

影像学

心肌做功在糖尿病患者伴有左室重构中的应用^{*}李坤¹ 李春梅²

[摘要] 目的:本研究旨在探讨心肌做功在糖尿病(DM)伴有左室重构患者早期左心室功能障碍中的应用价值。方法:本研究最终纳入45例健康受试者作为正常对照组,51例DM患者为DM组。DM组被进一步分为左室几何构型正常组($RWT < 0.42$,25例)和左室重构组($RWT \geq 0.42$,26例)。所有研究对象均接受常规超声心动图和二维斑点追踪超声心动图检查,并使用GE Echo PAC分析软件获取左心室常规超声参数、应变参数及心肌做功参数:整体有效做功(GCW)、整体做功指数(GWI)、整体无效做功(GWW)、整体做功效率(GWE)等。结果:与正常对照组比较,DM组GCW、GWI、GWW、GWE、整体纵向应变(GLS)、峰值应变离散度(PSD)均受损($P < 0.05$)。与正常对照组比较,左室几何构型正常组和左室重构组的GCW、GWI均减低,且在左室重构组受损明显($P < 0.05$)。GWW、GWE、GLS、PSD在左室几何构型正常组与正常对照组之间差异无统计学意义,而与正常对照组相比,左室重构组的GCW、GWI、GWW、GWE、GLS、PSD受损($P < 0.05$)。结论:左室心肌做功可以用于评估伴有左室重构的DM患者的左室心肌功能障碍,其能够为DM患者的亚临床左室收缩功能的评估提供更准确、更敏感的新指标。

[关键词] 2型糖尿病;心肌做功;左室重构;超声心动图

DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2022.06.011

[中图分类号] R587.1 **[文献标志码]** A

Myocardial work predicts left ventricular dysfunction risk in diabetes mellitus

LI Kun¹ LI Chunmei²

(¹Department of Anesthesiology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, 610041, China; ²Department of Cardiology, West China Hospital of Sichuan University)

Corresponding author: LI Chunmei, E-mail: lcmsgc1215@163.com

Abstract Objective: The purpose of this study was to investigate the value of myocardial work in early left ventricular dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM) and left ventricular remodeling. **Methods:** This study included 51 DM patients and 45 healthy group. DM patients were divided into normal LV geometry($RWT < 0.42$, $n = 25$) and LV remodeling($RWT \geq 0.42$, $n = 26$) subgroups. All patients underwent conventional echocardiography and two-dimensional speckle tracking echocardiography, which were analyzed by GE Echo PAC analysis software to obtain conventional ultrasound parameters of left ventricle, strain parameters and myocardial work parameters (GCW, GWI, GWW, GWE). **Results:** Compared with healthy group, GCW, GWI, GWW, GWE, GLS, and PSD were all impaired in the DM group ($P < 0.05$). Compared with the normal control group, the GCW and GWI of the normal LV geometry subgroup and the LV remodeling subgroup were decreased, and the damage was obvious in the LV remodeling subgroup ($P < 0.05$). There was no significant difference in GWW, GWE, GLS, PSD between the normal LV geometry subgroup and the healthy control group. However, only the LV remodeling subgroup had impaired GCW, GWI, GWW, GWE, GLS, and PSD compared with the normal control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Left ventricular myocardial work can be used to evaluate left ventricular myocardial dysfunction in patients with diabetes mellitus and left ventricular remodeling, which may provide a more accurate and sensitive new index for the evaluation of subclinical left ventricular systolic function in patients with diabetes mellitus.

Key words type 2 diabetes; myocardial work; left ventricular remodeling; echocardiography

近年来糖尿病(diabetes mellitus, DM)发病率

逐渐增高,DM后期常并发各种心血管疾病,如冠心病、心肌病、心律失常、心力衰竭等^[1]。流行病学研究表明,心血管并发症已经成为DM患者死亡的主要原因,70%~80%的DM患者死于心血管疾

*基金项目:四川省科技厅重点研发项目(No:2020YFS0245)

¹四川大学华西医院麻醉科(成都,610041)

²四川大学华西医院心血管内科

通信作者:李春梅,E-mail:lcmsgc1215@163.com

引用本文:李坤,李春梅.心肌做功在糖尿病患者伴有左室重构中的应用[J].临床心血管病杂志,2022,38(6):484-488.

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.06.011.

病^[2-3]。此外,大样本、多中心研究证实:与非DM患者相比,DM患者发生心血管疾病的危险性和死亡率增加2~3倍^[2]。其可能与DM伴有糖代谢紊乱、高脂血症等发病机制有关,从而导致心肌微血管病变、心肌细胞肥大、变性、坏死、纤维化等,进而出现心肌顺应性减低及室壁僵硬等心肌重构,逐渐发展为心功能不全^[3-4]。因此,及时评估患者早期心脏功能受损并予以干预治疗,对于降低心血管疾病风险和死亡率非常重要。目前临幊上一般采用传统的左心室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)评估心功能,但该指标不能用于评估左心室早期心功能。近年来研究发现左室整体纵向应变(global longitudinal strain,GLS)及峰值应变离散度(peak strain dispersion,PSD)可用于DM患者早期心功能的评估,然而GLS、PSD未考虑左心室后负荷对心脏做功的影响^[5]。

随着超声技术的发展,最新的超声斑点追踪技术显示出一个全新的指标——左室做功(left ventricular myocardial work,LVMW),该指标同时考虑左心室后负荷及左心室解剖影响等因素,用于评估左心早期功能更加全面。目前少量研究显示,LVMW指标可用于心力衰竭、冠心病、心脏再同步化治疗等早期心肌功能改变^[6-8]。但目前为止,该指标分析尚未运用于DM患者早期心功能的评估。因此,本研究旨在通过前瞻性探讨LVMW在DM患者早期左心室功能障碍中的价值,进而分析DM患者左室几何构型改变与否对左室心肌做功的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究为前瞻性、观察性研究,经四川大学华西医院生物医学伦理委员会批准[2019审(277)号]。所有的研究对象均在完善知情同意后纳入研究。收集四川大学华西医院2021年7月—2021年9月内分泌科门诊及住院DM患者以及同时段健康受试者,最终纳入51例超声心动图图像质量良好DM患者作为病例组,同时选取45例超声心动图图像质量良好的健康受试者作为正常对照组。将DM组根据左心室几何构型改变与否,即相对室壁厚度(relative wall thickness,RWT)进行分组,分为左室几何构型正常组($RWT < 0.42$)与左室重构组($RWT \geq 0.42$)2个亚组^[9]。

纳入标准:①根据2010年美国糖尿病学会诊断标准确诊为DM^[10];② $LVEF \geq 55\%$;③在超声心动图检查时处于窦性心律;④同意参加本研究并签署知情同意书。排除标准:①合并结构性心脏病、瓣膜病、心律失常等心血管疾病;② $LVEF < 55\%$;③图像质量较差影响诊断。

1.2 方法

1.2.1 基本临床数据获取 收集所有患者的年龄、性别、糖尿病病程、糖化血红蛋白(HbA1c)等。

1.2.2 常规心脏超声数据获取 使用GE Vivid E9超声诊断系统和M5Sc探头进行常规超声心动图图像的采集和数据测量,其帧频调整为1.5~4.6MHz。收集所有研究对象的左室舒张末内径(left ventricular end-diastolic diameter,LVEDD)、左室后壁舒张末厚度(posterior wall end-diastolic diameter,PWDD)、左室舒张末容积(left ventricular end-diastolic volume,LVEDV)、LVEF、RWT、左室质量指数(left ventricular mass index,LVMI)、E/Em等。 $RWT = (2 \times PWDD) / LVEDD$ 公式计算^[11]。LVMI通过左室质量进行评估,使用Devereux公式除以体表面积进行计算。从心尖四腔和二腔切面获取图像后,采用双平面辛普森法计算LVEF。

1.2.3 斑点追踪分析 所有研究对象均使用M5Sc探头(Vivid E9,探头帧频调整为1.5~4.6MHz)从心尖四腔心、三腔心及两腔心切面获得二维图像。所有受试者被告知在获取图像时屏住呼吸,以便获取高质量的图像。当我们获取图像时,同时输入患者当时的血压值并接好心电图,获取3~5个完整心动周期的图像。图像的帧频调整为40~80fps。收集图像后使用EchoPAC工作站(201版)进行斑点追踪定量分析。依次在心尖三腔、心尖四腔和心尖二腔切面图像中逐点追踪左室心内膜,同时依据主动脉瓣、二尖瓣开放及关闭时间点,对追踪不满意的节段进行手动调整,最终成功追踪左心室17段后,自动获得GLS、PSD、LVMW指标,LVMW该指标包含:①整体有效做功(global constructive work,GCW);②整体无效做功(global wasted work,GWW);③整体做功效率(global work efficiency,GWE), $GWE = GCW / (GCW + GWW)$;④整体做功指数(global work index,GWI)。其分析程序见图1。

1.3 统计学处理

本研究为观察性研究,采用基于置信区间宽度的样本含量估计方法估算样本量,根据文献[11],采用LVMW作为结局指标,计算平均值、标准差及95%置信区间(CI),确定95%CI的预期水平及宽度,根据CI的标准化宽度所对应样本量表格得到相应的样本量($n \geq 43$)。

采用SPSS 23.0软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间比较采用成组t检验。计数资料以例数(%)表示,比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

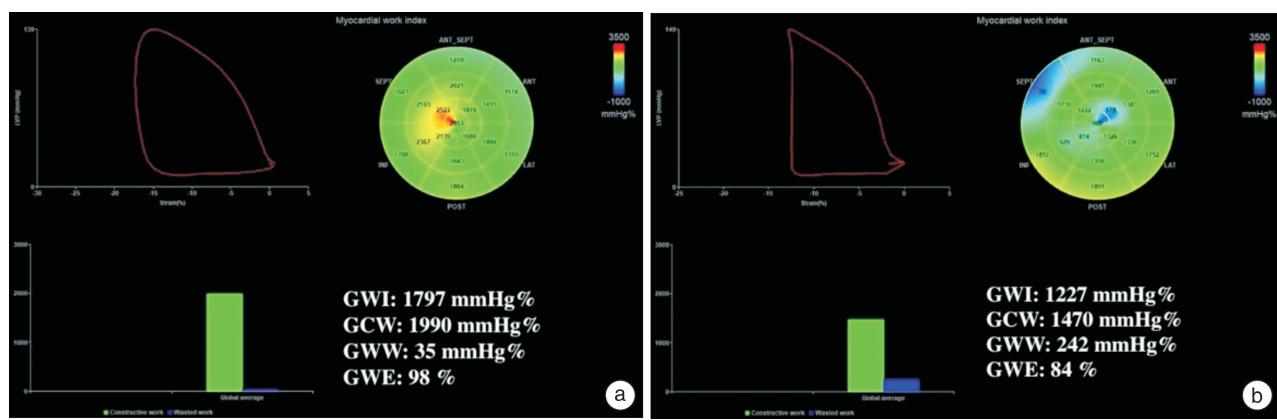
2.1 基线资料及常规超声参数比较

与正常对照组相比,DM组、左室几何构型正常组、左室重构组在年龄、性别、LVEDD、LVEDV、LVEF方面差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与

正常对照组相比,DM组PWDD、RWT、LVMI和E/Em比值显著升高($P<0.05$)。在亚组比较中,左室重构组与正常对照组PWDD、RWT、LVMI和E/Em比值比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。在DM患者,左室几何构型正常组与左室重构组病程差异无统计学意义($P>0.05$);左室重构组的LVMI、RWT、PWDD、HbA1c、E/Em值明显高于左室几何构型正常组($P<0.05$)。见表1。

2.2 DM患者LVMW及GLS、PSD参数的损害与正常对照组相比,DM组GCW($P<$

0.001)、GWI($P<0.001$)、GWW($P<0.001$)、GWE($P<0.001$)及GLS($P=0.009$)、PSD($P<0.001$)受损。与正常对照组相比,左室几何构型正常组和左室重构组的GCW、GWI均减低($P<0.05$),尤其在左室重构组中观察到差异更大。此外,研究还发现在左室几何构型正常组与正常对照组GWW、GWE、GLS、PSD差异无统计学意义($P>0.05$);而与正常对照组相比,左室重构组的GWW($P<0.001$)、GWE($P<0.001$)、GLS($P=0.002$)及PSD($P<0.001$)明显受损。见表2。



a:正常对照组;b:DM组

图1 LVMW

Figure 1 LVMW

表1 入组患者的基线资料和常规超声参数比较

Table 1 Baseline characteristics and conventional echocardiographic parameters of enrolled patients $\bar{X} \pm S$

项目	正常对照组 (45例)	DM组 (51例)	左室几何构型正常组 (25例)	左室重构组 (26例)
年龄/岁	54.33±9.94	52.27±11.09	51.88±11.93	52.65±10.44
男/女/例	22/23	24/27	12/13	12/14
病程/年	NA	6.53±1.73	6.20±1.58	6.85±1.87
HbA1c/%	NA	6.96±2.41	6.37±3.12	8.16±2.82 ²⁾
LVEDD/mm	46.26±2.93	47.04±2.90	47.12±2.57	46.96±3.24
PWDD/mm	8.76±0.89	9.61±0.96 ¹⁾	9.12±0.67 ¹⁾	10.08±0.98 ^{1,2)}
RWT	0.38±0.04	0.41±0.05 ¹⁾	0.39±0.03	0.43±0.05 ^{1,2)}
LVEDV/mL	107.76±9.47	109.84±8.18	114.28±7.57	108.46±8.64
LVEF /%	66.60±4.11	64.14±3.78	63.92±3.17	64.27±3.67
LVMI/(g·m ⁻²)	95.80±7.51	102.53±8.27 ¹⁾	98.84±6.88 ¹⁾	106.08±8.04 ^{1,2)}
E/Em	8.29±1.80	10.26±2.97 ¹⁾	8.87±2.13	11.59±3.09 ^{1,2)}

与正常对照组比较,¹⁾ $P<0.05$;与左室几何构型正常组比较,²⁾ $P<0.05$ 。

3 讨论

糖尿病心肌病是DM的重要并发症之一,其后期可发展为心肌梗死和充血性心力衰竭,这已成为DM患者死亡的主要原因之一。其可能发病机制为DM患者糖脂代谢异常及微血管管壁增厚、变硬等引起心肌细胞体积增大,成纤维细胞增殖、大量

分泌胶原,心肌广泛灶性坏死,间质纤维化,心室壁僵硬,造成心室顺应性下降,心功能减低,最终引发心力衰竭^[4]。因此,为降低DM患者的长期死亡率,早期发现左室功能障碍并进行适当治疗是非常重要的。

表 2 DM 组和正常对照组 LVMW 及 GLS、PSD 参数比较

Table 2 LVMW, GLS and PSD parameters of enrolled patients

 $\bar{X} \pm S$

参数	正常对照组 (45 例)	DM 组 (51 例)	左室正常几何构型组 (25 例)	左室重构组 (26 例)
GCW/mmHg%	2011.36±308.85	1630.59±306.90 ¹⁾	1855.16±209.58 ¹⁾	1414.65±217.45 ¹⁾
GWW/mmHg%	85.29±47.36	128.61±48.87 ¹⁾	101.04±42.59	155.12±39.30 ¹⁾
GWE/%	95.88±2.40	92.33±3.57 ¹⁾	94.79±2.29	89.97±2.92 ¹⁾
GWI/mmHg%	1776.33±316.44	1554.76±244.06 ¹⁾	1637.68±280.42 ¹⁾	1475.04±173.66 ¹⁾
GLS/%	-20.02±2.23	-18.65±3.01 ¹⁾	-19.36±3.10	-17.96±2.81 ¹⁾
PSD/ms	33.45±5.27	41.89±10.03 ¹⁾	36.77±6.07	46.82±10.68 ¹⁾

与正常对照组比较,¹⁾ P<0.05;与左室几何构型正常组比较,²⁾ P<0.05。

LVEF 作为常规心功能评估常用指标,该指标是基于心腔内径及容积的变化及左心室泵血功能改变,从而评估左心室收缩功能,不能用于评估早期心功能改变。目前被列为评估左心室早期收缩功能的重要指标之一:GLS 因其有良好的重复性和准确的心肌节段定位,已被应用于评估 LVEF 正常的某些疾病亚临床心功能的改变,但该指标评估心功能具有一定的局限性,即对左心室的负荷变化有较大的依赖性^[12]。

LVMW 作为近期出现的应用于评估左心室早期心功能的新指标,是基于二维超声心动图技术,应用最新 GE VividE9 EchoPAC 分析软件结合了左心室 GLS 与左心室压力变化,从而评估左室心功能,其克服了后负荷对左室形变的影响,对心脏局部和整体收缩功能的评价更全面、更准确,可为临床评估心肌收缩功能提供全新的方法^[13-14]。之前研究显示:LVMW 指标在用于评估心力衰竭、冠心病、肥厚型心肌病等早期心肌力学改变、左室心肌收缩储备及运动能力、手术方式选择等方面显示了诊断效能,而且其与评估疾病预后、调整临床治疗方案、降低远期死亡率等方面也有相关性^[15-18]。

本研究发现,DM 组与正常对照组 LVEF 差异无统计学意义。与正常对照组相比,DM 组患者的 LVMI 与 E/Em 是升高的,GLS 和 PSD 是受损的。更重要的是,DM 患者 GCW、GWI 明显减低,GWW、GWE 绝对值升高。以上结果提示:在 LVEF 下降前,DM 患者可能已经出现了左心室几何构型改变,发生了左室重构,即已经出现了亚临床心功能受损;以上改变可能与 DM 患者代谢紊乱、心肌细胞凋亡、微血管疾病、氧化应激和线粒体结构紊乱等所导致的左室心肌肥厚和顺应性降低、左室重构和心室壁僵硬等相关,最终 DM 出现左室收缩和(或)舒张功能受损^[11,19]。因此,与 LVEF 相比,LVMW、GLS 及 PSD 能用于评估 DM 患者早期心功能改变;然而心肌功能受损与心肌耗氧量相关,应结合左室应变和压力改变^[20-21],而 LVMW 由左室压力-容积环演变过来,同时考虑了左室压

力及左室解剖改变,因此,相比 GLS 和 PSD,LVMW 评估心肌亚临床收缩功能障碍更全面、更准确,其可为临床评估心功能提供了全新的方法。

为了探索 LVMW 在评估不同左室几何构型改变的 DM 患者中左心室早期心功能受损是否相同,本研究根据相对 RWT 将 DM 患者分为 2 组:左室几何构型正常组和左室重构组。研究发现,各亚组之间的 LVEF 差异无统计学意义。LVMI、E/Em、GLS、PSD 在左室几何构型正常组和正常对照组之间的差异无统计学意义。与正常对照组相比,左室重构组的 LVMI、E/Em、GLS 及 PSD 受损。GCW 和 GWI 在 2 个亚组中均降低,但最明显的变化是左室重构组。此外,与正常对照组相比,GWW 及 GWE 受损仅仅发生在左室重构组。本研究结果表明:①在检测左室早期收缩功能障碍方面,LVMW 比 GLS 和 PSD 更敏感。GLS 反映了左室心肌纵向应变及左室心肌纵向应变达峰时间是否一致;而 LVMW 结合左室应变、左室压力及心肌耗氧量等来评估心功能,因此,相比 GLS 及 PSD,LVMW 评估心肌亚临床收缩功能障碍更敏感、更全面。②在 DM 患者伴有左室重构组中,GCW、GWI、GWW、GWE、GLS、PSD 均受损,说明其心功能受损更为明显,其可能原因为:明显的代谢异常通过调节神经及体液系统更加促进左室肥厚;此外,持续的高血糖可能明显激活 RAAS 和交感神经系统,进而诱导心肌细胞重塑和肥大,最终导致左室形变及心肌做功均受损;而对于伴有左室几何构型正常的 DM 患者,其可能早期轻度代谢异常对心肌有一定的损害,使左室收缩力稍减弱,从而仅出现了 GCW、GWI 减低。

该研究是一项横断面小样本研究,缺乏随访数据,未能使用 LVMW 评估 DM 患者预后的临床意义;此外,二维斑点追踪技术(2DSTE)需要高质量图像,一些患者由于图像质量差而未被纳入。总之,LVMW 可以用于评估 DM 患者早期心肌功能障碍,为 DM 患者亚临床左室收缩功能的评估提供了更准确、更敏感的指标。在 DM 伴有左室几何构

型正常组,GCW、GWI 可用于评估其早期心功能改变;而对于 DM 伴有左室重构的 DM 患者,GCW、GWE 更容易受损。因此,早期监测心功能,对改善 DM 患者预后,降低死亡率可能具有重要的临床意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology(ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD)[J]. Eur Heart J, 2013, 34(39):3035-3087.
- [2] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 183:109119.
- [3] Damaskos C, Garpis N, Kollia P, et al. Assessing Cardiovascular Risk in Patients with Diabetes: An Update[J]. Curr Cardiol Rev, 2020, 16(4):266-274.
- [4] Jung CH, Mok JO. Recent Updates on Vascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus [J]. Endocrinol Metab(Seoul), 2020, 35(2):260-271.
- [5] Leung M, Wong VW, Hudson M, et al. Impact of Improved Glycemic Control on Cardiac Function in Type 2 Diabetes Mellitus [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2016, 9(3):e003643.
- [6] de Simone G, Gottsche JS, Chinali M, et al. Left ventricular mass predicts heart failure not related to previous myocardial infarction: the Cardiovascular Health Study[J]. Eur Heart J, 2008, 29(6):741-747.
- [7] Lustosa RP, Fortuni F, van der Bijl P, et al. Changes in Global Left Ventricular Myocardial Work Indices and Stunning Detection 3 Months After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction [J]. Am J Cardiol, 2021, 157:15-21.
- [8] Liu FZ, Wang XL, Zhang CQ. Quantitative assessment of left ventricular myocardial work in chronic kidney disease patients by a novel non-invasive pressure-strain loop analysis method[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2021, 37(5):1567-1575.
- [9] Wang Q, Tan K, Xia H, et al. Left ventricular structural alterations are accompanied by subclinical systolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients with concomitant hyperlipidemia: An analysis based on 3D speckle tracking echocardiography[J]. Echocardiography, 2018, 35(7):965-974.
- [10] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022[J]. Diabetes Care, 2022, 45(Suppl 1):S17-S38.
- [11] 温德惠,赵艳杰,郑英娟,等.三维斑点追踪技术评价2型糖尿病合并颈动脉斑块患者左心室收缩功能的研究[J].临床心血管病杂志,2019,35(10):934-939.
- [12] Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction[J]. Heart, 2014, 100(21):1673-1680.
- [13] Konstam MA, Abboud FM. Ejection Fraction: Misunderstood and Overrated (Changing the Paradigm in Categorizing Heart Failure)[J]. Circulation, 2017, 135(8):717-719.
- [14] Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2015, 28(2):183-193.
- [15] Sahiti F, Morbach C, Henneges C, et al. Dynamics of Left Ventricular Myocardial Work in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure[J]. J Card Fail, 2021, 27(12):1393-1403.
- [16] Butcher SC, Lustosa RP, Abou R, et al. Prognostic implications of left ventricular myocardial work index in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and reduced left ventricular ejection fraction [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2022, 23(5):699-707.
- [17] Clemmensen TS, Eiskjær H, Ladefoged B, et al. Prognostic implications of left ventricular myocardial work indices in cardiac amyloidosis[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2021, 22(6):695-704.
- [18] Kostyukovich MV, van der Bijl P, Vo NM, et al. Regional Left Ventricular Myocardial Work Indices and Response to Cardiac Resynchronization Therapy[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2020, 13(8):1852-1854.
- [19] Wang Q, Tan K, Xia H, et al. Left ventricular structural alterations are accompanied by subclinical systolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients with concomitant hyperlipidemia: An analysis based on 3D speckle tracking echocardiography[J]. Echocardiography, 2018, 35(7):965-974.
- [20] Li P, Zhang Y, Li L, et al. Assessment of left ventricular systolic function by non-invasive pressure-strain loop area in young male strength athletes[J]. Cardiovasc Ultrasound, 2020, 18(1):45.
- [21] 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.

(收稿日期:2022-02-13)