

接受伊米苷酶治疗的 I 型戈谢病患者生存质量调查

李红敏¹ 张若曦¹ 龙章彪¹ 杜亚丽¹ 陈苗¹ 庄俊玲¹ 邱正庆² 韩冰¹

¹北京协和医院血液科 100730; ²北京协和医院儿科 100730

通信作者:韩冰, Email: hanbing_li@sina.com.cn

【摘要】 目的 调查接受长期酶替代疗法(ERT)的 I 型戈谢病(GD1)患者的生存质量并分析生存质量的影响因素。**方法** 纳入自1995年1月至2017年7月于北京协和医院接受ERT且配合调查的成人GD1患者共22例,收集其临床资料,应用SF-36量表调查其生存质量,并分析影响患者生存质量的因素。**结果** 研究纳入13例男性患者和9例女性患者,中位年龄41(24~52)岁,中位发病年龄6(1~38)岁,开始接受ERT的中位年龄为26(6~41)岁。68.2%的患者常居于我国欠发达城市,86.4%接受高中及以下教育,77.3%患者个人年收入低于3万元。基于SF-36健康调查量表,尽管GD1患者在研究开始前平均接受16(7~22)年ERT,但其生存质量与代表中国正常人群生存质量的对照组相比仍较低。脾脏切除史是影响患者躯体健康的不良因素($P < 0.05$)。开始ERT时年龄越小越有利于提高患者的躯体及心理健康水平($P < 0.05$)。心理健康不受脾脏切除史、骨受累等因素影响($P > 0.05$)。**结论** 本中心GD1患者多生活于欠发达地区,学历及收入水平较低。脾脏切除史及开始接受ERT年龄是影响GD1患者长期生存质量的重要因素。即使接受长期ERT, GD1患者的生存质量仍低于健康人。

【关键词】 戈谢病; 酶替代治疗; SF-36; 生存质量; 影响因素

基金项目:中国医学科学院医学创新基金(CIFMS 2016-I2M-3-004);中国国家重点研究和发展计划(2016YFC0901500);北京市自然科学基金(7192168)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.04.005

Quality of life of 22 patients with type 1 Gaucher disease after enzyme replacement therapy

Li Hongmin¹, Zhang Ruoxi¹, Long Zhangbiao¹, Du Yali¹, Chen Miao¹, Zhuang Junling¹, Qiu Zhengqing², Han Bing¹

¹Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China;

²Department of Paediatrics, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

Corresponding author: Han Bing, Email: hanbing_li@sina.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the living status and quality of life (QOL) in type1 Gaucher disease (GD1) patients who underwent long-term enzyme replacement therapy (ERT) and identify possible relevant factors affecting QOL. **Methods** Clinical data and SF-36 questionnaires were recorded in 22 adult GD1 patients under regular ERT at Peking Union Medical College Hospital (PUMCH) from January 1995 to June 2017. **Results** 13 males and 9 females were included in this study. The current median age, age at diagnosis and initial time of ERT were 41 (24–52), 6 (1–38) and 26 (6–41) years respectively. Of these patients, 68.2% was living in less-developed regions, 86.4% were under college education, and 77.3% had personal annual income less than ¥30 000 RMB. Though after a median 16(7–22) years of ERT, the QOL of GD1 patients was still significantly worse ($P < 0.05$) compared with normal Chinese population based on SF-36 questionnaires. History of splenectomy was a negative factor of QOL, mainly in physical health ($P < 0.05$). Patients could get benefit from early start of ERT in both physical and mental health ($P < 0.05$). Mental health was not affected by history of splenectomy and related bone diseases. **Conclusion** Most adult GD1 patients at PUMCH reside in less-developed regions and have low levels of education and annual income. History of splenectomy and time to start ERT are two important factors affecting QOL. Chinese adult GD1 patients are associated with reduced QOL, even after long-term ERT.

【Key words】 Gaucher disease; Enzyme replacement therapy; SF-36; Quality of life; Affecting factors

Fund program: CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (CIFMS 2016-12M-004); National Program on Key Research Project (2016YFC0901500); Beijing Natural Science Foundation (7192168)
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.04.005

戈谢病(gaucher disease, GD)的病因为编码葡萄糖脑苷脂酶,即酸性 β -葡萄糖苷酶(E.C.3.2.1.45)的基因发生突变导致此酶缺乏,致使单核巨噬细胞内的葡萄糖脑苷脂不能被进一步水解而堆积在溶酶体中,使细胞失去原有功能。这些病理性细胞浸润在人体的组织和器官中,造成骨骼、骨髓、脾脏、肝脏和肺的多系统综合性病变^[1]。

根据有无原发中枢神经系统受累及疾病进展速度可将GD分为三种类型。I型GD(GD1)无神经及多系统受累,即慢性无神经病变型,临床可出现贫血、血小板减少、肝脾肿大和骨骼疾病(如骨痛,畸形和骨折)等症状^[2]。症状出现越早,可能提示病情越严重^[3]。目前认为GD已不仅是一种骨髓浸润及脾肿大导致的血细胞减少性疾病,更倾向于一种可发生骨折、骨坏死的致残性骨病。

酶替代疗法(enzyme replacement therapy, ERT)即静脉注射伊米苷酶,是有效的特异性治疗措施^[4-5],可有效改善GD患者血细胞减少、器官肿大及骨骼浸润等症状。ERT可使病程逐渐转变为慢性,并降低新发骨骼并发症的发生率。一项美国的研究显示,未经治疗的GD1患者的生存质量较正常人显著下降^[6-7]。针对GD1患者的SF-36健康调查量表显示,其躯体健康和心理健康水平在接受ERT的两年内均有所提升^[6,8]。生存质量的主要影响因素包括脾切除术史、高龄以及GD相关骨受累^[8]。ERT还能通过减轻疾病相关症状提升GD1患者的生存质量^[9-10]。

由于ERT需终身维持,目前尚缺乏对长期接受ERT患者的躯体及心理健康状态的评估,且尚无针对中国GD患者生存质量的临床研究。自1995年以来,本中心采用由中华慈善基金会提供的免费治疗药物伊米苷酶对符合救助条件的GD患者行ERT。本研究调查了长期接受ERT的GD1患者的生存质量并研究生存质量的影响因素。

病例与方法

一、病例

选取自1995年1月至2017年7月于北京协和医院规律接受伊米苷酶治疗的GD1患者22例,所有患者均经葡萄糖脑苷脂酶活性检测(金标准)确诊,

且临床症状和基因检测符合GD的诊断标准,无原发中枢神经系统受累。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②具备一定理解能力及表达能力;③同意且配合本次调查研究。排除II型、III型GD患者,即有原发性中枢神经系统疾病的患者。治疗药物伊米苷酶(美国健赞公司产品)由中华慈善基金会免费提供,治疗剂量为20~40 IU/kg静脉注射,每周2次。此研究遵循赫尔辛基宣言,并得到北京协和医院伦理委员会的批准。征得患者同意后与患者签署知情同意书。

二、方法

1. 病例资料:回顾性收集患者病历资料,包括年龄、诊断GD时年龄、接受ERT时年龄、血液学检查、脾脏状态、是否有骨受累等。为更好地评估疾病状态对患者生存质量的影响,我们结合Zimran等^[11]的疾病严重程度评分标准将脾大及骨破坏程度分为轻、中、重三个等级。脾大程度:轻度:脾肿大未达脐水平;中度:脾大超过脐水平,但未达双侧髂嵴连线水平且未超越腹正中线;重度:脾大入盆腔或超越腹正中线。骨破坏程度:轻度:长骨MRI示骨髓腔扩大,骨髓信号异常;中度:骨膨大呈烧瓶样改变;重度:骨坏死、骨梗死等。

2. 一般情况调查:采用门诊或电话随访的形式对患者的一般情况进行调查,包括性别、年龄、常住地、文化程度、经济水平等。

3. SF-36健康调查量表:使用SF-36健康调查量表估计患者的生存质量。此量表为全球应用最广的通用型测评工具,包含8个维度36个条目。从生理机能、生理职能、躯体疼痛、一般健康状况4个维度评估患者躯体健康(physical component summaries, PCS),4个维度评分的平均值即为PCS评分;从精力、社会功能、情感职能、精神健康4个方面评估患者的心理健康(mental component summaries, MCS),4个维度评分的平均值即为MCS评分^[12]。各维度评分范围为0~100分,单项评分越高,生存质量越好。经专业医师解释说明后,患者独立完成此调查量表。

4. SF-36生存质量对照样本的选取:以目前国内研究样本量较大(12 941例)、覆盖面较广的公务员群体SF-36生存质量调查数据^[13]代表国内人群普

遍测试水平,选择与本研究GD1患者年龄匹配的亚组作为对照组,比较两组的生存质量。

三、统计学处理

所有资料均采用SPSS 22.0软件进行统计学处理。对患者的人口学特征和疾病特征、正常人和患者的生存质量评分进行Shapiro-Wilk正态性检验,符合正态分布的计量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数($P_{25} \sim P_{75}$)表示,组间比较采用秩和检验。计数资料使用 χ^2 检验。采用多元逐步Logistic回归分析生存质量的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况:22例成年患者中,男性13例,女性9例,中位年龄41(24~52)岁。15例(68.2%)患者居住于我国欠发达地区,19例(86.4%)教育水平为高中及以下。年收入0~3万元者17例(77.3%),3~5万元者2例(9.1%),>5万元者3例(13.6%)。GD1患者中位发病年龄6(1~38)岁,中位开始ERT年龄26(6~41)岁,中位接受ERT16(7~22)年。3例(13.6%)合并血细胞减少,其中1例合并白细胞减少($WBC < 1.82 \times 10^9/L$),1例合并中度贫血($HGB < 87 g/L$),1例合并白细胞减少和血小板减少($WBC < 2.49 \times 10^9/L$, $PLT < 45 \times 10^9/L$),其余19例患者的血细胞计数均正常。22例患者的 $WBC (7.14 \pm 2.75) \times 10^9/L$, $HGB (131.27 \pm 18.50) g/L$, $PLT (225.18 \pm 89.90) \times 10^9/L$ 。13例(59.1%)患者于ERT前行脾脏切除术,3例(13.6%)有中至重度脾肿大,6例(27.3%)有正常或轻度脾肿大。近期双侧长骨MRI显示,7例(31.8%)患者合并轻度骨受累,1例(4.5%)患者合并中度骨受累,10例(45.5%)患者合并重度骨受累,表现为骨坏死或陈旧性骨折,1例患者具有明显的膝关节畸形及活动受限,4例患者骨受累情况不详。

2. 生存质量评分:22例患者各维度生存质量评分均低于对照组,除精神健康维度外,其余各维度的差异均有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

3. 影响GD患者PCS及MCS的因素:22例患者平均PCS评分53分,以此为界,将22例患者分为两组进行比较。结果显示,脾切除是患者PCS评分不良的影响因素($P = 0.008$);尽早开始ERT可改善患者PCS评分($P = 0.005$);骨受累程度越重,患者PCS评分越低($P = 0.049$)(表2)。将上述3个因素纳入

多元逐步回归分析显示,开始ERT年龄($\beta = -0.716$, $P = 0.000$)及脾切除($\beta = 0.459$, $P = 0.004$)是影响患者PCS评分的重要因素。采用相同方法分析影响患者MCS评分的因素,结果显示,发病年龄、开始ERT年龄是患者MCS评分不良的影响因素(P 值分别为0.041、0.002)(表3)。将上述因素纳入多元逐步回归分析显示,越早开始ERT,患者MCS评分越高($\beta = -0.642$, $P = 0.001$),而脾脏状态、骨受累程度对患者的MCS无明显影响。

表1 I型戈谢病组与对照组的生存质量评分比较($\bar{x} \pm s$)

维度	I型戈谢病组 (22例)	对照组 (12 941例)	t 值	P 值
生理机能	62.3 ± 37.5	88.5 ± 15.6	-3.28	0.004
生理职能	46.6 ± 44.5	79.2 ± 32.6	-3.44	0.002
躯体疼痛	59.2 ± 32.7	76.0 ± 19.6	-2.41	0.026
一般健康状况	44.1 ± 30.4	72.2 ± 17.1	-4.37	0.000
精力	50.0 ± 24.0	74.4 ± 37.3	-4.78	0.000
社会功能	64.8 ± 27.2	78.6 ± 19.4	-2.39	0.026
情感职能	45.4 ± 48.9	68.8 ± 17.4	-2.24	0.036
精神健康	54.4 ± 23.4	63.0 ± 19.5	-1.73	0.099

讨 论

GD是一种常在儿童期发病的遗传代谢疾病,对患者的PCS和MCS均有较长远的影响。改善GD1患者的生存质量仍是现有疗法的首要治疗目标之一。ERT已被认为是GD1的有效治疗方案,可较大程度地改善患者的症状。

本研究是首个针对中国GD1患者生存质量的研究,所有患者接受调查时均已成年,有表达能力,可反映长期接受ERT患者的PCS及MCS状态。同时,我们也对可能影响其生存质量的相关因素进行了探索。

ERT已被证明可在两年内改善患者PCS及MCS状况^[6,8],已有多个接受ERT前后的自身对照研究对此进行验证^[9-10]。有研究报道,平均7~8年的ERT可使患者的血细胞计数及器官肿大恢复至正常水平,但骨骼恢复滞后于血细胞计数及器官改变^[14],目前尚缺乏国内成年人数据。

本研究中患者多自幼起病(中位发病年龄6岁),患者起病时均有不同程度脾大、血细胞减少、骨痛等,符合ERT指征,故接受ERT持续至成年。22例患者中60%在ERT前接受了脾切除术,也提示这些患者在接受ERT前病情较为危重。我们的研

表2 躯体健康(PCS)评分 < 53分、≥53分 I型戈谢病患者的临床特征比较

临床特征	PCS评分 < 53分(11例)	PCS评分 ≥53分(11例)	统计量	P值
性别(例,男/女)	4/7	5/6	0.188(χ ² 值)	1.000
常住地(例,欠发达城市/发达城市)	10/1	5/6	5.238(χ ² 值)	0.063
教育水平(例,高中及以下/大学)	10/1	9/2	0.386(χ ² 值)	1.000
个人年收入(例, < 3万元/≥3万元)	10/1	7/4	2.329(χ ² 值)	0.311
脾切除[例(%)]	10(90.9)	8(72.7)	9.214(χ ² 值)	0.008
骨受累[例(%)]			6.024(χ ² 值)	0.049
轻度	1(9.1)	6(54.5)		
中度	0(0)	1(9.1)		
重度	7(63.6)	3(27.3)		
不详	3(27.3)	1(9.1)		
发病年龄[岁, M(P ₂₅ ~ P ₇₅)]	8(3 ~ 38)	4(1 ~ 31)	-1.879(z值)	0.060
开始ERT年龄[岁, M(P ₂₅ ~ P ₇₅)]	33(16 ~ 41)	12(6 ~ 37)	-2.826(z值)	0.005
接受ERT时间[年, M(P ₂₅ ~ P ₇₅)]	14(7 ~ 18)	17(7 ~ 22.5)	-1.024(z值)	0.306

注:ERT:酶替代治疗

表3 心理健康(MCS)评分 < 53.65、≥53.65分 I型戈谢病患者的临床特征比较

临床特征	MCS评分 < 53.65分(11例)	MCS评分 ≥53.65分(11例)	统计量	P值
性别(例,男/女)	4/7	5/6	0.188(χ ² 值)	1.000
常住地(例,欠发达城市/发达城市)	8/3	7/4	0.210(χ ² 值)	1.000
教育水平(例,高中及以下/大学)	9/2	10/1	0.386(χ ² 值)	1.000
个人年收入(例, < 3万元/≥3万元)	8/3	9/2	0.258(χ ² 值)	1.000
脾切除(%)	8(72.7)	5(45.5)	1.692(χ ² 值)	0.387
骨受累(%)			0.932(χ ² 值)	0.627
轻度	3(27.3)	4(36.4)		
中度	0(0)	1(9.1)		
重度	5(45.5)	5(45.5)		
不详	3(27.3)	1(9.1)		
发病年龄[岁, M(P ₂₅ ~ P ₇₅)]	8(2 ~ 38)	4(1 ~ 31)	-2.044(z值)	0.041
开始ERT年龄[岁, M(P ₂₅ ~ P ₇₅)]	34(13 ~ 41)	4(1 ~ 17)	-3.089(z值)	0.002
接受ERT时间[年, M(P ₂₅ ~ P ₇₅)]	12(7 ~ 17)	17(10 ~ 22)	0.051(z值)	0.061

注:ERT:酶替代治疗

究提示,ERT给这部分患者带来了明显获益,在经历至少7年的ERT后,大多数患者(86.4%)外周血细胞计数正常。保留脾脏的患者中,66.7%脾脏大小正常或仅轻度肿大。尽管仍有45.5%的患者影像学显示明显骨坏死或骨梗死,但多为轻度,无骨痛等相关表现。在接受ERT的8年内,大多数患者的临床参数恢复正常或接近正常。

尽管接受了免费ERT,这些患者成年后的生活状况并不尽如人意。他们多居住于中国欠发达地区,经济状况和受教育水平较低,可能与疾病的分布及疾病对患者生活的影响相关。同时,尽管长期接受慈善机构资助的ERT,与正常人相比,患者的生存质量仍明显降低。

为进一步探究生存质量的影响因素,我们还对可能影响生存质量的各种参数进行了评估。脾脏

切除是影响患者PCS的重要因素之一,有研究提示脾切除术可以损害患者的远期生存质量,增加骨病风险^[9-10]。有专家认为,GD1管理的主要目标是通过及时接受ERT预防脾切除^[15-16]。本研究首先评估了脾切除术及骨骼病变对生存质量的影响,结果显示,既往行脾切除术可显著影响患者的PCS,骨骼病变也是影响PCS的重要因素。我们还发现,开始ERT年龄是影响PCS的重要因素,越早开始ERT,患者的PCS评分越高。经过多元回归分析,仅脾切除术和开始ERT的年龄是影响患者PCS的独立危险因素。与既往研究结果不同,本研究中骨受累程度对PCS的影响并不明确,但本研究中骨受累的评估均在ERT后,此时有骨受累的患者数量已较少,且患者的骨骼病变已处于静止状态,本研究中仅1例患者合并关节畸形及活动受限,余患者无骨病相关

主诉,此结果也间接反映了ERT对潜在骨受累的改善作用。本研究的结果提示,对于GD1患者,ERT是改善生存质量的关键,越早开始越好。非必要情况下尽量不进行脾切除术,以免影响今后的生存质量。

对MCS的研究显示,MCS不受脾切除术病史及ERT后残存骨骼病变的影响,仅与开始ERT的年龄相关。脾切除术是既往史,可能对患者目前的心理状态影响不大。如前所述,ERT后残存的骨骼病变数量少、病变轻,可能对MCS影响不大,但开始ERT的时间却至关重要,早期治疗有利于阻断病变发展、减少器官功能受损,利于患者的MCS恢复。

PCS和MCS均与开始ERT的年龄相关,接受ERT的年龄与患者的发病年龄呈正相关,发病年龄越小通常病情越重^[17]。因此,尽早接受ERT可逆转严重病情对生存质量造成的不良影响,应尽可能早诊断、早治疗。

本研究使用中国公务员SF-36量表的生存质量数据^[13]作为对照,尽管是目前得到的最大样本量的对照组,年龄也与本研究患者匹配,但由于公务员人口可能无法完全代表我国的正常人口,因此结果可能在一定程度上存在偏倚。除此之外,本研究中的治疗药物伊米昔酶为免费提供,未涉及患者自身花费,由于此药价格昂贵,且需长期维持治疗,经济因素对患者生存质量的影响有待进一步调查。

总之,我们的研究显示,本中心GD1患者大多生活于欠发达地区,学历及收入水平较低。尽管患者接受了长期ERT,但生存质量仍有待提高。脾脏切除术是影响患者PCS的重要不良因素,越早开始ERT越有利于改善患者的生存质量。

参考文献

- [1] Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements[J]. Eur J Pediatr, 2004, 163(2):58-66. DOI: 10.1007/s00431-003-1362-0.
- [2] Grabowski GA. Gaucher disease and other storage disorders[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012, 2012:13-18. DOI: 10.1182/asheducation-2012.1.13.
- [3] Zimran A, Kay A, Gelbart T, et al. Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients[J]. Medicine (Baltimore), 1992, 71(6):337-353.
- [4] Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency--macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease[J]. N Engl J Med, 1991, 324(21):1464-1470. DOI: 10.1056/NEJM199105233242104.
- [5] Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry[J]. Am J Med, 2002, 113(2):112-119. DOI: 10.1016/s0002-9343(02)01150-6.
- [6] Damiano AM, Pastores GM, Ware JE Jr. The health-related quality of life of adults with Gaucher's disease receiving enzyme replacement therapy: results from a retrospective study[J]. Qual Life Res, 1998, 7(5):373-386. DOI: 10.1023/a:1008814105603.
- [7] Hayes RP, Grinzaid KA, Duffey EB, et al. The impact of Gaucher disease and its treatment on quality of life[J]. Qual Life Res, 1998, 7(6):521-534. DOI: 10.1023/a:1008878425167.
- [8] Giraldo P, Solano V, Pérez-Calvo JI, et al. Quality of life related to type 1 Gaucher disease: Spanish experience[J]. Qual Life Res, 2005, 14(2):453-462. DOI: 10.1007/s11136-004-0794-y.
- [9] Masek BJ, Sims KB, Bove CM, et al. Quality of life assessment in adults with type 1 Gaucher disease[J]. Qual Life Res, 1999, 8(3):263-268. DOI: 10.1023/a:1008859420641.
- [10] Weinreb N, Barranger J, Packman S, et al. Imiglucerase (Cerezyme) improves quality of life in patients with skeletal manifestations of Gaucher disease[J]. Clin Genet, 2007, 71(6):576-588. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00811.x.
- [11] Zimran A, Sorge J, Gross E, et al. Prediction of severity of Gaucher's disease by identification of mutations at DNA level[J]. Lancet, 1989, 2(8659):349-352. DOI: 10.1016/s0140-6736(89)90536-9.
- [12] Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection[J]. Med Care, 1992, 30(6):473-483.
- [13] Xu J, Qiu J, Chen J, et al. Lifestyle and health-related quality of life: a cross-sectional study among civil servants in China[J]. BMC Public Health, 2012, 12:330. DOI: 10.1186/1471-2458-12-330.
- [14] Anderson LJ, Henley W, Wyatt KM, et al. Long-term effectiveness of enzyme replacement therapy in adults with Gaucher disease: results from the NCS- LSD cohort study[J]. J Inherit Metab Dis, 2014, 37(6):953-960. DOI: 10.1007/s10545-014-9680-0.
- [15] Cox TM, Aerts JM, Belmatoug N, et al. Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring[J]. J Inherit Metab Dis, 2008, 31(3):319-336. DOI: 10.1007/s10545-008-0779-z.
- [16] Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children[J]. Eur J Pediatr, 2013, 172(4):447-458. DOI: 10.1007/s00431-012-1771-z.
- [17] Zimran A, Kay A, Gelbart T, et al. Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients[J]. Medicine (Baltimore), 1992, 71(6):337-353.

(收稿日期:2019-10-09)

(本文编辑:律琦)