

论著·临床研究

不同遗传学异常的急性淋巴细胞白血病 患儿微小残留病变化

黄山雅美 贾月萍 刘桂兰 张乐萍 陆爱东 王彬

(北京大学人民医院儿科, 北京 100044)

[摘要] **目的** 探讨不同遗传学异常的儿童B细胞急性淋巴细胞白血病(B-ALL)患儿在诱导化疗期间微小残留病(MRD)的变化。**方法** 以2004年2月至2013年4月收住院的271例初治B-ALL患儿为研究对象,回顾性分析不同遗传学异常患儿在诱导化疗第15天和诱导化疗结束时MRD的变化特点。**结果** 诱导化疗第15天,具有超二倍体患儿在MRD的3个检测界值上(分别MRD \geq 0.1%、1%和10%)的检出比例均明显高于非超二倍体患儿(均 $P<0.05$);TEL-AML1融合基因阳性患儿在上述3个检测界值上的检出比例与TEL-AML1融合基因阴性患儿比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。诱导化疗结束时,超二倍体患儿和BCR-ABL1阳性患儿在MRD的3个检测界值上(分别MRD \geq 0.01%、0.1%和1%)的检出比例分别与非超二倍体和BCR-ABL1阴性患儿比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);而TEL-AML1融合基因阴性患儿在上述3个检测界值上的检出比例均高于TEL-AML1融合基因阳性患儿(均 $P<0.05$);E2A-PBX1阴性患儿仅在MRD \geq 0.01%和MRD \geq 0.1%水平上的检出比例高于E2A-PBX1阳性患儿(均 $P<0.05$)。**结论** 具有不同遗传学异常的B-ALL患儿在诱导化疗中及诱导化疗结束时的MRD水平是不同的,MRD的预后意义可能与不同遗传学异常相关。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(5): 494-498]

[关键词] 急性淋巴细胞白血病;遗传学异常;微小残留病;儿童

A comparison of minimal residual disease in children with acute lymphoblastic leukemia of different genetic abnormalities

HUANG Shan-Ya-Mei, JIA Yue-Ping, LIU Gui-Lan, ZHANG Le-Ping, LU Ai-Dong, WANG Bin. Department of Pediatrics, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China (Jia Y-P, Email: jiayueping@pkuph.edu.cn)

Abstract: Objective To study the changes of minimal residual disease (MRD) in children with B cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) of different genetic abnormalities. **Methods** Between February 2004 and April 2013, 271 newly diagnosed B-ALL pediatric patients who had finished the induction chemotherapy were enrolled in the study. The characteristics of changes in MRD in patients with different genetic abnormalities on the 15th day and at the end of the induction therapy were analyzed. **Results** On the 15th day of the induction chemotherapy, the MRD positive proportion in patients with hyperdiploid was higher on all the three cut-off levels of MRD \geq 0.1%, 1% and 10% compared to patients without hyperdiploid ($P<0.05$), but there was no significant difference in the MRD positive proportion on the three levels of MRD between the TEL-AML1-positive and TEL-AML1-negative groups ($P>0.05$). On the end of induction chemotherapy, there was no significant difference in the MRD positive proportion on the three levels of MRD between the patients with and without hyperdiploid ($P>0.05$), neither between the BCR-ABL-positive and negative groups. The MRD positive proportion in TEL-AML1-negative patients was significantly higher than in TEL-AML1-positive patients on all three levels of MRD ($P<0.05$). The MRD positive proportion on two levels of MRD \geq 0.01% and 0.1% in E2A-PBX1-negative patients was significantly higher than in E2A-PBX1-positive patients ($P<0.05$). **Conclusions** Children with B-ALL of different genetic abnormalities have different MRD levels during, and at the end of, induction therapy. The prognostic significance of MRD may be related to the genetic abnormalities.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(5): 494-498]

Key words: Acute lymphoblastic leukemia; Genetic abnormalities; Minimal residual disease; Child

[收稿日期] 2013-10-01; [接受日期] 2014-01-14

[作者简介] 黄山雅美,女,博士,住院医师。

[通信作者] 贾月萍,女,副主任医师。

随着儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)治疗的发展,微小残留病(MRD)监测已在儿童ALL的治疗中起到不可替代的重要作用。流式细胞术因其可覆盖90%~95%甚至超过95%的患者^[1-4],而在儿童B-ALL的MRD监测中得到了广泛的应用。目前诱导化疗结束时MRD的水平已公认为儿童ALL的独立预后因素^[5-10],大部分研究认为应以0.1%作为判断预后的界值^[8,11-14],但是有研究发现具有不同遗传学异常的B-ALL患儿各组间诱导化疗结束时MRD水平有所不同,MRD的预后判断阈值可能受到遗传学分组的影响,现有的多个研究所得出的结论也不尽相同^[15-18],并且国内尚没有大规模的病例报道。本研究通过总结我中心自2004年以来9年间的所有初治B-ALL患儿应用流式细胞术监测的MRD结果,以期发现具有不同遗传学异常各组的MRD特点并有助于完善MRD的预后判断。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2004年2月至2013年4月于我院住院的初治B-ALL患儿289例为研究对象。所有患儿均符合以下诊断标准:(1)发病时骨髓涂片示原始+幼稚淋巴细胞 $\geq 30\%$;(2)免疫表型中CD19、CD79a、CD22至少两个阳性,且不满足急性双系列或双表型白血病的诊断标准。剔除其中诱导化疗结束时未进行MRD定量监测的18例,共有271例(93.8%)进入本研究,其中男156例(57.6%),女115例(42.4%),诊断时年龄从14d至16岁,中位年龄5岁,其中<1岁3例(1.1%),1~10岁213例(78.6%),>10岁55例(20.3%)。

1.2 MRD监测

取肝素或EDTA抗凝骨髓2~3 mL,2009年之前采用四色流式细胞仪,以CD34、CD10、CD45、CD19及CD45、CD22、CD20、CD19这两组四色荧光标记抗体组合进行监测,2009年引进了八色流式细胞仪后,则以CD34、CD10、CD45、CD19、CD123、CD58、CD38、CD20八

色荧光标记抗体组合进行监测。在部分病例中,根据监测需要,加入发病时异常表达的抗体对残留的白血病细胞进行进一步的确认。敏感度达到0.01%水平。

监测时间:(1)诱导化疗第15天,从2010年起开始监测,将所有患儿随机分为2组,其中一组于第8天行骨髓形态学监测,另一组于第15天行骨髓形态学和MRD监测。(2)诱导化疗结束时,且外周血白细胞计数回升至 $1 \times 10^9/L$,一般为化疗第28~35天。

1.3 遗传学检查

1.3.1 融合基因 治疗前取EDTA抗凝骨髓3~4 mL,采用逆转录聚合酶链反应方法进行白血病融合基因检测,检测的靶基因有:TEL-AML1、E2A-PBX1、BCR-ABL、MLL基因重排所形成的融合基因(主要为MLL-AF1、MLL-AF4、MLL-AF9、MLL-AF10)。

1.3.2 染色体 治疗前取肝素抗凝骨髓5~6 mL,采用G带技术显带,描述核型。

1.4 危险度分组标准

高危组依据(符合以下任意1条即列入高危组):(1)年龄<1岁;(2)诊断时外周血白细胞计数 $>100 \times 10^9/L$;(3)存在BCR-ABL融合基因或者染色体核型为t(9;22);(4)存在MLL-AF4融合基因或染色体核型为t(4;11);(5)染色体核型为亚二倍体(<45条);(6)诊断时已发生中枢神经系统白血病或者睾丸白血病者。

标危组依据(同时具备以下4条即列入标危组):(1)年龄1~10岁;(2)诊断时外周血白细胞计数 $<50 \times 10^9/L$;(3)肝脾肿大,肋下小于5 cm;(4)必须不具备高危组任何1项危险因素。

中危组依据:不具备高危组及标危组条件者。

1.5 诱导化疗方案

不同危险度分组均采用相同的诱导化疗方案。仅在诱导化疗过程中,根据患儿的危险度分组调整蒽环类化疗药物的剂量及化疗间隔。对于存在BCR-ABL融合基因的患儿,如经济条件允许,第10天起,予口服格列卫靶向治疗。具体诱导化疗方案见表1。

表1 诱导化疗方案

药名	剂量	给药途径	给药时间
地塞米松或等效剂量强的松	10 mg/m ² (最大剂量 10 mg)	静脉或口服	第1~28天(1周内逐渐减停),分2~3次
长春新碱或等效剂量长春地辛	1.5 mg/m ² (最大剂量 2 mg)	静脉	第1、8、15、22天,每日1次
环磷酰胺	1 g/m ²	静脉	第1天,每日1次
柔红霉素或去甲氧柔红霉素	40~60 mg/m ² ; 8~10 mg/m ²	静脉	第1、8天,每日1次
左旋门冬酰胺酶	10000 U/m ²	静脉	第15天起,隔日,共10次,每日1次

1.6 统计学分析

采用SPSS 20.0统计软件对数据进行统计学分析。计数资料采用百分率(%)表示,具有不同遗传学背景的两组间率的比较采用Mann-Whitney U检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 遗传学异常分析

271名患儿中,超二倍体(染色体>50条)53例(19.6%);亚二倍体(染色体<45条)3例(1.1%);TEL-AML1融合基因阳性50例(18.4%);E2A-PBX1融合基因阳性17例(6.3%);BCR-ABL融合基因阳性11例(4.1%),其中共有8例口服格列卫;MLL相关融合基因阳性4例(1.5%);133例(49.1%)未检出上述任何一种遗传学异常。由于检测出MLL相关融合基因及亚二倍体的例数过少,以下分析中未对其单独进行分析。

2.2 诱导化疗第15天MRD与诊断时遗传学异常的关系

在271例患儿中,共有90例进行了诱导化疗第15天MRD监测,其中超二倍体患儿26例,在MRD的3个检测界值上(分别MRD $\geq 0.1\%$ 、 1% 、 10%)的检出比例均明显高于非超二倍体患儿(均 $P < 0.05$),甚至有31%的超二倍体患儿MRD水平 $\geq 10\%$;TEL-AML1融合基因阳性患儿14例,在

MRD的3个检测界值上的检出比例与TEL-AML1融合基因阴性患儿比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$) (表2)。E2A-PBX1融合基因阳性和BCR-ABL融合基因阳性患儿各3例,因为例数过少,所以未行统计学比较分析。

2.3 诱导化疗结束时MRD与诊断时遗传学异常的关系

271例患儿在诱导化疗结束时均进行了MRD监测,超二倍体患儿与非超二倍体和BCR-ABL阳性患儿在MRD的3个检测界值上(分别MRD $\geq 0.01\%$ 、 0.1% 、 1%)的检出比例差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。除在MRD $\geq 0.01\%$ 的检测水平外,超二倍体患儿在其余2个MRD检测界值上的检出比例均高于TEL-AML1阳性患儿(均 $P < 0.05$);且仅在MRD $\geq 0.01\%$ 的检测水平上高于E2A-PBX1阳性患儿($P < 0.05$)。TEL-AML1阴性患儿在MRD的3个检测界值上的检出比例均高于TEL-AML1阳性患儿(均 $P < 0.05$)。E2A-PBX1阴性患儿在MRD $\geq 0.01\%$ 和MRD $\geq 0.1\%$ 水平上的检出比例均高于E2A-PBX1阳性患儿(均 $P < 0.05$)。BCR-ABL阳性与阴性患儿在MRD的3个检测界值上的检出比例差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);除在MRD $\geq 1\%$ 的检测水平外,BCR-ABL阳性患儿在其余2个MRD检测界值上的检出比例均高于TEL-AML1阳性和E2A-PBX1阳性患儿(均 $P < 0.05$)。见表3。

表2 诱导化疗第15天MRD与诊断时遗传学异常的关系 [例(%)]

组别	例数	超二倍体			例数	TEL-AML1		
		MRD $\geq 0.1\%$	MRD $\geq 1\%$	MRD $\geq 10\%$		MRD $\geq 0.1\%$	MRD $\geq 1\%$	MRD $\geq 10\%$
阴性	64	29(45)	20(31)	7(11)	76	42(55)	28(37)	13(17)
阳性	26	23(88)	15(58)	8(31)	14	10(71)	7(50)	2(14)
χ^2 值		473.00	612.00	667.00		446.00	462.00	517.00
P值		<0.001	0.020	0.023		0.263	0.356	0.796

表 3 诱导化疗结束时 MRD 与诊断时遗传学异常的关系 [例 (%)]

组别	例数	超二倍体			例数	TEL-AML1		
		MRD ≥ 0.01%	MRD ≥ 0.1%	MRD ≥ 1%		MRD ≥ 0.01%	MRD ≥ 0.1%	MRD ≥ 1%
阴性	218	64(29)	38(17)	18(8)	221	70(32)	46(21)	22(10)
阳性	53	14(26)	10(19)	4(8)	50	8(16)	2(4) ^a	0(0) ^a
χ^2 值		5607.00	5694.00	5736.00		4659.00	4596.00	4975.00
P 值		0.672	0.806	0.866		0.027	0.005	0.020

续表 3

组别	例数	E2A-PBX1			例数	BCR-ABL		
		MRD ≥ 0.01%	MRD ≥ 0.1%	MRD ≥ 1%		MRD ≥ 0.01%	MRD ≥ 0.1%	MRD ≥ 1%
阴性	254	78(31)	48(19)	22(9)	260	74(28)	45(17)	22(8)
阳性	17	0(0) ^a	0(0)	0(0)	8	4(50) ^{b,c}	3(37) ^{b,c}	0(0)
χ^2 值		1496.00	1751.00	1972.00		816.00	830.00	952.00
P 值		0.007	0.049	0.206		0.195	0.154	0.412

注: 11 例 BCR-ABL 患儿中, 共有 8 例口服格列卫, 表中仅对口服格列卫治疗的患儿进行数据分析。a 为与同 MRD 界值超二倍体阳性组比较, $P < 0.05$; b 为与同 MRD 界值 TEL-AML1 阳性组比较, $P < 0.05$; c 为与同 MRD 界值 E2A-PBX1 阳性组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

遗传学异常在儿童 ALL 中是很强的预后因素, TEL-AML1 融合基因阳性是预后较好的类型^[19], 对于此组患儿而言, 诱导化疗结束时其 MRD 水平较 TEL-AML1 阴性组、超二倍体阳性组和 BCR-ABL 阳性组低是与本研究预计结果相符的, 也与其他的一些相关研究相符合^[20-21], 但是其诱导化疗第 15 天的 MRD 水平比 TEL-AML1 阴性患儿略高, 虽然差异无统计学意义, 但与本研究预计的 TEL-AML1 阳性组有较好的早期治疗反应不同, 目前尚无相关文献报道。由于在诱导化疗第 15 天以后本研究仅应用左旋门冬酰胺酶和糖皮质激素化疗, 且有文献报道具有 TEL-AML1 融合基因的 ALL 患儿对左旋门冬酰胺酶 (L-asparaginase) 较敏感^[22], 因此考虑出现这种诱导化疗 15 d MRD 偏高但诱导化疗结束时 MRD 水平较低的特点可能与 TEL-AML1 阳性 ALL 患儿对左旋门冬酰胺酶较敏感有关。

对于普遍认为预后较好的超二倍体^[23] (染色体数目大于 50 条) 组而言, 其 15 天 MRD 水平显著高于非超二倍体组的 MRD 水平, 甚至有近 1/3 的患儿 MRD 水平达到或超过 10%, 且诱导化疗结束时 MRD 水平也较 TEL-AML1 阳性组和 E2A-PBX1 阳性组高, 这与 Borowitz 等^[20] 的大规模研究中所得出的具有 4 号或 10 号染色体三体的超二倍体患儿在诱导化疗结束时 MRD 水平偏高的结果相

似, 这提示了尽管超二倍体组总体预后较好, 但其诱导化疗期间肿瘤细胞清除速度却是偏慢的; 同时, 也提示对于超二倍体组而言, 其用于预后判断的诱导化疗时的 MRD 水平可能高于非超二倍体组患儿。

在儿童 ALL 中, E2A-PBX1 融合基因阳性被认为是预后中等的类型^[24], 而在本研究中, E2A-PBX1 阳性组在诱导化疗结束时 MRD 均小于 0.01%, 其诱导化疗结束时 MRD 水平明显低于 E2A-PBX1 融合基因阴性的患儿, 甚至较 TEL-AML1 阳性组低, 这一结果与 Kager 等^[25] 的研究结果相似, 考虑可能是因为本研究所采用的 CODPL 诱导化疗方案包含了环磷酰胺和剂量相对较大的蒽环类化疗药。

BCR-ABL 融合基因阳性是公认的预后不良的标志^[26], 在本研究中诱导化疗结束时该组的 MRD 在 0.01% 及 0.1% 水平阳性率较 TEL-AML1 和 E2A-PBX1 阳性组均偏高, 并且有超过 1/3 的患儿 MRD ≥ 0.1%, 这与 Borowitz 等^[20] 及 Coustan-Smith 等^[21] 的研究结果相似。而与 Borowitz 等^[20] 的研究相比 (BCR-ABL 阳性患儿 MRD > 0.1% 的占到 89%), 本研究中 BCR-ABL 阳性患儿的 MRD 水平明显较低, 原因可能为 Borowitz 等^[20] 的研究中所采用的诱导化疗方案不包含 CTX 化疗及格列卫靶向治疗, 这种差异提示对于 BCR-ABL 融合基因阳性的患儿, 诱导化疗中应用 CTX 化疗及格列

卫靶向治疗是有助于早期肿瘤细胞的清除的。本研究发现 BCR-ABL 阳性组患儿诱导化疗结束时的 MRD 水平明显高于 E2A-PBX1 及 TEL-AML1 阳性组, 但与 BCR-ABL 阴性及超二倍体组间的差异不存在统计学意义, 可能与本研究方案中加入了格列卫有关, 而且提示 MRD 在诱导化疗结束时的水平可能不是独立的预后因素, 可能受到遗传学分组的影响, 其结果有待于大规模前瞻性临床研究证实。

【参 考 文 献】

- [1] Campana D, Coustan-Smith E. Minimal residual disease studies by flow cytometry in acute leukemia[J]. *Acta Haematol*, 2004, 112(1-2): 8-15.
- [2] Popov AM, Verzhbitskaia T, Tsaur GA, et al. Minimal residual disease monitoring by flow cytometry in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Klin Lab Diagn*, 2010, 69(8): 36-41.
- [3] Campana D, Neale GA, Coustan-Smith E, et al. Detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia: the St Jude experience[J]. *Leukemia*, 2001, 15(2): 278-279.
- [4] Coustan-Smith E, Campana D. Immunologic minimal residual disease detection in acute lymphoblastic leukemia: a comparative approach to molecular testing[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2010, 23(3): 347-358.
- [5] Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study[J]. *Blood*, 2008, 111(12): 5477-5485.
- [6] Escherich G, Horstmann MA, Zimmermann M, et al. Cooperative study group for childhood acute lymphoblastic leukaemia (COALL): long-term results of trials 82,85,89,92 and 97[J]. *Leukemia*, 2010, 24(2): 298-308.
- [7] Bartram CR, Schrauder A, Kohler R, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children: treatment planning via minimal residual disease assessment[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2012, 109(40): 652-658.
- [8] Meleshko AN, Savva NN, Fedasenka UU, et al. Prognostic value of MRD-dynamics in childhood acute lymphoblastic leukemia treated according to the MB-2002/2008 protocols[J]. *Leuk Res*, 2011, 35(10): 1312-1320.
- [9] Van der Velden VH, Corral L, Valsecchi MG, et al. Prognostic significance of minimal residual disease in infants with acute lymphoblastic leukemia treated within the Interfant-99 protocol[J]. *Leukemia*, 2009, 23(6): 1073-1079.
- [10] Eckert C, von Stackelberg A, Seeger K, et al. Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia-Long-term results of trial ALL-REZ BFM P95/96[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(6): 1346-1355.
- [11] Zhou J, Goldwasser MA, Li A, et al. Quantitative analysis of minimal residual disease predicts relapse in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia in DFCI ALL Consortium Protocol 95-01[J]. *Blood*, 2007, 110(5): 1607-1611.
- [12] 郭豆豆, 赵文理, 张艳兰, 等. 多参数流式细胞术动态监测儿童 B 系急性淋巴细胞白血病微量残留病的临床意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2012(6): 1346-1351.
- [13] 徐晓军, 汤永民, 宋华, 等. 儿童急性淋巴细胞性白血病微小残留病监测的预后意义[J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48(3): 180-185.
- [14] 叶启东, 顾龙君, 汤静燕, 等. MRD 监测对儿童 B 系急性淋巴细胞性白血病疗效评估的意义[J]. *中国当代儿科杂志*, 2008, 10(3): 333-336.
- [15] Campana D. Molecular determinants of treatment response in acute lymphoblastic leukemia[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2008, 2008(1): 366-373.
- [16] Mosad E, Hamed HB, Bakry RM, et al. Persistence of TEL-AML1 fusion gene as minimal residual disease has no additive prognostic value in CD 10 positive B-acute lymphoblastic leukemia: a FISH study[J]. *J Hematol Oncol*, 2008, 1(6): 1-17.
- [17] Gao C, Zhao XX, Li WJ, et al. Clinical features, early treatment responses, and outcomes of pediatric acute lymphoblastic leukemia in China with or without specific fusion transcripts: a single institutional study of 1,004 patients[J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(11): 1022-1027.
- [18] Mullighan CG, Su X, Zhang J, et al. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(5): 470-480.
- [19] Moorman AV. The clinical relevance of chromosomal and genomic abnormalities in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Blood Rev*, 2012, 26(3): 123-135.
- [20] Borowitz MJ, Pullen DJ, Shuster JJ, et al. Minimal residual disease detection in childhood precursor-B-cell acute lymphoblastic leukemia: relation to other risk factors. A Children's Oncology Group study[J]. *Leukemia*, 2003, 17(8): 1566-1572.
- [21] Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, et al. Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2000, 96(8): 2691-2696.
- [22] Ramakers-van Woerden NL, Pieters R, Loonen AH, et al. TEL/AML1 gene fusion is related to in vitro drug sensitivity for L-asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2000, 96(3): 1094-1099.
- [23] Kajsa P, Erik F, Henrik L, et al. Genetic landscape of high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(50): 21719-21724.
- [24] Moorman AV, Ensor HM, Richards SM, et al. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(5): 429-438.
- [25] Kager L, Lion T, Attarbaschi A, et al. Incidence and outcome of TCF3-PBX1-positive acute lymphoblastic leukemia in Austrian children[J]. *Haematologica*, 2007, 92(11): 1561-1564.
- [26] Moorman AV. The clinical relevance of chromosomal and genomic abnormalities in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Blood Rev*, 2012, 26(3): 123-135.

(本文编辑: 万静)