

· 综述 ·

动脉粥样硬化与肠道菌群的研究进展

师柳明¹, 张玮¹, 郝兴¹, 李荣荣², 任素怡², 王贵明¹

1. 山西医科大学第一医院血管外科, 山西太原 030001; 2. 山西医科大学第一临床医学院, 山西太原 030001

摘要: 动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)在中老年患者中发病率较高,迄今尚未完全阐明 AS 的发病机理。目前 AS 已知的危险因素有高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟、遗传因素等,另外,环境因素在 AS 的发生和发展过程中也起着重要作用。近年来研究表明,肠道微生物可以通过调节内分泌和机体代谢的一系列过程参与 AS 的发生和发展。本文简要总结目前肠道菌群与 AS 发生、发展的关系,以期为 AS 的诊断和防治提供新思路。

关键词: 动脉粥样硬化; 肠道菌群; 脂代谢; 微生物治疗

中图分类号: R543.5 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2023)10-1585-04

Research progress of atherosclerosis and intestinal flora

SHI Liuming*, ZHANG Wei, HAO Xing, LI Rongrong, REN Suyi, WANG Guiming

* Department of Vascular Surgery, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

Corresponding author: WANG Guiming, E-mail: 13513649533@126.com

Abstract: Atherosclerosis (AS) has a high incidence rate in middle-aged and elderly patients, and the pathogenesis of AS has not been fully clarified so far. The risk factors of AS include hypertension, diabetes, hyperlipidemia, smoking, genetic factors, etc. In addition, environmental factors also play a decisive role in the occurrence and development of AS. In recent years, some studies have shown that intestinal microorganisms can participate in the occurrence and development of AS by regulating a series of processes of endocrine and body metabolism. This paper briefly summarizes the current understanding of the relationship between intestinal flora and the occurrence and development of AS, in order to provide a new idea for the diagnosis and prevention of AS.

Keywords: Atherosclerosis; Intestinal flora; Lipid metabolism; Microbial therapy

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种复杂的慢性炎症性疾病,是世界各国高发病率和高死亡率的心脑血管病的主要病因^[1]。越来越多的证据表明肠道菌群与 AS 之间存在一定联系^[2]。由于细菌在肠道微生物群中所占比例最高,肠道微生物群又被称为肠道菌群,它是大约有 10^{13} 菌落形成单位(CFU)的一个极其复杂的微生物群^[3],具有多种功能,包括产生生物活性代谢物、调节免疫、能量稳态和抵御病原体等,因此被描述为人体的一个虚拟器官。研究发现,在身体健康的情况下,拟杆菌门和厚壁菌门在肠道细菌中占了 $9/10$ ^[4],而这两种菌群又与 AS 的发生有着密切的关系,且肠道菌群的平衡在免疫调节等方面起着一定的作用,一旦肠道菌群发生紊乱,就会导致疾病的发生和发展。AS 患者肠道黏膜通透性增高,细菌在形成 AS 过程中起作用的研究证据越来越多^[5]。因此,对肠道菌群与 AS 之间的相关性进行更深的挖掘,有助于为 AS 的诊断和防治提供新思路。

1 肠道菌群与 AS 高危因素的相关性

1.1 高脂血症与肠道菌群 目前已有研究显示 AS 的发生发展与肠道菌群及其代谢产物存在相关性。AS 患者的脂肪代谢平衡遭到破坏,血浆血脂及胆固醇水平与肠道菌群有明显的关系。Bäckhed 等^[6]发现,用从常规饲养动物的远端肠道(盲肠)获取的正常菌群对成年无菌小鼠进行常规饲养,尽管食物摄入量减少,但 14 d 内体内脂肪含量和胰岛素抵抗率仍会增加 60%。对无菌和常规化小鼠的研究表明,微生物群促进了肠腔中单糖的吸收,从而诱导了肝脏新生脂肪生成。Fu 等^[7]分析受试者的肠道微生物、体质量指数、血脂等,结果表明甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇等与肠道菌群存在相关性。

近年来研究表明,肠道菌群参与脂代谢的机制主要有以下几条途径。(1)胆汁酸代谢途径:已有研究证实,由肠道微生物群派生的继发性胆汁酸,可通过法尼醇 X 受体(farnesoid

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.10.030

通信作者: 王贵明, E-mail: 13513649533@126.com

出版日期: 2023-10-20

X receptor, FXR)等多种胆汁酸受体^[8],调节血脂水平。在肝脏中,胆汁酸激活FXR后,超低密度脂蛋白胆固醇和新生脂肪形成明显减少。此外,小肠上皮表达的FXR也被报道可以对脂肪变性、肥胖等过程起到调节作用^[9]。(2)脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)引起的代谢性内毒素血症途径:长期高脂饮食会破坏肠屏障功能,过量的肠道微生物LPS通过受损的肠屏障进入循环系统,促进细胞释放促炎因子,引起宿主的慢性系统性炎症,最终导致高血脂症和AS^[10]。(3)氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)代谢途径:肠道菌群能把食物中的胆碱氧化成三甲胺,三甲胺被小肠黏膜上皮细胞迅速吸收并进入血液循环。目前已有研究发现,TMAO可以通过促进泡沫细胞的生成从而促进AS的发展^[11]。(4)短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)途径:肠道菌群可以分解肠道中的膳食纤维,产生乙酸、丙酸和丁酸等SCFAs来影响宿主脂代谢^[12],乙酸和丙酸则可以通过循环系统进入肝脏和脂肪等外周组织,作为底物参与糖异生和脂肪合成。

肠道微生物影响宿主脂肪的贮存,其可能与肠道菌群失衡引起血脂异常有关。因此,推测肠道菌群可以作为AS相关性检测的生物标志物。

1.2 高血压与肠道菌群 研究表明,高血压的发生不仅与遗传、年龄、环境、精神状态、生活习惯等密切相关,亦与患者肠道菌群密切相关^[13]。人类肠道微生物群可通过分泌多种具有生物活性的代谢物,来参与人体血压的调节^[14]。王振花等^[15]对大鼠进行肠道菌群分析发现,与正常动物对比,高血压大鼠肠道菌群的丰富性、多样性、菌群间比例发生改变,且与血压变化相关。Li等^[16]对原发性高血压患者及正常血压人群的肠道微生物群进行了宏基因组和代谢组学分析,发现高血压患者微生物的丰度和多样性显著下降。有研究将高血压患者的粪便微生物群移植到无菌小鼠肠道内,观察到粪菌移植后小鼠的血压显著上升^[17]。目前,大量研究证实肠道菌群与高血压密切相关,且肠道菌群在饮食调节血压中发挥关键作用。综合分析饮食、肠道菌群、免疫之间的相互作用及与高血压发生发展的关系开始被重视。肠道菌群有望成为治疗高血压的新方向和新靶点,膳食干预及益生菌调节肠道菌群可能成为高血压综合管理的新策略。但该领域的研究仍处于初步阶段,且相关分子机制方面仍不明确。

1.3 糖尿病与肠道菌群 肠道菌群与2型糖尿病的关联性逐渐受到重视。Karlsson等^[18]利用宏基因的研究方法探讨了145名血糖控制正常、糖耐量受损以及患有2型糖尿病患者的粪便结果,成功观察到糖尿病组的粪便宏基因组的组成及功能改变。Qin等^[19]对我国345例受试者进行了宏基因组-全基因组关联研究,结果表明2型糖尿病患者肠道菌群出现某种程度的不平衡,表现为某种细菌生成丁酸的数量减少,以及多种条件致病菌(如粪拟杆菌等)、硫酸盐还原菌的含量增加。此外,多种治疗糖尿病的药物也被证实可参与肠道菌群的调节。研究显示,二甲双胍能使2型糖尿病患者肠道中的埃希氏菌丰度显著增加,肠杆菌丰度降低,使数个肠道微生物属的数量与非糖尿病对照组相当;同时,二甲双胍能促进丁酸酯和

丙酸酯的产生,这些丁酸酯对控制血糖有益^[20]。

SCFAs是肠道内包括甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸等在内的微生物发酵的主要产物。SCFAs是影响细胞生长、肠道运动以维护肠道屏障的结肠上皮细胞的能量来源^[21]。SCFAs通过与G蛋白偶联受体(GPCR)41、GPR43结合来影响肠内分泌系统。这些GPCR反过来也可提高胰高血糖素原的表达,增加胰高血糖素样肽(GLP)-1、GLP-2、肠抑胃肽、多肽YY,以及在降低生长素释放肽的同时降低脂肪细胞来源的瘦素水平,从而参与调节血糖稳态^[22]。

2 肠道菌群与AS治疗

2.1 运动 研究表明,运动可以调节人体肠道菌群的平衡^[23],但其具体机制目前仍不明确。Liu等^[24]研究发现,有氧运动一段时间后,人体内的细菌成分发生了改变。Evans等^[25]的实验研究结果表明,经过运动干预的肥胖小鼠肠道菌群的成分发生了改变。Campbell等^[26]通过小鼠实验证明适量运动对肠道菌群以及肠道黏膜完整性具有正向调节作用。

2.2 饮食 饮食结构改变可引起肠道菌群改变,已有证据显示调整饮食结构可降低AS的风险。研究发现,肠道内SCFAs的含量与低碳饮食相关,高纤维膳食可以促进益生菌的生长。极低热量饮食可以使肠道中的微生物数量减少,肠道菌群结构发生变化,进而可以减轻AS。肖园元等^[27]研究发现,当机体内疣微菌门(Verrucomicrobia)含量较低时,会通过抑制机体的新陈代谢,诱导脂肪堆积,从而使血脂水平升高,促进AS的形成^[28]。尽管研究发现可通过饮食调节干预肠道菌群的成分,但其具体机理至今仍未明了。目前建议,应形成以蔬果和五谷杂粮为主的饮食结构来预防AS的发生。也有学者认为,经常吃鱼等海鲜,能减少高血压、糖尿病和心血管疾病的发生。因此,个性化的营养调节对于疾病的预防、控制也很重要。

2.3 益生菌及益生元 益生菌主要以维持人体肠道微生物平衡、对人体健康十分有益的活性菌群为主,其根植于人和动物的肠道。益生菌以乳酸菌、双歧杆菌等最为常见。益生元通过选择性地刺激一种或少数菌落中细菌的生长和活性,改善不可消化的健康食物成分,也可作为产生有益于宿主健康的膳食补充剂。随着人们对肠道菌群的熟知,益生菌及益生元在AS治疗中起到重要作用^[29]。Goodrich等^[30]研究发现,益生菌作为机体内的有益常驻菌可改变动物体内的微生态,预防动物肥胖。Simon等^[31]研究证明益生菌可通过增加胰岛素的分泌来调节血糖。Costanza等^[32]研究发现,益生菌治疗3个月后,还可以使左心室射血分数升高。臧凯丽等^[33]发现益生菌制剂—双歧杆菌可降低血脂水平,进而预防、延缓AS疾病的发生。张彦位等^[34]研究发现,肠道屏障功能减退后,细菌内毒素的一部分可进入机体,引起全身慢性炎症反应,从而引起内皮损伤,使单核细胞分化为巨噬细胞,促使斑块形成。但这些益生菌对心血管系统疾病的影响究竟是通过怎样的途径和机制,还需要进一步的研究。

2.4 微生物治疗肠外疾病的新兴疗法 近年来,微生物群移

植被认为是治疗 AS 的一种新方法。微生物移植可以帮助患者重建肠道微生物群的正常功能,通过向受体导入供体的菌群,进而起到提供营养、抑制致病菌生长、调节宿主免疫、纠正肠道微生态失衡的作用。有研究认为,相比益生元和益生菌,菌群移植可能更有效地恢复肠道菌群^[35]。Kootte 等^[36]的随机对照研究发现,在肥胖人群中移植了较瘦人群的微生物群后,有超过半数的人胰岛素敏感性提高。Gregory 等^[37]研究显示微生物群的移植在 AS、2 型糖尿病的治疗中具有较好的疗效。由于存在将毒素等危险成分转移的风险,目前对于微生物群移植的应用还很有限。尽管微生物群移植是治疗 AS 的一种前景广阔的方法,但仍有待深入研究。

3 结 语

肠道菌群与 AS 关系的具体机理仍需继续深入研究。另外,可通过运动、饮食干预、益生菌及益生元的使用、微生物群移植法及抗生素等方法,对肠道微生物进行调适,进而起到防治 AS 的作用。但在饮食干预及抗生素应用、粪菌移植供体选择及并发症防治等方面的个体化方案,还需进一步解决。

作者贡献 师柳明、张玮、郝兴进行文章的构思与设计,可行性分析;师柳明、李荣荣、任素怡进行文献/资料收集、整理,撰写、论文修订;王贵明负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Fan JL, Watanabe T. Atherosclerosis: known and unknown [J]. *Pathol Int*, 2022, 72(3): 151-160.
- [2] Zou YF, Song XJ, Liu N, et al. Intestinal flora: a potential new regulator of cardiovascular disease [J]. *Aging Dis*, 2022, 13(3): 753-772.
- [3] Mills S, Stanton C, Lane JA, et al. Precision nutrition and the microbiome, part I: current state of the science [J]. *Nutrients*, 2019, 11(4): 923.
- [4] Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JJ, et al. Diet, gut microbiota, and obesity: links with host genetics and epigenetics and potential applications [J]. *Adv Nutr*, 2019, 10: S17-S30.
- [5] Lewis CV, Taylor WR. Intestinal barrier dysfunction as a therapeutic target for cardiovascular disease [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 319(6): H1227-H1233.
- [6] Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(44): 15718-15723.
- [7] Fu JY, Bonder MJ, Cniti MC, et al. The gut microbiome contributes to a substantial proportion of the variation in blood lipids [J]. *Circ Res*, 2015, 117(9): 817-824.
- [8] Sun LL, Cai J, Gonzalez FJ. The role of farnesoid X receptor in metabolic diseases, and gastrointestinal and liver cancer [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(5): 335-347.
- [9] Gonzalez FJ, Jiang CT, Patterson AD. An intestinal microbiota-farnesoid X receptor axis modulates metabolic disease [J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(5): 845-859.
- [10] Manco M, Putignani L, Bottazzo GF. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk [J]. *Endocr Rev*, 2010, 31(6): 817-844.
- [11] Zhang XL, Li YN, Yang PZ, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes vascular calcification through activation of NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3) inflammasome and NF- κ B (nuclear factor κ B) signals [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(3): 751-765.
- [12] Van de Wouw M, Boehme M, Lyte JM, et al. Short-chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations [J]. *J Physiol*, 2018, 596(20): 4923-4944.
- [13] 陈勇,褚剑锋.高血压患者肠道菌群变化的研究 [J]. *基层医学论坛*, 2019, 23(31): 4474-4475.
- [14] Chen Y, Chu JF. Study on the changes of intestinal flora in patients with hypertension [J]. *Med Forum*, 2019, 23(31): 4474-4475.
- [15] Naqvi S, Asar TO, Kumar V, et al. A cross-talk between gut microbiome, salt and hypertension [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134: 111156.
- [16] 王振花,李潮生.饮食作用的肠道菌群-免疫轴与高血压相关性的研究进展 [J]. *基础医学与临床*, 2022, 42(6): 983-987.
- [17] Wang ZH, Li CS. Up-date situation of research on the effect of diet on gut microbiota-immune axis and potential relationship to hypertension [J]. *Basic Clin Med*, 2022, 42(6): 983-987.
- [18] Li J, Zhao FQ, Wang YD, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension [J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 14.
- [19] Elijevich F, Laffer CL, Sahinoz M, et al. The gut microbiome, inflammation, and salt-sensitive hypertension [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2020, 22(10): 79.
- [20] Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control [J]. *Nature*, 2013, 498(7452): 99-103.
- [21] Qin JJ, Li YR, Cai ZM, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes [J]. *Nature*, 2012, 490(7418): 55-60.
- [22] Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control [J]. *Nature*, 2013, 498(7452): 99-103.
- [23] Richards EM, Pepine CJ, Raizada MK, et al. The gut, its microbiome, and hypertension [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2017, 19(4): 36.
- [24] Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, et al. Gut microbiota, obesity and diabetes [J]. *Postgrad Med J*, 2016, 92(1087): 286-300.
- [25] Mailing LJ, Allen JM, Buford TW, et al. Exercise and the gut microbiome: a review of the evidence, potential mechanisms, and implications for human health [J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 2019, 47(2): 75-85.
- [26] Liu ZH, Liu HY, Zhou HB, et al. Moderate-intensity exercise affects gut microbiome composition and influences cardiac function in myocardial infarction mice [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 1687.
- [27] Evans CC, LePard KJ, Kwak JW, et al. Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-

- induced obesity[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e92193.
- [26] Campbell SC, Wisniewski PJ, Noji M, et al. The effect of diet and exercise on intestinal integrity and microbial diversity in mice[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0150502.
- [27] 肖园元,李东泽,贾禹,等.地中海饮食通过抗氧化应激抑制动脉粥样硬化血栓形成[J].医学综述,2021,27(18):3662-3668.
Xiao YY, Li DZ, Jia Y, et al. Mediterranean diet inhibition of atherosclerotic thrombosis through anti-oxidative stress[J]. Med Recapitul, 2021, 27(18):3662-3668.
- [28] 张亚萍,袁宏,岳田利.富硒红曲米对高脂饮食小鼠脂代谢和肠道菌群的改善作用[J].现代食品科技,2022,38(2):1-11.
Zhang YP, Yuan YH, Yue TL. Selenium-enriched red yeast rice improves lipid metabolism and intestinal flora in mice fed a high-fat diet[J]. Mod Food Sci Technol, 2022, 38(2):1-11.
- [29] 张彦位,路江浩,鄢梦洁,等.益生菌对微生物生态系统的改善作用及其应用研究进展[J].食品工业科技,2021,42(4):369-379.
Zhang YW, Lu JH, Yan MJ, et al. Research on probiotics to improve micro-ecosystem and its application[J]. Sci Technol Food Ind, 2021, 42(4):369-379.
- [30] Goodrich J, Waters J, Poole A, et al. Human genetics shape the gut microbiome[J]. Cell, 2014, 159(4): 789-799.
- [31] Simon MC, Strassburger K, Nowotny B, et al. Intake of *Lactobacillus reuteri* improves incretin and insulin secretion in glucosetolerant humans: a proof of concept [J]. Diabetes Care, 2015, 38(10): 1827-1834.
- [32] Costanza AC, Moscovitch SD, Faria Neto HCC, et al. Probiotic therapy with *Saccharomyces boulardii* for heart failure patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial[J]. Int J Cardiol, 2015, 179: 348-350.
- [33] 臧凯丽,江岩,孙勇,等.益生菌剂调整肠道疾病人群菌群结构丰度水平的研究[J].食品科学,2018,39(13):133-143.
Zang KL, Jiang Y, Sun Y, et al. Probiotics modulate the structure and abundance of gut microbiota in populations with intestinal diseases[J]. Food Sci, 2018, 39(13):133-143.
- [34] 张彦位,路江浩,鄢梦洁,等.益生菌对微生物生态系统的改善作用及其应用研究进展[J].食品工业科技,2021,42(4):369-379.
Zhang YW, Lu JH, Yan MJ, et al. Research on probiotics to improve micro-ecosystem and its application[J]. Sci Technol Food Ind, 2021, 42(4):369-379.
- [35] Rao K, Safdar N. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection[J]. J Hosp Med, 2016, 11(1): 56-61.
- [36] Kootte RS, Levin E, Salojärvi J, et al. Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition[J]. Cell Metab, 2017, 26(4): 611-619.e6.
- [37] Gregory JC, Buffa JA, Org E, et al. Transmission of atherosclerosis susceptibility with gut microbial transplantation[J]. J Biol Chem, 2015, 290(9):5647-60.
收稿日期:2023-02-02 修回日期:2023-03-20 编辑:王国品

(上接第 1584 页)

- [43] Zhang M, Wei L, Xie SY, et al. Activation of Nrf2 by lithospermic acid ameliorates myocardial ischemia and reperfusion injury by promoting phosphorylation of AMP-activated protein kinase α (AMPK α) [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 794982.
- [44] Zhang WY, Zhang QL, Xu MJ. Effects of propofol on myocardial ischemia reperfusion injury through inhibiting the JAK/STAT pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(14): 6339-6345.
- [45] Wu JX, Cai WF, Du RM, et al. Sevoflurane alleviates myocardial ischemia reperfusion injury by inhibiting P2X7-NLRP3 mediated pyroptosis[J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 768594.
- [46] Lv ZQ, Wang FE, Zhang XF, et al. Etomidate attenuates the ferroptosis in myocardial ischemia/reperfusion rat model via Nrf2 pathway [J]. Shock, 2021, 56(3): 440-449.
- [47] Wei TJ, Li J, Fu G, et al. Simvastatin improves myocardial ischemia reperfusion injury through KLF-regulated alleviation of inflammation[J]. Dis Markers, 2022:7878602.
- [48] Yuan LB, Dai XM, Fu HY, et al. Vaspin protects rats against myocardial ischemia/reperfusion injury (MIRI) through the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 835: 132-139.
- [49] Bai H, Gu RJ, Chen LY, et al. Electroacupuncture interventions alleviates myocardial ischemia reperfusion injury through regulating gut microbiota in rats[J]. Microvasc Res, 2021, 138: 104235.
- [50] Korshunova A, Blagonravov M, Neborak E, et al. BCL2 regulated apoptotic process in myocardial ischemia-reperfusion injury (review) [J]. Int J Mol Med, 2020, 47(1): 23-36.
- [51] Han HA, Dong PL, Liu KM. The role of NF- κ B in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. Curr Protein Pept Sci, 2022, 23(8): 535-547.
- [52] Hausenloy DJ, Garcia-Dorado D, Bøtker HE, et al. Novel targets and future strategies for acute cardioprotection: position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart[J]. Cardiovasc Res, 2017, 113(6): 564-585.
- [53] Groehler A, Kren S, Li QL, et al. Oxidative cross-linking of proteins to DNA following ischemia-reperfusion injury [J]. Free Radic Biol Med, 2018, 120: 89-101.
收稿日期:2023-05-10 修回日期:2023-06-21 编辑:王宇