

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.15.007

文章编号: 1005-8982 (2019) 15-0030-06

## FN 与 PTEN 在原发性肝癌患者血清中的表达 及联合诊断与预后评估的价值

孙巨勇<sup>1</sup>, 李伟<sup>1</sup>, 牟娜<sup>1</sup>, 牟佳<sup>2</sup>, 张长庚<sup>1</sup>

[1. 衡水市人民医院(哈励逊国际和平医院)检验科, 河北 衡水 053000;  
2. 衡水市妇幼保健院 检验科, 河北 衡水 053000]

**摘要:** **目的** 探讨纤连蛋白(FN)基因和第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(PTEN)在原发性肝癌患者肝组织中的表达及联合检测的价值。**方法** 选取2013年1月—2015年10月衡水市人民医院肝胆外科手术切除的256例肝癌组织及癌旁组织, 50例正常肝组织标本为同期非癌症患者。分别采用RT-PCR检测FN和PTEN mRNA的表达, 采用Western blotting检测FN和PTEN蛋白的表达, 比较肝癌组织和正常肝组织中FN和PTEN的表达差异。以FN mRNA表达、FN蛋白表达中任一为阳性, 且同时PTEN mRNA表达、PTEN蛋白表达中任一为阴性, 判定为联合检测肝癌阳性。采用ROC曲线评价单项检测和联合检测的诊断肝癌价值, 分析联合检测与术后24个月预后的关系。**结果** 肝癌组织FN mRNA和FN蛋白表达高于正常组织( $P < 0.05$ ), 肝癌组织的PTEN mRNA和PTEN蛋白表达低于癌旁组织和正常组织( $P < 0.05$ )。FN mRNA诊断肝癌的敏感性为74.22%、特异性为86.00%, FN蛋白检测的敏感性为76.92%、特异性为88.00%, PTEN mRNA检测的敏感性为72.65%、特异性为90.00%, PTEN蛋白检测的敏感性为75.00%、特异性为100.00%。联合检测的敏感性为86.72%, 高于单项检测( $P < 0.05$ ), 特异性为82.00%, ROC曲线下面积为0.912, 具有极高的诊断价值。联合检测诊断为阴性的肝癌患者术后24个月的复发率、转移率低于阳性患者( $P < 0.05$ ), 生存率高于阳性患者( $P < 0.05$ )。**结论** FN与PTEN联合检测可用于原发性肝癌的诊断, 具有极高的诊断价值, FN的高表达和PTEN的低表达可以作为评估肝癌患者预后的潜在指标。

**关键词:** 肝肿瘤; 纤连蛋白; 第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因; 预后

**中图分类号:** R735.7

**文献标识码:** A

## Clinical significance of serum FN and PTEN in primary liver cancer patients

Ju-yong Sun<sup>1</sup>, Wei Li<sup>1</sup>, Na Mou<sup>1</sup>, Jia Mou<sup>2</sup>, Chang-geng Zhang<sup>1</sup>

(1. Department of Laboratory Medicine, Hengshui People's Hospital, Hengshui, Hebei 053000, China;

2. Department of Laboratory Medicine, Hengshui Maternal and Child Health Care Hospital,  
Hengshui, Hebei 053000, China)

**Abstract: Objective** To analyze expression and clinical significance of serum FN and PTEN in primary liver cancer patients. **Methods** A total of 256 primary liver cancer patients as well as 50 healthy subjects who were admitted into our hospital from January 2013 to October 2015 were involved in this study. Cancerous tissue and paracancer tissue were collected. Expression of FN and PTEN were tested by RT-PCR and western-blot. ROC curve was used to evaluate the diagnostic value of FN and PTEN. **Results** Expression of FN was increased while that of PTEN was decreased in cancer liver tissue significantly when compared with paracancerous tissue or normal liver ( $P < 0.05$ ).

收稿日期: 2018-11-16

[通信作者] 张长庚, E-mail: Canggeng81021@163.com

The sensitivity and specificity of FN mRNA detection were 74.22% and 86.00%, individually. The sensitivity and specificity of FN protein detection were 76.92% and 88.00%, individually. The sensitivity and specificity of PTEN mRNA detection were 72.65% and 90.00%, individually. The sensitivity and specificity of PTEN protein detection were 75.00% and 100.00%, individually. The sensitivity and specificity of FN plus PTEN were 86.72% and 82.00%, individually. The area under ROC curve was 0.912. The recurrence rate and metastasis rate was decreased while survival rate was increased significantly in patients who were negatively diagnosed by FN plus PTEN when compared with those who were positively diagnosed by FN or PTEN ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Joint detection with FN and PTEN may be a diagnostic and prognostic biomarker for liver cancer.

**Keywords:** Liver cancer; FN; PTEN; prognosis

原发性肝细胞癌(以下简称肝癌)是一种常见的恶性肿瘤,约占我国癌症发病总数的12%,分别是男性、女性癌症发病顺位的第2和5位<sup>[1]</sup>。肝癌的发生和发展受多种基因的调控,其中抑癌基因能抑制细胞增殖,对细胞的发育、分化、凋亡密切相关。当抑癌基因被抑制、突变、丢失或异常表达时会导致肿瘤细胞的发展和转移,纤连蛋白(Fibronectin, FN)基因和第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源的基因(phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten, PTEN)是两种重要的抑癌基因,近年来临床发现这2个基因在多种恶性肿瘤中表达异常<sup>[2]</sup>。有文献报道FN与PTEN的异常表达会促进肝癌的转移,这有可能与其对肝癌细胞微环境的影响有关<sup>[3]</sup>。尽管放疗等综合治疗在临床取得了一定的进展,但是复发、侵袭和转移仍是导致肝癌患者死亡的主要原因。目前关于FN和PTEN对肝癌的诊断和预后评估的研究较少,本研究旨在探讨FN和PTEN的表达,以及对肝癌的诊断和预后的评估作用,为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 标本来源

选取2013年1月—2015年10月衡水市人民医院肝胆外科手术切除的256例肝癌组织及癌旁组织。其中,男性139例,女性117例;年龄28~73岁,平均 $(57.11 \pm 5.73)$ 岁。正常肝脏组织标本来源于同期的50例非癌症患者。其中,因良性病变切除的远离病灶的正常肝组织46例,肝外伤手术切除标本4例;男性32例,女性18例;年龄26~72岁,平均 $(56.28 \pm 5.42)$ 岁。两组患者性别、年龄差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.1.1 纳入标准** ①肝癌患者符合临床诊断标准<sup>[4]</sup>,经病理学检测确诊为肝癌,为原发性肝癌;②肝癌患者术前未接受过放疗、化疗;③非肝癌患者经活检或

术后病理检查确认为正常肝组织;④非肝癌患者血清HBsAg均为阴性;⑤已获得患者及家属知情同意。

**1.1.2 排除标准** ①排除合并伴有除肝癌外其他肿瘤的患者;②排除伴有全身免疫性疾病患者;③排除合并伴有严重心脏、肾脏疾病及功能障碍的患者;④排除病理资料不完整的患者。

### 1.2 方法

**1.2.1 RT-PCR 检测 mRNA 的表达** 肝组织标本离体后迅速保存于液氮中, FN 和 PTEN mRNA 的表达采用逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)检测,使用Trizol(购自美国Invitrogen公司)从肝脏匀浆组织中提取总RNA,引物FN正向:5'-TGACTCGCTTTGACTTCACCAC-3',反向:5'-TCTCCTTCCTCGCTCAGTTCGT-3';PTEN正向:5'-ACACGACGGGAAGACAAGTT-3',反向:5'-TCCTCTGGTCCTGGTATGAAG-3'。

逆转录试剂盒和PC试剂盒购自宝生物工程(大连)有限公司,抗FN和PTEN兔缘多克隆抗体和SP试剂盒购自福州迈新生物科技。逆转录操作严格按照说明书进行,设立3个复孔,计算FN、PTEN和 $\beta$ -actin的特异性条带在302 nm下的吸光度值,计算FN和PTEN与 $\beta$ -actin的比值作为mRNA的相对表达量。

**1.2.2 Western blotting 检测蛋白表达** 首先提取肝组织标本的总蛋白,采用Bradford比色法测定蛋白浓度;分别加入相同质量的细胞裂解液和等体积的2 $\times$ 电泳加样缓冲液,沸水浴水浴3 min;然后进行上样、电泳、转膜,5%牛奶封闭1 h(室温),加入一抗,4 $^{\circ}$ C孵育过夜,TBST缓冲液洗涤3次;再加入二抗,37 $^{\circ}$ C孵育45 min,TBST缓冲液洗涤3次;压片,显影,采用Image plus 5.0分析显影灰度。根据定性标准,蛋白表达分为阴性(-)、弱阳性(+)、阳性(++)、强阳性(+++),阳性率=(弱阳性+阳性+强阳性)/总例数 $\times 100\%$ 。

**1.2.3 联合检测** 采用受试者工作特征(receiver

operating characteristic curve, ROC) 曲线确定 FN、PTEN mRNA 诊断的临界值, 以 FN mRNA 表达、FN 蛋白表达中任一为阳性, 且同时 PTEN mRNA 表达、PTEN 蛋白表达中任一为阴性, 判定为联合检测肝癌阳性。

**1.2.4 术后随访** 对 156 例肝癌患者术后进行 24 个月随访, 每 3 个月进行 1 次随访。统计 156 例肝癌患者的复发率、转移率和生存率。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间的比较用方差分析, 组间两两比较采用 LSD-*t* 检验; 计数资料用例数表示, 采用  $\chi^2$  检验; 绘制 ROC 曲线判断单项检测和联合检测的诊断价值,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 FN 与 PTEN mRNA 的表达比较

3 组 FN 与 PTEN mRNA 的表达比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 肝癌组织 FN mRNA 表达高于正常组织, 肝癌组织 PTEN mRNA 低于正常组织。见表 1。

### 2.2 FN 与 PTEN 蛋白的表达比较

3 组 FN 与 PTEN 蛋白的表达阳性率比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 66.432$  和  $10.661$ , 均  $P = 0.000$ ); 肝癌组织 FN、PTEN 阳性率高于正常组织。见表 2 和图 1 ~ 3。

### 2.3 单项检测与联合检测的诊断效能比较

以 FN mRNA 表达、FN 蛋白表达、PTEN mRNA 表达和 PTEN 蛋白表达作为检验变量, 有无肝癌为状态标量, 以 1- 特异性为 X 轴, 以敏感性为 Y 轴绘制 ROC 曲线 (见图 4)。根据 ROC 曲线, FN mRNA 诊断的临界值为 1.27, 敏感性为 74.22%, 特异性为 86.00%, ROC 曲线下面积为 0.794 (95% CI: 0.735, 0.853); FN

表 1 FN 与 PTEN mRNA 表达的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	FN mRNA	PTEN mRNA
肝癌组织	256	1.51 $\pm$ 0.53 <sup>1)2)</sup>	0.76 $\pm$ 0.21 <sup>1)2)</sup>
癌旁组织	256	1.13 $\pm$ 0.37 <sup>3)</sup>	1.08 $\pm$ 0.26 <sup>3)</sup>
正常肝组织	50	0.69 $\pm$ 0.16	1.47 $\pm$ 0.52
F 值		17.441	8.844
P 值		0.000	0.000

注: 1) 与癌旁组织比较,  $P < 0.05$ ; 2) 与正常肝组织比较,  $P < 0.05$ ; 3) 与正常肝组织比较,  $P < 0.05$

蛋白表达敏感性为 76.92%, 特异性为 88.00%, ROC 曲线下面积为 0.808 (95% CI: 0.750, 0.866); PTEN mRNA 表达诊断临界值为 1.44, 敏感性为 72.65%, 特异性为 90.00%, ROC 曲线下面积为 0.757 (95% CI: 0.677, 0.837); PTEN 蛋白表达单独诊断敏感性为 75.00%, 特异性为 100%, ROC 曲线下面积为 0.798 (95% CI: 0.728, 0.869)。在最佳临界值时, 平行联合检测敏感性为 86.72%, 特异性为 82.00%, ROC 曲线下面积为 0.912 (95% CI: 0.867, 0.957)。联合检测敏感性高于各指标单独检测, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 且联合诊断的 AUC 高于各项指标单独检测, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 并保持一定的特异性。联合诊断时, 当任一指标为阳性即可确诊肝癌。见表 3。

### 2.4 联合检测与预后的关系

256 例肝癌患者中有 222 例被联合检测诊断为阳性, 34 例诊断为阴性, 联合诊断为阳性的患者在术后 12 和 24 个月的复发率高于联合诊断为阴性的患者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 生存率低于阴性患者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 联合检测阳性患者在术后 6、12 和 24 个月的转移率高于联合诊断为阴性的患者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 2 FN 与 PTEN 蛋白表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	FN 蛋白 / 例				阳性率 / %	PTEN 蛋白 / 例				阳性率 / %
		阴性	弱阳性	阳性	强阳性		阴性	弱阳性	阳性	强阳性	
肝癌组织	256	61	55	82	58	76.17	192	42	14	8	25.00
癌旁组织	256	120	42	64	30	53.13	152	68	25	11	40.65
正常肝组织	50	44	5	1	0	12.00	0	4	7	39	100.00

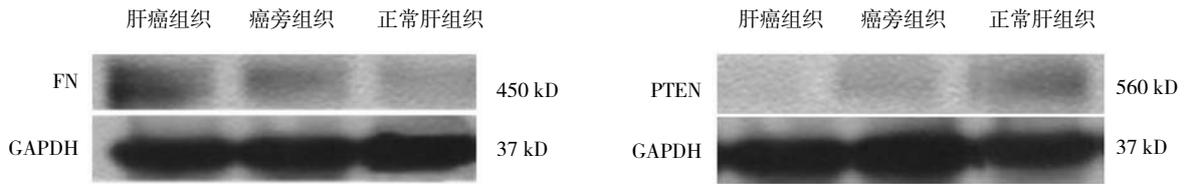
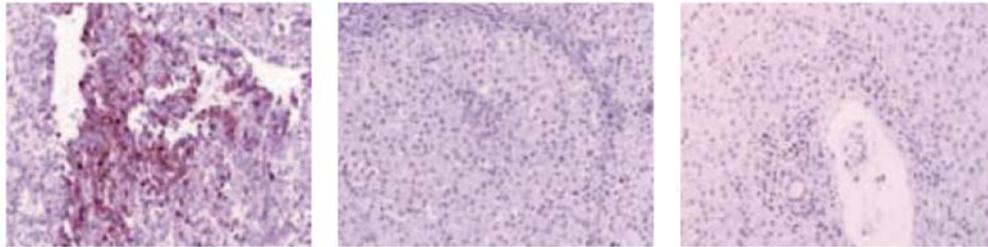
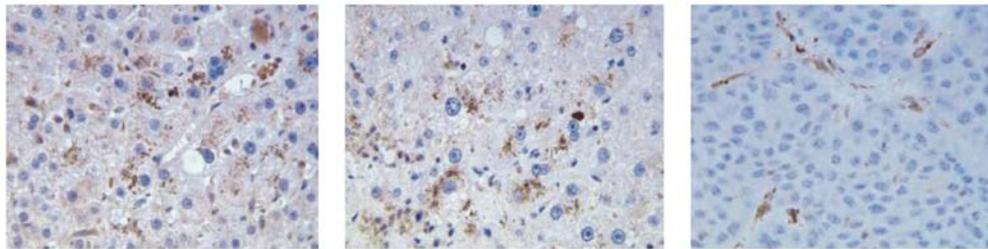


图 1 FN 和 PTEN 蛋白在不同组织中的表达



A 正常肝组织 B 癌旁组织 C 肝癌组织

图 2 FN 蛋白在不同组织中的染色结果 (×400)



A 正常肝组织 B 癌旁组织 C 肝癌组织

图 3 PTEN 蛋白在不同组织中的染色结果 (×400)

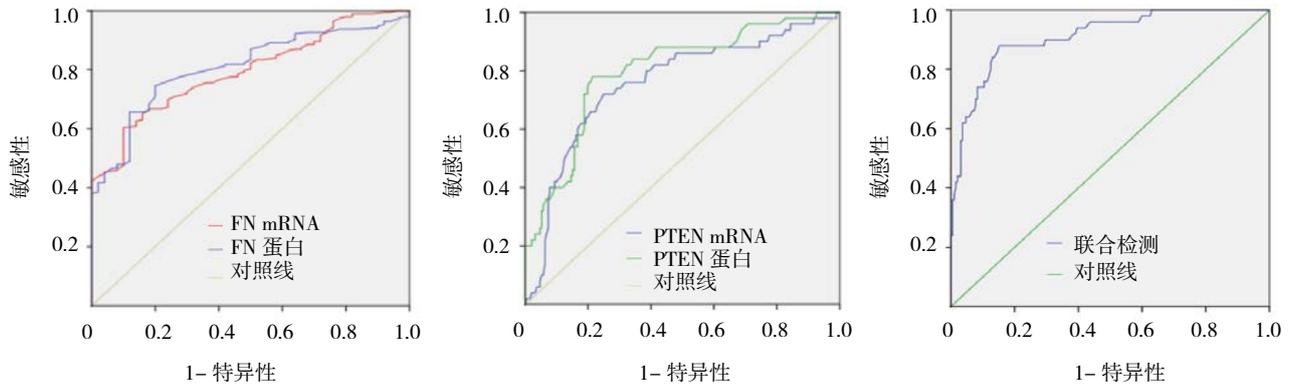


图 4 联合检测和单项检测诊断 ROC 曲线图

表 3 单项检测和联合检测 ROC 曲线下面积比较

指标	曲线下面积	$S_0$	95% CI		敏感性 /%	特异性 /%
			下限	上限		
FN mRNA 表达	0.794	0.030	0.735	0.853	74.22	86.00
FN 蛋白表达	0.808	0.032	0.750	0.866	76.92	88.00
PTEN mRNA 表达	0.757	0.041	0.677	0.837	72.65	90.00
PTEN 蛋白表达	0.798	0.036	0.728	0.869	75.00	100.00
联合检测	0.912	0.023	0.867	0.957	86.72	82.00

表 4 联合检测与术后复发、转移和生存的关系 例 (%)

项目	n	复发			转移			生存		
		6 个月	12 个月	24 个月	6 个月	12 个月	24 个月	6 个月	12 个月	24 个月
联合检测阳性	222	20 (9.01)	39 (15.20)	53 (23.87)	24 (10.22)	40 (14.60)	62 (30.66)	213 (95.95)	199 (89.64)	182 (81.98)
联合检测阴性	34	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.94)	0 (0.00)	1 (2.94)	4 (5.26)	34 (100.00)	19 (100.00)	32 (94.73)
$\chi^2$ 值		3.321	7.052	7.760	2.073	4.492	4.033	1.432	3.870	4.981
P 值		0.068	0.007	0.005	0.150	0.026	0.045	0.232	0.049	0.025

### 3 讨论

原发性肝癌起病缓慢隐匿, 早期难以察觉和诊断, 恶性程度高, 虽然目前各种化疗、放疗等综合治疗手段对临床治疗起到一定的作用, 但肝癌的远期疗效仍然令人担忧, 病灶切除后仍然较易复发和转移, 严重影响患者的远期生存率, 据报道我国肝癌 5 年的生存率不到 20%<sup>[5]</sup>。因此提高临床诊断率、尽早确诊对治疗肝癌有重要作用。肝癌发病机制错综复杂, 受许多因素影响, 肿瘤细胞的黏附性和增殖能力是导致肝癌复发转移的两个重要原因。抑癌基因是一类能抑制癌细胞生长繁殖的一类基因, 参与恶性肿瘤的发生、发展、转移, 与肝癌患者的预后密切相关<sup>[6]</sup>。FN 和 PTEN 是 2 种近年来研究较多的抑癌基因, 已经在多种恶性肿瘤中发现 FN 和 PTEN 的异常表达<sup>[7]</sup>, 本研究旨在考察 FN 和 PTEN 在肝癌患者肝组织中的异常表达, 探究其对肝癌的诊断作用以及对预后的评估价值。

FN 是一种大型的糖蛋白, 含糖量约在 4.5% ~ 9.5%, 体内多种细胞包括但不仅限于内皮细胞、肌细胞、成纤维细胞等都可以合成 FN, 广泛存在于细胞外基质中。FN 有众多生理功能, 可以连接细胞和细胞外基质, 介导黏附作用, 促进细胞间的迁移、肿瘤细胞的转移<sup>[8]</sup>。FN 的异常表达可以引起癌细胞黏附性降低, 导致癌细胞受到的束缚降低, 易于逃逸, 侵袭性增强, 肿瘤细胞发生浸润和转移<sup>[9]</sup>。还有研究报道 FN 能通过与整合素  $\alpha$  结合调控肿瘤基因的表达, 增强肿瘤细胞的抗凋亡作用, 以此来提高肿瘤细胞的生命周期<sup>[10]</sup>。本研究通过比较肝癌组织和正常肝组织中 FN mRNA 和蛋白的表达, 结果发现 FN mRNA 和蛋白在肝癌组织中呈现高表达状态, 与正常肝组织有差异, 这与 FN 蛋白的作用理论相符合。

PTEN 基因具有双重特异性磷酸酶活性, 是一种能使脂类发生去磷酸化的抑癌基因。目前认为 PTEN 主要是通过 3' 4' 5- 三磷酸肌醇相关通路调控细胞

的生长和凋亡, 具有促进细胞生长分化和促进细胞凋亡双重作用<sup>[11]</sup>。其中促凋亡作用可以抑制肿瘤细胞的发展: PTEN 可以通过抑制 P13K/AKT 通路的信号传导, 使细胞停滞在细胞周期的 G1 期, 无法进入下一步分裂增殖, 导致肿瘤细胞衰老和死亡<sup>[12]</sup>。PTEN 基因的缺失或突变是导致肿瘤发生的一个重要原因, 研究证实肝癌患者中 PTEN 基因缺失的比例高达 33%<sup>[13]</sup>。有学者在体外采用 PTEN 转染肝癌细胞株, 发现 PTEN 的表达能显著降低 FN 基质的迁移能力, 与 FN 的表达呈负相关, 其表达可以调控细胞的迁移活动, 使肝癌细胞 S 期的数量下降, 抑制肝癌细胞的生长速率<sup>[14]</sup>。本研究比较肝癌组织、癌旁组织及正常肝组织中 PTEN mRNA 和蛋白的表达, 发现肝癌组织中 PTEN 的表达低于正常肝组织, 差异有统计学意义, 这与上述文献报道一致。

在此基础上, 本研究采用 ROC 曲线判定 FN mRNA、FN 蛋白、PTEN mRNA、PTEN 蛋白单项检测对肝癌的诊断效能, 发现其曲线下面积分别为 0.794、0.808、0.757 和 0.798, 具有较好的诊断价值, 敏感性分别为 74.22%、76.92%、72.65% 和 75.00%。联合检测的 ROC 曲线下面积为 0.912, 具有极高的诊断价值, 敏感性为 86.72%, 高于单项检测, 特异性为 82.00%, 平行联合检测在提高敏感性的同时, 保持了一定的特异性, 可作为肝癌的临床诊断参考指标。同时, 笔者还研究联合检测结果与肝癌患者术后复发、转移和生存的关系, 发现联合诊断为阳性的肝癌患者的术后 12、24 个月的复发率高于联合诊断为阴性的患者, 而生存率低于阳性患者; 联合检测阳性患者在术后 6、12、24 个月的转移率高于联合诊断为阴性的患者, 提示 FN 和 PTEN 的表达可以作为预后的评估指标。吴金柱等<sup>[15]</sup>报道证实, FN 和 PTEN 的表达可作为肝癌术后转移、浸润的危险因素。

本研究的局限性是仅限于来本院就诊的患者, 在广度和深度上存在地域、人文等因素的差异, 且研究

时间比较短, 未能完成所有患者术后 5 年的跟踪, 关于 FN 和 PTEN 与肝癌患者的远期生存率的关系还有待进一步研究。FN 和 PTEN 联合检测具有极高的诊断价值, 可以作为肝癌诊断的临床指标, 同时其异常表达与预后密切相关, 可以作为观察评估预后的潜在指标。

#### 参 考 文 献:

- [1] YEO Y, GWACK J, KANG S, et al. Viral hepatitis and liver cancer in Korea: an epidemiological perspective[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(11): 6227-6231.
- [2] 吴金柱, 蔡卫华, 朱任飞, 等. FN 及 PTEN 在肝细胞肝癌中的表达和临床相关性研究 [J]. *中华普外科手术学杂志 (电子版)*, 2015, 9(5): 64-67.
- [3] 吴金柱, 蔡卫华, 顾春燕, 等. 抑癌基因 FN 及 PTEN 在肝细胞肝癌中的表达及临床意义探讨 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2015, 22(7): 822-827.
- [4] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范 (2017 年版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(8): 1419-1431.
- [5] 魏矿荣, 彭侠彪, 梁智恒, 等. 全球肝癌流行概况 [J]. *中国肿瘤*, 2015, 24(8): 621-630.
- [6] 张金坤, 王燕燕. 原发性肝癌发生机制及其治疗的研究进展 [J]. *中国药房*, 2015, 26(29): 4171-4173.
- [7] LV W Q, PENG J, WANG H C, et al. Expression of cancer cell-derived IgG and extra domain A-containing fibronectin in salivary adenoid cystic carcinoma[J]. *Arch Oral Biol*, 2017, 81(6): 15-20.
- [8] MARIALUISA S, FANCESCA R, MARILENA C, et al. Fibronectin-1 expression is increased in aggressive thyroid cancer and favors the migration and invasion of cancer cells[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 431(15): 123-132.
- [9] MARYT, ROLF A.B. Matrix control of pancreatic cancer: New insights into fibronectin signaling[J]. *Cancer Lett*, 2016, 38(1): 252-258.
- [10] 路艳艳, 周柔丽. 整合素  $\alpha 6 \beta 1$  增强人肝癌细胞侵袭性机制的探讨 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2000, 22(4): 287-289.
- [11] KECHAGGIOGLOU P, PAPI R M, PROVATOPOULOU X, et al. Tumor suppressor PTEN in breast cancer: heterozygosity, mutations and protein expression[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(3): 1387-1400.
- [12] STANICH P P, PILARSKI R, ROCK J, et al. Colonic manifestations of PTEN hamartoma tumor syndrome: case series and systematic review[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(7): 1833-1838.
- [13] ZHANG M, SHAN B E, YUAN N F, et al. Effect of topotecan on retinocytoma cell apoptosis and expression of livin and PTEN[J]. *Chin Med J*, 2013, 126(2): 340-344.
- [14] LIU H, HUANG X, LIU X, et al. MiR-21 promotes human nucleus pulposus cell proliferation through PTEN/AKT signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(3): 4007-4018.
- [15] 吴金柱, 蔡卫华, 陆仁飞, 等. 肝癌组织中 FN 和 PTEN 的表达及其临床意义 [J]. *重庆医科大学学报*, 2015, 40(8): 1108-1111.

(张蕾 编辑)