

# 中国单侧眼内期视网膜母细胞瘤诊疗专家共识(2019年)



中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组

通信作者:范先群,上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科 200011, Email:

fanxq@sh163.net

**【摘要】** 视网膜母细胞瘤(RB)是儿童最常见的眼内恶性肿瘤,2/3患者3岁以内发病,新生儿发病率为1:16 000~18 000。不同阶段RB、单侧和双侧RB的治疗方案多有不同,加之我国各地区医疗水平不均衡,RB的治疗效果差异较大。鉴于RB以单侧眼内期为主,中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组与相关专家经过认真讨论,共同提出单侧眼内期RB诊疗的专家共识,以期提高我国RB的临床诊疗水平。(中华眼科杂志,2019,55:250-254)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.04.003

视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)是儿童最常见的眼内恶性肿瘤,2/3患者3岁以内发病,新生儿发病率为1:16 000~18 000<sup>[1-2]</sup>。在RB患者中,遗传型约占40%,非遗传型约占60%;10%有家族史,90%为散发<sup>[3]</sup>。双眼患者占20%~30%,单眼患者占70%~80%<sup>[4]</sup>。RB主要因RB1基因突变或缺失引起。RB在一段时间内局限于眼球内,称为眼内期;肿瘤突破筛板、巩膜等浸润视神经和眼眶组织,称为眼外期;肿瘤转移至颅内、血液或淋巴结,称为转移期。眼内期RB若能得到规范治疗,绝大多数患者可实现保生命,多数患者实现保眼球,部分患者实现保视力。不同阶段RB、单侧和双侧RB的治疗方案多有不同,加之我国各地区医疗水平不均衡,RB的治疗效果差异较大。鉴于RB患者就诊时以单侧眼内期为主,中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组与相关专家经过认真讨论,共同提出单侧眼内期RB诊疗专家共识,以期提高我国RB的治疗水平,改善患者预后和生活质量。

## 一、眼内期RB的主要临床表现

1. 症状:早期难以发现。随着肿瘤不断增大,经瞳孔可见黄白色反光,即“白瞳症”,为最常见临床表现;部分患者因视力低下出现知觉性外斜视,继发青光眼患者出现眼红、疼痛等症状。

2. 眼底检查:采用双目间接检眼镜或数字化广域眼底成像系统(Retcam)检查,可见视网膜单个或多个隆起病灶,初起呈灰色半透明样表现,随着肿

瘤直径增大到4~5 mm,颜色变为不透明白色或黄色,肿瘤表面视网膜血管扩张、出血。肿瘤的生长方式分为两种:(1)肿瘤由视网膜外核层向视网膜下间隙生长,常伴视网膜下积液或种植,出现非孔源性视网膜脱离,称为外生性肿瘤;(2)肿瘤由视网膜内核层向内生长,突向玻璃体腔,常伴有肿瘤细胞玻璃体腔内播散种植,称为内生性肿瘤。

3. 影像学检查: B超、CT和MRI均可发现眼内占位性病灶。B超可简易判断肿瘤体积、位置、是否钙化、是否视网膜脱离;CT可明确肿瘤体积和范围,对肿瘤的定位和钙化灶识别优于B超;当肿瘤直径超过10 mm,肿瘤中心常会出现自发性出血、坏死或钙化。MRI对软组织分辨率高,可以显示肿瘤的位置、体积和血液供应程度等,并有助于判断是否存在巩膜或视神经浸润。

超声检查:玻璃体腔内可见1个或多个大小不等的圆形、类圆形或不规则形病变,病变边界不整齐,内回声中等、不均匀。由于肿瘤组织容易坏死或局部钙质沉着,故肿瘤内可出现小片状无回声腔和强回声斑块,其后有声影。彩色多普勒超声检查除B超检查表现特征外,可见肿瘤内部有丰富的红蓝色血流信号,为分枝状,由视网膜中央动脉供血,呈高速高阻动脉频谱。

CT检查:水平扫描玻璃体腔内可见与球壁相连的大小不一、形状不规则的高密度块影,边界不清、不均质,约75%肿瘤内可见形状不规则的骨密

度影,为钙化斑,此为典型的CT征。若肿瘤侵犯视神经,可见视神经增粗,视神经管扩大及肿瘤颅内蔓延。肿瘤经巩膜向眼外蔓延者,可见眶内高密度肿块与眼内病变相连,眼球壁连续性破坏。

**MRI检查:** $T_1WI$ 呈中信号, $T_2WI$ 呈高信号。肿瘤内钙化斑在 $T_1WI$ 和 $T_2WI$ 上均表现为低信号。根据肿瘤的体积不同,肿瘤信号可呈斑驳状,信号均偏低或显示为中低信号。肿瘤沿视神经向颅内蔓延时,MRI检查可清晰显示肿瘤在眶内及颅内的范围,优于CT检查。

## 二、眼内期RB的组织病理学特点

组织病理学检查是RB确诊的依据,也是确定患者组织病理学分期及是否存在组织病理学高危因素的重要方法。RB组织病理学表现可分为未分化型和分化型,未分化型RB细胞核深染,形态大小不一,呈圆形、椭圆形、梭形或异形,细胞质极少,核分裂象多见。分化型RB细胞形成菊花团样结构,称F-W菊花团,是RB最具特征性的组织病理学改变。2009年国际RB分期工作组(International Retinoblastoma Staging Working Group, IRSWG)将肿瘤侵犯视神经,包括侵犯筛板前、筛板、筛板后和视神经切除断端以及脉络膜定义为RB的组织病理学高危因素,建议此类患者眼球摘除后进行全身辅助性化学治疗<sup>[5]</sup>。

## 三、眼内期RB的临床诊断

根据发病年龄大多在3岁以内,有家族史,白瞳、斜视等典型症状,眼底黄白色病灶、视网膜下或玻璃体腔播散灶、视网膜脱离,影像学检查眼内实性占位病变、钙化等,可做出临床诊断。

需要与其他可以引起“白瞳症”的疾病相鉴别,主要包括Coats病、眼内炎、永存原始玻璃体增生症和早产儿视网膜病变等。

## 四、眼内期RB的国际分期

### 1. 眼内期RB国际分期(intraocular international retinoblastoma classification, IIRC)

IIRC主要包括费城版分期<sup>[6]</sup>和洛杉矶儿童医院版分期<sup>[7]</sup>,两者均将眼内期RB分为A~E共5期。本共识采用费城版分期,该分期是目前制定眼内期RB治疗策略的主要依据。

**A期:**肿瘤最大直径 $\leq 3.0$  mm

**B期:**肿瘤最大直径 $>3.0$  mm或

- 肿瘤与黄斑中心凹距离 $\leq 3.0$  mm
- 肿瘤与视盘距离 $\leq 1.5$  mm
- 肿瘤与视网膜下积液边缘距离 $\leq 3.0$  mm

**C期:**

- 肿瘤与视网膜下种植距离 $\leq 3.0$  mm
- 肿瘤与玻璃体腔种植距离 $\leq 3.0$  mm
- 肿瘤与视网膜下种植和玻璃体腔种植距离均 $\leq 3.0$  mm

**D期:**

- 肿瘤与视网膜下种植距离 $>3.0$  mm
- 肿瘤与玻璃体腔种植距离 $>3.0$  mm
- 肿瘤与视网膜下种植和玻璃体腔种植距离均 $>3.0$  mm

**E期:**肿瘤体积 $>50\%$ 眼球体积或

- 新生血管性青光眼
- 前房、玻璃体或视网膜下出血导致屈光间质混浊
- 肿瘤侵犯筛板后视神经、脉络膜(范围直径 $>2.0$  mm)、巩膜、前房

合并出现的青光眼、虹膜新生血管、肿瘤呈外生型生长、肿瘤高度 $>15$  mm、前房积血、假性前房积脓、巩膜葡萄肿和眼眶蜂窝织炎等,称为RB临床高危因素<sup>[8-10]</sup>。具有RB临床高危因素的肿瘤侵犯视神经和脉络膜的概率明显增加。

### 2. TNM分期

根据原发肿瘤的体积、位置以及区域淋巴结和远处的转移情况,美国癌症联合委员会(American Joint Committee of Cancer, AJCC)2017年颁布的第8版《Cancer Staging Manual》提出了RB的最新TNM分期<sup>[11]</sup>。TNM分期可更全面评估肿瘤的情况,随着对眼内期RB(T1-T3d)分期的逐步细化,TNM分期有望取代IIRC分期。

(1)原发肿瘤(primary tumor, T)

cTX 肿瘤无法评估

cT0 无肿瘤存在的证据

cT1 视网膜内肿瘤,瘤体基底部与视网膜下液的距离 $\leq 5.0$  mm

- cT1a 肿瘤直径 $\leq 3.0$  mm且与黄斑、视盘的距离 $>1.5$  mm

- cT1b 肿瘤直径 $>3.0$  mm或与黄斑、视盘的距离 $<1.5$  mm

cT2 眼内肿瘤伴有视网膜脱离、玻璃体腔种植或视网膜下种植

- cT2a 视网膜下液与瘤体基底部距离 $>5.0$  mm

- cT2b 肿瘤伴玻璃体腔种植或视网膜下种植

cT3 眼内进展期肿瘤

- cT3a 眼球萎缩

•cT3b 肿瘤侵犯睫状体平坦部、睫状体、晶状体、悬韧带、虹膜或前房

•cT3c 眼压升高伴虹膜新生血管和(或)牛眼

•cT3d 前房出血和(或)大量玻璃体出血

•cT3e 无菌性眼眶蜂窝织炎

cT4 眼外期肿瘤侵犯眼眶,包括视神经

•cT4a 影像学证据显示球后视神经受累或视神经增粗、眶内组织受累

•cT4b 临床检查发现明显眼球突出和(或)眶内肿块

(2)局部淋巴结转移(regional lymph node, N)

cNx 期:区域淋巴结情况无法评估

cN0 期:未发现淋巴结转移

cN1 期:局部淋巴结转移

(3)远处转移(metastasis, M)

cM0 期:无颅内或远处转移的症状

cM1 期:远处转移但无组织病理学检查结果确认

•cM1a 期:基于临床或影像学检查,肿瘤转移至远处(骨髓、肝脏等)

•cM1b 期:影像学检查结果提示肿瘤转移至中枢神经系统,但不包括三侧性 RB

pM1 期:具有组织病理学证据的远处转移

•pM1a 期:组织病理学检查证实肿瘤转移至远处(骨髓、肝脏或其他)

•pM1b 期:组织病理学检查证实肿瘤转移至脑脊液或中枢神经

## 五、单侧眼内期 RB 治疗

### (一)治疗基本原则

治疗的基本原则依次为保生命、保眼球、保视力,在不影响生存率的前提下尽量保眼球和保视力。

### (二)主要治疗方法

化学治疗仍是目前眼内期 RB 的一线治疗方法,根据注药途径分为静脉化学治疗、动脉化学治疗和玻璃体腔注药化学治疗,其他治疗方法包括局部治疗和手术治疗。局部治疗包括激光光凝治疗、冷冻治疗、经瞳孔温热治疗等;手术治疗主要为眼球摘除术。

#### 1. 静脉化学治疗

采用长春新碱(Vincristin, VCR)、依托泊苷(Etoposide, VP16)和卡铂(Carboplatin, Carbo)联合的 VEC 方案。3 岁以下患者用药剂量:长春新碱每千克体重 0.05 mg 静脉推注,第 1 天;依托泊苷每千

克体重 5 mg 静脉滴注,第 1、2 天;卡铂每千克体重 18.6 mg 静脉滴注,第 1 天。3 岁以上患者用药剂量:长春新碱 1.5 mg/m<sup>2</sup>(体表面积)静脉推注(最大剂量 2 mg),第 1 天;依托泊苷 150 mg/m<sup>2</sup>(体表面积)静脉滴注,第 1、2 天;卡铂 560 mg/m<sup>2</sup>(体表面积)静脉滴注,第 1 天。一般每 3~4 周 1 次,共 4~6 次。

#### 2. 动脉化学治疗

动脉化学治疗是通过股动脉插管,经颈内动脉至眼动脉后,将化学治疗药物直接灌注至眼内。与静脉化学治疗相比,具有肿瘤局部药物浓度高、杀伤效果强和不良反应轻等优点。所用药物主要为马法兰(Melphalan)、卡铂和托普替康。一般每 3~4 周 1 次,共 2~4 次。50 mg 马法兰使用自带的 10 ml 溶媒溶解后,根据患者年龄和体重采用相应的剂量(表 1);卡铂直接 20 mg 加生理盐水 30 ml 稀释;托普替康使用 2 ml 注射用水溶解后,再按 1 mg 加生理盐水 30 ml 稀释;每组溶液分别按照 30 ml/15~30 min 的速度行眼动脉灌注。第 1 次:马法兰+卡铂 20 mg;第 2 次:马法兰+托普替康 1 mg;第 3 次:马法兰+卡铂 20 mg;第 4 次:马法兰+托普替康 1 mg。

表 1 不同年龄视网膜母细胞瘤患儿动脉化学治疗中马法兰的参考用量

年龄	马法兰用量 <sup>a</sup> (mg)	稀释后药物用量(ml)
0~3 个月	每千克体重 0.5	15
>3~6 个月	3.5	21
>6~12 个月	4.0	24
>1~3 岁	5.0	30
>3 岁	7.5	45

注:<sup>a</sup>示有明显不良反应时降低剂量的 25%,当治疗效果不足时,年龄在 3 个月以上的患者增加剂量的 25%;每疗程最大剂量不超过每千克体重 0.5 mg,总剂量不超过 7.5 mg

#### 3. 玻璃体腔化学治疗

将化学治疗药物(马法兰、托普替康等)直接注入到玻璃体腔内,适用于伴有玻璃体肿瘤播散种植的患者。注射前 3 d,患眼点抗生素滴眼液 4 次/d;注射前聚维酮碘冲洗结膜囊;常规消毒铺巾,暴露患眼后,抽取新鲜配置的马法兰或托普替康,根据肿瘤和肿瘤细胞播散的位置选择注射部位,使用 32 G 注射针头于角膜缘后 1.0~2.5 mm 进针,将药物注入玻璃体腔;注射部位 3 次冻融冷凝治疗,或结膜下注射马法兰或托普替康后拔针,棉签按压注射部位 3~5 s;轻轻转动眼球使药物分散,避免局部聚集导致视网膜毒性;注射后继续点用抗生素和糖皮质激素滴眼液 3~4 d<sup>[12-13]</sup>。

#### 4. 激光光凝治疗

适用于赤道部后体积较小的肿瘤。利用激光的热凝固作用,直接杀伤肿瘤细胞。临床采用的激光波长为532、810和1 064 nm。激光的波长与组织穿透能力成正比。532 nm激光的组织穿透能力较低,深度为2~3 mm,用于治疗较薄的肿瘤;810 nm激光的组织穿透厚度为4~5 mm,用于治疗体积较小的肿瘤;1 064 nm激光的穿透能力强,适合于治疗体积较大的肿瘤。在双目间接检眼镜直视下,激光光凝范围覆盖瘤体。参数设置:功率从100 mW起,逐渐增加;曝光时间为0.5~2.0 s,至肿瘤达到IV级光斑反应为宜。

#### 5. 冷凝治疗

主要用于治疗赤道部及周边部的小肿瘤。-80℃二氧化碳为冷凝源。一般冷凝至肿瘤变为冰球样改变,冻融后再冷凝,每点冷凝2或3次。

#### 6. 眼球摘除

主要用于具有RB临床高危因素的E期患眼。手术剪除视神经的长度要尽可能长,至少10 mm,以防止视神经残端有肿瘤残留。

#### (三) 治疗方案

除了极少数非常早期的患眼可以使用单一的治疗方法外,绝大多数患者需要采取综合治疗方案。治疗方案主要依据肿瘤的分期、部位及生长方式等制定。在治疗过程中,还需根据患眼对治疗的反应和病情变化及时调整治疗方案。

A期:激光光凝治疗或冷凝治疗。

B期(肿瘤与黄斑中心凹距离>3.0 mm且与视盘距离>1.5 mm):冷凝治疗或激光光凝治疗,必要时采用静脉化学治疗。

B期(肿瘤与黄斑中心凹距离≤3.0 mm或与视盘距离≤1.5 mm):静脉化学治疗,辅以激光光凝治疗或冷凝治疗。

C期:静脉化学治疗或动脉化学治疗+激光光凝治疗、冷凝治疗或玻璃体腔化学治疗。

D期:动脉化学治疗或静脉化学治疗+激光光凝治疗、冷凝治疗或玻璃体腔化学治疗,必要时摘除眼球。

E期(无RB临床高危因素):摘除眼球(根据术后组织病理学检查结果,确定是否进行静脉化学治疗);动脉化学治疗或静脉化学治疗+激光光凝治疗、冷凝治疗或玻璃体腔化学治疗。

E期(伴RB临床高危因素):摘除眼球,根据术后组织病理学检查结果,确定是否进行静脉化学

治疗。

#### (四) 治疗期间注意事项

1. 化学治疗结束后每周至少进行2次血液常规检查,检测骨髓抑制情况,若白细胞、血红蛋白或血小板数量过低,需进行粒细胞集落刺激因子治疗或输注成分血;每次化学治疗前进行血液常规检查、肝肾功能和听力检查。

2. 每个月进行眼底检查,观察肿瘤是否萎缩或钙化,是否出现眼部并发症,如出血、视网膜脱离等,评判治疗效果。

3. 若在治疗周期内肿瘤仍持续进展,则需要调整治疗方案。

#### (五) 随访

1. 肿瘤控制稳定后每1~3个月检查1次眼底;稳定2年以上可改为每3~6个月检查1次眼底,直至成年。

2. 眼球摘除术后,无RB临床高危因素患眼每年进行1次MRI检查,2年后根据情况选择是否行MRI检查;伴有RB临床高危因素患眼,全身辅助性化学治疗后,每6个月进行1次MRI检查,2年后改为每年进行1次MRI检查至成年。

在随访过程中出现肿瘤复发或出现新的肿瘤病灶,根据分期再次进行治疗。若无法控制肿瘤发展,则需要更换治疗方案,甚至摘除眼球。化学治疗后6个月内避免接种预防疫苗。随访过程中,应同时行对侧眼检查。

#### 形成共识意见的专家组成员:

范先群 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科(中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组组长)

李冬梅 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心(中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组副组长)

孙丰源 天津医科大学眼科医院(中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组副组长)

肖利华 解放军总医院第三医学中心(中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组副组长)

叶娟 浙江大学医学院附属第二医院眼科中心(中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组副组长)

(以下眼整形眼眶病学组委员按姓氏拼音排序)

白萍 河北省眼科医院

陈樱 武汉大学人民医院眼科

崔极哲 吉林大学第二医院眼科

郭庆 哈尔滨医科大学第一医院眼科医院

郭波 四川大学华西医院眼科

廖洪斐 南昌大学附属眼科医院

李养军 空军军医大学唐都医院眼科  
 林明 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科  
 刘小伟 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院眼科  
 李鸿 重庆医科大学附属第一医院眼科  
 刘洪雷 西安市第四医院眼科  
 卢苇 大连医科大学附属第二医院眼科  
 潘叶 天津市眼科医院  
 钱江 复旦大学附属耳鼻喉科医院眼科  
 乔丽珊 安徽医科大学第一附属医院眼科  
 秦伟 重庆医科大学附属第三医院眼科  
 任彦新 河北医科大学第二医院眼科  
 田彦杰 北京大学第三医院眼科  
 魏锐利 海军军医大学附属长征医院眼科  
 吴文灿 温州医科大学附属眼视光医院  
 项楠 华中科技大学同济医学院附属同济医院眼科  
 熊炜 中南大学湘雅二医院眼科  
 许雪亮 中南大学湘雅医院眼科  
 薛尚才 甘肃省第二人民医院眼科  
 杨华胜 中山大学中山眼科中心  
 杨滨滨 哈尔滨医科大学附属第二医院眼科  
 杨文慧 天津医科大学总医院眼科  
 袁洪峰 陆军军医大学大坪医院眼科  
 于刚 首都医科大学附属北京儿童医院眼科(现在北京美和眼科)  
 朱豫 郑州大学附属第一医院眼科  
 张艳飞 昆明医科大学第一附属医院眼科  
 张黎 河南省立眼科医院  
 张积 苏州大学附属第二医院眼科  
 周忠友 河北医科大学第三医院眼科  
 贾仁兵 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科(非委员,学组秘书,执笔)  
 (参与讨论的其他专家按姓氏拼音排序)  
 季迅达 上海交通大学医学院附属新华医院眼科  
 梁建宏 北京大学人民医院眼科  
 李彬 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心  
 马晓莉 首都医科大学附属北京儿童医院儿科  
 孙先桃 河南省儿童医院眼科  
 赵军阳 首都医科大学附属北京儿童医院眼科  
 张靖 广州市妇女儿童医疗中心介入血管瘤科  
 声明 本文为专家意见,为临床医疗服务提供指导,不是在各种情况下都必须遵循的医疗标准,也不是为个别特殊个人提供的保健

措施;本文内容与相关产品的生产和销售厂商无经济利益关系

## 参 考 文 献

- [1] Broaddus E, Topham A, Singh AD. Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975-2004[J]. Br J Ophthalmol, 2009, 93(1): 21-23. DOI: 10.1136/bjo.2008.138750.
- [2] Seregard S, Lundell G, Svedberg H, et al. Incidence of retinoblastoma from 1958 to 1998 in northern Europe: advantages of birth cohort analysis[J]. Ophthalmology, 2004, 111(6): 1228-1232. DOI: 10.1016/j.ophtha.2003.10.023.
- [3] Ramasubramanian A, Shields CL. Retinoblastoma[M]. London: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2012: 24-25.
- [4] Chintagumpala M, Chevez-Barrios P, Paysse EA, et al. Retinoblastoma: review of current management[J]. Oncologist, 2007, 12(10): 1237-1246. DOI: 10.1634/theoncologist.12-10-1237.
- [5] Sastre X, Chantada GL, Doz F, et al. Proceedings of the consensus meetings from the international retinoblastoma staging working group on the pathology guidelines for the examination of enucleated eyes and evaluation of prognostic risk factors in retinoblastoma[J]. Arch Pathol Lab Med, 2009, 133(8): 1199-1202. DOI: 10.1043/1543-2165-133.8.1199.
- [6] Shields CL, Shields JA. Basic understanding of current classification and management of retinoblastoma[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2006, 17(3): 228-234. DOI: 10.1097/01.icu.0000193079.55240.18.
- [7] Linn MA. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification[J]. Ophthalmol Clin North Am, 2005, 18(1): 41-53. DOI: 10.1016/j.ohc.2004.11.003.
- [8] Shields CL, Shields JA, Baez K, et al. Optic nerve invasion of retinoblastoma: metastatic potential and clinical risk factors[J]. Cancer, 1994, 73(3): 692-698.
- [9] Shields CL, Shields JA, Baez KA, et al. Choroidal invasion of retinoblastoma: metastatic potential and clinical risk factors[J]. Br J Ophthalmol, 1993, 77(9): 544-548.
- [10] Chantada GL, Gonzalez A, Fandino A, et al. Some clinical findings at presentation can predict high-risk pathology features in unilateral retinoblastoma[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2009, 31(5): 325-329. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3181923cc5.
- [11] Amin MB, Edge S, Greene F, et al. AJCC Cancer Staging Manual[M], 8th ed. St. Berlin: Springer, 2017: 820-830.
- [12] Kiratli H, Koç İ, Varan A, et al. Intravitreal chemotherapy in the management of vitreous disease in retinoblastoma[J]. Eur J Ophthalmol, 2017, 27(4): 423-427. DOI: 10.5301/ejo.5000921.
- [13] Ji X, Hua P, Li J, et al. Intravitreal Melphalan for vitreous seeds: initial experience in China[J]. J Ophthalmol, 2016, 2016: 4387286. DOI: 10.1155/2016/4387286.

(收稿日期:2018-12-24)

(本文编辑:黄翊彬)