

## 细胞学检测与 HPV 检测在宫颈疾病筛查中的应用

许 驰,何 玉,李 旭

蚌埠医学院第一附属医院妇产科,安徽 蚌埠 233000

**[摘要]** 目的:探讨不同宫颈癌筛查方案在宫颈癌及癌前病变筛查中的应用价值。方法:回顾性分析2013年1月—2016年6月在蚌埠医学院第一附属医院妇科门诊接受宫颈癌筛查的1 281例资料,受试者均进行液基细胞学检查(liquid-based thinlayer cytology test, TCT)、高危型人类乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)分型检测,均转诊阴道镜并行宫颈组织活检。以宫颈组织活检的病理结果为金标准,评价TCT、HPV分型检测、HPV初筛TCT分流、TCT初筛HPV分流以及二者联合筛查在宫颈癌筛查中的诊断价值。结果:1 281例中TCT $\geq$ 意义不明的不典型鳞状细胞(atypical squamous cell of undetermined significance, ASC-US) 718例,占56.05%,TCT筛查的诊断符合率59.95%,TCT筛查对于病理结果 $\geq$ 低度鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesions, LSIL)的灵敏度68.14%、特异度53.49%、假阴性率31.86%、假阳性率46.51%、阳性预测值53.62%、阴性预测值68.03%。HPV分型筛查的诊断符合率74.79%,HPV分型筛查对于病理结果 $\geq$ LSIL的灵敏度78.41%、特异度71.93%、假阴性率21.59%、假阳性率28.07%、阳性预测值68.79%、阴性预测值80.85%。TCT+HPV联合筛查中的诊断符合率61.98%,其诊断灵敏度92.92%、特异度37.57%、假阴性率7.08%、假阳性率62.43%、阳性预测值54.01%、阴性预测值87.06%。HPV初筛TCT分流方案的诊断符合率76.35%、灵敏度66.02%、特异度84.50%、假阴性率33.98%、假阳性率15.50%、阳性预测值77.07%、阴性预测值75.91%。TCT初筛HPV分流筛查方案的诊断符合率73.69%、灵敏度57.52%、特异度86.45%、假阴性率42.48%、假阳性率13.55%、阳性预测值77.01%、阴性预测值72.06%。5种筛查方案的曲线下面积由高到低依次为: $AUC_{HPV初筛}0.753>AUC_{HPV初筛}0.752>AUC_{TCT初筛}0.720>AUC_{HPV+TCT联合}0.652>AUC_{TCT单筛}0.608$ 。结论:HPV初筛TCT分流的筛查方案诊断准确性较高。单独TCT筛查的诊断准确性较差,TCT+HPV联合筛查灵敏度最高,因此宫颈癌筛查方案中,HPV初筛TCT分流方案可成为首选方案。

**[关键词]** 液基细胞学检查;HPV分型检测;宫颈癌;筛查

**[中图分类号]** R737.33

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2018)11-1593-05

**doi:**10.7655/NYDXBNS20181124

宫颈癌已经成为最常见的妇科恶性肿瘤之一,其发病率在女性恶性肿瘤中位居第2位,仅次于乳腺癌,在经济欠发达的国家以及地区甚至高居第1位<sup>[1]</sup>。根据2012年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)公布的研究数据显示,全球每年宫颈癌新发病例超过50万,有近半数宫颈癌患者死亡,其中约有4/5的病例发生在发展中国家,中国作为全球最大的发展中国家,同时也是宫颈癌的高发地区,每年新发宫颈癌病例数约占全球总发病数的28%。这与发展中国家缺乏系统有效的宫颈癌筛查体系以及疾病治疗技术有关。20世纪80年代,德国科学家Zur Hausen从宫颈癌细胞中分离提取出人类乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV),高危型人类乳头瘤病毒(high risk-human papilloma virus, HR-HPV)持续感染宫颈上皮细胞导致宫颈癌及癌前病变已被广泛认可。宫颈癌筛查作为宫颈癌的二级预防措施在降低宫颈癌发病率及病死率中起重要作用。

自20世纪40年代巴氏涂片的发明,至20世纪

80年代HPV病毒感染致病学说的提出,宫颈癌的筛查从传统细胞学检测发展至病毒学检测以及现在的分子水平研究,宫颈癌筛查指南也从2001年美国阴道镜及宫颈病理学协会(American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, ASCCP)公布的宫颈细胞学异常妇女的临床处理指南到2016年美国妇产科学会(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)发布的实践指南,宫颈癌筛查指南也随着时代发展、筛查技术水平的提高而不断更新。为了探讨不同筛查方案在宫颈癌筛查中的应用价值,本研究现回顾性分析2013年1月—2016年6月在蚌埠医学院第一附属医院妇科门诊接受宫颈癌筛查的1 281例病例资料。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

选取2013年1月—2016年6月在蚌埠医学院第一附属医院妇科门诊接受宫颈癌筛查的1 281例妇

女作为研究对象。研究对象年龄20~75岁,平均年龄为(42.71 ± 9.78)岁,均有性生活史,未接受过全子宫切除术,在本院门诊均行液基细胞学检查(liquid-based thinlayer cytology test, TCT)和HPV分型检测,在阴道镜下行宫颈组织活检并进行病理学诊断。

液基细胞学自动制片系统(广州安必平医药科技股份有限公司),恒温水浴箱(37℃),低速离心机SC-3612(安徽中科中佳科学仪器有限公司),基因扩增仪Hema 3200(珠海黑马医学仪器有限公司),核酸扩增实时荧光检测系统(广州安达基因股份有限公司),自动核酸分子杂交仪LBP-3124(广州安必平医药科技股份有限公司)。试剂为分离提取液、液基细胞和微生物处理保存液、HPV检测试剂盒(广州安必平公司)、缓冲液(广州达成公司)。

## 1.2 方法

### 1.2.1 标本采集

被检查者行TCT及HPV分型检测时应满足以下条件:①48 h内无阴道冲洗、放置阴道栓剂、阴道内检查及性生活;②检查应在非月经期内进行。嘱患者膀胱截石位,先清除宫颈表面过多的黏液,将宫颈刷深入宫颈管,顺时针旋转5~8圈,采集宫颈管内及移行带的宫颈脱落细胞。将取下细胞样本的宫颈刷放入装有细胞保存液的小瓶中待检。

### 1.2.2 TCT方法

分离提取送检标本,制作薄层涂片。使用99.7%乙醇冲洗固定,苏木素及EA/OG染色剂染色。由经验丰富的细胞学医师镜下阅片。采用TBS分级系统进行宫颈细胞学诊断。细胞学诊断结果包括:正常、炎性改变;意义不明的不典型鳞状细胞(atypical squamous cell of undetermined significance, ASC-US);不能排除高度上皮内病变的不典型鳞状细胞(atypical squamous cells - cannot exclude HIS, ASC-H);低度鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesions, LSIL),包括HPV病毒感染、轻度异常、宫颈上皮内瘤变1级(cervical intraepithelial neoplasia, CIN1);高度鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesions, HSIL),包括中-重度异常、CIN2、CIN3和原位癌;鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC);非典型腺细胞(颈管/宫内膜/不能确定来源)无特殊指定(atypical gland cells-not specified, AGC-NOS);非典型腺细胞(颈管/不能确定来源)倾向瘤变;颈管原位腺癌(adenocarcinoma in situ, AIS);腺癌(颈管/宫内膜/子宫以外)(adenocarcinoma, AC)。

### 1.2.3 HPV分型检测

取送检的宫颈细胞保存液,采用PCR-反向点杂交法(珠海黑马基因扩增仪及广州安必平自动核酸分子杂交仪),可同时检测出6、11、16、18、31、33、35、39、43、45、51、52、53、56、58、59、66、68、CP8304,共19种HPV病毒。

### 1.2.4 阴道镜检查及病理学检查

阴道镜检查主要通过放大观察经过染色的宫颈表面病变,根据镜下图像的变异情况初步判断宫颈病变程度,同时行组织活检,综合各项检查结果评估宫颈病变程度,从而提高诊断率。阴道镜检查的质量受患者病变程度、年龄、妊娠状态、阴道镜医生的技术水平等影响。受试者TCT≥ASC-US和(或)高危HPV阳性的患者均转诊阴道镜,或者TCT及HPV均阴性,但患者有明显临床症状,高度怀疑宫颈癌前病变的患者也转诊阴道镜检查,并同时阴道镜指导下行可疑部位宫颈组织活检。病理学诊断由经验丰富的病理专科医生诊断。病理学诊断包括慢性炎症、CIN1级、CIN2级、CIN3级,宫颈原位癌及宫颈癌。其中CIN1级属于低度鳞状上皮内病变,CIN2级、CIN3级及宫颈原位癌属于高度鳞状上皮内病变。

### 1.2.5 观察指标

分析1 281例妇女的HPV检测结果、TCT检测结果,并以病理学诊断为金标准,比较单独TCT检测、单独HPV检测、HPV+TCT联合筛查、以HPV为初筛TCT分流筛查以及以TCT为初筛HPV分流筛查,5种筛查方案的诊断符合率、灵敏度、特异度、假阳性率、假阴性率、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比和阴性似然比等。

## 1.3 统计学方法

统计分析采用SPSS18.0统计软件包进行处理,所有统计分析均以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。以病理组织学诊断为金标准,比较分析各个方案识别宫颈癌前病变及以上( $\geq$ CIN1级)的诊断符合率、灵敏度、特异度、假阳性率、假阴性率、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比和阴性似然比等。以受试者工作特征曲线下面积(area under curve, AUC)综合比较各组合筛查方案。

## 2 结果

### 2.1 病理诊断

1 281例中,病理结果为炎症的有716例,LSIL 150例,HSIL 348例,SCC 61例,AC 6例。

## 2.2 单独TCT检测筛查方案

以TCT阳性( $\geq$ ASC-US)为筛查阳性方案共筛查出阳性病例385例,其中LSIL 73例,HSIL 258例,SCC 50例,AC 4例。TCT的诊断灵敏度68.14%(385/565)、特异度53.49%(383/716)、假阴性率31.86%(180/565)、假阳性率46.51%(333/716)、诊断符合率59.95%(768/1281)、阳性预测值53.62%(385/718)、阴性预测值68.03%(383/563)、阳性似然比1.47、阴性似然比0.60(表1)。

表1 TCT诊断结果与病理诊断结果 (n)

TCT	病理					合计
	炎症	LSIL	HSIL	SCC	AC	
炎症	383	77	90	11	2	563
ASC-US	255	35	85	19	2	396
ASC-H	76	36	166	29	2	309
LSIL	0	0	2	0	0	2
HSIL	2	2	5	2	0	11
合计	716	150	348	61	6	1 281

## 2.3 单独HPV检测筛查方案

以HPV阳性为筛查方案共筛查出阳性病例443例,LSIL105例,HSIL 295例,SCC 41例,AC 2例,其中HPV16或HPV18阳性患者有298例,其他高危HPV阳性患者144例,其中,HPV筛查诊断灵敏度78.41%(443/565)、特异度71.93%(515/716)、假阴性率21.59%(122/565)、假阳性率28.07%(201/716)、诊断符合率74.79%(958/1 281)、阳性预测值68.79%(443/644)、阴性预测值80.85%(515/637)、阳性似然比2.79、阴性似然比0.30(表2)。

表2 HPV诊断结果与病理诊断结果 (n)

HPV	病理					合计
	炎症	LSIL	HSIL	SCC	AC	
阴性	515	45	53	20	4	637
阳性						
16/18阳性	59	42	215	39	2	357
其他高危型阳性	142	63	80	2	0	287
合计	716	150	348	61	6	1 281

## 2.4 HPV+TCT联合筛查方案

HPV+TCT联合筛查方案以任一指标阳性(TCT $\geq$ ASC-US和/或HPV高危型阳性)为筛查阳性结果,共筛查出阳性病例525例,其中LSIL 130例,HSIL 336例,SCC 54例,AC 5例,联合筛查诊断的灵敏度92.92%(525/565)、特异度37.57%(269/716)、假阴性率7.08%(40/565)、假阳性率62.43%(447/

716)、诊断符合率61.98%(794/1 281)、阳性预测值54.01%(525/972)、阴性预测值87.06%(269/309)、阳性似然比1.49;阴性似然比0.19(表3)。

表3 HPV+TCT联合筛查结果与病理诊断结果 (n)

HPV与TCT	病理					合计
	炎症	LSIL	HSIL	SCC	AC	
阴性	269	20	12	7	1	309
阳性	447	130	336	54	5	972
合计	716	150	348	61	6	1 281

## 2.5 HPV初筛、TCT分流筛查方案

HPV初筛TCT分流方案中,以HPV16或HPV18阳性者直接作为筛查阳性,或者HPV其他高危型阳性时,以TCT分流结果 $\geq$ ASC-US为筛查阳性,此方案共筛查出阳性病例373例,LSIL 68例,HSIL 262例,SCC 41例,AC 2例,其灵敏度66.02%(373/565)、特异度84.50%(605/716)、假阴性率33.98%(192/565)、假阳性率15.50%(111/716)、诊断符合率76.35%(978/1 281)、阳性预测值77.07%(373/484)、阴性预测值75.91%(605/797)、阳性似然比4.26、阴性似然比0.40(表4)。

表4 HPV初筛、TCT分流筛查结果与病理诊断结果 (n)

HPV初筛、 TCT分流	病理					合计
	炎症	LSIL	HSIL	SCC	AC	
阴性	605	82	86	20	4	797
阳性	111	68	262	41	2	484
合计	716	150	348	61	6	1 281

## 2.6 TCT初筛、HPV分流筛查方案

TCT初筛HPV分流筛查方案中,以TCT $\geq$ ASC-H为筛查结果阳性,或者TCT $\geq$ ASC-US,HPV分流结果为HPV16或HPV18阳性为筛查结果阳性,该筛查方案共筛查出阳性病例325例,其中LSIL 44例,HSIL 233例,SCC 45例,AC 3例,灵敏度57.52%(325/565)、特异度86.45%(619/716)、假阴性率42.48%(240/565)、假阳性率13.55%(97/716)、诊断符合率73.69%(944/1 281)、阳性预测值77.01%(325/422)、阴性预测值72.06%(619/859)、阳性似然比4.25、阴性似然比0.49(表5)。

## 2.7 5种筛查方案的评价

将数据录入SPSS18.0软件,制作受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,并分析ROC曲线下面积。5种筛查方案,诊断准确度为

表5 TCT初筛、HPV分流筛查结果与病理诊断结果 (n)

TCT初筛、 HPV分流	病理					合计
	炎症	LSIL	HSIL	SCC	AC	
阴性	619	106	115	16	3	859
阳性	97	44	233	45	3	422
合计	716	150	348	61	6	1281

中等,其中以HPV初筛TCT分流诊断方法的曲线下面积最高,提示其有较好的诊断准确性,其次依次为HPV单独筛查、TCT初筛HPV分流方案、HPV+TCT联合筛查方案,TCT单独筛查方案的曲线下面积最小( $AUC_{HPV初筛} 0.753 > AUC_{HPV单筛} 0.752 > AUC_{TCT初筛} 0.720 > AUC_{HPV+TCT联合} 0.652 > AUC_{TCT单筛} 0.608$ )。故综合

评判,以HPV初筛TCT分流的筛查方案诊断准确性较高。5种筛查方案的曲线下面积详见表6及图1。

5种筛查方案的特异度由高到低分别为TCT初筛HPV分流、HPV初筛TCT分流、HPV单筛、TCT单筛、HPV+TCT联合筛查;灵敏度由高到低依次为HPV+TCT联合筛查、HPV单筛、TCT单筛、HPV初筛TCT分流、TCT初筛HPV分流;HPV+TCT联合筛查灵敏度最高,但其特异度最低,联合筛查降低了漏诊率但同时也大大增加了误诊率。而HPV初筛TCT分流方案,其阳性似然比较大,说明此方案筛查结果阳性时为真阳性的概率越大,HPV+TCT联合筛查方案其阴性似然比较小,说明此方案筛查结果阴性时为真阴性的可能性也较大。具体比较数值见表7。

表6 5种诊断方法的ROC曲线下面积比较

指标	AUC	标准误	P值	95%置信区间	
				下限	上限
TCT单筛	0.608	0.016	<0.001	0.577	0.639
HPV单筛	0.752	0.014	<0.001	0.724	0.779
HPV和TCT联合	0.652	0.015	<0.001	0.623	0.682
HPV初筛TCT分流	0.753	0.014	<0.001	0.725	0.780
TCT初筛HPV分流	0.720	0.015	<0.001	0.691	0.749

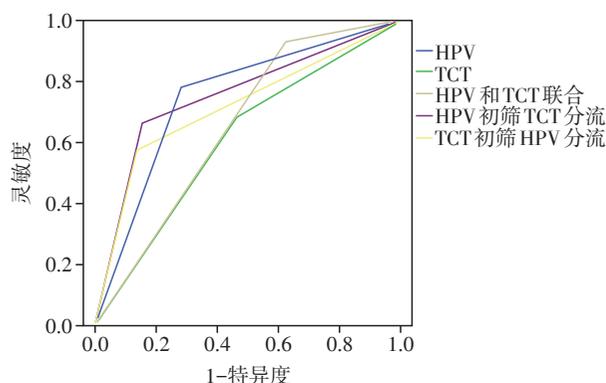


图1 5种诊断方法的ROC曲线

### 3 讨论

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤,其发病率在女性恶性肿瘤中居第2位<sup>[1]</sup>。宫颈癌从宫颈上皮样

病变发展至浸润癌需要10余年的时间,因此,宫颈癌的一级和二级预防在降低宫颈癌的发病率及病死率中起重要作用。

自发明巴氏涂片,宫颈癌筛查已逐步普及,随着技术的进展,宫颈癌筛查方法及策略也在不断进展中。目前宫颈癌筛查多为三阶梯式:宫颈细胞学检查—阴道镜—组织病理学检查。其中,组织病理学检查为金标准,但因其操作的有创性,一般不作为筛查首选。2015年美国宫颈癌过渡筛查临床指南认为对于25岁以上的妇女,高危型HPV检测为初筛方案可以作为目前美国宫颈癌联合筛查方案的替代方案<sup>[2]</sup>。2016年ACOG宫颈癌筛查指南建议21~29岁妇女间隔3年行单独细胞学筛查,30岁以上妇女首选间隔5年的联合筛查。但是联合筛查可

表7 5种筛查方法诊断性能比较

方法	灵敏度 (%)	特异度 (%)	假阳性率 (%)	假阴性率 (%)	诊断符合率 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	阳性似然比	阴性似然比	AUC
TCT单筛	68.14	53.49	46.51	31.86	59.95	53.62	68.03	1.47	0.60	0.608
HPV单筛	78.41	71.93	28.07	21.59	74.79	68.79	80.85	2.79	0.30	0.752
HPV+TCT	92.92	37.57	62.43	7.08	61.98	54.01	87.06	1.49	0.19	0.652
HPV初筛TCT分流	66.02	84.50	15.50	33.98	76.35	77.07	75.91	4.26	0.40	0.753
TCT初筛HPV分流	57.52	86.45	13.55	42.48	73.69	77.01	72.06	4.25	0.49	0.720

以提高灵敏性但却降低了特异性,还会增加患者焦虑以及过度诊疗,增加医疗费用及其他潜在危害<sup>[3]</sup>,且对于细胞学及病理学医生的技术水平要求较高,很难全面推广至经济欠发达地区。如何因地制宜,将有效的宫颈癌筛查手段应用于不同经济水平的国家和地区,是临床医生需要思考的问题。

本研究回顾性分析1 281例的资料。其中644例感染了高危型HPV,占总人数的50.27%,病理学诊断结果 $\geq$ HSIL的病例中有高达78.41%的患者感染高危型HPV。而病理学诊断结果 $\geq$ HSIL的病例中,TCT筛查结果 $\geq$ ASC-US的患者占68.14%。由于TCT检查的是宫颈脱落细胞,与活体组织细胞不完全相同,细胞制片由人工操作,TCT检出率与细胞制片以及病理医生读片有关,受人为主观因素影响较大,故TCT检出率相对较低。大量流行病学研究证明HPV的持续感染与宫颈病变相关,HPV检测同样可以作为宫颈癌及癌前病变的筛查手段。而HPV检测避免了人工制片以及读片的主观性,其检出率相对单独TCT检测高。但因HPV感染宫颈组织,其基因整合到宿主基因是关键致癌过程。在整合期间的HPV检测,可能出现假阴性,从而导致检出率降低的现象,这也是HPV检测的局限性<sup>[4]</sup>。

比较5种筛查方案,HPV联合TCT筛查方案灵敏度最高,有研究认为HPV检测可以减低TCT检测的假阴性<sup>[5]</sup>,但其特异度最低,联合筛查降低了漏诊率但同时也大大增加了误诊率。HPV初筛TCT分流的诊断方法曲线下面积最高,提示其有较好的诊断准确性,其次依次为HPV单独筛查、TCT初筛HPV分流方案、HPV+TCT联合筛查方案,TCT单独筛查方案的曲线下面积最小,故综合评判以HPV初筛TCT分流的筛查方案诊断准确性较高。帕提曼·米吉提等<sup>[6]</sup>在新疆宫颈癌筛查的研究中表明,HPV初筛TCT分流的筛查方案较TCT初筛HPV分流方案有着更高的诊断价值。

目前宫颈癌筛查不仅要提高准确率,同时也要考虑到过度治疗给患者带来的经济和心理上的负担。2015年美国过度筛查指南建议可将高危型HPV初筛方案作为联合筛查方案的替代方案<sup>[2]</sup>。本研究数据分析显示,HPV初筛TCT分流筛查方案相比联合筛查方案,灵敏度较低但特异度明显增高,综合分析较联合筛查方案有着较高的准确性。联合筛查的灵敏度在5种方案中最高,但其特异度较差,使用联合筛查方案可能会导致过度治疗从而增加患者经济和心理负担。

TCT从细胞学角度评估宫颈病变程度,HPV从病毒感染角度评估宫颈病变,联合筛查可双管齐下,减少漏诊率,但是误诊率相应提高,误诊导致的过度治疗可能对患者身心健康造成严重影响。HPV初筛TCT分流,虽然灵敏度较联合筛查低,但其诊断符合率最高,因此,HPV初筛TCT分流方案可作为25岁以上妇女筛查的首选方案。

宫颈癌筛查指南推陈出新,但是各个国家及地区的筛查方案不尽相同<sup>[7-8]</sup>。寻找适合我国国情的筛查方案是临床医生面临的重大难题。现代医学从传统的生物学模式转变成生物—心理—社会医学模式,疾病的诊断和预防也要因地制宜、因人制宜,在宫颈癌诊治中,既要遵循国际准则,也要根据我国国情,制定相应的宫颈癌筛查策略,在提高诊断的基础上尽可能降低患者的经济和心理负担。

#### [参考文献]

- [1] Kaidar-Person O, Yosefia S, Abdah-Bortnyak R. Response of adenocarcinoma of the uterine cervix to chemoradiotherapy[J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(6):2791-2794
- [2] Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: Interim clinical guidance[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(2):178-182
- [3] Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, et al. Screening for cervical cancer: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force [EB/OL]. (2015-09-04) [2018-04-18]. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66099/pdf/Bookshelf\\_NBK66099.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66099/pdf/Bookshelf_NBK66099.pdf)
- [4] 李 婷,邢宝玲,强 贤,等. HPV基因分型检测对ASCUS分流管理的临床应用意义[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2013, 33(9):1299-1301
- [5] 胡静熠,吴 瑛,吴江平. TCT、HR-HPV检测及阴道镜检查对宫颈病变的诊断意义[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2013, 33(2):257-259
- [6] 帕提曼·米吉提,唐努尔·阿布力米提,古扎丽努尔·阿不力孜,等. careHPV初筛及TCT分流法在新疆宫颈癌筛查中的应用[J]. *新疆医科大学学报*, 2015, 38(4):389-393, 399
- [7] 李 凌,李隆玉,乔志强,等. 肉眼观察(VIA、VILI)在中国农村地区宫颈癌筛查中的应用评价[J]. *实用癌症杂志*, 2008, 23(6):599-601, 604
- [8] Min KJ, Lee YJ, Suh M, et al. The Korean guideline for cervical cancer screening[J]. *J Gynecol Oncol*, 2015, 26(3):232-239

[收稿日期] 2017-03-21