

# 脓毒症宿主易感性相关基因研究进展

Research progress on genes related to susceptibility of sepsis hosts

边雪<sup>1</sup>, 柳逸萍<sup>1</sup>, 林继伟<sup>1</sup>, 刘晓姝<sup>1,2 Δ</sup>

BIAN Xue, LIU Yi-ping, LIN Ji-wei, LIU Xiao-shu

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 611731; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院), 四川 成都 610072

**【摘要】** 脓毒症是一种严重的全身性感染, 临床上多表现为发热、感染中毒症状、休克等, 可导致多器官功能衰竭甚至死亡。目前脓毒症的诊断主要依赖于临床表现和 C 反应蛋白、降钙素原、铁蛋白相关炎症指标及血培养等实验室检查, 治疗主要包括抗生素治疗、免疫调节治疗及器官功能支持治疗等, 许多时候预后效果不尽如人意。近年来, 许多研究对脓毒症诊断、治疗及预后等取得一些进展, 但临床上脓毒症的病死率依然居高不下, 因此, 仍需进行持续深入探索。

**【关键词】** 脓毒症; 基因; 易感性

**【中图分类号】** R563.9

**【文献标志码】** B

**【文章编号】** 1672-6170(2025)02-0172-04

脓毒症是指感染引起的宿主反应失调导致的危及生命的器官功能障碍。全球每年数百万人患脓毒症和脓毒性休克, 其中 1/6 ~ 1/3 的人因此死亡<sup>[1-3]</sup>, 造成的家庭和社会经济损失重大。如何降低脓毒症病死率成为脓毒症治疗中亟待研究、改进的热点和紧迫问题。目前, 脓毒症治疗的主要方向集中在针对感染积极合理的抗生素治疗及器官功能支持等方面。但有研究发现, 脓毒性休克患者高死亡率的原因可能是环境和遗传因素影响了宿主对感染的反应<sup>[4-6]</sup>, 关键基因的遗传变异会干扰相关途径, 增加脓毒症患者的死亡风险<sup>[5]</sup>。与脓毒症相关的关键基因可对脓症患者进行危险分层或预测其预后, 有助于为临床决策提供信息, 并可作为新的筛查与治疗靶点, 甚至影响预后。而目前相关指南尚无针对脓毒症的宿主基因易感性做出风险筛查或进一步干预的推荐意见。本文就脓毒症宿主易感性相关基因的研究进展进行综述, 并介绍相关易感基因对脓毒症危险分层、预后等方面的影响。目前已有相关文献表明基因 ANXA2、ELANE、CTSG、AZU1、PRTN3、LYZ、DEFA4<sup>[7]</sup> 和脓毒症的宿主易感性、诊断、治疗靶点及预后存在密不可分的关联。

## 1 ANXA2 基因

ANXA2 基因编码膜联蛋白 A2 (ANXA2), 是一种多功能的钙离子 (Ca<sup>2+</sup>) 和磷脂结合蛋白, 可由内皮细胞、滋养层细胞、上皮细胞和肿瘤细胞, 以先天免疫细胞 (如巨噬细胞、单核细胞和树突状细胞) 等产生<sup>[8]</sup>。ANXA2 与宿主细胞中的核内受体结合后, 通过 β 干扰素 Toll/白细胞介素-1 受体结构域衔接

蛋白-Toll/白细胞介素-1 受体结构域衔接蛋白相关接头分子途径负调控 Toll 样受体 4 触发的炎症反应。

ANXA2 通过激活血管内皮钙黏着蛋白相关的磷酸酶活性促进肺微血管完整性的形成, 在小鼠肺炎克雷伯菌肺炎模型中, ANXA2 能减轻感染相关的炎症, ANXA2 基因缺乏的小鼠对革兰氏阴性菌诱导的脓毒症高度敏感, 促炎细胞因子水平显著升高<sup>[8]</sup>。在新冠肺炎患者中发现抗 ANXA2 抗体水平升高, 引起细胞因子风暴, 最终可能导致全身血栓形成、细胞死亡和非心源性肺水肿<sup>[9]</sup>。最近研究发现 ANXA2 在脓症患者中随着时间的推移而上调, 故推测 ANXA2 表达水平的升高可能参与了脓毒症对感染的防御<sup>[7]</sup>。

## 2 ELANE 基因

ELANE 基因编码中性粒细胞弹性蛋白酶 (NE), NE 是一种细胞毒性丝氨酸蛋白酶, 储存在嗜天青颗粒中, 在中性粒细胞活化后释放, 可水解多种蛋白质底物, 包括粒细胞集落刺激因子受体 (G-CSFR)、血管细胞黏附蛋白 (VCAM)、肥大/干细胞生长因子受体 (KIT) 和 CXC-趋化因子受体 4 (CXCR4)<sup>[10]</sup>。

研究发现中性粒细胞弹性蛋白酶参与新型冠状病毒 (SARS-Cov-2) 进入宿主细胞, 推测 ELANE 基因可能与新型冠状病毒感染易感性有关<sup>[11,12]</sup>。先天性中性粒细胞减少症 (SCN) 是一种危及生命的疾病, 最常由干扰中性粒细胞成熟的 ELANE 显性突变引起, 发现研究中的 SCN 患者中均可出现轻度感染, 而发生严重感染 (血流感染、肺炎、肝脓肿、蜂窝组织炎、脐炎、结肠炎) 风险非常高<sup>[13,14]</sup>。在脓症患者中, ELANE 基因的表达随着时间的推移而上调, 推测与脓毒症易感性有关<sup>[7]</sup>。

## 3 CTSG 基因

CTSG 基因编码组织蛋白酶 G (CTSG)<sup>[15]</sup>,

**【基金项目】** 四川省科技厅重点研发项目 (编号 2022YFS0265); 四川省人民医院院基金资助项目 (编号: 2017LY13)

Δ 通讯作者

CTSG 是一种储存在嗜中性粒细胞天青颗粒中的杀菌性丝氨酸蛋白酶,CTSG 可诱导蛋白酶激活受体 2 (PAR2) 的表达。PAR2 是蛋白酶激活受体 (PARs) 四种亚型中的一种,PARs 参与免疫反应和炎症的细胞广泛表达,能增加炎症细胞的趋化作用,调节血小板和内皮细胞功能以及血管收缩,并调节炎症介质或神经肽的分泌<sup>[15]</sup>。CTSG 对几种不同种类的细菌具有抗菌活性。

在金黄色葡萄球菌或铜绿假单胞菌感染气道时,气道中中性粒细胞大量聚集,其中 CG 蛋白酶活化介导促炎因子白细胞介素-8 (IL-8)、白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、 $\alpha$  肿瘤坏死因子 (TNF- $\alpha$ ) 和粒细胞-巨嗜细胞集落刺激因子上调及白细胞介素-3 (IL-3) 水解失活,导致肺部持续性炎症、感染及肺基质破坏<sup>[16]</sup>。在近期一项研究中发现脓毒症或急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 患者全血样本中的差异表达基因共有 41 个,确定了 CTSG 基因是脓毒症诱导的 ARDS 中异常表达的关键基因,可作为 ARDS 早期诊断的生物标记物,并用于识别患 ARDS 风险较高的脓毒症患者<sup>[17]</sup>。

#### 4 AZU1 基因

AZU1 基因编码天青杀菌素 (AZU1)、蛋白酶 3 和中性粒细胞弹性蛋白酶,这三种蛋白质都通过破坏微生物来促进先天免疫反应,其中天青杀菌素也参与炎症中单核细胞的募集<sup>[18,19]</sup>。AZU1 又可称为肝素结合蛋白 (HBP) 或 37 kDa 阳离子抗菌蛋白 (CAP37),是一种由中性粒细胞分泌的抗菌蛋白,可作为单核细胞和巨噬细胞的化学引诱剂以及血管内皮细胞的通透剂,增强炎症细胞的黏附<sup>[19]</sup>。

已有的研究表明,脓毒症患者在接受低血压或器官功能障碍前数小时血浆中 HBP 水平升高,HBP 在脓毒症等重大疾病器官功能障碍发生中具有重要的作用,因此代表了潜在的诊断标志物和脓毒症治疗的靶点<sup>[20]</sup>。且在儿童重症感染中血浆 HBP 水平显著高于非重症感染<sup>[21]</sup>。在对肺腺癌患者感染 SARS-CoV-2 的风险的基因图谱进行生物信息学分析亦筛选出了差异表达的 AZU1 基因<sup>[22]</sup>。在脓毒症患者中,AZU1 基因的表达随着时间的推移而增加,因此推测与脓毒症易感性有关<sup>[7]</sup>。

#### 5 PRTN3 基因

PRTN3 基因编码蛋白酶 3 (PRTN3/PR3) 是一种多形核白细胞丝氨酸蛋白酶,通常储存在中性粒细胞嗜天青颗粒中,它能诱导内皮细胞、上皮细胞、巨噬细胞、淋巴细胞和血小板的活化,并具有抗菌特性<sup>[23]</sup>。

PR3 在脓毒症病理生理中的内皮屏障功能障

碍起重要作用,在脓毒症患者中血浆中 PR3 及其 mRNA 水平均呈显著升高<sup>[24]</sup>。且在一项应用滴状数字聚合酶链式反应 (DdPCR) 技术检测 101 例外科脓毒症患者中性粒细胞蛋白酶基因 (MMP8、OLFM4、Lcn2/NGAL、LTF、PRTN3、MPO) 过度表达的研究中,发现 PRTN3 基因对脓毒症急性肾损伤具有预测能力<sup>[23]</sup>。PRTN3 在冠状病毒感染、新型冠状病毒中选择性上调,重度新冠肺炎病患者血液中的浓度高于轻度病患者,在新冠肺炎感染过程中 PRTN3 的过度升高可能导致自身免疫耐受的破坏和免疫细胞对自身抗原的识别<sup>[25]</sup>。

#### 6 LYZ 基因

LYZ 基因编码溶菌酶,它是一种保守的抗菌蛋白,对宿主防御至关重要,它可以裂解的细菌细胞壁的完整性<sup>[26]</sup>。溶菌酶大量存在于血液和肝脏、各种体液 (包括泪液、尿液、唾液)、粘膜表面以及天然免疫细胞 (包括巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞) 中,是气道分泌物中最丰富、最有效的抗菌成分之一,对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌都有活性,可以催化降解细胞壁肽聚糖以及随后的细菌裂解<sup>[27]</sup>。

在铜绿假单胞菌肺部感染小鼠模型中,发现运用溶菌酶治疗后,小鼠的肺损伤和炎症指标显著减少,故溶菌酶已成为细菌感染潜在的治疗候选物<sup>[27]</sup>。另外,一项研究发现在结核病活动期患者外周血中发现 LYZ 基因呈显著上调的趋势<sup>[28]</sup>。综上可推测 LYZ 基因可为脓毒症提供新的治疗靶点。

#### 7 DEFA4 基因

DEFA 4 基因编码  $\alpha$ -防御素,一个先天性免疫中的重要分子。防御素属于阳离子抗菌肽的一个亚家族,是人类先天免疫的主要组成部分,可抑制多种革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌及部分种类的真菌和病毒,防御素分为三种亚型: $\alpha$ -、 $\beta$ -和  $\theta$ -防御素,其中  $\alpha$ -防御素广泛存在人类中性粒细胞和潘氏细胞中,在人中性粒细胞含有四种  $\alpha$ -防御素,其对病原体有很强的杀菌活性<sup>[29,30]</sup>。

发现在髋关节置换术后感染组患者的血清  $\alpha$ -防御素水平低于未感染组<sup>[31]</sup>,当关节腔感染时, $\alpha$ -防御素进入关节液具有抗感染作用,其敏感性及特异性未受抗生素应用的影响,因此目前可通过关节液中的  $\alpha$ -防御素诊断感染<sup>[32]</sup>。相关研究发现,DEFA4 基因还影响结核病的激活和进展<sup>[33]</sup>。因此 DEFA4 基因在感染相关疾病中具有敏感性。

#### 8 总结

目前临床感染诊断中最常采用的传统生物标志物为 PCT、CRP 等,然而其分子背景的不一致性

及其各种病理生理学原因,导致这些生物标志物出现了一定的局限性,目前很难高灵敏度、高特异性地诊断脓毒症,而目前研究发现易感基因已成为疾病诊断的重要生物标志物,例如微小核糖核酸(mi-croRNA)可以调节真核生物中的基因表达,它们在炎症反应中起关键作用,最近被证实是潜在的脓毒症生物标志物,可以应用其对脓毒症进行早期诊断<sup>[34]</sup>。通过对本综述涉及的相关文献的整理发现 ANXA2、ELANE、CTSG、AZU1、PRTN3、LYZ 和 DEFA4 这 7 种基因在脓毒症的发生以及预后明确相关,可成为脓毒症潜在的筛查靶点,有利于脓毒症早期诊断、评估疾病严重程度和判断预后,为脓毒症早期诊断和治疗提供新的思路。

### 【参考文献】

- [1] Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis[J]. *Intensive Care Med*,2020,46(8):1552-1562.
- [2] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign; international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47 (11): 1181-1247.
- [3] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990 - 2017: analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. *The Lancet*, 2020, 395 (10219):200-211.
- [4] Chiu C, Legrand M. Epidemiology of sepsis and septic shock [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*,2021,34(2):71-76.
- [5] Rosier F, Brisebarre A, Dupuis C, et al. Genetic Predisposition to the Mortality in Septic Shock Patients: From GWAS to the Identification of a Regulatory Variant Modulating the Activity of a CISH Enhancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(11):5852.
- [6] Khan HN, Jongejan A, van Vught LA, et al. The circulatory small non-coding RNA landscape in community-acquired pneumonia on intensive care unit admission [J]. *J Cell Mol Med*,2021,25(16):7621-7630.
- [7] Zhang SY, Li NN, Chen WL, et al. Time Series Gene Expression Profiles Analysis Identified Several Potential Biomarkers for Sepsis [J]. *DNA Cell Biol*,2020,39(10):1862-1871.
- [8] Dallacasa grande V, Hajjar KA. Annexin A2 in Inflammation and Host Defense [J]. *Cells*,2020,9(6):1499.
- [9] Patil P, Shetty P, Kuriakose N, et al. Molecular Insights on the Possible Role of Annexin A2 in COVID-19 Pathogenesis and Post-Infection Complications[J]. *Int J Mol Sci*,2021,22(20):11028.
- [10] Skokowa J, Dale DC, Touw IP, et al. Severe congenital neutropenias [J]. *Nat Rev Dis Primers*,2017,3(1):1-18.
- [11] Vargas-Alarcon G, Posadas-Sanchez R, Ramirez-Bello J. Variability in genes related to SARS-CoV-2 entry into host cells (ACE2, TMPRSS2, TMPRSS11A, ELANE, and CTSL) and its potential use in association studies[J]. *Life Sci*,2020,260:118313.
- [12] Hemmat N, Derakhshani A, Bannazadeh Baghi H, et al. Neutrophils, Crucial, or Harmful Immune Cells Involved in Coronavirus Infection: A Bioinformatics Study [J]. *Frontiers in Genetics*,2020, 11:641.
- [13] Rao S, Yao Y, Soares de Brito J, et al. Dissecting ELANE neutropenia pathogenicity by human HSC gene editing [J]. *Cell Stem Cell*,2021,28(5):833-845.
- [14] Rotulo GA, Plat G, Beaupain B, et al. Recurrent bacterial infections, but not fungal infections, characterise patients with ELANE-related neutropenia; a French Severe Chronic Neutropenia Registry study [J]. *Br J Haematol*,2021,194(5):908-920.
- [15] Perez-Is L, Ocana MG, Montes AH, et al. The N125S polymorphism in the cathepsin G gene (rs45567233) is associated with susceptibility to osteomyelitis in a Spanish population [J]. *PLoS One*, 2019, 14(10):e0220022.
- [16] Roesch EA, Nichols DP, Chmiel JF. Inflammation in cystic fibrosis: An update [J]. *Pediatr Pulmonology*, 2018, 53 (S3): S30-S50.
- [17] Feng J, Pang J, He D, et al. Identification of Genes with Altered Methylation and Its Role in Early Diagnosis of Sepsis-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome [J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 243-253.
- [18] Naito T, Jingushi K, Ueda K, et al. Azurocidin is loaded into small extracellular vesicles via its N-linked glycosylation and promotes intravasation of renal cell carcinoma cells [J]. *FEBS Lett*,2021,595(19):2522-2532.
- [19] Wang X, Lei D, Ding J, et al. A DNA-Methylated Sight on Auto-immune Inflammation Network across RA, pSS, and SLE [J]. *Journal of Immunology Res*,2018,2018:1-13.
- [20] Fisher J, Linder A. Heparin-binding protein: a key player in the pathophysiology of organ dysfunction in sepsis [J]. *Journal of Intern Med*,2017,281(6):562-574.
- [21] 邓俊超,赵芳丽,乔莉娜. 肝素结合蛋白对儿童重症感染诊断价值的前瞻性研究 [J]. *中国当代儿科杂志*,2022,24(1):85-89.
- [22] Long Chen YL, Jiamin W, Chao D, et al. Lung adenocarcinoma patients have higher risk of SARS-CoV-2 infection [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021,13(2):1620-1632.
- [23] Almansa R, Ortega A, Avila-Alonso A, et al. Quantification of Immune Dysregulation by Next-generation Polymerase Chain Reaction to Improve Sepsis Diagnosis in Surgical Patients [J]. *Ann Surg*, 2019,269(3):545-553.
- [24] Patterson EK, Gillio-Meina C, Martin CM, et al. Proteinase 3 contributes to endothelial dysfunction in an experimental model of sepsis [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021,246(21):2338-2345.
- [25] Saheb Sharif-Askari N, Saheb Sharif-Askari F, Ahmed SBM, et al. Enhanced Expression of Autoantigens During SARS-CoV-2 Viral Infection [J]. *Frontiers in Immunology*,2021,12:686462.
- [26] Liu J, Yi C, Ming W, et al. Retinal Pigment Epithelial Cells Express Antimicrobial Peptide Lysozyme - A Novel Mechanism of Innate Immune Defense of the Blood-Retina Barrier [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021,62(7):21.
- [27] Teneback CC, Scanlon TC, Wargo MJ, et al. Bioengineered lysozyme reduces bacterial burden and inflammation in a murine model of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* lung infection [J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2013,57(11):5559-5564.



# 人工智能技术在心脏远程康复中的应用进展

Application progress of artificial intelligence technology in cardiac telerehabilitation

刘婷<sup>1,2</sup>, 周浩<sup>1,2</sup>, 刘凯<sup>1</sup>, 徐英<sup>1,2,△</sup>

LIU Ting, ZHOU Hao, LIU Kai, XU Ying

1. 四川大学华西医院心脏内科, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西护理学院, 四川 成都 610041

**【摘要】** 利用数字技术提供心脏康复服务的远程心脏康复已被证实对改善患者的疾病结局和生活质量、减少再入院和不良心脏事件具有积极作用。随着人口老龄化导致心血管疾病增加, 推动了心脏康复的广泛应用, 但传统基于中心的心脏康复提出挑战, 远程心脏康复的推广势在必行。人工智能具备高水平的数据挖掘、解释和自学习能力, 为精准优化心脏远程康复提供了潜在可能。本综述评估了人工智能在心脏远程康复中的应用现状和局限性, 并提出展望。

**【关键词】** 人工智能; 远程康复; 心脏康复; 远程医疗

**【中图分类号】** R473.54

**【文献标志码】** B

**【文章编号】** 1672-6170(2025)02-0175-05

心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)是全球主要死因之一, 对健康系统和经济造成巨大负担, 根据世界心脏病联盟(world heart federation, WHF)发布的2023年世界心脏报告显示, 2021年有2050万人死于CVD, 这一数字约占全球死亡总人数的三分之一<sup>[1]</sup>。2023年6月, 我国国家心血管病中心发布《中国心血管健康与疾病报告2022》报告显示, 中国CVD患病率持续上升, 推算CVD现患人数达3.3亿, 在城乡居民疾病死亡构成比中占首位<sup>[2]</sup>。为提高CVD患者的生活质量和减轻疾病治疗负担, 实施心脏康复(cardiac rehabilitation, CR)是一种重要的方法。CR已被证实能降低CVD患者的死亡率、住院率, 并改善心功能和生活质量<sup>[3-5]</sup>。然而, 由于基础设施、技术和人力资源的缺乏、经济成本等原因, 目前全球范围内心脏康复治疗参与率仍然较低, 是一个亟待解决的问题<sup>[6]</sup>。

心脏远程康复(cardiac telerehabilitation, CTR)的出现带来了潜在的解决方案。CTR是远程医疗的一个分支, 是通过双向交互式电信技术为CVD提供咨询、预防、诊断和治疗服务的临床应用<sup>[7,8]</sup>。与

传统基于中心的心脏康复(center-based cardiac rehabilitation, CBCR)相比, CTR已显示出一定优势。具体来说, CTR可以提高患者的积极性和健康素养, 进一步提高康复的依从性和完成度<sup>[9]</sup>。此外, 对于建立健康生活方式(如减重和戒烟), CTR比CBCR更有效<sup>[7,10]</sup>, 同时可以增强心肺功能、改善生活质量, 并降低再入院率或主要不良心脏事件的发生率。需要指出的是, CTR在康复时间和地点的安排上更加灵活, 可以满足患者对康复环境的偏好, 提高他们参与心脏康复的意愿。CTR的推广在缓解心脏康复资源分配不公方面具有重要意义。然而, 随着CTR的普及, 实施过程中也出现了一些困难, 比如CTR通常使用可穿戴监测设备和智能支持系统等数字技术实现远程监控和数据收集, 如何有效地分析和处理庞大的数据成为了临床医生面临的挑战之一。随着计算机科学的发展, 将人工智能(artificial intelligence, AI)应用到CTR中提供了一条数据整合的潜在途径, 目前相关研究较少。本综述基于两种常用的数字设备(可穿戴式监测和支持系统)以评估AI在CTR中的应用, 为未来利用AI

[28] La Manna MP, Orlando V, Paraboschi EM, et al. Mycobacterium tuberculosis Drives Expansion of Low-Density Neutrophils Equipped With Regulatory Activities [J]. *Frontiers of Immunology*, 2019, 10:2761.

[29] Nakamura K, Yokoi Y, Fukaya R, et al. Expression and Localization of Paneth Cells and Their alpha-Defensins in the Small Intestine of Adult Mouse [J]. *Frontiers of Immunology*, 2020, 11:570296.

[30] Yokoi Y, Nakamura K, Yoneda T, et al. Paneth cell granule dynamics on secretory responses to bacterial stimuli in enteroids [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):2710.

[31] 王微, 李小微, 井鸿雁. 血清α-防御素, 白细胞介素-6, D-二聚体水平在假体周围感染诊断中的价值对比 [J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(4):607-609.

[32] Jourdain ML, Pierrard L, Kanagaratnam L, et al. Antimicrobial peptide gene expression in periodontitis patients: A pilot study [J]. *Journal of Clin Periodontol*, 2018, 45(5):524-537.

[33] Xin Li YX, Dong Zhang, Yongmei Wang, et al. Identification of Significant Genes in HIV/TB via Bioinformatics Analysis [J]. *Ann Clin Lab Sci Actions Search in PubMed Search in NLM Catalog Add to Search*, 2020, 50(5):600-610.

[34] Huang J, Sun Z, Yan W, et al. Identification of microRNA as sepsis biomarker based on miRNAs regulatory network analysis [J]. *BioMed Res Int*, 2014, 2014:594350-593461.

(收稿日期:2024-01-08;修回日期:2024-04-15)

(本文编辑:林 贇)