

68例结直肠癌异时性肝转移患者术后预后影响因素分析

王 猛, 姜玉娟, 周思成, 梁建伟, 郑朝旭

(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院, 北京 100021)

摘要: [目的] 探讨异时性肝转移患者术后预后的影响因素。[方法] 回顾性分析 68 例接受手术治疗的结直肠癌异时性肝转移患者的临床资料, 定期对患者进行随访, 计算其生存率。采用单因素、多因素分析结直肠癌异时性肝转移患者术后的预后影响因素。[结果] 单因素分析结果显示, T 分期(T_1/T_{2-3} ; $HR=3.84$, 95%CI: 1.43~10.28, $P=0.007$)、肿瘤大小(肿瘤直径 ≥ 3 cm/肿瘤直径 < 3 cm; $HR=3.55$, 95%CI: 1.46~8.62, $P=0.005$)和肿瘤数量(多发/单发; $HR=4.27$, 95%CI: 1.73~10.54, $P=0.002$)均与异时性肝转移患者预后相关。多因素分析显示, 肝转移瘤数目($HR=3.86$, 95%CI: 1.54~9.71, $P=0.004$)和转移瘤大小($HR=2.76$, 95%CI: 1.05~7.27, $P=0.040$)是影响结直肠癌术后肝转移患者预后的独立危险因素。[结论] 单发肝转移瘤和转移瘤大小 < 3 cm 的患者可通过切除转移瘤而获得较好的预后。

主题词: 结直肠癌; 异时性肝转移; 临床特征; 预后

中图分类号: R735.3+5; R735.3+7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)06-0498-06
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.06.B010

Prognostic Factors of 68 Patients with Metachronous Liver Metastasis from Colorectal Cancer After Surgical Treatment

WANG Meng, JIANG Yu-juan, ZHOU Si-cheng, LIANG Jian-wei, ZHENG Chao-xu

(National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Abstract: [Objective] To investigate the prognostic factors of colorectal cancer patients with metachronous liver metastases after surgical treatment. [Methods] The clinical data of 68 patients with colorectal cancer who underwent surgical treatment and developed metachronous liver metastasis in Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College during August 2014 to June 2021, were retrospectively analyzed. Patients were regularly followed up and the prognostic factors were analyzed by univariate and multivariate analysis. [Results] Univariate analysis showed that T stage(T_1/T_{2-3} ; $HR=3.84$, 95%CI: 1.43~10.28, $P=0.007$), size of metastatic tumor (diameter ≥ 3 cm vs diameter < 3 cm; $HR=3.55$, 95%CI: 1.46~8.62, $P=0.005$) and number of metastases(multiple/single; $HR=4.27$, 95%CI: 1.73~10.54, $P=0.002$) were correlated with the prognosis of patients. Multivariate analysis showed that the number of metastases($HR=3.86$, 95%CI: 1.54~9.71, $P=0.004$) and size of metastatic tumor($HR=2.76$, 95%CI: 1.05~7.27, $P=0.040$) were independent prognostic factors for patients with liver metastases after resection of colorectal cancer. [Conclusion] Patients with single hepatic metastasis and the diameter of metastatic tumor < 3 cm can achieve better prognosis by resection of metastases in colorectal cancer patients with metachronous liver metastases.

Subject words: colorectal cancer; metachronous liver metastases; clinical features; prognosis

结直肠癌是常见的恶性肿瘤, 死亡率居恶性肿瘤第 2 位^[1-2]。近年来, 我国结直肠癌发病率呈逐年

升高的趋势^[3-4]。目前研究表明约 50% 的结直肠癌患者合并肝转移, 并且肝转移是结直肠癌患者死亡的主要原因^[5-6]。初诊时同时性肝转移约占所有结直肠癌患者的 15%~25%^[7]。同时, 即使原发病灶根治性切除后, 异时性肝转移仍占 10%~25%^[8]。结直肠癌肝转

基金项目: 中国癌症基金会北京希望马拉松专项基金(LC2017A19)

通信作者: 郑朝旭, E-mail: zzx_20003@126.com;

梁建伟, E-mail: liangjw1976@163.com

收稿日期: 2022-02-25; **修回日期:** 2022-05-06

移的治疗包括手术、介入治疗、辅助化疗、新辅助化疗和多学科综合治疗。

已有研究证明结直肠癌肝转移的临床病理特征,包括患者特征、术前因素、原发肿瘤及肝转移特征、手术因素等与患者预后相关^[9-10]。已有研究表明同时性肝转移、结肠癌合并其他脏器转移、肝转移瘤切除术、高水平结直肠癌肿瘤标志物、肝转移数量、新辅助治疗及辅助治疗方案等会影响患者预后。但目前有关异时性肝转移患者预后的影响因素报道较少。本研究对 68 例结直肠癌异时性肝转移术后患者的临床资料进行回顾性分析,探讨多个临床因素与患者预后的关系,期望为结直肠癌肝转移患者的个体化、综合化治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集并分析 2014 年 8 月至 2021 年 6 月在中国医学科学院肿瘤医院/国家癌症中心接受手术治疗的结直肠癌异时性肝转移患者的临床数据。纳入标准:(1)原发病变经病理学检查诊断为结直肠癌;(2)肝脏病变经病理学检查诊断为结直肠癌肝转移;(3)异时性肝转移患者(结直肠癌根治术后 6 个月以上发现肝转移瘤);(4)接受结直肠癌根治性手术;(5)经过多学科讨论确定肝转移瘤可切除或治疗后可切除,并接受肝转移瘤切除手术;(6)临床病理资料和随访资料完整。排除标准:(1)同时性肝转移患者(结直肠癌根治术前或术后 6 个月以内发现肝转移瘤);(2)未接受结直肠癌根治性手术;(3)未接受肝转移瘤切除术;(4)肠穿孔、梗阻或行急诊手术的患者;(5)临床病理资料或随访资料不完整。本研究经中国医学科学院肿瘤医院伦理委员会批准,按照《赫尔辛基宣言》和《临床研究伦理指南》进行。所有患者均签署书面知情同意书(NCC 2017-YZ-026)。

本研究共纳入 68 例结直肠癌异时性肝转移术后患者,其中男性 35 例(51.5%),女性 33 例(48.5%);年龄 ≥ 60 岁 41 例(60.3%);肝转移肿瘤直径 ≥ 3 cm 23 例;结肠恶性肿瘤 34 例(50%),直肠恶性肿瘤 35 例(50%)(Table 1)。

1.2 分析指标

收集患者的临床病理资料,包括性别、年龄、

BMI、CEA 水平、原发灶肿瘤位置、肿瘤分化程度、肿瘤原发灶初始分期、术中检出淋巴结数量、神经侵犯、脉管瘤栓、肝转移瘤大小、肝转移瘤数目、患者基础疾病(包括高血压、糖尿病、肺部疾病等)、术后并发症(包括吻合口瘘、腹腔感染、腹腔出血、肠梗阻等)、结肠癌术后辅助化疗、肝转移后化疗、肝转移后生存时间。按照肿瘤分期采用美国癌症联合委员会(AJCC,第8版)分期系统,对初次诊断患者进行分期^[11]。

1.3 治疗方法

所有患者均接受结直肠癌根治性手术,根据术后病理结果,有 56 例患者接受化疗,主要以奥沙利铂或氟尿嘧啶为主。异时性肝转移确诊后,经过多学科讨论肝转移瘤可切除或治疗后可切除,所有患者均接受肝转移瘤切除手术,20 例患者在肝转移瘤切除后接受化疗。

1.4 随访

本研究的研究终点为术后总生存期(overall survival, OS)。OS 定义为肝转移瘤确诊至患者死亡、失访或至随访结束时间(2021 年 12 月)。所有患者术后前 2 年每 3 个月随访 1 次,随后 3 年每 6 个月随访 1 次。术后复查内容包括体格检查、肿瘤标志物(CEA 和 CA199)、胸部、腹部和盆腔 CT 扫描,必要时进行结肠镜检查。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计学软件分析数据,利用 GraphPad Prism8.0 软件画图。计数资料分析采用 χ^2 检验;利用 Cox 风险比例回归模型进行单因素和多因素分析筛选总生存的独立危险因素;采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,Log-rank 检验比较生存差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 预后影响因素的单因素和多因素分析

对纳入的 68 例患者进行单因素分析发现,T 分期(T_4/T_{2-3} :HR=3.84,95%CI:1.43~10.28, $P=0.007$)、肿瘤大小(肿瘤直径 ≥ 3 cm/肿瘤直径 < 3 cm:HR=3.55,95%CI:1.46~8.62, $P=0.005$)及肝转移瘤数量(多发/单发:HR=4.27,95%CI:1.73~10.54, $P=0.002$)均与患者 OS 相关。多因素分析显示,肿瘤直径 ≥ 3 cm(HR=2.76,95%CI:1.05~7.27, $P=0.040$)及多发肝转移瘤

Table 1 Clinicopathological features of 68 patients with liver metastasis from colorectal cancer[n (%)]

Variable	Single (N=50)	Multiple (N=18)	All (N=68)
Gender			
Male	26(52.0)	9(50.0)	35(51.5)
Female	24(48.0)	9(50.0)	33(48.5)
Age(years old)			
<60	31(62.0)	10(55.6)	41(60.3)
≥60	19(38.0)	8(44.4)	27(39.7)
BMI(kg/m ²)			
<24	22(44.0)	9(50.0)	31(45.6)
≥24	28(56.0)	9(50.0)	37(54.4)
CEA level			
Normal	30(60.0)	7(38.9)	37(54.4)
Abnormal	20(40.0)	11(61.1)	31(45.6)
Tumor location			
Colon	24(48.0)	10(55.6)	34(50.0)
Rectum	26(52.0)	8(44.4)	34(50.0)
Tumor differentiation			
High and medium differentiation	34(68.0)	15(83.3)	49(72.1)
Minor differentiation	16(32.0)	3(16.7)	19(27.9)
pT			
2~3	34(68.0)	10(55.6)	44(64.7)
4	16(32.0)	8(44.4)	24(35.3)
pN			
0	18(36.0)	7(38.9)	25(36.8)
1~2	32(64.0)	11(61.1)	43(63.2)
Number of lymph nodes detected			
<12	5(10.0)	4(22.2)	9(13.2)
≥12	45(90.0)	14(77.8)	59(86.8)
Nerve invasion			
No	27(54.0)	10(55.6)	37(54.4)
Yes	23(46.0)	8(44.4)	31(45.6)
Blood vessel invasion			
No	35(70.0)	16(88.9)	51(75.0)
Yes	15(30.0)	2(11.1)	17(25.0)
Diameter of liver metastases(cm)			
<3	34(68.0)	11(61.1)	45(66.2)
≥3	16(32.0)	7(38.9)	23(33.8)
Background disease			
No	28(56.0)	13(72.2)	41(60.3)
Yes	22(44.0)	5(27.8)	27(39.7)
Postoperative complications			
No	40(80.0)	15(83.3)	55(80.9)
Yes	10(20.0)	3(16.7)	13(19.1)
Postoperative chemotherapy			
No	9(18.0)	3(16.7)	12(17.6)
Yes	41(82.0)	15(83.3)	56(82.4)
Chemotherapy followed liver metastasis			
No	38(76.0)	10(55.6)	48(70.6)
Yes	12(24.0)	8(44.4)	20(29.4)

(HR=3.86, 95%CI: 1.54~9.71, $P=0.004$) 是异时性肝转移患者总生存的独立危险因素 (Table 2)。

2.2 生存情况

进一步的生存分析结果显示,肝转移瘤直径<3 cm 患者的 5 年总体生存率为 80.91%, 肝转移瘤直径≥3 cm 患者的 5 年总体生存率为 25.01% ($P=0.003$) (Figure 1A)。单发肝转移瘤患者的 5 年总生存率为 74.26%, 多发肝转移瘤患者的 5 年总生存率 28.56% ($P=0.001$) (Figure 1B)。

3 讨论

结直肠癌是一种常见的消化系统恶性肿瘤,许多患者诊断时即为晚期。远处转移是结直肠癌死亡的主要原因^[13]。肝脏内血液供应较为丰富,因此结直肠癌远处转移最常见于肝脏^[12]。目前,肝转移患者治疗仍然以外科手术为主,外科治疗可延长患者生存期、改善患者预后。符合手术指征的结直肠癌肝转移患者,提倡规范化的外科治疗^[14]。随着外科手术和多学科综合治疗水平的提高,可切除性肝转移瘤的概念不断更新。手术切除的最新概念是:(1) 所有肝脏转移性病变更均可切除;(2) 切除后剩余肝体积大于原体积的 30%;(3) 肝外转移病灶也可被切除。主流观点认为,如果肝脏剩余功能可代偿,应尽可能扩大手术切除范围^[15]。需要注意的是,肝转移患者应获得根治性外科治疗;对于无法获得根治效果的肝转移患者,可考虑全身治疗和局部治疗,也可获得较长的生存期^[16]。多数研究主要关注同时性肝转移患者的生存预后,而针对异时性肝转移的研究报道较少。本研究回顾性分析结直肠癌异时性肝转移患者的预后因素,为进一步的临床研究提供理论基础。

单因素及多因素分析发现,转移瘤数量是影响肝转移患者的独立预后因素,这与之前的研究结果一致^[17-18]。生存分析也证明,转移瘤数量是影响患者总体生存的重要因素。

Table 2 Univariate and multivariate Cox regression analysis of postoperative prognosis in patients with liver metastasis form colorectal cancer

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
Gender						
Male	1.00					
Female	0.98	0.40~2.39	0.967			
Age(years old)						
<60	1.00					
≥60	0.85	0.34~2.15	0.738			
BMI(kg/m ²)						
<24	1.00					
≥24	0.61	0.25~1.50	0.283			
CEA level						
Normal	1.00					
Abnormal	1.20	0.49~2.92	0.694			
Tumor location						
Colon	1.00					
Rectum	1.15	0.47~2.84	0.762			
Tumor differentiation						
High and medium differentiation	1.00					
Minor differentiation	0.82	0.23~2.88	0.756			
pT						
2~3	1.00					
4	3.84	1.43~10.28	0.007	2.30	0.82~6.46	0.115
pN						
0	1.00					
1~2	1.13	0.45~2.86	0.788			
Number of lymph nodes detected						
<12	1.00					
≥12	0.84	0.24~2.90	0.787			
Nerve invasion						
No	1.00					
Yes	1.61	0.64~4.04	0.314			
Blood vessel invasion						
No	1.00					
Yes	1.25	0.48~3.26	0.651			
Diameter of liver metastases(cm)						
<3	1.00					
≥3	3.55	1.46~8.62	0.005	2.76	1.05~7.27	0.040
Number of liver metastases						
Single	1.00					
Multiple	4.27	1.73~10.54	0.002	3.86	1.54~9.71	0.004
Background disease						
No	1.00					
Yes	1.01	0.41~2.48	0.986			
Postoperative complications						
No	1.00					
Yes	1.12	0.37~3.39	0.841			
Postoperative chemotherapy						
No	1.00					
Yes	2.19	0.63~7.54	0.216			
Chemotherapy followed liver metastasis						
No	1.00					
Yes	1.06	0.41~2.74	0.911			

Zhang 等^[19]通过对同时性肝转移患者进行多因素分析得到了相似结论,肝转移病灶的数量是肝转移患者的独立预后因素。Pulitano 等^[16]也证实了多发性肝转移患者较单发患者预后更差,肝转移数量对患者预后造成不良影响。虽然大多数的研究都认为肝转移数量是结直肠癌肝转移患者的独立预后因素,但是各个研究针对转移瘤数量的临界值却存有争议。目前分别有研究者报道了 1 个以上,2 个以上,或者 7 个以上的转移病灶才会造成较差预后^[17,20-21]。这些差异,可能是每个研究中的患者数量、分组及入组标准不同导致的。本研究纳入的患者均为异时性肝转移,生存分析结果表明肝转移瘤数量超过 1 个的肿瘤患者术后 5 年生存率显著下降。所以,多发性肝转移患者应经过多学科讨论制订治疗方案,改善患者预后。

除肝转移瘤数量以外,本研究发现转移瘤大小也是影响患者预后的重要因素。Zakaria 等^[22]通过对肿瘤患者特异性生存及复发的多因素分析,证实肿瘤预后与转移瘤大小显著相关。Liu 等^[23]分析肝转移瘤患者临床预后因素的研究也获得了一致的结果。但是,影响结直肠癌肝转移患者预后的转移瘤直径的临界值,各研究并没有达成共识。有研究认为>5 cm 的病灶预后较

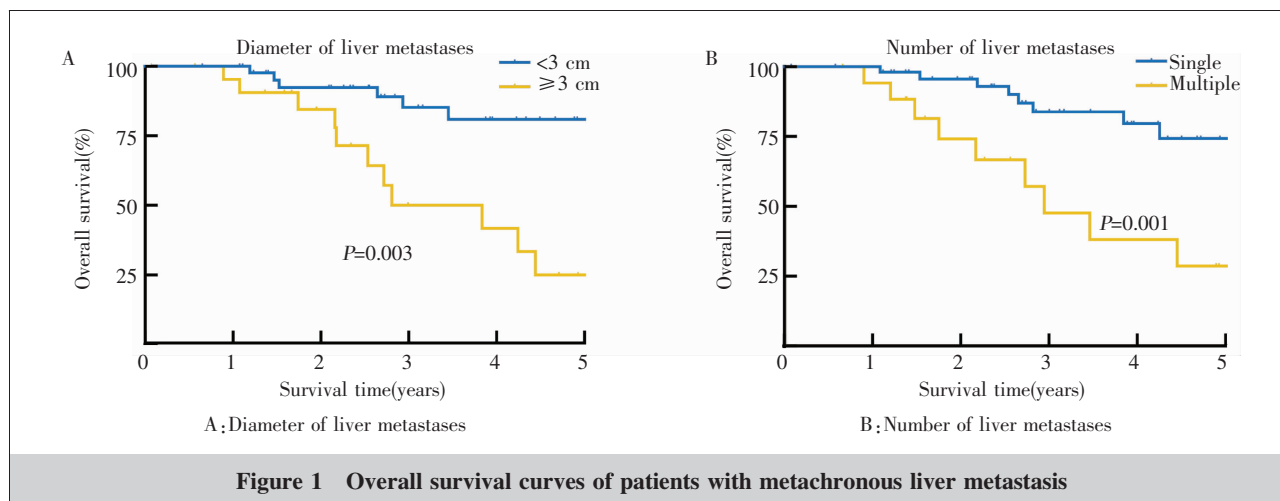


Figure 1 Overall survival curves of patients with metachronous liver metastasis

差, 另有研究表明 8 cm 转移瘤直径应该作为临界点^[24-25]。临界点的差异主要是由于患者接受的治疗方案及自身的肿瘤耐药性差异导致, 也可能是研究中结肠癌与直肠癌患者所占比例不同导致的。虽然对于转移瘤直径临界点的定义略有不同, 但是多数研究证明了肿瘤直径大小是结直肠癌肝转移瘤患者的重要预后因素。既往发表的多数研究将直径 3 cm 作为定义肝转移瘤大小的临界值, 因此, 本研究在分析异时性肝转移瘤患者的临床病理特征时, 也参考了这一标准。研究结果表明, 异时性肝转移瘤直径 ≥ 3 cm 的结直肠癌患者, 应在术前接受新辅助治疗, 待转移瘤缩小后再行手术治疗, 这可能有助于改善患者的肿瘤预后, 延长生存期。

本研究回顾性收集异时性肝转移患者的临床病理数据, 发现单发肝转移瘤和转移瘤直径 < 3 cm 的异时性肝转移患者预后更好, 为后续的临床研究提供了理论依据。

参考文献:

- [1] Long AG, Lundsmith ET, Hamilton KE. Inflammation and colorectal cancer[J]. Curr Colorectal Cancer Rep, 2017, 13(4):341-351.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [3] Li XW, Ding YQ, Cai JJ, et al. Studies on mechanism of Sialy Lewis-X antigen in liver metastases of human colorectal carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2001, 7(3): 425-430.
- [4] Zhang YL, Zhang ZS, Wu BP, et al. Early diagnosis for colorectal cancer in China [J]. World J Gastroenterol, 2002, 8(1):21-25.
- [5] Datta J, Narayan RR, Kemeny NE, et al. Role of hepatic artery infusion chemotherapy in treatment of initially unresectable colorectal liver metastases: a review[J]. JAMA Surg, 2019, 154(8):768-776.
- [6] Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(29):4575-4580.
- [7] Xu J, Qin X, Wang J, et al. Chinese guidelines for the diagnosis and comprehensive treatment of hepatic metastasis of colorectal cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2011, 137(9):1379-1396.
- [8] Eichler K, Dufas T, Hammerstingl R, et al. Hepatic arterial infusion with irinotecan in patients with liver metastases of colorectal cancer: results of an extended phase I study[J]. Chemotherapy, 2013, 59(1):66-73.
- [9] de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients [J]. Ann Surg, 2009, 250(3):440-448.
- [10] Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases [J]. Oncologist, 2008, 13(1):51-64.
- [11] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J]. 中华外科杂志, 2020, 58(8):561-585. National Health Commission of the People's Republic of C. Chinese protocol of diagnosis and treatment of colorectal cancer (2020 edition) [J]. Chinese Journal of Surgery, 2020, 58(8):561-585.
- [12] Hayashi M, Inoue Y, Komeda K, et al. Clinicopathological

- analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastasis [J]. BMC Surg, 2010, 10:27.
- [13] Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(22):3677-3683.
- [14] Takahashi H, Berber E. Role of thermal ablation in the management of colorectal liver metastasis[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2020, 9(1):49-58.
- [15] Adam R, Hoti E, Folprecht G, et al. Accomplishments in 2008 in the management of curable metastatic colorectal cancer [J]. Gastrointest Cancer Res, 2009, 3 (5 Suppl 2): S15-S22.
- [16] Pulitano C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, et al. Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(5):1380-1388.
- [17] Vigano L, Capussotti L, Majno P, et al. Liver resection in patients with eight or more colorectal liver metastases[J]. Br J Surg, 2015, 102(1):92-101.
- [18] Angelsen JH, Viste A, Loes IM, et al. Predictive factors for time to recurrence, treatment and post-recurrence survival in patients with initially resected colorectal liver metastases[J]. World J Surg Oncol, 2015, 13:328.
- [19] Zhang S, Gao F, Luo J, et al. Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients with synchronous liver metastasis[J]. Colorectal Dis, 2010, 12(8):754-761.
- [20] Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases[J]. Ann Surg, 1999, 230(3):309-318.
- [21] Serrablo A, Paliogiannis P, Pulighe F, et al. Impact of novel histopathological factors on the outcomes of liver surgery for colorectal cancer metastases[J]. Eur J Surg Oncol, 2016, 42(9):1268-1277.
- [22] Zakaria S, Donohue JH, Que FG, et al. Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems? [J]. Ann Surg, 2007, 246(2):183-191.
- [23] Liu Q, Hao L, Lou Z, et al. Survival time and prognostic factors of patients with initial noncurative colorectal liver metastases[J]. Medicine, 2017, 96(51):e8831.
- [24] Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, et al. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients[J]. Ann Surg, 2008, 247(1):125-135.
- [25] Leong S, Coffey JC, Hill AD. Hepatic resection for colorectal metastases. Value for risk scoring systems? [J]. Ann Surg, 2008, 247(4):720.

《肿瘤学杂志》作者/通信作者校对文稿须知

作者/通信作者自校拟发排校样稿,是期刊出版工作中不可缺少的重要环节,也是确保期刊质量的重要手段。特此重申,请作者/通信作者务必按以下要求进行校对:

(1)首先全面校对全文,对编辑提出的校样稿中需特别注意校对及需补充的内容,必须予以改正或解释。

(2)所有需修改和补充的内容,均请用红笔将正确的字符书写清楚(避免使用不规范的汉字);必须改动的字符,直接在校样稿的空白处写出,所增删字数最好相符。

(3)文题、作者、单位名称、邮政编码、通信作者等信息,务必确认无误。

(4)对正文文字(包括外文字母及大小写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等应认真细致逐一校对;请用规范的通用药品名称(不用商品名)和医学名词,认真核查并使用标准计量单位及药物剂量。

(5)参考文献缺项的部分,应按本刊规定的著录格式进行补充。请作者务必认真核实所引用文献是否正确,并核查正文中角码是否与文后所列参考文献序号对应。

(6)校对完毕请作者/通信作者签名,并在规定的日期内将校样稿寄回编辑部。如有要求补充的资料,也需一并寄回。

(7)由于出版周期的限制,如作者/通信作者不能在规定时间内校对寄回,请及时联系本刊编辑部说明原因,否则可能造成该文稿延期出版,或者取消刊发。