

## 2 型糖尿病视网膜病变患者血清 ANGPTL8 的水平及临床意义

李 莎<sup>1,2</sup>, 姜 巍<sup>2</sup>

(1.长江航运总医院老年病科,湖北 武汉 430000;

2.哈尔滨医科大学附属第一医院内分泌科,黑龙江 哈尔滨 150007)

**摘要:**目的 通过定量检测血管生成素样蛋白 8(ANGPTL8)的水平,探讨其与 2 型糖尿病视网膜病变严重程度相关性。

**方法** 选取 2018 年 10 月—2019 年 1 月哈尔滨医科大学附属第一医院内分泌科收治的 60 例 2 型糖尿病患者,根据是否合并糖尿病视网膜病变及其分期分为单纯糖尿病组(DM 组)、非增殖期糖尿病视网膜病变组(NPDR 组)、增殖期糖尿病视网膜病变组(PDR 组),每组 20 例,同时选取同一时间的 20 例正常体检者设为对照组(CG 组);收集入组患者的基本资料,测定糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹 C 肽、空腹静脉葡萄糖(FBG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)等生化指标;应用 ELISA 测定血清 ANGPTL8 水平。**结果** 四组收缩压、舒张压、BMI、C 肽、TC 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );糖尿病病程在 DM 组、NPDR 组、PDR 组三组间逐渐升高,PDR 组高于 DM 组、NPDR 组;DM 组、NPDR 组、PDR 组 HbA1c 及 FBG 高于 CG 组;TG 水平在 CG 组、DM 组、NPDR 组、PDR 组四组间逐渐增高,PDR 组、NPDR 组、DM 组均高于 CG 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );血清 ANGPTL8 在 CG 组、DM 组、NPDR 组、PDR 组四组间浓度逐渐增高,PDR 组高于其他三组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且血清 ANGPTL8 的升高与 TG 相关( $P<0.05$ )。**结论** ANGPTL8 与糖尿病视网膜病变的严重程度具有一定的相关性,它可能在糖代谢异常的基础上通过影响 TG 代谢参与 PDR 的发生发展。

**关键词:**ANGPTL8;2 型糖尿病;糖尿病视网膜病变;甘油三酯

中图分类号:R587.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.07.017

文章编号:1006-1959(2024)07-0093-05

### The Level and Clinical Significance of Serum ANGPTL8 in Patients with Type 2 Diabetic Retinopathy

LI Sha<sup>1,2</sup>, JIANG Wei<sup>2</sup>

(1.Department of Geriatrics, General Hospital of the Yangtze River Shipping, Wuhan 430000, Hubei, China;

2.Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150007, Heilongjiang, China)

**Abstract: Objective** To investigate the correlation between serum angiopoietin-like protein 8 (ANGPTL8) levels and the severity of type 2 diabetic retinopathy by quantifying its level. **Methods** Sixty patients with type 2 diabetes mellitus who were admitted to the Department of Endocrinology of the First Hospital of Harbin Medical University from October 2018 to January 2019 were selected. According to the presence or absence of diabetic retinopathy and its stage, they were divided into simple diabetes group (DM group), non-proliferative diabetic retinopathy group (NPDR group), and proliferative diabetic retinopathy group (PDR group), with 20 patients in each group. At the same time, 20 normal subjects at the same time were selected as the control group (CG group). The basic data of the enrolled patients were collected, and biochemical indicators such as glycated hemoglobin (HbA1c), fasting C-peptide, fasting venous glucose (FBG), total cholesterol (TC), and triglyceride (TG) were measured. Serum ANGPTL8 levels were measured by ELISA. **Results** There was no significant difference in systolic blood pressure, diastolic blood pressure, BMI, C-peptide and TC among the four groups ( $P>0.05$ ). The course of diabetes increased gradually among DM group, NPDR group and PDR group, and that in PDR group was higher than that in DM group and NPDR group; HbA1c and FBG in DM group, NPDR group and PDR group were higher than those in CG group; the level of TG increased gradually among CG group, DM group, NPDR group and PDR group, and the level of TG in PDR group, NPDR group and DM group was higher than that in CG group ( $P<0.05$ ). The concentration of serum ANGPTL8 in CG group, DM group, NPDR group and PDR group increased gradually, and that in the PDR group was higher than the other three groups, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ), and the increase of serum ANGPTL8 was related to TG ( $P<0.05$ ). **Conclusion** ANGPTL8 has a certain correlation with the severity of diabetic retinopathy. It may be involved in the occurrence and development of PDR by affecting TG metabolism on the basis of abnormal glucose metabolism.

**Key words:** ANGPTL8; Type 2 diabetes mellitus; Diabetic retinopathy; Triglyceride

作者简介:李莎(1993.4-),女,湖北黄冈人,硕士研究生,住院医师,主要从事糖尿病及其并发症的研究

通讯作者:姜巍(1972.1-),女,黑龙江哈尔滨人,博士,主任医师,博士后,主要从事糖尿病及其并发症研究

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病常见的微血管并发症之一。随着研究的深入,发现不仅高血糖和高血压与 DR 密切相关,血脂异常也是 DR 的危险因素<sup>[1,2]</sup>。血脂异常升高可通过多元醇通路、非酶促糖基化致使组织过度氧化,导致内皮功能紊乱及血管壁受损,从而形成微血栓,加剧视网膜微循环障碍<sup>[3]</sup>。Liu Y 等<sup>[4]</sup>发现糖化血红蛋白(HbA1c)和甘油三酯(TG)浓度的升高可作为 DR 的独立危险因素。血管生成素样蛋白家族与血管生成素结构类似,其成员在血管生成、干细胞扩张、炎症、组织重塑和脂质代谢中发挥着不同的作用,血管生成素样蛋白 8(ANGPTL8)是一种新型脂肪因子,主要在人体肝脏和脂肪组织中分泌,能够剂量依赖性地抑制脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)的活性从而升高血浆 TG 的水平<sup>[5]</sup>。多项研究报道<sup>[6-9]</sup>,1 型和 2 型糖尿病患者中血清 ANGPTL8 水平升高;与之相反的是一项单中心研究表明<sup>[10]</sup>,2 型糖尿病和肥胖患者的血清 ANGPTL8 水平显著降低。尽管研究学者把结果的差异归因于使用试剂盒的不同,但这些相互矛盾的结果仍使人们对 ANGPTL8 在代谢紊乱中的作用感到困惑。基于此,本研究通过定量测定 2 型糖尿病患者血清 ANGPTL8 的水平,探讨 ANGPTL8 与 2 型糖尿病视网膜病变程度之间的相关性,以期 DR 的诊治提供新的思路,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 10 月-2019 年 1 月哈尔滨医科大学附属第一医院内分泌科收治的 60 例 2 型糖尿病(T2DM)患者,根据是否合并糖尿病视网膜病变及其分期,将其分为单纯糖尿病组(DM 组)、非增殖期糖尿病视网膜病变组(NPDR 组)、增殖期糖尿病视网膜病变组(PDR 组),各 20 例;另选取同一时间的 20 例正常体检者设为对照组(CG 组)。DR 诊断标准:由两位专业的眼科技术人员使用裂隙灯检查散瞳后患者的眼底血管,对入组的糖尿病患者行眼底血管造影(FFA),确诊及分期参考 2002 年国际临床分期要求进行。所有入组患者年龄 30~75 岁。CG 组男 10 例,女 10 例,平均年龄(50.90±6.54)岁;DM 组男 11 例,女 9 例,平均年龄(50.45±6.59)岁;NPDR 组男 13 例,女 7 例,平均年龄

(52.40±10.06)岁;PDR 组男 11 例,女 9 例,平均年龄(54.85±6.60)岁。四组性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),可比性。本研究经哈尔滨医科大学附属第一医院医学伦理委员会审查通过,并获得所有参与者的知情同意并签署知情同意书。

## 1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 符合 WHO 于 1999 年定制的 DM 确诊标准,眼底血管造影(FFA)结果符合 2002 年国际临床分期。

1.2.2 排除标准 ①合并有妊娠、感染、恶性肿瘤;②合并有糖尿病酮症酸中毒或高渗性昏迷;③合并有严重心脑血管、肝肾疾病及凝血障碍;④合并甲亢、甲减等其他内分泌功能异常;⑤长期服用激素等影响内分泌代谢的药物;⑥合并有眼疾影响眼底血管检查或无法配合眼底镜检查。

1.3 方法 记录患者基本资料,包括:年龄、性别、糖尿病病程,测量患者身高、体重、血压,计算 BMI。所有患者入院后于第 2 日晨起 6 点采取空腹静脉血,通过生化分析仪(日本日立 7150 型)、糖化血红蛋白分析仪(美国 WILLTWO)测定 TC、TG、BUN、Cr、UA、空腹静脉血糖(FBG)、HbA1c、血清 C 肽胆固醇(CHOL)。使用含有促凝剂的 prp 真空采血管留取 10 ml 血液标本,于室温静置 2 h,离心 10 min,3000 r/min,使用移液枪吸取上层血清,放于-80℃超低温冰箱保存,应用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清 ANGPTL8 水平,人血清 ANGPTL8 试剂盒购于武汉 EIAab 科技公司。观察四组血压、BMI、糖化血红蛋白、血清 C 肽、FBG、TC、TG、BUN、Cr、UA、ANGPTL8 等临床指标的水平。

1.4 统计学方法 通过 SPSS 21.0 软件对数据进行统计分析,所有数据进行正态性检验,均符合正态分布,用( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用方差分析,相关性采用 Spearman 相关分析,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 四组基本资料比较 NPDR 组和 PDR 组舒张压低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );PDR 组收缩压高于 NPDR 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

2.2 四组临床指标比较 四组 C 肽、CHOL 比较,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 四组糖尿病病程、HbA1c、FBG、TG 比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 糖尿病病程在 DM 组、NPDR 组、PDR 组三组间逐渐升高,PDR 组高于 DM 组、NPDR 组,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ );DM 组、NPDR 组、PDR 组 HbA1c 及 FBG 高于 CG 组,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ );TG 水平在 CG 组、DM 组、NPDR 组、PDR 组四组间逐渐增高,PDR 组、NPDR 组、DM 组均高于 CG 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

2.3 四组血清 ANGPTL8 水平比较 四组血清ANGPTL8

平均水平分别为:CG 组 ( $291.55\pm196.76$ )pg/ml、DM 组 ( $474.17\pm363.58$ )pg/ml、NPDR 组 ( $512.76\pm296.68$ )pg/ml、PDR 组 ( $998.90\pm645.11$ )pg/ml; 随着 DR 严重程度的进展,四组血清 ANGPTL8 水平呈递增趋势,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ );PDR 组血清 ANGPTL8 水平高于其他三组,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。

2.4 PDR 组其他因素与血清 ANGPTL8 水平的相关性分析 PDR 组 TG 水平与血清 ANGPTL8 水平具有相关性( $P<0.05$ ),见表 3。

表 1 四组基本资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

指标	CG 组	DM 组	NPDR 组	PDR 组	F	P
收缩压(mmHg)	136.45±14.75	134.50±20.51	127.75±16.48	142.20±22.59 <sup>b</sup>	2.001	0.121
舒张压(mmHg)	84.95±8.40	82.95±11.46	79.15±9.03 <sup>a</sup>	76.60±12.74 <sup>a</sup>	2.522	0.064
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.83±2.76	25.64±3.42	26.00±3.53	25.03±2.12	0.644	0.589

注:<sup>a</sup>与 CG 比较, $P<0.05$ ;<sup>b</sup>与 NPDR 组比较, $P<0.05$ 。

表 2 四组临床指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

指标	CG 组	DM 组	NPDR 组	PDR 组	F	P
糖尿病病程	/	3.25±3.92	9.30±6.12 <sup>b</sup>	12.85±7.36 <sup>b</sup>	21.965	0.000
C 肽(ng/ml)	1.93±0.44	1.76±1.44	1.45±0.62	1.58±0.78	1.083	0.362
HbA1c(%)	5.07±0.35	8.79±2.14 <sup>a</sup>	8.82±2.23 <sup>a</sup>	7.51±1.36 <sup>abc</sup>	21.532	0.000
FBG(mmol/L)	5.27±0.32	9.08±3.12 <sup>a</sup>	8.96±2.28 <sup>a</sup>	7.41±2.07 <sup>ac</sup>	36.922	0.000
CHOL(mmol/L)	4.85±1.11	5.11±1.06	5.47±1.13	5.46±1.13 <sup>a</sup>	1.440	0.238
TG(mmol/L)	1.21±0.67	2.00±1.59 <sup>a</sup>	2.07±0.94 <sup>a</sup>	2.62±2.39 <sup>a</sup>	14.128	0.003

注:<sup>a</sup>与 CG 比较, $P<0.05$ ;<sup>b</sup>与 DM 组比较, $P<0.05$ ;<sup>c</sup>与 NPDR 组比较, $P<0.05$ 。

表 3 PDR 组其他因素与血清 ANGPTL8 的相关性分析

因素	r	P
年龄	0.114	0.633
FBG	0.179	0.450
C 肽	-0.155	0.514
HbA1c	-0.024	0.919
CHOL	0.131	0.582
TG	0.559	0.010

### 3 讨论

DR 的病理改变主要包括毛细血管周细胞减少、基底膜增厚、内皮细胞增生,这些病理的改变会引起视网膜血管狭窄;高血糖和高血压是糖尿病视网膜病变的两个重要危险因素,二者与 DR 的发生发展密切相关<sup>[11]</sup>。PDR 的发展过程中,高血糖会引起 VEGF 等细胞因子的释放,从而改变视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelium, RPE)周围微环境<sup>[12]</sup>。然而,临床发现即使达到了理想的血糖和血压目标,T2DM 患者合并 DR 的风险仍然很大。因此,检测血清和房水中的细胞因子对 PDR 的治疗具有重要意义。

本研究结果显示,四组 HbA1c、FBG、糖尿病病程比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),这一结果说明长期高血糖是糖尿病视网膜病变发生发展的重要影响因素。高血糖长期刺激视网膜毛细血管及细胞,导致视网膜色素上皮细胞、毛细血管内皮细胞等细胞功能减退甚至丧失,从而形成毛细血管微动脉瘤;血液-视网膜屏障破坏、血管渗透性增加,引起血管闭塞、新生血管形成以及纤维组织增生,纤维血管膜收缩牵拉导致新生血管破裂,继而出现视网膜玻璃体出血、视网膜脱离等<sup>[13]</sup>。

目前高血脂与糖尿病及其各种并发症(如 DR)的相关性已得到证实<sup>[14]</sup>。DM 影响多种脂类的代谢,包括脂肪酸(fatty acid, FA)、TG、CHOL 和鞘脂。胰岛素抵抗可升高低密度脂蛋白胆固醇、CHOL、FFA 和 TG 水平以及降低高密度脂蛋白胆固醇水平,并抑制胆固醇逆向转运基因,从而导致血脂代谢紊乱<sup>[15]</sup>。Ye S 等<sup>[16]</sup>发现在糖尿病患者中,血清 TG 水平高的个体,其血糖浓度也相应升高,并伴随着更为明显的  $\beta$  细胞功能受损。在胰岛素分泌减少或对胰岛素不敏感的糖尿病患者中,血浆脂质以及脂肪酸的水平显著改变,这种改变将促进视网膜和骨髓的炎症以及改变祖细胞膜的组成和功能。非诺贝特是一种常见的降脂药物,主要用于降低 TG 的水平,可以减轻血液-视网膜屏障的破坏,预防 DR 的进展<sup>[17]</sup>,研究发现这种保护性关联主要表现在减少 PDR 的发生几率<sup>[18]</sup>。本研究中四组在 TG 水平上呈递增趋势,与 CG 组相比,DM 组、NPDR 组、PDR 组中 TG 浓度较

高,且差异有统计学意义( $P<0.05$ ),这一结果在一定程度上反映了 TG 与 DR 的发生及严重程度可能存在一定相关性。

ANGPTL8 是一种主要在肝脏和脂肪组织中生成的蛋白质,LPL 是一种介导 TG 水解和血浆 TG 清除的酶,ANGPTL8 协同 ANGPTL3、ANGPTL4,通过抑制 LPL 的活性来调节 TG 代谢<sup>[19,20]</sup>。ANGPTL8 在 TG 代谢中起重要作用,研究证明 PDR 患者血清及房水中 ANGPTL8 水平增加<sup>[21,22]</sup>。本研究结果显示,血清 ANGPTL8 在 CG 组、DM 组、NPDR 组、PDR 组四组间水平逐渐升高,PDR 组高于 NPDR 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),由此推测 ANGPTL8 可能是 NPDR 向 PDR 进展的重要因子。Dong CX 等<sup>[21]</sup>研究证实,ANGPTL8 促进 PDR 的主要机制是通过上调增殖激活因子 cyclin A1、cyclin F 和 E2F2 和下调增殖抑制因子 cdkn1a 和 cdkn2a 促进 RPE 的增殖。本研究结果显示,PDR 患者血清 ANGPTL8 水平与 TG 相关( $P<0.05$ )。2 型糖尿病的发病受遗传因素及环境因素的双重影响,DR 的进展及预后受各种不同基因多态性的影响,并受 HbA1c 水平的调节,因此基因及糖尿病个体化管理等多重因素的相互作用以及这种相互作用持续的时间使得 DR 呈现不同的临床表型<sup>[23]</sup>。根据眼底检查,DR 分为 NPDR 和 PDR, NPDR 经过积极治疗可控制病情的发展,而 PDR 是由于广泛的毛细血管闭合和缺血,诱发新生血管形成,使得 PDR 成为一种独立的病理状态,并且病变难以逆转。糖尿病患者多合并有脂代谢异常,根据本研究结果推测 DR 发生发展过程中,血脂异常尤其是 TG 异常具有重要的作用。在向 PDR 发展的过程中,可能存在另一种途径,即在糖代谢异常的情况下,ANGPTL8 通过介导 TG 的代谢促进 PDR 的发生发展。

综上所述,ANGPTL8 与 DR 严重程度之间具有相关性,它可能在糖代谢异常的基础上,通过影响 TG 的代谢促进 PDR 的发生发展,这为 DR 尤其是 PDR 的诊治提供了新的思路。在进一步的研究中,将通过增加研究样本的数量,检测房水内相关因子,更加深入地探讨 ANGPTL8 与 DR 发展的病理生理机制。

## 参考文献:

- [1]Busik JV.Lipid metabolism dysregulation in diabetic retinopathy[J].J Lipid Res,2021,62:100017.
- [2]Qiu F,Meng T,Chen Q,et al.Fenofibrate -Loaded Biodegradable Nanoparticles for the Treatment of Experimental Diabetic Retinopathy and Neovascular Age -Related Macular Degeneration[J].Mol Pharm,2019,16(5):1958-1970.
- [3]沈海军,胡浩.血清亲环素 A 在糖尿病视网膜病变患者中的水平及临床分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2019,40(23):2935-2937.
- [4]Liu Y,Yang J,Tao L,et al.Risk factors of diabetic retinopathy and sight -threatening diabetic retinopathy: a cross -sectional study of 13 473 patients with type 2 diabetes mellitus in mainland China[J].BMJ Open,2017,7(9):e016280.
- [5]Wei X,Han S,Wang S,et al.ANGPTL8 regulates adipocytes differentiation and adipogenesis in bovine [J].Gene,2019,707:93-99.
- [6]Espes D,Lau J,Carlsson PO.Increased circulating levels of betatrophin in individuals with long -standing type 1 diabetes [J].Diabetologia,2014,57(1):50-53.
- [7]Hu H,Sun W,Yu S,et al.Increased circulating levels of betatrophin in newly diagnosed type 2 diabetic patients [J].Diabetes Care,2014,37(10):2718-2722.
- [8]Fu Z,Berhane F,Fite A,et al.Elevated circulating lipasin/betatrophin in human type 2 diabetes and obesity [J].Sci Rep,2014,4:5013.
- [9]Espes D,Martinell M,Carlsson PO.Increased circulating betatrophin concentrations in patients with type 2 diabetes [J].Int J Endocrinol,2014,2014:323407.
- [10]Gómez-Ambrosi J,Pascual E,Catalán V,et al.Circulating betatrophin concentrations are decreased in human obesity and type 2 diabetes[J].J Clin Endocrinol Metab,2014,99(10):E2004-E2009.
- [11]Lingam S,Rani PK,Sheeladevi S,et al.Knowledge, attitude and practices on diabetes, hypertension and diabetic retinopathy and the factors that motivate screening for diabetes and diabetic retinopathy in a pyramidal model of eye health care [J].Rural Remote Health,2018,18(1):4304.
- [12]Ranjbar M,Brinkmann MP,Tura A,et al.Ranibizumab interacts with the VEGF-A/VEGFR-2 signaling pathway in human RPE cells at different levels[J].Cytokine,2016,83:210-216.
- [13]杨可欣.糖尿病视网膜病变患者血清 IL-17、IL-6、TNF- $\alpha$  水平的研究[D].大连:大连医科大学,2021.
- [14]Ruscica M,Ferri N,Macchi C,et al.Lipid lowering drugs and inflammatory changes: an impact on cardiovascular outcomes?[J].Ann Med,2018,50(6):461-484.
- [15]Yeh WC,Tsao YC,Li WC,et al.Elevated triglyceride -to -HDL cholesterol ratio is an indicator for insulin resistance in middle-aged and elderly Taiwanese population: a cross-sectional study[J].Lipids Health Dis,2019,18(1):176.
- [16]Ye S,Ran H,Zhang H,et al.Elevated Serum Triglycerides are Associated with Ketosis-Prone Type 2 Diabetes in Young Individuals[J].Diabetes Metab Syndr Obes,2021,14:497-504.
- [17]Lin YC,Chen YC,Hong JT,et al.Association of Fenofibrate and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetic Patients: A Population-Based Retrospective Cohort Study in Taiwan[J].Medicina (Kaunas),2020,56(8):385.
- [18]Meer E,Bavinger JC,Yu Y,et al.Association of Fenofibrate Use and the Risk of Progression to Vision-Threatening Diabetic Retinopathy[J].JAMA Ophthalmol,2022,140(5):529-532.
- [19]Kovrov O,Kristensen KK,Larsson E,et al.On the mechanism of angiotensin-like protein 8 for control of lipoprotein lipase activity[J].J Lipid Res,2019,60(4):783-793.
- [20]Sylvers -Davie KL,Davies BSJ.Regulation of lipoprotein metabolism by ANGPTL3, ANGPTL4, and ANGPTL8[J].Am J Physiol Endocrinol Metab,2021,321(4):E493-E508.
- [21]Dong CX,Song CP,Zhang CP,et al.Clinical and experimental study on angiotensin-like protein 8 associated with proliferative diabetic retinopathy[J].Int J Ophthalmol,2017,10(12):1819-1823.
- [22]Lu Q,Lu L,Chen W,et al.Expression of angiotensin-like protein 8 correlates with VEGF in patients with proliferative diabetic retinopathy [J].Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol,2017,255(8):1515-1523.
- [23]Cunha -Vaz J,Bernardes R.Nonproliferative retinopathy in diabetes type 2. Initial stages and characterization of phenotypes [J].Prog Retin Eye Res,2005,24(3):355-377.

收稿日期:2023-02-20;修回日期:2023-03-21

编辑/王萌