



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.021

· 继续教育园地 ·

# 接受免疫抑制治疗患者丙型肝炎病毒再激活的诊治进展

冉金秋 刘昌海 白浪

**[摘要]** 丙型肝炎病毒(HCV)感染是全球的公共卫生问题,是导致肝硬化和肝癌的常见原因。随着直接抗病毒药物(DAAs)的出现,可使90%以上的HCV感染者得到治愈。某些特殊HCV感染人群需接受免疫抑制治疗,治疗后可能会发生HCV再激活(HCVr)。但由于DAAs治疗有效,因此HCVr不再是免疫抑制治疗的禁忌证。当HCVr发生时,可在充分评估DAAs与免疫抑制剂药物相互作用的基础上,应用DAAs启动抗病毒治疗。

**[关键词]** 丙型肝炎病毒再激活; 免疫抑制治疗; 直接抗病毒药物

**[中图分类号]** R512.6+3

**[文献标识码]** A

丙型肝炎病毒(HCV)感染所致慢性丙型肝炎仍是威胁人类健康的公共卫生问题之一。据统计,2015年全球约有7100万人感染HCV<sup>[1]</sup>,而约70%的HCV感染者会发展为慢性丙型肝炎,其中发生肝硬化、肝癌的风险分别为5%~15%、2%~4%。随着医学发展,靶向HCV的非结构蛋白NS3/4A、NS5A和NS5B的直接抗病毒药物(DAAs)被临床广泛使用,将HCV感染者治愈率提高到90%以上,完全取代了既往以干扰素为基础的抗HCV方案<sup>[2]</sup>。但由于部分HCV感染者同时合并肿瘤、肝肾移植、自身免疫性疾病时需接受单克隆抗体、糖皮质激素、全身化疗等免疫抑制治疗,可能会出现HCV再激活(HCVr)<sup>[3]</sup>。近年来,随着抗HCV治疗的进展,HCV感染者使用免疫抑制治疗后病毒再激活及激活后的治疗研究进展较大,本文着重从接受免疫抑制治疗的HCV感染者病毒再激活及再激活后的处理两个方面进行阐述。

## 一、丙型肝炎的抗病毒治疗

目前,国内外的指南均推荐HCV RNA阳性患者应抗病毒治疗<sup>[4-5]</sup>。主要推荐的治疗方案为DAAs联合或不联合利巴韦林。治疗丙型肝炎的DAAs分为泛基因型和基因型特异性两类,泛基因型DAAs方案包括索磷布韦/维帕他韦、格卡瑞韦/哌仑他韦、索磷布韦/维帕他韦/伏西瑞韦,而针对基因1b型患者,除泛基因型药物外,也可选择基因型特异性药物,如格拉瑞韦/艾尔巴韦、来迪派韦/索磷布韦、达拉他韦联合阿舒瑞韦、奥比帕利+达塞布韦±利巴韦林方案;对于肝功能失代偿期或既往曾有肝功能失代偿病史的患者,不推荐使用含NS3/4A蛋白酶抑制剂的治疗方案<sup>[6]</sup>,通常采用索磷布韦为基础的方案,如索磷布韦/来迪派韦及索磷布韦/维帕他韦方案<sup>[5,7-9]</sup>。

## 二、HCVr的定义及危险因素

目前,对于HCVr的定义通常为HCV RNA水平较基线上升

至少 $\geq 1 \lg 10 \text{ IU/ml}$ <sup>[10]</sup>。HCVr常伴有急性肝损伤的发生,即ALT水平增加 $\geq 3$ 倍。但是,如肿瘤浸润、肝毒性药物、近期输血、其他系统性感染(包括甲型肝炎、乙型肝炎、巨细胞病毒等其他病毒感染)等其他<sup>[11]</sup>导致肝脏损害的原因需排除。近年来,相关研究发现HCVr的风险因素包括使用单克隆抗体、糖皮质激素、细胞毒性药物等免疫抑制剂<sup>[3]</sup>。

## 三、HCVr的机制

HCVr的机制目前尚未完全阐明,有研究发现,HCV的Core蛋白及非结构蛋白可激活Ras/Raf/丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(MEK)通路,促进I型干扰素受体1(IFNAR1)降解,进而抑制JAK-STAT信号通路,从而导致HCV逃逸宿主免疫,发生HCVr<sup>[12]</sup>。不同的免疫抑制剂激活HCV的具体机制也不同。糖皮质激素激活HCV的机制可能为通过上调肝细胞内HCV感染所需的闭合蛋白因子及清道夫受体B类I型因子,增加肝细胞内mRNA、闭合蛋白水平和清道夫受体B族I型宿主细胞蛋白水平,可使HCV进入肝细胞效率增加10倍<sup>[13]</sup>。而作用于淋巴细胞(包括B淋巴细胞和T淋巴细胞)表面分子(包括CD20、CD52等)的单克隆抗体,由于可消耗正常及恶性T和(或)B淋巴细胞,从而抑制机体免疫应答<sup>[14]</sup>。机体接受免疫抑制治疗时,病毒复制加快,当免疫抑制治疗结束后,机体免疫功能恢复,可迅速清除感染HCV的肝细胞,导致肝细胞快速损伤,甚至出现肝脏严重损伤<sup>[15]</sup>。

## 四、特殊HCV感染者接受免疫抑制剂治疗时的病毒再激活

由于在接受免疫抑制剂时可能出现HCVr,因此建议所有接受免疫抑制剂治疗的患者在治疗前进行HCV感染筛查。如国内外很多指南都推荐所有恶性肿瘤患者应在肿瘤治疗前进行HCV感染筛查<sup>[16-17]</sup>。当患者HCV抗体阳性时则需要进一步行HCV RNA检测。当发生肝功能明显异常时,无论HCV抗体阳性与否,均建议进一步行HCV RNA检测。

1. 肿瘤患者合并HCV感染:化疗为目前治疗肿瘤的主要方式之一。HCV感染虽不是肿瘤化疗的禁忌证,但化疗导致的

HCVr 可能引起急性肝损伤甚至肝衰竭,以至可能延缓或中断肿瘤治疗。如一项回顾性研究纳入 58 例 HCV 感染的乳腺癌患者,其中 44 例接受化疗联合或不联合曲妥珠单抗,2 例(3.4%)发生 HCVr,20 例(45.5%)出现肝酶升高,31 例(31.8%)因并发症中止治疗,12 例(27.2%)出现化疗药物剂量减少和(或)给药延迟<sup>[18]</sup>。在 8 例化疗联合曲妥珠单抗的乳腺癌患者中,未观察到 HCVr 的发生,可能提示曲妥珠单抗并不会导致乳腺癌患者出现 HCVr。

另外一项回顾性研究分别对合并 HCV 感染的 50 例实体肿瘤患者和 50 例血液系统恶性肿瘤患者进行分析,发现化疗后有 23 例患者出现 HCVr,其中 43% 同时伴有肝炎复发,6 例因肝炎复发需要停止抗肿瘤治疗或降低抗肿瘤药物剂量<sup>[19]</sup>。考虑到大多数 HCVr 患者临床表现并不明显,也没有 HCVr 患者发生肝衰竭或死于肝脏相关原因,所以不应将发生 HCVr 的潜在风险视为化疗的禁忌证。但由于 HCVr 导致的肝炎复发可能会改变抗肿瘤治疗方案和剂量,因此化疗药物导致的 HCVr 仍值得临床重视。与上述研究发现曲妥珠单抗治疗乳腺癌并不导致 HCVr 相反,该研究发现发生 HCVr 的高危因素不仅包括高剂量类固醇,而且包括利妥昔单抗,尤其在血液系统肿瘤患者中使用利妥昔单抗后发生再激活比例高达 36%。这提示临床要高度重视血液系统恶性肿瘤在使用单克隆抗体后发生 HCVr 的风险。但是,这些研究发现不同单克隆抗体类的抗肿瘤药物治疗不同肿瘤时,引起 HCVr 的风险程度可能并不一致,还需要进一步加强临床研究,积累更多数据。

接受化疗时可能出现 HCVr,甚至可能影响抗肿瘤治疗和预后,那么因化疗引起的 HCVr 是否影响合并 HCV 感染患者的抗肿瘤时机?在一项纳入接受化疗的 5 761 例肿瘤患者的研究中,其中 11 例慢性 HCV 感染且之前均未接受过抗 HCV 治疗的患者有 5 例出现肝炎复发,2 例出现 HCVr 且其中 1 例合并肝炎复发,仅 1 例因肝炎复发需停药,未观察到肝衰竭或相关的死亡病例;在接受化疗的慢性 HCV 感染者中,肝炎复发较为常见,而仅出现 1 例影响了抗肿瘤治疗<sup>[20]</sup>。由于多数患者的 HCVr 是个温和的过程,不应延误合并 HCV 感染的肿瘤患者化疗时机,因此建议除惰性淋巴瘤外,其他肿瘤不应因抗 HCV 治疗的启动而推迟化疗,且提出 DAAs 抗 HCV 治疗可与肿瘤化疗同时或之后序贯开展,以及应由 HCV 专科医师和临床药师对 DAAs 与抗肿瘤化疗药物间的相互作用进行充分评估,并在化疗前、中、后密切监测 HCV RNA 水平。

目前除抗肿瘤常用的化疗药物外,新型的靶向治疗如免疫检查点抑制剂(ICPIs)、酪氨酸激酶抑制剂、靶向 CD22、CD38 和 CCR4、嵌合抗原受体 T(CAR-T)细胞治疗越来越广泛地应用于临床<sup>[21]</sup>。在多项接受 ICPIs 治疗的肿瘤合并 HCV 感染的研究中,并未观察到 HCVr 的发生<sup>[22-24]</sup>。此外,一项 3 例接受 CAR-T 细胞治疗的 B 细胞淋巴瘤合并 HCV 感染的研究中,患者也未出现 HCVr<sup>[25]</sup>。目前关于新型抗肿瘤药物是否引起 HCVr 的研究较少,因此不同新型抗肿瘤药物是否会导致 HCVr,且哪些肿瘤可能会导致 HCVr 发生,以及 HCVr 发生的风险因素和 HCVr 发生后肝炎复发的结局仍不明确。但是,有研究仍建议对于使用新型抗肿瘤药物的患者治疗前筛查 HCV,并常规监测,以早

期识别病毒再激活<sup>[26]</sup>。

2. 肝肾移植患者合并 HCV 感染:由于接受肝肾移植的患者通常需要长期甚至终生使用免疫抑制剂抗排斥反应,因此合并 HCV 感染可能出现病毒再激活或肝炎复发,以致移植器官严重纤维化<sup>[27]</sup>。因此指南指出,合并 HCV 感染的肝肾移植受者在决定器官移植后应立即开始抗 HCV 治疗,以达到持续病毒学应答(SVR)或至少在移植时血清 HCV RNA 转阴<sup>[28]</sup>。随着 DAAs 的出现,若患者在器官移植前未能及时启动抗病毒治疗或移植后出现 HCVr,移植后患者也可口服 DAAs 及时进行抗病毒治疗。有研究观察肝移植术后的 HCVr 患者应用索磷布韦联合西美瑞韦方案进行抗病毒治疗后的有效性和安全性,结果发现所有患者均获得 SVR12 且治疗耐受良好<sup>[29]</sup>。一项前瞻性队列研究纳入 36 例出现 HCVr 的肝移植患者,在接受索磷布韦和利巴韦林±聚乙二醇干扰素抗病毒治疗后,仅复发 2 例(5.5%),死亡 1 例(2.75%),其余均达到 SVR12<sup>[30]</sup>。一项研究纳入 10 例合并慢性 HCV 感染的肾移植术后患者,均接受索磷布韦联合利巴韦林抗病毒治疗,4 周后 9 例(90%)获得快速病毒学应答(RVR),另 1 例患者于 8 周时检测不到 HCV RNA<sup>[31]</sup>。说明肝肾移植患者出现 HCVr 后口服 DAAs 可获得较高的 SVR,且耐受性良好。

3. 自身免疫性疾病患者合并 HCV 感染:自身免疫性疾病通常需生物制剂、激素等免疫抑制剂治疗<sup>[15]</sup>。因此,合并 HCV 感染的自身免疫性疾病患者在接受免疫抑制治疗时,可能会发生 HCVr。一项为期 9 年的多中心队列研究中,筛选了服用肿瘤坏死因子(TNF)-α 抑制剂、IL-12/23 抑制剂、IL-17 抑制剂等生物制剂的 61 例(共 112 次生物治疗)合并 HCV 感染的银屑病患者,在 1 522 人月随访期间,112 次生物治疗事件中有 14 例(12.5%)观察到 HCVr,发生率为 110.4/1 000 人年。说明接受生物制剂治疗的银屑病患者仍有发生 HCVr 的风险<sup>[32]</sup>。一项回顾性队列研究纳入接受阿达木单抗、乌司奴单抗、依那西普等生物治疗的银屑病患者,结果发现合并 HBV 感染的 40 例患者中有 8 例发生病毒再激活,而合并 HCV 感染的 97 例患者中仅有 3 例发生病毒再激活,说明相对于 HBV 再激活(HBVR),生物治疗引起 HCVr 的风险相对较小<sup>[33]</sup>。一项回顾性研究纳入了 158 例系统性红斑狼疮患者,其中 26 例抗 HCV 阳性患者接受了糖皮质激素、羟氯喹或硫唑嘌呤等治疗后,平均随访 8.4 年,发现有 10 例(38.5%)发生 HCVr,发生 HCVr 患者中有 8 例接受聚乙二醇干扰素加利巴韦林治疗,其中 6 例(75.0%)达到 SVR,但达到 SVR 的 6 例患者中有 2 例(33.3%)再次发生 HCVr,这提示在接受免疫抑制剂治疗且发生 HCVr 的 SLE 患者中,即便是经过抗病毒治疗获得 SVR,也仍需密切监测 HCV RNA<sup>[34]</sup>。

## 五、HCVr 的管理和治疗

目前临床指南推荐对所有接受免疫抑制治疗的患者应进行 HCV 筛查。除决定器官移植的 HCV 感染者应立即开始抗 HCV 治疗,其他如肿瘤、自身免疫性疾病患者等,建议及时应用免疫抑制剂治疗基础疾病,同时或序贯予 DAAs,密切监测 HCV RNA 和肝功能,若出现 HCVr 或肝炎复发时,与 HCV 专科医师共同决定抗 HCV 治疗方案<sup>[19-20,35-37]</sup>。

尽管使用免疫抑制剂的患者发生 HCVr 后,及时应用 DAAs 可取得很好疗效,但对于临床常用的免疫抑制剂如利妥昔单抗、长春新碱、环孢素 A、糖皮质激素等,在与 DAAs 同时使用时需高度重视药物与药物间相互作用(DDI)的问题。利妥昔单抗与多柔比星基本与全部的 DAAs 均无 DDI;长春新碱与索磷布韦/维帕他韦、艾尔巴韦/格拉瑞韦和奥比帕利联合达塞布韦方案存在可能的 DDI,与索磷布韦、达拉他韦、索磷布韦/来迪派韦没有 DDI;泼尼松、奥沙利铂、依托泊苷与奥比帕利联合达塞布韦方案存在 DDI,与索磷布韦、达拉他韦、索磷布韦/来迪派韦、和艾尔巴韦/格拉瑞韦方案均没有 DDI。又如索磷布韦/来迪派韦、索磷布韦/维帕他韦可与环孢素 A 同时应用,而含有 NS3/4A 蛋白酶抑制剂的方案如索磷布韦/维帕他韦/伏西瑞韦、格拉瑞韦/艾尔巴韦、格卡瑞韦/派伦他韦则不能与环孢素 A 同时应用<sup>[38]</sup>。总体来说,目前已有的研究绝大多数是使用索磷布韦为基础的抗病毒方案与免疫抑制剂联用。对于 DAAs 与更多的免疫抑制剂存在的相互作用目前还需要积累临床数据。

针对使用免疫抑制剂发生 HCVr 的患者,推荐的抗病毒治疗方案及疗程与其他 HCV 患者一致,取决于病毒基因型及有无肝硬化失代偿。此外,接受免疫抑制治疗的 HCV 患者,虽可能出现 HCVr,但大多数临床病程较轻,为防止原发疾病中断使用免疫抑制剂后发生疾病进展或者恶化,可在 HCV 专科医师评估后,与免疫抑制治疗同时或序贯抗 HCV 感染治疗,同时密切监测 HCV RNA、肝功能等指标。

## 参 考 文 献

- [1] 王琴,饶慧瑛,于宁,等.成人慢性丙型肝炎合并疾病及用药现状分析[J].中华肝病杂志,2018,26(3):8.
- [2] 成军.慢性丙型肝炎抗病毒治疗的新进展[J].临床内科杂志,2006,23(12):4.
- [3] Lee HL, Bae SH, Jang B, et al. Reactivation of Hepatitis C Virus and Its Clinical Outcomes in Patients Treated with Systemic Chemotherapy or Immunosuppressive Therapy[J]. Gut Liver, 2017, 11(6):870-877.
- [4] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.丙型肝炎防治指南(2019 年版)[J].中华传染病杂志,2020,38(1):9-28.
- [5] Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series[J]. J Hepatol, 2020, 73(5):1170-1218.
- [6] Panel A. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus[J]. Hepatology, 2015, 62(3):932-954.
- [7] Cholongitas E, Pipili C, Papatheodoridis GV. Interferon-free regimens in patients with hepatitis C infection and renal dysfunction or kidney transplantation[J]. World J Hepatol, 2017, 9(4):180-190.
- [8] Huang H, Tang H, Deng H, et al. Treatment of chronic hepatitis C viral infection with sofosbuvir and daclatasvir in kidney transplant recipients[J]. Transpl Infect Dis, 2019, 21(1):e13018.
- [9] Ciesek S, Prose V, Otto B, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir for the treatment of patients with hepatitis C virus re-infection after liver transplantation[J]. Transpl Infect Dis, 2016, 18(3):326-332.
- [10] Mahale P, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, et al. Acute exacerbation and reactivation of chronic hepatitis C virus infection in cancer patients[J]. J Hepatol, 2012, 57(6):1177-1185.
- [11] Anthology AL. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States[J]. Am J Public Health, 2000, 90(10):1562-1569.
- [12] Zhang Q, Gong R, Qu J, et al. Activation of the Ras/Raf/MEK Pathway Facilitates Hepatitis C Virus Replication via Attenuation of the Interferon-JAK-STAT Pathway[J]. J Virol, 2012, 86(3):1544.
- [13] Ciesek S, Steinmann E, Iken M, et al. Glucocorticosteroids Increase Cell Entry by Hepatitis C Virus[J]. Gastroenterology, 2010, 138(5):1875-1884.
- [14] Zhang R. Modern Immunosuppressive Therapy in Kidney Transplantation[J]. OJOTS, 2013, 3(2):22-31.
- [15] Juan J, Feld JJ. Hepatitis B virus and hepatitis C virus treatment and

- management in patients receiving immune-modifying agents[J]. Curr Opin Rheumatol, 2014, 26(4):395-403.
- [16] Mallet V, van Bömmel F, Doerig C, et al. Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: recommendations of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5)[J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(5):606-617.
- [17] European Assoc Study L. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018[J]. J Hepatol, 2018, 69(2):461-511.
- [18] Talima S, Kassem H, Kassem N. Chemotherapy and targeted therapy for breast cancer patients with hepatitis C virus infection[J]. Breast Cancer, 2019, 26(2):154-163.
- [19] Torres HA, Hosry J, Mahale P, et al. Hepatitis C virus reactivation in patients receiving cancer treatment: A prospective observational study[J]. Hepatology, 2018, 67(1):36-47.
- [20] Boutin CA, Adam JP, Martel D, et al. Risks of hepatitis C virus reactivation in a real-life population of oncology patients treated in an academic center[J]. J Oncol Pharm Pract, 2021, 27(8):1815-1820.
- [21] 蔡庆贤, 罗芳, 夏章, 等. 常见抗肿瘤药物所致乙型肝炎病毒再激活的诊疗进展[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(7):439-444.
- [22] Shah NJ, Al-Shbool G, Blackburn M, et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in cancer patients with HIV, hepatitis B, or hepatitis C viral infection[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1):353.
- [23] De Keukeleire SJ, Vermassen T, Nezhad ZM, et al. Managing viral hepatitis in cancer patients under immune checkpoint inhibitors: should we take the risk? [J]. Immunotherapy, 2021, 13(5):409-418.
- [24] Tio M, Rai R, Ezeoke OM, et al. Anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in patients with solid organ transplant, HIV or hepatitis B/C infection[J]. Eur J Cancer, 2018, 104:137-144.
- [25] Strati P, Nastoupil LJ, Fayad LE, et al. Safety of CAR T-cell therapy in patients with B-cell lymphoma and chronic hepatitis B or C virus infection[J]. Blood, 2019, 133(26):2800-2802.
- [26] Mustafayev K, Torres H. Hepatitis B virus and hepatitis C virus reactivation in cancer patients receiving novel anticancer therapies[J]. Clin Microbiol Infect, 2022, 28(10):1321-1327.
- [27] De Martin E, Senzolo M, Boninsegna S, et al. HCV histological recurrence and survival following liver transplantation in patients with and without hepatocellular carcinoma[J]. Transplant Proc, 2008, 40(6):1974-1975.
- [28] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植术后丙型肝炎病毒感染诊疗规范(2019 版)[J]. 实用器官移植电子杂志, 2020, 8(2):86-89.
- [29] Ascha M, Ascha M, Zein NN, et al. Treatment of Recurrent Hepatitis C Genotype-4 Post-Liver Transplantation with Sofosbuvir plus Simeprevir[J]. Int J Organ Transplant Med, 2015, 6(2):86-90.
- [30] Ajlan A, Al-Jedai A, Elsiey H, et al. Sofosbuvir-Based Therapy for Genotype 4 HCV Recurrence Post-Liver Transplant Treatment-Experienced Patients[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2016, 2016:2872371.
- [31] Reddy S, Sharma RK, Mehrotra S, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-based antiviral therapy to treat hepatitis C virus infection after kidney transplantation[J]. Clin Kidney J, 2018, 11(3):429-433.
- [32] Chiu HY, Chiu YM, Liao NF, et al. Predictors of hepatitis B and C virus reactivation in patients with psoriasis treated with biological agent: A nine-year multicenter cohort study[J]. J Am Acad Dermatol, 2021, 85(2):337.
- [33] Snast I, Atzmony L, Braun M, et al. Risk for hepatitis B and C virus reactivation in patients with psoriasis on biologic therapies: A retrospective cohort study and systematic review of the literature[J]. J Am Acad Dermatol, 2017, 77(1):88.
- [34] Chen MH, Chen MH, Tsai CY, et al. Incidence and antiviral response of hepatitis C virus reactivation in lupus patients undergoing immunosuppressive therapy[J]. Lupus, 2015, 24(10):1029-1036.
- [35] Tural D, Karaca M, Kocoglu H, et al. Hepatitis B and C positivity rates in solid tumors and reactivation rates due to cytotoxic chemotherapy[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(15\_suppl):e23213.
- [36] Wu SH, Loong CC, Chu CJ, et al. Highly effective treatment response and well tolerability by all oral direct acting antivirals for chronic hepatitis C patients post organ transplantation[J]. J Chin Med Assoc, 2020, 83(1):18-24.
- [37] Sato K, Inoue J, Kakazu E, et al. Reactivation of hepatitis C virus with severe hepatitis flare during steroid administration for interstitial pneumonia[J]. Clin J Gastroenterol, 2021, 14(4):1221-1226.
- [38] 黄霞, 吉英杰, 程勇前. 肾移植前后丙型肝炎病毒感染的管理[J]. 实用器官移植电子杂志, 2021, 9(1):80-84.

(收稿日期:2022-08-08)

(本文编辑:余晓曼)