

· 临床研究 ·

白念珠菌和非白念珠菌血症的流行病学、危险因素与预后

金菲,夏文颖,倪芳,许雨乔,陆燕飞,张晓慧*

南京医科大学第一附属医院检验学部,国家医学检验临床医学研究中心分中心,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨白念珠菌和非白念珠菌血症的流行病学、危险因素和预后。方法:回顾分析南京医科大学第一附属医院2016年1月—2020年12月171例念珠菌血症患者临床资料。通过卡方检验和二元Logistic回归分析对白念珠菌组和非白念珠菌组血流感染患者的临床危险因素进行比较,确定与念珠菌感染有关的危险因素,并进一步分析与念珠菌血症预后相关的独立危险因素。结果:光滑念珠菌是念珠菌血症患者中最常见的分离菌(28.65%),其次为白念珠菌(28.07%)、热带念珠菌(21.64%)、近平滑念珠菌(18.13%)和其他念珠菌(3.51%),非白念珠菌占71.93%(123/171)。多因素分析显示机械通气(OR=2.588,95%CI:1.119~5.987, $P=0.026$)是白念珠菌血症的独立危险因素。所有念珠菌对两性霉素B均敏感,白念珠菌、光滑念珠菌和近平滑念珠菌对氟康唑的敏感率分别为91.8%、91.7%和90.3%,热带念珠菌的耐药性相对较高。171例念珠菌血症患者中,48例死亡,病死率为28.07%。多因素分析显示年龄(OR=1.027,95%CI:1.004~1.050, $P=0.022$)、深静脉置管(OR=2.489,95%CI:1.033~5.996, $P=0.042$)和入住ICU(OR=2.921,95%CI:1.020~8.362, $P=0.046$)是与病死率相关的独立危险因素。结论:本院念珠菌血症的念珠菌分布与其他医院存在差异。除热带念珠菌外,绝大多数念珠菌对抗真菌药物敏感性较高,为经验抗真菌药物的选择提供有用信息。

[关键词] 念珠菌血症;危险因素;敏感性;病死率

[中图分类号] R379.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2022)03-401-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20220316

念珠菌是血流感染分离出最常见的病原菌之一,具有较高的发病率和病死率^[1-2]。流行病学研究显示世界范围内念珠菌血症发病率呈逐年增高趋势^[3]。念珠菌血症好发于接受侵入性操作、中心静脉导管置管、服用广谱抗生素和免疫抑制剂、免疫力低下等患者^[4]。白念珠菌仍是念珠菌血症最常见的菌种,但光滑念珠菌、热带念珠菌、近平滑念珠菌等非白念珠菌的比例有升高趋势。Krcmery等^[5]报道,非白念珠菌对唑类药物具有更高的耐药性,部分抗真菌药物疗效欠佳,可能在血流感染病例中导致更高的病死率。念珠菌血症的流行病学在不同国家和不同地区可能表现出很大差异。本文回顾性分析南京医科大学第一附属医院2016年1月—2020年12月念珠菌血症患者临床和微生物资料,并分析白念珠菌和非白念珠菌血症相关危险因素、对抗真菌药物的药敏结果和预后相关危险因素。

1 对象和方法

1.1 对象

对2016年1月—2020年12月符合念珠菌血症诊断标准^[6]的患者资料进行回顾性分析,临床资料包括性别、年龄、基础疾病、糖皮质激素和免疫抑制剂的使用、输注血液制品、入住ICU、外科手术,侵入性操作如导尿管、深静脉导管、胃管、引流管、机械通气等。抗真菌药物包括两性霉素B、5-氟胞嘧啶、氟康唑、伏立康唑和伊曲康唑。纳入标准:①至少1次血培养念珠菌阳性,同时符合念珠菌感染的临床症状和体征;②临床资料完整。排除标准:①无念珠菌感染的临床症状和体征;②血培养为非念珠菌感染;③年龄 ≤ 18 岁。

1.2 方法

血培养采用美国BD公司的FX400全自动血培养仪及配套的Bactec Plus/F树脂需氧瓶和Bactec Lytic/10含溶血素厌氧瓶;真菌鉴定采用法国梅里埃公司的VITEK 2-Compact全自动细菌鉴定系统和MOLDI-TOF MS;真菌药敏采用法国梅里埃公司的

[基金项目] 江苏省实验诊断学重点实验室(ZDXKB2016005)
*通信作者(Corresponding author),E-mail:15195968763@163.com

ATB FUNGUS 3 酵母菌药敏试剂条。质控菌株采用白念珠菌(ATCC 90028)和克柔念珠菌(ATCC 6258)。

按照《全国临床检验操作规程》第4版^[7],培养瓶报阳后转种于血琼脂平板、巧克力平板,同时涂片革兰染色镜检,涂片见真菌孢子加种2块沙保弱平板,其中1块沙保弱平板置于25℃培养箱,其余平板置于35℃培养箱孵育24~72 h。将分离的菌株按照操作规程进行鉴定和药敏试验。真菌药敏试验严格按照ATB FUNGUS 3酵母样真菌药敏试验盒说明书进行,按照CLSI M27-Ed4和M59-E3对药敏结果判读,并进行统计分析。

1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行数据统计分析。计数资料以百分比表示,定量资料采用中位数(四分位数) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,对白念珠菌组和非白念珠菌组血流感染患者的临床危险因素进行比较,单因素分析定量资料采用Mann-Whitney *U*检验,计数资料采用 χ^2 检验,将 $P < 0.05$ 的因素纳入二元Logistic回归进行多因素分析,确定与白念珠菌和非白念珠菌血症相关的危险因素。同上述方法,进一步对念珠菌血症的预后进行单因素和多因素分析,以确定与病死率相关的独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 念珠菌血症患者菌株分布

2016年1月—2020年12月在血流感染的171株念珠菌中,光滑念珠菌居首位(49/171, 28.65%),其次为白念珠菌(48/171, 28.07%)、热带念珠菌(37/171, 21.64%)、近平滑念珠菌(31/171, 18.13%)、无名念珠菌(3/171, 1.75%)、克柔念珠菌(2/171, 1.17%)和葡萄牙念珠菌(1/171, 0.58%)。白念珠菌和非白念珠菌分别占28.07%(48/171)和71.93%(123/171)。未分离到两种或两种以上念珠菌混合感染。导管血占比30.41%(52/171)。念珠菌血症发生率最高的是ICU(66例, 38.60%),内科病房和外科病房念珠菌血症发生率相当。2016—2020年白念珠菌和非白念珠菌血症患者病区分布差异有统计学意义($P < 0.001$),如图1所示,内科病房白念珠菌和光滑念珠菌的检出率低于外科病房、ICU和门诊,但热带念珠菌的检出率明显高于其他病区,且86.36%(19/22)来自血液科。

2.2 临床特征

念珠菌血症患者的年龄为60(47, 72)岁,

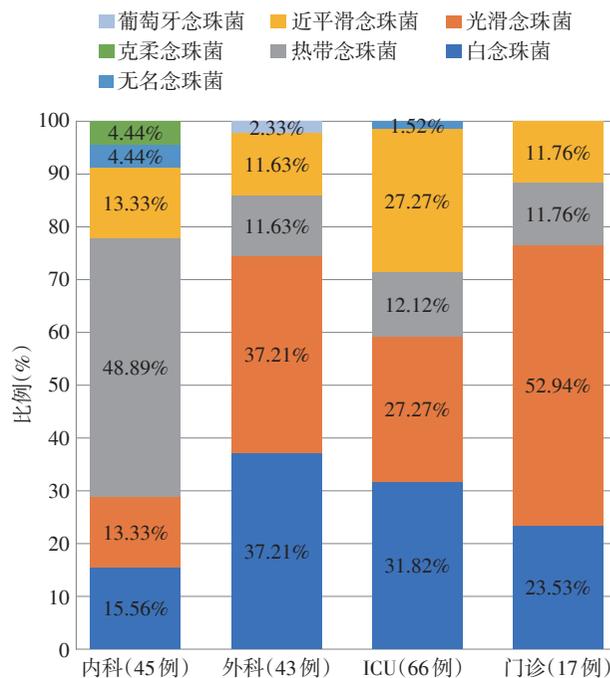


图1 2016—2020年念珠菌来源病区分布

60.23%(103/171)是男性。白念珠菌组患者年龄高于非白念珠菌组($P=0.015$)。大多数患者(158/171, 92.40%)在诊断为念珠菌血症时存在基础疾病,依次为高血压76例(44.44%)、糖尿病54例(31.58%)、肿瘤52例(30.41%)、心血管疾病42例(24.56%)和血液病29例(16.96%)。71例(41.52%)患者存在两种及以上基础疾病。念珠菌血症患者中,93.57%(160/171)有抗生素使用史。念珠菌血症其他易感因素包括输注血液制品(78.95%, 135/171)、导尿管(61.99%, 106/171)和深静脉置管(58.48%, 100/171)。

2.3 白念珠菌与非白念珠菌血症的单因素分析

单因素分析显示,白念珠菌组和非白念珠菌组在年龄、心血管疾病、血液病、肿瘤、糖皮质激素应用和机械通气方面差异具有统计学意义($P < 0.05$,表1)。

2.4 白念珠菌与非白念珠菌血症的多因素分析

将单因素分析中 $P < 0.05$ 的因素纳入多因素分析,结果显示机械通气(OR=2.588, 95%CI: 1.119~5.987, $P=0.026$)是白念珠菌血症的独立危险因素(表2)。

2.5 白念珠菌与非白念珠菌血症药敏结果分析

药敏结果显示,白念珠菌和近平滑念珠菌对氟康唑和伊曲康唑的敏感率均在90%左右。光滑念珠菌对氟康唑和伊曲康唑的敏感性高于伏立康唑

表1 白念珠菌组和非白念珠菌组血流感染单因素分析

临床特征	白念珠菌组 (n=48)	非白念珠菌组 (n=123)	Z/ χ^2 值	P值
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	67(50,74)	57(46,70)	2.701	0.015
男性[n(%)]	27(56.25)	76(61.79)	0.442	0.506
基础疾病[n(%)]				
高血压	24(50.00)	52(42.28)	0.834	0.361
糖尿病	14(29.17)	40(32.52)	0.180	0.672
心血管疾病	17(35.42)	25(20.33)	4.244	0.039
血液病	1(2.08)	28(22.76)	12.698	<0.001
肿瘤	20(41.46)	32(25.20)	3.996	0.046
药物使用史[n(%)]				
抗生素	46(95.83)	114(92.68)	0.569	0.451
糖皮质激素	5(10.42)	45(36.59)	11.428	0.001
免疫抑制剂	9(18.75)	40(32.52)	3.202	0.074
侵入性操作[n(%)]				
导尿管	34(70.83)	72(58.54)	2.216	0.137
深静脉置管	27(56.25)	73(59.35)	0.137	0.712
胃管	17(35.42)	38(30.89)	0.324	0.569
机械通气	33(68.75)	50(40.65)	10.914	0.001
引流管	30(62.50)	62(50.41)	2.032	0.154
输注血液制品[n(%)]	39(81.25)	96(78.05)	0.213	0.645
入住ICU[n(%)]	32(66.67)	65(52.85)	2.687	0.101
外科手术[n(%)]	25(52.08)	58(47.15)	0.336	0.562

表2 白念珠菌组和非白念珠菌组血流感染多因素分析

临床特征	Logistic 回归分析		
	P值	OR值	95%CI
年龄	0.321	0.987	0.962~1.013
心血管疾病	0.592	1.279	0.520~3.146
血液病	0.302	0.306	0.032~2.903
肿瘤	0.200	1.743	0.745~4.080
糖皮质激素	0.302	0.541	0.168~1.739
机械通气	0.026	2.588	1.119~5.987

($P < 0.001$)。热带念珠菌对唑类的敏感性为56.8%~70.3%。根据流行病学折点,所有念珠菌对两性霉素B均敏感(表3)。

2.6 念珠菌血症预后相关单因素分析

171例念珠菌血症患者中48例死亡,病死率为28.07%。但白念珠菌组(31.25%)和非白念珠菌组(26.83%)病死率无显著性差异。在死亡组中,心血管疾病比例增加,但差异无统计学意义($P=0.096$)。单因素分析显示,年龄、深静脉置管、机械通气、输注血液制品和入住ICU与患者预后相关($P < 0.05$,表4)。

2.7 念珠菌血症预后相关多因素分析

通过二元Logistic回归分析,确定了念珠菌血症患者预后的独立危险因素:年龄($OR=1.027$,95%CI:1.004~1.050, $P=0.022$)、深静脉置管($OR=2.489$,95%

表3 念珠菌血症主要菌株药敏结果分析

[株(%)]

药物	白念珠菌(n=48)		光滑念珠菌(n=49)		热带念珠菌(n=37)		近平滑念珠菌(n=31)	
	S/WT	R	S/WT	R	S/WT	R	S/WT	R
5-氟胞嘧啶	—	—	—	—	—	—	—	—
两性霉素B*	48(100.0)	0	49(100.0)	0	37(100.0)	0	31(100.0)	0
氟康唑	44(91.7)	3(6.3)	45(91.8)	4(8.2)	24(64.9)	13(25.1)	28(90.3)	3(9.7)
伊曲康唑*	—	—	49(100.0)	—	26(70.3)	—	31(100.0)	—
伏立康唑	43(89.6)	3(6.3)	32(65.3)*	—	21(56.8)	12(32.4)	28(90.3)	1(3.2)

*:流行病学折点,为WT(野生型)菌株的比率;—:无折点。

表4 念珠菌血症预后相关单因素分析

临床特征	存活组(n=123)	死亡组(n=48)	Z/ χ^2 值	P值
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	57(45, 71)	66(48.75)	2.098	0.045
男性[n(%)]	72(58.54)	31(64.58)	0.527	0.468
基础疾病[n(%)]				
高血压	50(40.65)	36(54.17)	2.555	0.110
糖尿病	35(28.46)	19(39.58)	1.979	0.160
心血管疾病	26(21.14)	16(33.33)	2.771	0.096
血液病	20(16.26)	9(18.75)	0.152	0.697
肿瘤	37(30.08)	15(31.25)	0.022	0.881
药物使用史[n(%)]				
抗生素	114(92.68)	46(95.83)	0.569	0.451
糖皮质激素	37(30.08)	13(27.08)	0.150	0.699
免疫抑制剂	33(26.83)	16(33.33)	0.714	0.398
侵入性操作[n(%)]				
导尿管	72(58.54)	34(70.83)	2.216	0.137
深静脉置管	62(50.41)	38(79.17)	11.762	0.001
胃管	37(30.08)	16(33.33)	0.171	0.679
机械通气	50(40.65)	33(68.75)	10.914	0.001
引流管	66(53.66)	26(54.17)	0.004	0.952
输注血液制品[n(%)]	90(73.17)	45(93.75)	8.798	0.003
入住ICU[n(%)]	58(47.15)	39(81.25)	16.351	<0.001
外科手术[n(%)]	62(50.41)	21(43.75)	0.612	0.434
抗真菌治疗[n(%)]	96(78.05)	34(70.83)	0.986	0.321
白念珠菌[n(%)]	33(26.83)	15(31.25)	0.334	0.563

CI: 1.033~5.996, $P=0.042$) 和入住ICU (OR=2.921, 95%CI: 1.020~8.362, $P=0.046$, 表5)。

表5 念珠菌血症预后相关多因素分析

临床特征	Logistic 回归分析		
	P值	OR值	95%CI
年龄	0.022	1.027	1.004~1.050
深静脉置管	0.042	2.489	1.033~5.996
机械通气	0.962	0.977	0.369~2.583
输注血液制品	0.524	1.465	0.452~4.748
入住ICU	0.046	2.921	1.020~8.362

3 讨论

导致血流感染的念珠菌在世界不同地区的分布有很大差异。近年来,一些研究表明,念珠菌血症正从敏感型白念珠菌向非白念珠菌转变^[8-13],本研究结果也证实了这一点,非白念珠菌占有念珠菌血症的大多数(71.93%)。光滑念珠菌分离率最高(28.65%),其次为白念珠菌(28.07%)、热带念珠菌(21.64%)和近平滑念珠菌(18.13%)。据侵袭性真菌耐药监测网(CHIF-NET)中国多中心近5年

(2009—2014年)念珠菌血症数据,白念珠菌继续在念珠菌病中占主导地位(44.9%),其次是近平滑念珠菌(20.0%)^[14],而本院光滑念珠菌已超过其他念珠菌,成为最常见的种类。不同地区念珠菌血症菌株分布和频率不同的原因尚不清楚,但地域和潜在的医疗条件差异是最有可能的原因^[12,15]。

本研究发现念珠菌血症在老年人多见且男性多于女性,最常发生于ICU,可能与经常使用侵入性器械、广谱抗生素、广泛的外科手术操作等有关。白念珠菌和非白念珠菌血症患者病区分布差异有统计学意义($P < 0.001$),内科病房白念珠菌(15.56%)比例较外科病房(37.21%)和ICU(31.82%)低,但热带念珠菌在内科病房更常见,且主要集中于血液科。这一发现与之前报道一致^[16],热带念珠菌在血液恶性肿瘤患者中占优势。

本研究结果显示,机械通气是白念珠菌血症的独立危险因素($P=0.026$, 95%CI: 1.119~5.987),与彭敏飞等^[17]研究结果一致。在接受机械通气的住院患者中,念珠菌是口咽部最常见的定植菌,67.7%为白念珠菌,其次为光滑念珠菌(20.0%)。念珠菌沿呼

吸道向下扩散至肺泡,对血管有选择性倾向,并侵犯肺实质,这种情况与念珠菌的血行播散有关^[18]。因此,与非白念珠菌相比,机械通气的使用可能与白念珠菌血症相关。研究显示念珠菌定植率随着机械通气时间延长而升高^[18],对高危患者应尽量减少侵入操作,已有侵入操作的患者应尽快移除。

氟康唑不良反应相对小,价格相对便宜,是临床念珠菌血症的首选用药,但对氟康唑天然耐药的克柔念珠菌则要避免使用氟康唑进行治疗。本研究结果表明,除热带念珠菌外,其他念珠菌对氟康唑的敏感率都在90%以上,与其他医院数据基本一致^[19]。光滑念珠菌中伏立康唑的非敏感型菌株比例为34.7%,高于亚太地区数据5.0%~17.8%^[20]。值得注意的是,本院热带念珠菌对氟康唑(25.1%)和伏立康唑(32.4%)的耐药率较高,均高于CHIF-NET监测数据(23.8%和23.2%)^[14]。CHIF-NET和一家多中心监测数据都显示热带念珠菌对唑类耐药率呈现显著的上升趋势^[14,21],并且对唑类表现出高度的交叉耐药,鉴于此,可以考虑使用棘白菌素作为治疗热带念珠菌血症的一线药物。

本研究中念珠菌血症的病死率为28.07%,这与国家三级医院报告的病死率(26.4%~33.3%)一致^[22-23]。多因素分析显示,年龄、深静脉置管和入住ICU是与病死率相关的独立危险因素。ICU患者病情复杂,老年患者多患有基础疾病,这也使得老年患者更类似于病情复杂的ICU患者,预后较差^[24],提示高龄和入住ICU是需要引起临床高度重视的可引起念珠菌血症死亡的重要因素。深静脉置管通常与念珠菌病有关,并不总是感染源,但移除受污染的深静脉导管与更好的预后有关^[25]。IDSA 2016念珠菌病治疗指南也推荐念珠菌血症患者尽可能拔除深静脉置管^[26]。

综上所述,本研究表明念珠菌血症造成本院严重的疾病负担和病死率。非白念珠菌占血流感染的大部分,光滑念珠菌已超过白念珠菌成为血流感染中最常见的念珠菌;机械通气是白念珠菌血症的独立危险因素,临床科室应严格控制侵入性操作,加强器械的消毒与灭菌监测;对于老年、ICU和深静脉置管念珠菌血症患者,尽可能去除危险因素,并根据药敏结果及时调整剂量或更改方案以降低病死率。

[参考文献]

[1] TORTORANO A M, DHO G, PRIGITANO A, et al. Inva-

sive fungal infections in the intensive care unit: a multi-centre, prospective, observational study in Italy (2006—2008)[J]. *Mycoses*, 2012, 55(1):73-79

[2] KOURKOUMPETIS T, MANOLAKAKI D, VELMAHOS G, et al. *Candida* infection and colonization among non-trauma emergency surgery patients[J]. *Virulence*, 2010, 1(5):359-366

[3] CHEN P Y, CHUANG Y C, WANG J T, et al. Comparison of epidemiology and treatment outcome of patients with candidemia at a teaching hospital in Northern Taiwan, in 2002 and 2010[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2014, 47(2):95-103

[4] 许雯倩,张琰,马鸣,等.密度感应分子对白色念珠菌生物被膜形成作用的研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2014, 34(9):1196-1201

[5] KRCMERY V, BARNES A J. Non-albicans *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance[J]. *J Hosp Infect*, 2002, 50(4):243-260

[6] 中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识组,朱利平,翁心华,等.中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(1):5-14, 15

[7] 尚红,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M]. 4版.北京:人民卫生出版社,2015:631

[8] ZHANG X B, YU S J, YU J X, et al. Retrospective analysis of epidemiology and prognostic factors for candidemia at a hospital in China, 2000—2009[J]. *Jpn J Infect Dis*, 2012, 65(6):510-515

[9] YANG Z T, WU L, LIU X Y, et al. Epidemiology, species distribution and outcome of nosocomial *Candida* spp. bloodstream infection in Shanghai [J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14:241

[10] DIEKEMA D, ARBEFEVILLE S, BOYKEN L, et al. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2012, 73(1):45-48

[11] BARCHIESI F, ORSETTI E, GESUITA R, et al. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia in a tertiary referral center in Italy from 2010 to 2014[J]. *Infection*, 2016, 44(2):205-213

[12] GUINEA J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(Suppl 6):5-10

[13] DING X, YAN D, SUN W, et al. Epidemiology and risk factors for nosocomial non-*Candida albicans* candidemia in adult patients at a tertiary care hospital in North China [J]. *Med Mycol*, 2015, 53(7):684-690

[14] XIAO M, SUN ZY, KANG M, et al. Five-year national surveillance of invasive candidiasis: species distribution and

- azole susceptibility from the China hospital invasive fungal surveillance net(CHIF-NET) study[J]. *J Clin Microbiol*, 2018, 56(7):e00577-18
- [15] BASSETTI M, MERELLI M, RIGHI E, et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain [J]. *J Clin Microbiol*, 2013, 51(12):4167-4172
- [16] ARENDRUP M C, BRUUN B, CHRISTENSEN J J, et al. National surveillance of fungemia in Denmark (2004 to 2009)[J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(1):325-334
- [17] 彭敏飞, 厉世笑, 朱士土, 等. 成人白色念珠菌与非白色念珠菌血流感染相关危险因素分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30(15):1888-1891
- [18] AZOULAY E, TIMSIT J F, TAFFLET M, et al. *Candida* colonization of the respiratory tract and subsequent pseudomonas ventilator-associated pneumonia [J]. *Chest*, 2006, 129(1):110-117
- [19] 刘文静, 孙宏莉, 张小江, 等. 2014—2018年北京协和医院酵母菌血流感染菌种分布和抗真菌药物敏感性分析[J]. *中国真菌学杂志*, 2019, 14(6):357-361
- [20] WANG H, XU Y C, HSUEH P R. Epidemiology of candidemia and antifungal susceptibility in invasive *Candida* species in the Asia-Pacific region [J]. *Future Microbiol*, 2016, 11:1461-1477
- [21] FAN X, XIAO M, LIAO K, et al. Notable increasing trend in azole non-susceptible *Candida tropicalis* causing invasive candidiasis in China(August 2009 to July 2014): molecular epidemiology and clinical azole consumption [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8:464
- [22] LI D, ZHANG W, ZHENG S, et al. Surveillance study of candidemia in cancer patients in North China [J]. *Med Mycol*, 2013, 51(4):378-384
- [23] WU J Q, ZHU L P, OU X T, et al. Epidemiology and risk factors for non-*Candida albicans* candidemia in non-neutropenic patients at a Chinese teaching hospital [J]. *Med Mycol*, 2011, 49(5):552-555
- [24] LUZZATI R, CAVINATO S, DEIANA M L, et al. Epidemiology and outcome of nosocomial candidemia in elderly patients admitted prevalently in medical wards [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2015, 27(2):131-137
- [25] KOLLEF M, MICEK S, HAMPTON N, et al. Septic shock attributed to *Candida* infection; importance of empiric therapy and source control [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(12):1739-1746
- [26] PAPPAS P G, KAUFFMAN C A, ANDES D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(5):503-535

[收稿日期] 2021-05-11

(本文编辑:蒋莉)



欢迎关注本刊微博、微信公众号!