

## · 综述 ·

## 甲状腺癌免疫微环境的研究进展

何茹<sup>1,2</sup> 徐加杰<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>浙江省人民医院头颈外科、耳鼻咽喉-头颈外科中心,杭州医学院附属人民医院,杭州 310014; <sup>2</sup>杭州医学院基础医学与法医学院,杭州 310012; <sup>3</sup>浙江省内分泌腺体疾病诊治研究重点实验室,杭州 310014

通信作者:徐加杰,Email:xujiajie@hmc.edu.cn

**【摘要】** 甲状腺癌是常见的内分泌恶性肿瘤,主要依赖手术治疗,对于部分恶性程度较高的甲状腺肿瘤而言,常规治疗预后不佳,转移复发概率大。常见的甲状腺乳头状癌对化学药物、放射性疗法等传统治疗方式不敏感,随着免疫治疗在肿瘤治疗领域的广泛兴起,研究人员也逐渐开始关注甲状腺癌免疫微环境这一领域,以探索甲状腺癌免疫治疗策略。本文以甲状腺癌免疫微环境为出发点,分别对分化型甲状腺癌、甲状腺髓样癌、甲状腺未分化癌的免疫微环境成分以及肿瘤-免疫微环境相互作用特点进行综述,总结近年来甲状腺癌免疫微环境的研究进展。

**【关键词】** 甲状腺癌;免疫微环境;免疫治疗

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20211116-11047

**Advances in the study of immune microenvironment of thyroid cancer** He Ru<sup>1,2</sup>, Xu Jiajie<sup>1,3</sup>.

<sup>1</sup>Department of Head and Neck Surgery, Center of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Zhejiang Provincial People's Hospital, Affiliated People's Hospital, Hangzhou Medical College, Hangzhou 310014, China;

<sup>2</sup>School of Basic Medical Sciences and Forensic Medicine, Hangzhou Medical College, Hangzhou 310012, China; <sup>3</sup>Key Laboratory of Endocrine Gland Diseases of Zhejiang Province, Hangzhou 310014, China

Corresponding author: Xu Jiajie, Email:xujiajie@hmc.edu.cn

**【Abstract】** Thyroid cancer (TC) is a common endocrine malignant tumor, which mainly depends on surgical treatment. The common papillary thyroid carcinoma (PTC) is not sensitive to chemical drugs, radiation therapy and other traditional treatments. With the widespread of immunotherapy in the field of tumor therapy, researchers have gradually begun to pay attention to the immune microenvironment of thyroid cancer in order to explore TC immunotherapy strategies. In this paper, the immune microenvironment of Thyroid cancer is used as a starting point. The immune microenvironment components of differentiated thyroid carcinoma (DTC), medullary thyroid carcinoma (MTC) and anaplastic thyroid carcinoma (ATC), and the characteristics of tumor-immune microenvironment interaction are reviewed. The research progress of thyroid cancer immune microenvironment in recent years is summarized.

**【Keywords】** Thyroid cancer; Immune microenvironment; Immunotherapy

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20211116-11047

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是指肿瘤细胞初发、生长及转移时所处的内外环境,包括癌细胞自身、免疫细胞、细胞因子、趋化因子和细胞外基质等。在TME中先天免疫细胞、适应性免疫细胞、细胞外免疫因子和细胞表面分子等免疫成分称为肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME),免疫成分在肿瘤生物学中有着独特的内部相互作用,影响着肿瘤细胞的发生发展。甲状腺癌(thyroid cancer, TC)是一种常见的内分泌恶性

肿瘤,据调查甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)在2008—2012年期间荷兰、英国和丹麦等25个国家总人群发病率持续增长,女性的发病率高于男性<sup>[1]</sup>。根据组织病理学特征,甲状腺癌(thyroid cancer, TC)主要分为4种类型:PTC、滤泡状甲状腺癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)、甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)和甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid carcinoma, ATC)。4种不同类型的甲状腺癌在侵袭转移能力、局部进展

速度、诊治预后疗效等方面有着各自的特点,同时,这 4 种不同类型的甲状腺癌在肿瘤免疫微环境上也有着较大的差别。根据肿瘤分化程度,PTC 和 FTC 归为 DTC,是最常见的甲状腺癌,疾病复发率及死亡率较低,5 年死亡率低于 2%,因此具有较高的生存率<sup>[2]</sup>。相对于分化型甲状腺癌,MTC 和 ATC 归为非分化型甲状腺癌(undifferentiated thyroid carcinoma,UTC),MTC 和 ATC 发病率均较低,但却具有高侵袭性、早期转移和预后差的特点。通过对细胞周围血管、细胞外基质成分、肿瘤相关成纤维细胞、信号分子和免疫细胞等免疫微环境组成成分的研究,我们能够了解不同类型甲状腺癌的发生发展过程,以期在甲状腺癌免疫微环境中找到免疫相关的诊治及预后评估靶点,推动甲状腺癌免疫治疗的进展。

## 1 分化型甲状腺癌免疫微环境

1.1 免疫微环境成分特点 PTC 是最常见的甲状腺癌,Mao 等<sup>[3]</sup>应用Kaplan-Meier 与 Cox 回归分析探讨  $\alpha$ -酮戊二酸脱氢酶复合体的亚基(OGDHL)在 TME 分析中对 PTC 的预后价值意义,发现 OGDHL 组免疫评分和基质评分越低,肿瘤纯度越高,并且发现 B 细胞、CD4<sup>+</sup> 细胞、中性粒细胞、巨噬细胞和树突状细胞均与 OGDHL 表达呈负相关。已有研究证明免疫抑制分子和肿瘤浸润性白细胞的表达可以预测实体肿瘤的存在和复发。例如在 PTC 中,BRAF<sup>V600E</sup> 突变型中会出现肥大细胞浸润增加和 CD8<sup>+</sup> T 细胞/T<sub>REG</sub> 比率降低的情况<sup>[4]</sup>,表明 PTC 突变型 BRAF<sup>V600E</sup> 肿瘤细胞可能干扰了宿主肿瘤免疫监视,导致 PTC 复发。Bai 等<sup>[5]</sup>也证实 BRAF<sup>V600E</sup> 突变型的 PTC 表达与程序性细胞死亡-配体 1(programmed cell death 1 ligand 1,PD-L1)/程序性细胞死亡-1(programmed cell death 1,PD-1)呈正相关,并且发现 PTC 的一些独特的病理特征,如沙粒小体和间质钙化均可以预测 PD-L1 或 PD-1 的表达。提示针对 PD-L1/PD-1 的免疫治疗可能对放射性碘难治的 BRAF<sup>V600E</sup> 突变 PTC 患者有效。在自然杀伤(NK)细胞亚群中,CD3-CD16-CD56<sup>bright</sup> NK 细胞群在 PTC 患者中浸润增加且与 PTC 肿瘤分期呈负相关,表明 CD3-CD16-CD56<sup>bright</sup> NK 细胞可能与 PTC 进展有关<sup>[6]</sup>。有研究发现,在 PTC Ⅲ期患者中,80% 的患者病理样本出现大量多核巨细胞(multinucleate giant cells,MGCs),但 I 期和 II 期患者只有 21.1% 出现大量 MGCs<sup>[7]</sup>。由此可以看出,MGCs 密度的增加可能与 PTC 的晚期肿瘤进展有关。此外,有研究人员发现了 PTC 患者的肿瘤浸润 B 淋巴细胞与桥本甲状

腺炎的发生有关,B 细胞和浆细胞的轨迹分析提示 B 淋巴细胞有着从桥本甲状腺炎的邻近组织向肿瘤组织迁移的潜能<sup>[8]</sup>。

1.2 肿瘤-免疫微环境相互作用 TIME 和癌细胞之间的密切关系近年已得到了很好的证明,在 TIME 内,免疫细胞和癌细胞之间的动态互作有助于肿瘤的发生、发展和转移的所有阶段<sup>[9]</sup>。Na 等<sup>[10]</sup> 研究分析癌症基因组图谱(the cancer genome atlas,TCGA)数据,发现低分化 PTC 与高免疫浸润相关,PTC 低甲状腺分化评分和 BRAF<sup>V600E</sup> 突变与免疫细胞富集分数增加相关。在 PTC 转移途径中,研究发现淋巴结转移瘤免疫微环境中颗粒酶 B<sup>+</sup> 淋巴细胞、树突状细胞和中性粒细胞增加显著,它们能够抑制肿瘤的扩散,而免疫微环境中的白细胞介素(IL)-1 $\beta$  和 IL-23 促进了肿瘤的扩散和侵袭<sup>[11]</sup>。通过研究 PTC 的微环境发现,M2 巨噬细胞、Tregs、单核细胞、树突状细胞和 M0 巨噬细胞联合作用起到了促瘤作用,而 M1 巨噬细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞、B 细胞、NK 细胞和 T 滤泡辅助细胞联合作用起到了抑瘤作用。同时发现,PTC 进展过程中促肿瘤免疫细胞的丰度和比例与 PTC 进展呈正相关,而抗肿瘤免疫细胞占比下降,提示肿瘤通过招募免疫抑制细胞进一步增强了其对抗机体免疫反应的能力<sup>[12]</sup>。

## 2 甲状腺髓样癌免疫微环境

2.1 免疫微环境成分特点 MTC 起源于甲状腺的滤泡旁细胞,是一种罕见的内分泌性肿瘤,仅占甲状腺癌病例的 3%~5%<sup>[13]</sup>。MTC 可以局部扩散和转移到局部淋巴结,也可以转移到远处器官,特别是肺、肝和骨。在 MTC 的微环境中,PD-1 及 PD-L1 是负性共刺激信号分子,它们之间的相互作用可以保护肿瘤细胞免受细胞毒性 T 细胞的攻击,促进肿瘤的免疫逃逸<sup>[14]</sup>。Shi 等<sup>[15]</sup>通过 Kaplan-Meier 生存分析显示在 MTC 中,PD-L1 阳性肿瘤患者 5 年的结构无复发生存率比 PD-L1 阴性肿瘤患者低近 28%,复发患者 PD-L1 表达较高,因此复发患者中抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗在晚期 MTC 治疗中有很好的前景。

2.2 肿瘤-免疫微环境相互作用 肿瘤间质由活化的成纤维细胞、肿瘤血管、炎症细胞和细胞外基质等不同成分组成,间质中的成分相互作用会促进血管生成、肿瘤细胞生长、肿瘤侵袭和转移<sup>[16]</sup>。Koperek 等<sup>[17]</sup>发现 MTC 中低氧诱导因子诱导的微环境改变可能有助于肿瘤细胞在转移部位存活,并且只有在间质中出现结缔组织增生时,MTC 才会出现淋巴结转移且转移率更高。此外,Maio 等<sup>[18]</sup>发现 MTC 患者可检测到 NY-ESO-1,并且患者血清中可检测到

NY-ESO-1 抗体,这表明 MTC 具有体液反应和免疫原性,因此基于 NY-ESO-1 的疫苗可能对 MTC 治疗有效。对于散发性 MTC 的分子机制和免疫微环境的深入了解可能将促进靶向治疗和免疫治疗的发展。

### 3 甲状腺未分化癌免疫微环境

3.1 免疫微环境成分特点 ATC 是一种罕见的、高侵袭性的、未分化的甲状腺滤泡细胞源性恶性肿瘤。尽管 ATC 仅占甲状腺癌发病率的 1%,但一年和两年生存率仅为 20% 和 10%<sup>[19]</sup>。以传统治疗 DTC 的方式治疗 ATC 大多是无效的,由于 ATC 具有高侵袭性和复发性,其治疗选择主要是以姑息治疗为主,因此迫切需要找寻新的治疗方式,而 ATC 微环境中的靶向治疗或成为新的途径<sup>[20]</sup>。在 TME 中,中性粒细胞是协调炎症反应的关键效应细胞。Cristinziano 等<sup>[21]</sup>用 ATC 细胞系条件培养基诱导中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)释放,发现 ATC 的条件培养基可以诱导 NETs 释放并与线粒体活性氧相关,因此靶向作用于中性粒细胞可能有助于抑制 ATC 增殖。此外, Duquette 等<sup>[22]</sup>研究发现在 ATC 转移潜在生物标志物中, *BRAF*<sup>V600E</sup> 突变 ATC 的微环境中,血小板反应蛋白(thrombospondin-1, TSP-1)沉默降低了微环境中 TSP-1、整合素受体蛋白的表达水平,这说明 TSP-1 和 ITG 水平的评估可能有助于预测 *BRAF*<sup>V600E</sup> 突变阳性的侵袭性甲状腺癌的早期转移潜能。在治疗方面,ATC 中 *BRAF* 抑制剂和检查点抑制剂免疫疗法的组合是一种很有潜力的治疗方法,可最大限度提高治疗效果。例如, *BRAF*<sup>V600E</sup> 抑制剂 PLX4720 和抗 PD-L1 或抗 PD-1 抗体联合治疗显著提高小鼠存活率,并且肿瘤体积的减少与 CD8<sup>+</sup>T 细胞、NK 细胞数量和细胞毒性的增加有关<sup>[23]</sup>。此外,也有研究表明溶瘤腺病毒 dl922-947 能够使 IL-8 减少从而损害 ATC 细胞的体外运动和血管生成,同时也发现 dl922-947 能够通过减少趋化因子配体 2 从而降低体外单核细胞的趋化性和体内肿瘤巨噬细胞的密度<sup>[24]</sup>。

3.2 肿瘤-免疫微环境相互作用 在 TIME 中分子是相互作用的,肿瘤细胞和非恶性基质细胞之间的相互作用不仅促进肿瘤的发展和进展,而且在很大程度上控制了肿瘤发生的大多数特征性标志。在这个发现的基础上,研究人员用共培养方法检测了 ATC 细胞和正常甲状腺滤泡细胞之间的细胞竞争,发现正常细胞通过激活 Akt-Skp2 途径显著抑制癌细胞簇的生长,而癌细胞通过局部激活细胞外调节

蛋白激酶(ERK1/2)触发邻近正常细胞的凋亡<sup>[25]</sup>。这表明探索癌细胞和正常细胞之间作用的靶点,可能有利于抑制癌细胞而促进正常细胞的生长。近来, Caillou 等<sup>[26]</sup>发现了 ATC 癌细胞通过有分支的肿瘤相关巨噬细胞网络从而相互连接在一起,该网络在所研究的 ATC 案例中均有发现,并且似乎是 ATC 特有的,而在 DTC 标本中没有发现该网络,若进一步研究此巨噬细胞网络可能有利于相关靶向治疗的发展,从而辅助治疗 ATC。

### 4 结语

本文主要讨论了不同类型 TC 的肿瘤免疫微环境的成分特点,并且综述了肿瘤和免疫系统之间的相互作用方式。由于肿瘤细胞和 TIME 之间的互作关系,基质细胞靶点的发现能够更好地理解 TIME 的分子发病机制,这对设计新型抗癌药物也至关重要。TC 免疫微环境中有着大量影响肿瘤进展的关键调控成分,如:各种癌细胞、转录因子、细胞因子、趋化因子、血管生成因子等,这些成分之间存在多个多层次的联系,这些因素均会影响患者的预后<sup>[27]</sup>。事实上,在免疫检查点抑制剂的抗癌免疫治疗中,免疫检查点抑制剂可以促进淋巴细胞活化,破坏癌细胞,并抵消来自肿瘤细胞的免疫抑制信号。通过这种方式,它们还能激活免疫记忆,导致持续的抗肿瘤反应。可见,TIME 中靶点的发现对抗肿瘤的意义很大。但是,靶点免疫抑制剂治疗也会增加患者甲状腺功能障碍的风险,如:免疫检查点阻断剂抗 CTLA-4、抗 PD-1、抗 PD-L1 与甲状腺自身免疫高风险相关。这种风险在抗 PD-1 中最高,当联合使用检查点抑制剂时进一步增加<sup>[28]</sup>,所以免疫治疗开始后定期评估很重要。因此对 TIME 研究有助于临床研究人员进一步发现新的分子靶点、新的免疫治疗方法以及新的生物标志物,以便临床医生更好的诊断、治疗及预防 TC。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9(4): 225-234. DOI:10.1016/S2213-8587(21)00027-9.
- [2] Abdullah MI, Junit SM, Ng KL, et al. Papillary thyroid cancer: genetic alterations and molecular biomarker investigations[J]. Int J Med Sci, 2019, 16(3): 450-460. DOI:10.7150/ijms.29935.
- [3] Mao M, Huang RZ, Zheng J, et al. OGDHL closely associates with tumor microenvironment and can serve as a prognostic biomarker for papillary thyroid cancer[J]. Cancer Med, 2021, 10(2): 728-

736. DOI:10. 1002/cam4. 3640.
- [4] Means C, Clayburgh DR, Maloney L, et al. Tumor immune micro-environment characteristics of papillary thyroid carcinoma are associated with histopathological aggressiveness and *BRAF* mutation status[J]. Head Neck, 2019, 41(8): 2636-2646. DOI:10. 1002/hed. 25740.
- [5] Bai Y, Guo T, Huang X, et al. In papillary thyroid carcinoma, expression by immunohistochemistry of *RAF<sup>V600E</sup>*, PD-L1, and PD-1 is closely related[J]. Virchows Arch, 2018, 472(5): 779-787. DOI:10. 1007/s00428-018-2357-6.
- [6] Gogali F, Paterakis G, Rassidakis GZ, et al. CD3(-) CD16(-) CD56(bright) immunoregulatory NK cells are increased in the tumor microenvironment and inversely correlate with advanced stages in patients with papillary thyroid cancer[J]. Thyroid, 2013, 23(12): 1561-1568. DOI:10. 1089/thy. 2012. 0560.
- [7] Gulubova MV, Ivanova KV. The Expression of tumor-associated macrophages and multinucleated giant cells in papillary thyroid carcinoma[J]. Open Access Maced J Med Sci, 2019, 7(23): 3944-3949. DOI:10. 3889/oamjms. 2019. 715.
- [8] Pan J, Ye F, Yu C, et al. Papillary thyroid carcinoma landscape and its immunological link with hashimoto thyroiditis at single-cell resolution[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 758339. DOI: 10. 3389/fcell. 2021. 758339.
- [9] Binnewies M, Roberts EW, Kersten K, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy[J]. Nat Med, 2018, 24(5): 541-550. DOI: 10. 1038/s41591-018-0014-x.
- [10] Na KJ, Choi H. Immune landscape of papillary thyroid cancer and immunotherapeutic implications[J]. Endocr Relat Cancer, 2018, 25(5): 523-531. DOI:10. 1530/ERC-17-0532.
- [11] Cunha LL, Nonogaki S, Soares FA, et al. Immune Escape Mechanism is Impaired in the Microenvironment of Thyroid Lymph Node Metastasis[J]. Endocr Pathol, 2017, 28(4): 369-372. DOI: 10. 1007/s12022-017-9495-2.
- [12] Xie Z, Li X, He Y, et al. Immune Cell Confrontation in the Papillary Thyroid Carcinoma Microenvironment[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 570604. DOI: 10. 3389/fendo. 2020. 570604.
- [13] Fagin JA, Wells SA Jr. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 375(11): 1054-1067. DOI: 10. 1056/NEJMra1501993.
- [14] Han J, Hong Y, Lee Y S. PD-L1 Expression and Combined Status of PD-L1/PD-1-Positive Tumor Infiltrating Mononuclear Cell Density Predict Prognosis in Glioblastoma Patients[J]. J Pathol Transl Med, 2017, 51(1): 40-48. DOI:10. 4132/jptm. 2016. 08. 31.
- [15] Shi X, Yu PC, Lei BW, et al. Association between programmed Death-Ligand 1 expression and clinicopathological characteristics, structural recurrence, and biochemical recurrence/persistent disease in medullary thyroid carcinoma[J]. Thyroid, 2019, 29(9): 1269-1278. DOI:10. 1089/thy. 2019. 0079.
- [16] Zalutnai A. Molecular aspects of stromal-parenchymal interactions in malignant neoplasms[J]. Curr Mol Med, 2006, 6(6): 685-693. DOI:10. 2174/156652406778195053.
- [17] Koperek O, Bergner O, Pichlhöfer B, et al. Expression of hypoxia-associated proteins in sporadic medullary thyroid cancer is associated with desmoplastic stroma reaction and lymph node metastasis and may indicate somatic mutations in the VHL gene[J]. J Pathol, 2011, 225(1): 63-72. DOI:10. 1002/path. 2926.
- [18] Maio M, Coral S, Sigalotti L, et al. Analysis of cancer/testis antigens in sporadic medullary thyroid carcinoma: expression and humoral response to NY-ESO-1[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(2): 748-754. DOI:10. 1210/jc. 2002-020830.
- [19] Yang J, Barletta JA. Anaplastic thyroid carcinoma[J]. Semin Diagn Pathol, 2020, 37(5): 248-256. DOI: 10. 1053/j. semdp. 2020. 06. 005.
- [20] Gunda V, Gigliotti B, Ashry T, et al. Anti-PD-1/PD-L1 therapy augments lenvatinib's efficacy by favorably altering the immune microenvironment of murine anaplastic thyroid cancer[J]. Int J Cancer, 2019, 144(9): 2266-2278. DOI:10. 1002/ijc. 32041.
- [21] Cristinziano L, Modestino L, Loffredo S, et al. Anaplastic Thyroid Cancer Cells Induce the Release of Mitochondrial Extracellular DNA Traps by Viable Neutrophils[J]. J Immunol, 2020, 204(5): 1362-1372. DOI:10. 4049/jimmunol. 1900543.
- [22] Duquette M, Sadow PM, Lawler J, et al. Thrombospondin-1 silencing Down-Regulates integrin expression levels in human anaplastic thyroid cancer cells with *RAF<sup>V600E</sup>*: new insights in the host tissue adaptation and homeostasis of tumor microenvironment[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 596223. DOI: 10. 3389/fendo. 2020. 596223.
- [23] Gunda V, Gigliotti B, Ndishabandi D, et al. Combinations of BRAF inhibitor and anti-PD-1/PD-L1 antibody improve survival and tumour immunity in an immunocompetent model of orthotopic murine anaplastic thyroid cancer[J]. Br J Cancer, 2018, 119(10): 1223-1232. DOI:10. 1038/s41416-018-0296-2.
- [24] Passaro C, Borriello F, Vastolo V, et al. The oncolytic virus dl922-947 reduces IL-8/CXCL8 and MCP-1/CCL2 expression and impairs angiogenesis and macrophage infiltration in anaplastic thyroid carcinoma[J]. Oncotarget, 2016, 7(2): 1500-1515. DOI: 10. 18632/oncotarget. 6430.
- [25] Amrenova A, Suzuki K, Saenko V, et al. Cell competition between anaplastic thyroid cancer and normal thyroid follicular cells exerts reciprocal stress response defining tumor suppressive effects of normal epithelial tissue[J]. PLoS One, 2021, 16(4): e249059. DOI:10. 1371/journal. pone. 0249059.
- [26] Caillou B, Talbot M, Weyemi U, et al. Tumor-associated macrophages (TAMs) form an interconnected cellular supportive network in anaplastic thyroid carcinoma[J]. PLoS One, 2011, 6(7): e22567. DOI:10. 1371/journal. pone. 0022567.
- [27] Cunha LL, Marcello MA, Ward LS. The role of the inflammatory microenvironment in thyroid carcinogenesis[J]. Endocr Relat Cancer, 2014, 21(3): R85-R103. DOI:10. 1530/ERC-13-0431.
- [28] Chalan P, Di Dalmazi G, Pani F, et al. Thyroid dysfunctions secondary to cancer immunotherapy[J]. J Endocrinol Invest, 2018, 41(6): 625-638. DOI:10. 1007/s40618-017-0778-8.

(收稿日期:2021-11-16)