

• 论著-临床研究 •
肿瘤化疗联合 PD-1 抑制剂治疗转移性膀胱癌的安全性
及近期疗效观察白红松¹ 胡林军¹ 谢成明¹ 单兴利¹ 卢德虎¹ 陈永海¹

[摘要] 目的:评价化疗联合 PD-1 抑制剂治疗转移性膀胱癌的初步疗效及安全性。方法:回顾性分析 2020 年 5 月—2021 年 5 月就诊于北京市朝阳区恒兴肿瘤医院行化疗联合 PD-1 抑制剂治疗的 14 例转移性膀胱癌患者的临床资料,病理均为尿路上皮癌。治疗方案为静脉滴注国产 PD-1 抑制剂(信迪利单抗 200 mg、特瑞普利单抗 240 mg、替雷利珠单抗 200 mg)每 3 周 1 次,应用吉西他滨+顺铂(Cisplatin+Gemcitabine, GC)方案或顺铂不耐受时应用吉西他滨+卡铂或白蛋白紫杉醇+卡铂,分析客观缓解率、无进展生存期及不良反应。结果:14 例患者中位年龄为 64(46.0~82.0)岁,客观缓解率为 57.14%(8/14),疾病控制率为 92.86%(13/14)。主要不良反应中转氨酶及胆红素升高 1 例(7.14%),甲状腺功能减退症 1 例(7.14%),甲状腺功能亢进 1 例(7.14%),皮疹 3 例(21.43%),胃肠道反应(恶心伴或不伴呕吐)3 例(21.43%),脱发 1 例(7.14%),骨髓抑制 2 例(14.29%),乏力 1 例(7.14%),肾功能损伤 1 例(7.14%)。患者的不良反应主要为 1~2 级,3 例发生 3~4 级不良反应,经对症治疗后好转。结论:化疗联合 PD-1 抑制剂治疗转移性膀胱癌有较高的客观缓解率,尤其是 GC 方案联合 PD-1 抑制剂,且不良反应多可耐受,为临床抉择提供参考。

[关键词] PD-1 抑制剂;化疗;转移性膀胱癌

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2022.05.002

[中图分类号] R737.14 **[文献标志码]** A

Safety and short-term efficacy of chemotherapy combined with PD-1
inhibitors in the treatment of metastatic bladder cancer

BAI Hongsong HU Linjun XIE Chengming SHAN Xingli LU Dehu CHEN Yonghai
(Department of Urology, Cancer Hospital of HuanXing Chaoyang District Beijing, Beijing,
100023, China)

Corresponding author: HU Linjun, E-mail: 15810349445@163.com

Abstract Objective: To investigate the preliminary efficacy and safety of chemotherapy combined with PD-1 inhibitors in the treatment of metastatic bladder cancer. **Methods:** The clinical data of 14 patients with metastatic bladder cancer who received chemotherapy combined with PD-1 inhibitor in Cancer Hospital of HuanXing Chaoyang District Beijing from May 2020 to May 2021 were retrospectively analyzed, all with uroepithelial carcinoma on pathology. All patients received infusion of domestic PD-1 inhibitors (200 mg Sintilimab, 240 mg Toripalimab or 200 mg Tislelizumab intravenously every 3 weeks, and gemcitabine + cisplatin (GC) regimen was applied or gemcitabine + carboplatin and albumin paclitaxel + carboplatin were applied when cisplatin was intolerant. The objective remission rate (ORR), progression-free survival (PFS), and adverse effects were analyzed. **Results:** The median age was 64 (46.0–82.0) years, with an ORR of 57.14% (8/14) and disease control rate (DCR) of 92.86% (13/14) in 14 patients. The main adverse effects included elevated transaminases and bilirubin ($n=1$; 7.14%), hypothyroidism ($n=1$; 7.14%), hyperthyroidism ($n=1$; 7.14%), the rash ($n=3$; 21.43%), gastrointestinal reactions (nausea with or without vomiting) ($n=3$; 21.43%), hair loss ($n=1$; 7.14%), bone marrow suppression ($n=2$; 14.29%), fatigue ($n=1$; 7.14%) and renal impairment ($n=1$; 7.14%). Most adverse effects were of grade 1–2, and grade 3–4 adverse events occurred in three cases, which improved with symptomatic treatment. **Conclusion:** Chemotherapy combined with PD-1 inhibitors in the treatment of metastatic bladder cancer has a high ORR, especially GC combined with PD-1 inhibitors, and most of the adverse reactions can be tolerated. It provides reference for clinical decision.

¹北京市朝阳区恒兴肿瘤医院泌尿外科(北京,100023)

通信作者:胡林军, E-mail:15810349445@163.com

Key words PD-1 inhibitor; chemotherapy; metastatic bladder cancer

膀胱癌为泌尿系统常见恶性肿瘤^[1],且发病率和病死率逐渐升高^[2],初诊时,约5%患者存在远处转移^[1],30%患者为肌层浸润性膀胱癌(muscle invasive bladder cancer, MIBC),后约一半患者病情进展发生远处转移等,预后较差^[3]。目前转移性膀胱癌的一线标准治疗是以铂类为主的全身化疗,二线治疗包括紫杉类的化疗以及免疫治疗等^[4-5]。本文回顾性分析2020年5月—2021年5月北京市朝阳区恒兴肿瘤医院经病理证实的14例转移性膀胱癌患者的临床资料,分析化疗联合PD-1免疫抑制剂治疗转移性膀胱癌的近期临床疗效及毒副作用。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年5月—2021年5月在我院就诊的14例转移性膀胱癌患者,其中男13例,女1例,均经病理学证实为膀胱尿路上皮癌,且经影像学检查(CT或MRI)证实存在远处转移。

1.2 方法

1.2.1 治疗前准备 治疗前1d,对患者行血常规、血常规、甲状腺功能等化验及心脏超声、胸部X线等,各项指标正常才进行治疗;和患者及家属充分沟通,告知化疗及免疫治疗的注意事项与风险,签署各项知情同意书。

1.2.2 治疗方案 一线治疗中,顺铂耐受患者采用吉西他滨联合顺铂(GC)方案,21d为1周期。吉西他滨为1000 mg/m²,第1、8天静脉滴注,顺铂为70 mg/m²,自第2天开始分2~3d静脉滴注。二线治疗中采用吉西他滨联合卡铂(AUC=3~5)或紫杉醇(150 mg/m²)联合卡铂方案,PD-1抑制剂应用国产药物(信迪利单抗200 mg、特瑞普利单抗240 mg、替雷利珠单抗200 mg),每3周1次,应用4周期,期间监测血常规1次/3d,肝肾功能及甲状腺功能、肾上腺激素水平等1次/周。每2周期后进行疗效评估,评估内容主要包括盆腔MR或CT。

1.2.3 疗效及不良反应评价 应用CT或MRI评价肿瘤病灶数目及大小。采用RECIST 1.1版评估标准,治疗开始时留取基线影像学资料、每2周期治疗结束后均进行1次疗效评价,对于提示有肿瘤进展情况,1个月后复查再次判断。完全缓解(complete remission, CR)+部分缓解(partial remission, PR)所占的比例为客观缓解率(objective response rate, ORR)。CR+PR+疾病稳定(stable disease, SD)所占的比例为疾病控制率(disease control rate, DCR)。无进展生存期(progression-free survival, PFS)为首次应用该方案的时间至疾

病进展(progressive disease, PD)或死亡。根据美国国立癌症研究所常见毒性分级标准(4.0版)进行不良反应分级。

1.3 统计学方法

使用SPSS 20.0软件对研究数据进行统计学分析。年龄为非正态分布,以中位数(范围)表示。计数资料以例数和率(%)表示,采用Kaplan-Meier法进行生存分析。

2 结果

2.1 患者基本特征

14例患者的中位年龄为64(46~82)岁,男13例,女1例,均为膀胱尿路上皮癌。所有患者均经CT或MR等影像学检查存在远处转移。14例患者中,多数患者存在1处以上转移灶,其中3例存在肺转移,1例存在胸膜转移,6例存在远处淋巴结转移,3例存在骨转移,3例存在肝转移,3例存在腰大肌转移。初始TNM分期中,T₁N₀M₀期1例(7.14%),T_{2~4}N₀M₀期5例(35.71%),T_{2~4}N_{1~2}M₀期4例(28.57%),T_{2~4}N_{1~2}M₁期4例(28.57%)。一线治疗10例(71.43%),二线治疗4例(28.57%)。

2.2 疗效评价

14例患者中,无CR病例,PR 8例(57.14%),SD 5例(35.71%),PD 1例(7.14%),ORR为57.14%(8/14),DCR为92.86%(13/14)。10例一线治疗患者中,PR 9例(90%),SD 1例(10%),ORR为90%,DCR为100%;4例二线治疗患者中,SD 3例(75%),PD 1例(25%),ORR为75%,DCR为75%。共行PD-L1检测8例,其中阳性(TPS≥1%,C223)表达患者5例,阴性3例。阳性患者中PR 4例,SD 1例;阴性患者中PR 1例,SD 2例。

2.3 生存分析

截至2021年9月,1例患者疾病进展后死亡,无药物相关性死亡,其余患者均生存,中位总生存期(overall survival, OS)未到达。中位PFS为7.1(2.4~11.9)个月。见图1、2。

2.4 不良反应情况

主要不良反应中转氨酶及胆红素升高1例(7.14%),甲状腺功能减退症1例(7.14%),甲状腺功能亢进1例(7.14%),皮疹3例(21.43%),胃肠道反应(恶心伴或不伴呕吐)3例(21.43%),脱发1例(7.14%),骨髓抑制2例(14.29%),乏力1例(7.14%),肾功能损伤1例(7.14%)。患者的不良反应主要为1~2级,3例发生3~4级不良反应,其中2例为骨髓抑制,升白治疗后好转,1例为3级肝功能损伤,胆红素升高明显,予保肝及激素治疗后恢复,后单纯行化疗,停用免疫药物。见表1。

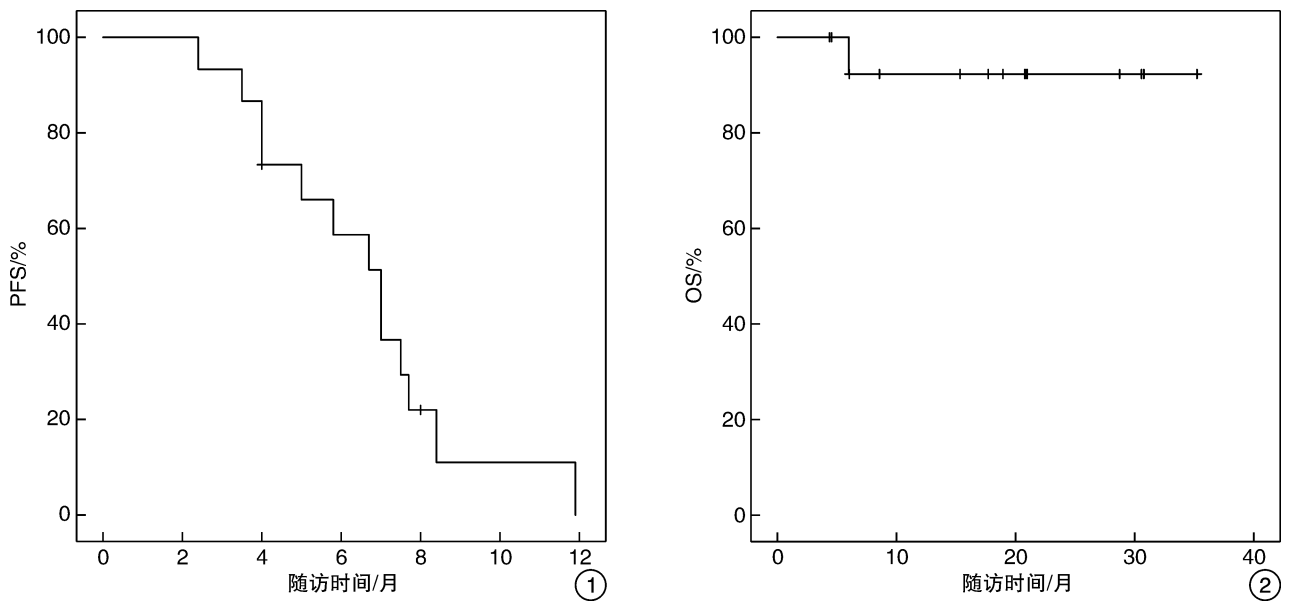


图 1 PFS; 图 2 OS

表 1 患者不良反应情况

例

项目	分级					总发生率% (1~4 级)
	0	1	2	3	4	
白细胞减少	13	0	0	0	1	7.14
中性粒细胞减少	13	0	0	0	1	7.14
血红蛋白减少	11	1	2	0	0	21.43
消化道反应	11	1	2	0	0	21.43
肝功能损伤	13	0	0	1	0	7.14
肾功能损伤	13	1	0	0	0	7.14
皮疹	11	2	1	0	0	21.43
脱发	12	2	0	0	0	14.29
乏力	13	1	0	0	0	7.14
甲状腺功能减退	13	1	0	0	0	7.14
甲状腺功能亢进	13	1	0	0	0	7.14

3 讨论

近年来,免疫治疗发展迅速^[6-7],各项临床研究也显示其疗效性和安全性,转移性膀胱癌的免疫治疗也迅猛发展并体现出临床价值^[8-9]。多项研究评估了免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)二线治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌的效果,ORR 为 15%~23%、3~4 级不良反应发生率为 5%~18%^[10-13]。基于上述研究多种 ICIs 应用于局部晚期或转移性尿路上皮癌的二线治疗。同样多项研究评估了 ICIs 一线治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌的效果。ORR 为 23%~24%,CRR 为 5%~9%,3~4 级不良反应发生率为 15%~16%^[14-15]。基于上述研究,美国 FDA 批准阿替利珠单抗和帕博利珠单抗用于铂类药物不耐受的转移性膀胱癌患者的一线治疗。

随着 PD-1 抑制剂单独应用的疗效在一、二线治疗中不断印证,也充分体现了 PD-1 抑制剂的疗

效及探索联合治疗的可行性及必要性,众所周知,以顺铂为基础的联合化疗已成为转移性尿路上皮癌患者的标准治疗方案治疗,那对于铂类耐受的患者一线治疗在 GC 方案的标准治疗上联合免疫治疗,能否取得治疗优势呢? 多个研究者也进行了探索,但结果不尽相同。

IMvigor130 研究^[16]显示,阿替利珠单抗联合化疗和单纯化疗的 PFS、OS 分别为(8.2 个月 vs. 6.3 个月, $P=0.007$)、(16.1 个月 vs. 13.4 个月, $P=0.027$)。两组在安全性方面比较无明显差异,与治疗相关的 3 级以上的不良反应发生率分别为 81%和 81%。而在探索性分析中发现,化疗方案中应用顺铂联合免疫治疗的 OS 获益明显,与化疗联合安慰剂组的 OS 分别为 21.6 个月、14.6 个月,而卡铂联合免疫治疗的 OS 获益不大(14.3 个月 vs. 13.0 个月)。KEYNOTE-361 研究^[17]显示阿替利珠单抗联合化疗与单纯化疗相比可改善 PFS 及

OS[8.3 个月 vs. 7.1 个月, $P=0.0033$; 17.0 个月 vs. 14.3 个月, $P=0.0407$], 两组在安全性方面比较差异无统计学意义, 与治疗相关的 3 级以上的不良反应发生率分别为 75% 和 72%。上述研究尽管未达到预期值, 但从 PFS 及 OS 水平显示化疗联合 PD-1 抑制剂较单纯化疗体现出生存优势, 值得进一步研究探索。

本研究回顾性分析了 PD-1 抑制剂联合化疗对转移性膀胱癌的初步疗效及不良反应, 根据 RESIST1.1 进行评估, 结果表明 PD-1 抑制剂联合化疗对转移性膀胱癌的 ORR 为 57.14% (8/14), DCR 为 92.86% (13/14), 仅有 1 例患者为 PD。不良反应主要为 1~2 级, 且多数不良反应可耐受, 3 例发生 3~4 级不良反应, 其中 2 例为骨髓抑制, 考虑主要与化疗药物有关, 予粒细胞集落刺激因子治疗后恢复, 1 例为 3 级肝功能损伤, 胆红素升高明显, 考虑免疫制剂引起可能性大, 予保肝及激素治疗后恢复, 根据免疫治疗指南, 后续该患者停用 PD-1 抑制剂治疗, 继续应用化疗治疗, 无药物治疗相关死亡病例。由于本研究为回顾性研究, 样本量较小, 并未设置对照研究, 但我们和最初 GC 方案的研究进行比较, 相比于 GC 方案单纯化疗^[18], 化疗联合 PD-1 抑制剂 ORR (49%) 有所升高, 且安全性可靠。由于本研究随访时间尚短, 尽管 PFS 仅为 7.1 个月, 但仍有上升的趋势, OS 未到达, 所以尚无法在生存期上与原 GC 方案研究进行比较, 需后续继续随访。本研究尽管病例数较少, 但似乎也显示出顺铂组及卡铂组之间的疗效差异性, 在 GC 方案联合 PD-1 治疗的疗效评估中显示, 7 例患者中, 6 例 PR, 1 例 SD; 7 例吉西他滨+卡铂组中, 2 例 PR, 4 例 SD, 1 例 PD。GC 方案联合 PD-1 治疗组 ORR 高于吉西他滨+卡铂组, 这种差异性是否和化疗联合免疫治疗致体内的肿瘤微环境及免疫细胞等表达水平以及患者的 PD-L1 水平的表达有关, 需要进一步后续验证。

尽管目前包括 PD-L1 表达水平、TMB 等肿瘤标志物与 ICI 疗效之间持续受到关注, 多项研究如 IMvigor210 (第 2 队列)、CheckMate-275 等试验结果也显示出 PD-L1 高表达患者 ORR 更具优势。但有些研究得出不同结果, 如 IMvigor-211、CheckMate-032、KEYNOTE-045 研究等。同样 IMvigor 210 (第 1 队列) 研究显示 TMB-H 患者 OS 获益明显, CheckMate-275 研究显示 TMB-H 患者 ORR 和中位 PFS 具有优势。本研究共行 PD-L1 检测 8 例, 其中阳性 (TPS $\geq 1\%$, C223) 表达患者 5 例, 阴性 3 例。阳性患者中 PR 4 例, SD 1 例; 阴性患者中 PR 1 例, SD 2 例。似乎也显示出 PD-L1 阳性表达者获益明显, 但由于病例数较少, 尚不能确定。由于不同临床研究对 PD-L1 表达水平及 TMB 的

阈值及检测方式及试剂等不同, 或检测时机的不同也可能是结果不同。所以目前仍需后续的大量研究进一步规范和标准生物标志物并期待更多的生物标志物的出现。由于本研究并未对所有患者进行 PD-L1 及 TMB 等检测, 需要进一步积攒病例同时结合生物标志物进一步研究。

综上所述, 本研究表明对于转移性膀胱癌患者, GC 方案联合 PD-1 抑制剂具有较好的疗效和安全性。尽管本研究为回顾性研究, 样本量小、随访时间较短, 且并未完全未行生物标志物等的检查, PFS 和 OS 尚不成熟, 但似乎也能初步反映出化疗联合 PD-1 抑制剂治疗转移性膀胱癌的优势, 尚需进一步进行临床对照研究或真实世界的的数据及完整的生物标志物检测数据来探究铂类为基础的方案联合 PD-1 抑制剂尤其是 GC 方案联合 PD-1 抑制剂在转移性膀胱癌治疗中的潜力。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.
- [3] Alfred Witjes J, Lebre T, Compérat EM, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer[J]. Eur Urol, 2017, 71(3): 462-475.
- [4] Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N et al. Bladder Cancer, Version 3. 2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(3): 329-354.
- [5] Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer; Summary of the 2020 Guidelines[J]. Eur Urol, 2021, 79(1): 82-104.
- [6] Chism DD. Urothelial Carcinoma of the Bladder and the Rise of Immunotherapy[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(10): 1277-1284.
- [7] Siefker-Radtke A, Curti B. Immunotherapy in metastatic urothelial carcinoma: focus on immune checkpoint inhibition[J]. Nat Rev Urol, 2018, 15(2): 112-124.
- [8] Powles T, Durán I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial[J]. Lancet, 2018, 391(10122): 748-757.
- [9] Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma[J]. N Engl J Med, 2017, 376(11): 1015-1026.

(下转第 349 页)

- bladder cancer; a multicenter prospective randomized trial[J]. *Cancer*, 2010, 116(8):1893-1900.
- [30] Messing EM, Tangen CM, Lerner SP, et al. Effect of Intravesical Instillation of Gemcitabine vs Saline Immediately Following Resection of Suspected Low-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer on Tumor Recurrence; SWOG S0337 Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2018, 319(18):1880-1888.
- [31] Prasanna T, Craft P, Balasingam G, et al. Intravesical Gemcitabine versus Intravesical Bacillus Calmette-Guérin for the Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer; An Evaluation of Efficacy and Toxicity[J]. *Front Oncol*, 2017, 7(11):260-265.
- [32] Tabayoyong WB, Kamat AM, O'Donnell MA, et al. Systematic Review on the Utilization of Maintenance Intravesical Chemotherapy in the Management of Non-muscle-invasive Bladder Cancer[J]. *Eur Urol Focus*, 2018, 4(4):512-521.
- [33] 吴海超, 陈振杰, 付什, 等. 长期与短期膀胱内灌注表柔比星预防非肌层浸润性膀胱癌复发的比较: Meta分析和系统评价[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2021, 36(10):812-819.
- [34] 郑万祥, 高学林, 侯广东, 等. 膀胱低度恶性潜能乳头状尿路上皮肿瘤的复发进展因素分析[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2020, 41(1):8-12.
- [35] 李前进, 拜合提亚·阿扎提, 高新, 等. 表柔比星与吉西他滨膀胱灌注预防非肌层浸润性膀胱癌电切术后复发和进展的效果对比分析[J]. *医药前沿*, 2020, 10(29):112-113.
- [36] 白云金, 杨玉帛, 韩平, 等. 吉西他滨膀胱灌注治疗复发性非肌层浸润性膀胱癌的疗效分析[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2016, 21(1):9-11.
- [37] Addeo R, Caraglia M, Bellini S, et al. Randomized phase III trial on gemcitabine versus mytomicin in recurrent superficial bladder cancer; evaluation of efficacy and tolerance [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(4):543-548.
- [38] 刘东操, 石洪波, 陈斌. 吉西他滨与吡柔比星行膀胱灌注治疗膀胱癌的对照研究[J]. *实用癌症杂志*, 2018, 33(2):328-330.
- [39] 刘光涛, 李菲菲, 黄贵闽, 等. 吉西他滨、丝裂霉素、吡柔比星膀胱灌注预防非肌层浸润性膀胱癌术后复发的疗效分析[J]. *心理医生*, 2017, 23(29):31-32.
- (收稿日期:2021-09-30 修回日期:2022-04-08)

(上接第 341 页)

- [10] Rosenberg JE, Hoffman-censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10031):1909-1920.
- [11] Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3):312-322.
- [12] Patel MR, Ellerton J, Infante JR, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(1):51-64.
- [13] Ye D, Liu J, Zhou A, et al. Tislelizumab in Asian patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(1):305-313.
- [14] Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma; a single-arm, multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10064):67-76.
- [15] Vuky J, Balar AV, Castellano D, et al. Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052; Phase II Study Investigating First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(23):2658-2666.
- [16] Galsky MD, JÁA A, Bamias A, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2020, 395(10236):1547-1557.
- [17] Powles T, Csösz T, Özgüroğlu M, et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7):931-945.
- [18] von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer; results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(17):3068-3077.
- (收稿日期:2021-12-29)