

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.03.016

文章编号: 1005-8982(2017)03-0079-06

激素受体阳性乳腺癌患者卵巢抑制时机的选择及对预后的影响

金光华¹, 张竞宇², 李雅丽²

(1. 中一东北国际医院 乳腺外科, 辽宁 沈阳 110623; 2. 中国医科大学附属第四医院 第五普通外科, 辽宁 沈阳 110032)

摘要:目的 评估绝经前激素受体阳性、腋窝淋巴结阳性(N₁)乳腺癌患者辅助化疗同时卵巢抑制治疗,对远期复发、生存的影响。**方法** 回顾性分析 2001 年 1 月 - 2009 年 10 月该院诊治的激素受体阳性、腋窝淋巴结 1~3 个转移的 167 例绝经前乳腺癌患者。根据化疗期间有无接受卵巢抑制治疗,将患者分为 A、B 两组。A 组 55 例激素受体阳性的乳腺癌患者,该组接受 6 周期化疗且化疗开始前给予戈舍瑞林缓释植入剂进行药物卵巢去势,化疗结束后接受 5 年、规范的内分泌治疗。B 组 112 例激素受体阳性乳腺癌患者,该组患者仅接受 6 周期化疗+5 年内分泌治疗。**结果** 截止 2015 年底,中位随访时间 58 个月,单因素分析显示,A 组的 5 年无病生存期优于 B 组;A 组与 B 组的总生存期比较差异无统计学意义,但是 5 年生存期提高 10%,具有临床意义。多因素分析显示,有无卵巢去势、脉管浸润结果及组织学分级是影响预后的独立因素。**结论** 对年龄≤45 岁、激素受体阳性及腋窝淋巴结 1~3 个转移的乳腺癌患者,化疗同时接受卵巢去势治疗可以显著改善治疗疗效。脉管浸润情况及乳腺癌组织学分级是影响激素受体阳性、腋窝淋巴结阳性乳腺癌预后的独立因素。

关键词: 乳腺癌;辅助化疗;卵巢去势;绝经前;激素受体

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

Efficacy of adjuvant chemotherapy plus ovarian function suppression in premenopausal women with early-stage hormone-receptor-positive breast cancer

Guang-hua Jin¹, Jing-yu Zhang², Ya-li Li²

(1. Department of Breast Surgery, Northeast International Hospital, Shenyang, Liaoning 110623, China; 2. The Fifth Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110032, China)

Abstract: Objective To assess the efficacy of chemotherapy plus ovarian function suppression therapy (Goserelin) for premenopausal women with hormone-receptor-positive and lymph-node-positive (N₁) breast cancer. **Methods** The data of 167 premenopausal women treated in our hospital from January 2001 to October 2009 for hormone-receptor-positive and lymph-node-positive (1-3) breast cancer were retrospectively reviewed. On the basis of the use of ovarian function suppression (Goserelin) or not, the patients were categorised into two groups. In group A, 55 HR-positive patients received 6 courses of chemotherapy plus 6-month ovarian function suppression followed by 5-year endocrine therapy. In group B, 112 HR-positive patients only received 6 courses of chemotherapy with 5-year endocrine therapy. **Results** The median follow-up period was 58 months by the end of 2015. In univariate analysis, chemotherapy plus 6-month ovarian function suppression therapy improved 5-year disease-free survival (DFS) and 5-year overall survival (OS). In multivariate analysis, Goserelin treatment, lymphovascular invasion (LVI) and histological grade were the independent fac-

tors influencing DFS and OS. **Conclusions** For the patients ≤ 45 years with lymph node metastasis (1-3) and HR-positive breast cancer, chemotherapy plus 6-month ovarian function suppression therapy can result in significantly improved therapeutic efficacy. LVI and histological grade are powerful independent adverse prognostic factors and should be considered in decisions about adjuvant treatment in breast cancer patients with the positive hormone receptor and lymph node metastasis.

Keywords: breast cancer; adjuvant chemotherapy; hormone receptor; ovarian function suppression; premenopause

乳腺癌患者原发肿瘤中激素受体的含量可以视为辅助内分泌治疗疗效的有力预测因子^[1]。乳腺癌标本中激素受体表达水平高可以预测内分泌治疗有效、预后理想^[2-3]，患者的激素受体表达水平较低认为内分泌治疗效果不佳，应辅以术后化疗^[4-5]。抗雌激素 (Estrogen, ER) 治疗已成为激素受体阳性乳腺癌的重要治疗手段，乳腺癌患者中有近 25% 为绝经前乳腺癌^[6]，其大部分需要接受术后辅助化疗^[7]。但是激素受体阳性的乳腺癌患者对化疗并不是很敏感，所以对于该人群而言，内分泌治疗是不可或缺的。女性在绝经前 90% 激素由卵巢产生^[8]，而抑制卵巢功能已成为内分泌治疗的一个重要组成部分，并且已在乳腺癌治疗中被广泛接受和应用^[9]。促黄体生成激素释放激素激动剂 (戈舍瑞林) 已被证明可以有效抑制卵巢功能，疗效与手术切除卵巢基本相似^[10]。研究证实，卵巢功能抑制能提高绝经前乳腺癌患者激素受体阳性、接受辅助治疗或姑息治疗患者的生存时间^[11-12]。

众所周知，对于乳腺癌患者而言，化疗和内分泌治疗不允许同时进行，化疗也并不一定是最有效的治疗方法，尤其对于激素受体强阳性的乳腺癌患者来说，从化疗受益的可能性更小^[13]，因此早期卵巢功能抑制治疗对于激素受体阳性乳腺癌患者非常重要。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2001 年 1 月 - 2009 年 10 月中国医科大学附属第四医院收治的 167 例乳腺癌患者，年龄 27~45 岁，平均 39.9 岁。71 例年龄 < 40 岁 (42.5%)。纳入标准：① 女性、单侧乳腺癌，无远处转移，年龄 ≤ 45 岁；② 确诊后接受乳腺癌改良根治术或保乳 + 腋窝淋巴结清扫术；③ 术后病理分期 pT₁₋₃N₁M₀，术后免疫组织化学法结果显示，该患者的 ER 和 / 或孕激素 Progesterone (PR) 阳性；④ 术后接受辅助化疗，术前未接受新辅助化疗；⑤ 接受规范内分泌治疗 5 年；⑥ 不接受靶向治疗。根据化疗同时有无接受卵巢抑制治

疗，将患者分为 A、B 两组。A 组 55 例激素受体阳性乳腺癌患者，术后接受 6 个疗程化疗 (CEF: 氟尿嘧啶 500 mg/m²，表阿霉素 100 mg/m² 和环磷酰胺 500 mg/m²，或表柔比星: 多西他赛 75 mg/m²，表阿霉素 75 mg/m²)，化疗前 1 周开始抑制卵巢功能 (每 4 周皮下注射戈舍瑞林 3.6 mg)，化疗结束后接受 5 年内分泌治疗 (他莫昔芬口服 20 mg/d)；B 组 112 例患者接受 6 个疗程化疗 (CEF: 氟尿嘧啶 500 mg/m²，表阿霉素 100 mg/m²，环磷酰胺 500 mg/m² 或表柔比星: 多西紫杉醇 75 mg/m²，表阿霉素 75 mg/m²)，化疗结束后接受 5 年内分泌治疗 (他莫昔芬口服 20 mg/d)。

1.2 方法

所有手术标本术后通过免疫组织化学法确定 ER、PR、人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 的表达情况。ER/PR 阳性定义为乳腺癌细胞核染色 $> 10\%$ ，激素受体阳性定义为 ER 和 / 或 PR 阳性。HER-2 过表达定位为免疫组织化学法膜染色 (+++)，当免疫组织化学法膜染色 (++) 时进一步用荧光原位杂交技术检测，HER-2 基因扩增定义为 :HER-2 : 染色体 17:2 : 1。

研究的终点是无病生存期及总生存期。无病生存期的定义是指从随机化开始至疾病复发、第二原发或远处转移的时间。总生存期定义为从随机化开始至因任何原因引起死亡的时间。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件，计数资料以百分比或率表示，用 χ^2 检验。影响患者的无病生存期及总生存期的因素使用 Kaplan-Meier 分析方法。用 Cox 比例风险回归模型评估预后特征和估计危险比 (risk ratio, HR) 和 95% 可信区间 (Confidence interval, CI)， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

所有患者为原发性乳腺癌，确诊后接受手术治疗，术式包括乳腺癌改良根治术或保乳术 + 腋窝淋

巴结清扫术。其中,55例乳腺癌患者接受化疗前已给予戈舍瑞林皮下注射,进行药物去势治疗,而112例患者化疗期间未行药物或手术去势治疗。随访时间17~60个月,平均58个月。29例患者出现局部复发或远处转移,5年无病生存期为82.6%,另外17例最终因乳腺癌死亡,5年总生存期为89.8%。Ka-

plan-meier方法单因素生存分析结果显示,A组与B组5年无病生存期比较,差异有统计学意义(90.9% vs 78.6%, $\chi^2=3.940, P=0.043$),A组与B组5年总生存期比较,差异无统计学意义(96.4% vs 86.6%, $\chi^2=3.790, P=0.052$)。但是A组的5年总生存期较B组提高10%,差异有临床意义。另外,脉管浸润和组

表1 两组患者临床病理特征比较(例%)

组别	年龄		肿瘤直径			组织学分级		
	<40岁	≥40岁	≤2.0cm	2.1~5.0cm	>5.0cm	I	II	III
A组(n=55)	18(32.7)	37(67.3)	8(14.5)	45(81.8)	2(3.6)	7(12.7)	40(72.7)	8(14.5)
B组(n=112)	47(42.0)	65(58.0)	23(20.5)	84(75.0)	5(4.5)	4(3.6)	84(75.0)	24(21.4)
χ^2 值	1.324		1.026			5.307		
P值	0.250		0.599			0.070		

组别	病理类型			HER-2		脉管浸润	
	浸润性导管癌	浸润性小叶癌	其他	阳性	阴性	阳性	阴性
A组(n=55)	39(70.9)	4(7.3)	12(21.8)	10(18.2)	45(81.8)	5(9.1)	50(90.9)
B组(n=112)	94(83.9)	8(7.1)	10(8.9)	16(14.3)	96(85.7)	5(4.5)	107(95.5)
χ^2 值	5.131			0.426		0.701	
P值	0.077			0.514		0.402	

表2 影响预后的单因素分析(%)

因素	5年无病生存期	χ^2 值	P值	5年总生存期	χ^2 值	P值
年龄						
<40岁	78.9	1.240	0.265	87.3	0.876	0.349
40~45岁	85.4			91.7		
肿瘤直径						
≤2cm	87.0	0.399	0.528	95.7	1.019	0.313
>2cm	81.9			88.9		
病理类型						
导管浸润癌	80.5	2.840	0.242	88.0	2.859	0.239
小叶浸润癌	83.3			91.7		
其他	95.5			100.0		
组织学分级						
I、II	89.6	11.410	0.001	94.8	12.052	0.001
III	53.1			68.8		
HER-2						
消极	83.7	0.851	0.356	90.1	0.111	0.739
积极	76.9			88.5		
脉管浸润						
消极	85.7	10.853	0.001	91.7	11.654	0.001
积极	50.0			60.0		
治疗方法						
化疗+戈舍瑞林	90.9	3.940	0.043	96.4	3.790	0.052
化疗	78.6			86.6		

组织学分级也是影响乳腺癌预后的独立因素 ($P < 0.05$)。多因素分析显示,在激素受体阳性、年龄 < 45 岁及腋窝淋巴结 1~3 个转移的患者中,两组 5 年无病生存期、5 年总生存期比较,差异有统计学意义[HR=3.886 (95%CI: 1.255, 12.004), $P = 0.019$]和[HR=7.198 (95%

CI: 1.244, 41.655), $P = 0.028$]。在 Cox 模型中,病理常规检测项目脉管浸润及组织学分级同样是影响预后的独立因素,即有脉管浸润和高的组织学分级与不良预后相关 ($P < 0.05$)。见表 1~3。

多因素生存分析 Cox 模型显示,化疗期间是否

表 3 预后影响的多因素分析

因素	5 年无病生存期				5 年总生存期			
	HR	95%CI		P 值	HR	95%CI		P 值
		下限	上限			下限	上限	
年龄	0.718	0.331	1.559	0.402	0.586	0.201	1.705	0.326
肿瘤直径	1.211	0.326	4.494	0.775	1.809	0.207	15.799	0.592
病理类型	0.587	0.248	1.391	0.226	0.383	0.067	2.178	0.279
组织学分级	4.484	2.275	10.332	0.002	5.019	1.836	13.718	0.002
HER-2	1.807	0.675	4.832	0.239	1.853	0.471	7.283	0.377
脉管浸润	8.026	2.565	25.110	0.001	7.900	2.600	23.950	0.001
治疗方法	3.886	1.255	12.004	0.019	7.198	1.244	41.655	0.028

给予戈舍瑞林、组织学分级及肿瘤脉管浸润情况是影响预后的独立因素,即化疗期间不使用戈舍瑞林、有脉管浸润和高的组织学分级与不良预后相关。见图 1、2。

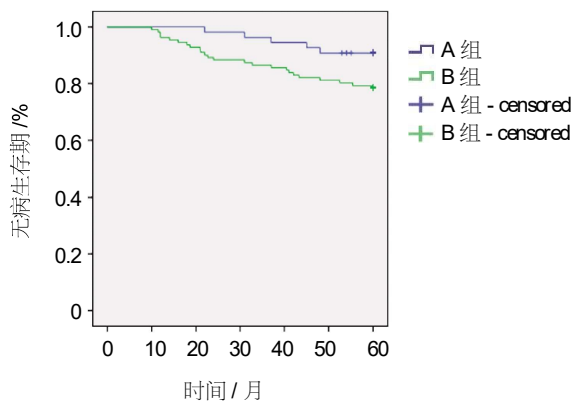


图 1 两组 5 年无病生存期比较

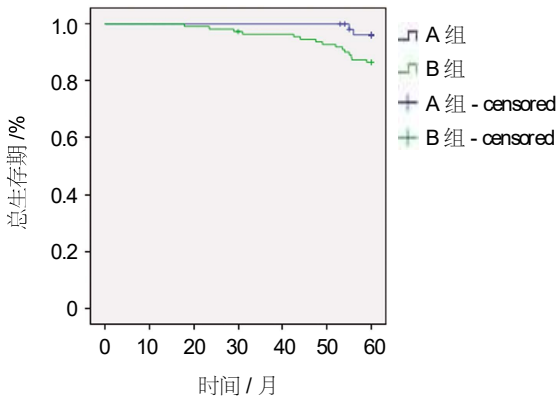


图 2 两组 5 年总生存期比较

3 讨论

本研究主要评估绝经前年轻女性、激素受体阳性、淋巴结 N₁ 乳腺癌患者治疗中抑制卵巢功能的价值和意义。抑制卵巢功能是绝经前女性早期乳腺癌的有效治疗方法。从理论上讲,卵巢功能抑制治疗可以减少绝经前激素受体阳性的乳腺癌复发和死亡风险。但是,乳腺癌治疗中戈舍瑞林的疗效仍有争议。JUAN 等^[14]报道,戈舍瑞林联合他莫昔芬可以显著提高激素受体阴性、组织学分级 II、III 级乳腺癌的治疗疗效。SHIMIZU 等^[19]也报道称,对于激素受体阳性乳腺癌患者而言,使用戈舍瑞林联合他莫昔芬的新辅助内分泌治疗不但安全,而且疗效显著。KARLSSON 等^[19]进一步肯定,对于激素受体阳性、淋巴结阳性乳腺癌患者而言,完成 CMF 方案化疗后接受戈舍瑞林药物去势治疗,可以显著提高无病生存期。乳腺癌组织标本中激素受体阳性的是内分泌治疗有效的标志^[17],同时也可以作为化疗疗效不佳的指标^[18-20]。综上所述,对于激素受体阳性的乳腺癌患者而言,化疗的敏感性不高,特别是目前使用基因组平台进行分型后,部分管腔型乳腺癌仅仅接受内分泌治疗就可以获得良好的预后^[21]。由于我国国情的限制,除少数肿瘤较小的 Luminal A 型乳腺癌不进行辅助化疗外,其余乳腺癌均接受术后化疗。当然对于年轻女性而言,化疗是必不可少的,因为年轻本身是乳腺癌复发风险因素之一,但是系统的辅助化疗意味

着患者失去尽早进行内分泌治疗的时机。临床实践中常常给管腔型乳腺癌患者进行辅助化疗。由于缺乏有效地监测指标,所以无法判断哪些患者能够从化疗中受益。然而对于激素受体阳性、淋巴结阳性的年轻女性乳腺癌患者而言,仅仅接受内分泌治疗是远远不够,术后辅助化疗可以为她们提高额外的保障,提高疗效。SUGIU 等^[22]进行的多中心随机 II 期临床试验证明,新辅助化疗同时给予戈舍瑞林组较单一行新辅助化疗组比较,肿瘤缩小得更明显。基于上述研究结果,笔者对激素受体阳性、淋巴结阳性的年轻女性乳腺癌患者接受化疗同时给予卵巢去势治疗。病例选择的标准、年龄、激素受体情况及月经状态均可能影响治疗结果。本实验仅收集年龄 <45 岁,并且戈舍瑞林是化疗开始前 1 周开始用药,而不是化疗结束后。笔者选择年龄 <45 岁患者是因为该人群复发风险高,更需要全身化疗,而且根据国际乳腺癌研究组 VIII 和国际乳腺癌治疗卵巢切除或抑制随机试验的研究结果显示,年龄 <45 岁女性比年龄大的患者更容易从戈舍瑞林的药物去势中获益。本研究表明,化疗与卵巢功能抑制同步治疗方法可以显著提高患者无病生存,延长总生存时间。抑制卵巢功能主要是通过抑制垂体分泌,促黄体生成素和卵泡刺激素,导致卵巢雌激素分泌减少。

MOHAMMED 等^[23]研究 1 005 例乳腺癌患者后发现,脉管浸润及组织学分级可能与低复发风险人群中较差的 20 年无病生存期相关,低复发风险定义为年龄 >35 岁、淋巴结阴性、肿瘤直径 ≤ 2 cm 及激素受体阳性。与本研究结果相似,年龄 >40 岁患者 5 年无病生存期及 5 年总生存期优于年龄 ≤ 40 岁患者,肿瘤直径 ≤ 2 cm 患者的无病生存期与总生存期优于肿瘤体积较大的患者,虽然上述结果比较差异无统计学意义,但趋势也是非常明显。多因素分析显示,脉管浸润、组织学分级、肿瘤大小与乳腺癌的总生存期相关,脉管浸润和组织学分级是乳腺癌预后的独立危险因素。因此对于淋巴结阳性乳腺癌患者而言,决定选择何种辅助治疗时应考虑脉管浸润、组织学分级等因素^[24]。本研究收集 167 例患者,14 例 (6.4%) 患者脉管浸润为阳性。单因素分析显示,脉管浸润及组织学分级是 5 年无病生存期和 5 年总生存期的不良预后因素。多因素分析也得出相似的结论。本研究表明,对于年龄 ≤ 45 岁、淋巴结阳性、激素受体阳性的乳腺癌患者,脉管浸润和组织学分级是乳腺癌预后的独立危险因素。

总之,化疗同时给予戈舍瑞林抑制卵巢功能可以改善绝经前、激素受体阳性、腋窝淋巴结为 N₁ 乳腺癌患者的 5 年无病生存期及 5 年总生存期。脉管浸润和组织学分级是独立的不良预后因素。

参 考 文 献:

- [1] VALERIE-JEANNE B, GRAZIA A, ELLEDGE R M, et al. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2003, 21(10): 1973-1979.
- [2] VON M G, UNTCH M, BLOHMER J U, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2012, 30(30): 1796-1804.
- [3] NEHMAT H, PETRA M, GUNTER V M, et al. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy[J]. *European Journal of Cancer*, 2012, 48(18): 3342-3354.
- [4] GIUSEPPE V, REGAN M M, EUGENIO M, et al. Chemohormone compared with endocrine adjuvant therapies for node-negative breast cancer: predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors-international breast cancer study group[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2008, 26(9): 1404-1410.
- [5] BERRY D A, CONSTANCE C, I CRAIG H, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer[J]. *Jama*, 2006, 295(9): 584-585.
- [6] HANKEY B F, MILLER B, CURTIS R, et al. Trends in breast cancer in younger women in contrast to older women[J]. *J National Cancer Institute Monographs*, 1994, 16(16): 7-14.
- [7] GOLDHIRSCH A, GLICK J H, GELBER R D, et al. Meeting highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. seventh international conference on adjuvant therapy of primary breast cancer[J]. *Journal of Clinical Oncology Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2001, 19(18): 3817-3827.
- [8] TAN S H, WOLFF A C. Luteinizing hormone-releasing hormone agonists in premenopausal hormone receptor-positive breast cancer[J]. *Clinical Breast Cancer*, 2007, 7(7): 455-464.
- [9] CLARKE M J. Ovarian ablation in breast cancer, 1896 to 1998: milestones along hierarchy of evidence from case report to cochrane review[J]. *Bmj Clinical Research*, 1998, 317(7167): 1246-1248.
- [10] ROBERTSON J F R, NICHOLSON R I, WALKER K J, et al. Zoladex in advanced breast cancer[J]. *Hormone Research*, 1989, 32(1): 206-208.
- [11] CUZICK J, AMBROISINE L, DAVIDSON N, et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-pos-

- itive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials[J]. *Lancet*, 2007, 19(1): 85.
- [12] WU S, LI Q, ZHU Y, et al. Role of goserelin in combination with endocrine therapy for the treatment of advanced breast cancer in premenopausal women positive for hormone receptor: a retrospective matched case-control study[J]. *Cancer Biotherapy Radiopharmaceuticals*, 2013, 109(2): 495-501.
- [13] PATRICIA C, LIJUN Z, MICHAEL U, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis[J]. *Lancet*, 2014, 384(9938): 164-172.
- [14] JUAN Z, SAN-GANG W, JUN-JIE W, et al. Ovarian ablation using goserelin improves survival of premenopausal patients with stage II / III hormone receptor-positive breast cancer without chemotherapy-induced amenorrhea[J]. *Cancer Research Treatment*, 2014, 47(1): 55-63.
- [15] SHIMIZU D, ISHIKAWA T, TANABE M, et al. Preoperative endocrine therapy with goserelin acetate and tamoxifen in hormone receptor-positive premenopausal breast cancer patients[J]. *Breast Cancer*, 2014, 21(5): 557-562.
- [16] KARLSSON P, SUN Z, BRAUN D, et al. Long-term results of international breast cancer study group trial VIII : adjuvant chemotherapy plus goserelin compared with either therapy alone for premenopausal patients with node-negative breast cancer[J]. *Annals of Oncology*, 2011, 22(10): 2216 - 2226.
- [17] CHIA Y H, ELLIS MJMA C X. Neoadjuvant endocrine therapy in primary breast cancer: indications and use as a research tool[J]. *British Journal of Cancer*, 2010, 103(6): 759-764.
- [18] BHARGAVA R, BERIWAL S, DABBS D J, et al. Erratum: immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predicts response to neoadjuvant chemotherapy[J]. *Cancer*, 2011, 116(6): 1431-1439.
- [19] de RONDE J J, JHALFWERK H. Concordance of clinical and molecular breast cancer subtyping in the context of preoperative chemotherapy response[J]. *Breast Cancer Research Treatment*, 2010, 119(119): 119-126.
- [20] ESSERMAN L J, BERRY D A, CHEANG M C U, et al. Chemotherapy response and recurrence-free survival in neoadjuvant breast cancer depends on biomarker profiles: results from the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657)[J]. *Breast Cancer Research Treatment*, 2012, 132(3): 1049-1062.
- [21] PARKER J, PRAT A, CHEANG M, et al. Breast cancer molecular subtypes predict response to anthracycline/taxane-based chemotherapy[J]. *Cancer Research*, 2009: 69.
- [22] SUGIU K, IWAMOTO T, KELLY C M, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without concurrent hormone therapy in estrogen receptor-positive breast cancer: NACED-randomized multicenter phase II trial[J]. *Acta Medica Okayama*, 2015, 69(5): 291-299.
- [23] MOHAMMED R A A, MARTIN S G, MAHMMOD A M, et al. Objective assessment of lymphatic and blood vascular invasion in lymph node-negative breast carcinoma: findings from a large case series with long-term follow-up[J]. *Journal of Pathology*, 2011, 223(3): 358-365.
- [24] LEE A H S, PINDER S E, MACMILLAN R D, et al. Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma[J]. *European Journal of Cancer*, 2006, 42(3): 357-362.

(童颖丹 编辑)