

# 内分泌治疗老年前列腺癌的远期生存率预测模型 建立与验证

季宏斌<sup>1</sup> 陈先国<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:建立并验证老年前列腺癌(prostate cancer,PCa)患者内分泌治疗后5年生存率的预测模型。方法:回顾性分析安徽医科大学第一附属医院东城院区2010年1月—2023年8月治疗的91例老年PCa患者的临床资料。所有患者均接受内分泌治疗。采用单因素分析、LASSO回归及多因素Cox回归分析明确影响5年生存率的独立危险因素。并使用R软件建立5年生存率的Nomogram风险预测模型,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线及Calibration校准曲线评估模型的区分能力和校准度。并使用Bootstrap法对该模型进行内部验证以评估模型的准确性,决策曲线分析(decision curve analysis,DCA)图对模型进行临床实用性评估。结果:年龄、分化程度、Gleason评分及转移情况是影响老年PCa患者5年生存率的独立影响因子( $P < 0.05$ )。建立的预测模型ROC曲线下面积(area under curve,AUC)为0.938,显示良好的区分能力,校准曲线显示预测生存率与实际生存率有良好的一致性。内部验证显示,AUC为0.926,Calibration校准曲线在理想曲线附近。结论:基于年龄、分化程度、Gleason评分及转移情况建立的老年PCa患者内分泌治疗后5年生存率的预测模型具有较好的准确性,可为老年PCa的治疗和预后评估提供一定的指导。

**[关键词]** 前列腺癌;内分泌治疗;总体生存率;预测模型

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1420.2024.03.003

**[中图分类号]** R737.25 **[文献标志码]** A

## Establishment and validation of a prognostic model for long-term survival in elderly prostate cancer patients undergoing endocrine therapy

JI Hongbin CHEN Xianguo

(Department of Urology, East City Campus of First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, 231600, China)

Corresponding author: CHEN Xianguo, E-mail: C1234X@126.com

**Abstract Objective:** To establish and validate a prognostic model predicting 5-year survival rates in elderly prostate cancer(PCa) patients following endocrine therapy. **Methods:** A retrospective analysis of the clinical data of 91 elderly PCa patients treated at East City Campus of First Affiliated Hospital of Anhui Medical University from January 2010 to August 2023. All patients underwent endocrine therapy. Univariate analysis, LASSO regression, and multivariate Cox regression were employed to identify independent risk factors affecting the 5-year survival rate. The risk prediction model for the 5-year survival rate was constructed using R software and its discriminative ability and calibration were assessed using the receiver operating characteristic(ROC) curve and calibration curve. The model's accuracy was further evaluated through internal validation using the Bootstrap method, and its clinical utility was assessed with a decision curve analysis(DCA). **Results:** Age, differentiation degree, Gleason score, and metastasis status were identified as independent influencing factors for the 5-year survival rate in elderly PCa patients( $P < 0.05$ ). The established prediction model exhibited an area under the ROC curve(AUC) of 0.938, indicating excellent discriminative ability. The calibration curve showed good consistency between the predicted and actual survival rates. Internal validation revealed an AUC of 0.926, with the calibration curve closely aligning with the ideal curve. **Conclusion:** The prognostic model based on age, differentiation degree, Gleason score and metastasis status for predicting the 5-year survival rate in elderly PCa patients treated with endocrine therapy demonstrates considerable accuracy, offering valuable guidance for the treatment and prognosis assessment for elderly patients with PCa.

**Key words** prostate cancer; endocrine therapy; overall survival rate; prediction model

<sup>1</sup>安徽医科大学第一附属医院东城院区泌尿外科(合肥,231600)

通信作者:陈先国,E-mail:C1234X@126.com

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是男性中常见的恶性肿瘤之一,65岁以上的老年男性患者占PCa患者的60%以上<sup>[1]</sup>。根治性前列腺切除术仍然是局限性PCa的标准疗法,在美国国家综合癌症网络(NCCN)、日本泌尿外科协会(JUA)以及中国临床肿瘤学会(CSCO)等指南中,对于低至中等风险的PCa,且预期寿命 $\geq 10$ 年的患者,首选推荐根治性前列腺切除术<sup>[2-3]</sup>。但在临床实践中,许多患者尤其是老年患者,不能耐受或者不愿意接受根治性前列腺切除术。因此,以去势联合抗雄激素治疗的内分泌疗法成为PCa的主要治疗手段之一,其疗效及长期生存情况受到广大临床医师和研究者的关注<sup>[4]</sup>。既往研究多聚焦于PCa的发病机制、治疗方法和总体生存情况<sup>[5-6]</sup>,很少有专门针对老年PCa患者尤其是内分泌治疗的预测模型。此外,老年患者由于生理、心理和社会等多方面的特点,其疾病进展和治疗反应可能与中青年患者存在差异。因此,建立一个专门针对老年PCa患者内分泌治疗的预测模型具有重要的临床意义。本研究旨在利用安徽医科大学第一附属医院东城院区的临床资料,建立并验证一个老年PCa患者内分泌治疗后5年生存率的预测模型,以期为临床医师提供更为精确的治疗和预后评估依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

回顾性分析2010年1月—2023年8月安徽医科大学第一附属医院东城院区泌尿外科收治的91例老年PCa患者的临床资料。纳入标准:①年龄 $\geq 60$ 岁;②经前列腺穿刺活检病理学检查明确诊断的PCa患者;③因身体原因不能耐受或不愿意行根治性手术治疗者;④所有患者均行去势治疗;⑤一般临床和随访资料完整。排除标准:①接受化疗或者放疗者;②原发性去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPCa);③合并其他部位恶性肿瘤者;④心、肺、肝等重要脏器功能不全,不能或者不愿意去势药物(去势手术)治疗者。

### 1.2 治疗方法

所有PCa患者均接受内分泌治疗,具体为去势治疗联合抗雄激素治疗<sup>[7-8]</sup>。治疗方案采用醋酸戈舍瑞林缓释植入剂(批准文号:H20100314, AstraZeneca UK Limited,规格:3.6 mg/支)和非类固醇型抗雄激素药物比卡鲁胺片(批准文号:国药准字H20064085,规格:50 mg/粒)实施最大限度雄激素阻断(maximum androgen blockage, MAB)。具体操作为:腹壁皮下注射醋酸戈舍瑞林3.6 mg,每4周1次。口服比卡鲁胺片50 mg/d。

### 1.3 数据收集

在此研究中,通过审查患者的住院记录、门诊电子病历以及电话和微信等多种方式进行的随访

数据,研究者最终选取了与PCa生存率密切相关的指标,如年龄、前列腺特异性抗原(PSA)、转移状况、骨转移情况、肿瘤分化程度以及Gleason评分<sup>[9-10]</sup>。此外,还收集了随访的相关信息。这些随访信息主要包括患者的术后生存时间和随访结果。术后生存时间是指患者接受PCa内分泌治疗后到达随访结局的时间。随访结局可能是随访期间因任何原因的死亡或随访的结束(即患者仍然存活)。

### 1.4 统计学方法

将全部患者按照7:3随机分为训练集和内部验证集,训练集64例,内部验证集27例。使用IBM-SPSS 26.0和R语言(v4.1.3)统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,对2个独立样本采用Student's-*t*检验进行统计分析;非正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 来描述中心位置和数据分布。计数资料以例(%)表示,比较采用 $\chi^2$ 检验。使用LASSO回归模型筛选预测因子,筛选出的预测因子纳入Cox比例风险回归模型中分析老年PCa患者5年生存率的独立预测因子,并计算风险比(HR)及其95%可信区间(CI)。Nomogram模型使用R4.1.3软件构建,使用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估模型的诊断效能,Calibration校准曲线评估模型的准确性,使用校正曲线(1 000次再采样的Bootstrap自抽样法)验证模型的区分度和准确度。决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)图对模型进行临床实用性评估。所有检验均为双侧, $\alpha = 0.05$ 水准,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者特征

患者基线特征见表1,结果表明训练集和内部验证集患者的基线特征在年龄、婚姻状况、分化程度、有无转移、PSA水平和Gleason评分方面具有可比性( $P > 0.05$ )。中位随访时间65个月,其中死亡21例,通过比较老年PCa患者的5年生存结局,显示训练集中年龄、分化程度、转移情况以及Gleason评分之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.2 LASSO回归分析

候选预测因子包括年龄、婚姻状况、肿瘤分化程度、转移情况、PSA以及Gleason评分等,这些因子被纳入了初步模型中。通过在训练集中进行LASSO回归分析,这些预测因子被缩减为4个潜在的预测因子(年龄、肿瘤分化程度、转移情况以及Gleason评分)。LASSO回归模型的交叉验证误差图和系数分布图分别见图1。可见规范化、简洁的模型中,其交叉验证误差在最小值的一个标准误差范围内,包括了4个变量。

### 2.3 影响老年 PCa 患者 5 年生存率的单因素、多因素回归分析

应用 Cox 比例风险回归模型对老年 PCa 患者内分泌治疗后的预后影响因素进行单因素和多因素分析,显示年龄 ( $HR = 1.158, 95\% CI: 1.062 \sim 1.263, P < 0.001$ )、分化程度 ( $HR = 3.277, 95\% CI: 1.168 \sim 9.230, P = 0.020$ )、转移情况 ( $HR = 17.236, 95\% CI: 4.009 \sim 74.103, P < 0.001$ )以及 Gleason 评分 ( $HR = 2.458, 95\% CI: 1.750 \sim 3.452, P < 0.001$ )是影响老年 PCa 患者内分泌治疗后 5 年生存率的独立影响因素。见表 3。

### 2.4 Nomogram 模型建立

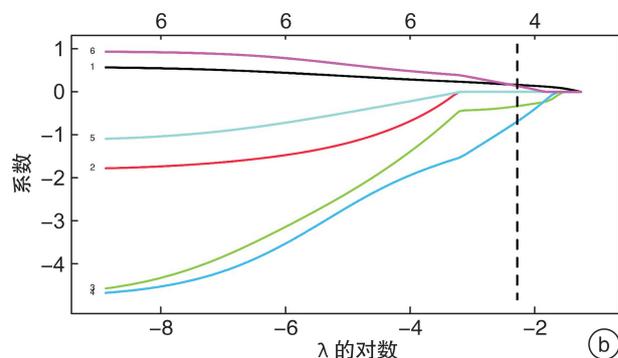
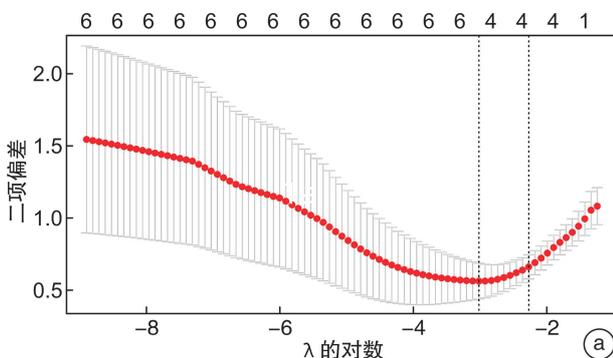
使用上述多因素分析中的独立影响因素(年龄、组织分化、转移情况、Gleason 评分)建立老年 PCa 患者内分泌治疗 5 年生存率的预测模型并构建 Nomogram(图 2)。该模型在训练集和内部验证集中的 AUC 值分别为 0.938 和 0.926(图 3)。

表 1 训练集和内部验证集患者的基线特征

项目	例(%), $\bar{X} \pm S$		P 值
	训练集 (64 例)	内部验证集 (27 例)	
年龄/岁	66.1 $\pm$ 4.8	65.9 $\pm$ 4.5	0.870
婚否			>0.999
是	58(90.6)	25(92.6)	
否	6(9.4)	2(7.4)	
分化			0.900
低-未分化	15(23.4)	6(22.2)	
中-高分化	49(76.6)	21(77.8)	
转移			0.777
是	16(25.0)	6(22.2)	
否	48(75.0)	21(77.8)	
PSA/(ng/mL)	37.9 $\pm$ 2.5	37.4 $\pm$ 2.0	0.360
Gleason 评分/分	7.0 $\pm$ 2.1	6.7 $\pm$ 2.0	0.530

表 2 不同结局组间变量的比较

项目	训练集		P 值	内部验证集		P 值
	存活(50 例)	死亡(14 例)		存活(20 例)	死亡(7 例)	
年龄/岁	64.3 $\pm$ 3.1	72.3 $\pm$ 4.9	<0.001	65.0 $\pm$ 3.8	68.4 $\pm$ 5.6	0.171
婚否			>0.999			0.459
是	45(90.0)	13(92.9)		19(95.0)	6(85.7)	
否	5(10.0)	1(7.1)		1(5.0)	1(14.3)	
分化			<0.001			0.001
低-未分化	5(10.0)	10(71.4)		1(5.0)	5(71.4)	
中-高分化	45(90.0)	4(28.6)		19(95.0)	2(28.6)	
转移			<0.001			0.001
是	6(12.0)	10(71.4)		1(5.0)	5(71.4)	
否	44(88.0)	4(28.6)		19(95.0)	2(28.6)	
PSA/(ng/mL)	38.0 $\pm$ 2.4	37.5 $\pm$ 2.7	0.505	36.8 $\pm$ 1.5	39.2 $\pm$ 2.2	0.004
Gleason 评分/分	6.5 $\pm$ 1.7	8.8 $\pm$ 2.4	<0.001	6.2 $\pm$ 1.4	8.0 $\pm$ 3.0	0.042



a: Lasso 回归交叉验证图; b: Lasso 回归系数路径图。

图 1 LASSO 回归分析结果

### 2.5 预测模型的内部验证

使用 Bootstrap 法重复抽样 1 000 次对该模型进行内部验证校准。训练集和内部验证集的 Calibration 校正图分别见图 4,显示了观察到的存活状

态和预测的存活状态之间有很好的相关性。结果表明,原 Nomogram 模型在内部验证集中仍然有效,该模型的表现曲线与理想曲线较为接近,说明预测结果与实际结果一致性较高。

表 3 影响因素的单因素和多因素 Cox 回归分析

因素	合计	阳性事件	单因素分析			多因素分析		
			HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
年龄	91	21	1.214	1.132~1.303	<0.001	1.158	1.062~1.263	<0.001
分化								
低-未分化	20	14	2.237	1.043~5.828	0.039	3.277	1.168~9.230	0.020
中-高分化	71	7	0.086	0.034~0.216	<0.001	0.680	0.191~2.423	0.552
转移								
否	69	6	—	—	—	—	—	—
是	22	15	11.302	4.359~29.302	<0.001	17.236	4.009~74.103	<0.001
Gleason 评分	91	21	1.840	1.442~2.355	<0.001	2.458	1.750~3.452	<0.001

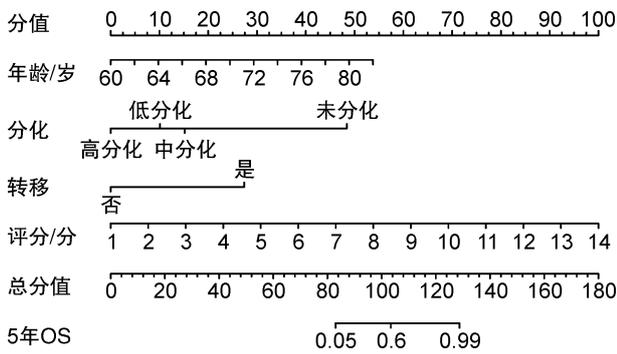


图 2 Nomogram 预测模型

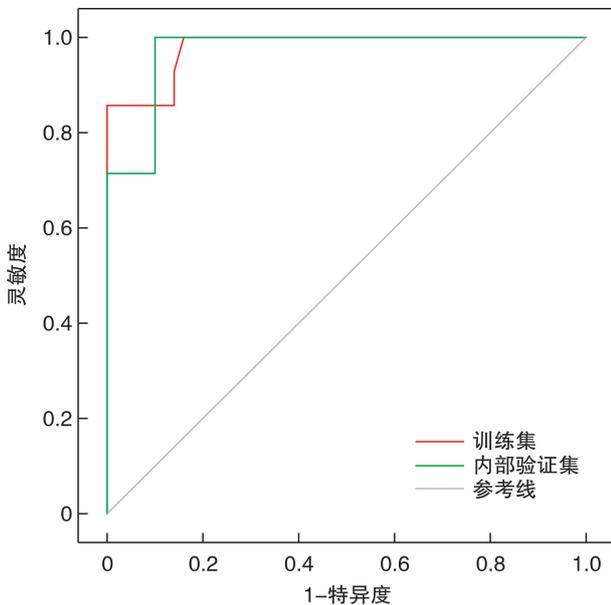


图 3 Nomogram 预测模型的 ROC 曲线

2.6 DCA

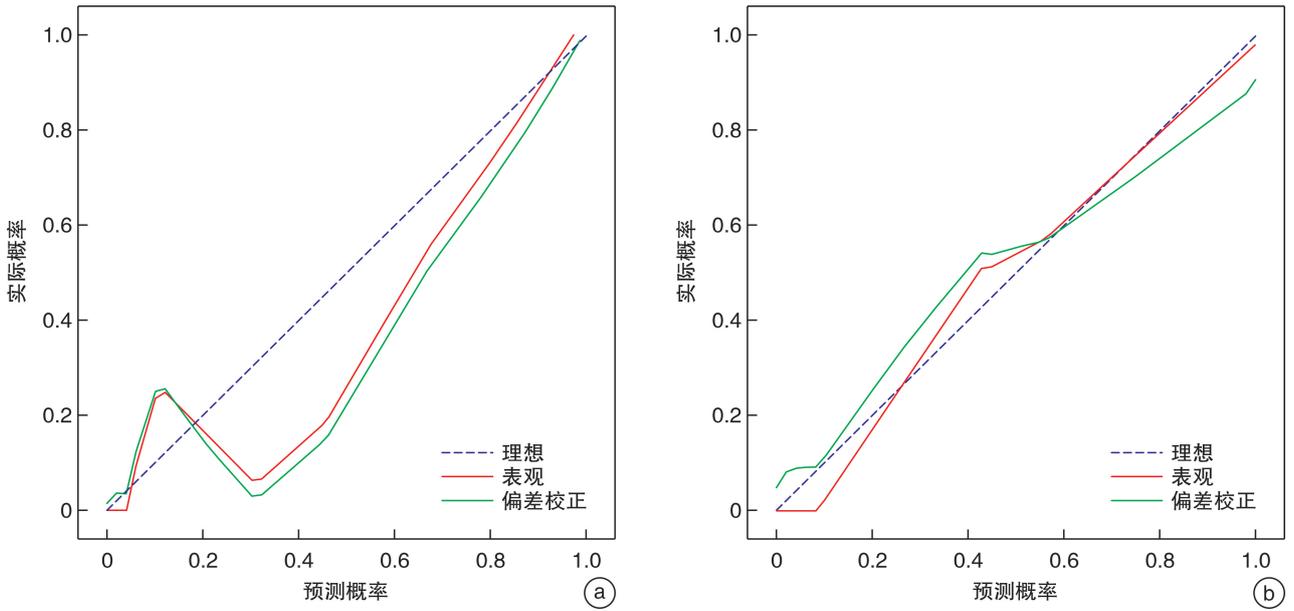
分别绘制训练集和内部验证集的 DCA 曲线 (图 5), 高风险阈值概率表示当临床医生在利用 Nomogram 模型进行诊断和决策时遇到重大缺陷时, 模型预测中出现显著差异的机会。在阈值概率范围 0.1~0.7, DCA 曲线位于“无”和“全部”2 条基准线的上方, 这表明在此范围内, 模型的表现是

可接受的。然而, 在阈值概率 <0.1 或 >0.7 的区间, DCA 曲线与“无”和“全部”2 条基准线相近, 这说明在这些区间, 模型的表现并不理想。这项研究表明, Nomogram 通过其 DCA 曲线为临床应用提供了实质性的净收益。

3 讨论

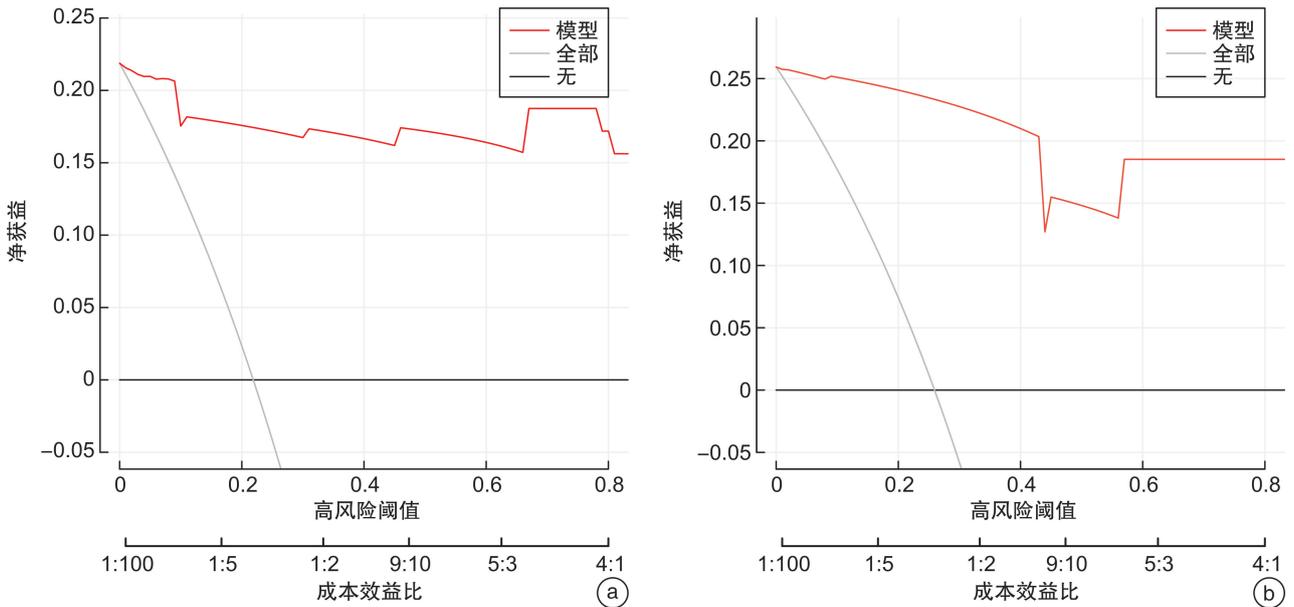
本研究成功地建立并验证了一个关于老年 PCa 患者内分泌治疗后 5 年生存率的预测模型。此模型关键的独立影响因子包括年龄、分化程度、Gleason 评分及转移情况。这些因子为临床医生提供了有关患者预后的重要信息。不同于其他研究, 本模型的预测准确性非常高, 其 ROC 曲线下的面积 (AUC) 达到了 0.938, 而内部验证的 AUC 为 0.926, 显示出模型具有极高的区分能力和准确性。这为临床医生在制定治疗策略时提供了一个有力的工具, 尤其是在考虑患者的长期生存情况时。此外, 校准曲线的结果进一步证实了预测生存率与实际生存率之间的高度一致性。

过去的研究主要集中在 PCa 的发病机制、治疗方法和总体生存情况上, 而专门针对老年患者的生存预测尚不多见。例如, Luo 等<sup>[11]</sup>通过对 TC-GA 和 GEO 数据库中 PCa 患者的回顾性分析, 发现与 PCa 患者生存率相关的几个关键因子, 包括 SPOCK3 表达水平、T 分期和 Gleason 评分, 但他们的研究对象包括了所有年龄段的患者, 并没有特别关注老年群体。而来自中国的一项针对 SEER 数据库内 48 486 例 PCa 患者的研究, 同样未能对患者的年龄尤其是老年患者进行分层研究<sup>[12]</sup>。此外, 一项涉及 60 971 例 PCa 患者的荟萃分析则专注于 PCa 的治疗方法, 如手术、放疗和主动监控, 他们并没有探讨与生存率直接相关的预测模型<sup>[13]</sup>。相较之下, 本研究明确针对老年 PCa 患者, 考虑到这一特定人群的生理、心理和社会特点, 因此更具临床指导意义。此外, 本研究的模型预测准确性高, 与现有文献中描述的其他预测模型相比, 具有更高的 AUC 值, 这进一步证实了其在实际应用中的价值<sup>[14]</sup>。



a: 训练集的校准曲线; b: 内部验证集的校准曲线。

图 4 预测模型的校准曲线



a: 训练集 DCA; b: 内部验证集 DCA。

图 5 预测模型的 DCA 分析

随着医疗技术的进步,去势已被确认为晚期 PCa 患者的内分泌治疗金标准<sup>[15-16]</sup>。尽管去势能有效降低血清雄激素,但不能减少肾上腺产生的雄激素,因此复发风险仍然存在。彻底阻断肾上腺和睾丸的雄激素生成被认为是最大化抑制肿瘤生长的方法,MAB 治疗策略恰好满足此治疗目标<sup>[17-18]</sup>。醋酸戈舍瑞林,一个合成的促黄体激素释放激素类似物,已被用于控制子宫疾病,能够抑制垂体激素分泌,导致男性血清睾酮和女性血清雌二醇水平下降<sup>[19-20]</sup>。比卡鲁胺是一种广泛应用的非类固醇抗雄激素药物,能与雄激素受体结合并阻断其作用。

研究表明,对于激素敏感的 PCa 患者,醋酸戈舍瑞林与比卡鲁胺的联合应用可有效降低雄激素水平,取得良好的治疗效果<sup>[21-22]</sup>。整体看来,不同研究的结果差异可能与被研究的人群和治疗方法的不同有关。本研究聚焦接受戈舍瑞林联合比卡鲁胺治疗的老年 PCa 患者,建立的预测模型可为这部分患者的预后评估和治疗决策提供借鉴。不过,值得注意的是,尽管本研究的结果具有积极意义,但仍需要在更大的患者群体中进行验证,以确保其广泛的适用性和准确性。

本研究所建立的老年 PCa 患者的生存预测模

型具有显著的临床意义。首先,通过精确预测老年患者的生存率,医生可以为患者提供更加个性化的治疗方案和预后评估,从而改善患者的生活质量和生存期望。其次,此模型可以为医生提供关于患者可能的疾病进展和结果的重要信息,从而帮助医生做出更加明智的治疗决策。此外,对于患者和家属来说,了解预测的生存率可以帮助他们更好地调整期望,做出合适的生活和医疗决策。

尽管本研究取得了一些有益的发现,但也存在一些局限性。首先,该研究样本量相对较小,且基于的是单中心的患者数据,可能不完全适用于其他人群或地区。其次,由于是回顾性分析,可能存在选择偏倚或信息偏倚。此外,尽管研究中考虑了多种可能的影响因素,但仍有可能遗漏了一些未知或未考虑的因素,这些因素可能会影响预测的准确性。因此,未来的研究应着眼于在不同人群和环境对该预测模型进行外部验证,并探索新的预测因子或生物标志物,以提高 Nomogram 的预测性能。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Zhang Z, Zhanghuang C, Wang J, et al. A Web-Based Prediction Model for Cancer-Specific Survival of Elderly Patients Undergoing Surgery With Prostate Cancer: A Population-Based Study [J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 935521.
- [2] 马婧, 宋争放, 王霄. 前列腺癌美国、欧洲、日本指南与中国诊疗指南对比研究 [J]. *四川医学*, 2022, 43(5): 511-514.
- [3] 林琦, 孔家瑾, 陈伟. NCCN 临床实践指南: 前列腺癌 (2022, V2) 更新解读 [J]. *临床外科杂志*, 2022, 30(1): 31-33.
- [4] Miyoshi Y, Tsutsumi S, Yasui M, et al. A novel prediction model for the completion of six cycles of radium-223 treatment and survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *World J Urol*, 2021, 39(9): 3323-3328.
- [5] 吴涵, 庞庆阳, 花梅免, 等. ERG 在前列腺癌中的表达及其与 Ki-67 联合的预后预测价值 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2023, 38(8): 589-595.
- [6] Ma X, Guo J, Liu K, et al. Identification of a distinct luminal subgroup diagnosing and stratifying early stage prostate cancer by tissue-based single-cell RNA sequencing [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 147.
- [7] 蔡波, 马利民, 郭新. 醋酸戈舍瑞林缓释植入剂联合比卡鲁胺片对高龄前列腺癌患者的疗效、认知功能、近期生存率的研究 [J]. *中国药房*, 2018, 29(3): 382-385.
- [8] 庞宽, 周泽光, 黄英凡, 等. 比卡鲁胺联合戈舍瑞林治疗晚期前列腺癌的临床疗效及安全性评价 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(3): 224-226.
- [9] 雷海科, 宋彦平, 李小升, 等. 前列腺癌患者生存随访调查及预后影响因素研究 [J]. *中国男科学杂志*, 2020, 34(2): 8-14.
- [10] 刘俊, 董永超, 徐东波, 等. 前列腺癌患者预后影响因素的研究进展 [J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(10): 1365-1370.
- [11] Luo J, Lai C, Xu X, et al. Mechanism of prognostic marker SPOCK3 affecting malignant progression of prostate cancer and construction of prognostic model [J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 741.
- [12] 赛麦提喀日·阿布都巴日, 梅玉洁, 安恒庆, 等. 基于 SEER 数据库构建前列腺癌术后生存率预测模型 [J]. *现代预防医学*, 2022, 49(21): 4026-4032.
- [13] 赛麦提喀日·阿布都巴日, 安恒庆, 邱瑞莹, 等. 三种不同治疗方法对前列腺癌患者疗效对比的 meta 分析 [J]. *新疆医科大学学报*, 2022, 45(1): 111-120.
- [14] 路帅, 李文杰, 徐紫薇, 等. 前列腺癌风险预测模型的构建与验证 [J]. *重庆医科大学学报*, 2023, 48(3): 328-334.
- [15] 段晓宇, 朱虹, 黄娟. 阿仑膦酸钠对前列腺癌老年患者药物去势治疗后骨密度和骨标志物的影响 [J]. *中国药房*, 2016, 27(35): 4974-4976.
- [16] Boutin B, Tajeddine N, Vandersmissen P, et al. Androgen deprivation and androgen receptor competition by bicalutamide induce autophagy of hormone-resistant prostate cancer cells and confer resistance to apoptosis [J]. *Prostate*, 2013, 73(10): 1090-1102.
- [17] 韩耕宇, 邱广富, 李华福, 等. 间歇性和持续性最大限度雄激素阻断治疗对前列腺癌患者代谢的影响 [J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(9): 1897-1902.
- [18] 赖世聪, 王萱, 刁统祥, 等. 全雄激素阻断治疗对老年前列腺癌患者血清钙磷等代谢指标的影响 [J]. *中华老年医学杂志*, 2020, 39(11): 1331-1334.
- [19] 骆健俊, 王建松, 高智勇, 等. 戈舍瑞林联合多西他赛对前列腺癌患者癌细胞 PCa-3 及血管内皮生长因子的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(24): 2643-2647.
- [20] 钱骅, 郭小红, 顾晓琴, 等. 醋酸戈舍瑞林联合比卡鲁胺对晚期前列腺癌患者血清肿瘤标志物、排尿症状及预后的影响 [J]. *临床误诊误治*, 2022, 35(8): 57-60.
- [21] Sheng W, Kirschner-Hermanns R, Zhang H. Elderly patients aged  $\geq 75$  years with locally advanced prostate cancer may benefit from local treatment: a population-based propensity score-adjusted analysis [J]. *World J Urol*, 2019, 37(2): 317-325.
- [22] Onozawa M, Hinotsu S, Saito A, et al. Primary Androgen-Depletion Therapy Prevails Not Only for Metastatic but Also for Nonmetastatic Hormone-Naive Prostate Cancer in Japan-Recent Trends and Efficacy [J]. *GanTo Kagaku Ryoho*, 2021, 48(7): 911-919.

(收稿日期: 2023-09-16)