

## · 病例报告 ·

## 罕见抗钨抗体所致甲状腺功能异常伴降钙素升高的患者 1 例并文献复习

曹琳<sup>1</sup> 张陈至立<sup>1</sup> 姚孝明<sup>2</sup> 王志国<sup>2</sup> 张静<sup>2</sup><sup>1</sup>南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科, 南京 210028; <sup>2</sup>南京中医药大学附属中西医结合医院检验科, 南京 210028

通信作者: 王志国, Emai: wangzhiguo@jstcm.com; 张静, Emai: 783114506@qq.com

基金项目: 国家中医临床研究基地开放课题 (JD2022SZXD03)

**Rare anti-ruthenium antibody-induced thyroid dysfunction with hypercalcitoninemia: a case report and literature review** Cao Lin<sup>1</sup>, Zhang Chenzhi<sup>1</sup>, Yao Xiaoming<sup>2</sup>, Wang Zhiguo<sup>2</sup>, Zhang Jing<sup>2</sup>.<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China; <sup>2</sup>Department of Laboratory, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Wang Zhiguo, Emai: wangzhiguo@jstcm.com; Zhang Jing, Emai: 783114506@qq.com

**Fund program:** Open Project of National Clinical Research Base of Traditional Chinese Medicine (JD2022SZXD03)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220610-06024

免疫分析平台目前是临床实验室的首选方法,然而,免疫测定容易受到不同的因素干扰。其中临床上用于检测甲状腺功能的自动免疫测定法容易受到 6 种不同类型的干扰,包括嗜异性抗体、生物素、抗链霉亲和素抗体、巨促甲状腺激素 (MTSH)、甲状腺激素自身抗体以及抗钨抗体干扰<sup>[1]</sup>,其中抗钨抗体干扰甲状腺功能测定首次在 2007 年被报道,其发生率很低 (0.40%~1.00%)<sup>[2-3]</sup>。本文就南京中医药大学附属中西医结合医院诊治的 1 例罕见抗钨抗体干扰导致的甲状腺功能异常和降钙素升高的病例作一讨论。

### 1 病例资料

患者女性, 31 岁, 因“发现甲状腺功能异常 2 年余”于 2021 年 12 月 13 日收治于南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科。

患者 2019 年 04 月 17 日孕早期于外院 1 检查甲状腺功能 (甲功), 结果示: 游离甲状腺素 (FT<sub>4</sub>) 及游离甲状腺三碘原氨酸 (FT<sub>3</sub>) 显著降低, 促甲状腺激素 (TSH) 数值不详, 无明显自觉不适, 未予治疗 (表 1)。2019 年 04 月于外院 4 复查甲功, 结果均在正常范围 (表 2)。2019 年 12 月孕晚期至外院 2 复

查甲功, 再次提示 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 显著降低, 余正常 (表 1), 外院 2 予“左甲状腺素片 (优甲乐) 25 μg/d 口服”治疗, 但用药后 FT<sub>4</sub> 仍持续较低, 剂量逐渐加至 100 μg/d 口服直至分娩, 用药期间无心慌、手抖、怕热多汗、体重下降等症状。2020 年哺乳期间自行停药, 无怕冷、乏力、记忆力减退、便秘等不适。

2021 年 05 月至南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌门诊复查甲功仍提示 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 显著降低, 余正常范围 (表 1), 垂体磁共振平扫+增强示: 垂体前后叶交界处异常信号, 考虑 Rathke 裂囊肿。

甲状腺彩超示: 甲状腺回声稍增粗; 两侧颈部淋巴结呈反应性改变。颈部计算机断层扫描平扫+增强示: 双侧甲状腺弥漫性病变。患者后于 2021 年 11 月在外院 3 检查意外发现血清降钙素升高达 107.0 pg/ml (0~6.4 pg/ml)。2021 年 11 月于南京中医药大学附属中西医结合医院门诊复查降钙素高达 439.3 pg/ml (0~6.4 pg/ml), 见表 3。为进一步系统诊治由门诊收治入院。既往史、个人史、过敏史均无特殊。否认“甲状腺疾病”家族遗传病史。

全自动电化学发光仪 Cobas e602 及配套试剂测定甲状腺功能及降钙素。

## 2 结果

- 2.1 入院后体格检查 体温 36.2℃, 心率 82 次/min, 呼吸 16 次/min, 血压 122/79 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 身高 162 cm, 体重 55 kg, 体重指数 20.96 kg/m<sup>2</sup>。甲状腺未见肿大, 质软, 心肺腹(-)。
- 2.2 三大常规及生化检查 未见明显异常。
- 2.3 内分泌激素检查 甲功全套见表 1, 血清促肾上腺皮质激素 (8:00): 42.5 pg/ml, 血浆皮质醇 454.40 nmol/L, 甲状旁腺素 61.46 pg/ml (15 ~ 65 pg/ml), 血清降钙素 341.4 pg/ml (0~6.4 pg/ml)。
- 2.4 物理检查 心电图、胸部计算机断层扫描、腹部及心脏彩超均未见异常。
- 2.5 病理及分子学检查 甲状腺细针穿刺涂片 (右): 甲状腺细胞病理学 Bethesda 报告系统 (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology, TBSRTC) - I 类, 血液胶质成分伴极少滤泡上皮细胞; 左: TBSRTC - I 类, 血液胶质成分, 甲状腺肿瘤多基因检测未见异常, 灌洗液降钙素 (右): 0.67 pg/ml, 左: 4.78 pg/ml。
- 2.6 诊断结果及随访情况 结合患者病史、临床表现及实验室检查, 诊断为“甲状腺功能异常、高降钙素血症”。患者出院后未规律服用优甲乐治疗, 无明显自觉不适。2022 年 01 月于南京中医药大学附属中西医结合医院门诊复查甲功能仍提示 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>

显著降低, 余正常范围, 降钙素水平仍高达 363.9 pg/ml。回顾患者 2 年多来在 5 家医院 (南京中医药大学附属中西医结合医院及外院 1~4) 检测的 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 结果, 其中 4 个实验室数据结果较为一致, 基本可以排除检测错误, 但均与外院 4 的结果迥然不同, 这一现象引起了笔者的注意。进一步调查发现, 南京中医药大学附属中西医结合医院与外院 (1~3) 4 个实验室全部使用 A 检测系统 (电化学发光法, 标记物为钨复合物), 而外院 4 使用了 B 检测系统 (化学发光法, 标记物为 AMPPD)。A 检测系统是否存在未知的特定干扰? 由于样本剩余量有限, 南京中医药大学附属中西医结合医院检验科直接对这一重点怀疑的原因进行了验证。在征得患者同意后将患者血清留取两份, 一份送至 A 检测系统生产厂家国内实验室进行干扰物分析, 另一份分别采用与 A/B 检测系统不同标记物的 C 检测系统进行 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 检测和 D 系统进行降钙素检测, 数据见表 4。

## 3 讨论

免疫分析平台目前是临床实验室的首选方法, 然而, 免疫测定容易受到不同的因素干扰。临床上常见 6 种干扰甲状腺功能测定的类型, 包括嗜异性抗体、生物素、抗链霉亲和素抗体、巨促甲状腺激素、甲状腺激素自身抗体以及抗钨抗体<sup>[1]</sup>。

表 1 2019—2022 年患者甲状腺功能检测结果汇总表 (A 检测系统)

时间	医院	检测项目						
		FT <sub>3</sub> pmol/L (3.1~6.8)	FT <sub>4</sub> pmol/L (12.90~22.30)	T <sub>3</sub> nmol/L (1.30~3.10)	T <sub>4</sub> nmol/L (66.0~181.0)	TSH μU/ml (0.34~5.60)	TgAb U/ml (<4.11)	TPOAb U/ml (<5.60)
2019-04-17	外院 1	0.4	0.56	/	/	/	/	/
2019-12-23	外院 2	<0.4	2.03	2.61	138.9	1.05	未测	未测
2021-05-27	我院	<0.4	1.72	2.04	未测	未测	45.30	20.53
2021-11-26	外院 3	<0.6	2.50	/	/	/	/	/
2021-11-29	我院	<0.4	3.10	1.86	133.7	0.76	32.65	18.96
2021-12-14	我院	<0.4	3.86	2.01	127.7	0.72	37.31	20.02
2022-01-20	我院	<0.4	3.39	1.92	143.2	0.56	45.60	22.23

注: 我院: 南京中医药大学附属中西医结合医院; /: 表示结果不详; FT<sub>3</sub>: 游离甲状腺三碘原氨酸; FT<sub>4</sub>: 游离甲状腺素; T<sub>3</sub>: 总三碘甲状腺原氨酸; T<sub>4</sub>: 总甲状腺素; TSH: 促甲状腺激素; TgAb: 抗甲状腺球蛋白抗体; TPOAb: 抗甲状腺过氧化物酶抗体

表 2 2019 年 04 月甲状腺功能检测结果 (B 检测系统)

时间	医院	检测项目						
		FT <sub>3</sub> pg/ml (2.5~3.9)	FT <sub>4</sub> ng/dl (0.50~1.25)	T <sub>3</sub> nmol/L (1.30~3.10)	T <sub>4</sub> nmol/L (66.0~181.0)	TSH μU/ml (0.30~5.60)	TgAb U/mL (<4.11)	TPOAb U/ml (<5.60)
2019-04-17	外院 4	2.6	0.99	0.80	88.6	0.89	2.16	<0.01

注: FT<sub>3</sub>: 游离甲状腺三碘原氨酸 (1 pg/ml = 0.651 pmol/L); FT<sub>4</sub>: 游离甲状腺素 (1 ng/dl = 0.078 pmol/L); T<sub>3</sub>: 总三碘甲状腺原氨酸; T<sub>4</sub>: 总甲状腺素; TSH: 促甲状腺激素; TgAb: 抗甲状腺球蛋白抗体; TPOAb: 抗甲状腺过氧化物酶抗体

表 3 血清降钙素结果汇总表(A 检测系统)

时间	医院	血清降钙素(0~6.4 pg/ml)
2021-11	外院 3	107.0
2021-11	我院	439.3
2021-11	我院	341.4
2022-01	我院	363.9

注:我院:南京中医药大学附属中西医结合医院

表 4 甲状腺功能及降钙素验证结果(C、D 系统)

时间	C 检测系统		D 检测系统
	FT <sub>3</sub> pmol/L (3.50~7.00)	FT <sub>4</sub> pmol/L (10~22)	降钙素 pg/ml (0~18)
2022-01-25	5.33	22.69 ↑	2.00

 注:FT<sub>3</sub>:游离甲状腺三碘原氨酸;FT<sub>4</sub>:游离甲状腺素

嗜异性抗体和人鼠抗抗体(human anti-mouse Antibodies, HAMA)干扰的发生率为 0.05%~6.00%<sup>[2]</sup>。常见的是导致结果假性升高,双位点免疫测定对嗜异性抗体更灵敏,可引起 TSH 假性升高,而 FT<sub>4</sub> 和 FT<sub>3</sub> 检测不太容易受到这些抗体的影响。生物素是一种小的(244.3 Da)、可溶性必需脱羧酶辅因子,非共价生物素-链霉亲和素相互作用的高亲和力已在双位点和竞争性体外免疫测定中被广泛用作固定系统<sup>[3-7]</sup>,在 TSH 夹心测定中,过量的生物素取代来自链霉亲和素包被微粒的生物素化抗体-抗原复合物,导致 TSH 假性降低。相比之下,在 FT<sub>4</sub> 和 FT<sub>3</sub> 的竞争性测定法中,过量的生物素导致二者的假性升高。链霉亲和素是由亲和链霉菌产生的蛋白质,它与生物素具有非常高的特异性和亲和力。抗链霉亲和素抗体干扰低于生物素干扰,但与生物素干扰具有多个共同特征,引起 TSH 假性降低,FT<sub>4</sub> 和 FT<sub>3</sub> 假性升高<sup>[4,8]</sup>。MTSH 是 TSH 的一种大循环形式,由单体 TSH 复合而成自身免疫性抗 TSH 抗体,患病率为 0.6%~1.6%<sup>[9]</sup>。MTSH 主要由免疫球蛋白 G 结合 TSH<sup>[9]</sup>。TSH 是一种 28 kDa 的小生物活性物质,很容易被肾脏过滤,MTSH 是至少 150 kDa 的大分子,可能会在循环中积累,导致 TSH 假性升高<sup>[10]</sup>。同抗甲状腺球蛋白抗体、抗甲状腺过氧化物酶抗体和促甲状腺激素受体抗体类似,主要针对 T<sub>4</sub> 和 T<sub>3</sub> 的甲状腺激素抗体(thyroid hormone autoantibody, THAABs),在 1956 年首次被报道<sup>[11]</sup>。THAAB 是具有多克隆自身免疫反应的免疫球蛋白(Ig)G 同种型,在患有自身免疫性疾病的患者中普遍存在,高达 40.0%,而在普通人群中低至 1.8%<sup>[12]</sup>。抗钉抗体干扰发生率很低(0.24%~1.00%),影响 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、TSH 的报道各有不同特点<sup>[13-19]</sup>,见表 5。而目前影响 T<sub>4</sub> 或 T<sub>3</sub> 的抗钉抗体

干扰鲜有报道<sup>[18]</sup>。

本例患者 2019—2022 年在多家医院反复测定甲功均提示 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 显著降低,余未见异常,只有一次检测结果在正常范围,通过比较发现,唯一一次甲功正常的结果是采用 B 系统,而其他异常的甲功结果均采用 A 检测系统。通过将血样送至 A 检测系统生产厂家国内实验室进行干扰物分析,经证实,患者体内存在的抗钉抗体干扰了 A 检测系统对甲功的测定。钉(<sup>44</sup>Ru)是一种化学元素和稀有过渡金属,属于铂族。A 检测系统基于电化学发光技术的免疫测定法都普遍采用钉作为标记。相对于其他发光物标记的化学发光方法,使用钉标记的电化学发光法具有试剂稳定、线性范围宽等优点,被很多大型三甲医院用户所接受。FT<sub>3</sub> 检测试剂盒(电化学发光法, Elecsys FT<sub>3</sub> III)测定采用钉复合物 Tris(2, 2'-bipyridyl) ruthenium(II)-complex (Ru(bpy)<sub>3</sub>)<sup>2+</sup>三联吡啶钉标记的特异性抗 T<sub>3</sub> 抗体来测定游离甲状腺素,但是在罕见情况下,患者体内如存在抗钉抗体,则会干扰甲功的测定,尤其是 FT<sub>3</sub> 和 FT<sub>4</sub> 的测定。抗钉抗体干扰导致 FT<sub>3</sub> 和 FT<sub>4</sub> 测定结果偏低的可能机制为:干扰因子(抗体)与钉基化复合物结合,再结合在检测 FT<sub>3</sub> 和 FT<sub>4</sub> 的抗体上。通过干扰因子的连接,最终的检测产物上连接了更多的钉标记的抗体,从而产生比正常情况更多的光子量计数。当采用竞争法检测时,更多的计数意味着更低的浓度,因此 FT<sub>3</sub> 和 FT<sub>4</sub> 测定结果假性偏低。FT<sub>3</sub> 和 FT<sub>4</sub> 对抗钉抗体干扰敏感的原因可能是由于 FT<sub>3</sub> 和 FT<sub>4</sub> 检测试剂中钉标记抗体的浓度较低,更易受体内干扰抗体的干扰。此外,由于体内相对较低滴度的干扰抗体对含量低的物质,如 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> (pmol/L 水平)影响更大,对于 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 这样浓度高 2~3 个数量级的较高浓度的物质(nmol/L 水平)不会产生临床易识别的干扰(可能仍存在一定干扰,但未低于参考范围下限),因此迄今为止,尚无抗钉抗体干扰 T<sub>4</sub> 和 T<sub>3</sub> 的报道<sup>[18]</sup>。

抗钉抗体干扰在国内鲜有报道,国外报道的病例以抗钉抗体引起 FT<sub>3</sub> 或 FT<sub>4</sub> 假性升高居多,或 TSH 假性升高<sup>[13-17,19]</sup>。仅有 1 例国外报道与该病例相似,一位 35 岁健康女性检测发现 FT<sub>4</sub> <0.3 pmol/L 和 FT<sub>3</sub> <0.4 pmol/L,由于患者没有甲状腺功能减退的症状,并且没有发现任何可以解释的极低的 FT<sub>4</sub> 和 FT<sub>3</sub> 水平,因此怀疑有检测干扰。为



了确认和表征这种干扰,采用了不同的程序检测干扰,其中一份样本送至 A 系统检测中心进行干扰测试,并明确指出钇标签干扰物的存在。但是文中指出仍然无法确定 Cobas 8000® 检测中钇标签的干扰因素<sup>[18]</sup>。

表 5 抗钇抗体引起甲状腺功能检测结果异常情况归纳

	FT <sub>3</sub>	FT <sub>4</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	TSH	参考文献
2007 年	↑	—	—	—	—	[13]
2009 年	—	↑	—	—	—	[14]
2009 年	↑	↑	—	—	—	[14]
2011 年	↑	↑	—	—	—	[15]
2014 年	—	—	—	—	↑	[17]
2017 年	↓	↓	—	—	—	[18]
2017 年	—	—	—	—	↑	[19]

注:↑表示假性升高,↓表示假性降低,—表示正常范围;FT<sub>3</sub>:游离甲状腺三碘原氨酸;FT<sub>4</sub>:游离甲状腺素;T<sub>3</sub>:总三碘甲状腺原氨酸;T<sub>4</sub>:总甲状腺素;TSH:促甲状腺激素

在诊治过程中笔者发现,患者同时伴有高降钙素血症,由于 A 检测系统中 Elecsys Calcitonin 试剂盒中同样添加了采用钇复合物 Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)-complex (Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>)三联吡啶钇标记的、特异性针对人降钙素的鼠源单克隆抗体。该免疫学检测法为双抗体夹心法,同上面讨论的抗钇抗体可能导致检测的光量子计数增高,对于夹心法而言,意味着结果假性增高,因此推测该患者降钙素水平的升高亦与抗钇抗体的存在有关。通过使用不用钇标记物的 D 检测系统检测,该患者降钙素结果亦在正常范围。

本例患者的诊治经过提示,当临床表现与实验室检查不符时需及早认识到检验干扰物的存在,减少误诊和过度诊疗,避免产生不良后果。完善的临床病史资料和临床表现同样有价值。某些患者更容易受到干扰的原因与近期免疫接种、输血、自身免疫性疾病、单克隆治疗或与宠物接触有关。该患者为某汽车销售公司文员,而钇作为铂族金属中的一员,硬而脆,性质稳定,且耐腐蚀性强,可用作汽车制造中,因此该患者体内产生抗钇抗体是否与职业暴露有关仍需进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

[1] Favresse J, Burlacu MC, Maiter D, et al. Interferences with thyroid function immunoassays: clinical implications and detection algorithm[J]. *Endocr Rev*, 2018, 39(5): 830-850. DOI: 10.1210/er.2018-00119.

[2] Bjerner J, Nustad K, Norum LF, et al. Immunometric assay interference: incidence and prevention[J]. *Clin Chem*, 2002, 48(4): 613-621.

[3] Holmes EW, Samarasinghe S, Emanuele MA, et al. Biotin interference in clinical immunoassays: a cause for concern[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2017, 141(11): 1459-1460. DOI: 10.5858/arpa.2017-0107-LE.

[4] Piketty ML, Polak M, Flechtner I, et al. False biochemical diagnosis of hyperthyroidism in streptavidin-biotin-based immunoassays: the problem of biotin intake and related interferences[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017, 55(6): 780-788. DOI: 10.1515/cclm-2016-0606.

[5] Piketty ML, Souberbielle JC. Biotin: an emerging analytical interference[J]. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2017, 75(4): 366-368. DOI: 10.1684/abc.2017.1252.

[6] Elston MS, Sehgal S, Du Toit S, et al. Factitious Graves' disease due to biotin immunoassay interference—a case and review of the literature[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(9): 3251-3255. DOI: 10.1210/jc.2016-1971.

[7] Siddiqui U, Egnor E, Sloane JA. Biotin supplementation in MS clinically valuable but can alter multiple blood test results[J]. *Mult Scler*, 2017, 23(4): 619-620. DOI: 10.1177/1352458516680751.

[8] Rulander NJ, Cardamone D, Senior M, et al. Interference from anti-streptavidin antibody[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2013, 137(8): 1141-1146. DOI: 10.5858/arpa.2012-0270-CR.

[9] Hattori N, Ishihara T, Shimatsu A. Variability in the detection of macro TSH in different immunoassay systems[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 174(1): 9-15. DOI: 10.1530/EJE-15-0883.

[10] Loh TP, Kao SL, Halsall DJ, et al. Macro-thyrotropin: a case report and review of literature[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(6): 1823-1828. DOI: 10.1210/jc.2011-3490.

[11] Després N, Grant AM. Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical misinformation[J]. *Clin Chem*, 1998, 44(3): 440-454.

[12] Sakata S, Nakamura S, Miura K. Autoantibodies against thyroid hormones or iodothyronine. Implications in diagnosis, thyroid function, treatment, and pathogenesis[J]. *Ann Intern Med*, 1985, 103(4): 579-589. DOI: 10.7326/0003-4819-103-4-579.

[13] Sapin R, Agin A, Gasser F. Efficacy of a new blocker against anti-ruthenium antibody interference in the Elecsys free triiodothyronine assay[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2007, 45(3): 416-418. DOI: 10.1515/CCLM.2007.064.

[14] Heijboer AC, Ijzerman RG, Bouman AA, et al. Two cases of anti-ruthenium antibody interference in Modular free thyroxine assay[J]. *Ann Clin Biochem*, 2009, 46(Pt 3): 263-264. DOI: 10.1258/acb.2009.008258.

[15] McKillop D, Thompson D, Sharpe P. Response to Heijboer et al. *Ann Clin Biochem* 2009; 46(3): 263-4[J]. *Ann Clin Biochem*, 2009, 46(Pt 5): 428-429. DOI: 10.1258/acb.2009.009144.

[16] Buijs MM, Gorgels JP, Endert E. Interference by anti-ruthenium antibodies in the Roche thyroid-stimulating hormone assay[J]. *Ann Clin Biochem*, 2011, 48(Pt 3): 276-281. DOI: 10.1258/acb.2010.010160.

[17] Gessl A, Bluemel S, Bieglmayer C, et al. Anti-ruthenium antibodies mimic macro-TSH in electrochemiluminescent immunoassay[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2014, 52(11): 1589-1594. DOI: 10.1515/cclm-2014-0067.

[18] Favresse J, Paridaens H, Pirson N, et al. Massive interference in free T<sub>4</sub> and free T<sub>3</sub> assays misleading clinical judgment[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017, 55(4): e84-e86. DOI: 10.1515/cclm-2016-0255.

[19] Suarez Rivero R, Ponce Lorenzo F, Díaz Torres J, et al. Falsely elevated thyroid-stimulating hormone value due to anti-ruthenium antibodies in a patient with primary hypothyroidism: a case report[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017, 55(12): e273-e275. DOI: 10.1515/cclm-2016-0515.

(收稿日期:2022-06-10)