

年龄对IV期直肠癌患者预后及远处转移的影响分析



邱叶^{1#}, 钟福平^{2#}, 王森¹, 黄天河¹, 梁文静¹, 魏永长¹

1. 武汉大学中南医院放化疗科 (武汉 430071)
2. 萍乡市人民医院肝胆外科 (江西萍乡 337055)

【摘要】目的 探讨IV期直肠癌患者年龄与转移及预后的关系。**方法** 将SEER数据库中纳入的4 269例IV期直肠癌患者按照年龄分为年轻组(<50岁),中老年组(≥50岁)。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线。通过Cox回归分析影响患者预后的因素。采用Logistic回归分析年龄对IV期直肠癌患者转移部位的影响。**结果** 与年轻组相比,中老年组更易出现肝转移[OR=1.30, 95%CI(1.05,1.61), P=0.016],但发生肺转移的风险更低[OR=0.81, 95%CI(0.68,0.95), P=0.011]。而其他转移部位(骨、脑、多部位),两组间的差异无统计学意义。生存分析提示,年轻组生存率优于中老年组(P<0.001),中位生存时间分别为28个月、18个月。且当患者发生仅肝转移、仅肺转移及多部位转移时,年轻组预后仍较中老年组好(P<0.05)。多因素分析表明年龄是影响IV期直肠癌患者的独立预后因素,种族、T分期、N分期、化疗、放疗以及手术也是IV期直肠癌患者的独立预后因素。**结论** 年龄是影响IV期直肠癌患者转移部位及预后的重要因素。

【关键词】 IV期直肠癌; 预后; 转移; 年龄; SEER数据库; 生存分析

The effect of age on prognosis and distant metastasis in patients with stage IV rectal cancer

Ye QIU^{1#}, Fu-Ping ZHONG^{2#}, Miao WANG¹, Tian-He HUANG¹, Wen-Jing LIANG¹, Yong-Chang WEI¹

1. Department of Radiotherapy and Chemotherapy, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

2. Department of Hepatobiliary Surgery, Pingxiang People's Hospital, Pingxiang 337055, Jiangxi Province, China

#Co-first author: Ye QIU and Fu-Ping ZHONG

Corresponding author: Yong-Chang WEI, Email: weiyongchang@whu.edu.cn

【Abstract】Objective To investigate the effect of age on distant metastasis and prognosis in patients with stage IV rectal cancer. **Methods** The 4 269 patients with stage IV rectal cancer from SEER database were divided into younger group (<50 years old) and elderly group (≥50 years old). Kaplan-Meier method was used to generate survival curves. Cox regression was applied to predict prognostic factors for OS. Furthermore, logistic regression was

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202301046

共同第一作者

基金项目: 武汉大学中南医院肿瘤学科技创新培育基金(2020-B-06)

通信作者: 魏永长, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: weiyongchang@whu.edu.cn

performed to analyze the effect of age on metastasis site in patients with stage IV rectal cancer. **Results** Compared with the younger group, the elderly group was more likely to appear liver metastasis ($P=0.016$), but had fewer lung metastasis($P=0.011$). And there was no significant difference in other metastatic sites (bone, brain, and multiple sites) among two age groups. Survival analysis showed that younger patients had better survival rate than the elderly group ($P<0.001$) with the median survival time being 28 months and 18 months, respectively. Among patients with liver metastasis only, lung metastasis only and multiple sites metastases, younger group showed better survival than elderly group (all $P<0.05$). Multivariate analysis revealed that age was an important independent prognostic factor for patients with IV rectal cancer, and race, T-stage, N-stage, chemotherapy, radiation and surgery are also independent prognostic factors. **Conclusion** Age was an important factor affecting the metastasis site and prognosis of patients with IV rectal cancer.

【Keywords】 Stage IV rectal cancer; Prognosis; Metastasis; Age; SEER database; Survival analysis

《肿瘤统计, 2022》显示, 结直肠癌发病率以及死亡率在恶性肿瘤中位列第三^[1]。尽管近年来, 结直肠癌发病率总体下降, 但直肠癌的发病率呈上升趋势, 尤其是在年轻群体中。研究表明, 在 50 岁以下的人群中, 直肠癌的发病率在增加, 并且这类人群在确诊时大部分处于局部晚期或者存在远处转移^[2-6]。另有研究报道, 肿瘤患者发生远处转移与其年龄有关, 例如肺癌、胆管癌、骨肉瘤等^[7-9]。远处转移是造成大多数癌症患者死亡的原因之一, IV 期患者的 5 年生存率为 5%^[7,10]。许多研究证实年龄与肿瘤患者的预后相关^[7,9]。一项研究表明年轻的非小细胞肺癌晚期患者更易出现转移, 且具有特殊的转移模式, 预后较老年患者差^[11]。虽有许多研究表明年龄是影响直肠癌患者预后的重要因素, 但年龄对直肠癌预后的影响仍存在争议。有研究认为年轻患者更易出现远处转移预后更差, 但也有研究表明老年患者治疗耐受性差, 基础疾病较多, 预后更差。年龄对直肠癌患者尤其是 IV 直肠癌患者预后的影响尚存在争议^[5,12-13]。本研究基于 2010 年至 2015 年 SEER 数据库中 IV 期直肠癌患者的临床资料, 分析年龄、转移部位以及预后三者的联系, 以期对直肠癌的个体化治疗提供证据支持。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究选取 2010—2015 年 SEER 数据库中 IV 期直肠癌患者的临床数据。纳入标准: ①诊断年

龄 ≥ 18 岁; ②诊断年份为 2010 年至 2015 年; ③初诊时明确发生至少 1 个器官转移(骨、肺、肝、脑); ④按 AJCC 癌症分期指南第 7 版, 具有明确的 TNM 分期 (T1-T4, N0-N2, M1); ⑤直肠腺癌。排除标准: ①未知转移部位; ②原位癌; ③合并其他部位肿瘤。

将研究对象根据年龄分为年轻组 (< 50 岁), 中老年组 (≥ 50 岁)。临床病例资料的收集包括年龄、性别、种族、T 分期、N 分期、转移部位(肝、肺、骨、脑)、手术、化疗、放疗。多部位转移定义为发生 2 个及以上器官转移, 研究终点为患者随访结束或者随访期内出现死亡, 晚期患者的预后结局事件为总体生存期。

1.2 统计学分析

计数资料采用频数和百分比 ($n, \%$) 描述, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法进行患者的生存时间分析, 并通过 log-rank 检验两组患者(年轻组 vs. 中年老组)的生存差异。采用 Cox 回归模型分析影响 IV 期直肠癌患者生存预后的因素。将种族、年龄、性别、化疗、放疗、手术、T 分期及 N 分期纳入单因素 Cox 回归模型进行分析, 并将单因素中有统计学差异的变量纳入多因素 Cox 回归分析。通过 Logistic 回归分析影响转移部位的独立危险因素。统计分析时, 排除缺少统计分析相关数据的病例。本研究采用 IBM SPSS 26.0 及 R Studio 4.1.2、Graph Pad Prism9.4.0 统计软件进行统计分析, 以 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

研究共纳入 4 269 例 IV 期直肠癌患者, 其中年轻组 798 例 (18.7%), 中老年组 3 471 例 (81.3%)。两个年龄组在种族 ($P=0.787$)、性别 ($P=0.053$)、T 分期 ($P=0.059$) 中的差异无统计学意义。年轻组较中老年组具有更高 N 分期 ($P < 0.001$)。年轻组较中老年组更少接受放疗 (48.0% vs. 59.4%, $P < 0.001$)、化疗 (8.60% vs. 25.3%, $P < 0.001$) 及手术 (50.6% vs. 61.6%, $P < 0.001$) 治疗, 见表 1。

2.2 IV期直肠癌患者预后相关因素分析

研究将种族、性别、年龄、T 分期、N 分期、化疗、放疗及手术纳入单因素 Cox 回归分析中,

发现年龄、种族、T 分期、N 分期、化疗、放疗及手术是影响 IV 期直肠癌患者预后的因素。将单因素分析中有统计学意义的变量纳入多因素分析, 结果显示, 年龄是影响 IV 期直肠癌患者预后的独立危险因素, 种族、T 分期、N 分期、化疗、放疗及手术也均是影响 IV 期直肠癌患者预后的独立危险因素, 见表 2。

Kaplan-Meier 生存分析发现, 患者 1、3、5 年总体生存率分别为 64.0%、27.7%、14.4%。年轻组生存率高于中老年组 ($P < 0.001$), 年轻组的中位生存时间显著大于中老年组 (28 个月 vs. 18 个月, $P < 0.001$), 见图 1-A。此外, 种族、T 分期、N 分期、化疗、放疗、手术也是影响患者预后的重要因素 ($P < 0.001$), 其生存曲线见图 1-B~图 1-F。

表 1 IV期直肠癌患者不同年龄组间的一般特征比较

Table 1. Characteristics of patients with stage IV rectal cancer by age groups

变量	总人数 (n=4 269)	年轻组 (<50岁, n=798)	中老年组 (≥50岁, n=3 471)	P值
种族				0.787
白种人	3 381 (79.2%)	635 (79.6%)	2 746 (79.1%)	
黑种人	472 (11.1%)	83 (10.4%)	389 (11.2%)	
其他	416 (9.7%)	80 (10.0%)	336 (9.7%)	
性别				0.053
男性	2 666 (62.5%)	474 (59.4%)	2 192 (63.2%)	
女性	1 603 (37.5%)	324 (40.6%)	1 279 (36.8%)	
T分期				0.059
T1	849 (19.9%)	131 (16.4%)	718 (20.7%)	
T2	254 (5.9%)	49 (6.1%)	205 (5.9%)	
T3	2 277 (53.3%)	446 (55.9%)	1 831 (52.8%)	
T4	889 (20.8%)	172 (21.6%)	717 (20.7%)	
N分期				<0.001
N0	1 597 (37.4%)	221 (27.7%)	1 376 (39.6%)	
N1	1 965 (46.0%)	408 (51.1%)	1 557 (44.9%)	
N2	707 (16.6%)	169 (21.2%)	538 (15.5%)	
放疗				<0.001
是	2 446 (57.3%)	383 (48.0%)	2 063 (59.4%)	
否	1 823 (42.7%)	415 (52.0%)	1 408 (40.6%)	
化疗				<0.001
是	948 (22.2%)	69 (8.60%)	879 (25.3%)	
否	3 321 (77.8%)	729 (91.4%)	2 592 (74.7%)	
手术				<0.001
是	2 543 (59.6%)	404 (50.6%)	2 139 (61.6%)	
否	1 726 (40.4%)	394 (49.4%)	1 332 (38.4%)	

表2 IV期直肠癌患者预后相关因素的Cox回归分析

Table 2. Cox regression analysis of prognostic factors in patients with stage IV rectal cancer

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR (95%CI)	P值	HR (95%CI)	P值
年龄 (岁)				
<50	1.00 (1.00, 1.00)	-	1.00 (1.00, 1.00)	-
≥50	1.54 (1.40, 1.69)	<0.001	1.27 (1.16, 1.41)	<0.001
种族				
白种人	1.00 (1.00, 1.00)	-	1.00 (1.00, 1.00)	-
黑种人	1.23 (1.10, 1.37)	<0.001	1.04 (0.93, 1.16)	0.514
其他	0.95 (0.84, 1.07)	0.380	0.87 (0.77, 0.99)	0.029
性别				
男性	1.00 (1.00, 1.00)	-	-	-
女性	1.00 (0.93, 1.07)	0.921	-	-
T分期				
T1	1.00 (1.00, 1.00)	-	1.00 (1.00, 1.00)	-
T2	0.58 (0.49, 0.69)	<0.001	0.69 (0.58, 0.82)	<0.001
T3	0.61 (0.56, 0.67)	<0.001	0.86 (0.78, 0.95)	<0.001
T4	1.01 (0.91, 1.12)	0.863	1.23 (1.11, 1.38)	<0.001
N分期				
N0	1.00 (1.00, 1.00)	-	1.00 (1.00, 1.00)	-
N1	0.86 (0.80, 0.93)	<0.001	1.09 (1.01, 1.18)	0.036
N2	0.83 (0.75, 0.92)	0.001	1.36 (1.22, 1.53)	<0.001
放疗				
否	1.00 (1.00, 1.00)	-	1.00 (1.00, 1.00)	-
是	0.68 (0.63, 0.73)	<0.001	0.87 (0.81, 0.94)	<0.001
化疗				
否	1.00 (1.00, 1.00)	-	1.00 (1.00, 1.00)	-
是	0.33 (0.31, 0.36)	<0.001	0.35 (0.32, 0.38)	<0.001
手术				
否	1.00 (1.00, 1.00)	-	1.00 (1.00, 1.00)	-
是	0.43 (0.40, 0.46)	<0.001	0.45 (0.41, 0.49)	<0.001

2.3 转移部位影响因素的Logistic回归分析

对发生仅肝转移、仅肺转移、仅脑转移、仅骨转移或者多部位转移患者的一般临床特征 (年龄、性别、种族、T分期、N分期) Logistic回归分析结果显示, 中老年组更容易出现肝转移 [OR=1.30, 95%CI (1.05, 1.61), $P=0.016$], 但发生肺转移的风险更低 [OR=0.81, 95%CI (0.68, 0.95) $P=0.011$], 见图 2-A、图 2-B; 对于仅发生骨转移、脑转移或多发转移的患者, 两组间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 2-C~图 2-E。

2.4 不同年龄组下不同转移部位生存分析

不同年龄组不同转移部位的直肠癌患者 Kaplan-Meier 生存分析结果显示, 不论是发生仅肝转移 ($P < 0.001$) 或仅肺 ($P=0.007$) 转移, 年轻组患者的预后均优于老年组, 见图 3-A、图 3-B。尽管在发生多部位转移患者中, 两个年龄组无明显差异, 但年轻组的生存仍优于中老年组 ($P=0.001$), 见图 3-E。对于仅骨或仅脑转移患者, 两个年龄组间生存差异无统计学意义, 见图 3-C、图 3-D。

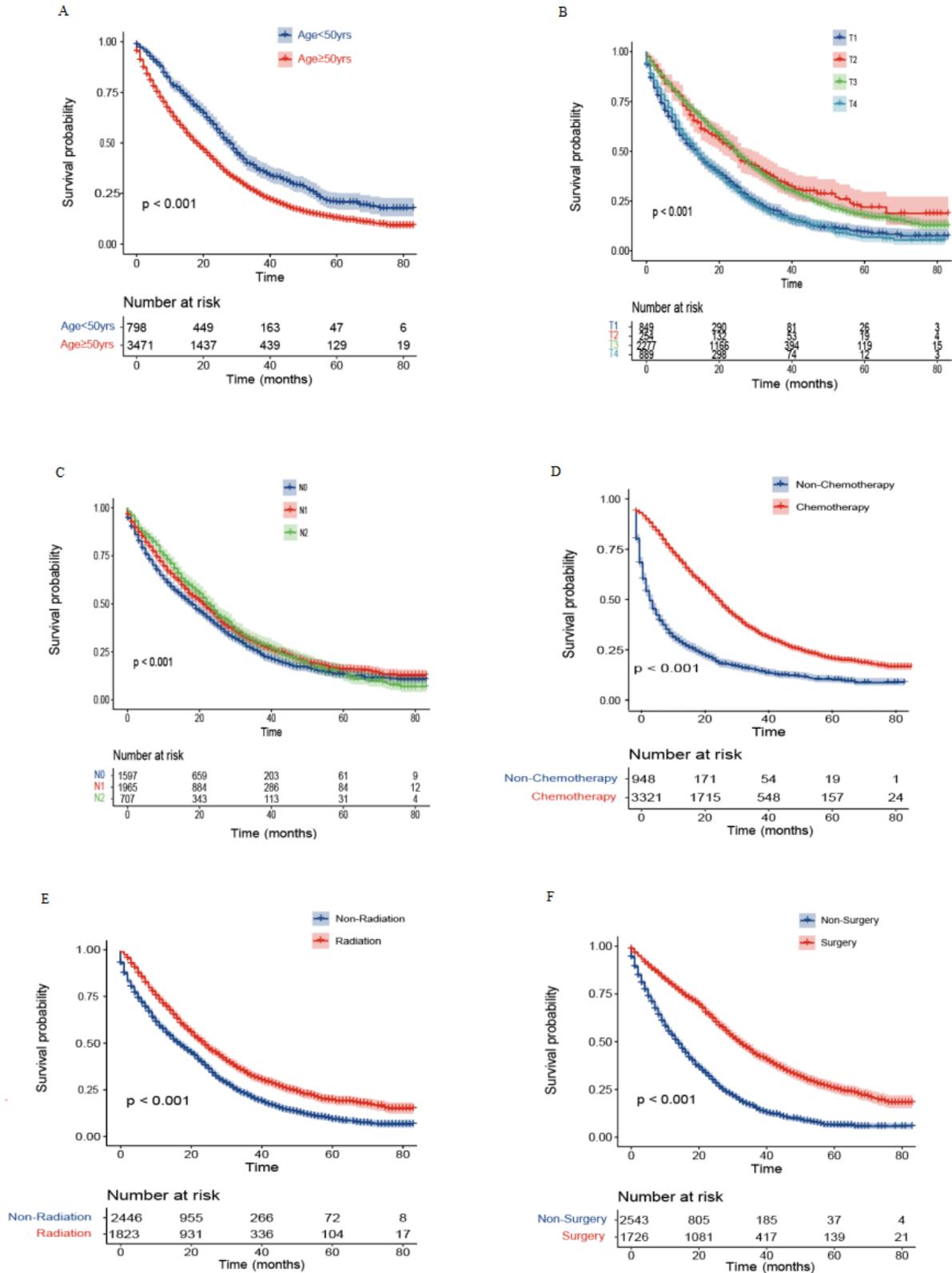


图1 IV期直肠癌患者的生存影响因素分析曲线

Figure 1. Analysis of influencing factors of survival in patients with stage IV rectal cancer patients under different factors

注: A.年龄; B.T分期; C.N分期; D.化疗; E.放疗; F.手术

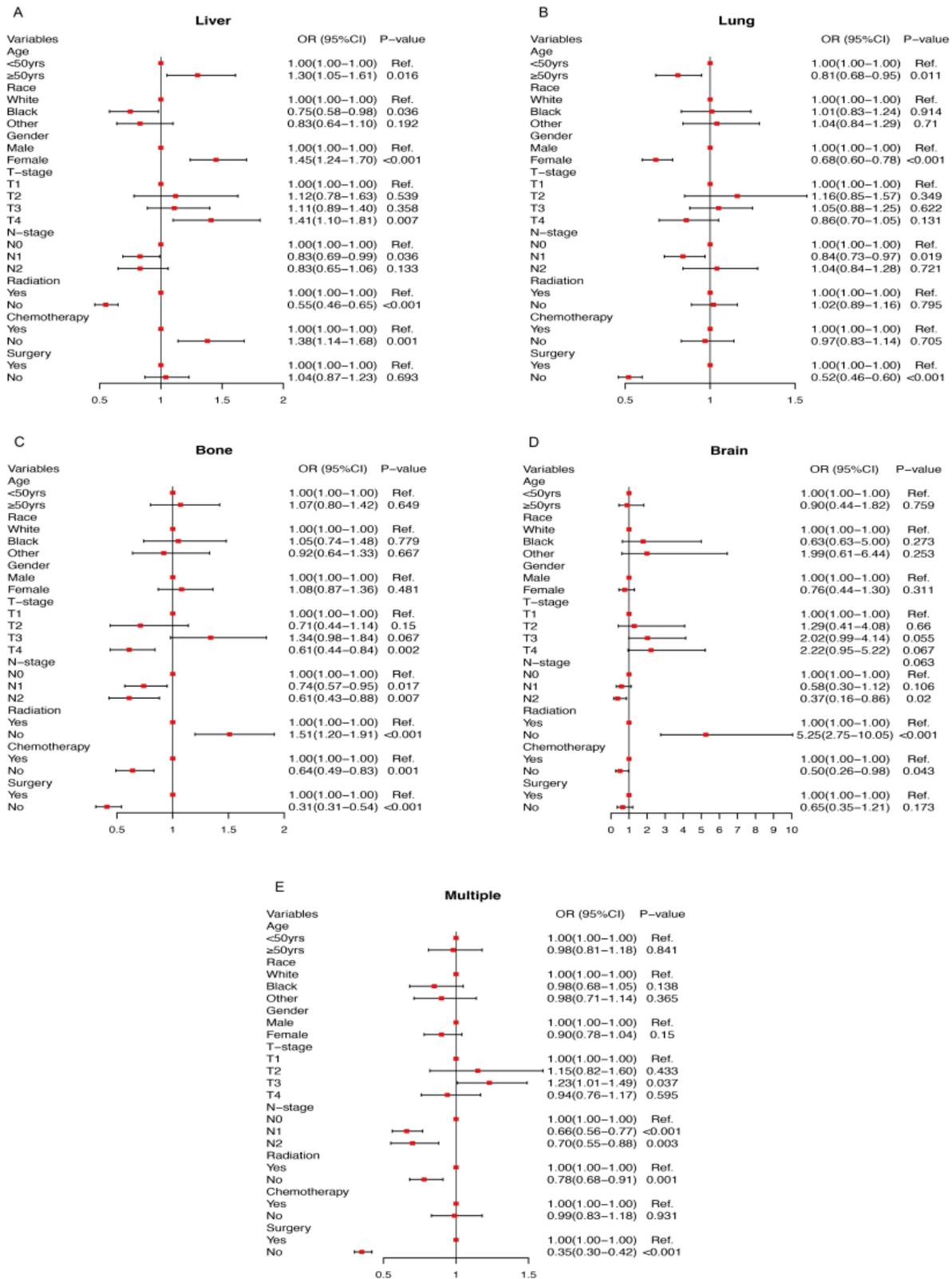


图2 IV期直肠癌患者转移部位影响因素的Logistic回归分析

Figure 2. Multivariable logistic regression analyses predicting different sites of metastasis in stage IV rectal patients

注：A.仅肝转移；B.仅肺转移；C.仅骨转移；D.仅脑转移；E.多部位转移

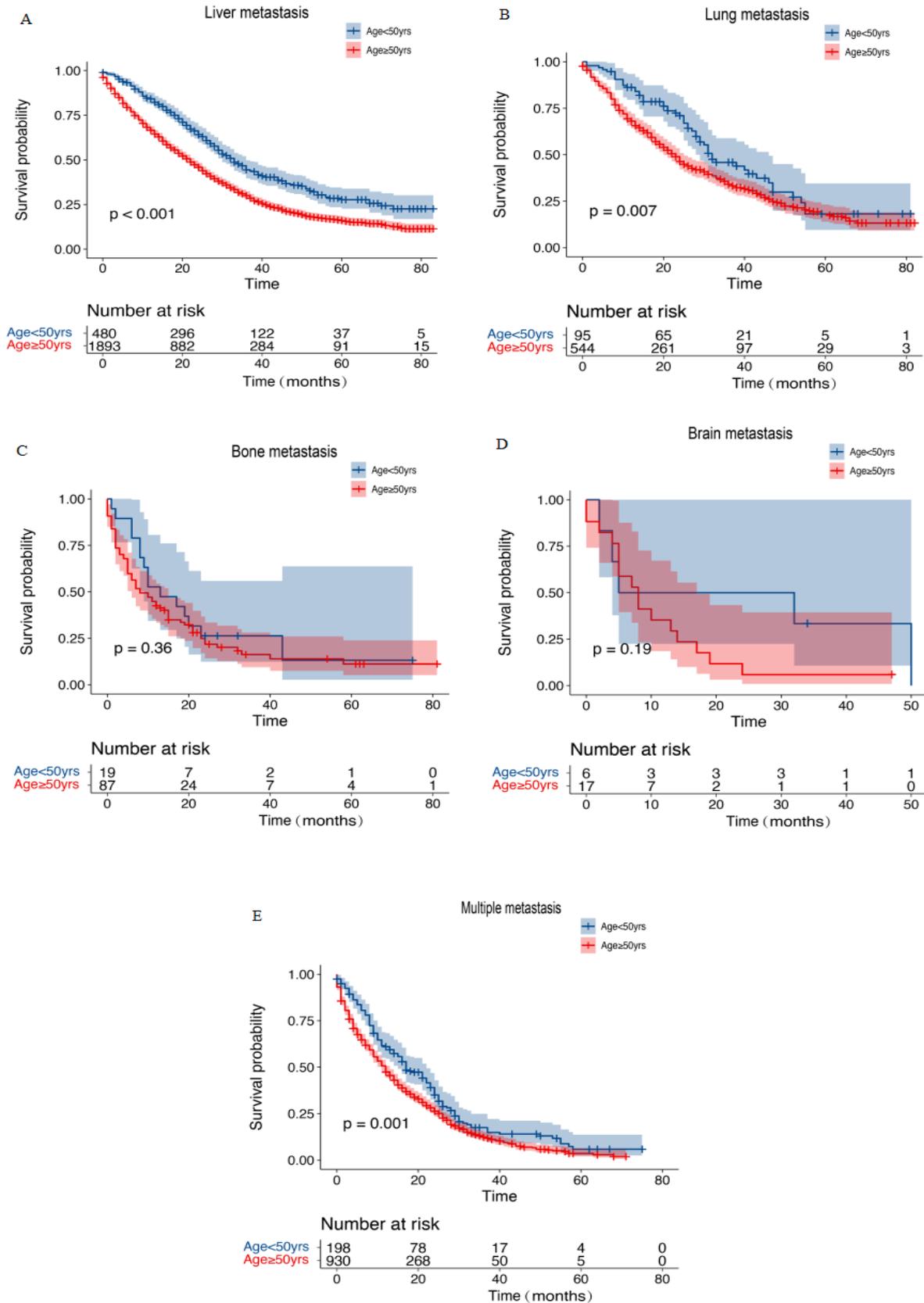


图3 不同年龄组下发生不同部位转移的生存曲线

Figure 3. Survival curves for different sites of metastasis under different age groups

注: A.仅肝转移; B.仅肺转移; C.仅骨转移; D.仅脑转移; E.多部位转移

3 讨论

一些直肠癌相关的研究显示,与老年患者相比,年轻患者的预后不良,并分析影响年轻患者预后的相关因素,认为年轻患者具有更差的病理类型^[5,12-15]。另外,年轻患者常常因为诊断延迟导致发现疾病时已处于疾病晚期阶段^[5,12,16-17]。本研究基于大数据分析,对于IV期直肠癌患者,在控制一些混杂因素后,年轻组患者的预后优于中老年组。此外,本研究还发现,对于IV期直肠癌患者而言,中老年组发生肝转移的风险更高,而发生肺转移的风险较低。一项研究表明,发生肝转移患者的生存期较无肝转移患者更短^[18]。IV期直肠癌患者的这种转移模式具有重要的临床指导意义。对于初诊的中老年患者来说,临床上应该更关注肝脏转移风险的筛查;对于年轻患者来说,则可更关注肺转移风险,可避免一些过多的临床检查造成医疗资源的浪费。另外,对于这类患者,或许可以实行更加个体化的治疗,从而使患者获得更好的预后。

关于肿瘤发生转移的部位主要有两种解释,一种是与肿瘤所处的解剖位置,原发肿瘤部位的血管分布以及淋巴引流有关^[19-20]。直肠上段流入直肠上静脉,而直肠上静脉进入肠系膜下静脉,然后汇入门静脉,最后扩散进入肝脏。直肠下段流入直肠下静脉,然后再通过直肠下静脉汇入髂总静脉和下腔静脉。这就有可能导致中高位直肠癌常转移到肝脏,而低位直肠癌常转移到肺^[20-21]。另一种是种子-土壤学说。该学说将肿瘤细胞比作种子,将人体微环境比作土壤,认为种子只有在合适的土壤中才会生长,从而发生转移^[19,21]。

本研究总共纳入4 269例IV期直肠癌患者,通过Cox回归分析及Kaplan-Meier生存分析法显示年龄是影响IV期直肠癌患者的独立预后因素,且通过Logistic回归分析也证实年龄是影响IV期直肠癌患者发生远处转移的独立影响因素,进而指导临床医生对IV期直肠癌患者采用个体化的影像学评估及治疗。本研究基于4 269例IV期直肠癌患者的临床资料,分析年龄与预后及远处转移的关系。本研究存在一定局限性,研究基于一个数据库数据进行分析,无法获得患者肿瘤位置是在直肠近端还是远端,使得文章的结果可能存在一些偏倚。应在今后工作中继续完善,以期直

肠癌治疗提供新的依据。

利益冲突声明 均不存在利益冲突。

参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7-33. DOI: [10.3322/caac.21708](https://doi.org/10.3322/caac.21708).
- 2 Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF, et al. Colorectal cancer incidence patterns in the United States, 1974-2013[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2017, 109(8): djw322. DOI: [10.1093/jnci/djw322](https://doi.org/10.1093/jnci/djw322).
- 3 Murphy CC, Singal AG, Baron JA, et al. Decrease in incidence of young-onset colorectal cancer before recent increase[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(6): 1716-1719. e4. DOI: [10.1053/j.gastro.2018.07.045](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.045).
- 4 Scott RB, Rangel LE, Osler TM, et al. Rectal cancer in patients under the age of 50 years: the delayed diagnosis[J]. *Am J Surg*, 2016, 211(6): 1014-1018. DOI: [10.1016/j.amjsurg.2015.08.031](https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2015.08.031).
- 5 You YN, Dozois EJ, Boardman LA, et al. Young-onset rectal cancer: presentation, pattern of care and long-term oncologic outcomes compared to a matched older-onset cohort[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(9): 2469-2476. DOI: [10.1245/s10434-011-1674-7](https://doi.org/10.1245/s10434-011-1674-7).
- 6 Orsini RG, Verhoeven RH, Lemmens VE, et al. Comparable survival for young rectal cancer patients, despite unfavourable morphology and more advanced-stage disease[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(13): 1675-1682. DOI: [10.1016/j.ejca.2015.06.005](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.06.005).
- 7 Riihimaki M, Hemminki A, Fallah M, et al. Metastatic sites and survival in lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2014, 86(1): 78-84. DOI: [10.1016/j.lungcan.2014.07.020](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.07.020).
- 8 Liao P, Cao L, Chen H, et al. Analysis of metastasis and survival between extrahepatic and intrahepatic cholangiocarcinoma: a large population-based study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(16): e25635. DOI: [10.1097/MD.00000000000025635](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025635).
- 9 Chen B, Zeng Y, Liu B, et al. Risk factors, prognostic factors, and nomograms for distant metastasis in patients with newly diagnosed osteosarcoma: a population-based study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 672024. DOI: [10.3389/fendo.2021.672024](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.672024).
- 10 Cai YL, Lin YX, Jiang LS, et al. A novel nomogram

- predicting distant metastasis in T1 and T2 gallbladder cancer: a seer-based study[J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(12): 1704–1712. DOI: [10.7150/ijms.47073](https://doi.org/10.7150/ijms.47073).
- 11 Gu Y, Zhang J, Zhou Z, et al. Metastasis patterns and prognosis of octogenarians with NSCLC: a population-based study[J]. *Aging Dis*, 2020, 11(1): 82–92. DOI: [10.14336/AD.2019.0414](https://doi.org/10.14336/AD.2019.0414).
- 12 O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, et al. Are survival rates different for young and older patients with rectal cancer?[J]. *Dis Colon Rectum*, 2004, 47(12): 2064–2069. DOI: [10.1007/s10350-004-0738-1](https://doi.org/10.1007/s10350-004-0738-1).
- 13 Habib R, Burgess NG, Bourke MJ, et al. Outcomes of young patients diagnosed with locally advanced rectal cancer[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2021, 12(2): 592–601. DOI: [10.21037/jgo-20-300](https://doi.org/10.21037/jgo-20-300).
- 14 Endreseth BH, Romundstad P, Myrvold HE, et al. Rectal cancer in the young patient[J]. *Dis Colon Rectum*, 2006, 49(7): 993–1001. DOI: [10.1007/s10350-006-0558-6](https://doi.org/10.1007/s10350-006-0558-6).
- 15 Patel SG, Ahnen DJ. Colorectal cancer in the young[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2018, 20(4): 15. DOI: [10.1007/s11894-018-0618-9](https://doi.org/10.1007/s11894-018-0618-9).
- 16 Umpleby HC, Williamson RC. Carcinoma of the large bowel in the first four decades[J]. *Br J Surg*, 1984, 71(4): 272–277. DOI: [10.1002/bjs.1800710407](https://doi.org/10.1002/bjs.1800710407).
- 17 Zaborowski AM, Murphy B, Creavin B, et al. Clinicopathological features and oncological outcomes of patients with young-onset rectal cancer[J]. *Br J Surg*, 2020, 107(5): 606–612. DOI: [10.1002/bjs.11526](https://doi.org/10.1002/bjs.11526).
- 18 Horn SR, Stoltzfus KC, Lehrer EJ, et al. Epidemiology of liver metastases[J]. *Cancer Epidemiol*, 2020, 67: 101760. DOI: [10.1016/j.canep.2020.101760](https://doi.org/10.1016/j.canep.2020.101760).
- 19 Langley RR, Fidler IJ. The seed and soil hypothesis revisited--the role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(11): 2527–2535. DOI: [10.1002/ijc.26031](https://doi.org/10.1002/ijc.26031).
- 20 Riihimaki M, Hemminki A, Sundquist J, et al. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29765. DOI: [10.1038/srep29765](https://doi.org/10.1038/srep29765).
- 21 Masaki T, Matsuoka H, Kishiki T, et al. Changing patterns of distant metastasis in patients with lower rectal cancer undergoing intraoperative radiotherapy[J]. *In Vivo*, 2020, 34(6): 3655–3659. DOI: [10.21873/invivo.12212](https://doi.org/10.21873/invivo.12212).

收稿日期: 2023 年 01 月 16 日 修回日期: 2023 年 02 月 17 日
本文编辑: 李 阳 黄 笛

引用本文: 邱叶, 钟福平, 王淼, 等. 年龄对IV期直肠癌患者预后及远处转移的影响分析[J]. 数理医药学杂志, 2023, 36(2): 118–126. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202301046](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202301046)
Qiu Y, Zhong FP, Wang M, et al. The effect of age on prognosis and distant metastasis in patients with stage IV rectal cancer[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2023, 36(2): 118–126. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202301046](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202301046)