

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.05.032

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191114.1638.004.html>(2019-11-14)

肝内胆管结石伴胆管癌的研究进展*

刘袁君,吴涯昆,王春华,杨静 综述,戴毅[△] 审校

(四川省遂宁市中心医院肝胆外科 629000)

[摘要] 肝内胆管结石伴长期反复发作性胆管炎常常引起肝内胆管癌(ICC)的发生。ICC 发病隐匿,其高危因素是多方面的,常被肝内胆管结石伴胆管炎所引起的临床症状掩盖而被忽视,错过了最佳的根治机会。因此,在肝内胆管结石伴胆管炎的临床诊治中,应结合患者的病史、体征、临床检验和影像学检查,注意判断是否同时伴发 ICC。对诊断考虑肝内胆管结石伴胆管癌(HICC)的患者应积极采取以手术为主的综合治疗方案,术后密切随访,早期发现、早期诊断、早期治疗,延长患者的生存期,并提高患者的生活质量。

[关键词] 肝内胆管结石;肝内胆管癌;研究进展**[中图分类号]** R604**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)05-0833-04

Progress in research of hepatolithiasis associated intrahepatic cholangiocarcinoma*

LIU Yuanjun, DAI Yi[△], WU Yakun, WANG Chunhua, YANG Jing

(Department of Hepatobiliary Surgery, Suining Municipal Central Hospital,

Suining, Sichuan 629000, China)

[Abstract] Hepatolithiasis with long-term recurrent cholangitis often causes intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC). ICC is insidious, and its high risk factors are multi-faceted, often overlooked because of the clinical symptoms caused by hepatolithiasis with cholangitis, and missed the best chance of cure. Therefore, in the clinical diagnosis and treatment of hepatolithiasis with cholangitis, we should combine the patient's medical history, physical signs, with clinical examination and imaging examination, pay attention to determine whether or not accompanied by ICC. For the patient diagnosed as hepatolithiasis associated cholangiocarcinoma (HICC), a comprehensive surgical-based treatment plan should be actively followed. The patient should be closely followed up after operation, and get early detection, early diagnosis and early treatment for prolonging the survival period and improving the quality of life.

[Key words] hepatolithiasis; intrahepatic cholangiocarcinoma; research progress

肝内胆管结石是指肝左、右胆管汇合部以上存在结石,常常引起反复发作性胆管炎、胆汁性肝硬化、肝脏萎缩增生综合征、胆管狭窄、胆管癌等^[1];肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)是发生于二级及以上的肝内胆管上皮细胞的原发性恶性肿瘤^[2]。肝内胆管结石伴胆管癌(hepatolithiasis associated with intrahepatic cholangiocarcinoma, HICC)最早是由 SANES 和 MACCALLUM 在 1942 年报道的^[3]。HICC 早期诊断困难,大多数患者有胆道手术史以及长期反复发作性胆管炎的临床症状,在临床诊治中容易被忽视而发生漏诊,早期难以得到及时的诊

治,总体疗效不令人满意,预后差。

1 流行病学及高危因素

肝内胆管结石在我国属于常见病和多发病,发病年龄段主要为 30~70 岁,其作为 ICC 的一个重要致病因素已经成为共识^[4-5]。其中 HICC 发生率为 2%~10%,占肝脏原发性恶性肿瘤的 10%~15%,仅次于原发性肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[6-8]。LIU 等^[9]通过对性别、年龄、入院时间等因素匹配分析发现,吸烟史、癌症家族史及胆道结石病史 10 年以上是肝内胆管结石进展为 ICC 的独立危险因素,其中 10 年以上的胆道结石病史是最重要的

* 基金项目:四川省卫生和计划生育委员会课题基金项目(17ZD020)。 作者简介:刘袁君(1984—),副主任医师,在读博士,主要从事肝胆胰脾疾病的研究。 [△] 通信作者, E-mail: chinadaiyi@aliyun.com。

危险因素。也有相关研究表明,结石未治疗或未取尽、胆肠吻合手术史等是 HICC 的潜在危险因素;早期取尽结石为保护因素,且完全取尽结石可以明显降低伴糖类抗原 19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)明显升高患者发生 ICC 的概率,这就提示了临床医师在临床工作中应该特别重视肝内胆管结石的治疗^[10-11]。合并乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)或丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染、血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)、清蛋白(albumin,ALB)水平和结石位置等也是 HICC 的危险因素^[12]。1942 年 SANES 和 MACCALLUM^[3]报道了 2 例诊断为 HICC 病例的尸体解剖,镜下发现肿瘤主要发生于结石邻近的胆管壁,扩张的远端胆管伴有炎症,在胆管炎症最明显处可以发现不同程度的乳头状及腺瘤样增生,伴有中度异型性分化细胞,从而可以推断肝内胆管结石和肝内胆道慢性炎症与 ICC 形成有一定关系。在临床工作中,通过胆道镜也可以发现肝内胆管结石对胆管黏膜所造成的损伤相关增生性随病理改变程度加重而升高,是导致胆道狭窄和 ICC 的重要因素。肝内胆管黏膜上皮长期反复受到结石刺激后容易形成溃疡,同时不断修复,进而出现各种不典型增生导致癌变。有报道表明,90%的肝内胆管结石患者存在胆道细菌感染,由于胆管上皮细胞长期暴露在有毒性的疏水性胆汁中,胆汁中的甘氨酸胆酸和脱氧胆酸能够选择性诱导胆管上皮细胞凋亡,而部分存活的抗凋亡细胞,其发生恶性转化的风险增高。因此,肝内胆管结石引起胆道感染、炎症、胆管上皮增生性改变与 ICC 的发生有一定关系^[13-14]。同时基础研究表明,annexin A2/EMT 通路、HMGB1/NF- κ B 通路可能参与了 HICC 的发生与发展,annexinA2、E-cadherin、vimentin、HMGB1 的表达与肿瘤的恶性程度、患者的预后密切相关^[15-16]。

2 诊 断

HICC 发病隐匿,其高危因素是多方面的,常被肝内胆管结石、胆道术后吻合口狭窄或结石、胆源性肝脓肿所引起的临床症状所掩盖而被忽视。反复发热、腹痛、黄疸和肝区叩击痛是其常见的临床表现^[17],目前尚无特异度和灵敏度均高的实验室检查或影像学检查等用于早期筛查 HICC,有些病例是在术中对可疑病灶行冰冻病理检查后才明确诊断。临床工作中如果缺乏警惕性,只满足于对肝内胆管结石的诊断,就容易出现漏诊而丧失根治的机会。因此,对于诊断为肝内胆管结石的患者,均应考虑是否存在 ICC,并结合相关实验室检查、影像学检查等进一步明确诊治。

2.1 实验室检查

CEA 和 CA19-9 在肝内胆管结石伴胆管炎、梗阻性黄疸以及消化系统其他相关的恶性肿瘤中常有升高,缺乏相应的特异度和敏感度,但这 2 项指标在目前仍然是判断是否发生 ICC 的最为常用的标志物。对于 CEA 和 CA19-9 显著升高的肝内胆管结石患者,临床医师应该认真分析影像学检查资料,在术中进行细致探查,对可疑病灶切除后常规行快速冰冻病理学检查。CA19-9 在异常胆管组诊断率方面优于 CEA 和糖类抗原 242(carbohydrate antigen,CA242),故联合检测可以提高诊断的特异性。高水平肿瘤标志物与 HICC 进展期相关,3 项肿瘤标志物中 2 项或 3 项高于正常值的患者其生存期一般较短^[18]。有报道称,不能接受根治性切除的患者血清 CA19-9 整体水平高于能够接受手术切除的患者,术前 CA19-9 水平较高者术后无复发生存和总体生存率均低于术前 CA19-9 水平较低者^[19]。

2.2 影像学检查

超声(ultrasonography,US)具有无创性、易行性和可反复性等特点,在 HICC 病例中可发现沿肝内胆管分布的不均质回声的肿块,胆管壁增厚,扩张的胆管腔内可显示黏液状物回声。超声造影(contrast-enhanced ultrasound,CEUS)提高了对 ICC 诊断的灵敏度。但 US 用于诊断 HICC 容易受到超声医师的主观因素影响,存在一定局限性。在复杂肝内胆管结石病例中,实际存在的肿瘤征象可被肝内胆管结石高回声图像和大片伴随的声影所干扰,不利于对病情进行准确评估。腹部电子计算机体层摄影(computed tomography,CT)应用于临床可显示肝内低密度肿块,一般位于结石嵌顿附近,边界常不清楚,其肝内胆管分支有不同程度扩张;增强后病灶边缘呈不均匀强化。肝内胆管结石伴肝脓肿时也可以有类似的影像学表现,行穿刺引流或病理活检能进一步明确诊断。磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)对判断是否存在 HICC 有一定参考价值,磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography,MRCP)可以直观地显示肝内外胆管树影像,同时还能显示 ICC 病灶的具体部位和累及范围,对肝内胆管结石可显示出结石的数量、大小、分布以及是否伴有胆道狭窄或胆管结构变异等重要信息。随着科技日新月异,胆道镜技术越来越成熟,如果在术中或术后应用胆道镜发现胆管内壁有新生物,取活检进行病理学检查,可以为进一步明确是否存在胆道肿瘤提供重要证据^[20]。

3 治疗与随访

对于诊断为 HICC 的患者,手术根治性切除病灶

是目前具有治愈可能性的唯一手段,但是大多数病例的可切除性和可治愈性仍然很低,术后复发率高、预后差^[21-22]。ICC 具有高侵袭性,肿瘤容易发生淋巴结转移和血管侵犯,导致患者术后长期存活率低。对于可切除的 HICC 病例进行局部淋巴结清扫,有助于对肿瘤进行分期和患者长期存活^[23]。对于已经成功实施手术的患者,应进一步明确肿瘤病理类型及分化程度,对指导后期的综合治疗有所帮助。手术根治性切除病灶为 HICC 患者综合序贯治疗提供了更多的机会,具体手术切除范围取决于肿瘤的部位、大小、对血管及周围胆管侵犯程度、是否累及邻近脏器、肝周淋巴结转移的情况等,同时还要考虑肝内胆管结石的具体分布情况及胆道走行情况。对于存在肝硬化和肝萎缩的患者,应充分进行术前肝功能评估及残肝体积测算。HICC 的具体手术方式主要包括以去除病灶为主的肝叶切除或肝段切除;对于肝门部胆管已经受到侵犯的患者,需要联合行肝门部胆管、肝外胆管及胆囊切除;对于十二指肠或胰头部受到侵犯,但没有远处广泛转移的患者,可以考虑行肝胰十二指肠切除术(hepatopancreatoduodenectomy, HPD)。当遇到怀疑有肝内胆管残余结石未取尽的患者,可以术中常规留置 T 管,术 2 个月后再行经皮窦道胆道电子镜联合体内冲击波碎石治疗^[24],以疏通胆道,减少胆道感染加重的机会,同时还可以随访了解是否存在肿瘤复发,以便及时处理。目前在有条件的医院,也可以使用 Spyglass 直视系统治疗肝胆管结石,并进行随访判断是否合并肿瘤的情况。Spyglass 直视系统便于探测恶性病变, Spybite 目标活检在确诊恶性病变上更具优势,二者结合可作为诊断不明原因胆道狭窄有效、可行的方法,但所得阴性结果不能完全排除恶性病变^[25-27]。由于 ICC 容易早期出现肝外转移,选择手术时可先采用腹腔镜检查,根据实际情况决定具体手术方式,同时还可以在腹腔镜下直接对可疑病灶进行病理活检明确诊断。对于肝移植是否适用于 HICC 患者,目前尚存较多争议,需要进一步探索论证^[28-29]。

有报道^[30]称, HICC 患者术后 5 年存活率仅为 3.0%~18.4%。在无法实现根治性手术的病例,解除胆道梗阻、控制胆道感染、改善患者的生存质量是临床工作的主要内容。姑息性治疗和综合性治疗在一定程度上可以为患者提供生存益处,特别是对于无法切除的晚期肿瘤患者。也有文献^[31]指出,手术方式为单纯活组织检查、结石病程大于或等于 60 个月、肝硬化、肿瘤分化程度为低分化、血管侵犯、肝外侵犯转移、ALB<35 g/L 是影响 HICC 患者预后的独立危险因素。故对于通过术前全面仔细分析后无法采取根

治性手术的患者,应结合患者的一般状况,权衡利弊,尽量避免手术较大创伤,可选择 PTCD 等微创技术缓解病情,加强营养支持、提高免疫力等综合治疗,延长患者生存期,提高生活质量。同时有报道^[32]显示术后接受化疗者总体生存期可以明显延长。对于 HICC 已发展到晚期、失去了根治性手术机会的患者,目前暂无规范、有效的诊治方案,放、化疗以及生物免疫增强治疗等仍属于需要积极探索的领域^[33]。射频消融对于无法施行手术切除的患者,也许是一个较好的治疗选择^[34]。

也有研究^[35-37]显示,肝内胆管结石患者行肝叶肝段切除术后在预防 ICC 方面意义不大,故即使在肝胆管结石手术后也应该进行密切随访,早期发现、早期诊断、早期治疗,延长患者的生存期并提高患者的生活质量。

参考文献

- [1] MORI T, SUGIYAMA M, ATOMI Y. Gallstone disease: management of intrahepatic stones[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2006, 20(6): 1117-1137.
- [2] HAGA H, PATEL T. Molecular diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2015, 22(2): 114-123.
- [3] SANES S, MACCALLUM J D. Primary carcinoma of the liver: cholangioma in hepatolithiasis[J]. *Am J Pathol*, 1942, 18(4): 675-687.
- [4] KUROKI T, TAJIMA Y, KANEMATSU T. Hepatolithiasis and intrahepatic cholangiocarcinoma: carcinogenesis based on molecular mechanisms [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2005, 12(6): 463-466.
- [5] CHEN M F. Peripheral cholangiocarcinoma (cholangiocellular carcinoma): clinical features, diagnosis and treatment[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 1999, 14(12): 1144-1149.
- [6] HATZARAS I, SCHMIDT C, MUSCARELLA P, et al. Elevated CA 19-9 portends poor prognosis in patients undergoing resection of biliary malignancies[J]. *HPB (Oxford)*, 2010, 12(2): 134-138.
- [7] TABRIZIAN P, JIBARA G, SHRAGER B, et al. Hepatic resection for primary hepatolithiasis: a single-center western experience [J]. *J Am Coll Surg*, 2012, 215(5): 622-626.

- [8] ALJIFFRY M, ABDULELAH A, WALSH M, et al. Evidence-based approach to cholangiocarcinoma: a systematic review of the current literature [J]. *J Am Coll Surg*, 2009, 208(1): 134-147.
- [9] LIU Z Y, ZHOU Y M, SHI L H, et al. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with hepatolithiasis: a case-control study [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2011, 10(6): 626-631.
- [10] 胡刚, 湛汇, 胡如进. 肝内胆管结石合并肝内胆管癌发病危险因素及预测指标分析[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2015, 24(6): 742-744.
- [11] JO J H, CHUNG M J, PARK J Y, et al. High serum CA19-9 levels are associated with an increased risk of cholangiocarcinoma in patients with intrahepatic duct stones: a case-control study [J]. *Surg Endosc*, 2013, 27(11): 4210-4216.
- [12] SUZUKI Y, MORI T, ABE N, SUGIYAMA M, et al. Predictive factors for cholangiocarcinoma associated with hepatolithiasis determined on the basis of Japanese multicenter study [J]. *Hepatol Res*, 2012, 42(2): 166-170.
- [13] 魏妙艳, 吕立升, 汤朝晖, 等. 肝内胆管结石合并肝内胆管癌的研究进展[J/CD]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2016, 5(4): 201-205.
- [14] VETRONE G, ERCOLANI G, GRAZI G L, et al. Surgical therapy for hepatolithiasis: a western experience [J]. *J Am Coll Surg*, 2006, 202(2): 306-312.
- [15] 柳志, 陈勇治, 舒健, 等. 膜联蛋白 A2、上皮细胞钙黏蛋白及波形蛋白在肝内胆管结石相关肝内胆管癌中的表达及意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(2): 190-198.
- [16] 柏杨, 余锋, 赵海滨, 等. HMGB1 和 NF- κ B 在肝内胆管结石相关胆管癌中的表达及意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(7): 983-989.
- [17] 刘袁君, 孔宪炳. 肝内胆管结石伴胆管癌患者的临床特征及预后影响因素[J]. *肿瘤研究与临床*, 2017, 29(1): 23-26, 31.
- [18] 刘昌军, 彭德珍, 杨尽晖, 等. 肿瘤标志物在肝胆管结石合并胆管癌诊断与预后评估中的价值[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2013, 19(9): 665-668.
- [19] TAMANDL D, HERBERGER B, GRUENBERGER B, et al. Influence of hepatic resection margin on recurrence and survival in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(10): 2787-2794.
- [20] 张永杰, 刘健. 肝胆管结石合并肝内胆管癌的诊治[J]. *中国实用外科杂志*, 2016, 36(3): 299-302.
- [21] ZHANG H, YANG T, WU M, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: epidemiology, risk factors, diagnosis and surgical management [J]. *Cancer Lett*, 2016, 379(2): 198-205.
- [22] CHARBEL H, AL-KAWAS F H. Cholangiocarcinoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, and diagnosis [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2011, 13(2): 182-187.
- [23] XIAO J, ZHU J, LIU Z, et al. Role of surgical treatment for hepatolithiasis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma: A retrospective study in a single institution [J]. *J Cancer Res Ther*, 2017, 13(5): 756-760.
- [24] 刘袁君, 朱宇, 王春华, 等. 电子胆道镜联合体内冲击波碎石治疗肝胆管残留结石的体会[J]. *中国微创外科杂志*, 2017, 17(9): 856-858.
- [25] HARIMA H, HAMABE K, HISANO F, et al. Treatment using the spyglass digital system in a patient with hepatolithiasis after a whipple procedure [J]. *Clin Endosc*, 2018, 51(6): 596-599.
- [26] 熊丹丹, 朱亮, 曾春艳, 等. Spyglass 直视系统及 Spybite 目标活检对不明原因胆道狭窄良恶性鉴别的 Meta 分析[J]. *中华消化内镜杂志*, 2018, 35(8): 583-589.
- [27] 张航, 肖乐, 邹洪, 等. SpyGlass 直视化系统在胆管疾病诊断和治疗中的应用[J]. *中国内镜杂志*, 2019, 25(2): 1-5.
- [28] WOLFE R A, ROYS E C, MERION R M. Trends in organ donation and transplantation in the United States, 1999-2008 [J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(4/2): 961-972.
- [29] FENG L B, XIA D, YAN L N. Liver transplantation for hepatolithiasis: is terminal hepatolithiasis suitable for liver transplantation? [J]. *Clin Transplant*, 2016, 30(6): 651-658.
- [30] CHOI S B, KIM K S, CHOI J Y, et al. The prognosis and survival outcome of intrahepatic cholangiocarcinoma following surgical resection: association of lymph node metastasis and lymph node dissection with (下转第 841 页)

- of interleukin-10 and in vitro models for further analysis[J]. *Inflamm Res*, 2018, 67(4): 285-300.
- [29] BLIDDAL H, R LEEDS A, CHRISTENSEN R. Osteoarthritis, obesity and weight loss: evidence, hypotheses and horizons-a scoping review[J]. *Obes Rev*, 2014, 15(7): 578-586.
- [30] JUNG S H, PARK H S, KIM K S, et al. Effect of weight loss on some serum cytokines in human obesity: increase in IL-10 after weight loss [J]. *J Nutritional Biochemistry*, 2008, 19(6): 371-375.
- [31] SANDEEP S, MAXIMILIAN W, GUNDULA S T, et al. IL-10 could play a role in the interrelation between diabetes mellitus and osteoarthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 768.
- [32] 李涛, 宋奇志, 斐建祥, 等. 体外冲击波治疗早中期膝关节骨关节炎的近期疗效观察[J]. *重庆医学*, 2017, 46(3): 338-340.
- [33] IANNONE F, MORETTI B, NOTARNICOLA A, et al. Extracorporeal shock waves increase interleukin-10 expression by human osteoarthritic and healthy osteoblasts in vitro[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2009, 27(5): 794-799.
- [34] MORETTI B, IANNONE F, NOTARNICOLA A, et al. Extracorporeal shock waves down-regulate the expression of interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha in osteoarthritic chondrocytes[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2008, 9(1): 16-20.
- [35] MOUSSA M, LAJEUNESSE D, HILAL G, et al. Platelet rich plasma (PRP) induces chondroprotection via increasing autophagy, anti-inflammatory markers, and decreasing apoptosis in human osteoarthritic cartilage[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 352(1): 146-156.
- [36] BROEREN M G A, MARIEKE DE V, MIRANDA B, BENNINK, et al. Suppression of the inflammatory response by disease-inducible interleukin-10 gene therapy in a three-dimensional micromass model of the human synovial membrane[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18: 186.
- [37] ERIC F, NIAMH F, AIDEEN E, et al. vIL-10-overexpressing human MSCs modulate native and activated T lymphocytes following induction of collagenase-induced osteoarthritis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7(1): 74.
- (收稿日期: 2019-06-07 修回日期: 2019-10-24)
-
- (上接第 836 页)
- survival[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(11): 3048-3056.
- [31] 崔劲驰, 唐腾骞, 甘浪, 等. 肝胆管结石相关性肝内胆管癌的外科治疗及预后分析[J]. *中华消化外科杂志*, 2019, 18(2): 152-159.
- [32] SUR M D, IN H, SHARPE S M, et al. Defining the benefit of adjuvant therapy following resection for intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(7): 2209-2217.
- [33] BRIDGEWATER J, GALLE P R, KHAN S A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Hepatol*, 2014, 60(6): 1268-1289.
- [34] ZHU Q D, ZHOU M T, ZHOU Q Q, et al. Diagnosis and surgical treatment of intrahepatic hepatolithiasis combined with cholangiocarcinoma [J]. *World J Surg*, 2014, 38(8): 2097-2104.
- [35] LEE J Y, KIM J S, MOON J M, et al. Incidence of cholangiocarcinoma with or without previous resection of liver for hepatolithiasis [J]. *Gut Liver*, 2013, 7(4): 475-479.
- [36] KIM H J, KIM J S, SUH S J, et al. Cholangiocarcinoma risk as long-term outcome after hepatic resection in the hepatolithiasis patients [J]. *World J Surg*, 2015, 39(6): 1537-1542.
- [37] KIM H J, KANG T U, SWAN H, et al. Incidence and prognosis of subsequent cholangiocarcinoma in patients with hepatic resection for bile duct stones [J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(12): 3465-3473.
- (收稿日期: 2019-06-22 修回日期: 2019-09-12)