西安地区 582 例 16 岁青少年血液易栓症基因筛查结果分析

张奕辰[1,2]，安 宁[1]，陈要臻[1]，胡兴斌[1]

（1. 空军军医大学第一附属医院输血科，西安 710032；2. 陕西省中医药大学临床医学系，陕西咸阳 712046）

摘 要：目的 分析相关易栓基因抗磷脂抗体（antiphosphdipid antibody, APOH）、血栓调节蛋白 (thrombo-regulatory protein, THBD)、PC 抗凝蛋白 (PC anticoagulant protein,PROC) 等在青少年群体中的突变率，为易栓基因筛查用于青少年血栓性疾病预防诊治提供相应的理论依据。**方法** 选取 2019 年 5~12 月接受体检的 16 岁青少年 582 例作为研究对象，采用聚合酶链反应 - 限制性片段长度多态性（PCR-RFLP）基因分型检测技术及基因测序技术，对 PROC c.574_576del，THBD c.-151G>T，APOHc.461G>A 等基因位点进行检测，并对突变率进行统计分析。**结果** 582 例样本中经 PCR-RFLP 基因分型检测发现，PROC c.574_576del 突变率约为 0.69%（4/582），低于中国人群的整体突变率 2.4%；THBD c.-151G>T 突变率为 2.92%(17/582)，高于中国人群的整体突变率 0.97%；APOHc.461G>A 突变率约为 12.71%(74/582)，高于中国人群的整体突变率 10.27%。测序分析发现，APOHc.461G>A 突变与 APOHc.422T>C，APOHc.1004G>C 突变连锁出现。**结论** 青少年群体中易栓症基因突变率与整体人群易栓症基因突变率有明显差异，APOHc.461G>A，THBD c.-151G>T 突变率明显高于中国人群的整体突变率，因此，对青少年血栓性疾病诊疗时应及时进行易栓症基因检测。

关键词：青少年；易栓症基因；血栓性疾病；分子遗传学；西安地区

中图分类号：R543；Q786 **文献标志码：**A **文章编号：**1671-7414（2024）06-201-05

doi:10.3969/**j.issn.**1671-7414.2024.06.035

Analysis of Thrombophilia Gene Screening Results in Blood Samples of 582 16-year-old Adolescents in Xi'an Area

ZHANG Yichen[1,2], AN Ning[1], CHEN Yaozhen[1], HU Xingbin[1]

（1. *Department of Transfusion Medicine, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an* 710032, *China*; 2. *Department of Clinical Medicine, Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang* 712046, *China*）

Abstract: Objective To analyze the mutation rates of thrombolytic genes antiphospholipid antibody (APOH), thrombo-regulatory protein (THBD) and PC anticoagulant protein (PROC), providing a theoretical basis for the prevention and treatment of thrombolytic diseases in adolescents. **Methods** A total of 582 cases 16-year-old adolescents who underwent routine physical examination from May to December 2019 were selected as the study objects. The gene loci such as PROC c.574_576del, THBD c.-151G>T and APOHc.461G>A were detected by PCR-RFLP genotyping detection and gene sequencing technology, and statistical analysis was performed on mutation rates. **Results** PCR-RFLP genotyping detecting of 582 samples showed that the mutation rate of PROC c.574_576del was about 0.69%(4/582), which was lower than the overall mutation rate in the Chinese population (2.4%), while the mutation rates of THBD c.-151G>T and APOHc.461G>A were about 2.92%(17/582) and 12.71%(74/582), which were higher than the overall mutation rates in Chinese population (0.97%, 10.27%). Sequencing analysis showed that APOHc.461G>A mutation was linked with APOHc.422T>C and APOHc.1004G>C mutation. **Conclusion** The mutation rate of thrombolytic gene in adolescents is different from that of the whole population. The mutation rates of APOHc.461G>A and THBD c.-151G>T are higher than those of the whole Chinese population, indicating that timely detection should be used in the diagnosis and treatment of thrombolytic diseases in adolescents.

Keyword: adolescent; thrombophilia genes; thrombotic diseases; molecular genetics; Xi'an area

近年来，由于环境污染、饮食结构的改变等，使得青少年成为血栓性疾病的遗传易感人群。而易栓症 (thrombophilia) 基因筛查已经在抗栓药物筛选、制定抗栓溶栓个体治疗方案等方面展现了临床使用价值。但是对于青少年特殊群体，易栓症基因存在率是否与整体人群存在比例相同，尚无具体数据，因此也无法准确地通过易栓症基因筛查针对青少年血栓性疾病进行预防性诊疗。本研究由此出发，选

基金项目：陕西省自然科学基础研究计划项目（2021JM-217）。

作者简介：张奕辰（2000-），女，学士，研究方向：临床医学，E-mail:718157960@qq.com。

择 16 岁青少年外周血作为研究群体，通过分子生物学技术，分析易栓基因在青少年群体中的突变率，为易栓症基因筛查用于青少年血栓性疾病预防诊治提供相应的理论依据。

1 材料与方法

1.1 *研究对象* 2019 年 5~12 月接受体检的 16 周岁青少年，筛选常规体检合格且没有明显血栓性症状的 582 例作为研究对象，符合空军军医大学第一附属医院医学伦理委员临床实验相关要求。

1.2 *仪器与试剂* 血液基因组 DNA 提取试剂盒[天根生化科技（北京）有限公司，DP349]，Mbo II 限制性内切酶（R0148S），Mwo I 限制性内切酶 (R0573S)，Dra III-HF 限制性内切酶（R3510S）（美国 NEB）；Premix Taq™（日本 Takara，RR902Q）；PCR 仪、凝胶成像仪（美国 Bio-Rad 公司）。

1.3 *方法*

1.3.1 基因组 DNA 的提取：采集空腹静脉血 2ml，使用血液基因组 DNA 提取试剂盒，按照操作步骤提取基因组 DNA，— 80℃保存备用。

1.3.2 易栓症基因分型检测

1.3.2.1 采用 PCR-RFLP 基因分型检测易栓基因：具体操作严格按照试剂说明进行，引物序列见表 1。反应条件：95℃预变性 3~5min，95℃变性 30s，60℃退火 30s，72℃延伸 30s，72℃总延伸 10min，30 个循环。扩增产物经限制性酶切 37℃酶切反应 2h 后，核酸电泳检测。

表 1 PCR 引物序列 [1]

基因	上游引物	下游引物
PROC c.574_576del	5’-GGAGTGGTCTAAGTATCATTGGTTC-3’	5’-TTGGTCTTCTTGGTATTCTGTGTC-3’
THBD c.-151G>T	5’-GCACTTCCTTCCTTTTCCCGA-3’	5’-CAGAGGGGCACAGGACGC-3’
APOHc.461G>A	5’-GCACTTCCTTCCTTTTCCCGA-3’	5’-CAGAGGGGCACAGGACGC-3’

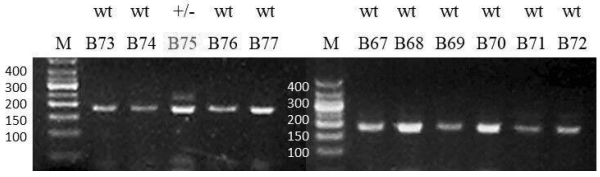
1.3.2.2 结果判断：① PROC 基因分型：野生型个体 PCR 扩增产物为 223 bp，经 Mbo II 消化后产生 175 bp 和 48 bp 两条带；纯合突变型个体 PCR 扩增产物 220 bp，不能 Mbo II 消化切开，电泳后表现为单一条带；杂合子个体 PCR 扩增产物经 Mbo II 消化产生 220，175 和 48 bp 三条带。② THBD 基因分型：PCR 扩增产物为 178 bp，野生型个体经 Mwo I 消化后产生 100，66 和 12 bp 三条带，通常 12 bp 条带分子量小电泳不可见；纯合突变型个体 PCR 扩增产物含 1 个酶切位点，消化、电泳后为 166 bp，12 bp 双带；杂合子 PCR 扩增产物经限制酶消化产生 166，100，66 和 12 bp 四条带。③ APOH 基因分型：PCR 扩增产物为 532 bp，野生型个体经 Dra III 消化后产生 326 bp，206 bp 双条带；纯合突变型 PCR 扩增产物不含该酶切位点，消化、电泳后表现为 532bp 单一条带；杂合突变型 PCR 扩增产物经限制酶消化产生 532，326 和 206bp 三条带。

1.3.3 样本测序及序列比对分析：PCR-RFLP 基因分型检测为突变型的样本送至生工生物工程（上海）股份有限公司进行测序分析，测序结果在美国国家生物技术信息中心（NCBI）数据库（https：//blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi）中进行核酸 BLAST 比对。

1.4 *统计学分析* 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析，计数资料用例数（百分率）[*n*(%)] 表示。*P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

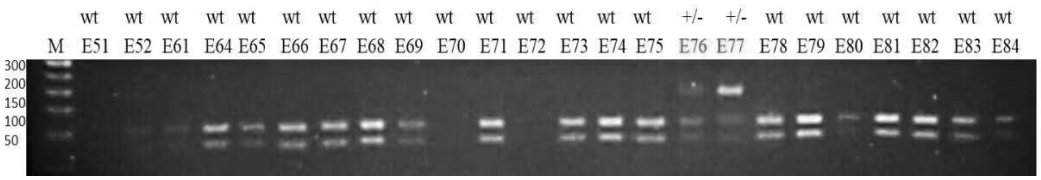
2.1 *易栓症基因 PROC c.574_576del PCR-RFLP 基因分型检测结果* 见图 1。共检测 582 例样本，其中 PROC c.574_576del 野生型为 578 例，占样本总数的 99.31%；突变型 4 例，均为杂合突变型，突变率为 0.69%。



M: DNA 分子量标准 Marker；wt: 野生型；+/-：杂合型。

图 1 PROC c.574_576del PCR **扩增凝胶电泳结果（部分）**.

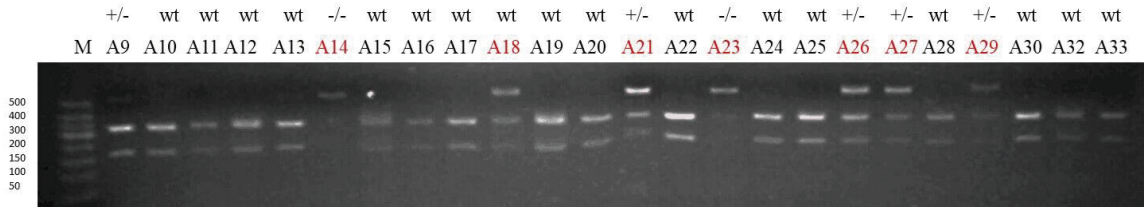
2.2 *易栓症基因 THBD c.-151G>T PCR-RFLP 基因分型检测* 见图 2。582 例样本中 THBDC-15G > T 野生型 565 例，占样本总数的 97.08%；突变型 17 例，突变率为 2.92%，其中杂合突变型为 15 例，占总检测样本数的 2.58%；纯合突变型为 2 例，占总检测样本数的 0.34%。



M: DNA 分子量标准 Marker；wt: 野生型；+/-：杂合型。

图 2 THBD c.-151G>T PCR **扩增凝胶电泳结果（部分）**

2.3　易栓症基因 APOHc.461G>A PCR-RFLP 基因分型检测　见图 3。582 例样本中 Apohc,461G ＞ A 野生型为 508 例，占样本总数的 87.29%；突变型 74 例，突变率为 12.72%，其中杂合突变型为 69 例，占总检测样本数的 11.86%；纯合突变型为 5 例，占总检测样本数的 0.86%。



M: DNA 分子量标准 Marker；wt: 野生型；+/-：杂合型；-/-：纯合型。

图 3　APOH c.461G>A PCR 扩增凝胶电泳结果（部分）

2.4　APOHc.461G>A 杂合突变型样本测序分析　见图 4。由于 PROC c.574_576del 和 THBD c.-151G>T 突变率较低，本研究仅针对 APOH c.461G>A 突变株进行测序分析，结果发现 APOHc.461G>A 与 APOHc.422T>C，APOHc.1004G>C 突变类型连锁出现。

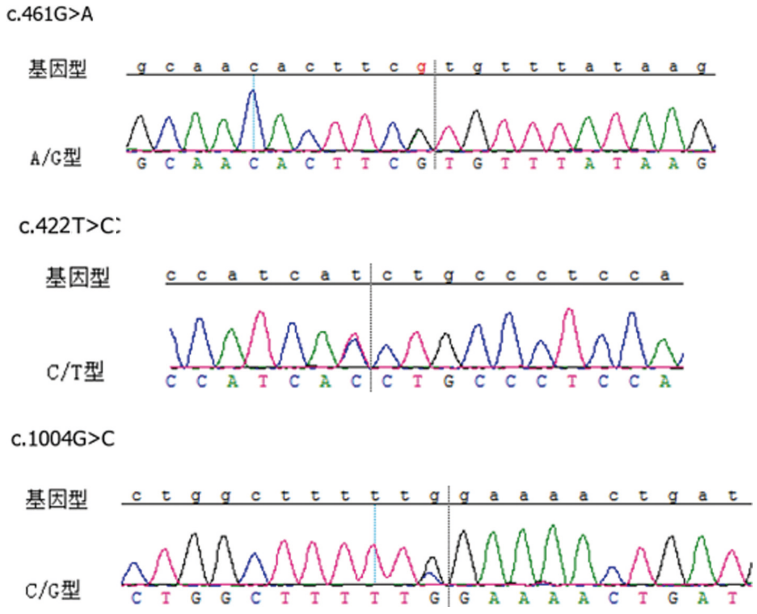


图 4　APOHc.461G>A 的测序结果

3　讨论

血栓性疾病是指循环血液中在血管内形成异常的血凝块造成的疾病，主要包括动脉血栓、静脉血栓和微循环血栓。各类血栓性疾病均由不同程度的遗传因素决定，即遗传性易栓症。近年来，随着生活方式等多种因素的影响或改变，血栓性疾病的发病率逐年升高，危害广泛而严重，且发病呈年轻化趋势。但是目前对于青少年群体易栓症突变基因类型与比例的数据尚不明确。本研究通过对 582 例 16 周岁青少年易栓症基因进行筛查，并与普通人群中突变基因检出率进行对比，分析易栓基因在青少年群体中的突变率，为易栓基因筛查用于青少年血栓性疾病预防诊治提供相关而必要的理论依据。

易栓症是指由于遗传性或者获得性因素所致的容易引起血栓形成和血栓栓塞的病理或亚病理状态 [2]。易栓症是由于抗磷脂综合征（APS）、抗凝血蛋白、抗凝血酶蛋白质 C 、蛋白质因子 V 的功能突变所引起 [3]。基因突变是引起上述蛋白功能改变、导致易栓症发生的主要因素 [4-5]。已有文献报道，抗磷脂抗体（APOH）[6-7]、血栓调节蛋白 (THBD)、PC 抗凝蛋白 (PROC) 等相关基因突变型 [8-9]，是导致中国人群易栓症的常见危险因素 [10-11]。研究显示 PROC c.565C>T 突变在我国普通人群中的比例约为 2.4%，在静脉血栓人群中存在比例为 6.52%，该杂合子患静脉血栓形成的风险是正常基因型个体的 6.44 倍 [12]；THBD c.151G>T 突变在我国普通人群存在的比例约为 0.97%，杂合子患静脉血栓形成的风险是正常基因型个体的 2.84 倍 [10-13]；APOH c.461G>A，g.5028C>A，c.422T>C，c.1004G>C 的四种基因多态性构成的三种单倍型、杂合以及纯合单倍型在我国普通人群存在的比例约为 10.27%，杂合子单倍型患静脉血栓形成的风险是正常单倍型

个体的 1.29 倍，纯合突变单倍型患静脉血栓形成的风险是正常单倍型个体的 6.04 倍。

本研究结果显示，16 岁青少年群体中，PROC c.574_576del 突变率为 0.69%，低于文献报道的突变率；THBD c.-151G>T 突变率为 2.92%，APOH c.461G>A 突变率为 12.72%，均明显高于文献报道的突变率。该结果提示，青少年群体中易栓症基因存在比例与整体人群中易栓症基因存在比例具有明显差异。

与成年人血栓性疾病相比，青少年发病具有隐匿性、突发性等特点，因此常被家庭与临床忽视，导致病情延误，错过最佳治疗时机，影响预后，给家庭和社会造成无法挽回的严重损失 [14]。而携带易栓症突变基因的青少年个体在一种或者多种获得性因素的诱导下更容易导致血栓形成。一项针对儿童和青少年静脉血栓形成的危险因素回顾性研究显示，64% 的青少年血栓患者存在与血栓形成有关遗传因素 [15]。而且年龄的增长会使血栓形成事件的风险呈指数增长 [16]。因此通过易栓症基因筛查加强对青少年血栓性疾病的预防性诊疗十分重要。

本研究尚有一定局限性：血栓形成的发病机制复杂，影响的因素也很多，其中遗传因素在疾病发病机制中的关键作用 [17] 和相关基因的多态性研究是易栓症以及血栓性疾病防治研究的热点。本研究所纳入样本来自于参加招飞体检的 16 岁青少年群体，选择的样本数量有限、非随机，具有一定特殊性，因此对于年龄层段、性别等因素方面缺乏比较。对此我们将在未来研究进一步扩大研究对象范围，深入研究青少年特殊群体的易栓症基因表型特征以及血栓性疾病防治技术。

综上所述，THBD，APOH 基因的多态性在青少年群体检出率较高。因此，本项目将对存在 APOH ,THBD 基因突变的个例进行跟踪随访，分析该基因突变是否适用于低龄化群体早期预测血栓发生风险的评估与预测。

参考文献：

[1] 唐亮 . 中国人群易栓症的分子遗传学研究 [D]. 武汉：华中科技大学 , 2013.
TANG Liang. Multiple assessment of genetic risk factors for thrombophilia in the Chinese population[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2013.

[2] ZHANG Ke, ZHANG Haiyue, YU Dandan, et al. Clinical and functional characterization of rare compound heterozygous mutations in the SERPINC1 gene causing severe thrombophilia[J]. Gene, 2024, 897: 148085.

[3] NOWAK-GÖTTL U, VAN OMMEN H, KENET G. Thrombophilia testing in children: what and when should be tested?[J]. Thrombosis Research, 2018, 164:75-78.

[4] 李溪远 , 李扬 , 任静 , 等 . 静脉血栓栓塞症的遗传学研究有助于病因探索 [J]. 中华检验医学杂志 , 2020, 43(8): 768-775.
LI Xiyuan, LI Yang, REN Jing, et al. Genetics research contributes to the etiology exploration of venous thromboembolism[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2020, 43(8): 768-775.

[5] 尹黎 , 李歌 , 沈健 , 等 . 遗传性易栓症筛查及相关基因检测分析 [J]. 浙江大学学报 (医学版), 2018, 47(6): 606-611.
YIN Li, LI Ge, SHEN Jian, et al. Screening for inherited thrombophilia and genome sequencing[J]. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences), 2018, 47(6): 606-611.

[6] GUO Tao, YIN Ruixing, LI Hui, et al. Association of the Trp316Ser variant (rs1801690) near the apolipoprotein H (β 2-glycoprotein-I) gene and serum lipid levels[J]. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2015, 8(6): 7291-7304.

[7] 舒铭 , 王燕 , 陈宁 , 等 . ApoH 基因单核苷酸多态性与缺血性脑卒中患者颈动脉斑块的相关性研究 [J]. 检验医学 , 2017, 32(12): 1089-1094.
SHU Ming, WANG Yan, CHEN Ning, et al. Correlation of ApoH gene single nucleotide polymorphisms and carotid plaques in patients with ischemic cerebral stroke[J]. Laboratory Medicine, 2017, 32(12): 1089-1094.

[8] ZHANG Xiaoping, ZENG Wei, LIU Hui, et al. Thrombophilia caused by beta2-glycoprotein I deficiency: in vitro study of a rare mutation in APOH gene[J]. Current Medical Science, 2018, 38(2): 379-385.

[9] 杨旭虎 , 徐伍 , 刘建成 , 等 . 易栓症分子遗传学研究进展 [J]. 陕西医学杂志 , 2023, 52(10): 1442-1445.
YANG Xuhu, XU Wu, LIU Jiancheng, et al. Research progress on molecular genetics of thrombophilia[J]. Shaanxi Medical Journal, 2023, 52(10): 1442-1445.

[10] TANG Liang, WANG Huafang, LU Xuan, et al. Common genetic risk factors for venous thrombosis in the Chinese population[J]. American Journal of Human Genetics, 2013, 92(2): 177-187.

[11] YUE Yongjian, LIU Shengguo, HAN Xuemei, et al. Pathogenic variants of PROC gene caused type I activity deficiency in a familial Chinese venous thrombosis[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2019, 23(10): 7099-7104.

[12] WANG Zengliang, WANG Tianhe, CHANG Jianyong, et al. Genetic association of PROC variants with pulmonary embolism in Northern Chinese Han population[J]. SpringerPlus, 2016, 5: 147.

[13] 刘会 . APOH 基因多态性与中国人群动静脉血栓形成的关联研究 [D]. 武汉：华中科技大学 , 2015.
LIU Hui. Identification of APOH polymorphisms as common genetic risk factors for venous thrombosis and arterial thrombosis in the Chinese population[D]. Wuhan: Huazhong Universityof Science and

Technology, 2015.
[14] 宋文良 , 许巍 . 儿童易栓症的诊断思路 [J]. 中国小儿急救医学 , 2023, 30(10): 736-740.
SONG Wenliang, XU Wei. Diagnostic thought of pediatric thrombophilia[J]. Chinese Pediatric Emergency Medicine, 2023, 30(10): 736-740.
[15] RASK O, BERNTORP E, LJUNG R. Risk factors for venous thrombosis in Swedish children and adolescents[J]. Acta Paediatrica, 2005, 94(6): 717-722.
[16] 张文强 . 抖腿习惯与血栓性疾病的相关性分析 [D]. 南昌：南昌大学 (医学院), 2020.
ZHANG Wenqiang. Relationship between shaking legs habits and thrombotic diseases[D]. Nanchang: Nanchang University（Medical College）, 2020.
[17] 张建军 , 靳志雄 , 胡常晖 , 等 . PAI-1 基因多态性与血小板聚集率交互作用对下肢深静脉血栓形成的影响 [J]. 现代检验医学杂志 , 2023, 38(6): 48-53.
ZHANG Jianjun, JIN Zhixiong, HU Changhui, et al. Effect of interaction between PAI-1 gene polymorphism and platelet aggregation rate on deep venous thrombosis of lower limbs[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2023, 38(6): 48-53.

收稿日期：2024-02-19
修回日期：2024-03-28

（上接第 161 页）

non dialysis chronic kidney disease[J]. Tianjin Medical Journal, 2022, 50(5): 513-517.
[9] THYGESEN K. 'Ten Commandments' for the fourth universal definition of myocardial infarction 2018[J]. European Heart Journal, 2019, 40(3): 226.
[10] 李俐 , 肖俊会 , 毕健成 , 等 . 老年慢性心力衰竭患者血浆 BNP, TNF-α 和血清 cTnI 水平与心室重构指标及心功能的相关性 [J]. 中国老年学杂志 , 2019, 39(5): 1031-1034.
LI Li, XIAO Junhui, BI Jiancheng, et al. Correlation between plasma BNP, TNF-α and serum cTnI levels with indices of ventricular remodeling and cardiac function in elderly patients with chronic heart failure[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2019, 39(5): 1031-1034.
[11] KOMAI K, KAWASAKI N K, HIGA J K, et al. The role of ferroptosis in adverse left ventricular remodeling following acute myocardial infarction[J]. Cells, 2022, 11(9): 1399.
[12] 杜春娟 , 王岑 , 呼延立 , 等 . 急性心肌梗死并发阿斯综合征患者血清和肽素与 Adropin 水平联合检测的早期诊断价值研究 [J]. 现代检验医学杂志 , 2021, 36(3): 97-99, 117.
DU Chunjuan, WANG Cen, HUYAN Li, et al. Study on the early diagnostic value of serum copeptin and adropin levels in patients with acute myocardial infarction complicated with adams-stokes syndrome[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(3): 97-99, 117.
[13] 张占帅 , 秦少强 , 王亚玲 , 等 . 急性心肌梗死患者血清人软骨糖蛋白 39, 可溶性肿瘤坏死因子受体 1 水平与心功能及预后的相关性 [J]. 中国动脉硬化杂志 , 2022, 30(3): 243-247.
ZHANG Zhanshuai, QIN Shaoqiang, WANG Yaling, et al. Correlation between serum levels of human cartilage glycoprotein 39, soluble tumornecrosis factor receptor 1 and cardiac function, prognosis in patients with acute myocardial infarction[J]. Chinese Journal of Arteriosclerosis, 2022, 30(3): 243-247.
[14] BEREZIN A E, BEREZIN A A. Adverse cardiac remodelling after acute myocardial infarction: old and new biomarkers[J]. Disease Markers, 2020, 2020: 1215802.
[15] KLINGE C M, CLARK B J, PROUGH R A. Dehydroepiandrosterone research: past, current, and future[J]. Vitamins and Hormones, 2018, 108(1): 1-28.
[16] 王红霞 , 谢钻玲 , 刘淑平 , 等 . 血清 DHEA-S 和维生素 E 与卵巢储备功能下降的相关性研究 [J]. 现代妇产科进展 , 2020, 29(3): 218-220.
WANG Hongxia, XIE Zuanling, LIU Shuping, et al. A study on the correlation between serum DHEA-S and vitamin E and decrease in ovarian store[J]. Progress in Modern Obstetrics and Gynecology, 2020, 29(3): 218-220.
[17] PESCE G, TRIEBNER K, PLAAT D A, et al. Low serum DHEA-S is associated with impaired lung function in women[J]. EClinical Medicine, 2020, 23: 100389.
[18] WU Tingting, GAO Ying, ZHENG Yingying, et al. Association of endogenous DHEA/DHEAS with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology, 2019, 46(11): 984-994.
[19] JIA Xiaoming, SUN C, TANG O, et al. Plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cardiovascular disease risk in older men and women[J]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2020, 105(12): e4304-e4327.
[20] HU Shouna, MA Yan, XIONG Ke, et al. Ameliorating effects of vitamin K2 on dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(3): 2986.
[21] WANG Huakai, LI Longxian, ZHANG Nan, et al. Vitamin K2 improves osteogenic differentiation by inhibiting STAT1 via the Bcl-6 and IL-6/JAK in C3H10 T1/2 clone 8 cells[J]. Nutrients, 2022, 14(14): 2934.
[22] QIU Cuiting, ZHENG Haijun, TAO Huiren, et al. Vitamin K2 inhibits rat vascular smooth muscle cell calcification by restoring the Gas6/Axl/Akt anti-apoptotic pathway[J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 2017, 433(12): 149-159.
[23] HASIFIC S, ØVREHUS K A, HOSBOND S, et al. Effects of vitamins K2 and D3 supplementation in patients with severe coronary artery calcification: a study protocol for a randomised controlled trial[J]. BMJ Open, 2023, 13(7): e073233.

收稿日期：2023-10-30
修回日期：2024-04-16