

术前血清乳酸脱氢酶与白蛋白比值 对脑胶质瘤患者预后影响的研究

刘援援 王豪升 胡 帅 袁 俊 王玉海 董吉荣 时忠华 周劲旭

摘要 **目的** 探讨术前血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)与白蛋白(albumin, ALB)比值(lactate dehydrogenase to albumin ratio, LAR)对脑胶质瘤患者预后的影响。**方法** 回顾性分析 101 例胶质瘤患者的临床资料;采用受试者工作特征(receiver operating characteristics, ROC)曲线分析 LAR 最佳临界值,分为高 LAR 组与低 LAR 组;采用 Kaplan - Meier 法绘制生存曲线;纳入性别、年龄、KPS 评分、肿瘤直径、肿瘤病理分级、肿瘤切除程度、术后放疗、术后化疗和 LAR 因素进行统计学分析。采用 COX 单因素及多因素分析研究 LAR 与胶质瘤无进展生存期(progress free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)之间的相关性,评估术前 LAR 对脑胶质瘤患者预后的临床价值。**结果** 高 LAR 组的 PFS 和 OS 均短于低 LAR 组($P < 0.05$)。COX 单因素分析显示,肿瘤病理级别、切除程度、放疗、化疗、术前 LAR 水平是影响胶质瘤患者 PFS 和 OS 的危险因素($P < 0.05$)。多因素回归模型结果显示,高级别胶质瘤、肿瘤全切、放疗、化疗、LAR ≥ 4.043 是影响胶质瘤患者 PFS 和 OS 的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** 胶质瘤患者术前血清 LAR 水平可作为评估胶质瘤患者预后的独立危险因素, LAR ≥ 4.043 提示胶质瘤患者预后不良。

关键词 胶质瘤 乳酸脱氢酶 白蛋白 预后

中图分类号 R739.4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.06.019

Effect of Preoperative Serum Lactate Dehydrogenase - to - albumin Ratio on the prognosis of Patients with Glioma. LIU Yuanyuan, WANG Haosheng, HU Shuai, et al. Department of Neurosurgery, Wuxi Clinical College of Anhui Medical University, Jiangsu 214040, Chinas

Abstract Objective To explore the effect of preoperative serum lactate dehydrogenase - to - albumin ratio (LAR) in evaluating the prognosis of patients with glioma. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical data of 101 patients with glioma. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the optimal cutoff value of LAR, which was used to divide patients into high and low LAR groups. Kaplan - Meier method was used to draw the survival curve. Gender, age, KPS score, tumor diameter, tumor pathological grade, tumor resection degree, postoperative radiotherapy, postoperative chemotherapy and LAR were included for statistical analysis. Univariate and multivariate COX regression analyses were utilized to analyze the correlation between LAR and progress free survival (PFS) or overall survival (OS), and evaluate the clinical value of preoperative LAR for the prognosis of patients with glioma. **Results** The PFS and OS of the high LAR group were shorter than those of the low LAR group ($P < 0.05$). Univariate analysis showed that pathological grade, resection degree, radiotherapy, chemotherapy and preoperative LAR were risk factors for PFS and OS of glioma ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that high - grade glioma, resection degree, radiotherapy, chemotherapy and LAR ≥ 4.043 were independent risk factors for PFS and OS of glioma ($P < 0.05$). **Conclusion** Preoperative serum LAR level was an independent risk factor in patients with glioma, and LAR ≥ 4.043 predicted poor prognosis.

Key words Glioma; Lactate dehydrogenase; Albumin; Prognosis

胶质瘤是中枢神经系统最具侵袭性和致死性的实体肿瘤,约占所有颅内恶性肿瘤的 80%^[1]。现胶质瘤患者的治疗方式仍以标准化手术切除联合术后

放化疗的综合治疗方案,但由于肿瘤细胞的异质性、高侵袭性和血脑屏障的存在,胶质瘤患者总生存期尚未得到显著延长,预后情况不容乐观^[2]。胶质瘤患者 5 年生存率总体不到 10%,其中恶性程度最高的胶质母细胞瘤 5 年生存率 $< 5%$ ^[3]。

近年来,临床常用血清指标在评估多种肿瘤进展和预后的研究不断取得新进展,其中 LAR 作为全身炎性指标之一,可能在促进肿瘤进展和转移中发挥重要作用。据报道,术前 LAR 与肺癌、胃癌、肝细胞癌、

基金项目:江苏省卫生健康委员会医学科研项目(M2021090)

作者单位:214040 无锡,安徽医科大学无锡临床学院、安徽医科大学第五临床学院(刘援援、王豪升、胡帅、袁俊、周劲旭); 214040 无锡,中国人民解放军联勤保障部队第 904 医院(刘援援、王豪升、胡帅、袁俊、王玉海、董吉荣、时忠华、周劲旭)

通信作者:周劲旭,电子邮箱: zjinxu1979@163.com

食管癌、结肠癌、鼻咽癌等在内的恶性肿瘤的预后具有相关性^[4-9]。因此,本研究回顾性分析 101 例胶质瘤患者的临床资料,旨在探讨术前血清 LAR 水平对胶质瘤患者预后评估的临床价值。

资料与方法

1. 一般资料:回顾性分析 2014 年 1 月~2020 年 12 月在中国人民解放军联勤保障部队第 904 医院神经外科行手术治疗的 101 例胶质瘤患者的临床资料,其中男性 59 例(58.4%),女性 42 例(41.6%);患者年龄 10~79(53.2±15.5)岁。按照世界卫生组织(World Health Organization, WHO)分类标准:Ⅱ级者 26 例、Ⅲ级 31 例、Ⅳ级 44 例。纳入标准:①首次确诊胶质瘤,并在笔者医院行手术切除治疗;②术后病理证实为胶质瘤;③无严重的心脏、肝脏、脑、肾脏严重功能障碍及血液系统疾病;④有完整的实验室及影像学检查结果。排除标准:①合并有其他恶性肿瘤;②存在任何形式的急性、慢性炎症或感染性疾病;③术前接受放化疗及其他方法治疗;④患者临床或随访数据不完整。

2. 数据收集:收集患者的基本信息:性别、年龄、KPS 评分;术前 1 周内的血液学指标:乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、白蛋白(albumin, ALB);影像学检查;疾病信息:肿瘤直径、肿瘤病理分级、肿瘤切除程度、术后放疗、术后化疗;随访信息:生存、死亡、肿瘤复发或转移。

3. 随访情况:采用住院或门诊就诊、电话等方式进行随访,了解患者的术后生存、肿瘤复发及转移情况,随访时间截至 2021 年 12 月 31 日,终点为死亡或末次随访时间。总生存期(overall survival, OS)是从患者术后第 1 日开始至末次随访或死亡的时间;无进展生存期(progression free survival, PFS)是从患者术后第 1 日开始至观察到疾病进展或者发生因为任何原因死亡的时间。

4. 统计学方法:应用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计分析。运用 ROC 曲线判断 LAR 的最佳临界值。计数资料采用例数(百分比)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,应用 Log-rank 检验。应用 COX 回归风险模型进行单因素、多因素分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. LAR 的最佳临界值:根据患者的 OS,绘制 ROC 曲线(图 1),计算约登指数(敏感度+特异性-

1),约登指数最大值为 0.555,最佳临界值为 4.043,特异性为 70.4%,敏感度为 85.1%。ROC 曲线下面积为 0.792,95% CI:0.688~0.897, $P < 0.001$ 。分为高 LAR 组(≥ 4.043)和低 LAR 组(< 4.043)。

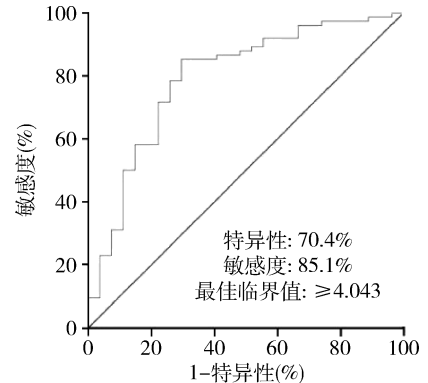


图 1 101 例胶质瘤患者术前乳酸脱氢酶与白蛋白比值的最佳临界值

2. 术前 LAR 水平与临床资料相关性分析:101 例胶质瘤患者的中位随访时间为 13.8 个月。截至末次随访时间,101 例患者中 74 例患者死亡,27 例患者存活;72 例患者出现疾病进展,4 例患者因其他原因死亡,25 例患者未出现肿瘤复发或转移。1 年、3 年的 PFS 率为 52.5%、13.9%。1 年、3 年的 OS 率分别为 59.4%、15.8%。 χ^2 检验显示,以 LAR 最佳临界值分层,手术前高 LAR 组与低 LAR 组的患者在性别、年龄、KPS 评分、肿瘤直径、切除程度、放疗等多方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),病理级别与 LAR($\chi^2 = 6.574, P = 0.037$)相关,化疗与 LAR($\chi^2 = 7.105, P = 0.008$)相关,疾病进展与 LAR($\chi^2 = 18.716, P < 0.001$)相关,死亡与 LAR($\chi^2 = 29.188, P < 0.001$)相关,详见表 1。

3. LAR 与胶质瘤预后相关性分析:高 LAR 组($LAR \geq 4.043, n = 71$),低 LAR 组($LAR < 4.043, n = 30$)。单因素分析及 Log-rank 检验显示高 LAR 组患者的 PFS 及 OS 均较较低 LAR 组缩短($P < 0.05$),差异有统计学意义,这说明患者术前血清 LAR 水平较高($LAR \geq 4.043$)提示患者预后不良,Kaplan-Meier 生存曲线,详见图 2。

4. 影响胶质瘤患者术后 PFS 和 OS 的 COX 单、多因素回归分析:按照 LAR 最佳临界值患者被分为高 LAR 组($LAR \geq 4.043, n = 71$)和低 LAR 组($LAR < 4.043, n = 30$)。将胶质瘤患者性别、年龄、KPS 评分、肿瘤直径、病理级别、切除程度、放疗、化疗、LAR 等因素纳入 COX 单因素回归分析,结果表明,肿瘤病理

表 1 胶质瘤患者的临床资料与 LAR 相关性分析 [n(%)]

项目	n	LAR ≥ 4.043 (n = 71)	LAR < 4.043 (n = 30)	χ^2	P
性别				0.425	0.515
男性	59 (58.4)	40 (56.3)	19 (63.3)		
女性	42 (41.6)	31 (43.7)	11 (36.7)		
年龄 (岁)				1.075	0.3
≥ 60	45 (44.6)	34 (47.9)	11 (36.7)		
< 60	56 (55.4)	37 (52.1)	19 (63.3)		
KPS (分)				0.084	0.772
> 80	55 (54.5)	38 (53.5)	17 (56.7)		
≤ 80	46 (45.5)	33 (46.5)	13 (43.3)		
肿瘤直径 (cm)				2.334	0.127
≥ 4	39 (38.6)	24 (33.8)	15 (50.0)		
< 4	62 (61.4)	47 (66.2)	15 (50.0)		
病理级别				6.574	0.037
II 级	26 (25.7)	15 (21.1)	11 (36.7)		
III 级	31 (30.7)	27 (38.0)	4 (13.3)		
IV 级	44 (43.6)	29 (40.9)	15 (50.0)		
切除程度				3.446	0.063
全切	53 (52.5)	33 (46.5)	20 (66.7)		
非全切	48 (47.5)	38 (53.5)	10 (33.3)		
放疗				0.292	0.589
是	43 (42.6)	29 (40.8)	14 (46.7)		
否	58 (57.4)	42 (59.2)	16 (53.3)		
化疗				7.105	0.008
是	57 (56.4)	34 (47.9)	23 (73.3)		
否	44 (43.6)	37 (52.1)	7 (26.7)		
进展				18.716	< 0.001
是	76 (75.2)	62 (87.3)	14 (46.7)		
否	25 (24.8)	9 (12.7)	16 (53.3)		
生存情况				29.188	< 0.001
死亡	74 (73.3)	63 (88.7)	11 (36.7)		
存活	27 (26.7)	8 (11.3)	19 (63.3)		

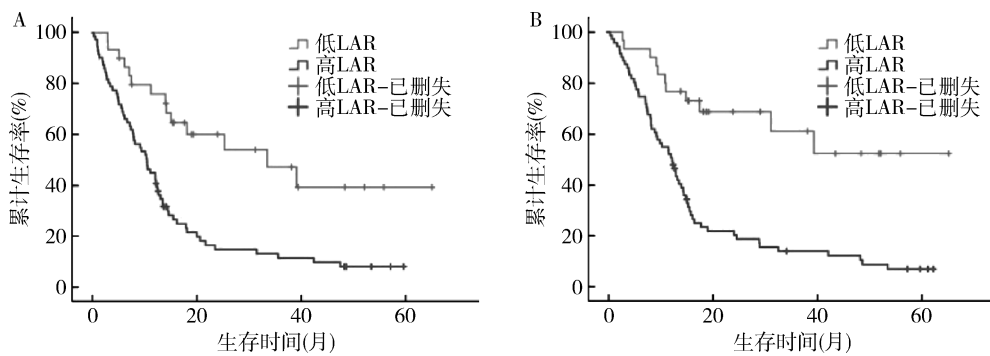


图 2 不同 LAR 水平与 OS 和 PFS 的生存曲线

A. LAR 与 PFS 的关系; B. LAR 与 OS 的关系

级别、切除程度、放疗、化疗、LAR 与 PFS、OS 相关 ($P < 0.05$)。将单因素分析中有临床意义的变量纳入多因素回归分析,结果显示高病理级别、肿瘤全切、放疗、化疗和高 LAR 是胶质瘤患者 PFS 和 OS 的独立危险因素 ($P < 0.05$),详见表 2。

讨 论

由于胶质瘤具有复杂的生物学行为,临床上使用的 WHO 病理分级评估胶质瘤患者预后的方法,常因个体化差异,导致相同病理级别患者的临床结局不同。因此本研究通过单因素及多因素分析,评估术前

表 2 胶质瘤患者 OS 和 PFS 的 COX 单、多因素回归分析

项目	COX 单因素		COX 多因素	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
PFS				
性别(男性 vs 女性)	0.851(0.678 ~ 1.068)	0.164	-	-
年龄(岁)(≥60 vs <60)	1.269(0.807 ~ 1.998)	0.303	-	-
KPS(分)(>80 vs ≤80)	0.854(0.680 ~ 1.072)	0.174	-	-
肿瘤直径(cm)(≥4 vs <4)	1.382(0.873 ~ 2.188)	0.167	-	-
病理级别(高级别 vs 低级别)	2.878(1.615 ~ 5.127)	<0.001	2.615(1.423 ~ 4.806)	0.002
切除程度(全切 vs 非全切)	0.477(0.302 ~ 0.755)	0.002	0.547(0.324 ~ 0.923)	0.024
放疗(是 vs 否)	0.489(0.303 ~ 0.788)	0.003	0.573(0.337 ~ 0.975)	0.040
化疗(是 vs 否)	0.496(0.315 ~ 0.782)	0.003	0.605(0.374 ~ 0.980)	0.041
LAR(≥4.043 vs <4.043)	2.909(1.623 ~ 5.216)	<0.001	1.972(1.063 ~ 3.657)	0.031
OS				
性别(男性 vs 女性)	0.74(0.467 ~ 1.172)	0.199	-	-
年龄(岁)(≥60 vs <60)	1.383(0.875 ~ 2.187)	0.165	-	-
KPS(分)(>80 vs ≤80)	0.66(0.417 ~ 1.045)	0.076	-	-
肿瘤直径(cm)(≥4 vs <4)	1.457(0.913 ~ 2.325)	0.114	-	-
病理级别(高级别 vs 低级别)	4.428(2.246 ~ 8.729)	<0.001	4.051(1.994 ~ 8.232)	<0.001
切除程度(全切 vs 非全切)	0.499(0.314 ~ 0.793)	0.003	0.546(0.324 ~ 0.920)	0.023
放疗(是 vs 否)	0.486(0.300 ~ 0.787)	0.003	0.559(0.331 ~ 0.944)	0.030
化疗(是 vs 否)	0.425(0.267 ~ 0.676)	<0.001	0.591(0.361 ~ 0.966)	0.036
LAR(≥4.043 vs <4.043)	3.716(1.953 ~ 7.071)	<0.001	2.363(1.208 ~ 4.626)	0.012

血清 LDH 和 ALB 比值与胶质瘤患者预后的相关性,为进一步预测胶质瘤患者整体生存水平提供参考依据。LAR 结合了两个重要指标,即 LDH 和 ALB。高 LAR 预示着高 LDH 或者低 ALB 又或者两者均存在,相比于单个指标,可以从更多角度反映肿瘤和患者状态,提供更准确的预后信息。

LDH 是一种重要的糖酵解酶,其广泛存在于大脑、肾脏、肝脏、心肌和肺等多种器官中,可以反映全身炎症和监测肿瘤的发生和发展^[10,11]。在生理状态下,血清 LDH 含量较低,但在肿瘤等病理状态下,LDH 将释放入血导致血清中 LDH 水平显著增高,因此 LDH 可反映肿瘤负荷大小,对肿瘤治疗后的疗效评估和预后评价具有重要意义。其次,在肿瘤细胞无氧代谢过程中,LDH 是丙酮酸转化为乳酸所必需的关键酶。肿瘤细胞的异常增殖,需要依赖无氧糖酵解提供能量维持其生存和增殖,因此,LDH 也可反映肿瘤乏氧和增殖情况^[12]。此外,LDH 可以将丙酮酸与乳酸相互转化,通过生成的乳酸改变肿瘤微环境,从而抑制和逃避免疫系统^[13]。

ALB 是反映患者全身营养状况的有效指标,低 ALB 水平提示胶质瘤患者营养风险重,机体抵抗力

低,对手术和放化疗的耐受力下降,通常预示着肿瘤患者预后不佳^[14,15]。其次,血清 ALB 水平也可以反映全身炎症,而全身炎症反应参与胶质瘤的发生、发展,胶质瘤进展又会引起 ALB 分解加速,减少 ALB 合成,产生恶性循环,进一步降低患者预后生存水平。

因此,LAR 可以综合反映胶质瘤患者的肿瘤负荷、肿瘤乏氧、肿瘤增殖、抑制和逃避免疫、营养状况、全身炎症等情况。在相关研究报告中,LAR 被发现与肺癌、胃癌、肝细胞癌、食管癌、结肠癌、鼻咽癌和其他肿瘤患者的预后生存有关,并可作为独立的预后不良因素。然而,LAR 在胶质瘤中的预后价值尚未得到证实。

根据 ROC 曲线,本研究确定术前 LAR 的最佳临界值为 4.043,分为高 LAR 组(≥4.043)和低 LAR 组(<4.043)。生存曲线及 Log-rank 检验均显示高 LAR 组的 PFS 和 OS 均显著低于低 LAR 组。在 COX 回归多因素分析中,LAR 是影响 PFS 和 OS 的主要因素之一。高 LAR 水平的胶质瘤患者,出现疾病进展的风险是低 LAR 组的 1.972 倍,总体死亡风险是低 LAR 组的 2.363 倍。通过分析术前血清 LDH 与 ALB 比值预测胶质瘤患者的预后,可以得知术前高 LAR

的患者,预后情况不容乐观。

本研究发现血清 LAR 与胶质瘤患者的 PFS、OS 两者均相关,LAR 越高,预示着更差的 PFS、OS。同时,进一步表明胶质瘤患者手术前血清 LAR 可能是预测预后的生物学标志物之一。LAR 在临床上重复性好,适用性强,且价格低廉,易于获得,可在临床上推广使用。此外,本研究证实肿瘤病理级别、切除程度、放疗、化疗和术前 LAR 水平均可作为评估胶质瘤患者预后的独立因素,但术前 LAR 是否可联合术后基因分型等因素,更加全面、准确、系统地评估胶质瘤患者预后,仍需要进一步的研究证实。

本研究也存在一些固有的局限性:①作为单中心、回顾性、观察性研究,样本量的不足可能会导致选择偏倚,并对研究造成一定的干扰;②作为非特异性的炎症生物学标志物,机体内其他未查明的生理和病理改变可能导致血清 LDH 和 ALB 水平异常升高;③只分析术前一次的 LDH 和 ALB 水平,可能会增加潜在的偏移,LAR 的动态变化可更加准确评估胶质瘤患者的预后。因此,血清 LAR 水平对胶质瘤患者预后的预测价值有待于今后开展多中心、大样本量的前瞻性研究,进一步了解影响胶质瘤预后的危险因素,提高对胶质瘤预后判断的准确性,及时干预治疗,延长 PFS 和 OS,从而提高患者生活质量。

参考文献

- 1 Li J, Meng Q, Zhou X, *et al.* Gospel of malignant glioma: oncolytic virus therapy[J]. *Gene*, 2022, 818: 146217
- 2 刘维海, 韩鸿宾, 杨军. 脑胶质瘤微环境的研究进展[J]. *中华神经外科杂志*, 2021, 37(10): 1066 - 1069
- 3 Qi Y, Liu B, Sun Q, *et al.* Immune checkpoint targeted therapy in glioma: status and hopes[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 578877
- 4 陈娟娟, 李亚云, 张晓东. 乳酸脱氢酶与白蛋白比值在小细胞肺癌患者预后评估中的价值[J]. *南通大学学报: 医学版*, 2022, 42(1): 74 - 77
- 5 Gan W, Zhang MX, Wang JX, *et al.* Prognostic impact of lactic de-

- hydrogenase to albumin ratio in hepatocellular carcinoma patients with Child - Pugh I who underwent curative resection: a prognostic nomogram study[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 5383 - 5394
- 6 Feng JF, Wang L, Yang X, *et al.* Prognostic value of lactate dehydrogenase to albumin ratio (LAR) in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 7243 - 7251
- 7 Aday U, Büyük A, Akkoç H. The prognostic significance of serum lactate dehydrogenase - to - albumin ratio in colorectal cancer [J]. *Ann Surg Treat Res*, 2020, 99(3): 161 - 170
- 8 Aday U, Tath F, Akpulat FV, *et al.* Prognostic significance of pre-treatment serum lactate dehydrogenase - to - albumin ratio in gastric cancer[J]. *Contemp Oncol: Pozn*, 2020, 24(3): 145 - 149
- 9 Peng RR, Liang ZG, Chen KH, *et al.* Nomogram based on lactate dehydrogenase - to - albumin ratio (LAR) and platelet - to - lymphocyte ratio (PLR) for predicting survival in nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 4019 - 4033
- 10 Chen XY, Chen JY, Chen Y, *et al.* Preoperative serum lactate dehydrogenase level predicts progression and prognosis in patients with glioma[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2021, 209: 106912
- 11 Fujibuchi T, Imai H, Kidani T, *et al.* Serum lactate dehydrogenase levels predict the prognosis of patients with soft tissue sarcoma [J]. *Mol Clin Oncol*, 2022, 16(3): 65
- 12 Smith H, Board M, Pellagatti A, *et al.* The effects of severe hypoxia on glycolytic flux and enzyme activity in a model of solid tumors [J]. *J Cell Biochem*, 2016, 117(8): 1890 - 1901
- 13 Ding J, Karp JE, Emadi A. Elevated lactate dehydrogenase (LDH) can be a marker of immune suppression in cancer: interplay between hematologic and solid neoplastic clones and their microenvironments [J]. *Cancer Biomark*, 2017, 19(4): 353 - 363
- 14 Zhang F, Liu Z, Liang J, *et al.* Association between preoperative serum albumin and prognosis in patients with adrenocortical carcinoma after primary resection: a retrospective study [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 961
- 15 王宏刚, 胡浩然, 夏勇, 等. 白蛋白与纤维蛋白原的比值对结肠癌根治术患者预后的预测价值[J]. *中华普通外科杂志*, 2022, 37(4): 241 - 244

(收稿日期: 2022 - 06 - 18)

(修回日期: 2022 - 08 - 04)

(接第 200 页)

- 5 邬大光, 李文. 我国高校大规模线上教学的阶段性特征 —— 基于对学生、教师、教务人员问卷调查的实证研究 [J]. *华东师范大学学报: 教育科学版*, 2020, 38(7): 1 - 30
- 6 刘威童, 汪潇潇. 混合式教学满意度影响因素研究 [J]. *现代教育技术*, 2019, 29(1): 107 - 113
- 7 罗润林, 李亚南, 吕玉增, 等. “重磁勘探原理与方法”线上教学效果分析 [J]. *现代商贸工业*, 2022, 43(2): 172 - 174
- 8 方士心, 陆一, 陈嘉. 线上教学质量双面性: 对照组检验与学生偏好评价的不同结果 [J]. *复旦教育论坛*, 2020, 18(6): 55 - 62
- 9 邬厚民. 高职在线教学有效性分析与对策研究 —— 以广州科技贸

- 易职业学院为例 [J]. *中国多媒体与网络教学学报: 中旬刊*, 2020, 6: 1 - 3
- 10 李敏娇. SPOC 支持下高职院校成人教育混合学习活动设计 —— 以成教“大学计算机基础”教学为例 [J]. *沙洲职业工学院学报*, 2019, 22(3): 20 - 24, 30
- 11 宋志英, 范立刚. 地方高校大学生线上线下学习投入情况的对比分析 [J]. *安庆师范大学学报: 社会科学版*, 2020, 39(6): 109 - 113
- 12 李文霞, 朱珊珊, 尚元东. 线上教学模式下大学生自主学习能力的实证研究 [J]. *牡丹江大学学报*, 2020, 29(11): 91 - 98

(收稿日期: 2022 - 06 - 28)

(修回日期: 2022 - 07 - 22)