

罕见病临床试验患者招募的策略分析与经验分享

袁靖, 李玉玺, 陈云华

贵州泰邦生物制品有限公司研发部, 贵州 贵阳 550025

摘要: **目的** 就罕见病临床试验患者招募进行策略分析与经验分享, 以期为正在进行或即将进行的罕见病临床研究提供借鉴。**方法** 以一项人纤维蛋白原治疗先天性纤维蛋白原缺乏症的疗效及安全性的多中心临床评价为例, 从招募工作的流程、方式与策略、影响因素、展望与建议等几个方面总结并探讨如何制定罕见病患者招募方案。**结果** 招募流程主要有事前调研、制定计划、扩大调查、实施招募方案、排查数据库、制定与受试者接触的计划、获得知情同意七个环节。招募方式多种多样。招募途径主要是医院, 第三方招募、学术会议发布广告、举行院内小型患者教育会或专家咨询会也是不错的选择。影响因素主要有实验方案、研究疾病与试验药物、受试者、医院条件等, 应具体问题具体处理, 采取积极可行的措施。**结论** 罕见病患者招募策略需根据罕见病的特点, 遵循保障受试者权益和保证实验质量的原则, 制定适宜的方案。

关键词: 罕见病; 招募; 临床试验; 先天性纤维蛋白原缺乏症; 受试者

中图分类号: R-33 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)01-0118-05

受试者招募往往是临床研究中最困难、最具挑战的限速环节, 真正按照既定要求达到的仅占较小的比例, 多数因此延长招募期, 往往需要增加招募中心或加大资金投入, 才得以实现预期目标, 新药注册和上市也因此延后, 给企业带来巨大的经济损失。英国的一项调查研究结果显示^[1], 1994 至 2002 年期间两家资助机构资助的 114 个临床研究, 仅 31% 的临床研究按照计划完成了招募, 高达 53% 的临床研究延长了超募期, 且仍无法达到预期的效果。由此可见, 受试者招募的确是一项复杂且极具挑战性的工作, 更别说罕见病受试者的招募。如何发现、招募和入组罕见病受试者, 并保证其顺利完成临床研究, 成为罕见病临床研究需要突破的难点。

罕见病是指患病率很低、很少见的疾病, 又称“孤儿病”。WHO 将罕见病定义为患病人数占总人口的 0.65‰~1‰ 的疾病或病变, 而各国(地区)对罕见病认定的标准上存在一定差异。笔者完成了一项人纤维蛋白原治疗先天性纤维蛋白原缺乏症的疗效及安全性的多中心临床评价, 入组 23 例, 用时 14 个月, 其中招募期 6 个月, 较理想的达成了预期的工作目标。本文拟就如何制定罕见病患者招募进行策略分析和经验分享, 以期为正在进行或即将进行的罕见病临床研究提供借鉴。

1 方法

笔者以从一项人纤维蛋白原治疗先天性纤维蛋白原缺乏症的疗效及安全性的多中心临床评价为例, 归纳总结招募常见的流程、方法、策略、影响因素等, 针对罕见病患者招募的要点进行问题分析和经验分享, 并提出自己的观点, 以供同行参考。

2 结果

2.1 招募流程 招募是知情同意和筛选合格受试者的开始, 是以尊重受试者隐私和自主权的方式选择感兴趣的、符合方案的、知情的受试者。伦理委员会对招募材料的审查包括招募方式、受试人群的选择、激励补偿措施等。伦理委员会与知情同意书是受试者权益的重要保障^[2]。针对这个特殊的罕见病受试者群体, 申办方和研究团队应重点关注流程中的以下几个方面。

2.1.1 事前调研 制定计划前, 充分调查罕见病的流行病学资料, 调研临床医生发现此类患者的途径、几率和人群特点。事前调研这一步可能会被普通临床研究项目忽略, 却对罕见病受试者的发现和招募尤其关键。从一开始就需要掌握罕见病的特点, 据此制定的招募计划是最行之有效、一矢中的的。

据文献报道, 先天性纤维蛋白原缺乏症的白种人患病率约为百万分之一^[3-4], 国内尚无人群发病率的统计数据。先天性纤维蛋白原缺乏症分为纤维蛋白原数量异常和功能异常两类, 其中前者包括无纤维蛋白原血症和低纤维蛋白原血症, 后者是异常纤维蛋白

原血症。先天性纤维蛋白原缺乏症最早报道于 1958 年,迄今为止国内外已经报道了 500 多例,很多所谓低纤维蛋白原血症实际上都是伴有循环纤维蛋白原减低的异常纤维蛋白原血症。虽然无纤维蛋白原血症患者的血液不能正常凝固,但是临床出血的严重程度和后果比血友病轻得多,甚至很少发生出血。约 40% 的患者无症状表现,45% ~ 50% 的病例表现为出血性疾病,而其余患者表现为血栓性疾病,或同时表现为出血和血栓形成的倾向,另外还有自发性流产、伤口愈合不良等临床表现。

根据调研的理论知识,结合数名临床知名专家的经验,我们总结出 7 个要点,以指导后续招募计划的制定。(1) 患者数量非常有限,不容乐观;(2) 具有遗传性和家族性的特点,可重点关注已确诊患者的家族成员,作为招募工作的突破口之一;(3) 临床出血很少,甚至没有,与平常人无异,治疗需求较低,相应的人组意愿也较低,将成为招募的难点;(4) 异常纤维蛋白原血症可能表现为血栓性疾病或同时表现为出血和血栓形成的倾向,试验过程中需关注受试者安全,慎重判断血栓风险,必要时辅以相应的检查;(5) 育龄妇女纤维蛋白原水平低且曾发生自发性流产,临床诊断可考虑异常纤维蛋白原血症;(6) 注意不同患者的人组分布尽量均匀,但不必硬性分布,因为无纤维蛋白原血症通常为低龄儿童,不具备参加临床研究的条件。(7) 输注人血浆提取的纤维蛋白原是此类患者最直接有效的治疗手段,可明显降低输注冷沉淀或血浆带来的并发症和病毒风险。

2.1.2 制定计划 根据调研结果,由整个研究团队共同研讨后制定切实可行的招募计划,医生从医学角度提供意见,申办方从项目运行角度提供支持。初期制定的计划可能无法一蹴而就,需要根据项目的进展,特别是遭遇的困难有针对性的调整计划和预算,以保证临床研究的进度和质量。

我司首次开展此类罕见病临床研究,也是国内首次开展以先天性纤维蛋白原缺乏症患者为对象的临床评价研究,没有类似的经验和教训可以借鉴。本研究的招募计划前后经历了两次调整,由最初对此类罕见病的不了解,到逐渐掌握其特点,修订出适应性计划,既满足项目进展的需求,又全力保障受试者权益,积攒了一定的经验和教训。

2.1.3 扩大调查 制定计划前的调研主要集中在北京、上海、广州的大医院里,因为罕见病患者可能会因为本地诊疗水平不足,不远万里前往北京、上海、广州知名医院诊治,在这样的情况下制定的招募计划就具有较好的代表性。然而,这远远不够。为了收集更多

的数据,有必要在研究方案正式定稿前调查更多的研究者和医院,收集更准确的信息。但是,这将带来巨大的工作量,因此笔者建议由申办方发动销售人员深入各自负责的片区,在约定的时间内尽可能多的调查省市各级医院的相关科室。这样做的另一个好处是,一旦招募进展不如预期,可鼓励转诊模式,以最快速度将其他医院符合条件的患者纳入临床研究。通过扩大调查,可预估哪些医院的医生能介绍患者来参加研究? 能有多少人? 由于申办者需要承担相应的差旅费,预算也需要及时调整。

2.1.4 伦理委员会审查 只有在方案和招募计划通过伦理委员会的审查后,才能实施该研究方案。如果出现重要的修改,必须再次递交伦理委员会进行审查。

2.1.5 排查数据库 实施招募方案的第一步是找到患者,对于罕见病来说这是最难的一步。在当今大数据时代的背景下,有多种途径可以进行数据库排查:(1) 医院电子病历数据库;(2) 医生自己累积的患者档案;(3) 第三方检索机构数据库,虽然无法直接获取患者信息,但也能顺藤摸瓜的找到对应的医院和医生;(4) 罕见病患者协会,比如血友病协会,遗憾的是先天性纤维蛋白原缺乏症患者并没有任何来自民间或官方的病友协会。

2.1.6 制定与受试者接触的计划 了解到受试者个人信息后,第一次接触尤为关键,一方面招募人员需做好相应的准备再拨打电话,另一方面需要着重评估拟采取的沟通方法和技巧是否符合此类罕见病受试者的特点和心理预期。(1) 沟通前的准备工作不仅仅是熟悉研究方案,还应准备必要的科研数据、文献、以往临床诊治经验,以帮助受试者了解试验的目的和意义。如果受试者收到招募电话后提出的问题大部分无法得到解释和说明,在诚信缺失的现代社会,受试者很容易对这项研究产生怀疑,甚至往很糟糕的方面想,招募成功就已经不可能。研究者就是受试者的主治医生,这是最理想的,容易取得受试者的信任,建立良好的沟通基础。当然,也可能不是同一人,这时候就特别需要转诊前主治医生的引荐和鼓励。(2) 除了建立信任外,沟通的技巧也相当重要,应用得当可以达到事半功倍的效果。罕见病是个小众群体,成人发病率通常低于百万分之一,新生儿发病率通常低于万分之一。这类人群非常关注自己的病情,已经通过学习获取了部分疾病知识和治疗经验,但并不专业和完整,需要得到医生更专业的指导。如果患者参加临床研究后能得到这些获益,并因此可以帮助现代医学的进步,有利于这个特殊群体在未来从此获

益,可在很大程度上激发患者的参与欲望。理论上,从这个角度发力的沟通是可以取得较好的效果的。但是,这类患者的心理通常也很敏感和谨慎,需特别加以强调。(3)除此以外,真诚和平等也非常重要。罕见病受试者群体是非常宝贵的患者资源,科学研究的开展离不开他们的参与,研究者与患者对话应是平等的,通俗易懂的阐述病情的严重性和特殊性,阐述此项研究的目的和意义,体谅患者的顾虑和担心,强调患者自身意愿的重要性,不要有一丝的勉强。计划中应强调不允许的语句和腔调,推荐适宜的沟通方式和技巧。

2.1.7 获得知情同意 患者来院前做好相应的准备,研究资料摆放整齐,环境安静,不受打扰。沟通前先简单聊几句,拉近距离,再转入正题。沟通采用通俗易懂的语言,站在患者的角度,充分分析风险受益比,最后留给患者足够的斟酌时间,以期在轻松、真诚、平等的气氛下获得患者的知情同意。

国家医学科学组织委员会卜擎燕等专家翻译了 WHO CIOMS 组织 2002 年发布的《人体生物医学研究国际道德指南》^[5-6],该指南规范的界定了人体生物医学研究的伦理合理性,对于受试者招募具有很强的指导意义。笔者认为,其中有几条在罕见病患者的知情同意环节必须注意:(1)说明研究与常规治疗的不同之处;(2)再次说明参加研究所需时间和随访次数,以期患者结合自身实际情况考虑成熟;(3)是否有金钱或其他形式物质作为个体参加研究的报酬,如果有说明种类和数量。先天性纤维蛋白原缺乏症患者没有明显的临床出血症状,通常能和正常人一样工作,经济状况相对较好;人纤维蛋白原市场经常处于供小于求的状态。因此,免费提供等价的药品往往比金钱对患者更有价值,这一点对于血友病等其他罕见病患者亦有参考意义。该指南特别强调,受试者在参加一项研究中发生的收入损失、路费及其他开支可得到补偿,他们还能得到免费医疗。受试者尤其是那些不能从研究中直接受益的,也可因被付给报酬或其他得到补偿。然而,报酬不应过大,或提供的医疗服务不应过多,否则诱使受试者不是根据他们自己的更佳判断而同意参加研究(“过度劝诱”)。所有提供给受试者的报酬、补偿和医疗服务都必须得到伦理审查委员会的批准。笔者对这段话的个人理解是,合理的补偿是必不可少的,而且需充分考虑每例患者的实际需求,以现金、物质形式或其他非物质形式均可。无论是一笔现金误工费,还是义务帮助购买车票或车站接送,体现邀请的诚意是最重要的。应切记不能“过度劝诱”,但也需要充分考虑物价飞涨、实际工资收入

等因素,给出既符合伦理审查委员会的要求,又保证患者受益的灵活的补偿机制。(4)研究完成后,每位受试者有权利知晓与他们自身健康状态有关的任何发现,包括研究本身的数据,对于罕见病患者这比金钱更具有价值。鉴于先天性纤维蛋白原缺乏症患者可能面临致命性出血的情况,笔者设计了一种小册子,在获取所有研究数据后,根据患者的个体需求,可将个人的疾病类型、发病机制、检测结果、用药数据等转录上去,提供给患者随身携带。比如异常纤维蛋白原症患者治疗过程中亦有血栓风险,可为紧急情况下医生紧急用药提供参考,这对患者来说非常宝贵。实践证明,这个小小的举措赢得了受试者的信任,为成功招募奠定了较好的基础。(5)强调说明该项研究对于罕见病患者群体或整个社会的预期受益,或对科学知识的贡献。这一点适合于已参加罕见病协会的患者,也适合于家族患者较多的情况,能激励其无私奉献精神。在本研究中,为了充分保障受试者的受益,针对同意并已参加本研究的受试者,其 6 位以内直系亲属可免费检测血浆纤维蛋白原水平进行初筛,并辅以基因检测对疑似病例进行确诊。这一举措既有利于患者了解其家族成员患病情况,又有利于研究者收集科研数据,为将来研究此类罕见病提供更多的数据参考,当然对于招募也是有利的。(6)任何现有的、可替代的干预措施或治疗措施,对于罕见病可能没有,也需要加以说明。

2.2 招募策略分析 招募方式多种多样,有医生推荐、公开招聘、举办宣传会等,不同临床研究项目可采用不同的招募方式,各有千秋。无论选择什么招募方式都需要重点考虑伦理的要求,比如是否尊重患者隐私?是否避免了强迫和利诱的情况?牟钰洁等^[7-12]已撰文详述其具体方法、优缺点、影响因素和伦理审查要点,在此不再赘述。针对罕见病患者的招募方式和策略,特别分享几点经验和教训,以供参考。

2.2.1 招募途径 毋庸置疑,医院是最重要的招募途径。针对先天性纤维蛋白原缺乏症患者的临床表现特点,我们会更多地分析门诊患者或血液科手术前会诊的患者,特别提醒医生多加关注此类患者及其家人。对于罕见病的临床研究,应不仅仅局限在开展研究的医院,还可扩大范围到全国医院,采取相应的措施鼓励转诊模式。当然,了解受试者信息的途径也不止是医院,还可以考虑委托专业的第三方招募团队。随着细分市场的深入发展,国内一些比较大规模的 CRO 机构衍生出专业从事招募工作的团队。所谓术业有专攻,招募也不例外。第三方招募团队比研究者或 CRA 更熟悉招募的方式与策略,更有精力和时间

专门投入到招募工作中去,特别是上门拜访等。同时,他们也更了解患者的心理活动,更擅长沟通和说服,使医院内研究团队可以集中精力到知情同意过程和临床观察研究上。

笔者认为,医院内发布招募广告对于罕见病患者的招募并不实用,毕竟这是数量非常有限的群体,效率之低可想而知。不过,招募期间举办的相关学科的学术会议的确值得尝试,届时关注此类罕见病的医生将云集一堂,这是个让更多医生了解项目的好机会。罕见病患者通常对疾病和治疗的医学知识的学习是如饥似渴的,举行院内小型患者教育会或专家咨询会可以吸引罕见病患者来到研究中心,这对收集患者信息、构建研究者与患者通畅的沟通渠道、建立彼此信任感均将产生积极的影响。

2.2.2 影响因素 通过各项影响因素的分析,具体问题具体处理,尽快采取积极可行的措施。具体可以从以下几个方面展开分析:(1)实验方案:方案设计尽可能简单,减少随访次数,缩短随访周期,有利于受试者入组;是否有侵入性检查,是否抽血过于频繁或采血量过大。(2)研究疾病与试验药物:罕见病通常没有有效的治疗手段,或高度依赖一种特殊的药物(“孤儿药”)控制病情。患者对药物的认可度是非常高的,比如人纤维蛋白原是先天性纤维蛋白原缺乏症患者提高血浆纤维蛋白原水平的唯一有效药物,在患者需要开展手术治疗前必须输注人纤维蛋白原,将血浆纤维蛋白原水平提高到既定水平,才能达到手术标准。这一点对于安排了择期手术的患者的招募工作大有帮助。(3)受试者:受试者的身体状况、经济状况、工作安排、交通便利以及经济方面的获益(比如误工费等)会对入组速度产生明显的影响。在很多情况下,仅仅是交通不便、小孩在家无人照顾、工作调班困难或其他小的状况,都有可能打消患者入组的念头。这需要招募教育非常到位,让患者认识到克服小的困难来参加研究是一件非常有意义的事情,值得去做,另一方面,也是考验招募团队和申办方尽力解决患者遇到具体困难的能力。(4)医院条件:针对罕见病,研究方案中可能列出了不常见的检测项目,比如基因检测,需要重点关注医院是否具备相应条件,如果没有,应考虑如何妥善解决。对于一直没有入组的研究中心,可由研究团队静下心来共同分析招募困难的原因。如果是个别医院的问题,可通过调整人员、分享进展顺利的研究中心的特点和经验等加以改善;如果是方案问题,应评估是否通过修改方案就能改善招募。

2.2.3 估算受试者人数需要遵循折扣原则 即便医

生在熟读方案的情况下结合法规和自身经验给出了受试者人数的估计,也应在此基础上做一个留有充分余地的折扣的保守估计。比如本项目的研究者曾给出了 38 例先天性纤维蛋白原缺乏症患者清单,保守估计能有 12~15 例患者愿意入组,这对于罕见病来说已经比较理想了,而最后实际情况是清单中仅 4 人最终入组,足以说明罕见病患者入组工作的复杂性和难度。国外学者亦建议,使用“半数原则”或“十分之一原则”保守估算入组人数^[13],看来的确如此。否则,盲目乐观可能给招募带来措手不及的麻烦和困难。

2.2.4 如何充分调动研究者的科研热情 罕见病患者属于小众群体,通常会与医生联系紧密,医生掌握的患者档案也最有针对性,对招募工作将最有贡献。因此,如何充分调动研究者的科研热情也是招募策略里需要重点考虑的环节。毋庸置疑,罕见病临床研究比一般研究更有科研价值,一方面是这个受试者群体非常特殊和宝贵,另一方面是针对孤儿药的人体研究也非常罕见,可从这两个角度去思考如何充分调动研究者的科研热情,将一个单纯的人体临床研究转化为科研思维缜密、方案设计科学、研究角度创新的科学研究。我司在开展本项研究时,本着激发研究者科研热情、受试者更多受益的初衷,主动增加了调查问卷和关于患病机理方面的基础研究等,并辅以科学成果共享的激励政策,得到了医生普遍的积极响应。

2.2.5 涉及儿童的临床研究^[5-6] 大部分罕见病临床研究的对象可能为儿童。在进行该项研究前必须确保已获得每位儿童的父母或法定代理人给予许可,每位儿童在其能力范围内所给予的同意(赞成),如果儿童拒绝参加或拒绝继续参加研究将得到尊重。

3 讨论

据作者了解,人纤维蛋白原治疗先天性纤维蛋白原缺乏症的疗效及安全性的多中心临床评价属于国内血液制品生产企业发起的首个罕见病临床研究。鉴于血液制品的首选适应症多数为凝血因子缺乏性先天性疾病(多属于罕见病)的特点,药品审评中心针对此类药品的注册临床研究越来越趋向于此类设计,以更加科学的评价拟上市凝血因子类血液制品的有效性。作者认为,作为申办方的血液制品生产企业可从本文借鉴罕见病招募工作的要点和策略。除此以外,我们可从以下几个方面考虑改善罕见病受试者的招募和管理。

3.1 呼吁官方建立受试者数据库,加强受试者管理 据统计,已知的罕见病类型已超过 7 000 种,一个

医生能够精通的罕见病类型十分有限,将所有罕见病领域的顶级专家聚集在同一个医院也不符合现实情况。不少研究者出于自身科研的需要,在工作中积累并建立了档案。然而,这类数据库规模非常有限,加上日常工作繁忙,有的医生多年累积才记录下来 1、2 例,或者没有定期更新联系方式。另外,个别患者心存顾虑,压根没有留下正确的电话号码,大部分患者早已失联。因此,建立官方罕见病患者数据库是加强管理的一条重要途径。一方面,官方可以发动全国医院的力量共同收集患者信息并实现共享,对受试者身份进行识别确认,实行动态监控,确保随时能联系上患者,并且避免冒名顶替或隐瞒病史等违规操作;另一方面,官方更具有公信力,患者信任感更强,有利于下一步罕见病临床研究的招募和受试者权益的保护。

据 Orphanet (孤儿药联盟) 创始人、IRDiRC 荣誉主席 Ségoléné Aymé 介绍,他们借助 IT 系统等技术手段将研究所得的数据分组打包,利用门户网站储存信息,研究人员和患者可以根据症状逐层检索直至基因层面。据其了解,韩国已经完成了罕见病数据库的建设,日本正在计划中。她建议,中国政府也应该尽快着手建立罕见病研究的数据库。NIH 临床创新应用部门负责人 Petra Kaufmann 则表示,不同数据库之间的共享机制是解决罕见病信息交流障碍的关键。针对罕见病,数据库的内容需要包括登记、调查、临床研究以及后续的随访,以保证其系统化、模块化。

3.2 组建病友组织 呼吁罕见病患者积极加入病友组织,通过媒体的力量加强与科研机构保持联系,便于临床样本库的建立,加速临床研究的转化,也有利于患者及时得到类似科研信息和新药信息,利用集体的力量保障自身权益。作为申办方的血液制品生产企业也可考虑以一己之力组建病友组织,展开患者信息管理、患者教育、协助患者联系临床专家、捐赠药品等工作。与此同时,呼吁官方和社会应给予罕见病患者更多的关爱和实质性帮助。

3.3 开拓临床保险市场 为了更好的保障受试者权益,除了要求申办方、CRO 机构和研究者严格按照

GCP 规范试验操作外,国外临床研究的经验值得借鉴,开拓临床研究保险市场,增强申办方为临床研究购买保险的风险保障意识,并完善各项管理制度。一方面,鼓励保险企业调研市场,开设相关险种和服务;另一方面,结合国情,逐步要求申办方购买临床试验意外险,研究机构为各类研究者购买相关的研究保险,这样既分担了申办方承担的研究风险,也可切实保护研究者和受试者。

参考文献

- [1] McDonald AM, Knight RC, Campbell MK, et al. What influences recruitment to randomised controlled trials? A review of trials funded by two UK funding agencies[J]. *Trials*, 2006, 7:9.
- [2] 药物临床试验质量管理规范[J]. *中国医药导刊*, 2003, 5(5): 367-372.
- [3] 欧宁江, 汤敏中. 遗传性纤维蛋白原缺陷症的研究进展[J]. *中国实验血液学杂志*, 2014, 22(4): 1188-1192.
- [4] 陈要朋, 黄丽, 刘铁牛. 遗传性异常纤维蛋白原血症的实验室诊断现状分析[J]. *血栓与止血学*, 2014, 20(4): 194-198.
- [5] 卜擎燕, 熊宁宁, 吴静. 人体生物医学研究国际道德指南[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2003, 8(1): 107-110.
- [6] 卜擎燕, 熊宁宁, 吴静. 临床试验中特殊受试人群选择的国际伦理要求[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2003, 8(3): 356-360.
- [7] 牟钰洁, 韩梅, 王丽琼, 等. 中医药临床试验受试者招募过程中的策略制定[J]. *中国药物评价*, 2013, 30(5): 261-264.
- [8] 汪秀琴, 熊宁宁, 刘沈林, 等. 临床试验的伦理审查: 招募受试者[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2004, 9(11): 1313-1316.
- [9] 张正付, 沈玉红, 李正奇. 我国药物 I 期临床试验受试者招募及管理存在的问题[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2012, 17(5): 481-484.
- [10] 林颖, 周谦开. 关于加强临床试验招募广告伦理审查的探讨[J]. *中国处方药*, 2014, 12(9): 1-3.
- [11] 范大超. 受试者有效招募及影响因素[J]. *中国处方药*, 2010(1): 70-72.
- [12] 范大超. 招募受试者的策略和步骤[J]. *中国处方药*, 2010(2): 70-71.
- [13] Woodin KE, Schneider JC. *The CRA's Guide to Monitoring Clinical Research* [M]. Boston: CenterWatch, 2003.

收稿日期: 2015-07-20 修回日期: 2015-08-15 编辑: 王国品