

多配体蛋白聚糖-1 联合血小板相关参数 预测脓毒症患者死亡风险的价值

李福东 刘虹 韩继斌 雷建尧

摘要 **目的** 探讨血浆中多配体蛋白聚糖-1 (syndecan-1, SDC-1) 联合血小板计数 (platelet count, PLT)、平均血小板体积 (mean platelet volume, MPV) 和血小板分布宽度 (platelet distribution width, PDW) 预测重症监护室 (intensive care unit, ICU) 的脓毒症患者死亡风险的价值。**方法** 采用前瞻性单中心研究方法, 选取 2021 年 1~7 月山西医科大学第一医院 ICU 收治的 57 例脓毒症患者, 根据患者出 ICU 时的临床结局将其纳入生存组 ($n=36$) 和死亡组 ($n=21$), 比较患者入 ICU 后的第 1、3、5 和 7 天的 SDC-1、PLT、MPV、PDW 与临床结局的关系, 并评估预测价值。采用 GraphPad prism 8.02 软件绘制受试者操作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 并计算曲线下面积 (area under the curve, AUC)。**结果** 生存组和死亡组患者的各指标在第 3、5 天比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 其中仅第 3 天的 SDC-1 与急性生理和慢性健康状况 II 评分 (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 具有相关性 ($P<0.05$); 除第 3 天的 PDW 外, 各指标与序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA) 均具有相关性 ($P<0.05$)。第 3 天 SDC-1、PLT、MPV 和 PDW 的 AUC 分别为 0.698、0.702、0.702 和 0.678。第 5 天 SDC-1、PLT、MPV 和 PDW 的 AUC 分别为 0.677、0.712、0.716 和 0.702。第 3、5 天四者联合的 AUC 分别为 0.790 和 0.828。**结论** 血浆中 SDC-1、PLT、MPV 和 PDW 与 ICU 的脓毒症患者病情的严重程度具有相关性, 可用来预测患者死亡风险, 且将四者联合可提高预测的价值。

关键词 脓毒症 多配体蛋白聚糖-1 血小板计数 平均血小板体积 血小板分布宽度

中图分类号 R449 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.03.019

Value of Syndecan-1 Combined with Platelet-related Parameters in Predicting the Risk of Death in Patients with Sepsis. LI Fudong, LIU Hong, HAN Jibin, et al. The First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Shanxi 030001, China

Abstract **Objective** To investigate the value of plasma syndecan-1 (SDC-1) combine with platelet count (PLT) and mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW) in predicting the risk of death in patients with sepsis in intensive care unit (ICU). **Methods** Used prospective single-center study, a total of 57 sepsis patients admitted to the ICU of the First Hospital of Shanxi Medical University from January to July 2021 were selected and included into the survival group ($n=36$) and death group ($n=21$) according to their clinical outcomes when they left ICU. SDC-1, PLT, MPV, PDW and clinical outcomes were compared on the 1st, 3rd, 5th and 7th days after ICU admission, and the predictive value was evaluated. GraphPad prism 8.02 software was used to draw the receiver operating characteristic curve (ROC) and calculate the area under the curve (AUC). **Results** There were statistically significant differences in each index between two groups on the 3rd and 5th day ($P<0.05$). Only SDC-1 on the 3rd day was correlated with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score ($P<0.05$). All indexes were correlated with SOFA score except PDW on the 3rd day ($P<0.05$). On the 3rd day, the AUC of SDC-1, PLT, MPV and PDW was 0.698, 0.702, 0.702 and 0.678, respectively. On the 5th day, the AUC of SDC-1, PLT, MPV and PDW was 0.677, 0.712, 0.716 and 0.702, respectively. On days 3rd and 5th, the AUC of the combination was 0.790 and 0.828, respectively. **Conclusion** Plasma SDC-1, PLT, MPV and PDW are correlated with the severity of sepsis in ICU patients and could be used to predict the risk of death in patients, and the combination of the four can improve the predictive value.

Key words Sepsis; Syndecan-1; Platelet count; Mean platelet volume; Platelet distribution width

基金项目: 山西省自然科学基金资助项目 (面上项目) (201901D111360); 山西省卫生和计划生育委员会科研基金资助项目 (2018034)

作者单位: 030001 太原, 山西医科大学第一临床医学院 (李福东、雷建尧); 030000 太原, 山西医科大学第一医院重症医学科 (刘虹、韩继斌)

通信作者: 刘虹, 电子信箱: lh9098@aliyun.com

脓毒症是宿主对感染的反应失调而致的危及生命的器官功能障碍^[1]。尽管现代医学通过不断更新脓毒症的诊断和规范化治疗以改善患者的临床结局,但脓毒症患者的死亡风险仍很高,其住院患者的病死率为30%~45%^[2,3]。一项中国重症监护室(intensive care unit, ICU)的脓毒症流行病学调查表明,ICU患者中20.6%患有脓毒症,且90天内的病死率高达35.5%^[4]。因此,尽早地预测病情并给予及时的治疗对患者预后非常重要。

在脓毒症的病理生理中血管内皮细胞起着核心作用,内皮细胞损伤是脓毒症多器官衰竭的共同基础^[5]。因此,有大量的研究者围绕脓毒症条件下的内皮细胞做了很多研究,也开始关注到内皮细胞表面的糖萼。糖萼由膜结合蛋白多糖、糖胺聚糖和血浆蛋白3个主要成分组成,具有稳定血管通透性、调节炎症及抗凝等作用^[6,7]。发生脓毒症时,炎症反应会使得糖萼变薄、断裂和降解并将多配体蛋白聚糖-1(syndecan-1, SDC-1)释放到血浆中^[6,8]。有研究发现,脓毒症患者的SDC-1浓度较高,且SDC-1与序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)及临床结局具有相关性^[9]。血小板计数(platelet count, PLT)为血液的重要成分,在炎症和免疫反应中发挥着关键作用,同时它与脓症患者病情有着密切的联系^[10]。此外,有研究发现平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)和血小板分布宽度(platelet distribution width, PDW)作为血小板相关参数易发生改变,且这种改变与患者的病情密切相关^[11]。然而脓毒症患者的SDC-1联合血小板相关参数与其死亡风险的关系仍不清楚。因此,本研究的目的是探讨血浆SDC-1联合PLT、MPV和PDW预测ICU脓症患者死亡风险的价值。

对象与方法

1. 研究对象:采用前瞻性单中心研究方法,选取2021年1~7月山西医科大学第一医院ICU收治的57例脓症患者。纳入标准:①年龄≥18岁;②根据脓毒症3.0定义诊断为脓毒症^[1];③入住ICU后24h内完成血液采样;④经监护人同意并签署知情同意书。排除标准:①入组前1周及入ICU第1周输血者;②入组时间不足7天的患者;③严重的血液系统疾病患者;④长期大量饮酒或者药物滥用者。本研究经山西医科大学第一医院伦理机构审查委员会批准{伦理学审批号:[2020]伦理字(K002)号}。

3. 方法:患者入组后,在24h内由ICU护士使用

无菌EDTA采血管,采集3ml血样,并记录为第1天,然后依次在入ICU的第3、5、7天采集血样。将血样以3000r/min的速度离心10min,储存于-80℃的冰箱中。采用人SDC-1酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(上海江莱生物科技有限公司)处理血样并测量浓度。记录患者的一般资料、入住ICU后的第1、3、5、7天的急性生理和慢性健康状况II评分(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、SOFA、血常规、肝肾功能、电解质和血气分析等结果。

4. 统计学方法:应用SPSS 25.0统计学软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(Q1, Q3)$]表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例数(百分比)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验。根据计量资料是否符合正态分布分别使用Pearson或Spearman相关性分析。将差异有统计学意义的变量通过多因素Logistic回归分析建立模型,研究其对临床结局的独立影响。使用GraphPad prism 8.02软件绘制受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC),并计算曲线下面积(area under curve, AUC)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料比较:根据患者出ICU时的临床结局将其纳入生存组($n=36$)和死亡组($n=21$)。生存组与死亡组患者在年龄、性别、体重及感染部位方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表1。

表1 两组患者的一般资料比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	生存组($n=36$)	死亡组($n=21$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	55.75±15.21	63.43±17.96	-1.719	0.091
男性	24(66.7)	16(76.2)	0.575	0.448
体重(kg)	71.36±11.81	68.40±18.55	-0.657	0.516
感染部位			0.735	0.865
肺	13(36.1)	10(47.6)		
腹腔	17(47.2)	8(38.1)		
中枢系统	4(11.1)	2(9.5)		
其他	2(5.6)	1(4.8)		

2. 各指标比较:两组患者的PLT、MPV在第1、3、5、7天比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组患者的SDC-1在第3、5、7天的差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组患者的PDW在第3、5天的差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表 2 两组患者各指标比较 $[\bar{x} \pm s, M(Q1, Q3)]$

项目	生存组(<i>n</i> = 36)	死亡组(<i>n</i> = 21)	<i>z</i> / <i>t</i>	<i>P</i>
SDC - 1 (ng/ml)				
第 1 天	33.08 (30.18, 35.97)	36.39 (31.85, 40.94)	1.52	0.128
第 3 天	37.47 (34.85, 40.09)	43.24 (38.70, 47.77)	2.47	0.013
第 5 天	40.14 ± 8.74	45.96 ± 9.07	-2.39	0.020
第 7 天	43.43 ± 8.08	49.85 ± 11.75	-2.22	0.034
PLT (× 10 ⁹ /L)				
第 1 天	151.06 (131.00, 171.16)	119.19 (89.40, 148.98)	-2.28	0.022
第 3 天	127.53 ± 40.82	100.81 ± 32.45	2.56	0.013
第 5 天	140.22 (124.99, 155.46)	106.71 (93.79, 119.64)	-2.65	0.008
第 7 天	161.17 (139.94, 182.34)	110.00 (91.51, 128.49)	-3.10	0.002
MPV (fl)				
第 1 天	10.17 (9.54, 10.80)	11.53 (10.89, 12.17)	2.79	0.005
第 3 天	9.82 ± 1.46	11.02 ± 1.64	-2.86	0.006
第 5 天	9.91 ± 1.30	10.99 ± 1.41	-2.94	0.005
第 7 天	9.70 (9.23, 10.18)	10.81 (10.08, 11.54)	2.64	0.008
PDW (fl)				
第 1 天	16.29 ± 2.39	16.67 ± 2.31	-0.59	0.555
第 3 天	16.37 (15.62, 17.12)	17.50 (16.64, 18.36)	2.23	0.026
第 5 天	16.87 (16.31, 17.43)	17.52 (16.81, 18.23)	2.54	0.011
第 7 天	16.57 (15.86, 17.27)	17.40 (16.91, 17.89)	1.75	0.080

3. 第 3、5 天各指标与 APACHE II 及 SOFA 的相关性:仅第 3 天的 SDC - 1 与 APACHE II 具有相关性 ($P < 0.05$),除了第 3 天的 PDW 外,各指标与 SOFA 均具有相关性 ($P < 0.05$),详见表 3。

4. 各指标在第 3 天的 ROC 曲线分析:SDC - 1、PLT、MPV 和 PDW 的 AUC 分别为 0.698、0.702、0.702 和 0.678。四者联合的 AUC 为 0.790,详见表 4 和图 1。

5. 各指标在第 5 天的 ROC 曲线分析:SDC - 1、PLT、MPV 和 PDW 的 AUC 分别为 0.677、0.712、0.716 和 0.702。四者联合的 AUC 为 0.828,详见表 5 和图 2。

表 3 第 3、5 天各指标与 APACHE II 及 SOFA 的相关性

项目	APACHE II		SOFA	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
SDC - 1				
第 3 天	0.376	0.004	0.283	0.033
第 5 天	0.159	0.236	0.264	0.047
PLT				
第 3 天	-0.092	0.498	-0.358	0.006
第 5 天	-0.050	0.714	-0.366	0.005
MPV				
第 3 天	0.084	0.534	0.337	0.010
第 5 天	-0.021	0.876	0.438	0.001
PDW				
第 3 天	-0.083	0.541	0.193	0.151
第 5 天	0.145	0.281	0.285	0.031

表 4 各指标在第 3 天的 ROC 曲线分析

第 3 天指标	AUC(95% CI)	最佳临界值	敏感度(%)	特异性(%)	<i>P</i>
SDC - 1 + PLT + MPV + PDW	0.790 (0.670 ~ 0.910)	-	57.1	91.7	<0.001
SDC - 1 (ng/ml)	0.698 (0.539 ~ 0.856)	43.03	66.7	80.6	0.013
PLT (× 10 ⁹ /L)	0.702 (0.561 ~ 0.844)	105.00	72.2	71.4	0.011
MPV (fl)	0.702 (0.564 ~ 0.840)	11.10	52.4	83.3	0.012
PDW (fl)	0.678 (0.530 ~ 0.826)	17.75	57.1	77.8	0.026

讨 论

发生脓毒症时,炎症过程会破坏内皮糖萼,使 SDC - 1 从糖萼中脱落进入血浆且炎症反应能够促进血小板活化。血小板活化后,它的功能及形态常常会发生改变^[12]。

最初脓毒症患者的血管通透性增加与糖萼破坏程度的关系引起了人们的关注。之后,Ikeda 等^[13]对脓毒症患者的研究发现,死亡者的 SDC - 1 在第 1、2、4 天比生存者更高,且第 1 天的 SDC - 1 与 APACHE II 和 SOFA 之间存在相关性。同时 Hatanaka 等^[14]的

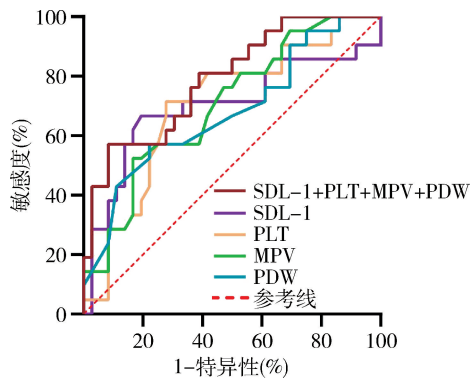


图1 各指标在第3天的ROC曲线

表5 各指标在第5天的ROC曲线分析

第5天指标	AUC(95% CI)	最佳临界值	敏感度(%)	特异性(%)	P
SDC-1 + PLT + MPV + PDW	0.828(0.722 ~ 0.934)	-	90.5	63.9	<0.001
SDC-1 (ng/ml)	0.677(0.520 ~ 0.823)	44.22	66.7	72.2	0.027
PLT($\times 10^9/L$)	0.712(0.576 ~ 0.847)	122.50	63.9	85.7	0.008
MPV (fl)	0.716(0.576 ~ 0.856)	11.25	57.1	83.3	0.007
PDW (fl)	0.702(0.556 ~ 0.849)	17.45	81.0	61.1	0.011

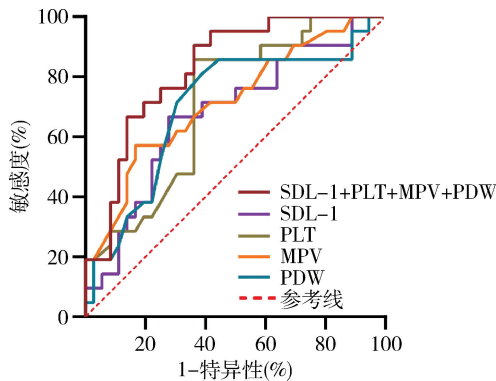


图2 各指标在第5天的ROC曲线

在脓毒性患者中经常会出现血液系统功能障碍,PLT在SOFA中是代表血液系统功能的重要参数。有研究发现,PLT水平的高低能够用来预测脓毒症患者的病情严重程度以及患者的预后情况,同时随着PLT水平的下降,患者的病情逐渐加重,预后也会越来越差^[15]。周志刚等^[16]通过动态观察证实脓毒症患者在入院1周内,PLT持续性的减少对预测ICU的脓毒症患者的预后具有较高的价值。另一项研究表明脓毒症患者在入院的第1天,PLT与患者预后呈负相关,而在第3天后,PLT与预后的相关性会显著增强^[10]。与既往研究发现相似,本研究结果显示,死亡组的PLT低于生存组,通过动态观察分析认为PLT不仅与患者病情的严重程度具有相关性,而且能够预

研究也证实,SDC-1升高与患者的临床结局具有相关性。本研究发现,在第3、5、7天中死亡组患者的SDC-1比生存组高($P < 0.05$);SDC-1与ICU的脓毒症患者病情的严重程度具有相关性,可用来预测患者死亡风险,且SDC-1联合PLT、MPV和PDW可以提高预测ICU患者死亡风险的价值。但是仅在第3天,SDC-1与APACHE II具有相关性($P < 0.05$);在第3、5天,SDC-1与SOFA均具有相关性($P < 0.05$),这与既往研究存在差异,可能是因为本研究纳入患者数偏少或是由于排除的标准不同造成。

测脓毒症患者ICU住院期间的死亡风险。有研究发现,危重患者的血小板的形态和分布状态与炎症反应、病情轻重程度有关^[17]。MPV和PDW通常用于测量血小板体积大小及体积变化,已有研究表明它们与脓毒症患者的病情及预后有关。MPV用来反映血小板体积的平均大小,MPV升高可提示血小板生成以及功能紊乱^[11]。当发生脓毒症时,人体在各种病因刺激下会出现血小板计数减少,而此时机体也会产生并释放一些体积较大的血小板进入到外周血液中,进而会导致MPV值升高^[18]。MPV升高可能表明内皮损伤和血小板活化,一项Meta分析发现,血小板平均体积大小的差异除了能够反映血小板激活的程度外,它还是可以作为一种炎症指标,同时在危重症死亡患者中可以观察到MPV升高^[19]。赵雪等^[20]通过研究脓毒症休克患者早期MPV的动态变化,发现MPV可作为判断预后的重要因素。本研究结果与其他研究类似,死亡组的MPV高于生存组,MPV与病情严重程度具有相关性,同时MPV可预测住ICU的脓毒症患者死亡风险的高低。PDW是反映血小板体积变化的指标。脓毒症期间,血小板大量消耗后血液系统通过再生会产生体积大小不同及未成熟的血小板,导致PDW升高^[21]。有研究发现,脓毒症患者中死亡组患者的PDW值较高,

对预测预后具有重要的价值^[22]。同时 Guclu 等^[23]的研究也证实,PDW 可以作为评估脓毒症患者预后的重要参数。此外,一项国内研究也报道 PDW 不仅能够预测脓毒症患者 28 天死亡风险,还能够反映脓毒症患者病情的严重程度^[24]。本研究结果与其他研究结果相似,死亡组的 PDW 比生存组高,PDW 与病情严重程度具有相关性,且可预测脓毒症患者在住 ICU 期间的死亡风险。

本研究以患者出 ICU 的结局为截点,避免了患者离开 ICU 后治疗干预的不同及随访丢失的问题。然而本研究也存在一些不足,首先纳入的脓毒症患者人数较少,可能存选择偏倚,同时本研究未设置健康对照组,无法评估 SDC-1 及其联合血小板相关参数对脓毒症的诊断价值。

综上所述,血浆 SDC-1、PLT、MPV 和 PDW 与 ICU 的脓毒症患者病情的严重程度具有相关性,且随 PLT 降低和 SDC-1、MPV 和 PDW 水平升高患者病情逐渐加重,可用来预测患者死亡风险,且将四者联合可提高预测的价值。

参考文献

- 1 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, *et al.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810
- 2 Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, *et al.* Recognizing sepsis as a global health priority - a WHO resolution[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(5): 414-417
- 3 Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, *et al.* Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current Estimates and Limitations[J]. *Am J Respirat Crit Care Med*, 2016, 193: 259-272
- 4 Xie J, Wang H, Kang Y, *et al.* The epidemiology of sepsis in chinese ICUs: a national cross-sectional survey[J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(3): e209-e218
- 5 Ito T, Kakuuchi M, Maruyama I. Endotheliopathy in septic conditions: mechanistic insight into intravascular coagulation [J]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 95
- 6 Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 16
- 7 Lupu F, Kinasewitz G, Dormer K. The role of endothelial shear stress on haemodynamics, inflammation, coagulation and glycocalyx during sepsis[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(21): 12258-12271
- 8 Garton KJ, Gough PJ, Raines EW. Emerging roles for ectodomain shedding in the regulation of inflammatory responses[J]. *J Leukoc Biol*, 2006, 79(6): 1105-1116
- 9 陈利红, 张蕾, 郭利涛, 等. 血清透明质酸和多配体聚糖水平预测脓毒症患者预后的分析[J]. *内科急危重症杂志*, 2018, 24(5): 406-409
- 10 张晓宁, 孟祥忠, 高胜庭, 等. 血小板相关参数在脓毒症与脓毒性休克患者间变化差异及其与预后的相关性分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(16): 1638-1641
- 11 Zhou Z, Feng T, Xie Y, *et al.* The effect of recombinant human thrombopoietin (rhTPO) on sepsis patients with acute severe thrombocytopenia: a study protocol for a multicentre randomised controlled trial (RESCUE trial) [J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 780
- 12 Jennings LK. Mechanisms of platelet activation: need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis [J]. *Thromb Haemost*, 2009, 102(2): 248-257
- 13 Ikeda M, Matsumoto H, Ogura H, *et al.* Circulating syndecan-1 predicts the development of disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis[J]. *J Crit Care*, 2018, 43: 48-53
- 14 Hatanaka K, Ito T, Madokoro Y, *et al.* Circulating syndecan-1 as a predictor of persistent thrombocytopenia and lethal outcome: a population study of patients with suspected sepsis requiring intensive care [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 730553
- 15 李艳秀, 左祥荣, 曹权. 血小板计数水平对脓毒症患者的临床意义[J]. *内科理论与实践*, 2017, 12(5): 351-354
- 16 周志刚, 谢云, 冯铁男, 等. 血小板计数短期动态变化对 ICU 脓毒症患者预后的临床预测价值: 一项成人的回顾性队列研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(3): 301-306
- 17 Levi M. Platelets in critical illness [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2016, 42(3): 252-257
- 18 卞叶萍, 徐剑, 邓晓静, 等. 血小板参数在老年脓毒症病情严重程度及预后评估中的作用研究[J]. *实用老年医学*, 2019, 33(6): 548-551
- 19 Song GG, Lee YH. Red cell distribution width, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in ankylosing spondylitis and their correlations with inflammation: a Meta-analysis [J]. *Mod Rheumatol*, 2020, 30(5): 894-899
- 20 赵雪, 周坤鹏, 李鹏飞, 等. 早期平均血小板体积变化对脓毒症休克患者预后的预测价值[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2021, 20(5): 326-331
- 21 Kasperska-Zajac A, Grzanka A, Jarzab J, *et al.* The association between platelet count and acute phase response in chronic spontaneous urticaria[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 650913
- 22 Orak M, Karakoç Y, Ustundag M, *et al.* An investigation of the effects of the mean platelet volume, platelet distribution width, platelet/lymphocyte ratio, and platelet counts on mortality in patients with sepsis who applied to the emergency department [J]. *Niger J Clin Pract*, 2018, 21(5): 667-671
- 23 Guclu E, Durmaz Y, Karabay O. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices[J]. *Afr Health Sci*, 2013, 13(2): 333-338
- 24 Opneja A, Kapoor S, Stavrou EX. Contribution of platelets, the coagulation and fibrinolytic systems to cutaneous wound healing [J]. *Thromb Res*, 2019, 179: 56-63

(收稿日期: 2022-04-20)

(修回日期: 2022-04-25)