

- [4] MILLER KD, NOGUEIRA L, MARIOTTO AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019,69(5):363-385.
- [5] MASTERS GA, JOHNSON DH, TEMIN S. Systemic therapy for stage iv non-small-cell lung cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update [J]. J Oncol Pract, 2016,12(1):90-93.
- [6] WANG S, CHENG Q. Microarray analysis in drug discovery and clinical applications[J]. Methods Mol Biol, 2006,316:49-65.
- [7] LANGFELDER P, HORVATH S. WGCNA: an R package for weighted correlation network analysis [J]. BMC Bioinformatics, 2008,9:559.
- [8] BOTIA JA, VANDROVCOVA J, FORABOSCO P, et al. An additional k-means clustering step improves the biological features of WGCNA gene co-expression networks [J]. BMC Syst Biol, 2017, 11(1):47.
- [9] SUZUKI A, BADGER BL, HAASE J, et al. How the kinetochore couples microtubule force and centromere stretch to move chromosomes [J]. Nat Cell Biol, 2016,18(4):382-392.
- [10] VENKITARAMAN AR. Tumour suppressor mechanisms in the control of chromosome stability: insights from BRCA2 [J]. Mol Cells, 2014,37(2):95-99.
- [11] SUNDIN LJ, GUIMARAES GJ, DELUCA JG. The NDC80 complex proteins Nuf2 and Hec1 make distinct contributions to kinetochore-microtubule attachment in mitosis [J]. Mol Biol Cell, 2011, 22(6):759-768.
- [12] JU LL, CHEN L, LI JH, et al. Effect of NDC80 in human hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23 (20) : 3675-3683.
- [13] BIÈCHE I, VACHER S, LALLEMAND F, et al. Expression analysis of mitotic spindle checkpoint genes in breast carcinoma: role of NDC80/HEC1 in early breast tumorigenicity, and a two-gene signature for aneuploidy [J]. Mol Cancer, 2011, 10: 1476-4598-10-23. DOI: 10.1186/1476-4598-10-23.
- [14] QU Y, LI J, CAI Q, et al. Hec1/Ndc80 is overexpressed in human gastric cancer and regulates cell growth [J]. J Gastroenterol, 2014,49(3):408-418.
- [15] MENG QC, WANG HC, SONG ZL, et al. Overexpression of NDC80 is correlated with prognosis of pancreatic cancer and regulates cell proliferation [J]. Am J Cancer Res, 2015, 5(5) : 1730-1740.
- [16] YUAN W, XIE S, WANG M, et al. Bioinformatic analysis of prognostic value of ZW10 interacting protein in lung cancer [J]. Onco Targets Ther, 2018,11:1683-1695.

(收稿日期:2020-03-06,修回日期:2020-03-27)

引用本文: 范伟光, 孟娟, 苏苗苗, 等. 人类免疫缺陷病毒感染者抗病毒治疗期间病毒载量与免疫学指标的关系 [J]. 安徽医药, 2022, 26(2): 257-260. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.02.012.

◇ 临床医学 ◇



人类免疫缺陷病毒感染者抗病毒治疗期间病毒载量与免疫学指标的关系

范伟光^a, 孟娟^b, 苏苗苗^b, 王浩^a, 石鹏辉^a, 张珍^b

作者单位: 保定市人民医院, ^a检验科, ^b感染科, 河北 保定 071000

通信作者: 石鹏辉, 男, 主任技师, 研究方向为临床检验, Email: 285409022@qq.com

基金项目: 保定市科技计划项目 (1951ZF007)

摘要: **目的** 探讨人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者抗病毒治疗期间病毒载量(VL)与免疫学指标的关系。**方法** 建立前瞻性研究队列,选取2018年1月至2019年1月在保定市人民医院治疗的确认为HIV-1感染阳性的感染者200例为研究对象,给予替诺福韦(TDF)+拉米夫定(3TC)+依非韦伦(EFV)高效抗反转录病毒治疗(HAART),分别采集其用药前及用药后1、3、6、12和18月的血液样本,检测血液样本中VL和免疫学指标T淋巴细胞亚群CD4⁺、CD8⁺以及免疫球蛋白(IgG, IgA, IgM),分析治疗前后VL、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgG、IgM、IgA变化,分析VL与免疫学指标动力学变化趋势的相关性。**结果** 与治疗前(4.89±1.63)log/mL比较,用药后1、3、6、12和18月的VL水平[(3.34±1.01)、(2.57±1.26)、(2.15±0.72)、(1.54±0.24)、(1.03±0.42)log/mL]随着治疗时间延长而下降($P<0.05$)。与治疗前比较,CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比值在治疗时间段数值逐步上升($P<0.05$)。IgG、IgA水平在治疗时间段逐步下降($P<0.05$)。经Pearson相关性分析,VL与免疫学指标CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺呈负相关($r=-0.869, P<0.001$; $r=-0.794, P<0.001$),与CD8⁺无明显相关性($P>0.05$);VL与IgG、IgA水平均呈正相关($r=0.892, P<0.001$; $r=0.901, P<0.001$)。VL与IgM水平无明显相关性($P>0.05$)。**结论** 抗病毒治疗可改善HIV/AIDS免疫状态,部分细胞免疫及体液免疫指标动态变化与VL载量之间有相关性。

关键词: 获得性免疫缺陷综合征; 人类免疫缺陷病毒; 抗病毒治疗; 病毒载量; 免疫学指标

Relationship between viral load and immunological indexes in HIV infected patients during antiviral therapy

FAN Weiguang^a, MENG Juan^b, SU Miaomiao^b, WANG Hao^a, SHI Penghui^a, ZHANG Zhen^b

Author Affiliation:^aDepartment of Laboratory, ^bDepartment of Infection, Baoding People's Hospital, Baoding, Hebei 071000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between viral load(VL) and immunological indexes in HIV infected patients during antiviral therapy. **Methods** A prospective study cohort was established, and 200 HIV-1 positive patients who were treated in Baoding People's Hospital from January 2018 to January 2019 were selected as the research objects. They were treated with tenofovir (TDF) + lamivudine (3TC) + EFV (EFV) highly effective antiretroviral therapy (HAART). Blood samples were collected before and 1, 3, 6, 12 and 18 months after treatment. The VL and immunological indexes of T lymphocyte subsets CD4⁺, CD8⁺ and immunoglobulin (IgG, IgA, IgM) in blood samples were detected. The changes of VL, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺ / CD8⁺, IgG, IgM and IgA before and after treatment were analyzed, and the correlation between VL and dynamic change trend of immunological indexes was analyzed. **Results** Compared with before treatment (4.89±1.63) log/mL, VL level was (3.34±1.01), (2.57±1.26), (2.15±0.72), (1.54±0.24), (1.03±0.42) log/mL] at 1, 3, 6, 12 and 18 months after treatment, VL level decreased with the extension of treatment time ($P < 0.05$). Compared with before treatment, CD4⁺, CD4⁺ / CD8⁺ ratio increased gradually during the treatment period ($P < 0.05$). The levels of IgG and IgA decreased gradually during the treatment period ($P < 0.05$). According to Pearson correlation analysis, VL was negatively correlated with CD4⁺, CD4⁺ / CD8⁺ ($r = -0.869$, $P < 0.001$; $r = -0.794$, $P < 0.001$), but not with CD8⁺ ($P > 0.05$); VL was positively correlated with the levels of IgG and IgA ($r = 0.892$, $P < 0.001$; $r = 0.901$, $P < 0.001$). There was no significant correlation between VL and IgM level ($P > 0.05$). **Conclusion** Antiviral therapy can improve the immune status of HIV/AIDS. There is a correlation between the dynamic changes of some cellular and humoral immune indexes and VL.

Key words: Acquired immunodeficiency syndrome; Human immunodeficiency virus; Antiviral therapy; Viral load Immunological index

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染与慢性T细胞活化、慢性抗原提呈和免疫细胞稳态失调等多种机制引起的进行性CD4⁺T细胞丢失和免疫功能障碍有关,可导致获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS),它的疾病进展主要取决于对免疫系统的破坏程度和病毒数量^[1]。HIV/AIDS在世界范围内的迅速传播和扩散已成为严重的社会问题^[2-3]。高效抗反转录病毒治疗(highly active anti-retroviral therapy, HAART)的应用可以降低与HIV相关疾病的发生率和死亡率,是减少HIV传播和治疗AIDS的最有效方法^[4]。2014年替诺福韦(tenofovir disoproxil, TDF)+拉米夫定(lamivudine, 3TC)+依非韦伦(efavirenz, EFV)被推荐作为我国HIV/AIDS病人初始HAART首选方案^[5]。

HIV病毒载量(viral load, VL)检测可直接客观反映HIV/AIDS病人体内HIV-RNA病毒复制情况,是公认监测HIV/AIDS病人疾病进展和评价抗反转录病毒治疗效果的指标^[6]。本研究通过建立前瞻性研究队列,探讨HIV感染者抗病毒治疗期间病毒载量与免疫学指标的关系,包括CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、免疫球蛋白G(immune globulin G, IgG)、免疫球蛋白M(immune globulin M, IgM)、免疫球蛋白A(immune globulin A, IgA)以提供更多的临床证据,

现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 建立前瞻性研究队列,选取2018年1月至2019年1月在保定市人民医院治疗的经蛋白印迹法(Western blotting, WB)确认为HIV-1感染阳性并符合《艾滋病和艾滋病病毒感染诊断标准》^[7]的感染者200例为研究对象。纳入标准:(1)病人在此之前均未接受过任何HAART药物治疗;(2)年龄超过18周岁;(3)治疗符合临床治疗标准。排除标准:(1)其他病毒感染;(2)女性病人处于妊娠期或随访期间有受孕意愿;(3)其他自身免疫性疾病、肿瘤、药物等造成干扰的病人。向所有研究对象说明研究的目的和性质,病人及近亲属知情同意。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 所有病人均给予TDF(300毫克/次,每天1次)+3TC(300毫克/次,每天1次)+EFV(600毫克/次,每天1次),治疗18个月。

1.2.2 VL水平检测 分别采集病人用药前及用药后1、3、6、12和18月的外周血样本,6 h内分离血浆,以3 000 r/min离心10 min, -80℃保存。应用全自动病毒载量分析仪(COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan, 美国)及配套试剂检测HIV病毒载量。

1.2.3 免疫学指标检测 检测 VL 同时,用流式细胞计数仪(美国 FACSCalibur)及配套试剂盒检测 T 淋巴细胞亚群 CD4⁺、CD8⁺。应用免疫比浊方法检测免疫球蛋白 IgG、IgM、IgA 水平,试剂盒购于宁波瑞源生物科技有限公司。各测定指标的正常人参考范围为: IgG 6.80 ~ 14.45 g/L, IgM 0.40 ~ 2.14 g/L; IgA 0.70 ~ 4.06 g/L。

1.3 观察指标 (1)病人一般资料;(2)治疗前后不同时间 VL 水平比较;(3)治疗前后不同时间免疫学指标比较;(4)VL 水平与免疫学指标的相关性分析。

1.4 统计学方法 使用 SPSS24.0 软件分析处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,重复测量资料比较采用重复测量资料方差分析,两两样本比较采用 LSD-*t* 检验,计数资料采用例(%)表示,数据比较采用 χ^2 检验。VL 水平与免疫学指标的相关性分析采用 Pearson 相关法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 200 例病人中男 159 例(79.50%),女 41 例(20.50%);年龄(37.51±7.39)岁,年龄范围为 18~70 岁,其中 20~30 岁阶段病人最多,所占比例为 40.50%(81/200);病程(7.24±2.78)年,范围为 5~11 年;感染途径:同性传播 137 例(68.50%)、异性传播 58 例(29.00%)、其他 5 例(2.50%);汉族 198 例(99.00%)、其他 2 例(1%);婚姻状况:已婚有配偶 106 例(53.00%)、未婚 78 例(39.00%)、离异或丧偶 16 例(8.00%);文化程度:初中 87 例(43.50%)、高中或中专 69 例(34.50%)、大专及以上 44 例(22.00%)。

2.2 治疗前后不同时间 VL 水平计量资料比较 治疗前 VL 水平为(4.89±1.63)log/mL,治疗后 1、3、6、12 和 18 月的 VL 水平分别为(3.34±1.01)、(2.57±1.26)、(2.15±0.72)、(1.54±0.24)、(1.03±0.42)log/mL,与治疗前比较,治疗后 VL 水平随着治疗时间延长而下降,差异有统计学意义($F=61.17, P < 0.05$)。

2.3 治疗前后不同时间免疫学指标计量资料比较 与治疗前比较,治疗后 CD4⁺及 CD4⁺/CD8⁺随时

间延长而升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),IgG、IgA 随时间延长而下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),CD8⁺及 IgM 治疗前后不同时间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.4 VL 水平与免疫学指标的相关性分析 经 Pearson 相关性分析,VL 与 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺呈负相关($r=-0.869, P < 0.001$; $r=-0.794, P < 0.001$),VL 载量与免疫学指标 CD8⁺无明显相关性($r=0.010, P > 0.05$)。VL 与 IgG、IgA 水平均呈正相关($r=0.892, P < 0.001$; $r=0.901, P < 0.001$)。VL 与 IgM 水平无明显相关性($r=0.03, P > 0.05$)。

3 讨论

HIV 感染机体后快速复制并攻击机体的免疫系统,可能会导致机会感染或肿瘤等最终导致病人死亡^[8]。AIDS 目前还无法治愈,HAART 是目前国际上主要的控制 HIV 的疗法。HAART 能较好地控制 HIV 在人体内的复制,降低 HIV/AIDS 病人体内 VL 并维持在较低的水平,提高艾滋病病人的免疫功能^[9]。这一治疗方式能够有效减少单一用药产生的抗药性,抑制病毒的复制,对被破坏的机体免疫功能具有恢复的作用,能够有效延缓病人的病程,改善预后,延长病人生命^[10]。

本研究的 200 例 HIV 感染者治疗后,VL 水平随着治疗时间延长而下降,说明抗病毒治疗效果明显。茅乃玲等^[11]发现,通过有效的抗病毒治疗以后,随着治疗时间的延长,VL 显著下降。有研究发现^[12],TDF+3TC+EFV 作为成人初始 HAART 方案能在短期内明显降低病人 HIV 的 VL 并升高 CD4⁺。同样有研究证明^[13],免费抗病毒治疗的 5 年累积生存率为 95.8%。以上结果提示,有效抗病毒治疗效果显著。

AIDS 病人是由于 HIV 病毒感染后浸入人体免疫系统,而作为细胞免疫的主要因素 T 淋巴细胞成为主要被攻击对象^[14]。T 淋巴细胞是人体免疫系统中最重要的一组淋巴细胞群,主要有 CD4⁺和

表 1 人类免疫缺陷病毒感染者 200 例治疗前后免疫学指标水平 $\bar{x} \pm s$

治疗时间	例数	CD4 ⁺ /(个/微升)	CD8 ⁺ /(个/微升)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	IgG/(g/L)	IgM/(g/L)	IgA/(g/L)
0	200	376.23±102.34	1 364.87±269.32	0.28±0.03	21.94±5.49	1.48±0.27	4.34±0.78
1 个月	200	395.91±104.92 ^①	1 196.24±229.18	0.33±0.04 ^①	19.95±4.19 ^①	1.43±0.29	4.08±0.85 ^①
3 个月	200	421.39±116.91 ^{①②}	1 257.27±231.48	0.35±0.05 ^{①②}	16.91±4.28 ^{①②}	1.42±0.14	3.61±0.87 ^{①②}
6 个月	200	479.37±113.21 ^{①②③}	1 289.38±283.38	0.43±0.06 ^{①②③}	15.76±3.75 ^{①②③}	1.38±0.15	3.32±0.56 ^{①②③}
12 个月	200	520.84±147.39 ^{①②③④}	1 428.34±212.39	0.54±0.06 ^{①②③④}	14.71±4.21 ^{①②③④}	1.35±0.25	2.97±0.45 ^{①②③④}
18 个月	200	587.43±134.57 ^{①②③④⑤}	1 490.59±232.08	0.65±0.07 ^{①②③④⑤}	12.33±2.45 ^{①②③④⑤}	1.44±0.21	2.87±0.34 ^{①②③④⑤}
F 值		57.76	29.25	43.34	97.68	16.58	125.37
P 值		<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:①与治疗前比较, $P < 0.05$ 。②与治疗前 1 个月比较, $P < 0.05$ 。③与治疗前 3 个月比较, $P < 0.05$ 。④与治疗前 6 个月比较, $P < 0.05$ 。⑤与治疗前 12 个月比较, $P < 0.05$ 。

CD8⁺[15]。本研究结果提示在抗病毒治疗过程中,病人经过 HAART 后,CD4⁺及 CD4⁺/CD8⁺比值随时间延长而升高,提示抗病毒治疗对免疫功能的改善起到了积极作用。与陈昭云等[16]的研究结果一致。本研究结果中,病人 IgG、IgA 水平在治疗前均高于正常范围,说明在 AIDS 病人中存在着体液免疫增强反应,故导致血浆中免疫球蛋白含量增高。本研究中,HIV 感染者治疗前后血清 IgM 水平变化不明显,可能因为 IgM 为机体体液第一次发生免疫应答后早期生成的免疫球蛋白,半衰期较短,并且存在的时间比较短而不容易被检测到所致[17]。与陈燕萍等[18]研究结果一致。

本研究中 Pearson 相关性分析结果显示,VL 与免疫学指标 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺呈负相关,与 IgG、IgA 水平呈正相关。有研究表明[19],基线 CD4 值与 VL 抑制有着密切的关联。邓林等[20]发现,CD4⁺淋巴细胞数及 CD4⁺/CD8⁺比值与 VL 结果呈负相关。黄慧谦等[21]发现,AIDS 病人抗病毒治疗期间,IgG、IgA 水平与 VL 正相关,与本研究结果一致。以上研究说明 AIDS 病人的 VL 水平与免疫学指标 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgG、IgA 水平密切相关。

综上所述,TDF+3TC+EFV 能在短期内明显降低 HIV 感染者的 VL,改善免疫指标,且 VL 载量与免疫学指标 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺呈负相关,与 IgG、IgA 水平呈正相关。今后在 HIV 感染者抗病毒治疗过程中,可通过检测 VL 或免疫指标的综合研判,对抗毒度治疗效果及机体免疫功能做出评价,以指导临床治疗。

参考文献

- [1] GALLERANO D, NDLOVU P, MAKUPE I, et al. Comparison of the specificities of IgG, IgG-subclass, IgA and IgM reactivities in African and European HIV-infected individuals with an HIV-1 clade C proteome-based array [J/OL]. PLoS One, 2015, 10(2): e0117204. DOI: 10.1371/journal.pone.0117204.
- [2] MAYER K H, SHISANA O, BEYRER C. AIDS 2016: from aspiration to implementation [J]. Lancet, 2016, 387(10037): 2484-2485.
- [3] RAO KV, CHITTURI RT, KATTAPPAGARI KK, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on oral manifestations of patients with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome in South India [J]. Indian J Sex Transm Dis AIDS, 2015, 36(1): 35-39.
- [4] CHIAPPINI E, BERTI E, GIANESIN K, et al. Pediatric human immunodeficiency virus infection and cancer in the highly active antiretroviral treatment (HAART) era [J]. Cancer Lett, 2014, 347(1): 38-45.
- [5] 豆智慧, 张福杰, 赵燕, 等. 2002—2014 年中国免费艾滋病抗病毒治疗进展 [J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(12): 1345-1350.
- [6] MELLORS JW, MUÑOZ A, GIORGI JV, et al. Plasma viral load and CD4⁺ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection [J]. Ann Intern Med, 1997, 126(12): 946-954.
- [7] 卫生部传染病标准专业委员会. 艾滋病和艾滋病病毒感染诊断标准 [J]. 中国艾滋病性病, 2012, 18(4): 272-275.
- [8] 金玮韵, 何太雯, 李骏. 男性 HIV/AIDS 患者中 HIV 病毒载量、CD4⁺T 淋巴细胞数目与 CMV 感染的相关性 [J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(3): 415-417.
- [9] HIRIGO AT, FENTA DA, BALA TB, et al. Trends of immuno-virological response among HIV-Infected patients receiving highly active anti-retroviral therapy at Hawassa, Southern Ethiopia [J]. Clinical Medicine Research, 2015, 4(4): 104-110.
- [10] 刘振威, 邓鑫, 莫金花, 等. 艾灸联合高效抗反转录病毒疗法对 HIV 感染者 CD4⁺及 γ 链细胞因子的干预研究 [J]. 中国针灸, 2018, 38(1): 3-6.
- [11] 茅乃玲, 吴德仁, 郭伟贵, 等. 北海市 2010-2013 年艾滋病抗病毒治疗 CD4⁺T 淋巴细胞计数和 HIV 病毒载量结果分析 [J]. 中华疾病控制杂志, 2015, 19(4): 424-425, 428.
- [12] 刘欢霞, 蔡琳, 朱迎春, 等. 282 例 HIV/AIDS 患者 TDF+3TC+EFV 初始抗病毒治疗效果分析 [J]. 重庆医学, 2019, 48(2): 278-280, 284.
- [13] PRASAD S, TYAGI AK. Curcumin and its analogues: a potential natural compound against HIV infection and AIDS [J]. Food & Function, 2015, 6(11): 3412-3419.
- [14] 兰铃鲜, 苏春雄. HIV/AIDS 相关性肾脏疾病患者免疫功能变化及预后分析 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(18): 2258-2261, 2266.
- [15] 郭蕊, 戴同欣, 钱宏波. HIV 感染者血液 T 淋巴细胞亚群表达水平的变化及其临床意义 [J]. 海南医学, 2020, 31(18): 2334-2337.
- [16] 陈昭云, 吴孔菊, 孙燕, 等. 郑州市人类免疫缺陷病毒感染者和艾滋病患者二线抗病毒治疗效果分析 [J]. 中华传染病杂志, 2017, 35(5): 282-285.
- [17] 王妙婵, 徐爱芳, 郁文燕, 等. 艾滋病患者血清免疫球蛋白水平的变化 [J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2015, 42(5): 351-352.
- [18] 陈燕萍, 杨春, 王芳, 等. 血清 IFN- γ 和 IL-10 及免疫球蛋白与艾滋病患者机会性感染的关系研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(20): 4595-4598.
- [19] MEKURIA LA, NIEUWKERK PT, YALEW AW, et al. High level of virological suppression among HIV-infected adults receiving combination antiretroviral therapy in Addis Ababa, Ethiopia [J]. Antiviral Therapy, 2016, 21(5): 385-396.
- [20] 邓林, 张凡, 吴翟, 等. 大连市 HIV 感染者/艾滋病患者在抗病毒治疗过程中病毒载量及细胞免疫指标变化的相关性分析 [J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(11): 1320-1322.
- [21] 黄慧谦, 彭巧丽, 吕宁, 等. 艾滋病患者血清免疫球蛋白及补体的变化及其临床意义 [J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20(6): 840-843.

(收稿日期: 2020-10-26, 修回日期: 2020-12-08)