

VEGF、TGF- β 1 与复发性急性髓系白血病患者危险层级的关系研究

丁月玲¹ 吴娜¹ 谢阳阳¹ 周小代¹ 赵亚玲¹

[摘要] **目的:** 观察血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)在复发性急性髓系白血病(AML)患者不同危险层级中的表达,并分析 VEGF、TGF- β 1 与不同危险层级的关系。**方法:** 纳入 2019 年 10 月至 2021 年 10 月收治的 92 例复发性 AML 患者进行研究,根据相关指南对 92 例患者进行预后危险层级评估;在评估前对患者进行相关检查和资料收集,检查项目包括血小板计数(PLT)、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NE)、血红蛋白(Hb)和 VEGF、TGF- β 1 等,观察各指标在不同危险层级患者中的表达,采用 Kendall's tau-b 相关系数,分析 VEGF、TGF- β 1 与复发性 AML 不同危险层级的关系。**结果:** 92 例复发性 AML 患者,经评估后分为低危患者 32 例,中危患者 40 例,高危患者 20 例,不同危险层级患者一般资料比较,差异无统计学意义。不同危险层级患者 PLT、WBC、NE、Hb、VEGF、TGF- β 1 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);但 PLT、WBC、NE、Hb 在低危和中危,中危和高危患者之间比较,差异无统计学意义;在低危和高危之间相比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。采用 Kendall's tau-b 相关系数检验,VEGF 与复发性 AML 患者危险层级呈正相关($r > 0, P < 0.05$);TGF- β 1 与复发性 AML 患者危险层级呈负相关($r < 0, P < 0.05$)。**结论:** 血清 VEGF、TGF- β 1 表达在复发性 AML 患者不同危险层级中差异有统计学意义,其中 VEGF 与复发性 AML 患者危险层级呈正相关,TGF- β 1 与复发性 AML 患者危险层级呈负相关。

[关键词] 复发性急性髓系白血病;危险层级;血管内皮生长因子;转化生长因子- β 1

DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2022.12.004

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A

Study on relationship between VEGF, TGF- β 1 and risk level in patients with recurrent acute myeloid leukemia

DING Yueling WU Na XIE Yangyang ZHOU Xiaodai ZHAO Yaling

(Department of Hematology, Dingzhou People's Hospital of Hebei Province, Dingzhou, 073000, China)

Abstract Objective: To observe the expression of vascular endothelial growth factor(VEGF) and transforming growth factor β 1(TGF- β 1) in different risk levels of patients with recurrent acute myeloid leukemia(AML), and analyze the relationship between VEGF, TGF- β 1 and different risk levels. **Methods:** A total of 92 patients with recurrent AML admitted to the hospital from October 2019 to October 2021 were included in the study, and the prognosis risk level of 92 patients was evaluated according to relevant guidelines; relevant examinations and general data collection were conducted for the patients before the assessment. The examination items included platelet(PLT), white blood cell count(WBC), neutrophil count(NE), hemoglobin(Hb), VEGF, TGF- β 1, etc. Observed the expression of each index in patients with different risk levels, and analyzed the relationship between VEGF, TGF- β 1 and different risk levels of recurrent AML by Kendall's tau-b correlation coefficient. **Results:** After evaluation, 92 patients with recurrent AML were identified as 32 low-risk patients, 40 moderate risk patients and 20 high-risk patients. There was no statistical significant difference in comparison of the general data of patients at different risk levels. Compared PLT, WBC, NE, GHB, VEGF and TGF- β 1 among patients at different risk levels, the difference was statistically significant($P < 0.05$). However, there was no statistical significant difference in comparison of PLT, WBC, NE and Hb between low-risk and moderate risk patients, and between moderate and high-risk patients; compared between low risk and high risk, the difference was statistically significant($P < 0.05$). By Kendall's tau-b correlation coefficient test, VEGF was positively correlated with the risk level of patients with recurrent AML($r > 0, P < 0.05$); TGF- β 1 was negatively correlated with the risk level of recurrent AML($r < 0, P < 0.05$). **Conclusion:** The expressions of serum VEGF and TGF- β 1 were significantly different in different risk levels of the patients with recurrent AML. VEGF was positively correlated with the risk level

¹河北省定州市人民医院血液科(河北定州,073000)

of the patients with recurrent AML, and TGF- β 1 was negatively correlated with the risk level of the patients with recurrent AML.

Key words recurrent acute myeloid leukemia; risk level; vascular endothelial growth factor; transforming growth factor- β 1

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是最致命的白血病类型,具有易复发、难治愈、预后差等特性,尤其复发性 AML 患者治愈率不足 10%,预后更不容乐观^[1]。张文荟等^[2]认为,复发性 AML 患者预后与疾病的危险层级有关,在一项临床研究中发现,高危复发性 AML 患者完全缓解率仅 33.33%,认为高危病情是影响疾病缓解率的危险因素。欧洲白血病网(ELN)推荐将患者复发时年龄、缓解至复发时间、细胞遗传学等综合作为复发性 AML 预后的评估指标并制定为评分系统,且国内指南推荐将其应用至临床^[3]。但该评分系统仍具有一定主观性,评估结果仅供临床参考,寻求其他评估方法仍是当前研究的重点方向。细胞因子在恶性肿瘤中存在多样性,其中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)作为血管再生的关键因子,迄今为止被广泛证实与实体肿瘤生长及预后密切相关^[4]。近年来在血液系肿瘤的研究中发现,VEGF 可促进白血病细胞有丝分裂,加重病情恶性程度,影响患者预后^[5]。转化生长因子- β 1(transforming growth factor, TGF- β 1)属于细胞生长和分化的调节因子,在实体肿瘤中,TGF- β 1 具有促进肿瘤血管形成的作用,有助于恶性肿瘤生长^[6]。但在血液系肿瘤的研究中发现,TGF- β 1 对血细胞增殖具有负调控作用,这有助于抑制白血病细胞增殖,防止病情恶性发展^[7]。鉴于目前 VEGF、TGF- β 1 均被证实与血液系肿瘤有关,基于上述背景,本研究初步认为 VEGF、TGF- β 1 对 AML 的病情进展起到一定调

控作用,分析 VEGF、TGF- β 1 与复发性 AML 患者危险层级的关系,有助于进一步评估患者生存率及临床预后。

1 对象与方法

1.1 对象

收集 2019 年 10 月至 2021 年 10 月收治的 92 例复发性 AML 患者进行研究,患者及家属均自愿签署知情同意书。纳入标准:①复发性 AML 符合《中国复发难治性急性髓系白血病诊疗指南(2017 年版)》^[3]诊断依据:即经治疗完全缓解后,外周血再次出现白细胞细胞或骨髓原始细胞 >0.05 ,或髓外发生白细胞细胞浸润;②首次复发的患者;③确诊病情复发后即根据上述指南在医院接受相关治疗;④心、肝、肾等脏器功能基本正常。排除标准:①合并其他系统恶性肿瘤;②合并其他血液疾病;③合并自身免疫性疾病;④难治性 AML 患者;⑤确诊时发生脓毒血症或感染性休克;⑥入院前已接受相关药物治疗;⑦处于妊娠期或哺乳期的妇女;⑧急性早幼粒细胞白血病。

1.2 方法

1.2.1 预后危险层级评估 患者意识清醒状态下对其进行预后评估,参照《中国复发难治性急性髓系白血病诊疗指南(2017 年版)》^[3]中复发性 AML 预后评估标准,见表 1。根据患者得分情况分为低危(0~6 分)、中危(7~9 分)、高危(10~14 分)。患者危险程度评估生存率,1 年生存率:低危 70%、中危 49%、高危 16%;5 年生存率:低危 46%、中危 18%、高危 4%。

表 1 复发 AML 预后危险层级评估

评估指标	0 分	1 分	2 分	3 分	5 分
缓解至复发时间/月	>18	/	/	7~18	≤ 6
初发时细胞遗传学	inv(16)或 t(16;16)	/	/	t(8;21)	其他
造血干细胞移植	否	/	是	/	/
复发时年龄/岁	≤ 35	36~45	>45	/	/

1.2.2 检测指标 采集患者外周血 4 mL,其中 2 mL 抗凝血运用全自动血细胞分析仪(迈瑞医疗,BC-2600)检测全血血小板(platelet, PLT)、白细胞计数(white blood cell, WBC)、中性粒细胞计数(neutrophile, NE)、血红蛋白(hemoglobin, Hb); 2 mL 不抗凝血,离心 5 min(离心半径 10 cm,离心力 $12\ 000\times g$),取血清检测 VEGF、TGF- β 1(试剂盒武汉赛培生物科技有限公司)。

1.3 资料收集

收集患者一般临床资料:性别、年龄、体重指数(BMI)、骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)病史、FAB 分型($M_0/M_1/M_2$),全血 PLT、WBC、NE、GHB,血清 VEGF、TGF- β 1。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计学软件处理数据,计数资料以 % 和例表示,采用 χ^2 检验,多组间率的整体比

较采用 χ^2 检验 ($2 \times C$)，多组率的两两比较采用 Bonferroni 方法校正，检验水准 $\alpha = \text{原 } \alpha \text{ 水平} / \text{比较次数}$ ($0.05/3 = 0.02$)；采用 Shapiro-Wilk 正态分布检验计量资料的正态性情况；符合正态分布计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示，多组间比较采用单因素方差检验，两两比较采用 LSD 检验；偏态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示；多组间比较采用非参数 Kruskal-Wallis H 检验；血清 VEGF、TGF- β 1 与复发性 AML 患者危险层级的关系，采用 Kendall's tau-b 相关系数检验；以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 复发 AML 患者预后危险层级评估结果

92 例复发 AML 患者，经评估：低危患者 32 例，占 34.78%，中危患者 40 例，占 43.48%，高危患者 20 例，占 21.74%。

2.2 不同危险层级患者一般资料比较

不同危险层级患者一般资料比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 2。

2.3 不同危险层级患者检查指标比较结果

不同危险层级患者 PLT、WBC、NE、Hb、VEGF、TGF- β 1 比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；但 PLT、WBC、NE、Hb 在低危和中危，中危和高危患者之间比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；在低危和高危之间相比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 血清 VEGF、TGF- β 1 与复发性 AML 患者危险层级的关系

采用 Kendall's tau-b 相关系数检验，VEGF 与复发性 AML 患者危险层级呈正相关 ($r > 0, P < 0.05$)；TGF- β 1 与复发性 AML 患者危险层级呈负相关 ($r < 0, P < 0.05$)，见表 4。

表 2 不同危险层级患者一般资料比较

一般资料	低危(32例)	中危(40例)	高危(20例)	$\chi^2/H/F$	P
性别/例(%)				2.172	0.338
男	14(43.75)	20(50.00)	6(30.00)		
女	18(56.25)	20(50.00)	14(70.00)		
年龄/岁	35.00(30.50,38.00)	35.00(31.00,39.00)	35.00(30.50,41.00)	0.476	0.788
BMI/(kg·m ⁻²)	21.72±0.66	21.62±0.68	21.78±0.72	0.416	0.661
MDS 病史/例(%)				4.284	0.117
有	11(34.37)	22(55.00)	12(60.00)		
无	21(65.63)	18(45.00)	8(40.00)		
FAB 分型/例(%)				5.412	0.428
M ₀	10(31.25)	15(37.50)	8(40.00)		
M ₁	14(43.75)	18(36.00)	4(20.00)		
M ₂	8(25.00)	7(17.50)	8(40.00)		

表 3 不同危险层级患者检查指标比较

检测指标	低危(32例)	中危(40例)	高危(20例)	F	P
PLT/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	90.24±8.55	86.52±8.26	84.45±8.06	3.353	0.039
WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	16.45±1.62	17.16±1.83	17.85±2.05	4.142	0.019
NE/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	8.62±1.06	9.15±1.24	9.42±1.32	5.313	0.007
Hb/(g·L ⁻¹)	88.45±8.26	84.45±7.58	82.26±8.06	3.792	0.026
VEGF/(pg·mL ⁻¹)	162.25±16.44	195.52±20.52	226.15±22.45	90.221	<0.001
TGF- β 1/(pg·mL ⁻¹)	56.12±6.65	51.56±5.85	45.24±5.32	25.535	<0.001

表 4 血清 VEGF、TGF- β 1 与复发性 AML 患者危险层级的关系

指标	VEGF	TGF- β 1
r	0.679	-0.485
P	<0.001	<0.001
N	92	92

3 讨论

复发性 AML 治疗极其困难，大多患者经规范治疗后仍难以达到完全缓解，再次完全缓解率一般不超过 30%，且多数完全缓解的患者最终面临复发，仅有不到 20% 患者能够在 5 年后存活^[8]。复发性 AML 预后危险程度是影响患者病情缓解率的关键，且有研究已经证明，高危患者经积极治疗后

病情缓解率偏低,而在复发率方面高危患者居多^[9]。为尽可能延长复发性 AML 患者生存周期,尽早评估患者危险层级具有重要意义。

VEGF 是一种特异性作用于血管内皮细胞的功能因子,有助于促进内皮细胞有丝分裂、生长及分化,达到促进血管再生的作用。VEGF 在恶性肿瘤中的意义已被证实,目前被作为抗肿瘤治疗的靶点之一^[10]。有研究针对 VEGF 进行靶向治疗后,肿瘤生长得以有效抑制,认为抑制 VEGF 表达对于阻断肿瘤生长、转移具有重要意义^[11]。VEGF 在血液系肿瘤中的应用仍在研究阶段。研究指出,血液系肿瘤原始、幼稚细胞不受限制增生和积聚,逐渐取代并抑制正常骨髓造血功能,从而引发贫血、出血及组织浸润,此为 AML 的主要病理机制,在此过程中血管新生仍发挥一定作用^[12]。VEGF 最早被发现于早幼粒白血病细胞核中,之后研究发现在其他类型白血病中均有表达。近年来,于艳芳等^[13]研究发现,VEGF 与不同类型白血病危险度均有关系,认为检测 VEGF 有助于评估白血病患者危险度,进而预测患者预后。Salemi 等^[14]在一项临床研究中发现,使用 VEGF 抑制剂可显著抑制 AML 细胞增殖,认为抑制 VEGF 表达有助于降低 AML 危险程度。本研究中,血清 VEGF 表达在低危、中危、高危患者中处于升高趋势,进一步分析得出,血清 VEGF 表达与复发性 AML 患者危险层级呈正相关。由此认为,检测 VEGF 有助于评估复发性 AML 危险层级,对于预测患者生存率有一定指导意义。

TGF- β 1 是目前已知最强的促纤维化因子,在调节成纤维细胞生长、修复中发挥主导作用,而在恶性肿瘤中具有促进细胞增殖作用。TGF- β 1 目前被证实能够促进肿瘤细胞浸润,促进肿瘤分期进展和淋巴结转移,与恶性肿瘤预后不良有关^[15]。而在血液系肿瘤中,TGF- β 1 具有强效血细胞抑制作用,可维持造血干细胞静息状态,诱导细胞分化、抑制增殖,有助于延缓病情进展^[16]。目前关于 TGF- β 1 与血液系肿瘤的关系研究不断开展,其中张江召等^[17]研究发现,血清 TGF- β 1 过表达是 AML 患者治疗无效的保护因子,认为上调 TGF- β 1 有助于预测 AML 治疗预后。张江召等^[17]也表示,血清 TGF- β 1 与 AML 患者化疗预后有关,研究中提出改善 TGF- β 1 对于降低 AML 危险程度有重要意义。本研究也发现,在不同危险层级患者中,TGF- β 1 表达有显著差异性,且通过相关性分析证实,血清 TGF- β 1 与复发性 AML 危险层级呈负相关,综合上述研究证实,检测血清 TGF- β 1 有助于评估复发性 AML 危险层级。

本研究结果均证实,血清 VEGF、TGF- β 1 表达在 AML 患者中具有多样性,结合本研究结果得出

VEGF、TGF- β 1 与复发性 AML 危险层级有关。VEGF 在正常生理状态下,血管新生刺激因子与抑制因子维持动态平衡,而 VEGF 作为血管新生刺激因子,其过表达可刺激白血病细胞有丝分裂反应加快,促进恶性造血干细胞、祖细胞自我更新,为异常增殖的白血病细胞不断提供所需养分,从而促进 AML 病情进展,导致危险层级增加^[18];TGF- β 1:TGF- β 1 在血液系肿瘤中通过多途径参与病情进展:①在骨髓造血微环境内,细胞因子之间常有相互作用,TGF- β 1 能够下调白细胞介素(IL)-1、IL-3 等细胞因子受体表达,实现造血负调控作用,对于抑制恶性造血干细胞增殖发挥有利作用。而内源性 TGF- β 1 表达或激活缺陷均可导致此抑制作用消失,将导致血细胞恶性增殖^[19]。提示 TGF- β 1 低表达有利于 AML 病情恶性发展。② TGF- β /Smads 信号通路传导在造血过程中起到抑制细胞生长的作用,TGF- β 1 能够抑制肿瘤蛋白 c-myc 转录,c-myc 蛋白是细胞增殖的重要调节因子,TGF- β /Smads 信号通路激活能够下调 c-myc-RNA,抑制白血病细胞 c-myc 转录,对延缓病情进展起到关键作用^[20]。综合上述机制可见,VEGF 可通过加快白血病细胞有丝分裂,促进 AML 病情进展,增加疾病的危险程度;TGF- β 1 能够抑制恶性造血干细胞增殖、抑制肿瘤相关蛋白基因转录,延缓 AML 病情进展,有助于降低疾病危险程度。

本研究通过证实 VEGF、TGF- β 1 与复发性 AML 危险层级有关,有助于评估患者生存率,对于制定治疗方案,延长患者生存周期具有一定参考意义。目前虽有研究设计 VEGF、TGF- β 1 与 AML 的关系,但仍缺乏与本文同类型的研究,因此本研究具有一定新颖性。但本研究患者年龄段局限于 60 岁以下,且研究中所参考指南仅限于 60 岁以下的患者,因此研究结果仅供年轻 AML 患者参考,此为本研究局限。今后将扩大年龄段,参考更权威的国际指南对复发性 AML 患者危险层级进行评估,全面探究 VEGF、TGF- β 1 与复发性 AML 危险层级的关系,以弥补研究局限,进一步完善研究成果。

综上所述,血清 VEGF、TGF- β 1 表达在不同危险层级的复发性 AML 患者中具有多样性,均与复发性 AML 危险层级有关,通过检测血清 VEGF、TGF- β 1 有助于评估患者危险程度,对于预测患者生存率有一定指导意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bose P, Vachhani P, Cortes JE. Treatment of Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia[J]. Curr Treat Options Oncol,2017,18(3):17.
- [2] 张文荟,陈香丽,陈玉清,等.高三尖杉酯碱联合阿扎

- 胞苷与 Venetoclax 治疗难治/复发急性髓系白血病疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(6): 580-584.
- [3] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国复发难治性急性髓系白血病诊疗指南(2021年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(8): 624-627.
- [4] Linhares P, Viana-Pereira M, Ferreira M, et al. Genetic variants of vascular endothelial growth factor predict risk and survival of gliomas[J]. *Tumour Biol*, 2018, 40(3): 1010428318766273.
- [5] 吴福群, 阴常欣, 邓绍团, 等. 急性髓系白血病患者血清 sPD-L1、VEGF 表达及相关性[J]. 中国医药导报, 2019, 16(20): 76-79, 87.
- [6] Åström P, Juurikka K, Hadler-Olsen ES, et al. The interplay of matrix metalloproteinase-8, transforming growth factor- β 1 and vascular endothelial growth factor-C cooperatively contributes to the aggressiveness of oral tongue squamous cell carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(7): 1007-1016.
- [7] 雷永兰, 牛敏, 李靖, 等. NLR 联合血清 β 2-MG、TGF- β 1 对急性髓系白血病的预后分析价值[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(10): 728-731.
- [8] Thol F, Ganser A. Treatment of Relapsed Acute Myeloid Leukemia[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2020, 21(8): 66.
- [9] 宗李红, 吴小霞, 张剑, 等. 维奈克拉联合阿扎胞苷治疗难治复发性急性髓系白血病疗效及安全性分析[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(10): 861-864.
- [10] Geindreau M, Ghiringhelli F, Bruchard M. Vascular Endothelial Growth Factor, a Key Modulator of the Anti-Tumor Immune Response[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4871.
- [11] Hisada Y, Mackman N. Tissue Factor and Cancer: Regulation, Tumor Growth, and Metastasis[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2019, 45(4): 385-395.
- [12] Infante MS, Piris MÁ, Hernández-Rivas JÁ. Molecular alterations in acute myeloid leukemia and their clinical and therapeutical implications[J]. *Med Clin (Barc)*, 2018, 151(9): 362-367.
- [13] 于艳芳, 申娜, 翟志海. 血管内皮生长因子水平对急性白血病患者预后的预测作用分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(30): 3398-3401.
- [14] Salemi M, Mohammadi S, Ghavamzadeh A, et al. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Targeting by Curcumin and Thalidomide in Acute Myeloid Leukemia Cells[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017, 18(11): 3055-3061.
- [15] 仲林, 关宏伟, 张朋新, 等. 早期肺腺癌中 TGF- β 1、p53、E-cadherin 的表达及其相关性[J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(7): 854-856.
- [16] 任丽蓉, 官晓红, 练颖, 等. 急性髓系白血病患者血清 β 2-MG、HGF、TGF β 1 表达及临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(3): 488-492.
- [17] 张江召, 刘敏, 黄知平. 基于决策曲线分析血清 TGF- β 1、EGFR 水平对急性髓系白血病患者大剂量 AraC 治疗效果的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(2): 407-412.
- [18] 廖雪莲, 谢晓恬, 李本尚, 等. 血管内皮生长因子对急性白血病细胞凋亡影响及相关基因表达的临床与实验研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2006, (6): 491-495.
- [19] 王蕾, 李艳. 外源性 TGF- β 1 对原代急性早幼粒细胞白血病细胞凋亡的影响及机制探讨[J]. 山东医药, 2014, 54(11): 22-25.
- [20] 沈璟璟, 钟璐, 陈芳源. TGF- β /Smads 信号转导与白血病细胞的关系[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2008, 49(8): 1038-1041.
- (收稿日期: 2022-06-23 修回日期: 2022-08-24)

(上接第 855 页)

- [14] Kollef M, Micek S, Hampton N, et al. Septic shock attributed to Candida infection: importance of empiric therapy and source control[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(12): 1739-1746.
- [15] Azoulay E, Timsit JF, Tafflet M, et al. Candida colonization of the respiratory tract and subsequent pseudomonas ventilator-associated pneumonia [J]. *Chest*, 2006, 129(1): 110-117.
- [16] 张舸, 冯彬彬, 陆志华, 等. 机械通气患者下呼吸道念珠菌去定植治疗对预后的影响[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(28): 2198-2201.
- (收稿日期: 2022-03-21 修回日期: 2022-05-14)