

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)24-0117-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.24.027



丙氨酰-谷氨酰胺联合神经节苷脂治疗重症脑卒中临床观察*

谈 剑, 张焱杰, 李晶晶, 敖 丹

(江苏省南京市溧水区人民医院·东南大学附属中大医院溧水分院, 江苏 南京 211200)

摘要:目的 探讨丙氨酰-谷氨酰胺联合神经节苷脂治疗重症脑卒中(SCA)的临床疗效及对患者免疫、氧化应激指标的影响。方法 选取医院2018年12月至2022年11月收治的SCA患者103例,按随机数字表法分为观察组(52例)和对照组(51例)。两组患者均予基础治疗及注射用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠静脉注射,观察组患者加用丙氨酰-谷氨酰胺注射液鼻饲。结果 与对照组比较,观察组患者治疗后的血清白蛋白、前白蛋白及免疫球蛋白A、免疫球蛋白G、免疫球蛋白M水平均显著升高($P < 0.05$);基质金属蛋白酶-9、应激诱导蛋白Sestrin 2、硫氧还蛋白、过氧化还原酶1水平均显著降低($P < 0.05$),美国国立卫生研究院卒中量表评分、改良Rankin量表评分均显著降低,Barthel指数显著升高($P < 0.05$);两组不良反应发生率无显著差异($P > 0.05$)。结论 丙氨酰-谷氨酰胺联合神经节苷脂治疗SCA,可改善患者的营养状态,增强机体免疫功能,缓解机体氧化应激,降低血清氧化应激相关指标水平,改善患者神经功能及日常生活能力。

关键词:丙氨酰-谷氨酰胺;神经节苷脂;重症脑卒中;免疫功能;氧化应激;神经功能;生活质量

Clinical Observation of Alanine - Glutamine Combined with Ganglioside in the Treatment of Severe Cerebral Apoplexy

TAN Jian, ZHANG Zhaojie, LI Jingjing, AO Dan

(Lishui District People's Hospital of Nanjing· Lishui Branch of Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing, Jiangsu, China 211200)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of alanine - glutamine combined with ganglioside in the treatment of severe cerebral apoplexy (SCA) and its effect on the immune and oxidative stress indicators in patients. **Methods** A total of 103 patients with SCA admitted to the hospital from December 2018 to November 2022 were selected and divided into the observation group (52 cases) and the control group (51 cases) by the random number table method. Both groups were given the basic treatment and intravenous injection of Monosialotetrahexosylganglioside Sodium for Injection, on this basis, the observation group was given the nasal feeding with Alanine Glutamine Injection. **Results** Compared with those in the control group, the serum albumin (Alb), prealbumin (PAB), immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin G (IgG) and immunoglobulin M (IgM) levels in the observation group were significantly higher after treatment ($P < 0.05$); the matrix metalloproteinase - 9 (MMP - 9), stress - induced protein Sestrin 2, thioredoxin (Trx) and peroxiredoxin 1 (PRDX1) levels were significantly lower after treatment ($P < 0.05$); the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) and modified Rankin Scale (mRS) scores were significantly lower, and the Barthel index was significantly higher after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Alanine - glutamine combined with ganglioside in the treatment of SCA can improve patients' nutritional status, enhance the immune function, alleviate the oxidative stress, reduce the levels of serum oxidative stress - related indicators, and improve the neurological function and daily living ability.

Key words: alanine - glutamine; ganglioside; severe cerebral apoplexy; immune function; oxidative stress; neurological function; quality of life

* 基金项目:江苏省重点研发计划(社会发展)专项资金项目[BA2021616]。

第一作者:谈剑,男,大学本科,副主任医师,研究方向为重症医学,(电子信箱)DM1312507@163.com。

- [21] 倪文娟,俞松林,张莉华,等. 茯苓三萜类成分利尿作用的虚拟筛选[J]. 中国药业,2019,28(11):40-43.
- [22] 李俊卿,王金凤,李占芳,等. 山东省市售龙胆泻肝丸(水丸)质量分析[J]. 中国药业,2022,31(9):94-97.
- [23] 魏毅强,张志强,杨亚莉,等. 白芍多酚通过调控 Nrf2/Keap1 通路对小鼠急性酒精性肝损伤的防护作用[J]. 中西医结合肝病杂志,2023,33(3):254-257.
- [24] 王 乐,汪荣斌,张继昆.《御药院方》“治一切气门”白术组方配伍规律探讨[J]. 中成药,2021,43(5):1305-1308.
- [25] 许亚培,杨 倩. 中药启膈散的临床应用及实验研究进展[J]. 中国老年学杂志,2021,41(13):2895-2898.
- [26] 彭 颖,敖明月,权 亮,等. 炮制对川产郁金活血化瘀作用影响研究[J]. 中华中医药学刊,2022,40(5):180-183.
- [27] 刘俊玲,张 娟,张运豪,等. 自拟温阳利水汤对脾肾阳虚型肝硬化腹水的疗效及对肝功能的影响[J]. 中西医结合肝病杂志,2021,31(6):506-508.
- [28] ŠMÍD V. Liver tests[J]. Cas Lek Cesk, 2022, 161(2):52-56.

(收稿日期:2023-06-25;修回日期:2023-08-20)

重症脑卒中(SCA)为脑部血管阻塞或破裂导致的重症脑血管疾病,具有高致残率、高致死率^[1]。神经功能缺失是SCA患者的主要特征,尽管多数SCA患者早期可获得积极治疗,但因该病病因复杂,部分患者神经功能缺失状况仍可持续进展^[2]。受疾病影响,SCA患者多无法正常进食,且其分解代谢亢进,物质、能量过度消耗,免疫功能持续降低,若处理不当,常易致多种严重后遗症,甚至死亡^[3]。丙氨酰-谷氨酰胺为免疫增强型营养素,不仅可直接为机体提供物质和能量,增强机体免疫,还可参与多种生命活动,促进重症患者康复^[4]。SCA的发生、发展与机体应激反应高度激活密切相关,基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、应激诱导蛋白Sestrin 2、硫氧还蛋白(Trx)、过氧化还原酶1(PRD1)可反映机体氧化应激水平,检测上述指标血清水平对于评价患者的机体氧化应激水平具有重要意义^[5-6]。本研究中拟探讨丙氨酰-谷氨酰胺联合神经节苷脂治疗SCA的临床疗效及对患者免疫、氧化应激指标的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国脑血管病一级预防指南2015》^[7]中脑卒中诊断标准,且格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分 ≤ 8 分。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者家属签署知情同意书。

排除标准:颅脑疾病或有颅脑损伤史;消化系统疾病;感染性疾病;免疫性疾病;恶性肿瘤;肝肾功能异常;依从性差。

病例选择与分组:选取医院2018年12月至2022年11月收治的SCA患者103例,按随机数字表法分为观察组(52例)和对照组(51例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	卒中类型 (出血性/缺血性,例)	病程 ($\bar{X} \pm s$,d)
观察组($n=52$)	29/23	64.41 $\pm$ 6.80	17/35	2.66 $\pm$ 0.30
对照组($n=51$)	32/19	64.32 $\pm$ 6.72	19/32	2.61 $\pm$ 0.26
χ^2/t 值	0.513 8	0.067 6	0.233 5	0.903 2
P 值	0.473 5	0.946 3	0.629 0	0.368 6

1.2 方法

两组患者均予基础治疗,包括降低颅内压,维持酸碱平衡及生命体征,纠正水电解质紊乱,控制血压、血糖;并予注射用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠(齐鲁制药有限公司,国药准字H20051486,规格为每瓶100 mg)

100 mg,溶于0.9%氯化钠注射液(苏中药业集团股份有限公司,国药准字H32025057,规格为每瓶250 mL:2.25 g)250 mL,静脉滴注,每天1次,持续2周;调整神经节苷脂钠剂量为40 mg,静脉滴注,每天1次,持续6周。观察组患者加用丙氨酰-谷氨酰胺注射液(四川科伦药业股份有限公司,国药准字H20046391,规格为每瓶50 mL:10 g)0.5 g/(kg·d),鼻饲给药,持续2周。

1.3 观察指标

观察指标:采集两组患者治疗前后空腹静脉血,以免疫比浊法检测血清白蛋白(Alb)、前白蛋白(PAB)等营养指标水平;以速率散射比浊法检测免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白M(IgM)等免疫功能指标水平;以酶联免疫吸附试验法检测血清MMP-9、Sestrin 2、Trx、PRDX1等氧化应激相关指标;采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[8]及改良Rankin量表(mRS)^[9]评价患者的神经功能;以Barthel指数(BI)^[10]评价患者的日常生活能力。

安全性:观察治疗期间患者寒战、恶心、呕吐等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组内比较行配对 t 检验,组间比较行独立样本 t 检验;计数资料以率(%)表示,组间比较行 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者营养指标比较($\bar{X} \pm s$,g/L)

Tab. 2 Comparison of nutritional indicators between the two groups ($\bar{X} \pm s$,g/L)

组别	Alb		PAB	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=52$)	31.76 $\pm$ 3.40	39.08 $\pm$ 4.27*	0.25 $\pm$ 0.03	0.34 $\pm$ 0.05*
对照组($n=51$)	31.82 $\pm$ 3.43	36.85 $\pm$ 3.96*	0.26 $\pm$ 0.04	0.31 $\pm$ 0.04*
t 值	0.089	2.747	1.437	3.358
P 值	0.929	0.007	0.154	0.001

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表3至表5同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 2 - 5).

3 讨论

神经中枢损伤、肠黏膜功能失常、物质能量严重缺乏、免疫抑制等是影响SCA患者预后的关键^[11]。基础治疗尽管可降低SCA患者颅内压,维持正常代谢,改善临床症状,挽救生命,但却难以为患者提供必需营养物质,致使SCA患者出现不同程度的物质能量缺乏状态,影响临床疗效。因此,临床需予SCA患者有效的营养支

表 3 两组患者氧化应激相关指标比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of oxidative stress indicators between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	MMP-9($\mu\text{g/L}$)		Sestrin 2(ng/mL)		Trx($\mu\text{g/L}$)		PRDX1(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=52$)	528.95 $\pm$ 55.02	85.67 $\pm$ 8.86*	15.46 $\pm$ 1.84	8.26 $\pm$ 0.86*	15.93 $\pm$ 1.82	10.94 $\pm$ 1.29*	10.97 $\pm$ 1.31	6.85 $\pm$ 0.71*
对照组($n=51$)	522.54 $\pm$ 54.98	90.64 $\pm$ 9.37*	15.41 $\pm$ 1.81	8.74 $\pm$ 0.92*	15.89 $\pm$ 1.79	11.78 $\pm$ 1.44*	10.92 $\pm$ 1.28	7.29 $\pm$ 0.77*
t 值	0.591	2.766	0.139	2.736	0.112	3.120	0.196	3.016
P 值	0.556	0.007	0.890	0.007	0.911	0.002	0.845	0.003

表 4 两组患者免疫功能指标比较($\bar{X} \pm s, \text{g/L}$)

Tab. 4 Comparison of immune function indicators between the two groups ($\bar{X} \pm s, \text{g/L}$)

组别	IgA		IgG		IgM	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=52$)	1.65 $\pm$ 0.18	2.82 $\pm$ 0.30*	8.78 $\pm$ 0.90	11.62 $\pm$ 1.33*	1.27 $\pm$ 0.14	2.31 $\pm$ 0.25*
对照组($n=51$)	1.67 $\pm$ 0.20	2.65 $\pm$ 0.28*	8.81 $\pm$ 0.92	10.92 $\pm$ 1.23*	1.29 $\pm$ 0.16	2.15 $\pm$ 0.23*
t 值	0.534	2.972	0.167	2.774	0.676	3.378
P 值	0.595	0.004	0.868	0.007	0.501	0.001

表 5 两组患者神经功能评分比较($\bar{X} \pm s, \text{分}$)

Tab. 5 Comparison of neurological function scores between the two groups ($\bar{X} \pm s, \text{point}$)

组别	NIHSS评分		mRS评分		BI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=52$)	23.78 $\pm$ 2.67	12.95 $\pm$ 1.51*	4.93 $\pm$ 0.52	1.97 $\pm$ 0.21*	2.49 $\pm$ 0.27	8.24 $\pm$ 0.86*
对照组($n=51$)	23.70 $\pm$ 2.64	13.86 $\pm$ 1.73*	4.90 $\pm$ 0.50	2.10 $\pm$ 0.23*	2.52 $\pm$ 0.29	7.74 $\pm$ 0.81*
t 值	0.153	2.846	0.298	2.997	0.544	3.036
P 值	0.879	0.005	0.766	0.003	0.588	0.003

表 6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%)]

组别	寒战	恶心	呕吐	合计
观察组($n=52$)	1(1.92)	2(3.85)	1(1.92)	4(7.69)
对照组($n=51$)	0(0)	1(1.96)	1(1.96)	2(3.92)
χ^2 值				0.157
P 值				0.692

持,以快速提供机体所需的物质和能量,改善负氮平衡,增强机体免疫,避免并发症发生,为机体恢复奠定基础^[12]。

本研究中,观察组患者治疗后的血清 Alb, PAB, IgA, IgG, IgM 水平及 BI 均高于对照组, NIHSS 评分、mRS 评分均低于对照组,说明加用丙氨酰-谷氨酰胺可进一步改善 SCA 患者的营养状态,提高其机体免疫功能、神经功能及日常生活能力。丙氨酰-谷氨酰胺为谷氨酰胺的前体物质,在体内不但可分解为丙氨酰及谷氨酰胺,参与机体代谢,调节机体免疫,还具有耐热性好,水溶性高等优点^[13];营养缺乏状态下,其可减少

机体能量消耗,增强机体免疫;可通过多种途径参与蛋白质合成,增强 SCA 患者营养,为机体免疫提供必需蛋白质^[14];还可改善机体酸碱平衡,维持氨、氮运输及三羧酸循环正常进行^[15];并可调节肠道菌群,加快肠黏膜修复,恢复其正常功能,有效抑制肠道细菌移位,避免肠源性感染发生^[16];且可有效保护组织器官,避免其发生氧化损伤,维持组织器官正常功能,促进 SCA 患者神经功能恢复^[17]。SU 等^[18]证明,丙氨酰-谷氨酰胺可有效提高脓毒症患者血清 PAB, Alb 及免疫球蛋白水平,增强其营养代谢和免疫反应。陈文杰^[19]研究发现,丙氨酰-谷氨酰胺联合神经节苷脂钠治疗 SCA 可有效提高临床疗效,增强患者的神经功能,改善其体液免疫,与本研究结果一致。

本研究中,观察组患者治疗后的血清 MMP-9, Sestrin 2, Trx, PRDX1 水平均显著低于对照组,说明加用丙氨酰-谷氨酰胺可进一步缓解 SCA 患者机体氧化应激状态。MMP-9 可经促进降解细胞外基质导致细胞、组织损伤,破坏血管壁结构和功能,发生 SCA 后,颅脑局部炎症反应可诱导生成 MMP-9,进而导致脑血管通透性增加,血脑屏障功能损伤^[20]。Sestrin 2 为机体应激条件下表达的蛋白质,可经蛋白激酶信号通道抑制颅脑神经细胞凋亡,保护神经组织,避免神经功能损伤;还可经调节机体免疫缓解 SCA 患者颅脑过度的炎症反应,避免神经组织损伤^[21]。SCA 导致的机体应激可促进 Sestrin 2 表达,抑制氧化应激及细胞毒性,在神经损伤的病理进程中发挥保护作用^[22]。PRDX1 可有效清除多种过氧化物,维持机体氧化还原平衡^[23]。Trx 为机体调节蛋白,不仅能调节机体氧化还原反应,维持机体氧化还原稳态,还可参与调节炎症反应、抑制细胞凋亡等生理活动^[24]。脑损伤可导致剧烈的氧化应激,致使氧自由基及过氧化物大量生成,诱导 PRDX1 和 Trx 大量生成。丙氨酰-谷氨酰胺可提高机体免疫力,缓解颅脑炎症反应,减少 MMP-9 生成,保护血脑屏障^[25];并可在诱导生成抗氧化物的同时抑制产生氧自由基,缓解机体氧化应激反应,避免 Sestrin 2 等过度产生^[26]。此外,本研究中两组不良反应发生率均较轻微,经对症处理

后均未影响后续治疗,且差异无统计学意义,表明加用丙氨酰-谷氨酰胺不会明显增加不良反应。

综上所述,丙氨酰-谷氨酰胺联合神经节苷脂治疗SCA,可改善患者的营养状态,增强机体的免疫功能,缓解机体的氧化应激,降低血清氧化应激相关指标水平,提高患者的神经功能及日常生活能力。

参考文献

- [1] 卫玉洁,陈建兵,张艳丽,等. 脉血康胶囊联合杏芍氯化钠注射液治疗缺血性脑卒中临床研究[J]. 中国药业,2019,28(24): 49-51.
- [2] DUSENBURY W, ALEXANDROV AW. Clinical localization of stroke[J]. Crit Care Nurs Clin North Am, 2020,32(1):1-19.
- [3] ZHAO J, YUAN F, SONG C, et al. Safety and efficacy of three enteral feeding strategies in patients with severe stroke in China (OPENS): a multicentre, prospective, randomised, open - label, blinded - endpoint trial[J]. Lancet Neurol, 2022,21(4): 319-328.
- [4] 邓明,李国亮,童端,等. 丙氨酰谷氨酰胺对重型颅脑损伤患者肠黏膜通透性和血浆二胺氧化酶的研究[J]. 检验医学与临床,2018,15(4):485-487.
- [5] 王彩虹. 老年重型颅脑损伤患者血清硫氧还蛋白1表达对颅内压的影响[J]. 中国老年学杂志,2021,41(4):717-720.
- [6] 庞旭阳,郝晓静,郭宏盛,等. 急性缺血性脑卒中患者血清PRDX1、Sestrin2水平与病情及预后的关系[J]. 中国现代医学杂志,2021,31(9):51-55.
- [7] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑血管病一级预防指南 2015[J]. 中华神经科杂志,2015,48(8):629-643.
- [8] ADAMS H, DAVIS P, LEIRA E, et al. Baseline NIH Stroke Scale Score strongly predict outcome after stroke: A Report of the Trial of ors 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)[J]. Neurology, 1999,53(1):126-131.
- [9] 范玉华,姬晓晔,蓝琳芳. 国内脑卒中临床试验疗效判断方法中改良Rankin评分的应用现状[J]. 中国神经精神疾病杂志,2015,41(7):412-415.
- [10] 蔡业峰,贾真,李伟峰,等. 中文版Barthel指数对多中心测评缺血性卒中患者预后的研究[J]. 中国脑血管病杂志, 2007,4(11):486-490.
- [11] KOTON S, PIKE JR, JOHANSEN M, et al. Association of Ischemic Stroke Incidence, Severity, and Recurrence With Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities Cohort Study[J]. JAMA Neurol, 2022,79(3):271-280.
- [12] 樊聪慧,赵庆忠,张黔,等. 采用肠内与肠外营养支持治疗早期重症脑卒中患者的效果观察[J]. 临床和实验医学杂志,2020,19(23):2513-2517.
- [13] MOORE SR, QUINN LA, MAIER EA, et al. Intervention and Mechanisms of Alanyl - glutamine for Inflammation, Nutrition, and Enteropathy: A Randomized Controlled Trial[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2020,71(3):393-400.
- [14] 任海蓉,闫兰卓. 丙氨酰-谷氨酰胺配合高压氧治疗对中青年缺血性脑卒中患者恢复期外周血T淋巴亚群及miR-124、miR-181c的影响[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2022,49(4):19-25.
- [15] 李霞,庄伟,马冲,等. 丙氨酰谷氨酰胺辅助乌司他丁治疗重症急性胰腺炎肺损伤的效果及对肺功能、炎症反应、免疫功能的影响[J]. 中国医药导报,2022,19(7):92-95.
- [16] 雷芳芳. 丙氨酰-谷氨酰胺联合双歧杆菌三联活菌对急性胰腺炎患者炎症因子及肠黏膜通透性的影响[J]. 河北医药,2021,43(11):1679-1681.
- [17] HU J, YING H, ZHENG Y, et al. Alanyl - Glutamine Protects against Lipopolysaccharide - Induced Liver Injury in Mice via Alleviating Oxidative Stress, Inhibiting Inflammation, and Regulating Autophagy[J]. Antioxidants (Basel), 2022,11(6): 1070.
- [18] SU X, LI Y, ZHANG Y, et al. Efficacy of alanyl glutamine in nutritional support therapy for patients with sepsis: A protocol for systematic review and meta - analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2021,100(11):e24861.
- [19] 陈文杰. 丙氨酰-谷氨酰胺联合神经节苷脂钠治疗重症脑卒中效果、神经功能及免疫球蛋白的影响[J]. 药物生物技术,2020,27(4):356-359.
- [20] 刘艳峰,吴洁,周涛. 强化他汀联合早期静脉溶栓治疗急性脑梗死疗效观察[J]. 中国药业,2021,30(21):82-85.
- [21] 陶培洪,孟涛,杨柳,等. 急性缺血性脑卒中患者血清Sestrin2、神经胶质原纤维酸性蛋白和泛素羧基末端水解酶-1水平变化及预后影响因素分析[J]. 新乡医学院学报, 2021,38(12):1175-1179.
- [22] 李攀攀,彭莹娟,祁萌,等. 高压氧联合阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中的效果及对血清PARK7、Sestrin2水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2022,42(21):5168-5171.
- [23] KARAKUS A, GIRERD N, SANCHEZ JC, et al. Identifying patients with cerebral infarction within the time window compatible with reperfusion therapy, diagnostic performance of glutathione S - transferase - π (GST - π) and peroxiredoxin 1 (PRDX1): exploratory prospective multicentre study FLAG - 1 protocol [J]. BMJ Open, 2021, 11(8): e046167.
- [24] BJØRKLUND G, ZOU L, PEANA M, et al. The Role of the Thioredoxin System in Brain Diseases[J]. Antioxidants (Basel), 2022,11(11):2161.
- [25] 褚海峰,谢翎. L-丙氨酰-谷氨酰胺在重型颅脑外伤治疗中的应用价值研究[J]. 浙江创伤外科,2022,27(2):312-313.
- [26] 陈培培,李悦,梁爽,等. 基于L-丙氨酰谷氨酰胺的肠外营养在ICU重症颅脑损伤的应用[J]. 现代生物医学进展,2021,21(9):1656-1659.

(收稿日期:2023-05-23;修回日期:2023-07-13)