

FAP1:构建核医学肿瘤诊疗一体化的新篇章

兰晓莉

华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科,分子影像湖北省重点实验室,武汉 430022

Email: hzslxl@163.com

基金项目:湖北省自然科学基金重点项目(2021CFA008)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230503-00118

FAP1 will build a new chapter for radiotheranostics in oncology

Lan Xiaoli

Department of Nuclear Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; Hubei Province Key Laboratory of Molecular Imaging, Wuhan 430022, China

Email: hzslxl@163.com

Fund program: Key Project of Hubei Province Natural Science Foundation (2021CFA008)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230503-00118

20 世纪 90 年代,2 个独立的研究小组相继发现成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP)在肿瘤间质激活的成纤维细胞、肉瘤的肿瘤细胞和肉芽组织中高度表达,并确认 FAP 是影响肿瘤细胞的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解功能的膜蛋白酶^[1-3]。这些发现开启了对 FAP 研究的序幕。研究者们早在 1994 年就进行了放射性核素¹³¹I 标记靶向 FAP 的单克隆抗体 mAbF19 的初次临床试验。然而直到 2018 年,FAP 在核医学领域的研究才取得突破。得益于核素标记 FAP 抑制剂(FAP inhibitor, FAPI)的新进展^[4],⁶⁸Ga-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid, DOTA)-FAPI-04 首次应用于临床显像,并在 28 种恶性肿瘤中展现出出色的肿瘤可视化能力^[5]。随后 FAPI PET 显像的临床应用、更多 FAP 衍生物和靶向 FAP 多种显像剂的研发、以及其在肿瘤诊疗一体化的探索,成为核医学领域最热门的方向。仅 4 年的时间,国内外超过 600 篇论文发表,涉及各种恶性肿瘤(乳腺癌、肺癌、胰腺癌、胃癌、肝癌、结直肠癌、甲状腺癌等等)及非肿瘤疾病(心肌梗死、类风湿关节炎、心力衰竭、肾脏疾病、肺纤维化等)的临床前研究和临床研究。国内已发表 300 余篇相关英文文章,中国学者的探索研究对于深入理解和验证 FAP 的临床应用价值、开发新型诊疗探针具有重要贡献。

FAPI PET 在各种恶性肿瘤的诊断和分期中的价值一直是研究热点。本期重点号栏目中,赵龙等^[6]将⁶⁸Ga-FAPI PET 用于初诊及复发转移性胃印

戒细胞癌患者中,并与¹⁸F-FDG PET 进行比较。在对 21 例患者的初步研究中,⁶⁸Ga-FAPI PET 在胃印戒细胞癌的原发肿瘤、局部复发病灶、淋巴结及骨骼和(或)内脏转移灶的摄取值和检出率明显高于¹⁸F-FDG PET,有助于精准诊断。被誉为“世纪分子”的¹⁸F-FDG 是目前应用最广泛的肿瘤显像剂,FAPI PET 初期临床探索通常以其作为参照对比。与¹⁸F-FDG PET 不同,FAPI PET 显像不依赖于血糖水平,患者无需特殊禁食等准备;注射药物后 10 min 至 3 h 肿瘤摄取稳定,可以实现注射后短时间内扫描,简化显像流程;FAPI 在大脑、肝脏、口腔、鼻咽黏膜及胃肠道等组织器官的背景信号低,大部分肿瘤较¹⁸F-FDG 显示更高的肿瘤/本底比值,图像对比度更好,更易发现可疑病变。多项基于小-中样本的“头对头”前瞻性临床报告发现,FAPI PET 可能在乳腺癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、结直肠癌、肺腺癌、卵巢癌、腹膜癌、肉瘤等的原发和(或)转移病灶的诊断效能高于¹⁸F-FDG PET 显像,在胶质瘤、甲状腺癌、鼻咽癌、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等肿瘤中的诊断对比价值可能相近或低于¹⁸F-FDG PET^[7-9],但这些结果仍需扩大样本量的前瞻性研究进一步验证。

研究发现 FAP 与肿瘤的生长、侵袭、转移及预后密切相关^[10],深入挖掘 FAPI PET 显像与肿瘤生物学行为的关系,对于进一步指导临床治疗决策具有重要价值。本期傅丽兰等^[11]回顾性分析了 51 例术前行¹⁸F-FAPI-42 PET 显像的胃癌患者,发现肿瘤原发灶摄取值 SUV_{max}与肿瘤位置、病理(pathologic, p)T 分期、pN 分期、pTNM 分期、以及脉管/神经侵

犯相关,但与病理类型、Lauren 分型和组织学分级无关。SUV_{max}与 pT 分期明显相关,早期胃癌(T1 期)摄取较低,可能与病灶形成初期肿瘤细胞较少、肿瘤间质 FAP 表达数量较少有关;随病情发展,更多的间质增生以满足肿瘤的营养需求。FAP 促进肿瘤细胞新生血管生成和转移,FAPI 摄取越高,临床分期可能越晚、脉管/神经侵犯及转移的风险增大。Röhrich 等^[12]报告异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)野生型胶质母细胞瘤和高级别 IDH 突变型星形细胞瘤中 FAPI 摄取增加,但在弥漫性星形细胞瘤中无明显摄取。这些结果提示,反映肿瘤微环境的 FAP 显像可能与肿瘤的侵袭性存在相关性,但其能否反映病理和分子分型,在不同肿瘤间存在较大差异,仍有待拓展研究。

随着 FAPI PET 应用和随访时间的逐步增多,部分研究关注并评价了其在肿瘤预后中的价值。本期覃春霞等^[13]发现⁶⁸Ga-FAPI PET 对肝胆恶性肿瘤的初始诊断和再分期的灵敏度可达 100%(14/14 和 15/15);与常规影像学相比,其改变了 30.3%(10/33)患者的治疗策略;FAPI PET 诊断有转移组生存率较低、生存时间较短,但半定量参数 SUV_{max}、病灶/肝比值、病灶/血池比值等并无预测预后价值。这可能与单中心回顾研究和单病种数量较少等因素相关。Liu 等^[14]回顾了 51 例胰腺癌患者的⁶⁸Ga-FAPI-04 与¹⁸F-FDG PET 结果,对比分析显示 FAPI PET 在原发肿瘤、淋巴结转移和远处转移的探测效率明显高于 FDG PET,且有更高的病灶/肝比值。在年龄、性别、分期、糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)19-9 水平、SUV_{max}(FAPI 和 FDG)等诸多因素中,FAPI SUV_{max}是预测患者无病生存期的唯一独立预后因素。Ding 等^[15]评估了胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)⁶⁸Ga-FAPI-04 摄取与病理特征的相关性及预后价值的关系,结果发现低分化 PDAC 患者较中分化者有更高的 FAPI 摄取;肿瘤 SUV_{max}、总病灶 FAP 表达(total lesion FAP expression, TLF)、胰腺总摄取最大值或总胰腺 FAP 表达量(total pancreatic FAP expression, TPF)与肿瘤大小、分化和神经侵袭显著相关;SUV_{max}对无复发生存率具有独立的预后价值,而 TPF 可预测总生存率。尽管 FAPI PET 在肿瘤预后判断中的相关研究样本数量较少、随访时间较短,随着病例的积累和对核素显像定量、半定量指标与临床资料进行详细解析,相信可以得到更多对临床有价值的信息。

FAP 在多种癌症基质组织中过度表达,且经显

像证实具有高肿瘤摄取、低本底摄取的特征,是放射性配体治疗(targeted radioligand therapy, TRT)的优越靶点。已有多项临床前研究和临床系列病例报道应用靶向 FAP 的抗体、肽类和小分子化合物进行 TRT 的初步探索。但是目前研究面临的一个重要问题是,这些 FAPI 分子存在快速被清除和在肿瘤滞留时间不足的缺点,这阻碍了 TRT 的疗效。在本期重点号中,赵亮等^[16]构建了一种靶向 FAP 的四聚体,并通过⁶⁸Ga 和¹⁷⁷Lu 标记获得分子探针。体内外实验显示,多聚体化策略对 FAP 亲和力影响较小,新型分子探针具有较好的特异性、更高的肿瘤摄取和更持久的瘤内滞留时间。48 h 肿瘤内滞留是单体探针的 6.8 倍[(18.72±1.32)与(2.72±1.20)每克组织百分注射剂量率(percentage activity of injection dose per gram of tissue, %ID/g)],并显示出更出色的抑瘤效果,有望成为有前景的靶向治疗药物。在 TRT 中,增强探针的结合效能、延长探针在肿瘤滞留时间非常重要,可行的策略包括构建新型靶向 FAP 的配体(如 FAP-2286)^[17]、构建二聚体或多聚体以增加与肿瘤的亲和力、保留性和内化性^[18],以及应用白蛋白^[19]和伊文思蓝^[20]修饰通过延长血池循环以增加在肿瘤组织内的滞留等等。目前有近 40 篇与 FAP TRT 相关的临床前或临床研究论文^[21],应用¹⁷⁷Lu 和⁹⁰Y 标记不同配体构建核素治疗探针近 10 种,超过 100 例患者进行了靶向 FAP 的放射性核素治疗。总体结果显示,难以治疗的晚期癌症患者对以 FAP 为靶点的放射性核素治疗有客观反应,不良事件可控。这些基于临床前和临床的初步数据更加明确了靶向 FAP 诊疗一体化的可行性。

FAPI 诊疗一体化的实验和临床研究进展迅速,然而 FAPI 显像仍非完美。FAP 的表达为非肿瘤特异,FAPI 在乳腺、胰腺、子宫等组织器官中存在生理性摄取^[22-23],在炎症反应、骨骼良性病变、自身免疫性疾病中存在高摄取^[24],均可能导致假阳性的诊断,因此 FAPI 显像的浓聚灶仍需结合 CT 或 MR 等解剖结构影像认真解读。在恶性肿瘤与炎症反应的鉴别诊断中,¹⁸F-FDG 可通过延迟显像,炎性病灶摄取葡萄糖减低进行初步判断,但炎性病变中的 FAPI 摄取基本稳定^[25]。在治疗后的评估中,正在修复的手术切口会浓聚 FAPI^[26],手术后或放疗后 FAPI 假阳性摄取的程度和时间并不明确,选择合适的时间窗进行 FAPI 显像以区分有活力的肿瘤与炎症反应或纤维化过程亦具有挑战性。在本期重点号中,王艺蓉等^[27]分析了 43 例胃肠道恶性肿瘤根治术后消

化道重建外科伤口的⁶⁸Ga-FAPI与¹⁸F-FDG显像剂摄取特征和变化规律。该研究发现,在⁶⁸Ga-FAPI-04 PET显像中,胃-肠外科伤口摄取高于腹壁切口,且在1.5年内处于较高水平,但是各类外科伤口的靶本比随术后时间的推移均呈下降趋势。该研究提示,临床诊断中需注意鉴别外科伤口的炎性反应、纤维化造成的⁶⁸Ga-FAPI-04显像剂摄取与外科伤口局部肿瘤复发,这具有重要的参考意义。在精准诊断肿瘤原发和转移病灶的基础上,临床对影像的进一步要求包括指导治疗决策、辅助治疗计划、精准评价疗效、以及提前预后判断,这些仍需要更大规模的临床研究以探索 FAPI PET 在多种肿瘤类型的应用价值。

与¹⁸F-FDG不同,FAP靶向放射性药物因具有治疗潜力而备受关注,靶向FAP的诊疗一体化有望开启肿瘤核素靶向治疗的新篇章。然而,在其开发和临床转化方面也存在一些挑战。(1) FAP在许多重塑组织、增生的良性组织和细胞中表达,可能会影响TRT的疗效。(2) ⁶⁸Ga-FAPI-04在正常器官和肿瘤摄取之间没有明显的相关性,高肿瘤负荷或摄取量可能不会导致大多数正常器官的剂量减少。因此,需要对FAP放射性药物的核素治疗效果及不良反应进行全面评估。(3)在靶向FAP诊疗一体化放射性药物开发过程中,需要兼顾清除率和滞留时间之间的平衡,同时考虑治疗性核素的选择,应与配体生物半衰期相匹配,以发挥TRT最大效能。(4) FAPI TRT直接靶向肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs),而CAF具有不同亚型,如肌成纤维细胞CAF、炎性CAF和抗原提呈CAF,其表达FAP的同时对肿瘤生长具有完全相反的作用。因此,对CAF的放射性杀伤是否一定会抑制肿瘤生长,还需要考虑肿瘤微环境的特性。(5) FAPI TRT发出射线辐射周围恶性肿瘤细胞以发挥杀伤作用,因此治疗前放射性剂量评估尤其重要,需要全面考虑射线类型、肿瘤大小、肿瘤细胞密度、基质中成纤维细胞密度等微观问题。

起步即提速,开局就争先。靶向FAP的多种诊断和治疗放射性药物聚焦肿瘤的诊断与治疗,建立了肿瘤微环境诊疗一体化的新方法,为肿瘤精准靶向诊疗提供了新思路,已然成为研究热点。随着核素供应支持、研发技术发展及监管政策驱动,国内单位研究多点开花、蓬勃发展,中国FAPI核药创新将持续加速。依托国内丰富的病例资源,在一流设备、一流技术团队的支持下,进一步推进临床前研究转化、推动开展前瞻性大样本、多中心的临床研究,制

定并完善与FAPI显像和治疗相关的规范与共识,逐步析清临床最佳适应证,构建靶向肿瘤微环境诊疗一体化的新范式,中国核医学学者将携手国际同行翻开核素肿瘤诊疗一体化的新篇章。

利益冲突 作者声明无利益冲突

作者贡献声明 兰晓莉:论文撰写、论文修改

参 考 文 献

- [1] Rettig WJ, Chesa PG, Beresford HR, et al. Differential expression of cell surface antigens and glial fibrillary acidic protein in human astrocytoma subsets[J]. *Cancer Res*, 1986, 46(12 Pt 1): 6406-6412.
- [2] Garin-Chesa P, Old LJ, Rettig WJ. Cell surface glycoprotein of reactive stromal fibroblasts as a potential antibody target in human epithelial cancers[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990, 87(18): 7235-7239. DOI:10.1073/pnas.87.18.7235.
- [3] Aoyama A, Chen WT. A 170-kDa membrane-bound protease is associated with the expression of invasiveness by human malignant melanoma cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990, 87(21): 8296-8300. DOI:10.1073/pnas.87.21.8296.
- [4] Loktev A, Lindner T, Mier W, et al. A tumor-imaging method targeting cancer-associated fibroblasts[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(9): 1423-1429. DOI:10.2967/jnumed.118.210435.
- [5] Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al. ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT: tracer uptake in 28 different kinds of cancer[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(6): 801-805. DOI:10.2967/jnumed.119.227967.
- [6] 赵龙,逢一臻,徐伟植,等. ⁶⁸Ga-FAPI和¹⁸F-FDG PET/CT在初诊及复发转移性胃印戒细胞癌中的应用比较[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(6): 325-330. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20221108-00337. Zhao L, Pang YZ, Xu WZ, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-FAPI and ¹⁸F-FDG PET/CT for the diagnosis of primary and metastatic gastric signet-ring cell carcinoma[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(6): 325-330. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20221108-00337.
- [7] Mori Y, Dendl K, Cardinale J, et al. FAPI PET: fibroblast activation protein inhibitor use in oncologic and nononcologic disease[J]. *Radiology*, 2023, 306(2): e220749. DOI: 10.1148/radiol.220749.
- [8] Qin C, Shao F, Gai Y, et al. ⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/MR in the evaluation of gastric carcinomas: comparison with ¹⁸F-FDG PET/CT[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(1): 81-88. DOI:10.2967/jnumed.120.258467.
- [9] 覃春霞,宋杨美惠,刘芳,等. ⁶⁸Ga-FAPI PET对结直肠癌再分期的诊断价值及对治疗决策的影响[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(12): 717-721. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210901-00306. Qin CX, Song YMH, Liu F, et al. Diagnostic value of ⁶⁸Ga-FAPI PET for restaging and its impact on treatment decision in patients with colorectal cancer[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(12): 717-721. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210901-00306.
- [10] Fitzgerald AA, Weiner LM. The role of fibroblast activation protein in health and malignancy[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2020, 39(3): 783-803. DOI:10.1007/s10555-020-09909-3.
- [11] 傅丽兰,谢飞,董焱,等. ¹⁸F-FAPI-42 PET/CT显像胃癌原发灶SUV_{max}与患者临床病理特征的关系[J]. *中华核医学与分子影*

- 像杂志, 2023, 43(6): 331-336. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230314-00058.
- Fu LL, Xie F, Dong Y, et al. Relationship between the SUV_{max} of primary lesion on ¹⁸F-FAPI-42 PET/CT imaging and the clinicopathological characteristics of patients with gastric cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(6): 331-336. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230314-00058.
- [12] Röhrich M, Loktev A, Wefers AK, et al. IDH-wildtype glioblastomas and grade III/IV IDH-mutant gliomas show elevated tracer uptake in fibroblast activation protein-specific PET/CT[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(12): 2569-2580. DOI:10.1007/s00259-019-04444-y.
- [13] 覃春霞, 吕玉虎, 宋杨美惠, 等. ⁶⁸Ga-FAPI PET 对肝脏及胆道恶性肿瘤的诊断及预后价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(6): 337-342. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230410-00099.
- Qin CX, Lyu YH, Song YMH, et al. Diagnostic and prognostic value of ⁶⁸Ga-FAPI PET for malignant tumors of the liver and biliary tract[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(6): 337-342. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230410-00099.
- [14] Liu Q, Shi S, Liu S, et al. The added value of [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in pancreatic cancer; a comparison to [¹⁸F]F-FDG[J]. Eur Radiol, 2023, in press. DOI:10.1007/s00330-023-09445-y.
- [15] Ding J, Qiu J, Hao Z, et al. Prognostic value of preoperative [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-04 PET/CT in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma in correlation with immunohistological characteristics[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 50(6): 1780-1791. DOI:10.1007/s00259-022-06100-4.
- [16] 赵亮, 陈建豪, 逢一臻, 等. 靶向成纤维细胞激活蛋白四聚体放射性探针的构建及其在荷瘤裸鼠中的诊疗一体化研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(6): 343-348. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230221-00042.
- Zhao L, Chen JH, Pang YZ, et al. Development of radiolabeled tetramer that targeting fibroblast activation protein and theranostic research in tumor xenografts[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(6): 343-348. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230221-00042.
- [17] Baum RP, Schuchardt C, Singh A, et al. Feasibility, biodistribution, and preliminary dosimetry in peptide-targeted radionuclide therapy of diverse adenocarcinomas using ¹⁷⁷Lu-FAP-2286; first-in-humans results[J]. J Nucl Med, 2022, 63(3): 415-423. DOI: 10.2967/jnumed.120.259192.
- [18] McInnes LE, Cullinane C, Roselt PD, et al. Therapeutic efficacy of a bivalent inhibitor of prostate-specific membrane antigen labeled with ⁶⁷Cu[J]. J Nucl Med, 2021, 62(6): 829-832. DOI: 10.2967/jnumed.120.251579.
- [19] Kuo HT, Lin KS, Zhang Z, et al. ¹⁷⁷Lu-labeled albumin-binder-conjugated PSMA-targeting agents with extremely high tumor uptake and enhanced tumor-to-kidney absorbed dose ratio[J]. J Nucl Med, 2021, 62(4): 521-527. DOI:10.2967/jnumed.120.250738.
- [20] Liu Q, Zang J, Sui H, et al. Peptide receptor radionuclide therapy of late-stage neuroendocrine tumor patients with multiple cycles of ¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE[J]. J Nucl Med, 2021, 62(3): 386-392. DOI:10.2967/jnumed.120.248658.
- [21] Privé BM, Boussihmad MA, Timmermans B, et al. Fibroblast activation protein-targeted radionuclide therapy: background, opportunities, and challenges of first (pre)clinical studies[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, in press. DOI: 10.1007/s00259-023-06144-0.
- [22] Zhang X, Song W, Qin C, et al. Uterine uptake of ⁶⁸Ga-FAPI-04 in uterine pathology and physiology[J]. Clin Nucl Med, 2022, 47(1): 7-13. DOI:10.1097/RLU.0000000000003968.
- [23] Zhang X, Song W, Qin C, et al. Non-malignant findings of focal ⁶⁸Ga-FAPI-04 uptake in pancreas[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(8): 2635-2641. DOI:10.1007/s00259-021-05194-6.
- [24] Qin C, Song Y, Liu X, et al. Increased uptake of ⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 in bones and joints; metastases and beyond[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(2): 709-720. DOI:10.1007/s00259-021-05472-3.
- [25] Glatting FM, Hoppner J, Liew DP, et al. Repetitive early ⁶⁸Ga-FAPI PET acquisition comparing ⁶⁸Ga-FAPI-02, ⁶⁸Ga-FAPI-46, and ⁶⁸Ga-FAPI-74; methodologic and diagnostic implications for malignant, inflammatory/reactive, and degenerative lesions[J]. J Nucl Med, 2022, 63(12): 1844-1851. DOI: 10.2967/jnumed.122.264069.
- [26] Wang S, Huang Q, Dong K, et al. Double trap escape: omental nodular hyperplasia misdiagnosed as metastasis by ¹⁸F-FDG PET/CT and ⁶⁸Ga-FAPI PET/MRI in a patient with gastric adenocarcinoma[J]. Clin Nucl Med, 2022, 47(6): 551-552. DOI:10.1097/RLU.0000000000004192.
- [27] 王艺蓉, 黎翔, 全志永, 等. 胃肠道腺癌根治术后外科伤口的⁶⁸Ga-FAPI-04 和¹⁸F-FDG 摄取特征[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(6): 349-354. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230517-00136.
- Wang YR, Li X, Quan ZY, et al. Uptake characteristics of ⁶⁸Ga-FAPI-04 and ¹⁸F-FDG in surgical wounds after radical surgery for gastrointestinal adenocarcinoma[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(6): 349-354. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230517-00136.

(收稿日期:2023-05-03)