



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.001

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.001

· 综述与讲座 ·

非酒精性脂肪性肝病相关肝细胞肝癌的研究进展

杨荣 范建高

[摘要] 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 和肝细胞肝癌 (HCC) 的疾病负担沉重,近 20 年 NAFLD 相关 HCC 已成为全球日益严重的公共卫生问题,慢性病毒性肝炎高发的亚洲同样面临 NAFLD 及其相关 HCC 发病率的不断升高。为此,本文综述亚洲 HCC 病因的变化趋势及 NAFLD 相关 HCC 的流行率、NAFLD 相关 HCC 的危险因素、NAFLD 相关 HCC 的筛查和治疗方法,旨在为改善 NAFLD 的预后和减少其 HCC 发病风险的临床研究提供指导。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝病; 肝细胞肝癌; 患病率; 危险因素; 筛查; 治疗

[中图分类号] R563.3

[文献标识码] A

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是遗传易感个体由于营养过剩和缺乏运动引起的代谢功能障碍相关脂肪性肝病,随着肥胖、代谢综合征、2 型糖尿病 (T2DM) 的流行,NAFLD 现已成为全球慢性肝脏疾病最为常见的病因。亚洲 NAFLD 患病率在全球处于中上水平,NAFLD 累及亚洲 1/3 以上的成年人口^[1]。与北美和西欧患者相比,亚洲 NAFLD 患者病程短、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 及进展期肝纤维化在 NAFLD 中的比例均可能偏低,合并慢性 HBV 感染的比例较高。HBV 至今仍是亚洲原发性肝癌高发的主要原因,75%~85% 的原发性肝癌病例是肝细胞肝癌 (HCC),NAFLD 相关 HCC 的发生率在亚洲地区同样呈上升趋势^[2]。为此,本文综述亚洲成人 NAFLD 相关 HCC 的流行趋势、危险因素及其筛查和防治对策。

一、NAFLD 和 HCC 的流行现状

原发性肝癌是全球第六大恶性肿瘤、第三大最常见恶性肿瘤死亡原因,东亚和东南亚是全球原发性肝癌的高发区,高达 73% 的原发性肝癌死亡病例发生在亚洲。在亚洲,HCC 的主要危险因素仍然是慢性病毒性肝炎,特别是 HBV 感染。然而,随着时间的推移,慢

性 HBV 和丙型肝炎病毒 (HCV) 感染的流行率逐渐下降,HBV 和 HCV 感染的发病率下降则更为显著,由此导致的 HCC 发病率和死亡率在中国、韩国、日本等国家亦呈下降趋势。然而,亚洲仍是慢性肝脏疾病的高发地区,主要是因为 NAFLD 在亚洲的患病率增长迅速且不断攀高,从 2000 年初的 25% 上升至近年来的 34%。随着亚洲肥胖和糖尿病的大流行,预计 2030 年 NAFLD 病例总数将较 2016 年增加 30%。由于城市化和现代化进程,中国 NAFLD 发病人数增加最快,而韩国和日本由于人口减少其 NAFLD 的增长最慢^[3]。

虽然大多数患者的 NAFLD 处于单纯性脂肪肝的早期阶段,但确有 10%~30% 的 NAFLD 患者为 NASH,有研究预测 2030 年中国和日本 NASH 患病率将分别较 2016 年增长 48% 和 14%^[3]。除非早期发现并积极治疗,否则 NASH 可通过肝纤维化进展至肝硬化和 HCC。约 38%~50% 的 NAFLD 相关 HCC 患者并未经历肝硬化过程。NASH 和肝硬化并非肥胖、T2DM 患者发生 NAFLD 相关 HCC 的必备条件。

近 20 年来,亚洲 HCC 的病因正由病毒因素 (慢性 HBV 和 HCV 感染) 向非病毒因素转变,后者主要是酒精性肝病和 NAFLD。在日本,非病毒因素所致 HCC 比例从 1991 年的 10.0% 上升至 2015 年的 32.5%;在韩国,NAFLD 相关 HCC 的比例从 2001~2005 年的 3.8% 上升至 2006~2010 年的 12.2%^[4]。有数据模型预测,从 2016 年到 2030 年,中国大陆、台湾、香港 HCC 病例将分别增加 82%、85% 和 65%,日本、新加坡和韩国 HCC 病例将分别增加 44%、80% 和 80%,为此,

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (81873565、81470840);上海市领军人才培养计划资助项目 (2017019);上海交通大学医学院附属新华医院临床研究培育基金资助项目 (2017CSK04)

作者单位:225009 江苏扬州,扬州大学医学院 (杨荣);上海交通大学医学院附属新华医院消化内科 (范建高)

通讯作者:范建高,E-mail:fanjiangao@xinhuaamed.com

NAFLD 有可能成为 2030 年亚洲 HCC 的首要病因^[3]。此外,由于亚洲许多地区慢性 HBV 感染和乙型肝炎患者同样面临肥胖、代谢综合征和糖尿病的流行,现症或既往感染 HBV 个体发生 NAFLD 越来越常见,而合并 HBV 感染的 NAFLD 患者更易发生肝硬化和 HCC。

二、NAFLD 相关 HCC 的危险因素

高龄、男性、饮酒、进展期肝纤维化特别是肝硬化是 NAFLD 患者发生 HCC 的重要危险因素。不良生活方式、遗传易感与表观遗传改变、代谢危险因素及肠道微生态失衡是 NAFLD 群体发生 HCC 的潜在危险因素。

1. 不良生活方式

NAFLD 是营养过剩和长期久坐不动的生活方式所引起的能量失衡的结果,并由于遗传易感性而加剧。尽管富裕的代谢性疾病在低收入国家或地区存在城乡差距,NAFLD 在发展中国家的农村地区至今仍不普遍,但近 20 年随着广大农村地区居民 BMI 的不断增高,超重和肥胖及其相关 NAFLD 患病率的城乡差距正在迅速缩小。

一项针对亚洲 5 个地区 NAFLD 患者的多中心前瞻性研究发现,NAFLD 患者常有不健康的生活习惯,其中吸烟占 3.8%~22.6%;软饮料摄入占 22.6%~62.2%;70% 以上未满足体育活动指南的运动建议;仅不足 50% 的患者进行了高强度或中等强度的体育锻炼,患者每周平均坐位时间达 42 小时^[5]。一项针对香港 NAFLD 患者的研究表明,其饮食质量指数-国际得分较低,食用的蔬菜、水果和维生素 C 含量偏低^[6]。一项对 14 项前瞻性研究(包括 4 项来自日本、韩国和中国台湾的研究)进行的 Meta 分析表明,体育活动与原发肝癌风险呈负相关,高强度体育锻炼与低强度体育锻炼者 HCC 的风险比为 0.75^[7]。然而,由于个人生活方式因素间存在复杂的相互关系,很难剖析各种生活方式因素在 NAFLD 及其相关 HCC 发生中的具体作用。

2. 遗传与表观遗传因素

基因组学是研究疾病遗传因素的重要手段,目前基因组学研究已确定一些基因在 NAFLD 发生发展甚至 HCC 中的作用,如 PNPLA3 和 TM6SF2 促进 NAFLD 和 NASH 的进展,而 HSD17B13 则可预防 NAFLD 的进展^[8]。在这些因素中,PNPLA3 rs738409 I148M 变异在亚洲人群中最为多见,且 PNPLA3 突变在东亚黄种人患者中比白种人和黑人患者更常见。一些队列研究发现,这些基因多态性不仅与 NAFLD 及其肝脏组织病理学严重程度相关,而且与 HCC 风险增加密切相关。一项来自香港的肝脏活检证实的慢性乙型肝炎队列研

究表明,肝脏脂肪变性和 APOC3 rs2854116 突变均与慢性乙型肝炎患者随访中发生 HCC 相关,而 APOC3 早已被证实是印度人 NAFLD 的易感基因^[9]。一项来自欧洲的多中心队列研究基于 PNPLA3、TM6SF2、GCKR、MBOAT7 和 HSD17B13 建立了 NAFLD 患者和普通人群 HCC 预测的多基因风险评分的判别模型^[8]。尽管这些遗传标记大多数在亚洲人群中也已进行了探索,但至今鲜见关于 NAFLD 相关 HCC 的研究数据^[2]。

DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 在 HCC 领域的研究广泛,这些表观遗传过程也参与了 NAFLD 的进展。如衰老有利于 DNA 甲基化,进而促进 NAFLD 相关 HCC 的进展^[8]。未来应进一步研究表观遗传修饰在 NAFLD 相关 HCC 中的具体作用。

3. 代谢危险因素

肥胖、T2DM、代谢综合征不但是 NAFLD 及其伴发的心血管疾病的重要危险因素,而且与 HCC 的发生发展密切相关。与其他原因所致的 HCC 患者相比,NAFLD 相关 HCC 患者更容易出现代谢和心血管合并症^[10]。二甲双胍、阿司匹林、他汀类药物、血管紧张素转化酶抑制剂等有可能降低各种类型的慢性肝病患者 HCC 的发病风险^[11]。控制代谢和心血管危险因素本身及应用的这些药物在 NAFLD 伴或不伴其他肝病患者 HCC 预防及 HCC 根治术后复发预防中的作用及机制有待进一步研究阐明。

(1) T2DM: 近来亚洲 T2DM 患病率正在上升,且发展中国家上升趋势大于发达国家,而糖尿病是 HCC 的独立危险因素。一项来自中国台湾的研究表明,糖尿病患者 HCC 发病率高于无糖尿病患者(分别为 21.0 和 10.4/10 000 人年);与糖尿病持续时间为 2~5 年的患者相比,糖尿病持续时间 6~10 年和超过 10 年的患者 HCC 调整后的优势比分别为 1.8(95% CI 0.8~4.1)和 2.2(95% CI 1.2~4.8)^[12]。使用二甲双胍、噻唑烷二酮类药物、磺酰脲类药物、胰岛素和仅仅饮食对照治疗的糖尿病患者的 HCC 调整优势比分别为 0.3(95% CI 0.2~0.6)、0.3(95% CI 0.1~0.7)、7.1(95% CI 2.9~16.9)、1.9(95% CI 0.8~4.6)和 7.8(95% CI 1.5~40.0)^[12],提示血糖控制不佳及应用磺酰脲类药物和胰岛素降糖治疗均可能增加 HCC 的发病风险^[11]。

(2) 肥胖症: 肥胖通过增加肿瘤坏死因子(TNF)- α 和 IL-6 等促炎细胞因子水平来促进代谢性炎症和 HCC 的发生。一项对普通人群和慢性肝病患者的 Meta 分析表明,BMI ≥ 25 kg/m² 和 BMI ≥ 30 kg/m² 与原发肝癌风险增加相关(相对风险分别为 1.48 和 1.83)^[13]。值得注意的是,亚洲人和高加索人的体脂组成不同,在

相同 BMI 的情况下,亚洲人体脂和内脏脂肪含量高于高加索人,而中心性肥胖与 NAFLD 相关 HCC 风险又密切相关。因此,亚洲人能够在较低的 BMI 和较小的腹围时发生代谢功能障碍、NAFLD 甚至 HCC,内脏脂肪组织过多和中心性肥胖是酒精性肝病和 NAFLD 患者 HCC 的危险因素。

(3)代谢综合征:代谢综合征是慢性肝病患者 HCC 的独立危险因素,其重要组分血脂紊乱和高血压本身也可能增加 HCC 的发病风险。一项 1993~2005 年的研究显示,血脂紊乱和高血压分别增加 HCC 的发病风险 1.35 倍(95% CI 1.26~2.45)和 2.22 倍(95% CI 2.04~2.42)^[14]。并且,高脂血症患者可能更易发生无肝硬化的 HCC^[15]。具有降脂功能的他汀类药物不但可安全用于 NAFLD 和 NASH 患者,还可预防 HCC 的发生。韩国的一项研究发现,他汀类药物显著降低慢性 HBV 感染患者 HCC 的发生风险^[16]。一项来自挪威、瑞典和奥地利的纳入 578 700 例受试者的研究发现,高血压在 HCC 发展过程中的相对风险为 2.08 (95% CI 0.95~4.73)^[14]。目前亚洲国家鲜见血脂紊乱、高血压队列人群 HCC 发病风险的数据。

4. 肠道微生态失衡

肠肝轴是目前研究的热点之一,越来越多的证据表明肠道菌群在 NAFLD 相关 HCC 中发挥重要作用。肠道菌群多样性减少、革兰阴性菌(主要是变形菌门)丰度增加而革兰阳性菌(主要是厚壁菌门)丰度减少等均是 NAFLD 发生和发展中常见的肠菌紊乱。膳食胆固醇通过诱导小鼠肠道菌群及其代谢产物的改变(包括双歧杆菌和拟杆菌水平下降,而 *Mucispirillum* 水平增高),可促进 NAFLD 相关 HCC 的发生^[17]。来自米兰的一项研究发现,与 NASH 肝硬化患者相比,NAFLD 相关 HCC 患者肠道 *Akkermansia* 和双歧杆菌水平均较低^[18]。

肠道屏障功能障碍参与微生物驱动的 NAFLD 相关 HCC 的发病。一旦肠道屏障被破坏,包括脂多糖在内的细菌和病原体相关分子模式可通过肠道转运至肝脏,通过激活病原体识别受体和诱导免疫反应诱发 HCC。此外,肠道屏障功能受损后,肠道微生物可易位至肝脏,可能进一步导致肝脏损伤^[19]。

氨基酸、短链脂肪酸和次级胆汁酸等微生物代谢产物是肠道微生物组和 NAFLD 相关 HCC 之间的另一个重要联系。例如,肠道微生物酵解三甲赖氨酸的代谢产物 N,N,N-三甲基-5-氨基戊酸,可减少肉碱合成和脂肪酸氧化,进而加剧 NAFLD 相关 HCC 的发病。肝脏中次级胆汁酸脱氧胆酸的增加可能引发衰老相关的分泌表型,促进各种炎症和促癌因子的分泌,进而诱

发 HCC。因此,靶向肠道菌群及其代谢产物有可能起到预防或治疗 NAFLD 相关 HCC 的作用。然而至今有关短链脂肪酸在 NAFLD 及其相关并发症中丰度和功能的报道仍有争议^[19]。

三、NAFLD 相关 HCC 的管理

尽管无肝硬化的 NAFLD 患者也可发生 HCC,但绝对风险较低(每年 <0.1%),现有指南均不建议在广大 NAFLD 患者中筛查 HCC。一项 Meta 分析结果显示,NAFLD 和肝纤维化程度轻的患者 HCC 发病率为 0.03/100 人每年,而肝硬化患者 HCC 的发病率为 3.78/100 人每年^[13]。肝脏活检确诊的 NASH 相关肝硬化患者应考虑每半年使用超声监测 HCC,可考虑联合血清甲胎蛋白检测。对于重度肥胖、不均质性脂肪肝患者,超声筛查 HCC 的质量受限,必要时需考虑通过增强 CT 或 MRI 筛查 HCC。然而,常规的血液和影像学检查难以敏感诊断 NAFLD 相关肝硬化,与慢性病毒性肝炎导致的肝硬化患者相比,NAFLD 相关肝硬化人群通常未有效进行 HCC 的筛查。使用简单且基于现成参数的肝纤维化评分有助于发现进展期肝纤维化或肝硬化患者,从而提高 NAFLD 患者 HCC 的筛查和监测效果^[20]。瞬时弹性检查的肝脏硬度值 >15 kpa 伴或不伴血小板计数减少,高度提示 NAFLD 患者存在进展期肝纤维化和肝硬化,这些患者应该筛查和定期监测 HCC^[21]。

与其他病因所致的 HCC 相比,NAFLD 相关 HCC 患者接受治疗的可能性更小,因为这类患者常在中晚期发现,往往年龄大、合并症较多、心肺功能差。相比于西方国家,亚洲在通过肝叶段切除、肝移植和射频消融等方式治疗 HCC 方面更为积极,然而亚洲国家并没有报道 NAFLD 相关和非 NAFLD 相关 HCC 在手术时间、围手术期失血量和输血需求等方面的差异,且部分亚洲国家原发性肝癌术后并发症发生率高于西方国家^[22]。酪氨酸激酶抑制剂、免疫检查点抑制剂[程序性死亡受体-1(PD-1)和程序性死亡受体-配体 1(PD-L1)抑制剂]、化学治疗等系统治疗通常用于进展期或晚期或复发性 HCC 患者。基础和临床研究报道,NAFLD 相关 HCC 对免疫检查点抑制剂的效果不如病毒性肝炎相关 HCC,且可能更易出现不良反应。一项纳入 334 例不能切除的亚洲晚期 HCC 患者(其中 21% 与 HBV、HCV、酒精滥用无关)的研究结果显示,口服多激酶抑制剂 Lenvatinib 的总体生存率高于索拉非尼^[23]。一项针对 133 例不能切除的亚洲 HCC 患者(30% 与 HBV、HCV 无关)的研究发现,联合使用阿替利珠单抗(PD-L1 抑制剂)和贝伐珠单抗(血管内皮生长因子抑

制剂)的总和无进展生存率也高于索拉非尼^[24]。我国一项针对 34 例未接受过系统治疗的晚期 HCC 患者的 II 期临床研究结果显示,给予卡瑞利珠单抗联合 FOLFOX4 方案或 GEMOX 方案治疗后,患者的客观缓解率为 26.5%,疾病控制率高达 79.4%^[25]。遗憾的是,后两项研究并未对有无 NAFLD 相关 HCC 进行区分或分层分析,目前的证据表明并存的脂肪肝对慢性乙型肝炎及其相关 HCC 患者有明显的不良影响,而有效防治代谢紊乱和脂肪肝有可能降低 HBV 相关 HCC 的发病和复发风险^[2]。

总之,随着亚洲 NAFLD 相关 HCC 发病率的上升,未来几年 NAFLD 相关 HCC 病例的绝对数量将超过西方。由于亚洲地区同时流行慢性病毒性肝炎和代谢性疾病,NAFLD 成为该地区日益严重的公共卫生问题,又因肿瘤通常在晚期发现且合并多种基础疾病,NAFLD 相关 HCC 的根治面临巨大挑战。基于成熟的临床、遗传风险因素及肝纤维化特征可指导 NAFLD 患者 HCC 的筛查和监测,有望早期发现 HCC,而减肥、戒酒、有效防治代谢性疾病则可降低各种类型肝病患者 HCC 风险,现有的针对 NASH 治疗的新药研发需关注有无降低 HCC 和肝外恶性肿瘤的潜在获益,当前需要加强 NAFLD 相关 HCC 治疗和预防复发的临床研究。

参 考 文 献

- [1] Nakatsuka T, Tateishi R, Koike K. Changing clinical management of NAFLD in Asia[J]. *Liver Int*, 2022, 42(9):1955-1968.
- [2] Yip TC, Lee HW, Chan WK, et al. Asian perspective on NAFLD-associated HCC[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(3):726-734.
- [3] Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(4):896-904.
- [4] Cho EJ, Kwack MS, Jang ES, et al. Relative etiological role of prior hepatitis B virus infection and nonalcoholic fatty liver disease in the development of non-B non-C hepatocellular carcinoma in a hepatitis B-endemic area[J]. *Digestion*, 2011, 84 Suppl 1:17-22.
- [5] Zhang X, Goh GB, Chan WK, et al. Unhealthy lifestyle habits and physical inactivity among Asian patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Liver Int*, 2020, 40(11):2719-2731.
- [6] Chan R, Wong VW, Chu WC, et al. Diet-Quality Scores and Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population Study Using Proton-Magnetic Resonance Spectroscopy [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9):e0139310.
- [7] Baumeister SE, Leitzmann MF, Linseisen J, et al. Physical Activity and the Risk of Liver Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies and a Bias Analysis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111(11):1142-1151.
- [8] Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(2):268-279.
- [9] Chan AW, Wong GL, Chan HY, et al. Concurrent fatty liver increases risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(3):667-676.
- [10] Tan DJH, Ng CH, Lin SY, et al. Clinical characteristics, surveillance, treatment allocation, and outcomes of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(4):521-530.
- [11] 杨蕊旭, 范建高. 非酒精性脂肪性肝病相关肝细胞癌流行病学与筛查[J]. *实用肝脏病杂志*, 2022, 25(2):153-156.
- [12] Hassan MM, Curley SA, Li D, et al. Association of diabetes duration and diabetes treatment with the risk of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2010, 116(8):1938-1946.
- [13] Orzi LA, Sanduzzi-Zamparelli M, Caballol B, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(2):283-292. e10.
- [14] Rahman R, Hammoud GM, Almashhrawi AA, et al. Primary hepatocellular carcinoma and metabolic syndrome: An update[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2013, 5(9):186-194.
- [15] Phan J, Ng V, Sheinbaum A, et al. Hyperlipidemia and Nonalcoholic Steatohepatitis Predispose to Hepatocellular Carcinoma Development Without Cirrhosis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2019, 53(4):309-313.
- [16] Goh MJ, Sinn DH, Kim S, et al. Statin Use and the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2020, 71(6):2023-2032.
- [17] Zhang X, Coker OO, Chu ES, et al. Dietary cholesterol drives fatty liver-associated liver cancer by modulating gut microbiota and metabolites [J]. *Gut*, 2021, 70(4):761-774.
- [18] Ponziani FR, Bhoori S, Castelli C, et al. Hepatocellular Carcinoma Is Associated With Gut Microbiota Profile and Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. *Hepatology*, 2019, 69(1):107-120.
- [19] Pan Y, Zhang X. Diet and gut microbiome in fatty liver and its associated liver cancer[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(1):7-14.
- [20] Kawamura Y, Arase Y, Ikeda K, et al. Large-scale long-term follow-up study of Japanese patients with non-alcoholic Fatty liver disease for the onset of hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(2):253-261.
- [21] de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension; Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(3):743-752.
- [22] Chin KM, Prieto M, Cheong CK, et al. Outcomes after curative therapy for hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and review of current literature[J]. *HPB (Oxford)*, 2021, 23(8):1164-1174.
- [23] Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10126):1163-1173.
- [24] Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20):1894-1905.
- [25] 刘奇, 郝吉庆. 免疫联合治疗肝细胞癌研究进展[J]. *实用肝脏病杂志*, 2021, 24(1):7-9.

(收稿日期:2022-10-16)

(本文编辑:周三凤)