

48 h 快速起搏对老龄犬心房病理性重构的影响

麦麦提阿卜杜拉·麦麦提敏^{1,2,3} 张玲^{1,3} 瓦沙² 曹桂秋² 曹佳如^{1,3} 汤宝鹏^{1,3}

(1. 新疆医科大学第一附属医院心脏中心起搏电生理科, 新疆 乌鲁木齐 830054; 2. 新疆医科大学第五附属医院心血管内科, 新疆 乌鲁木齐 830054; 3. 新疆心电生理与心脏重塑重点实验室, 新疆 乌鲁木齐 830054)

【摘要】目的 探讨 48 h 快速起搏对老龄犬心房病理性重构的影响。**方法** 20 只纯种比格犬根据年龄及是否行心内膜起搏分为成年窦性心律组、老龄窦性心律组、成年起搏组和老龄起搏组, 模型构建成功后行电生理检查、心脏超声检查、心率变异性测定和透射电镜检测以明确快速起搏诱导的老龄犬心房病理性重构。**结果** 老龄起搏组的 PR 间期明显延长 ($P < 0.05$), 双侧心房和 4 条肺静脉的有效不应期显著缩短 ($P < 0.05$), 心房颤动(房颤)诱发率明显提高 ($P < 0.05$), 这些不稳定的心房电生理性质伴随左心房扩张、左心室收缩末期径增大 ($P < 0.05$), 以及心脏功能下降 ($P < 0.05$)。心率变异性分析显示相比于年龄增加, 快速起搏将增加整体交感神经张力 ($P < 0.05$), 减小副交感神经张力 ($P < 0.05$)。透射电镜显示增龄导致心房肌细胞肌节拉长, 线粒体膜和嵴形态明显改变, 老龄和高频起搏的双重作用加剧细胞骨架破坏和线粒体裂解。**结论** 快速心房异位电活动显著加剧老龄犬心房电重构、结构重构表征, 增加交感神经张力, 加速心房肌节破坏和线粒体损伤, 促进“房颤致房颤”的恶性循环。

【关键词】 心房颤动; 老龄; 心房重构

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.02.017

The Effect Mechanism of 48 h Rapid Pacing on Atrial Pathological Remodeling in Elder Canine

Maimaitiabudula · Maimaitimin^{1,2,3}, ZHANG Ling^{1,3}, WA Sha², CAO Guiqiu², CAO Jiaru^{1,3}, TANG Baopeng^{1,3}

(1. Department of Pacing and Electrophysiology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China; 2. Department of Cardiology, The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China; 3. Xinjiang Key Laboratory of Cardiac Electrophysiology and Remodeling, Urumqi 830054, Xinjiang, China)

【Abstract】Objective To investigate the effect of 48 h rapid pacing on atrial pathological remodeling in the ageing canines. **Methods** 20 purebred canines were randomized into four groups according to whether receiving the endocardial atrial pacing or the age exactly as the adult sinus rhythm group, the elder sinus rhythm group, the adult pacing group, the elder pacing group. The electrophysiological properties, the cardiac ultrasound, the heart rate variability and the transmission electron microscope were tested after the establishments of atrial fibrillation (AF) models to figure out the atrial pathological remodeling mediated by rapid pacing. **Results** The PR intervals were enlarged in the elder pacing group, the bilateral atrial and four pulmonary venous effective refractory period significantly shortened, as well as the elevated AF inducibility ($P < 0.05$). Such instable electrophysiological parameters were accompanied by the expansive left atrial diameter, the increased left ventricular systolic diameter and the decreased ejection fraction ($P < 0.05$). From the results of heart rate variability analysis, we found that rapid pacing can enhance the systemic sympathetic tone and decrease the parasympathetic tone compared to the ageing groups ($P < 0.05$). Transmission electron microscope showed that the myotomes of atrial myocytes are elongated, and the morphology of mitochondrial membranes and ridges are significantly changed with the increase of age. In addition, aging combined with rapid pacing could aggravate the cytoskeletal destruction and mitochondrial cleavage. **Conclusion** Rapid ectopic activities could significantly facilitate the “AF begets AF” vicious cycle by potentially inducing the electrical and structural remodeling in the ageing canines, increasing the sympathetic tone and accelerating atrial myotome destruction and mitochondrial damage.

【Keywords】 Atrial fibrillation; Ageing; Atrial remodeling

心房颤动(房颤)是全球最常见心律失常之一, 在中国的发病率接近 2.3%, 60 岁以上人群患病率可增加 4~5 倍^[1]。老龄房颤人群(年龄 ≥ 75 岁)面临着更高的卒中、死亡风险及更为严峻的综合管理挑战^[2]。

多项研究^[3]证实老龄房颤本身已是患者预后不良的独立危险因素, 又可与多种病理生理过程如炎症、自主神经系统功能失调等互为因果, 交互影响, 加剧临床不良结局。自提出“房颤致房颤”理论以来, 房颤基

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2021D01D16, 2021D01E27)

通信作者: 汤宝鹏, E-mail: tangbaopeng1111@163.com

质便成为心房重构、房颤进展不可或缺的参与者,包括离子流改变、纤维化、心房炎症、氧化应激等常见的病理生理改变^[4]。截至目前,年龄在心房重构、房颤进展中的病因学作用仍未得到较好地阐释,增龄与房颤的交互作用对心房电生理特性和结构变化的影响仍未知^[5]。本研究拟通过快速起搏构建老龄和房颤双重作用的大动物模型,并进一步研究快速起搏对老龄条件下心房病理性重构的影响。

1 材料与方法

1.1 研究对象

从新疆医科大学动物实验中心购买的雄性格犬作为本研究实验对象,经新疆医科大学第一附属医院伦理委员会批准后投入使用(批准号: IACUC201902-K04),其年龄由专业兽医根据牙齿、骨骼、毛发等客观证据综合判定。根据实验动物年龄大小及是否行心内膜起搏共分为 4 组,即成年窦性心律组(年龄 1~2 岁, $n=5$)、老龄窦性心律组(年龄 8~9 岁, $n=5$)、成年起搏组(年龄 1~2 岁, $n=5$)、老龄起搏组(年龄 8~9 岁, $n=5$)。窦性心律组定义为透视下经静脉途径行高右心房、右心室及冠状窦电极植入,但不起搏;起搏组则定义为高右心房心内膜起搏 48 h。研究严格遵守巴塞尔宣言及美国国立研究机构设立的动物管理及护理指南^[6]。

1.2 房颤模型的构建及心电图记录

所有实验操作节点如图 1 技术路线图所示。房颤模型构建前 8 h 对每只实验动物禁食、禁水。在麻醉状态下进行房颤造模,具体过程如下:(1)对每只比格犬皮下注射 1 mL 混合麻药(0.5 mL 舒泰 50 和 0.5 mL 陆眠宁)进行诱导麻醉;(2)使用微量泵持续泵入 3% 戊巴比妥钠(3 mg 戊巴比妥钠溶于 100 mL 0.9% 生理盐水中)以维持麻醉,流速调整至 0.1 mL/12 min;(3)犬仰卧位行气管插管,使用指夹式血氧探头监测术中犬血氧饱和度;(4)行股静脉处备皮以开放电极插入所需的静脉入路,选取前肢头静脉以插入留置静脉针,建立术中补液所需的静脉通路;(5)使用锦江多导电生理仪记录麻醉状态下的犬心电参数,应用穿刺针穿刺犬股静脉,送置 10 极电极入右心房,通过腔内电极记录到的规整 A 波判定电极放置位置,并于透视下精确调整至高右心房位置。选择 S1S1 模式($S1S1=100$ ms)进行连续的高频心房刺激以构建急性房颤模型,刺激时长为 48 h。

1.3 心房电生理的测定

实验犬在机械通气条件下行左侧开胸术,充分暴露胸前区视野后破入心包,使用 0 号外科手术缝合线悬挂心包膜及覆于心脏表面的肺叶制作“心包吊篮”。使用 5 号外科手术缝合线将 6 个 10 极电极分别缝合于 4 条肺静脉和左右心房游离壁,使用 2 倍阈值、脉宽 0.5 ms 的刺激夺获各处组织并进行心外膜电生理的测定,测定参数包

括:左上肺静脉有效不应期(left superior pulmonary vein effective refractory period, LSPVERP)、左下肺静脉有效不应期(left inferior pulmonary vein effective refractory period, LIPVERP)、右上肺静脉有效不应期(right superior pulmonary vein effective refractory period, RSPVERP)、右下肺静脉有效不应期(right inferior pulmonary vein effective refractory period, RIPVERP)、左心房有效不应期(left atrial effective refractory period, LAERP)、右心房有效不应期(right atrial effective refractory period, RAERP)和房颤诱发率。心房有效不应期(atrial effective refractory period, AERP)定义为 7 个 S1 刺激后递减的 S2 刺激不能夺获心房的最大刺激间期($S1S1=350$ ms)^[7]。房颤诱发率定义为 50 ms 间期 S1S1 刺激诱发 10 s 条件下的房颤累计诱发率,每只实验动物测定 6 次。若房颤发作持续时间 > 15 min,则进行人工复律。

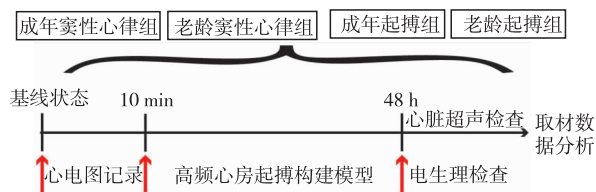


图 1 技术路线图

1.4 心脏超声评价

参考团队既往工作^[8],一位有经验的超声医师通过经胸多普勒彩色超声成像系统对麻醉状态下的实验犬进行心脏结构及功能评价,选择 3.5 MHz 探头在标准的心脏四腔切面进行测量,选取 4 个心动周期进行测量并取平均值,测量指标包括:左心房内径、右心房内径、左心室收缩末期内径、左心室舒张末期内径、左室射血分数、左心室短轴缩短率。

1.5 自主神经张力评价

应用 Powerlab 生理记录仪对所有实验犬进行时长 10 min 的静息心率评价。心率变异性(heart rate variability, HRV)的评价选择频域性分析方法,应用 Labchart 分析软件自动分析低频(LF, 0.04~0.15 Hz)、高频(HF, 0.15~0.45 Hz)、低频/高频以及正常 RR 间期标准差(standard deviation of all NN intervals, SDNN)等数据。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 26.0 进行统计分析,符合正态分布的数据采用均数 ± 标准差进行描述,不符合正态分布的数据采用中位数进行描述。符合正态分布的 4 组间计数资料比较选用单因素方差分析,事后检验选择 Bonferroni 校正;不符合正态分布的 4 组间计数资料比较选用 K 个独立样本的非参数检验。4 组间无序分类资料如房颤诱发率采用 Fisher 确切概率法进行比较。统计学差异被定义为 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 不同组间心房电重构的比较

如表 1 所示,静息状态下,4 组窦性心律、P 波时限及 QRS 时限无显著差异;与成年窦性心律组相比,仅老龄窦性心律组校正的 QTc 间期有所延长 ($P < 0.05$)。老龄窦性心律组 PR 间期显著长于成年窦性心律组,PR 间期在成年起搏组和老龄起搏组中进一步增加 ($P < 0.05$)。

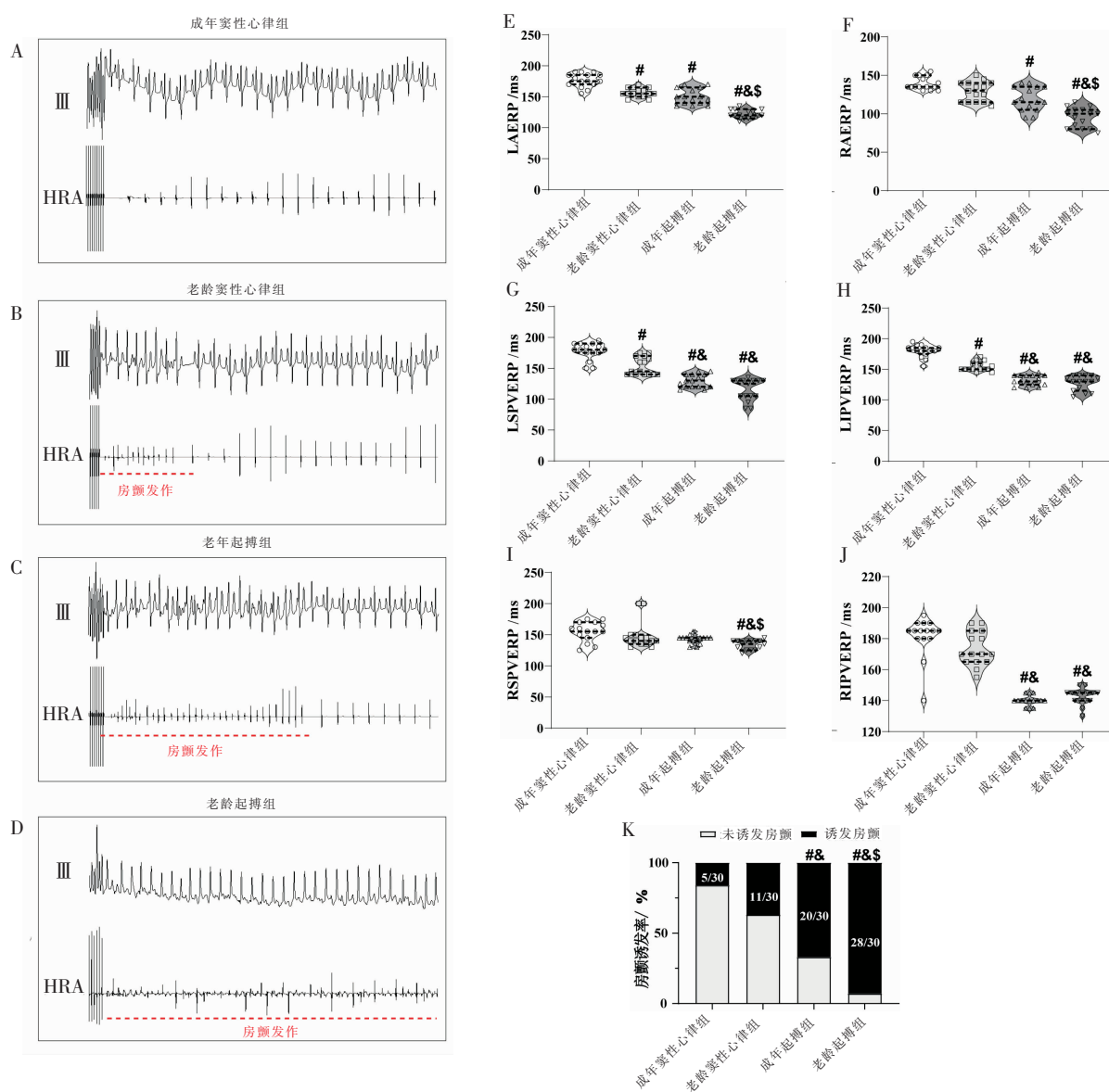
为评价老龄和房颤双重作用对于心房电生理特性的影响,研究者予以 6 个不同位置的心外膜电生理测定进行评价。如图 2 所示,成年窦性心律组的 LAERP 及 RAERP 最长,伴随增龄或起搏诱导的作用,

双 AERP 缩短,在老龄背景下的快速起搏诱导 LAERP 和 RAERP 进一步缩短 ($P < 0.05$)。

表 1 4 组间体表心电图参数的比较

心电图参数	成年窦性心律组	老龄窦性心律组	成年起搏组	老龄起搏组
心率/次	109 ± 5	112 ± 8	113 ± 4	110 ± 6
P 波时限/ms	21 ± 5	32 ± 14	26 ± 7	35 ± 8
QRS 时限/ms	99 ± 3	95 ± 2	96 ± 5	95 ± 2
PR 间期/ms	31 ± 4	39 ± 5 [#]	48 ± 2 ^{#&}	52 ± 11 ^{#&\$}
QTc 间期/ms	21 ± 1	24 ± 5	30 ± 9	35 ± 4 [#]

注: [#] 表示与成年窦性心律组相比, $P < 0.05$; [&] 表示与老龄窦性心律组相比, $P < 0.05$; ^{\$} 表示与成年起搏组相比, $P < 0.05$ 。



注: A ~ D, 各组心外膜房颤诱发示意图; E ~ J, 依次为 LAERP、RAERP、LSPVERP、LIPVERP、RSPVERP、RIPVERP 的定量统计; K, 各组间房颤诱发率的定量统计结果。# 表示与成年窦性心律组相比, $P < 0.05$; & 表示与老龄窦性心律组相比, $P < 0.05$; \$ 表示与成年起搏组相比, $P < 0.05$ 。HRA, 高位右心房电位。

图 2 不同组间心房电生理参数的比较

相比于右侧肺静脉 ERP 在 4 组中的变化,随年龄增加或高频起搏的作用,LSPVERP 和 LIPVERP 显著缩短,老龄起搏组中的 LSPVERP 和 LIPVERP 最短 ($P < 0.05$)。当高频起搏联合年龄因素共同作用时,RIPVERP 较成年窦性心律组和老龄窦性心律组显著下降 ($P < 0.05$)。此外,RSPVERP 仅在老龄起搏组中缩短 ($P < 0.05$),在其余 3 组中均无显著统计学差异 ($P > 0.05$)。同 AERP 趋势一致,房颤诱发率在年龄和起搏交互作用下逐渐升高,其中老龄起搏组诱发率最高 ($P < 0.05$)。

表 2 4 组间超声心动图参数的比较

超声心动图参数	成年窦性心律组	老龄窦性心律组	成年起搏组	老龄起搏组
左心房内径/mm	21.6 ± 1.9	23.0 ± 1.2	27.4 ± 1.5 [#]	31.5 ± 1.3 [#]
右心房内径/mm	18.7 ± 0.9	19.3 ± 1.3	19.7 ± 1.7	19.5 ± 1.6
左心室收缩末期内径/mm	26.9 ± 1.4	27.1 ± 1.1	26.7 ± 1.3	31.4 ± 2.0 [#]
左心室舒张末期内径/mm	39.1 ± 1.2	39.2 ± 1.7	39.7 ± 1.1	42.2 ± 2.8
左室射血分数/%	59.5 ± 5.4	58.9 ± 3.3	61.4 ± 4.8	50.8 ± 2.0 [#]
左心室短轴缩短率/%	31.2 ± 3.9	30.7 ± 2.2	32.6 ± 3.5	25.6 ± 1.3 [#]

注: # 表示与成年窦性心律组相比, $P < 0.05$; [§] 表示与老龄窦性心律组相比, $P < 0.05$; [§] 表示与成年起搏组相比, $P < 0.05$ 。

2.3 不同组间自主神经张力的比较

如图 3 所示,反映交感神经优势的 LF 在 4 组中存在差异,与成年窦性心律组或老龄窦性心律组相比,成年起搏组 LF 增大,老龄起搏组 LF 高于成年起搏组 ($P < 0.05$)。代表副交感神经优势的 HF 在各组间也存在一定的差异,与成年窦性心律组相比,成年起搏组 HF 显著下降,老龄起搏组中 HF 最低,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。LF/HF 是反映交感神经张力的一项指标,本研究中 LF/HF 仅在老龄起搏组中增高,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。SDNN 作为反映迷走神经张力的评价指标,其在各组中变化趋势与 HF 类似,即相比于成年窦性心律组和老龄窦性心律组,成年起搏组和老龄起搏组 SDNN 显著下降 ($P < 0.05$)。

2.4 不同组间心房超微结构的评价

如图 4 所示,电镜低倍镜的结果显示从成年窦性心律组至老龄起搏组心肌细胞肌节长度持续延长,线粒体数量减少、形态紊乱。从高倍镜视图可见,与成年窦性心律组相比,老龄窦性心律组和成年起搏组均出现线粒体嵴紊乱和膜融合,在成年起搏组可见多个线粒体空泡化以及线粒体自噬小体,而老龄起搏组则出现肌纤维疏松、破损、断裂、片段化,广泛的线粒体空泡化、严重的线粒体膜损伤和线粒体解体,与结构水平上的心房扩张以及心脏功能下降保持一致,提示老龄和起搏的双重作用下心房超微结构重塑进一步加剧。

2.2 不同组间心房结构重构的比较

如表 2 所示,本研究通过心脏超声评估 4 组的心脏结构变化,其中左心房在 4 组间变化差异最显著,体现在相比于窦性心律两组,成年起搏组和老龄起搏组左心房内径明显增大,老龄起搏组左心房最大 ($P < 0.05$),而右心房内径在 4 组间均无差异。对于心室结构而言,左心室收缩末期内径、射血分数以及短轴缩短率仅在老龄起搏组增加 ($P < 0.05$),在其他组的变化未达统计学差异,且左心室舒张末期内径在各组间均无变化 ($P > 0.05$)。

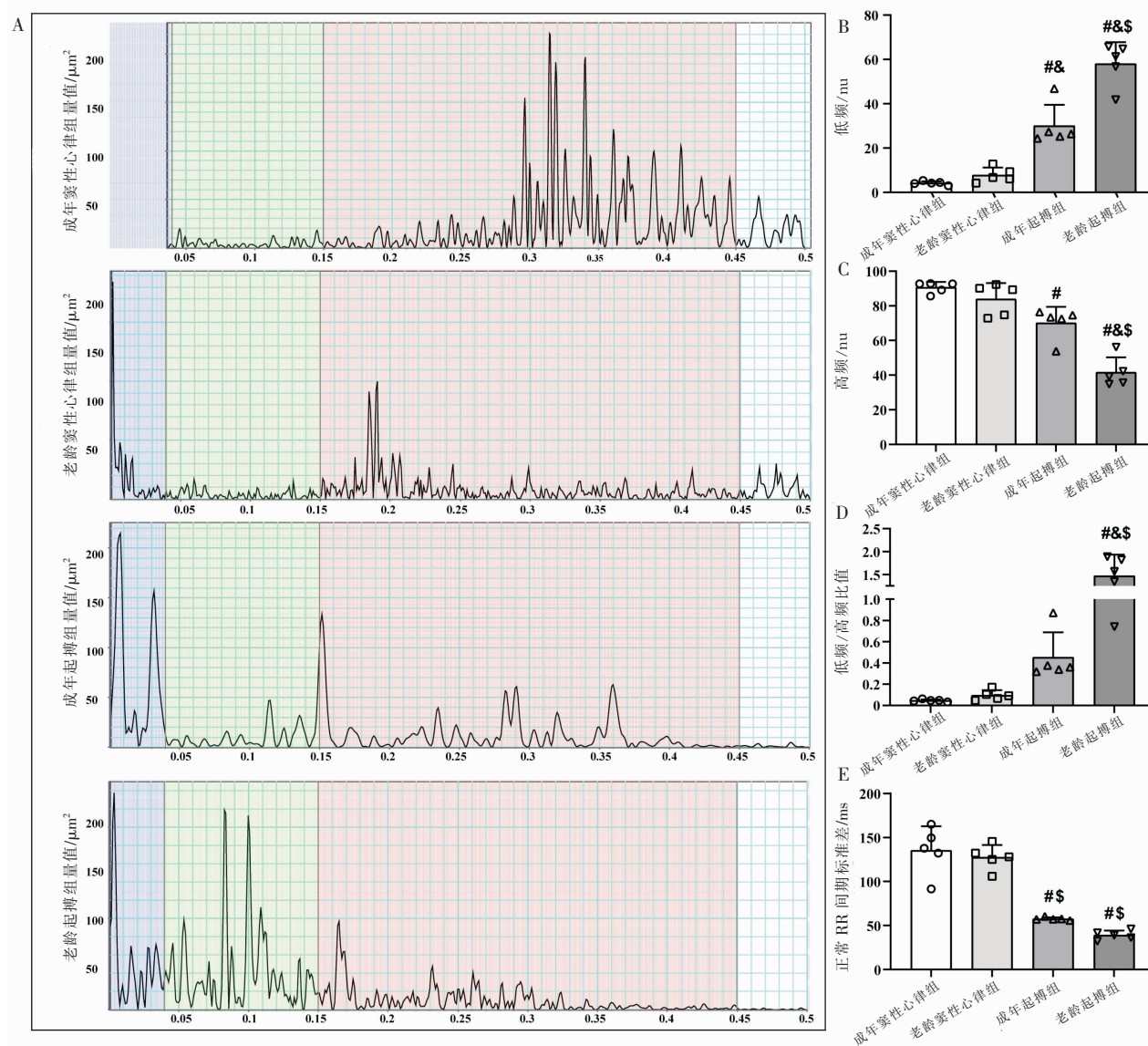
3 讨论

临床上常无法解释为什么部分患者可在数十年始终处于阵发性发颤状态,而具有类似特征的另一部分患者会在几个月内进展为持续性房颤,房颤基质的严重程度可能决定着房颤的严重程度^[9]。作为房颤最重要的危险因素,老龄与房颤的进展、负荷和预后关系密切,老龄背景下伴随与衰老的因果关联。越来越多的证据表明衰老是老龄房颤的重要特征之一^[10],衰老触发了房颤的诸多易感介质,如氧化应激反应、活性氧产生、端粒缩短以及线粒体破坏等^[11-12],且房颤患者的蛋白质组学结果显示衰老相关生物标志物明显上升^[13],这些前后呼应的证据提示着老龄状态下存在一种特殊心房基质以易于房颤的触发和维持。根据“房颤致房颤”的理论依据,心房起搏时长决定着房颤维持时限^[14],故快速起搏很可能在老龄心房基质上加剧更严重的心房病理性重构和“房颤致房颤”效应。

本研究中,老龄窦性心律组的 PR 间期较成年窦性心律组已有延长,48 h 快速心房起搏进一步促进 PR 间期的延长,这种心电参数的变化可能对应着心脏结构的变化。在本研究的心脏超声检查结果中,无论是左心房内径、左心室收缩末期内径、左室射血分数和左心室短轴缩短率均在老龄起搏组中显著下降,而单纯老龄犬中并未出现明显的心脏结构变化,与既往房颤患者中的观测结果保持一致^[15]。考虑到起搏时长为 48 h,本研究中并未进行造模前后心脏

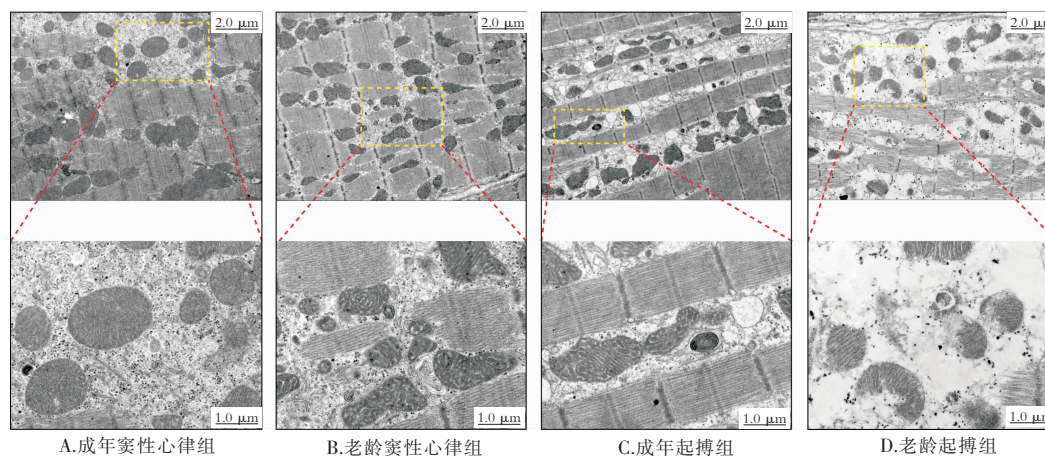
结构参数的比较,且未综合考虑左心房各个方向的扩大,未采用左心房容积指数等更为全面的超声评估指标,因而无法确认急性起搏与增龄交互作用下的心房结构是否出现急性期变化。本研究电生理结果显示成年起搏犬的异位电活动更可能来自于心房和左侧肺静脉,但老龄和起搏双重作用的条件下心房和 4 条肺静脉 ERP 显著缩短,房颤诱发率相比于其余 3 组更高。Kirschner Peretz 等^[16]的一项最新研究揭示年龄相关的心脏自发搏动和异位电活动可能与内源性 cAMP 信号驱动的心房 ATP 供需失衡有关,即老龄条件下的心房倾向于 ATP 供不应求

状态。本研究的电镜结果显示老龄起搏组相比于老龄窦性心律组,心房肌细胞内线粒体出现广泛的破裂和解体,快速起搏所介导的线粒体破坏过度 and 线粒体功能失调可能会增加老龄心房内触发灶和异位电活动出现的风险。此外,本研究利用频域分析的方法首次描记了快速起搏加速老龄状态下的犬自主神经张力失衡,老龄犬在接受 48 h 快速起搏后出现以交感神经张力增高,副交感神经张力降低为主的异常神经调控模式,这种异常的自主神经张力模式进一步加剧老龄和起搏双重作用下的心房重构和房颤易损性^[14]。



注:A,4组频域分析示意图;B~E,4组间低频、高频、低频/高频,RR间期离散度的定量统计。#表示与成年窦性心律组相比, $P < 0.05$;&表示与老龄窦性心律组相比, $P < 0.05$;\$表示与成年起搏组相比, $P < 0.05$;○表示成年窦性心律组中每只犬个体所对应的数据;□表示老龄窦性心律组中每只犬个体所对应的数据;△表示成年起搏组中每只犬个体所对应的数据;▽表示老龄起搏组中每只犬个体所对应的数据。

图3 不同组间自主神经张力参数的比较



注:图为各组左心房组织在 1 000 倍和 2 000 倍透射电镜下图片。

图 4 不同组间心房超微结构的比较

本研究通过在老龄犬中行 48 h 快速起搏以模拟老龄房颤发作的状态,揭示了短程持续的高频心房刺激会在老龄心房重构的基础上进一步加剧心房扩张,增加左心房及肺静脉来源的异位电活动风险,加速心肌细胞骨架崩解和线粒体损毁,加剧“房颤致房颤”的恶性病理反馈环。这些初步的实验室结果提示,应重视老龄人群中短阵房性心律失常对远期房颤的潜在促发作用,针对性采取措施以预防老龄房颤的发生发展。

参考文献

- [1] Shi S, Tang Y, Zhao Q, et al. Prevalence and risk of atrial fibrillation in China: a national cross-sectional epidemiological study [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2022, 23: 100439.
- [2] Volgman AS, Nair G, Lyubarova R, et al. Management of atrial fibrillation in patients 75 years and older; JACC state-of-the-art review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(2): 166-179.
- [3] Bencivenga L, Komici K, Nocella P, et al. Atrial fibrillation in the elderly: a risk factor beyond stroke [J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 61: 101092.
- [4] Nattel S, Heijman J, Zhou L, et al. Molecular basis of atrial fibrillation pathophysiology and therapy: a translational perspective [J]. *Circ Res*, 2020, 127(1): 51-72.
- [5] Pan Y, Xu L, Yang X, et al. The common characteristics and mutual effects of heart failure and atrial fibrillation: initiation, progression, and outcome of the two aging-related heart diseases [J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 27(3): 837-847.
- [6] 麦麦提阿卜杜拉·麦麦提敏, 张玲, 曹桂秋, 等. 不同频率心房电刺激对犬急性房颤模型的心房电重构影响及安全性分析 [J]. *新疆医科大学学报*, 2022, 45(10): 1116-1121, 1128.
- [7] 程新春, 张玲, 周贤惠, 等. 增龄对房颤犬心房有效不应期的影响 [J]. *新疆医科大学学报*, 2018, 41(7): 816-819.
- [8] Zhang L, Ye K, Xiaokereti J, et al. Histopathological substrate of the atrial myocardium in the progression of obstructive sleep apnoea-related atrial fibrillation [J]. *Sleep Breath*, 2021, 25(2): 807-818.
- [9] Heijman J, Guichard JB, Dobrev D, et al. Translational challenges in atrial fibrillation [J]. *Circ Res*, 2018, 122(5): 752-773.
- [10] Li J, Solus J, Chen Q, et al. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2010, 7(4): 438-444.
- [11] Lin PH, Lee SH, Su CP, et al. Oxidative damage to mitochondrial DNA in atrial muscle of patients with atrial fibrillation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2003, 35(10): 1310-1318.
- [12] Chimenti C, Russo MA, Carpi A, et al. Histological substrate of human atrial fibrillation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2010, 64(3): 177-183.
- [13] Jesel L, Abbas M, Park SH, et al. Atrial fibrillation progression is associated with cell senescence burden as determined by p53 and p16 expression [J]. *J Clin Med*, 2019, 9(1): 36.
- [14] Lu Z, Scherlag BJ, Lin J, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: autonomic mechanism for atrial electrical remodeling induced by short-term rapid atrial pacing [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2008, 1(3): 184-192.
- [15] Gao XY, Lai YY, Luo XS, et al. Acetyltransferase p300 regulates atrial fibroblast senescence and age-related atrial fibrosis through p53/Smad3 axis [J]. *Aging Cell*, 2023, 22(1): e13743.
- [16] Kirschner Peretz N, Segal S, Shapira R, et al. Changes in cAMP signaling are associated with age-related downregulation of spontaneously beating atrial tissue energetic indices [J]. *Geroscience*, 2023, 45(1): 209-219.

收稿日期: 2023-06-19