

## · 综述 ·

## 转录因子 GATA3 在垂体腺瘤分类中的研究进展

魏凯敏 胡玲

山西医科大学第五临床医学院内分泌科, 太原 030012

通信作者: 胡玲, Email: 13753177960@163.com

**【摘要】** 垂体腺瘤是一种常见的中枢神经系统肿瘤,其不同类型的侵袭性及复发率不同。2017 年世界卫生组织发布的第 4 版垂体神经内分泌肿瘤分类中,转录因子被纳入垂体腺瘤的分类标准,2022 年最新版第 5 版分类仍沿用根据转录因子确定细胞谱系进行分类的原则,同时将零细胞腺瘤重新进行了定义。有学者认为目前诊断的零细胞腺瘤可能是由于检测方法的局限性所致。转录因子 GATA3 作为目前研究的热点标记物,在最新研究中被发现可能是促性腺激素细胞腺瘤和促甲状腺激素细胞腺瘤的特征因子,有助于垂体腺瘤精准的分类和预后判断。本文从垂体腺瘤的新分类、转录因子、转录因子 GATA3 与促性腺激素细胞腺瘤、促甲状腺激素细胞腺瘤和零细胞腺瘤的关系这几方面作一综述,旨在为临床工作中垂体腺瘤的进一步分类及科研提供参考。

**【关键词】** 转录因子; GATA3; 促性腺激素细胞腺瘤; 促甲状腺激素细胞腺瘤; 零细胞腺瘤

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20211204-12009

**Progress of transcription factor GATA3 in the classification of pituitary adenomas** Wei Kaimin, Hu Ling. Department of Endocrinology, the Fifth Clinical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030012, China

Corresponding author: Hu Ling, Email: 13753177960@163.com

**【Abstract】** Pituitary adenomas are common tumors in central nervous system with different invasiveness and recurrence rates. In the 4th edition of the classification of pituitary neuroendocrine tumor published by the World Health Organization in 2017, transcription factors were included in the classification criteria for pituitary adenomas, and the 2022 updated version 5 classification still follows the principle of classification based on the determination of cell lineages by transcription factors, while redefining null cell adenomas. Some scholars believe that the current diagnosis of null cell adenoma may be due to the limitations of detection methods. The transcription factor GATA3, a hot-spot marker in current research, has been found to be a possible signature factor in gonadotropin cell adenomas and thyroid stimulating hormone cell adenomas in recent studies, and it is helpful for accurate classification and prognosis judgement of pituitary adenoma. This article reviews the new classification of pituitary adenomas, transcription factors, and the relationship between transcription factor GATA3 and gonadotropin cell adenomas, thyroid stimulating hormone cell adenomas, and null cell adenomas, to provide reference for further classification and scientific research of pituitary adenoma in clinical work.

**【Keywords】** Transcription factor; GATA3; Gonadotropin adenoma; Thyroid stimulating hormone adenoma; Null cell adenoma

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20211204-12009

垂体腺瘤是一种常见的中枢神经系统肿瘤,不同类型的垂体腺瘤侵袭性及复发率往往不同。2017 年世界卫生组织(WHO)发布的第 4 版垂体神经内分泌肿瘤(pituitary neuroendocrine tumor, PitNET)分类中,将垂体转录因子 1(pituitary transcript factor 1, PIT1)、类固醇生成因子 1(steroidogenic factor 1,

SF1)、T-box 转录因子 19(T-box pituitary transcription factor, TPIT)纳入垂体腺瘤的分类标准<sup>[1]</sup>,在 2022 年最新的第 5 版分类中沿用了前一版根据转录因子确定细胞谱系进行分类的原则,提出了零细胞腺瘤的诊断是一种排除性诊断<sup>[2]</sup>。与以往激素免疫染色阴性即为“零细胞腺瘤”的诊断不同,目前零细胞

腺瘤被定义为激素免疫染色和转录因子均阴性的腺瘤<sup>[1]</sup>。Nishioka 等<sup>[3]</sup>研究发现在激素染色阴性的这部分腺瘤中,根据转录因子 PIT1、SF1、TPIT 和雌激素受体对其进一步分类,66.4%为促性腺激素细胞腺瘤,26.9%为促肾上腺皮质激素细胞腺瘤,零细胞腺瘤占 5%,促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)细胞腺瘤、生长激素细胞腺瘤等其他腺瘤占 1.7%。转录因子 GATA3 是最近学者们关注的热点标记物,在多个系统中展开了相关研究<sup>[4-6]</sup>,最新的研究表明,GATA3 可能有助于促性腺激素细胞腺瘤和 TSH 细胞腺瘤的诊断<sup>[7-8]</sup>,其在最新第 5 版分类中也有所体现<sup>[2]</sup>。本文将围绕垂体腺瘤的新分类、GATA3 与促性腺激素细胞腺瘤、TSH 细胞腺瘤和零细胞腺瘤的关系作一综述。

## 1 PitNET 与新分类

垂体位于蝶鞍之上的垂体窝内,由腺垂体(垂体前部)和神经垂体(垂体后部)两个不同部分组成<sup>[9]</sup>。垂体腺瘤是垂体疾病最常见的类型,占有颅内肿瘤的 10%~15%<sup>[10]</sup>,最近更名为 PitNET<sup>[1]</sup>。在过去的几十年里,垂体腺瘤的发病率已经增加到 115/10 万,这可能是由于人们对垂体腺瘤认识的提高以及医学影像技术和相关检测技术的改进<sup>[11]</sup>。垂体腺瘤的发生发展是一个复杂的过程,涉及免疫状态、细胞分化、细胞凋亡等诸多方面,最新研究表明其发生机制可能与免疫逃逸有关<sup>[12]</sup>,但尚未完全阐明。

为了更加准确地诊断垂体腺瘤类型,在应用垂体激素染色技术的基础上,2017 年、2022 年世界卫生组织(WHO)在 PitNET 的病理分类中提出将转录因子列为分类诊断的新标准<sup>[1]</sup>。垂体前叶有 5 种细胞类型,这 5 种产生激素的细胞类型从口腔外胚层的上皮内陷按典型顺序发育<sup>[13]</sup>。多种转录因子在垂体发育过程中以协调的时间和空间顺序发挥作用,最终导致特定垂体细胞谱系的分化<sup>[14]</sup>。在最新分类中提出的具有实践意义的转录因子主要包括 PIT1、SF1、TPIT;PIT1 是一种 DNA 结合因子,可以结合并反式激活生长激素、催乳素和 TSH 的编码基因的启动子<sup>[15]</sup>,代表嗜酸细胞谱系(生长激素细胞腺瘤、催乳素细胞腺瘤和 TSH 细胞腺瘤<sup>[1]</sup>);TPIT 是阿片黑素促皮质激素原细胞分化的正调节剂<sup>[16]</sup>,代表促肾上腺皮质激素细胞谱系(促肾上腺皮质激素细胞腺瘤<sup>[1]</sup>);垂体特异性 SF1 基因失活的小鼠第二性征不能正常发育,且卵泡刺激素和黄体生成

素表达明显下降,确立了转录因子 SF1 在垂体促性腺激素表达中的重要作用<sup>[17]</sup>,因而代表促性腺激素细胞谱系(促性腺激素细胞腺瘤<sup>[1]</sup>)。转录因子 PIT1、TPIT 和 SF1 使“零细胞腺瘤”的范围极大的缩小,提高了临床医生对于垂体腺瘤病情评估的准确性,但这 3 种转录因子不能涵盖所有的垂体腺瘤,需要更多标志物补充。

## 2 转录因子 GATA

转录因子和控制其表达的顺式调节元件共同协调作用,激活或抑制特定细胞的靶基因,从而在细胞的分化和组织发育中发挥重要作用<sup>[18]</sup>。在过去二十多年的研究中已经确定,转录因子 GATA 在内分泌组织的发育、分化及功能发挥中扮演着十分重要的角色<sup>[19]</sup>。GATA 家族成员分为 2 个亚群,第一亚群包括 GATA1、GATA2 和 GATA3,第二亚群包括 GATA4、GATA5 和 GATA6<sup>[20]</sup>;GATA3,也被称为 GATA3 结合蛋白 3 和反式 T 细胞特异性转录因子 GATA3<sup>[21-22]</sup>,与 GATA 家族的其他成员一样,GATA3 蛋白在 N 端包含 2 个反式激活结构域(TA1 和 TA2),在 C 端包含 2 个锌指 DNA 结合结构域(ZnF1 和 ZnF2)<sup>[23]</sup>,C 端对 DNA 结合至关重要,N 端则通过与其他转录调节因子的相互作用而产生独特的功能<sup>[19]</sup>。先前已有文献报道 GATA2 在 TSH 细胞腺瘤和促性腺激素细胞腺瘤中表达<sup>[24]</sup>,GATA2 和 GATA3 同为 GATA 家族成员,在氨基酸水平上有 55%的同源性<sup>[18]</sup>,基于上述基础,近日 GATA3 与垂体腺瘤之间的关系获得了学者们的关注。目前 GATA3 抗体在病理诊断中应用广泛,甚至在部分关于垂体转录因子的研究中使用 GATA3 代替了 GATA2<sup>[25]</sup>。本文主要阐述 GATA3 与垂体腺瘤关系的最新研究进展。

## 3 GATA3 与促性腺激素细胞腺瘤

垂体促性腺激素细胞腺瘤是垂体腺瘤中最常见的腺瘤,约占三分之一<sup>[26-27]</sup>。新分类中促性腺激素细胞腺瘤 SF1 染色为阳性,然而据 Manojlovic-Gacic 等<sup>[28]</sup>报道,SF1 免疫染色的可靠性在不同的实验室和条件下有着显著的可变性。Hickman 等<sup>[29]</sup>对 51 例促性腺激素细胞腺瘤的 SF1 染色的研究中发现,大多数促性腺激素细胞腺瘤中可见弥漫性表达 SF1,但仍有一部分腺瘤 SF1 染色呈斑片状,甚至阴性,因此,单纯依靠 SF1 来诊断促性腺激素细胞腺瘤有一定的局限性,需要其他指标的辅助。

Mete 等<sup>[7]</sup>收集的 151 例垂体腺瘤中包括 69 例

促性腺激素细胞腺瘤,其中 68 例(98.5%) GATA3 阳性,Turchini 等<sup>[8]</sup>同样通过病例统计发现在依据转录因子归类为促性腺激素细胞腺瘤的垂体腺瘤中,89%的腺瘤表达 GATA3, GATA3 在促性腺激素细胞腺瘤中的高阳性率,表明 GATA3 与其关系密切,可能是促性腺激素细胞腺瘤的特征因子;Turchini 等<sup>[8]</sup>同时发现 3 种转录因子 PIT1、SF1、TPIT 均阴性的 73 例垂体腺瘤中,40 例存在激素染色阳性,其中 29 例卵泡刺激素或黄体生成素染色阳性,在这 29 例腺瘤中 GATA3 阳性占比为 93%。由此可见转录因子 SF1 不能覆盖所有促性腺激素细胞腺瘤,GATA3 可能是除 3 种转录因子外在垂体腺瘤分类中极具价值的补充,扩展了现有垂体腺瘤分类中的转录因子谱<sup>[28]</sup>,为诊断促性腺激素细胞腺瘤提供更加充分的证据。

#### 4 GATA3 与 TSH 细胞腺瘤

TSH 细胞腺瘤临床上罕见,在行手术治疗的垂体腺瘤中占 0.5%~3.0%<sup>[30-31]</sup>,早期症状常不明显,临床医生对疾病认识不足,给诊断带来一定困难,国内 2015 年以后报道的文献中,误诊率仍然高达 41.7%(20/48)<sup>[32]</sup>,这也可能是多数 TSH 细胞腺瘤体积偏大的原因之一,国外一项对 536 例行手术治疗的 TSH 细胞腺瘤患者的荟萃分析<sup>[33]</sup>发现,79%的患者为大腺瘤。范晓静等<sup>[32]</sup>对国内 1981—2017 年的 27 篇文献报道的 153 例垂体 TSH 细胞腺瘤患者进行总结,发现行免疫组化染色 87 例患者中 9 例 TSH 染色阴性;而目前新分类中提出的转录因子 PIT1 代表着生长激素细胞腺瘤、催乳素细胞腺瘤和 TSH 细胞腺瘤,也不能明确诊断为 TSH 细胞腺瘤,因此需要更多标记物辅助明确诊断。

Turchini 等<sup>[8]</sup>统计的 263 例垂体腺瘤患者中有 5 例 TSH 阳性但 3 种转录因子均阴性,进一步行 GATA3 染色,4 例(4/5)阳性,可见垂体腺瘤的分类不仅依靠特定的 3 种谱系的转录因子,以及结合激素免疫染色,GATA3 标记物也有一定意义。Mete 等<sup>[7]</sup>对 151 例垂体腺瘤进行 GATA3 染色发现 1 例 TSH 细胞腺瘤 GATA3 阳性,2 例表达 TSH 的多激素细胞腺瘤 GATA3 阳性,9 例表达 TSH 的多激素 PIT-1 阳性腺瘤中有 8 例(8/9)GATA3 阳性,其他腺瘤未表达 TSH,尽管病例数较少,但仍提示我们 GATA3 可能有助于分泌 TSH 的腺瘤的诊断。

#### 5 GATA3 与零细胞腺瘤

零细胞腺瘤被重新定义为激素染色和转录因

子均阴性的腺瘤<sup>[1]</sup>。Nishioka 等<sup>[3]</sup>统计发现,根据新分类定义的零细胞腺瘤在无功能垂体腺瘤中的占比从 23.1%下降到 1.2%。相比较于激素染色阴性但转录因子阳性的腺瘤,真正的零细胞腺瘤侵袭性更大,预后更差<sup>[34]</sup>,因此识别无激素活性但有细胞分化的腺瘤非常重要。Turchini 等<sup>[8]</sup>收集的 33 例转录因子 PIT1、SF1、TPIT 均阴性的垂体腺瘤中有 21 例 GATA3 呈阳性(64%),这部分腺瘤中是否存在尚未被发现无激素活性但有细胞分化的腺瘤?目前 GATA3 尚未明确应用于垂体腺瘤的病理诊断,若 GATA3 有助于识别相关腺瘤,零细胞腺瘤的比例很可能将进一步降低;值得关注的是目前是否真正存在零细胞腺瘤尚存争议,临床诊断的零细胞腺瘤也可能是受限于当下的技术,无法对零细胞腺瘤进行更精准分类,而并非真正的“零细胞腺瘤”,临床可能由于缺乏可靠的相关垂体特异性的转录因子抗体使其发病率被高估<sup>[2,28]</sup>。由于 2017 年转录因子的加入使零细胞腺瘤占比极大减少,3 种转录因子阴性但 GATA3 阳性的腺瘤与 GATA3 和 3 种转录因子均阴性的腺瘤相比,其侵袭性、复发率是否存在差异,需要进一步的统计分析。

#### 6 总结与展望

垂体腺瘤作为最常见的垂体内分泌疾病,其关注度越来越高,垂体腺瘤精准分类和预后判断将会使更多患者获益。GATA3 作为新发现的垂体腺瘤的热点标记物,其在垂体腺瘤的发育及分化过程中发挥的作用机制尚未被阐明;GATA3 在促性腺激素腺瘤和 TSH 细胞腺瘤中特异性及敏感度较高,但是否可作为明确诊断的依据以及在零细胞腺瘤进一步分类和预后判断等方面的作用,还需要更多数据支持。目前的数据表明 GATA3 可能有助于促性腺激素腺瘤、TSH 细胞腺瘤的精准诊断,同时在零细胞腺瘤中具有广泛的应用前景,值得不断研究、探索。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland; a summary[J]. Acta Neuropathol, 2017, 134(4): 521-535. DOI: 10. 1007/s00401-017-1769-8.
- [2] 李储忠,何艳姣,谢微嫣,等. 2022 年第五版 WHO 垂体肿瘤分类解读[J]. 中华神经外科杂志, 2022, 38(5): 442-445. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112050-20220413-00200.
- [3] Nishioka H, Inoshita N, Mete O, et al. The complementary role of transcription factors in the accurate diagnosis of clinically non-



- functioning pituitary adenomas[J]. *Endocr Pathol*, 2015, 26(4): 349-355. DOI: 10. 1007/s12022-015-9398-z.
- [4] Guo W, Lee W, Lu Y, et al. Incidence and significance of GATA3 positivity in gallbladder adenocarcinoma [J]. *Hum Pathol*, 2020, 106: 39-44. DOI: 10. 1016/j. humpath. 2020. 09. 012.
  - [5] Zaidan N, Ottersbach K. The multi-faceted role of GATA3 in developmental haematopoiesis [J]. *Open Biol*, 2018, 8(11): 180152. DOI: 10. 1098/rsob. 180152.
  - [6] Ayyanar P, Mitra S, Purkait S. GATA3 expression in the solid cell nest of thyroid[J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2020, 63(3): 493-494. DOI: 10. 4103/IJPM. IJPM\_651\_19.
  - [7] Mete O, Kefeli M, Çlıskan S, et al. GATA3 immunoreactivity expands the transcription factor profile of pituitary neuroendocrine tumors[J]. *Mod Pathol*, 2019, 32(4): 484-489. DOI: 10. 1038/s41379-018-0167-7.
  - [8] Turchini J, Sioson L, Clarkson A, et al. Utility of GATA-3 expression in the analysis of pituitary neuroendocrine tumour (PitNET) transcription factors[J]. *Endocr Pathol*, 2020, 31(2): 150-155. DOI: 10. 1007/s12022-020-09615-4.
  - [9] 韩建国, 张春阳. 鞍区显微解剖结构的特点[J]. 包头医学院学报, 2013, 29(2): 134-136. DOI: 10. 16833/j. cnki. jbm. 2013. 02. 075.
  - [10] Lake MG, Krook LS, Cruz SV, et al. Pituitary adenomas: an overview[J]. *Am Fam Physician*, 2013, 88(5): 319-327.
  - [11] Melmed S. Pituitary-tumor endocrinopathies[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(10): 937-950. DOI: 10. 1056/NEJMr1810772.
  - [12] Han X, Geng X, Li Z, et al. The relationship between phospho38, matrix metalloproteinase 9, and major histocompatibility complex class I chain-related molecule a expression in pituitary adenomas demonstrates a new mechanism of pituitary adenoma immune escape [J]. *World Neurosurg*, 2019, 123: e116-e124. DOI: 10. 1016/j. wneu. 2018. 11. 077.
  - [13] Zhang S, Cui Y, Ma X, et al. Single-cell transcriptomics identifies divergent developmental lineage trajectories during human pituitary development[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5275. DOI: 10. 1038/s41467-020-19012-4.
  - [14] Gangat M, Radovick S. Pituitary hypoplasia [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2017, 46(2): 247-257. DOI: 10. 1016/j. ecl. 2017. 01. 003.
  - [15] Joudrey EM, Lechniak D, Petrik J, et al. Expression of growth hormone and its transcription factor, Pit-1, in early bovine development[J]. *Mol Reprod Dev*, 2003, 64(3): 275-283. DOI: 10. 1002/mrd. 10237.
  - [16] Pulichino AM, Vallette-Kasic S, Couture C, et al. Mutations du facteur de transcription TPIT et différenciation hypophysaire [TPIT mutations reveal a new model of pituitary differentiation and account for isolated ACTH deficiency] [J]. *Med Sci (Paris)*, 2004, 20(11): 1009-1013. DOI: 10. 1051/medsci/200420111009.
  - [17] Zhao L, Bakke M, Krimkevich Y, et al. Steroidogenic factor 1 (SF1) is essential for pituitary gonadotrope function[J]. *Development*, 2001, 128(2): 147-154. DOI: 10. 1242/dev. 128. 2. 147.
  - [18] Chou J, Provot S, Werb Z. GATA3 in development and cancer differentiation; cells GATA have it! [J]. *J Cell Physiol*, 2010, 222(1): 42-49. DOI: 10. 1002/jcp. 21943.
  - [19] Pihlajoki M, Färkkilä A, Soini T, et al. GATA factors in endocrine neoplasia[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 421: 2-17. DOI: 10. 1016/j. mce. 2015. 05. 027.
  - [20] Lowry JA, Atchley WR. Molecular evolution of the GATA family of transcription factors; conservation within the DNA-binding domain [J]. *J Mol Evol*, 2000, 50(2): 103-115. DOI: 10. 1007/s002399910012.
  - [21] Ho IC, Vorhees P, Marin N, et al. Human GATA-3: a lineage-restricted transcription factor that regulates the expression of the T cell receptor alpha gene[J]. *EMBO J*, 1991, 10(5): 1187-1192. DOI: 10. 1002/j. 1460-2075. 1991. tb08059. x.
  - [22] Ko LJ, Yamamoto M, Leonard MW, et al. Murine and human T-lymphocyte GATA-3 factors mediate transcription through a cis-regulatory element within the human T-cell receptor delta gene enhancer[J]. *Mol Cell Biol*, 1991, 11(5): 2778-2784. DOI: 10. 1128/mcb. 11. 5. 2778-2784. 1991.
  - [23] Labastie MC, Bories D, Chabret C, et al. Structure and expression of the human GATA3 gene [J]. *Genomics*, 1994, 21(1): 1-6. DOI: 10. 1006/geno. 1994. 1217.
  - [24] Umeoka K, Sanno N, Osamura RY, et al. Expression of GATA-2 in human pituitary adenomas[J]. *Mod Pathol*, 2002, 15(1): 11-17. DOI: 10. 1038/modpathol. 3880484.
  - [25] Micko A, Rötzer T, Hofberger R, et al. Expression of additional transcription factors is of prognostic value for aggressive behavior of pituitary adenomas [J]. *J Neurosurg*, 2020, 134(3): 1139-1146. DOI: 10. 3171/2020. 2. JNS2018.
  - [26] Nishioka H, Inoshita N, Mete O, et al. The complementary role of transcription factors in the accurate diagnosis of clinically non-functioning pituitary adenomas[J]. *Endocr Pathol*, 2015, 26(4): 349-355. DOI: 10. 1007/s12022-015-9398-z.
  - [27] Drummond J, Roncaroli F, Grossman AB, et al. Clinical and pathological aspects of silent pituitary adenomas[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(7): 2473-2489. DOI: 10. 1210/je. 2018-00688.
  - [28] Manojlovic-Gacic E, Engström BE, Casar-Borota O. Histopathological classification of non-functioning pituitary neuroendocrine tumors [J]. *Pituitary*, 2018, 21(2): 119-129. DOI: 10. 1007/s11102-017-0855-1.
  - [29] Hickman RA, Bruce JN, Otten M, et al. Gonadotroph tumours with a low SF-1 labelling index are more likely to recur and are associated with enrichment of the PI3K-AKT pathway [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2021, 47(3): 415-427. DOI: 10. 1111/nan. 12675.
  - [30] Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, et al. Thyrotropin-secreting pituitary tumors[J]. *Endocr Rev*, 1996, 17(6): 610-638. DOI: 10. 1210/edrv-17-6-610.
  - [31] Önnestam L, Berinder K, Burman P, et al. National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Sweden[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(2): 626-635. DOI: 10. 1210/jc. 2012-3362.
  - [32] 范晓静, 臧丽, 杜锦, 等. 对国内 153 例垂体促甲状腺素腺瘤临床报道的文献复习[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(8): 660-666. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2018. 08. 007.
  - [33] Cossu G, Daniel RT, Pierzchala K, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis of postoperative outcomes and management [J]. *Pituitary*, 2019, 22(1): 79-88. DOI: 10. 1007/s11102-018-0921-3.
  - [34] Balogun JA, Monsalves E, Juraschka K, et al. Null cell adenomas of the pituitary gland: an institutional review of their clinical imaging and behavioral characteristics[J]. *Endocr Pathol*, 2015, 26(1): 63-70. DOI: 10. 1007/s12022-014-9347-2.

(收稿日期: 2021-12-04)