

## MAS 综合征 1 例报道并文献复习

王爱萍\*, 周焕珍

昆明市第一人民医院儿童生长发育管理中心 云南昆明

**【摘要】目的** 报道 1 例以矮小就诊的 MAS 综合征的病例。**方法** 回顾分析 1 例以矮小就诊的 MAS 综合征患儿的临床资料, 并检索相关文献, 总结其临床特点。**结果** 患儿女, 4 岁 9 月, 主因生长迟缓 4 年余就诊, 既往无骨折及阴道出血史, 查体双侧乳房增大, 全身皮肤未见牛奶咖啡斑, 子宫附件 B 超提示子宫增大, 右侧附件区囊性暗区, 雌激素及生长激素明显增高, 四肢长骨片未见异常, 血样本 GNAS 基因检测阳性。**结论** MAS 综合征是一种罕见、复杂的综合征, 可涉及多系统、多器官, 临床症状多样, 诊断和治疗均较复杂且具有挑战性。全面、充分认识 MAS 的各系统病变, 适时、及时、规范评估和处理相关的疾病可改善预后。

**【关键词】** 矮小; 性早熟; 卵巢囊肿; 综合征; 文献复习

**【收稿日期】** 2024 年 9 月 22 日

**【出刊日期】** 2024 年 10 月 28 日

**【DOI】** 10.12208/j.ijcr.20241401

### MAS syndrome: 1 case report and literature review

Aiping Wang\*, Huanzhen Zhou

Children's Growth and Development Management Center, Kunming First People's Hospital, Kunming, Yunnan

**【Abstract】Objective** To report a case of MAS syndrome with short stature. **Methods** The clinic data of MAS syndrome in a child were retrospectively analyzed, the related literatures were reviewed and its clinical features were summarized. **Results** A girl, four years and nine months old, had growth retardation、precocious puberty、the uterus was enlarged, the right adnexa area was cystic dark area, estrogen and growth hormone were obviously increased, no abnormality was found in the long bone slices of the limbs, and the GNAS gene was positive in the blood samples, had no history of fracture、cafe-au-lait spots, or vaginal bleeding. **Conclusions** MAS syndrome is a rare and complex syndrome involving multiple systems and organs. The clinical symptoms are varied and the diagnosis and treatment are complicated and challenging. The prognosis of patients with MAS can be improved by fully understanding the lesions of various systems, timely and standardized evaluation and management of the related diseases.

**【Keywords】** Short stature; Precocious puberty; Ovarian cyst; Syndrome; Literature review

McCune-Albright 综合征 (McCune-Albright syndrome, MAS, OMIM#174800) 是一组罕见的临床综合征, 发病率 1/1000000-1/100000<sup>[1]</sup>, 致病机制为编码 G 蛋白  $\alpha$  亚基的 GNAS 基因体细胞获得功能性变异。

该基因变异可导致多种内分泌腺体高功能状态及多系统、多器官组织病变, 并造成临床表现谱系广泛, 诊断困难, 治疗方案复杂且药物多属于超说明书用药, 诊治具有挑战性。

本文报道 1 例以矮小就诊的 MAS 综合征患者, 并通过文献复习介绍此病的致病基因、临床表现、诊断及治疗建议。

#### 1 病例资料

患儿来自于昆明市第一人民医院儿童生长发育管理中心, 女, 4 岁 9 月, 主因生长迟缓 4 年余于 2024 年 1 月 29 日就诊。患儿出生后发现生长速率较同年龄儿减慢, 具体身高体重变化情况家长描述不清, 幼时智能发育里程碑正常, 去年生长速率 7.8 cm/年。无慢性头痛、恶心、呕吐或视物模糊, 智力发育正常, 无运动及语言发育落后, 听力及视力正常, 否认有反复发热、上呼吸道感染、呕吐、腹泻或其他慢性系统性疾病史。平素体检, 性格活泼, 精神、饮食、运动及睡眠可, 体重增长尚可, 大小便正常。出生史: 母亲孕期否认吸烟、酗酒、

\*通讯作者: 王爱萍 (1978-) 女, 云南昆明, 主任医师, 硕士学位, 主要研究方向: 儿童生长发育相关性疾病的诊治。

吸毒、营养不良等病史, 否认高血压、糖尿病、甲状腺等病史, 患儿系 G2P2, 胎龄 38 周, 剖宫产, 出生体重: 3.55 Kg, 出生身长: 50 cm, 出生过程顺利, 否认窒息抢救史, 否认重度黄疸史, 生后母乳喂养, 吃奶好, 无喂养困难, 5 月添加辅食, 添加辅食顺利, 现食普食, 平素食欲可, 无挑食、偏食及吃零食的习惯。2 月会抬头, 6 月会坐, 8 月会爬, 12 月会走, 12 月会说话, 4-6 月出牙, 2.5 岁出齐。既往史: 否认先心病等慢性系统性疾病史, 否认脑炎、外伤、手术及食物和药物过敏史, 否认家族肿瘤病史, 否认骨折史及阴道出血史, 按时按序预防接种。家族史: 父母体健, 否认近亲结婚, 否认家族内分泌及遗传代谢病史, 家庭经济及居住环境良好, 家庭关系和谐, 父亲身高 170 cm, 母亲身高 161 cm, 遗传靶身高 159 cm, 否认家族矮身材, 否认体质性青春期延迟。查体: T: 36.5 °C, P: 102 次/分, R: 18 次/分。一般情况及反应可, 体型匀称, 无营养不良貌, 神清, 对答切题, 全身无皮疹, 浅表淋巴结无肿大, 颈软, 甲状腺无肿大, 双肺未闻及干湿啰音, 心律齐, 有力, 各瓣膜区未闻及病理性杂音, 腹软, 无压痛, 肝脾未触及, 皮下脂肪厚度 1 cm, 四肢肌张力正常, 生理反射正常引出, 病理反射未引出。颈璞(-), 发际线正常, 盾状胸(-), 肘外翻(-), 多痣(-), 无双足背水肿。专科情况(图-1): 身高 102.8cm(低于同性别、同年龄 2SD), 体重 18.1kg(低于同性别、同年龄 P50), BMI 17.1kg/m<sup>2</sup>(高于同性别、同年龄 P90), 无特殊面容, 全身皮肤无牛奶咖啡斑, 无脊柱及四肢骨骼畸形, 上部量 51.8 cm, 下部量 51 cm, 上部量/下部量: 1.02, 指距 101 cm, 双乳 B2 期, 外阴幼稚, 阴毛 PH1 期。辅助检查: 血细胞分析: 白细胞 4.61×10<sup>9</sup>/L, 红细胞 4.81×10<sup>12</sup>/L, 血小板 341×10<sup>9</sup>/L, 血红蛋白 129g/L; 尿常规: 尿比重 1.010, 酸碱度 7.00; 乙肝表面抗体阳性(+); 肝功能+肾功能检测: 尿酸 237 umol/L, 甘油三酯 0.74 mmol/L, 总胆固醇 2.89 mmol/L, 白蛋白 39.7 g/L, 碱性磷酸酶 215IU/L, 丙氨酸氨基转移酶 16IU/L, 天门冬氨酸氨基转移酶 29IU/L, 尿素 3.5 mmol/L, 葡萄糖 3.72 mmol/L, 肌酐 25.6 umol/L, 氯 106.1 mmol/L, 肌酸激酶 62IU/L, 高密度脂蛋白 1.19 mmol/L, 乳酸脱氢酶 221IU/L, 低密度脂蛋白 1.42 mmol/L, 钾 4.45 mmol/L, 钠 136.4 mmol/L; 血清甲状旁腺素: 6.65 pmol/L, 维生素 D 测定: 22.69 ng/ml; 胰岛素(空腹): 1.90 uU/ml, C-肽: 0.58 ng/ml; 糖化血红蛋白: 4.93%; 甲状腺功能检测: 三碘甲状腺原氨酸 2.37 nmol/L, 甲状腺素 75.50 nmol/L, 促甲状腺素 1.30 mIU/L, 游离三碘甲状腺激素 5.00 pmol/L, 游离甲

状腺素 13.30 pmol/L; 肾上腺功能检测: 促肾上腺皮质激素: 0.75 pmol/L, 皮质醇: 257.20 nmol/L; 17-a 羟基孕酮: 1.850 ng/ml; 性腺激素测定: 促卵泡生成素<0.30 mIU/ml, 雌激素 2327.00 pmol/L ↑, 促黄体生成素<0.30 mIU/ml, 泌乳素 24.80 ng/ml, 孕酮 1.67 nmol/L, 睾酮<0.09 nmol/L, 甲胎蛋白<0.91 ng/ml, 癌胚抗原 1.38 ng/ml; 血 HCG<0.10U/L; 生长激素药物激发试验(左旋多巴+精氨酸)结果提示: 60 分钟生长激素峰值 50.0 ng/ml; 微量元素正常; HP-抗体阴性; IGF-1: 97.3 ng/ml(-0.8SD); 外周血细胞染色体核型分析提示 46, XX。

头颅及鞍区 CT 扫描未见异常, 四肢长骨骨皮质连续, 未见异常密度影, 所见关节未见脱位, 周围软组织未见异常密度影, 四肢长骨未见明显骨质异常 X 线征。骨龄(G-P 图谱法)评估 5 岁; 肝、胆、胰、脾、双肾、双侧肾上腺区未见明显异常; 甲状腺 B 超未见异常; 双侧乳腺及生殖器 B 超检查提示: 双侧乳核发育; 子宫大小约 5.1cm×1.9cm×1.3cm, 形态正常, 实质回声均匀, 宫内膜呈线状; 左侧卵巢大小约 2.9cm×1.6cm×1.0cm, 形态正常, 显示切面可见 4-5 个卵泡, 较大约 0.4cm×0.4cm。右侧卵巢大小约 3.8cm×3.3cm×2.5cm, 形态正常, 显示切面见大小约 3.1cm×2.6cm 囊性暗区, 内部透声好, 右侧附件区囊性暗区。盆腔核磁提示: 子宫体前方囊性病变。

结合患儿存在性早熟、卵巢囊肿、雌激素及生长激素明显增高表现, 考虑存在 MAS 综合征, 建议转浙江大学医学院附属儿童医院进一步诊疗。2024 年 2 月 8 日浙江大学医学院附属儿童医院复查子宫附件 B 超: 宫大小约 2.7cm×2.4cm×1.4cm, 形态正常, 实质回声均匀, 宫内膜 0.26 厘米。左侧卵巢大小约 2.5cm×1.5cm×1.2cm, 形态正常, 卵泡较大约 0.33cm。右侧卵巢大小约 2.2cm×1.6cm×1.4cm, 其后方探及一囊性回声包块, 大小约 3.2cm×2.9cm×2.1cm, 边界清, 内透声可。盆腔右侧囊性回声, 卵巢来源考虑。2024.3.17 复查子宫 2.0cm×1.4cm×1.0cm, 宫颈 1.2 厘米, 肌层回声均匀, 宫腔线清晰, 右侧卵巢大小约 2.0cm×1.0cm×0.7cm, 左侧卵巢大小约 1.9cm×0.9cm×0.8cm, 内可见滤泡回声, 其中较大一个直径为 0.32 厘米, 未见明显异常回声。2024.3.17 复查性腺六项提示: 促黄体生成素 0.27 mIU/ml, 促卵泡生成素 4.99IU/L, 雌二醇<36.7 pmol/L, 孕酮 2.03 nmol/L, 泌乳素 777.4mIU/L, 睾酮<0.45 nmol/L, 双氢睾酮<9.4pg/ml, 雄稀二酮<0.3, 硫酸脱氢表雄酮<1μg/dL。在征求家长知情同意后, 留取患儿外周血样本送由北京迈基诺医学检验所完善 SG027: 单

基因突变位点超深度测序(10000X)。患儿血样本 GNAS 基因分析: c.601C>A (编码区第 601 号核苷酸由胞嘧啶

啶变异为腺嘌呤), 导致氨基酸改变 P.Arg201Ser(第 201 号氨基酸由精氨酸变异为丝氨酸), 突变率为 0.1335%。



A. 患儿身材矮小

B. 双乳发育、乳晕着色加深

C. 未见阴毛生长

图 1 患儿照片

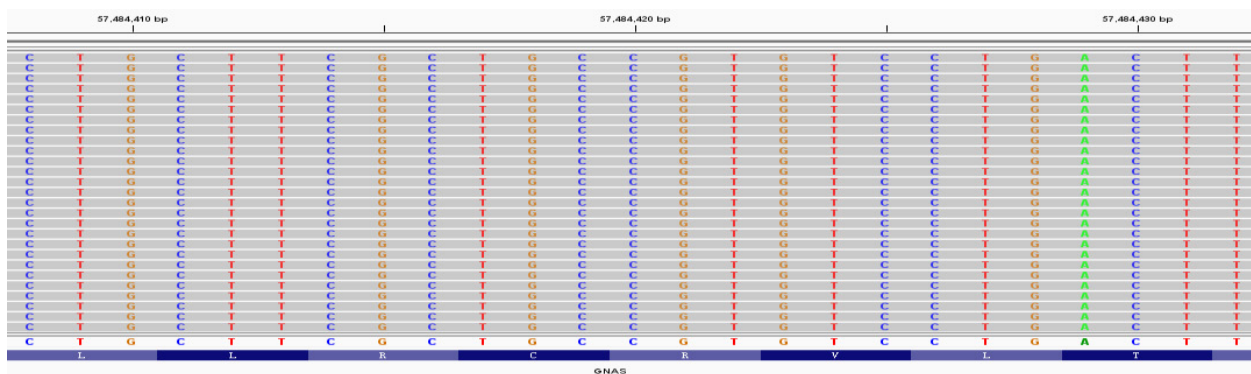


图 2 患儿高通量测序 bam 图 (GNAS, chr20: 57484420, c.601C>A, P.Arg201Ser)

## 2 文献复习并总结

### 2.1 MAS 综合征的临床特征

MAS 综合征是由于体细胞的 G 蛋白  $\alpha$  亚单位( $G\alpha$ ) 基因 (GNAS 基因) 突变所致。 $G\alpha$  第 201 位精氨酸被组氨酸或胱氨酸取代,  $G\alpha$  内在的 GTP 酶活性显著降低, 导致腺苷酸环化酶被持续激活, 造成 cAMP 水平的增高与累积, 从而诱生激素反应细胞的增殖及自主性的功能亢进, 所以可出现多种内分泌腺的功能异常。典型三联征包括外周性早熟(peripheral precocious puberty, PPP)、皮肤牛奶咖啡斑和骨纤维发育不良 (fibrous dysplasia of bone, FD), 但三联征只约占 24%<sup>[2]</sup>。随 GNAS 基因变异发生时间及在各组织、器官体细胞变异的嵌合程度不同, 临床表现多样且存在个体差异<sup>[3]</sup>。PPP 发生年龄从出生后数月至 6-7 岁不等, 女童多见, 男女比例约 1: 9<sup>[4]</sup>。女童约 85% 发生 PPP, 常是初诊症状, 表现为乳房发育, 身高生长加速, B 超可发现卵巢囊肿 (一侧或双侧), PPP 可反复发作, 发作期间乳房消退、卵巢囊肿消失, 并可产生撤退性出血。反复发作除复发

型卵巢囊肿外, 骨龄超前显著, 部分后续可转为中枢性早熟 (central precocious puberty, CPP)。男童则以一侧或双侧睾丸增大和 (或) 睾丸 B 超检查异常更常见, 约占 85%, 仅 10%-15% 发生 PPP, 表现为阴茎增大、阴毛生长、痤疮等和生长加速、骨龄超前, 部分后续同样可继发 CPP<sup>[5]</sup>。皮肤牛奶咖啡斑较常见, 可在出生时或出生后不久即出现, 色素斑的大小、范围与疾病严重程度无关联, 近年认为色素斑分布与 FD 发生位置无相关性<sup>[6]</sup>。

FD 的临床表现因受累部位和病变程度不同各异, 可呈单个病灶、无症状、仅在检查中被意外发现, 也可累及全身多处骨骼并导致严重并发症。常见部位为颅面骨和股骨近端, 表现为头面部无痛性的包块、头颅不对称或大头畸形、腿痛、跛行、病理性骨折, 反复的病理性骨折又可加剧骨骼畸形并导致功能障碍, 在 PPP 表现的患儿中 FD 检出率 46%-98%。15%-20% 患儿出现生长激素分泌过多, 其中 46%-80% 合并高泌乳素血症, 但影像学检查仅 30%-65% 可检出垂体腺瘤<sup>[7]</sup>。10%-30% 患儿

发生轻至中度甲状腺功能亢进症并可持续至成年。甲状腺超声异常的检出率为 31%-54%, 为甲状腺混合性囊肿或结节, 可伴或不伴甲状腺功能异常, 少数病例发生甲状腺癌<sup>[8]</sup>。非 ACTH 依赖性皮质醇增多症是 MAS 罕见但严重的病变之一, 多于 1 岁以内发病, 新生儿起病者可以是 MAS 的首发症状。

新生儿期的皮质醇增多可影响远期的神经发育, 自行缓解的患儿后续可能发生迟发型肾上腺皮质功能低下, 故需要长期随访评估。其他病变包括胃肠息肉、肝炎、肝硬化、肝腺瘤、肝脏局灶性结节增生、肝母细胞瘤、肝细胞癌、胰腺炎、胆道及胰腺肿瘤<sup>[9]</sup>、肉黏液瘤(也称 Mazabraud 综合征)<sup>[10]</sup>。心血管系统症状包括猝死、恶性心律失常、高输出量心力衰竭和主动脉根部扩张等, 是导致患儿早期死亡的原因。婴儿可有肝炎、胆汁淤积症、儿童期可发生胃食管返流。罕有发生骨髓造血功能衰竭<sup>[11]</sup>。MAS 女性易患乳腺癌的风险高于普通人群, 且发生年龄较早, 需要关注<sup>[12]</sup>。

本病例存在性早熟、发作性卵巢囊肿、生长激素分泌过多, 与文献报道一致, 无牛奶咖啡斑、无骨折、无甲状腺功能异常、无肾上腺功能异常等表现。既往报道大多数病例由于生长激素分泌增多, 会出现身材高大, 本病例虽然存在生长激素分泌增多, 但是却存在身材矮小, 与既往文献报道不一致, 推测与患儿生长激素促生长活性不足有关。

## 2.2 MAS 综合征的诊断标准

2.2.1 临床诊断标准: FD 和 FD 以外任何 1 项及以上的主要临床表现或无 FD 但有 FD 以外任何 2 项及以上的主要临床表现, 可临床诊断<sup>[13]</sup>。FD 以外的主要临床表现包括: (1) 符合 MAS 的典型皮肤牛奶咖啡斑。

(2) 女童非 GnRHa 依赖性性早熟, 复发性卵巢囊肿。男童非 GnRHa 依赖性性早熟(睾丸自主产生雄激素)或超声检测到符合 MAS 的典型睾丸病变表现(可伴或不伴 PPP)。(3) 甲状腺超声提示符合 MAS 的甲状腺病变表现, 可伴或不伴非自身免疫性甲状腺功能亢进症。

(4) 生长激素分泌过多。(5) 新生儿非 ACTH 依赖性皮质醇增多症。该病例无 FD 表现但有 FD 以外的 2 项主要临床表现, 即女童非 GnRHa 依赖性性早熟、卵巢囊肿及生长激素分泌过多, 可临床诊断 MAS 综合征。本文报道病例无 FD 但有 FD 以外 2 项主要临床表现, 包括右侧卵巢囊肿及生长激素分泌过多, 可临床诊断 MAS。

2.2.2 基因诊断: 有 FD 或典型的三联征者临床诊断较明确, 基因检测并非必需。外周血进行常规 PCR 及二

代测序的阳性率往往比较低, 仅 20%-30%。不典型的患儿(如只有 1 项 FD 以外的临床表现)则常需要进一步基因诊断, 但建议只在性腺、骨骼病变性质无法明确, 需要手术活检与肿瘤鉴别; 或因卵巢巨大囊肿、卵巢扭转、肝脏占位、垂体腺瘤等需要手术治疗时, 取组织做病理诊断的同时行 GNAS 基因检测。本病例血样本 GNAS 基因高通量测序突变率为 0.1335%。

## 2.3 MAS 综合征的治疗方法:

2.3.1 性早熟管理: 当骨龄提前 2 年以上, 或根据骨龄的预测成年身高低于人群平均身高-2SD 或 P<sub>3</sub> 以下, 或出现反复阴道流血和(或)因外周性早熟带来的心理问题时, 应考虑药物治疗。女童外周性早熟一线用药常选择芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AIS), 临床常用第三代 AIS, 例如来曲唑, MAS 女童在长期使用 AIS 期间较少出现高雄激素表现, 长期使用 AIS 虽未见明显的不良反应, 但仍需要注意头痛、关节痛等症状及定期监测血脂、糖代谢、肝功能、血常规及骨密度等情况。部分患儿来曲唑治疗期间会有脱逸现象, 雌激素再次升高, 此时可考虑联合或更改为二线药物(雌激素受体拮抗剂), 例如氟维司琼。男童外周性早熟, 可选用 AIS, 但需要联合雄激素拮抗剂, 如螺内酯(安体舒通)。本病例目前给予芳香化酶抑制剂来曲唑口服以控制性早熟, 嘱咐定期随访, 目前尚未到院随访。

2.3.2 甲状腺病变: 超声结果异常者遵循儿童甲状腺结节的处理流程并定期复查, 合并甲状腺功能亢进症者可采用甲巯咪唑(剂量同儿童甲亢的治疗), 部分患儿可能需要手术治疗, 放疗可增加甲状腺癌风险故不推荐。

2.3.3 垂体 GH 和(或)泌乳素分泌过多或垂体肿瘤: 药物是一线治疗, 且需长期治疗, 首选生长抑素类药物(somatostatin analogues, SSA), 代表性药物有奥曲肽、帕瑞肽、兰瑞肽及其长效释放剂型(常用兰瑞肽 LAR, 可每 4 周用药 1 次), 不良反应包括恶心、腹痛、腹泻等。药物治疗失败者可行手术治疗, 放疗可能增加远期骨肉瘤发生的风险, 故仍存在争议。

2.3.4 新生儿或小婴儿皮质醇增多症: 轻症者可先观察是否能自行缓解。症状严重且不缓解的患儿需要肾上腺切除术, 多数需要双侧肾上腺全切除, 术后会造成永久性的肾上腺皮质功能减退, 需要终生替代治疗。暂不能手术者, 可给予甲吡酮、酮康唑或米托坦等药物治疗。

2.3.5 FD 处理: 尚无药物可以终止 FD 的进程, 治疗重点围绕缓解骨痛、减少骨折和骨骼畸形以便最大限

度保留运动功能。骨痛时可酌情使用非甾体抗炎药, 发生骨折、局部出血或动脉瘤样骨囊肿形成, 需要外科协助处理。慢性、持续性、弥漫性的骨痛可使用双磷酸盐, 静脉用药效果优于口服。近年也尝试使用 FGF23 的靶向抑制剂布罗索优单抗、RANKL 抑制剂地舒单抗缓解骨痛和减缓 FD 进展。

MAS 综合征是一种罕见、复杂的综合征, 可涉及多系统、多器官, 临床症状多样, 诊断和治疗均较复杂且具有挑战性。全面、充分认识 MAS 的各系统病变, 适时、及时、规范评估和处理相关的疾病可改善预后。

### 参考文献

- [1] Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2008, 3: 12.
- [2] Lumbroso S, Paris F, Sultan C. Activating Gsalpha mutations: analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome -- a European collaborative study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(5):2107-2113.
- [3] Javaid MK, Boyce A, Appelman-Dijkstra N, et al. Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1): 139.
- [4] Corica D, Aversa T, Pepe G, et al. Peculiarities of precocious puberty in boys and girls with McCune-Albright syndrome[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 337.
- [5] Boyce AM, Chong WH, Shawker TH, et al. Characterization and management of testicular pathology in McCune-Albright syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(9):E1782-1790.
- [6] Spencer T, Pan KS, Collins MT, et al. The clinical spectrum of McCune-Albright syndrome and its management[J]. *Horm Res Paediatr*, 2019, 92(6): 347-356.
- [7] Salenave S, Boyce AM, Collins MT, et al. Acromegaly and McCune-Albright syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(6):1955-1969.
- [8] França MM, Levine RL, Pappa T, et al. Nonautoimmune hyperthyroidism caused by a somatic mosaic GNAS Mutation involving part of the thyroid gland[J]. *Thyroid*, 2020, 30(4):640-642.
- [9] Johansen L, Haller W, Thyagarajan M, et al. Hepatic lesions associated with McCune Albright syndrome[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019, 68(4): e54-e57.
- [10] Hagelstein-Rotman M, Appelman-Dijkstra NM, Boyce AM, et al. Extent of extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome in patients with Mazabraud's syndrome[J]. *Calcif Tissue Int*, 2022, 110(3): 334-340.
- [11] Mahdi AJ, Connor P, Thakur I. McCune-Albright syndrome-associated bone marrow failure and extramedullary haematopoiesis secondary to fibrous dysplasia[J]. *Br J Haematol*, 2017, 178(2): 179.
- [12] Majoor BC, Boyce AM, Bovée JV, et al. Increased risk of breast cancer at a young age in women with fibrous dysplasia[J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(1): 84-90.
- [13] Boyce AM, Florenzano P, de Castro LF, Collins MT. *Fibrous Dysplasia/McCune-Albright syndrome*[M/OL]. WA Seattle: University of Washington, 2015[2023-08-16].

版权声明: ©2024 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS