

非小细胞肺癌脑转移高危因素分析*

周开甲¹, 周冰², 陈泽磊³, 陈昭芳², 陈婷², 陈薄², 张鸿辉²

(1. 福建医科大学肿瘤临床医学院/福建省肿瘤医院/复旦大学附属肿瘤医院福建医院神经肿瘤外科, 福建福州 350001; 2. 福建医科大学基础医学院, 福建福州 350001; 3. 福州大学计算机学院, 福建福州 350001)

【摘要】 目的 分析影响非小细胞肺癌(NSCLC)脑转移的高危因素。方法 回顾性分析 2020—2024 年福建医科大学肿瘤临床医学院/福建省肿瘤医院/复旦大学附属肿瘤医院福建医院收治的 258 例 NSCLC 患者的性别、年龄等临床及病理类型、分子病理信息, 结合采用的治疗方式, 综合分析影响 NSCLC 脑转移的高危因素。结果 (1) 年轻、女性患者, EGFR 突变及 ALK 基因重排 NSCLC 患者, 脑转移发生率上升。(2) 年轻 NSCLC 患者出现脑膜转移的风险较高, EGFR 突变 NSCLC 患者出现脑膜转移的风险显著增加。(3) 针对 NSCLC 脑转移患者, 在靶向治疗的基础上, 配合脑部放疗、抗肿瘤血管生成及免疫治疗; 而如果患者出现脑膜转移, 在靶向治疗的基础进行抗肿瘤血管生成治疗。结论 NSCLC 脑转移的高危因素包括年轻、女性、EGFR 突变及合并 ALK 重排突变。通过早期识别和干预这些高危因素, 有助于提高 NSCLC 脑转移患者的生存率和生活质量。

【关键词】 非小细胞肺癌; 高危因素; 脑转移; 治疗方式; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.20.007

中图法分类号:

文章编号: 1009-5519(2024)20-3459-05

文献标识码: A

Analysis of high-risk factors for brain metastasis in non-small cell lung cancer*

ZHOU Kaijia¹, ZHOU Bing², CHEN Zelei³, CHEN Zhaofang², CHEN Ting²,
CHEN Pu², ZHANG Honghui²

(1. Department of Neurotumor Surgery, Clinical Oncology School of Fujian Medical University/
Fujian Cancer Hospital/Fudan University Affiliated Cancer Hospital Fujian Hospital, Fuzhou,
Fujian 350001, China; 2. School of Basic Medicine, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian
350001, China; 3. School of Computer Science, Fuzhou University, Fuzhou, Fujian 350001, China)

【Abstract】 **Objective** To analyze the high-risk factors of brain metastasis in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A retrospective analysis was conducted on 258 NSCLC patients admitted to Clinical Oncology School of Fujian Medical University/Fujian Cancer Hospital/Fudan University Affiliated Cancer Hospital Fujian Hospital, including their gender, age, clinical and pathological types, molecular pathological information, and combined with the treatment methods used, to comprehensively analyze the high-risk factors of brain metastasis of NSCLC. **Results** (1) The incidence of brain metastasis increased in the young and female patients, as well as the non-small cell patients with EGFR mutations and ALK gene rearrangements. (2) The young NSCLC patients had a higher risk of meningeal metastasis, while the EGFR mutated NSCLC patients had a significantly increased risk of meningeal metastasis. (3) For the NSCLC patients with brain metastases, targeted therapy was combined with brain radiation therapy, anti-tumor angiogenesis, and immunotherapy; if the patient developed meningeal metastasis, anti-tumor angiogenesis therapy should be performed on the basis of targeted therapy. **Conclusion** High-risk factors for brain metastasis in NSCLC include youth, femininity, EGFR mutations, and concomitant ALK rearrangement mutations. Early identification and intervention of these high-risk factors can help improve the survival rate and quality of life of NSCLC patients with brain me-

* 基金项目: 福建省卫生健康委员会科技计划项目(中青年骨干人才培养项目)(2021GGA044); 福建省自然科学基金项目(2023J011255); 2024 年度福建医科大学大学生创新创业训练计划项目(创新训练项目、一般项目)(C2024072)。

作者简介: 周开甲(1977—), 博士研究生, 副主任医师, 主要从事神经肿瘤外科工作。

tastases.

[Key words] Non-small cell lung cancer; High-risk factors; Brain metastasis; Treatment methods; Prognosis

目前,肺癌是世界上肿瘤相关死亡的主要原因^[1]。非小细胞肺癌(NSCLC)占有肺癌病例的85%,是一种致命性极高的恶性肿瘤^[2]。NSCLC患者常见的转移部位包括脑、骨、肝和肺。特别是脑及脑膜转移,NSCLC脑转移发生率为23%~36%^[3],随着治疗方式的不断进步,NSCLC的生存期越来越长,同时由于脑部增强头颅磁共振的广泛应用,脑转移的发生率越来越高^[4-5]。发生脑转移的肿瘤患者的生活质量通常会下降,预后较差,中位总生存期(OS)为12个月^[6-7]。脑转移后患者生存期不仅明显缩短,而且严重影响其生活质量^[8-9]。因此,早期识别高危患者并采取相应的预防和治疗措施是提高NSCLC脑、脑膜转移患者预后的关键。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2020—2024年入住福建医科大学肿瘤临床医学院/福建省肿瘤医院/复旦大学附属肿瘤医院福建医院治疗、随访的NSCLC患者258例。纳入标准:(1)经组织学(世界卫生组织)确认,病理均证实为NSCLC,均做了EGFR、ALK、ROS1分子病理检测。(2)有完整的医疗记录:临床一般信息(性别、年龄)及治疗信息(手术、放疗、化疗、靶向、抗肿瘤血管生成及免疫治疗),随访终点为患者死亡或者随访时间终止节点。(3)患者脑转移均有头颅增强磁共振成像提示确诊,脑膜转移为头颅增强磁共振成像提示或腰穿脑脊液找到瘤细胞。排除标准:(1)病理为小细胞肺癌或其他病理类型;(2)未行分子病理检测患者;(3)合并其他恶性肿瘤患者。所有病例均签署了知情同意,本研究获得福建省肿瘤医院伦理委员会同意授权(批号:SQ-2021-121-01)。

1.2 统计学处理 应用SPSS25.3统计软件进行数据分析,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验及双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者年龄、性别与脑、脑膜转移的关系

2.1.1 年轻患者和女性NSCLC患者合并脑转移的风险较高 见表1。

2.1.2 不同临床、分子病理特征、治疗方式NSCLC患者脑膜转移发生率比较 年轻NSCLC患者出现脑膜转移的风险较高,而女性NSCLC患者出现脑膜转移风险与男性患者比较,差异无统计学意义($P >$

0.05)。见表2。

表1 不同临床、分子病理特征、治疗方式NSCLC患者脑转移发生率比较 $[n=258, n(\%)]$

| 项目 | n | 脑转移 | | χ^2 | P |
|---------|-----|----------|-----------|----------|--------|
| | | 无 | 有 | | |
| 性别 | | | | 23.648 | <0.001 |
| 女 | 125 | 25(20.0) | 100(80.0) | | |
| 男 | 133 | 65(48.9) | 68(51.1) | | |
| 年龄(岁) | | | | 11.459 | 0.001 |
| ≤57 | 126 | 31(24.6) | 95(75.4) | | |
| >57 | 132 | 59(44.7) | 73(55.3) | | |
| EGFR 突变 | | | | 26.533 | <0.001 |
| 无 | 105 | 56(53.3) | 49(46.7) | | |
| 有 | 153 | 34(22.2) | 119(77.8) | | |
| ALK 突变 | | | | 11.899 | 0.001 |
| 无 | 228 | 88(38.6) | 140(61.4) | | |
| 有 | 30 | 2(6.7) | 28(93.3) | | |
| ROS1 突变 | | | | 0.658 | 0.417 |
| 无 | 249 | 88(35.3) | 161(64.7) | | |
| 有 | 9 | 2(22.2) | 7(77.8) | | |
| 手术 | | | | 0.931 | 0.335 |
| 无 | 153 | 57(37.3) | 96(62.7) | | |
| 有 | 105 | 33(31.4) | 72(68.6) | | |
| 放疗 | | | | 13.215 | <0.001 |
| 无 | 73 | 38(52.1) | 35(47.9) | | |
| 有 | 185 | 52(28.1) | 133(71.9) | | |
| 化疗 | | | | 0.006 | 0.936 |
| 无 | 35 | 12(34.3) | 23(65.7) | | |
| 有 | 223 | 78(35.0) | 145(65.0) | | |
| 靶向 | | | | 22.015 | <0.001 |
| 无 | 53 | 33(62.3) | 20(37.7) | | |
| 有 | 205 | 57(27.8) | 148(72.2) | | |
| 抗肿瘤血管生成 | | | | 12.387 | <0.001 |
| 无 | 74 | 38(51.4) | 36(48.6) | | |
| 有 | 184 | 52(28.3) | 132(71.7) | | |
| 免疫 | | | | 9.948 | 0.002 |
| 无 | 173 | 49(28.3) | 124(71.7) | | |
| 有 | 85 | 41(48.2) | 44(51.8) | | |

2.2 NSCLC合并脑转移患者出现脑膜转移的高危因素 见表3。

表 2 不同临床、分子病理特征、治疗方式 NSCLC 患者脑膜转移发生率比较[n=258, n(%)]

| 项目 | n | 脑膜转移 | | χ^2 | P |
|---------|-----|-----------|----------|----------|--------|
| | | 无 | 有 | | |
| 性别 | | | | 2.693 | 0.101 |
| 女 | 125 | 94(75.2) | 31(24.8) | | |
| 男 | 133 | 111(83.5) | 22(16.5) | | |
| 年龄(岁) | | | | 4.813 | 0.028 |
| ≤57 | 126 | 93(73.8) | 33(26.2) | | |
| >57 | 132 | 112(84.8) | 20(15.2) | | |
| EGFR 突变 | | | | 15.545 | <0.001 |
| 无 | 105 | 96(91.4) | 9(8.6) | | |
| 有 | 153 | 109(71.2) | 44(28.8) | | |
| ALK 突变 | | | | 0.312 | 0.576 |
| 无 | 228 | 180(78.9) | 48(21.1) | | |
| 有 | 30 | 25(83.3) | 5(16.7) | | |
| ROS1 突变 | | | | 0.016 | 0.899 |
| 无 | 249 | 198(79.5) | 51(20.5) | | |
| 有 | 9 | 7(77.8) | 2(22.2) | | |
| 手术 | | | | 1.931 | 0.165 |
| 无 | 153 | 126(82.4) | 27(17.6) | | |
| 有 | 105 | 79(75.2) | 26(24.8) | | |
| 放疗 | | | | 1.051 | 0.305 |
| 无 | 73 | 61(83.6) | 12(16.4) | | |
| 有 | 185 | 144(77.8) | 41(22.2) | | |
| 化疗 | | | | 3.555 | 0.059 |
| 无 | 35 | 32(91.4) | 3(8.6) | | |
| 有 | 223 | 173(77.6) | 50(22.4) | | |
| 靶向 | | | | 11.491 | 0.001 |
| 无 | 53 | 51(96.2) | 2(3.8) | | |
| 有 | 205 | 154(75.1) | 51(24.9) | | |
| 抗肿瘤血管生成 | | | | 12.081 | 0.001 |
| 无 | 74 | 69(93.2) | 5(6.8) | | |
| 有 | 184 | 136(73.9) | 48(26.1) | | |
| 免疫 | | | | 0.230 | 0.632 |
| 无 | 173 | 136(78.6) | 37(21.4) | | |
| 有 | 85 | 69(81.2) | 16(18.8) | | |

表 3 不同临床、分子病理特征、治疗方式 NSCLC 脑转移患者出现脑膜转移发生率比较[n=168, n(%)]

| 项目 | n | 脑膜转移 | | χ^2 | P |
|----|-----|----------|----------|----------|-------|
| | | 无 | 有 | | |
| 性别 | | | | 0.034 | 0.853 |
| 女 | 100 | 69(69.0) | 31(31.0) | | |
| 男 | 68 | 46(67.6) | 22(32.4) | | |

续表 3 不同临床、分子病理特征、治疗方式 NSCLC 脑转移患者出现脑膜转移发生率比较[n=168, n(%)]

| 项目 | n | 脑膜转移 | | χ^2 | P |
|---------|-----|-----------|----------|----------|-------|
| | | 无 | 有 | | |
| 年龄(岁) | | | | 1.030 | 0.310 |
| ≤57 | 95 | 62(65.3) | 33(34.7) | | |
| >57 | 73 | 53(72.6) | 20(27.4) | | |
| EGFR 突变 | | | | 5.565 | 0.018 |
| 无 | 49 | 40(81.6) | 9(18.4) | | |
| 有 | 119 | 75(63.0) | 44(37.0) | | |
| ALK 突变 | | | | 2.916 | 0.088 |
| 无 | 140 | 92(65.7) | 48(34.3) | | |
| 有 | 28 | 23(82.1) | 5(17.9) | | |
| ROS1 突变 | | | | 0.030 | 0.863 |
| 无 | 161 | 110(68.3) | 51(31.7) | | |
| 有 | 7 | 5(71.4) | 2(28.6) | | |
| 手术 | | | | 1.215 | 0.270 |
| 无 | 96 | 69(71.9) | 27(28.1) | | |
| 有 | 72 | 46(63.9) | 26(36.1) | | |
| 放疗 | | | | 0.153 | 0.695 |
| 无 | 35 | 23(65.7) | 12(34.3) | | |
| 有 | 133 | 92(69.2) | 41(30.8) | | |
| 化疗 | | | | 4.225 | 0.040 |
| 无 | 23 | 20(87.0) | 3(13.0) | | |
| 有 | 145 | 95(65.5) | 50(34.5) | | |
| 靶向 | | | | 4.881 | 0.027 |
| 无 | 20 | 18(90.0) | 2(10.0) | | |
| 有 | 148 | 97(65.5) | 51(34.5) | | |
| 抗肿瘤血管生成 | | | | 6.616 | 0.010 |
| 无 | 36 | 31(86.1) | 5(13.9) | | |
| 有 | 132 | 84(63.6) | 48(36.4) | | |
| 免疫 | | | | 0.640 | 0.424 |
| 无 | 124 | 87(70.2) | 37(29.8) | | |
| 有 | 44 | 28(63.6) | 16(36.4) | | |

3 讨论

了解和识别影响 NSCLC 脑及脑膜转移的高危因素对于预防和早期治疗具有重要意义^[10-12], 基于这些高危因素, 医生可以为患者制订个性化的监测和治疗方案。赵宇^[13] 利用单因素和多因素 COX 回归模型研究常见的肺癌基因突变及临床因素对 NSCLC 脑转移风险影响。表明年龄 ≥60 岁、EGFR 基因突变及淋巴结转移与 NSCLC 脑转移风险增加相关。而鹿青^[14] 研究同样发现, 对于年龄 <64 岁患者, 非鳞癌是 NSCLC 患者发生脑转移的独立危险因素, 如果同时

具有 2 个独立危险因素,则脑转移的发生率由 11.43% 上升至 53.62%,由此根据高危因素早期筛选出脑转移高危人群,给予早期干预,能够改善患者的预后。本研究结果显示,对于年轻、女性患者,EGFR 突变及 ALK 基因重排 NSCLC 患者,脑及脑膜转移发生率上升,由此建议对于携带特定基因突变的患者,可以采用相应的靶向治疗药物;对于年轻女性患者,可以增加脑部影像学检查的频率,以早期发现脑转移。因此,必要时尽早行腰穿脑脊液术,尽早发现脑膜转移患者,及时给予适当的治疗,以提高患者的生存期。本研究发现,年轻 NSCLC 患者出现脑膜转移的风险较高,EGFR 突变 NSCLC 患者出现脑膜转移的风险显著增加。因为脑膜转移发生后,患者临床症状严重,严重影响生活质量,生存期短,预后极差^[15],对于年轻、EGFR 突变患者,应提高警惕,在临床上出现轻微临床表现及体征时,即应考虑可能合并脑膜转移,必要时尽早行腰穿明确诊断,尽早进行干预治疗,以改善患者的临床症状,延长生存期,提高生存质量。

本研究发现,采用靶向、抗肿瘤血管生成及放疗治疗的 NSCLC 患者的脑转移发生率升高,考虑主要与进行靶向、抗肿瘤血管生成及放疗的患者生存期延长,患者生存时间增加,故脑转移发生率升高,而进行免疫治疗的 NSCLC 患者的脑转移发生率反而更低,考虑与进行免疫治疗患者 EGFR 常无突变,生存期较 EGFR 突变者更短。因而脑转移发生率更低。同样,进行靶向治疗及抗肿瘤血管生成治疗的 NSCLC 患者中 EGFR 突变率更高,生存期更长,故脑转移发生率相应也升高。NSCLC 脑转移患者因靶向治疗、抗肿瘤血管生成及化疗的应用,增加了患者的生存时间,同时相应的脑膜转移发生率也升高^[16]。

目前,对 NSCLC 的治疗主要是在分子病理指导下进行多学科的综合诊疗,通过联合应用手术、放疗、化疗、靶向、抗肿瘤血管生成及免疫治疗,取得了良好的效果^[17],但是在前述治疗方式的组合方式、应用时机、应用疗程等方面存在不同意见^[18],还有待进一步细化。本研究中,根据不同的疾病阶段及状态,采用不同的治疗方式组合,能够为将来的治疗方式选择决策提供参考。针对 NSCLC 脑转移患者,在靶向治疗的基础上,配合脑部放射治疗、抗肿瘤血管生成及免疫治疗,可以使患者获益。而如果患者出现脑膜转移,在靶向治疗的基础上进行抗肿瘤血管生成治疗,可以使患者获益,而手术、放疗、化疗及免疫治疗,在治疗选择上并无差异。对于 NSCLC 脑转移合并脑膜

转移患者,在治疗选择方面,更倾向于化疗、靶向、抗肿瘤血管生成的综合治疗,而手术、放疗、免疫方式的选择无差异。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] WANIK A L, EVANS NEIL D, JOHNSON M, et al. In vitro PK/PD modeling of tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer cell lines[J]. *Clin Transl Sci*, 2024, 17: e13714.
- [3] 中国临床肿瘤学会, 中国抗癌协会肺癌专业委员会. 肺癌脑(膜)转移诊断治疗共识[J]. *循证医学*, 2018, 18(4): 193-201.
- [4] HIGGINS K A, PURI S, GRAY J E. Systemic and radiation therapy approaches for locally advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40: 576-585.
- [5] ERNANI V, STINCHCOMBE T E. Management of brain metastases in non-small-cell lung cancer[J]. *J Oncol Pract*, 2019, 15(11): 563-570.
- [6] XU K, WANG H, ZOU Y X, et al. Distinct fibroblast subpopulations associated with bone, brain or intrapulmonary metastasis in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14: e1605.
- [7] XU H, ZHANG B, ZHANG Y Q, et al. Prognostic significance of the cachexia index in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases after stereotactic radiotherapy[J]. *Clin Med Insights Oncol*, 2024, 18: 1179.
- [8] NORONHA V, SARKAR L, PATIL V, et al. Clinical characteristics, outcomes and prognostic factors in KRAS mutant lung cancers: experience from a tertiary care cancer center in India [J]. *Ecancermedicalscience*, 2024, 18: 1674.
- [9] XU X H, CHEN G, FAN S N, et al. Risk factors for brain metastases in locally advanced non-small cell lung cancer patients treated with

- radical radiotherapy[J]. *J Thorac Dis*, 2024, 16(1):479-490.
- [10] ROSELL R, PEDRAZ-VALDUNCIEL C, JAIN A, et al. Deterministic reprogramming and signaling activation following targeted therapy in non-small cell lung cancer driven by mutations or oncogenic fusions[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2024, 33(3):171-182.
- [11] ZHOU Y, GUO T T, LIANG F, et al. Cumulative incidence and risk factors of brain metastases in metastatic non-small cell lung cancer without baseline brain metastasis: pooled analysis of individualized patient data from IMpower130, IMpower131, and IMpower150 [J]. *Cancer*, 2024, 130(15):2601-2610.
- [12] 卞厚磊, 高学军. 非小细胞肺癌合并脑转移患者预后模型的构建研究[J]. *中国医院统计*, 2023, 30(3):183-190.
- [13] 赵宇. 非小细胞肺癌脑转移预测模型研究[D]. 北京:中国医学科学院, 2013.
- [14] 鹿青. 晚期 NSCLC 脑转移的危险因素及其影像学特征与分子分型的相关性研究[D]. 延安:延安大学, 2023.
- [15] ZHU Y Z, CUI Y S, ZHENG X, et al. Small-cell lung cancer brain metastasis: from molecular mechanisms to diagnosis and treatment[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2022, 1868(12):166557.
- [16] AKBAR S, RAZA A, MOHSIN R, et al. Circulating exosomal immuno-oncological checkpoints and cytokines are potential biomarkers to monitor tumor response to anti-PD-1/PD-L1 therapy in non-small cell lung cancer patients [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1097117.
- [17] ZHOU G J, GUO L X, XU J, et al. Comparison of osimertinib plus bevacizumab against osimertinib alone in NSCLC harboring EGFR mutations: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2024, 16:17588.
- [18] MOON H C, MIN B J, PARK Y S. Can we predict overall survival using machine learning algorithms at 3-months for brain metastases from non-small cell lung cancer after gamma knife radiosurgery? [J]. *Medicine(Baltimore)*, 2024, 103(5):e37084.
- (收稿日期:2024-03-10 修回日期:2024-07-10)
-
- (上接第 3458 页)
- [3] 许俊卿, 赵丽, 赵华, 等. 常规石蜡切片、超声波快速石蜡切片在乳腺肿块病理诊断中的作用及特点[J]. *临床医学研究与实践*, 2023, 8(2):78-81.
- [4] 吉洪亮, 罗梓垠, 章诗伟. 快速石蜡切片与抗酸染色在细胞蜡块结核杆菌检测中应用[J]. *实用医技杂志*, 2022, 29(6):658-660.
- [5] 吴昊, 周亨, 梁亮, 等. 新型环保超声组织处理试剂在穿刺标本快速病理诊断中的应用[J]. *诊断病理学杂志*, 2019, 26(3):192-194.
- [6] 魏雪, 章如松, 李颖, 等. 超声波处理快速石蜡制片在供肾零点活检病理诊断中的应用与比较[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2022, 38(5):629-631.
- [7] 施栋梁, 郑宇辉, 胡晓梅, 等. 快速组织处理系统在胃镜组织活检中的应用[J]. *诊断病理学杂志*, 2021, 28(2):149-151.
- [8] 何燕, 章如松, 魏雪, 等. 超声快速石蜡与常规石蜡对 FISH 检测乳腺癌 HER-2 基因扩增的影响[J]. *诊断病理学杂志*, 2014, 21(8):524-525.
- [9] 张茜, 杨月红, 章宏峰. 超声快速石蜡与常规石蜡在胃肠道间质瘤 Sanger 测序中结果的对比分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2020, 36(4):480-482.
- [10] 刘文月. 新型超声组织处理仪在病理快速石蜡制片技术中的应用[J]. *中国误诊学杂志*, 2020, 15(9):405-407.
- [11] 冯珊珊, 金毅, 娄东晓, 等. 3D 培养细胞球快速石蜡切片方法建立及应用[J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(8):57-61.
- [12] 项逸伦, 薛玉文, 姜丹, 等. 快速微波组织处理系统在处理胃镜活检组织中实际应用分析[J]. *健康必读*, 2022(15):239-240.
- [13] 施晓柯, 林毅妍, 何萍, 等. 组织新型快速脱水试剂对病理制片效果的影响[J]. *广州医科大学学报*, 2022, 50(5):47-51.
- (收稿日期:2024-02-20 修回日期:2024-06-18)