

^{99m}Tc-ECD SPECT 脑显像 NeuroGam™ 诊断 早期认知障碍

欧颖晖^{1,2,3▲} 吴寒^{1,3▲} 雷哲³ 史昕³ 徐蓓³ 石珂清³ 刘学源⁴
方珉⁴ 王修哲⁵ 蔡小龙⁵ 楼菁菁² 刘兴党^{2,3Δ}

¹上海市浦东医院-复旦大学附属浦东医院核医学科 上海 201399; ²上海市影像医学研究所 上海 200032;

³复旦大学附属华山医院核医学科 上海 200040; ⁴同济大学附属第十人民医院神经内科 上海 200072;

⁵上海交通大学附属第六人民医院神经内科 上海 200233)

【摘要】 目的 前瞻性评价基于 NeuroGam™ Brodmann 分区定量技术研究 ^{99m}Tc-ECD SPECT 脑显像早期诊断早期认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)的能力。方法 纳入同济大学附属第十人民医院及上海交通大学附属第六人民医院经过筛选的 24 例受试者,包括 MCI 组患者 18 例及健康志愿者(NC 组)6 例,在复旦大学附属华山医院核医学科进行 ^{99m}Tc-ECD SPECT 脑显像,并使用 NeuroGam™ 技术对脑显像进行定量分析,研究 Brodmann 分区的 4-11、17-25、28、31-32、36-40 以及 44-47 等共 29 个大脑皮层区域的血流灌注情况。结果 受试者平均年龄为(65.3±8.4)岁,其中 MCI 组男性受试者 7 例,女性受试者 11 例,平均年龄为(67.1±7.0)岁;NC 组男性受试者 2 例,女性受试者 4 例,平均年龄为(59.8±10.4)岁;MCI 组与 NC 组受试者的年龄差异无统计学意义。受试者蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment scale, MoCA)评分平均值为 22.6±5.1,简易精神状态评价量表(mini-mental state examination, MMSE)评分平均值为 25.5±3.7, MCI 组受试者 MoCA 评分平均值为 20.8±4.5, NC 组受试者 MoCA 评分平均值为 28.2±0.8; MCI 组受试者 MMSE 评分平均值为 24.3±3.6, NC 组受试者 MMSE 评分平均值为 29.0±0.6, MCI 组与 NC 组受试者的 MoCA 评分与 MMSE 评分差异有统计学意义($P=0.005, P=0.001$)。MCI 组与 NC 组受试者 29 个 Brodmann 分区的脑血流灌注值对比中 17R、18R、19R、39L、39R 5 个 Brodmann 区域的脑血流灌注值分别为 68.0、59.3、54.2、50.0、54.0 和 72.7、64.8、60.6、59.7、58.51, 差异有统计学意义($P<0.05$), Brodmann 17R、18R、19R、39L、39R 5 个区域的 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)分别为 0.815、0.856、0.866、0.764、0.759, 其中 17R、18R、19R 区域的 $P<0.05$ 。结论 17R、18R、19R 3 个 Brodmann 区域脑血流灌注减低对诊断早期认知障碍有较高的诊断效能。

【关键词】 单光子发射断层显像(SPECT); 早期认知障碍(MCI); 阿尔茨海默病(AD); NeuroGam™

【中图分类号】 R817.4 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-8467.2022.05.017

Diagnosis of mild cognitive impairment using ^{99m}Tc-ECD SPECT brain imaging with NeuroGam™ technology

OU Ying-hui^{1,2,3▲}, WU Han^{1,3▲}, LEI Zhe³, SHI Xin³, XU Qian³, SHI Ke-qing³, LIU Xue-yuan⁴,
FANG Min⁴, WANG Xiu-zhe⁵, CAI Xiao-long⁵, LOU Jing-jing², LIU Xing-dang^{2,3Δ}

(¹Department of Nuclear Medicine, Shanghai Pudong Hospital-Fudan University Pudong Medical Center, Shanghai 201399, China; ²Shanghai Institute of Medical Imaging, Shanghai 200032, China; ³Department of Nuclear Medicine,

上海市“科技创新行动计划”临床医学领域重大研究计划(17411950102);国家重点研发计划(2017YFC0113300);上海市浦东新区临床特色学科项目(PWYts2021-01);复旦大学附属浦东医院引进人才科研启动金项目(YJYJRC202108, YJYJRC202101);复旦大学附属浦东医院重点专科项目(Zdzk2020-14);上海市卫健委临床研究项目(202150002)

▲OU Ying-hui and WU Han contributed equally to this work

ΔCorresponding author E-mail: xingdliu@fudan.edu.cn

网络首发时间:2022-09-23 07:49:24 网络首发地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.R.20220921.1643.038.html

Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; ⁴Department of Neurology, Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China; ⁵Department of Neurology, Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China)

【Abstract】 Objective To prospectively evaluate the ability of ^{99m}Tc-ECD SPECT brain imaging for early diagnosis of mild cognitive impairment (MCI) based on the quantitative technique of Neurogam Brodmann areas. **Methods** A total of 24 subjects from Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University and Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital were enrolled, including 18 patients in MCI group and 6 healthy volunteers (Normal Control, NC group). The ^{99m}Tc-ECD SPECT brain imaging was performed in the Department of Nuclear Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, and the quantitative analysis of the brain imaging was performed using NeuroGam technology. The blood perfusion of 29 cerebral cortical regions in Brodmann areas was studied, including 4-11, 17-25, 28, 31-32, 36-40, and 44-47. **Results** The mean age of the subjects was (65.3 ± 8.4) years old. There were 7 males and 11 females in the MCI group, with an average age of (67.1 ± 7.0) years old. There were 2 males and 4 females in the NC group, with an average age of (59.8 ± 10.4) years old. The age difference between MCI group and NC group was not statistically significant. The mean score of Montreal cognitive assessment scale (MoCA) was 22.6 ± 5.1, the mean score of mini-mental state examination (MMSE) was 25.5 ± 3.7, the mean score of MCI group was 20.8 ± 4.5, and the mean score of NC group was 28.2 ± 0.8. The average MMSE score of the subjects in the MCI group was 24.3 ± 3.6, and that in the NC group was 29.0 ± 0.6. The difference between MoCA score and MMSE score of the subjects in the MCI group and the NC group was statistically significant. The cerebral blood flow perfusion values of 29 Brodmann areas in the MCI group and the NC group were compared ($P=0.005$, $P=0.001$). The cerebral blood flow perfusion values of 5 Brodmann areas (17R, 18R, 19R, 39L, 39R) in the MCI group were 68.0, 59.3, 54.2, 50.0, 54.0, respectively. The areas under the receiver operating characteristic curve of Brodmann areas of 17R, 18R, 19R, 39L and 39R were 0.815, 0.856, 0.866, 0.764 and 0.759, respectively, and $P<0.05$ for 17R, 18R and 19R regions. **Conclusion** The decrease of cerebral blood flow perfusion in the 3 Brodmann areas (17R, 18R and 19R) has a high diagnostic efficiency in the diagnosis of mild cognitive impairment.

【Key words】 single photon emission computed tomography (SPECT); mild cognitive impairment (MCI); Alzheimer's disease (AD); NeuroGam™

* This work was supported by Shanghai "Science and Technology Innovation Action Plan" Major Research Program in Clinical Medicine Field (17411950102), the National Key Research and Development Plan (2017YFC0113300), the Clinical-special Discipline Project of Pudong New Area, Shanghai (PWYts2021-01), the Scientific Research Launch Fund for Introduced Talents of Fudan University Pudong Medical Center (YJYJRC202108, YJYJRC202101), the Key Specialty Project of Fudan University Pudong Medical Center (Zdzk2020-14) and the Clinical Research Project of Shanghai Municipal Health Commission (202150002).

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是导致老年人罹患痴呆的最主要病因,已严重威胁人民群众健康,并造成家庭负担与社会问题。AD是一种退行性脑疾病,早期认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是正常衰老和轻度痴呆之间的一种转化状态。利用正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)或单光子发射计算机断层扫描(single photon emission computed tomography, SPECT)进行脑葡萄糖代谢和淀粉样

蛋白沉积的研究,为AD提供了许多神经影像学发现^[1]。有研究表明,从MCI到AD的转变可能与楔前叶、扣带回和颞下回的低血流灌注有关^[2]。

NeuroGam™技术是对医学分子显像定性定量分析的有效辅助工具,在导入分子功能影像后,可以提供各种感兴趣区域(region of interest, ROI)和体素的图谱后进行定量分析与研究,例如将SPECT脑血流灌注显示为具有解剖学特征的三维图像。国内尚无研究利用NeuroGam™定量分析将

MCI患者和健康人的^{99m}Tc-ECD SPECT脑血流灌注进行比较与研究。

本研究利用NeuroGam™技术探讨MCI患者和健康志愿者大脑的Brodmann分区脑血流灌注差异,评价基于NeuroGam™定量分析的脑血流灌注^{99m}Tc-ECD SPECT脑显像结合Brodmann分区早期诊断MCI的能力。

资料和方法

研究对象 本研究为前瞻性临床研究。选取2020年7—12月于同济大学附属第十人民医院(以下简称:十院)及上海交通大学附属第六人民医院(以下简称:六院)就诊或于社区接受筛查的MCI患者。纳入标准:(1)临床体格检查;(2)头颅CT或MRI检查;(3)蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)与简易精神状态评价量表(Mini-mental state examination, MMSE)评分;(4)符合《2018中国痴呆与认知障碍诊治指南》的MCI诊断标准;(5)在复旦大学附属华山医院核医学科行^{99m}Tc-ECD SPECT脑血流灌注显像。同期招募健康志愿者纳入健康对照(normal control, NC)组。

排除标准:(1)有精神病史或先天精神发育迟缓者;(2)有严重心、肺、肝、肾功能障碍、重度内分泌系统疾病者、重度感染性疾病以及中毒性脑病患者;(3)有可能引起脑功能障碍或脑血流灌注改变的神经系统疾病患者,如脑卒中、帕金森病、脑肿瘤等;(4)有头部外伤、特殊药物服用史者;(5)过去6个月内确定为酒精或药物依赖者。所有入选受试者分别由十院及六院的2位高年资医师诊断,并在接受SPECT检查前经复旦大学附属华山医院核医学科1位高年资医师复核。

本研究获复旦大学附属华山医院伦理委员会批准(批件号:KY2019-492)。所有受试者在接受检查前均签署纸质版知情同意书。

SPECT脑显像 全部24例受试者的脑SPECT扫描均在复旦大学附属华山医院核医学科完成。所有受试者在安静、温暖环境下休息10 min后,接受静脉注射740 MBq的^{99m}Tc-ECD(上海欣科制药有限公司,放射化学纯度>95%),注射后在安静且光线昏暗的房间内休息15 min。使用配备了低能

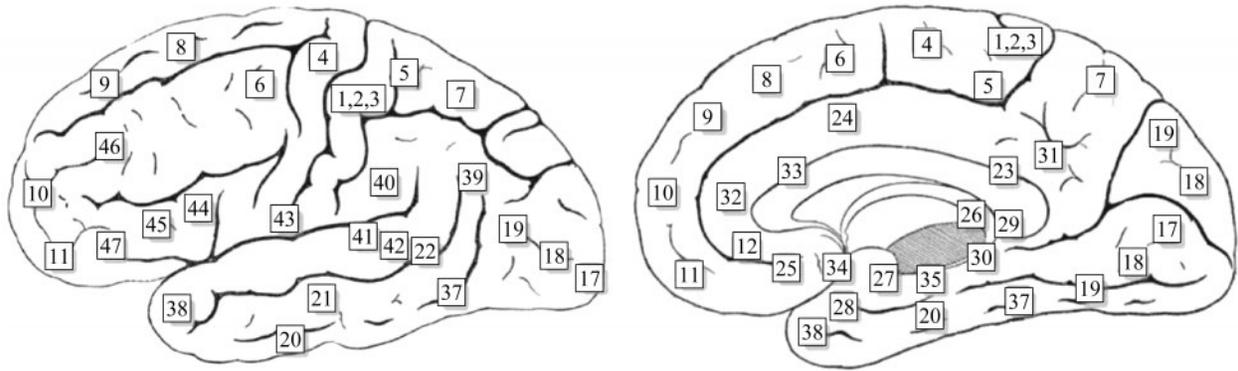
量、高分辨率准直器的双探头SPECT仪(GE Infinia Hawkeye 4,美国GE公司)进行脑显像,显像前确保Hoffman脑三维模型(9000,IAEA提供)SPECT-CT显像质量控制合格^[3-5]。每位受试者的头部都固定在一个特制的头部固定器上,探头自动贴近并旋转扫描。SPECT采集参数为360度轨道,矩阵大小128×128,变焦1.50,双探测器共采集90帧,旋转360度,每个视图4个角度,每帧40 s。使用有序子集最大期望值迭代法进行(6个子集,8次迭代)SPECT图像重建,采集到的图像传入核医学科影像工作站待进一步处理与分析。

NeuroGam™后处理 本研究使用NeuroGam™技术(美国Segami公司)对脑显像所获得的重建数据进行定量处理与分析,评估左右大脑半球各叶及特定脑功能区域-Brodmann分区的血流灌注状况。在NeuroGam™中首先绘制Talairach的边界线。我们为每位受试者的SPECT脑影像重新调整了符合颞叶下极、皮质上极、额叶前极及枕叶后极的线,将前连合(anterior commissure, AC)与后连合(posterior commissure, PC)的垂直线沿脑干顶部放置^[6]。确定好Talairach边界线后,所有脑Brodmann区域(图1)由计算机自动投影到Talairach模板上,同时NeuroGam™自动计算每个Brodmann区域灌注水平的平均值。对所有受试者使用相同的区域模板,研究Brodmann分区的4-11、17-25、28、31-32、36-40以及44-47共29个大脑皮层区域的血流灌注情况。

统计学分析 使用SPSS 20.0软件进行统计分析。定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。定性资料表示为绝对频率和相对频率。采用Mann-whitney U检验比较各组的年龄、MoCA评分、MMSE评分。采用t检验比较MCI患者与正常对照的Brodmann分区灌注水平。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

全部24例受试者中,MCI组18例,NC组6例;MCI组男性7例,女性11例;NC组男性2例,女性4例。受试者平均年龄为(65.3±8.4)岁,均为右利手,MoCA评分平均值为22.6±5.1,MMSE评分平均值为25.5±3.7。MCI组平均年龄为(67.1±7.0)岁,NC组平均年龄为(59.8±10.4)岁,两组年龄差



The picture on the left is an exterior side view and on the right is an interior side view.

图1 Brodmann分区示意图

Fig 1 Diagram of Brodmann partition

异无统计学意义。MCI组 MoCA 评分平均值为 20.8 ± 4.5 , NC 组 MoCA 评分平均值为 28.2 ± 0.8 ; MCI 组 MMSE 评分平均值为 24.3 ± 3.6 , NC 组 MMSE 评分平均值为 29.0 ± 0.6 。两组的 MoCA 评分与 MMSE 评分差异有统计学意义 ($P=0.005$ 、 0.001 , 表 1)。

表 1 受试者基本特征

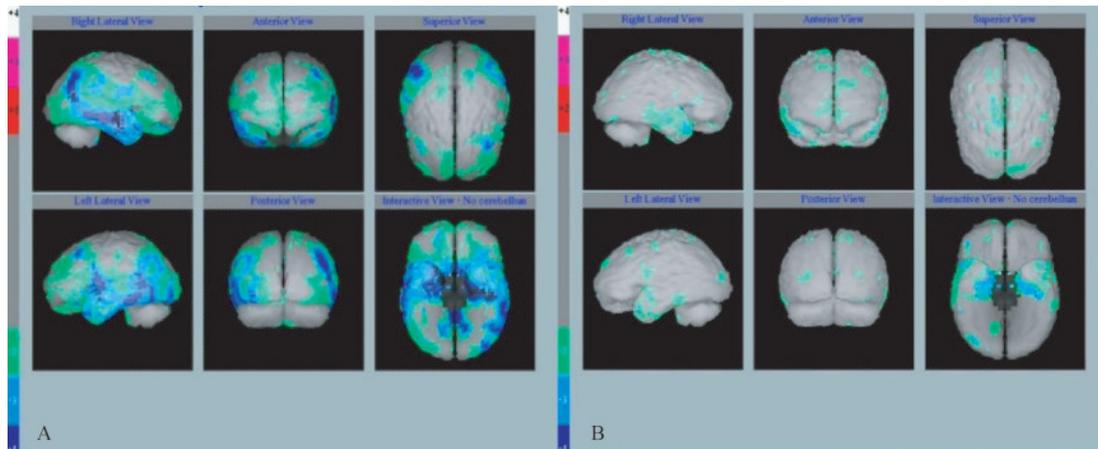
Tab 1 Characteristics of study subjects ($\bar{x} \pm s$)

Characteristics	MCI	NC	P
Age (y)	67.1 ± 7.0	59.8 ± 10.4	0.063
MoCA	20.8 ± 4.5	28.2 ± 0.8	0.005
MMSE	24.3 ± 3.6	29.0 ± 0.6	0.001

MCI: Mild cognitive impairment; NC: Normal control; MoCA: Montreal cognitive assessment; MMSE: Mini-mental state examination assessment.

对两组 NeuroGam™ 脑血流灌注 3D 图像进行视觉评估可以发现:NC 组脑血流灌注基本正常,部分受试者仅在少数几个脑区的血流灌注轻度减低,而 MCI 组脑血流灌注减低的范围明显扩大,程度明显加重(图 2)。

对 MCI 组与 NC 组受试者的左右两侧大脑半球的 4-11、17-25、28、31-32、36-40 以及 44-47 等 29 个 Brodmann 分区的脑血流灌注值进行独立样本 *t* 检验,结果显示 17R、18R、19R、39L、39R 等 5 个 Brodmann 区域的差异有统计学意义 ($P < 0.05$), MCI 组这 5 个区域的平均灌注值分别为 68.0、59.3、54.2、50.0、54.0, NC 组 5 个区域的平均灌注值分别为 72.7、64.8、60.6、59.7、58.51; 两组受试者其他区域的脑血流灌注值差异无统计学意义(表 2)。



A: A MCI patient, female, 71 years old, NeuroGam™ 3D image of cerebral perfusion showed significant decrease in 7L, 9L, 17L, 18L, 19L, 20L, 37L, 40L, 9R, 18R, 19R, 20R and other regions. B: A normal control, female, 52 years old, showing a slight decrease in blood perfusion in 4L, 7R, 20L, 20R and 21R.

图 2 MCI 组受试者与 NC 组受试者的 NeuroGam™ 脑血流灌注 3D 图像对比

Fig 2 Comparison of NeuroGam brain perfusion 3D images between MCI group and NC group

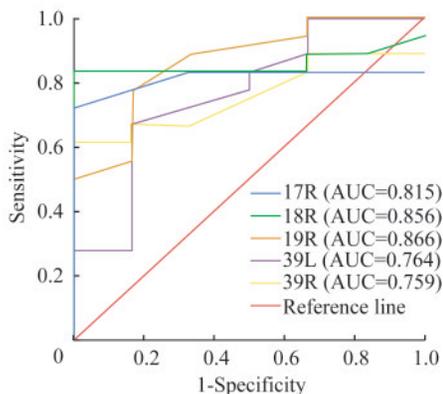
表2 MCI组与NC组受试者17R、18R、19R、39L、39R Brodmann 区域的平均血流

Tab 2 Differences of mean perfusion values in Brodmann areas of 17R, 18R, 19R, 39L and 39R between MCI group and NC group

Brodmann area	MCI	NC	P
17R	68	72.7	0.003
18R	59.3	64.8	0.006
19R	54.2	60.6	0.010
39L	50	59.7	0.018

Data are reported as the mean percentage of the mean perfusion of the cerebellum. MCI: Mild cognitive impairment; NC: Normal control; L:Left; R:Right.

对17R、18R、19R、39L、39R这5个Brodmann区域的脑血流灌注值绘制接受者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,得到曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.815、0.856、0.866、0.764、0.759, AUC由高到低为19R、18R、17R、39L、39R,其中17R、18R、19R区域的 $P < 0.05$,说明Brodmann分区17R、18R、19R区域的脑血流灌注值诊断MCI的诊断效能较高(图3)。



AUC was 0.815, 0.856, 0.866, 0.764, and 0.759, respectively. AUCs from high to low were 19R, 18R, 17R, 39L and 39R, respectively. In 17R, 18R and 19R, $P < 0.05$.

图3 17R、18R、19R、39L、39R 5个Brodmann 区域的脑血流灌注值 ROC 曲线

Fig 3 ROC curve of cerebral perfusion values in the 5 Brodmann regions of 17R, 18R, 19R, 39L and 39R

讨 论

MCI作为痴呆发病的一个前驱阶段,对其进行准确、早期的诊断迄今为止依然是一个世界性难

题。MCI难以早期确切诊断的原因主要在于其诸多病理改变(如脑血流灌注下降、脑组织内淀粉样蛋白沉积、神经纤维缠结等)出现很长时间后,MCI患者才表现出记忆、认知、执行功能等较明显的临床表现。因此,利用影像学手段探讨早期诊断MCI的方法是必要的。

一方面,以MRI为代表的结构影像学方法可探测到MCI患者脑组织出现的海马萎缩、颞叶萎缩、腔隙性脑梗塞等表现,较早发现患者的早期脑病变,但这些结构性病变对诊断MCI来说缺少特异性。另一方面,以PET和SPECT为代表的分子功能影像学可以探测到MCI患者脑组织特定靶点的代谢情况以及各个脑区域的血流灌注情况。近年来,国内外涌现了许多以淀粉样蛋白、Tau蛋白、突触密度蛋白等为靶点诊断早期认知障碍的新型PET放射性药物,成果斐然。应用了新型放射性药物的PET早期探测MCI的特异性高于SPECT脑血流灌注显像,但SPECT脑血流灌注显像早期诊断MCI的优势在于保持较高灵敏度的同时,其检查费用较PET低廉数倍,SPECT设备及放射性药物的获取门槛也远低于PET。因此,探讨以SPECT脑血流灌注显像为基础早期诊断MCI的方法有很高的临床应用价值及社会价值。

使用NeuroGam™软件自动分析^{99m}Tc-ECD SPECT脑血流灌注图像,采用定量分析方法,根据SPECT/CT所获得的功能性数据与参考模版(Talairach图)之间配准,根据Brodmann分区对患者脑组织的血流灌注图像进行定量分析,并将SPECT所得结果与正常对照进行比较^[7-8]。应用该软件进行图像后处理可得到可视化大脑皮层和皮层下核团在不同断面的图像、大脑皮层的三维图像,以及脑组织不同层面血流灌注的定量值^[9]。Borroni等^[2]的研究发现,轻度认知障碍转化为AD患者的脑内低血流灌注是其特征性病理表现之一。我们的研究发现MCI患者的^{99m}Tc-ECD SPECT脑血流灌注显示Brodmann分区中的17R、18R、19R、39L、39R 5个区域的血流灌注值低于正常对照,差异有统计学意义。对应的脑组织解剖区域为17-初级视皮层、18-第二视觉皮层、19-视觉联合皮层、39-角回。其中,17-初级视皮层、18-第二视觉皮层、19-视觉联合皮层位于枕叶,39-角回位于顶枕叶交界区。17、18、19区3个区域为视觉皮层,是一种典型

的感觉型粒状皮层,接受来自丘脑外侧膝状体的视觉信息输入,参与视觉识别功能,例如物体识别、面孔识别,同时与长期记忆有关。本研究中MCI组患者的17R、18R、19R区域的血流灌注较正常对照组显著减低,与部分患者出现的面容失认、物品失认等临床表现相关,也体现在MoCA等认知评分量表得分低,3个视觉皮层区域均是右侧出现血流灌注减低现象,可能与本研究的受试者均为右利手、其优势大脑半球为左脑有关。39-角回位于顶枕叶交界部,是视觉性语言中枢,即阅读中枢,该区域的血流灌注减低造成了MCI患者对书面语言接收与理解能力的下降。

绘制17R、18R、19R、39L、39R 5个Brodmann区域的ROC曲线,17R、18R、19R 3个Brodmann区域的脑血流灌注减低对诊断MCI的诊断效能较高。这表明MCI患者出现非优势大脑半球枕叶区域脑血流灌注减低的可能性最大,在临床工作中如发现患者SPECT脑血流灌注显像的枕叶区域灌注减低,提示存在MCI的可能性较高。17R、18R、19R等Brodmann区域的淀粉样蛋白、Tau蛋白、突触密度蛋白等分子代谢情况是否与SPECT脑血流灌注减少区域相一致,有待联合应用SPECT与新型放射性药物PET的研究作进一步探讨。

综上所述, ^{99m}Tc -ECD SPECT脑血流灌注显像结合NeuroGamTM软件提供了一种诊断早期认知障碍的定量和定性的方法。17R、18R、19R这3个Brodmann区域脑血流灌注减少对MCI的诊断效能最高。本研究样本量尚不够大,需扩大样本量后对结论进行进一步验证。

作者贡献声明 欧颖晖,吴寒 研究设计,数据整理,统计分析,论文撰写。雷哲,史昕,徐蓓,石珂清 研究实施,数据采集。刘学源,方珉,王修哲,蔡小龙 研究实施和指导,技术支持,材料供应。楼菁菁,刘兴党 研究设计和指导,论文审阅和修订。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] HENDERSON T. The diagnosis and evaluation of dementia and mild cognitive impairment with emphasis on SPECT perfusion neuroimaging[J]. *CNS Spectrums*, 2012, 17(4):176-206.
- [2] BORRONI B, ANCHISI D, PAGHERA B, *et al.* Combined ^{99m}Tc -ECD SPECT and neuropsychological studies in MCI for the assessment of conversion to AD[J]. *Neurobiol Aging*, 2006, 27(1):24-31.
- [3] LOU J, LIU Z, XU B, *et al.* Evaluation of ^{99m}Tc -ECD SPECT/CT brain imaging with NeuroGam analysis in Moyamoya disease after surgical revascularization [J]. *Medicine*, 2019, 98(46):e16525.
- [4] 刘兴党,顾兆祥.核医学质量控制与管理[M].上海:复旦大学出版社,2018:1-5.
- [5] 楼菁菁,刘壮,周雨菁,等.(^{99m}Tc -m-双半胱乙酯单光子发射计算机断层成像术-计算机断层扫描脑血流灌注显像结合NeuroGam软件评估烟雾病手术疗效[J]. *上海医学*, 2019, 42(8):483-486.
- [6] VALOTASSIOU V, PAPATRIANTAFYLLOU J, SIFAKIS N, *et al.* Brain perfusion SPECT with Brodmann areas analysis in differentiating frontotemporal dementia subtypes[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2014, 11(10):941-954.
- [7] ANNA P, LAMBROS M, ODYSSEAS K, *et al.* SPECT neuroimaging and neuropsychological functions in different stages of Parkinson's disease [J]. *Eur J Nuc Med Mol Imaging*, 2010, 37(6):1128-1140.
- [8] FU P, WEI L, ZHANG F, *et al.* Added value of NeuroGam software analysis in single photon emission computed tomography localization diagnosis of epilepsy in interictal stage[J]. *Med Sci Monitor*, 2018, 24:1494-1501.
- [9] FU P, ZHANG F, GAO J, *et al.* NeuroGam software analysis in epilepsy diagnosis using ^{99m}Tc -ECD brain perfusion SPECT imaging[J]. *Med Sci Monitor*, 2015, 21:2801-2808.

(收稿日期:2022-06-23; 编辑:王蔚)