

学校编码: 10384

密级\_\_\_\_\_

学号: 24520071152534

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

大鼠动脉粥样硬化斑块中T淋巴细胞亚群及  
Kv1.3通道的表达

T lymphocyte subsets and Kv1.3 channel in the  
atherosclerotic plaque of rats

刘磊

指导教师姓名: 巩燕 副教授

专业名称: 内科学

论文提交日期: 2010年4月

论文答辩日期: 2010年5月

2010年5月

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为( )课题(组)的研究成果,获得( )课题(组)经费或实验室的资助,在( )实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

## 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，  
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

厦门大学博硕士学位论文摘要库

## 英文缩略词表

AS	atherosclerosis	动脉粥样硬化
TC	total cholesterol	总胆固醇
TG	triglyceride	甘油三脂
HDL	high density lipoprotein	高密度脂蛋白
LDL	low density lipoprotein	低密度脂蛋白
T <sub>EM</sub>	effector memory T cell	效应记忆T细胞
Kv1.3	potassium channel	电压门控钾通道
ACS	acute coronary syndrome	急性冠脉综合征
HE	hematoxylin-eosin	苏木精-伊红染色法
IHC	immunohistochemistry	免疫组织化学染色法
PBS	phosphate buffered solution	磷酸盐缓冲液
IPP	Image-Pro Plus	图像处理软件

## 摘要

**目的:** 研究大鼠动脉粥样硬化斑块中 CD4<sup>+</sup>及 CD8<sup>+</sup>淋巴细胞亚群的表达, 探究 Kv1.3 通道蛋白与活化的 T 淋巴细胞间的关系。

**方法:** 采用高脂饲料喂养联合维生素 D<sub>3</sub> 负荷的方法建立大鼠动脉粥样硬化模型 (12 周), 喂养过程中称重, 在喂养 12 周后空腹 24 小时抽血并处死, 检测血脂, 并留取主动脉行 HE 染色及免疫组织化学检测。采用 IPP 图像处理软件计算平均光密度。

**结果:** 血脂示动脉硬化组 TC、LDL-C 与对照组比较明显升高 (P<0.05), HDL-C 较对照组高 (P>0.05), 动脉硬化组 TG 较对照组低 (P>0.05); 动脉硬化组主动脉管壁内膜明显增厚, 中膜平滑肌细胞增生, 排列紊乱, 部分标本中可见平滑肌呈灶状或片状钙化; 对照组血管壁各层的组织结构正常, 未见炎性细胞浸润及平滑肌细胞增生; 动脉硬化组动脉内膜下, 中膜层可见 CD4<sup>+</sup>与 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞聚集, CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞聚集更明显, 且在同一病变部位 Kv1.3 通道蛋白表达明显, 呈褐色, 点状或片状分布。正常对照组血管内膜、中膜中未见 T 淋巴细胞聚集及 Kv1.3 通道蛋白的表达;

**结论:** 动脉硬化斑块中可见一定数量的 T 淋巴细胞聚集, CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞亚群聚集更加明显; 在 T 淋巴细胞密集的部位, Kv1.3 通道蛋白的表达明显上调, 提示在动脉粥样硬化病程中, Kv1.3 通道可能在调节动脉粥样硬化斑块局部 T 淋巴细胞的激活中起着重要作用, 并可能加速动脉粥样硬化的进程。

## Abstract

**Objective:** To investigate the expression of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> subgroup of T lymphocyte in atherosclerotic plaque of Wistar rats, exploring the relationship between Kv1.3 ion channel protein and activated T lymphocyte.

**Methods:** Atherosclerotic rat model were established after being fed with high-cholesterol diet and vitamin D<sub>3</sub> for 12 weeks, and the rats were weighed at the course. Fasting for 24 hours, the rats' blood was taken for cholesterol level testing. Then rats were sacrificed, their aorta were isolated and dyed with hematoxylin-eosin for immunohistochemical analysis. By using Image-Pro Plus system, we also investigated the mean Integrated optical density (IOD) of the area of interest (AOI) in aorta.

**Results:** The concentration of TC, LDL-L in atherosclerosis group was significantly higher than that in control group ( $P < 0.05$ ), while the HDL-L was higher ( $P > 0.05$ ), the TG was lower ( $P > 0.05$ ); The aortic intima was obviously thicker in the atherosclerosis group, proliferation was seen in medial smooth muscle cell and was less orderly arranged, Dot-flake calcification was seen in some specimen in atherosclerosis group, while the morphology of aorta was relatively normal and cells were relatively orderly arranged in control group, Inflammatory cell infiltration and smooth muscle cell proliferating were not found in control group. In atherosclerosis group, CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T lymphocyte tended to aggregate in subintima and media of aorta. In the same area of AS plaque, CD4<sup>+</sup> T lymphocyte were found much more, and Kv1.3 ion channel expression was quite positive in the same area, it was brown, and showed dot-flake distribution. T lymphocyte and Kv1.3 ion channel protein expression were negative in the aorta of control group.

**Conclusions:** Plenty of T lymphocytes were found in atherosclerotic plaque, and CD4<sup>+</sup> T lymphocyte expression was dominated in the plaque; in the area where T lymphocyte concentrated, the positive expression of Kv1.3 channel suggests that it might play a role in the activation of T lymphocyte in atherosclerotic plaque, which possibly accelerates the development of atherosclerosis in rat.

**Keywords:** Atherosclerosis; immunity; T lymphocyte subgroup; Kv1.3 channel

# 目 录

英文缩略词表 .....	1
摘 要.....	II
Abstract.....	III
第一章 前言 .....	8
1.1 动脉粥样硬化中的炎症学说.....	8
1.2 参与免疫反应的各种细胞与动脉粥样硬化.....	8
1.3 动脉斑块中的 T 淋巴细胞.....	9
1.4 T 淋巴细胞及其细胞膜 Kv1.3 离子通道.....	10
1.4.1 T 淋巴细胞表面的离子通道及 Kv1.3 通道的生物学特性.....	10
1.4.2 Kv1.3 通道的主要功能.....	11
1.5 Kv1.3 通道与 T 细胞介导的疾 病的研究.....	12
1.5.1 T 淋巴细胞介导的自身免疫疾病与 Kv1.3 通道蛋白的研究.....	12
1.5.2 急性冠脉综合症 (ACS) 患者 T 淋巴细胞 Kv1.3 通道研究.....	12
1.6 本研究的思路、目的、和意义。.....	13
第二章 材料和方法 .....	14
2.1 实验材料.....	14
2.1.1 实验动物.....	14
2.1.2 主要实验器材.....	14
2.1.3 主要实验药品.....	14
2.2 实验方法.....	15
2.2.1 动物分组.....	15
2.2.2 动物的饲养.....	15
2.2.3 动物标本的采集.....	15
2.3 研究内容及方法.....	16



2.3.1 血脂检测 .....	16
2.3.2 病理形态学观察及免疫组织化学染色 .....	16
2.3.3 免疫组织化学结果半定量分析 .....	18
<b>2.4 统计方法 .....</b>	<b>19</b>
<b>第三章 结果 .....</b>	<b>20</b>
3.1 一般情况 .....	20
3.2 血脂检测指标 .....	20
3.3 两组主动脉病理形态学检测 .....	20
3.4 T 淋巴细胞及 Kv1.3 通道蛋白的免疫组化结果 .....	22
3.5 CD4 抗体, CD8 抗体, 及 Kv1.3 抗体免疫组化表达的半定量分析 .....	24
<b>第四章 讨论 .....</b>	<b>25</b>
<b>第五章 结论 .....</b>	<b>28</b>
<b>参考文献 .....</b>	<b>29</b>

## Catalogue

<b>Abbreviation</b> .....	1
<b>Abstract in chinese</b> .....	2
<b>Abstract</b> .....	3
<b>Chapter 1 Introduction</b> .....	8
<b>1.1 Inflammation in atherosclerosis</b> .....	8
<b>1.2 Immunocyte and atherosclerosis</b> .....	8
<b>1.3 T lymphocyte in atherosclerotic plaque</b> .....	9
<b>1.4 T lymphocyte and its voltage-gated Kv1.3</b> .....	10
1.4.1 The biological characteristics of Kv1.3.....	10
1.4.2 The main function of Kv1.3.....	11
<b>1.5 Reaserch of Kv1.3 in the disease that T-lymphocyte mediated</b> .....	11
1.5.1 Kv1.3 and autoimmune T-lymphocyte mediated disease.....	11
1.5.2 Kv1.3 is upregulated in T-lymphocyte in ACS.....	12
<b>1.6 Primary content and research of paper</b> .....	12
<b>Chapter 2 Material and Method</b> .....	14
<b>2.1 Experimental material</b> .....	14
2.1.1 Experimental animal.....	14
2.1.2 Instruments.....	14
2.1.3 Reagents.....	14
<b>2.2 Experimental method</b> .....	15
2.2.1 Animal groups.....	15
2.2.2 The feeding of animals.....	15
2.2.3 Collection of specimens.....	15

<b>2.3 Research contents and method.....</b>	<b>16</b>
2.3.1 Blood fat detection.....	16
2.3.2 Pathomorphological characteristics and immunohistochemical stains.....	16
2.3.3 Semiquantitative analyse of the immunohistochemical stains result.....	18
<b>2.4 Statistical method .....</b>	<b>19</b>
<b>Chapter 3 Result .....</b>	<b>20</b>
<b>3.1 General condition .....</b>	<b>20</b>
<b>3.2 The result of blood fat detection.....</b>	<b>20</b>
<b>3.3 Pathomorphological result of the two groups .....</b>	<b>20</b>
<b>3.4 The result of immunohistochemical stains about T-lymphocyte and Kv1.3 .....</b>	<b>22</b>
<b>3.5 Semiquantitative analyse of CD4 antibody, CD8 antibody and Kv1.3 antibody in IHC .....</b>	<b>24</b>
<b>Chapter 4 Discussion .....</b>	<b>25</b>
<b>Chapter 5 Conclusion .....</b>	<b>28</b>
<b>References.....</b>	<b>29</b>

## 第一章 前言

### 1.1 动脉粥样硬化中的炎症学说

动脉粥样硬化（Atherosclerosis, AS）所致的心脑血管疾病已经成为世界范围内威胁人类健康的主要疾病之一，其发病率和死亡率均呈逐年上升的趋势，并且出现年轻化的趋势，严重危害人类的健康。在过去的几十年间，专家学者们对动脉粥样硬化的发病机制提出很多学说，如脂质浸润学说、内皮细胞损伤学说、血小板凝聚和血栓形成学说、平滑肌细胞克隆学说等，试图从不同的角度解释动脉粥样硬化的发生发展。Ross 等在 1993 年提出动脉粥样硬化的炎症学说，该假说认为动脉粥样硬化是一种慢性炎症反应的病理过程，其发展过程在正常情况下是一种动脉壁内皮和平滑肌损伤的保护反应，当内皮细胞受到损伤，粘附因子的表达增加，单核细胞、淋巴细胞、巨噬细胞的迁入、活化产生一系列的炎症反应，其中包括纤维脂纹和纤维损伤的形成，当反应过度时就成为疾病状态导致动脉粥样硬化损伤，这一过程始终伴随炎症反应<sup>[1]</sup>，这一学说的提出，正式开始从炎症角度解释动脉粥样硬化斑块的形成过程，近年许多深入的研究也完善和发展了动脉粥样硬化炎症学说。这一观点目前已被广泛重视并接受。

### 1.2 参与免疫反应的各种细胞与动脉粥样硬化

炎症反应的本质就是免疫反应，近年的研究证实，AS的发病与炎症和免疫因素有密切关系<sup>[2]</sup>，而各种免疫细胞是参与免疫反应最重要的部分之一，近些年来，在对免疫细胞的研究中，有许多的文献报道。Göran K. Hansson<sup>[3]</sup>等报道自体免疫对动脉粥样硬化前状态有促进作用，而TH-1型细胞及CD40细胞为促动脉粥样硬化的主要介质；Nikos Werner<sup>[4]</sup>等通过在90个行冠状动脉造影明确有冠心病患者提取冠脉血管内皮细胞行体外培养及单变量及多变量分析发现：内皮细胞定量高者，其心血管疾病发病率低，内皮细胞定量少者，其心血管疾病发病率高，内皮细胞的多少作为心血管疾病的独立危险因素，循环中

的内皮细胞数量与内皮功能及动脉粥样硬化严密相关；YOSHIMI SHIBATA<sup>[5]</sup>等通过实验证明，免疫应答促使动脉粥样硬化的TH-1细胞向TH-2细胞转化，从而促进动脉粥样硬化的形成，而环氧化酶-2（cox2）抑制剂可以抑制TH-1向TH-2的转化；Shu-fang Han<sup>[6]</sup>等通过研究稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛及急性心肌梗死患者血中CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxT细胞及TH-1及TH-2细胞的数量，结果发现：在不稳定型心绞痛及急性心肌梗死患者中CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxT细胞减少而TH-1细胞增多，从而证明CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxT细胞减少及TH-1细胞的增多可能促成斑块的不稳定。以上两个实验证明T辅助细胞在动脉粥样硬化形成及发展过程中的促进作用。Rio Shiraki<sup>[7]</sup>等首次证明在人类血小板及巨核细胞表达Toll相似受体（TLR），血小板可以通过TLR识别抗原，为炎症与动脉粥样硬化等血管疾病之间的主要分子。从上述研究中可以发现在AS发生发展的过程中，T淋巴细胞发挥着重要的作用，而T淋巴细胞中CD4<sup>+</sup>的TH-1淋巴细胞占有非常重要的地位，但动脉粥样硬化斑块局部的T淋巴细胞亚群的情况目前尚未见报道。

### 1.3 动脉斑块中的 T 淋巴细胞

与其他器官相比，血管壁内细胞种类相对较少，正常冠状动脉内皮和内弹性膜之间只有很薄的内皮下层，其中含有少量纵行平滑肌细胞。动脉粥样硬化病变的发展使内皮下层细胞成分逐渐增多，包括平滑肌细胞、巨噬细胞、淋巴细胞和肥大细胞等。相关资料表明斑块内细胞成分与斑块稳定性的关系非常密切<sup>[8,9]</sup>。近年来国内外研究发现巨噬细胞及 T 淋巴细胞是不稳定斑块中的主要细胞成分，这些炎细胞多分布于偏心性斑块纤维帽最易发生破裂的肩部。在参与炎症反应的细胞中，淋巴细胞占主导地位，它通过分泌炎症因子调节这其他炎症细胞的迁移和活化。

T 淋巴细胞的募集活化，炎症因子的分泌，激活的单核巨噬细胞在局部血管壁的浸润是 AS 发生的始动环节<sup>[10,11]</sup>。而病变局部的 T 淋巴细胞的数量增多，激活的 T 淋巴细胞分泌的炎症因子，如白介素-1 (IL-1) 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )，加速了炎症反应的发展，促进 AS 的进展、斑块的不稳定以及斑块破裂，综上，T 淋巴细胞的作用贯穿于 AS 的发生和进展各阶段<sup>[11,12]</sup>。T 淋巴细胞在 AS 发生发展中的作用越来越多的受到关注，目前认为淋巴细胞的活化在 AS 的发病过程中

起着关键性的作用。因此，免疫功能调节逐渐成为防治 AS 研究的热点和新的发展方向，而针对 T 淋巴细胞的功能调节成为 AS 免疫治疗的新靶点。

但综合上段的文献我们也可以发现，对于动脉硬化斑块局部病变处的 T 淋巴细胞的研究相对较少，目前大多针对外周血来进行相关研究。故对于局部斑块处具体 T 淋巴细胞亚群的研究及其的功能活化成为研究的新热点。

### 1.4 T 淋巴细胞及其细胞膜 Kv1.3 离子通道

#### 1.4.1 T 淋巴细胞表面的离子通道及 Kv1.3 通道的生物学特性

研究表明，T 淋巴细胞的功能活化与其细胞膜上的离子通道的电活动密切相关<sup>[13]</sup>。T 淋巴细胞膜上主要存在 3 种离子通道蛋白：电压门控钾通道（Kv1.3 通道），钙离子激活的钾通道（Kca3.1 通道，也称 IKca1 通道）和钙释放激活的钙通道（CRAC 通道）。其中 Kv3.1 只在小鼠淋巴细胞上发现，人类的淋巴细胞上没有发现它的存在<sup>[14]</sup>。

目前研究认为，Kv1.3 是效应性 T 淋巴细胞持续活化的关键<sup>[13,15]</sup>。Kv1.3 通道属于电压门控性钾通道 Shaker 家族成员，与其他已知的众多 Kv 通道具有相似的结构，由 500 个氨基酸的亚单位共价结合成的同源四聚体（图 1.1），激活阈值为 -60mV，-10~0mV 达到稳态，单通道电导为 10~12ps。其相对限制性的分布在免疫系统和中枢神经系统中，人类 T 淋巴细胞发育早期即有 Kv1.3 通道表达。在静息状态下，未止敏 T 细胞（naïve T cell），中心记忆 T 细胞（Tcm），和效应记忆性 T 细胞（Tem）表达类似数量的 Kv1.3 通道（200~300/细胞），而在激活状态下，Kv1.3 通道在 Tem 上表达数量显著上调（~1500/细胞），并在维持 T 细胞激活，基因表达和细胞增殖中发挥重要作用<sup>[13,15-16]</sup>。

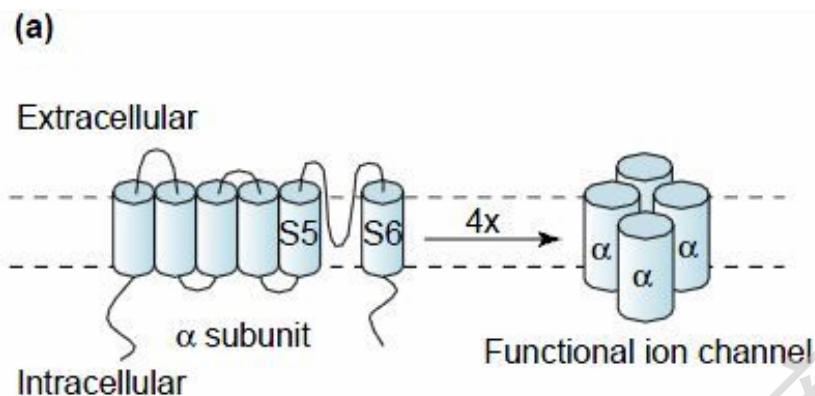


图 1.1 Kv1.3 通道蛋白结构

#### 1.4.2 Kv1.3 通道的主要功能

Kv1.3 通道的表达和功能改变主要靠影响膜电位水平和细胞内钙信号，从而调节 T 细胞增殖和 IL-2、INF- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  等细胞因子的产生与表达。当外来或内源抗原递呈给 T 淋巴细胞后，可通过胞内第二信使促进内质网（ER）上内的钙释放，同时激活淋巴细胞膜上的 CRAC 通道，导致细胞外的 Ca 内流，内流的 Ca 及 ER 中释放的 Ca 使膜电位去极化，从而激活 Kv1.3 通道，激活的 Kv1.3 通道通过介导和控制  $K^+$  外流使细胞膜呈负电位，助长了  $Ca^{2+}$  持续内流的电驱动力，促进膜外  $Ca^{2+}$  通过钙通道进入胞内，以维持细胞活化必须的胞内 Ca 浓度。

细胞内  $Ca^{2+}$  浓度升高，作为第二信使通过对细胞核 DNA 转录的调节，影响细胞的功能，升高的  $Ca^{2+}$  激活  $Ca^{2+}$ -Calmodulin（钙调蛋白）依赖的钙调磷酸酶（Calcineurin），引起 Calcineurin—NF-AT（活化的 T 细胞核因子，nuclear factor of activated T cell）等转录因子通路的级联反应，调节 IL-2、INF- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  等细胞因子的表达、细胞增值、细胞粘附性、细胞迁移、基因表达等。<sup>[13,17,18]</sup>

经典的钾通道阻断剂 quinine, 4-AP, tetraethylammonium 和 Kv1.3 通道特异性阻断剂 ShK, margato, Xin(MgTx), PAP-1 均能够在阻断 Kv1.3 通道浓度条件下，抑制人类外周血 T 细胞的增殖和细胞因子的产生<sup>[13]</sup>。特异性的 Kv1.3 通道阻断剂 stichodactyla helianthus toxin (ShK)、margatoxin (MgTx) 和 5- (4-phenoxybutoxy) psoralen (PAP-1) 等也能够起到同样的作用。阻断 Kv1.3 通道抑制 T 细胞的活化、增殖和分泌，将能够在 T 淋巴细胞介导的疾病中发挥着有益的治疗作用。

## 1.5 Kv1.3 通道与 T 细胞介导的疾病的疾病的研究

### 1.5.1 T 淋巴细胞介导的自身免疫疾病与 Kv1.3 通道蛋白的研究

近年来研究发现<sup>[19]</sup>，在一些与自身免疫系统紊乱密切相关的疾病中，如多发性硬化、I 型糖尿病和类风湿性关节炎患者中，疾病相关的自身反应性 T 细胞主要是  $T_{em}$  并伴随 Kv1.3 通道表达的增加。此外，Kv1.3 通道阻断剂在药理血相关浓度条件下抑制了  $T_{em}$  的钙信号、细胞因子产生和细胞增殖，改善了 pristane 诱导的关节炎，降低了实验性自身免疫性糖尿病的发生率<sup>[14]</sup>。更值得一提的是，虽然应用 KV1.3 阻断剂后，脑<sup>[20]</sup>、膀胱<sup>[21]</sup>、上皮<sup>[22]</sup>处的 Kv1.3 表达下降，但是没有发现这种表达下降会引起副作用，包括心脏、神经、肝肾组织和血液指标等，也不增加感染和发生其他自身免疫病的机会。近年来众多临床和实验研究表明，自身免疫性疾病中，AS 相关的心血管并发症和死亡率明显增加，研究机制表明 T 细胞介导的免疫调节显著促进了此类疾病 AS 的发生和进展<sup>[23,24]</sup>。以上研究初步的将 AS 与 Kv1.3 通道联系起来，但并未见明确的研究文献报道。

### 1.5.2 急性冠脉综合症 (ACS) 患者 T 淋巴细胞 Kv1.3 通道研究

10 余年前，有学者观察到酮色林 (5-HT 受体拮抗剂，一种临床降压药) 能够显著降低同种异源主动脉移植大鼠的移植物 AS 的发生，并发现该现象与酮色林本身具有的抑制血小板，降低血压和抑制单核细胞浸润等作用并没有相关性，确切的机制不明<sup>[25]</sup>。最近的研究发现，临床相关治疗浓度的酮色林显著抑制 Kv1.3 通道的电流幅度，加速通道失活，电生理的数据支持是药物和通道直接相互作用的结果<sup>[26]</sup>，以上两项研究可能部分解释了酮色林抗 AS 的作用与 Kv1.3 通道的抑制相关。

最新的研究报道，ACS 患者外周血淋巴细胞活化程度高于健康人的淋巴细胞，其外周血 T 淋巴细胞 Kv 通道电流幅度较正常人明显增高，同时 Western 印迹的结果也表明 ACS 患者外周血 T 细胞 Kv1.3 蛋白的表达也明显高于正常人<sup>[27]</sup>。尽管 ACS 病程中涉及的 T 淋巴细胞亚群以及病变局部的 T 淋巴细胞亚群和 Kv1.3 通道的作用仍需要深入的研究和讨论。但该研究首次提示了 AS 和 Kv1.3 之间的直接相关性。为行进一步的 AS 与 Kv1.3 通道的研究提供了理论依据。



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士学位论文摘要库