

IL-33 和 ADA 水平在结核性脑膜炎病程中的动态变化及意义

凌再芹,孔海丽[△],朱 峰,李 磊
(山东省胸科医院结核内科,济南 250101)

[摘要] **目的** 探讨白细胞介素-33(IL-33)、腺苷脱氨酶(ADA)水平在结核性脑膜炎病程中的动态变化及意义。**方法** 选取 2017 年 3 月至 2019 年 2 月该院结核内科收治的 176 例脑膜炎患者为研究对象。其中结核性脑膜炎患者 46 例为结核性脑膜炎组,化脓性脑膜炎患者 48 例为化脓性脑膜炎组,病毒性脑膜炎患者 39 例为病毒性脑膜炎组。以头痛为主诉而脑脊液正常患者 43 例为头痛症状组。采用 ELISA 法检测各组患者脑脊液 IL-33、ADA 水平,Pearson 进行相关性分析,受试者工作特征(ROC)曲线分析诊断价值。**结果** 结核性脑膜炎患者脑脊液中 IL-33、ADA 水平明显高于化脓性脑膜炎组、病毒性脑膜炎组、头痛症状组($P<0.05$)。治疗 6 周后结核性脑膜炎患者脑脊液中 IL-33、ADA 水平明显低于治疗 4 周后、治疗 2 周后、入院当天($P<0.05$)。结核性脑膜炎患者脑脊液中 IL-33 与 ADA 水平呈正相关($P<0.05$)。IL-33、ADA 联合鉴别诊断结核性脑膜炎的曲线下面积(AUC)为 0.870(95%CI:0.790~0.949),特异度为 95.8%,灵敏度为 76.1%。**结论** 脑脊液 IL-33、ADA 水平可作为鉴别诊断结核性脑膜炎及病情好转的参考指标。

[关键词] 结核性脑膜炎;脑脊液;白细胞介素-33;腺苷脱氨酶;动态变化

[中图法分类号] R529.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)12-2089-04

Dynamic changes and significance of interleukin-33 and adenosine deaminase levels in course of tuberculous meningitis

LING Zaiqin,KONG Haili[△],ZHU Feng,LI Lei
(Department of Tuberculosis Internal Medicine,Shandong Provincial Chest Hospital,Jinan,Shandong 250101,China)

[Abstract] **Objective** To investigate the dynamic changes and significance of interleukin-33 (IL-33) and adenosine deaminase (ADA) in the course of tuberculous meningitis. **Methods** A total of 176 cases of tuberculous meningitis in the tuberculosis internal medicine department of this hospital from March 2017 to February 2019 were selected as the study subjects,46 cases of tuberculous meningitis served as the tuberculous meningitis group,48 cases of purulent meningitis as the purulent meningitis group and 39 cases of viral meningitis as the viral meningitis group. Forty-three cases of headache as the chief complaint and normal cerebrospinal fluid (CSF) served as the headache symptom group. ELISA was adopted to detect the levels of IL-33 and ADA in spinal fluid. The correlation analysis was performed by Pearson and the diagnostic value was analyzed by using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of cerebrospinal fluid IL-33 and ADA in the tuberculous meningitis group were significantly higher than those in the purulent meningitis group,viral meningitis group and headache symptom group ($P<0.05$);the levels of cerebrospinal fluid IL-33 and ADA after 6-week treatment in the patients with tuberculous meningitis were significantly lower than those after 4-week treatment,2-week treatment and on the day of admission ($P<0.05$);there was a positive correlation between the IL-33 level and ADA level in cerebrospinal fluid of the patients with tuberculous meningitis ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of IL-33 and ADA for diagnosing tuberculous meningitis was 0.870 (95%CI:0.790-0.949),the specificity was 95.8% and the sensitivity was 76.1%. **Conclusion** The levels of cerebrospinal fluid IL-33 and ADA can serve as the reference indexes for the differential diagnosis and improvement of tuberculous meningitis.

[Key words] tuberculous meningitis;cerebrospinal fluid;interleukin-33;adenosine deaminase;dynamic change

结核性脑膜炎是目前结核科临床上常见的肺外结核疾病,它是由中枢神经系统被结核分枝杆菌感染所引起的一种重症结核病,近年来发病率呈逐年上升趋势,仅凭临床症状很难与其他类型脑膜炎进行区分和鉴别,早期实验室诊断尤为重要^[1]。目前结核性脑膜炎的诊断主要依靠脑脊液的细菌培养、常规生化、结核抗体检测等,其中细菌学检测因灵敏度较低且周期较长,而对临床指导意义不大^[2]。腺苷脱氨酶(adenosine deaminase,ADA)是一种核苷氨基水解酶,与T淋巴细胞增殖、分化等联系密切,主要作用于嘌呤代谢^[3]。ADA检测周期较短,其在体液中的活性与结核具有一定联系,因而可将脑脊液中ADA活性作为诊断结核性脑膜炎的辅助性指标^[4]。吴长金等^[5]研究表明,ADA对结核性脑膜炎具有较高的诊断价值。白细胞介素-33(interleukin-33,IL-33)是一种重要的调节细胞免疫的细胞因子,而结核病中主要免疫保护机制即是细胞免疫^[6]。IL参与结核性脑膜炎发病过程,在机体感染结核分枝杆菌后通过巨噬细胞分泌,之后聚集到入侵部位,参与结核病保护性免疫反应^[7]。张蕾等^[8]研究显示,IL-33在隐球菌脑膜炎的发病机制中可能发挥重要作用。然而,目前关于IL-33、ADA二者联合在结核性脑膜炎病程中的研究较少。因此,本研究通过检测结核性脑膜炎患者脑脊液中IL-33、ADA水平,探讨IL-33、ADA在结核性脑膜炎病程中的动态变化及意义,以期对结核性脑膜炎的诊断及病情变化提供一定参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年3月至2019年2月本院结核内科收治的176例脑膜炎患者为研究对象。其中结核性脑膜炎患者46例(结核性脑膜炎组),平均年龄(65.62±13.48)岁,男20例,女26例;化脓性脑膜炎患者48例(化脓性脑膜炎组),平均年龄(68.49±14.56)岁,男26例,女22例;病毒性脑膜炎患者39例(病毒性脑膜炎组),平均年龄(71.49±14.16)岁,男19例,女20例。以头痛为主诉而脑脊液正常患者43例(头痛症状组),平均年龄(66.37±13.46)岁,男19例,女24例。纳入标准:(1)结核性脑膜炎诊断标准符合结核性脑膜炎2009专家共识^[9],并达到“确诊”或“很可能”的标准,且本研究纳入的结核性脑膜炎患者均为早期患者(发病至确诊用抗结核治疗时间小于2周);(2)化脓性脑膜炎、病毒性脑膜炎诊断参考《实用新生儿学》诊断标准^[10],且具备感染和化脓性脑膜炎的临床表现;(3)临床资料齐全;(4)发病在2周内,且未使用抗结核药物治疗。排除标准:(1)伴有严重肝肾功能障碍;(2)伴有脑出血、脑梗死及脑肿瘤等其他中枢神经系统疾病;(3)伴有精神障碍疾病。各组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家

属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 样品采集及保存

所有研究对象于入院当天,结核性脑膜炎患者同时于治疗2、4及6周后均进行腰椎穿刺并留取脑脊液,3 000 r/min离心15 min,收集脑脊液上清液,−80℃保存。

1.2.2 ELISA检测IL-33、ADA水平

采用ELISA法检测患者脑脊液IL-33水平,试剂盒(货号:EYK-eli3233)购自厦门研科生物技术有限公司。全自动生化分析仪检测脑脊液ADA水平,FAITH-1600型全自动生化分析仪购自杭州中翰盛泰医疗器械有限公司。检测方法严格按照试剂盒及仪器使用说明书进行。

1.3 统计学处理

采用SPSS 23.0统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,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;Pearson进行相关性分析;受试者工作特征(receiver operator characteristic,ROC)曲线分析诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者脑脊液中IL-33、ADA水平比较

结核性脑膜炎组患者脑脊液中IL-33、ADA水平最高,头痛症状组最低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 各组患者脑脊液中IL-33、ADA水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-33(pg/mL)	ADA(U/L)
头痛症状组	43	86.43±12.54	0.74±0.31
病毒性脑膜炎组	39	100.32±18.34 [*]	2.73±0.59 [*]
化脓性脑膜炎组	48	142.63±21.89 ^{*△}	7.87±2.36 ^{*△}
结核性脑膜炎组	46	176.27±28.36 ^{*△#}	13.27±4.12 ^{*△#}
<i>F</i>		162.694	229.667
<i>P</i>		<0.001	<0.001

^{*}: $P<0.05$,头痛症状组比较;[△]: $P<0.05$,与病毒性脑膜炎组比较;[#]: $P<0.05$,与化脓性脑膜炎组比较。

2.2 结核性脑膜炎患者病程中脑脊液IL-33、ADA水平变化

随着治疗时间的增加,结核性脑膜炎患者脑脊液中IL-33、ADA水平逐渐降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 IL-33、ADA水平的相关性分析及鉴别诊断价值

结核性脑膜炎患者入院当天脑脊液中IL-33与ADA水平呈正相关($r=0.576,P<0.05$),见图1。

IL-33鉴别诊断结核性脑膜炎的曲线下面积(AUC)为0.843(95%CI:0.761~0.926),截断值为166.052 pg/mL,特异度为91.7%,灵敏度为71.7%;ADA鉴别诊断结核性脑膜炎的AUC为0.849(95%CI:0.765~0.933),截断值为12.360 U/L,特异度为

95.8%，灵敏度为 71.7%；IL-33、ADA 联合鉴别诊断结核性脑膜炎的 AUC 为 0.870 (95%CI: 0.790 ~ 0.949)，特异度为 95.8%，灵敏度为 76.1%，见图 2。

表 2 结核性脑膜炎患者病程中脑脊液 IL-33、ADA 水平变化 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

时间	IL-33(pg/mL)	ADA(U/L)
入院当天	176.27±28.36	13.27±4.12
治疗 2 周后	151.49±20.86 *	8.23±2.26 *
治疗 4 周后	124.26±19.44 *△	6.13±1.74 *△
治疗 6 周后	101.36±16.87 *△#	4.09±1.29 *△#
F	102.463	106.731
P	<0.001	<0.001

*: $P<0.05$, 与入院当天比较; △: $P<0.05$, 与治疗 2 周后比较; #: $P<0.05$, 与治疗 4 周后比较。

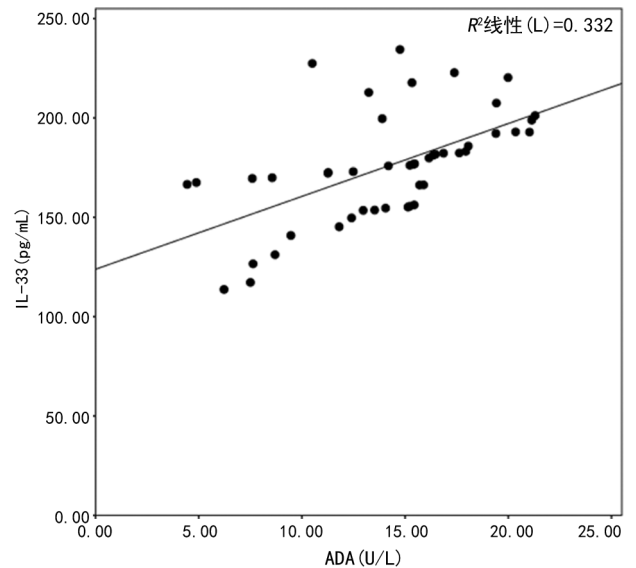


图 1 结核性脑膜炎患者脑脊液中 IL-33、ADA 水平的相关性分析

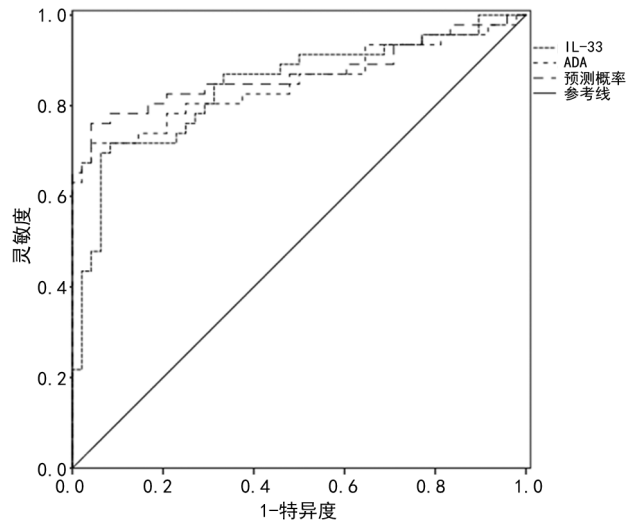


图 2 脑脊液中 IL-33、ADA 水平对结核性脑膜炎诊断的 ROC 曲线

3 讨论

结核性脑膜炎是由结核杆菌侵入蛛网膜下腔引

起的炎症性改变,脑血管常常会因此发生病变。结核性脑膜炎是一种常见结核病,其特点为高致残、致死率,是目前结核病死亡最主要原因^[11-12]。许多结核性脑膜炎患者治疗后仍发生死亡,主要是由于诊断不及时造成治疗延误。目前结核性脑膜炎实验室诊断方法主要有常规检查、结核菌试验、脑脊液分析、微生物学检查等,但目前诊断方法均存在特异度较差、检测阳性率较低、检测所需时间较长等缺点^[13]。因此,急需寻找一种特异度相对较高的诊断指标,用于预测结核性脑膜炎病情的发生、发展。

IL-33 是炎症因子 IL-1 家族中的一员,也是一种特异度细胞外配体,IL-33 具有双重作用,既能作为核因子发挥抑制转录的作用,又能作为可溶性细胞因子调节 Th2 免疫反应^[14-15]。研究表明,IL-33 可能参与自身免疫性脑脊髓炎的免疫发病过程,且对多发性硬化疾病有较好的治疗作用^[16-17]。本研究结果显示,结核性脑膜炎组患者脑脊液中 IL-33 水平高于化脓性脑膜炎组、病毒性脑膜炎组、头痛症状组,提示随病情程度加重,脑脊液中 IL-33 水平呈逐渐上升趋势。治疗 6 周后结核性脑膜炎患者脑脊液中 IL-33 水平低于治疗 4 周后、治疗 2 周后、入院当天,提示随治疗时间增加,患者病情好转,IL-33 水平也随之下降。IL-33 诊断结核性脑膜炎的 AUC 为 0.843 (95%CI: 0.761 ~ 0.926),截断值为 166.052 pg/mL,特异度为 91.7%,灵敏度为 71.7%,提示 IL-33 对结核性脑膜炎有一定的诊断价值,但其灵敏度相对较低。

ADA 是嘌呤核苷代谢中的重要酶类,是一种核苷酸氨基水解酶,在人体各个组织中均有分布,其中胸腺及其他淋巴组织中含量较高^[18-19]。当 T 淋巴细胞对某些刺激产生反应时,ADA 水平会出现相应增高,因此 ADA 与 T 淋巴细胞数量等具有密切联系^[20]。因此 ADA 在一些疾病发病机制中可能发挥重要作用。宋晓东等^[21]探讨 3 种生物标记物在结核性脑膜炎中的诊断价值,结果证明 IL-27 及 ADA 对其诊断价值较大,联合检测可进一步提高其诊断价值。本研究结果显示,结核性脑膜炎组患者脑脊液中 ADA 水平高于化脓性脑膜炎组、病毒性脑膜炎组、头痛症状组,提示随病情加重,ADA 水平升高。治疗 6 周后结核性脑膜炎患者脑脊液中 ADA 水平低于治疗 4 周后、治疗 2 周后、入院当天,提示 ADA 可能与结核性脑膜炎病情发展密切相关,可能作为结核性脑膜炎治疗效果的评价指标。ADA 鉴别诊断结核性脑膜炎的 AUC 为 0.849 (95%CI: 0.765 ~ 0.933),截断值为 12.360 U/L,特异度为 95.8%,灵敏度为 71.7%,提示 ADA 对结核性脑膜炎有一定的诊断价值,且其特异度较 IL-33 有所提高。IL-33、ADA 联合鉴别诊断结核性脑膜炎的 AUC 为 0.870 (95%CI: 0.790 ~ 0.949),特异度为 95.8%,灵敏度为 76.1%,提示二者联合检测时具有更高的诊断价值,灵敏度较二者单

独使用时有所提高。金芬华等^[22]研究表明,胸腔积液中 IL-33、ADA 联合检测对结核性胸膜炎有重要诊断价值,IL-33 可通过增加 IFN- γ 参与调节细胞免疫反应,而 ADA 是一种与免疫细胞活性有重要联系的核酸代谢酶,免疫反应中淋巴细胞分化增殖会引起 ADA 水平升高。而本研究中结核性脑膜炎患者脑脊液中 IL-33 与 ADA 水平呈正相关,二者在结核性脑膜炎的诊断中均有一定的价值,与金芬华研究基本一致。

综上所述,IL-33、ADA 联合检测有助于结核性脑膜炎的鉴别诊断,可作为其诊断的辅助指标。同时随病情好转,IL-33、ADA 水平也逐渐降低,提示二者可能同时作为结核性脑膜炎治疗效果的指标。但本研究样本量有限,IL-33、ADA 仅能作为参考性指标,具体临床实用性有待进一步深入研究。且本研究中并未将结核性脑膜炎与其他脑膜炎患者感染初期 IL-33、ADA 水平做对比,今后将扩大样本量进一步研究。

参考文献

- [1] VITA S, AJASSA C, CARAFFA E, et al. Immunological diagnosis as an adjunctive tool for an early diagnosis of tuberculous meningitis of an immune competent child in a low tuberculosis endemic country; a case report[J]. BMC Res Notes, 2017, 10(1): 123-128.
- [2] SUN W W, SUN Q, YAN L P, et al. The application of IS6110-based loop-mediated isothermal amplification (LAMP) in the early diagnosis of tuberculous meningitis[J]. Oncotarget, 2017, 8(34): 57537-57542.
- [3] 蒋静子, 俸军林, 吴岚, 等. 结核性脑膜炎继发癫痫的临床特征及预后分析[J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(5): 2250-2256.
- [4] SAINI P A, CHAKRABARTI P R, SHILPI D, et al. Raised adenosine deaminase in the cerebrospinal fluid; a tool for the diagnosis of tuberculous meningitis in developing countries[J]. Niger Postgrad Med J, 2017, 24(1): 56-59.
- [5] 吴长金, 陈兵. 脑脊液生化指标对结核性脑膜炎诊断效能评价[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(8): 935-937.
- [6] 姜纯杰, 关飞, 雷家慧. IL-33/ST2 信号通路在感染性疾病中的研究进展[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2018, 36(3): 308-314.
- [7] LIU Q, YU Y X, WANG X J, et al. Diagnostic accuracy of interleukin-27 between tuberculous pleural effusion and malignant pleural effusion; a meta-analysis[J]. Respiration, 2018, 95(6): 469-477.
- [8] 张蕾, 刘挺挺, 叶辛, 等. IL-33 在隐球菌脑膜炎患者外周血单个核中的表达及临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(2): 29-31.
- [9] MARAIS S, THWAITES G, SCHOEMAN J F, et al. Tuberculous meningitis; a uniform case definition for use in clinical research[J]. Lancet Infect Dis, 2010, 10(11): 803-812.
- [10] 金汉珍. 实用新生儿学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 349.
- [11] MARAIS B J, HEEMSKERK A D, MARAIS S S, et al. Standardized methods for enhanced quality and comparability of tuberculous meningitis studies[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(4): 501-509.
- [12] 岳苗苗, 雷亚克, 邹文菁, 等. 湖北省宜昌市 2016 年急性脑炎与脑膜炎症候群监测分析[J]. 中国热带医学, 2019, 19(6): 535-537.
- [13] 黎才丽. 老年结核性脑膜炎脑脊液多项指标变化与预后的相关性分析[J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 32(8): 951-954.
- [14] CHEN C C, KOBAYASHI T, IJIMA K, et al. IL-33 dysregulates regulatory T (Treg) cells and impairs established immunological tolerance in the lungs[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 140(5): 1351-1363.
- [15] KEN A, HIDEAKI M, HIROTOSHI U, et al. Chitin promotes antigen-specific Th2 cell-mediated murine asthma through induction of IL-33-mediated IL-1 β production by DCs[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 11721-11753.
- [16] ZHAO X Y, ZHANG X J, LV Y, et al. Matrine downregulates IL-33/ST2 expression in the central nervous system of rats with experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. Immunol Lett, 2016, 178(1): 97-104.
- [17] KOUCHAKI E, TAMTAJI O R, DADGO STAR E, et al. Correlation of serum levels of IL-33, IL-37, soluble form of vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2), and circulatory frequency of VEGFR2 expressing cells with multiple sclerosis severity[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2017, 16(4): 329-337.
- [18] 甘雪. 腺苷脱氨酶、5'-核苷酸酶等生化新指标检测在慢性乙型肝炎诊断中的价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(22): 3203-3204.
- [19] MORENO E, CANET J, ED-(下转第 2096 页)

- sis in Japan[J]. *Int J Urol*, 2018, 25(4): 373-378.
- [2] WANG K, WANG G, SHI H, et al. Analysis of the clinical effect and long-term follow-up results of retroperitoneal laparoscopic ureterolithotomy in the treatment of complicated upper ureteral calculi (report of 206 cases followed for 10 years) [J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(11): 1955-1960.
- [3] MARTOV A G, ERGAKOV D V. Rehabilitation of patients after modern endourological procedures for urolithiasis[J]. *Urologiia*, 2018(4): 49-55.
- [4] GELLIN C E. Urinary tract stones[J]. *Pediatr Rev*, 2019, 40(3): 154-156.
- [5] TURK C, PETRIK A, SARICA K, et al. EAU guidelines on interventional treatment for urolithiasis[J]. *Eur Urol*, 2016, 69(3): 475-482.
- [6] SAHIN S, RESORLU B, ATAR F A, et al. Laparoscopic ureterolithotomy with concomitant pyelolithotomy using flexible cystoscope [J]. *Urol J*, 2016, 13(5): 2833-2836.
- [7] KNOLL T, DAELS F, DESAI J, et al. Percutaneous nephrolithotomy: technique[J]. *World J Urol*, 2017, 35(9): 1361-1368.
- [8] LI J, YU H, ZHOU P, et al. Application of flexible ureteroscopy combined with holmium laser lithotripsy and their therapeutic efficacy in the treatment of upper urinary stones in children and infants[J]. *Urol J*, 2019, 16(4): 343-346.
- [9] 李志斌, 何利兵, 刘红. 复杂性上段输尿管结石患者采用三种腔镜手术的疗效对比[J]. *广东医学*, 2018, 39(10): 1522-1524.
- [10] 张斌斌, 强亚勇, 郭巍, 等. 四种腔镜治疗输尿管上段直径 >1 cm 结石的疗效对比研究[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2018, 39(4): 300-304.
- [11] 李天, 许可慰, 谢清灵, 等. 单通道微创经皮肾镜碎石取石术联合输尿管软镜碎石取石术在斜仰卧截石位下治疗鹿角形结石的临床分析[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(12): 2025-2028.
- [12] SUYAMA T, KANBE S, MAEGAWA M, et al. Prognostic significance of inflammation-based prognostic scoring in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma[J]. *Int Braz J Urol*, 2019, 45(3): 541-548.
- [13] CARRASCO-VALIENTE J, ANGLADA-CURADO F J, AGUILAR-MELERO P, et al. State of acute phase markers and oxidative stress in patients with kidney stones in the urinary tract[J]. *Actas Urol Esp*, 2012, 36(5): 296-301.
- [14] PEREZ-FENTES D, GUDE F, BLANCO-PARRA M, et al. Assessment of tissue damage due to percutaneous nephrolithotomy using serum concentrations of inflammatory mediators[J]. *Actas Urol Esp*, 2015, 39(5): 283-290.
- [15] 李涛. 输尿管钬激光碎石术治疗输尿管上段结石的临床效果及对炎症反应指标的影响[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2018, 23(3): 207-210.
- [16] 李中学, 孙强, 姜威宏, 等. 后腹腔镜输尿管切开取石术与经输尿管镜取石术治疗老年上尿路结石患者的疗效及对炎症应激指标的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(15): 3763-3765.

(收稿日期: 2020-09-18 修回日期: 2021-03-11)

(上接第 2092 页)

- UARD G, et al. Molecular evidence of adenosine deaminase linking adenosine A2A receptor and CD26 proteins[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9(1): 106-136.
- [20] 赵昕峰, 吴亦栋, 陈刚, 等. 血清腺苷脱氨酶在儿童传染性单核细胞增多症诊断中的应用[J]. *中华传染病杂志*, 2019, 37(1): 38-40.
- [21] 宋晓东, 路希维, 徐齐峰, 等. 白细胞介素-27、腺苷脱氨酶及结核抗体在结核性胸膜炎患者中的诊断价值[J]. *中国医师进修杂志*, 2019, 42(6): 514-517.
- [22] 金芬华, 王道会, 林慧, 等. 胸腔积液中 IL-33, ADA 及外周血 T-SPOT. TB 联合检测对结核性胸膜炎的诊断价值[J]. *浙江医学*, 2019, 41(24): 2607-2610.

(收稿日期: 2020-09-13 修回日期: 2021-02-16)