

学校编码: 10384

分类号\_\_\_\_\_密级\_\_\_\_\_

学 号: 21620071151894

UDC\_\_\_\_\_

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

多环芳烃 DNA 加合物暴露与肝细胞肝癌  
发病的病例对照研究

A case-control study of PAH-DNA and Hepatocellular  
carcinoma

郭 飞

指导教师姓名: 张 军 教授

赵本华 副教授

专业名称: 细胞生物学

论文提交日期: 2010 年 04 月

论文答辩时间: 2010 年 05 月

学位授予日期: 2010 年 05 月

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2010 年 04 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

## 中文摘要

肝癌是严重威胁人类健康的一种恶性肿瘤，我国的肝癌发病呈现持续增长的趋势，居于我国恶性肿瘤死因的第二位。DNA 加合物可以导致 DNA 损伤，同时也是评估肿瘤发病机理中一类重要的暴露标志物。检测 DNA 加合物并对加合物结合位点及结构进行分析可以增加人类对化学致突变、致癌机理的认识，研究 DNA 受损对肝癌发病影响，在环境风险评估和肿瘤研究中具有重要意义。

目的：通过抽取病例对照外周血提取 PAH-DNA 加合物的方法，研究外周血 PAH-DNA 以及其他肝癌危险因素对厦门市人群肝癌发病的相关性，探讨 PAH-DNA 加合物同肝癌危险因素交互作用对肝癌的影响，为进一步开展肝癌的防治提供依据。

方法：于 2007 年至 2009 年在厦门市多家医院开展一项以医院为基础的肝癌病例对照研究，选择多个医院肝癌病例 345 例，可比性对照 961 例，进行行结构式问卷调查，内容包括一般人口学特征和肝癌各种可能的暴露因素，同时采取血液标本，应用竞争性 ELISA 法检测 DNA 加合物含量。数据用 EPIDATA3.0 输入计算机，双遍录入校对无误后建立数据库，所有数据用 SPSS 软件分析。分别采用单因素和多因素使用非条件 Logistic 回归方法，分析 PAH-DNA 加合物以及其他肝癌危险因素与肝癌的关系。

结果：病例对照研究中，在调整其他因素之后，乙型肝炎病毒感染 (HBsAg)、不洁饮水、饮酒、吸烟都是肝癌的危险因素，OR 值分别为 81.547, 1.624, 7.417, 13.714。将吸烟数量分层，以不吸烟为参比，吸烟数量从低到高的 OR 值为 0.65, 7.67, 19.97，存在肝癌患病危险随吸烟数量升高而增加的趋势 ( $X_{\text{MH}}^2=360.6$ ,  $P<0.05$ )。同样，饮酒分层研究也发现饮酒数量同肝癌发病之间存在剂量效应关系 ( $X_{\text{MH}}^2=219.0$ ,  $P<0.05$ )，同不饮酒的人相比，饮酒量从低到高的 OR 值分别为 2.24, 4.60, 4.46, 3.71,  $P<0.05$ 。我们还发现吸烟方式叠加对肝癌发病存在交互作用效应 ( $RERI=6.25$ ,  $P<0.05$ )，相对于不吸烟人，吸主动烟和只吸被动烟和两种方式都吸的 OR 值分别为 0.92, 6.66, 12.83。

PAH-DNA 也是肝癌的一个危险因素，病例组中检出的加合物平均水平为

( $4.47 \pm 1.66 \text{ fmol/ug}$ ) 要显著高于对照组加合物平均水平 ( $2.24 \pm 1.77 \text{ fmol/ug}$ )。将加合物浓度分层, 以加合物低浓度为参比 ( $<0.31$ ), 由低到高各组 OR 值分别为 1.78, 5.56, 7.44,  $P < 0.05$ 。存在肝癌患病危险随加合物浓度升高而增加的趋势 ( $\chi^2_{\text{趋势}} = 203.57, P < 0.05$ )。PAH-DNA 加合物还分别与 HBV 感染、不洁饮水、饮酒和吸烟具有协同作用, 超额相对危险比 RERI 值分别为 34.71, 120.87, 63.2, 54.92。

结论: 乙型肝炎病毒感染、不洁饮水、吸烟、饮酒和 PAH-DNA 加合物都是肝癌的危险因素, 吸烟、吸烟方式、饮酒和 PAH-DNA 加合物水平对肝癌发病有剂量效应关系, PAH-DNA 加合物水平同 HBV 感染、不洁饮水、饮酒和吸烟对肝癌有正的交互作用。

**关键词:** PAH-DNA HBsAg 肝癌 病例对照 交互作用

## Abstract

HCC(hepatocellular carcinoma) is a leading disease affecting people's health seriously. The number of HCC increases continuously in china and now is the second leading cause of death of all cancer . DNA adducts can cause DNA damage and are important biomarkers in tumor pathogenesis research.. detection of DNA adducts level, their binding sites and construction can improve our knowledgement in mutagenesis and carcinogenesis. Studying how DNA damage affect HCC has important significancy in evaluating enviromental risks and cancer research..

Objective: extract PAH-DNA adduct from peripheral boold of population-based case and control, study the association of HCC and factors including PAH-DNA in peripheral boold, investigate how the PAH-DNA interacting with other HCC factors that affect tumorigenesis, to prove a foundation for prevention and control of HCC in future work..

Methods: we conducted the research based on case-contral study in hospitals in Xiamen from 2007-2009, selected 345 cases and 961 controls from several hospital in Xiamen, epidemiology questionnaire was taken and boold samples were collected. We used competitive ELISA to detecte the PAH-DNA adduct level. Questionaries were inputted to computer by EPIDATA 3.0. Data was set after check. Single factor analysis and non-conditional multiple logistic analysis were used to analyse relationship between PAH-DNA and other risks factors and HCC. All statistical analyses used SPSS 13.0.

Results: in our study, HBsAg、 contaminated drinking water、 smoking and alcohol drinking were risk factors of HCC, their OR were 81.547, 1.624, 7.417, 13.714. Stratified subjects to four groups according to smoking level, OR of three groups from low to high were 0.65, 7.67, 19.97, compare to the nonsmoking group, there was a trend that the risk of HCC was increasing with smoke level ( $X_{MH}^2=360.6$ ,  $P<0.05$ ) . So as to alcohol dringking ( $X_{MH}^2=219.0$ ,  $P<0.05$ ) , the OR were 2.24, 4.60, 4.46, 3.71 from low to high drinking level compared to non-drinking group. We also found the trend that overlaying of smoke type could increase the risk of HCC ( $RERI=6.25$ ,  $P<0.05$ ) , OR of only passive soming group and only active smoking group and both active and passive smoking group

were 0.92, 6.66, 12.38, compare to nonsmoking group.

PAH-DNA was an risk factor of HCC too, the mean level of cases group was (4.47±1.66 fmol/ug) , significantly higher than the mean level in controls (2.24±1.77fmol/ug) . Stratified the subjects according to PAH-DNA level, the OR were 1.78, 5.56, 7.44 from low to high group, P<0.05, compare to the lowest level group. There was a trend that the risk of HCC increasing with PAH-DNA adduct level ( $X_{MH}^2=203.57$ , P<0.05) . There was an interacion between PAH-DNA and HBV affection contaminated drinking water、smoking、alcohol drinking, RERI values were 34.71, 120.87, 63.2, 54.92.

Conclusions: HBsAg、contaminated drinking water、smoking、alcohol drinking and PAH-DNA level were risk factors of HCC. There were dose-response relationship between smoking、smoking type、alcohol drinking、PAH-DNA level and HCC, we also found evidence show interaction of those factors on HCC.

**Key words:** PAH-DNA; HBsAge; HCC; case-control; interacion.

目 录

中文摘要.....	I
ABSTRACT.....	III
<b>1 前言</b> .....	<b>1</b>
1.1 肝癌病因学.....	2
1.2 多环芳烃类物质.....	3
1.3 PAH-DNA 加合物.....	4
1.4 PAH-DNA 加合物生成机制.....	5
1.5 现今 PAH-DNA 加合物检测技术.....	6
1.5.1 <sup>32</sup> P 后标记法:.....	6
1.5.2 免疫法 (ELISA):.....	7
1.5.3 荧光测定法:.....	7
1.5.4 其他方法:.....	8
1.6 研究目标.....	10
<b>2 材料与方法</b> .....	<b>11</b>
2.1 研究人群.....	11
2.1.1 病例的选择.....	11
2.1.2 对照的选择.....	11
2.2 现场调查资料的获取.....	12
2.2.1 调查内容.....	12
2.2.2 调查方法.....	12
2.2.3 主要暴露指标定义.....	13
2.3 实验室检测.....	13
2.3.1 试剂及仪器.....	13
2.3.2 血样保存.....	14
2.3.3 外周血 DNA 提取采用试剂盒法提取.....	15
2.3.4 DNA 浓度及完整性的检测.....	15
2.3.5 DNA 加合物的检测采用 BPDE-DNA 加合物竞争法 ELISA 试剂盒.....	16
2.3.6 乙肝表面抗原测定.....	18
2.4 资料整理和数据分析.....	18
2.5 质量控制.....	21
<b>3 结果</b> .....	<b>22</b>
3.1 研究人口学特征.....	22
3.2 行为因素与原发性肝癌的单因素分析.....	23
3.2.1 吸烟史与原发性肝癌.....	23
3.2.2 吸烟方式与原发性肝癌.....	24



3.2.3 饮酒与原发肝癌	25
3.2.4 饮茶习惯与肝癌	27
3.2.5 饮水类型与原发肝癌的关系	28
3.2.6 染发与原发肝癌的关系	29
3.3 PAH-DNA 加合物与肝癌	30
3.4 多因素分析	31
3.5 其他危险因素对 PAH-DNA 加合物的协同作用分析	32
<b>4 讨论</b>	<b>34</b>
4.1 其他危险因素对肝癌影响	34
4.1.1 乙肝病毒感染与肝癌	34
4.1.2 饮酒与肝癌	35
4.1.3 吸烟与肝癌	36
4.1.4 不洁饮水与肝癌	37
4.1.5 饮茶与肝癌	38
4.1.6 其他因素与肝癌	39
4.2 PAH-DNA 加合物与肝癌发病关系	39
4.3 PAH-DNA 加合物与其他肝癌危险因素交互作用对肝癌的影响	41
<b>5 结论</b>	<b>43</b>
5.1 PAH-DNA 加合物在病例对照中的分布	43
5.2 DNA 加合物同肝癌发病关系	43
5.3 其他暴露因素同肝癌的影响	43
5.4 DNA 加合物同其他危险因素对肝癌交互作用	44
<b>参考文献</b>	<b>45</b>

## Table of Contents

<b>Abstract in Chinese</b> .....	<b>I</b>
<b>Abstract in English</b> .....	<b>III</b>
<b>1 Introduction</b> .....	<b>1</b>
1.1 etiology fo HCC .....	2
1.2 PAHs.....	3
1.3 PAHs adducts.....	4
1.4 PAHs adducts genesis .....	5
1.5 technology of PAHs adducts detecion .....	6
1.5.1 32 P .....	6
1.5.2 ELISA .....	7
1.5.3 fluorescence.....	7
1.5.4 other .....	8
1.6 research objects .....	10
<b>2 Method and material</b> .....	<b>11</b>
2.1 groups.....	11
2.1.1 cases .....	11
2.1.2 controls.....	11
2.2 obtain research data.....	12
2.2.1 research content.....	12
2.2.2 research method.....	12
2.2.3 definition of risks.....	13
2.3 Lab detection.....	13
2.3.1 reagents and instruments .....	13
2.3.2 blood preservation .....	14
2.3.3 DNA extracion by kit.....	15
2.3.4 DNA integrity and concentration .....	15
2.3.5 PAH-DNA adduct detection by BPDE-DNA competitive ELISA kit.....	16
2.3.6 HBsAg detection .....	18
2.4 Data and analyze .....	18
2.5 Quality control.....	21
<b>3 Results</b> .....	<b>22</b>
3.1 Population.....	22
3.2 univariable analyze of behaviour and HCC.....	23
3.2.1 smoking and HCC .....	23
3.2.2 smoking type and HCC.....	24
3.2.3 alcohol drinking and HCC.....	25
3.2.4 tea and HCC .....	27
3.2.5 drinking water and HCC.....	28
3.2.6 hair dye and HCC .....	29
3.3 PAH-DNA adduct and HCC.....	30

<b>3.4 Multivariabla analyze</b> .....	<b>31</b>
<b>3.5 Interaction of PAH-DNA adduct and other risks</b> .....	<b>32</b>
<b>4 Discussion</b> .....	<b>34</b>
<b>4.1 other risk factors and HCC</b> .....	<b>34</b>
4.1.1 HBsAg and HCC.....	34
4.1.2 alcohol drinking and HCC.....	35
4.1.3 smoking and HCC .....	36
4.1.4 drinking water and HCC.....	37
4.1.5 tea and HCC .....	38
4.1.6 other factors and HCC .....	39
<b>4.2 PAH-DNA adduct and HCC</b> .....	<b>39</b>
<b>4.3 Interaction of PAH-DNA adduct and other risks</b> .....	<b>41</b>
<b>5 Conclusion</b> .....	<b>43</b>
<b>5.1 PAH-DNA adduct in cases and controls</b> .....	<b>43</b>
<b>5.2 DNA adduct and HCC</b> .....	<b>43</b>
<b>5.3 other risk factors and HCC</b> .....	<b>43</b>
<b>5.4 Interaction of PAH-DNA adduct and other risks</b> .....	<b>44</b>
<b>Acknowledgement</b> .....	<b>45</b>

## 1 前言

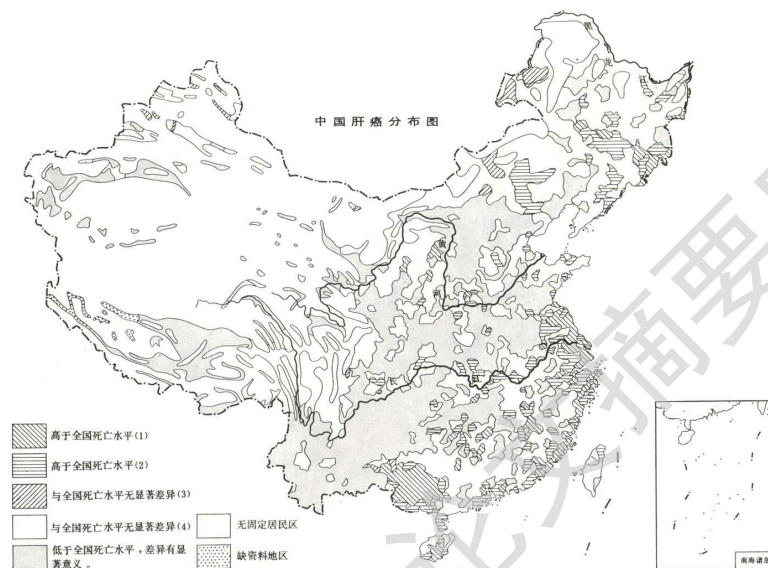
肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是指肝细胞和肝内胆管细胞发生的癌症。是我国乃至世界上最常见、最具有危害性的恶性肿瘤之一。全世界每年新诊断出患有恶性肿瘤的病人总数约有 635 万例，其中诊断出肝癌的人数占恶性肿瘤总人数的 4%。在全世界恶性肿瘤发病的排序上，肝癌居于男性的第七位，女性的第九位。我国是世界上肝癌的高发地区之一，其发生率约为 30.3/10 万<sup>[1]</sup>。全世界每年新发肝癌人数大约有 26 万例，其中 53% 在中国，每年约有 14 万人死于肝癌，占全世界肝癌死亡人数的 45% 左右。中国的肝癌死亡率为 20.41/10 万，占我国恶性肿瘤死因的第 2 位，是一类严重危害我国人民健康的恶性肿瘤，因为其发病隐匿、转移早、死亡率高，是需重点防治的恶性肿瘤之一<sup>[1-2]</sup>。

HCC 是较为常见的消化道恶性肿瘤，其恶性度高、病情进展快，病人早期一般没有什么不适，一旦出现症状就诊，往往已属于中晚期。故治疗难度大、疗效差，一般发病后生存时间仅为 6 个月，严重威胁着人们健康和生命安全。因此，积极寻找造成肝癌发病率的上升的主要暴露风险因子，研究生活、环境等多因素对肝癌发病的影响机制，对肝癌的预防和控制是具有极其重要意义的。

在全球范围内，HCC 多发生于西太平洋地区、东南亚和位于撒哈拉沙漠以南的一些非洲国家，这些高发区肝癌发病率一般在 30/10 万以上；而澳洲、欧洲、北美等地区属肝癌低发地区，其发病率在 5/10 万以下<sup>[2]</sup>。这就形成一种现象，即前者多数是经济、技术欠发达的发展中国家，后者多为发达国家。我国是发展中国家，其肝癌的地理分布特点是：沿海高于内地，东南和东北高于西北、华北和西南部，沿海岛屿和江河海口又高于沿海其他地区。高发地区具有温暖、潮湿、多雨的特点，而在云贵高原则属低发区（图 1.1，选自 [www.chinabaike.com](http://www.chinabaike.com)）。

图 1.1 中国肝癌分布图。

Figure 1.1 HCC distribution in China.



## 1.1 肝癌病因学

流行病学研究显示原发性肝细胞癌是一个复杂的多因子疾病<sup>[3]</sup>, 是环境因素和遗传因素共同作用的结果。近年来, 国外有些学者对肝癌发病的因素研究集中在 HBV<sup>[4]</sup>、HCV<sup>[5]</sup>、黄曲霉毒素 AFB1<sup>[6,7]</sup>、饮水中微囊藻毒素<sup>[8]</sup>以及饮酒<sup>[9]</sup>等方面。而在我国, 近年来研究学者们得出较为一致的结论是, 我国肝癌的主要病因是由乙型肝炎病毒感染、AFB1 和饮水污染<sup>[10-12]</sup>引起的, 还有其它一些因素诸如某些微量元素的缺乏、遗传因素、饮酒等<sup>[13-14]</sup>。

近二十多年来, 尽管各地围绕着水质改良、防治霉变、防治肝炎等方面做了大量的疾病预防工作, 但全国范围内的肝癌发病率不但没有下降, 反而出现明显的上升态势。显然影响肝癌发生的一些潜在原因我们还没有真正了解, 提示我们环境中可能存在其他的一些肝癌暴露风险因素, 非常有必要深入地开展肝癌的病因学研究, 以发现影响肝癌发生的新的危险因素, 为从根本上降低 HCC 的发病率和死亡率寻找有力的证据。

## 1.2 多环芳烃类物质

多环芳烃(polycyclic aromatic hydrocarbon, PAHs)就是一类重要的致癌物, PAHs 是指分子中含两个或两个以上的多苯环碳氢化合物, 它广泛存在于空气、水和土壤中。环境中有机物质的不完全燃烧可产生大量的多环芳烃类物质。多数 PAHs 类化合物都是无色或淡黄色的结晶, 个别为深色, 熔点及沸点较高, 所以蒸汽压很小。它高度不溶于水, 化学性质稳定。PAHs 是世界性常见污染物, 目前, 在各种环境介质中都发现了 PAHs<sup>[16]</sup>。因此, PAHs 已被各国列为优先控制的环境污染物<sup>[17-19]</sup>。

PAHs 还是一类具有较强惰性的碳氢化合物, 这种较强的惰性使它们在环境中比较稳定, 难以通过生物降解消除, 从而形成长期积累, PAHs 在环境中可以通过食物链达到富集浓缩的效果, 在浮游生物体内可富集数千倍。正是因为 PAHs 的这种持久性, 通过生物积蓄作用最终会积蓄到食物链最顶端的人类体内。PAHs 的致癌性对健康的损伤一直是国内外研究的热点, 据流行病学研究发现, 长期暴露于 PAHs 污染中的工人患皮肤癌、白血病、膀胱癌等恶性疾病的几率要远大于常人<sup>[20]</sup>。

PAHs 类物质本身并没有活性, 只有在经过生物体内有关的代谢酶的活化或转化后, 才能由前致癌物转变成终致癌物。细胞色素 P450 (CYP450) 酶系统为体内代谢酶家族系统, 是一组含亚铁血红素蛋白的超家族, 因它与一氧化碳的结合物在 450 nm 附近有特征吸收而得名。CYP450 主要存在于生物体的内质网内, 属于混合功能氧化酶系统中的一种。现已证实, 哺乳类动物体内大部分组织中分布有该酶系, 其中肝、脑、肺、胰腺、肾等组织中都含有较高浓度的 CYP450<sup>[21]</sup>。PAHs 等经过 CYP450 的转化后变成有活性的亲电性代谢物与细胞大分子结合, 形成 PAH-DNA 加合物, 导致细胞中癌基因 myc、ras 等或抑癌基因 p53 等表达发生改变, 最终导致癌变。

CYP4501A1 同工酶活性可受 PAHs 诱导, 长期接触 PAHs 的人 CYP4501A1 酶活性明显增加。Lin P 等人将培养的人淋巴细胞暴露于 PAHs 中, 发现在相同性别的人群中, 吸烟者的 CYP1A1 的可诱导性高于非吸烟者 ( $P < 0.05$ )<sup>[22]</sup>。目前, 科学家已确定了人类 57 个 CYP450 基因和 33 个假基因, 共分为 18 个家族、42 个亚家族。现已证实包括 CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1 等在内的一大类基因存在多态性<sup>[23]</sup>。正是由于 CYP450 酶基因的这种多态性, 对环境致癌物催化表现的特性也不相同, 因此不同个体表现出

对肿瘤的易感性不同。

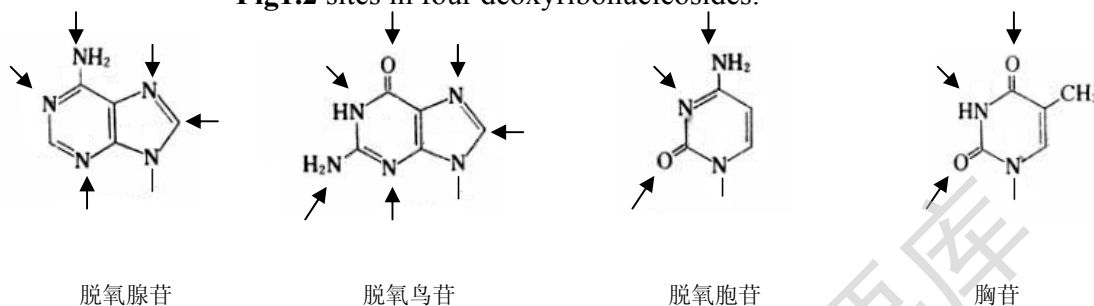
### 1.3 PAH-DNA 加合物

对 PAH-DNA 加合物的研究最早出现在职业中暴露于 PAHs 的工作者中。炼焦、铸造和铝工业的工人经常暴露于高浓度 PAH 中。有文献报道<sup>[24]</sup>,早在 1876 年,就发现接触 PAHs 的工人,尤其是焦油蒸馏间工人较常人易发生皮肤癌。动物实验已证实,PAHs 可导致胃癌、肺癌和皮肤癌。在 20 世 30 年代早期,苯并芘(B[a]P)被确定为煤焦油中的主要致癌成分。苯并芘是一种普遍存在的环境污染物,属于多环芳烃类化合物。它在动物实验中表现出强大的致癌性,经过人群流行病学调查,1983 年,IARC 将苯并芘列为人类致癌物。作为第一个被发现的环境化学致癌物,而且致癌性很强,经常以 B[a]P 作为 PAHs 的代表物。

苯并芘通过 CYP450 等酶作用,在人体内的代谢终产物是二氢二醇环氧苯并芘(7R, 8S-dihydrodio9S, 10R epoxide benzo[a]pyrene, BPDE),BPDE 可以与 DNA 亲核位点鸟嘌呤外环胺基端共价结合,形成 PAH-DNA 加合物,当原有的 DNA 修复功能不能使损伤的 DNA 修复,而细胞不能正常凋亡,这种细胞在生理过程中受体内各种因素的作用影响,就能转化为癌细胞。PAH-DNA 加合物是一种暴露标记物,在环境和生物监测中具有重要的意义,目前已经被毒理学、流行病学、肿瘤学和环境学等学科选为研究的热点领域之一。

DNA 分子中嘌呤与嘧啶碱基团的 O、N 及磷酸基团的 O 原子上都有孤对电子,是亲电化合物的进攻位点。DNA 高分子链上加合物的位点都不是任意形成的,而是有一定的位点选择性,涉及特定的电位和立体化学因素。图 1.2 显示的是脱氧核苷中易形成加合物的位点。

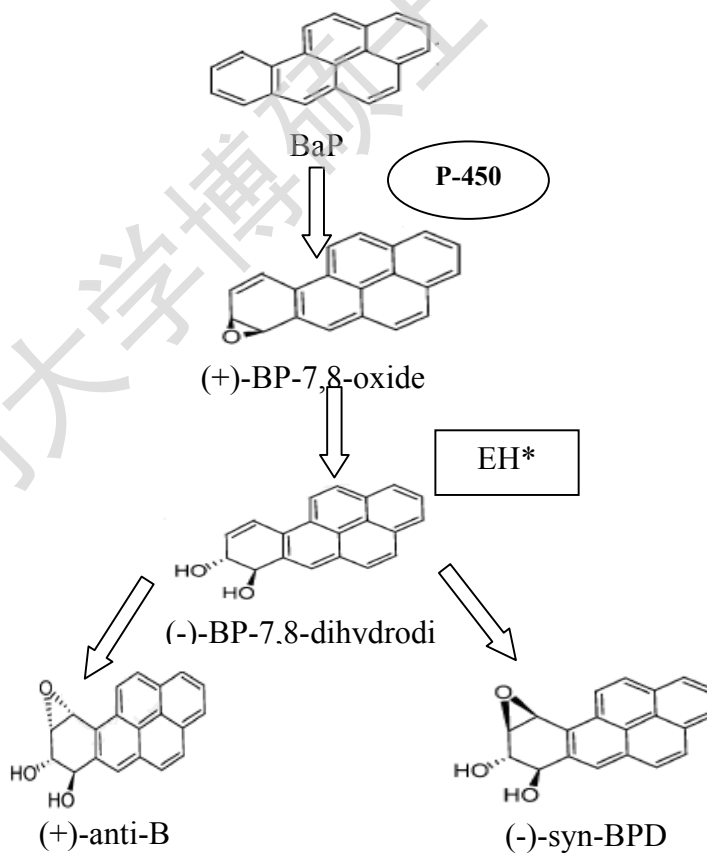
图 1.2 四种脱氧核苷加合物形成位点。  
Fig1.2 sites in four deoxyribonucleosides.



### 1.4 PAH-DNA 加合物生成机制

B[a]P 在体内首先经混合功能氧化酶(细胞色素 P450 单加氧酶)催化在结构弯区形成 7, 8 环氧苯并芘, 然后再经环氧化物酶形成 7, 8 二氢二醇苯并芘, 此种衍生物再经混合功能氧化酶催化, 形成二氢二醇环氧苯并芘(BPDE)。

图 1.3 DNA 加合物生成机制  
Fig 1.3 formation of DNA adducts



EH\*: 环氧化物酶。



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.

厦门大学博硕士论文摘要库