

其他肿瘤

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.001697

绝经前 ROMA 截断值在卵巢子宫内膜异位症与上皮性卵巢癌中的鉴别价值

叶小琳, 令狐华

(重庆医科大学附属第一医院妇产科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨血清 CA125、HE4 水平和绝经前 ROMA 值鉴别卵巢子宫内膜异位症及上皮性卵巢癌的临床应用价值。**方法:**收集 2013 年 8 月至 2014 年 9 月因发现附件区包块, 收住入我院行手术治疗的患者共 293 例, 其中上皮性良性卵巢肿瘤(EOB)患者 61 例(绝经前 35 例), 卵巢子宫内膜异位症(OEM)患者 151 例(绝经前 149 例), 上皮性卵巢癌(EOC)患者 81 例(绝经前 41 例)。术前 2~5 d 抽取静脉血, 化学发光法测定血清中 CA125 与 HE4 水平, 用卵巢癌风险评估软件计算 ROMA 指数。**结果:**(1)OEM 组年龄(中位年龄 32 岁)明显小于 EOC 组(中位年龄 51 岁)($P=0.000$), 与 EOB 组差异不明显($P=0.500$)。(2)绝经前 EOC 组的 CA125 高于 EOB 组与 OEM 组($P=0.000$)。HE4 和 ROMA 指数也高于 OEM 及 EOB 组, 差异均有统计学意义($P=0.000$), 二者在 EOB 组与 OEM 组间无明显差异(HE4: $P=0.762$, ROMA: $P=0.389$)。(3)早期 EOC 组与 OEM 组比较, 绝经前 CA125 值无明显差异($P=0.861$), 其诊断 EOC 的敏感性为 85.71%, 特异性为 20.13%; HE4 和 ROMA(标准截断值为 7.4%)诊断敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 71.43%、97.32%、71.43%、97.32%和 92.86%、83.89%、35.14%、99.21%。绘制 CA125、HE4 及 ROMA 诊断 EOC 的 ROC 曲线, 曲线下面积分别为: 0.798、0.921、0.919。根据约登指数选取最佳 ROMA 截断值 11.65%时, 诊断早期 EOC 的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 92.86%、93.96%、59.1%、99.29%, 诊断效能高于现有截断值 7.4%。**结论:**提高绝经前 ROMA 截断值至 11.65%可能更有助于鉴别早期上皮性卵巢癌和子宫内膜异位症。

【关键词】绝经前; ROMA; 卵巢子宫内膜异位症; 早期上皮性卵巢癌

【中图分类号】R711.75

【文献标识码】A

Premenopausal ROMA cut-off value in distinguishing ovarian endometriosis from epithelial ovarian cancer

Ye Xiaolin, Linghu Hua

(Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To explore the value of premenopausal risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) based upon preoperative CA125 and HE4 in distinguishing ovarian endometriosis (OEM) from epithelial ovarian cancer (EOC). **Methods:** Between August 2013 and September 2015, 293 premenopausal patients with pelvic mass admitted and undergone surgery in our hospital were collected. Two to five days before the surgery, the level of preoperative serum CA125 and HE4 was measured by electrochemiluminescence immunoassay. The ROMA index of premenopausal pelvic mass was calculated using ROMA software. **Results:** (1) Premenopausal OEM patients were significantly younger with the medium age of 32 than those in EOC group with the medium age of 45 ($P=0.000$), similar to EOB group (40 years old) ($P=0.252$). (2) The levels of premenopausal CA125, HE4, ROMA index was higher in EOC group than those in EOB and OEM groups ($P=0.000$), whereas no significant difference was found in the level of HE4 and ROMA index between EOB and OEM groups (HE4: $P=0.482$, ROMA: $P=0.992$). (3) Early EOC usually hold similar CA125 level to OEM group ($P=0.808$), with diagnostic sensitivity of 77.42% and specificity of 20.13%, respectively. And the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value for diagnosing EOC were 51.61%, 97.32%, 80.00%, 90.63% for HE4 and 67.74%, 84.56%, 47.73%, 92.63% for premenopausal ROMA (cutoff value was 7.4%) index, respectively. In contrast, when the optimal cut-off value of premenopausal ROMA index was 11.65 based on the Youden index through ROC curve, the specificity and positive predictive value could be optimized to 93.96% and 70.00% for early stage EOC. **Conclusion:** Although it needs further testifying, the cutoff value of premenopausal ROMA of 11.65% might be helpful to differentiate ovarian endometriosis from epithelial ovarian cancer.

【Key words】 premenopausal; risk of ovarian malignancy algorithm; ovarian endometriosis; early epithelial ovarian cancer

作者介绍: 叶小琳, Email: yl931@126.com,

研究方向: 妇科肿瘤、卵巢癌。

通信作者: 令狐华, Email: linghu_hua@163.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180515.1323.002.html>

(2018-05-16)

血清 CA125 对早期卵巢癌的诊断率小于 50%^[1-4],且 CA125 常在子宫内膜异位等良性疾病中升高^[5],术前升高的血清 CA125 水平有时难以区分卵巢良恶性肿瘤^[6],HE4 于 1991 年首次被识别,后续相继研究证明高表达于 EOC 中^[7-10],对卵巢良恶性盆腔包块的价值高于 CA125^[11-12]。ROMA 是基于血清 CA125、HE4 水平及绝经状态所计算的卵巢恶性风险评估模型,能明显的区分卵巢良恶性肿瘤,与 CA125、HE4 相比具有更好的特异性与敏感性^[13-14]。

本研究通过检测 293 例盆腔包块患者血清 CA125、HE4 水平联合 ROMA 指数探讨这 3 种指标在 EOB、OEM 与 EOC 3 者之间的诊断与预测价值,主要探讨绝经前 ROMA 值在鉴别 OEM 与 EOC 的价值,以期能指导临床应用。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择 2013 年 8 月至 2014 年 9 月在我科经腹腔镜或开腹手术并经病理诊断确诊 EOB 患者 61(绝经前 35)例。OEM 患者 151(绝经前 149)例,EOC 患者 81(绝经前 41)例,共计 293 例。绝经前 EOB 组的中位年龄为 30 岁,OEM 组 32 岁,EOC 组 46 岁。

1.2 研究方法

患者均在术前月经干净后空腹抽取静脉血 2~5 ml,化学发光法检测血清 CA125 及 HE4 水平,并用卵巢癌风险评估软件计算 ROMA 指数。血清 CA125 正常参考值<35 U/ml;HE4 正常参考值:绝经前≤70 pmol/L,绝经后≤140 pmol/L;ROMA 值正常参考值:绝经前<7.4%,绝经后<25.3%

1.3 统计学方法

SPSS 17.0 软件进行统计学分析和作图,两两比较用 Mann-Whitney U 秩和检验,计量资料采用中位数比较,计数资料采用 χ^2 检验,ROC 曲线(receiver operator characteristic curve)计算各指标曲线下面积(area under the curve,AUC)。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 疾病的分布特征

如表 1:所有病人均手术切除并经病理诊断后分组。

上皮性卵巢恶性肿瘤(EOB)患者 61 例,年龄 14~80 岁,中位年龄 46 岁,绝经前 35 例(57.38%),绝经后 26 例(42.62%),浆液性囊腺瘤 28 例(45.90%),粘液性囊腺瘤 33 例(54.10%)。

卵巢子宫内膜异位症(OEM)患者 151 例,年龄 18~54 岁,中位年龄 32 岁,绝经前 149 例(98.70%),绝经后 2 例(1.30%),上皮性卵巢癌(EOC)患者 81 例,年龄 24~81 岁,中位年龄 51 岁,绝经前 41 例(50.62%),绝经后 40 例(49.38%),浆液性囊腺瘤 56(69.14%),粘液性囊腺瘤 9 例(11.11%),子宫内膜样癌 7 例(8.64%),透明细胞癌 9 例(11.11%)。早期 EOC(I~II A 期)36 例(44.44%),绝经前 14 例(38.89%),绝经后 22 例(61.11%),晚期 EOC(II B~IV 期)45 例(55.56%),绝经前 27 例(60.00%),绝经后 18 例(40.00%)。

表 1 上皮性卵巢恶性肿瘤、卵巢子宫内膜异位症及上皮性卵巢癌的分布特点

Tab.1 Distribution characteristics of EOB,OEM and EOC

分布特征	EOB组 (n=61)	OEM组 (n=151)	EOC组 (n=81)
年龄			
中位年龄	46	32	51
年龄范围	14~80	18~54	24~81
绝经状态			
绝经前	35(57.38%)	149(98.7%)	41(50.62%)
绝经后	26(42.62%)	2(1.30%)	40(49.38%)
疾病类型			
浆液性	28(45.90%)		56(69.14%)
粘液性	33(54.10%)		9(11.11%)
子宫内膜样			7(8.64%)
透明细胞			9(11.11%)
早期(I~II A 期)			36(44.44%)
绝经前			14(38.89%)
绝经后			22(61.11%)
晚期(II B~IV 期)			45(55.56%)
绝经前			27(60.00%)
绝经后			18(40.00%)

2.2 绝经前 CA125、HE4 水平及 ROMA 指数在 EOC、EOB、OEM 3 组中的比较

对 225 例绝经前卵巢肿瘤患者进行分析。如表 2 所示,EOC 组年龄、CA125、HE4、ROMA(中位值分别为 46,704,250,83.2)明显高于 EOB 组(中位值分别为 30,19,36,3.63)及 OEM 组(中位值 32,62.7,35,3.55),差异有统计学意义($P=0.000$)。但 HE4 和 ROMA 指数在 EOB 组与 OEM 组间无明显差异(HE4: $P=0.762$,ROMA: $P=0.389$)。

2.3 绝经前 CA125、HE4 水平及 ROMA 指数在 OEM 组及 EOC 组间的比较

如表 3 示,OEM 组年龄,CA125、HE4 及绝经前 ROMA(中位值 30,19,36,3.63)均小于早期 EOC(44.5,391.45,154,56.49)及晚期 EOC(47,1000,418,93.9),差异均有统计学意义($P=0.000$)。

2.4 绝经前 CA125, HE4 水平及 ROMA 指数在鉴别 OEM 与 EOC 的价值

表 4 对绝经前 OEM 组与早期 EOC 组进行分析, CA125 对 OEM 组和早期 EOC 组诊断无明显统计学差异 ($P=0.861$), 其诊断的敏感性为 85.71%, 特异性为 20.13%。HE4 和 ROMA (标准截断值为 7.4%) 在 OEM 组和 EOC 组的诊断中差异有统计学意义 (HE4: $P=0.000$, ROMA: $P=0.000$), 其诊断敏感

性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 71.43%、97.32%、71.43%、97.32%、92.86%、83.89%、35.14%、99.21%。根据约登指数选取 ROMA 最优截断值 11.65 时, 诊断早期 EOC 的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 92.86%、93.96%、59.1%、99.29%, 可以进一步提高 ROMA 值对早期 EOC 的诊断效能。图 1 绘制 CA125, HE4, ROMA 的 ROC 曲线, 其 ROC-AUC 分别为 0.798、0.921、0.919。

表 2 绝经前各组血清中 CA125、HE4 与 ROMA 指数的比较 ($M \pm s, n=225$)

Tab.2 Compare of premenopausal CA125, HE4 and ROMA values between EOB, OEM and EOC ($M \pm s, n=225$)

分组		EOB组	OEM组	EOC组
例数 (%)		35 (15.6)	149 (66.2)	41 (18.2)
年龄	中位值 $\pm$ SD	30.00 $\pm$ 11.06	32.00 $\pm$ 8.13	46.00 $\pm$ 5.61
	χ^2 值		51.269	
	P 值		0.000	
CA125 (U/ml)	≥ 35 (%)	3 (8.6)	119 (79.9)	39 (95.1)
	中位值 $\pm$ SD	19 $\pm$ 10	62.70 $\pm$ 98.91	704.00 $\pm$ 2 255.28
	范围	8.00~44.81	11.90~634.31	15.61~10 000.00
	χ^2 值		109.513	
	P 值		0.000	
HE4 (pmol/L)	阳性率	0	4 (2.68)	35 (85.36)
	中位值 $\pm$ SD	36.00 $\pm$ 7.67	35.00 $\pm$ 14.42	250.00 $\pm$ 561.06
	范围	16~53	13~129	21~2 740
	χ^2 值		84.735	
	P 值		0.000	
ROMA	阳性率	1 (3)	24 (16)	39 (95.12)
	中位值 $\pm$ SD	3.63 $\pm$ 1.63	3.55 $\pm$ 5.3	83.21 $\pm$ 33.61
	范围	0.50~7.99	0.40~44.81	1.02~99.72
	χ^2 值		85.095	
	P 值		0.000	

表 3 绝经前年龄, CA125, HE4 和 ROMA 值在 OEM 与早期或晚期 EOC 的比较 ($\bar{x} \pm s, n=190$)

Tab.3 Compared of premenopausal age, CA125, HE4 and ROMA between OEM and early or advanced EOC ($\bar{x} \pm s, n=190$)

组别	年龄	CA125	HE4	ROMA
OEM组	30.00 $\pm$ 11.06	19.00 $\pm$ 10.00	36.00 $\pm$ 7.67	3.63 $\pm$ 1.63
早期 EOC 组	44.50 $\pm$ 7.46	391.45 $\pm$ 2 131.74	154.00 $\pm$ 696.46	56.49 $\pm$ 35.72
晚期 EOC 组	47.00 $\pm$ 3.46	1 000.00 $\pm$ 2 331.08	418.00 $\pm$ 477.81	93.90 $\pm$ 30.23
χ^2 值	55.266	58.647	81.500	81.336
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

表 4 绝经前 CA125, HE4 及 ROMA 在 OE 组和早期 EOC 组中的诊断价值

Tab.4 Diagnostic value of premenopausal CA125, HE4 and ROMA between OEM and early EOC

	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值	χ^2 值	P 值	ROC-AUC	P 值
CA125	85.71%	20.13%	9.16%	93.75%	0.031	0.861	0.798	0.000
HE4	71.43%	97.32%	71.43%	97.32%	68.523	0.000	0.921	0.000
ROMA (7.40%)	92.86%	83.89%	35.14%	99.21%	38.699	0.000	0.919	0.000
ROMA (11.65%)	92.86%	93.96%	59.10%	99.29%	75.348	0.000		

表 5 绝经前 CA125,HE4 及 ROMA 在 OE 和晚期 EOC 的诊断价值

Tab.5 Diagnostic value of premenopausal CA125,HE4 and ROMA between OEM and advanced EOC

	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值	χ^2 值	P 值	ROC-AUC	P 值
CA125	100.00%	20.13%	18.49%	100.00%	6.553	0.005	0.930	0.000
HE4	92.59%	97.32%	86.21%	98.64%	127.806	0.000	0.978	0.000
ROMA (7.40%)	96.30%	83.89%	52.00%	99.21%	68.380	0.000	0.978	0.000
ROMA (11.65%)	92.59%	93.96%	73.59%	98.59%	104.380	0.000		

表 5 对绝经前 OEM 组与晚期 EOC 组分析,可知,CA125 诊断的敏感性为 100%,特异性为 20.13%,差异有统计学意义 ($P=0.005$),HE4 和 ROMA(7.40%为截断点)诊断敏感性,特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 92.59%、97.32%、86.21%、98.46%、96.30%、83.89%、52.00%、99.21%。ROMA 截断值取 11.65 时,诊断晚期 EOC 的敏感性,特异性,阳性预测值,阴性预测值分别为 92.59%、93.96%、73.59%、98.59%。图 2 绘制 CA125,HE4,ROMA 的 ROC 曲线,其 ROC-AUC 分别为 0.930、0.978、0.978。

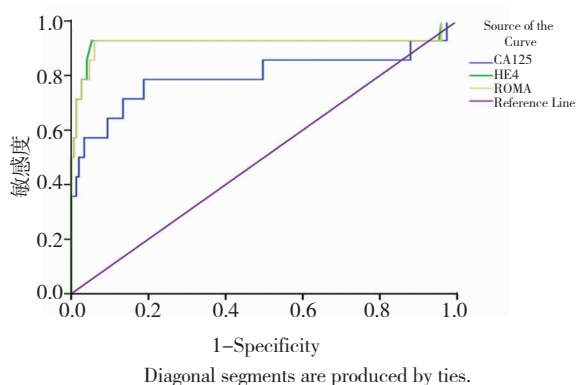


图 1 绝经前 CA125,HE4 及 ROMA 在鉴别 OEM 和早期 EOC 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of premenopausal CA125,HE4 in identifying OEM and early EOC

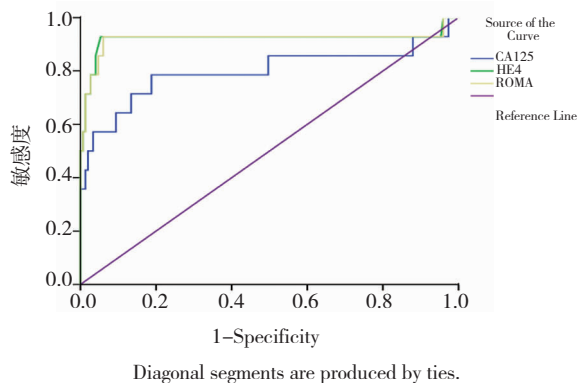


图 2 绝经前 CA125,HE4 及 ROMA 鉴别 OEM 和晚期 EOC 的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curve of premenopausal CA125, HE4 in identifying OEM and advanced EOC

3 讨论

上皮性卵巢癌占卵巢恶性肿瘤的 70%^[15], 预后差的主要原因是不能早期诊断,对其重视怎么强调似乎都不过分。但将所有可疑的附件区包块都行手术探查既不符合卫生经济学原则,也有违医学伦理,准确鉴别就非常重要了。除了详细专业的病史询问体格检查,必要的影像学检查特征,特异的肿瘤标记物可以说是功不可没,尤其是在欠发达国家和地区。CA125 和 HE4 联合应用诊断卵巢癌的敏感性和特异性明显优于单一的 CA125 水平检测^[16],联合 CA125 和 HE4 拟合出的 ROMA 值最近被推荐为上皮性卵巢癌较特征性的标记物,可临床工作中在对所有附件区包块行 CA125、HE4 检测时,不少子宫内膜异位症患者被升高的 CA125 和略有升高的绝经前 ROMA 值所恐吓,也有很多本可能保守治疗成功的子宫内膜异位症患者接受了手术治疗。而卵巢子宫内膜异位囊肿手术治疗因可能损伤育龄期女性健康的正常卵巢组织而受到质疑^[17-18],因此选择可靠性更高的肿瘤标志物可能降低一些非必须的手术。

有研究发现卵巢癌患者血清 CA125、HE4、ROMA 值明显高于正常,而 HE4 在内异症患者中并未升高^[19]。本研究对绝经前 EOB、OEM 与 EOC 3 组间的 CA125、HE4 及 ROMA 比较发现,EOC 组血清 CA125、HE4 及 ROMA 明显高于 EOB 组和 OEM 组,HE4 在 OEM 组阳性率极低。说明血清 CA125 可能作为鉴别上皮性卵巢良性疾病与卵巢内异症的指标,HE4 鉴别两者的意义不大。且在本研究中 OEM 组患者 HE4 阳性率 2.7%,在 EOC 患者中高达 65.4%。

最近的 1 项前瞻性多中心研究显示无论绝经前后,EOB 组与 EOC 组比较,CA125、HE4、ROMA 三者中 CA125 以 35U/ml 为界诊断的敏感性最高,HE4 诊断的特异性最高,ROMA 诊断的敏感性特异

性居中^[20]。本研究分析提示,OEM 患者 98.7%为绝经前患者,中位年龄 32 岁,对绝经前 OEM 与早期或晚期 EOC 的比较分析,CA125 诊断敏感性较高特异性较差,HE4 和 ROMA 诊断的敏感性特异性均较高,由于临床工作中发现大多数 OEM 患者绝经前 ROMA 指数较绝经前临界值高,本研究组利用 ROC 曲线约登指数得到的最优 ROMA 截断值 11.65,分析显示其诊断的特异性和阳性预测值明显提高,提示:当绝经前 ROMA 大于 7.40%小于 11.65 时,应仔细通过病史体格检查甄别有无子宫内异症,因为毕竟并非每一例内异症患者都需要积极手术,当绝经前 ROMA 大于 11.65 时,则提示恶性改变的风险极大,需要积极处理。本研究为回顾性研究,样本量小,因此仍需进一步扩大样本量进行前瞻性研究。

参 考 文 献

- [1] Bast RC Jr, Klug TL, St John E, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 1983, 309(15): 883-887.
- [2] Jacobs I, Bast RC Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature [J]. *Hum Reprod*, 1989, 4(1): 1-12.
- [3] Bast RC Jr. Status of tumor markers in ovarian cancer screening [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(10 Suppl): 200s-205s.
- [4] Michalak M, Gasiorowska E, Markwitz EN. Diagnostic value of CA125, HE4, ROMA and logistic regression model in pelvic mass diagnostics—our experience [J]. *Ginekol Pol*, 2015, 86(4): 256-261.
- [5] Bordin L, Fiore C, Donà G, et al. Evaluation of erythrocyte band 3 phosphotyrosine level, glutathione content, CA-125, and human epididymal secretory protein E4 as combined parameters in endometriosis [J]. *Fertil Steril*, 2010, 94(5): 1616-1621.
- [6] Vasilev SA, Schlaerth JB, Campeau J, et al. Serum CA 125 levels in preoperative evaluation of pelvic masses [J]. *Obstet Gynecol*, 1988, 71(5): 751-756.
- [7] Kirchhoff C, Habben I, Ivell R, et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors [J]. *Biol Reprod*, 1991, 45(2): 350-357.
- [8] Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(6): 2162-2169.
- [9] Zhu L, Zhuang H, Wang H, et al. Overexpression of HE4 (human epididymis protein 4) enhances proliferation, invasion and metastasis of ovarian cancer [J]. *Oncotarget*, 2015.
- [10] Chen Y, Chen Q, Liu Q, et al. Human epididymis protein 4 expression positively correlated with miR-21 and served as a prognostic indicator in ovarian cancer [J]. *Tumour Biol*, 2016.
- [11] Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 108(2): 402-408.
- [12] Moore RG, Miller MC, Steinhoff MM, et al. Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA125 in women with benign gynecologic disorders [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 206(4): 351 e1-8.
- [13] Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass [J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 112(1): 40-46.
- [14] Lenhard M, Stieber P, Hertlein L, et al. The diagnostic accuracy of two human epididymis protein 4 (HE4) testing systems in combination with CA125 in the differential diagnosis of ovarian masses [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(12): 2081-2088.
- [15] Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24 Suppl 6: vi24-32.
- [16] Liu YN, Ye X, Cheng HY, et al. [Measurement of serum human epididymis secretory protein 4 combined with CA125 assay in differential diagnosis of endometriosis cyst and ovarian benign and malignant tumors] [J]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2010, 45(5): 363-366.
- [17] Tsoumpou I, Kyrgiou M, Gelbaya TA, et al. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Fertil Steril*, 2009, 92(1): 75-87.
- [18] Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(9): 3146-3154.
- [19] M, Garcia Lozano T, Illueca Ballester C, García García E. HE4, Ca125 and ROMA algorithm for differential diagnosis between benign gynaecological diseases and ovarian cancer [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(7): 7249-7258.
- [20] Zhang P, Wang C, Cheng L, et al. Comparison of HE4, CA125, and ROMA Diagnostic Accuracy: A Prospective and Multicenter Study for Chinese Women With Epithelial Ovarian Cancer [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(52): e2402.

(责任编辑: 方 济)