

HMGB1 早期预测重症急性胰腺炎患者发生 PICS 的价值研究*

李彩霞¹ 孟文勤¹ 郝颖楠¹ 张勇刚²

[摘要] 目的:探讨血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)预测重症急性胰腺炎(SAP)患者发生持续炎症反应-免疫抑制-分解代谢综合征(PICS)的价值。方法:选取 2018 年 1 月—2020 年 12 月内蒙古自治区人民医院收治的 SAP 患者 141 例,根据是否发生 PICS 将患者分为 PICS 组($n=39$)和无 PICS 组($n=102$)。酶联免疫吸附试验检测入院 24 h、48 h、7 d、14 d 时血清 HMGB1 表达水平。PICS 影响因素分析采用 logistic 多因素分析;采用受试者工作特征曲线(ROC)分析 HMGB1 预测 PICS 的价值,计算曲线下面积(AUC)、灵敏度和特异度。结果:PICS 组患者入院 24 h、48 h、7 d、14 d 时血清 HMGB1 表达水平均高于无 PICS 组($P<0.05$)。logistic 多因素分析结果显示,APACHE II 评分、C-反应蛋白水平、HMGB1 入院 24 h 水平、HMGB1 入院 48 h 水平为 SAP 患者发生 PICS 的独立影响因素($P<0.05$)。HMGB1 入院 24 h 水平预测 SAP 患者发生 PICS 的 AUC 为 0.940,灵敏度为 92.05%、特异度为 91.47%;HMGB1 入院 48 h 水平预测 SAP 患者发生 PICS 的 AUC 为 0.785,灵敏度为 80.07%、特异度为 84.00%。结论:早期检测血清 HMGB1 水平有助于预测 SAP 患者发生 PICS。

[关键词] 血清;高迁移率族蛋白 B1;重症急性胰腺炎;持续炎症反应-免疫抑制-分解代谢综合征;预测

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.12.011

[中图分类号] R656.1 [文献标志码] A

Value of HMGB1 in early prediction of PICS in severe acute pancreatitis patients

LI Caixia¹ MENG Wenqin¹ HAO Yingnan¹ ZHANG Yonggang²

(¹Department of Critical Care Medicine, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, 010020, China; ²Department of Abdominal Surgery, Inner Mongolia Autonomous Region Cancer Hospital, People's Hospital Affiliated to Inner Mongolia Medical University)

Corresponding author: ZHANG Yonggang, E-mail: zyg6619047@163.com

Abstract Objective: To investigate the value of serum high mobility group box B1(HMGB1) in predicting persistent inflammatory response-immunosuppression-catabolic syndrome(PICS) in patients with severe acute pancreatitis(SAP). **Methods:** A total of 141 SAP patients admitted to our hospital from January 2018 to December 2020 were selected, and the patients were divided into PICS group($n=39$) and none-PICS group($n=102$) according to whether PICS occurred. The expression level of serum HMGB1 was detected by ELISA at 24 h, 48 h, 7 d and 14 d after admission. Logistic multivariate analysis was used to analyze the influencing factors of PICS; receiver operating characteristic curve(ROC) was used to analyze the value of HMGB1 in predicting PICS, and the area under the curve(AUC), sensitivity and specificity were calculated. **Results:** The expression levels of serum HMGB1 in the PICS group were higher than those in the non-PICS group at 24 h, 48 h, 7 d, and 14 d after admission($P<0.05$). Logistic multivariate analysis showed that APACHE II score, CRP level, HMGB1 level at 24 hours after admission, and HMGB1 level at 48 hours after admission were the independent influencing factors of PICS in SAP patients($P<0.05$). The AUC of HMGB1 level at 24 hours after admission was 0.940, the sensitivity was 92.05%, and the specificity was 91.47%; the AUC of HMGB1 level at 48 hours after admission was 0.785, the sensitivity was 80.07%, and the specificity was 84.00%. **Conclusion:** Early detection of serum HMGB1 level is helpful to predict PICS in SAP patients.

Key words serum; high mobility group protein 1; severe acute pancreatitis; persistent inflammation immunosuppression catabolism syndrome; forecast

*基金项目:内蒙古自治区自然科学基金(No:N2015-1342)

¹内蒙古自治区人民医院重症医学科(呼和浩特,010020)

²内蒙古自治区肿瘤医院(内蒙古医科大学附属人民医院)腹部外科

通信作者:张勇刚,E-mail:zyg6619047@163.com

重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 是临床常见急危重症。SAP 病程后期容易发生严重腹腔感染、重症监护病房获得性衰弱、营养支持有效性下降及呼吸机依赖等问题, 这些问题与持续炎症反应-免疫抑制-分解代谢综合征 (persistent inflammation immunosuppression catabolism syndrome, PICS) 有关^[1]。SAP 合并 PICS 可导致多器官功能障碍, 造成预后不良。PICS 的发病机制目前尚未完全明确, 可能与持续性免疫炎症反应、免疫抑制和机体高分解代谢有关^[2]。如何早期预测 PICS 的发生是国内外关注的重点。高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein 1, HMGB1) 是警报素家族成员之一, 可由巨噬细胞、中性粒细胞等释放, 参与早期炎症反应、晚期炎症反应和适应性免疫应答等^[3-4]。HMGB1 作为预警信号和炎症介质, 在脓毒症发生发展中发挥重要作用^[5]。本研究旨在探讨血清 HMGB1 预测 SAP 患者发生 PICS 的价值, 为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月—2020 年 12 月本院收治的 SAP 患者 141 例, 根据是否发生 PICS 将患者分为 PICS 组 ($n=39$) 和无 PICS 组 ($n=102$)。纳入标准: ①年龄 ≥ 18 岁; ②发病 24 h 内入院, 且 ICU 住院天数 > 14 d; ③符合急性胰腺炎诊断标准^[6]。排除标准: ①合并免疫缺陷疾病; ②肿瘤; ③近 1 个月内服用过类固醇类药物或非甾体抗炎药; ④有严重心肝肾等脏器功能异常。其中男 83 例, 女 58 例; 平均年龄 (45.84 ± 6.01) 岁; 病因为胆源性 69 例, 高脂血症性 55 例, 其他 17 例; 脓毒性休克 29 例。

1.2 PICS 诊断标准

同时满足以下标准^[1]: ①ICU 住院时间 $>$

14 d; ②持续炎症反应, C-反应蛋白水平 > 150 mg/L; ③免疫抑制, 总淋巴细胞计数 $< 0.8 \times 10^9$ /L; ④分解代谢, 血清白蛋白水平 < 30 g/L, 肌酐/身高指数 $< 80\%$, 患者住院期间的体重下降 $> 10\%$, 前白蛋白 < 100 g/L, 视黄醇结合蛋白 < 1000 mg/L。

1.3 观察指标

①入院时进行急性生理与慢性健康评分 (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)^[7]。②入院时进行 CT 检查, 并进行 Balthazar CT 评分^[8]。入院 24 h 内采集肘静脉血, 用全自动生化检测仪检测 C-反应蛋白、白细胞计数、白蛋白、淋巴细胞计数。入院 24 h、48 h、7 d、14 d 时采集患者肘静脉血, 2500 r/min 离心 15 min 后留取血清, 用酶联免疫吸附试验检测血清 HMGB1 表达水平, 试剂盒购于武汉赛培生物科技有限公司。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 进行统计学分析。计量资料用 $\bar{X} \pm S$ 表示, 组间比较用 t 检验; 重复资料比较用重复测量方差分析, 组内比较用 t 检验; 计数资料的组间比较用 χ^2 检验; PICS 影响因素分析用 logistic 多因素分析; 采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析 HMGB1 预测 PICS 的价值, 计算曲线下面积 (area under the curve, AUC)、灵敏度和特异度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床资料比较

PICS 组 APACHE II 评分、Balthazar CT 评分、C-反应蛋白水平、ICU 住院时间、总住院时间和脓毒性休克占比均高于无 PICS 组 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 2 组患者临床资料比较

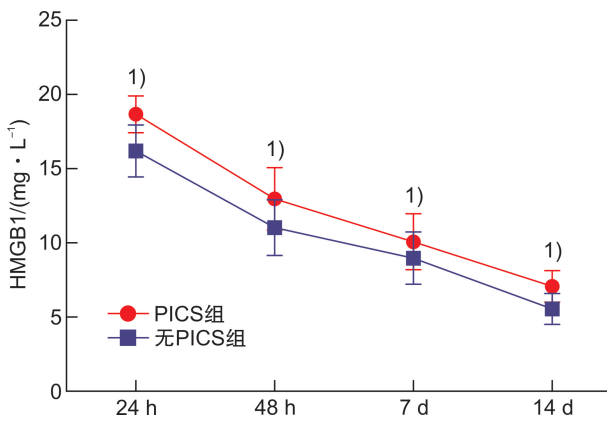
| 指标 | PICS 组 ($n=39$) | 无 PICS 组 ($n=102$) | P |
|--|--------------------|----------------------|----------|
| 年龄/岁 | 46.01 ± 6.34 | 45.11 ± 5.87 | > 0.05 |
| 性别(男/女) | 21/18 | 62/40 | > 0.05 |
| 病因/例 | | | > 0.05 |
| 胆源性 | 19 | 50 | |
| 高脂血症性 | 14 | 41 | |
| 其他 | 6 | 11 | |
| APACHE II 评分/分 | 12.09 ± 1.87 | 10.56 ± 1.76 | < 0.05 |
| Balthazar CT 评分/分 | 3.45 ± 1.12 | 3.08 ± 0.76 | < 0.05 |
| C-反应蛋白/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$) | 167.90 ± 64.05 | 132.45 ± 53.12 | < 0.05 |
| 白细胞计数/($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$) | 13.87 ± 4.01 | 13.03 ± 3.82 | > 0.05 |
| 淋巴细胞计数/($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$) | 0.76 ± 0.28 | 0.83 ± 0.31 | > 0.05 |
| 白蛋白/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) | 32.09 ± 5.08 | 33.25 ± 6.02 | > 0.05 |
| ICU 住院时间/d | 21.78 ± 4.01 | 17.34 ± 1.19 | < 0.05 |
| 总住院时间/d | 65.09 ± 10.23 | 27.12 ± 4.05 | < 0.05 |
| 脓毒性休克/例 | 15 | 14 | < 0.05 |
| 多器官功能衰竭/例 | 4 | 3 | < 0.05 |
| 死亡/例 | 5 | 3 | < 0.05 |

2.2 2 组血清 HMGB1、C 反应蛋白表达水平比较

PICS 组入院 24 h、48 h、7 d、14 d 时血清 HMGB1 和 C 反应蛋白表达水平均高于无 PICS 组 ($P < 0.05$), 见表 2 和图 1。

表 2 2 组血清 HMGB1 表达水平比较

| 指标 | mg/L, $\bar{X} \pm S$ | | P |
|--------|-----------------------|---------------------|-------|
| | PICS 组 (n=39) | 无 PICS 组 (n=102) | |
| HMGB1 | | | |
| 24 h | 18.67±1.24 | 16.20±1.75 | <0.05 |
| 48 h | 12.97±2.10 | 11.03±1.87 | <0.05 |
| 7 d | 10.08±1.89 | 8.97±1.76 | <0.05 |
| 14 d | 7.07±1.06 | 5.55±0.74 | <0.05 |
| C 反应蛋白 | | | |
| 24 h | 167.90±64.05 | 132.45±53.12 | <0.05 |
| 48 h | 123.34±36.12 | 110.23±38.23 | <0.05 |
| 7 d | 36.89±10.01 | 24.89±8.23 | <0.05 |
| 14 d | 23.67±6.87 | 14.78±4.70 | <0.05 |



与无 PICS 组比较, ¹⁾ $P < 0.05$ 。

图 1 2 组血清 HMGB1 表达水平比较

2.3 PICS 发生的影响因素

以表 1 和表 2 中差异有统计学意义的因素

作为自变量, 以是否发生 PICS 作为因变量, 进行 logistic 多因素分析, 结果显示 APACHE II 评分、C-反应蛋白水平、HMGB1 入院 24 h 水平、HMGB1 入院 48 h 水平为 SAP 患者发生 PICS 的独立影响因素 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 HMGB1 预测 SAP 患者发生 PICS 的价值

HMGB1 入院 24 h 水平预测 SAP 患者发生 PICS 的 AUC 为 0.940, 灵敏度为 92.05%、特异度为 91.47%; HMGB1 入院 48 h 水平预测 SAP 患者发生 PICS 的 AUC 为 0.785, 灵敏度为 80.07%、特异度为 84.00%。见图 2 和表 4。

表 3 PICS 发生的 logistic 多因素分析

| 因素 | OR | 95%CI | P |
|------------------|-------|-------------|-------|
| APACHE II 评分 | 1.581 | 1.002~1.897 | <0.05 |
| C-反应蛋白 | 1.123 | 1.021~1.907 | <0.05 |
| HMGB1 入院 24 h 水平 | 1.897 | 1.210~2.765 | <0.05 |
| HMGB1 入院 48 h 水平 | 1.209 | 1.008~1.786 | <0.05 |

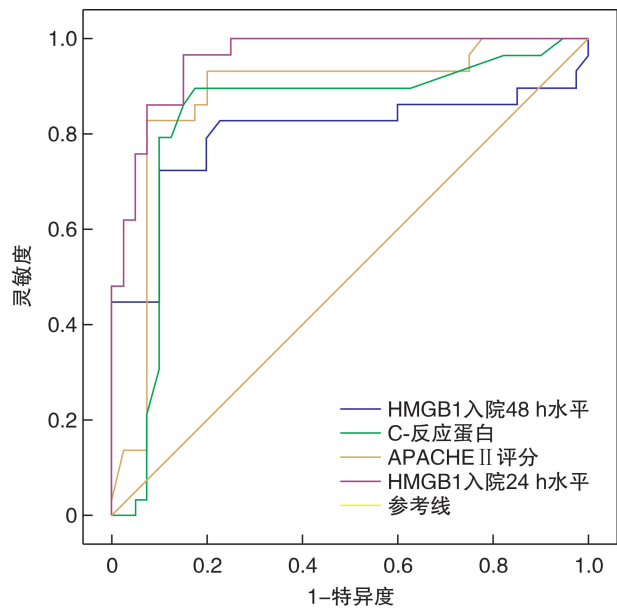


图 2 各指标预测 PICS 的 ROC 曲线

表 4 各指标预测 PICS 的效能分析

| 指标 | AUC | 95%CI | 灵敏度/% | 特异度/% |
|------------------|-------|-------------|-------|-------|
| HMGB1 入院 24 h 水平 | 0.940 | 0.918~0.998 | 92.05 | 91.47 |
| APACHE II 评分 | 0.853 | 0.781~0.971 | 85.93 | 84.03 |
| C-反应蛋白 | 0.821 | 0.782~0.934 | 82.96 | 87.20 |
| HMGB1 入院 48 h 水平 | 0.785 | 0.668~0.945 | 80.07 | 84.00 |

3 讨论

SAP 的发病机制涉及胰酶自身消化、肠道细菌移位、氧化应激等, 但是最终病理生理机制都涉及炎症瀑布样反应, 形成早期全身炎症反应综合征 (SIRS)^[9]。过度的炎症损伤使机体陷入免疫抑制

状态, 形成代偿性抗炎反应综合征 (CARS)^[10]。而 CARS 又会使患者容易二次感染, 造成 SIRS。当 CARS 和 SIRS 共存时, 容易形成混合性拮抗反应综合征 (MARS), 随着病情进展, 形成低水平炎症反应和重度免疫抑制, 并且患者出现长期高分解代

谢,即形成 PICS^[11-13]。SAP 患者出现 PICS 时,由于长期炎症损伤、营养不足和激素释放失衡,患者发生胰岛素抵抗和葡萄糖利用障碍,引起蛋白质和脂肪分解,临床表现出现应激性高血糖、重度营养不良等,严重可出现多脏器功能障碍^[14-16]。PICS 的出现严重影响 SAP 患者的预后^[17]。因此,如能早期预测 PICS 的发生将对临床有重要意义。

HMGB1 是单核细胞、巨噬细胞等细胞被激活后分泌的,参与免疫炎症损伤^[18]。研究发现, HMGB1 在 SAP 免疫应答的早期抗原提呈、单核细胞及中性粒细胞激活中起到重要作用,是 SAP 致死的重要炎症介质^[19]。SAP 发生时,受损或坏死细胞可被动释放 HMGB1,单核/巨噬细胞可以主动将细胞核内 HMGB1 释放,进一步诱导肿瘤坏死因子和白细胞介素 6 等炎症因子释放^[20]。近来研究发现,高水平 HMGB1 参与免疫抑制^[21-22]。骨髓来源抑制性细胞(MDSCs)是 SAP 患者出现持续免疫炎症损伤和免疫抑制的中心环节^[1],而 HMGB1 可诱导骨髓细胞向 MDSCs 分化^[23]。因此, HMGB1 可能参与 PICS 发生。本研究发现, PICS 组入院 24 h、48 h、7 d、14 d 时血清 HMGB1 表达水平均高于无 PICS 组,说明 HMGB1 可能参与 PICS 发生发展。多因素分析结果也证实了 HMGB1 入院 24 h 水平、HMGB1 入院 48 h 水平为 SAP 患者发生 PICS 的独立影响因素。

早期预测 SAP 患者发生 PICS 对改善临床预后具有重要意义。本研究发现, HMGB1 入院 24 h 水平预测 SAP 患者发生 PICS 的 AUC 为 0.940,灵敏度为 92.05%、特异度为 91.47%; HMGB1 入院 48 h 水平预测 SAP 患者发生 PICS 的 AUC 为 0.785,灵敏度为 80.07%、特异度为 84.00%。说明早期检测 HMGB1 水平对 PICS 的预测有重要意义。

综上所述,本研究发现早期(特别是入院 24 h 和 48 h 时)检测血清 HMGB1 对 SAP 患者发生 PICS 有较高预测价值。但是本研究也存在一些局限性,例如样本量较小、未对患者进行远期随访等。未来需要扩大样本量进一步探讨 HMGB1 的临床应用价值,并开展基础实验探讨 HMGB1 在 PICS 中的作用机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

[1] 方琦,陶京,常剑.重症急性胰腺炎持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征的诊断与治疗研究进展[J].中华消化外科杂志,2019,18(7):701-704.
[2] Mankowski RT, Anton SD, Ghita GL, et al. Older adults demonstrate biomarker evidence of the persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome(PICS) after sepsis[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci,2021,77(1):188-196.

[3] Zhao JJ, Sun TL, Wu SD, et al. High mobility group box 1: an immune-regulatory protein[J]. Curr Gene Ther,2019,19(2):100-109.
[4] Yang H, Wang HC, Andersson U. Targeting inflammation driven by HMGB1[J]. Front Immunol,2020,11((10)):484.
[5] Li L, Lu YQ. The regulatory role of high-mobility group protein 1 in sepsis-related immunity[J]. Front Immunol,2021,11:601815.
[6] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组,中华胰腺病杂志编辑委员会,中华消化杂志编辑委员会.中国急性胰腺炎诊治指南(2019年,沈阳)[J].中华消化杂志,2019,39(11):721-730.
[7] Bahtouee M, Eghbali SS, Maleki N, et al. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score for the assessment of mortality prediction in the intensive care unit: a single-centre study from Iran[J]. Nurs Crit Care,2019,24(6):375-380.
[8] Taydas O, Unal E, Karaosmanoglu AD, et al. Accuracy of early CT findings for predicting disease course in patients with acute pancreatitis[J]. Jpn J Radiol,2018,36(2):151-158.
[9] Komara NL, Paragomi P, Greer PJ, et al. Severe acute pancreatitis: capillary permeability model linking systemic inflammation to multiorgan failure[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol,2020,319(5):G573-G583.
[10] Sendler M, van den Brandt C, Glaubitz J, et al. NLRP3 inflammasome regulates development of systemic inflammatory response and compensatory anti-inflammatory response syndromes in mice with acute pancreatitis[J]. Gastroenterology,2020,158(1):253-269. e14.
[11] Mira JC, Brakenridge SC, Moldawer LL, et al. Persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome[J]. Crit Care Clin,2017,33(2):245-258.
[12] Darden DB, Brakenridge SC, Efron PA, et al. Biomarker evidence of the persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome(PICS) in chronic critical illness(CCI) after surgical sepsis[J]. Ann Surg,2021,274(4):664-673.
[13] Zhong M, Pan TT, Sun NN, et al. Early prediction for persistent inflammation-immunosuppression catabolism syndrome in surgical sepsis patients[J]. Int J Gen Med,2021,14:5441-5448.
[14] Yang N, Li BQ, Ye B, et al. The long-term quality of life in patients with persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome after severe acute pancreatitis: a retrospective cohort study[J]. J Crit Care,2017,42:101-106.

- [13] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3):304-377.
- [14] Chou EH, Mann S, Hsu TC, et al. Incidence, trends, and outcomes of infection sites among hospitalizations of sepsis: a nationwide study [J]. *PLoS One*, 2020, 15(1):e0227752.
- [15] Chen YS, Liao TY, Hsu TC, et al. Temporal trend and survival impact of infection source among patients with sepsis: a nationwide study [J]. *Crit Care Resusc*, 2020, 22(2):126-132.
- [16] 何雪梅, 薄禄龙, 姜春玲. 脓毒症免疫抑制与免疫刺激治疗的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30(12):1202-1205.
- [17] Donnelly JP, Locke JE, MacLennan PA, et al. Inpatient mortality among solid organ transplant recipients hospitalized for sepsis and severe sepsis [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(2):186-194.
- [18] Kalil AC, Opal SM. Sepsis in the severely immunocompromised patient [J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2015, 17(6):32.
- [19] Kalil AC, Syed A, Rupp ME, et al. Is bacteremic sepsis associated with higher mortality in transplant recipients than in nontransplant patients? A matched case-control propensity-adjusted study [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 60(2):216-222.
- [20] Kalil AC, Johnson DW, Lisco SJ, et al. Early goal-directed therapy for sepsis: a novel solution for discordant survival outcomes in clinical trials [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(4):607-614.
- [21] Kellum JA, Pike F, Yealy DM, et al. Relationship between alternative resuscitation strategies, host response and injury biomarkers, and outcome in septic shock: analysis of the protocol-based care for early septic shock study [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(3):438-445.
- [22] Group SCCT. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(12):1980-1989.
- [23] Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock [J]. *Lancet*, 2018, 392(10141):75-87.
- [24] Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis [J]. *JAMA*, 2019, 321(20):2003-2017.
- [25] Iwashyna TJ, Angus DC. Declining case fatality rates for severe sepsis: good data bring good news with ambiguous implications [J]. *JAMA*, 2014, 311(13):1295-1297.

(收稿日期:2022-06-23)

(上接第 862 页)

- [15] Downes KJ, Barreto EF. Estimating renal function for drug dosing in critically ill patients with persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome [J]. *Intern Emerg Med*, 2021, 16(7):1751-1753.
- [16] Zhang JL, Luo WC, Miao CH, et al. Hypercatabolism and anti-catabolic therapies in the persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome [J]. *Front Nutr*, 2022, 9:941097.
- [17] 刘东全, 胡金龙, 李敏, 等. 简易 PICS 评分在评价急性胰腺炎严重程度中的价值 [J]. *重庆医学*, 2021, 50(11):1852-1856, 1861.
- [18] Yang H, Andersson U, Brines M. Neurons are a primary driver of inflammation via release of HMGB1 [J]. *Cells*, 2021, 10(10):2791.
- [19] Lee JH, Song WJ, An JH, et al. Role of serum high-motility group box-1 (HMGB1) concentration as a prognostic factor in canine acute pancreatitis: a pilot study [J]. *Res Vet Sci*, 2021, 141:26-32.
- [20] Gao YZ, Wang LM, Niu ZQ, et al. miR-340-5p inhibits pancreatic acinar cell inflammation and apoptosis via targeted inhibition of HMGB1 [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(2):140.
- [21] Ye LS, Zhang Q, Cheng YS, et al. Tumor-derived exosomal HMGB1 fosters hepatocellular carcinoma immune evasion by promoting TIM-1⁺ regulatory B cell expansion [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1):145.
- [22] Watanabe H, Son M. The immune tolerance role of the HMGB1-RAGE axis [J]. *Cells*, 2021, 10(3):564.
- [23] 苏兆亮, 张永健, 倪萍, 等. 重组高迁移率族蛋白 1 (rHMGB1) 体外诱导小鼠骨髓细胞向髓源性抑制性细胞 (MDSC) 分化 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32(10):1362-1365, 1371.

(收稿日期:2022-09-16)