同饮食条件下子宫上皮细胞的大小与雌激素水平呈正相关,而相同雌激素水平下,上皮细胞的大小与肥胖呈正相关。这些结果表明雌激素、肥胖均与子宫内膜的增殖有关系,这两者应该均是子宫内膜癌发病的危险因素。

综上所述,雌激素与肥胖是密切相关且相互作用的,这两者对子宫的生长发育及子宫内膜的增殖均起到重要作用,也都是子宫内膜癌发病的危险因素。对女性而言维持体内雌激素水平的平衡对控制体重及子宫内膜癌等相关疾病的发病率起着重要作用,同样避免肥胖对激素水平的调节和降低内分泌相关肿瘤的发病也很有帮助。当然雌激素、肥胖之间关系及它们对子宫以及其他组织的作用机制仍有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN. Environmental estrogens and obesity [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 304(1-2): 84-89
- [2] Zhang Q, Shen Q, Celestino Joh, et al. Enhanced estrogen-induced proliferation in obese rat endometrium [J]. *Am J*

- Obstet Gynecol, 2009, 200(2): 186.e1-186.e8
- [3] Eric D, Levens Monica C, Skarulis. Assessing the role of endometrial alteration among obese patients undergoing ART[J]. *Fertil Steril*, 2007, 89(6): 1606-1608
- [4] Freeman EW, Sammel MD, Lin H, et al. Obesity and reproductive hormone levels in the transition to menopause [J]. *Menopause*, 2010, 17(4): 718-726
- [5] Yu W, Cline M, Maxwell LG, et al. Dietary Vitamin D exposure prevents obesity-induced increase in endometrial cancer in Pten+/- Mice [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2010, 3(10): 1246-1258
- [6] Brown LM, Gent L, Davis K, et al. Metabolic impact of sex hormones on obesity[J]. *Brain Res*, 2010, 1350: 77-85
- [7] Chen JQ, Brown TR, Russo J. Regulation of energy metabolism pathways by estrogens and estrogenic chemicals and potential implications in obesity associated with increased exposure to endocrine disruptors [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1793(7): 1128-1143
- [8] Sutton-Tyrrell K, Zhao X, Santoro N, et al. Reproductive hormones and obesity: 9 years of observation from the study of women's health across the nation [J]. *Am J Epidemiol*, 2010, 171(11): 1203-1213
- [9] Cleary MP, Grossmann ME. Minireview: obesity and breast cancer: the estrogen connection [J]. *Endocrinology*, 2009, 150(6): 2537-2542
- [10] Goulart AC, Zee RYL, Rexrode KM. Estrogen receptor 1 gene polymorphisms and decreased risk of obesity in women [J]. *Metabolism*, 2009, 58(6): 759-764
- [11] Saunier EF, Vivar OI, Rubenstein A, et al. Estrogenic plant extracts reverse weight gain and fat accumulation without causing mammary gland or uterine proliferation [J]. *PLoS ONE*, 2011, 6(12): e28333
- [12] Mattiasson I, Rendell M, Törnquist C, et al. Effects of estrogen replacement therapy on abdominal fat compartments as related to glucose and lipid metabolism in early postmenopausal women [J]. *Horm Metab Res*, 2002, 34(10): 583-588
- [13] Gower BA, Muñoz J, Desmond R, et al. Changes in intra-abdominal fat in early postmenopausal women: effects of hormone use [J]. *Obesity*, 2006, 14(6): 1046-1055
- [14] Bader MI, Reitmayer C, Arndt C, et al. Age dependency of estrogen responsiveness in the uterus and adipose tissue of aromatase-knockout (ArKO) mice [J]. *Steroid Biochem Mol Biol*, 2012, 128(1-2): 29-37
- [15] He B, Kim TH, Kommagani R, et al. Estrogen-Regulated prohibitin is required for mouse uterine development and adult function [J]. *Endocrinology*, 2011, 152(3): 1047-1056
- [16] Babischkin JS. Estrogen stimulates the human endometrium to express a factor (s) that promotes vascular smooth muscle cell migration as an early step in microvessel remodeling [J]. *Endocrine*, 2009, 35(1): 81-88
- [17] Bryzgalova G, Lundholm L, Portwood N, et al. Mechanisms of antidiabetogenic and body weight-lowering effects of estrogen in high-fat diet-fed mice [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 295(4): E904-E912
- [18] Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer [J]. *Lancet*, 2005, 366(9484): 491-505
- [19] McPherson CP, Sellers TA, Potter JD, et al. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa Women's Health Study [J]. *Am J Epidemiol*, 1996, 143(12): 1195-1202
- [20] McCullough ML, Patel AV, Rodriguez C, et al. Body mass and endometrial cancer risk by hormone replacement therapy and cancer subtype [J]. *Ncer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(1): 73-79
- [21] Chang SC, Lacey JV Jr, Brinton LA, et al. Lifetime weight history and endometrial cancer risk by type of menopausal hormone use in the NIH-AARP diet and health study [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16(4): 723-730
- [22] McCourt CK, Mutch DG, Gibb RK, et al. Body mass index: relationship to clinical, pathologic and features of microsatellite instability in endometrial cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 104(3): 535-539
- [23] Potechman N, Hoover RN, Brinton LA, et al. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1996, 88(16): 1127-1135

[收稿日期] 2013-02-18