

文章编号 1006-8147(2019)04-0337-05

论著

前哨淋巴结阳性个数与早期乳腺癌非前哨淋巴结转移的相关性分析

王雪,陈丽璇,孙娅惠,张斌

(天津医科大学肿瘤医院乳腺肿瘤一科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,乳腺癌防治教育部重点实验室,天津 300060)

摘要 目的:前哨淋巴结(SLN)的状态明显影响腋窝淋巴结清扫(ALND)。该研究的目的是分析前哨淋巴结阳性个数与早期乳腺癌非前哨淋巴结转移(NSLN)的相关性。方法:回顾性分析天津医科大学肿瘤医院2014年1月-2017年12月收治的符合Z0011试验纳入标准(cT1-2N0)的SLN阳性且行腋窝淋巴结清扫的早期浸润性乳腺癌,对与NSLN转移相关的变量进行单因素及多因素Logistic回归分析。结果:根据纳入和排除标准,495例患者纳入研究,174例(35.2%)发生NSLN转移;单因素分析显示SLN阳性个数 ≥ 3 ($P<0.000$)、受体状态($P=0.007$)和淋巴血管侵犯($P=0.006$)与NSLN转移相关;多因素分析显示SLN阳性个数 ≥ 3 是NSLN转移的最重要的独立预测因子($OR=6.604$;95%CI 3.451~12.638; $P<0.000$)。对于0、1、2或3个相关的危险因素的患者,NSLN转移率分别为16.4%、23.1%、39.1%和60.7%。结论:SLN阳性个数、受体状态和脉管浸润与NSLN转移相关。SLN阳性个数 ≥ 3 是NSLN转移最重要的独立预测因素。当存在2或3个危险因素时,NSLN转移率高于ACOSOG Z0011试验的27.3%,强烈建议行ALND。

关键词 乳腺癌;前哨淋巴结转移;腋窝淋巴结清扫;非前哨淋巴结转移;ACOSOG Z0011

中图分类号 R737.9

文献标志码 A

Correlation between the number of positive sentinel lymph nodes and non-sentinel lymph node metastasis in early breast cancer

WANG Xue, CHEN Li-xuan, SUN Ya-hui, ZHANG Bin

(The First Department of Breast Cancer, Cancer Institute and Hospital, Tianjin Medical University, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy, Tianjin Medical University, Ministry of Education, Tianjin 300060, China)

Abstract Objective: To perform the state of sentinel lymph nodes (SLN) affects whether axillary lymph node dissection (ALND) and to analyze the correlation between the number of positive sentinel lymph nodes and non-sentinel lymph node metastasis in early breast cancer.

Methods: Data were extracted from the retrospective database of Tianjin Medical University Cancer Hospital from January 2014 to December 2017. Patients who met Z0011 trial inclusion criteria of cT1-2N0 invasive breast cancer in SLN-positive with ALND were recruited. Univariate and multivariate Logistic regression analysis was performed on variables related to NSLN metastasis. **Results:** According to the inclusion and exclusion criteria, a total of 495 cases were analyzed in univariate and multivariate analysis. The study revealed 174 (35.2%) patients were with NSLN metastasis; ≥ 3 positive SLN metastases ($P<0.000$), receptor status ($P=0.007$), and lymph-vascular invasion ($P=0.006$) were associated with NSLN metastases. Multivariate analysis revealed that ≥ 3 positive SLN metastases was the most important independent predictor for NSLN metastases ($OR=6.604$, 95%CI 3.451~12.638, $P<0.000$). For patients with different risk factors, the NSLN metastatic rates were 16.4%, 23.1%, 39.1%, and 60.7%, respectively. **Conclusion:** The number of positive NSLNs, receptor status, and lymph-vascular invasion were correlated with NSLN metastasis. The ≥ 3 positive SLNs may be an independent predictor for NSLN metastasis. When risk factors 2 or 3 are present, ALND is strongly recommended due to higher than ACOSOG Z0011 trial (27.3%).

Key words breast cancer; sentinel lymph node metastasis; axillary lymph node dissection; non-sentinel lymph node; ACOSOG Z0011

腋窝淋巴结状态在决定临床治疗方案和预测预后方面至关重要^[1]。然而,随着外科手术技术的进步,在腋窝淋巴结临床阴性的早期乳腺癌患者中,前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)

已经逐步取代了腋窝淋巴结清扫(axillary lymph node dissection, ALND),成为评估ALN状态的标准方法^[2]。SLN的状态明显影响是否进行ALND^[3-4]。

既往研究中,对SLN转移的早期乳腺癌的处理是有争议的。ACOSOG Z0011^[5]试验表明,在SLN1-2个阳性的患者中,行保乳手术并联合辅助治疗的T1-2期

作者简介 王雪(1992-),女,硕士在读,研究方向:肿瘤学;通信作者:张斌, E-mail: eeflying@163.com。

患者,免于 ALND 并没有导致患者更差的生存期或局部控制。然而,没有亚组分析来进一步研究接受乳房切除术的患者是否与那些接受保乳手术的患者相比有任何差异。在中国^[6],与保乳术相比,乳房切除术占了大多数(86.2%比 6.4%),ACOSOG Z0011 的结论在中国受到了限制。因此,本研究的目的是回顾性分析在 SLN 阳性的早期乳腺癌中,SLN 阳性个数与 NSLN 转移之间的关系,筛选出 NSLN 转移风险较低的患者,使其免于 ALND,避免过度治疗。

1 资料与方法

1.1 病例资料 收集 2014 年 1 月–2017 年 12 月就诊于天津医科大学肿瘤医院的乳腺癌患者的临床病例资料。纳入标准:(1)符合 Z0011 试验纳入标准的 cT1–2N0 浸润性导管乳腺癌;(2)行 SLND 并成功检出前哨淋巴结,病理证实为阳性;(3)行 ALND,病理证实 NSLN 状态。病历资料不完整、行新辅助化疗的患者排除在外。

1.2 手术方法 患者全麻后,分别在患者乳晕下或肿瘤周围乳腺实质内注射示踪剂(亚甲蓝注射液 2 mL 联合纳米碳混悬注射液 1 mL),按摩 5~10 min。自原发肿瘤部位外缘做弧形切口,潜行游离皮瓣,分离脂肪、结缔组织,寻找蓝染的淋巴管后,追踪至蓝染淋巴结,标记为 SLN,取出后行术中冰冻,若诊断为阳性,则一期行 ALND;若术中冰冻 SLN 诊断为阴性,所有组织送病理检查,石蜡病理发现转移则二期行 ALND。组织病理均有由 2 位乳腺专科病理医师进行读片,判定是否存在淋巴结转移。

1.3 淋巴结状态评估 SLN 阳性定义为术中冰冻阳性或常规切片 HE 染色,石蜡病理诊断为阳性。根据美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第 7 版乳腺癌肿瘤分期标准,腋窝淋巴结转移定义为:宏转移(pN1,转移灶最大径 2.0 mm),微转移(pN1mi,转移灶最大径 0.2~2.0 mm)及孤立肿瘤细胞(isolated tumor cells,ITCs)(pN0^{ic+},转移灶最大径 ≤ 0.2 mm)。

1.4 受体状态 根据免疫组化(immuno-histochemistry, IHC)或荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测方法确定 ER、PR 及 HER2 状态。ER 及 PR 阳性定义为:≥1%的肿瘤细胞核着色。HER2 阳性定义为:IHC(3+),即 30%浸润性癌细胞呈现强且完整的细胞膜棕褐色着色。对于 IHC(2+),行 FISH/CISH 检测。FISH 结果显示 HER2 基因扩增(HER2/CER17 信号比 2.2)或 CISH 结果显示扩增(浸润性癌细胞平均 HER2 拷贝 6)均为 HER2 阳性。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 24.0 软件录入并统计分析数据。对两组间临床病理资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验进行单因素分析。在单因素分析中有意义因素进行多因素 Logistic 回归,接收者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)用以评价各因素预测诊断结果的能力。ROC 曲线下面积(area under the ROC curve, AUC)评估预测价值。AUC>0.75, $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

根据纳入和排除标准,574 例 SLN 阳性患者中,共 495 例患者纳入本研究,其中 174(35.2%)例患者发生 NSLN 转移,321(66.8%)例患者未发生 NSLN 转移。55 例患者未行 ALND,其中 14 例 SLN 为 ITC,33 例 SLN 为微转移,8 例为宏转移(图 1)。

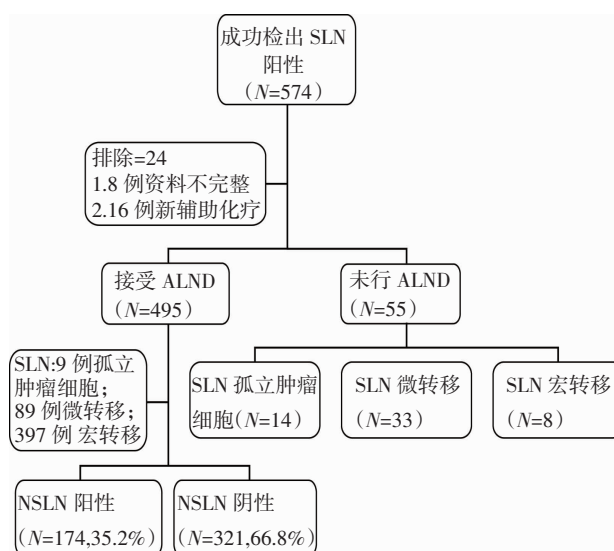


图 1 淋巴结状态示意图

Fig 1 Schematic representation of nodal status

单因素分析结果显示(表 1),SLN 阳性个数 ≥ 3 ($P<0.000$),受体状态($P=0.007$),脉管浸润($P=0.006$)与 NSLN 转移密切相关。SLN 阳性个数 ≥ 3 患者中,NSLN 转移的患者占 70.0%;SLN 阳性个数 1~2 患者中,NSLN 转移的患者占 31.0%,差异具有统计学意义($P<0.000$)。年龄($P=0.598$)、月经状态($P=0.637$)、组织学分级($P=0.666$)、临床肿瘤大小($P=0.162$)、病理肿瘤大小($P=0.138$)与 NSLN 转移无关。

多因素分析结果显示(表 2),受体状态、SLN 阳性个数、脉管浸润是 NSLN 转移的独立预测因子;其中 SLN 阳性个数 ≥ 3 是 NSLN 转移最重要的独立预测因子(OR=6.604, 95%CI: 3.451~12.638, $P<0.000$),联合诊断的 AUC 为 0.765(表 3、图 2)。

表 1 495 例患者临床病理资料

Tab 1 Clinical and pathological data of 495 patients

	NSLN 阴性	NSLN 阳性	χ^2	P
平均年龄	49.6	48.9		
年龄(岁)			0.278	0.598
≤50	185	96		
>50	136	78		
月经状况			0.222	0.637
经前	186	97		
经后	135	77		
平均临床肿瘤大小	2.4	2.6		
临床 T 分期			1.954	0.162
T1	152	71		
T2	169	103		
手术方式			1.508	0.220
全切	179	87		
保乳	142	87		
组织学分级			0.813	0.666
1	43	27		
2	242	124		
3	36	23		
平均病理肿瘤大小	2.1	2.4		
病理 T 分期			2.201	0.138
T1	181	86		
T2	140	88		
受体状态			12.172	0.007
HR(+)/HER(-)	201	100		
HR(+)/HER(+)	71	30		
HR(-)/HER(+)	31	36		
HR(-)/HER(-)	18	8		
清除 SLN 个数			2.907	0.088
平均	3	4		
1~2	82	57		
≥3	239	117		
SLN 阳性个数			31.280	0.000
平均	1	2		
1~2	305	137		
≥3	16	37		
是否脉管浸润			7.526	0.006
否	234	106		
是	87	68		

表 2 SLN 阳性患者 NSLN 转移多因素 Logistic 分析

Tab 2 The multivariate logistic regression model related to NSLN in patients with SLN-positive

变量	OR	95%CI	P
受体状态			
HR(+)/HER2(-)	1		
HR(+)/HER2(+)	0.797	0.454~1.367	0.410
HR(-)/HER2(+)	3.539	1.999~6.297	0.000
HR(-)/HER2(-)	0.616	0.246~1.542	0.301
SLN 阳性个数			
1~2	1		
≥3	6.604	3.451~12.638	0.000
脉管浸润			
否	1		
是	2.389	1.527~3.736	0.000

表 3 预测 NSLN 转移因素的 AUC

Tab 3 The AUC for the prediction of positive-NSLN

变量	AUC	95%CI
SLN 阳性个数	0.581	0.527~0.636
脉管浸润	0.560	0.506~0.613
受体状态	0.567	0.513~0.620
SLN 阳性个数+受体状态	0.751	0.679~0.816
SLN 阳性个数+脉管浸润	0.754	0.699~0.878
脉管浸润+受体状态	0.761	0.705~0.872
SLN 阳性个数+受体状态+脉管浸润	0.765	0.715~0.883

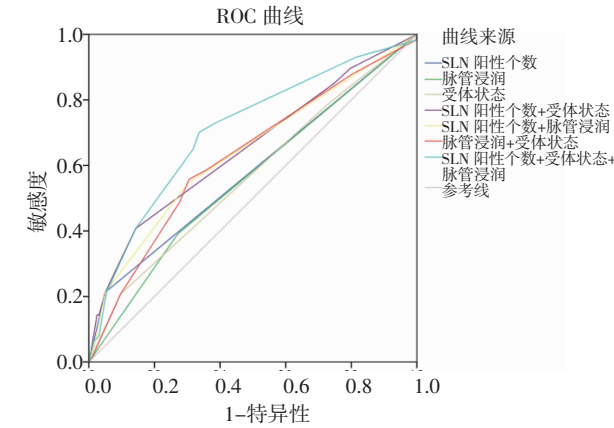


图 2 独立预测因子与联合诊断的 ROC 曲线

Fig 2 The ROC of independent and combination factor

在同时存在不同数量的相关危险因素时,分别计算了 NSLN 转移的概率。无危险因素存在时,NSLN 转移率为 16.4%; 只有一个危险因素存在时,NSLN 的转移率为 23.1%;同时存 2 个或 3 个危险因素时,NSLN 的转移率相对较高,分别为 39.1%、67.7%(图 3)。

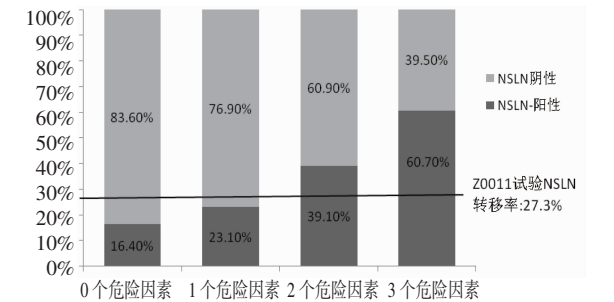


图 3 存在 0~3 个危险因素时 NSLN 转移率

图 3 存在 0~3 个危险因素时 NSLN 转移率

Fig 3 NSLN metastases rates when for risk factors 0 to 3

3 讨论

术前准确评估 ALN 状态对优化早期乳腺癌患者的治疗方案具有重要意义^[7]。在前 Z0011 时代,SLN 阳性患者的标准治疗方案是行 ALND,然而,4 项随机对照试验 (ACOSOG Z0011^[5]、EORTC-AMAROS^[8]、OTOASOR^[9]、IBCSG 23-01^[10])对所有 SLN 转移患者均行 ALND 提出了质疑。尽管在研究设计和纳入标准方面存在差异,但所有 4 项随机试验都表明,

ALND 并没有显著改善总生存率。遗憾的是,4项随机试验对患者的选择有一些局限性,没有亚组分析来研究接受乳房切除术的病人是否与接受保乳手术患者相比有任何劣势。因此,这些试验的结果并不适用于所有 SLN 阳性的患者。这个试验的目的是为了准确地分析 SLN 阳性乳腺癌患者发生 NSLN 转移的相关危险因素,筛选出 NSLN 转移风险较低的患者,免于 ALND。

在本研究中,174例(35.2%)早期乳腺癌患者发生 NSLN 转移,其结果与先前的研究结果相吻合^[11-13]。本研究表明术中冷冻检测出 SLN 阳性个数 ≥ 3 是 NSLN 转移的最有价值的预测因素(OR=6.604,95% CI:3.451~12.638, $P<0.000$)。SLN 阳性个数1~2或 ≥ 3 患者中,NSLN 转移的患者分别为31.0%、70.0%,与 Tan 等^[14]和 Wang 等^[15]的文献报道一致。有研究显示,脉管浸润是 NSLN 转移的独立预测因素^[12,14-15]。这同样符合我们的研究,脉管浸润使发生 NSLN 转移的风险明显增加(OR=2.389,95% CI:1.527~3.736, $P<0.000$)。有研究显示,HR+使发生 NSLN 转移的风险更高^[16-17]。然而,本研究分析结果显示,以 HR+/HER2-为参考,HR-/HER2+乳腺癌患者发生腋窝淋巴结转移的风险增加,而不是 HR+/HER2+。预后较差的 HR-/HER2-患者 NSLN 转移风险并未增加。类似地,Dozin 等^[11]和 Gur 等^[18]的研究也同样证实 HER2 过表达的患者 NSLN 转移的可能性显著增加。众所周知 SLN 阳性大小对 NSLN 转移有重要意义,SLN 转移为 ITCs 中,只有一小部分患者发生 NSLN 转移。在 cN0 患者中,即使免于行 ALND,腋窝复发的风险依然非常低^[19-20]。Sola^[21]的研究表明,SLN 转移为微转移时,即使接受 ALND 的患者在 DFS 或 OS 中没有任何显著优势。本研究中,并未发现 SLN 转移大小和 NSLN 之间的关系。

本研究的目的是准确地预测 NSLN 转移,以减少对 SLN 阳性患者的过度治疗。本研究(表1~2)中,SLN 阳性个数、受体状态、脉管浸润为 NSLN 转移的独立预测因子,联合诊断的 AUC 为 0.765,这表明本研究为正在考虑是否可以避免 ALND 的外科医生提供重要的参考价值。当存在0或1个危险因素的情况下,可以免于 ALND,辅助治疗是明智的选择,而存在2个或3个以上的危险因素的情况下,NSLN 转移率高于 ACOSOG Z0011 试验中的 27.3%,建议接受 ALND。

正在进行的 POSNOC^[22],SENOMAC^[23],SINODAR ONE^[24]和 BOOG 2013-07^[25]实验试图去解决 ACOSOG Z0011 未涉及的问题。POSNOC 试验目前正

在招募 SLN 阳性个数1~2个阳性的患者接受保乳术或乳房切除术,随机分配给接受辅助治疗的对照组以及接受 ALND 或 ART 的实验组。主要终点是研究免于 ALND 是否会从生存率和腋窝复发中获益;BOOG 2013-07 试验也评估了 ART 的作用,主要研究终点为局部复发。SINODAR ONE 和 SENOMAC 试验只考虑 ALND 与不考虑进一步手术进行比较,分别以 OS 和 BCSS 为主要研究终点

然而,目前的研究也有一些局限性。数据收集来自单一研究中心数据库,目前研究的性质是回顾性的,固然存在选择偏差。与此同时,在这项研究中,病例数有限,它需要更多的案例,并在未来进行前瞻性研究。

总之,SLN 阳性个数 ≥ 3 是 NSLN 转移最重要的预测因子,当存在2甚至3个危险因素时,NSLN 转移率高于 ACOSOG Z0011 试验的 27.3%,免于 ALND 应慎重考虑。

参考文献:

- [1] Carter C, Allen C, Henson D. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases[J]. *Cancer*, 1989, 63(1): 181
- [2] van der Ploeg I M, Nieweg O E, van Rijk M C, et al. Axillary recurrence after a tumour-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of the literature[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2008, 34(12): 1277
- [3] Houssami N, Ciatto S, Turner R M, et al. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla[J]. *Ann Surg*, 2011, 254(2): 243
- [4] Dialani V, James D F, Slanetz P J. A practical approach to imaging the axilla [J]. *Insights into imaging*, 2015, 6(2): 217
- [5] Giuliano A E, Ballman K V, Mccall L, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (alliance) randomized clinical trial [J]. *Jama*, 2017, 318(10): 918
- [6] Chen J J, Huang N S, Xue J Y, et al. Surgical management for early-stage bilateral breast cancer patients in China[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0122692
- [7] Qiu S Q, Zeng H C, Zhang F, et al. A nomogram to predict the probability of axillary lymph node metastasis in early breast cancer patients with positive axillary ultrasound[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:21196
- [8] Donker M, Van Tienhoven G, Straver M E, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12): 1303
- [9] Savolt A, Peley G, Polgar C, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The optimal treatment of the axilla-surgery or radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early -

- stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(4): 672
- [10] Galimberti V, Cole B F, Zurrida S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(4): 297
- [11] Canavese G, Bruzzi P, Catturich A, et al. A risk score model predictive of the presence of additional disease in the axilla in early-breast cancer patients with one or two metastatic sentinel lymph nodes[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(7): 835
- [12] Jinno H, Sakata M, Asaga S, et al. Predictors to assess non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node metastasis[J]. *Breast J*, 2008, 14(6): 551
- [13] Maimaitiaili A, Wu D, Liu Z, et al. Analysis of factors related to non-sentinel lymph node metastasis in 296 sentinel lymph node-positive Chinese breast cancer patients[J]. *Cancer Biol Med*, 2018, 15(3): 282
- [14] Chue K M, Yong W S, Thike A A, et al. Predicting the likelihood of additional lymph node metastasis in sentinel lymph node positive breast cancer: validation of the memorial sloan-kettering cancer centre (MSKCC) nomogram[J]. *J Clin Pathol*, 2014, 67(2): 112
- [15] Bi X, Wang Y, Li M, et al. Validation of the memorial sloan kettering cancer center nomogram for predicting non-sentinel lymph node metastasis in sentinel lymph node-positive breast-cancer patients[J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8:487
- [16] Bevilacqua J L, Kattan M W, Fey J V, et al. Doctor, what are my chances of having a positive sentinel node? A validated nomogram for risk estimation [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(24): 3670
- [17] van C B, vanden Bempt I, Drijkoningen M, et al. Axillary lymph node status of operable breast cancers by combined steroid receptor and HER-2 status: triple positive tumours are more likely lymph node positive[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 113(1): 181
- [18] Gur A S, Unal B, Johnson R, et al. Predictive probability of four different breast cancer nomograms for nonsentinel axillary lymph node metastasis in positive sentinel node biopsy[J]. *J Am Coll Surg*, 2009, 208(2): 229
- [19] Suyoi A, Bains S K, Kothari A, et al. When is a completion axillary lymph node dissection necessary in the presence of a positive sentinel lymph node[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(4): 690
- [20] Degnim A C, Zakaria S, Boughey J C, et al. Axillary recurrence in breast cancer patients with isolated tumor cells in the sentinel lymph node [AJCC N0(i+)] [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(10): 2685
- [21] Sola M, Alberro J A, Fraile M, et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(1): 120
- [22] Goyal A, Dodwell D. POSNOC: A randomised trial looking at axillary treatment in women with one or two sentinel nodes with macrometastases [J]. *Clin Oncol*, 2015, 27(12): 692
- [23] de Boniface J, Frisell J, Andersson Y, et al. Survival and axillary recurrence following sentinel node-positive breast cancer without completion axillary lymph node dissection: the randomized controlled SENOMAC trial[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 379
- [24] Tinierri C, Canavese G, Bruzzi P, et al. SINODAR ONE, an ongoing randomized clinical trial to assess the role of axillary surgery in breast cancer patients with one or two macrometastatic sentinel nodes[J]. *Breast*, 2016, 30:197
- [25] van Roozendaal L M, de Wilt J H, van Dalen T, et al. The value of completion axillary treatment in sentinel node positive breast cancer patients undergoing a mastectomy: a dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013-07)[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15:610

(2018-10-18 收稿)

(上接第 336 页)

- [16] Navarro-García M A, Marín-Fernández B, de Carlos-Alegre V, et al. Preoperative mood disorders in patients undergoing cardiac surgery: Risk factors and postoperative morbidity in the intensive care unit[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2011, 64(11):1005
- [17] Tanaka N, Ohno Y, Hori M, et al. Predicting preoperative hemodynamic changes using the visual analog scale[J]. *J Per Nurs*, 2015, 30(6):460
- [18] 曹德雄,曹林,叶西就,等.焦虑对子宫切除和/或附件切除术病人硬膜外阻滞期间血液动力学的影响[J].*中华麻醉学杂志*, 2005,(8):630
- [19] 肖雪琴.喉罩通气与气管插管对高血压患者手术的影响观察[J].*中国卫生产业*, 2013, 10(5):10

(2018-10-27 收稿)