

· 论著 ·

腹腔镜辅助下体外性腺活检术在腹腔型性腺性发育异常中的应用研究



全文二维码

胡建军 赵夭望 陈毅夫 王智 何天衢 彭柳成

湖南省儿童医院泌尿外科,长沙 410007

通信作者:赵夭望,Email:yw508@sina.com

【摘要】目的 探讨腹腔镜辅助下体外性腺活检术在腹腔型性腺性发育异常中的临床应用,并进行技术评价。**方法** 回顾性分析湖南省儿童医院泌尿外科 2020 年 1 月至 2023 年 3 月采用腹腔镜辅助下体外性腺活检的腹腔型性腺性发育异常 (disorders of sex development, DSD) 患儿, 收集患儿社会性别、性腺位置、年龄、身高、染色体核型、性腺病检结果、出血量、性别决定及治疗方案等资料并分析。

结果 本研究共纳入 17 例腹腔型性腺 DSD (共 34 侧), 年龄 25(13.5, 106) 个月; 社会性别男性 10 例, 社会性别女性 7 例; 染色体 46,XY 6 例, 46,XX 1 例, 45,X/46,XY 9 例, 45,X/47,XYY 1 例。性腺双侧位于腹腔内 7 例, 右侧位于腹腔内、左侧位于阴囊 4 例, 右侧位于腹腔内、左侧位于腹股沟 3 例, 左侧位于腹腔内、右侧位于阴囊 2 例, 左侧位于腹腔内、右侧位于腹股沟 1 例。性腺位于腹腔 24 例, 左侧阴囊 4 例, 左侧腹股沟 3 例, 右侧阴囊 2 例, 右侧腹股沟 1 例。24 例腹腔型性腺采用腹腔镜辅助下体外性腺活检, 10 例腹腔外性腺采取腹股沟/阴囊切口性腺活检, 成功获得性腺组织完成病理检查, 术中出血量 2(1,2.5)mL, 术后无一例出血、切口感染、切口疝、腹胀等并发症。病理结果提示: 双侧条纹性腺 4 例, 双侧睾丸 2 例, 左侧睾丸、右侧条纹性腺 7 例, 左侧条纹性腺、右侧睾丸 3 例, 左侧睾丸、右侧卵巢 1 例。行性别决定 12 例 (包括阴蒂整形 4 例、单纯双侧性腺切除 2 例、尿道成形 6 例), 未行性别决定 5 例。

结论 腹腔镜辅助下体外性腺活检术应用于腹腔型性腺 DSD 方便、安全、有效且准确, 为腹腔型性腺 DSD 患儿性别决定方案的选择提供了重要的临床参考依据。

【关键词】 性发育异常; 性腺; 腹腔镜; 腹腔型性腺; 性别决定

基金项目: 湖南创新型省份建设专项临床医疗技术创新引导项目(2021SK50525); 湖南省儿童泌尿生殖疾病临床医学研究中心(2021SK4017); 湖南省卫生健康委课题(202204052510)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202304058-013

Application of laparoscope-assisted *in vitro* gonadal biopsy for celiac type gonad disorders of sex development

Hu Jianjun, Zhao Yaowang, Chen Yifu, Wang Zhi, He Tianqu, Peng Liucheng

Department of Urology, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China

Corresponding author: Zhao Yaowang, Email: yw508@sina.com

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical applications and techniques of laparoscopically assisted *in vitro* gonadal biopsy for celiac type gonadal disorders of sex development (DSD). **Methods** From January 2020 to March 2023, 17 cases of celiac gonadal DSD were retrospectively reviewed. Laparoscopically assisted gonadal biopsy was utilized for harvesting gonadal tissue *in vitro*. Surgical procedures were designed. Social gender, gonadal location, age, height, chromosomal karyotype, gonadal pathology examination, hemorrhagic volume, sex-determined age and therapeutic regimen were recorded. **Results** There were 10 males and 7 females with a median monthly age of 25(13.5, 106). Chromosomal karyotypes were 46,XY ($n=6$), 46,XX ($n=1$), 45,X/46,XY ($n=9$) and 45,X/47,XYY ($n=1$). Gonads were bilaterally located in abdominal cavity ($n=7$), right abdominal cavity & left scrotum ($n=4$), right abdominal cavity & left groin ($n=3$), left abdominal cavity & right scrotum ($n=2$) and left abdominal cavity & right groin ($n=1$). The gonads were located in the abdominal cavity in 24 cases, in the left scrotum in 4 cases, in the left groin in 3 cases, in the right scrotum in 2 cases and in the right groin in 1 cases. Laparoscopically assisted *in vitro* gonad biopsy was performed on 24

sides of celiac type gonad and 10 sides of groin/scrotal incision gonad biopsy on extraperitoneal gonad. Gonadal tissue was successfully harvested for pathological examination. Volume of intraoperative hemorrhage was 2(1, 2.5) mL. There were no such postoperative complications as hemorrhage, incision infection, incisional hernia or abdominal distension. Pathological results indicated bilateral striated gonads ($n = 4$), bilateral testis ($n = 2$), left testis & right striated gonads ($n = 7$), left striated gonads & right testis ($n = 3$) and left testis & right ovary ($n = 1$). Sex determination was performed in 12 cases, including clitoroplasty ($n = 4$), simple bilateral gonadectomy ($n = 2$) and urethroplasty ($n = 6$). **Conclusions** Laparoscope-assisted ex vivo gonadal biopsy is convenient, safe, effective and accurate for celiac gonadal DSD. It provides an important clinical tool for selecting sex-determining treatments for children of celiac gonadal DSD.

[Key words] Disorders of Sex Development; Gonads; Laparoscopy; Celiac Gonads; Sex Determination

Fund program: Hunan Provincial Construction Project of Special Clinical Medical Technology Innovation Guidance (2021SK50525); Clinical Research Center for Pediatric Genitourinary Disease in Hunan Province (2021SK4017); Scientific Research Project of Hunan Provincial Health Commission (202204052510)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202304058-013

性发育异常(disorders of sex development, DSD)是指性腺类型、染色体核型、外生殖器表型发育异常的一类疾病^[1]。DSD 病因不明确,临床表现个体差异大,需要个体化治疗^[2]。DSD 存在表型、遗传信息的异质性,个体化治疗策略的制定需要获得完整的患儿资料,特别是在性别决定的重要关键点,除了追问现病史、家族史、妊娠史外,也需要完善染色体、基因检查以及相关激素检查,了解内、外生殖道情况,获得性腺病理诊断^[3]。其中性腺病理诊断是后续治疗方案选择的基础,在性别选择过程中起着关键作用,关系到后期生育潜力、内分泌激素补充治疗、性腺恶变风险监测等^[4]。性腺病理诊断需行性腺活检术,对于体表可扪及的性腺活检较为简单,但是腹腔型性腺是 DSD 性腺的重要类型。梁海燕等^[5]对 74 例性发育异常病例的性腺探查发现,其中 61 例存在腹腔型性腺。腹腔镜性腺探查应用较为广泛,单纯腹腔镜探查腹腔型性腺,因性腺游离度较大、性腺血运丰富,其位置不固定,存在获取标本过多或过少、多点多部分活检困难、止血难度大、电凝止血不必要损伤大等缺点^[6-7]。本文旨在初步探讨腹腔镜辅助下体外性腺活检术在腹腔型性腺性发育异常中的临床应用,并进行技术评价。

资料与方法

一、临床资料

回顾性分析湖南省儿童医院泌尿外科 2020 年 1 月至 2023 年 3 月收治的腹腔型性腺 DSD 患儿资料,收集患儿社会性别、性腺位置、年龄、身高、染色体核型、性腺病检结果、出血量、性别决定及治疗方

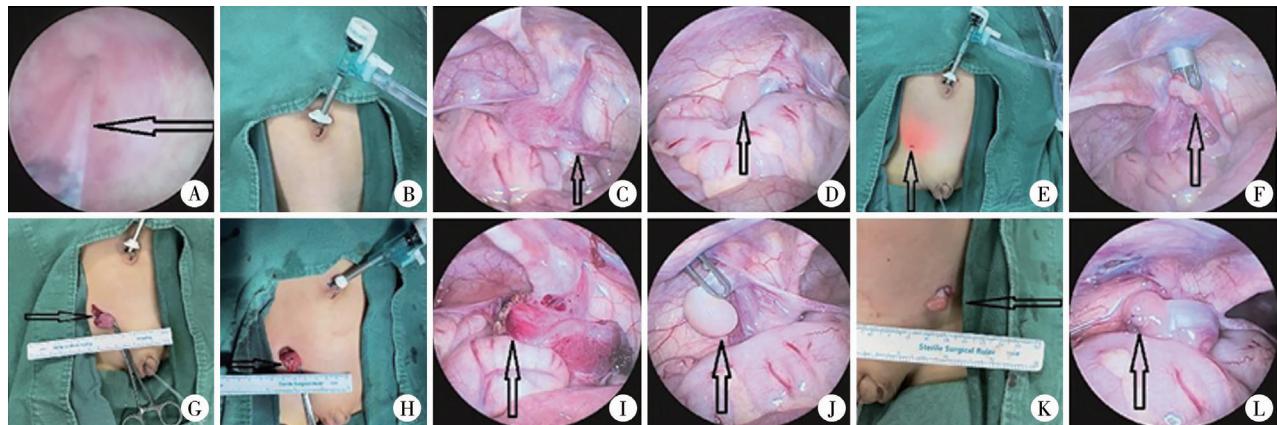
案等资料。纳入标准:①外院未完成性腺病理诊断;②单侧或双侧腹腔型性腺。排除标准:①双侧性腺位于腹腔外(腹股沟或者阴囊、大阴唇皮下);②外院已完成性腺病理诊断;③目前正在接受内分泌治疗;④存在手术禁忌证;⑤临床资料不完整。本研究经湖南省儿童医院伦理委员会批准(HCHLL-2023-48),所有患儿父母或法定监护人均完全知晓手术过程及手术风险,均由同一治疗团队进行治疗。

二、手术方法

所有患儿行输尿管镜探查尿道、膀胱、阴道,腹腔镜探查盆腔以及双侧性腺活检术。全身麻醉后取截石位,首先输尿管镜进入尿道、膀胱、阴道查看泌尿生殖道情况,结束操作后改为平卧位,取脐上缘或脐下缘 5 mm 横切口,插入 5 mm Trocar 并建立人工气腹,气腹压力 8~10 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),置入腹腔镜观察膀胱后方有无子宫,苗勒氏管残端,观察内环口有无生殖血管进入,观察腹腔内性腺位置、大小、形态、颜色,于腹腔内性腺体表皮肤投影点作 5 mm 横行切口,插入第 2 个 5 mm Trocar,置入无损伤抓钳抓住性腺,拔除 Trocar,放空气腹,从第二 Trocar 切口提出性腺至体外,体外测量性腺大小,取性腺组织送病检,6-0 可吸收线缝合活检切口,彻底止血,检查性腺无出血后原位回纳至腹腔,观察性腺无活动性出血后关腹(图 1)。合并腹腔外性腺,经腹股沟/阴囊切口提出性腺,完善活检,6-0 可吸收线缝合活检切口,彻底止血,原位回纳性腺。性腺组织标本送病理科诊断。

三、性别选择

获得患儿完整的临床资料(包括现病史、家族史、母亲妊娠史、染色体、基因检查、相关激素检查、



注 A: 输尿管镜检查前列腺囊,硬膜外管测量; B: 脐上置入 5 mm Trocar 建立气腹; C: 腹腔镜下见右侧性腺; D: 腹腔镜下见左侧性腺; E: 右侧性腺体表投影点标记; F: 标记点切口置入无损伤钳提出右侧性腺; G: 放空气腹, 提出右侧性腺并测量; H: 右侧性腺活检后缝合止血; I: 右侧性腺活检后原位回纳腹腔; J: 采用同样方法提出左侧性腺; K: 左侧性腺提出体外测量; L: 左侧性腺活检缝合后原位回纳腹腔

图 1 DSD 患儿腹腔镜辅助下体外性腺活检手术操作过程图片
Fig. 1 Operative procedures of laparoscopic-assisted in vitro gonadal biopsy in DSD children

生化检查、内外生殖道情况、性腺病理诊断等), 整合上述资料提请多学科协作(multi-disciplinary treatment, MDT)团队讨论, 包括最优化性别决定、外科整形手术方案和时期、内分泌治疗、心理干预、体格发育、遗传代谢、优生优育、肿瘤监测、法律支持、伦理监督等, 充分尊重家属及患儿意愿, 利用现有的解剖结构获得尽可能的生育潜能、最大的心理认同以及最小的有创操作。通过手术切除与决定性别不符的性腺及附属组织、器官, 进行外生殖器整形(包括尿道成形、阴蒂整形、阴道成形、外阴整形等), 手术后长期门诊随访。

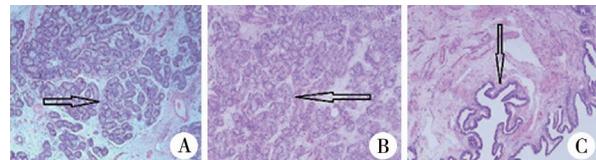
结 果

本研究共纳入 17 例腹腔型性腺 DSD(共 34 例), 初诊年龄 25(13.5, 106) 个月, 社会性别男性 10 例, 社会性别女性 7 例, 染色体 46, XY 6 例, 46, XX 1 例, 45, X/46, XY 9 例, 45, X/47, XYY 1 例。

性腺位于腹腔 24 例, 左侧阴囊 4 例, 左侧腹股沟 3 例, 右侧阴囊 2 例, 右侧腹股沟 1 例。24 例腹腔型性腺采用腹腔镜辅助下体外性腺活检, 10 例腹腔外性腺采取腹股沟/阴囊切口性腺活检, 成功获得性腺组织完成病理检查; 术中出血量 2(1, 2.5) mL, 无一例术后出血、切口疝、腹胀等并发症。12 例完成性别决定(包括阴蒂整形 4 例, 单纯双侧性腺切除 2 例, 尿道成形 6 例), 其余 5 例未完成性别决定。尿道成形术后尿道瘘 1 例, 二期行尿道瘘修补术, 术后恢复良好。完成性别决定的 12 例随访 21(10.5, 24) 个月, 均未见肿瘤发生、性别焦虑、心理问题等。未完成性别决定的 5 例随访 7(3, 48.5) 个月, 均未

见肿瘤发生。见表 1。

病理结果提示双侧条纹性腺 4 例, 双侧睾丸 2 例, 左侧睾丸、右侧条纹性腺 7 例, 左侧条纹性腺、右侧睾丸 3 例, 左侧睾丸、右侧卵巢 1 例。见图 2。



注 A: 镜下可见卵泡; B: 镜下可见生精小管; C: 镜下可见分化不成熟的苗勒氏管上皮组织, 未见卵泡和生精小管

图 2 DSD 患儿性腺活检图片(HE 染色, $\times 10$)
Fig. 2 Pictures of gonad biopsies in DSD cases 13, 8 and 14 (HE stain, $\times 10$)

讨 论

性别分化是多重复杂的遗传和内分泌机制作用的结果^[8]。从受精卵开始, 染色体核型成形, 性腺逐步分化, 在内分泌激素参与下外生殖器、内生殖道逐步形成, 该过程中的任何阶段都可能出现性腺、染色体、外生殖器表型特征不一致的问题, 从而导致 DSD 形成^[9]。DSD 决定性别的年龄争议较大, 考虑到自我性别觉醒, 尽可能提高自我参与度, 主张在患儿青春期决定性别, 可减少远期性别焦虑、性别反转, 但是现实中患儿往往是由于性别不确定带来的羞耻感、焦虑感以及家属迫切要求而尽早完成性别决定和整形手术^[10-11]。DSD 表型特征、遗传信息的异质性导致疾病特征的个体差异性大。完成性别决定的整形手术, 前提是尽可能获得更加全面准确的临床资料^[12]。其中性腺信息十分重要, 在性别选择过程中起着关键作用, 也为肿瘤的早期

表 1 17 例腹腔型性腺 DSD 患儿临床资料

Table 1 17 cases of celiac type gonad DSD

患儿	社会性别	腹腔内性腺	腹腔外性腺	初诊年龄(月)	初诊身高(cm)	染色体核型	性腺病理诊断	活检出血(mL)	决定性别	完成性别决定年龄(月)	性别决定手术	随访时长(月)	Prader 分级
1	女	双侧	/	65	110	46,XY	双侧条纹性腺	2	女	127	双侧性腺切除 + 阴蒂整形	26	I
2	男	右侧	左侧阴囊	39	133	45,X/46,XY	左侧睾丸, 右侧条纹性腺	1	男	59	右侧性腺切除 + 子宫阴道切除 + 尿道成形	89	III
3	男	右侧	左侧腹股沟	14	73	45,X/46,XY	左侧睾丸, 右侧条纹性腺	3	男	42	右侧性腺切除 + 前列腺囊切除 + 尿道成形	22	III
4	女	双侧	/	10	70	45,X/46,XY	双侧条纹性腺	1	女	45	双侧性腺切除 + 阴蒂整形	24	I
5	男	左侧	右侧阴囊	35	90	46,XY	左侧条纹性腺, 右侧睾丸	2	男	42	尿道成形	23	IV
6	女	双侧	/	21	80	45,X/46,XY	左侧睾丸, 右侧条纹性腺	1	女	30	双侧性腺切除 + 阴蒂整形	24	I
7	男	右侧	左侧阴囊	41	98	45,X/47,XYY	左侧睾丸, 右侧条纹性腺	2	男	46	前列腺囊切除 + 右侧性腺切除, 二期尿道成形	15	III
8	男	右侧	左侧腹股沟	13	77	45,X/46,XY	左侧睾丸, 右侧条纹性腺	1	男	19	右侧性腺切除 + 尿道成形	18	III
9	男	左侧	右侧阴囊	14	75	45,X/46,XY	左侧条纹性腺, 右侧睾丸	3	男	39	左侧性腺切除 + 前列腺囊切除 + 二期尿道成形	1	III
10	女	双侧		155	130	46,XY	双侧条纹性腺	1	女	155	双侧性腺切除术	20	0
11	男	右侧	左侧阴囊	10	72	45,X/46,XY	左侧睾丸, 右侧条纹性腺	3	暂未决定	无	暂未手术	48	III
12	男	左侧	右侧腹股沟	25	87	46,XY	左侧条纹性腺, 右侧睾丸	1	暂未决定	无	暂未手术	49	III
13	男	右侧	左侧阴囊	12	72	46,XX	左侧睾丸, 右侧卵巢	2	暂未决定	无	暂未手术	5	III
14	男	双侧	/	18	75	45,X/46,XY	左侧睾丸, 右侧条纹性腺	2	暂未决定	无	暂未手术	1	III
15	女	双侧	/	147	126	45,X/46,XY	双侧条纹性腺	1	女	151	双侧性腺切除术	9	0
16	女	双侧	/	166	175	46,XY	双侧睾丸	2	暂未决定	无	暂未手术	7	0
17	女	右侧	左侧腹股沟	170	167	46,XY	双侧睾丸	5	女	174	阴蒂整形 + 阴唇整形 + 双侧性腺切除术	9	III

注 DSD: 性发育异常; /: 代表无相关数据

识别、疾病分类提供依据, DSD 患儿在完成性别决定前应通过活检获取准确的性腺病理诊断^[13-14]。

腹腔镜目前已广泛应用于 DSD 患儿的诊治过程, 采用腹腔镜对性腺探查、活检及切除, 对前列腺囊、阴道、子宫、输卵管的重建或切除, 相对于传统开放手术, 腹腔镜手术具有以下优势: ①创伤小、出血少、术后恢复快、切口美观; ②视野广, 探查性腺位置更方便, 避免性腺遗漏(特别是位置异常); ③腹腔镜放大作用可更加清晰地观察性腺形态、颜色等, 有助初步判断性腺性质; ④游离精索血管、输卵管更为彻底, 最大限度地将睾丸下降至阴囊。白东升等^[6]对 12 例性发育障碍患儿采取经腹腔镜性腺

探查及活检, 切除与性别不符的性腺, 发现腹腔镜下操作相比于开放手术具有创伤减少、恢复快等优点。但是因腹腔内性腺活动度大, 性腺血运丰富, 多数发育异常, 完全腹腔镜下性腺活检操作困难^[7]; 取材过多或者过少也会影响性别决策, 前者对性腺破坏严重、影响生育潜能, 后者组织代表性差、病理结果不准确, 可能导致医师做出错误的判断。本研究采取腹腔镜辅助下体外性腺活检术获得腹腔型性腺组织, 与完全腔镜下操作相比较, 可以做到触诊性腺、止血彻底、病理取材定位精准等优势, 目前类似报道少见。

笔者的外科操作经验: 提出性腺过程需仔细辨

别,避免非必要的周围组织钳夹;放空气腹可更有利于将性腺提出体外;回纳性腺避免血管蒂扭转;回纳后观察活检创面是否出血;采取性腺纵轴长条状组织送检,可提高检出率。Lukish 等^[7]采用腹腔镜辅助下卵巢组织体外摘取技术,最大限度获得可用于冷冻保存的活卵巢组织。此技术成功完成了 16 例女性肿瘤患儿的卵巢组织冷冻,最大程度上保留了生育潜能。本研究提供的病检结果指导后续治疗,在 MDT 团队参与下,12 例 DSD 患儿完成了性别决定并接受整形手术。性腺是重要的器官也是重要的临床信息,关乎性别决定。对于性腺的处理仍存在争议,特别是条纹性腺,不同情况下性腺肿瘤发生风险不尽相同。不管采用何种处理方式,肿瘤风险的长期监测是必要的,活检也是性腺肿瘤风险监测的重要手段。

综上所述,腹腔镜辅助下体外性腺活检术应用于腹腔型性腺 DSD 方便、安全、有效且准确,为腹腔型性腺 DSD 患儿性别决定治疗方案的选择提供了重要的临床参考依据。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 胡建军、陈毅夫负责研究的设计、实施和起草文章;胡建军、何天衡、彭柳成进行患儿数据收集及分析;赵天望、王智负责研究设计与酝酿,并对文章知识性内容进行审阅

参 考 文 献

- [1] Goodman M, Yacoub R, Getahun D, et al. Cohort profile: pathways to care among people with disorders of sex development (DSD) [J]. *BMJ Open*, 2022, 12(9): e063409. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-063409.
- [2] 周莎莎,李嫔.儿童性发育异常疾病的临床特征与治疗及其同胞的早期预防[J].中华预防医学杂志,2022,56(9):1203-1210. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20220528-00540.
- [3] Zhou SS, Li P. Clinical characteristics and treatments of children with disorders of sex development and early prevention of their siblings[J]. *Chin J Prev Med*, 2022, 56(9): 1203-1210. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20220528-00540.
- [4] 巩纯秀,李乐乐.46,XY 性发育异常的内分泌评估及治疗[J].临床小儿外科杂志,2019,18(3):172-177. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.03.003.
- [5] Gong CX, Li LL. Evaluations and treatments of 46,XY disorders of sex development[J]. *J Clin Ped Sur*, 2019, 18(3): 172-177. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.03.003.
- [6] Cai YC, Mao Y, Tang YM. Research advances of gonadal histopathology in patients with disorders of sex development[J]. *J Clin Pathol Res*, 2021, 41(5): 1163-1169. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.029.
- [7] Lukish JR. Laparoscopic assisted extracorporeal ovarian harvest: A novel technique to optimize ovarian tissue for cryopreservation in young females with cancer[J]. *J Pediatr Surg*, 2021, 56(3): 626-628. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2020.11.004.
- [8] Cavadias I, Touraine P, Ahmed SF. Differences or disorders of sex development in boys: impact on fertility [J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2022, 83(3): 177-180. DOI: 10.1016/j.ando.2022.04.013.
- [9] Globa E, Zelinska N, Shcherbak Y, et al. Disorders of sex development in a large Ukrainian cohort: clinical diversity and genetic findings[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 810782. DOI: 10.3389/fendo.2022.810782.
- [10] Sandberg DE, Gardner M. Differences/disorders of sex development: medical conditions at the intersection of sex and gender [J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2022, 18: 201-231. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-081219-101412.
- [11] 王冠男,宋宏程,梁海燕,等.卵巢型性发育异常的临床特征分析[J].临床小儿外科杂志,2020,19(11):1021-1025. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2020.11.012.
- [12] Wang GN, Song HC, Liang HY, et al. Analysis of clinical characteristics of ovarian testicular dysplasia[J]. *J Clin Ped Sur*, 2020, 19(11): 1021-1025. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2020.11.012.
- [13] Lucas-Herald AK, Scougall K, Ahmed SF. Delivery of multidisciplinary care in the field of differences and disorders of sex development (DSD) [J]. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2022, 17(3): 225-234. DOI: 10.1080/17446651.2022.2072829.
- [14] Farrugia MK, Sebire NJ, Achermann JC, et al. Clinical and gonadal features and early surgical management of 45,X/46,XY and 45,X/47,XYY chromosomal mosaicism presenting with genital anomalies[J]. *J Pediatr Urol*, 2013, 9(2): 139-144. DOI: 10.1016/j.jpurol.2011.12.012.
- [15] Kim HI, Lee I, Kim SH, et al. Ovotesticular disorder of sex development in Korean children: a single-center analysis over a 30-year period[J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2021, 34(5): 626-630. DOI: 10.1016/j.jpag.2021.02.105.

(收稿日期:2023-04-22)

本文引用格式:胡建军,赵天望,陈毅夫,等.腹腔镜辅助下体外性腺活检术在腹腔型性腺发育异常中的应用研究[J].临床小儿外科杂志,2023,22(11):1072-1076. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202304058-013.

Citing this article as: Hu JJ, Zhao YW, Chen YF, et al. Application of laparoscope-assisted in vitro gonadal biopsy for celiac type gonad disorders of sex development [J]. *J Clin Ped Sur*, 2023, 22(11): 1072-1076. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202304058-013.