

• 综 述 •

## 儿童难治性哮喘的影响因素及机制研究\*

杨明明 综述, 周 瑜<sup>△</sup> 审校  
(重庆市中医院儿科, 重庆 400021)

**[摘要]** 儿童难治性哮喘严重影响儿童肺功能及生活质量。国内尚无儿童难治性哮喘诊疗指南。该文从基因、环境、社会心理因素等方面对儿童难治性哮喘研究进展进行了综述。通过基因检测及生物学指标对儿童难治性哮喘进行早期识别及基于分子水平的个体化治疗,并结合控制环境因素和社会心理因素调节对儿童难治性哮喘防控提供新的思路。

**[关键词]** 基因; 环境; 社会心理因素; 儿童难治性哮喘; 综述

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2024.03.017 **中图法分类号:**R725.6

**文章编号:**1009-5519(2024)03-0441-04

**文献标识码:**A

## Study on the effects and mechanism of on refractory asthma in children\*

YANG Mingming, ZHOU Yu<sup>△</sup>

(Department of Pediatric, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400021, China)

**[Abstract]** Refractory asthma in children seriously affects their lung function and quality of life. There are no guidelines for the diagnosis and treatment of refractory asthma in children in China. This article reviews the research progress on childhood refractory asthma in terms of genetic, environmental, socio-psychological factors. Through genetic testing and biological indicators, early identification of refractory asthma in children and individualized treatment based on molecular level, combined with the control of environmental factors and psychosocial factors, provide new ideas for the prevention and control of refractory asthma in children.

**[Key words]** Gene; Environment; Socio-psychological factors; Refractory asthma; Review

哮喘是儿童期常见的慢性呼吸系统疾病,已成为全球公共卫生问题。2020 年关于中国哮喘的流行病学评估研究显示,近 30 年来,我国 0~14 岁儿童哮喘患病率呈上升趋势<sup>[1]</sup>。其中难治性哮喘约占 5%,因其急诊就诊率及住院率 10 倍于普通哮喘,且严重影响儿童肺功能及生活质量而受到医学界和社会的广泛关注<sup>[2]</sup>。因此,探究对儿童难治性哮喘的影响因素从而提高对儿童难治性哮喘的诊疗水平显得尤为重要。近年来,关于儿童哮喘基因、环境及社会心理因素对儿童难治性哮喘的研究取得了快速发展。现从以上方面进行综述,以期对儿童难治性哮喘的精准化治疗及防控提供新的思路。

## 1 哮喘基因对儿童难治性哮喘的影响及机制

**1.1 难治性哮喘的基因多态性** 哮喘是一种多基因遗传疾病,涉及多个基因与环境因素的交互作用,遗传因素在哮喘发病中占重要地位<sup>[3]</sup>。 $\beta_2$ 受体及糖皮质激素受体基因皆存在遗传多态性,而遗传变异会影

响哮喘患儿对糖皮质激素及 $\beta_2$ 受体激动剂的反应<sup>[4-5]</sup>。HECKER 等<sup>[6]</sup>研究表明,位于 4p14 上的 PGM2 和 8p22 上的 FGF20 与儿童哮喘的易感性和发病率有关,ADRB2 基因编码的 $\beta_2$ 肾上腺素能受体在支气管平滑肌细胞中发挥着重要作用从而影响对支气管扩张剂的反应。我国学者通过对难治性哮喘儿童研究发现,趋化因子配体 12、基质金属蛋白酶 9、无翼型 MMTV 整合位点家族成员 2、铁代谢相关基因——SLC40A1 等基因的遗传多态性与儿童哮喘的风险有关<sup>[7-8]</sup>。

**1.2 难治性哮喘的气道炎症** Th2 升高型哮喘与非 Th2 升高型哮喘需不同的治疗策略<sup>[9]</sup>。近年来,国内外许多学术机构致力于寻找哮喘内表型对应的潜在生物标志物,通过检测生物标志物评估及监测难治性及严重性哮喘,并研发针对特定呼吸道炎症的靶向生物疗法,以期达到精准治疗的目的<sup>[10-12]</sup>。研究发现,具有难治性哮喘的儿童倾向于表现出更高的 IL-5、

\* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2021MSXM317)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail:2546267611@qq.com。

IL-8、IL-13 等生物标志物水平,同时,也存在气道炎症和可逆性梗阻,通过对尿酸、IL-13 和氮氧化物等生物指标监测可早期准确地预测难治性哮喘<sup>[13]</sup>。SMOLNIKOVA 等<sup>[14]</sup>发现,难治性哮喘患儿支气管黏膜中 Th2 细胞数量明显降低,血清 IL-1 $\beta$  水平显著升高,通过抑制 IL-1 $\beta$  可快速恢复难治性哮喘儿童 Th2 细胞数量,被视为一种潜在的治疗策略。JACKSON 等<sup>[15]</sup>研究表明,部分难治性哮喘患儿上皮细胞中表达了精氨酸加压素受体 1B,可刺激哮喘相关基因的表达,并促进上皮细胞分泌 IL-6 等细胞因子,可能会加剧气道炎症和气道高反应性。

**1.3 难治性哮喘生物学特征** 多种生物学过程和分子机制参与了儿童难治性哮喘的发展过程,包括呼吸道上皮层损伤、炎症细胞浸润、气道重构、肺血管功能异常等<sup>[16-17]</sup>;(1)呼吸道上皮层损伤是儿童难治性哮喘的一个重要特征。上皮细胞在哮喘发展中具有关键作用。受刺激后上皮细胞释放多种化学介质,如 IL-25、IL-33 等,这些介质可激活免疫系统并促进气道炎症<sup>[18]</sup>。(2)炎症细胞浸润也是儿童难治性哮喘的另一个特征。哮喘发作时气道内会出现大量的嗜酸粒细胞、淋巴细胞、单核细胞等炎症细胞。这些细胞通过释放细胞因子和趋化因子等介质进一步加剧气道炎症和气道高反应性。(3)气道重构是儿童难治性哮喘的另一个主要特征。在哮喘发展过程中气道内的支气管平滑肌细胞和基质成分会发生改变,导致气道壁厚度增加和弹性下降。这些改变进一步加剧了气道狭窄和气道高反应性。(4)肺血管功能异常也可能与儿童难治性哮喘有关。

总之,遗传因素在儿童难治性哮喘中扮演着重要角色,许多基因位点和通路于哮喘的发病和严重程度有关。通过生物指标的监测早期识别难治性哮喘并对不同表型的难治性哮喘提供精准的靶向治疗成为难治性哮喘新的治疗思路。这些研究为深入研究哮喘的遗传机制提供了新的线索和可能的治疗靶点和策略。

## 2 环境因素对儿童难治性哮喘的影响及机制

**2.1 过敏原** 持续的过敏原暴露已被确定为儿童难治性哮喘发病机制的关键因素。最近研究揭示了过敏原,如屋尘螨、宠物和真菌等诱发哮喘的分子机制<sup>[19]</sup>。有研究发现,过敏原,如屋尘螨、宠物和真菌等可通过多个通路激发免疫细胞的反应而引起哮喘,主要的通路包括 T 淋巴细胞介导的过敏反应和炎症细胞介导的反应等<sup>[20]</sup>。此外有研究还揭示了过敏原与致炎细胞、免疫因子、趋化因子、氧化应激等放大炎症反应,并有助于支气管收缩和气道重塑<sup>[21]</sup>。过敏原暴露的持续性维持了这种炎症环境,导致哮喘的慢性 and 难治性<sup>[22]</sup>。因此,有效的过敏原识别、避免措施和旨

在调节过敏原特异性免疫反应的靶向治疗有望治疗儿童难治性哮喘。

**2.2 室内外空气污染** 持续暴露于烟草烟雾、空气污染和刺激物会加剧气道炎症,促进气道重塑,从而发展为难治性哮喘。烟草烟雾含有许多有毒成分,这些成分会直接损害气道上皮细胞并损害肺功能。此外暴露于环境空气污染物,如细颗粒物、二氧化氮和臭氧会导致氧化应激、气道炎症和免疫失调。这些环境污染物激活炎症信号通路,包括核因子  $\kappa$ B 和丝裂原活化蛋白激酶,从而使慢性气道炎症永久存在,并导致难治性哮喘<sup>[23]</sup>。室内环境中存在的刺激物,包括空气清新剂和清洁剂会引发气道高反应性,并使易感儿童的哮喘症状恶化<sup>[24]</sup>。

**2.3 病原微生物** 病原微生物感染会进一步加剧儿童难治性哮喘。病毒,如鼻病毒、呼吸道合胞病毒与气道上皮细胞及免疫细胞相互作用,诱导免疫反应失调。这些感染导致促炎性细胞因子和趋化因子的产生增加,炎症细胞的募集,以及气道上皮完整性的破坏。此外病毒感染与过敏原暴露协同作用,放大炎症级联反应,促进严重急性哮喘发作<sup>[25]</sup>。肺炎支原体和肺炎衣原体也与难治性哮喘的发病机制有关。这些特殊病原体会诱发气道炎症,加剧先前存在的哮喘症状,并导致哮喘控制不佳和肺功能下降。大环内酯类抗生素在控制与这些感染相关的难治性哮喘方面显示出了前景<sup>[26]</sup>。

总之,持续性过敏因素,加上非致敏环境因素和病原微生物感染在儿童难治性哮喘的发病机制中发挥着重要作用。了解这些环境影响的复杂机制对采取有针对性的干预措施预防和管理难治性哮喘至关重要。应将工作重点放在过敏原识别、有效地避免措施、调节免疫反应和减少接触非致敏环境因素方面。对哮喘患儿使用高效过滤器的空气净化器、定期清洁房间、避免宠物近距离接触、减少家庭里的湿度、尽量避免室内吸烟和避免使用含有刺激性气味的清洁剂和化妆品等措施可有效减少哮喘发作,提高哮喘控制率。

## 3 社会心理因素对儿童难治性哮喘的影响

**3.1 社会心理因素对儿童难治性哮喘影响机制** 社会心理因素,包括压力、焦虑和抑郁已被确定为儿童难治性哮喘发病机制的重要因素。LIRA 等<sup>[27]</sup>最近一项研究表明,暴露在更高水平逆境中的儿童,如家庭功能障碍和慢性压力患难治性哮喘的风险更大。其潜在机制涉及下丘脑-垂体-肾上腺轴的激活,导致应激激素和促炎性细胞因子的释放。这种神经内分泌反应促进气道炎症和高反应性,最终导致难治性哮喘的发展。

**3.2 对疗效的影响** 社会心理因素对儿童哮喘控制

率有很大影响。不遵守治疗方案是难治性哮喘儿童的常见问题,通常是由社会心理因素引起的,如健忘、对不良反应的恐惧和对药物的抵抗。MCGOVERN 等<sup>[28]</sup>最近的一项荟萃分析研究了心理干预对难治性哮喘儿童治疗依从性和哮喘控制的影响,结果显示,认知行为疗法和哮喘教育计划显著提高了治疗依从性和自我管理技能,从而改善了疗效,提高了哮喘控制率。这些针对焦虑和恐惧等心理障碍的干预措施提高了药物依从性和疗效。

**3.3 对预后的影响** 社会心理因素对难治性哮喘儿童的长期预后具有深远的影响。焦虑和抑郁往往与哮喘发病率增加和生活质量下降有关。WEINSTEIN 等<sup>[29]</sup>的一项随机研究调查了社会心理因素与难治性哮喘儿童结局的关系,结果显示,与没有心理合并疾病的儿童比较,合并心理障碍儿童经历了更频繁的病情恶化、住院人次增加和肺功能受损。社会心理因素也会使哮喘相关的焦虑和恐惧循环持续下去,导致症状感知增强,生活质量下降。正如该研究所强调的,早期识别和干预社会心理因素对改善难治性哮喘儿童的长期预后和整体健康至关重要。

总之,社会心理因素对儿童难治性哮喘的发病机制、疗效和预后均具有显著影响。应加强医务人员对社会心理因素与儿童哮喘之间的复杂相互作用的了解,以便为患儿制定个体化干预措施,以改善难治性哮喘患儿的预后。

#### 4 遗传、环境与社会心理因素的交互影响

遗传、环境和社会心理因素的相互作用形成了难治性哮喘的复杂因果关系网。与炎症和气道重塑相关的基因变异可能与环境触发因素相互作用,从而影响哮喘的严重程度,如对 IL-4 和 IL-13 多态性具有遗传易感性的儿童在暴露于过敏原或污染物时可能会经历气道炎症加剧,从而导致难治性哮喘表型。同样在存在心理压力或不坚持药物治疗方案的情况下,与皮质类固醇代谢相关的特定基因变异的存在可能会影响治疗反应。ZHANG 等<sup>[30]</sup>研究表明,只有当暴露于高水平的室内过敏原时 IL-4 和 IL-13 基因具有特定遗传变异的儿童才会表现出哮喘严重程度增加和肺功能下降,提示难治性哮喘的基因-环境相互作用。

#### 5 儿童难治性哮喘的治疗

儿童难治性哮喘的治疗为医师带来了很大的挑战。虽然目前尚无完美的治疗方法来治疗儿童难治性哮喘,但通过了解不同类型哮喘的发病机制和特征可以为制定个性化的治疗方案提供指导。在临床实践中医师需根据不同的情况采用不同的药物和治疗方案,以取得更好的疗效:(1)对 Th2 型哮喘来说,免疫抑制剂可能是一个有效的治疗措施。此外口服或吸入糖皮质激素也是该类型哮喘的主要治疗手段之

一。(2)对非 Th2 型哮喘来说,应根据具体类型选择相应的药物进行治疗,如基于致敏因素、气道平滑肌收缩和炎症的神经介导型哮喘,以及由肺泡毛细血管扩张引起的哮喘等需分别采用针对不同机制的治疗方案。(3)生物制剂也成为治疗儿童难治性哮喘的新方法。生物制剂与传统的药物不同,通过改变机体内部的免疫反应、气道炎症等因素从而对哮喘进行防治。常见的生物制剂包括白细胞介素受体拮抗剂、抗 IL-5 抗体和抗 IL-13 抗体等。(4)对儿童难治性哮喘进行个性化治疗是非常关键的。针对每例患者的表型和内型特征可选择相应的药物或治疗方案。此外定期对患者的哮喘状况进行评估也是必要的,以便及时调整治疗方案。

#### 6 小 结

基因变异、环境因素、社会心理因素及其交互作用共同导致儿童难治性哮喘。在对哮喘儿童进行初始治疗评估时除进行常规肺功能测定外,还可开展生物指标检测及基因检测以加强对难治性哮喘的筛查和个体化评估。依据不同哮喘的内表型提供个体化的治疗措施。此外通过对过敏原、室内外空气污染的回避,以及减少病原微生物的感染可减少炎症刺激从而减少发展为难治性哮喘的概率。

社会心理因素的干预可提高治疗依从性和控制率。为实现儿童严重难治性哮喘的持续控制根据每例患儿独特的情况制定具体的诊疗计划,优化现有的医疗资源以更好地满足其需要,并建议加强多学科团队合作,包括儿科呼吸科医师、过敏免疫学家、睡眠专家和心理学家等,以确保各个治疗方面的协调一致性。当然由于目前对儿童难治性哮喘的具体机制尚未完全清楚,目前的评估体系可能不足以准确反映难治性哮喘儿童的具体情况,期待对儿童难治性哮喘进行更深入研究,以便提供更有有效的治疗方案。

#### 参考文献

- [1] LI X, SONG P, ZHU Y, et al. The disease burden of childhood asthma in China: A systematic review and meta-analysis[J]. J Glob Health, 2020, 10(1): 0100801.
- [2] 迟磊, 单玉霞, 朱紫薇. 多维评估在儿童难治性哮喘中的作用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(4): 262-267.
- [3] SMOLNIKOVA M V, KASPAROV E W, MALINCHIK M A, et al. Genetic markers of children asthma: Predisposition to disease course variants[J]. Vavilovskii Zhurnal Genet Selekttsii, 2023, 27(4): 393-400.
- [4] MOFFATT M F, GUT I G, DEMENAIIS F, et



- al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(13):1211-1221.
- [5] KARIMI L, VIJVERBERG S J, ENGELKES M, et al. ADRB2 haplotypes and asthma exacerbations in children and young adults: An individual participant data meta-analysis[J]. *Clin Exp Allergy*, 2021, 51(9):1157-1171.
- [6] HECKER J, CHUN S, SAMIEI A, et al. FGF20 and PGM2 variants are associated with childhood asthma in family-based whole-genome sequencing studies[J]. *Hum Mol Genet*, 2023, 32(4):696-707.
- [7] XIA Y, LING C, ZHAN S. Screening of key genes in childhood asthma based on bioinformatics analysis [J]. *Transl Pediatr*, 2023, 12(5):967-976.
- [8] WANG Z, HE Y, CUN Y, et al. Transcriptomic analysis identified SLC40A1 as a key iron metabolism-related gene in airway macrophages in childhood allergic asthma[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11:1164544.
- [9] PETERS M C, MEKONNEN Z K, YUAN S, et al. Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(2):388-394.
- [10] 赵桐, 王怡云, 关菲, 等. 难治性哮喘患儿外周血关键基因的筛选、验证和诊断价值分析[J]. *华西医学*, 2023, 38(2):270-277.
- [11] KOMLOSI Z I, VANDEVEEN W, KOVACS N, et al. Cellular and molecular mechanisms of allergic asthma [J]. *Mol Aspects Med*, 2022, 85:100995.
- [12] ELSHAL A S, SHALABY S M, ABDELNOUR H M, et al. Impact of cytokines genes polymorphisms and their serum levels on childhood asthma in Egyptian population [J]. *Cytokine*, 2022, 157:155933.
- [13] SANTRI I N, IRHAM L M, DJALILAH G N, et al. Identification of hub genes and potential biomarkers for childhood asthma by utilizing an established bioinformatic analysis approach[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(9):2311.
- [14] SMOLNIKOVA M V, GORBACHEVA N N, SHUBINA M V, et al. Plasma Th1/Th2/Th17 cytokine profile and cytokine gene polymorphisms(IL12b, IL 31, IL33) in asthmatic children: a magnetic multiplex assay[J]. *Meditinsin-kaia Immunol*, 2021, 23(4):887-894.
- [15] JACKSON D J, BACHARIER L B, CALATRONI A, et al. Serum IL-6: A biomarker in childhood asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(6):1701-1704.
- [16] FUCHS O, BAHMER T, WECKMANN M, et al. The all age asthma cohort (ALLIANCE)-from early beginnings to chronic disease: A longitudinal cohort study[J]. *BMC Pulm Med*, 2018, 18(1):140.
- [17] SAGLANI S. Childhood severe asthma: New insights on remodelling and biomarkers [J]. *Paediatr Respir Rev*, 2017, 24:11-13.
- [18] RABY K L, MICHAELOUDES C, TONKIN J, et al. Mechanisms of airway epithelial injury and abnormal repair in asthma and COPO[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1201658.
- [19] CUSTOVIC A, DEMOIRA A P, MURRAY C S, et al. Environmental influences on childhood asthma: Allergens [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2023, 34(2):e13915.
- [20] LIN S C, CHENG F Y, LIU J J, et al. Expression and regulation of thymic stromal lymphopoietin and thymic stromal lymphopoietin receptor heterocomplex in the innate-adaptive immunity of pediatric asthma [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4):1231.
- [21] PARKINSON J E, PEARSON S, RUCKERL D, et al. The magnitude of airway remodeling is not altered by distinct allergic inflammatory responses in BALB/c versus C57BL/6 mice but matrix composition differs [J]. *Immunol Cell Biol*, 2021, 99(6):640-655.
- [22] ALLADINA J, SMITH N P, KOOISTRA T, et al. A human model of asthma exacerbation reveals transcriptional programs and cell circuits specific to allergic asthma [J]. *Sci Immunol*, 2023, 8(83):eabq6352.
- [23] TAN Y Y, ZHOU H Q, LIN Y J, et al. FGF2 is overexpressed in asthma and promotes airway inflammation through the FGFR/MAPK/NF- $\kappa$ B pathway in airway epithelial cells [J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1):7-10. (下转第 453 页)

- [44] RAY-COQUARD I. In situ immune impact of nivolumab + ipilimumab combination before standard chemoradiation therapy (RTCT) for FIGO IB3-IVA in patients (pts) with cervical squamous carcinoma: Colibri trial, a gineco study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (16 Suppl): 5501-5504.
- [45] CHRISTINE H, LOREN K, ANDREW B, et al. Immunotherapy with radiotherapy and chemoradiotherapy for cervical cancer[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2020, 30(4): 273-280.
- [46] MILESHKIN L, MOORE K N, ELIZABETH H, et al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiotherapy as primary treatment for locally advanced cervical cancer versus chemoradiotherapy alone (OUTBACK): An international, open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(5): 468-482.
- [47] BRADLEY J M, MAYADEV J, NUNES A T. Letter to the editor, reply to: Lee and matulonis: Immunotherapy and radiation combinatorial trials in gynecologic cancer: A potential synergy[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 154(1): 236-245.
- [48] REITS E A, HODGE J W, HERBERTS C A, et al. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(5): 1259-1271.
- [49] DEBIASI A R, JONATHAN V V, PRASAD S. Cisplatin-induced antitumor immunomodulation: A review of preclinical and clinical evidence[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(21): 5384-5391.
- [50] SPIGELD R, CORINNE F F, JHANELLE E G, et al. Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(12): 1301-1311.
- [51] LORUSSO D, COLOMBO N, COLEMAN R L, et al. ENGOT-cx11/KEYNOTE-A18: A phase III, randomized, double-blind study of pembrolizumab with chemoradiotherapy in patients with high-risk locally advanced cervical cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15 Suppl): 196-210.

(收稿日期: 2023-11-07 修回日期: 2024-01-01)

(上接第 444 页)

- [24] MAUNG T Z, BISHOP J E, HOLT E, et al. Indoor air pollution and the health of vulnerable groups: A systematic review focused on particulate matter (PM), volatile organic compounds (VOCs) and their effects on children and people with pre-existing lung disease[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(14): 8752.
- [25] DENLINGER L C, HEYMANN P, LUTTER R, et al. Exacerbation-prone asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(2): 474-482.
- [26] KRAFT M. The role of bacterial infections in asthma[J]. *Clin Chest Med*, 2000, 21(2): 301-313.
- [27] LIRA V G, DASILVA G P, WANDALSEN G F, et al. Psychological stress in asthma: Repercussions on epigenetics-genetics, immune responses, and pulmonary function in the pediatric population [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2022, 50(2): 78-88.
- [28] MCGOVERN C M, HARRISON R, ARCOLEO K. Integrative review of programs to improve outcomes for children with comorbid asthma and anxiety/depressive symptoms[J]. *J Sch Nurs*, 2023, 39(1): 37-50.
- [29] WEINSTEIN S M, PUGACH O, ROSALES G, et al. Psychosocial moderators and outcomes of a randomized effectiveness trial for child asthma[J]. *J Pediatr Psychol*, 2021, 46(6): 673-687.
- [30] ZHANG J H, ZHANG M, WANG Y N, et al. Correlation between IL-4 and IL-13 gene polymorphisms and asthma in Uygur children in Xinjiang[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(2): 1374-1382.

(收稿日期: 2023-08-10 修回日期: 2023-10-21)