

## 基于微分同胚Demons形变配准算法获取肺通气图

路玉昆<sup>1</sup>, 巩贯忠<sup>2</sup>, 虞刚<sup>1</sup>, 李登旺<sup>1</sup>, 尹勇<sup>1,2</sup>

1. 山东师范大学物理与电子科学学院生命与健康研究院; 山东省医学物理图像处理技术省级重点实验室, 山东 济南 250358; 2. 山东大学附属山东省肿瘤医院放射物理技术科, 山东 济南 250117

**【摘要】**基于四维计算机断层扫描图像(4D-CT)生成肺通气功能图的研究是医学图像处理领域的一个热点问题。肺通气图可以有效识别肺的不同功能区域,依此制定的肺癌个体化放疗计划可以有针对性的保护肺的高功能区,减轻放疗对肺功能的影响。本研究提出一种基于微分同胚Demons形变配准算法获取肺通气图的方法。首先使用阈值法对4D-CT呼气末时相和吸气末时相的肺体积进行分割;然后使用微分同胚Demons形变配准算法对两个时相分割出来的肺体积进行形变配准获取其形变函数 $\phi$ ;最后应用雅可比行列式分析 $\phi$ ,经重建获得肺通气图的三维分布。结果发现该方法充分考虑了图像的空间信息及灰度信息,无需借助其他功能影像设备,即可快速获取高分辨率的肺通气功能图像。

**【关键词】**肺癌;四维计算机断层扫描图像;形变配准;通气图

**【中图分类号】**R811;TP391

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2017)07-0666-05

## Diffeomorphic Demons registration algorithm for obtaining lung ventilation image

LU Yukun<sup>1</sup>, GONG Guanzhong<sup>2</sup>, YU Gang<sup>1</sup>, LI Dengwang<sup>1</sup>, YIN Yong<sup>1,2</sup>

1. Institute of Biomedical Sciences, Shandong Province Key Laboratory of Medical Physics and Image Processing Technology; Institute of Biomedical Sciences, School of Physics and Electronics, Shandong Normal University, Ji'nan 250358, China; 2. Department of Radiation Oncology, Shandong Cancer Hospital Affiliated to Shandong University, Ji'nan 250117, China

**Abstract:** The study of the pulmonary ventilation image obtained on four-dimensional computed tomography (4D-CT) is a hot topic in medical image processing. The different functional regions of lung could be identified on pulmonary ventilation images. The individual radiotherapy plans considering differences in pulmonary functional regions can protect high functional region and reduce radiation-induced lung injuries. A novel approach based on diffeomorphic Demons registration algorithm was designed to obtain lung ventilation image. The lungs were segmented from the end-expiratory and end-inspiratory phase 4D-CT images using the threshold segmentation algorithm. The transform function  $\phi$  was obtained through the deformable registration of the lung volumes segmented from two phase CT images using diffeomorphic Demons registration algorithm. The function  $\phi$  was analyzed with the Jacobian model to obtain the three-dimensional distribution of lung ventilation images. The approach based on diffeomorphic Demons registration algorithm which considers the image spatial and gray information can be used to obtain high-resolution lung ventilation images quickly without extra function imaging equipments.

**Keywords:** lung cancer; four-dimensional computed tomography; deformable registration; ventilation image

### 前言

肺癌是威胁人类健康的主要恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率均在我国肿瘤患者中居于首位<sup>[1]</sup>。有学者对功能图像研究发现,放疗时有选择地避免

肺部高功能区域的照射可以有效减少放射性肺炎的发生。将功能图像关联剂量-体积指标,可以提升放射性肺损伤的预测效果<sup>[2-3]</sup>。尽管功能图像可以进行局部肺组织功能水平的评价,但这些技术都存在一定局限性,如成像速度慢、分辨率较低、扫描时间长、对设备要求高等。因此研究一种简便、快捷的肺功能成像新方法,必然会对肺癌患者放疗时肺组织的保护提供新的保障<sup>[4-5]</sup>。近年来,基于四维计算机断层图像(Four Dimensional-Computed Tomography, 4D-CT)技术在胸腹部肿瘤精确放疗中的应用日益广泛,4D-CT在整个呼吸周期中进行扫描获取。肺部的

**【收稿日期】**2017-03-26

**【基金项目】**国家自然科学基金(81301936,81472811);山东省科技发展计划项目(2014GSF118011)

**【作者简介】**路玉昆,男,硕士生在读,研究方向:医学图像处理, E-mail: yukun\_lu@139.com

**【通信作者】**尹勇,男,博士,研究员, E-mail: yongyinsd@163.com

4D-CT必然包含了肺部通气的过程信息,如果可以通过量化分析4D-CT图像获取患者的肺功能图,将有利于针对患者肺功能的实际情况制定个体化的放疗计划,可以在保证治疗疗效的前提下更好地保护肺组织,提高病人的放疗安全<sup>[6]</sup>。本研究提出了一种在4D-CT的吸气末时相和呼气末时相进行图像处理获取肺通气功能图的方法。其具体流程如图1所示。

## 1 肺通气图的生成

### 1.1 肺实质的分割

获取肺通气图的第一步是肺实质的分割。肺通气图是为了表示整个肺部的通气运动,为了避免其他器官对结果造成影响以及大量的数据计算带来误差和增加计算时间,首先需要将整个肺器官从CT数据集中分割出来。电/热噪声、生物组织的多样性、部分容积效应以及不同CT成像设备获取图像的内在不确定性都会给肺的分割带来困难。肺的分割方法很多,如区域生长法、主动轮廓模型、遗传算法、分水岭算法等,本研究使用基于密度的阈值法获取肺部轮廓,然后通过手动修复大气管和主支气管来获取肺体积<sup>[7-9]</sup>。

阈值分割是一种简便的常用图像分割方法。因为肺组织含有大量气体,肺部的CT值与其他器官相比有比较明显的密度差异优势,所以使用阈值法对肺的分割效果较好。阈值法算法简单,计算速度快,

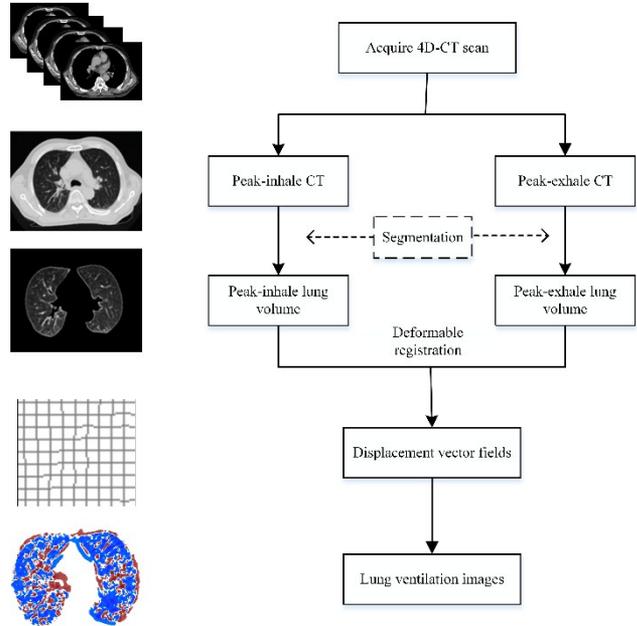


图1 肺通气图获取流程图

Fig.1 Schematic diagram of lung ventilation image creation

是目前使用最多的分割算法之一。本研究选用两个阈值将图像分为目标和背景两类,选出CT值为 $[-999, -250]$ 作为肺实质,然后人工对分割后的肺进行修正,除去影响较大的大气管和主支气管,最后获得分割出来的肺器官用于下一步计算<sup>[10]</sup>。阈值法具体分割流程如图2所示。

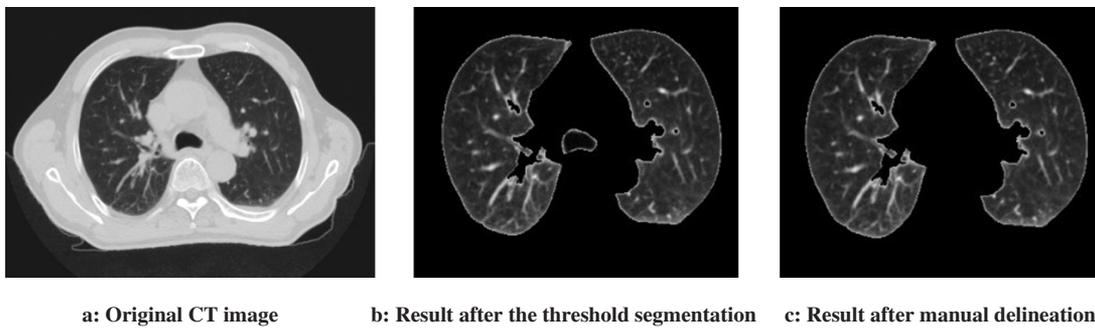


图2 肺分割结果图

Fig.2 Result of lung segmentation

### 1.2 图像形变配准

本研究中,4D-CT按照呼吸周期被分割为10个时相,使用0%、10%、20%、...、90%来表示,其中,0%时相为吸气末时相,50%时相为呼气末时相。

获取肺通气图的第二步是将4D-CT呼气末(50%时相)图像配准到吸气末(0%时相)图像上获取形变函数 $\phi$ 。形变配准目的是使用最近邻域搜寻方法找到参考图像(Fixed image)和浮动图像(Moving image)之间的点对应关系,本次研究中参考图像选取

0%时相的CT图像,浮动图像选取50%时相的CT图像,采用微分同胚Demons配准算法进行计算。

原始Demons算法使用图像灰度值、基于光流理论进行形变配准,然后获取形变场。但是该理论使用的前提是图像在运动的过程中灰度保持不变,而且计算过程中只考虑了灰度值的变化,没有引入图像的空间信息。使用这种算法形变配准会得到一个不平滑的图像,破坏了图像的拓扑结构,因而不能形成可逆的形变场,不符合形变配准要求<sup>[11-12]</sup>。

为了解决这个问题, Vercauteren 等在前人研究基础上, 考虑到图像拓扑结构的保持提出了一种基于微分同胚配准框架的算法, 称为微分同胚 Demons 形变配准算法<sup>[13]</sup>。这种算法通过使用李群复合原理替代 Demons 算法的形变场更新方法来实现<sup>[14]</sup>。在数学中, 李群是具有群结构的实流形或者复流形, 李代数和李群的对应关系如下:

$$\varphi = \exp(v) \tag{1}$$

其中,  $\varphi$  为李群,  $v$  为李代数, 该公式表示此映射将李代数性质提升至李群且结果为光滑映射, 这样可以保证最后得到形变场具有微分同胚性, 图像具有拓扑保持性。

微分同胚 Demons 形变配准算法的输入端除了参考图像  $F$  和浮动图像  $M$  数据外, 还有一个速度场 ( $v$ ) 的指数映射, 如果这个指数映射在每一次优化迭代时都对速度场进行计算, 就会耗费大量时间, 因此需要一种简单快速方法将该指数映射近似计算出来, 以此增加运算效率。对于一般线性群, 指数映射是由矩阵指数给出的。速度场的指数映射通过使用计算矩阵指数的 SS (Scaling and Squaring) 方法来快速计算。该算法的执行过程如下:

- (1) 令  $\varphi = 2^{-N} v$ , 选择整数  $N$ , 使  $\max \|\varphi\| \leq \varepsilon$ , 一般情况下选取  $\varepsilon$  为 0.5;
- (2) 求出所有像素点的一阶显式积分,  $\varphi \leftarrow 2^{-N} v$ ;
- (3) 对  $\varphi$  做  $N$  次递归复合运算, 有  $\exp(v) \approx \varphi \circ \varphi \cdots \circ \varphi$ 。

基于微分同胚的 Demons 形变配准算法和原始 Demons 形变配准算法框架类似, 其配准过程可以归结为求以下能量泛函数的最小化问题:

$$E(F, M, \exp(c), \exp(v)) = \frac{1}{2} \alpha_i^2 (\text{sim}(F, M \circ \exp(c)) + \text{sim}(F \circ \exp(-c), M)) + \alpha_x^2 \text{dist}(c, v)^2 + \alpha_r^2 \text{Reg}(v) \tag{2}$$

该公式中  $c$  和  $v$  分别表示尚未规则化和已经规则化的微分同胚变换, 引入中间变量  $c$  可将微分同胚 Demons 算法看成是一个合适准则的优化问题。公式中  $\text{sim}(F, M \circ \exp(c)) = \|I_F - I_{M \circ \exp(c)}\|^2$ , 该公式表示在特征空间使用最近邻域搜索使相似性测度最小化,  $\text{Reg}(v) = \|\nabla v\|^2$  公式为正则项。  $\text{dist}(c, v) = \|c - v\|$  表示使用规则化前后的距离误差。

微分同胚 Demons 算法形变场的更新由速度场  $v$ 、从  $F$  映射到  $M \circ \exp(c)$  和从  $M$  映射到  $F \circ \exp(-c)$  的速度场更新平均值决定的, 其映射公式为:

$$u_{F \rightarrow M} = - \frac{I_F - I_{M \circ \exp(c)}}{\|\nabla I_{M \circ \exp(c)}\|^2 + \alpha_x^2 \|I_F - I_{M \circ \exp(c)}\|^2} \nabla I(M \circ \exp(c)) \tag{3}$$

式中,  $I_F$  和  $I_{M \circ \exp(c)}$  分别表示参考图像和浮动图像的灰度,  $\nabla I_{M \circ \exp(c)}$  表示浮动图像的灰度梯度。

本文使用微分同胚的 Demons 算法将图像的灰度特性、空间特性和谱特性融合为全局谱特性, 来代替传统 Demons 算法的灰度特性进行计算。微分同胚的 Demons 配准算法基本步骤为:

- (1) 输入参考图像  $F$ 、浮动图像  $M$ 、初始的速度场  $v$ , 该速度场  $v$  由上文提到的计算机矩阵指数的 SS 方法来计算的;
- (2) 为了降低谱分解时间, 首先使用 Nyström 抽样公式对拉普拉斯矩阵进行估计, 然后根据公式 (3) 分别计算由  $F$  映射到  $M \circ \exp(c)$  和从  $M$  映射到  $F \circ \exp(-c)$  的速度场更新值  $u$ ;
- (3) 根据  $u \leftarrow \frac{1}{2}(u_{F \rightarrow M} - u_{M \rightarrow F})$ , 计算速度场更新的平均值  $u$ ;
- (4) 根据  $u \leftarrow K_{\text{fluid}} * u$  进行高斯卷积运算, 获取速度场更新所产生的流体映射模型的规则化效果;
- (5) 使用  $v \leftarrow \log(\exp(v) \circ \exp(u))$ , 利用速度场的指数映射及复合完成对速度场的更新, 一般情况下近似认为  $v \leftarrow u + v$ ;
- (6) 对更新的速度场求高斯卷积, 即  $v \leftarrow K_{\text{diff}} * v$ , 使最后获取的更新速度场  $v$  是平滑的;
- (7) 判断  $v$  的收敛性, 如果不收敛, 返回步骤 2 重新计算; 如果收敛, 即为最佳变换, 输出即可。

最后输出的结果  $\varphi = \exp(v)$  即为从  $M$  形变到  $F$  的转化函数, 即为形变场。

### 1.3 度量形变场获取肺通气图

形变场到肺通气图的转化使用数学向量微积分中的雅可比行列式来完成<sup>[15]</sup>。在向量微积分中, 雅可比矩阵是一阶偏导数以一定方式排列成的矩阵, 该矩阵可以体现一个可微方程与给出点的最优线性逼近。根据雅可比的物理意义, 在图像中雅可比行列式可以表示为从一幅图像形变到另一幅图像时体素的扩张度和收缩度, 并且可以使用雅可比行列式的值来衡量其形变程度, 度量形变场获取肺通气图的雅可比如公式 (4) 所示:

$$J(x, y, z) = \begin{vmatrix} 1 + \frac{\partial \varphi_x(x, y, z)}{\partial x} & \frac{\partial \varphi_x(x, y, z)}{\partial y} \\ \frac{\partial \varphi_y(x, y, z)}{\partial x} & 1 + \frac{\partial \varphi_y(x, y, z)}{\partial y} \\ \frac{\partial \varphi_z(x, y, z)}{\partial x} & \frac{\partial \varphi_z(x, y, z)}{\partial y} \\ & \frac{\partial \varphi_x(x, y, z)}{\partial z} \\ & \frac{\partial \varphi_y(x, y, z)}{\partial z} \\ & 1 + \frac{\partial \varphi_z(x, y, z)}{\partial z} \end{vmatrix} \tag{4}$$

$$\text{Ven} = |J(x, y, z) - 1| \tag{5}$$

其中,  $\varphi_x(x,y,z)$  为形变函数  $\varphi(x,y,z)$  在  $x$  方向上的组成部分,  $\varphi_y(x,y,z)$  为形变函数  $\varphi(x,y,z)$  在  $y$  方向上的组成部分,  $\varphi_z(x,y,z)$  为形变函数  $\varphi(x,y,z)$  在  $z$  方向上的组成部分。最后根据雅可比行列式的数值大小来区分体素的扩张和收缩。若雅可比行列式值  $>1$ , 说明体素扩张; 雅可比行列式值  $<1$ , 说明体素收缩; 雅可比行列式值  $=1$ , 说明体素无变化。肺通气功能的强弱根据公式(5)进行判断, Ven 数值越大, 扩张或者收缩程度越大。选取阈值分别为 0.1、0.3, 若 Ven 值  $>0.3$ , 认为该区域肺在呼吸中运动范围较大, 为高功能区域;  $0.1 \leq \text{Ven 值} \leq 0.3$ , 认为该区域肺在呼吸中运动范围一般, 为一般功能区域; Ven 值  $<0.1$ , 说明该区域

肺在呼吸中运动范围较小, 为低功能区域<sup>[16]</sup>。

读取获取的雅可比行列式值, 将其转化为灰度或伪彩图, 即可得到三维通气分布图。将此通气图像与参考 CT 融合后, 就可以直观地看出区域肺的通气功能强弱。

## 2 实验结果

本研究获取的三维肺通气功能图像如图 3 所示。红色越深, 表明该体素扩张程度越大, 通气功能越强; 蓝色越深, 表明体素收缩程度越大, 通气功能越弱。经计算, 该患者的肺总体积以及通气功能强、弱及一般的体积见表 1。

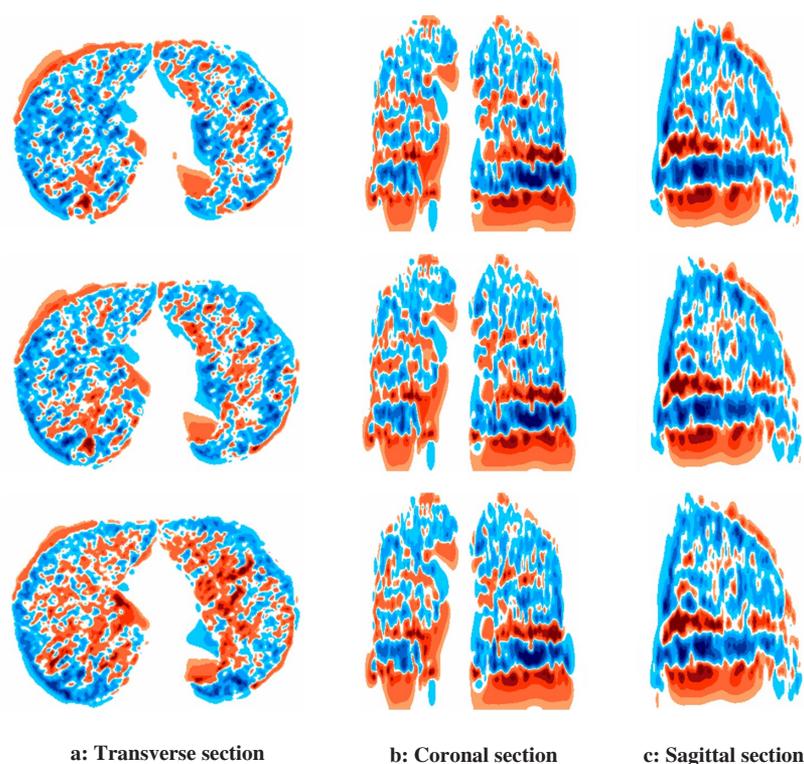


图3 连续3个层面的肺通气伪彩图

Fig.3 Lung ventilation pseudo color map of serial three slices

表1 肺功能体积统计表

Tab.1 Lung function volume statistics

Parameter	High function	Middle function	Low function	Total
Absolute volume/cm <sup>3</sup>	346.55	2 483.98	559.73	3 390.26
Percentage/%	10.22	73.27	16.51	100.00

## 3 结论及讨论

以往对肺功能的研究主要集中在多层螺旋CT与常规肺功能检查方面, 这些方法虽然可以获取患者的

肺功能图像, 但是都是通过计算患者屏气下吸气末和呼气末的图像获取, 并非自由呼吸状态下的真正肺功能图像, 势必存在较大误差。对于年龄较大的患者, 因无法进行屏气状态下的扫描, 给应用上述方法进行肺

功能的评价带来了困难,此外该方法不能对患者的局部细节肺功能进行量化分析<sup>[17]</sup>。近几年来,出现了一些新兴设备可以对肺功能进行分析,如SPECT、MRI、PET图像等,但是这些设备都需要对患者进行额外辐射,价格相对昂贵,增加了患者的负担。本研究使用基于微分同胚的Demons形变配准方法获取了完整的三维肺通气功能图,能较清晰地显示出肺区域的通气功能强弱,而且该方法获取肺通气图速度较快,具有较高的分辨率。对患者而言,只需要自由呼吸状态下扫描一次4D-CT即可,不但减少了额外扫描,节省了费用,而且使用简便、具有较高的推广价值。

目前,肺通气功能图的“金标准”仍然是通过吸入放射性核素获取的SPECT图像。据报道基于4D-CT的肺通气图与SPECT获取的功能图有较好的一致性<sup>[18]</sup>。在肺癌的个体化放疗计划中对通气功能较高的区域进行保护,照射低功能区域可以有效减少放射性肺炎和放射性纤维化的发生,提高肿瘤的局控率,增加肺癌患者的生存期。由于4D-CT肺通气图的临床应用还没有得到验证,因此需要进一步研究<sup>[19]</sup>。

肺通气功能图对于胸部肿瘤放疗时肺组织的保护具有非常大的潜力,但是还存在一些待改进之处。首先,4D-CT在扫描时球管和治疗床均在高速运动中,任何误差都会产生一定的图像伪影;其次,由于影像设备成像条件不同,导致获取的4D-CT图像存在差异,给形变配准的精度带来了很大挑战;呼吸过程中通气并不是线性变化的,而使用呼气末时相配准到吸气末时相默认为呼吸过程中通气是匀速变化的,因此图像可能存在一定误差<sup>[20]</sup>。

综上所述,本研究为基于4D-CT获取肺通气图提供了一种简单、快速的可行方法。按照该方法获取的肺通气图及肺功能的分级将为胸部肿瘤放疗时肺组织的保护提供重要依据。

【参考文献】

[1] 陈万青, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 2011年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2015, 24(1): 1-8.  
CHEN W Q, ZHENG R S, ZENG H M, et al. Report of cancer incidence and mortality in China, 2011[J]. China Cancer, 2015, 24(1): 1-8.

[2] 张国前, 张书旭. 功能成像及其在肺癌放疗中的应用研究[J]. 中国医学物理学杂志, 2011, 28(3): 2533-2587.  
ZHANG G Q, ZHANG S X. The study of functional imaging and its application in thoracic cancer radiotherapy[J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2011, 28(3): 2533-2587.

[3] 王锐濠, 张书旭, 余辉, 等. 基于肺通气功能图像引导的调强放疗野角度优化研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2015, 35(3): 201-205.  
WANG R H, ZHANG S X, YU H, et al. Beam orientation optimization of pulmonary ventilation image-based intensity modulated radiotherapy for lung cancer[J]. Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection, 2015, 35(3): 201-205.

[4] YIN Y, CHEN J H, LI B S, et al. Protection of lung function by

introducing single photon emission computed tomography lung perfusion image into radiotherapy plan of lung cancer[J]. Chinese Medical Journal, 2009, 122(5): 509-513.

[5] STAVNGAARD T, SØGAARD L V, MORTENSEN J, et al. Hyperpolarized 3He MRI and 81mKr SPECT in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2005, 32(4): 448-457.

[6] HUGO G D, ROSU M. Advances in 4D radiation therapy for managing respiration: part I - 4D imaging[J]. Z Med Phys, 2012, 22(4): 258-271.

[7] 刘乐, 李阳, 侯阿临, 等. 基于CT图像的肺实质分割[J]. 长春工业大学学报, 2015, 36(1): 72-76.  
LIU L, LI Y, HOU A L, et al. Lung parenchyma segmentation on CT image[J]. Journal of Changchun University of Technology, 2015, 36(1): 72-76.

[8] 杨建峰, 赵涓涓, 强彦, 等. 结合区域生长的多尺度分水岭算法的肺分割[J]. 计算机工程与设计, 2014, 35(1): 213-217.  
YANG J F, ZHAO J J, QIANG Y, et al. Lung CT image segmentation combined multi-scale watershed method and region growing method[J]. Computer Engineering and Design, 2014, 35(1): 213-217.

[9] 任彦东, 聂生东. 基于肺部CT序列图像的肺实质三维分割[J]. 中国医学物理学杂志, 2010, 27(3): 1862-1865.  
REN Y H, NIE S D. The three-dimensional lung segmentation from CT images[J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2010, 27(3): 1862-1865.

[10] CASTILLO R, CASTILLO E, MARTINEZ J, et al. Ventilation from four-dimensional computed tomography: density versus Jacobian methods[J]. Phys Med Biol, 2010, 55(16): 4661-4685.

[11] 曹红洋. 基于Demons算法的图像非刚性配准算法研究[D]. 南昌: 南昌航空大学, 2015.  
CAO H Y. Non-rigid image registration algorithm based on Demons algorithms[D]. Nanchang: Nanchang Hangkong University, 2015.

[12] 闫德勤, 刘彩凤, 刘胜蓝, 等. 大形变微分同胚图像配准快速算法[J]. 自动化学报, 2015, 41(8): 1461-1470.  
YAN D Q, LIU C F, LIU S L, et al. A fast image registration algorithm for diffeomorphic image with large deformation[J]. Acta Automatica Sinica, 2015, 41(8): 1461-1470.

[13] LOMBAERT H, GRADY L, PENNEC X, et al. Spectral log-Demons: diffeomorphic image registration with very large deformations[J]. Int J Comput Vis, 2014, 107(3): 254-271.

[14] 于荷峰, 吕晓琪, 黄显武, 等. 基于改进Demons算法的三维肺部医学影像配准研究[J]. 计算机应用研究, 2016, 33(4): 1269-1272.  
YU H F, LÜ X Q, HUANG X W, et al. Three-dimensional lung medical image registration based on improved Demons algorithm[J]. Application Research of Computers, 2016, 33(4): 1269-1272.

[15] YAMAMOTO T, KABUS S, KLINDER T, et al. Four-dimensional computed tomography pulmonary ventilation images vary with deformable image registration algorithms and metrics[J]. Med Phys, 2011, 38(3): 1348-1358.

[16] 张书旭, 王锐濠, 余辉, 等. 肺通气功能分布引导的调强放疗计划设计研究[J]. 中国医学装备, 2014, 29(10): 15-18.  
ZHANG S X, WANG R H, YU H, et al. Research on the design of IMRT plans guided by pulmonary ventilation images[J]. China Medical Devices, 2014, 29(10): 15-18.

[17] 陈淮, 曾庆思, 关玉宝, 等. 多层螺旋CT定量成像技术肺部参数应用[J]. 中国医学影像技术, 2010, 26(2): 351-354.  
CHEN H, ZENG Q S, GUAN Y B, et al. Parameters of quantitative multi-slice CT imaging technology in pulmonary[J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 2010, 26(2): 351-354.

[18] CASTILLO R, CASTILLO E, MCCURDY M, et al. Spatial correspondence of 4D-CT ventilation and SPECT pulmonary perfusion defects in patients with malignant airway stenosis[J]. Phys Med Biol, 2012, 57(7): 1855-1871.

[19] VINOGRADSKIY Y, CASTILLO R, CASTILLO E, et al. Use of 4-dimensional computed tomography-based ventilation imaging to correlate lung dose and function with clinical outcomes[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 86(2): 366-371.

[20] KIDA S, BAL M, KABUS S, et al. CT ventilation functional image-based IMRT treatment plans are comparable to SPECT ventilation functional image-based plans[J]. Radiother Oncol, 2016, 118(3): 521-527.

(编辑: 薛泽玲)