

放疗联合唑来膦酸治疗 NSCLC 骨转移的疗效分析及影响因素*

李建, 王 阁[△], 肖 何, 金 丰, 余 娴, 毛必静, 何 容, 蒋 梅, 杨镇洲, 王 东
(第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心, 重庆 400042)

[摘要] **目的** 探讨放疗联合唑来膦酸与单纯放疗治疗非小细胞肺癌(NSCLC)骨转移的短期疗效及其影响因素。**方法** 选择 2009~2013 年在该院肿瘤中心接受骨病放疗的 NSCLC 骨转移患者 117 例(153 个病灶),采用放疗联合唑来膦酸(联合治疗组, $n=54$)与单纯放疗治疗(单纯放疗组, $n=63$),对病灶骨痛缓解及其影响因素进行分析。**结果** 单纯放疗组与联合治疗组的有效率分别为 69.74% 和 92.21% ($\chi^2=13.75, P<0.01$),多因素 Logistic 回归分析表明患者的骨痛缓解与治疗方式相关,且联合治疗组的骨痛缓解率高于单纯放疗组 ($OR=4.60, 95\%CI:1.23\sim17.20, P=0.02$)。在治疗方式的亚组多因素分析中,溶骨性病灶患者 ($OR=26.59, 95\%CI:3.29\sim215.12, P=0.00$) 具有较好的疗效,在无骨相关事件方面,联合治疗组更具优势 ($OR=4.40, 95\%CI:1.49\sim12.99, P=0.01$)。**结论** 放疗联合唑来膦酸相对于单纯放疗治疗 NSCLC 骨转移具有更好的疗效。

[关键词] 癌,非小细胞肺癌;骨;肿瘤转移;唑来膦酸;放射治疗

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)12-1629-04

Effect analysis on radiotherapy combined with zoledronic acid in treatment of bone metastasis of non-small cell lung cancer and influencing factors*

Li Jian, Wang Ge[△], Xiao He, Jin Feng, Yu Xian, Mao Bijing, He Rong, Jiang Mei, Yang Zhenzhou, Wang Dong
(Tumor Center, Daping Hospital, Research Institute of Field Surgery,
Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the short-term efficacy and the influencing factors of zoledronic acid combined with radiotherapy and single radiotherapy in the treatment of bone metastasis in non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods** Totally 117 NSCLC patients with bone metastases(153 lesions) receiving the bone lesion radiotherapy in the Tumor Center of our hospital from 2009 to 2013 were selected and treated by zoledronic acid combined with radiotherapy(combined therapy group, $n=54$) and the single radiotherapy (single radiotherapy group, $n=63$). The bone pain relief and influence factors were analyzed. **Results** The effective rates in the single radiotherapy group and the combined radiotherapy group were 69.74% and 92.21% respectively ($\chi^2=13.75, P<0.01$); the multivariate Logistic regression analysis showed that the bone pain relief was correlated with the treatment mode, moreover the bone pain relief rate in the combined therapy group was significantly higher than that in the single therapy group ($OR=4.60, 95\%CI:1.23\sim17.20, P=0.02$). In the subgroup analysis of treatment modes, the patients with osteolytic lesions ($OR=26.59, 95\%CI:3.29\sim215.12, P=0.00$) had better effect. The combined therapy group had more superiority in the aspect of non-skeletal related events occurrence ($OR=4.40, 95\%CI:1.49\sim12.99, P=0.01$). **Conclusion** Radiotherapy combined with zoledronic acid has better curative effect compared with single radiotherapy in the NSCLC patients with bone metastasis.

[Key words] carcinoma, non-small-cell lung cancer; bone; neoplasm metastasis; zoledronic acid; radiotherapy

肺癌是最常见的肿瘤之一。据统计 2014 年肺癌的发病率居于恶性肿瘤的第 2 位,肿瘤相关致死率居于首位,肺癌患者中 80% 左右为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)^[1]。有 20%~40% 的患者发生骨转移^[2]。NSCLC 骨转移以疼痛及发生骨相关事件(skeletal-related events, SRE)为主要表现,约 80% 的患者会经历骨痛^[3]。如何缓解骨痛备受关注。放射治疗及唑来膦酸是 NCCN 指南中推荐的 NSCLC 骨转移主要的治疗方式,可缓解该类患者的骨痛并有长期控制疼痛的治疗作用^[4]。但二者联合治疗 NSCLC 骨转移的疗效的报道较少,而临床工作中,病变部位,骨转移 CT 表现、原发灶病理学类型的不同等都对患者短期止痛的疗效均有影响,本文将针对相关因素进行进一步分析,并探讨影响 NSCLC 骨转移短期镇痛疗效因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009~2013 年在本肿瘤中心接受单纯

放疗(单纯放疗组)或放疗联合唑来膦酸治疗(联合治疗组)的 NSCLC 骨转移患者共计 117 例(153 个病灶),其中男 91 例,女 26 例;年龄 31~87 岁,平均 60.00 岁。单纯放疗组 63 例(76 个病灶),联合治疗组 54 例(77 个病灶)。患者放疗前均签署知情同意书。其中性别、吸烟史及病理学类型按患者例数计算;病灶的 CT 表现,再次 SRE,放疗部位,缓解情况均按照治疗病灶数统计。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者均接受放疗,采用直线加速器 8MV-X 射线对骨病灶进行治疗,放疗剂量根据患者病情不同进行制订,分为:20 Gy/5 f, 单次剂量 4 Gy;30 Gy/10 f, 39 Gy/13 f, 45 Gy/15 f, 单次剂量 3 Gy;每日 1 次,每周治疗 5 d,休息 2 d。联合治疗组在放射治疗基础上,静脉输注唑来膦酸,唑来膦酸 4 mg 经 100 mL 0.9%氯化钠溶液或 5%葡萄糖溶液溶解后,输注 15 min 以上。

1.2.2 疗效评价标准 (1)世界卫生组织疼痛程度分级标准(VRS疼痛分级):0级为无痛;I级为疼痛可耐受,不影响睡眠,可正常工作;II级为疼痛明显,睡眠受干扰,需要一般性止痛、镇静、安眠药物;III级为疼痛剧烈,伴有植物神经功能紊乱,睡眠严重受干扰,需要麻醉性药物。(2)骨痛缓解评估:评估时间为放疗结束后4周左右^[5]。完全缓解(CR)为停用止痛药且不增加疼痛分级;部分缓解(PR)为在不增加止痛药物的条件下疼痛分级降低大于I级或降低25%的止痛药物的使用情况下不增加疼痛分级;疼痛进展(PD)为疼痛评分在原疼痛评分基线水平上增加大于或等于1级;稳定(SD)为疼痛分级及止痛药物使用情况在PD与PR之间。CR与PR的患者视为缓解,否则视为非缓解。(3)SRE定义:骨转移导致的病理性骨折、骨痛需要放疗(疼痛分级再次大于II级)、脊髓压迫、骨转移需要手术、高钙血症。

1.3 统计学处理 所有资料采用SPSS19.0统计软件进行分析,计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验;对骨痛缓解的影响因素及亚组分析,采用多因素 Logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本资料比较 117例患者中腺癌76例(64.96%),鳞癌27例(23.08%);CT下表现为成骨性转移灶54个(35.29%);溶骨性转移灶77个(50.33%);放疗部位:中轴骨104个病灶(67.97%),四肢骨27个病灶(17.65%)。两组患者基本资料比较,见表1、2。

表1 两组 NSCLC 骨转移患者基线资料比较[n(%)]

项目	单纯放疗(n=63)	联合治疗(n=54)	χ^2	P
性别			1.79	>0.05
女	11(17.46)	15(27.78)		
男	52(82.54)	39(72.22)		
吸烟史			0.10	>0.05
无	25(39.68)	23(42.59)		
有	38(60.32)	31(57.41)		
组织学类型			6.33	<0.05
腺癌	36(57.14)	40(74.07)		
鳞癌	16(25.40)	11(20.37)		
其他	11(17.46)	3(5.56)		

2.2 NSCLC 骨转移的患者短期缓解率 联合治疗组短期缓解率为92.21%(71/77),单纯放疗组为69.74%(53/76),两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 13.75, P < 0.01$),见表2。对性别、年龄、吸烟史、病理学类型及病变部位校正后,经由多因素 Logistic 回归分析,显示患者的短期骨痛缓解与治疗方式相关,且联合治疗组的骨痛缓解率显著高于单纯放疗组(OR =

4.60,95%CI:1.23~17.20, $P < 0.05$)。将年龄和累计缓解剂量为连续变量,对性别、年龄、吸烟史、病理学类型、放疗部位及影像学特点校正后,只有治疗方式显著与骨痛缓解相关,见表3。

2.3 治疗方式的亚组分析 联合治疗组中CT影像学表现为溶骨性病灶的NSCLC骨转移患者较单纯放疗组治疗效果更好(OR=26.59,95%CI:3.29~215.12, $P < 0.01$)。SRE发生率:联合治疗组较单纯放疗组下降(OR=4.40,95%CI:1.49~12.99, $P < 0.05$)。发病部位:缓解率与发病部位无明显相关性。病理学类型:腺癌与鳞癌患者经联合治疗后其疗效与单纯放疗比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。亚组分原发灶为其他组织类型的亚组、CT影像表现混合型亚组及部位为四肢骨转移亚组行放疗联合唑来膦酸治疗的人数分别为3、2、11例,均达到100%客观缓解,因此该3个亚组未纳入亚组多变量 Logistic 回归分析。见表4。

表2 两组患者 CT 表现及放疗部位等比较[n(%)]

项目	单纯放疗(n=76)	联合治疗(n=77)	χ^2	P
骨转移CT表现			11.79	<0.05
成骨性	21(27.63)	33(42.86)		
溶骨性	37(48.68)	40(51.95)		
混合型	7(9.21)	2(2.60)		
无改变	4(5.26)	0		
未行CT	7(9.21)	2(2.60)		
放疗部位			2.61	>0.05
中轴骨	47(61.84)	57(74.03)		
四肢骨	16(21.05)	11(14.29)		
其他	13(17.11)	9(11.69)		
SRE			8.48	>0.05
无	58(76.32)	68(88.31)		
其他部位骨痛	9(11.84)	5(6.49)		
病理性骨折	2(2.63)	3(3.90)		
脊髓压迫	6(7.89)	0		
同一部位骨痛	1(1.32)	1(1.30)		
缓解情况			13.75	<0.01
CR	29(38.16)	43(55.84)		
PR	24(31.58)	28(36.36)		
SD	18(23.68)	5(6.49)		
PD	5(6.58)	1(1.30)		

表3 NSCLC 骨转移骨疼痛缓解情况的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
性别(男 vs. 女)	0.21	1.18	0.03	0.86	1.24	0.12~12.57
年龄	-0.02	0.03	0.19	0.66	0.99	0.92~1.05
吸烟史(有 vs. 无)	-1.13	0.89	1.62	0.20	0.32	0.06~1.84
组织学类型(鳞癌 vs. 腺癌)	-0.88	0.70	1.57	0.21	0.42	0.11~1.64
组织学类型(其他 vs. 腺癌)	-1.20	0.85	1.98	0.16	0.30	0.06~1.60

续表 3 NSCLC 骨转移骨疼痛缓解情况的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
影像学特点(溶骨性 vs. 成骨性)	0.34	0.66	0.27	0.60	1.41	0.39~5.15
影像学特点(混合性 vs. 成骨性)	1.42	1.27	1.24	0.27	4.13	0.34~50.24
放疗部位(四肢骨 vs. 承重骨)	-0.36	0.72	0.24	0.62	0.70	0.17~2.88
放疗部位(扁骨 vs. 承重骨)	-0.12	0.83	0.02	0.88	0.89	0.18~4.49
SRE(有 vs. 无)	-0.42	0.73	0.34	0.56	0.66	0.16~2.73
累计缓解剂量	0.01	0.04	0.07	0.79	1.01	0.93~1.10
治疗方法(联合治疗 vs. 单纯放疗)	1.53	0.67	5.15	0.02	4.60	1.23~17.20

表 4 放疗方式亚组单因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
腺癌(联合放疗 vs. 单纯放疗)	1.02	0.60	2.90	0.09	2.78	0.86~9.03
鳞癌(联合放疗 vs. 单纯放疗)	2.16	1.13	3.63	0.06	8.67	0.94~79.96
成骨性(联合放疗 vs. 单纯放疗)	1.03	0.72	2.04	0.15	2.80	0.68~11.49
溶骨性(联合放疗 vs. 单纯放疗)	3.28	1.07	9.46	0.00	26.59	3.29~215.12
承重骨(联合放疗 vs. 单纯放疗)	1.03	0.59	3.08	0.08	2.81	0.89~8.91
扁骨(联合放疗 vs. 单纯放疗)	1.93	1.20	2.58	0.11	6.86	0.66~71.72
无 SRS(联合放疗 vs. 单纯放疗)	1.48	0.55	7.17	0.01	4.40	1.49~12.99
再次放疗(联合放疗 vs. 单纯放疗)	-0.59	1.52	0.15	0.70	0.56	0.03~10.93

3 讨论

骨转移在 NSCLC 患者中是常见的,骨转移的出现暗示患者即将或已经存在全身广泛转移,适当的全身性治疗及姑息性治疗是这类患者的主要治疗方式,姑息性止痛治疗不仅能减轻患者的症状,提高生活质量,还能坚定患者继续治疗的信心。2014 年 NCCN 指南中明确提出 NSCLC 骨转移骨痛的患者首选放射治疗,存在骨不稳或骨折风险时可行考虑手术,建议使用唑来膦酸等双膦酸盐治疗^[4,6]。大多数国内外的临床研究也仅仅给出了骨痛单纯的缓解率,没有结合多种影响患者临床获益的因素进行分析;本研究中 NSCLC 骨转移骨痛短期缓解率联合治疗组为 92.21%;与相关文献报道相似^[7-10];本研究对比骨痛缓解率后还纳入了多重影响因素进行综合分析,经多因素 Logistic 回归分析提示,NSCLC 转移的短期镇痛疗效可能仅与治疗方式相关。且联合治疗组更能获益。

放射治疗主要通过射线作用于肿瘤细胞产生治疗效应。(1)射线可直接杀伤细胞使肿瘤组织缩小;(2)放疗可降低肿瘤细胞的活性,减少转化生长因子(TGF- α 、TGF- β)、肿瘤坏死因子(TNF)、内皮素(ET-1)等细胞因子的分泌,以减少激活破骨细胞及维持破骨细胞活性的因素间接减轻骨痛;(3)放疗可增加胶原蛋白的合成,产生血管纤维基质,促进成骨细胞活性增加,促进新骨形成及溶骨性病变更再钙化等,进而控制骨转移灶。既往研究中单纯放疗治疗 NSCLC 骨转移的短期疼痛缓解率为 60%~70%^[7-10]。因此,如何提高放疗止痛效率值得关注。既往国内外临床观察发现唑来膦酸可以提高实体瘤骨转移患者放疗短期止痛效果。(1)唑来膦酸盐直接作用于巨噬细胞,阻止其向破骨细胞分化,并干扰破骨细胞的成熟过程,从而降低破骨细胞的活性,抑制骨吸收的作用,阻止骨的继续破坏;(2)唑来膦酸抑制甲羟戊酸途径中焦磷酸法尼酯合成酶(FPP)活性,进而影响细胞增殖及细胞骨架的维持的调节,最终破坏破骨细胞形态,使其骨吸收减弱^[11];(3)唑来膦酸盐可使肿瘤细胞阻滞于 G₀/G₁ 期,并促进肿瘤细胞的凋亡。在肺癌 A-549

细胞的体外试验中^[12],唑来膦酸表现出增殖抑制和诱导凋亡的作用,直接抑制肺癌肿瘤细胞的增殖;另外唑来膦酸还可以抗血管生成,间接抑制肿瘤生长。由此看来唑来膦酸对肺癌肿瘤细胞具有直接或间接的抑制作用。本研究中唑来膦酸与放射治疗联合治疗止痛疗效的提高可能与二者协同杀伤肿瘤细胞作用相关。

唑来膦酸是第 3 代含氮双膦酸盐,可直接抑制破骨细胞增殖及减少破骨细胞活性,促进新骨生成等,对溶骨性病灶有较好的疗效。Corey 等^[13]提出唑来膦酸可以抑制 CaP 细胞的增殖对前列腺癌成骨性病灶起到治疗作用。既往研究发现,溶骨性转移及成骨性骨转移均建立在破骨细胞活化基础上。从理论上讲,唑来膦酸也是可以成对成骨性转移进行治疗的。在本研究中 CT 影像为溶骨性骨转移的患者,联合治疗较单纯放疗效果更好。而成骨性病灶的患者联合治疗与单纯放疗的短期疼痛缓解率比较差异无统计学意义(P>0.05)。究其原因可能与以下因素有关:(1)NSCLC 骨转移有较强的肿瘤异质性;(2)本回顾性研究中成骨性转移患者样本量不足可能产生一定误差,有待于加大样本量后再做进一步统计分析。唑来膦酸可以减少 SRE 的发生,这在实体瘤骨转移的治疗中得到证实^[13-15],在乳腺癌骨转移患者的相关研究中,Atahan 等^[14]已经证实唑来膦酸联合放疗能减少患者 SRE 的发生率。本研究结果显示,联合治疗组 NSCLC 骨转移患者具有更少的 SRE 发生率,与既往放疗联合唑来膦酸可减少实体瘤 SRE 有相同的趋势。

NSCLC 骨转移的短期缓解率可能仅仅与放疗治疗方式不同相关,且联合治疗疗效更好,尤其以溶骨性病灶患者的效果更好,且能降低 SRE 的发生。腺癌及鳞癌患者联合治疗组有获益的趋势,NSCLC 成骨性转移治疗方案的优化等问题均值得下一步临床及基础试验重视。

参考文献

[1] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014[J]. CA

- Cancer J Clin, 2014, 64(1): 9-19.
- [2] Yu JL, Simmons C, Victor JC, et al. Impact of new chemotherapeutic and targeted agents on survival in stage IV non-small cell lung cancer [J]. *Oncologist*, 2011, 16(9): 1307-1315.
- [3] Decroisette C, Monnet I, Berard H, et al. Epidemiology and treatment costs of bone metastases from lung cancer; a French prospective, observational, multicenter study (GFPC 0601)[J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(3): 576-582.
- [4] Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(11): 1423-1436.
- [5] Chow E, Hoskin P, Mitera G, et al. Update of the international consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(5): 1730-1737.
- [6] Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(4): 965-976.
- [7] 蒋晓东, 宋大安, 吴瑾, 等. 大分割放疗联合唑来膦酸治疗肺癌骨转移的临床疗效观察 [J]. *临床肺科杂志*, 2007, 12(9): 913-914.
- [8] 欧阳伟伟, 周华宁, 舒胜发, 等. 放疗及唑来膦酸治疗对肺癌骨转移患者生活质量影响的初步探讨 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2010, 16(3): 183-184.
- [9] 孔建民, 屠波, 刘阿秋, 等. 放疗联合唑来膦酸治疗非小细胞肺癌骨转移的疗效分析 [J]. *内蒙古医科大学学报*, 2013, 35(1): 66-68.
- [10] 李慧智, 张彩清, 王翠兰, 等. 唑来膦酸联合局部放疗治疗肺癌骨转移 [J]. *中国现代药物应用*, 2010, 4(3): 131-132.
- [11] Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates [J]. *Cancer*, 2000, 88(12 Suppl): S2961-2978.
- [12] 孙征, 束永前. 唑来膦酸对肺癌细胞生长抑制的观察及机制的初步研究 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2006, 11(6): 457-460, 466.
- [13] Corey E, Brown LG, Quinn JE, et al. Zoledronic acid exhibits inhibitory effects on osteoblastic and osteolytic metastases of prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(1): 295-306.
- [14] Atahan L, Yildiz F, Cengiz M, et al. Zoledronic acid concurrent with either high-or reduced-dose palliative radiotherapy in the management of the breast cancer patients with bone metastases: a phase IV randomized clinical study [J]. *Support Care Cancer*, 2010, 18(6): 691-698.
- [15] Takeda N, Isu K, Hiraga H, et al. Zoledronic acid enhances the effect of radiotherapy for bone metastases from renal cell carcinomas: more than a 24-month median follow-up [J]. *J Orthop Sci*, 2012, 17(6): 770-774.

(收稿日期: 2014-11-14 修回日期: 2015-01-16)

(上接第 1628 页)

调强放疗计划设计的常规替代方式。

参考文献

- [1] 朱川, 李湘宜, 刘良忠, 等. 简化调强放疗技术在原发性肝癌治疗中的应用研究 [J]. *重庆医学*, 2014, 43(1): 92-94.
- [2] 曾昭冲. 原发性肝癌放射治疗临床实践 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 42-43.
- [3] International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy [M]. ICRU Report 62. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999: 2000-2001.
- [4] 北京协和医院. 肿瘤内科诊疗常规 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 36-37.
- [5] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会, 中华医学会肝病学分会肝癌组. 原发性肝病规范化诊治的专家共识 [J]. *肿瘤*, 2009, 29(4): 295-304.
- [6] Salhab M, Canelo R. An overview of evidence-based management of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis [J]. *J Cancer Res Ther*, 2011, 7(4): 73-80.
- [7] Biolato M, Marrone G, Racco S, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) for unresectable HCC: a new life begins? [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2010, 14(4): 356-362.
- [8] Vogl TJ, Zangos S, Balzer JO, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma: technique, indication and results [J]. *Rofo*, 2007, 179(11): 1113-1126.
- [9] Ursino S, Greco C, Cartei F, et al. Radiotherapy and hepatocellular carcinoma: update and review of the literature [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012, 16(11): 1599-1604.
- [10] 李刚, 刘良忠, 熊德明, 等. 三维适形放疗联合经导管动脉化疗介入治疗原发性肝癌临床研究 [J]. *重庆医学*, 2012, 41(3): 238-240.
- [11] 蒋国梁. 原发性肝癌治疗的新方法-三维适形放疗 [J]. *癌症进展*, 2006, 4(4): 279-283.
- [12] 王利波, 董丽华. sIMRT 与 IMRT 调强放疗技术在临床中的应用 [J]. *吉林医学*, 2009, 30(21): 2705-2706.
- [13] Chandan Guha. Hepatic Radiation Toxicity: Avoidance and Amelioration [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2011, 21(4): 256-263.
- [14] 刘丽波, 王剑锋, 程光惠, 等. 《放射性肝病诊断标准》解读 [J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2012, 36(4): 252-255.

(收稿日期: 2014-10-20 修回日期: 2015-01-15)