

• 临床研究 Clinical research •

TACE 联合 ^{125}I 放射性粒子植入治疗原发性肝癌
合并门静脉癌栓的荟萃分析

周 凡, 赵 倩, 徐 浩, 祖茂衡, 林 佳, 张文耀, 马 雷, 许 伟

【摘要】 目的 对比肝动脉化疗栓塞(TACE)联合 ^{125}I 粒子植入与单纯 TACE 治疗原发性肝癌(PHC)合并门静脉癌栓(PVTT)的临床疗效及安全性。**方法** 计算机和人工检索 PubMed、Cochrane 图书馆、CBM、万方和中国知网等数据库收录的关于比较 TACE 联合 ^{125}I 粒子植入与单纯 TACE 治疗 PHC 伴 PVTT 临床疗效及并发症的回顾性队列研究,研究者从中提取相关资料,根据 Cochrane 手册标准对纳入文献的质量予以评价。**结果** 最终 8 篇文献纳入研究,病例总数为 822 例。结果显示,TACE 联合 ^{125}I 粒子植入组治疗肿瘤病灶及 PVTT 有效率、控制率高于单纯 TACE 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);TACE 联合 ^{125}I 粒子植入组 0.5、1、2 年生存率优于单纯 TACE 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);然而在严重并发症发生率方面两组差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** TACE 联合 ^{125}I 粒子植入治疗 PHC 伴 PVTT 的临床疗效优于单纯 TACE,两组的严重并发症发生率无明显差异。

【关键词】 肝动脉化疗栓塞; ^{125}I 粒子; 原发性肝癌; 门静脉癌栓; 荟萃分析

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2019)-03-0268-08

Combination use of TACE and ^{125}I seed implantation for primary hepatic cancer complicated by portal vein tumor thrombus: a meta-analysis ZHOU Fan, ZHAO Qian, XU Hao, ZU Maoheng, LIN Jia, ZHANG Wenyao, MA Lei, XU Wei. Department of Interventional Radiology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu Province 221006, China

Corresponding author: XU Wei, E-mail: xuwei0202@qq.com

【Abstract】 Objective To compare the clinical effect and safety of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with ^{125}I seed implantation with those of pure TACE in treating primary liver cancer (PHC) complicated by portal vein tumor thrombus (PVTT). **Methods** Computer and manual retrieval of PubMed, Cochrane Library, CBM, Wan Fang Database, China National Knowledge Internet and other databases was conducted to collect the retrospective cohort studies on the comparison of the clinical effect and safety of the combination use of TACE and ^{125}I seed implantation with those of simple TACE in treating PHC complicated by PVTT, from which the relevant data were extracted. The quality of extracted documents was assessed according to the standard of Cochrane manual. **Results** A total of eight articles containing 822 patients were included in this study. Meta analysis indicated that both the effective rate and disease control rate for PHC complicated by PVTT in TACE plus ^{125}I seed implantation group were significantly higher than those in pure TACE group, and the differences between the two groups were statistically significant ($P<0.05$). The half-year, one-year and 2-year survival rates of TACE plus ^{125}I seed implantation group were better than those of pure TACE group, and the differences between the two groups were statistically significant ($P<0.05$). No statistically significant differences in the incidence of severe complications existed between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** In treating PHC complicated by PVTT, the curative effect of TACE plus ^{125}I seed implantation is superior to pure TACE. No obvious difference in the incidence of severe complications exists between the two groups. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 268-275)

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.03.013

作者单位: 221006 江苏 徐州医科大学附属医院介入放射科(周 凡、徐 浩、祖茂衡、林 佳、张文耀、马 雷、许 伟);徐州医科大学(赵 倩)

通信作者: 许 伟 E-mail: xuwei0202@qq.com

【Key words】 transcatheter arterial chemoembolization; ^{125}I seed; primary liver cancer; portal vein tumor thrombus; meta-analysis

原发性肝癌(primary hepatic cancer, PHC)为世界范围内最多见的恶性肿瘤之一,我国肝癌发病占全球的 50%以上^[1]。PHC 起病隐匿,恶性程度高,有研究显示 10%~40%患者诊断为肝癌时已合并有门静脉癌栓(PVTT)^[2],PVTT 易致肿瘤转移、门静脉高压和肝功能衰竭,是影响 PHC 患者预后的重要因素,其自然病程仅为 2.7~4 个月^[3]。TACE 仍是治疗 PHC 合并 PVTT 患者的主要手段之一,但其单纯治疗效果有限^[4]。随着介入技术的发展,已有部分学者应用 TACE 联合门静脉内 ^{125}I 粒子植入治疗 PLC 合并 PVTT,但其切实的疗效优势及安全性尚存争议。为此,本文对既往比较 TACE 联合门静脉内 ^{125}I 粒子植入与单纯 TACE 的回顾性队列研究文献进行荟萃分析,期望对临床治疗方案选择提供一定的参考。

1 材料与方法

1.1 文献检索

计算机检索 PubMed、Cochrane 图书馆、中国生物医学文献数据库、万方数据库、中国知网,中文检索词为:肝动脉化疗栓塞、TACE、 ^{125}I 粒子、原发性肝癌、门静脉癌栓;英文检索词为:transcatheter arterial chemoembolization、TACE、iodine isotopes、primary hepatic carcinoma、portal vein tumor thrombus。并辅以人工检索。起始检索时间不限,截止 2018 年 4 月 22 日。

1.2 文献纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①纳入文献类型为关于 TACE 联合门静脉内 ^{125}I 粒子植入治疗 PHC 合并 PVTT 疗效的回顾性队列研究,语种限中、英文;②观察组治疗方式为:TACE 联合门静脉内 ^{125}I 粒子植入,对照组为:单纯 TACE;③有明确术后观察指标,包括肿瘤病灶及 PVTT 疗效反应、生存率、相关严重并发症。

1.2.2 排除标准 ①综述、个案报道、会议纪要、专家评论、讲座;②未设立对照的文献;③观察数据不完整或不能获取全文的文献;④重复发表的研究。

1.3 文献筛选和资料提取

文献的筛选由 2 名研究者独立依据先前制定的纳入及排除标准完成并交叉核对结果,若遇不一致则以讨论解决或由第三方协助解决。对检出的研究提取内容:第一作者姓名、样本量、观察指标(如

生存率)等。

1.4 文献质量评价

依据 Newcastle-Ottawa Scale(NOS)量表评分^[5]对文献质量进行评价,满分为 9 分,评分标准:①入组的选择(病例的定义是否充分,病例是否具有代表性等)。②是否具有可比性(调整混杂因素)。③暴露(是否有可靠的记录,是否采用盲法,调查方法是否相同)。④结局(结局事件的评估,随访是否充分,是否具有完整性)。

1.5 统计学方法

采用 Stata 12.0 统计软件。使用 I^2 统计量和 Q 检验评价纳入研究的异质性,检验水准为 $P=50\%$ 或 Q 检验 $P=0.10$ 。若纳入研究的异质性可以接受($P>0.1$ 和 $I^2<50\%$),使用固定效应模型作荟萃分析;若纳入研究的异质性不可以接受($P<0.1$ 或 $I^2\geq 50\%$),使用随机效应模型作荟萃分析。研究的效应量采用比值比(OR)及 95%可信区间(95%CI)。绘制森林图合并数据,所有的研究结果均为双测检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用敏感性分析进行结果稳定性检验,评估发表偏倚使用 Egger 检验($P<0.1$ 说明有发表偏倚)。

2 结果

2.1 文献筛选结果

从相关数据库初步检索到相关文献 547 篇,经逐层筛选后最终纳入 8 个研究^[6-13],共纳入患者 822 例(观察组 374 例,对照组 448 例)。文献筛选流程和结果见图 1。

2.2 纳入文献基本特征及其质量评价

所纳入的 8 个研究均为回顾性队列研究,所纳入患者的平均年龄为 52 岁,Child-Pugh 分级均为 A、B 级,且多数是病毒导致的肝硬化。质量评分显示多为高质量文献(NOS 评分 ≥ 6 分)。纳入文献基本特征及其质量评价结果见表 1。

2.3 荟萃分析结果

2.3.1 肿瘤病灶有效率的比较 4 项研究报道治疗肿瘤病灶的有效率,异质性检验表明异质性可忽略($P=0.284, I^2=21.1\%$),故采用固定效应模型进行 meta 分析。结果显示,观察组的肿瘤病灶有效率高于对照组(OR=1.73, 95%CI:1.17~2.56, $P=0.006$) (图 2)。

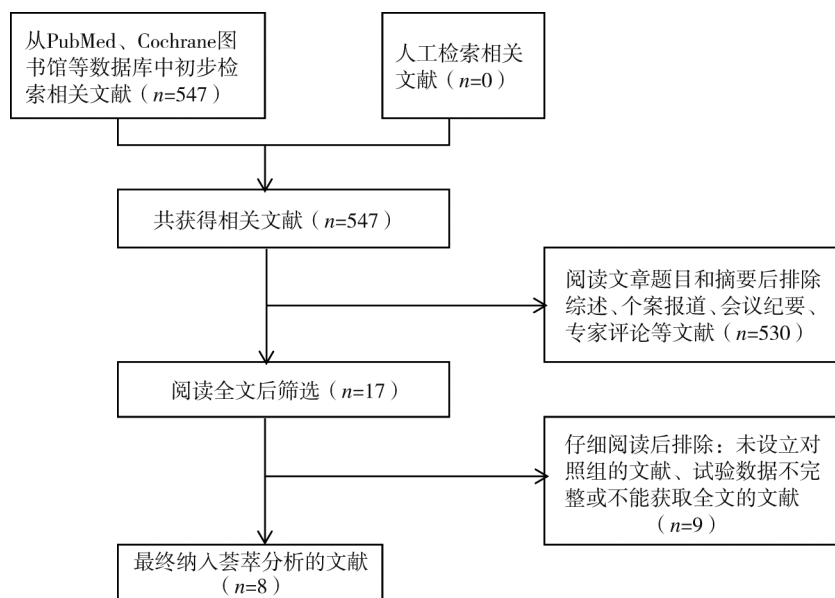


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入文献的基本特征及质量评价

纳入文献	组别	样本量	性别/(男/女)	年龄/岁	Child-Pugh 分级/(A/B)	体力状态评分 /例(0/1-2)	NOS
翁志成 2010	观察组	26	20/6	50±1	14/12	NR	6
	对照组	32	23/9	50±2	18/14		
曾德筠 2014	观察组	43	32/11	55.16±7.63	24/19	NR	7
	对照组	43	34/9	55.29±7.59	23/20		
Huang 2016	观察组	70	63/7	51.1±11.1	31/39	41/29	7
	对照组	140	127/13	51.6±10.8	68/72	79/61	
邵海波 2016	观察组	47	31/16	51.0±7.2	27/20	NR	7
	对照组	41	29/12	53.0±10.1	24/17		
宋 威 2016	观察组	22	19/3	52.0±8.3	8/14	NR	6
	对照组	28	24/4		10/18		
Hu 2017	观察组	50	40/10	45.4±5.2	44/6	25/25	7
	对照组	50	42/8	47.6±6.3	42/8	27/23	
Sun 2018	观察组	64	49/15	NR	25/39	28/36	6
	对照组	70	58/12		31/39	40/30	
王巧瑜 2018	观察组	52	33/19	62.5±12.0	30/26	NR	7
	对照组	44	29/15	60.1±13.9	22/18		

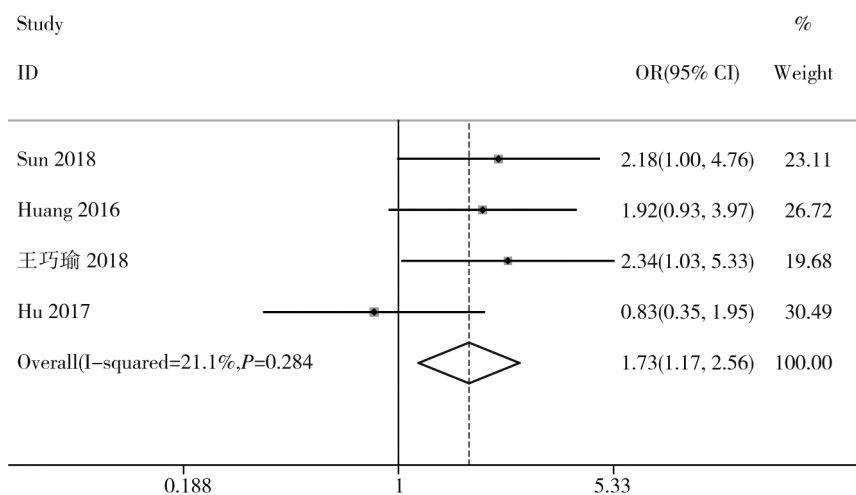


图 2 肿瘤病灶有效率比较的森林图

2.3.2 肿瘤病灶控制率的比较 4 项研究报道治疗肿瘤病灶的控制率,异质性检验表明异质性可忽略($P=0.312$, $I^2=15.8\%$),故采用固定效应模型进行 meta 分析。结果显示,观察组的肿瘤病灶控制率高于对照组($OR=1.90$, $95\%CI:1.19\sim3.04$, $P=0.007$) (图 3)。

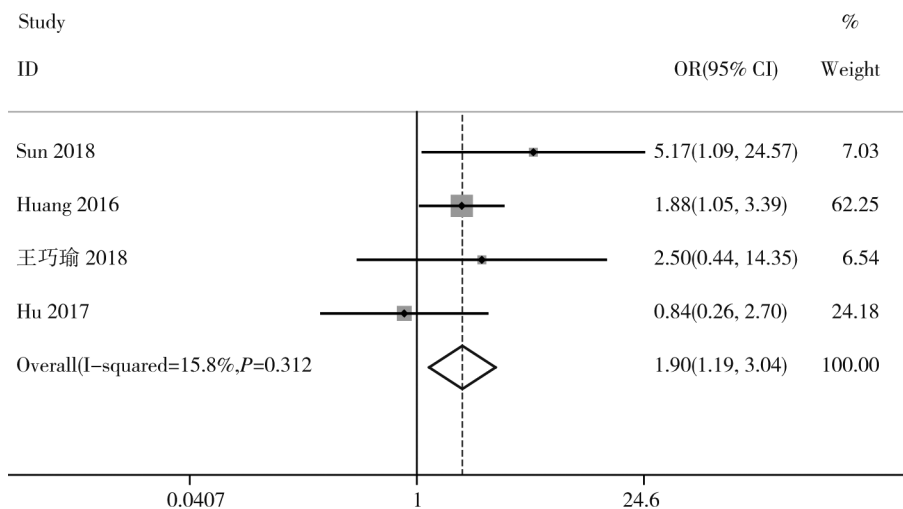


图 3 肿瘤病灶控制率比较的森林图

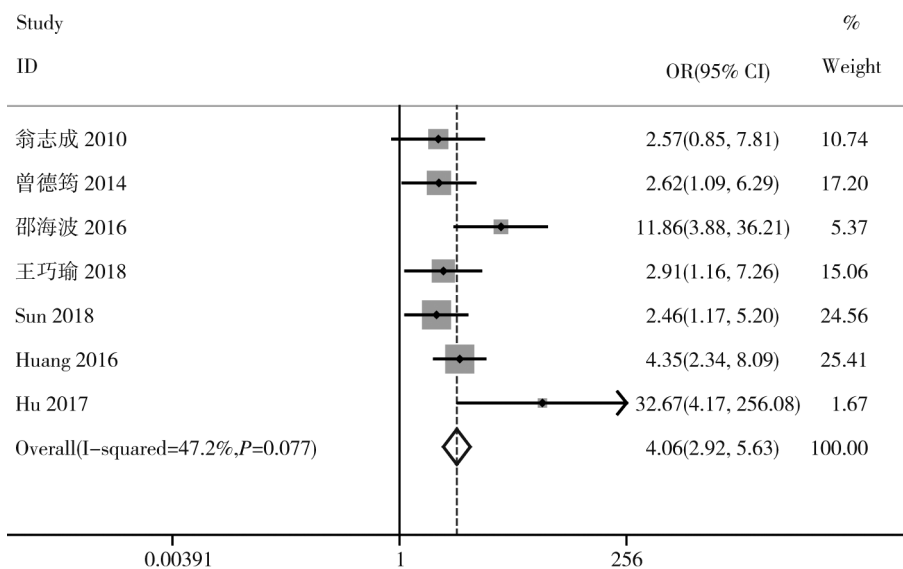


图 4 PVT 有效率比较的森林图

2.3.4 PVT 控制率的比较 6 项研究报道治疗 PVT 的控制率,研究间有统计学异质性($P=0.011$, $I^2=66.2\%$),故采用随机效应模型进行数据合并。荟萃分析结果显示,观察组的 PVT 控制率高于对照组($OR=4.78$, $95\%CI:2.29\sim9.98$, $P<0.0001$) (图 5)。

2.3.5 0.5 年生存率的比较 2 项研究报道了 0.5 年生存率,各研究数据间差异无统计学意义($P=0.207$, $I^2=37.1\%$),故应用固定效应模型进行荟萃分析。结果显示,观察组的 0.5 年生存率高于单纯 TACE 组($OR=3.55$, $95\%CI:2.15\sim5.89$, $P<0.0001$) (图 6)。

2.3.3 PVT 有效率的比较 7 项研究报道治疗 PVT 的有效率,研究间有统计学异质性($P=0.077$, $I^2=47.2\%$),故采用固定效应模型进行数据合并。荟萃分析结果显示,观察组的 PVT 有效率高于对照组($OR=4.06$, $95\%CI:2.92\sim5.63$, $P=0.000$) (图 4)。

2.3.6 1 年生存率的比较 4 项研究报道了 1 年生存率,异质性检验表明异质性可忽略($P=0.808$, $I^2=0\%$),故采用固定效应模型进行荟萃分析。结果显示,观察组的 1 年生存率高于对照组($OR=3.18$, $95\%CI:2.13\sim4.75$, $P<0.001$) (图 7)。

2.3.7 2 年生存率的比较 3 项研究报道了 2 年生存率,异质性检验表明异质性可忽略($P=0.403$, $I^2=0\%$),故采用固定效应模型进行荟萃分析。结果显示,观察组的 2 年生存率高于对照组($OR=2.52$, $95\%CI:1.35\sim4.71$, $P=0.004$) (图 8)。

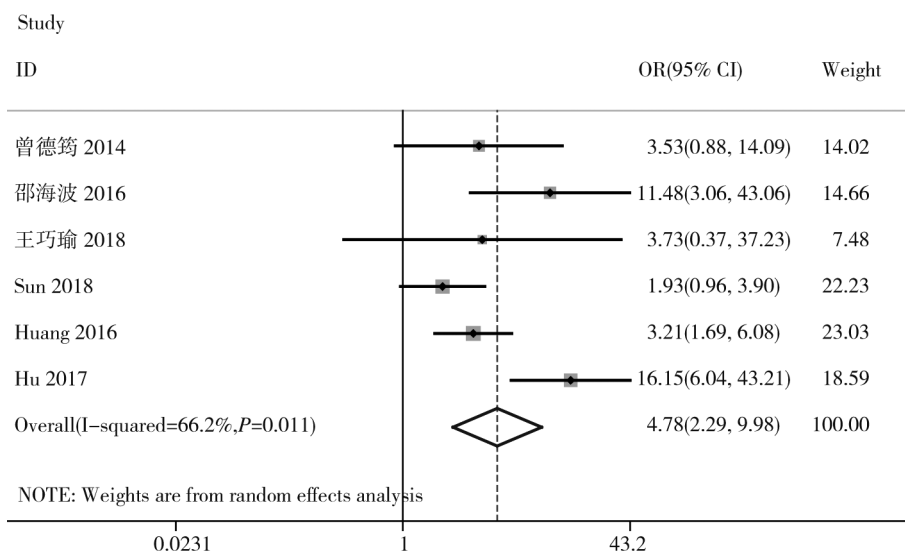


图 5 PVT 控制率比较的森林图

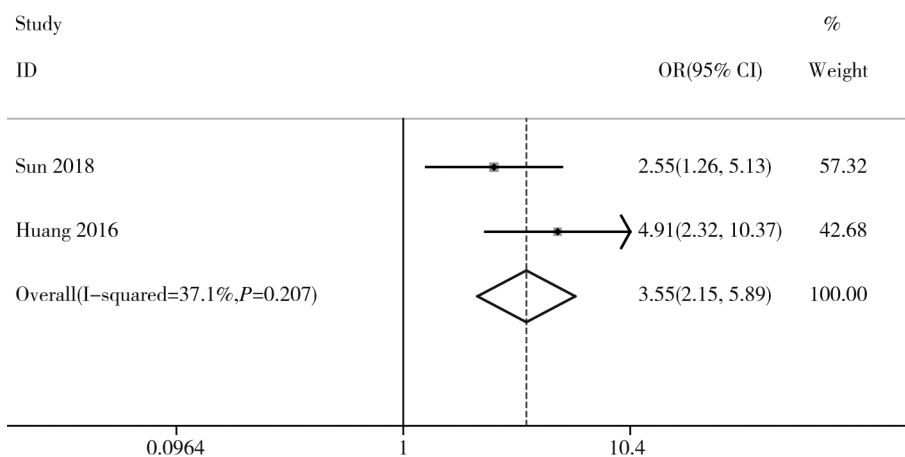


图 6 0.5 年生存率比较的森林图

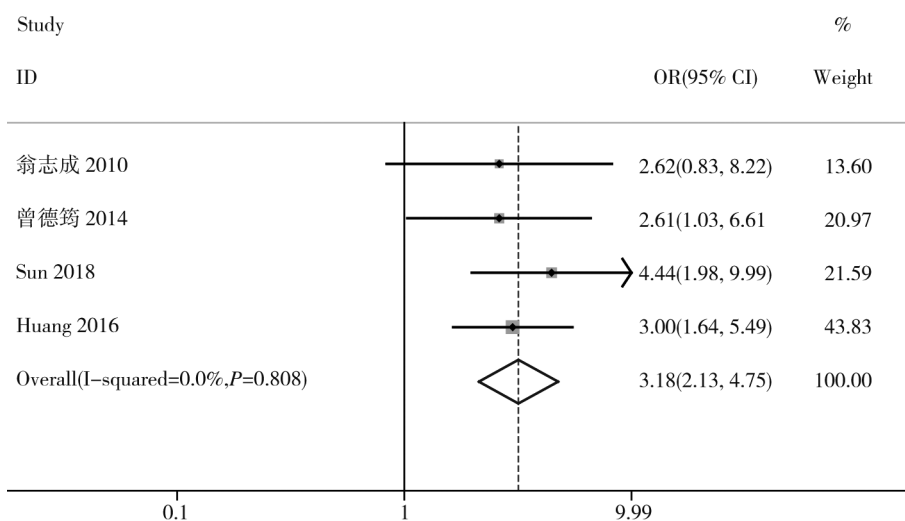


图 7 1 年生存率比较的森林图

2.3.8 严重并发症的比较 8 项研究报道了严重并发症情况,异质性检验表明异质性可忽略($P=0.340$, $I^2=11.7\%$),故采用固定效应模型进行荟萃分析。结果显示,观察组与对照组的严重并发症发

生率差异无统计学意义($OR=1.12$, $95\%CI:0.58\sim 2.16$, $P=0.739$)(图 9)。

2.4 敏感性分析和发表偏移

通过敏感性分析来对纳入文献依次逐个剔除,

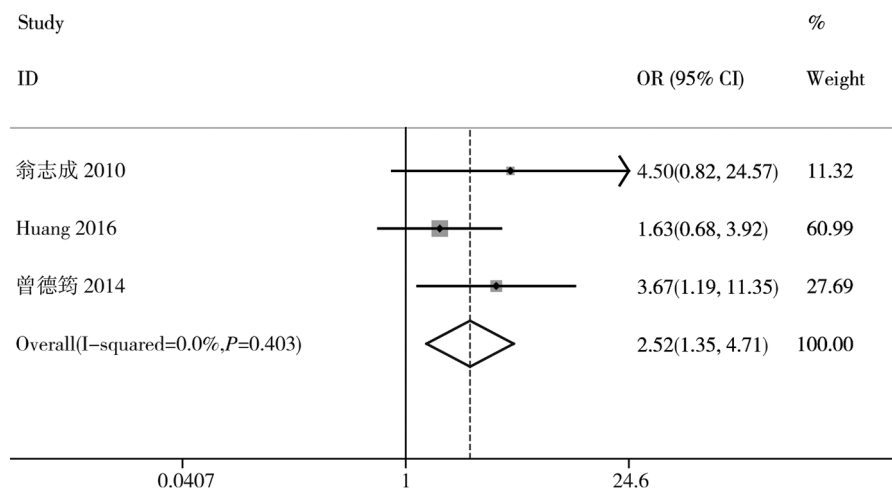


图 8 2 年生存率比较的森林图

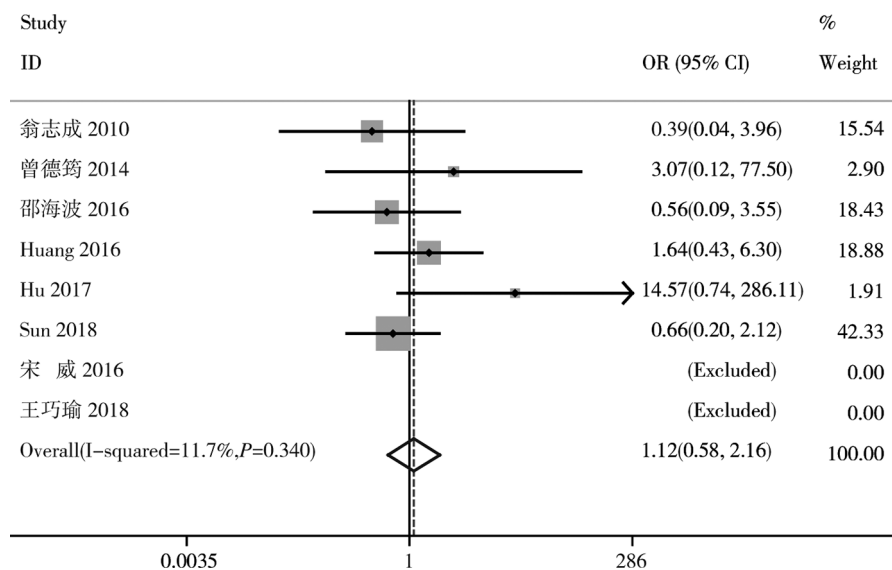


图 9 严重并发症比较的森林图

结果显示剔除前后,各临床数据合并值未发生明显变化。由此可见,荟萃分析结果较为可靠,以 PVTT 有效率比较的敏感性分析图为例(图 10)。

Egger 检验结果表明:肿瘤病灶有效率($P=0.448$)、肿瘤病灶控制率($P=0.771$)、PVTT 有效率($P=0.200$)、PVTT 控制率($P=0.406$)、1 年生存率($P=$

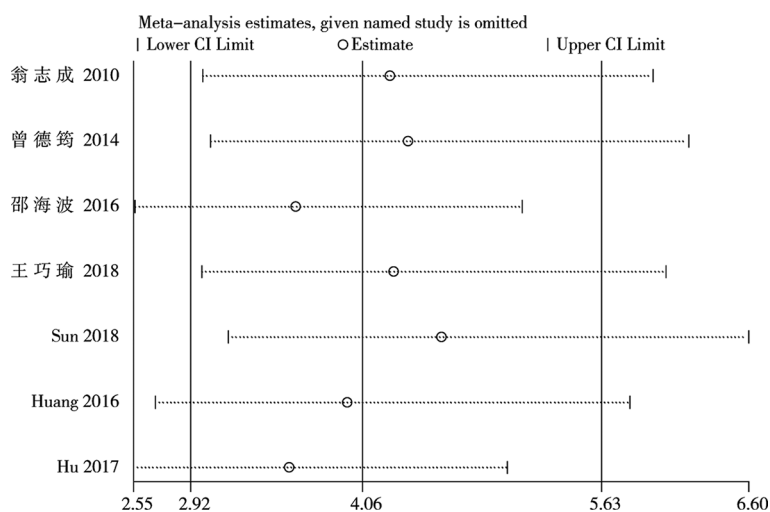


图 10 PVTT 有效率比较的敏感性分析图

=0.808)、2 年生存率($P=0.354$)、严重并发症($P=0.354$)不存在明显的发表偏倚。

3 讨论

PVTT 是 PHC 晚期常见的并发症之一,是严重影响患者预后的独立因素^[14]。周俭等^[15]认为肿瘤病灶的动静脉瘘及肝硬化小叶的建立可显著提高门静脉压力并促进门静脉血的反流,使门静脉由肝癌供血血管之一形成出瘤静脉,而出瘤血中的肿瘤细胞在高营养、慢流速的门静脉内容易滞留并着床,从而快速繁殖形成 PVTT。TACE 目前作为不适合行手术切除 PHC 患者的首选疗法之一^[16],对控制原发灶起到重要作用,但对 PVTT 的直接作用获益欠佳。目前,以 TACE 为核心联合其它介入手段治疗 PHC 伴 PVTT 越来越受临床重视^[17],其中联合门静脉内¹²⁵I 粒子植入是较为常用的一种。

本研究荟萃分析显示,TACE 联合¹²⁵I 植入治疗肿瘤病灶和 PVTT 的有效率、控制率均明显高于单纯 TACE,观察组的 0.5、1、2 年生存率均优于对照组。¹²⁵I 粒子为短程放疗,其治疗原理是通过释放 γ 射线引起癌细胞的 DNA 双链及单链断裂,导致癌细胞的损伤无法修复,并且粒子发出射线致水分子产生电离,使生物大分子与自由基相互作用,再作用于 DNA 链,致 DNA 损伤^[18]。同时¹²⁵I 放射性粒子半衰期长,可填补癌细胞分裂间期照射线的剂量缺失,而连续的低剂量率照射可以抑制肿瘤细胞有丝分裂,使处于非增殖期和 G0 期的细胞进入敏感的 G2 或 M 期,产生病理性死亡,并不断消耗肿瘤干细胞^[19]。放射性粒子的持续短距离照射使肿瘤体内含有一定比例的乏氧细胞有充分的时间发生再氧合,提高照射效果^[20]。低剂量、连续辐射通过改变肿瘤的免疫表型而减少肿瘤转移的发生,放射性粒子植入后其疗效不会受到体位、呼吸运动的影响,使治疗容积的损失达到最小化^[21-23]。黄宁等^[24]认为 TACE 联合¹²⁵I 粒子植入序贯治疗 PHC 伴 PVTT 的优势是:①TACE 对肝内肿瘤的有效控制,可延缓病灶生长并灭活源头病灶,遏制 PVTT 的发生发展;②碘化油作为有效示踪剂,可避免粒子植入时的盲目穿刺,尽可能减少并发症的产生;③序贯治疗方案使 PVTT 的短时间快速进展得到控制,避免错失最佳治疗时间窗,同时粒子依靠近程放疗使 TACE 治疗后的残余肿瘤细胞进一步抑制或灭活;④PVTT 的控制恢复了门脉血流,提高了肝功能并促进 TACE 治疗效果的改善。因此 TACE 治疗与局部¹²⁵I 粒子植

入可相互补充,起到协同增效作用,提高患者生活质量,延长生存时间。

本研究中,TACE 将化疗药物直接灌注至肿瘤供血动脉,药物主要分布在病灶局部,而全身其他脏器药物浓度相对减低,提高疗效的同时降低了化疗药物引起的全身不良反应^[25-26]。同时¹²⁵I 粒子辐射距离仅 17 mm,照射范围较小,可在最大程度杀伤肿瘤细胞的同时保护正常组织;粒子产生的射线剂量相对较少,植入后不会引起过热点从而损伤周围正常器官^[27-28]。两组患者术后较少出现严重并发症,主要为白细胞减少、胆汁瘤、气胸、肝包膜下出血,经积极对症处理后好转。本研究荟萃分析显示 TACE 联合¹²⁵I 粒子组与单纯 TACE 组在严重并发症方面差异无统计学意义。

本研究存在一些不足之处:纳入研究仅为中英文文献,可能有潜在的语种偏倚;研究设计均为回顾性队列研究,在病例选择方面可能存在偏倚;缺乏治疗方面的经济学成本分析。

综上所述,本研究荟萃分析结果显示 TACE 联合门静脉内¹²⁵I 粒子植入与单纯 TACE 相比,可提高治疗肿瘤病灶及 PVTT 的有效率及控制率,并能有效改善患者生存率,为临床治疗 PHC 伴 PVTT 提供了参考依据,但结果仍需多中心、高质量的前瞻性随机对照研究加以证实。

[参考文献]

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer, 2015, 136: E359-E386.
- [2] Llovet JM, Bustamante J, Castells A, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials[J]. Hepatology, 1999, 29: 62-67.
- [3] Villa E, Moles A, Ferretti I, et al. Natural history of inoperable hepatocellular carcinoma: estrogen receptors' status in the tumor is the strongest prognostic factor for survival[J]. Hepatology, 2000, 32: 233-238.
- [4] 田玉龙,刘瑞宝,刘岩,等.双导向技术引导下¹²⁵I 粒子植入治疗肝癌合并门静脉癌栓[J].介入放射学杂志,2015,24: 785-788.
- [5] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25: 603-605.
- [6] 翁志成,杨维竹,江娜,等.CT 引导下¹²⁵I 放射性粒子植入治疗肝癌门静脉癌栓的疗效评价[J].介入放射学杂志,2010,19: 535-539.

- [7] 曾德筠. TACE 联合 ^{125}I 放射性粒子治疗原发性肝癌合并门静脉癌栓的研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35: 2519-2521.
- [8] 宋威, 马亦龙, 赵昌, 等. TACE 联合放射性 ^{125}I 粒子植入治疗原发性肝癌合并门静脉癌栓[J]. 中国介入影像与治疗学, 2016, 13: 526-529.
- [9] 邵海波, 马腾阁, 牛猛, 等. 碘 ^{125}I 粒子联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌合并门脉分支癌栓疗效分析[J]. 临床军医杂志, 2016, 44: 377-381.
- [10] 王巧瑜, 潘洁, 周元敏. 经肝动脉化疗栓塞术联合门静脉内 ^{125}I 粒子植入治疗原发性肝癌合并门静脉癌栓的效果观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34: 137-141.
- [11] Sun H, Zhang M, Liu R, et al. Endovascular implantation of ^{125}I seed combined with transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Future Oncol, 2018, 14: 1165-1176.
- [12] Huang M, Lin Q, Wang H, et al. Survival benefit of chemoembolization plus Iodine-125 seed implantation in unresectable hepatitis B-related hepatocellular carcinoma with PVTT: a retrospective matched cohort study[J]. Eur Radiol, 2016, 26: 3428-3436.
- [13] Hu HT, Luo JP, Li HL, et al. Transarterial chemoembolization combined with computed tomography-guided ^{125}I iodine implantation enhances survival in hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus[J]. Oncotarget, 2017, 8: 29258-29268.
- [14] Akiyama M, Miyaaki H, Miuma S, et al. Significance of trans-hepatic arterial chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. Oncol Rep, 2008, 20: 353-357.
- [15] 周俭, 樊嘉, 肖永胜. 肝细胞癌门脉癌栓形成机制[J]. 实用肿瘤杂志, 2009, 24: 425-428.
- [16] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16: 635-647.
- [17] 孙世蒙, 郭应兴, 雷振武, 等. TACE 治疗原发性肝癌伴门静脉癌栓研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26: 668-671.
- [18] Yoon I, Yim HJ, Kim JN, et al. A case of advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor invasion controlled by percutaneous ethanol injection therapy[J]. Korean J Hepatol, 2009, 15: 90-95.
- [19] 王俊杰, 唐劲天, 黎功. 放射性粒子组织间近距离治疗肿瘤[M]. 北京: 北京医科大学出版社, 2001: 66-97.
- [20] Qin QH, Huang BS, Tan QX, et al. Radiobiological effect induced by different activities of ^{125}I seed brachytherapy in a hepatocellular carcinoma model[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7: 5260-5267.
- [21] Sidawy AN, Weiswasser JM, Waksman R. Peripheral vascular brachytherapy[J]. J Vasc Surg, 2002, 35: 1041-1047.
- [22] Nag S, Dehaan M, Scruggs G, et al. Long term follow-up of patients of intrahepatic malignancies treated with iodine-125 brachytherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 64: 736-744.
- [23] 吕进, 曹秀峰. 碘-125 粒子植入治疗肝细胞癌的剂量学[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16: 3295-3298.
- [24] 黄宁, 杨维竹, 江娜, 等. TACE 联合经皮 ^{125}I 粒子植入序贯治疗肝癌伴门静脉主干癌栓临床研究[J]. 临床放射学杂志, 2014, 33: 1416-1420.
- [25] Sun HC, Tang ZY, Wang L, et al. Postoperative interferon alpha treatment postponed recurrence and improved overall survival in patients after curative resection of HBV-related hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2006, 132: 458-465.
- [26] 樊嘉, 王征. 原发性肝癌综合治疗新进展[J]. 国际消化病杂志, 2013, 33: 73-74.
- [27] Tsai AL, Burke CT, Kennedy AS, et al. Use of yttrium-90 microspheres in patients with advanced hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis[J]. J Vasc Interv Radiol, 2010, 21: 1377-1384.
- [28] Luo J, Guo RP, Lai EC, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a prospective comparative study[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18: 413-420.

(收稿日期:2018-05-05)

(本文编辑:俞瑞纲)