

FLT3-ITD 及 CEBPA 基因共突变成人急性髓系白血病患者临床特征及预后分析

裴荣荣 张荣辉 于吉峰 姜中兴 孙慧 万鼎铭 谢新生 刘廷方 李涛 孙玲
郑州大学第一附属医院血液内科 450052
通信作者:孙玲, Email: sunling6686@126.com

【摘要】 目的 研究 FLT3-ITD 及 CEBPA 双等位基因突变(CEBPAdm)共突变成人急性髓系白血病(AML)患者的临床特征及预后。方法 对2016年1月至2018年9月就诊于郑州大学第一附属医院的初治成人AML患者的临床资料进行回顾性研究,比较分析其临床特点及预后。基因突变检测采用直接测序法。结果 ①接受基因突变检测的非M₃且资料完整患者599例,检出FLT3-ITD基因突变阳性(FLT3-ITD⁺)且CEBPAdm阳性(CEBPAdm⁺)患者19例(A组),FLT3-ITD⁺且CEBPAdm⁻患者84例(B组),FLT3-ITD⁻且CEBPAdm⁺患者95例(C组),未检出任何已知基因突变患者70例(D组),共计268例。②A、B、C、D四组间性别、PLT、FAB分型、诱导治疗方案、融合基因突变情况差异均无统计学意义(P 值均 >0.05);而发病年龄、初诊时WBC、HGB含量、外周血原始幼稚细胞比例、骨髓原始幼稚细胞比例差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)。组间两两比较,A组较B、C、D组性别、年龄、HGB含量、PLT、FAB分型差异无统计学意义(P 值均 >0.05)。A组初诊时外周血WBC、外周血原始幼稚细胞比例、首疗程诱导治疗后微小残留病(MRD)水平高于B、C、D各组。③A、B、C、D组首疗程化疗后完全缓解(CR₁)率分别为50.0%、32.4%、59.8%、39.0%($P=0.003$),复发率分别为55.6%、50.0%、21.1%、40.0%($P<0.001$),中位总生存时间分别为6.25、3.0、15.5、10.5个月($P<0.001$),中位无进展生存时间分别为5.0、4.0、10.0、6.7个月($P=0.032$)。结论 FLT3-ITD及CEBPAdm共突变成人AML患者初诊时外周血WBC高,外周血原始幼稚细胞比例高,首疗程诱导化疗后MRD水平高,CR₁率低,复发率高,中位总生存时间、中位无进展生存时间短,预后不佳。

【关键词】 基因,FLT3; 基因,CEBPA; 基因共突变; 白血病,髓样,急性

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.04.007

Clinical features and prognostic factors in adult acute myeloid leukemia patients with FLT3-ITD and CEBPA gene co-mutation

Pei Rongrong, Zhang Ronghui, Yu Jifeng, Jiang Zhongxing, Sun Hui, Wan Dingming, Xie Xinsheng, Liu Yanfang, Li Tao, Sun Ling

Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: Sun Ling, Email: sunling6686@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical characteristics and prognosis in adult acute myeloid leukemia (AML) patients with FLT3-ITD and CEBPA double-mutated (CEBPAdm) co-mutation. **Methods** Clinical data and prognostic factors were retrospectively analyzed in adult AML patients with FLT3-ITD and CEBPA co-mutation at The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2016 to September 2018. **Results** Among 599 non-acute promyelocytic leukemia (APL) patients, 268 received gene mutation detection, who were divided into 4 groups including 19 FLT3-ITD positive (FLT3-ITD⁺) and CEBPA positive (CEBPAdm⁺) cases (group A), 84 FLT3-ITD⁺ and CEBPA⁻ cases (group B), 95 FLT3-ITD⁻ and CEBPA⁺ cases (group C), 70 double negative mutation cases (group D). Gender, platelet count, FAB classification, induction treatment regimen and fusion gene mutation were comparable among four groups ($P>0.05$), while age onset, peripheral white blood cell (WBC) count, hemoglobin, percentage of blasts in peripheral blood, percentage of blasts in bone marrow, complete remission rate (CR₁ rate) after the first induction chemotherapy, the relapse rate, the median progression-free survival (PFS) time, and median overall survival (OS) time were significantly different

between groups ($P < 0.05$). When compared in pairs, gender, age onset, hemoglobin, platelet count, FAB classification in group A were not statistically different compared to group B, C and D ($P > 0.05$), while patients in group A had higher WBC count, blasts in peripheral blood, minimal residual disease (MRD) in bone marrow. The CR₁ rates of group A, B, C, and D were 50.0%, 32.4%, 59.8%, 39.0% respectively ($P = 0.003$), and the relapse rates were 55.6%, 50.0%, 21.1%, 40.0% ($P < 0.001$). As to survival, the median OS in each group was 6.25, 3.0, 15.5, 10.5 months respectively ($P < 0.001$), and the median PFS was 5.0, 4.0, 10.0, 6.7 months ($P = 0.032$). **Conclusion** Adult AML patients with FLT3-ITD and CEBPAdm co-mutation have a higher leukemia load and low CR₁ rate, which translates into poor prognosis with high relapse rate and short survival time.

【Key words】 Gene, FLT3; Gene, CEBPA; Co-mutation; Leukemia, myeloid, acute
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.04.007

Fms样酪氨酸激酶3(FLT3)是Ⅲ型酪氨酸激酶受体家族成员之一,通过编码一个Ⅲ类受体酪氨酸激酶,调节造血。伴该基因突变的急性髓系白血病(AML)患者通常具有初诊时WBC高、骨髓原始幼稚细胞比例高、复发率高、生存时间短的临床特征,国外报道其在成人AML中突变比例约为30%^[1],国内文献报道突变比例约27%^[2]。髓系转录因子CCAAT增强子结合蛋白-A(CEBPA)是髓系祖细胞增殖与分化过程中一个重要的转录因子,它是一种无内含子基因,编码一个属于bZIP家族的转录因子,并识别目标基因启动子中的CCAAT序列,具有诱导粒系分化和抑制增殖的作用。伴该突变的AML患者具有初诊时外周血WBC高、HGB含量高、PLT低、缓解率高的特征,它被认为是一种抑癌基因,提示预后良好,在AML中突变比例为6%~26%^[3-4]。CEBPA突变可发生双等位基因突变(CEBPAdm)和单突变(CEBPAsm)。目前对FLT3-ITD及CEBPAdm共突变的AML的临床及预后特征鲜有报道。为此,我们分析了我院FLT3-ITD及CEBPAdm共突变的成人AML的临床资料。

病例与方法

1. 病例:本研究纳入2016年1月至2018年9月郑州大学第一附属医院收治的初诊成人AML患者,诊断均按照《成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)》^[5]诊断标准,所有患者均经细胞形态学、免疫学、细胞遗传学、分子生物学检测确诊。1 026例初治成人AML患者中,接受基因突变检测的非M₃且资料完整患者共599例,其中,经直接测序法检出FLT3-ITD基因突变阳性(FLT3-ITD⁺)且CEBPAdm阳性患者19例,FLT3-ITD⁺且CEBPAdm⁻患者84例,FLT3-ITD⁻且CEBPAdm⁺患者95例,未检出任何已知基因突变患

者70例。所有患者或其家属均知情同意。

2. 突变基因组套检测:采用直接测序法进行检测。检测基因包括:FLT3、CEBPA、ASXL1、IDH1、IDH2、NPM1、DNMT3A、NRAS、KIT、SF3B1、ETV6、TP53、PHF6、TET2、JAK2等,基因检测由郑州大学血液病研究所完成。

3. 化疗:268例患者中,除31例患者未接受化疗,1例患者仅使用乌苯美司治疗外,其余患者入院后均根据《成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)》^[5]行诱导治疗,诱导方案包括蒽环或蒽醌类、高三尖杉酯碱(HHT)和阿糖胞苷,部分老年患者(>65岁)联用地西他滨,伴BCR-ABL融合基因阳性患者加用酪氨酸激酶抑制剂(TKI)。

4. 随访:采用电话随访、门诊定期随访,随访截止时间为2019年6月30日,随访研究终点为无进展生存(PFS)时间及总生存(OS)时间,中位随访时间25(9~42)个月。

5. 统计学处理:采用SPSS25.0统计学软件进行数据分析。四组数据临床资料的比较采用方差分析和卡方检验,均数比较采用 t 检验,生存分析采用Kaplan-Meier法, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

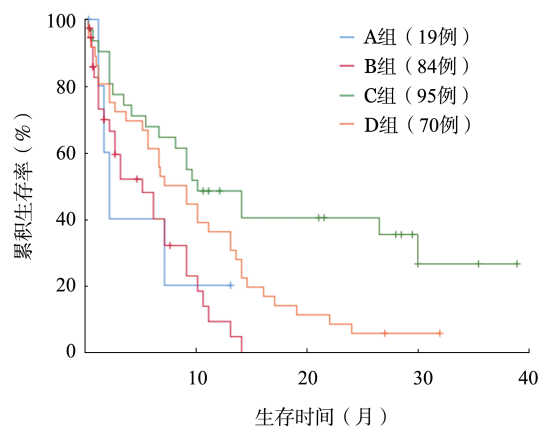
1. 初诊时基因突变检出情况:1 026例初诊成人AML患者中,接受基因突变检测的非M₃且资料完整患者共599例。经直接测序法检测到FLT3-ITD和CEBPAdm共突变患者19例,其中男12例,女7例;FAB分型:M₁1例,M₂9例,M₄2例,M₅5例,未分类AML2例。FLT3-ITD基因突变患者103例(含共突变),其中男60例,女43例;FAB分型:M₀1例,M₁6例,M₂47例,M₄12例,M₅25例,未分类AML12例。CEBPAdm患者114例(含共突变),其中男

64例,女50例;FAB分型: M_0 1例, M_1 5例, M_2 80例, M_4 8例, M_5 12例, M_6 1例,未分类AML 7例。未检出任何已知基因突变患者70例,其中男39例,女31例;FAB分型: M_1 1例, M_2 38例, M_4 10例, M_5 18例,未分类AML 3例,共计268例。根据基因突变情况我们将全部268例患者分为四组:A组:FLT3-ITD⁺且CEBPAdm⁺,19例;B组:FLT3-ITD⁺且CEBPAdm⁻,84例;C组:FLT3-ITD⁻且CEBPAdm⁺,95例;D组:未检测出任何已知基因突变,70例。

2. 共突变患者的临床特征:FLT3-ITD及CEBPAdm共突变患者组共19例,其中男12例,女7例;FAB分型以 M_2 及 M_5 多见;中位发病年龄48(14~66)岁;初诊时中位WBC 90.0(9.2~133.0) $\times 10^9/L$;中位PLT 44(8~218) $\times 10^9/L$;中位外周血原始幼稚细胞比例0.835(0.150~0.970);共6例患者接受染色体核型检测,其中正常4例,异常1例,未见可分析分裂象患者1例;18例接受化疗并进行疗效评估,完全缓解(CR)9例,未CR 9例,首疗程化疗后CR(CR₁)率为50%;首疗程化疗后中位微小残留病(MRD)水平2.93%(0.04%~75.5%)。截至随访结束,复发5例(26.3%),始终未达CR患者5例(26.3%);中位复发时间5.0(4.0~10.0)个月;中位OS时间6.25(0.1~38.5)个月。结局:接受移植1例,死亡5例,其中3例死于疾病复发,2例死于重度感染。

3. 四组间临床特征及预后比较:A、B、C、D四组间性别、PLT、FAB分型、诱导治疗方案应用情况、融合基因突变情况差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。A组较B、C、D组性别、年龄、HGB含量、PLT、FAB分型差异无统计学意义(P 值均 >0.05)。A组初诊时外周血WBC显著高于B、C、D各组($P=0.041$ 、 $P<0.001$ 、 $P<0.001$),外周血原始幼稚细胞比例高于B、D组($P=0.050$ 、 $P=0.002$),A组初诊时骨髓原始细胞比例显著高于C组($P=0.013$),A组首疗程诱导化疗后MRD水平显著高于B、C组($P=0.021$ 、 $P=0.025$)。C组HGB含量高于D组($P=0.002$)。CEBPA突变多与正常染色体核型相关,FLT3-ITD突变患者多伴有染色体核型异常。采用不同诱导方案对CR₁率有显著影响,采用DA(柔红霉素+阿糖胞苷)方案CR₁率为36.7%,而IA(去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷)方案、MA(米托蒽醌+阿糖胞苷)方案CR₁率较DA方案高,分别为62.2%、75.0%。CR₁率:C组 $>$ A组 $>$ D组 $>$ B组($P=0.003$),至随访结束时病死率:B组 $>$ D组 $>$ A组 $>$ C

组($P=0.001$),复发率:A组 $>$ B组 $>$ D组 $>$ C组($P<0.001$),中位OS时间:C组 $>$ D组 $>$ A组 $>$ B组($P<0.001$)(图1),中位PFS时间:C组 $>$ D组 $>$ A组 $>$ B组($P=0.032$),PFS率:C组 $>$ A组 $>$ D组 $>$ B组($P<0.001$)。四组的部分临床特征及预后情况详见表1。



A组:FLT3-ITD⁺且CEBPAdm⁺;B组:FLT3-ITD⁺且CEBPAdm⁻;C组:FLT3-ITD⁻且CEBPAdm⁺;D组:未检出任何已知基因突变

图1 FLT3-ITD突变和CEBPA双等位基因突变(CEBPAdm)对急性髓系白血病患者生存的影响

讨论

FLT3具有两个具临床意义的突变形式:FLT3-ITD和FLT3-TKD。FLT3-ITD突变为FLT3的主要突变形式,通过下调FLT3下游信号通路,从而影响细胞的增殖和分化。伴该基因突变的AML患者通常具有初诊时WBC高、骨髓原始幼稚细胞高、复发率高、生存时间短的临床特点。FLT3-ITD突变是AML患者独立预后不良因素之一,尤其在伴DNMT3A突变阳性或NPM1突变阴性及突变比例高的AML患者中,更是复发的高危因素^[6]。FLT3-ITD突变还与AML患者对标准化疗的耐药显著相关^[7]。

CEBPA被认为是一种抑癌基因,只表达于髓系细胞中,参与某些血液细胞的成熟与分化,其突变与正常核型相关。CEBPA突变可发生CEBPAdm和CEBPAsm。伴有CEBPAdm的AML一般预后良好,2016年WHO诊断标准将伴CEBPAdm的AML列为预后良好组,但有报道显示约40%的患者在化疗后复发,表明伴该基因突变的AML患者存在明显的异质性^[8]。另有报道称,部分AML患者中CEBPA突变为遗传来源,从而导致家族性AML或易复发倾向^[9-10]。研究发现,CEBPA突变阳性患者更易伴NPM1突变,目前认为与白血病发病的“二次打击”

表 1 FLT3-ITD 及 CEBPA 双等位基因共突变成人急性髓系白血病患者的临床特征比较

临床特征	A 组(19 例)	B 组(84 例)	C 组(95 例)	D 组(70 例)	P 值
性别(例,男/女)	12/7	48/36	52/43	39/31	0.921
年龄[岁, M(范围)]	48(14~66)	51(13~84)	47(14~81)	43.5(14~81)	0.029
初诊时 WBC[×10 ⁹ /L, M(范围)]	90.0(9.2~133.0)	56.8(0.7~388.9) ^a	17.0(0.5~573.6) ^{ab}	13.3(0.6~173.5) ^{ab}	<0.001
HGB[g/L, M(范围)]	82.5(47~133)	82(42~147)	90(41~136)	75(30~142) ^c	0.003
PLT[×10 ⁹ /L, M(范围)]	44(8~218)	41(6~878)	29(4~360)	30(5~812)	0.375
FAB 分型(例, M ₀ /M ₁ /M ₂ /M ₃ /M ₄ /M ₅ /未分类)	0/1/9/2/5/0/2	1/5/38/10/20/0/10	1/4/71/6/7/1/5	0/1/38/10/18/0/3	0.059
外周血原始幼稚细胞 [M(范围)]	0.835(0.15~0.97)	0.69(0~0.98) ^a	0.615(0~0.98) ^a	0.39(0~0.96) ^{abc}	<0.001
骨髓原始细胞 [M(范围)]	0.720(0.464~0.920)	0.752(0.204~0.972)	0.585(0.200~0.923) ^a	0.692(0.206~0.948)	<0.001
CR ₁ 率(%)	50.0	32.4 ^a	59.8 ^{ab}	39.0 ^{bc}	0.003
各诱导方案 CR ₁ 率 [% (CR ₁ 患者/评估患者)]					
DA	50.0(3/6)	29.6(8/27)	44.1(15/34)	30.4(7/23)	
IA	50.0(2/4)	55.6(5/9)	83.3(15/18)	42.9(6/14)	
MA	75.0(3/4)	85.7(6/7)	73.3(11/15)	66.7(4/6)	
首疗程化疗后 MRD [% , M(范围)]	2.93(0.04~75.50)	1.69(0~54.50) ^a	0.58(0~38.58) ^a	1.01(0~70.80)	0.018
中位总生存时间[月, M(范围)]	6.25(0.1~38.5)	3.0(0.1~32.0)	15.2(0.1~39.0) ^b	10.5(0.1~37.5) ^b	<0.001
复发率(%)	55.6	50.0	21.1 ^{ab}	40.0 ^a	<0.001
中位无进展生存时间[月, M(范围)]	5.0(4.0~10.0)	4.0(1.0~12.0)	10.0(4.0~25.0) ^b	6.7(0.1~15.0)	0.032
病死率(%)	26.3	32.1	23.2 ^{ab}	28.6 ^{ab}	0.001
无进展生存率(%)	42.1	31.0 ^a	58.9 ^a	31.4 ^a	<0.001

注: A 组: FLT3-ITD⁺且 CEBPA 双等位基因突变(CEBPAdm⁺); B 组: FLT3-ITD⁺且 CEBPA⁻; C 组: FLT3-ITD⁻且 CEBPA⁺; D 组: 未检出任何已知基因突变; CR₁: 首疗程化疗后完全缓解; DA: 柔红霉素+阿糖胞苷; IA: 去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷; MA: 米托蒽醌+阿糖胞苷; MRD: 微小残留病; ^a 与 A 组比较, P < 0.05; ^b 与 B 组比较, P < 0.05; ^c 与 C 组比较, P < 0.05

模式有关,单一的 CEBPA 基因突变可能不足以引起白血病的发生,需要 1 个或 1 个以上基因突变协同作用,此外亦表明,CEBPA 基因突变负荷的检测也许可作为 MRD 监测指标之一,用来监测 CEBPA 突变同时未伴其他 MRD 监测指标改变的 AML 早期复发情况^[3]。

本研究中伴 FLT3-ITD 基因突变患者约占同期全部非 M₃ 患者的 17.2%, 伴 CEBPA⁺ 患者约占同期全部非 M₃ 患者的 19.0%, FLT3-ITD、CEBPA⁺ 共突变患者比例约为 3.2%。伴 FLT3-ITD 基因突变的 AML 患者 WBC 高、CR₁ 率低,外周血高白细胞可能与 FLT3-ITD 介导的非配体依赖的二聚体化、酪氨酸的自磷酸化以及下游激酶的激活而导致的信号转导,使细胞发生自发性、非受体依赖的增殖有关^[11-12]。本研究结果显示,FLT3-ITD 基因突变阳性的 A 组与 B 组的外周血 WBC 及外周血原始幼稚细胞比例显著高于突变阴性组(P = 0.002、P = 0.005),和既往报道一致。针对伴 FLT3-ITD 基因突变阳性患者,有报道显示,外周血原始细胞计数低是影响患者 CR₁ 率的良好预后因素;CR₁ 及 CR₁ 后行异基因造血干细胞移植是影响患者无复发生存的良好预后因素;CR₁ 及外周血原始细胞绝对计数低是影响

患者 OS 的良好预后因素。因此,CR₁ 可改善患者预后,除此之外 CR₁ 后应尽早行异基因造血干细胞移植^[13]。

CEBPA 基因突变常见于 M₂ 患者中,伴该突变 AML 患者有外周血 WBC 高、HGB 水平高、PLT 低、CR 率高的特点^[3]。我们的研究结果亦显示伴 CEBPA⁺ 组患者外周血 WBC、HGB、CR₁ 率高于其他组,但各组间血小板计数差异无统计学意义(P = 0.375)。本研究中,FLT3-ITD 突变及 CEBPA⁺ 共阳性多发生在 M₂ 和 M₃ 中。有报道显示,除发病年龄、外周血及骨髓原始细胞数目及染色体核型外,诱导化疗方案是影响老年 AML 患者疗效的独立预后因素^[14],本研究亦发现,采用不同诱导治疗方案对缓解率有显著影响:DA 方案缓解率明显低于 IA、MA 方案。若 AML 患者同时存在两种基因突变,预后则会受到较大影响,FLT3-ITD 提示预后不良,CEBPA 突变提示预后良好,但二者同时发生突变,将会影响 AML 患者外周血情况、对化疗药物诱导治疗的反应及 OS、PFS。

综上所述,本研究结果显示 FLT3-ITD 及 CEBPA⁺ 共突变成人 AML 患者初诊时外周血 WBC 高,外周血原始幼稚细胞比例高,首疗程化疗

后MRD水平高,CR₁率低,复发率高,OS时间短,PFS率虽优于单纯FLT3-ITD突变组,但预后仍不佳。

参考文献

- [1] Govedarovic N, Marjanovic G. Frequency and prognostic impact of FLT3/ITD mutation in patients with acute myeloid leukaemia[J]. J BUON, 2011, 16(1):108-111.
- [2] 丁莎莎,沈宏杰,陈子兴,等. FLT3-ITD突变数量、长度及水平对急性髓系白血病患者预后的影响[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(6): 449-454. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.06.001.
- [3] 韩聪,林冬,艾晓非,等. 急性髓系白血病CEBPA基因突变分析[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(7):566-571. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.07.002.
- [4] 阮国瑞,江滨,牛继红,等. 急性髓系白血病CEBPA基因突变的检测及临床意义[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2011, 5(17): 4987-4991. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.17.014.
- [5] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(3):177-182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.001.
- [6] Perl AE. Availability of FLT3 inhibitors: how do we use them? [J]. Blood, 2019, 134(9):741-745. DOI: 10.1182/blood.2019876821.
- [7] Kucukyurt S, Eskazan AE. New drugs approved for acute myeloid leukaemia in 2018[J]. Br J Clin Pharmacol, 2019, 85(12):2689-2693. DOI: 10.1111/bcp.14105.
- [8] Dufour A, Schneider F, Metzeler KH, et al. Acute myeloid leukemia with biallelic CEBPA gene mutations and normal karyotype represents a distinct genetic entity associated with a favorable clinical outcome[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(4):570-577. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.6010.
- [9] Smith ML, Cavenagh JD, Lister TA, et al. Mutation of CEBPA in familial acute myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2004, 351(23):2403-2407. DOI: 10.1056/NEJMoa041331.
- [10] Pabst T, Eyholzer M, Haefliger S, et al. Somatic CEBPA mutations are a frequent second event in families with germline CEBPA mutations and familial acute myeloid leukemia[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(31):5088-5093. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.5563.
- [11] Hayakawa F, Towatari M, Kiyoi H, et al. Tandem-duplicated Flt3 constitutively activates STAT5 and MAP kinase and introduces autonomous cell growth in IL-3-dependent cell lines[J]. Oncogene, 2000, 19(5):624-631. DOI: 10.1038/sj.onc.1203354.
- [12] Mizuki M, Fenski R, Halfter H, et al. Flt3 mutations from patients with acute myeloid leukemia induce transformation of 32D cells mediated by the Ras and STAT5 pathways[J]. Blood, 2000, 96(12):3907-3914.
- [13] 林冬,魏辉,王迎,等. FLT3-ITD突变阳性急性髓系白血病的临床特征和预后因素[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(12): 1017-1021. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.12.001.
- [14] 鲍立,江浩,江倩,等. 老年急性髓系白血病的不同方案临床疗效及预后分析[J]. 中国医药, 2014, 9(1):69-73. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2014.01.020.

(收稿日期:2019-09-21)

(本文编辑:王叶青)