

纳米碳混悬液在甲状腺癌颈部淋巴结清扫和甲状旁腺保护中的临床应用

邓正明,孔凡萍,葛少华,曹仕兵,孟达理,高国宇,魏友松,朱永康,张士虎*

(南京中医药大学附属医院普外科,江苏 南京 210029)

[摘要] **目的:**探讨纳米碳混悬液在甲状腺癌手术中对颈部淋巴清扫的引导作用和甲状旁腺功能的保护价值。**方法:**对同时实施甲状腺全切除及患侧颈部淋巴清扫的 120 例分化型甲状腺癌病例随机分为 2 组进行前瞻性研究,其中 60 例在术中甲状腺注射纳米碳混悬液(纳米碳组),60 例行常规手术(对照组)。分别统计两组手术时间、术中出血量、术后引流量、术中甲状旁腺移植病例数、cN₀ 和 cN₁ 的清扫淋巴结总数和直径<5 mm 淋巴结数量及转移率、术后甲状旁腺激素水平、血清钙浓度及术后出现低钙血症病例数。**结果:**纳米碳混悬液组手术时间长($P=0.002$),术中出血、术后引流量无明显差异($P>0.05$);纳米碳混悬液组清扫淋巴结较对照组多($P=0.0001$)。在 cN₀ 病例中纳米碳混悬液使得淋巴结清扫总数和直径<5 mm 的淋巴结清扫数目明显多于对照组($P=0.0001$),但在 cN₁ 病例中两组淋巴结总数无明显差异($P=0.086$),但有助提高直径<5 mm 淋巴结的检出数($P=0.0001$)。对照组术后低钙血症多于纳米碳组($P=0.001$)。**结论:**纳米碳混悬液有助于提高甲状腺癌 cN₀ 病例转移性淋巴结的检出数,尤其是直径<5 mm 淋巴结的检出数,同时对甲状旁腺功能具有保护作用。

[关键词] 甲状腺癌;颈部淋巴结清扫;甲状旁腺;纳米碳

[中图分类号] R736.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)12-1456-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20161211

The role of carbon nanoparticles suspension for cervical lymphadenectomy and protection of parathyroid function in patients with papillary thyroid cancer

Deng Zhengming, Kong Fanping, Ge Shaohua, Cao Shibing, Meng Dali, Gao Guoyu, Wei Yousong, Zhu Yongkang, Zhang Shihu*

(Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical utility of carbon nanoparticles suspension as lymph node tracer in the cervical lymphadenectomy and protection function of parathyroid in patients with papillary thyroid cancer. **Methods:** One hundred twenty consecutive patients were divided into carbon nanoparticles suspension group ($n=60$) and control group ($n=60$) for prospective studies. All patients underwent total thyroidectomy with unilateral cervical lymphadenectomy. The operating time, operative blood loss, postoperative drainage volume, the numbers of parathyroid autotransplantation, the total number of cleaning lymph nodes (cN₀ and cN₁) and the diameter < 5 mm lymph node, and metastasis lymph nodes, the parathyroid hormone (PTH), the serum calcium level, and the cases of hypocalcemia after surgery were compared between the two groups. **Results:** The operating time was longer than that of the control group ($P=0.002$), operative blood loss and postoperative drainage volume had no statistically significant difference between the two groups ($P>0.05$). Carbon nanoparticles suspension group cleaned out 519 pieces of lymph nodes (average 10.6), was compared with the control 293 pieces of lymph nodes (average 6.9) ($P=0.0001$). In cN₀ cases, the total numbers of lymph node cleaning and diameter < 5 mm lymph node with carbon nanoparticles suspension were obviously more than the control group ($P=0.0001$), but in the cN₁ cases, there was no difference on the total number of lymph nodes ($P=0.086$) between the two groups, yet it was helpful for the diameter < 5 mm lymph node inspection ($P=0.0001$). Postoperative hypocalcemia of the controls was more than the carbon nanoparticles suspension group ($P=0.001$). **Conclusion:** Carbon nanoparticles suspension might help to detect metastatic lymph nodes with thyroid cancer cN₀, especially diameter < 5 mm lymph node inspection, and protect the function of the parathyroid gland.

[Key words] thyroid cancer; neck dissection; parathyroid glands; carbon nanoparticles suspension

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(12): 1456-1460]

[基金项目] 国家自然科学基金(81470197)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: dzm12172002@126.com

甲状腺癌发病率在全球呈迅速增长,我国确诊人数也逐年增加^[1]。颈部淋巴结转移是影响患者预后的独立因素^[2-3],甲状腺腺叶切除和颈部淋巴结清扫术是目前甲状腺癌的有效治疗措施之一。而颈部淋巴结清扫可以延长患者生存周期,减少局部复发率;术后淋巴结病理和清扫数目增加了 TMN 分期精确度,为术后 I¹³¹ 治疗提供依据,提高术后复发分层的准确性,但也会增加神经损伤、甲状旁腺损伤等并发症发生率,尤其是术后出现暂时或永久的甲状旁腺功能低下,严重影响了患者的治疗效果和生活质量^[4]。纳米碳作为一种新型示踪剂,在胃癌^[5]、乳腺癌^[6]中应用的安全性、有效性得到充分肯定,本研究目的是评价纳米碳在甲状腺癌淋巴结的示踪作用,是否增加转移性淋巴结切除数目和有甲状旁腺保护作用。

1 对象和方法

1.1 对象

选取南京中医药大学附属医院 2015 年 1 月—2015 年 12 月普外科收治的符合以下条件的 120 例患者入组,纳入标准:①18~70 岁;②术前细针穿刺或术中病理证实诊断甲状腺癌;③肿瘤直径 1.0~4.0 cm;④颈部超声或 CT 怀疑颈部淋巴结转移;排除标准:①既往有甲状腺、甲状旁腺手术史;②术前检查提示甲状旁腺减退、低钙血症;③合并咽部、喉部恶性肿瘤。依据电脑产生的随机数随机分为纳米碳组($n=60$)和对照组($n=60$),本研究所有病例都是本科室高年资主任医师完成。

1.2 方法

1.2.1 手术

患者全身麻醉后采用仰卧颈部过伸位,常规取胸骨切迹上方 1~2 横指弧形颈状切口暴露甲状腺,注意避免损伤甲状腺被膜,纳米碳组将纳米碳混悬液用 1 mL 注射器分别于肿瘤的上、下、左、右 4 点注入腺体内,单侧腺体总剂量不超过 0.5 mL,注意避免注射入血管内,注射后用纱布压迫注射点,以防止注射纳米碳外溢,5 min 后见淋巴管、淋巴结黑染。随后使用超声刀切开甲状腺峡部,采用囊内解剖技术切除患侧腺叶,为保护甲状旁腺血供,在处理甲状腺上下极血管时紧贴甲状腺组织分别结扎各个分支血管,待术中病理证实为甲状腺乳头状癌后行甲状腺全切和中央区淋巴结清扫。清扫范围:上界至甲状腺上极,下界至胸骨上窝,外侧界到颈总动脉的内缘,内侧至颈中线,基底为食管和椎前

筋膜。在解剖并保护好喉返神经后,行该区域内的淋巴脂肪组织的整块切除。纳米碳组分别记录黑染的淋巴结和直径 <5 mm 的淋巴结数目,所有切除标本送病理检测,中央区淋巴结阳性者行颈侧 II~IV 区淋巴结清扫,仅分析中央区清扫淋巴结数。

1.2.2 术中暴露的甲状旁腺的处理

对于已解剖出的甲状旁腺,依据术中颜色变化给予以下处理:①甲状旁腺血供良好,外观呈现淡黄色或棕色,原位保留;②颜色稍变暗,不需处理;③颜色明显变暗且明显淤血改变,切开被膜减压,颜色好转则原位保留,无明显变化的行自体移植;④切除标本检查发现甲状旁腺,低温(4℃)生理盐水中保存,同时部分送快速病理,明确诊断甲状旁腺,即刻行自体移植术^[7]。

1.2.3 检测指标

比较纳米碳组与空白对照组患者的年龄、肿瘤大小、手术时间、术中出血量、术后引流量;术前、术后 1 d、术后 3 d、术后 1 个月的血钙及甲状旁腺激素(PTH)水平;依据术前影像学资料进一步分组为颈部淋巴结无转移(cN_0)组和颈部淋巴结转移或怀疑转移(cN_1)组,分别计算中央区淋巴结数和转移的淋巴结数。评估患者术后低钙症状的发生,轻度低钙血症为 1.8~2.0 mmol/L,重度低钙血症 <1.8 mmol/L,或出现面部、手足麻木或抽搐等症状。永久性甲状旁腺功能损伤为术后 12 个月以上需要持续补钙以缓解低钙症状或血钙、PTH 持续低于正常值。

1.3 统计学方法

计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,应用 SPSS 19.0 统计软件分析,组间比较采用成组资料的 t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

120 例甲状腺癌都是由术中和术后病理确诊,其中男 26 例,女 94 例,纳米碳组的年龄(44.3 ± 17.4)岁、肿瘤大小(2.10 ± 0.72)cm、术前钙离子浓度(2.35 ± 0.12)mmol/L、术前甲状旁腺激素(78.00 ± 8.66)pg/mL;对照组年龄(45.4 ± 18.6)岁、肿瘤大小(2.1 ± 0.75)cm、术前钙离子浓度(2.34 ± 0.13)mmol/L、术前甲状旁腺激素(79.00 ± 5.44)pg/mL。纳米碳和对照组术前无颈部淋巴结转移(cN_0)分别 48、44 例、术前颈部淋巴结转移(cN_1)分别 12、16 例,两组资料在年龄、性别、肿瘤大小、术前钙离子浓度和甲状旁

腺激素、是否存在颈部淋巴结转移方面无统计学差异($P > 0.05$)。

2.2 两组术中、术后资料

纳米碳组手术时间为(124 ± 28)min, 比对照组(112 ± 26)min 长, 两组间差异有统计学意义($P=0.002$)。纳米碳组术中出血(9.20 ± 1.22)mL, 术后引流量(25.00 ± 3.22)mL; 对照组术中出血为(9.30 ± 1.04)mL, 术后引流量(24.00 ± 2.97)mL; 两组差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 纳米碳术中示踪淋巴结、甲状旁腺保护和术后淋巴结病理特征

纳米碳注射后 5 min 甲状腺组织和颈部中央区淋巴结黑染(图 1), 所有的病例行标准的双侧甲状腺腺叶、患侧中央区淋巴结清扫, 在入组所有病例中, 78 例(65%)存在颈部淋巴结转移, 其中纳米碳组 45 例(75%)和对照组 33 例(55%), 纳米碳组清扫的淋巴结数目明显多于对照组, 两组在清扫淋巴结数目上存在明显差异($P=0.000 1$), 且纳米碳组清扫的淋巴结直径明显小于对照组($P=0.000 1$); 纳米碳组共清扫出 519 枚淋巴结, 平均 10.6(4~22)枚, 对照组共清扫出 293 枚淋巴结, 平均 6.9(1~11)枚, 淋巴结平均直径大于纳米碳组($P=0.000 1$)。纳米碳组淋巴结中 181 枚(35%)直径 < 5 mm, 而对照组仅 62 枚(21%) < 5 mm, 两组有明显差异($P=0.000 1$)。术后病理明确淋巴结转移纳米碳组 145 枚(28%), 对照组 97 枚(33%), 两组无明显差异($P=0.171$), 但在直径 < 5 mm 淋巴结中纳米碳组 181 枚(35%), 对照组中 62 枚(21%), 纳米碳组检出 72 枚微小淋巴结转移数明显多于对照组(10 枚)($P=0.000 1$)。依据术前病理和影像学资料, 进一步分为 cN_0 组和 cN_1 组, 在 cN_0 组中纳米碳组清扫淋巴结总数为 441 枚, 平均(9.3 ± 3.2)(1~13)枚, 其中直径 < 5 mm 有 126 枚, 术后病理明确转移 51 枚; 对照组清扫 234 枚淋巴结, 平均(5.3 ± 2.8)(1~9)枚, 其中直径 < 5 mm 有 38 枚, 术后病理明确转移的有 8 枚。纳米碳组清扫的淋巴结数目明显多于对照组($P=0.000 1$), 直径 < 5 mm 的淋巴结数量明显多于对照组($P=0.000 1$), 术后病理明确淋巴结转移纳米碳组多于对照组($P=0.000 1$)。在 cN_1 组中纳米碳组清扫淋巴结总数为 78 枚, 平均(11.3 ± 4.6)(6~22)枚, 其中直径 < 5 mm 有 55 枚, 术后病理明确转移的有 21 枚; 对照组清扫 59 枚淋巴结, 平均(9.3 ± 5.1)(1~9)枚, 其中直径 < 5 mm 24 枚, 术后病理明确转移的有 2 枚。纳米碳组清扫的淋巴结数目与对照组相比无明显差异($P=0.759$), 但直

径 < 5 mm 的淋巴结数量多于对照组($P=0.005$), 术后病理明确淋巴结转移纳米碳组 21 枚(27%), 对照组 2 枚(3%), 两组有明显差异($P=0.000 1$)。纳米碳组中清扫出淋巴结中 441 枚(85%)淋巴结黑染, 其中病理明确转移的淋巴结 330 枚(75%), 黑染且术后病理转移淋巴结占全部清扫淋巴结的 41%(330 / 812); 在未被染色淋巴结中, 46 枚(2%)术后病理明确转移。在纳米碳组微小转移淋巴结(直径 < 5 mm)中, 152 枚(84%)被黑染, 29 枚(16%)未被黑染, 纳米碳更易于示踪微小转移的淋巴结($P=0.032$, 表 1)。

2.4 术中甲状旁腺移植术和术后 PTH、血清钙离子的比较

纳米碳组中有 1 例术中因血供差而行甲状旁腺自体移植; 对照组 2 例因血供差, 1 例因误切需行甲状旁腺自体移植。术后出现低钙血症均为一过性, 通过补钙等治疗症状得到缓解, 两组未出现永久性甲状腺功能减退的病例, 对照组出现低钙血症病例数(11 例)明显高于对照组($P=0.001$)。术后第 1、3 天纳米碳组的 PTH 和血清钙离子要高于对照组($P < 0.05$), 在术后 1 个月两组数据无明显差异($P > 0.05$), 说明纳米碳在保护甲状旁腺功能方面起着积极作用(表 2)。

3 讨论

根治性手术是目前甲状腺癌治疗最有效的手段之一。甲状腺癌病例中 50%~70% 发生颈部淋巴结转移, 其中部分微小转移淋巴结(< 5 mm)术前颈部彩超、CT 难以发现。颈部淋巴结转移是影响甲状腺癌预后的独立因素, 多中心研究^[2-3]显示颈部淋巴结转移达到 50%~70%, 若术中未及时发现、清除转移的淋巴结, 术后肿瘤复发增加 4.5%^[8]。本研究中术中纳米碳悬浮液能清晰显示颈部淋巴结及淋巴管引流, 使得颈部淋巴结转移更易于在术中发现, 纳米碳组中有 75% 发现颈部淋巴结转移, 而对照组仅有 55% 病例有淋巴结转移, 这与 Yu 等^[9]研究结果相似。颈部淋巴结清扫不仅减少了肿瘤残留和复发机率, 而且更有助于提高术后 TMN 分期的精确度, 为术后 I^{131} 治疗提供依据, 提高术后复发分层的准确性^[10]。Hao 等^[11]研究中进一步证实纳米碳在甲状腺癌颈部淋巴结示踪方面与美兰相比, 有更好的敏感度、更高的特异性、更低的假阳性率。本研究中也显示术中纳米碳的使用更易发现转移的淋巴结, 进一步分析发现纳米碳更易富集于直径 < 5 mm 的淋巴结中, 在术前资料未提示有颈部淋巴结转移的病例中

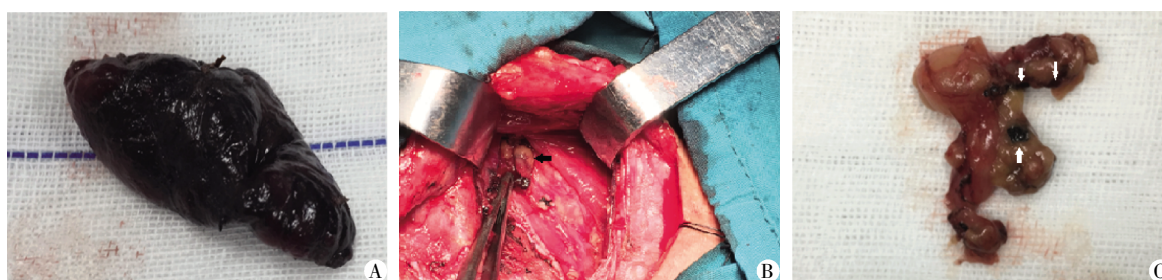


图 1 术中纳米碳术中淋巴结示踪和甲状旁腺原位保护
A: 甲状腺组织被纳米碳黑染; B: 甲状旁腺(黑色箭头)未被纳米碳染色, 原位保存且血运良好; C: 中央区清扫组织中, 纳米碳很好示踪多枚淋巴结(白色箭头)。

Figure 1 Lymph node tracing and parathyroid in situ protection in the operation of carbon nanoparticles

表 1 颈部淋巴结的病理特征

Table 1 Pathological characteristics of cervical lymph nodes

淋巴结特征	组别	纳米碳组	对照组	P 值
淋巴结转移	cN ₀	35(58)	21(35)	0.009
病例数[n(%)]	cN ₁	10(17)	12(20)	0.759
清扫的淋巴	cN ₀	9.3 ± 3.2	5.3 ± 2.8	<0.001
结均数(个)	cN ₁	11.3 ± 4.6	9.3 ± 5.1	0.086
<5 mm 淋巴结	cN ₀	126(29)	38(16)	<0.001
总数[n(%)]	cN ₁	55(71)	24(41)	0.005
<5 mm 转移的淋	cN ₀	51(12)	8(3)	<0.001
巴结总数[n(%)]	cN ₁	21(27)	2(3)	<0.001

(cN₀), 纳米碳的使用明显提高了淋巴结清扫数量, 尤其是增加了直径<5 mm 淋巴结检出率, 但在术前颈部有或怀疑有淋巴结转移的病例(cN₁)中, 并未增加颈部淋巴结清扫的数量, 但同样能提高直径<5 mm 淋巴结的检出率。但由于 cN₁ 的样本量偏少, 是否对统计分析产生偏倚, 需要进一步扩大样本量分析。这可能由于纳米碳混悬液更易于富集于前哨淋巴结, 而>5 mm 的淋巴结术中无需辅助措施就非常容易发现, 也有部分学者认为转移淋巴结直径>1 cm, 因肿瘤细胞堵塞淋巴管而导致纳米碳混悬液无法

表 2 术中甲状旁腺保护和术后 PTH、血清钙离子资料

Table 2 Intraoperative parathyroid protection and postoperative PTH and serum calcium concentration

指标	纳米碳组	对照组	P 值
甲状旁腺自体移植(例)	1	3	0.035
术后出现低钙症状[n(%)]	5(8.3)	11(18.3)	0.001
术后 PTH(pg/mL)			
术后第 1 天	35.44 ± 16.55	28.58 ± 14.82	0.001
术后第 3 天	37.67 ± 17.69	30.06 ± 17.15	0.012
术后 1 个月	40.46 ± 14.34	38.95 ± 14.55	0.442
术后血清钙离子浓度(mmol/L)			
术后第 1 天	2.21 ± 0.14	2.08 ± 0.16	0.005
术后第 3 天	2.25 ± 0.15	2.12 ± 0.17	0.014
术后 1 个月	2.27 ± 0.11	2.26 ± 0.15	0.745

在淋巴管中得到有效扩散, 使得部分淋巴结无法显影。但术中使用纳米碳混悬液明显延长了手术时间, 本研究纳米碳组手术时间明显较对照组延长, 因为术中等待纳米碳黑染甲状腺需要时间, 目前就术中纳米碳所需的剂量和黑染时间还缺乏进一步研究资料^[12]。纳米碳混悬液注射于甲状腺背膜内, 快速弥漫于甲状腺组织中, 无明显溢出, 对手术视野无明显影响。同时, 纳米碳混悬液注射到甲状腺内后, 很快到达肿瘤的区域引流淋巴结(图 1), 大部分随肿瘤切除和淋巴结清扫而消除。残留的少许炭颗粒性质稳定不进入血循环, 最终可通过肺和肠道排泄而消

除。本研究使用纳米碳混悬液并未增加患者术后引流流量、疼痛刺激及伤口感染等局部症状。

越来越多的研究显示术后甲状旁腺功能减退、一过性低钙血症的发生率与颈部淋巴结清扫密切相关, 这也是部分学者反对做预防性颈部淋巴结清扫的重要原因。为进一步提高颈部淋巴结清扫的精确度、保护甲状旁腺及其功能, 临床医生在积极寻求多种措施包括术中精确解剖和术中显影方法^[13], 纳米碳由于能特异性富集于淋巴组织中, 在临床上已经广泛运用于胃癌、乳腺癌、结直肠癌的手术中, 且获得良好临床效果^[5,14], 本研究纳米碳的甲状旁

腺负显影有助于甲状旁腺原位保护,减少术后甲状旁腺功能减退的发生。本研究纳米碳组和对照组都有一过性低钙血症,且纳米碳组出现病例数较对照组明显少,两组术后未出现永久的低钙血症。本研究中,术后 1 个月两组血清钙离子和 PTH 恢复正常水平,术后第 1 天和第 3 天纳米碳组血清钙离子浓度、PTH 明显高于对照组,这说明纳米碳的使用有助于术后甲状旁腺功能保护。

总之,本研究结果显示纳米碳混悬液在甲状腺癌手术中的应用能有效增加颈部淋巴结清扫数目,尤其明显增加了 cN₀ 病例中直径 <5 mm 淋巴结检出率,提高颈部淋巴结清扫的彻底性。同时,增加了术中甲状旁腺与周围组织的对比度,有利于术中原位保留甲状旁腺及其功能。

[参考文献]

- [1] Siegel R, Miller KD, Jemal A, et al. Cancer statistics, 2016 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7-30
- [2] Li N, Du XL, Reitzel LR, Xu L, et al. Impact of enhanced detection on the increase in thyroid cancer incidence in the United States: Review of incidence trends by socioeconomic status within the surveillance, epidemiology, and end results registry, 1980-2008 [J]. *Thyroid*, 2013, 23(1): 103-110
- [3] Hugo J, Robenshtok E, Grewal R, et al. Recombinant human thyroid stimulating hormone-assisted radioactive iodine remnant ablation in thyroid cancer patients at intermediate to high risk of recurrence [J]. *Thyroid*, 2012, 22(10): 1007-1015
- [4] Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S, et al. Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy [J]. *Br J Surg*, 2015, 102(4): 359-367
- [5] Li Z, Ao S, Bu Z, et al. Clinical study of harvesting lymph nodes with carbon nanoparticles in advanced gastric cancer: a prospective randomized trial [J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1): 88
- [6] Jiang Y, Lin N, Huang S, et al. Tracking nonpalpable breast cancer for breast-conserving surgery with carbon nanoparticles: implication in tumor location and lymph node dissection [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(10): e605
- [7] Oran E, Yetkin G, Mihmanli M, et al. The risk of hypocalcemia in patients with parathyroid autotransplantation during thyroidectomy [J]. *Ulus Cerrahi Derg*, 2015, 32(1): 6-10
- [8] Perrino M, Vannucchi G, Vicentini L, et al. Outcome predictors and impact of central node dissection and radiometabolic treatments in papillary thyroid cancers <or=2 cm [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2009, 16(1): 201-210
- [9] Yu W, Cao X, Xu G, et al. Potential role for carbon nanoparticles to guide central neck dissection in patients with papillary thyroid cancer [J]. *Surgery*, 2016, 160(3): 755-761
- [10] Hughes DT, White ML, Miller BS, et al. Influence of prophylactic central lymph node dissection on postoperative thyroglobulin levels and radioiodine treatment in papillary thyroid cancer [J]. *Surgery*, 2010, 148(6): 1100-1106
- [11] Hao RT, Chen J, Zhao LH, et al. Sentinel lymph node biopsy using carbon nanoparticles for Chinese patients with papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38(8): 718-724
- [12] Liu X, Chang S, Jiang X, et al. Identifying parathyroid glands with carbon nanoparticle suspension does not help protect parathyroid function in thyroid surgery: A prospective, randomized control clinical study [J]. *Surgical Innovation*, 2016, 23(4): 381-389
- [13] Patel HP, Chadwick DR, Harrison BJ, et al. Systematic review of intravenous methylene blue in parathyroid surgery [J]. *Br J Surg*, 2012, 99(10): 1352
- [14] Cai HK, He HF, Tian W, et al. Colorectal cancer lymph node staining by activated carbon nanoparticles suspension *in vivo* or methylene blue *in vitro* [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18: 6148-6154

[收稿日期] 2016-07-17