

## 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤预后因素的研究进展

### Prognostic factors of diffuse large B cell lymphoma: an update

林之光 综述,许小平\* 审阅(复旦大学附属华山医院 血液科,上海 200040)

[摘要] 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)在形态学、临床表现及其治疗反应上都表现出异质性,明确 DLBCL 的预后影响因素有利于实施个体化治疗。根据免疫表型分组,DLBCL 分为 GCB 组和非 GCB 组,GCB 组患者预后明显优于非 GCB 组,其分组的准确性甚至优于基因检测;相关免疫表型如 bcl-2、bcl-6 对于不同组的预后影响不同,利妥昔单抗的应用减少了细胞来源和相关免疫表型对于预后的不良影响。特定转录因子可以作为预后预测因子,如 FOXP1 阴性组预后好于阳性组、LMO2 高表达的患者具有较高生存率等。抑制 PI3K/AKT 通路可使淋巴瘤细胞发生凋亡,且 p-AKT 阴性组预后较阳性组好。谷胱甘肽过氧化物酶 1(GPX1)低表达组预后较好;而在 GPX1 低表达组中,ABC 转运体 MDR1 低表达组预后明显好于高表达组。此外,EB 病毒感染、骨髓浸润的一致性、肿瘤大小、肿瘤血管形成均同预后有关,都有可能作为预后预测因子。

[关键词] 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤;分型;预后;影响因素

[中图分类号] R733.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2008)04-0594-04

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)是非霍奇金淋巴瘤最常见的类型,在形态学和临床表现上都表现出异质性。使用以蒽环类为基础的化疗方案,相当数量的患者无法获得长期缓解,而大剂量化疗加上自体干细胞移植亦仅对部分患者有效。所以,明确哪部分患者能受益于积极治疗或试验性治疗方案至关重要。

国际预后指数(international prognostic index, IPI)是最常用的估计患者预后的参数,由年龄、分期、结外病变、血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)以及生活自理情况构成。这些临床参数不能区分淋巴瘤生物学或者基因上的差异。本文综述了近年来新发现的预后预测因子,如特定免疫表型、转录因子、信号转导通路和分子遗传学、基因表型等,对指导个体化治疗具有重要意义。

#### 1 分子免疫表型对于预后的影响

##### 1.1 根据免疫表型分组

用互补脱氧核糖核酸微阵列技术可以将 DLBCL 分为预后完全不同的亚组,根据其基因表达模式类似于生发中心 B 细胞和活化 B 细胞分别分为生发中心 B 细胞样(germinal center B cell like, GCB)、活化 B 细胞样(activated B cell like, ABC),或者 3 型基因表达模式。其中 GCB 组较 ABC 组预后好。3 型基因表达模式组具有同 ABC 组相类似的较差的预后。据此,临床上常将 DLBCL 分 GCB 组和非 GCB 组。

研究发现,可以用免疫组织化学方法的组织微阵列技术(tissue microarray, TMA)将 DLBCL 中 CD10<sup>+</sup>、

bcl-6<sup>+</sup>和 MUM1 组分为 GCB 组,剩余的分为非 GCB 组,其分组结果近似于用标准的互补脱氧核糖核酸微阵列技术的分组结果。用 TMA 进行分组的方法在临床上得到广泛的应用,其准确性甚至优于基因检测。

Haarer 等<sup>[1]</sup>将免疫组织化学技术应用到初发、复发以及由低度恶性淋巴瘤转化而来的 DLBCL,发现 GCB 组仍较非 GCB 组具有较好的预后。然而 Moskowitz 等<sup>[2]</sup>报道了部分初发难治和复发的 DLBCL,用二线治疗方案异磷酰胺、卡铂、依托泊苷(ifosfamide, carboplatin, etoposide, ICE)或大剂量化疗(high dose therapy, HDT)联合自体干细胞移植(autologous stem cell transplantation, ASCT),用 TMA 分为 GCB 组和非 GCB 组,发现两组预后并没有明显差异。考虑为更强烈的 ICE 方案减少了细胞来源对于复发 DLBCL 预后的重要性。van Imhoff 等<sup>[3]</sup>报道了对于具有较高 IPI 评分的高危 DLBCL 患者,以 HDT 和 ASCT 进行治疗, GCB 组的预后仍较非 GCB 组的预后好,且 CD10 的表达同良好的治疗反应及预后密切相关。

##### 1.2 特定免疫表型对预后的影响

1.2.1 bcl-2 Bcl-2 是一种抗凋亡因子,在 B 细胞的发育和分化中起到重要的作用。GCB 组表达生发中心 B 细胞的分子标记,往往与 t(14;18)(q32;q21)相关。t(14;18)(q32;q21)使 BCL2 基因受免疫球蛋白重链

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 39770330)。Supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 39770330)

[作者简介] 林之光(1982-),男,福建省福州市人,本科,住院医师,主要从事血液肿瘤方面研究

\* Corresponding author. E-mail: xpxu1111@163.com

基因增强子控制,导致 bcl-2 的过表达。但在缺乏 t(14:18)(q32;q21)的 ABC 组,亦可以见到 bcl-2 表达上调。染色体 18q21 在 ABC 组较 GCB 组明显扩增。18q21 的扩增同 BCL2 基因的转录密切相关,导致 ABC 组 bcl-2 的表达上调。此外,核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)在 ABC 组表达,而 BCL-2 基因是 NF- $\kappa$ B 的目标基因,故在 ABC 组, bcl-2 的上调亦可通过 NF- $\kappa$ B 通路。Iqbal 等<sup>[4]</sup>检测了 DLBCL 中 bcl-2 的表达,发现如果将 DLBCL 分为 bcl-2<sup>+</sup> 和 bcl-2<sup>-</sup> 两组,预后没有明显差异;在 GCB 组中, bcl-2 的表达亦不对预后产生影响;在 ABC 组中, bcl-2<sup>-</sup> 的预后显著好于 bcl-2<sup>+</sup> 组。Mainou-Fowler 等<sup>[5]</sup>研究发现抗凋亡因子 IAP - 生存素( IAP - survivin)高表达同较低的生存率相关,其与 bcl-2 共表达则是更强的不良预后预测因子。

1.2.2 bcl-6 bcl-6 是一种锌指蛋白,作为转录抑制剂在生发中心 B 细胞和一部分 CD4<sup>+</sup>T 细胞上表达。Chen 等<sup>[6]</sup>报道了胃肠淋巴瘤中弥漫大 B 细胞型高表达 bcl-6 组较低表达 bcl-6 组预后好,且同 BCL6 基因易位、失调突变无关。将胃肠淋巴瘤中 DLBCL 分为 GCB 组和非 GCB 组, GCB 组均表达 bcl-6, 预后显著好于非 GCB 组;在非 GCB 组中, bcl-6 的表达量的高低同预后无关。

### 1.3 抗 CD20 单克隆抗体治疗对预后的影响

抗 CD20 单克隆抗体( rituximab,利妥昔)联合以蒽环类为基础的化疗方案,是临床上常用的治疗 DLBCL 策略之一。Nyman 等<sup>[7]</sup>报道,加用利妥昔单抗后, GCB 组与非 GCB 组预后未见显著性差异;在非 GCB 组中,接受利妥昔单抗治疗的患者较仅接受常规化疗的患者预后明显改善。利妥昔单抗减少了非 GCB 型对于预后的不良影响。

Winter 等<sup>[8]</sup>研究了 bcl-6 和 bcl-2 的表达在加用利妥昔单抗后对于 DLBCL 的预后的预测作用。Bcl-6 阳性组接受 CHOP 方案与接受 R-CHOP 方案相比,预后没有显著性差异;而 bcl-6 阴性组接受 R-CHOP 方案者预后明显好于仅接受 CHOP 者。提示利妥昔单抗减少了因 bcl-6 低表达对预后的不良影响。在 CHOP 组和 R-CHOP 组, bcl-2 的表达同预后无关。而在用调整剂量的 EPOCH 方案(依托泊苷,泼尼松,长春新碱,环磷酰胺,多柔比星)治疗初发 DLBCL 患者的研究中,合并使用利妥昔单抗可以使 bcl-2<sup>+</sup> 者受益<sup>[9]</sup>。

## 2 相关转录因子及信号转导通道对预后的影响

### 2.1 相关转录因子

FOXP1 是带翼的螺旋状转录因子,在 B 细胞激活过程中表达上调。在 DLBCL 的 ABC 亚组亦可见到 FOXP1 高表达。Banham 等<sup>[10]</sup>将 DLBCL 分为 FOXP 阳

性组和 FOXP1 阴性组,发现 FOXP1 阴性组预后明显好于 FOXP1 阳性组。

在接受以蒽环类为基础的化疗的 DLBCL 患者中, LMO2 蛋白表达同较高的生存率相关,且在合并使用利妥昔单抗后,高表达 LMO2 的患者仍然具有较高的生存率。是一个独立于 IPI 的预后预测因子<sup>[11]</sup>。

肿瘤坏死因子受体相关因子 2( TRAF2 )可以导致抗凋亡基因的表达,其本身即可干扰凋亡信号的级联传递,常见于在 DLBCL 的 ABC 组表达。van Galen 等<sup>[12]</sup>研究发现 TRAF2 高表达同高复发率相关。在 ABC 组, TRAF2 高表达同较短的存活期密切相关。

细胞因子介导凋亡抑制因子 1( cytokine induced apoptosis inhibitor 1, CIAPIN1 )又称为 anamorsin, 是一种抗凋亡分子。Shizusawa 等<sup>[13]</sup>研究发现 40% 的 DLBCL 患者高表达 anamorsin。在具有较低 IPI 指数的 DLBCL 患者中, anamorsin 是疾病恶化的标记。

细胞周期调节蛋白 H( Cyclin H )是蛋白激酶 2 的底物。Bavi 等<sup>[14]</sup>研究发现, DLBCL 患者中 cyclin H 的低表达同 Ki-67、cyclin B1、cyclin D3、cyclin E 的低表达相关。Cyclin H 低表达同较低的存活率相关。

### 2.2 PI3K/AKT 途径

DLBCL 中可以见到许多激活的生长信号通路,其中包括蛋白激酶 AKT。磷脂酰肌醇激酶( phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K )受到胞内信号刺激激活最终生成三磷酸肌醇( phosphoinositide-3,4,5-triphosphate, PIP3 )。PIP3 结合到 AKT 的 PH 结构域,易位至胞质膜,导致磷酸肌醇依赖蛋白激酶 1( phosphoinositide-dependent protein kinases 1, PDK1 )和 PDK2 激活。激活的 PDK1 和 PDK2 使 AKT 激酶结构域的 Thr308 和 Ser473 残基磷酸化从而激活 AKT。LY294002 是人工合成的黄酮类化合物,可以作为 PI3K 的 ATP 结合位点的可逆的竞争性抑制剂。Uddin 等<sup>[15]</sup>将 LY294002 作用于体外 DLBCL 细胞株,抑制了 PI3K/AKP 通路,导致 DLBCL 细胞凋亡。同时用免疫组化的方法检测了 p-AKT 在 DLBCL 患者病理标本中的表达,有高达 52% 的标本显示 p-AKT 阳性,且 p-AKT 阳性组较 p-AKT 阴性组预后差,其中 p-AKT 阳性组具有较高的 IPI。

## 3 谷胱甘肽过氧化物酶和 ABC 转运体家族的作用

DLBCL 的标准化疗方案中含有蒽环类和烷化剂。蒽环类进入细胞内通过 DNA 嵌插、抑制拓扑异构酶 II 和形成活性氧簇( reactive-oxygen-species, ROS )导致广泛的 DNA 损伤。谷胱甘肽( glutathione, GSH )是胞内最充足的非蛋白类硫基化合物,在 ROS 防御中起重要的作用。GSH 介导的 ROS 防御的主要的下游效应子

是谷胱甘肽过氧化物酶 1 (glutathione peroxidase 1, GPX1), 通过将 GSH 氧化成二硫化物形式 GSSG 减少过氧化氢。GPX1 和其他抗氧化酶的过度表达能够抑制蕈环类介导的凋亡作用。Andreadis 等<sup>[16]</sup>的研究发现 GPX1 低表达组预后明显好于高表达组。

三磷酸腺苷(ATP)依赖的药物外溢是减少蕈环类在胞内浓度的主要途径, 通过跨膜蛋白(ABC 转运体)来完成。MDR1 是在多药耐药细胞株中发现的糖蛋白, 属于 ABC 转运体。在 GPX1 低表达组中, MDR1 高表达者 2 年存活率在 40%, 而 MDR1 低表达者 2 年存活率高达 100%, 延长随访时间至 3.1 年, MDR1 低表达组 34 例中仅有 7 例复发。

#### 4 其他与预后相关的因素

##### 4.1 EB 病毒感染

在具有一定免疫能力的宿主, EB 病毒感染同多种淋巴细胞恶性肿瘤诸如 Burkitt 淋巴瘤、结外 NK-T 细胞淋巴瘤等相关。Park 等<sup>[17]</sup>研究发现 DLBCL 中, EB 病毒编码 RNA (EBV-encoded RNA, EBER) 阳性者总是和高龄 (>60 岁)、晚期、一处以上结外累及、B 组症状和较差的初治反应相关, 属于 IPI 高危险组。将 DLBCL 分为 IPI 低危和高危组, 在低危组, EBER 阳性者疾病进展显著较 EBER 阴性者迅速。年龄 >50 岁患者中 EBER 阳性者预后较差。在非 GCB 组, EBER 阳性者预后较差。

##### 4.2 骨髓浸润的一致性

DLBCL 的骨髓累及常表现出非一致性。部分患者骨髓浸润细胞由具有核分裂象的小淋巴细胞和少量的转化的淋巴细胞组成, 在形态学上常提示合并存在低度恶性的淋巴瘤。骨髓形态学不一致的机制尚不明确, 可能系低度恶性淋巴瘤转化而来, 抑或选择性存在两种生物学特性不同的 B 细胞肿瘤。在骨髓浸润表现出一致性的 DLBCL 中, 骨髓淋巴细胞浸润由占大多数的大的转化淋巴细胞组成。Chung 等<sup>[18]</sup>研究发现 DLBCL 累及骨髓并呈现一致性时, 预后较骨髓无累及 DLBCL 差; 而骨髓累及表现出非一致性的 DLBCL 同骨髓无累及组预后无显著差异。骨髓一致性对预后的影响是独立于 IPI 的。

##### 4.3 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和血管形成

VEGF 介导的信号传导在 DLBCL 患者中至少具有两方面的作用: 血管形成和细胞存活增殖。DLBCL 患者常高表达 VEGF、血管内皮生长因子受体 1 (vascular endothelial growth factor receptor-1) 和血管内皮生长因子受体 2。Gratzinger 等<sup>[19]</sup>研究发现, 肿瘤血管形成增加同不良预后有关。然而高表达 VEGF 和血管内皮生

长因子受体 1 同较高的生存率有关, 且此结果独立于 IPI 预后指数的影响。依赖于自分泌血管内皮生长因子受体 1 介导的信号传导可能使肿瘤细胞对以蕈环类为基础的化疗药物更为敏感。

##### 4.4 肿瘤大小

Pfreundschuh 等<sup>[20]</sup>研究发现, 肿瘤大小与预后密切相关。在以 CHOP 方案治疗的年轻 DLBCL 患者中, 肿瘤直径 <5cm 者总存活率显著高于肿瘤直径 >10cm 者, 在合并使用利妥昔单抗后结果亦如是。

##### 4.5 国际预后指数 (international prognostic index, IPI)

IPI 是最早被用于预测侵袭性淋巴瘤预后的临床工具。Sehn 等<sup>[21]</sup>评价了在免疫治疗后 IPI 对于 DLBCL 预后的预测作用。加用利妥昔单抗后, IPI 仍然对于预后具有预测作用, 但原来的低危组和低中危组具有相似的生存率, 而高中危组和高危组具有相似的生存率, 故可以分为两组, 含 0-2 个危险因子较含有 3-5 个危险因子组生存率明显增高。将接受免疫治疗的患者根据危险因子个数重新分组, 出现 3 组具有不同的预后: 具有 0 个危险因子的患者分入预后“极好”组, 长期无进展存活率 (progression free survival, PFS) 在 90% 以上; 具有 1~2 个危险因子的患者分入预后“较好”组, PFS 在 80%; 具有 3-5 个危险因子的患者分入预后“较差”组, PFS 在 50%。可见加用利妥昔单抗后, 各组 PFS 均在 50% 以上, 明显改善 DLBCL 预后。

#### 5 结语

用 TMA 将 DLBCL 分为 GCB 组与非 GCB 组, GCB 组预后明显好于非 GCB 组。对于初发难治和复发的 DLBCL, 二线治疗 ICE 方案减少了细胞来源对于预后的重要性。Bcl-2 是一种抗凋亡因子, 同抗凋亡因子 IAP-生存素共表达是更强的不良预后预测因子。胃肠淋巴瘤中弥漫大 B 细胞型高表达 bcl-6 组预后较好, 但在非 GCB 组, bcl-6 表达同预后无关。利妥昔单抗的应用减少了非 GCB 型对于预后的不良影响。FOXPI 阴性组、LMO2 高表达组、TRAF2 低表达组、anamorsin 低表达组和 cyclin H 高表达组预后较好。高表达 p-AKT 组预后较差。PI3K/AKT 通路亦可以作为 DLBCL 的治疗靶点。GPX1 低表达组预后明显较好; 在 GPX1 低表达组中, MDR1 高表达者预后较差。在 IPI 高危组, EB 病毒感染者疾病进展迅速; 在非 GCB 组, EB 病毒感染者预后较差。DLBCL 累及骨髓并呈现一致性时预后较差。肿瘤血管形成增加同不良预后有关。然而高表达 VEGF 和血管内皮生长因子受体 1 同较高的生存率有关, 且此结果独立于 IPI 预后指数的影响。肿瘤大小对于存活率的影响并不能通过应用利妥昔单抗来消除。加用利妥昔单抗后, IPI 仍然对于预后具有预

测作用。DLBCL 的多种预后因素,可明确哪部分患者会受益于较强烈的化疗方案甚至自体干细胞移植,哪部分患者适合使用成本较高的单克隆抗体,使患者获得最佳疗效。

#### [ 参考文献 ]

- [ 1 ] Haarer CF, Robers RA, Frutiger YM, *et al.* Immunohistochemical classification of de novo, transformed, and relapsed diffuse large B cell lymphoma into germinal center B cell and nongermlinal center B cell subtypes correlates with gene expression profile and patient survival[ J ]. Arch Pathol Lab Med, 2006,130( 12 ): 1819-1824.
- [ 2 ] Moskowitz CH, Zelenetz AD, Kewairamani T, *et al.* Cell of origin, germinal center versus nongermlinal center, determined by immunohistochemistry on tissue microarray, does not correlate with outcome in patients with relapsed and refractory DLBCL[ J ]. Blood, 2005, 106( 10 ):3382-3385.
- [ 3 ] van Imhoff GW, Bierma EJ, van der Holt B, *et al.* Prognostic impact of germinal center associated proteins and chromosomal breakpoints in poor risk diffuse large B cell lymphoma[ J ]. J Clin Oncol, 2006, 24( 25 ):4135-4142.
- [ 4 ] Iqbal J, Neppalli VT, Wright G, *et al.* Bcl-2 expression is a prognostic marker of the activated B cell like type of diffuse large B cell lymphoma[ J ]. J Clin Oncol, 2006, 24( 7 ):961-968.
- [ 5 ] Mainou-Fowler T, Overman LM, Dignum H, *et al.* A new subtype-specific monoclonal antibody for IAP-survivin identifies high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma and improves the prognostic value of bcl-2[ J ]. Int J Oncol, 2008, 32( 1 ):59-68.
- [ 6 ] Chen YW, Hu XT, Liang AC, *et al.* High bcl-6 predicts better prognosis, independent of BCL6 translocation status, translocation partner, or BCL6-deregulating mutations, in gastric lymphoma[ J ]. Blood, 2006, 108( 7 ): 2372-2383.
- [ 7 ] Nyman H, Adde M, Karjalainen-Lindsberg M, *et al.* Prognostic impact of immunohistochemically defined germinal center phenotype in diffuse large B cell lymphoma patients treated with immunotherapy[ J ]. Blood, 2007, 109( 11 ):4930-4935.
- [ 8 ] Winter JN, Weller EA, Horning SJ, *et al.* Prognostic significance of Bcl-6 protein expression in DLBCL treated with CHOP or R-CHOP: a prospective correlative study[ J ]. Blood, 2006, 107( 11 ):4207-4213.
- [ 9 ] Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, *et al.* Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers[ J ]. J Clin Oncol, 2008, 26( 16 ):2171-2124.
- [ 10 ] Banham AH, Connors JM, Brown PJ, *et al.* Expression of the FOXP1 transcription factor is strongly associated with inferior survival in patients with diffuse large B cell lymphoma[ J ]. Clin Cancer Res, 2005, 11( 3 ):1065-1072.
- [ 11 ] Natkunam Y, Farinha P, Hsi ED, *et al.* LMO2 protein expression predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with anthracycline-based chemotherapy with and without rituximab[ J ]. J Clin Oncol, 2008, 26( 3 ):447-454.
- [ 12 ] van Galen JC, Muris JJ, Giroth CP, *et al.* Expression of TNF-receptor associated factor 2 correlates with poor progression-free survival time in ABC-like primary nodal diffuse large B-cell lymphomas[ J ]. Histopathology, 2008, 52( 5 ):578-584.
- [ 13 ] Shizusawa T, Shibayama H, Murata S, *et al.* The expression of anamorsin in diffuse large B cell lymphoma: possible prognostic biomarker for low IPI patients[ J ]. Leuk Lymphoma, 2008, 49( 1 ):113-121.
- [ 14 ] Bavi P, Abubaker J, Hussain A, *et al.* Reduced or absent cyclin H expression is an independent prognostic marker for poor outcome in diffuse large B-cell lymphoma[ J ]. Hum Pathol, 2008,39( 6 ): 885-894.
- [ 15 ] Uddin S, Hussain AR, Siraj AK, *et al.* Role of phosphatidylinositol 3-kinase/AKT pathway in diffuse large B cell lymphoma survival [ J ]. Blood, 2006, 108( 13 ):4178-4186.
- [ 16 ] Andreadis C, Gimotty PA, Wahl P, *et al.* Members of the glutathione and ABC-transporter families are associated with clinical outcome in patients with diffuse large B cell lymphoma[ J ]. Blood, 2007, 109( 8 ):3409-3416.
- [ 17 ] Park S, Lee J, Ko YH, *et al.* The impact of Epstein-Barr virus status on clinical outcome in diffuse large B cell lymphoma[ J ]. Blood, 2007, 110( 3 ):972-982.
- [ 18 ] Chung R, Lai R, Wei P, *et al.* Concordant but not discordant bone marrow involvement in diffuse large B cell lymphoma predicts a poor clinical outcome independent of the International Prognostic Index[ J ]. Blood, 2007, 110( 5 ):1278-1282.
- [ 19 ] Gratzinger D, Zhao S, Tibshirani RJ, *et al.* Prognostic significance of VEGF, VEGF receptors, and microvessel density in diffuse large B cell lymphoma treated with anthracycline-based chemotherapy[ J ]. Lab Invest, 2008, 88( 1 ): 38-47.
- [ 20 ] Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E, *et al.* Prognostic significance of maximum tumour ( bulk ) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group ( MInT ) study [ J ]. Lancet Oncol, 2008, 9( 5 ):435-444.
- [ 21 ] Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, *et al.* The revised international prognostic index ( R-IPI ) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP[ J ]. Blood, 2007, 109( 5 ):1857-1861.

[ 收稿日期 ] 2008 - 08 - 03 [ 修回日期 ] 2008 - 10 - 20

[ 本文编辑 ] 韩丹