

影响菌群移植效果的因素研究

伊丽娜¹, 杨 勤²

(1.南京中医药大学,江苏 南京 210000;

2.南京中医药大学附属南京中医院脾胃病科,江苏 南京 210001)

摘要:菌群移植(FMT)是治疗与肠道微生物群改变相关疾病的一种很有前景的疗法,但目前关于 FMT 的方案差异较大,尚无统一的标准,这在一定程度上影响了 FMT 的应用推广。本文主要总结 FMT 的应用现状,从供体粪便中的关键菌群、受体因素、给药途径、抗生素预处理、粪便材料的制备等方面进行综述,以期对 FMT 的临床应用提供参考。

关键词:菌群移植;炎症性肠病;肠易激综合征

中图分类号:R333.3

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.03.013

文章编号:1006-1959(2022)03-0053-04

Factors Affecting the Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation

YI Li-na¹, YANG Qin²

(1.Nanjing University Of Chinese Medicine,Nanjing 210000,Jiangsu,China;

2.Department of Spleen and Stomach,Nanjing Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210001,Jiangsu,China)

Abstract:Fecal microbiota transplantation (FMT) is a promising therapy for the treatment of diseases related to intestinal microbial changes. However, there is no uniform standard for FMT, which affects the application and promotion of FMT to some extent. This article mainly summarizes the application status of FMT, and reviews the key flora in donor feces, receptor factors, administration routes, antibiotic pretreatment, and preparation of fecal materials, in order to provide reference for clinical application of FMT.

Key words:Fecal microbiota transplantation;Inflammatory bowel disease;Irritable bowel syndrome

人类肠道中有大量维持胃肠道内环境稳定的微生物,包括细菌、病毒、真菌、古生物和真核生物。研究表明^[1-3],肠道微生物群通过参与免疫和代谢功能的调节,在人类健康和疾病中发挥着至关重要的作用。肠道微生物群的组成因个体而异,肠道微生物数量和组成的变化,即菌群失调,会导致一系列疾病的出现^[4],如复发性艰难梭菌感染(recurrent clostridium difficile infectio,rCDI)、炎症性肠病(inflammatory bowel disease,IBD)、肠易激综合征(irritable bowel syndrome,IBS)、肝性脑病、代谢综合征等。菌群移植(fecal microbiota transplantation,FMT)是将健康人粪便中的功能菌群通过一定方式移植到菌群失调患者肠内,以调节肠道菌群,重建具有正常功能的肠道微生态系统,达到对肠内肠外疾病的治疗或辅助治疗的目的^[5]。FMT 的潜在机制包括供体和受体肠道微生物群之间的直接相互作用或竞争以实现稳态、供体微生物群对宿主免疫的影响以及微生物群对宿主代谢和生理的影响^[6]。葛洪所著《肘后备急方》:“人粪绞汁,饮数合至一二升,谓之黄龙汤,陈久者佳”。研究表明^[7],FMT 是一种很有前途的治疗策略,被认为是针对复发/难治性艰难梭菌感染的高效治疗方法,可治愈 90%的艰难梭菌感染。但在 IBD、IBS 和代谢综合征等复杂疾病中,其功效仍不明确。目前认为,有多种因素会影响 FMT 的治疗效果。为此,

本文对影响 FMT 临床应用的因素进行综述。

1 供体粪便中的关键菌群

1.1 CDI 《亚太消化病学协会(APAGE)和亚太消化内镜协会(APSDE)联合文献》中提出了 CDI 供体粪便的相关建议,指出 CDI 供体粪便应为拟杆菌门与厚壁菌门比例平衡,白念珠菌丰度低,并且供体粪便尾状病毒丰度高于受体粪便,具备上述条件的供体粪便有进一步提高 FMT 功效的可能^[8]。

1.2 IBD Vermeire S 等^[9]研究发现,在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC)中,供体中较高的菌群基线丰度与 FMT 的成功有关,并且发现玫瑰白僵菌(Roseburia)和颤杆菌属(Oscillibacter)具有特异性,是可能导致 UC 缓解的标志细菌。另有研究发现^[9],霍氏真杆菌(Eubacterium hallii)和玫瑰白僵菌(Roseburia inulivorans)的相对丰度增加与阳性临床结果最强且最一致。功能分析表明,真杆菌和玫瑰白僵菌有助于增加有益的代谢途径,如霍氏真杆菌通过产生短链脂肪酸维持微生物代谢健康和体内平衡。既往关于 FMT 与维持克罗恩病(crohn disease,CD)缓解之间的研究发现^[10],放线菌门(Actinobacteria)、变形菌门(Proteobacteria)和拟杆菌门(Bacteroidetes)的移植与未来疾病复发之间存在显著相关性。放线菌的植入和变形菌的植入或丢失对疾病的结果产生积极的影响。拟杆菌门的植入则负向影响疾病的结局。微生物群在 IBD 的发病和持续过程中起着重要作用,该病的特点之一就是微生物组成发生了改变,通过 FMT 补充 UC 和 CD 患者肠道中缺失的关键菌群可能是诱导疾病好转的关键一步。

作者简介:伊丽娜(1996.4-),女,内蒙古赤峰人,硕士研究生,主要从事中医内科学脾胃病方向的研究

通讯作者:杨勤(1969.4-),女,江苏南京人,硕士,主任医师,主要从事中医内科学脾胃病方向的研究

1.3 其他疾病 El-Salhy M 等^[11]发现供体菌群中链球菌,多尔氏菌,乳杆菌和瘤胃球菌科的丰富与缓解 IBS 症状有关。Mizuno S 等^[12]研究指出,供体粪便中双歧杆菌属的丰度与 FMT 治疗 IBS 的功效有关,但患者双歧杆菌的增加与 FMT 的疗效无关。在一项针对肥胖的多供体 FMT 双盲随机对照实验中指出^[13],最有效的移植供体应具有较高的 *Prevotella/Bacteroides* (P/B) 比和持续转移的普氏菌种类,普氏菌的移植提高了 FMT 受体的 P/B 比率,有效地切换了受体的微生物肠型。在一项关于肝性脑病的 FMT 研究中指出^[14],应选择富含瘤胃球菌科、双歧杆菌科和乳酸杆菌科的供体粪便,这三类菌群的增加有助于认知功能的整体改善和可能预防肝脏相关的疾病。

由于肠道菌群的组成因人而异,不同供体提供的粪便所含微生物的数量和组成各异,考虑到年龄的增长与肠道菌群的改变有关^[15],所以贡献者当对应年轻个体,最好是小于 50 岁^[16]。有学者提出超级供体的概念,超级供体是与常规供体的粪便相比,粪便更易导致 FMT 成功的捐助者^[17],超级供体具有显著更高的细菌丰富度和多样性,来自 Moayyedi P 等^[18]研究确定的超级供体,其肠道富含瘤胃球菌科和毛螺菌科。上述的研究表明,某些关键菌群如玫瑰白僵菌、拟杆菌门、变形菌门、厚壁菌门、链球菌、双歧杆菌及瘤胃球菌等对 FMT 移植疗效有着显著的影响。今后应重点关注相关菌群并做更多高质量的随机对照研究。

2 受体的肠道菌群、免疫状态及饮食习惯

FMT 的疗效可以通过仔细筛选供体中的菌群来提高,但受体的肠道菌群在 FMT 成功中的作用也不可忽视,受体微生物多样性和受体微生物群中特定物种的存在都会影响 FMT 的植入。在 UC 中,FMT 前受体粪便和粘膜微生物群的丰富与积极的治疗结果相关,梭杆菌和梭状杆菌的丰富与 FMT 失败相关^[9,19]。在 CD 中,FMT 失败与基线时受体微生物群中不同类型的 γ -蛋白杆菌(如克雷伯氏菌、放线杆菌和嗜血杆菌)的富集有关^[20]。对 FMT 有反应的 IBS 患者中的链球菌种类基线丰度和微生物群多样性均高于无反应者^[21]。除细菌外,真菌以及受体微生物群中的真核和原核病毒对 FMT 后新的共生群落的建立和治疗效果也有作用^[22]。

受体的免疫与饮食也会影响 FMT 植入和长期维持。有研究表明将大量微生物转移到一个上皮屏障被破坏的发炎的肠道可能是有害的,并且会加剧炎症和促进细菌移位^[23]。因此,在 FMT 之外使用免疫抑制剂治疗可能有助于减轻新转移微生物群的免疫压力,避免对肠道组织的额外损害。环境影响肠道微生物群的组成,其中饮食习惯,也可能对 FMT 的成功起着重要作用。饮食干预对 CD 有很好的治

疗效果^[24-26],并有助于在 IBD 和非 IBD 的情况下维持 FMT 后的最佳微生物生态系统。采用富含纤维的“微生物群保护”饮食,并且在 FMT 后减少超加工食品的摄入量也是有益的^[23]。

3 给药途径

FMT 可以通过下消化道途径(保留灌肠,结肠镜检查),上消化道途径(内窥镜或鼻胃管,鼻十二指肠管或鼻肠管)或胶囊(包含冷冻的 FMT 或冻干的粪便)进行递送。不同的给药途径对 FMT 的效果有着很大的影响。研究显示^[27],与通过上消化道途径给药相比,FMT 通过结肠镜给药对复发性 CDI 的疗效可能更具优势。《澳大利亚关于粪便微生物群移植在临床实践中的监管、生产和使用的共识声明》也建议 CDI 通过下消化道或胶囊化疗法进行 FMT 给药,以避免出现粪便性呕吐和误吸的风险^[28]。《菌群移植途径的选择与建立临床应用中国专家共识》推荐 IBS 患者首选肠镜或鼻肠管行 FMT,不推荐首选胶囊或其他途径^[5]。对 IBD 来讲,FMT 输注的给药方案仍然标准化程度不高,最佳途径尚不确定。Para msothy S 等^[29]的研究显示了 UC 下消化道给药的优越性。在 CD 迄今为止仅有的一项随机对照实验是通过结肠镜的操作通道一次性给药,观察到 FMT 组的临床缓解率高于假手术组,并且 FMT 组在 CDEIS(克罗恩病内镜严重程度指数)和 CRP 水平方面均优于假手术组^[20]。上述研究显示,FMT 通过下消化道给药较其他给药途径安全性更高,更具优越性,在 FMT 今后的临床应用中,可首先考虑使用下消化道给药途径。

4 抗生素预处理

从概念上来讲,抗生素预处理通过释放被占用的生态位,有助于为供体微生物的移植提供空间,使得移植菌更容易定植于肠道内,并与致病菌产生竞争作用^[30]。Ji SK 等^[31]在 FMT 前对小鼠进行了抗生素预处理、肠道清洁与未预处理的比较证明,FMT 的有效性取决于供菌移植时受体的生态位数量。并且发现抗生素预处理是通过增加供体微生物定植来增强宿主肠道微生物群重编程的有效策略。Freitag TL 等^[32]的研究虽表明小鼠 FMT 前的抗生素预处理对供体微生物整体移植的影响很小,但发现双歧杆菌在接受过抗生素预处理的受体中含量更高,双歧杆菌作为益生菌具有抗炎和改善肠道屏障的作用^[33],在受体中含量的上升也有助于提高 FMT 的疗效。但事实上,关于 FMT 所需的最佳抗生素方案,哪些生态位应作为 FMT 再定植的目标以及潜在利益是否超过抗生素耐药性等问题仍然存在。了解抗生素预处理提高 FMT 治疗效果的潜在机制并确定最合适的抗生素方案,需要进一步设计随机对照试验进行深入研究。

5 粪便材料的制备

5.1 冷冻粪便与新鲜粪便 冷冻方法、冷冻的持续时间、粪便材料的储存温度都会对粪便中的菌群产生影响,进而影响冷冻 FMT 的疗效。粪便在 -20°C 冷冻保存 1 个月以上,对放线菌门、拟杆菌门和铁杆菌门的肠道定植能力有统计学意义的减弱^[34]。与 1 个月 -20°C 保存相比,粪便的短期冷冻保存在冷冻 FMT 中表现出稳定的肠道定植能力。并且快速冷冻可能更能维持大多数细菌的生存能力^[35]。有研究显示^[35],冷冻确实会降低移植材料的总体存活率(将总体存活率降低到 25%左右),但这种影响相对有限,存活的微生物群组成与新鲜的标本没有显著差异。在加拿大进行的一项通过灌肠给药的随机对照试验中^[36],对复发性 CDI 患者进行了冷冻 FMT 和新鲜 FMT 的比较,其结论是两种粪便类型的疗效相似(冷冻 FMT 组 75.0%,新鲜 FMT 组 70.3%)。有研究显示^[37],新鲜和冷冻 FMT 制剂之间的临床缓解率没有显著差异。以上研究显示使用冷冻粪便与新鲜粪便疗效未见明显差异,但与新鲜 FMT 相比,冷冻 FMT 可以根据需要提供大便,也能在紧急的临床情况下使用,因此可能更具优势。

5.2 厌氧制备与需氧制备 人类肠道中的许多细菌种群是专性或兼性厌氧菌,其生存能力可能取决于 FMT 制备方式^[1]。氧气暴露会导致许多专性厌氧细菌共生体的快速死亡^[38]。受氧暴露影响最大的专性厌氧菌种包括普拉梭菌、罕见小球菌、直肠真杆菌及霍氏真杆菌,是合成丁酸的主要贡献者^[39]。丁酸是一种短链脂肪酸,除了是结肠细胞的主要能量来源外,还具有抗炎和抗癌的特性^[40],丁酸的特性决定了合成丁酸菌种存在的重要性。双歧杆菌属和拟杆菌属是短链脂肪酸的主要生产者,分别生产醋酸盐和丙酸盐,和丁酸盐一样是重要的能量和信号分子^[41],在氧暴露后双歧杆菌属和拟杆菌属数量也会显著减少。为提高粪便中专性或兼性厌氧菌的成活率,应采用厌氧方式制备 FMT 粪便,《欧洲粪便菌群移植临床实践共识会议》也建议尽可能采用厌氧储存和加工^[42]。在厌氧丰度较低的肠易激综合征或炎症性肠病中,有理由期望样本的厌氧处理将与 FMT 治疗这些疾病的成功相关。在 FMT 临床试验设计中,粪便处理在改变粪便移植成分中的作用被广泛忽视。在某些临床环境中,严格遵守无氧大便处理方案可能会增加 FMT 的益处。

6 总结

人体和肠道菌群之间的相互作用被认为是一个新的临床前沿,具有重要的科研价值。目前的临床研究证实了 FMT 治疗的有效性,并且证实了其范围远远超出了 FMT 的适应证,但 FMT 以往的治疗方案与研究方法各异,缺乏统一的标准。另外,某些关

键菌群,如拟杆菌门、厚壁菌门、链球菌、玫瑰白僵菌等对 FMT 移植疗效有着显著的影响,进行抗生素预处理及使用厌氧制备有提高疗效的可能,使用下消化道途径给药较其他途径更具优势。随着测序技术的不断发展和完善以及肠道宏基因组计划的开展,可在抗生素预处理、IBD 的最佳给药途径、关键菌群的作用机理等方面进行更加深入的探究,并规范 FMT 治疗方案,以期改善 FMT 的植入疗效并维持长期的临床缓解。

参考文献:

- [1] Tap J, Derrien M, Tomblom H, et al. Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(1): 111–123.
- [2] Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome [J]. *Nature*, 2012, 486(7402): 207–214.
- [3] Hall AB, Tolonen AC, Xavier RJ. Human genetic variation and the gut microbiome in disease [J]. *Nat Rev Genet*, 2017, 18(11): 690–699.
- [4] Dixit K, Chaudhari D, Dhotre D, et al. Restoration of dysbiotic human gut microbiome for homeostasis [J]. *Life Sci*, 2021 (278): 119622.
- [5] 中华医学会肠外肠内营养学分会, 中国国际医疗保健促进交流会加速康复外科分会, 中国微生态治疗创新联盟, 等. 菌群移植途径的选择与建立临床应用中国专家共识[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(Z1): 14–20.
- [6] Ng SC, Kamm MA, Yeoh YK, et al. Scientific frontiers in faecal microbiota transplantation: joint document of Asia–Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) and Asia–Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE) [J]. *Gut*, 2020, 69(1): 83–91.
- [7] Mullish BH, Quraishi MN, Segal JP, et al. The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines [J]. *J Hosp Infect*, 2018, 100 (Suppl 1): S1–S31.
- [8] Vermeire S, Joossens M, Verbeke K, et al. Donor species richness determines faecal microbiota transplantation success in inflammatory bowel disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10 (4): 387–394.
- [9] Paramsothy S, Nielsen S, Kamm MA, et al. Specific bacteria and metabolites associated with response to fecal microbiota transplantation in patients with ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(5): 1440–1454.
- [10] Kong LJ, Lloyd–Price J, Vatanen T, et al. Linking strain engraftment in fecal microbiota transplantation with maintenance of remission in Crohn’s disease [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(6): 2193–2202.
- [11] El–Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, et al. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double–blind, placebo–controlled study [J]. *Gut*, 2020, 69(5): 859–867.

- [12] Mizuno S, Masaoka T, Naganuma M, et al. Bifidobacterium-rich fecal donor may be a positive predictor for successful fecal microbiota transplantation in patients with irritable bowel syndrome[J]. *Digestion*, 2017, 96(1): 29–38.
- [13] Wilson BC, Vatanen T, Jayasinghe TN, et al. Strain engraftment competition and functional augmentation in a multi-donor fecal microbiota transplantation trial for obesity[J]. *Microbiome*, 2021, 9(1): 107.
- [14] Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, et al. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: a randomized clinical trial[J]. *Hepatology*, 2017, 66(6): 1727–1738.
- [15] Xu CM, Zhu HQ, Qiu P. Aging progression of human gut microbiota[J]. *BMC Microbiol*, 2019, 19(1): 236.
- [16] Cammarota G, Ianiro G, Kelly CR, et al. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice[J]. *Gut*, 2019, 68(12): 2111–2121.
- [17] Wilson BC, Vatanen T, Cutfield WS, et al. The super-donor phenomenon in fecal microbiota transplantation [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019(9): 2.
- [18] Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(1): 102–109.
- [19] Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10075): 1218–1228.
- [20] Sokol H, Landman C, Seksik P, et al. Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: a pilot randomized controlled study[J]. *Microbiome*, 2020, 8(1): 12.
- [21] Holvoet T, Joossens M, Wang J, et al. Assessment of faecal microbial transfer in irritable bowel syndrome with severe bloating [J]. *Gut*, 2017, 66(5): 980–982.
- [22] Danne C, Rolhion N, Sokol H. Recipient factors in faecal microbiota transplantation: one stool does not fit all [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(7): 503–513.
- [23] van de Guchte M, Mondot S, Doré J. Dynamic properties of the intestinal ecosystem call for combination therapies, targeting inflammation and microbiota, in ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(6): 1969–1981.
- [24] Levine A, Wine E, Assa A, et al. Crohn's disease exclusion diet plus partial enteral nutrition induces sustained remission in a randomized controlled trial[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(2): 440–450.
- [25] Svolos V, Hansen R, Nichols B, et al. Treatment of active Crohn's disease with an ordinary food-based diet that replicates exclusive enteral nutrition [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(5): 1354–1367.
- [26] Sabino J, Lewis JD, Colombel JF. Treating inflammatory bowel disease with diet: a taste test [J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(2): 295–297.
- [27] 孙金锋, 张智高, 高瑞莲. 内镜下胃黏膜肾上腺素注射联合金属钛夹治疗溃疡性上消化道出血的临床研究[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2016, 21(1): 120–122.
- [28] Haifer C, Kelly CR, Paramsothy S, et al. Australian consensus statements for the regulation, production and use of faecal microbiota transplantation in clinical practice [J]. *Gut*, 2020, 69(5): 801–810.
- [29] Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT, et al. Faecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(10): 1180–1199.
- [30] Ghosh TS, Arnoux J, O'Toole PW. Metagenomic analysis reveals distinct patterns of gut lactobacillus prevalence, abundance, and geographical variation in health and disease[J]. *Gut Microbes*, 2020, 12(1): 1822729.
- [31] Ji SK, Yan H, Jiang T, et al. Preparing the gut with antibiotics enhances gut microbiota reprogramming efficiency by promoting xenomicrobiota colonization [J]. *Front Microbiol*, 2017(8): 1208.
- [32] Freitag TL, Hartikainen A, Jouhten H, et al. Minor effect of antibiotic pre-treatment on the engraftment of donor microbiota in fecal transplantation in mice [J]. *Front Microbiol*, 2019(10): 2685.
- [33] Hiippala K, Jouhten H, Ronkainen A, et al. The potential of gut commensals in reinforcing intestinal barrier function and alleviating inflammation[J]. *Nutrients*, 2018, 10(8): E988.
- [34] Takahashi M, Ishikawa D, Sasaki T, et al. Faecal freezing preservation period influences colonization ability for faecal microbiota transplantation[J]. *J Appl Microbiol*, 2019, 126(3): 973–984.
- [35] Papanicolaou LE, Choo JM, Wang YN, et al. Bacterial viability in faecal transplants: which bacteria survive? [J]. *EBioMedicine*, 2019(41): 509–516.
- [36] Lee CH, Steiner T, Petrof EO, et al. Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent clostridium difficile infection: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 315(2): 142–149.
- [37] Fang HM, Fu L, Wang JJ. Protocol for fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2018(2018): 8941340.
- [38] Shimizu H, Arai K, Asahara T, et al. Stool preparation under anaerobic conditions contributes to retention of obligate anaerobes: potential improvement for fecal microbiota transplantation [J]. *BMC Microbiol*, 2021, 21(1): 275.
- [39] Tudela H, Claus SP, Saleh M. Next generation microbiome research: identification of keystone species in the metabolic regulation of host-gut microbiota interplay[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021(9): 719072.
- [40] Dalile B, van Oudenhove L, Vervliet B, et al. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(8): 461–478.
- [41] McNabney SM, Henagan TM. Short chain fatty acids in the colon and peripheral tissues: a focus on butyrate, colon cancer, obesity and insulin resistance[J]. *Nutrients*, 2017, 9(12): E1348.
- [42] Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice[J]. *Gut*, 2017, 66(4): 569–580.

收稿日期: 2021-10-31; 修回日期: 2021-11-13

编辑/成森