



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.08.023
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.08.023
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(8):1219-1223.

· 简要论著 ·

吉西他滨与卡培他滨联合治疗晚期胆管细胞癌的近期效果及随访

阚朝辉¹, 阚庆生²

(1. 安徽省皖北卫生职业学院 外科, 安徽 宿州 234000; 2. 安徽省宿州市立医院 肿瘤科, 安徽 宿州 234000)

摘要

目的: 探讨吉西他滨联合卡培他滨治疗不能手术的胆管细胞癌患者的近期疗效及远期效果。

方法: 选取2007—2012年化疗的77例不能手术治疗的胆管细胞癌患者临床资料进行回顾性分析, 其中40例患者采取吉西他滨+5-氟尿嘧啶治疗(A组), 37例患者采取吉西他滨+卡培他滨治疗(B组), 对比两组患者的近期效果、远期随访及用药安全性。

结果: A、B组的缓解率分别为22.5%和37.84%。差异无统计学意义($P>0.05$); B组的总有效率86.49%明显高于A组的67.50% ($P<0.05$); 化疗结束后两组患者的血清KL-6蛋白水平较化疗前均明显降低 ($P<0.05$), 化疗后B组患者的血清KL-6蛋白水平明显低于A组患者 ($P<0.05$); A、B两组患者的1年存活率差异无统计学意义 ($P>0.05$), 化疗后2年两组均无存活患者; A组的中位生存时间为8.5个月明显低于B组的11.5个月 ($\text{Log-rank } \chi^2=7.129, P=0.020<0.05$)。

结论: 吉西他滨联合卡培他滨治疗不能手术的胆管细胞癌较吉西他滨+5-氟尿嘧啶治疗效果较好, 对患者预后具有积极作用。

关键词

胆管肿瘤; 吉西他滨 / 治疗应用; 卡培他滨 / 治疗应用; 预后
中图分类号: R735.5

反复的逆行性胆汁酸的侵袭损伤、肝盐代偿紊乱以及易感基因的先天性获取, 均促进了胆管上皮细胞肿瘤的发生发展^[1-2]。40%以上的胆管系统肿瘤发现时已处于中晚期, 失去了彻底手术的机会。临床上通过联合氟尿嘧啶以及卡铂或者顺铂类细胞毒性药物可以显著延长患者生存时间, 提高5年生存率^[3-4]。但传统铂类联合氟尿嘧啶的化疗方案具有明显的局限性, 对于分化程度较低、前哨淋巴结活检阳性的胆管癌患者总体生存率的改善并不明显^[5], 本次研究重在探讨新型化疗方案吉西他滨与卡培他滨的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院肿瘤科2007—2012年化疗的77例不

能手术治疗的胆管细胞癌患者临床资料进行回顾性分析, 其中40例患者采取吉西他滨+5-氟尿嘧啶治疗(A组)、37例患者采取吉西他滨+卡培他滨治疗(B组)。

A组40例中男28例, 女12例; 年龄35~73岁, 平均年龄(59.6 ± 11.8)岁。B组37例中男25例, 女12例; 年龄38~75岁, 平均年龄(60.7 ± 11.4)岁。两组患者的上述基础资料无统计学差异 ($P>0.05$) (表1)。

1.2 纳入排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 所有胆管细胞癌患者均经过影像学、病理检查确诊; (2) 具有可测量的病灶; (3) 患者KPS评分 ≥ 70 分, 预计生存时间超过3个月; (4) 患者的各项资料、随访结局清楚。

1.2.2 排除标准 (1) 合并严重的肝、肾功能障碍及造血系统疾病患者; (2) 对本研究治疗药物具有严重不耐受的患者, 化疗中途退出的患者; (3) 各项资料不完整的患者。

收稿日期: 2016-05-07; 修订日期: 2016-07-17。

作者简介: 阚朝辉, 安徽省皖北卫生职业学院副教授, 主要从事外科教学及临床方面的研究。

通信作者: 阚庆生, Email: kanqingsheng163@sina.com

表 1 两组患者的一般资料 (n)

组别	n	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男/女	肿瘤部位		病因构成		合并梗阻性黄疸
				肝内	肝外	术后复发	远处转移	
A 组	40	59.6 ± 11.8	28/12	25	15	13	27	18
B 组	37	60.7 ± 11.4	25/12	23	14	10	27	14
χ^2		0.415	0.053	0.001		0.275		0.406
P		0.613	0.818	0.976		0.600		0.524

1.3 化疗方法

B组患者入院后常规进行血常规、肝肾功能以及电解质等辅助检查,排除基础性疾病以及化疗禁忌证,化疗剂量:吉西他滨750 mg/m²,加入100 mL生理盐水,静脉滴注,第1、3天;卡培他滨650 mg/m²,口服,第1、14天,每21天为1个周期。化疗过程中注意使用磷脂类保肝药、止吐并注意维持总液体量在3 000~4 000 mL,监测患者24 h出入量。A组患者在上述常规处理的基础上采用不同的放疗方案,吉西他滨750 mg/m²,加入100 mL生理盐水,静脉滴注,第1、3天;氟尿嘧啶450 mg/m²,加入5%葡萄糖氯化钠溶液,第1、3天,静脉滴注。

1.4 统计指标及疗效标准

1.4.1 观察指标 化疗完成2个周期后,近期疗效评价标准:参照RECIST实体瘤疗效评价标准分为:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD),缓解率=(CR+PR)/本组样本量×100%;总有效率=(CR+PR+SD)/本组样本量×100%。

毒副反应参照WHO毒副反应5级分级标准。0度:无毒副作用;1度:轻度反应;II度:中度毒副反应;III度:毒副反应重度;IV度:有严重的并发症。

检测并比较两组患者化疗前后血清KL-6蛋白的表达水平变化。

1.4.2 血清KL-6蛋白检测方法 采取两组患者静脉血,经1 500 r/min离心5 min后得到血清,4℃保存待测,以标准品稀释液将标准品复溶,静置15 min后混匀,背比稀释为7个浓度,取出板条,除了对照孔外每个孔加入不同浓度的标准品,剂量为100 μL/孔,采用封板盖封住,室温反应120 min,使用PBS液体洗涤3次,除了空白对照孔,每孔加入检测液(100 μL),室温孵育1 h, PBS洗涤3次,加入底物(50 μL/孔),避光孵育25 min,加入终止液5 min后测定450 nm处吸光度。

1.5 统计学处理

数据分析在SAS 9.3软件包中处理,正态分布的计量指标采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,假设检验采用t检验;计数资料假设检验采用 χ^2 检验;两组患者的生存分析采用kaplan-meier法,中位生存时间比较采用Log-rank秩检验;P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

A、B组的缓解率分别为22.5%和37.84%,组间差异无统计学意义(P>0.05);B组总有效率86.49%显著高于A组的67.50%,组间差异有统计学意义(P<0.05)(表2)。

表 2 两组患者的近期疗效比较 (n)

组别	n	CR	PR	SD	PD	缓解率	总有效率
						[n (%)]	[n (%)]
A 组	40	0	9	18	13	9 (22.5)	27 (67.50)
B 组	37	0	14	18	5	14 (37.84)	32 (86.49)
χ^2		—	—	—	—	2.159	3.868
P		—	—	—	—	0.142	0.049

2.2 两组患者化疗前后的血清KL-6蛋白水平变化

化疗前A、B两组患者的血清KL-6蛋白水平差异无统计学意义(P>0.05);化疗结束后两组患者的血清KL-6蛋白水平较化疗前均明显降低(P<0.05);化疗后B组患者的血清KL-6蛋白水平明显低于A组患者(P<0.05)(表3)。

表 3 两组患者化疗前后的血清KL-6蛋白水平变化 ($\bar{x} \pm s$, U/mL)

组别	n	治疗前	治疗后
A 组	40	406.3 ± 114.3	338.7 ± 67.9 ¹⁾
B 组	37	418.9 ± 108.7	274.5 ± 70.5 ¹⁾
t		0.495	4.070
P		0.793	<0.001

注:与治疗前比较,1) P<0.05

2.3 两组患者化疗毒副作用比较

化疗过程中毒副作用主要是胃肠道反应、骨髓抑制、肝肾功能损害、手足综合征等。A、B两

组患者的各种毒副作用发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$) (表4)。

表4 两组患者化疗过程中的毒副作用比较 (n)

毒副作用	A组 (n=40)		B组 (n=37)		χ^2	P
	0+I度	II+III+IV度	0+I度	II+III+IV度		
胃肠道反应	32	8	31	6	0.185	0.667
食欲减退	30	10	29	8	0.122	0.726
口腔炎	35	5	34	3	0.398	0.528
骨髓抑制	23	17	24	13	0.438	0.508
肝功能损害	28	12	28	9	0.312	0.576
肾功能损害	31	9	31	6	0.484	0.487
手足综合征	37	3	36	1	0.898	0.343

2.4 两组患者的存活率比较

A、B两组患者的1年存活率差异无统计学意义 ($P>0.05$)；化疗后2年两组患者均无存活者 (表5)。

A组患者的中位生存时间为8.5个月，明显低于B组患者11.5个月 (Log-rank $\chi^2=7.129$, $P=0.020<0.05$) (图1)。

表5 两组患者的远期疗效观察 [n (%)]

组别	n	1年	2年
A组	40	3 (7.50)	0
B组	37	5 (13.51)	0
χ^2		0.747	—
P		0.388	—

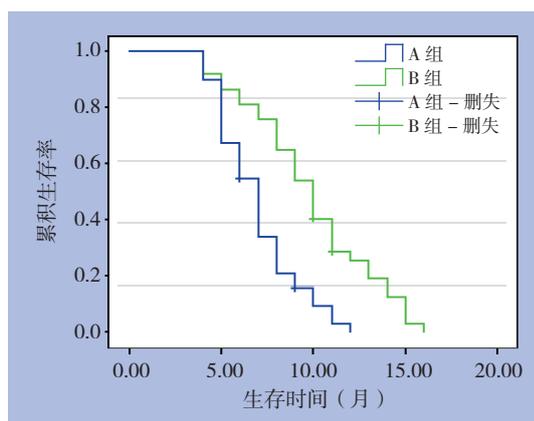


图1 两组患者的生存函数图

3 讨论

3.1 化疗对于胆管癌患者临床预后改善作用

手术治疗可以显著提供患者5%~10%左右的

5年生存率^[6-8]，但由于早期胆管癌难以通过无创、经济、方便的方式进行筛查，确诊有赖于血管造影或者经皮穿刺活检，进而明显降低了胆管癌的早期手术的可能。通过以铂类为基础或者氟尿嘧啶联合用药的静脉化疗方式，在积极防治处理放疗副作用的基础上，患者的预后可以显著改善^[9-10]。但李永盛等^[11-12]通过回顾性分析了肝内胆管细胞癌患者手术以及术后联合新型辅助化疗的临床疗效后发现，以5-氟尿嘧啶为基础的静脉化疗对于生存时间并无明显改善，疾病完全缓解率仅为10%~15%。卡培他滨 (capecitabine) 是一种可以在体内转变成5-FU的抗代谢氟嘧啶脱氧核苷氨基甲酸酯类药物，能够抑制DNA的形成、蛋白的转录翻译以及纺锤体的形成和分裂，对于中晚期分化不佳的肿瘤细胞具有明显杀伤能力^[13-14]。国内外已有的研究探讨了卡培他滨为基础的一线化疗方案的临床效果，认为卡培他滨可以显著改善胆管癌患者的无瘤生存时间，但缺乏对于不同联合化疗方案的对比研究。

3.2 吉西他滨联合卡培他滨化疗的近期及远期疗效

吉西他滨为肝胆系统恶性肿瘤化疗中较为常见的静脉化疗用药，其抑制核苷酸还原酶的活性进而抑制DNA以及RNA的合成，吉西他滨1 000 mg/m²静脉滴注30 min，每周1次，连续3周化疗可以显著缩小胆道系统恶性肿瘤病灶 (20%~35%)。氟尿嘧啶在细胞内转化为有效的氟尿嘧啶脱氧核苷酸后，通过阻断脱氧核糖核苷酸受细胞内胸苷酸合成酶转化为胸苷酸，而干扰DNA的合成。Furukawa等^[15-17]证实联合运用氟尿嘧啶以及吉西他滨可以显著抑制疾病进展期患者的比例，并改善患者的生存质量，但对于TNM分

期为T₄N₀M₀的患者以及肝内淋巴管侵犯的患者5年生存率无明显改善。本次研究两组患者的近期化疗效果无统计学差异,而B组远期总有效率86.49%显著高于A组的67.50%,提示了吉西他滨联合卡培他滨的临床价值。国外多中心临床研究^[18-20]证实,吉西他滨联合卡培他滨对于中晚期胆管癌的总有效率35%,中位缓解时间241 d,每天400 mg/m²剂量的口服可以跨越250 mg/m²药物剂量的窗口期,对于明显包膜以及肝脏远处脏器转移的患者疗效更为明显。吉西他滨联合卡培他滨可以替代蒽环类细胞毒性药物在胆管上皮性恶性肿瘤中化疗低位,其对于细胞色素P450的交互作用可以调控细胞增殖转录因子miRNA-68、miRNA-110的表达,抑制有丝分裂间期DNA的复制、纺锤体的形成,进而抑制细胞增殖。A组患者的中位生存时间为8.5个月明显低于B组患者的11.5个月,采用卡培他滨的联合化疗对于远期预后的改善可能与吉西他滨的协同作用效应有关,对于DNA损伤修复、错配基因的切除等方面的协调效应,对于胆管柱状上皮的异型增生的稳定作用可显著改善患者胆管梗阻以及胆汁分泌障碍。Uji等^[19,21-22]也证实,750 mg/m²吉西他滨静脉滴注联合600 mg/m²的卡培他滨化疗对于延长5.5~6.7个月的生存时间。

3.3 吉西他滨联合卡培他滨化疗的临床安全性及其对于KL-6蛋白的影响

对于临床安全性的分析可见两组均发生了少数胃肠道以及骨髓抑制副反应,但经过对症处理后均可恢复。血清KL-6蛋白在原发性肝细胞癌、胆管细胞癌中均显著表达,蛋白水平以及基因水平的验证可见KL-6可能参与到了胆管癌疾病进展、预后不佳等过程,Petekaya等^[23-24]的观点认为KL-6是胆管癌患者化疗后的不良临床的独立风险因素,本研究中化疗结束后两组患者的血清KL-6蛋白水平较化疗前均明显降低($P<0.05$),化疗后B组患者的血清KL-6蛋白水平明显低于A组,提示吉西他滨联合卡培他滨对于胆管癌化疗患者的整体性临床获益效果。

综上所述,吉西他滨联合卡培他滨相比于吉西他滨+5-氟尿嘧啶静脉化疗,其近期疗效以及远期预后的改善更为明显,胆管癌患者的疾病缓解率明显增加、生存时间明显延长,同时KL-6蛋白的检测可能为临床上评估卡培他滨联合化疗的临床效果提供依据。

参考文献

- [1] 曾杰宏,彭思远,谢博文,等.表皮生长因子受体抑制剂联合5-氟尿嘧啶对胆管癌细胞增殖与迁移、侵袭能力的影响[J].中国普通外科杂志,2015,24(8):1102-1106.
Ceng JH, Peng SY, Xie BW, et al. Effects of epidermal growth factor receptor inhibitor plus 5-fluorouracil on proliferation, migration and invasiveness of cholangiocarcinoma cells[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(8):1102-1106.
- [2] 徐永子,白雪莉,陈伟,等.替吉奥单药治疗胆管细胞癌根治术患者的临床疗效[J].中华消化外科杂志,2015,14(4):294-297.
Xu YZ, Bai XL, Chen W, et al. Effects of S-1 single agent chemotherapy in the radical resection of cholangiocarcinoma[J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2015, 14(4):294-297.
- [3] 黄万钟,姚月华,钟瑜,等.吉西他滨联合卡培他滨治疗耐药性乳腺癌近期疗效观察[J].现代肿瘤医学,2010,18(6):1143-1145.
Huang WZ, Yao YH, Zhong Y, et al. Effect of gemcitabine plus capecitabine in advanced breast cancer with an dutriomycin and/or taxanes resistance [J]. Journal of Modern Oncology, 2010, 18(6):1143-1145.
- [4] 包万员,余刚,朱峰.胆道系统肿瘤的化疗现状与进展[J].中华肝胆外科杂志,2014,20(10):758-761.
Bao WY, She G, Zhu F. Status and advance in chemotherapy for biliary tract carcinoma[J]. Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery, 2014, 20(10):758-761.
- [5] 陈耀庭,姚和瑞,孙宏亮,等.肝动脉灌注化疗联合热疗治疗肝门部胆管癌的临床价值[J].中山大学学报:医学科学版,2014,35(4):539-544.
Chen YT, Yao HR, Sun HL, et al. Clinical Evaluation of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy Combined with Hyperthermia for Hilar Cholangiocarcinoma[J]. Journal of Sun Yat-Sen University: Medical Sciences, 2014, 35(4):539-544.
- [6] 蒋振宇,朱锦辉,曹利平.肝癌TACE术后胆管狭窄致梗阻性黄疸的外科治疗[J].华中科技大学学报:医学版,2014,43(4):441-443.
Jiang ZY, Zhu JH, Cao LP. Surgical Treatment of Obstructive Jaundice Caused by Bile Duct Strictures after Hepatic Transcatheter Arterial Chemoembolization[J]. Journal of Huazhong University of Science and Technology: Health Sciences, 2014, 26(4):441-443.
- [7] 赵晓阳,曹会存,李天晓,等.TACE联合RFA治疗胆管癌根治性切除术后肝转移11例[J].介入放射学杂志,2013,22(11):954-958.
Zhao XY, Cao HC, Li TX, et al. TACE combined with RFA for the treatment of hepatic metastases after radical resection of cholangiocarcinoma: report of 11 cases[J]. Journal of Interventional Radiology, 2013, 22(11):954-958.
- [8] 张风华,赵辉,陈惠,等.经皮肝穿刺胆管引流加三维适形放、化疗治疗局部晚期胰腺癌[J].中国老年学杂志,2012,32(17):3676-3677.
Zhang FH, Zhao H, Chen H, et al. percutaneous transhepatic biliary

- drainage plus 3-dimensional conformal chemoradiotherapy for local advanced pancreatic cancer[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2012, 32(17):3676-3677.
- [9] 万一元, 惠红霞, 王晓炜, 等. 吉西他滨固定剂量率或标准输注联合奥沙利铂方案治疗进展期胆管癌随机对照研究[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(17):1098-1102.
- Wan YY, Hui HX, Wang XH, et al. Random and control study comparing gemcitabine administered in fixed dose rate with a more standard infusion combined with oxaliplatin regimens in advanced biliary tract cancer patients[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2014, 41(17):1098-1102.
- [10] 宗世民, 梁盟, 李俊, 等. 鱼藤素抗人胆管癌细胞株TFK-1增殖及其机制[J]. 中华肝胆外科杂志, 2015, 21(2):132-133.
- Zong SM, Liang M, Li J, et al. Inhibitory effect of deguelin on human pancreatic cancer TFK-1 cells and the mechanism[J]. Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery, 2015, 21(2):132-133.
- [11] 李永盛, 贺思佳, 江翰, 等. 载5-氟尿嘧啶聚己内酯纳米粒子对人胆管癌细胞的体外杀伤作用[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(2):206-210.
- Li YS, He SJ, Jiang H, et al. Killing effect of 5-fluorouracil loaded polycaprolactone nanoparticles on human cholangiocarcinoma cells in vitro[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(2):206-210.
- [12] 胡惠, 王宗鼎, 李可洲, 等. 氟尿嘧啶联合丝裂霉素通过改变自噬作用抑制胆管癌细胞QBC939衰老并促进凋亡[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(18):1915-1920.
- Hu H, Wang ZD, Li KZ, et al. Combination of fluorouracil and mitomycin inhibits aging and promotes apoptosis in cholangiocarcinoma cell line QBC939 by changing autophagy[J]. Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae, 2013, 35(18):1915-1920.
- [13] 李永盛, 江翰, 王子豪, 等. 叶酸靶向修饰纳米粒加载5-氟尿嘧啶治疗胆管癌的实验研究[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(8):976-981.
- Li YS, Jiang H, Wang ZH, et al. 5-fluorouracil carrying nanoparticles with folate-targeted modification for cholangiocarcinoma: an experimental study[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2013, 22(8):976-981.
- [14] Kobayashi S, Tomokuni A, Gotoh K, et al. Evaluation of the safety and pathological effects of neoadjuvant full-dose gemcitabine combination radiation therapy in patients with biliary tract cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2015, 76(6):1191-1198.
- [15] Furukawa K, Uwagawa T, Sakamoto T, et al. Curative Resection After Gemcitabine, Cisplatin and S-1 Chemotherapy for Initially Unresectable Biliary Duct Cancer: A Case Report[J]. Anticancer Res, 2015, 35(7):4203-4206.
- [16] 余宗阳, 欧阳学农, 陈樟树, 等. 吉西他滨联合卡培他滨治疗41例复发或转移性胆管细胞癌的临床疗效和安全性观察[J]. 中华肿瘤杂志, 2008, 30(2):144-146.
- Yu ZY, Ouyang XN, Chen ZS, et al. Gemcitabine combined with capecitabine in the treatment for 41 patients with relapsed or metastatic biliary tract carcinoma[J]. Chinese Journal of Oncology, 2008, 30(2):144-146.
- [17] Takayoshi K, Sagara K, Uchino K, et al. A case of metastatic renal cell carcinoma and bile duct carcinoma treated with a combination of sunitinib and gemcitabine[J]. BMC Cancer, 2015, 15:426. doi: 10.1186/s12885-015-1443-2.
- [18] 王鹤令, 周品一, 刘鹏, 等. 联合血管切除及重建在进展期肝门部胆管癌切除中的危险因素及生存分析[J]. 中国现代普通外科进展, 2014, 17(9):700-703.
- Wang HL, Zhou PY, Liu P, et al. Risk factors and survival analysis of combined vascular resection and reestablishment in progressive stage of hilar cholangiocarcinoma excision[J]. Chinese Journal of Current Advances in General Surgery, 2014, 17(9):700-703.
- [19] Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, et al. SWOG S0809: A Phase II Intergroup Trial of Adjuvant Capecitabine and Gemcitabine Followed by Radiotherapy and Concurrent Capecitabine in Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(24):2617-2622.
- [20] Petrioli R, Roviello G, Fiaschi AI, et al. Three-weekly oxaliplatin combined with gemcitabine and capecitabine in the first-line treatment of patients with advanced biliary tract cancer[J]. Anticancer Drugs, 2015, 26(6):682-686.
- [21] Uji M, Mizuno T, Ebata T, et al. A case of advanced intrahepatic cholangiocarcinoma accidentally, but successfully, treated with capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) therapy combined with bevacizumab: a case report[J]. Surg Case Rep, 2016, 2(1):63-64.
- [22] Welling T H, Feng M, Wan S, et al. Neoadjuvant stereotactic body radiation therapy, capecitabine, and liver transplantation for unresectable hilar cholangiocarcinoma[J]. Liver Transpl, 2014, 20(1):81-88.
- [23] Petekkaya I, Gezgen G, Roach EC, et al. Long-term advanced cholangiocarcinoma survivor with single-agent capecitabine[J]. J BUON, 2012, 17(4):796.
- [24] Wang J, Li A, Jin M, et al. Dual-modality imaging demonstrates the enhanced antitumoral effect of herpes simplex virus-thymidine kinase/ganciclovir plus gemcitabine combination therapy on cholangiocarcinoma[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(1):183-189.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 阚朝辉, 阚庆生. 吉西他滨与卡培他滨联合治疗晚期胆管细胞癌的近期效果及随访[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(8):1219-1223. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.08.023

Cite this article as: Kan ZH, Kan QS. Combined use of gemcitabine and capecitabine in treatment of late stage cholangiocarcinoma: short-term effects and follow-up[J]. Chin J Gen Surg, 2016, 25(8):1219-1223. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.08.023