

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.07.011

· 临床研究 ·

SCN10A rs12632942 单核苷酸多态性与结直肠癌化疗奥沙利铂外周神经毒性的相关性

孔连广¹, 彭俊玲², 郑祥珍¹, 苏芳³, 魏宜胜^{4a}, 张啸^{4a}, 洪楚原^{4a}, 翁洁玲^{4b} (1. 广州市白云区中医医院 普通外科, 广东 广州 510470; 2. 中山大学附属肿瘤防治中心 分子诊断科, 广东 广州 510060; 3. 中山大学孙逸仙纪念医院 广东省恶性肿瘤表观遗传与基因调控重点实验室, 广东 广州 510120; 4. 广州医科大学附属第二医院 a. 胃肠外科 外科实验室; b. 病理科, 广东 广州 510260)

[摘要] **目的:** 探讨 SCN10A 基因外显子区 rs12632942 位点多态性与结直肠癌(CRC)患者化疗奥沙利铂外周神经毒性(OXLIPN)的相关性。**方法:** 选取2011年1月至2013年6月广州医科大学附属第二医院、南昌大学第二附属医院、广州市白云区中医医院319例接受含奥沙利铂(OXL)化疗方案的CRC患者(均为中国中南地区汉族)血液标本,常规提取DNA、PCR扩增及分析SCN10A外显子多态位点rs12632942基因型,评估OXLIPN程度。通过单因素卡方检验、Logistic多因素回归分析评估外显子多态rs12632942基因型与OXLIPN的相关性。**结果:** 319例CRC患者rs12632942基因型:AA134例、AG156例、GG29例,rs12632942基因型频率符合哈温平衡($P>0.05$)。rs12632942的AG+GG基因型与II~IV度OXLIPN相关($P<0.01$),是发生II~IV度OXLIPN的独立危险因素($OR=2.044, 95\%CI=1.231\sim 3.392, P<0.01$)。**结论:** SCN10A基因外显子区rs12632942AG+GG基因型的CRC患者易感II~IV度OXLIPN。

[关键词] 结直肠癌;奥沙利铂;SCN10A;单核苷酸多态性;外周神经毒性

[中图分类号] R730.5; R735.3⁴ **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)07-0788-05

Association of SCN10A single nucleotide polymorphism rs12632942 and oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in colorectal cancer patients receiving chemotherapy

KONG Lianguang¹, PENG Junling², ZHENG Xiangzhen¹, SU Fang³, WEI Yisheng^{4a}, ZHANG Xiao^{4a}, HONG Chuyuan^{4a}, WENG Jieling^{4b} (1. Department of General Surgery, Guangzhou Baiyun District Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510470, Guangdong, China; 2. Department of Molecular Diagnostics, Sun Yat-Sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, Guangdong, China; 3. Guangdong Provincial Key Laboratory of Malignant Tumor Epigenetics and Gene Regulation, Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510120, Guangdong, China; 4a. Laboratory of Surgery, Department of Gastrointestinal Surgery; 4b. Department of Pathology, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, Guangdong, China)

[Abstract] Objective: To explore the association between single nucleotide polymorphism rs12632942 in SCN10A exon and oxaliplatin-induced peripheral neuropathy (OXLIPN) in colorectal cancer (CRC) patients receiving chemotherapy. **Methods:** A total of 319 cases of blood samples from CRC patients receiving chemotherapy regimen with Oxaliplatin (OXL) were collected from the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, and Guangzhou Baiyun District Hospital of Chinese Medicine during January 2011 and June 2013. DNA was routinely extracted, and PCR amplification was performed to analyze the genotype of rs12632942; and OXLIPN of patients was also evaluated. The association between rs12632942 genotype and OXLIPN was analyzed by χ^2 test and multivariate logistic regression model. **Results:** The genotypes of rs12632942 of 319 CRC patients: AA of 134 cases, AG of 156 cases and GG of 29 cases; and the genotype distribution of rs12632942 was in accordance with Har-

[基金项目] 广州市科技计划资助项目(No.201804010072);广东省公益研究与能力建设专项资助项目(No.2014A020212333);广东省恶性肿瘤表观遗传与基因调控重点实验室开放基金资助(No.2017B030314026)。Project supported by the Science and Technology Program of Guangzhou City (No.201804010072), the Public Welfare Research and Capacity Building Special Fund of Guangdong Province (No.2014A020212333), and the Key Laboratory of Malignant Tumor Epigenetics and Gene Regulation of Guangdong Province (No.2017B030314026)

[作者简介] 孔连广(1973-),男,学士,副主任医师,主要从事胃肠道肿瘤基础和临床研究,E-mail: konglianguang@163.com

[通信作者] 翁洁玲(WENG Jieling, corresponding author),硕士,主治医师,主要从事肿瘤病理诊断及研究,E-mail: 87144757@qq.com

dy-Weinberg equilibrium ($P>0.05$). χ^2 test showed that rs12632942AG+GG genotype was associated with II-IV degree OXLIPN ($P<0.01$). Multivariate logistic regression model showed that rs12632942 AG + GG genotype was an independent risk factor for II-IV degree OXLIPN ($OR=2.044$; $95\%CI=1.231-3.392$; $P<0.01$). **Conclusion:** Colorectal cancer patients with SCN10A exon polymorphism rs12632942 AG + GG genotype were susceptible to II-IV degree OXLIPN.

[Key words] oxaliplatin; SCN10A; single nucleotide polymorphism; neuropathy; colorectal cancer

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(7): 788-792. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.07.011]

流行病学调查^[1]显示,结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率随着年龄增加而上升,5年总生存率约为50%。手术切除是CRC常规治疗方案,但需要通过化疗等辅助治疗手段来提高生存率^[2]。奥沙利铂(oxaliplatin, OXL)是第三代铂类制剂,已经成为胃肠道肿瘤化疗的标准用药。OXL的剂量强度是胃肠道肿瘤治疗有效和无病生存时间的重要决定因素^[3],但奥沙利铂外周神经毒性(oxaliplatin-induced peripheral neuropathy, OXLIPN)发生率随着剂量的增加而明显增强^[4],严重限制了其临床应用。大量研究^[5]表明,遗传因素在药物的个体差异中起着极为重要的作用。目前,OXL药物基因组学研究主要限于其代谢过程的相关基因,但代谢过程并不能完全解释OXL的神经毒性反应差异^[6]。OXL的作用靶点—电压门控性钠离子通道(voltage-gated sodium channels, SCNA)的药物基因组学研究报道较少,其中SCN10A与病理性疼痛、冷刺激引发的疼痛密切相关^[7]。本研究通过CRC化疗人群回顾性关联分析,旨在探讨SCN10A基因外显子区rs12632942多态性与OXLIPN的相关性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2011年1月至2013年6月广州医科大学附属第二医院、南昌大学第二附属医院、广州市白云区中医医院CRC术后首次接受含OXL化疗方案共有319例患者(均为中国中南地区汉族)的临床资料,包括患者年龄、性别、分期、OXL用量、化疗方案、体力状况评分和OXLIPN反应。OXLIPN反应采用NCI-CTC(National Cancer Institute-common toxicity criteria)进行评级:0级:无神经系统不良反应;I级为短时间的感觉异常和感觉麻木;II级为治疗期间持续存在感觉异常和感觉麻木;III级为感觉异常和感觉麻木并引起功能障碍;IV级为严重神经毒性反应,不适用OXL化疗。以0~I级外周神经毒性反应为参照。病例纳入标准:(1)接受FOLFOX6或XELOX化疗方案;(2)WHO体力状况评分(performance status, PS)0~1分;(3)既往无OXL化疗史;(4)既往无外周神经系统疾病;(5)肝肾功能和血常规等检查正常;(6)接受化疗至少3个疗程以上。病例排除标准:(1)

怀孕和精神疾病患者;(2)痛觉异常和严重过敏患者;(3)无法正常交流的患者。CRC患者的诊断标准为术后病理学诊断。所有纳入研究的患者均签署化疗知情同意书,研究方案获所在医院伦理委员会批准。

1.2 主要试剂

TIANamp Blood DNA Kit 购自天根生化科技有限公司,2×PCR Mix 购于北京鼎国昌盛生物技术有限公司,无水乙醇购自广州化学试剂有限公司,无菌去离子水购自Zrbiorise公司,凝胶琼脂糖购自Biowest公司。

1.3 PCR扩增及rs12632942位点分型

入组化疗患者先抽取外周血3 ml, -80℃冰箱中冻存。常规提取血中DNA,PCR扩增含rs12632942的DNA片段。上游引物:ACATGGGTGCAGTTGAACCT,下游引物:TGAGATGCAGATACCACGGC。PCR反应:95℃预变性时间3 min,循环1次;95℃变性时间30 s,55℃变性时间30 s,72℃延伸时间1 min,循环35次;72℃最终延伸时间10 min,循环1次,4℃终延伸无穷大。扩增产物410 bp,送华大基因行一代测序,根据测序结果判断rs12632942位点基因型。

1.4 统计学处理

所有统计数据采用SPSS18.0软件进行分析。单因素卡方检验分析rs12632942基因型与OXLIPN的关联,将年龄、性别、分期、OXL用量、化疗方案、体力状况及rs12632942基因型等指标纳入Logistic多因素回归分析,分析rs12632942基因型对OXLIPN的独立影响。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

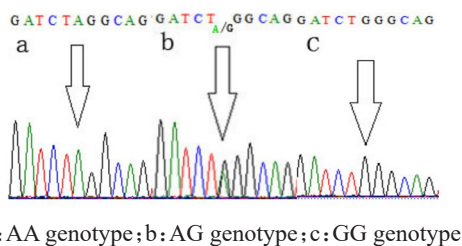
2.1 CRC患者的一般资料

319例CRC术后首次接受OXL化疗的患者中,男性176例(55.2%),女性143例(44.8%);年龄19~86岁,平均(59.96±13.86)岁。病理分期:II期77例、III期194例、IV期48例。

2.2 CRC患者rs12632942基因类型

一代测序(图1)显示,319例CRC患者rs12632942基因型:AA134例、AG156例、GG29例。全组病例rs12632942基因型频率符合哈温平衡($P>$

0.05, 表1)。



a: AA genotype; b: AG genotype; c: GG genotype

图1 DNA测序分析rs12632942AA基因型

Fig.1 DNA sequencing analysis of rs12632942AA genotype

表1 rs12632942哈温平衡检验

Tab.1 Hardy-Weinberg analysis of rs12632942

Genotype	Observed value	Expected value	χ^2	P
AA	134	140.89	0.0003	0.1013
AG	156	142.44		
GG	29	35.89		

2.3 CRC化疗患者rs12632942位点基因型与患者OXLIPN的易感性单因素关联分析

单因素卡方检验显示, OXL化疗时rs12632942的AG + GG基因型患者更容易发生II~IV度OXLIPN($\chi^2=9.265, P<0.01$)。

2.4 CRC化疗患者rs12632942基因型对OXLIPN的易感性独立影响

将CRC患者的年龄、性别、肿瘤分期、OXL用量、化疗方案、体力状况及rs12632942基因型等指标纳入Logistic多因素回归分析。结果(表2)显示, rs12632942的AG+GG基因型($OR=2.044, 95\%CI=1.231\sim3.392, P<0.01$)是II~IV度OXLIPN的独立危险因素。并且, OXL用量 $>680\text{ mg/m}^2$ ($OR=2.142, 95\%CI=1.295\sim3.544, P<0.01$)、IV期($OR=2.004; 95\%CI=1.013\sim3.963, P<0.05$)也是II~IV度OXLIPN的独立危险因素。

3 讨论

CRC临床分期II期或III期单独外科治疗的5年生存率仍较低, 联合辅助化疗可以进一步提高CRC的生存率。当前, OXL已经成为CRC辅助化疗或常规化疗的一线治疗方案。单用OXL化疗的CRC患者的5年无病生存期(DFS)为10%~20%^[8], 而联合氟脲嘧啶和亚叶酸钙的治疗方案(FOLFOX)则5年的DFS达到78%^[9]。OXL具有轻度的肾、造血系统和胃肠道毒性反应, 但其引发的外周神经毒性反应十分常见, 可明显降低患者治疗的依从性。OXL的外周神经毒性反应包括急性毒性反应和慢性毒性反应。

65%~98%的患者首次使用OXL即可出现急性外周神经毒性反应^[10], 常常由冷刺激诱发, 表现为远端肢体对称性刺痛、烧灼感、甚至麻木。慢性神经毒性反应则表现为四肢肌肉无力、麻木。这些毒副作用可以导致患者明显的不适情绪反应, 包括恐惧感、抑郁、焦虑等。部分患者强烈要求停止OXL治疗。最近的研究^[11]显示, OXL的急性毒性反应可以导致2%的患者治疗延迟、14.5%的患者减少剂量、6%~21%的患者终止治疗、22%的患者延迟输注时间, 43%的患者出现功能性损伤。

表2 CRC患者rs12632942基因型与OXLIPN的相关性

Tab.2 Correlation between rs12632942 genotype and OXLIPN in CRC patients

Variable	OR	95%CI	P
Gender			
Male	1.000*		
Female	0.991	0.595-1.651	0.973
Age(t/a)			
≤50	1.000*		
50-60	1.098	0.569-2.119	0.779
>60	1.397	0.749-2.607	0.293
Stage			
II	1.000*		
III	2.142	0.969-4.736	0.060
IV	2.004	1.013-3.963	0.046
OXL dosage[ρ_B /(mg/m^2)]			
≤680	1.000*		
>680	2.142	1.295-3.544	0.003
Chemotherapy regimen			
FOLFOX6	1.000*		
Xelox	0.637	0.231-1.756	0.383
Physical condition score			
0	1.000*		
1	0.721	0.433-1.202	0.210
rs12632942 genotype			
AA	1.000*		
AG+GG	2.044	1.231-3.392	0.006

*Reference

OXLIPN反应的发病机制目前仍未完全清楚。早期的一些机制研究集中在代谢相关的药物基因组学。研究^[12]显示, 代谢相关的GSTP1多态性患者呈现严重的外周神经毒性反应, 但该基因的多态性主要出现在西方人种, 而亚洲人种较少出现。代谢相关的解毒酶、DNA修复酶的多态性等显示与OXLIPN反应的相关性, 但在前瞻性研究^[13]中未得到证实。另外, OXLIPN反应与OXL使用强度、累积剂

量、输注速度、体表面积等明显相关。如果 OXL 剂量超过 600~700 kg/m² 阈值时则毒性反应明显增强,当剂量超过 1 100 kg/m² 时,50% 的患者出现严重的外周神经毒副反应^[14]。本研究也显示同样的结果,OXL 累计用量>680 mg/m² 也是 II~IV 度 OXLIPN 的独立危险因素。虽然本研究显示 OXL 累计用量>680 mg/m²、IV 期肿瘤也是 II~IV 度 OXLIPN 的独立危险因素,但把 rs12632942 基因型、OXL 用量、IV 期肿瘤等因素纳入 Logistic 多因素分析模型,rs12632942AG+GG 基因型仍是发生 II~IV 度 OXLIPN 独立危险因素。说明 rs12632942 基因型对 OXLIPN 的影响独立于 OXL 用量和肿瘤分期。另外,在冬季使用 OXL 较其他季节外周神经毒性反应增加 3 倍^[15]。

最近有研究^[16]表明,OXL 的急性外周神经毒反应主要与 OXL 引发的 A 类有髓传入神经纤维细胞的 SCNA 高敏感性相关;而慢性外周神经毒性反应则与 OXL 的代谢产物损伤脊神经后根神经节相关。SCNA 共有 9 个亚单位(SCN1A-5A,SCN8A-11A),主要分布在外周神经的轴突、脊神经后根神经节细胞,其中 SCN9A、SCN10A 分别编码 Nav1.7、Nav1.8 亚型^[17]。SCNA 的基因突变可导致不同的神经症状和疾病,如远端肢体的阵发性抽搐和疼痛、肌肉痉挛和异常痛觉、以及癫痫等^[18]。研究显示,SCN2A R19K 基因的多态性与 OXL 的外周神经毒性反应无关^[19];SCN4A rs2302237 可以引发急、慢性外周神经毒性反应,SCN10A rs1263292 易引发急性外周神经毒性反应^[20];SCN9A rs3750904 和 SCN9A rs12478318 则不易发生外周神经毒性反应^[21]。SCN10A 与外周神经痛和冷刺激痛密切相关,但 SCN10A 单核苷酸多态性对 OXLIPN 的遗传易感性尚未见报道。本研究通过检索 Genbank 数据库发现人 rs12632942 为 SCN10A 外显子区多态位点,其 A→G 变异引起了存在引起亮氨酸→脯氨酸氨基酸残基改变,并且在亚洲人群中最小等位基因频率(minor allele frequency, MAF)大于 0.05。本研究首次揭示了 SCN10A 外显子区单核苷酸多态性 rs12632942 AG+GG 基因型更易发生 II~IV 度 OXLIPN。

影响恶性肿瘤化疗反应性也是多基因、多步骤参与的过程^[22-23],SCN10A rs12632942 多态位点基因型可作为 CRC 化疗 OXLIPN 遗传易感性的生物学标志物。但是,本研究的结论尚需更大样本量、多中心研究证实。并且,rs12632942A→G 变异对 OXLIPN 的影响尚需通过分子克隆、膜片钳等技术分析进一步证实分子机制所在,为 OXL 个体化用药提供确实的科学依据。

[参考文献]

- [1] WANG W, KANDIMALLA R, HUANG H, et al. Molecular subtyping of colorectal cancer: Recent progress, new challenges and emerging opportunities[J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 55: 37-52. DOI:10.1016/j.semcancer.2018.05.002.
- [2] RAGNHAMMAR P, HAFSTRÖM L, NYGREN P, et al. A systematic overview of chemotherapy effects in colorectal cancer[J]. *Acta Oncologica*, 2001, 40(2): 282-308. DOI:10.1080/02841860.151116367.
- [3] ROTHENBERG M L, OZA A M, BIGELOW R H, et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(11): 2059-2069. DOI:10.1200/JCO.2003.11.126.
- [4] BEIJERS A J, MOLS F, TJAN-HEIJNEN V C, et al. Peripheral neuropathy in colorectal cancer survivors: the influence of oxaliplatin administration. Results from the population-based PROFILES registry[J]. *Acta Oncol*, 2015, 54(4): 463-469. DOI:10.3109/0284186X.2014.980912.
- [5] KOLB N, BURNS T. Clinical research in chemotherapy-induced peripheral neuropathy: How, what, and when[J]. *Neurology*, 2018, 91(9): 379-380. DOI:10.1212/WNL.0000000000006091.
- [6] BOYETTE-DAVIS J A, HOU S Y, ABDI S, et al. An updated understanding of the mechanisms involved in chemotherapy-induced neuropathy[J / OL]. *Pain Manag*, 2018, 8(5): 363-375[2019-03-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6462837/>. DOI: 10.2217/pmt-2018-0020.
- [7] PARK S B, KIERNAN M C. Oxaliplatin and neuropathy: A role for sodium channels[J]. *Clin Neurophysiol*, 2018, 129(3): 670-671. DOI:10.1016/j.clinph.2017.12.028.
- [8] DÍAZ-RUBIO E, SASTRE J, ZANIBONI A, et al. Oxaliplatin as single agent in previously untreated colorectal carcinoma patients: a phase II multicentric study[J]. *Ann Oncol*, 1998, 9(1): 105-108. DOI:10.1023/a:1008200825886.
- [9] ANDRÉ T, BONI C, MOUNEDJI-BOUDIAF L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(23): 2343-2351. DOI:10.1056/NEJMoa032709.
- [10] ALEJANDRO L M, BEHRENDT C E, CHEN K, et al. Predicting acute and persistent neuropathy associated with oxaliplatin[J/OL]. *Am J Clin Oncol*, 2013, 36(4): 331-337[2019-03-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4080710/>. DOI: 10.1097/COC.0b013e318246b50d.
- [11] STOREY D J, SAKALA M, MCLEAN C M, et al. Capecitabine combined with oxaliplatin (CapOx) in clinical practice: how significant is peripheral neuropathy? [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(8): 1657-1661. DOI:10.1093/annonc/mdp594.
- [12] 姚雨江, 谢妮. 结肠癌中奥沙利铂毒性和耐药性相关基因 SNPs 的研究进展[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2014, 34(6): 797-807. DOI:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.06.031.
- [13] 刘素, 张侠. 奥沙利铂神经毒性机制及基因多态性研究进展[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2015, 9(9): 1685-1689. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2015.09.041.

- [14] LEONARD G D, WRIGHT M A, QUINN M G, et al. Survey of oxaliplatin-associated neurotoxicity using an interview-based questionnaire in patients with metastatic colorectal cancer[J/OL]. *BMC Cancer*, 2005, 5: 116[2019-03-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1266024/>. DOI:10.1186/1471-2407-5-116.
- [15] PULVERS J N, MARX G. Factors associated with the development and severity of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: a systematic review[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2017, 13(6): 345-355. DOI: 10.1111/ajco.12694.
- [16] CHIORAZZI A, SEMPERBONI S, MARMIROLI P. Current view in platinum drug mechanisms of peripheral neurotoxicity[J/OL]. *Toxics*, 2015, 3(3): 304-321[2019-03-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5606682/>. DOI:10.3390/toxics3030304.
- [17] BENNETT D L, CLARK A J, HUANG J Y, et al. The role of voltage-gated sodium channels in pain signaling[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(2): 1079-1151. DOI:10.1152/physrev.00052.2017.
- [18] PERSSON A K, HOEIJMAKERS J G J, ESTACION M, et al. Sodium channels, mitochondria, and axonal degeneration in peripheral neuropathy[J]. *Trends Mol Med*, 2016, 22(5): 377-390. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.03.008.
- [19] ARGYRIOU A A, ANTONACOPOULOU A G, SCOPA C D, et al. Liability of the voltage-gated sodium channel gene SCN₂A R19K polymorphism to oxaliplatin-induced peripheral neuropathy[J]. *Oncology*, 2009, 77(3/4): 254-256. DOI:10.1159/000236049.
- [20] ARGYRIOU A A, CAVALETTI G, ANTONACOPOULOU A, et al. Voltage-gated sodium channel polymorphisms play a pivotal role in the development of oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity: results from a prospective multicenter study[J]. *Cancer*, 2013, 119(19): 3570-3577. DOI:10.1002/cncr.28234.
- [21] 张官平, 欧阳喜, 潘华, 等. 结直肠癌患者 SCN9A 遗传变异与奥沙利铂外周神经毒性易感性研究[J]. *广东医学*, 2017, 38(2): 300-304, 307. DOI:10.3969/j.issn.1001-9448.2017.02.039.
- [22] 李文, 张玉高, 石敏, 等. LncRNA RP11-513G11.1 在小细胞肺癌患者化疗耐药和预后测评中的作用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(11): 1166-1170. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.11.014.
- [23] 姜靖雯, 陈学武, 方唯意, 等. miR-340 通过下调 CCND1 表达增加结直肠癌细胞对 5-Fu 的耐药[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(5): 467-471. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.05.002.

[收稿日期] 2019-03-27

[修回日期] 2019-05-29

[本文编辑] 党瑞山