

本文引用格式:刘艳,刘峰.小儿呼吸机相关肺炎与气道微生态关系的研究[J].安徽医学,2024,45(3):385-388.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.03.024

小儿呼吸机相关肺炎与气道微生态关系的研究

刘艳 刘峰

[摘要] 呼吸机相关肺炎(VAP)是重症监护病房(ICU)常见的获得性感染之一,是机械通气(MV)治疗过程中比较常见的并发症,也是导致危重症患者死亡的重要原因。患儿肺部基础疾病、MV时间延长、气管插管、吸痰方式等均提示与VAP发生相关,随着高通量测序技术的发展,人体微生态的研究成为关注热点。VAP的发生可造成气道微生物多样性和丰度的改变,微生态失衡又能降低气道屏障作用和黏膜免疫反应,促进VAP的发生发展。

[关键词] 呼吸机相关肺炎;儿童;呼吸道;微生态

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.03.024

医院获得性肺炎通常在入院48小时后发生,可分为呼吸机相关性肺炎(ventilator associated pneumonia, VAP)或非呼吸机相关性医院获得性肺炎(NV-HAP),占医疗保健相关感染的25%。VAP指机械通气(mechanical ventilation, MV)开始48 h后至拔管后48 h时间段内发生的院内获得性肺炎^[1]。有研究表明,VAP发生率为15%~60%,且病死率高达49%~70%^[2]。国外早期VAP的平均发病率为9%~70%^[3]。国内一项临床研究表明,我国VAP的发病率高达18%~60%,较高的发病率给患者的家庭以及社会造成极大的负担^[4]。微生态是指共享人体内空间的共生、共栖病原微生物的生态共同体,包括细菌、古细菌、真菌和病毒等微生物。近年来随着分子生物学、生物信息学等技术方法的迅速发展,基因测序成本的下降和测序精度的提高,使得微生物组学研究逐步开展,越来越多学者认识到气道微生态在VAP发生发展过程中的重要作用^[5]。因此本文就目前国内外关于小儿VAP与气道微生态方面的研究做一综述,以期小儿VAP的治疗提供新思路。

1 气道微生物与肺炎的关系

研究发现,微生物与肺炎的复杂性和多样性有关,目前认为肺部优势菌属包括链球菌属(*Streptococcus* spp.)、普雷沃菌属(*Prevotella* spp.)、梭杆菌属(*Fusobacteria* spp.)和韦荣球菌属(*Veillonella* spp.),而嗜血杆菌属(*Haemophilus* spp.)和奈瑟菌属(*Neisseria* spp.)较少见^[6]。肺炎可破坏气道和肺部微生物平衡,使得部分微生物快速浸润和增殖,导致机体生态失调,影响与宿主免疫状态密切相关的微生物群丰度、多样性和组成。

2 小儿VAP的特点

小儿鼻腔相对短小,后鼻道、气管、支气管狭窄,肺泡数量

少,平滑肌发育不完善,呼吸深度有限,呼吸储备量较小,此外,气道黏膜娇嫩,血管含量丰富,易受病原菌侵袭,肺泡间质组织含量丰富,发生间质性肺炎、肺不张等疾病的风险增加,导致儿童VAP的发生率高^[7]。虽然儿童的气道分泌物相对较少,但是由于免疫系统较弱,患儿更容易感染呼吸道病原体。而且小儿气道黏膜上皮分泌型免疫球蛋白A(secretory immunoglobulin A, SIgA)水平含量低,肺泡巨噬细胞功能不足,这也是小儿易患VAP的重要原因之一^[8]。预防VAP的方法包含非药物措施(如手卫生、口腔护理)、通气集束声门下分泌物的定位和引流、使用抗生素和益生菌等^[9]。VAP通常发生机械通气超过48 h并接受有创手术的患者,特点为新发在放射学影像和症状上的肺浸润如发热、脓性分泌物,白细胞增多,氧合障碍,或缺氧加重。精确识别微生物对于后续干预和治疗至关重要。

3 小儿VAP的危险因素及与微生物的关系

与VAP相关的微生物的来源包括位于胃肠道或肺部系统的医疗设备(例如饲管、胃管和气管插管)、工作人员之间的微生物转移(缺乏足够的手部卫生)、宿主或治疗定植风险因素(例如抗生素、手术、潜在疾病严重程度、侵入性设备)和环境。细菌是VAP的主要原因。大多数VAP细菌病例是由革兰氏阴性菌引起的,只有20%~30%的病例是由革兰氏阳性菌引起的。耐多药(multidrug-resistant, MDR)细菌,如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin resistant staphylococcus, MRSA)在VAP中更常见。免疫抑制、抗生素使用和耐药性以及过去3个月内住院治疗是发生MDR感染的危险因素。对于插管患者,接受机械通气的时间越长,发生MDR感染的可能性就越大^[10]。由于抗生素的广泛使用和医疗卫生水平差异,不同地区的VAP患儿呼吸道病原菌种类与耐药情况亦存在差异。革兰阴性菌是导致VAP的

基金项目:南京市卫生科技发展专项资金项目(编号:YKK21143)

作者单位:225002 江苏扬州 扬州市妇幼保健院儿科(刘艳)

210008 江苏南京 南京市儿童医院呼吸科(刘峰)

通信作者:刘峰,axslu@163.com

主要病原菌之一,其包括铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、克雷伯杆菌等^[11]。这些细菌的耐药性普遍较高,治疗难度较大。革兰阳性菌也是 VAP 的常见病原菌^[12],如金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、葡萄球菌等。这些细菌的耐药性相对较低,治疗相对容易。郝恒瑞等^[13]的研究表明,肺炎克雷伯菌(29.09%)、鲍曼不动杆菌(21.82%)、铜绿假单胞菌(16.36%)是 VAP 常见的病原菌,部分早发型 VAP 患儿致病菌以金黄色葡萄球菌为主,晚发型 VAP 存在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌等多药耐药菌交叉感染现象。近期国内研究发现,早发和晚发 VAP 患者的革兰阴性菌、阳性菌菌种、真菌及巨细胞病毒的检出率比较无明显差异^[14]。儿童 VAP 经验性治疗 VAP 需了解其流行病学分布,结合当地药敏情况覆盖病原菌,同时需根据 ICU 常见细菌感染启动合理的经验性抗感染治疗才能提高 VAP 患者的存活率,如果病原菌检验结果及药敏试验提示经验性抗菌药物使用不合理,即使再根据结果调整亦不能改善患者预后^[15]。

4 微生态研究技术

微生态研究技术包括传统方法和分子生物学方法。传统方法是通过培养微生物并观察其生长状态和特征来研究微生物群落的分布情况,但该方法存在一定的局限性,只能检测到可培养的菌种,无法反映微生物群落的整体情况。分子生物学方法则可以依赖微生物的可培养性,通过特定的 DNA 序列或 RNA 序列来鉴定、定位和描述微生物群落的结构、组成及功能。主要的分子生物学方法包括聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)、实时荧光定量 PCR、454 测序、Illumina 测序、Metagenomics 等。由于微生物培养技术存在的局限性,许多种属相近的人体微生物无法通过传统的菌种培养鉴定方法区分,也无法反映微生物群落的动态变化。16S rRNA 基因测序技术和全基因组测序目前应用最为广泛,但其本身也存在一定的局限性:①无法明确病毒和真菌在 VAP 患者气道的感染情况;②无法获得细菌功能代谢等有效信息;③基于一两个高变区的系统发育分析对部分种系的分辨效果不佳;④无法对特定菌种进行定量分析^[16]。最近的研究利用 16S 核糖体 RNA (rRNA) 基因测序来深入研究微生物的代谢分类学,并分析健康和患病个体的细菌群落,甚至包括非典型微生物。在 16S 核糖体 RNA (rRNA) 基因测序中有两个关键指标: α 多样性和 β 多样性,为了解肺部微生物群的组成和结构提供了关键的见解。在气管插管后仅 48 小时内即可检测到的 α 多样性减少与通气时间延长相关,但与 VAP 的发生或抗生素的使用不一定相关^[17]。具体来说,在插管时,链球菌属、乳杆菌属和普雷沃菌属等类群在随后发生 VAP 的患者中丰度降低,而嗜血杆菌属、莫拉菌属、缓症链球菌/肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌和产黑普雷沃菌属等类群在插管时更为普遍。微生物群落在调节生长、毒力、生物膜形成、群体感应和抗生素耐药性方面有着重要作用。 β 多样性受疾病存在和严重程度的影响,也可能影响肺部感染的易感性。气道生态失调在发生 VAP 的患者中比没有发生 VAP 的患者更明显,这可能与伯克霍尔德菌属、芽孢杆菌目(以金黄色葡萄球菌为主要种)和假单胞菌目等属的相对丰度有关^[18]。检测细菌 DNA 并不能确认微生物的活性,因为 DNA 的存在可能由定植、排泄或非感染性的死亡微生物造成^[19-24]。

5 气道微生态与 VAP

气道微生态系统十分复杂,其对于呼吸系统正常功能的维持,以及呼吸系统疾病发生的影响一直是临床关注的热点。有研究发现,成人肺部菌群主要来自口咽,以厚壁菌门以及拟杆菌门为主构成,而儿童上呼吸道解剖结构与成人不同,且鼻咽部分泌物较多,因此其肺部菌群来自鼻咽及口咽为主,主要为源自上呼吸道的莫拉菌属、葡萄菌属、链球菌属以及嗜血杆菌属等^[25]。正常情况下,健康人体呼吸道可检测到丰富菌群共同维持呼吸道内环境稳态,构成呼吸道正常菌群,但当机体免疫力低下、定植菌致病力强、数量多时,发生气道微生态失衡,导致气道微生态发生改变。儿童成长期是呼吸道菌群发展的关键时期,遗传、分娩方式、喂养方式、生活环境、抗生素的使用等均可影响呼吸道菌群的组成^[26-29]。同时,儿童上呼吸道发育不成熟,抵抗力较弱,其呼吸道细菌定植、增殖的风险更高,从而影响气道微生态平衡。

VAP 是气道微生态的失调所致结果之一。插管和呼吸机使用可以改变气道微生态,促进有害细菌如绿脓杆菌和金黄色葡萄球菌的生长。这些病原体易于附着于下呼吸道的上皮细胞和呼吸道分泌物中形成生物膜,导致 VAP 的发生。维持气道微生态的平衡是预防和治疗 VAP 的目标之一。通过调整气道微生态,如使用益生菌、氧化剂和消毒剂等,可以减少病原体定植和生长,并增加有益菌种如乳酸菌的数量,从而减少 VAP 的风险。随着呼吸机在呼吸道疾病中的开展使用,越来越多的危重患儿得益于技术的发展存活率逐渐提高,但另一方面,MV 的使用也带来了很多并发症,其中以 VAP 在临床上最为常见。MV 为侵入性操作,破坏口咽部及呼吸道黏膜的正常屏障功能,可对患者气道菌群定植、病原清除造成不利影响。VAP 不同于一般肺炎,其影响因素多且复杂。Abiramalatha 等^[30]在一项荟萃分析中明确指出,定期更换呼吸机回路能有效减少 VAP 发生率,侧面证实了气管导管气囊周围分泌物的滞留和下漏易使细菌进入支气管肺组织,增加 VAP 发生的危险。同时,接受 MV 治疗的患儿,自身疾病危重,需要反复使用多种抗菌药物,导致正常菌群的生长环境发生变化,增加条件致病菌和真菌感染的风险,这也是 VAP 难治的原因之一。Kelly 等^[31]指出 VAP 患者气道微生态的 β 多样性增加,即环境梯度不同生态群落之间组中组成的差异增加,抗生素的使用是造成菌群多样性降低的原因之一。Flanagan 等^[32]的临床研究结果显示,MV 患者使用抗生素后气道上呼吸道菌群 Shannon 指数由 1.48 降低为 0.59,铜绿假单胞菌成为优势菌群。Zakharkina 等^[33]使用 16sRNA 对 MV 患者气道样本测序,对物种多样性和丰度进行定量分析,结果显示,VAP 患者假单胞杆菌的物种丰度高于未发生 VAP 的 ICU 患者,推测条件致病菌的丰度增加可一定程度推动 VAP 发生。Woo 等^[34]的研究发现,MV 首次拔管成功患者 Shannon 指数在拔管后一周显著降低,而拔管失败患者 Shannon 指数则无明显变化,两组的 β 多样性比较差异有统计学意义,棒状杆菌及别嘌呤菌较高的丰度与 28 d 死亡率密切相关,提示呼吸微生物组动力学与 MV 拔管和短期死亡率有一定关联。患者气道微生态与 VAP 难治存在一定的关联性,对患者精确而及时气道微生态检测对于 VAP 的治疗非常重要。气道微生态的监测对预测和诊断 VAP 也很重要。通过对患者气道微生态进行定量和质量分析,可以

提前识别有害菌株的存在,评估治疗效果,并引导治疗策略的制定。因此,气道微生态与 VAP 之间存在紧密的关系。通过了解和调整气道微生态,可以有效预防和治疗 VAP。

6 气道微生物影响 VAP 的潜在机制

肺免疫系统包括肺上皮细胞、肺泡巨噬细胞、中性粒细胞、固有淋巴细胞和细胞因子/趋化因子,它们启动免疫反应并维持肺内环境稳态。复杂的肺部微生物群落在调节免疫系统中起着至关重要的作用,建立了共生关系。虽然肺部微生物组与固有或适应性反应之间的联系尚不完全清楚,但它在健康和疾病中影响宿主的免疫反应^[35]。肺部微生物组在固有免疫细胞中发挥着不同的作用。树突状细胞、抗原呈递细胞和处理细胞激活 T 细胞应答。肺微生物组的生态失调可以改变树突状细胞过程,增加刺激促炎细胞因子产生的细胞因子。肺部微生物群的变化也导致 Th17 和调节性 T 细胞的缺乏,而这些细胞调节内环境稳态,维持肺部免疫耐受。此外,模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs),如 toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)和 NOD 型受体(NOD-type receptors, NLRs),在宿主与微生物组的相互作用中发挥关键作用。细菌代谢产物和细菌代谢产物也可能导致气道炎症细胞因子水平的变化。肺微生物组和炎症之间的关系对于保护肺免受病原微生物的侵袭至关重要。然而,肺部微生物组的生态失调会导致炎症,而微生物组复杂性的降低会产生双向的炎症-生态失调循环。肺部微生物组和宿主免疫的相互作用是复杂的,是各种呼吸系统疾病发生或进展的基础。理解这些相互作用的潜在机制和后果对于更好地理解 VAP 等疾病期间宿主微生物群的相互作用至关重要。某些微生物,如变形菌门的微生物,可以引发过度或不适当的肺部炎症反应,促进组织损伤和疾病进展。由厚壁菌门、变形菌门和拟杆菌门等不同菌门引起的生态失调^[36]。

7 通过气道微生物预防 VAP 发展的策略

已经有研究通过益生菌来调节肺部微生物群,以达到治疗呼吸系统疾病的目的。然而,目前针对 VAP 的临床试验较少,因此对呼吸道菌群的影响仍有待确定。最近的研究表明,肠道益生菌可能通过局部和全身效应降低 VAP 的发生率。它们有可能控制病原菌的生长,调节肠-肺轴中的细菌移位,降低呼吸道中的微生物负荷,改善胃肠屏障功能。此外,益生菌在下呼吸道具有免疫增强作用,可能通过调节微生物组成和代谢,改善宿主免疫应答。然而,Johnstone 等的一项研究表明,使用益生菌不能降低 VAP 的风险^[37]。目前还没有临床研究来评估“呼吸道益生菌”(即向下呼吸道注入或雾化的活微生物群)的作用。仍需要更大规模、设计良好的临床试验来进一步评估。

综上所述,微生态作为气道屏障的组成部分,对宿主的代谢、免疫功能等具有重要影响,可作为 VAP 等呼吸系统疾病诊断和治疗的潜在靶点。VAP 是影响 MV 治疗成功与否的关键因素。高通量测序技术的发展为 VAP 的病原检测和精准治疗开辟了新的方向。VAP 是重症监护病房常见的并发症,具有较高的发病率和死亡率。目前已有预防策略,包括通气集束和适当使用抗生素。由于基于传统培养的检测方法的局限性,确定引起 VAP 的微生物仍然具有挑战性。目前对于微生物群属间、微

生物与宿主间的相互作用机制,微生物抑制治疗对人体的健康影响等问题有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] 陈洪英,李爱琴,王晓琼,等.重症监护病房重症患者呼吸机相关肺炎的病原菌特点及来源的研究[J].中国消毒学杂志,2020,37(10):730-732.
- [2] VIDAL C F, VIDAL A K, MONTEIRO J J, et al. Impact of oral hygiene involving toothbrushing versus chlorhexidine in the prevention of ventilator-associated pneumonia: a randomized study[J].BMC Infect Dis, 2017, 17 (1):173.
- [3] CARDOD, HORAN T, ANDRUS M, et al. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from january 1992 through june 2004, issued october 2004 [J]. Am J Infect Control, 2004, 32(8):470-485.
- [4] XIE J, YANG Y, HUANG Y, et al. The current epidemiological landscape of ventilator-associated pneumonia in the Intensive care unit: a multicenter prospective observational study in China[J].Clin Infect Dis, 2018, 67(2):153-161.
- [5] 周蓉,曾令军,潘英,等.呼吸机相关性肺炎患者病原菌分布及 IL-35 的炎症控制机制[J].中国微生态学杂志,2020,32 (10):1194-1198.
- [6] WHITESIDE S A, MCGINNISS J E, COLLMAN R G. The lung microbiome: progress and promise[J]. J Clin Invest, 2021, 131(15):e150473.
- [7] 胡玥,魏泽红,陆涛,等.儿童急性间质性肺炎病原体感染检测结果分析[J].第三军医大学学报,2020,42(2):181-186
- [8] BONELL A, AZARRAFIY R, HUONG V T L, et al. A systematic review and meta-analysis of ventilator-associated pneumonia in adults in Asia: An analysis of national income level on incidence and etiology[J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(3):511 - 518.
- [9] NSEIR S, MARTIN-LOECHES I. In the name of ventilator-associated pneumonia prevention: lung microbiota blown away by colistin! Eur Respir J. 2015 Dec;46(6):1544 - 1547.
- [10] COTOIA A, SPADARO S, GAMBETTI G, et al. Pathogenesis-targeted preventive strategies for multidrug resistant ventilator-associated pneumonia: a narrative review [J]. Microorganisms, 2020, 8(6):821.
- [11] 杨萌萌,赵妍,刘运喜,等.我院 ICU 病房病原菌临床分布及耐药分析[J].中国医药导报,2017,14(2):114-117,126.
- [12] 田鸾英, AARON HAMVAS. 新生儿呼吸机相关性肺炎的临床研究[J].中国小儿急救医学, 2009, 16(2):134-136, 139.
- [13] 郝恒瑞,成芳,康丽娜.呼吸机相关肺炎患儿病原菌分布、危险因素及预后分析[J].中国临床医生杂志, 2016, 44(9): 92-94.
- [14] 杜晓芳,张晨美.儿童呼吸机相关性肺炎病原学分布及耐药性分析[J].中华急诊医学杂志, 2019, 28(10):1322-1326.

- [15] 刘昱,郭利涛,张蕾,等. 初始治疗给药时机对呼吸机相关性肺炎的影响荟萃分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(21):4906-4908.
- [16] GLOOR B, REID G. Compositional analysis: a valid approach to analyze microbiome high-throughput sequencing data[J]. Can J Microbiol, 2016, 62(8):692-703.
- [17] EMONET S, LAZAREVIC V, LEEMANN REFONDINI C, et al. Identification of respiratory microbiota markers in ventilator-associated pneumonia[J]. Intensive care Med, 2019 Aug;45(8):1082-1092.
- [18] BAEK M G, WOO S J, KIM N E, et al. Respiratory microbiome profiles differ by recent hospitalization and nursing home residence in patients on mechanical ventilation[J]. J Transl Med, 2020, 18 (1):464.
- [19] SIEBERT J C, GORG C, PALMER B, et al. Visualizing microbiome-immune system interplay[J]. Immunotherapy, 2019, 11(2):63-67.
- [20] NEISH AS. Mucosal immunity and the microbiome[J]. Ann Am Thorac Soc, 2014, 11(Suppl 1):S28-S32.
- [21] CLARKE TB, BÄUMLER AJ. Early innate immunity to bacterial infection in the lung is regulated systemically by the commensal microbiota via nod-like receptor ligands[J]. Infect Immun, 2014, 82 (11):4596-4606.
- [22] GASALY N, DE VOS P, HERMOSO M A. Impact of bacterial metabolites on gut barrier function and host immunity: a focus on bacterial metabolism and its relevance for intestinal inflammation[J]. Front Immunol, 2021, 12:658354.
- [23] LOPEZ L R, AHN J H, ALVES T, et al. Microenvironmental factors that shape bacterial metabolites in inflammatory bowel disease[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 934619.
- [24] O'DWYER D N, DICKSON R P, MOORE B B. The lung microbiome, immunity, and the pathogenesis of chronic lung disease[J]. J Immunol, 2016, 196(12):4839-4847.
- [25] MAN W H, de STEENHUIJSEN PTIERS W A, BOGAERT D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health[J]. Nat Rev Microbiol, 2017, 15(5):259-270.
- [26] BOSCH A, LEVIN E, VAN HOUTEN M A, et al. Development of upper respiratory tract microbiota in infancy is affected by mode of delivery[J]. EBioMedicine, 2016, 9: 336-345.
- [27] BIESBROEK G, BOSCH A A, WANG X, et al. The impact of breastfeeding on nasopharyngeal microbial communities in infants[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 190:298-308.
- [28] LEIBOVITZ E, GREENBERG D, PIGLANSKY L, et al. Re-current acute otitis media occurring within one month from completion of antibiotic therapy: relationship to the original pathogen[J]. Pediatr Infect Dis J, 2003, 22:209-216.
- [29] GREENBERG D, GIVON-LAVI N, BROIDES A, et al. The contribution of smoking and exposure to tobacco smoke to Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae carriage in children and their mothers[J]. Clin Infect Dis, 2006, 42:897-903.
- [30] ABIRAMALATHA T, RAMASWAMY V V, THANIGAINATHAN S, et al. Frequency of ventilator circuit changes to prevent ventilator-associated pneumonia in neonates and children—a systematic review and meta-analysis[J]. Pediatr Pulmonol, 2021, 56(6):1357-1365.
- [31] KELLY B J, IMAI I, BITTINGER K, et al. Composition and dynamics of the respiratory tract microbiome in intubated patients[J]. Microbiome, 2016, 4(11):7-11.
- [32] FLANAGAN J L, BRODIE E L, WENG L, et al. Loss of bacterial diversity during antibiotic treatment of intubated patients colonized with pseudomonas aeruginosa[J]. J Clin Microbiol, 2007, 45(6):1954-1962.
- [33] ZAKHARKINA T, MARTIN-LOECHES I, MATAMOROS S, et al. The dynamics of the pulmonary microbiome during mechanical ventilation in the intensive care unit and the association with occurrence of pneumonia[J]. Thorax, 2017, 72(9): 803-810.
- [34] WOO S, PARK S Y, KIM Y, et al. The dynamics of respiratory microbiota during mechanical ventilation in patients with pneumonia[J]. J Clin Med, 2020, 9(3):638-643.
- [35] TIMSIT J F, SCHWEBEL C, STYFALOVA L, et al. Impact of bronchial colonization with Candida spp. On the risk of bacterial ventilator-associated pneumonia in the ICU: the FUNGIBACT prospective cohort study[J]. Intensive care Med, 2019, 45(6):834-843.
- [36] MENDEZ R, BANERJEE S, BHATTACHARYA S K, et al. Lung inflammation and disease: a perspective on microbial homeostasis and metabolism[J]. IUBMB Life, 2019, 71(2): 152-165.
- [37] JOHNSTONE J, MEADE M, LAUZIER F, et al. Effect of probiotics on incident ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2021, 326(11):1024-1033.

(2022-09-21 收稿)

(本文编校:崔月婷,张迪)