·专题论坛·

直肠癌骶前复发的流行病学研究与外科治疗现状

扫码阅读电子版

杨世斌[1]　韩方海[2]

[1]中山大学附属第一医院东院胃肠外科，广州　510700；[2]中山大学附属第二医院胃肠外科，广州　510199

通信作者：韩方海，Email:fh_han@163.com

韩方海

【摘要】 直肠癌骶前复发是直肠癌术后局部复发的一种特殊类型，指复发肿瘤累及骶骨前方软组织和（或）骶骨骨性结构。骶前复发是直肠癌局部复发的常见形式，占局部复发类型比例的15.63%~41.67%。根据文献报道，骶前局部复发率在2.8%~4.8%之间。直肠癌骶前复发与肿瘤临床分期、病理学类型、手术方式、（新）辅助放化疗、肿瘤距肛门距离、环周切缘阳性、淋巴结转移以及单侧侧方淋巴结清扫等临床因素有关。术后定期复查是早期发现直肠癌骶前复发的重要措施。CT和MRI的诊断是骶前复发的重要检查方法。骶前复发往往合并其他部位局部复发和远隔脏器转移，我们将骶前复发分为以下3种情况：（1）骶前复发合并远处转移；（2）骶前复发合并盆侧壁或侧方淋巴结转移、或其他脏器及吻合口复发；（3）单纯骶前复发。根据多学科团队讨论评估，针对不同类型，治疗方案和手术方式各异。如肿瘤未侵犯到骶（S）2~3以上关节面，复发灶联合骶尾骨的切除应作为首选；如骶前复发合并前向型复发，可以联合盆腔脏器切除；如合并盆侧壁复发，可以行髂内动静脉切除以及侧方淋巴结、腹主动脉周围淋巴结清扫。R_0切除可以提高患者术后5年生存率。

【关键词】 直肠肿瘤；　骶前复发；　流行病学；　外科治疗

DOI：10.3760/cma.j.cn.441530-20200302-00106

Epidemiological research status and surgical treatment strategy of presacral recurrent rectal cancer

Yang Shibin[1], Han Fanghai[2]

[1] Department of Gastrintestinal Surgery, Eastern Campus of the First Affiliated Hospital, Sun Yat - sen University, Guangzhou 510700, China; [2]Department of Gastrintestinal Surgery, The Second Affiliated Hospital, Sun Yat - sen University, Guangzhou 510199, China

Corresponding author: Han Fanghai, Email: fh_han@163.com

【Abstract】 Presacral recurrence, a special recurrence type in rectal cancer after surgical treatment, refers to recurrent cancer invading the presacral soft tissue or the bony structure of sacrum. It is also a major constituent of recurrent rectal cancer (15.63% to 41.67%). Reports show that presacral recurrence rate is about 2.8% to 4.8%, and it is associated with clinic staging, pathological type, surgical approach, (neo) adjuvant radiochemotherapy, tumor distance from the anus, positive circumferential margin, lymph node metastasis, and unilateral lateral lymph node dissection. CT and MRI are important for the detection of presacral recurrence. Presacral recurrence is always combined with local recurrence in other parts and distant organ metastasis. Therefore, we divide that into the following 3 types: 1) presacral recurrence with distant metastasis; 2) presacral recurrence with pelvic wall or lateral lymph node metastasis, or with recurrence of pelvic organs or anastomosis; and 3) simple presacral relapse. According to MDT evaluation. We adopt corresponding treatment scheme and surgical approach depending on the types mentioned above. When tumor recurred in the sacrum and located lower than S2/3 articular surface, then resection of recurrent tumor combined with sacrococcygeal should be the treatment of choice. For presacral recurrence with anterior invasion, combined total pelvic exenteration were available. For presacral recurrence with lateral pelvic wall invasion, internal iliac arteriovenous resection and lateral lymph node dissection and para - aortic lymph node dissection should be carried out. R0 resection may improve the 5-year overall survival rate of these patients.

【Key words】 Rectal neoplasms;　Presacral recurrence; Epidemiology;　Surgical treatment

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200302-00106

直肠癌骶前复发是直肠癌术后局部复发的一种特殊类型，指复发肿瘤累及骶骨前方软组织和(或)骶骨骨性结构。由于肿瘤向后侧侵及骶前软组织及或骶骨，手术治疗难度较大；如果同时合并其他部位复发，则使手术变得更加复杂，往往需要多学科合作完成手术。目前关于骶前复发的文献报道不多。本文重点介绍直肠癌局部复发中骶前复发的流行病学特征，并介绍其外科治疗的现状。

一、直肠癌骶前复发的流行病学特征

已有研究显示，直肠癌根治手术后骶前复发率在2.8%~4.8%之间[1-2]。荷兰莱顿大学医学中心总结290例直肠癌患者资料发现，术后5年局部复发最多的部位是骶前区，5年局部复发率4.8%(14/290)[1]。一项总结1 417例直肠癌术后患者资料的研究发现，术后5年骶前复发40例(2.8%)，其中全直肠系膜切除联合放疗组术后5年骶前复发率为2.0%，单纯全直肠系膜切除组术后5年骶前复发率为3.6%[2]。

骶前复发是直肠癌局部复发的常见类型，占15.63%~41.67%[3-8]。2018年，澳大利亚学者统计直肠癌术后局部复发患者的20年随访资料发现，骶前复发类型占局部复发的24.4%，高于侧壁(14.3%)、淋巴结(1%)以及前方(20.4%)复发类型[3]。Hagemans等[4]分析447例直肠癌术后5年局部复发患者资料发现，骶前复发类型占31%。同样地，国内学者分析168例复发性盆腔癌患者的5年临床资料发现，最常见的复发部位为中直肠部位盆腔，其中骶前间隙占27.4%，盆底及会阴占21.4%[5]。通过MRI定位肿瘤复发部位发现，术后10年骶前复发(包括骶前筋膜和骶骨受累者)在直肠癌局部复发中的比例为30.95%(13/42)[6]。而Boyle等[7]回顾性分析64例局部复发性直肠癌患者的10年资料，发现其中骶骨受累10例(15.63%)，骶骨及侧壁受累10例(15.63%)。一项随访14年的临床研究也发现，直肠癌局部复发中，后向型骶前复发的比例为17.8%[8]。Defoe等[9]对匹兹堡大学医学中心14例直肠癌骶前复发肿瘤患者临床资料进行分析发现，其中11例(78.6%)为男性，3例(21.4%)为女性，中位年龄为65.5(42~77)岁；盆腔区肿瘤体积中位数为52.5(19~110) cm^3，包括8例软组织肿瘤、1例骨肿瘤和2例同时侵犯软组织和骶骨。

已有研究认为，直肠癌骶前复发的预后较差。Kusters等[2]总结114例直肠癌局部复发患者资料发现，全直肠系膜切除联合放疗组(36例)术后5年骶前复发15例(41.67%)，全直肠系膜切除术组(78例)骶前复发25例(32.05%)，两组的2年总体生存率分别为6.7%和29.5%，均低于吻合口或前侧复发。一项多中心研究也提示，直肠癌骶前复发患者预后较差，直肠癌术后5年骶前复发比例为22.9%，再次根治性切除率为28%，5年总生存率为19%[10]。

临床上有几个因素与骶前局部复发有关，包括肿瘤临床分期、病理学类型、肿瘤位置、(新)辅助治疗、腹会阴联合切除术(abdominoperineal resection，APR)手术、肿瘤淋巴结转移分期、环周切缘和吻合口漏情况等[11-13]。有研究报道，在直肠癌全直肠系膜切除术中，75%的骶前局部复发为APR术后发生的，其中29%的APR标本环周切缘阳性[11]。残留淋巴结转移、脉管内有残留转移的癌细胞以及肿瘤细胞种植等也与骶前局部复发有关。手术操作过程中被泵入侧方淋巴流动路径的肿瘤细胞可能在术后泄漏污染术野，增加骶前复发的可能性。Kusters等[11]通过组织胚胎学及解剖学分析，认为直肠癌手术是否行侧方淋巴结清扫与骶前复发有密切关系。与双侧侧方淋巴结清扫相比，单侧侧方淋巴结清扫术后有更高的局部复发率[14]。

二、直肠癌骶前复发的诊断与分型

1. 诊断：骶前复发主要依靠影像学诊断，全腹CT检查对局部复发诊断的敏感性可超过95%，但对于骶前复发单纯增强CT检查较难分辨骶前组织是纤维化还是肿瘤复发所致[15-16]。目前，MRI是诊断直肠癌术后骶前复发最有价值的辅助检查手段。影像学表现如下时，应考虑骶前复发：(1)病变形态可见骶前区域软组织影，结节状或不规则形，脂肪间隙模糊或消失，肿瘤侵及直肠、膀胱、精囊、前列腺及盆壁肌肉、骶骨等；在T2加权成像上进行评估，复发性直肠癌表现为圆形或分叶状边界，发现直角边缘应被认为是纤维化改变[17]。(2)从信号强度分析，可见复发灶呈长信号，动态增强扫描肿块见强化，部分呈中心低信号的周围不规则强化。若周围淋巴结直径>1 cm、边缘模糊，且内部信号不均，则提示转移。高B值的弥散加权成像对判断淋巴结的良恶性有价值[18]。(3)随访显示，病变呈进行性增大为诊断肿瘤复发的可靠征像。正电子发射

断层显像(positron-emission tomography,PET-CT)检查可以对骶前复发病灶进行定性诊断,同时可以发现有无全身其他部位转移,可用于CT和MRI鉴别诊断困难的病例。PET-CT的敏感性、特异性和准确性都在90%以上,但是对于黏液腺癌其诊断准确率在60%左右。此外,肿瘤标志物如血清癌胚抗原(CEA)水平,应作为辅助检查的特殊类型加以重视,作为预测肿瘤复发的指标在时间上可提前23个月[19]。

2.分型:直肠癌术后局部复发分型方法较多,但关于骶前复发的分型具体资料未见文献报道。骶前复发的分型及治疗可基于Yamada等[20]提出的局部复发分型,包括(1)局限型,包括吻合口和邻近器官组织;(2)骶骨侵犯型,包括骶骨上段[骶(S)1、S2]和低位骶骨(S3、S4、S5);(3)侧向侵犯型,包括侵犯坐骨神经、坐骨大孔和骨盆外侧壁。局限性、骶骨浸润性和侧向浸润性复发患者的5年生存率分别为38%、10%和0。骶前复发往往合并其他部位局部复发和远隔脏器转移,综合Yamada分型和笔者团队的临床经验,我们将骶前复发分为以下4种情况:(1)骶前复发合并远处转移;(2)骶前复发合并盆侧壁、或侧方淋巴结转移;(3)骶前复发合并盆腔脏器复发(包括前列腺、精囊、膀胱或子宫、阴道)或吻合口复发;(4)单纯骶前复发。针对不同类型,治疗方案和手术方式各异。

三、直肠癌骶前复发的外科治疗现状

(一)术前评估和多学科团队诊疗

对于骶前复发,如可以R_0切除,首先选择外科手术。完善临床检查资料进行多学科团队讨论,制定手术计划,决定手术入路、术式选择及切除范围。多学科团队涉及脊柱骨科、泌尿外科、整形外科、妇科等,明确各专科医生所完成的手术范围以及术中意外和处理。多学科团队制定治疗计划要考虑多种因素,包括患者年龄、身体状况、原发性直肠癌的治疗和手术情况、病理学特点、有无主干神经和大血管侵犯、有无按照指南进行规范治疗、基因检测、化疗方案和有无进行靶向治疗、放射治疗的剂量(45 Gy)和次数及效果等。需详细向患者以及家属交代病情。

(二)术式选择

手术方式可分为根治性和姑息性切除。荷兰学者统计,骶前复发根治性切除率为28%,姑息性减瘤手术不能改善长期预后,患者术后生存时间平均不超过11个月[21];而对于能达到R_0切除的患者,5年生存率则可达35%~43%[22-23]。但是,无论哪种类型,应根据患者和病变的具体情况选择适当的手术方案,并与术前放化疗、术中放疗、辅助放化疗等结合使用。

1.骶前复发合并远处转移:该情况应视为Ⅳ期肿瘤,如果局部复发病灶和远隔脏器转移灶可同时R_0切除,建议联合同时或者分期切除。直肠癌骶前复发合并远隔器官转移的患者往往预后不佳。Hartley等[24]报道了42例同时切除局部复发灶和转移灶的直肠癌术后骶前复发病例资料,共22例达到R_0切除,总体生存23个月,而20例非R_0切除者的总体生存仅7个月。当然,必须注意的是,这种益处可能只出现在经过精心挑选的患者身上,且一旦决定手术切除,应确保复发灶和转移灶能达到R_0切除;切除手术的最佳顺序仍有待确定。

2.骶前复发合并盆侧壁或侧方淋巴结转移或其他脏器及吻合口复发:最常见的一种类型,其可进一步细分为以下5类。(1)未侵犯骶骨、未合并盆侧壁转移,仅合并吻合口复发:采取经腹入路的复发灶切除加直肠切除,必要时予以造口。(2)侵犯骶骨:S2~S3关节面以上为禁忌证,以下者可能侵犯骶前软组织,如果仅合并吻合口复发或未合并其他部位复发,可以考虑经腹或骶尾部入路行R_0切除。确定骶神经分型水平,采用侧卧位或俯卧折刀位行切除手术,骨盆和会阴缺损考虑用直肌皮瓣填充。(3)合并前向型复发:行骶骨联合全盆腔脏器切除术(total pelvic exenteration with distal sacretomy,TPES)或后盆腔脏器切除术(posterior pelvic exenteration,PPE),确保整块切除肿瘤,达到R_0切除。TPES包括男性直肠、膀胱、前列腺和精囊的整体切除术,女性膀胱或子宫(包括附件)切除术,必要时由泌尿外科行回肠膀胱术(Bricker术)。PPE包括整体切除子宫、附件、直肠和阴道后壁,保留膀胱。(4)骨盆侧壁受累:首先区分出正常的解剖结构,明确血管和输尿管的位置,必要时悬吊重要组织,循输尿管走行找到膀胱入口,如果输尿管受到癌组织侵犯可联合切除,置入J型管,进行侧侧吻合。如果侵犯盆腔侧壁以及血管,分离出髂外动静脉,在臀上动脉以下予以结扎和切除(合并髂内动

静脉切除)。S2以下的侵犯需要切除梨状肌和闭孔内肌,部分坐骨,出血量多,手术时间长,术后盆腔死腔大,发生盆腔死腔炎的可能性大,应谨慎实施。(5)同时存在侧方淋巴结和腹主动脉旁淋巴结转移:在根治性切除复发灶的同时进行侧方淋巴结和腹主动脉周围淋巴结清扫。会阴重建与否是根据残存缺损的大小而定的,同时要根据患者的个人意愿。对于较大的缺损(如骶骨切除或TPE后),需要进行肌皮瓣重建。

3.单纯骶前复发型:单纯骶前复发型直肠癌的发病率在所有骶前复发类型中占58%~78%,5年生存率在20%~30%之间[25]。对于单纯骶前复发型直肠癌,应根据是否侵犯骶骨,决定是否合并骶骨切术,其手术适应证包括:(1)淋巴结转移病灶,盆腔内局限骶前部位复发;(2)无下肢浮肿;(3)无坐骨神经等骶骨神经丛受累;(4)无盆腔外输尿管闭塞。以确保R_0切除为首选,如未侵犯到S2~S3以上关节面,手术切除骶尾骨为首选。上原圭介等[26]报道,联合骶骨切除的71例局部复发性直肠癌中,肿瘤侵犯S2下缘14例(19.7%),S2~S3为26例(36.6%),S3下缘16例(22.5%),S3~S4为10例(14.1%),S4以下5例(7.1%)。单纯骶前复发型的治疗虽相对简单,但仍需要注意如下问题:(1)切口感染或切口疝。(2)限制切除至不高于S2~S3交界处,也是间接保留S2~S3神经根和S1神经根的运动功能来维持患者的泌尿生殖功能。虽然随着手术技术和设备的提高,高位骶骨切除术技术成为可能,患者5年生存率可达30%,且并发症发生率并不会因高位骶骨切除而增加,但高位骶骨切除增加了骨盆及脊柱的不确定性,容易出现骨盆不稳等风险,因此决策时仍应考虑术后患者的生活质量[27-29]。(3)控制出血的风险,尤其对于骶骨受累局限于骶骨前筋膜时。

对于骶前复发是否适合腹腔镜或机器人微创手术,目前文献报道不多,只有少数报道证实其安全可行[25]。综合文献和笔者临床经验,满足以下条件时,可通过腹腔镜达到R_0切除:(1)无骶骨侵犯的骶前复发,可伴有吻合口复发,或最多伴有侧方淋巴结复发;(2)擅长腹腔镜直肠手术尤其是腹腔镜侧方淋巴结清扫术的外科医生。

综上,骶前复发是直肠癌重要的局部复发形式。我们推荐MRI用于骶前复发的诊断,同时在多学科团队讨论下决定治疗方案。手术治疗依然是直肠癌骶前复发的重要选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Kusters M, Holman FA, Martijn H, et al. Patterns of local recurrence in locally advanced rectal cancer after intra-operative radiotherapy containing multimodality treatment[J]. Radiother Oncol, 2009,92(2):221-225. DOI:10.1016/j.radonc.2009.03.002.

[2] Kusters M, Marijnen CA, van de Velde CJ, et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial[J]. Eur J Surg Oncol, 2010,36(5):470-476. DOI:10.1016/j.ejso.2009.11.011.

[3] Bird TG, Ngan SY, Chu J, et al. Outcomes and prognostic factors of multimodality treatment for locally recurrent rectal cancer with curative intent[J]. Int J Colorectal Dis, 2018,33(4):393-401. DOI:10.1007/s00384-018-2985-y.

[4] Hagemans JAW, van Rees JM, Alberda WJ, et al. Locally recurrent rectal cancer; long-term outcome of curative surgical and non-surgical treatment of 447 consecutive patients in a tertiary referral centre[J]. Eur J Surg Oncol, 2020,46(3):448-454. DOI:10. 1016/j.ejso.2019.10.037.

[5] Li C, Zhu Y, Tong T, et al. Pelvic recurrence after definitive surgery for locally advanced rectal cancer: a retrospective investigation of implications for precision radiotherapy field design[J]. Oncotarget, 2017,8(56):95973-95980. DOI:10.18632/oncotarget.21616.

[6] Sinaei M, Swallow C, Milot L, et al. Patterns and signal intensity characteristics of pelvic recurrence of rectal cancer at MR imaging[J]. Radiographics, 2013,33(5):E171-E187. DOI:10.1148/rg.335115170.

[7] Boyle KM, Sagar PM, Chalmers AG, et al. Surgery for locally recurrent rectal cancer[J]. Dis Colon Rectum, 2005,48(5):929-937. DOI:10.1007/s10350-004-0909-0.

[8] Yun JA, Huh JW, Kim HC, et al. Local recurrence after curative resection for rectal carcinoma: the role of surgical resection[J]. Medicine (Baltimore), 2016,95(27):e3942. DOI:10.1097/MD.0000000000003942.

[9] Defoe SG, Bernard ME, Rwigema JC, et al. Stereotactic body radiotherapy for the treatment of presacral recurrences from rectal cancers[J]. J Cancer Res Ther, 2011,7(4):408-411. DOI:10.4103/0973-1482.92000.

[10] Kusters M, Dresen RC, Martijn H, et al. Radicality of resection and survival after multimodality treatment is influenced by subsite of locally recurrent rectal cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009,75(5):1444-1449. DOI:10.1016/j.ijrobp.2009.01.015.

[11] Kusters M, Wallner C, Lange MM, et al. Origin of presacral local recurrence after rectal cancer treatment[J]. Br J Surg, 2010,

97(10):1582-1587. DOI:10.1002/bjs.7180.

[12] Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma[J]. Ann Surg, 2007,246(5):693-701. DOI:10.1097/01.sla.0000257358.56863.ce.

[13] Petersen S, Freitag M, Hellmich G, et al. Anastomotic leakage: impact on local recurrence and survival in surgery of colorectal cancer[J]. Int J Colorectal Dis, 1998, 13(4):160-163. DOI:10.1007/s003840050158.

[14] Kusters M, van de Velde CJ, Beets-Tan RG, et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer: a single-center experience[J]. Ann Surg Oncol, 2009,16(2):289-296. DOI:10.1245/s10434-008-0223-5.

[15] Moss AA, Thoeni RF, Schnyder P, et al. Value of computed tomography in the detection and staging of recurrent rectal carcinomas[J]. J Comput Assist Tomogr, 1981,5(6):870-874. DOI:10.1097/00004728-198112000-00016.

[16] AG Heriot, PP Tekkis, A Darzi, et al. Surgery for local recurrence of rectal cancer[J]. Colorectal Dis, 2006, 8(9):733-747. DOI:10.1111/j.1463-1318.2006.01018.x.

[17] Pennings JP, de Haas RJ, KJA M, et al. FDG-avid presacral soft tissue mass in previously treated rectal cancer: diagnostic outcome and additional value of MRI, including diffusion-weighted imaging[J]. Eur J Surg Oncol, 2019,45(4):606-612. DOI:10.1016/j.ejso.2018.12.011.

[18] Ichikawa T, Erturk SM, Motosugi U, et al. High-b value diffusion-weighted MRI for detecting pancreatic adenocarcinoma: preliminary results[J]. AJR Am J Roentgenol, 2007, 188(2):409-414. DOI:10.2214/AJR.05.1918.

[19] Engarås B. Individual cutoff levels of carcinoembryonic antigen and CA 242 indicate recurrence of colorectal cancer with high sensitivity[J]. Dis Colon Rectum, 2003,46(3):313-321. DOI:10.1007/s10350-004-6548-7.

[20] Yamada K, Ishizawa T, Niwa K, et al. Patterns of pelvic invasion are prognostic in the treatment of locally recurrent rectal cancer[J]. Br J Surg, 2001, 88(7):988-993. DOI:10.1046/j.0007-1323.2001.01811.x.

[21] Hahnloser D, Nelson H, Gunderson LL, et al. Curative potential of multimodality therapy for locally recurrent rectal cancer[J]. Ann Surg, 2003, 237(4):502-508. DOI:10.1097/01.SLA.0000059972.90598.5F.

[22] Westberg K, Palmer G, Hjern F, et al. Management and prognosis of locally recurrent rectal cancer--a national population-based study[J]. Eur J Surg Oncol, 2018,44(1):100-107. DOI:10.1016/j.ejso.2017.11.013.

[23] Denost Q, Faucheron JL, Lefevre JH, et al. French current management and oncological results of locally recurrent rectal cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2015,41(12):1645-1652. DOI:10.1016/j.ejso.2015.09.019.

[24] Hartley JE, Lopez RA, Paty PB, et al. Resection of locally recurrent colorectal cancer in the presence of distant metastases: can it be justified?[J]. Ann Surg Oncol, 2003,10(3):227-233. DOI:10.1245/aso.2003.05.039.

[25] Lee DJ, Sagar PM, Sadadcharam G, et al. Advances in surgical management for locally recurrent rectal cancer: how far have we come?[J]. World J Gastroenterol, 2017,23(23):4170-4180. DOI:10.3748/wjg.v23.i23.4170.

[26] 上原圭介,山木聖一郎,藤田伸,等. 仙骨合併骨盤内脏全摘術[J]. 消化器外科,2006,29(1):69-76.

[27] Wanebo HJ, Antoniuk P, Koness RJ, et al. Pelvic resection of recurrent rectal cancer: technical considerations and outcomes[J]. Dis Colon Rectum, 1999,42(11):1438-1448. DOI:10.1007/bf02235044.

[28] Dozois EJ, Privitera A, Holubar SD, et al. High sacrectomy for locally recurrent rectal cancer: can long-term survival be achieved?[J]. J Surg Oncol, 2011,103(2):105-109. DOI:10.1002/jso.21774.

[29] Milne T, Solomon MJ, Lee P, et al. Assessing the impact of a sacral resection on morbidity and survival after extended radical surgery for locally recurrent rectal cancer[J]. Ann Surg, 2013, 258(6):1007-1013. DOI:10.1097/SLA.0b013e318283a5b6.

(收稿日期:2020-03-02)

(本文编辑:朱雯洁)

本文引用格式

杨世斌,韩方海. 直肠癌骶前复发的流行病学研究与外科治疗现状[J]. 中华胃肠外科杂志,2020,23(5):451-455. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200302-00106.