

DOI:10.13350/j.cjpb.230219

• 临床研究 •

# 脓性胆管炎患者肠道菌群失调与血清 TBA、IL-17 表达的相关性分析

李斐, 郭珊\*, 曹献芹

(新乡市中心医院新乡医学院第四临床学院检验科,河南新乡 453000)

**【摘要】** 目的 探讨急性化脓性胆管炎(APC)患者肠道菌群失调与血清总胆汁酸(TBA)、白细胞介素-17(IL-17)表达的相关性。方法 收集2018年8月~2021年8月在本院接受治疗的85例APC患者作为APC组,另选取同期健康体检者70例作为对照组。通过酶比色法检测两组血清TBA水平,ELISA法检测两组血清IL-17水平;收集两组新鲜粪便进行培养,记录双歧杆菌、乳酸杆菌、肠杆菌和肠球菌的菌落总数,并利用IVD MALDI Biotype System全自动快速生物质谱检测系统鉴定细菌;采用Pearson相关性分析APC患者肠道菌群与血清TBA、IL-17水平的相关性;Logistic回归分析影响APC的因素。结果 与对照组相比,APC组血清TBA和IL-17表达水平[(38.67±2.71)、(3.42±1.14)μmol/L,(34.25±2.71)、(20.83±1.64)ng/L]更高,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。APC组肠杆菌和肠球菌的含量显著高于对照组[(8.42±0.36)、(8.14±0.17)log N/g,(8.23±0.69)、(7.25±0.37)log N/g],而双歧杆菌、乳酸杆菌的含量以及B/E值显著低于对照组[(7.21±0.25)、(9.06±0.84)log N/g,(6.47±0.42)、(7.83±0.88)log N/g,(0.98±0.11)、(1.11±0.10)log N/g],差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ )。Pearson相关性分析显示,APC患者肠道中双歧杆菌、乳酸杆菌的含量以及B/E值与TBA、IL-17水平呈显著负相关( $P<0.05$ ),而APC患者肠道中肠杆菌、肠球菌的含量与TBA、IL-17水平呈显著正相关( $P<0.05$ )。经Logistic回归分析显示,TBA和IL-17高表达是影响APC发生因素。结论 APC患者血清TBA、IL-17表达水平升高,与肠道菌群失调密切相关。

**【关键词】** 急性化脓性胆管炎; 肠道菌群; 白细胞介素-17; 总胆汁酸; 相关性

**【中图分类号】** R378

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2023)02-0220-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2023 Feb;18(2):220-223.]

## Correlation analysis of intestinal flora imbalance with serum TBA and IL-17 expression in patients with acute purulent cholangitis

LI Fei, GUO Shan, CAO Xian-qin (Laboratory Department, Fourth Clinical College, Xinxiang Medical College, Xinxiang Central Hospital, Xinxiang, Henan 453000, China)\*

**【Abstract】** **Objective** To investigate the correlation between intestinal flora imbalance and the expression of serum total bile acid (TBA) and interleukin-17 (IL-17) in patients with acute purulent cholangitis (APC). **Methods** From August 2018 to August 2021, 85 APC patients who were treated in our hospital were collected as the APC group, and another 70 healthy subjects were regarded as the control group. Serum levels of TBA and IL-17 in the two groups were detected by ELISA; fresh feces of two groups were collected for culture, the total numbers of colonies of *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterobacter*, and *Enterococcus* were recorded, and bacteria were identified using IVD MALDI Biotype System; Pearson correlation was used to analyze the correlation between intestinal flora and serum TBA and IL-17 levels in APC patients; Logistic regression analysis was used to analyze the factors affecting the occurrence of APC. **Results** Compared with the control group, the serum TBA and IL-17 expression levels [(38.67±2.71),(3.42±1.14) μmol/L,(34.25±2.71),(20.83±1.64) ng/L] in the APC group was higher ( $P<0.05$ ). The contents of *Enterobacter* and *Enterococcus* in the APC group was greatly higher than those in the control group [(8.42±0.36),(8.14±0.17) log N/g,(8.23±0.69),(7.25±0.37) log N/g], while the contents of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* and the B/E value were greatly lower [(7.21±0.25),(9.06±0.84) log N/g,(6.47±0.42),(7.83±0.88) log N/g,(0.98±0.11),(1.11±0.10) log N/g] ( $P<0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that the contents of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* and B/E value in the intestinal tract of APC patients were greatly negatively correlated with the levels of TBA and IL-17 ( $P<0.05$ ), the contents of *Enterobacter* and *Enterococcus* in the intestine of APC patients were greatly positively correlated with the levels of TBA and IL-17 ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that high

\* 【通讯作者】 郭珊, E-mail:zxxyyjk@163.co

【作者简介】 李斐(1988-),女,本科,主管技师,从事临床检验方面研究, E-mail:lifeifei8880@163.com

expression of TBA and IL-17 were the factors affecting the occurrence of APC. **Conclusion** The expression levels of serum TBA and IL-17 in APC patients are increased, which are closely related to intestinal flora imbalance.

**【Key words】** acute purulent cholangitis; intestinal flora; interleukin-17; total bile acid; correlation

急性化脓性胆管炎(acute purulent cholangitis, APC)又名急性梗阻性化脓性胆管炎,泛指由阻塞引起的急性化脓性胆道感染,是胆道疾病患者死亡最重要、最直接的原因之一<sup>[1]</sup>,严重者可诱发肝脏损伤、感染性休克、肝肾综合征等多器官功能衰竭。此病起病急、发病迅速及死亡率高,对患者健康造成严重威胁<sup>[2-3]</sup>。

近年来研究发现,肝脏疾病患者存在肠道菌群的改变<sup>[4]</sup>,如非酒精性脂肪性肝病、酒精性肝病、自身免疫性肝炎、原发性硬化性胆管炎和原发性胆汁性胆管炎等。但是关于 APC 患者肠道菌群变化的相关研究未见报道。肠道菌群在维持机体新陈代谢、调节免疫系统和神经系统等方面有着重要作用。相反,当肠道菌群遭到破坏,紊乱的微生物系统可能会导致多种疾病<sup>[5]</sup>。总胆汁酸(total bile acid, TBA)是由肝脏中的胆固醇合成的内源性代谢物,可以被肠道微生物修饰。由于这些内源性代谢物是体内重要的代谢和信号换能器,因此可能在调节脂质和碳水化合物代谢以及塑造肠道微生物群的组成方面发挥重要作用<sup>[6]</sup>。白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)是一种主要由 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞分化的 Th17 特异性分泌的炎性细胞因子,可促进炎症的发生<sup>[7]</sup>,IL-17 在多种疾病中均有高表达,参与机体感染、免疫调节。而关于 APC 患者血清 TBA、IL-17 的表达研究较少。因此,本文主要探讨了 APC 患者肠道菌群失调与血清 TBA、IL-17 表达的相关性,以进一步探讨肠道菌群失调在 APC 发生发展中的作用。

## 材料与方法

### 1 一般资料

收集 2018 年 8 月-2021 年 8 月在本院接受治疗的 85 例 APC 患者作为 APC 组,另选取同期健康体检者 70 例作为对照组。其中 APC 组 85 例(男 41,女 44),年龄 55~75 岁,对照组 70 例(男 38,女 32),年龄 58~76 岁;收集临床病理及生化资料,包括体质指数(BMI),高血压、糖尿病、严重肺部、肾脏疾病、脑心血管疾病、血糖、三酰甘油、总胆固醇、胆红素水平。纳入标准:(1)参考《急性胆道感染东京指南 2018》确定急性化脓性胆管炎诊断标准<sup>[8]</sup>,并结合患者临床特征确诊;(2)临床资料完整。排除标准:(1)存在其他严重疾病;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)合并严重肝、肾功能衰竭;(4)无法配合治疗。

### 2 试剂与仪器

总胆汁酸(TBA)测定试剂盒(酶比色法)(批号:E005-1)购买于上海彩佑实业有限公司;人 IL-17 ELISA 试剂盒(批号:XY6127S)购买于上海煊雅生物科技有限公司;酶标仪(型号:SpectraMax i3x)购买于美谷分子仪器(上海)有限公司;IVD MALDI Biotype System 全自动快速生物质谱检测系统购买于美国 BD 公司。

### 3 方法

**3.1 样本收集** 收集对照组体检当日和 APC 组人员入院 24 h 内清晨空腹外周静脉血 3~4 mL,室温静置 30 min,5 000 r/min 离心 8 min,留取上清液,分装于无菌 EP 管中,于-20 ℃冰箱中保存,待检。

**3.2 血清 TAB、IL-17 水平检测** 采用酶比色法检测血 TAB 的水平,严格按照试剂盒说明书进行操作。采用 ELISA 法检测 IL-17 水平,严格按照人 IL-17 检测试剂盒说明书配制一系列浓度的标准品溶液,采用酶标仪测定不同浓度标准品在 450 nm 处的吸光度值,绘制 IL-17 的标准品回归曲线。取-20 ℃冰箱中血清样本,解冻,测定各样本在 450 nm 处的吸光度值,依据标准回归曲线计算血清 IL-17 水平。

**3.3 肠道菌群的培养及检测方法** 采用无氧罐收集 APC 组和对照组 30 g 新鲜粪便,30 min 内送检。用生理盐水稀释 1.0 g 样本粪便,将其按照 10 倍连续稀释方式稀释至 10<sup>-8</sup> 浓度,振荡混匀。于对应的培养基上涂上不同的稀释度粪便 50 μL,其中将厌氧的乳酸杆菌、双歧杆菌于 35 ℃孵箱中培养 1 d,利用抽气换气培养法培养肠球菌、肠杆菌等需氧菌 2 d。利用全自动快速生物质谱检测系统鉴定细菌。B/E 值为双歧杆菌和肠杆菌数量的比值,代表肠道定植抗力。

### 4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以 n(%)表示,采用  $\chi^2$  检验;TBA、IL-17 水平与肠道菌群的相关性采用 Pearson 相关性分析;Logistic 回归分析 APC 发生的影响因素; $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 1 两组一般临床资料比较

两组入选人员在年龄、男/女比例、BMI、高血压病史比例、糖尿病史比例、严重肺部病史比例、肾脏疾病史比例、心脑血管病史比例、血糖、三酰甘油、总胆固醇

含量差异均无统计学意义( $P>0.05$ )；与对照组相比，胆红素水平差异有统计学意义( $P<0.05$ )（表1）。

## 2 两组血清 TBA、IL-17 表达水平比较

与对照组相比，APC 组血清 TBA、IL-17 表达水平更高[( $38.67\pm2.71$ )、( $3.42\pm1.14$ )  $\mu\text{mol/L}$ , ( $34.25\pm2.71$ )、( $20.83\pm1.64$ )  $\text{ng/L}$ ]，差异均有统计学意义( $t=101.629$ 、 $36.305$ ，均  $P<0.05$ )。

表 1 两组一般临床资料比较[ $(\bar{x}\pm s)/n$ ]  
Table 1 Comparison of general clinical data between the two groups

临床指标 Clinical indicators	APC 组 (n=85)	对照组 (n=70)	$t/\chi^2$	P
	APC group	Control group		
年龄(岁)	$65.40\pm4.68$	$64.60\pm5.47$	0.981	0.328
性别(男)(%)	41(48.24)	38(54.29)	0.562	0.453
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$24.32\pm3.87$	$23.64\pm3.54$	1.131	0.260
高血压病史/例(%)	12(14.12)	14(20.00)	0.951	0.329
糖尿病史//例(%)	15(17.65)	13(18.57)	0.022	0.882
严重肺部病史/例(%)	24(28.24)	21(30.00)	0.058	0.810
肾脏疾病史/例(%)	22(25.88)	23(32.86)	0.906	0.341
心脑血管病史/例(%)	30(35.29)	27(38.57)	0.177	0.674
血糖( $\text{mmol}/\text{L}$ )	$5.20\pm1.35$	$5.28\pm1.54$	0.344	0.731
三酰甘油( $\text{mmol}/\text{L}$ )	$5.26\pm1.75$	$5.29\pm1.84$	0.104	0.917
总胆固醇( $\text{mmol}/\text{L}$ )	$2.21\pm0.89$	$2.24\pm1.02$	0.195	0.845
胆红素( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	$34.26\pm6.84$	$4.37\pm1.05$	36.191	0.000

## 3 两组肠道菌群的比较

APC 组肠杆菌和肠球菌的含量显著高于对照组[( $8.42\pm0.36$ )、( $8.14\pm0.17$ )  $\log \text{N/g}$ , ( $8.23\pm0.69$ )、( $7.25\pm0.37$ )  $\log \text{N/g}$ ]，而双歧杆菌、乳酸杆菌、B/E 值的含量显著低于对照组[( $7.21\pm0.25$ )、( $9.06\pm0.84$ )  $\log \text{N/g}$ , ( $6.47\pm0.42$ )、( $7.83\pm0.88$ )  $\log \text{N/g}$ , ( $0.98\pm0.11$ )、( $1.11\pm0.10$ )  $\log \text{N/g}$ ]，差异均有统计学意义( $t=5.979$ 、 $10.681$ 、 $19.305$ 、 $12.616$ 、 $7.627$ ，均  $P<0.05$ )。

## 4 APC 患者肠道菌群和血清 TBA、IL-17 水平的相关性分析

Pearson 相关性分析发现，APC 患者肠道中双歧杆菌、乳酸杆菌的含量以及 B/E 值与 TBA、IL-17 水平呈显著负相关( $P<0.05$ )，而 APC 患者肠道中肠杆菌、肠球菌的含量与 TBA、IL-17 水平呈显著正相关( $P<0.05$ )（表2）。

表 2 APC 患者肠道菌群和血清 TBA、IL-17 水平的相关性分析  
Table 2 Correlation analysis of intestinal flora and serum TBA and IL-17 levels in APC patients

指标 Index	双歧杆菌 <i>Bifidobacterium</i>		乳酸杆菌 <i>Lactobacillus</i>		肠杆菌 <i>Enterobacter</i>		肠球菌 <i>Enterococcus</i>		B/E	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
TBA	-0.649	<0.001	-0.661	<0.001	0.586	<0.001	0.597	<0.001	-0.601	<0.001
IL-17	-0.687	<0.001	-0.625	<0.001	0.611	<0.001	0.630	<0.001	-0.696	<0.001

## 5 影响 APC 发生的多因素 Logistic 回归分析

以是否发生 APC 为自变量，胆红素、TBA、IL-17

为因变量。经 Logistic 回归分析显示，TBA 和 IL-17 高水平是影响 APC 发生的危险因素（表3）。

## 讨 论

APC 是由胆管梗阻引起的严重传染病，是胆道良性疾病死亡的主要原因。该病具有起病急、进展快、临床病症复杂、并发症多发、死亡率高等特点，且多发于老年人。APC 的典型临床表现为腹痛、黄疸、寒战、发热、休克和中枢神经系统抑制<sup>[9]</sup>。APC 的病理生理学变化可导致免疫功能下降和多器官功能障碍<sup>[10]</sup>。因此，研究影响 APC 的相关因素，及时干预，对提高患者生存状况有积极意义。

表 3 影响 APC 发生的多因素 Logistic 回归分析  
Table 3 Logistic regression analysis of multiple factors affecting the occurrence of APC

指标 Index	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
胆红素	0.486	0.327	2.204	0.138	1.625	0.856~3.085
TBA	0.638	0.235	7.387	0.006	1.894	1.195~3.002
IL-17	0.605	0.203	8.894	0.003	1.832	1.231~2.727

作为人体最大的微生态系统，肠道菌群与宿主共生，在动态平衡状态下维持正常的生理过程。因此，当肠道菌群改变或紊乱时，宿主的动态平衡可能会中断，导致一些病理状况，其中包括神经退行性疾病，心血管疾病，代谢性疾病和胃肠道疾病<sup>[11]</sup>。肠道菌群的失衡会通过多种方式影响宿主的健康，如能量吸收、胆碱、短链脂肪酸、肠脑轴、胆汁酸(BA)等。因此，我们推测当肠道菌群失调时，APC 患者的患病率也可能会增加，有必要进一步探讨 APC 患者肠道菌群的变化。

TBA 是一类在肝分解代谢和肠肝循环中可见的胆固醇代谢物，它是肝脏中胆固醇分解的副产品，与胆固醇吸收和生理代谢过程有关<sup>[12]</sup>。胆汁酸是一种由多样化、但结构相似的胆固醇衍生的酸性类固醇，在消化/吸收和正常的肝功能中很重要<sup>[13]</sup>。胆汁酸也作为信号分子，在调节脂质代谢和炎症中起关键作用。胆汁酸已被评估为各种肝脏疾病(如肝硬化、肝细胞癌和非酒精性脂肪性肝炎)的生物标志物<sup>[14]</sup>。喻茂文等<sup>[15]</sup>研究发现，随着脂肪肝向肝癌转化，血清 TBA 水平升高。也有研究表明，妊娠期肝内胆汁淤积症患者早产组中血清 TBA 的水平高于未发生早产组<sup>[16]</sup>。本文研究结果显示，与对照组相比，APC 组血清 TBA 表达水平更高。表明 TBA 可能参与 APC 的发病过程。IL-17 细胞因子家族含有 6 种结构相关的细胞因子，IL-17A 至 IL-17F。虽然人们对 IL-17B-F 知之甚少，但 IL-17A(通常称为 IL-17)是一种主要由 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞分化的 Th17 特异性分泌的炎性细胞因子，可促进炎症的发生<sup>[7]</sup>。越来越多的证据表明，IL-17 是

一种高度通用的促炎细胞因子,对各种过程至关重要,包括宿主防御,组织修复,炎症性疾病发病机制和癌症进展<sup>[17]</sup>。IL-17 在多种疾病中均有高表达,参与机体感染、免疫调节。例如,李结周等<sup>[18]</sup> 研究表明非酒精性脂肪性肝病患者血清 IL-17 水平显著高于对照组,最终促进非酒精性脂肪性肝病的发生、发展。本文研究结果显示,与对照组相比,APC 组血清 IL-17 表达水平更高。表明 IL-17 在 APC 的发生发展中具有重要作用。刘彬等<sup>[19]</sup> 研究急性梗阻性化脓性胆管炎大鼠肝组织外周血中 IL-17 的表达水平,结果表明急性梗阻性化脓性胆管炎组 6 h、12 h、24 h 外周血 IL-17 含量显著高于正常组。与本研究结果一致。

另外,对两组肠道菌群进行比较,研究发现 APC 组肠杆菌和肠球菌的含量显著高于对照组,而双歧杆菌、乳酸杆菌的含量、B/E 值显著低于对照组,APC 患者肠道中有益菌减少、有害菌增加,表明 APC 患者确实存在肠道菌群紊乱。肠道定植抗力是指肠道正常菌群中厌氧菌阻止潜在致病菌在肠黏膜定植的能力。B/E 值是肠道定植抗力指标,能够有效反映肠道菌群的状态。Pearson 相关性分析发现,APC 患者肠道中双歧杆菌、乳酸杆菌的含量以及 B/E 值与 TBA、IL-17 水平呈显著负相关,而 APC 患者肠道中肠杆菌、肠球菌的含量与 TBA、IL-17 水平呈显著正相关。由此可见,TBA、IL-17 与 APC 患者肠道菌群失调有关。经 Logistic 回归分析显示,TBA、IL-17 高表达均是影响 APC 发生的独立因素,可能是因为 APC 患者机体受到感染,引起肠道菌群发生紊乱,导致肠杆菌等革兰阴性菌过度生长,使得肠道黏膜屏障受损,通透性增加,大量细菌毒素进入肝脏,使得肝脏功能受损从而使 TBA、IL-17 水平增加。

综上所述,APC 患者血清 TBA、IL-17 表达水平升高,与肠道菌群失调密切相关。但本研究样本量较少,还需多中心、大样本研究证实,并且肠道菌群与 APC 相互作用机制还有待进一步探究。

#### 【参考文献】

- [1] Nagaraja V, Eslick GD, Cox MR. Systematic review and meta-analysis of minimally invasive techniques for the management of cholecysto-choledocholithiasis[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2014, 21(12):896-901.
- [2] 沈林强,沈彬,孙芸. 急性化脓性胆管炎患者血清免疫抑制酸性蛋白水平的变化及其临床意义[J]. 中国现代医学杂志,2020,30(4):114-118.
- [3] 孙晓萌,王国兴. 血清钙水平与急性梗阻性化脓性胆管炎疾病严重程度的相关性[J]. 中国医师杂志,2021,23(10):1448-1451,1456.
- [4] 张克慧,曹梦醒,师哲,等. 肠道菌群改变在肝脏疾病中作用的研究进展[J]. 国际消化病杂志,2022,42(2):73-78.
- [5] 李开锋,杨均兴,戴东. 肠道菌群在原发性硬化性胆管炎发病机制中相关研究进展[J]. 中国实验诊断学,2020,24(5):885-886.
- [6] Zhuang S, Li Q, Cai L, et al. Chemoproteomic profiling of bile acid interacting proteins[J]. ACS Cent Sci, 2017, 3(5):501-509.
- [7] Crawford MP, Sinha S, Renavikar PS, et al. CD4<sup>+</sup> T cell-intrinsic role for the T helper 17 signature cytokine IL-17: Effector resistance to immune suppression[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(32):19408-19414.
- [8] Kiriyama S, Kozaka K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos)[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2018, 25(1):17-30.
- [9] 蔡峰,朱运海,赵杰,等. 急性梗阻性化脓性胆管炎与糖类抗原 199 和血小板计数变化的关系[J]. 中华实验外科杂志,2021,38(8):1563-1566.
- [10] Zhai L L, Xiang F, Wang W, et al. Atypical presentations of coronavirus disease 2019 in a patient with acute obstructive suppurative cholangitis[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2020, 44(6):e135-e140.
- [11] Chen Y, Zhou J, Wang L. Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021(11):625913.
- [12] Manzotti C, Casazza G, Stimac T, et al. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 7(7):CD012546.
- [13] Marin JJ, Macias RI, Briz O, et al. Bile Acids in physiology, pathology and pharmacology[J]. Curr Drug Metab, 2015, 17(1):4-29.
- [14] Brock WJ, Beaudoin JJ, Slizgi JR, et al. Bile acids as potential biomarkers to assess liver impairment in polycystic kidney disease[J]. Int J Toxicol, 2018, 37(2):144-154.
- [15] 喻茂文,汤洪波,陈建军,等. 血清甘胆酸、总胆汁酸、胰高血糖素样肽-1 在脂肪肝向肝癌转化中的意义及与机体糖脂代谢的关系探讨[J]. 中国医师进修杂志,2022,45(4):314-318.
- [16] 张丽霞. 血清 CG 及 TBA 水平预测妊娠期肝内胆汁淤积症患者早产的价值[J]. 中国实用医刊,2021,48(11):58-60.
- [17] Li X, Bechara R, Zhao J, et al. IL-17 receptor-based signaling and implications for disease[J]. Nat Immunol, 2019, 20(12):1594-1602.
- [18] 李结周,陈舒苑. 非酒精性脂肪性肝病患者肠道菌群变化与 IL-10、IL-17 和 IL-23 的相关性[J]. 中国微生态学杂志,2019,31(11):1313-1316.
- [19] 刘彬,朱丹荣,陈吉祥. IL-17 在急性梗阻性化脓性胆管炎大鼠肝组织中的表达及临床意义[J]. 成都医学院学报,2012,7(B9):190.

【收稿日期】 2022-12-30 【修回日期】 2023-02-