

论 著

增强CT影像组学对肾透明细胞癌恶性程度的鉴别*

梅超¹ 朱庆强² 叶靖^{2,*}
李璐璐³ 莫小小¹1.大连医科大学(辽宁大连116044)
2.江苏省苏北人民医院医学影像科
(江苏扬州225001)
3.扬州大学(江苏扬州225001)

【摘要】目的 探索基于CT增强图像影像组学鉴别肾透明细胞癌恶性程度的价值。**方法** 回顾性分析192例经病理证实为肾透明细胞癌(CCRCC)增强CT图像资料,其中低级别组(I-II级, n=111)、高级别组(III-IV级, n=81)。对于增强CT皮质髓质期(CMP)、肾实质期(NP)、排泄期(EP)及三期联合的图像进行影像组学特征提取,运用最小绝对收缩率和选择算符(LASSO)进行降维,选取有价值的组学特征,采用五折交叉验证将样本量分为训练组及测试组,训练组采用支持向量(support vector machine, SVM)及逻辑回归(logistic regression, LR)两类分类器创建CMP、NP、EP及三期联合的影像组学模型,运用受试者工作特征曲线下面积(AUC)、准确度、灵敏度、特异度、精确度最终评估影像组学模型对于肾透明细胞癌恶性程度的诊断效能,并用测试组进一步验证。**结果** 基于CMP、NP、EP及三期联合图像所建立的影像组学模型与CCRCC恶性程度显著相关,且CMP影像组学模型对于CCRCC恶性程度诊断效能最高(R=0.831, 0.801)。SVM分类器模型测试组CMP、NP、EP及三期联合诊断效能ROC曲线下面积(AUC)值分别为0.819、0.785、0.808、0.812; LR分类器模型测试组CMP、NP、EP及三期联合AUC值分别为0.860、0.789、0.808、0.799;在SVM与LR分类器中, CMP与EP、CMP与NP影像组学模型AUC值之间具有显著差异(P<0.05), NR与EP模型之间无差异(P>0.05)。两类分类器均有较好的诊断性能,且SVM分类器建立的影像组学模型性能较LR分类器更稳定、全面。**结论** 基于增强CT影像组学特征所建立的影像组学模型对于肾透明细胞癌恶性程度鉴别具有临床指导性作用,且SVM分类器建立的影像组学模型性能更加稳定、全面。

【关键词】影像组学; 肾肿瘤; 透明细胞癌; 增强CT;

【中图分类号】R445.3

【文献标识码】A

【基金项目】江苏省卫计委“六个一工程”拔尖人才资金资助项目(LGY20190320)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.04.035

Differential Diagnosis of Malignancy in Renal Clear Cell Carcinoma using Enhanced CT Imaging Omics*

MEI Chao¹, ZHU Qing-qiang², YE Jing^{2,*}, LI Lu-lu³, MO Xiao-xiao¹.

1.Dalian Medical University,Dalian 116044, Liaoning Province, China

2.Department of Radiology, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

3.Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the value of imaging radiomics based on CT enhanced images in differentiating the malignancy degree of renal clear cell carcinoma. **Methods** The enhanced CT images of 192 patients of renal clear cell carcinoma (CCRCC) confirmed by pathology were analyzed retrospectively, including the poorly differentiated group(grade I - II, n=111) and the highly differentiated group (grade III-IV, n=81). The radiomics features were extracted from the enhanced CT images of cortical medullary phase (CMP), renal parenchymal phase (NP), excretory phase (EP) and the combination of the three phases, the dimensionality was reduced by the least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression method, and the value radiomics features were divided into the training group and the test group by 50% cross-validation. The training group was established by using support vector machine (SVM) and logistic regression (LR) classifiers. CMP、NP、EP and three-phase combined imaging models were used to evaluate the diagnostic efficacy of the imaging model for the malignancy degree of CCRCC by using the area under the subject operating characteristic curve (AUC), accuracy, sensitivity, specificity and accuracy, and further verified by the test group. **Results** The imaging model based on CMP、NP、EP and three-phase combined images was significantly correlated with the malignancy degree of CCRCC and the CMP imaging mode had the highest diagnostic efficiency for the malignancy degree of CCRCC (R=0.831, 0.801). The area under ROC curve (AUC) values of CMP, NP, EP and three-phase combined diagnostic efficacy of SVM classifier model test group were 0.819、0.785、0.808、0.812 respectively. The CMP、NP、EP and three-phase combined AUC values of LR classifier model test group were 0.860、0.789、0.808、0.799 respectively. In SVM and LR classifiers, there were significant differences in AUC values between CMP and EP、CMP and NP image radiomics models (P<0.05), and no differences between NR and EP models (P>0.05). Both kinds of classifiers have better predictive performance, and the performance of the model established by SVM classifier is more stable and comprehensive. **Conclusion** The imaging model based on enhanced CT imaging features has a clinical guiding role in distinguishing the malignant degree of renal clear cell carcinoma, and the performance of the imaging model established by SVM classifier is more stable and comprehensive

Keywords: Radiomics; Renal Tumor; Clear Cell Carcinoma; Enhanced Computed Tomography;

肾癌(RCC)作为十大癌症之一,其发病率逐步上升。肾癌有多种不同亚型,针对不同亚型,所采取的治疗方法不同。相较于肾癌的其他亚型,肾透明细胞癌(clear-cell renal carcinoma, CCRCC)预后较差,不同病理级别的CCRCC有不同的生物学表现和预后。对于病理级别高,即恶性程度较高的CCRCC患者,肾切除为首选。对于病理级别低的CCRCC患者可积极随访监测和射频消融术等治疗方法^[1],因此确定CCRCC恶性程度的高低对于临床制定相应的治疗方案具有重要意义^[2]。计算机断层扫描(CT)作为RCC检测、特征描述和分期的首选检查,分期准确率高达91%^[3]。增强CT作为早期发现及诊断CCRCC的常用影像学手段,但在诊断肿瘤级别高低时具有一定的局限性。肾穿刺活检为鉴别RCC亚型的金标准^[4],其为侵入性的检查,同时存在一定的失败率。影像组学作为一种非侵入性的研究方法,可以高通量定量提取成像特征,挖掘出影像图像中隐藏肉眼无法揭示的疾病特征,创建影像组学模型,对组学模型的诊断效能和临床应用价值进行评估^[5-6]。近年来,影像组学在乳腺癌^[7]、脑肿瘤^[8]及结直肠肿瘤^[9]等方面的应用表明,影像组学可以为肿瘤分级、分期和预后提供有用的信息。同时在肾脏肿瘤定性及术后复发等方面取得突破性进展^[10-11],吴文杰^[12]等基于腹部CT平扫及三期增强图像建立CCRCC预测模型,表明影像组学模型对于鉴别CCRCC高分化和低分化较大阈值范围内具有较好的临床应用价值。基于此,我们从CT增强影像中提取影像特征,运用不同分类器构建影像组学模型,探究是否可以鉴别肾透明细胞癌的恶性程度。

1 资料与方法

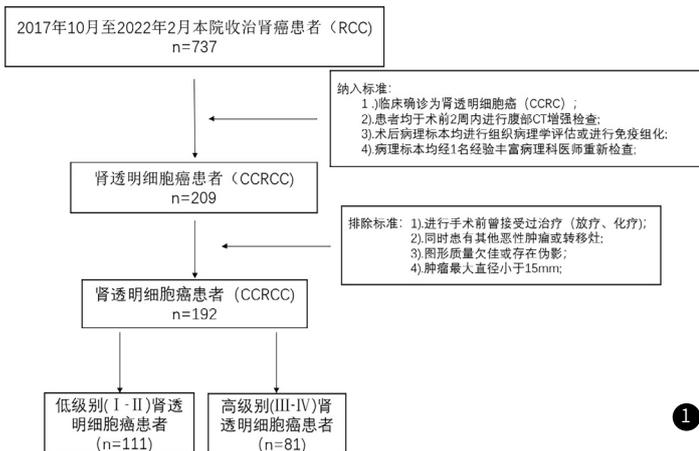
1.1 一般资料 经我院机构审查委员会批准,本研究回顾性纳入从2017年10月至2022年2月本院收治的209例肾透明细胞癌患者作为研究对象。

纳入标准:所有患者均为临床确诊为肾透明细胞癌(CCRCC);患者均于术前2周内进行腹部CT增强检查;术后病理标本均进行组织病理学评估或免疫组化;病理标本均经1名经验丰富病理科医师重新检查。排除标准:术前曾接受过其他治疗(放疗、化疗);同

【第一作者】梅超,女,在读硕士研究生,主要研究方向:泌尿系统方向。E-mail: mc971922@163.com

【通讯作者】叶靖,男,主任医师,主要研究方向:泌尿系统方向。E-mail: 18051061289@163.com

时患有其他恶性肿瘤或转移灶；图形质量欠佳或存在伪影。肿瘤最大直径小于15mm，防止肿瘤体积太小以致ROI勾画误差，导致计算误差。最终纳入192名患者(图1)。患者基本临床资料采集，包括患者性别、年龄、肿瘤最大直径、是否囊变、坏死及是否有血尿、腹部包块，腹痛等临床症状。



1.2 仪器与方法 采用64排螺旋CT(美国LightSpeed VCT CT99, GE)及宝石能谱CT(美国 Discovery CT 750HD, GE) 扫描仪。所有CT增强三期图像均用纵隔窗显示。相关扫描参数:层厚:5mm,准直:64×0.625,管电压:100-120KV,螺距:0.8<P<1.0,窗宽:250-450HU,窗位:30-50HU。肾脏增强CT三期各期的延迟时间大约为:皮质髓质期25-30s,实质期90-110s,排泄期3-5min。

1.3 图像的采集与切割 患者肾脏增强CT三期图像均以DICOM格式导入“上海联影智能医疗科技有限公司”研发的uAI平台,在uAI平台内对患者图像进行逐层感兴趣区(ROI)勾画(图3),获得感兴趣体积(VOI)。分别由具有5年腹部影像诊断经验的主治医师及10年腹部影像诊断经验的主治医师对病灶感兴趣区(ROI)进行逐层勾画及复核。ROI不囊括正常肾脏组织及肾周脂肪。坏死、囊变,出血和钙化等与CCRCC的分化高低存在相关性,可反映CCRCC生物学特性,因此在勾画时未予剔除。

1.4 影像组学特征的建模与结果 在uAI平台内对患者图像感兴趣的体积(VOI)进行特征提取。192例患者,通过五折交叉的方法分为训练组154例(高级别n=62,低级别n=92)和测试组38例(高级别n=15,低级别n=23),共提取影像组学特征2264个,应用滤波器,使用LASSO选取有价值的影像特征,建立CMP、NP、EP及三期联合的影像组学模型并最终通过ROC曲线下面积(AUC)评价影像组学模型对于肾透明细胞癌恶性程度的诊断效能。构建训

练组的影像学模型主要包括构建训练组的影像学模型主要包括6类特征参数:直方图特征、形态特征、灰度级运行长度矩阵(gray level run length matrix features, GLRLM)、灰度级大小区域矩阵特征(gray level size zone matrix, GLSZM)、灰度依赖矩阵(gray level dependence matrix, GLDM)、灰度共生矩阵参数(grey level co-occurrence matrix, GLCM)。(图2)

1.5 统计学处理 采用SPSS 26.0 软件进行统计学分析。采取组内相关性采用组内相关系数(ICC)评价两名观测者对于病灶VOI勾画一致性进行。ICC≤0.20,一致性差;0.21~0.40,一致性一般;0.41~0.60,一致性中等;0.61~0.80,一致性良好;0.81~1.00,一致性极好。计量资料以率表示;计量资料采用独立样本t检验或Mann-Whitney U检验,采用 Medcalc软件中的DeLong 检验比较不同分期及分类器之间诊断效能的差异。以P值<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料结果 本研究中最终纳入共计192例患者纳入研究,其中男性136例(70.8%),女性56例(29.2%),平均年龄(60.93±10.623)岁。根据组织病理学结果,将患者分为低级别组(n=111例)和高级别组(n=81例)。根据单因素分析,发现年龄与最大直径均与肿瘤的分化高低具有显著的统计学关系(P<0.05)(表1)。

2.2 CT增强CMP、NP、EP三期及三期联合影像组学特征结果 在两种分类器所建立的CMP、NP、EP三期预测模型中, SVM分类器模型训练组三期诊断准确性为0.995、0.861、0.893;测试组对三期支持向量模型进行验证,诊断准确性为0.735、0.717、0.732; LR分类器模型训练组CMP、NP、EP三期诊断准确性分别为0.941、0.807、0.859;测试组三期诊断准确性分别为0.792、0.721、0.689。

三期联合模型的诊断性能分别为SVM分类器模型训练组诊断准确度为0.802;测试组诊断准确度为0.720。LR分类器模型训练组诊断准确性为0.761,测试组诊断准确度为0.728(表2)。CMP、NP、EP三期预测模型准诊断性能均高于三期联合模型,且在三个单期预测模型中,两类分类器测试组CMP组模型均略高于NP及EP组,对于CCRCC良恶性诊断效能最高(R=0.831, 0.801)。两名观测者对于病灶VOI勾画组内相关系数为0.776~0.883,表明一致性较好。

2.3 支持向量(SVM)、逻辑回归(LR)两种分类器对于CMP、NP、EP三期及三期联合影像模型诊断性能 SVM、LR两类分类器在CMP、NP、EP三期及三期联合影像模型诊断性能:皮质髓质期AUC值为0.990,肾实质期AUC值为0.686,排泄期AUC值为0.684,三期联合AUC值为0.858;LR分类器:皮质髓质期AUC值为0.973,肾实质期AUC值为0.652,排泄期AUC值为0.662;三期联合AUC值为0.829。(见表3)。支SVM在三个单期及三期联合的影像组学模型中表现出更高的准确性。根据DeLong检验,在SVM与LR分类器, CMP与EP、CMP与NP影像组学模型AUC值之间具有显著差异(P<0.001)。且均在是CPM有最高预测效能。

表1 CCRCC 患者一般临床特征的单因素分析

组别	低级别(n=111)	高级别(n=81)	检验值(z值)	P值
性别	男/女 = 75/36	男/女 = 61/20	-	-
年龄	57.50(52.00, 66.00)	66 (56.50, 71.50)	-3.020	0.003
囊变	76(68.4)	45(55.5)	-	-
坏死	23(20.7)	48(59.2)	-	-
血尿	8(7.2)	12(22.2)	-	-
腹部包块	23 (20.7)	34(41.9)	-	-
腹痛	18(16.2)	23(28.3)	-	-
最大直径(max)	40.30(31.43, 55.77)	54.65(40.85, 70.80)	-3.869	<0.001

表2 2种分类器的最佳性能比较

分类器/三期	训练组(n=154)					测试组(n=38)				
	AUC	精确度	灵敏度	特异度	准确度	AUC	精确度	灵敏度	特异度	准确度
皮质髓质期										
SVM	95.5	99.7	100	99.8	99.5	81.9	65.8	67.1	77.5	73.5
LF	98.4	90.0	94.7	93.7	94.1	86.0	72.2	76.1	81.1	79.2
肾实质期										
SVM	92.2	87.7	76.3	92.7	86.1	78.5	66.9	57.2	80.6	71.1
LF	88.4	77.0	74.7	84.7	80.7	78.9	66.2	63.5	78.0	72.1
排泄期										
SVM	93.6	87.5	86.0	91.6	89.3	80.8	69.7	62.6	80.7	73.2
LF	91.4	83.2	81.8	88.7	85.9	80.8	62.6	61.3	74.4	68.9
三期联合										
SVM	86.6	80.9	66.8	89.2	80.2	81.2	73.5	60.1	85.1	72.0
LF	83.5	72.9	64.9	83.6	76.1	79.9	68.6	61.4	80.5	72.8

表3 不同分类器CMP、NP、EP三期及三期联合诊断性能

分类器	支持向量	逻辑回归
	AUC (95% CI)	AUC (95% CI)
皮质髓质期	0.990(0.964-0.999)	0.973(0.938-0.991)
肾实质期	0.686(0.615-0.751)	0.653(0.581-0.720)
排泄期	0.684(0.613-0.749)	0.662(0.590-0.729)
三期联合	0.858(0.827-0.885)	0.829(0.796-0.859)

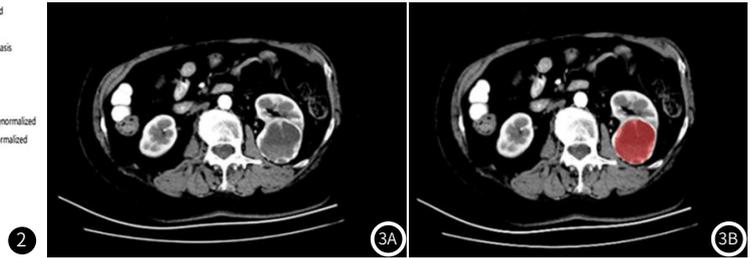
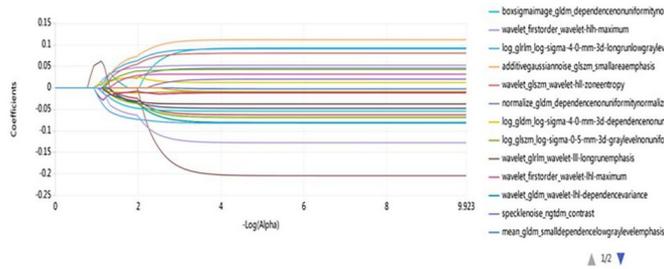


图3A-图3B 女性, 81岁, 左肾, 高分化肾透明细胞癌; 逐层勾画如图所示: ROI边缘距离病灶边缘约1-2mm, 尽量避免将肾脏正常肾脏组织及肾周脂肪勾画入其中。

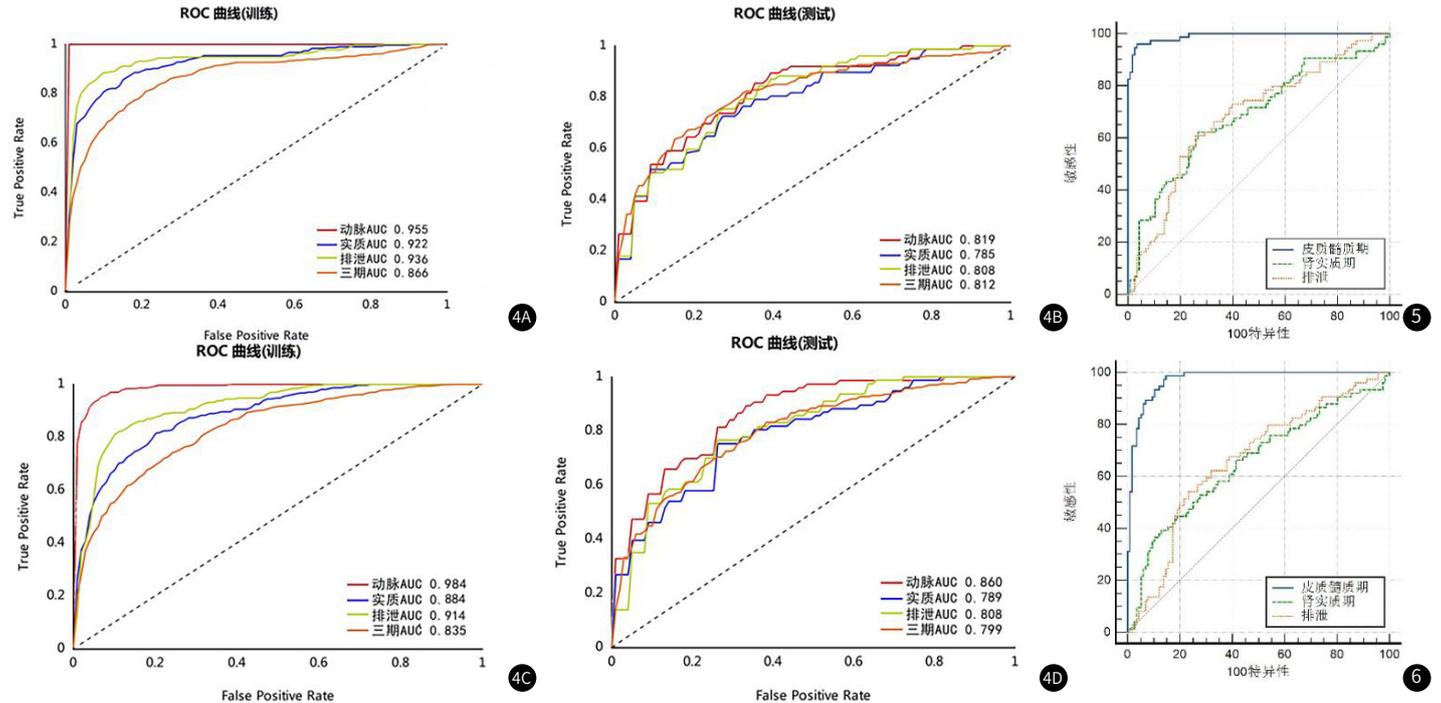


图4A SVM训练组皮质髓质期、实质期、排泄期模型及全期模型ROC曲线; 图4B SVM分类器测试组皮质髓质期、实质期、排泄期模型及全期模型ROC曲线;
 图4C LR分类器训练组皮质髓质期、实质期、排泄期模型及全期模型ROC曲线; 图4D LR分类器测试组皮质髓质期、实质期、排泄期模型及全期模型ROC曲线。
 在SVM分类器训练组与测试族组中, CMP有最大曲线下面积, AUC分别为0.955, 0.819; LR分类器中训练组与测试族组中, CMP有最大曲线下面积, AUC分别为0.984, 0.860。
 图5 SVM分类器的接收器操作特性(ROC)曲线。
 图6 LR分类器的接收器操作特性(ROC)曲线。两种分类器均在在皮质髓质期有最大曲线下面积, AUC值分别为0.990, 0.973。

3 讨论

本研究中单因素分析患者年龄与最大直径,发现年龄与最大直径与肿瘤的分化高低具有显著的统计学关系($P<0.05$)。基于CMP、NP、EP及三期联合图像所建立的影像组学模型与CCRCC恶性程度显著相关,且CMP影像组学模型对于CCRCC恶性程度诊断效能最高($R=0.831, 0.801$);SVM与LR分类器中CMP与EP、CMP与NP影像组学模型AUC值之间具有显著差异($P<0.001$),NR与EP模型之间无显著差异($P>0.05$),说明皮质髓质期模型是较好的肾癌分级预测模型。皮质髓质期所建立的影像学模型的诊断准确性远大于全期的影像组学模型;支持向量(SVM)分类器建立的模型性能更加稳定、全面。

本研究采用CT增强三期图像构建SVM及LR影像组学模型,探讨肾透明细胞癌的恶性程度。最终筛选出直方图参数、形态学参数、GLRLM等6类特征参数。其中GLRLM反映相同灰度级的连续像素的空间分布信息,能在一定程度上反映图像的对比度,表明病灶的异质性;GLCM反映灰度级均匀性和随机及有序性,其可表明肿瘤的生物侵袭性。其与肿瘤易囊变坏死、出血,成分复杂及肿瘤新生血管系统的异质性密切相关。

研究比较了CMP、NP、EP三个单期和三期联合的四种模型的诊断性能,CMP模型在SVM、LR两类分类器中均表现处卓越的稳定性与可靠性,表明CMP模型是较好的肾透明细胞癌分级预测模型。CMP所建立的影像学模型的诊断准确性远大于三期联合的影像组学模型,这意味着将CMP和NP与EP结合在一起并不会增加三期联合影像学模型的诊断效能,说明CMP在建立影像组学模型识别中起着主导作用。梁小红等^[13]在运用能谱多参数CT鉴别高级别肾透明细胞癌及II型乳头状肾细胞癌中同样得出皮质髓质期NIC有较高的敏感性与特异性。Shu J等^[4]研究中表明肾癌的肾实质期CT图像提供了比平扫期及全期图像更有价值的纹理参数,但其研究只采用皮质髓质期与肾实质期与两者联合,未将三期的图像更加全面的联系起来。

本研究表明CMP模型是较好的肾癌分级预测模型,即在皮质髓质期能提取出更有价值的影像学特征,其与皮质髓质期有最大的灌注相关。其原因可能是CCRCC易发生坏死、出血、成分复杂;且病理分级越高,肿瘤生长越活跃,肿瘤微血管密度较大,其不均质性更加显著。在皮质髓质期肿瘤强化明显,即在动态增强过程中能显出特定的强化方式,这同样解释了在皮质髓质期更能体现出肾透明细胞癌的增强特性。CCRCC强化峰值多位于皮质髓质期,肾实质期、排泄期随之递减,既往文献已有报道^[14]。Notohamiprojo等^[15]在研究量化DCE-MRI肾细胞癌灌注和血管通透性的研究中同样表明CCRCC皮质髓质期有最大的灌注。

本研究分别采用2种常用的分类器分别建立影像组学模型,较单一分类器相比,进一步验证了基于影像组学特征建立模型用于鉴别肾肿瘤恶性程度的可行性。研究得出SVM在三个单期影像组学模型中表现出更高的准确性。CMP与NP和CMP与EP模型之间具有显著统计学差异($P<0.05$),NP与EP模型之间,没有显著统计学差异($P>0.05$)。结合两种分类器训练组及测试组的诊断效能,最终得出SVM分类器的准精确较逻辑回归分类器更稳定。马倩倩^[16]等研究中表述的SVM具有更高的预测可靠性、稳定性和泛化能力,与本研究结果相一致。

本研究的局限性:第一,本研究病例数仅有192例,且为回顾性研究,在未来的研究中,我们将纳入更多的病例数,且尝试进行多中心的研究,尝试建立更稳定可靠的模型;第二,本研究仅对于肾透明细胞癌病灶内部进行特征提取,未对肿瘤周围环境进行特征提取及进一步分析;第三,本研究中感兴趣体积(VOI)为手动勾画,过程复杂且耗时,勾画者主观性较大,未来数据量较大的影像组学研究需运用自动或半自动分割算法。

4 结论

基于增强CT影像组学特征所建立的影像组学模型对于肾透明细胞癌恶性程度鉴别具有临床指导性作用,皮质髓质期的组学模型诊断效能较高;且SVM分类器建立的影像组学模型性能更加稳定、全面。

参考文献

- [1] Breen D J, Rutherford E E, Stedman B, et al. Management of renal tumors by image-guided radiofrequency ablation: experience in 105 tumors [J]. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, 2007, 30 (5): 936-942.
- [2] Hötter A M, Karlo C A, Zheng J, et al. Clear cell renal cell carcinoma: associations between CT features and patient survival [J]. *AJR American Journal of Roentgenology*, 2016, 206 (5): 1023-1030.
- [3] Tsili A C, Argyropoulou M I. Advances of multidetector computed tomography in the characterization and staging of renal cell carcinoma [J]. *World Journal of Radiology*, 2015, 7 (6): 110-127.
- [4] Shu J, Tang Y, Cui J, et al. Clear cell renal cell carcinoma: CT-based radiomics features for the prediction of Fuhrman grade [J]. *Eur J Radiol*, 2018, 109: 8-12.
- [5] 王旭, 宋歌, 庞佩佩, 等. 基于CT平扫纹理分析的影像组学预测肾透明细胞癌WHO/ISUP分级的初步研究 [J]. *中华放射学杂志*, 2021, 55 (3): 276-281.
- [6] ABDOLLAHI H, MAHDAVI S R, SHIRI I, et al. Magnetic resonance imaging radiomic feature analysis of radiation-induced femoral head changes in prostate cancer radiotherapy [J]. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 2019, 15 (Supplement): S11-s19.
- [7] 张苗, 李娇娇, 苏亚英, 等. 基于临床病理及MRI特征预测乳腺癌腋窝淋巴结转移 [J]. *实用放射学杂志*, 2023, 39 (5): 750-754.
- [8] 李宇飞, 秦川月, 王宏勤. 影像组学在脑恶性肿瘤中的应用及研究进展 [J]. *中国CT和MRI杂志*, 2023, 21 (5): 171-173.
- [9] 张天奇, 王芊婷, 李明洋, 等. 基于IVIM多参数MRI影像组学术前预测直肠癌T分期 [J]. *放射学实践*, 2022, 37 (9): 1085-1091.
- [10] 韩冬, 于楠, 张喜荣, 等. 增强CT模型及影像组学模型预测肾透明细胞癌WHO/ISUP分级 [J]. *中国医学影像技术*, 2021, 37 (4): 582-586.
- [11] 周文文, 王长军, 孙兆刚, 等. 基于CT图像的影像组学特征鉴别肾透明细胞癌与血管平滑肌脂肪瘤 [J]. *医学影像学杂志*, 2021, 31 (6): 1026-1030.
- [12] 吴文杰, 裴天龙, 汪永康, 等. 基于CT影像组学特征预测肾透明细胞癌分化程度的研究 [J]. *医学信息*, 2021, 34 (11): 96-100.
- [13] 梁小红, 赵志勇, 周青, 等. 能谱CT多参数在高级别肾透明细胞癌与II型乳头状肾细胞癌鉴别诊断中的价值 [J]. *临床放射学杂志*, 2020, 39 (7): 1362-1366.
- [14] Gentili F, Bronico I, Maestroni U, et al. Small renal masses (≤ 4 cm): differentiation of oncocytoma from renal clear cell carcinoma using ratio of lesion to cortex attenuation and aorta-lesion attenuation difference (ALAD) on contrast-enhanced CT [J]. *La Radiologia Medica*, 2020, 125 (12): 1280-1287.
- [15] Notohamiprojo M, Sourbron S, Staehler M, et al. Measuring perfusion and permeability in renal cell carcinoma with dynamic contrast-enhanced MRI: a pilot study [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2010, 31 (2): 490-501.
- [16] 马倩倩, 孙东旭, 石金铭, 等. 基于支持向量机与XGboost的成年人肿瘤患病风险预测研究 [J]. *中国全科医学*, 2020, 23 (12): 1486-1491.

(收稿日期: 2023-07-25)

(校对编辑: 孙晓晴)