

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.10.010

❖ 临床研究 ❖

大疱性类天疱疮患者疱液中 HBD-2、CXCR5 及 ECP 的表达水平及意义

李丙南¹, 刘桂丽¹, 曹娜², 张海祥¹, 赵子申¹

(1. 沧州市人民医院皮肤科; 2. 沧州医学高等专科学校护理系, 河北 沧州 061000)

【摘要】目的: 探究大疱性类天疱疮 (BP) 患者疱液中人类 β 防御素 2 (HBD-2)、趋化因子受体 5 (CXCR5)、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白 (ECP) 的表达水平及意义。**方法:** 选取 80 例 BP 患者为 BP 组; 50 例非 BP 患者为非 BP 组, 根据 BP 活动性皮炎面积 (A) 和活动性皮炎数目 (B) 将 BP 组分为重度组、中度组及轻度组; 随访 6 个月, 根据疾病复发及并发症发生情况将 BP 组患者分为预后不良组及预后较好组, 采用 ELISA 法检测 BP 患者及非 BP 患者、不同病情程度 BP 患者及不同预后结果 BP 患者之间 HBD-2、CXCR5、ECP 水平差异, 并分析 HBD-2、CXCR5、ECP 水平与 BP 严重程度及患者预后的相关性。**结果:** BP 组 HBD-2、CXCR5、ECP 水平均高于非 BP 组 ($P < 0.05$)。不同病情程度 BP 患者疱液 HBD-2、CXCR5、ECP 水平比较: 重度组 $>$ 中度组 $>$ 轻度组 ($P < 0.05$)。相关性分析显示, BP 患者疱液 HBD-2、CXCR5、ECP 水平与病情严重程度均呈正相关关系 ($P < 0.05$)。疱液 HBD-2、CXCR5、ECP 水平联合检测评估 BP 严重程度的曲线下面积 (AUC) 大于各指标单独检测 ($P < 0.05$)。预后不良组 HBD-2、CXCR5、ECP 水平均高于预后较好组 ($P < 0.05$)。疱液 HBD-2、CXCR5、ECP 水平联合检测预测 BP 患者预后的 AUC 大于各指标单独检测 ($P < 0.05$)。**结论:** 大疱性类天疱疮患者疱液中 HBD-2、CXCR5、ECP 水平异常升高与疾病严重程度相关, 且各指标联合检测对 BP 严重程度及患者预后具有预测价值。

【关键词】 大疱性类天疱疮; 疱液; 人类 β 防御素 2; 趋化因子受体 5; 嗜酸性粒细胞阳离子蛋白

【中图分类号】 R753.1 **【文献标志码】** A

Expression and significance of HBD-2, CXCR5, and ECP in the blister fluid of patients with bullous pemphigoid

LI Bing-nan¹, LIU Gui-li¹, CAO Na², ZHANG Hai-xiang¹, ZHAO Zi-shen¹

(1. Department of Dermatology, Cangzhou People's Hospital; 2. Department of Nursing, Cangzhou Medical College, Cangzhou 061000, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To investigate the expression and significance of human β -defensin 2 (HBD-2), chemokine receptor 5 (CXCR5), and eosinophil cationic protein (ECP) in the blister fluid of patients with bullous pemphigoid (BP). **Methods:** 80 BP patients and 50 non BP patients were selected as the BP group and the non BP group. The BP group was divided into severe group, moderate group, and mild group according to the area of active skin lesions (A) and the number of active skin lesions (B). During a 6-month follow-up, patients in the BP group were divided into a poor prognosis group and a better prognosis group based on the occurrence of disease recurrence and complications. The levels of HBD-2, CXCR5, and ECP in BP patients and non BP patients, BP patients with different degrees of illness, and BP patients with different prognosis results were detected by ELISA. The correlation between the levels of HBD-2, CXCR5, and ECP in blister fluid and the severity of BP and patient prognosis was analyzed. **Results:** The levels of HBD-2, CXCR5, and ECP in the BP group were higher than those in the non-BP group ($P < 0.05$). The levels of HBD-2, CXCR5, and ECP in the severe group were higher than those in the moderate and mild groups, and the levels in the moderate group were higher than those in the mild group ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that the levels of HBD-2, CXCR5, and ECP in blister fluid were positively correlated with the severity of BP ($P < 0.05$). The combined detection of HBD-2, CXCR5, and ECP levels in blister fluid had a higher AUC value in assessing BP severity compared to each indicator alone ($P < 0.05$). The levels of HBD-2, CXCR5, and ECP in the poor prognosis group were higher than those in the better prognosis group ($P < 0.05$). The combined detection of HBD-2, CXCR5, and ECP levels in blister fluid had a higher AUC value in predicting the prognosis of BP patients compared to each indicator alone ($P < 0.05$). **Conclusion:** The abnormal increase in HBD-2, CXCR5, and ECP levels in the blister fluid of BP patients is related to the severity of the

基金项目: 河北省医学科学研究项目 (20211626)

作者简介: 李丙南 (1985 -), 女, 硕士, 主治医师。E-mail: lbn6411249@163.com

通讯作者: 赵子申。E-mail: zhaozishen100@126.com

disease, and the combined detection of these indicators has predictive value for assessing BP severity and patient prognosis.

【Key words】 Bullous pemphigoid; Blister fluid; Human β -defensin 2; Chemokine receptor 5; Eosinophil cationic protein

大疱性类天疱疮 (bullous pemphigoid, BP) 是一种常见的自身免疫性皮肤病,尤其在老年人群中多见,其特征是皮肤上出现水疱和大疱,且在正常皮肤或红斑上呈现,尼氏征检测为阴性。由于大约 40% 的病例在初期可能表现出非典型的症状,因而导致诊断困难。因此,寻求更便捷且准确的诊断和病情评估手段显得至关重要^[1]。BP 的发病机制涉及抗原抗体复合物在基底膜区的沉积,进而启动补体经典激活途径,诱发多种细胞因子和炎症介质的释放,最终导致表皮下水疱形成,这表明炎症介质在疾病进程中起着关键作用^[2]。人类 β 防御素 2 (human β -defensin-2, HBD-2) 具有趋化记忆性 T 细胞和未成熟树突状细胞的能力,并能刺激活化的免疫细胞释放细胞因子,从而推动炎症过程^[3]。趋化因子受体 5 (CXC chemokine receptor type 5, CXCR5) 作为 G 蛋白偶联的七次跨膜受体,属于趋化因子受体家族,在调节细胞免疫反应中扮演重要角色,能够促进 B 细胞的增殖、分化以及抗体生成,对于维持初次和再次免疫应答的正常运行具有重要意义^[4]。嗜酸性粒细胞阳离子蛋白 (Eosinophil Cationic Protein, ECP) 能损伤细胞膜,并能激活凝血通路,引起凝血异常^[5]。既往研究^[6]发现, ECP 能损伤细胞膜,改变

膜内外的渗透压,并与多种炎症因子有协同作用,共同参与水疱的形成。但目前尚无报道疱液 HBD-2、CXCR5、ECP 水平变化与 BP 患者病情进展及预后的关联。因此,本研究拟探讨 BP 患者疱液 HBD-2、CXCR5、ECP 的表达水平对其病情严重程度及预后的意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2018 年 1 月至 2023 年 4 月沧州市人民医院就诊的 80 名 BP 患者作为 BP 组; 50 名非 BP 患者作为非 BP 组 (包含 20 例烫伤和 30 例接触性皮炎), 两组患者一般资料无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 1。本研究遵循赫尔辛基协议。纳入标准: (1) BP 组符合《大疱性类天疱疮诊断和治疗的专家建议》^[7] 有关 BP 的诊断标准, 即具备典型症状、组织病理学特征、DIF 或 IF 证据及抗 BP180 抗体阳性; (2) 所有参与者须经过临床检查、病理分析及免疫荧光确认, 且年龄 > 18 岁。排除标准: (1) 严重内脏功能障碍、合并感染者; (2) 使用过糖皮质激素或免疫抑制药物治疗; (3) 有其他自身免疫疾病、感染性疾病患者; (4) 妊娠期或哺乳期妇女。

表 1 BP 组与非 BP 组一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	性别		年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	病变部位		
	男	女			面部	四肢	躯干
BP 组($n=80$)	47(58.75)	33(41.25)	68.62 \pm 6.79	21.56 \pm 2.17	34(42.50)	29(36.25)	17(21.25)
非 BP 组($n=50$)	28(56.00)	22(44.00)	69.03 \pm 7.12	21.79 \pm 2.38	21(42.00)	19(38.00)	10(20.00)
t/χ^2 值	0.096	0.096	-0.329	-0.566	0.003	0.041	0.029
P 值	0.756	0.756	0.371	0.286	0.956	0.840	0.866

1.2 方法

1.2.1 HBD-2、CXCR5、ECP 水平测定 对 BP 组, 先用 75% 酒精消毒皮肤, 然后使用负压吸引器获取疱液, 立即置于 -30 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存。非 BP 组则在消毒后收集皮损部位的液体或疱液。利用美国 BioTek 公司的酶联免疫吸附测定 (ELISA) 仪检测 HBD-2、CXCR5、ECP 的浓度。

1.2.2 病情评估 依据 BP 的活跃皮损面积 (A) 和数量 (B) 进行评分, 总分为两者之和^[8]。BP 活跃皮损面积评分标准如下: 0 分表示无活跃皮损; 1 分表示皮损面积 $\leq 10\%$; 2 分表示皮损面积为 $11\% \sim 30\%$; 3 分表示皮损面积为 $31\% \sim 50\%$; 4 分表示皮损面积 $> 50\%$ 。活跃皮损数量评分标准: 0 分表示无活跃皮损; 1 分表示活跃皮损 ≤ 5 个; 2 分表示活

跃皮损为 $6 \sim 10$ 个; 3 分表示活跃皮损 > 10 个。将 $0 \sim 2$ 分为轻度组, $3 \sim 4$ 分为中度组, $5 \sim 7$ 分为重度组。

1.2.3 预后 BP 患者均随访 6 个月, 根据疾病复发及并发症发生情况^[9] 将 BP 组分为预后不良组及预后较好组。

1.3 观察指标

(1) 比较 BP 患者疱液及非 BP 患者组织液 HBD-2、CXCR5、ECP 水平。(2) 根据病情严重程度将 BP 组分为轻度组、中度组及重度组, 分析疱液 HBD-2、CXCR5、ECP 水平及其对 BP 严重程度的评估价值。(3) BP 患者均随访 6 个月, 根据患者死亡及疾病复发情况将 BP 组分为预后不良组及预后较好组, 分析疱液 HBD-2、CXCR5、ECP 水平及其对 BP

患者预后的预测价值。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 23.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验;两组间比较行独立样本 *t* 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 描述,两组比较行独立样本 χ^2 检验;相关性使用 Spearman 等级相关性分析;绘制 ROC 曲线分析,通过曲线下面积(AUC)评估指标的预测效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BP 组及非 BP 组的 HBD-2、CXCR5、ECP 水平比较

BP 组 HBD-2、CXCR5、ECP 水平均高于非 BP 组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 BP 组及非 BP 组的 HBD-2、CXCR5、ECP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	HBD-2(μg/mL)	CXCR5(pg/mL)	ECP(μg/L)
BP 组(n=80)	13.71 ± 2.85	227.63 ± 43.86	15.91 ± 2.74
非 BP 组(n=50)	7.85 ± 1.73	150.08 ± 27.15	7.25 ± 1.15
<i>t</i> 值	13.098	11.222	21.189
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同严重程度 BP 患者疱液 HBD-2、CXCR5、ECP 水平比较

不同病情程度 BP 患者疱液 HBD-2、CXCR5、ECP 水平比较:重度组 > 中度组 > 轻度组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同严重程度 BP 患者疱液 HBD-2、CXCR5、ECP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	HBD-2(μg/mL)	CXCR5(pg/mL)	ECP(μg/L)
重度组(n=19)	17.32 ± 3.18 *#	265.19 ± 50.54 *#	18.54 ± 3.72 **
中度组(n=33)	14.01 ± 2.25 *	230.74 ± 46.18 *	16.38 ± 3.07 *
轻度组(n=28)	10.91 ± 2.03	198.48 ± 32.53	13.57 ± 2.49
<i>F</i> 值	39.753	13.728	15.657
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与轻度组比较;# $P < 0.05$,与中度组比较。

2.3 疱液 HBD-2、CXCR5、ECP 水平与 BP 严重程度的相关性分析

BP 患者疱液 HBD-2、CXCR5、ECP 水平与病情严重程度均呈正相关关系 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 疱液 HBD-2、CXCR5、ECP 水平与 BP 严重程度的相关性分析

指标	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
HBD-2	0.425	<0.001
CXCR5	0.286	0.010
ECP	0.224	0.045

2.4 疱液 HBD-2、CXCR5、ECP 水平对 BP 严重程度的评估价值分析

疱液 HBD-2、CXCR5、ECP 水平联合检测评估 BP 严重程度的 AUC 大于各指标单独检测 ($P < 0.05$)。见表 5 及图 1。

表 5 疱液 HBD-2、CXCR5、ECP 水平对 BP 严重程度的评估价值分析

指标	截断值	AUC 值	SE 值	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)
HBD-2	15.78 μg/mL	0.789	0.076	0.683 - 0.872	63.16	93.44
CXCR5	249.62 pg/mL	0.694	0.072	0.581 - 0.792	68.42	72.13
ECP	17.13 μg/L	0.589	0.079	0.474 - 0.698	68.42	54.10
联合诊断	-	0.896	0.040	0.808 - 0.953	73.68	90.16

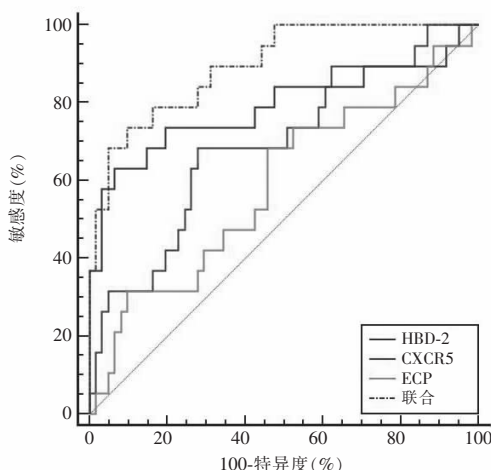


图 1 疱液 HBD-2、CXCR5、ECP 水平评估 BP 严重程度的 ROC 曲线分析

2.5 预后较好组与预后不良组的疱液 HBD-2、CXCR5、ECP 水平比较

预后不良组 HBD-2、CXCR5、ECP 水平高于预后较好组 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 预后较好组及预后不良组的疱液 HBD-2、CXCR5、ECP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	HBD-2(μg/mL)	CXCR5(pg/mL)	ECP(μg/L)
预后不良组(n=17)	16.13 ± 3.52	252.38 ± 28.64	17.95 ± 2.53
预后较好组(n=63)	13.06 ± 2.77	220.95 ± 31.19	15.36 ± 2.71
<i>t</i> 值	3.821	3.748	3.544
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	0.001

2.6 疱液 HBD-2、CXCR5、ECP 水平对 BP 患者预后的预测价值分析

疱液 HBD-2、CXCR5、ECP 水平联合检测预测 BP 患者预后的 AUC 大于各指标单独检测 ($P < 0.05$)。见表 7 及图 2。

表 7 疱液 HBD-2、CXCR5、ECP 水平对 BP 患者预后的预测价值分析

指标	截断值	AUC 值	SE 值	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)
HBD-2	14.93 $\mu\text{g}/\text{mL}$	0.884	0.041	0.805 ~ 0.951	88.24	80.95
CXCR5	237.86 pg/mL	0.816	0.065	0.714 ~ 0.894	70.59	87.30
ECP	16.71 $\mu\text{g}/\text{L}$	0.827	0.049	0.726 ~ 0.903	94.12	63.49
联合诊断	-	0.965	0.023	0.899 ~ 0.993	82.35	98.41

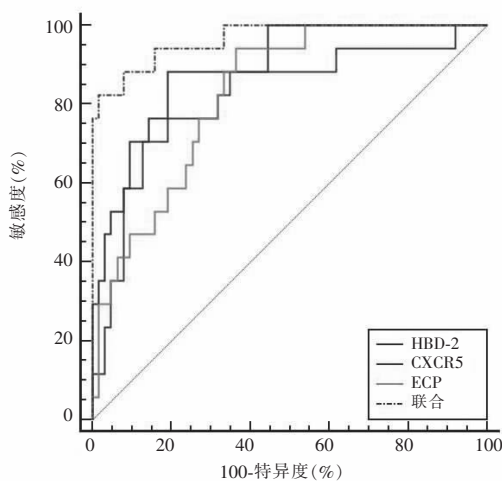


图 2 疱液 HBD-2、CXCR5、ECP 水平预测 BP 患者预后的 ROC 曲线分析

3 讨论

BP 是一种以自身免疫反应为基础的皮肤病,其特征在血液中的自身抗体导致患者皮肤和黏膜出现疱疹和溃疡,严重影响生活质量,甚至可能导致生命危险。该病的发病机制复杂,涉及自身抗体诱导的细胞反应和多种细胞因子,导致皮肤免疫损伤^[10]。有研究^[11]表明,BP 的发展与体内炎症水平的变化有着紧密联系。在分子生物学和免疫学领域,Tfh 细胞被证实参与了自身免疫性疾病的发病过程^[12]。Tfh 细胞的主要标志是持续表达 CXCR5,这是一种属于趋化因子受体家族的七次跨膜 G 蛋白偶联受体。研究^[13]发现,CXCR5 在循环免疫细胞中高度表达于 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞以及单核细胞,对细胞免疫起着关键的调节作用,直接协助生发中心内的 B 细胞增殖、分化和抗体生成,从而维护初次和再次免疫应答。HBD-2 是一种重要的抗菌肽,通过趋化作用促进炎症因子的释放,使中性粒细胞向炎症部位聚集,从而控制炎症反应,此外还可以通过趋化其他免疫相关细胞,如未成熟树突状细胞、单核细胞等,来调节机体先天性免疫和后天性免疫^[14-15]。ECP 通过改变膜内外的渗透压,并协同多种炎症因子造成组织细胞的破坏,进而可促成疾病

发生^[16]。

本研究结果显示,BP 组 HBD-2、CXCR5、ECP 水平高于非 BP 组,说明了 BP 患者存在疱液中 HBD-2、CXCR5、ECP 水平异常升高现象,这主要与 BP 患者体内自身抗体介导的细胞活化及多种细胞因子表达失调有关。BP 患者的病理过程通常涉及 T 和 B 淋巴细胞产生的有害自身抗体,这些抗体激活补体系统,并在各种细胞因子的协同作用下引发炎症反应,最终在皮肤下形成水疱,因此,炎症水平对 BP 的发展有显著影响^[11]。

目前,BP 的治疗策略主要是抑制水疱产生并加速皮肤伤口的愈合。糖皮质激素是首选的治疗药物,初始剂量依据病情严重程度来定。然而,长期大量使用糖皮质激素可能引起高血压、感染和骨质疏松等副作用^[12]。仅局部使用糖皮质激素治疗对于广泛皮肤损害的患者可能疗效有限,控制疾病进展较为困难,因而需要全面评估病情以制定适当的全身治疗方案。本研究结果显示,BP 患者疱液 HBD-2、CXCR5、ECP 水平与病情严重程度正相关,预后不良 BP 患者疱液 HBD-2、CXCR5、ECP 水平较高,提示 BP 患者疱液 HBD-2、CXCR5、ECP 水平变化与病情进展及预后有关。其原因可能在于,HBD-2 对记忆性 T 细胞和未成熟树突状细胞的选择性趋化作用,同时诱导活化的免疫细胞释放细胞因子;ECP 通过改变膜内外的渗透压,并协同多种炎症因子造成组织细胞的破坏,进而可促成疾病发生^[17-18]。另外,本研究还发现,疱液 HBD-2、CXCR5、ECP 水平联合检测评估 BP 严重程度及预测患者预后的 AUC 大于各指标单独检测,提示各指标联合检测可用于该疾病病情进展及预后的辅助评估中。

综上,大疱性类天疱疮患者疱液 HBD-2、CXCR5、ECP 水平异常升高与疾病严重程度相关,且各指标联合检测对 BP 严重程度及患者预后具有预测评估价值。

参考文献

- [1] Guo W, Rathi S, Marquez J, et al. Prevalence of diabetes mellitus in bullous pemphigoid patients in the absence of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a systematic review and meta-analysis [J]. Archives of Dermatological Research, 2023, 315(8): 2207 - 2213.
- [2] Rashid H, Meijer JM, Bolling MC, et al. Clinical response to rituximab and improvement in quality of life in patients with bullous pemphigoid and mucous membrane pemphigoid [J]. The British Journal of Dermatology, 2022, 186(4): 721 - 723.
- [3] 李胜男, 林伟, 刘悦. 大疱性类天疱疮患者外周嗜酸粒细胞计数与抗体的相关性 [J]. 实用皮肤病学杂志, 2022, 15(4): 212 - 214.
- [4] 盖晓磊, 李思哲, 左亚刚. 大疱性类天疱疮患者血清及疱液嗜

- 酸性粒细胞阳离子蛋白水平检测[J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(12):1008-1011.
- [5] 庄鹏晖, 刘亮亮, 郑国玺, 等. 支气管哮喘患者血清肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-8 和嗜酸性粒细胞阳离子蛋白水平变化及意义[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(12):1597-1599, 1603.
- [6] 杨丽娟, 胡莹莹, 李阳, 等. 干扰素 α 1b 联合布地奈德治疗嗜酸性粒细胞性支气管炎患儿的效果及对血清 Eotaxin、CysLTs、ECP、气道重塑的影响[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(5):39-42.
- [7] 中国医师协会皮肤科医师分会自身免疫性疾病亚专业委员会. 大疱性类天疱疮诊断和治疗的专家建议[J]. 中华皮肤科杂志, 2016, 49(6):384-387.
- [8] Mohebi F, Tavakolpour S, Teimourpour A, *et al.* Estimated cut-off values for pemphigus severity classification according to pemphigus disease area index (PDAI), autoimmune bullous skin disorder intensity score (ABSIS), and anti-desmoglein 1 autoantibodies[J]. *BMC Dermatology*, 2020, 20(1):13.
- [9] 曹珊, 杨宝琦. 天疱疮合并症的研究进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2021, 37(12):809-812.
- [10] Shen WC, Chiang HY, Chen PS, *et al.* Risk of all-cause mortality, cardiovascular disease mortality, and cancer mortality in patients with bullous pemphigoid[J]. *JAMA Dermatology*, 2022, 158(2):167-175.
- [11] 陈君, 陈轼. 大疱性类天疱疮患者皮损培养结果及感染指标分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(9):1096-1098, 1102.
- [12] 张峻崢, 时文杰, 谢伟伟, 等. 抑制趋化素样因子 1 对变应性鼻炎白细胞介素-9 表达和嗜酸性粒细胞的影响[J]. 西部医学, 2022, 34(8):1133-1139.
- [13] Lennikov A, Saddala MS, Mukwaya A, *et al.* Retinal degeneration through microglia dysregulation and autoantibody formation in C-X-C motif chemokine receptor 5 (CXCR5) knock out mice[J]. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2019(9):60.
- [14] Hofland T, Martens AWJ, van Bruggen JAC, *et al.* Human CXCR5 + PD-1 + CD8 T cells in healthy individuals and patients with hematologic malignancies[J]. *European Journal of Immunology*, 2021, 51(3):703-713.
- [15] 王丽娜, 舒卫宁, 羡慕. 变应性鼻炎患者血浆对氧磷酶活性、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白水平与氧化应激的关系研究[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2022, 29(2):104-106, 110.
- [16] 沈佳, 元慧杰, 潘萌. 嗜酸性粒细胞在大疱性类天疱疮发病机制中的作用[J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(8):579-581.
- [17] 田亚静, 万雪超, 葛文杰, 等. 胎膜组织人 β 防御素 2、核因子 KB p65、Toll 样受体-4 表达与未足月胎膜早破孕妇绒毛膜羊膜炎发生的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(8):1210-1214.
- [18] 周丽, 杨思谋, 吴秋霞. 血清 HBD2 和 HBD3 在肺炎支原体肺炎感染患儿中的表达水平及与免疫功能的关系[J]. 热带医学杂志, 2023, 23(7):999-1002.

(收稿日期:2024-03-13

修回日期:2024-05-21)