

· 实验研究 ·

二陈汤通过调节肝细胞脂代谢紊乱改善高脂血症痰证模型小鼠肝脏脂肪变性的作用研究

杨 媛 廖凌虹[△]

摘要 **目的:**探讨二陈汤对高脂血症痰证小鼠肝脏脂肪变性的可能机制。**方法:**将 18 只 C57BL/6J 雄性小鼠适应性喂养 1 w 后,按体质量随机分为普通组(n=6)、高脂组(n=12),分别给予普通饲料和高脂饲料喂养,造模 4 w 后,进行痰证模型评价,检测血清中血脂指标 HDL-C、LDL-C、TC、TG 水平;造模成功后,将高脂组按体质量进一步随机分为模型组(n=6)和二陈汤组(n=6),二陈汤组给予二陈汤灌胃 11.1 g/(kg·d),普通组和模型组均给予等体积生理盐水,持续 3 w 后处死,同样测定上述指标;HE 染色观察肝脏病理改变;qPCR 检测肝脏中脂肪酸摄取及 β 氧化相关基因 CD36、ACSL1、CPT1A、LCAD 的 mRNA 表达水平。**结果:**(1)高脂饲料喂养 4 w 后,高脂组体质量显著增加($P<0.05$),TC、LDL-C 显著增加($P<0.01$)。(2)二陈汤干预 3 w 后,与普通组相比,模型组体质量、腹围显著增加($P<0.01$),LDL-C、TC、TG 显著增加($P<0.05$, $P<0.05$, $P<0.001$),病理切片示肝细胞空泡性改变,肝脏脂质沉积明显,呈现肝脂肪变性,肝组织中 CD36、ACSL1、CPT1A mRNA 水平升高($P<0.001$),LCAD 的 mRNA 水平降低($P<0.001$);与模型组相比,二陈汤组体质量显著降低($P<0.05$),TC、TG 显著下降($P<0.05$, $P<0.01$),肝脏脂肪变性显著改善,空泡减少,肝组织中 CD36、ACSL1、CPT1A mRNA 水平下降($P<0.001$),LCAD 的 mRNA 水平升高($P<0.001$)。**结论:**二陈汤通过减少肝细胞脂质摄取及恢复肝脂质代谢功能,改善高脂血症痰证小鼠的肝脏脂肪变性。

关键词 脂肪酸 β 氧化;高脂血症;痰证;肝脏脂肪变性

近几十年来,中国民众血脂水平及高脂血症患病率逐年递增^[1]。高脂血症是心血管疾病、非酒精性脂肪性肝病等重要的发病风险因素之一。在中医学中,血脂属“膏脂”范畴^[2],膏脂属于精微物质,在生理情况下可以充养机体,但膏脂过多,使脾失健运,酿生痰湿,浸淫脉道则血脂异常升高,亦有“脂凝-痰饮、脂结-血脂异常”理论之说^[3]。二陈汤是健脾化痰方,课题组前期已发现二陈汤能改善高脂血症痰证模型大鼠的肝脏脂肪变性^[4]。肝脏脂肪变性属于非酒精性脂肪性肝病^[5]范畴,是指各种原因导致肝脏脂肪代谢紊乱的病变,即肝细胞游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)的摄取超出脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)能力,引起肝细胞中脂质沉积。CD36,又称为脂肪酸转运酶(Fatty acid transporter),参与肝细胞中长链脂肪

酸的摄取。肝细胞线粒体脂肪酸氧化,以 β 氧化为主^[6],其中长链脂酰辅酶 A 合成酶 1(long-chain acyl-Co A synthetase 1, ACSL1)、肉碱棕榈酰转移酶 1A(carnitine palmitoyltransferase 1A, CPT1A)、长链酰基辅酶 A 脱氢酶 Long-chain acyl-CoA dehydrogenase, LCAD)分别是长链脂肪酸 β 氧化的第一、二、三步的关键酶,因此本研究主要观察二陈汤对模型小鼠肝脏中 FAO 相关基因 CD36、ACSL1、CPT1A、LCAD mRNA 表达情况及肝脂肪变性情况的影响,探讨二陈汤治疗高脂血症痰证模型小鼠肝脂肪变性的可能作用机制。

1 实验材料

1.1 实验动物 18 只 SPF 级 C57BL/6J 品系雄性小鼠,体质量(20 \pm 2) g,购买自上海斯莱克研究动物有限责任公司,饲养于福建中医药大学实验动物中心 SPF 级屏障系统中,动物实验设施许可证编号为 SYXK(闽)2019-0007。本实验已通过实验动物伦理审查,伦理批号为 2023162。

[△]通信作者 廖凌虹,女,医学博士,教授,硕士研究生导师。研究方向:中医证的分子生物学基础研究。E-mail:liao125lh@hotmail.com

• 作者单位 福建中医药大学中医学院(福建 福州 350122)

1.2 饲料及药物 普通饲料由福建中医药大学动物实验中心提供。高脂饲料为 Research Diets Inc 品牌(货号 D12451), 购买于广州博奥派克生物科技有限公司(具体成分: 蛋白质 20 kcal%、糖类 35 kcal%、脂肪 45 kcal%)。二陈汤选自《太平惠民和剂局方》, 药物组成为: 陈皮 15 g, 姜半夏 15 g, 茯苓 9 g, 炙甘草 4.5 g, 生姜 7 片(约 9 g), 乌梅 1 枚(约 3 g)。上述药物 1 剂, 购买于福建中医药大学学校平台, 煎煮并浓缩至 100 mL, 药物浓度为 0.555 g/mL。

1.3 试剂及仪器 甘油三酯(TG)试剂盒(货号: A110-1-1)、总胆固醇(TC)试剂盒(货号: A111-1-1)、高密度脂蛋白(HDL-C)试剂盒(货号: A112-1-1)、低密度脂蛋白(LDL-C)试剂盒(货号: A113-1-1), 以上试剂均购自南京建成生物工程研究所; Eppendorf 冷冻离心机(德国 Eppendorf, 型号: 5810R)、Infinite M200 F200 多功能酶标仪(瑞士 Tecan, 型号: Infinite M200 Pro)、荧光定量 PCR 仪(美国 Applied Biosystems, 型号: QuantStudio 6 Flex)。

2 实验方法

2.1 造模、分组及给药 将 18 只 C57BL/6J 雄性小鼠适应性喂养 1 w 后, 按体质量随机分为普通组(n=6)、高脂组(n=12), 分别给予普通饲料和高脂饲料喂养, 每 3 d 记录 1 次小鼠体质量、腹围, 观察小鼠情况。造模 4 w 后, 对小鼠进行眼眶采血, 检测血清 HDL、LDL、TC、TG 水平, 若高脂组血脂水平高于普通组则痰证模型建立成功^[7]; 将高脂组按体质量进一步随机分为模型组(n=6)和二陈汤组(n=6)。模型组及二陈汤组继

续给予高脂饲料喂养; 普通组给予普通饲料喂养。二陈汤组予以二陈汤经口灌胃, 按照小鼠给药剂量为成人的 12 倍计算用量^[8], 给药剂量为 11.1 g/(kg·d); 普通组和模型组均给予等体积生理盐水, 连续干预 3 w。

2.2 观察指标及检测方法

2.2.1 体重、腹围及一般情况 实验过程中, 每 3 d 记录 1 次小鼠体重、腹围, 观察小鼠精神状态、活跃程度及体毛光亮度 and 油腻程度等一般情况。

2.2.2 血脂水平 二陈汤干预 3 w 后, 将小鼠禁食 12 h, 摘眼球采血, 分离血清, 按照 TC、TG、HDL、LDL 试剂盒说明书加样, 于多功能酶标仪检测吸光值(OD), 根据说明书推荐公式进行计算: HDL 及 LDL (mmol/L) = (样本 A2-A1) - (空白 A2-A1) / (标准品 A2-A1) - (空白 A2-A1) × 标准品浓度; TC 及 TG (mmol/L) = (样本 A-空白 A) / (标准品 A-空白 A) × 标准品浓度。

2.2.3 肝脏病理形态 将肝脏浸泡于 4% 多聚甲醛中固定 24 h, 冲水 6 h 后, 经过 80%、85%、90%、95%、100% 酒精脱水、二甲苯透明、浸蜡(硬蜡、软蜡)、石蜡包埋、切片、脱蜡(二甲苯及 100%、95%、90%、85%、80% 酒精)、苏木精及伊红染色、脱水、中性树脂封片, 于光学显微镜下观察各组肝脏病理形态。

2.2.4 qPCR 检测肝脏组织中 CD36、ACSL1、CPT1A、LCAD mRNA 的相对表达量 取 ≤10 mg 的肝脏组织, 按照 RNA 提取试剂盒说明书提取 RNA, 检测 RNA 浓度后, 调整 RNA 浓度, 将 RNA 逆转录为 cDNA, 根据试剂说明书进行 qPCR 实验。本研究采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 表示 mRNA 相对表达量, ACSL1、CPT1A、LCAD、 β -actin、CD36 基因序列如表 1 所示。

表 1 基因引物序列

基因	上游引物	下游引物
ACSL1	CCATCTTCCTGTGGTTCCC	GAAGCTCCGCCTCTTTCCTT
CPT1A	AGCGACTCTTCAATACTTCCCG	GCCTCTGTGTTACACGACAATG
LCAD	GTTGCACACATACAGACGGTG	CCGTGGAGTTGCACACATTC
β -actin	CATCCGTAAAGACCTCTATGCCAAC	ATGGAGCCACCGATCCACA
CD36	GCGACATGATTAATGGCACAGA	TCCGAACACAGCGTAGATAGAC

2.3 统计学方法 所有数据使用 SPSS26.0 统计学软件进行分析, 统计学检验取双侧界值, 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。计量资料先进行正态性检验, 符合正态分布的, 以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 两组间均数比较用 t 检验, 多组间均数比较采用单因素方差分析; 不符合正态分布的数据, 组间比较使用非参数检验。

3 实验结果

3.1 体质量、腹围及一般情况 高脂饲料喂养 4 w 后, 与普通组对比, 高脂组小鼠出现体型肥胖、毛发油腻, 嗜睡倦怠懒动, 但尚未见精神萎靡、体毛光亮度减退等证候表现, 其体质量显著增加 ($P < 0.05$), 见表 2。二陈汤干预 3 w 后, 如表 3 所示, 与普通组相比, 模型

组小鼠体质量、腹围显著增加($P<0.01$);与模型组对比,二陈汤组小鼠的体质量显著降低($P<0.05$)。

表2 高脂饲料喂养4 w后各组小鼠体质量($\bar{x} \pm s$)

组别	n	体质量(g)	腹围(cm)
普通组	6	24.583±1.854	7.367±0.216
高脂组	12	26.908±2.320*	7.542±0.419

注:与普通组相比,* $P<0.05$

表3 二陈汤干预3 w后各组小鼠体质量、腹围($\bar{x} \pm s$)

组别	n	体质量(g)	腹围(cm)
普通组	6	25.933±1.795	7.700±0.126
模型组	6	30.217±1.738**	8.100±0.167**
二陈汤组	6	27.683±2.580#	7.917±0.279

注:与普通组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组相比,# $P<0.05$,## $P<0.01$

3.2 血脂指标 高脂饲料喂养4 w后,如表4所示,与普通组相比,高脂组小鼠TC、LDL-C显著增加($P<0.01$),HDL-C、TG差异无统计学意义($P>0.05$)。二陈汤干预3 w后,如表5所示,与普通组相比,模型组LDL-C、TC、TG显著增加($P<0.05$, $P<0.05$, $P<0.001$),HDL-C差异无统计学意义($P>0.05$);与模型组相比,

二陈汤组TC、TG显著下降($P<0.05$, $P<0.01$),HDL-C、LDL-C差异无统计学意义($P>0.05$)。

表4 高脂饲料喂养4 w后各组小鼠血脂比较($\bar{x} \pm s$,mmol/L)

组别	n	TC	TG	HDL-C	LDL-C
普通组	6	1.569±0.271	0.599±0.070	1.438±0.344	0.428±0.102
高脂组	12	2.071±0.261**	1.123±0.404	2.097±0.565	0.824±0.139**

注:与普通组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$

表5 二陈汤干预3 w后各组小鼠血脂比较($\bar{x} \pm s$,mmol/L)

组别	n	TC	TG	HDL-C	LDL-C
普通组	6	3.703±0.889	1.143±0.284	2.434±0.736	2.947±0.521
模型组	6	5.237±1.019*	1.843±0.278***	3.429±1.307	4.631±1.265*
二陈汤组	6	3.987±1.113#	1.284±0.304##	2.393±0.713	4.975±0.521

注:与普通组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$;与模型组相比,# $P<0.05$,## $P<0.01$

3.3 肝脏病理形态 普通组中央静脉周围的肝板排列整齐,肝细胞未见异常;与普通组相比,模型组肝细胞弥漫脂肪变性,肝细胞以空泡性改变为主;与模型组相比,二陈汤组肝细胞空泡性改变显著减少。见图1。

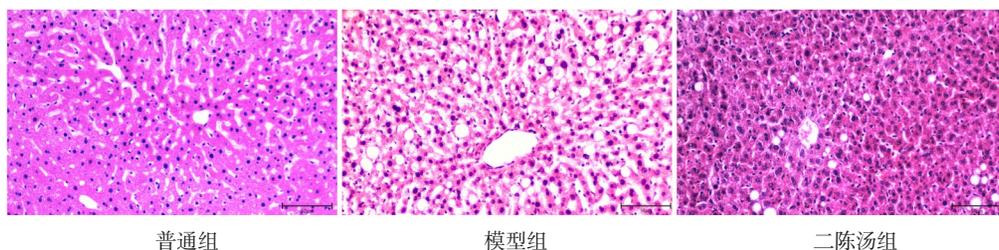
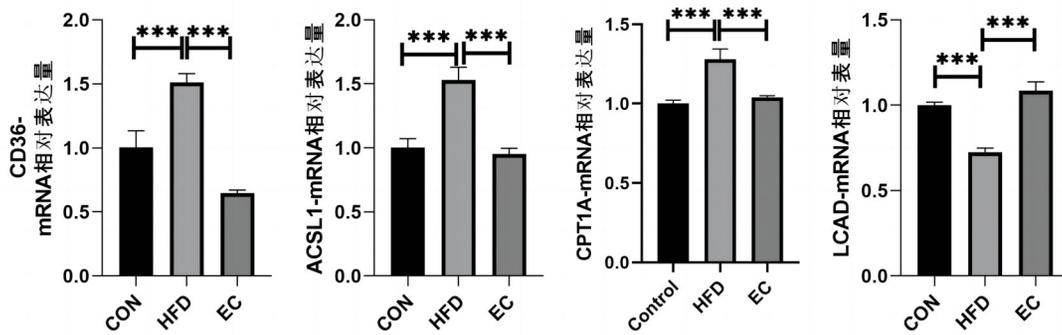


图1 各组小鼠肝脏病理切片图(200倍)

3.4 qPCR检测肝脏组织中CD36、ACSL1、CPT1A、LCAD mRNA的相对表达量 药物干预3 w后,与普通组对比,模型组小鼠CD36、ACSL1 mRNA表达显著升高($P<0.001$),表明模型组小鼠脂肪酸摄入增多,脂质合成增多;而CPT1A mRNA升高($P<0.001$),LCAD mRNA降低($P<0.001$),表明脂肪酸 β 氧化紊乱, β 氧化能力下降,增加肝细胞中脂质沉积,引起肝脂肪变性。与模型组对比,二陈汤组CD36、ACSL1 mRNA表达显著下降($P<0.001$),CPT1A mRNA降低至普通组水平,LCAD mRNA升高($P<0.001$),表明二陈汤摄入可使脂质合成减少,脂肪酸 β 氧化紊乱状态得到改善。见图2。

4 讨论

《黄帝内经素问集注》云:“中焦之气,蒸津液化,其精微溢于外则皮肉膏肥,余于内则膏肓丰满。”中医认为中焦脾胃将五谷转化为精微,由脾将精微物质输布渗灌于皮肤肌腠、充养于骨髓等^[9]。《灵枢·五癯津液别》云:“五谷之津液,和合而为膏者,内渗于骨空,补益髓。”“膏脂”本为维持生命活动的基础物质之一,若“膏脂”堆积过多则痰邪内生^[10]。现代研究认为血脂紊乱是痰的生理学基础之一^[11-13],并且在2016年,痰证专业委员会将TC、TG、LDL确定为中医痰证诊断标准之一^[14]。本实验选用的经典化痰方二陈汤,出自《太平惠民和剂局方》。全方共奏燥湿化痰,理气和中之功。



CON: 普通组; HFD: 模型组; EC: 二陈汤组; 两组间比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

图2 肝脏组织中ACSL1、CPT1A、LCAD mRNA的相对表达量

本研究采用高脂饲料喂养小鼠建立高血脂症痰证模型。喂养高脂饲料4 w后,高脂组小鼠体质量、血清LDL-C、TG显著增加($P < 0.05$),表明模型建立成功^[15]。二陈汤干预3 w后,与普通组相比,模型组体质量、腹围显著增加,血清LDL-C、TC、TG显著增加($P < 0.05$),肝脏病理结果显示肝细胞脂肪变性;与模型组相比,二陈汤组体质量降低,血清TC、TG显著降低($P < 0.05$),肝脏病理结果显示肝细胞空泡减少,肝脂肪变性显著改善。该结果与既往研究^[16]结果一致,表明二陈汤能减轻高血脂症痰证小鼠的体质量,降低血脂水平,改善肝细胞脂质代谢。

高脂饮食引起肝细胞摄取的FFA增多,脂质合成增多及FAO减弱是导致肝脏脂肪代谢异常的重要环节^[17]。CD36广泛分布于肝脏、脂肪等组织,在肝脏中主导肝细胞摄入FAA(主要参与长链脂肪酸转运),间接参与脂质从头合成、脂肪酸 β 氧化等促进肝细胞脂质沉积^[18]。肝细胞线粒体脂肪酸 β 氧化需要多种酶参与,其中ACSL1、CPT1A与LCAD分别是脂肪酸 β 氧化过程中的关键酶,其中,ACSL1参与第一阶段FFA活化,CPT1A参与第二阶段脂酰辅酶A转移,LCAD参与第三阶段 β 氧化脱氢。在脂肪酸 β 氧化第一阶段,ACSL1将长链脂肪酸活化为脂酰辅酶A进入线粒体基质中,但也有研究^[19,20]显示,ACSL1主要参与肝细胞中内质网中甘油三酯合成,当ACSL1表达升高表明FAA转化为TG能力增强,而 β 氧化能力弱^[21]。研究^[22]显示,CPT1A是参与脂酰辅酶A转移至线粒体基质的关键限速酶,脂酰辅酶A进入线粒体基质后开始进行 β 氧化,在LCAD作用下进行脱氢,最后依次完成氧化过程。

本研究结果显示,与普通组比较,模型组小鼠肝脏中CD36、ACSL1、CPT1A的mRNA表达水平升高,

LCAD mRNA表达显著降低,表明模型组小鼠肝细胞摄取FFA增多,肝细胞TG合成增多,线粒体脂肪酸 β 氧化功能异常,造成肝细胞内脂质代谢紊乱;与模型组比较,二陈汤组CD36、ACSL1、CPT1A的mRNA表达水平降低,LCAD mRNA表达增加,表明二陈汤能够减少肝细胞摄入FAA及肝脏TG合成,改善脂肪酸 β 氧化能力,将肝细胞内脂质代谢功能恢复至正常水平,肝脏病理结果验证了此结论。薛欣等人^[23]通过高脂饲料喂养小鼠4 w后建立非酒精性脂肪性肝病模型,药物干预8 w后,模型组肝脏中CD36基因及蛋白表达升高,药物组表达下降,与该实验结果一致。张斐等人^[4]同样建立该模型,发现模型组肝脏中ACSL1的基因及蛋白表达升高,二陈汤组表达下降,与该实验结果一致。该实验表明,二陈汤对高血脂症痰证模型小鼠能够减轻体质量,降低血脂水平,降低肝细胞脂肪酸摄取,减少肝脏甘油三酯的合成,增加脂肪酸氧化去路。CPT1A增高代表脂肪酸 β 氧化能力强,但在本实验中模型组出现CPT1A的上调,可能是由于模型组小鼠摄入的FAA和自身合成的TG较多有关,呈现出脂肪酸 β 氧化增强可能是肝细胞的一种代偿性反应。Liu等人^[24]使用高脂饲料喂养小鼠建立非酒精性脂肪性肝病模型后,同样发现模型组的肝脏中CPT1A的基因及蛋白表达升高,与该实验结果一致。

本次实验的不足之处在于,本次实验仅使用二陈汤的中剂量作为药物组,治疗剂量较小,且尚未对二陈汤的剂型进行探索,药物剂型仅为汤剂,可能在煎煮及保存等过程中存在不稳定因素,这些都可能影响小鼠灌胃二陈汤后在体内发挥疗效。因此,后期可进行二陈汤高、中、低剂量的颗粒剂或汤剂对高血脂症痰证模型小鼠的脂质代谢相关机制进行探讨。

综上所述,二陈汤可能通过健脾化痰作用,减少

肝细胞外源性脂质摄取及恢复肝脂质代谢功能,改善高脂血症痰证小鼠的肝脏脂肪变性。

参考文献

[1] 李建军.《中国血脂管理指南(2023年)》核心要点解读[J]. 临床心血管病杂志, 2023, 39(7): 491-494.

[2] 王群, 陈丝, 宋囡, 等. 基于“行津液、运膏脂”理论探讨泽泻汤对高脂血症大鼠PI3K/AKT/FoxO1/AQP9途径的影响及分子机制[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(3): 563-567.

[3] 张丙超, 许志孝, 王淑静. “通利三焦”与“脂凝、脂结”(血脂异常)辨治[J]. 实用中医内科杂志, 2018, 32(1): 8-9.

[4] 张斐, 黄成宝, 张晓芳, 等. 二陈汤对高脂血症痰证模型大鼠脂肪酸代谢的影响[J]. 中医杂志, 2020, 61(3): 241-245.

[5] 韩伟佳, 刘霜, 段钟平, 等. 非酒精性脂肪性肝病中肝细胞脂肪变性分子机制的研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2018, 27(10): 1103-1109.

[6] ZHAO Z, XU D, WANG Z, et al. Hepatic PPAR α function is controlled by polyubiquitination and proteasome-mediated degradation through the coordinated actions of PAQR3 and HUWE1[J]. Hepatology, 2018, 68(1): 289-303.

[7] 魏佳, 曾华霖, 林书颖, 等. 代谢综合征痰证大鼠模型建立与评价的实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(6): 195-199.

[8] 孙敬方. 动物实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 356.

[9] 王洋, 刘悦, 孔德昭, 等. 基于“脾气散精”理论探讨健脾祛痰法对膏脂转运障碍的调节机制[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(6): 111-114.

[10] 闫美怡, 李思博, 刘阳. 中医治疗血脂异常研究进展[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(4): 129-131.

[11] 严冬, 鲁海峰, 方辉, 等. 基于代谢模型对中医痰证生理学基础的理论探讨[J]. 中医临床研究, 2021, 13(33): 80-83.

[12] 王钰, 刘悦, 王洋, 等. 痰证相关证型的现代文献研究[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(12): 2538-2541.

[13] 任爽, 刘妍彤, 张杰. 痰湿现代医学本质述析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(9): 1515-1518.

[14] 吴焕林, 吕渭辉, 潘桂娟, 等. 中医痰证诊断标准[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(7): 776-780.

[15] 魏佳, 曾华霖, 林书颖, 等. 代谢综合征痰证动物模型评价标准研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(10): 1606-1609.

[16] 严晓丹, 唐莉玲, 钱长晖, 等. 二陈汤抑制高脂饲养肥胖小鼠炎症和肝脏脂肪变性作用研究[J]. 福建中医药, 2023, 54(10): 11-14.

[17] 王琳琳, 朱正望, 赵静涵, 等. 中药皂苷改善代谢相关脂肪性肝病的作用及机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(19): 273-281.

[18] 潘雨晴, 李晓静, 涂天智, 等. 基于CD36探究中医药防治非酒精性脂肪性肝病的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(12): 5937-5941.

[19] 肖可瑞, 雷晨怡, 熊钟珉, 等. ACSL1促进肝脏脂质积累与炎症发生并参与疾病发展的研究进展[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2023, 44(4): 644-653.

[20] GONG Z, TAS E, YAKAR S, et al. Hepatic lipid metabolism and non-alcoholic fatty liver disease in aging[J]. Mol Cell Endocrinol, 2017, 455: 115-130.

[21] PARKES H A, PRESTON E, WILKS D, et al. Overexpression of acyl-CoA synthetase-1 increases lipid deposition in hepatic (HepG2) cells and rodent liver in vivo[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2006, 291(4): E737-E744.

[22] SCHLAEPFER I R, JOSHI M. CPT1A-mediated Fat Oxidation, Mechanisms, and Therapeutic Potential[J]. Endocrinology, 2020, 161(2).

[23] 薛欣, 陈冰, 马娟, 等. 基于FXR-Srebp1c-FAS通路及CD36探讨祛痰活血方抗非酒精性脂肪性肝病的机制[J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(6): 992-997.

[24] LIU G., CHANG L., QIAN Y., et al. Quantitative proteomics reveals Polygonum perfoliatum L. ameliorates hepatic steatosis by promoting PPARs/CPT1A/CPT2-mediated fatty acid-oxidation[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1016129.

(收稿日期: 2024-09-07)

(本文编辑: 蒋艺芬)