

论著·乳腺

磁共振成像联合免疫组化指标在乳腺癌新辅助化疗疗效评估中的应用价值

刘鹏飞¹ 徐丹丹² 钱晶³杨玲^{1,*}

1.苏州大学附属第一医院放射科

2.苏州大学附属第二医院放射科

3.苏州市立医院放射科(江苏苏州 215000)

【摘要】目的 探讨磁共振成像联合免疫组化指标在乳腺癌新辅助化疗疗效评估中的应用价值。**方法** 回顾性收集2018年2月至2023年3月于苏州大学附属第一医院、苏州大学附属第二医院及苏州市立医院行新辅助化疗(NAC)的乳腺患者共180例,其中来自苏州大学附属第一医院的114例患者作为训练集,来自另外两家医院的66例患者作为验证集。根据手术病理结果,将患者分为组织学显著缓解(MHR)组和组织学非显著缓解(NMHR)组,并构建MHR的列线图预测模型。**结果** 逻辑回归分析结果显示,激素受体(HR)阴性、人表皮生长因子受体2(HER2)阳性,肿瘤体积退缩率($\Delta TV\%$)及最大直径的变化(ΔD)是MHR的独立预测因素($P<0.05$),接受者工作特征曲线(ROC)分析显示,列线图模型在训练集及验证集中均具有良好的区分度,曲线下面积(AUC)值分别为0.936、0.945。**结论** 基于磁共振成像参数联合免疫组化指标构建的列线图模型能够有效识别出对新辅助化疗较敏感的乳腺癌患者,有助于临床制定个体化诊疗策略。

【关键词】 乳腺癌;新辅助化疗;磁共振;免疫组化指标;列线图模型

【中图分类号】 R445.2

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.06.028

The Value of Magnetic Resonance Imaging Combined with Immunohistochemical Indices in the Assessment of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer

LIU Peng-fei¹, XU Dan-dan², QIAN Jing³, YANG Ling^{1,*}

1.Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 21500, Jiangsu Province, China

2.Department of Radiology, The Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 21500, Jiangsu Province, China

3.Department of Radiology, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou 21500, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Objective This study aims to assess the applicability of magnetic resonance imaging (MRI) combined with immunohistochemical indices in evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) efficacy for breast cancer. **Methods** A retrospective analysis encompassed 180 breast cancer patients undergoing NAC at the First Affiliated Hospital of Soochow University, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, and Suzhou Municipal Hospital from February 2018 to March 2023. The training set included 114 patients from the First Hospital of Soochow University, while 66 patients from the other two hospitals constituted the validation set. Patients were categorized into histologically significant remission (MHR) and histologically non-significant remission (NMHR) groups based on surgical pathology. A nomogram prediction model for MHR was developed. **Results** Logistic regression analysis identified hormone receptor (HR)-negative, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive, tumor volume regression ($\Delta TV\%$), and change in maximum diameter (ΔD) as independent predictors of MHR ($P<0.05$). Receiver operating characteristic curve (ROC) analysis revealed the nomogram model's robust discriminatory power in both the training set and validation set, with area under the curve (AUC) values of 0.936 and 0.945, respectively. **Conclusion** The nomogram model, integrating magnetic resonance imaging parameters with immunohistochemical indices, effectively identifies breast cancer patients exhibiting heightened sensitivity to neoadjuvant chemotherapy. This has implications for formulating individualized diagnostic and therapeutic strategies in clinical practice.

Keywords: Breast Cancer; Neoadjuvant Chemotherapy; Magnetic Resonance Imaging; Immunohistochemical Indices; Nomogram Model

乳腺癌是严重威胁女性健康的恶性疾病,我国乳腺癌近二十年来年新增病例保持着3%-5%的增速^[1]。针对局部进展期乳腺癌患者,新辅助化疗(Neoadjuvant chemotherapy, NAC)已被纳入国际诊疗指南推荐的核心治疗方案。尽管新辅助化疗(NAC)可使相当比例患者达到病理完全缓解(pathological complete response, pCR),但临床观察显示仍有近三成患者可能存在化疗耐药机制^[2]。因此,在NAC早期,若能准确识别出对NAC不敏感的患者,则能减轻患者痛苦、避免严重不良反应的发生。

乳腺CE-MRI已被纳入局部晚期乳腺癌NAC疗效评估的常规临床路径^[3-4],CE-MRI通过增强扫描技术可精准捕捉肿瘤微循环变化,其构建的疗效评估体系在多项研究中展现出更优的诊断一致性^[5-6]。本研究通过建立一种基于MRI影像学参数联合免疫组化指标的列线图预测模型,进一步提高对NAC后肿瘤病理反应预测的准确性,用于早期判断患者NAC的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集2018年2月至2023年3月于苏州大学附属第一医院、苏州大学附属第二医院及苏州市立医院确诊为乳腺癌且接受NAC的患者共180例,其中来自苏州大学附属第一医院的114例患者纳入训练集,来自另外两家医院的66例患者纳入验证集。

纳入标准:经穿刺病理证实为乳腺癌的患者;经过完整的NAC后行乳房改良根治术,具备完整的病理学资料;分别于NAC前、2个周期NAC后行乳腺CE-MRI检查。排除标准:同时合并其他肿瘤(原发或转移);在NAC疗程中出现疾病进展、远处转移等。数据维度涵盖:(1)人口统计学特征:年龄及月经状态;(2)肿瘤生物学特征:T/N分期、免疫组化(immunohistochemical, IHC)指标;(3)NAC前及2周期治疗后CE-MRI检查数据;(4)术后病理“金标准”验证。

治疗方案严格参照《中国乳腺癌诊疗指南(2022版)》^[7]制定,其中化疗方案根据人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor2, HER2)和激素受体(hormone receptor, HR)状态所决定的乳腺癌分子分型实施个体化调整。

1.2 MRI图像的获取 磁共振检查采用分别由GE Signa HDx 3.0T、Siemens Skyra 3.0T及Philips Ingenia 3.0T MRI扫描仪和乳腺相控阵表面线圈进行。GE Signa HDx 3.0TMRI扫描仪扫描参数如下:(1)增强扫描序列:TR 4.32 ms, TE 2.10ms,层厚1.40 mm,矩

【第一作者】刘鹏飞,男,医师,主要研究方向:乳腺影像诊断。E-mail: 20215232312@stu.suda.edu.cn

【通讯作者】杨玲,女,主任医师,主要研究方向:乳腺影像诊断。E-mail: yanglingsdfyy@163.com

阵512×512，视野(FOV)350mm×350mm。(2)弥散加权序列：TR 6000.00 ms，TE 65.40 ms，层厚5.0 mm，矩阵256×256，FOV 350mm×350mm。Siemens Skyra 3.0TMRI扫描仪如下：(1)增强扫描序列：TR 4.5 ms，TE 1.7ms，层厚1.2mm，矩阵352×352，FOV 320 mm×320 mm。(2)弥散加权序列：TR 10400.00ms，TE 53.00ms，层厚5.0mm，矩阵122×256，FOV 112mm×256mm。Philips Ingenia 3.0T MRI扫描仪如下：(1)增强扫描序列：TR 6.88ms，TE 3.59ms，层厚5.0mm，矩阵528×528，FOV 339mm×339mm。(2)弥散加权序列：TR 5414.33 ms，TE 78.29 ms，层厚5.0 mm，矩阵432×432，FOV 398mm×398mm。

1.3 免疫组化结果的判读及NAC疗效的组织病理学判定 当IHC显示≥1%肿瘤细胞核呈现特征性棕褐色颗粒沉积时，判读为HR阳性；核染色阳性细胞比例<1%则界定为HR阴性状态。HER2表达评估：(1)IHC 3+(细胞膜强阳性且完整着色>10%)直接判定为阳性；(2)IHC 2+病例需经荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization,FISH)技术验证，当HER2/CEP17比值≥2.0且平均拷贝数≥4.0 signals/cell时确认阳性；FISH未达上述标准者归为阴性组。Ki-67≥20%定义为高表达，Ki-67<20%定义为低表达。本研究的病理学评估采用改良Miller-Payne分级

系统(2013版)^[8]实施双盲独立评估机制。具体分级标准如下：1级：肿瘤细胞密度降幅≤5%；2级：肿瘤负荷缩减<30%；3级：30%-90%肿瘤负荷缩减；4级：肿瘤细胞消减>90%，残余微灶(≤5 mm)；5级：仅存导管原位癌成分或纤维间质重构(无浸润性癌残留)。其中1-3级定义为非组织学显著缓解(non-major histological response, NMHR)，4-5级定义为组织学显著缓解(Major histological response, MHR)。

1.4 MRI影像学特征的评估 由具有5年以上乳腺影像诊断经验的主治医师对病灶进行三维感兴趣区(region of interest, ROI)半自动分割。病灶勾画示意图见图1。待软件自动生成肿瘤体积(TV)，再由一名放射科主任医师复核勾画结果，若存在分歧，由2人协商后最终确定。同时，在后处理工作站测量病灶的最大直径，取最大者作为肿瘤的最大直径(D)。弥散加权(diffusion weighted imaging, DWI)序列图像在工作站上进行处理，生成(apparent diffusion coefficient, ADC)图像。

NAC前的肿瘤体积、最大直径和ADC值分别记为TV1、D1和ADC1。2个周期NAC后的肿瘤体积、最大直径分别记为TV2、D2。计算NAC前后肿瘤体积的变化： $\Delta TV\%=[(TV1-TV2)/TV1] \times 100\%$ 。肿瘤最大直径的变化： $\Delta D=D1-D2$ 。

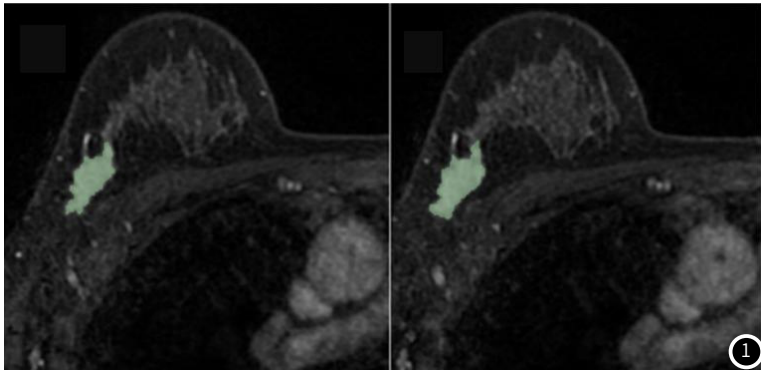


图1 女性患者，36岁，(右乳穿刺)浸润型导管癌，分别为CE-MRI第2期相横断面影像上肿瘤相邻层面ROI勾画示例。

1.5 列线图模型的构建及效能评价 通过逻辑回归分析，得出MHR的独立预测因素($P<0.05$)。将上述逻辑回归分析的结果导入R软件，构建列线图模型，并绘制列线图，见图2。

1.6 统计学方法 使用SPSS 26.0软件。符合正态分布的连续变量采用均值±标准差描述，组间比较执行Student's t检验。偏态分布的连续变量以中位数表征，组间差异采用Mann-Whitney U 检验进行比较。计数资料采用例(百分比)表示，组间比较采用卡方检验。接收者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线被用来评估本实验所构建的列线图模型的预测性能，并计算曲线下面积(area under curve, AUC)及95%CI。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 训练集与验证集患者临床及病理资料间的比较 训练集与验证集之间患者年龄、月经状态、HR状态、HER2状态、Ki-67增殖指数、临床T及N分期、NAC后达到MHR患者所占的比例之间的差异均无明显统计学意义($P>0.05$)。

2.2 MHR组与NMHR组患者临床、病理及影像学资料的比较 单因素分析结果显示，HR表达状态、HER2表达状态、NAC前肿瘤的最大直径(D1)、NAC后肿瘤的最大直径(D2)、最大直径的变化(ΔD)、体积(TV2)、体积的回缩率($\Delta TV\%$)的组间差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析表明，HR阴性、HER2阳性、化疗前后肿瘤体积退缩率较大及化疗后乳腺肿块的最大直径较小为乳腺癌NAC后病理显著缓解的独立预测因素($P<0.05$)，见表1。

表1 MHR组与NMHR组患者相关参数间的差异分析

特征	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%置信区间)	P值	OR(95%置信区间)	P值
Ki-67状态				
高表达	Reference			
低表达	0.329(0.098~1.103)	0.072	—	—
HR状态				
阳性	Reference		Reference	
阴性	5.160(2.312~11.514)	<0.001*	3.844(1.174~12.586)	0.026*
HER2状态				
阳性	Reference		Reference	
阴性	0.076(0.029~0.199)	<0.001*	0.091(0.024~0.341)	<0.001*
临床T分期				
cT2	Reference			
cT3-4	1.509(0.587~3.874)	0.393	—	—
临床N分期				
cN0	Reference			
cN1-3	0.952(0.421~2.156)	0.907	—	—
ADC1	4.245(0.568~31.705)	0.159	—	—
TV1	0.986(0.968~1.004)	0.122	—	—
TV2	0.712(0.603~0.840)	<0.001*	—	—
$\Delta TV\%$	1.073(1.044~1.103)	<0.001*	1.058(1.022~1.096)	0.001*
D1	0.971(0.944~0.998)	0.038*		
D2	0.897(0.856~0.941)	<0.001*	0.914(0.860~0.972)	0.004*
ΔD	1.201(1.109~1.301)	<0.001*		

注：ADC1表示NAC前肿瘤表现扩散系数值，单位为 $10^{-3}mm^2 \cdot s^{-1}$ ；

*表示差异有统计学意义；OR表示比值比(Odds ratio)。

2.3 列线图模型在训练集与验证集中的预测效能评价 列线图模型在训练集与验证集中均表现出良好的预测效能，其AUC(95%CI)值分别为0.936(0.892~0.979)、0.945(0.893~0.997)。列线图模型预测MHR的ROC曲线见图3、图4。列线图模型在验证集中的校准曲线如图5所示，表明该模型的预测值与实际值接近，拟合优度良好。图6展示了列线图模型的决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)，结果表明，该列线图模型可以获得较好的临床收益。MHR的各独立预测因素及列线图模型在训练集、验证集中的AUC值及95%CI见表2。

表2 各独立预测因素及列线图模型预测MHR的AUC值

变量	AUC(95%CI)	
	训练集	外部验证集
HR	0.692(95%CI, 0.594-0.790)	0.717(95%CI, 0.590-0.844)
HER2	0.761(95%CI, 0.670-0.852)	0.706(95%CI, 0.576-0.836)
ΔTV%	0.844(95%CI, 0.773-0.914)	0.962(95%CI, 0.923-1.000)
D2	0.786(95%CI, 0.704-0.867)	0.887(95%CI, 0.801-0.974)
模型	0.936(95%CI, 0.892-0.979)	0.945(95%CI, 0.893-0.997)

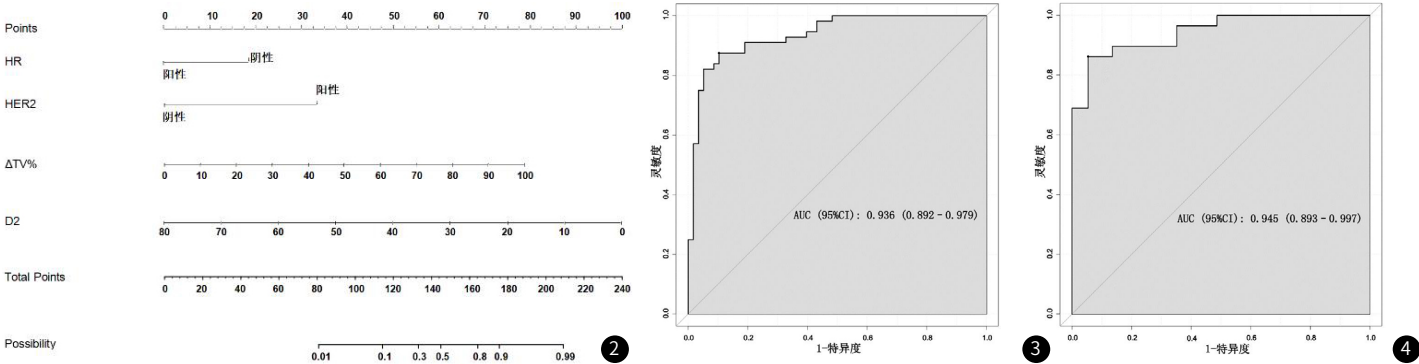


图2 基于HR、HER2、ΔTV%、D2构建的用于预测NAC后达到MHR的列线图。注：各独立变量通过高斯核密度估计法投射至顶端的Points轴，生成个体化预测因子评分，各变量的评分之和对应到Total Points轴上定位总分，将总分精确映射至底部概率轴(MHR rate)上，对应的值即为NAC后达到MHR的概率。

图3 训练集中列线图模型预测MHR的ROC曲线。图4 验证集中列线图模型预测MHR的ROC曲线。

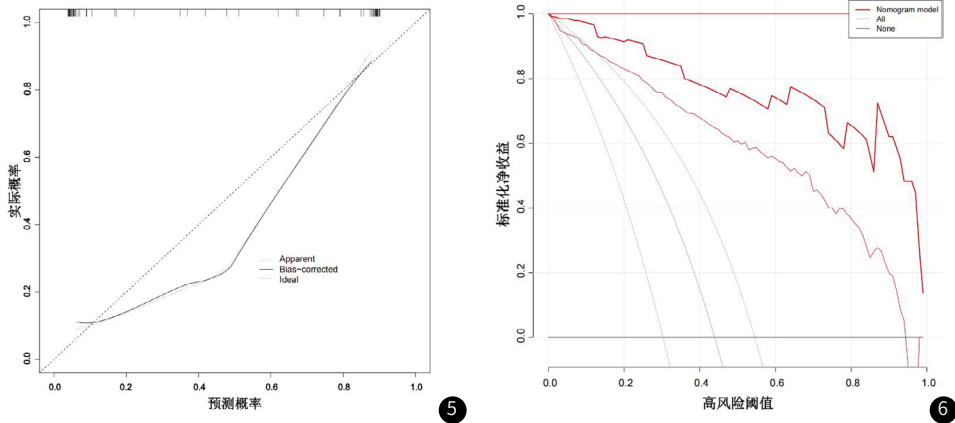


图5 列线图模型在验证集中预测MHR的校准曲线。横轴(预测概率)代表列线图输出的MHR预测概率值，纵轴(实际概率)代表基于观察结局的Kaplan-Meier校正概率。实线轨迹通过局部加权散点平滑法生成，其与参考线的趋近程度反映模型校准度，越接近虚线代表校准度越好，模型的性能越好。

图6 列线图模型在验证集中的决策曲线分析。横轴表示临床决策临界值，纵轴表示标准化净收益，红色中间的斜线反映模型临床效用，灰色中间的斜线表示全体患者达到MHR，黑色的水平线表示没有患者达到MHR。灰色斜线及红色斜线两侧为其95%的置信区间。

3 讨论

准确评估NAC后乳腺病灶的缓解情况对于NAC疗效评价及决定外科处理策略具有重要的临床意义。MRI图像可以提供丰富的诊断信息，不仅可以通过磁共振图像上所观察到的肿瘤长径、体积等的变化评估肿瘤形态学改变^[9-10]，还可以通过研究NAC前后ADC值、动态对比增强MRI的半定量或定量参数^[11]等方面改变来评估肿瘤功能学变化，进而预测乳腺癌肿块以及腋窝淋巴结对NAC的反应性。本研究通过对MRI肿瘤形态学特征如NAC前后肿瘤的体积、最大直径及其变化率等，及免疫组化指标等进行分析，筛选出与MHR相关的独立预测因素用于构建列线图模型，评估乳腺癌患者对于NAC反应性，旨在更全面、精准地评价NAC疗效,进一步指导乳腺癌的个体化治疗。

磁共振肿瘤的形态学参数如肿瘤的形态、边缘、大小、体积等^[12]在一定程度上表征肿瘤对于NAC的反应性。O'Flynn等^[13]通过对肿瘤的形态学、血流动力学参数及其变化进行研究来评估乳腺癌NAC后的病理反应性，该研究的结果显示，NAC前后肿瘤体积退缩率用于预测病理完全缓解的AUC值为0.895，肿瘤最大直径的变化率预测病理完全缓解的AUC值为0.891，均高于肿瘤的强化峰值、TIC的预测效能。另有研究^[14-15]表明，NAC前、2个周期NAC后肿瘤体积的变化较传统的生存指标如腋窝淋巴结状态、雌孕激素受体状态、肿瘤血流动力学参数等能够更好地预测NAC后患者达到病理完全缓解。上述的研究结果证明，肿瘤的形态学特征及其改变在预测乳腺癌对NAC的病理反应性上的表现力良好，

可能优于血流动力学参数、表观扩散系数值等。这与我们的结论相似,在我们的研究中,NAC前后 $\Delta TV\%$ 作为独立预测因素用于预测肿瘤对NAC反应性的效能最高,表明MRI肿瘤形态学特征在评估乳腺癌NAC疗效方面有很好的潜力。

关于免疫组化的指标在乳腺癌NAC疗效预测中的作用,我们通过分析发现,HR阴性状态、HER2阳性状态是MHR的独立预测因素。Loo等人^[16]的研究得出,HR+/HER2-亚型乳腺癌患者的pCR率最低(7%),而HER2过表达型、三阴性乳腺癌患者的pCR率分别达39%、34%。Asoaka等人^[17]通过1599例行NAC的乳腺癌患者的临床病理资料分析得出,52.9%的HER2过表达型乳腺癌患者、34.2%的三阴性乳腺癌患者实现pCR,以上两种亚型的乳腺癌患者的pCR率显著高于Luminal型(HR+/HER2-)乳腺癌的pCR率(14.7%)。上述研究结果均表明,HR阳性表达是乳腺癌患者NAC后实现pCR的负面影响因素,这与我们的研究所得出的结果类似。同时我们观察到近些年来HER2过表达型乳腺癌患者NAC后的pCR率明显升高,HER2过表达状态是众所周知的乳腺癌负面的预后因素,相关研究^[18]表明,这种亚型的乳腺癌,对化疗药物的反应性更高,再加上抗HER2靶向药物广泛应用于临床,使得该亚型的乳腺癌患者对NAC的更加敏感,从而更容易实现pCR。

相关研究^[19]表明影像组学NAC疗效预测等方面的潜在效能。相较于影像组学,我们的研究提供了一种简洁直观的、临床适用性和操作性更强的预测模型。我们的研究分别将患者NAC前后随访的增强磁共振的图像纳入分析并考量NAC前后各种影像学参数及其在疗程中的变化,我们相信这种跨时间维度的、综合的考量分析能体现出肿瘤组织在形态学、血流动力学上的变化。最后,我们的研究数据来自三家医院,所构建的模型经过外部数据集的验证,模型的预测性能稳定,研究的结果相对来说更有说服力。

本研究仍然存在一定的局限性:在这项研究中,所有病灶的勾画均由放射科医生完成。在后续的研究中,我们将尝试避免由人工勾画带来的偏差。

综上所述,本研究建立的联合磁共振形态学及免疫组化指标的列线图模型为NAC早期预测MHR提供了一种无创性生物标志物,有助于临床制定个体化诊疗策略和实现精准医疗。

参考文献

- [1] L Fan, Strasser-Weippl K, Li J-J, et al. Breast cancer in China[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15 (7): e279-e289.
- [2] Y Li, Dong B, Wu W, et al. Metagenomic analyses reveal distinct gut microbiota signature for predicting the neoadjuvant chemotherapy responsiveness in breast cancer patients[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 865121.
- [3] L Li, Wang K, Sun X, et al. Parameters of dynamic contrast-enhanced MRI as imaging markers for angiogenesis and proliferation in human breast cancer[J]. *Med Sci Monit*, 2015: 21376-21382.
- [4] 史海宏, 张卓恒, 张波涛. 超声联合MRI多定量参数在诊断乳腺癌中的应用[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2018, 16 (6): 29-32.
- [5] V Dialani, Chadashvili T, Slanetz P-J. Role of imaging in neoadjuvant therapy for breast cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22 (5): 1416-1424.

- [6] X Kong, Zhang Q, Wu X, et al. Advances in imaging in evaluating the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 816297.
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 乳腺癌诊疗指南(2022年版)[J]. *中国合理用药探索*, 2022, 19 (10): 1-26.
- [8] K-N Ogston, Miller I-D, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival[J]. *Breast*, 2003, 12 (5): 320-327.
- [9] H Kaise, Shimizu F, Akazawa K, et al. Prediction of pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients by imaging[J]. *J Surg Res*, 2018, 225: 175-180.
- [10] Y-L Li, Zhang X-P, Li J, et al. MRI in diagnosis of pathological complete response in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy[J]. *Eur J Radiol*, 2015, 84 (2): 242-249.
- [11] L Minarikova, Bogner W, Pinker K, et al. Investigating the prediction value of multiparametric magnetic resonance imaging at 3 T in response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27 (5): 1901-1911.
- [12] 卢锦婷, 张艺武, 肖玉辉. MRI对乳腺癌患者新辅助化疗治疗效果的评价价值[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2023, 21 (10): 95-97.
- [13] M-Elizabeth-A O'Flynn, Collins David, D'Arcy James, et al. Multiparametric MRI in the early prediction of response to neo-adjuvant chemotherapy in breast cancer: value of non-modelled parameters[J]. *Eur J Radiol*, 2016, 85 (4): 837-842.
- [14] Woo-Jung Choi, Kim Won-Kyung, Shin Hee-Jung, et al. Evaluation of the tumor response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: correlation between dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and pathologic tumor cellularity[J]. *Clin Breast Cancer*, 2018, 18 (1): e115-e121.
- [15] Martin-D Pickles, Lowry Martin, Manton David-J, et al. Prognostic value of DCE-MRI in breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy: a comparison with traditional survival indicators[J]. *Eur Radiol*, 2015, 25 (4): 1097-1106.
- [16] Claudette-E Loo, Straver Marieke-E, Rodenhuis Sjoerd, et al. Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: relevance of breast cancer subtype[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (6): 660-666.
- [17] Mariko Asaoka, Taka, Suganuma Nobuyasu, et al. Clinical and pathological predictors of recurrence in breast cancer patients achieving pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45 (12): 2289-2294.
- [18] 齐艳姝, 傅鉴乾, 黄如意. 曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗靶向治疗HER2阳性乳腺癌患者临床疗效研究[J]. *罕少疾病杂志*, 2024, 31 (1): 75-76.
- [19] Z Liu, Li Z, Qu J, et al. Radiomics of multiparametric MRI for pretreatment prediction of pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a multicenter study[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25 (12): 3538-3547.

(收稿日期: 2024-03-04)

(校对编辑: 江丽华)