

- aneurysm?[J]. Clin Neuroradiol, 2014, [Epub ahead of print].
- [12] 瞿米睿, 王 驰, 陈士跃, 等. 高分辨磁共振对颅内动脉瘤壁成像的初步评估[J]. 中国脑血管病杂志, 2015, 12: 225-229.
- [13] Chalouhi N, Hoh BL, Hasan D. Review of cerebral aneurysm formation, growth, and rupture[J]. Stroke, 2013, 44: 3613-3622.
- [14] Tulamo R, Frosen J, Hernesniemi J, et al. Inflammatory changes in the aneurysm wall: a review[J]. J Neurointerv Surg, 2010, 2: 120-130.
- [15] Etminan N, Buchholz BA, Dreier R, et al. Cerebral aneurysms: formation, progression, and developmental chronology[J]. Transl Stroke Res, 2014, 5: 167-173.

(收稿日期:2015-06-17)

(本文编辑:边 佶)

## •临床研究 Clinical research•

### <sup>131</sup>I 美妥昔单抗注射液联合 TACE 治疗 76 例中晚期原发性肝癌的疗效及安全性研究

姚 征, 陈玉堂, 罗 君, 邵国良, 郑家平, 曾 晖, 郝伟远

**【摘要】 目的** 评价 <sup>131</sup>I 美妥昔单抗注射液(利卡汀)联合 TACE 治疗中晚期原发性肝癌的疗效及安全性。**方法** 收集 2010 年 11 月至 2013 年 5 月期间收治的 76 例原发性肝癌患者,按治疗意愿分为单抗组(美妥昔单抗联合 TACE 治疗)及对照组(单纯 TACE 治疗)各 38 例。入组患者按要求行介入治疗,并定期随访,以评估疗效及不良反应。随访截止日期为 2015 年 3 月或肿瘤出现进展。**结果** 单抗组与对照组相比,1 个月临床缓解率分别为 23.7%和 18.4%;疾病控制率分别为 92.1%及 97.4%;疾病中位无进展生存期(mPFS)为 6 个月及 8 个月,两组间差异无统计学意义(P>0.05)。两组间治疗相关的不良反应基本相仿,而在血液毒性及肝功能损害方面,试验组较对照组更为明显,但多为一过性,未发生与治疗药物相关的严重不良事件。**结论** 对于中晚期原发性肝癌,美妥昔单抗联合 TACE 治疗安全性高,但疗效尚需进一步验证。

**【关键词】** 原发性肝癌;经肝动脉化疗栓塞术;<sup>131</sup>I 美妥昔单抗

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2016)-01-0065-05

<sup>131</sup>I-labeled metuximab combined with transcatheter arterial chemoembolization for advanced primary hepatic carcinomas: evaluation of safety and effect in 76 patients YAO Zheng, CHEN Yu-tang, LUO Jun, SHAO Guo-liang, ZHENG Jia-ping, ZENG Hui, HAO Wei-yuan. Department of Interventional Radiology, Zhejiang Provincial Cancer Hospital, Hangzhou, Zhejiang Province 310022, China

Corresponding author: CHEN Yu-tang, E-mail: chenytang@126.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy and safety of <sup>131</sup>I - labeled metuximab (Licartin) combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in treating advanced primary hepatic carcinomas. **Methods** A total of 76 patients with advanced primary hepatic carcinoma, who were admitted to authors' hospital during the period from November 2010 to May 2013, were enrolled in this study. According to patient's own will, the patients were divided into the study group (n=38, using <sup>131</sup>I - labeled metuximab and TACE) and the control group (n=38, using TACE only). All patients underwent the scheduled

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2016.01.016

基金项目: 浙江医学高等专科学校科研项目(2008XZB02);浙江省高层次创新人才培养工程基金(浙卫发 2012-241 号)

作者单位: 310022 杭州 浙江省肿瘤医院介入科

通信作者: 陈玉堂 E-mail: chenytang@126.com

interventional therapy, and were regularly followed up to evaluate the therapeutic response and side-effects. The deadline for follow-up was March 2015 or the time when the tumor showed progress. Results The one-month clinical remission rates of the study group and the control group were 23.7% and 18.4% respectively, and the one-month disease control rates were 92.1% and 97.4% respectively; the median progress-free survival times of the study group and the control group were 6 months and 8 months respectively, the differences between the two groups were not statistically significant ( $P>0.05$ ). The treatment-related adverse reactions of the two groups were basically similar; the hematological toxicity and liver function damage were more obvious in the study group than in the control group although most of them were transient; no drug-related severe adverse events occurred. Conclusion For the treatment of advanced primary hepatic carcinoma,  $^{131}\text{I}$ -labeled metuximab combined with TACE is highly safe, although its effectiveness needs to be further verified. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 65-69)

【Key words】 primary hepatic carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization;  $^{131}\text{I}$ -labeled metuximab

原发性肝癌严重威胁人民身体健康,大部分原发性肝癌确诊时已不具备手术指征,肝动脉化疗栓塞术(TACE)是此类患者的一线治疗手段<sup>[1]</sup>。然而,TACE 术后有栓塞不彻底、血管复通、化疗耐药、肝功能受损等不利因素,从而影响了疗效。近年来,以 $^{131}\text{I}$  美妥昔单抗注射液为代表的放射免疫治疗得到广泛关注,该药物以具有特异导向能力的单克隆抗体为载体,耦联放射性核素来杀伤肿瘤细胞,同时抗体能够被肿瘤快速摄取,而在正常组织中被迅速清除,不良反应轻微。本研究旨在探讨单抗联合 TACE 治疗中晚期原发性肝癌的安全性及有效性,为临床工作提供参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 研究对象 本研究经浙江省肿瘤医院伦理委员会批准。所有患者均为 2010 年 11 月至 2013 年 5 月期间本院介入科收治的原发性肝癌。诊断标准依据中华人民共和国卫生部制定的《原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)》<sup>[1]</sup>。试验过程中按治疗意愿将患者分为单抗组及对照组,所有入组患者及其家属均签署知情同意书。

1.1.2 入组标准 经临床诊断或病理学确诊的不可手术的原发性肝癌;男女不限;年龄 18~80 岁;临床分期 BCLC B~C 期<sup>[2]</sup>;体力状况 ECOG 评分 0~2 分;肝功能 Child-Pugh 评分为 A、B 级;无门静脉主干完全阻塞;肿瘤占据率<70%;自愿入组,能配合研究要求进行临床观察及随访。

1.1.3 排除标准 年龄<18 岁或>80 岁;体力状况 ECOG 评分>2 分;肝功能严重障碍(Child-Pugh C 级);门静脉主干完全阻塞;肿瘤占据率 $\geq 70\%$ ;利卡汀皮

试阳性者;妊娠及哺乳期妇女;有严重心、肺、肾及血液系统疾患者;依从性差者。

### 1.2 方法

1.2.1 操作流程 单抗组患者采用单抗联合 TACE 治疗,对照组采用单纯 TACE 治疗。 $^{131}\text{I}$  用量按体重 27.75 MBq(0.75 mCi)/kg 计算。单抗组自介入口服 Lugol 液封闭甲状腺,0.5 ml/次,每日 3 次,连续 10 d。并在 TACE 前 3 d 行单抗皮试,阴性者方可使用,而阳性者剔除出组。

介入术中:采用 Seldinger 法穿刺股动脉并插管,导管置于肝固有动脉造影,仔细分析造影片表现,明确肿瘤的部位、大小、数目及供血动脉后,选择插管至肝固有动脉或肝右、左动脉支,注入指定剂量的  $^{131}\text{I}$  美妥昔单抗注射液,按 27.75 MBq(0.75 mCi)/kg 体重计算剂量,完成注射后行常规 TACE 术,术中使用化疗药物为奥沙利铂、吡柔比星或雷替曲塞,栓塞采用碘化油混合化疗药物,按需使用明胶海绵或 PVA 颗粒做强化栓塞。术后转入介入科病房予护肝、止吐、利尿、导泻及对症支持治疗。

1.2.2 术后随访与评价 两组患者在治疗期间均予以严密监护,记录所有不良反应,术后第 1、2 周复查血常规及肝功能。术后 1 个月复查 CT 或 MRI,采用 mRECIST 标准<sup>[3]</sup>评价短期疗效。完全缓解(CR):所有目标病灶动脉期增强显影均消失;部分缓解(PR):目标病灶(动脉期增强显影)的直径总和缩小 $\geq 30\%$ ;疾病稳定(SD):缩小未达 PR 或增加未达 PD;疾病进展(PD):目标病灶(动脉期增强显影)的直径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。此后按需实施介入治疗。并采用门诊随访或电话随访的形式每个月采集患者病情变化的资料,以出现肿瘤复发、转移或患者死亡为终点事件,自入组日期开始计算疾病无进

展生存时间(progression-free survival, PFS)。随访时间截止至 2015 年 3 月 1 日,失访者在生存分析中以最近一次有效随访日期作为截尾值处理。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件,治疗前后白细胞、血小板、丙氨酸转氨酶及胆红素变化的差异采用独立样本 t 检验。组间的不良反应发生率的比较采用卡方检验。生存曲线的计算和绘制采用乘积极限法(Kaplan-Meier)进行统计分析。 $P<0.05$  有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

共收集病例 76 例,按治疗意愿分为两组,其中单抗组 38 例,对照组 38 例。入组患者中男 66 例,女 10 例;年龄 22~78 岁,中位年龄 62 岁;肝功能 Child-Pugh A 级 47 例,B 级 29 例;ECOG 评分 0 分 20 例,1~2 分 56 例;BCLC 分期 B 期 15 例,C 期 61 例;巨块型 49 例,多发结节型 27 例;侵犯门静脉者 27 例,未侵犯门静脉者 49 例。治疗前在性别、年龄、BCLC 分期、Child-Pugh 分级、ECOG 评分等基线资料的组间差异无统计学意义( $P>0.05$ ),而门静脉癌栓在试验组中更为多见( $P<0.05$ )(表 1)。

表 1 入组病例的基本信息

参数	组别		$\chi^2$	P 值
	单抗组	对照组		
性别			0.115	0.734
男	32	34		
女	6	4		
年龄			0.502	0.479
<60	13	16		
$\geq 60$	25	22		
Child-Pugh 评分			0.056	0.813
A 级	23	24		
B 级	15	14		
ECOG 评分			0.271	0.602
0 分	9	11		
1~2 分	29	27		
BCLC 分期			0.748	0.387
B 期	9	6		
C 期	29	32		
形态学分型			1.436	0.231
巨块型	27	22		
多发结节型	11	16		
门静脉癌栓			4.653	0.031
有	18	9		
无	20	29		

### 2.2 临床疗效

全部 76 例患者均顺利完成介入手术。术后 1

个月评价疗效:单抗组中 CR 0 例、PR 9 例、SD 26 例、PD 3 例;对照组中 CR 0 例、PR 7 例、SD 30 例、PD 1 例。临床缓解率(CR+PR)试验组为 23.7%(9/38),对照组为 18.4%(7/38),两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。疾病控制率(CR+PR+SD)单抗组为 92.1%(35/38),对照组为 97.4%(37/38),两组间差异亦无统计学意义( $P>0.05$ )。

在此后的门诊或电话随访中,共失访 3 例,另有 1 例患者至截止期尚未出现肿瘤进展,余 72 例患者均达到随访终点。其中单抗组中位 PFS 为 6 个月,对照组中位 PFS 为 8 个月,其差异无统计学意义(图 1, $P=0.379$ )。进一步分析:在不同的 BCLC 分期、形态学分型、Child-Pugh 分级、ECOG 评分以及伴或不伴门静脉癌栓的患者中,单抗组与对照组的 PFS 差异亦无统计学意义(表 2)。

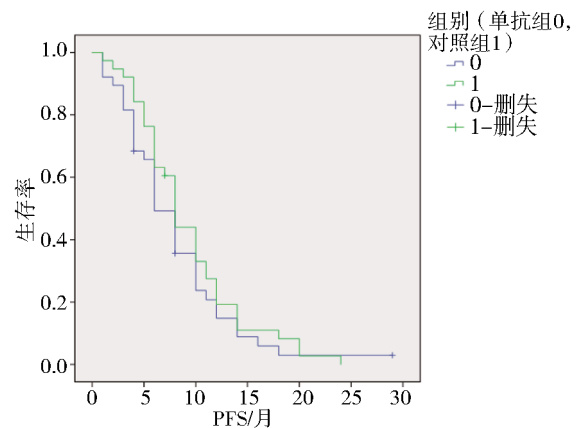


图 1 单抗组与对照组的 PFS 未见显著差异( $P=0.379$ )

表 2 临床病理参数与预后的关系

临床病理参数	PFS/月		P 值
	单抗组	对照组	
Child-Pugh 分级			
A 级	9.1 $\pm$ 1.3	10.4 $\pm$ 1.2	0.533
B 级	6.3 $\pm$ 1.2	7.4 $\pm$ 1.2	0.683
BCLC 分期			
B 期	13.1 $\pm$ 2.3	12.5 $\pm$ 3.7	0.965
C 期	6.3 $\pm$ 0.7	8.6 $\pm$ 0.7	0.053
形态学分型			
巨块型	6.5 $\pm$ 1.7	7.0 $\pm$ 2.0	0.731
多发结节型	9.6 $\pm$ 1.0	10.8 $\pm$ 1.6	0.613
门静脉癌栓			
有	4.7 $\pm$ 0.6	3.8 $\pm$ 0.5	0.231
无	10.9 $\pm$ 1.3	11.0 $\pm$ 0.9	0.933
ECOG 评分			
0 分	9.8 $\pm$ 2.5	10.5 $\pm$ 2.1	0.883
1~2 分	7.4 $\pm$ 0.9	8.7 $\pm$ 0.9	0.333

### 2.3 不良反应

栓塞后综合征是介入术后最常见的症状,包括

疼痛、恶心、呕吐、发热等,本研究中单抗组在术后 1 周内出现了不同程度的上述症状,但其发生率与对照组(单纯 TACE 治疗)相比无显著差异(表 3)。

表 3 试验组与对照组介入后不良反应的对比

症状	组别		$\chi^2$	P 值
	单抗组	对照组		
发热			0.256	0.613
无	10	12		
有	28	26		
恶心呕吐			0.211	0.646
无	18	20		
有	20	18		
腹痛			0.256	0.613
无	12	10		
有	26	28		

在骨髓抑制方面,两组均表现为术后白细胞计数(WBC)及血小板计数(PLT)的减少(表 4),其中白细胞下降常出现在术后 2 周左右,此时单抗组平均 WBC 计数显著低于对照组( $3.14 \pm 0.55$ ) $\times 10^9/L$  比 ( $4.13 \pm 0.99$ ) $\times 10^9/L$ , ( $P=0.000$ ); 而血小板常在术后 3~7 d 即开始降低,术后 1 周时单抗组平均血小板水平明显低于对照组,但差异并无统计学意义 ( $109.89 \pm 40.49$ ) $\times 10^9/L$  比 ( $124.11 \pm 34.56$ ) $\times 10^9/L$ , ( $P>0.05$ )。两组患者的骨髓抑制程度主要以 I 度和 II 度为主,III 度少见,且通常为一过性反应,经对症治疗即可好转。对肝功能的影响主要表现在总胆红素(TB)及丙氨酸转氨酶(ALT)的升高,其中单抗组的 ALT 水平在术后 2 周时显著高于对照组 ( $59.63 \pm 21.35$ )U/L, 比 ( $48.61 \pm 22.95$ )U/L, ( $P=0.033$ ),单抗组的术后 TB 水平亦上升明显,但与对照组相比无统计学意义 ( $P>0.05$ )。患者的肝功能损伤也以 III 度以下为主,通常在术后 1~2 个月逐步恢复。全部 76 例患者未发生与治疗药物相关的严重不良反应。

### 3 讨论

$^{131}I$  美妥昔单抗注射液是我国自主研发的一种治疗原发性肝癌的放射免疫药物,它以 HAb18F(ab')<sub>2</sub> 为载体,将  $^{131}I$  与肝癌细胞膜上的 HAb18G 抗原(即 CD147)结合<sup>[4]</sup>,通过释放  $\beta$  射线杀灭肿瘤细胞。该药临床前研究显示:可明显被肝癌组织摄取,而体内其他组织的含量甚少,随着时间延长,肿瘤组织持续放射性聚集,以达到病灶局部集中大剂量照射的目的。而  $\beta$  射线的组织穿透力仅为 2.0 mm,故癌肿周围的正常组织损伤较小。

近年来,有关该药的临床研究很多,其中不乏将其联合各种介入手段及不同给药方式的报道。其

表 4 试验组与对照组介入前后血象及肝功能的变化

检验指标	组别		P 值
	单抗组	对照组	
白细胞计数/( $\times 10^9/L$ )			
术前	$4.57 \pm 1.02$	$4.65 \pm 0.95$	0.736
术后 1 周	$4.96 \pm 1.34$	$5.14 \pm 1.18$	0.533
术后 2 周	$3.14 \pm 0.55$	$4.13 \pm 0.99$	0.000
血小板计数/( $\times 10^9/L$ )			
术前	$139.42 \pm 50.71$	$131.58 \pm 35.22$	0.436
术后 1 周	$109.89 \pm 40.49$	$124.11 \pm 34.56$	0.104
术后 2 周	$103.05 \pm 41.39$	$119.21 \pm 30.23$	0.056
胆红素/( $\mu mol/L$ )			
术前	$14.77 \pm 7.28$	$13.12 \pm 5.71$	0.276
术后 1 周	$20.45 \pm 8.99$	$17.71 \pm 6.78$	0.138
术后 2 周	$17.15 \pm 9.76$	$14.36 \pm 7.15$	0.160
丙氨酸转氨酶(U/L)			
术前	$46.50 \pm 30.77$	$42.13 \pm 24.49$	0.496
术后 1 周	$152.82 \pm 123.54$	$132.89 \pm 104.26$	0.450
术后 2 周	$59.63 \pm 21.35$	$48.61 \pm 22.95$	0.033

中 Bian 等<sup>[5]</sup>对比观察了射频消融联合或不联合单抗治疗 127 例原发性肝癌的疗效,结果显示联合治疗组患者的 1 年、2 年复发率分别为 31.8%及 58.5%,明显低于单纯射频组 56.3%及 70.9%的复发率。而 Li 等<sup>[6]</sup>比较了 TACE 联合或不联合利卡汀的疗效,结果联合治疗组和对照组平均疾病进展时间分别为 ( $4.84 \pm 4.11$ )个月和 ( $2.54 \pm 2.08$ )个月 ( $P<0.05$ ); 中位生存时间分别为 7.05 个月和 5.15 个月 ( $P<0.05$ ),联合治疗组优势明显。华西医院的一项类似研究同样发现,单抗联合 TACE 的 1 个月肿瘤控制率达 71.23%,1 年生存率为 60.49%<sup>[7]</sup>,均显著高于单纯 TACE 治疗。关于给药途径,有研究发现单抗不仅可通过动脉给药,经静脉给药也是安全可靠的<sup>[8]</sup>。Xu 等<sup>[9]</sup>通过静脉注射该药防止肝癌肝移植后肿瘤复发,发现单抗组较安慰剂组显著降低了 1 年复发率 (27%比 57%, $P=0.017$ ),并可提高 1 年生存率 (83%比 62%)。另外 Zhang 等<sup>[10]</sup>研究发现单抗除了自身的抗肿瘤效应,还可促进溶瘤病毒在肿瘤中的增殖,研究者据此提出了将该药联合溶瘤病毒治疗肝癌的可行性。

上述研究表明,单抗可联合多种介入手段,有效阻止肿瘤进展,提高患者的生存期。然而本试验却并未验证这一点。本研究中,单抗组与对照组的近期临床缓解率及疾病控制率并无显著差异。而进一步观察中长期疗效,单抗组中位 PFS 为 6 个月,略少于对照组 (8 个月),但两者差异亦无统计学意义。分析原因,除样本量偏少外,还可能是入组患者多为晚期,且部分患者此前已经历多次介入及复发,无论选择何种治疗均预后不佳。此外,作为一种靶向



放射治疗,应有其适应人群,Bian 等<sup>[5]</sup>发现其抗肿瘤复发的特点主要在美妥昔靶点(如 CD147)阳性的亚组中表现明显( $P=0.007$ )。若此理论得到后续大样本研究证实,对肿瘤标本进行相应分子标记的检测就显得尤为必要。另外本研究还分析了不同亚组中单抗联合 TACE 的治疗效果,结果发现在不同 BCLC 分期、形态学分型、Child-Pugh 分级、ECOG 评分以及伴或不伴门静脉癌栓的患者中,联合治疗组并未显著提高 PFS 时间。值得一提的是,在合并有门静脉癌栓的 27 例患者中(单抗组 18 例,对照组 9 例),单抗组有 6 例治疗后癌栓缩小超过 30%,而对照组中仅 1 例出现癌栓明显缩小,虽然两组间肿瘤侵犯门静脉的基线数据不同,暂无法进行统计学分析,但仍有理由认为单抗可能对门脉癌栓有一定的疗效。

对不良反应的观察发现,在术后 1~3 d 内,单抗组与对照组均有一半以上的患者出现了恶心呕吐、发热寒战、肝区疼痛等症状,但发生率并无显著差异,且未见 III/IV 级不良反应。而单抗的血液毒性及肝功能损伤主要表现为 WBC 和 PLT 的降低以及 TB 及 ALT 的升高。本研究发现,患者术后 1 周内受局部炎性反应影响,WBC 变化幅度并不显著,但 2 周左右即得到集中体现,其中试验组的白细胞降低更为明显。而 PLT 减少在术后 3~7 d 就可出现,2 周后仍持续存在。PLT 降低在两组患者间并无显著差异,原因可能与患者基线血象及化疗药物的影响有关。单抗联合 TACE 组的肝功能损伤较对照组明显,主要体现在 TB 及 ALT 的一过性升高,尤其是后者,在试验组治疗后 2 周仍未恢复至正常,显著高于对照组。根据许国辉等<sup>[11]</sup>的研究,胆红素和转氨酶绝大部分不超过正常值上限的 1.5~2.5 倍,仅有极少数的患者达正常值上限的 2.5~5.0 倍,与本研究观察到的现象基本相符。上述不良反应可能主要来自于  $^{131}\text{I}$  的放射性损伤,而单抗作为靶向药物,主要聚集于肝脏肿瘤组织,对正常组织的损伤较小,因此多为轻中度及一过性反应。

本研究通过前瞻性的临床对比观察,再次验证

了单抗联合 TACE 的是一种安全的治疗,其不良反应多在可控范围,大部分患者均可耐受。

#### [参考文献]

- [1] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 16: 1141-1159.
- [2] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2005, 42: 1208-1236.
- [3] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30: 52-60.
- [4] He B, Mao C, Ru B, et al. Epitope mapping of metuximab on CD147 using phage display and molecular docking[J]. Comput Math Methods Med, 2013, 2013: 983829.
- [5] Bian H, Zheng JS, Nan G, et al. Randomized trial of  $^{131}\text{I}$  metuximab in treatment of hepatocellular carcinoma after percutaneous radiofrequency ablation[J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106: pii: dju 239.
- [6] Li Z, Zhou JX, Ren JZ, et al. Clinical value of  $^{131}\text{I}$  metuximab infusion combined with TACE for treatment of patients with post-intervention relapse of mid or advanced stage hepatocellular carcinoma[J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2013, 21: 728-733.
- [7] He Q, Lu WS, Liu Y, et al.  $^{131}\text{I}$  labeled metuximab combined with chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19: 9104-9110.
- [8] Dai D, Xu W, Liu J, et al. Safety and efficacy of a peripheral intravenous bolus of Licartin for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma[J]. Exp Ther Med, 2013, 6: 1417-1422.
- [9] Xu J, Shen ZY, Chen XG, et al. A randomized controlled trial of Licartin for preventing hepatoma recurrence after liver transplantation[J]. Hepatology, 2007, 45: 269-276.
- [10] Zhang Y, Fang L, Zhang Q, et al. An oncolytic adenovirus regulated by a radiation-inducible promoter selectively mediates hSulf-1 gene expression and mutually reinforces antitumor activity of  $^{131}\text{I}$  metuximab in hepatocellular carcinoma[J]. Mol Oncol, 2013, 7: 346-358.
- [11] 许国辉, 张智慧, 李政文, 等.  $^{131}\text{I}$  肝癌单抗片段 HAb18F(ab) 2 灌注治疗原发性肝癌的临床研究[J]. 介入放射学杂志, 2005, 14: 596-598.

(收稿日期:2015-06-19)

(本文编辑:俞瑞纲)