

无创性压力-应变环评估肺动脉高压患者右心功能和预后的价值

王俭 杨梦慧 孙灵跃 乔志卿 沈学东 沈节艳

【摘要】 目的:探究无创性压力-应变环(PSL)技术用于评估肺动脉高压(PAH)患者右心功能和预后的价值。 方法:2018 年 1 月至 2020 年 6 月连续纳入 52 例 PAH 患者,完成常规经胸心脏彩超检查,使用 PSL 获得右心心肌做功参数,包括右室整体做功效率(RVGWE)、右室整体做功指数(RVGWI)、右室整体有用功(RVGCW)和右室整体无用功(RVGWW)。分析心肌做功参数与临床心功能评估参数的相关性。所有患者随访至 2021 年 1 月。分析心肌做功参数评估患者预后的价值。 结果:相关性分析显示,心肌做功参数与临床心功能评估参数具有良好相关性($P < 0.05$)。所有患者随访 395.0(266.5, 415.8) d, COX 多因素回归模型显示, RVGWE 是患者临床预后的独立保护因素($HR = 0.887, 95\%CI 0.794 \sim 0.992, P = 0.035$)。ROC 曲线分析显示, RVGWE 对于患者预后的预测价值最高($AUC = 0.872, P < 0.001$), RVGWW 次之($AUC = 0.840, P < 0.001$)。生存分析显示, $RVGWE \leq 81.5\%$ 或 $RVGWW \geq 177.0 \text{ mmHg}\%$ 者(log-rank $P < 0.001$)更易发生临床恶性事件。 结论:PSL 可以很好地评估 PAH 患者右心功能,心肌做功参数 RVGWE 和 RVGWW 是预测患者临床结局的有效指标。

【关键词】 肺动脉高压;无创性压力-应变环;心肌做功;右心功能;预后

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.05.013

Value of non-invasive pressure-strain loop for assessing right heart function and prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension WANG Jian, YANG Menghui, SUN Lingyue, QIAO Zhiqing, SHEN Xuedong, SHEN Jieyan Department of Cardiology, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

【Abstract】 Objective: To investigate the value of non-invasive pressure-strain loop (PSL) technique for assessing right heart function and prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH).

Methods: Fifty-two patients with PAH were enrolled consecutively from January 2018 to June 2020. All the patients underwent transthoracic echocardiography routinely, and right ventricular myocardial work assessment parameters, including right ventricular global work efficiency (RVGWE), right ventricular global work index (RVGWI), right ventricular global constructive work (RVGCW) and right ventricular global wasted work (RVGWW), were obtained by using PSL. Correlation of myocardial work parameters with clinical cardiac function evaluation indexes was analyzed. All the patients were followed up until January 2021. Analyze the value of myocardial work assessment parameters to assess prognosis. **Results:** A strong correlation between myocardial work assessment parameters and clinical cardiac function evaluation indexes was found ($P < 0.05$). All patients were followed up for

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81970047);国家自然科学基金青年项目(81800048);上海交通大学医学院附属仁济医院临床科研创新培育基金(PYII20-13)

作者单位:200127 上海交通大学医学院附属仁济医院心内科

通信作者:沈节艳, E-mail: shenjieyan@renji.com

395.0 (266.5, 415.8) d. The results of COX multivariable regression models showed that RVGWE was an independent protective factor for prognosis (HR = 0.887, 95%CI 0.794 - 0.992, $P = 0.035$). ROC curve showed that RVGWE had the highest prognostic predictive value for patients' prognosis (area under the curve was 0.872, $P < 0.001$). Survival analysis showed that the patients with $\text{RVGWE} \leq 81.5\%$ or $\text{RVGWW} \geq 177.0 \text{ mmHg}\%$ was more likely to have adverse events (log-rank $P < 0.001$).

Conclusions: The non-invasive PSL can well assess right heart function in patients with PAH. The RVGWE and RVGWW are powerful indicators of clinical outcome.

【Key words】 Pulmonary arterial hypertension; Non-invasive pressure-strain loop; Myocardial work; Right heart function; Prognosis.

肺高血压(PH)是由多种异源性疾病或因素导致的以肺循环压力异常增高为特征的病理状态或疾病,可进展为右心衰竭甚至死亡^[1]。肺动脉高压(PAH)属于 PH 的第一大类,是表现为静息状态下肺动脉压力、肺血管阻力异常升高合并不同程度右心功能损伤的慢性进展性疾病^[1]。超声心动图具有无创的优势,广泛应用于评估 PAH 患者的右心功能^[2]。研究表明,整体纵向应变(GLS)可评估患者的右心功能^[3],但是存在负荷依赖性缺陷,这可能会影响心功能评估的准确性^[4],尤其是对后负荷水平较高的 PAH 患者。Russell 等^[5]提出了一种通过量化心肌做功评价心功能的无创性技术,定义为压力-应变环(PSL)。它结合了 GLS 和通过无创方式调整获得的心室压力曲线数据,并且进一步将 PSL 的面积等同为心肌做功指数。本研究以 PSL 作为主要参考点,从量化的心肌做功角度评估 PAH 患者的右心功能和预后。

1 对象与方法

1.1 研究对象

连续纳入 2018 年 1 月至 2020 年 6 月在上海交通大学医学院附属仁济医院诊断为 PAH 的患者,共 52 例。PAH 患者的诊断标准严格按照 2015 年欧洲心脏病学会/欧洲呼吸学会肺高血压诊断和治疗指南^[1]。纳入标准:年龄 ≤ 75 岁;静息状态下,右心导管测量肺动脉平均压(mPAP) $\geq 25 \text{ mmHg}$,肺小动脉楔压(PAWP) $\leq 15 \text{ mmHg}$ 且肺血管阻力(PVR) $> 3 \text{ Wood}$ 单位($1 \text{ Wood} = 80 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$)。排除标准:左心疾病相关 PH;呼吸系统疾病和(或)缺氧所致 PH;合并心律失常(如心房颤动或扑动、束支传导阻滞等)或严重并发症;妊娠期妇女;超声心动图检查中图像不清的患者;失访。本研究已获得医院伦理委员会的批准,所有患者或其家属均签署了知情同意书。

1.2 临床数据收集

确定所有符合条件的入组患者,搜集并登记患者年龄、性别、手机号码、基本病史信息、PAH 的亚类分型、右心导管检测数值、靶向药物使用情况,最近门诊脑钠肽(BNP)检验数据等。严格按照美国胸科协会给出的 6 min 步行试验指南^[6],陪同并指导患者完成 6 min 步行试验并记录 6 min 步行距离(6MWD)。根据世界卫生组织心功能分级(WHO-FC)判断患者的心功能分级^[7]。

1.3 经胸心脏彩超图像采集

每位患者入组后均行超声心动图检查。采用 GE Vivid E95 心脏彩超机,配备 M5S 超声探头(1.5~4.5MHz),同步连接心电图。按照美国超声心动图协会的建议采集胸骨旁左心室长轴切面、心尖五腔心切面、心尖四腔心切面、心尖二腔心切面和心尖三腔心切面^[8]。在右室为主心尖四腔心切面测量三尖瓣反流速度,通过简化的 Bernoulli 方程计算肺动脉收缩压(sPAP);在 M 型超声模式下通过测量收缩期三尖瓣环的位移获得三尖瓣环收缩期位移(TAPSE);分别描记右室舒张末期面积和右室收缩末期面积,计算面积变化分数(FAC)。自动描记心内膜边界,手动调节达到最佳,利用二维斑点追踪技术获得右室整体纵向应变(RVGLS)。

1.4 右心心肌做功参数计算

将采集的所有图像导入脱机工作站 EchoPAC,选择心尖五腔心切面,利用左室流出道频谱确定主动脉瓣关闭时间。先获得 RVGLS,然后在 Myocardial Work 模式下选择输入 sPSP 作为峰值右室压,软件输出右室整体做功指数(RVGWI)、右室整体有用功(RVGCW)、右室整体无用功(RVGWW)、右室整体做功效率(RVGWE)。RVGWI 为右心室从三尖瓣闭合到三尖瓣开放这一段时间内心肌所做的总功, $\text{RVGCW} = \text{收缩期心肌}$

缩短所做功 + 等容舒张期心肌伸长所做功, $RVGWW = \text{收缩期心肌伸长所做功} + \text{等容舒张期心肌缩短所做功}$, $RVGWE = RVGCW / (RVGCW + RVGWW)^{[9-11]}$ 。

1.5 随访

患者每 3 个月进行 1 次电话随访或门诊随访, 时间截至 2021 年 1 月。主要临床恶性事件定义为: 再入院、加用靶向药物或在原有用药基础上加大剂量。

1.6 统计学分析

正态分布资料用均值 ± 标准差表示, 偏态分布的计量资料用中位数 (P_{25} , P_{75}) 表示。心肌做功参数与临床心功能评估参数的关系采用相关性分析。采用 COX 回归模型分析肺动脉高压患者发生临床恶性事件的影响因素。利用受试者工作特征曲线评价心肌做功参数对患者发生临床恶性事件的预测价值, 用 Kaplan-Meier 生存曲线分析患者预后。统计学分析使用 SPSS 21.0 软件, 使用 GraphPad Prism 8.0 进行作图。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

52 例 PAH 患者平均年龄 (44.1 ± 13.2) 岁, 女性 44 例, 男性 8 例。BNP 为 $188.0 (44.5, 435.5)$ pg/mL, 6MWD 为 (430.6 ± 109.7) m。根据世界卫生组织心功能分级标准, 心功能 I 级 15 例、II 级 16 例、III 级 18 例、IV 级 3 例。特发性 PAH 5 例, 结缔组织

病相关 PAH 33 例, 先天性心脏病相关 PAH 为 4 例, 门脉高压相关 PAH 1 例, 慢性血栓栓塞性 PAH 6 例, 未知因素所致 PH 3 例。有 5 例患者未使用靶向药物治疗, 35 例患者使用内皮素受体拮抗剂, 35 例患者使用 5 型磷酸二酯酶抑制剂, 3 例患者使用利奥西呱, 7 例患者使用前列环素类似物。右心导管数据显示, sPAP 为 (72.9 ± 18.0) mmHg, 肺动脉舒张压为 (34.8 ± 8.3) mmHg, mPAP 为 (48.8 ± 10.5) mmHg, PAWP 为 (10.5 ± 3.8) mmHg, 心输出量为 (4.6 ± 1.6) L/min, 心指数为 (2.9 ± 0.9) L/(min · m²), PVR 为 (785.8 ± 403.9) dyn · s · cm⁻⁵。

2.2 常规超声参数与右心心肌做功参数

在常规超声参数中, PAH 患者的 sPAP 为 (74.0 ± 27.4) mmHg, TAPSE 为 (16.5 ± 3.5) mm, FAC 为 (31.2 ± 12.2) %, RVGLS 为 (-13.5 ± 4.3) %。右心心肌做功参数显示, RVGWE 为 (83.4 ± 10.5) %, RVGWI 为 (650.1 ± 361.5) mmHg %, RVGCW 为 (938.8 ± 413.0) mmHg %, RVGWW 为 (175.9 ± 144.7) mmHg %。

2.3 右心心肌做功参数与临床心功能参数相关性

Pearson 相关性分析显示, RVGWE 与 6MWD、FAC、RVGLS 显著相关; RVGWI 与 TAPSE、FAC、RVGLS 相关; RVGCW 与 TAPSE、FAC、RVGLS 相关; RVGWW 与 6MWD、FAC、RVGLS 显著相关 (P 均 < 0.05)。Spearman 相关性分析显示, BNP 与 RVGWE、RVGWI 显著相关; WHO-FC 与 RVGWE、RVGWW 显著相关。见表 1。

表 1 右心心肌做功参数与临床心功能参数相关性分析

参数	BNP	6MWD	WHO-FC	TAPSE	FAC	RVGLS
RVGWE	-0.314 ⁽¹⁾	0.282 ⁽¹⁾	-0.288 ⁽¹⁾	0.208	0.475 ⁽¹⁾	-0.662 ⁽¹⁾
RVGWI	-0.297 ⁽¹⁾	0.155	-0.137	0.297 ⁽¹⁾	0.407 ⁽¹⁾	-0.581 ⁽¹⁾
RVGCW	-0.191	0.045	0.045	0.296 ⁽¹⁾	0.297 ⁽¹⁾	-0.475 ⁽¹⁾
RVGWW	0.223	-0.284 ⁽¹⁾	0.319 ⁽¹⁾	-0.060	-0.324 ⁽¹⁾	0.394 ⁽¹⁾

注: ⁽¹⁾ $P < 0.05$

2.4 COX 回归分析 PAH 患者发生临床恶性事件的影响因素

截至 2021 年 1 月, PAH 患者平均随访 395.0 ($266.5, 415.8$) d。在随访期间, 有 13 例患者发生临床恶性事件, 包括 11 例患者再入院, 2 例患者在原有治疗基础上药物加量。综合患者是否发生临

床恶性事件以及发生事件的时间, 进行 COX 单因素回归分析, 选取单因素回归分析中 $P < 0.05$ 的指标纳入 COX 多因素回归模型中进一步分析, 结果显示, RVGWE 是患者临床预后的独立保护因素。见表 2。

表 2 PAH 临床预后影响因素 COX 回归分析

项目	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄	1.020	0.979~1.062	0.337			
BNP/pg·mL ⁻¹	1.001	1.000~1.001	0.104			
6MWD/m	0.994	0.988~0.999	0.016	0.997	0.987~1.007	0.535
WHO-FC(>Ⅱ级)	6.508	1.786~23.717	0.005	2.540	0.392~16.449	0.328
sPAP/mmHg	1.019	0.999~1.039	0.067			
TAPSE/m	0.982	0.843~1.144	0.814			
FAC/%	0.919	0.863~0.979	0.009	0.950	0.870~1.037	0.251
RVGLS/%	1.243	1.063~1.452	0.006	0.891	0.665~1.193	0.437
RVGWE/%	0.879	0.827~0.933	<0.001	0.887	0.794~0.992	0.035
RVGWI/mmHg%	0.998	0.996~1.000	0.094			
RVGCW/mmHg%	1.000	0.998~1.001	0.543			
RVGWW/mmHg%	1.005	1.002~1.007	<0.001	0.999	0.994~1.004	0.675

2.5 右心心肌做功参数预测 PAH 患者发生临床恶性事件的价值

ROC 曲线分析显示,BNP(AUC=0.696, $P=0.035$)、6MWD(AUC=0.718, $P=0.020$)、sPAP(AUC=0.699, $P=0.033$)、FAC(AUC=0.769, $P=0.004$)、RVGLS(AUC=0.781, $P=0.003$)、RVGWE(AUC=0.872, $P<0.001$)、RVGWW(AUC=0.840, $P<0.001$)对于 PAH 患者预后均有判断价值。其中 RVGWE 的预判价值最高,最佳

截断值为 81.5%,灵敏度为 92.3%,特异度为 76.9%;RVGWW 的预判价值次之,最佳截断值为 177.0 mmHg%,灵敏度为 84.6%,特异度为 76.9%。以 RVGWE 临界值为 81.5%为线对 PAH 患者分组,生存分析显示,RVGWE \leq 81.5%组更易发生临床恶性事件($P<0.001$);以 RVGWW 临界值为 177.0 mmHg%为线对 PAH 患者分组,K-M 生存分析显示,RVGWW \geq 177.0 mmHg%组更易发生临床恶性事件($P<0.001$)。见图 1。

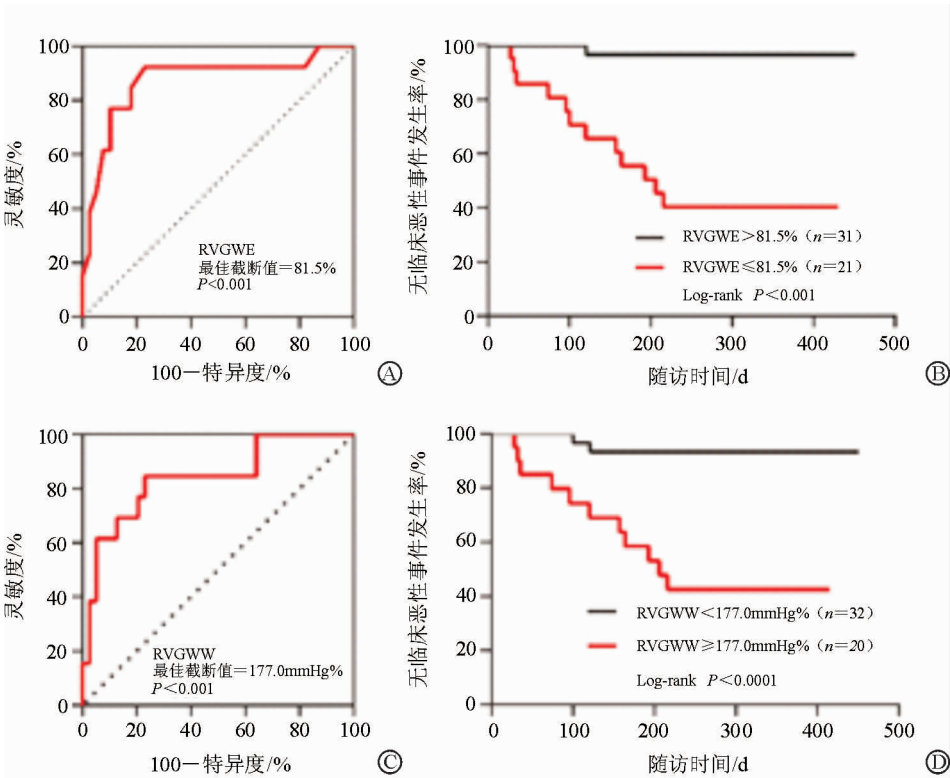


图 1 心肌做功参数 RVGWE、RVGWW ROC 曲线和 Kaplan-Meier 曲线

3 讨论

PAH 患者的右心功能直接影响预后^[12], 准确评估右心功能对临床诊疗具有重要指导意义。PSL 是由 Russell 等^[5]在 Urheim 等^[13]的研究基础上进行改良后提出的一项定量评估心肌做功的新方法, 优点在于将二维斑点追踪应变和后负荷(大动脉收缩期峰值压力)结合, 以与心室收缩期峰值压力相等的大动脉收缩期峰值压力表示心室壁应力, 以节段心肌在心脏收缩与舒张期运动时发生的相对变形(即应变)表示节段长度, 获得心肌做功。本研究首次应用 PSL 探讨 PAH 患者右心功能的损害程度及其对预后的影响, 旨在为临床提供更多诊疗参考依据。

Butcher 等^[14]将右心心肌做功应用于评价射血分数降低性心力衰竭(HFrEF)患者, 发现 RVGCW 可以很好地评价患者的右心收缩功能, 并且其与侵入性获得的每搏量及每搏量指数具有很好的相关性。在临床上, 目前主要使用心力衰竭标记物如 BNP^[15], 运动能力测试(如 6MWD^[16])和其他超声心动图参数(如 TAPSE^[17]、FAC^[18]和 RVGLS^[3]等)评估 PAH 患者的心功能。本研究发现右心心肌做功参数与临床心功能评估参数具有良好相关性, 说明右心心肌做功参数可确定 PAH 患者当前心功能状态。

RVGLS 是目前较新通过心肌形变技术评估心功能的手段, 能更早发现细微的右心功能障碍^[19], 但是其较大程度依赖于后负荷的变化, PSL 的提出弥补了这一缺陷^[20]。在一项左心高后负荷的研究中, Chan 等^[11]发现, 高血压患者与正常对照者的左室整体纵向应变、左室射血分数并没有明显差异, 但中度至重度高血压患者的心肌做功指数显著升高, 此现象正是心肌在应对高后负荷时, 维持左室收缩功能的代偿机制, 说明心肌做功参数能更早反映高后负荷存在时心功能的变化。本研究为右心高后负荷研究, 同样证实了这一观点。COX 多因素回归分析显示, 在对临床心功能评估参数进行调整后, RVGWE 为患者临床预后的独立保护因素(HR = 0.887, 95%CI: 0.794~0.992, $P = 0.035$)。ROC 曲线分析进一步表明, RVGWE 和 RVGWW 显示出更强的临床预后评估价值, 优于传统超声参数和二维斑点追踪参数, RVGWE 的灵敏度为 92.3%, 特异度为 76.9%, RVGWW 的灵敏度为

84.6%, 特异度为 76.9%。RVGWE 和 RVGWW 可以作为新的临床预测指标用于指导 PAH 患者的治疗。

此外, 本研究还发现 RVGWE $\leq 81.5\%$ 或者 RVGWW $\geq 177.0 \text{ mmHg}\%$ 的患者更易发生临床恶性事件。PAH 为持续进展性疾病, 若得不到有效治疗, 在持续高后负荷的作用下, 右心功能会由代偿期向失代偿期发展。右心在解剖结构上与左心存在很大的不同, 右心更能耐受容量负荷而不耐受压力负荷^[21]。因此, PAH 患者较高血压患者会更早出现心功能不全。右心心肌做功参数可以准确定量 PAH 患者的右心功能变化, 以 RVGWE = 81.5% 或者 RVGWW = 177.0 mmHg% 为右心功能由代偿期向失代偿期进展的警戒值, 能帮助临床医生尽早判断患者的心功能状态。

本研究尚存在一定的不足, 样本量较少, 随访时间较短, 研究结果仍待进一步扩大样本量分析; 由于在使用靶向药物前未采集患者右心心肌做功数据, 无法从心肌做功角度探讨靶向药物对右心功能的作用。

综上所述, 无创性压力-应变环技术可以很好地评估肺动脉高压患者的右心功能, 且心肌做功参数 RVGWE 和 RVGWW 是预测患者临床结局的有效指标。

参考文献

- [1] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)[J]. Eur Respir J, 2015, 46(4):903-975.
- [2] Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M, et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2013, 26(1):1-14.
- [3] Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, et al. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2013, 6(5):711-721.
- [4] Huang J, Yan ZN, Rui YF, et al. Left ventricular systolic function changes in primary hypertension patients detected by the strain of different myocardium layers [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(2):e2440.

- [5] Russell K, Eriksen M, Aaberge L, et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area; a non-invasive index of myocardial work[J]. Eur Heart J, 2012, 33(6):724-733.
- [6] ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement; guidelines for the six-minute walk test[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(1):111-117.
- [7] Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2004, 126(1 Suppl):7S-10S.
- [8] Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2019, 32(1):1-64.
- [9] Russell K, Eriksen M, Aaberge L, et al. Assessment of wasted myocardial work; a novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left ventricular contractions[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2013, 305 (7): H996-H1003.
- [10] 姬冰, 袁建军. 超声压力-应变环技术评估心肌做功研究进展[J]. 中国医学影像技术, 2020, 36(10):1579-1583.
- [11] Chan J, Edwards NFA, Khandheria BK, et al. A new approach to assess myocardial work by non-invasive left ventricular pressure-strain relations in hypertension and dilated cardiomyopathy[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2019, 20(1):31-39.
- [12] Foris V, Kovacs G, Tscherner M, et al. Biomarkers in pulmonary hypertension; what do we know?[J]. Chest, 2013, 144(1):274-283.
- [13] Urheim S, Rabben SI, Skulstad H, et al. Regional myocardial work by strain Doppler echocardiography and LV pressure; a new method for quantifying myocardial function[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, 288 (5): H2375-H2380.
- [14] Butcher SC, Fortuni F, Montero-Cabezas JM, et al. Right ventricular myocardial work: proof-of-concept for non-invasive assessment of right ventricular function[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2021, 22(2):142-152.
- [15] Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2008, 32 (2): 503-512.
- [16] Fritz JS, Blair C, Oudiz RJ, et al. Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension [J]. Chest, 2013, 143(2):315-323.
- [17] Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(9):1034-1041.
- [18] Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39 (7):1214-1219.
- [19] Lu KJ, Chen JX, Profitis K, et al. Right ventricular global longitudinal strain is an independent predictor of right ventricular function; a multimodality study of cardiac magnetic resonance imaging, real time three-dimensional echocardiography and speckle tracking echocardiography[J]. Echocardiography, 2015, 32(6):966-974.
- [20] Hubert A, Le Rolle V, Leclercq C, et al. Estimation of myocardial work from pressure-strain loops analysis; an experimental evaluation[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2018, 19(12):1372-1379.
- [21] Walker LA, Buttrick PM. The right ventricle; biologic insights and response to disease[J]. Curr Cardiol Rev, 2009, 5(1):22-28.

(收稿:2021-06-08 修回:2021-08-02)

(本文编辑:丁媛媛)