中图分类号:R965 文献标志码:A 文章编号:1006－4931(2024)18－0034－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.18.008

# 沙利度胺对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的影响*

杨鹿奎[1],程晓琳[2],许凯尧[3],王彩娥[1△]

(1. 河南科技大学第一附属医院·河南科技大学临床医学院,河南 洛阳 471003; 2. 新乡医学院三全学院药学院,河南 新乡 453003; 3. 河南科技大学基础医学与法医学院,河南 洛阳 471003)

**摘要:目的** 探讨沙利度胺对急性肝损伤模型小鼠的影响。**方法** 将48只C57BL/6小鼠随机分为正常对照组(等体积生理盐水)、模型组(等体积生理盐水)、复方甘草酸苷组(0.035 mg/g)及沙利度胺低、中、高剂量组(0.01,0.03,0.05 mg/g),各8只。腹腔注射0.6%四氯化碳($CCl_4$,0.01 mL/g)以复制急性肝损伤小鼠模型,建模前12 h及建模后12 h、24 h时均灌胃给予相应药物或生理盐水。称定肝组织质量及体质量,并计算肝指数。以苏木精－伊红(HE)染色,观察小鼠肝组织病理形态变化。检测小鼠血清中丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平,酶联免疫吸附试验法检测小鼠肝组织匀浆中肿瘤坏死因子－α(TNF－α)表达水平,Western blot法检测小鼠肝组织匀浆中CD68蛋白表达水平。**结果** 与模型组比较,复方甘草酸苷组及沙利度胺中剂量组小鼠肝细胞坏死、炎性浸润程度减轻;复方甘草酸苷组及沙利度胺低、中、高剂量组小鼠肝指数及血清中ALT、AST水平显著降低($P<0.05$);复方甘草酸苷组及沙利度胺中、高剂量组小鼠肝组织匀浆中TNF－α表达水平显著降低($P<0.01$);复方甘草酸苷组及沙利度胺中剂量组小鼠肝组织匀浆中CD68蛋白表达水平显著降低($P<0.05$)。**结论** 沙利度胺可显著改善$CCl_4$诱导的小鼠急性肝损伤,其作用机制可能与抑制转氨酶活性及CD68蛋白的表达有关。

**关键词:**沙利度胺;四氯化碳;急性肝损伤;小鼠;转氨酶

## Effect of Thalidomide on Acute Liver Injury Induced by Carbon Tetrachloride in Mice

*YANG Lukui[1], CHENG Xiaolin[2], XU Kaiyao[3], WANG Caie[1]*

*(1. The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology · College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan, China 471003; 2. Department of Pharmacy, Sanquan College, Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan, China 453003; 3. College of Basic Medicine and Forensic Medicine, Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan, China 471003)*

**Abstract: Objective** To investigate the effect of thalidomide on the acute liver injury model mice. **Methods** Forty－eight C57BL/6 mice were randomly divided into the normal control group (equal volume of physiological saline), the model group (equal volume of physiological saline), the compound glycyrrhizin group (0.035 mg/g), the thalidomide low－, medium－, and high－dose groups (0.01, 0.03, 0.05 mg/g), with eight mice in each group. The mice were intraperitoneally injected with 0.6% carbon tetrachloride ($CCl_4$, 0.01 mL/g) to replicate the acute liver injury model, corresponding drugs or physiological saline were given by gavage at 12 h before modeling and at 12, 24 h after modeling. The liver tissue mass and body mass were weighed, and the liver index was calculated. The pathological change in liver tissue of mice was observed by the hematoxylin－eosin (HE) staining. The alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels in mouse serum were detected; the expression level of tumor necrosis factor－α (TNF－α) in liver tissue homogenates of mice was detected by the enzyme－linked immunosorbent assay; the expression level of CD68 protein in liver tissue homogenates of mice was detected by the Western blot. **Results** Compared with those in the model group, the liver cell necrosis and inflammatory infiltration in the compound glycyrrhizin group and thalidomide medium－dose group relieved; the liver index and serum ALT and AST levels in the compound glycyrrhizin group and thalidomide low－, medium－, and high－dose groups significantly decreased ($P<0.05$); the expression level of TNF－α in the liver tissue homogenates in the compound glycyrrhizin group and thalidomide medium－, and high－dose groups significantly decreased ($P<0.01$); the expression level of CD68 protein in the liver tissue homogenates in the compound glycyrrhizin group and thalidomide medium－dose group significantly decreased ($P<0.05$). **Conclusion** Thalidomide can significantly improve the $CCl_4$－induced acute liver injury in mice, and its mechanism may be related to the inhibition of transaminase activity and CD68 protein expression.

**Key words:** thalidomide; carbon tetrachloride; acute liver injury; mouse; transaminase

沙利度胺属谷氨酸衍生物,具有免疫调节、抗炎、抑制血管生成及抗肿瘤等多种药理作用[1－4],主要用于治疗麻风结节性红斑和多发性骨髓瘤。急性肝损伤是指短时间内因各种原因引起的肝细胞急性损伤或坏

*基金项目:国家临床重点专科建设开放联合基金[ZLKFJJ20230512];河南省医学科技攻关计划项目[2018020302]。

第一作者:杨鹿奎,男,硕士,药师,研究方向为基础药理学,(电子信箱)13460456510@163.com。

△通信作者:王彩娥,女,博士,副主任药师,研究方向为分子药理学和临床药学,(电子信箱)wcexixi@163.com。

死，具有发病急、病因多等特点，若不及时治疗，病情会呈渐进式发展，至晚期甚至会引发急性肝衰竭[5-6]。免疫调节与急性肝损伤的发生、发展密切相关[7-9]，而通过免疫调节也可发挥抗炎作用，从而改善急性肝损伤症状[10]。沙利度胺为潜在的免疫调节剂[11-12]，但其能否改善四氯化碳（$CCl_4$）诱导的急性肝损伤尚无相关报道。为此，本研究中以复方甘草酸苷[13-14]作为阳性对照，基于沙利度胺的免疫调节、抗炎作用，探讨了其对模型小鼠急性肝损伤的影响。现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 仪器、试药与动物

仪器：ZX-DH-40×45 型倒置显微镜（德国 Leica 公司）；BX53 型荧光显微镜（日本 Olympus 公司）；Multiskan GO 全波长多功能酶标仪（美国 Thermo Fisher 公司）；7180 型全自动生物化学分析仪（日本日立高新技术集团）；Sigma-3K15 型台式低温温离心机（德国 Eppendorf 公司）；-80 ℃超低温冰箱（日本 Panasonic 公司）；AL104 型电子分析天平（瑞士 Mettler Toledo 公司）；FS-1 型高速匀浆机（江苏金坛医疗仪器厂）；Gel Doc XR+凝胶成像系统（美国 Bio-Rad 公司）。

试药：沙利度胺片（常州制药有限公司，批号为 18070331）；复方甘草酸苷片（北京凯因科技股份有限公司，批号为 200303）；$CCl_4$（天津市富宇精细化工有限公司，批号为 20190113）；苏木精-伊红（HE）染色试剂（批号为 CR2102137），CD68 抗体（批号为 AC210201502），均购自武汉赛维尔生物科技有限公司；BCA 试剂盒（武汉博士德生物工程有限公司，批号为 20210115），肿瘤坏死因子-α（TNF-α）试剂盒（赛默飞生物有限公司，批号为 RJ-17929）。

动物：C57BL/6 小鼠 48 只，雄性，体质量（25±3）g，购于河南省实验动物中心［实验动物生产许可证号：SCXK（豫）2017-0001］。小鼠饲养于河南科技大学第一附属医院动物房，自由进食和饮水，温度 18～25 ℃、相对湿度 40%～70%、12 h 光照昼夜循环，适应性饲养 1 周。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 复制模型及分组、给药

48 只小鼠随机分为正常对照组（等体积生理盐水）、模型组（等体积生理盐水）、复方甘草酸苷组（0.035 mg/g）及沙利度胺低、中、高剂量组（0.01，0.03，0.05 mg/g），建模前 12 h 及建模后 12 h、24 h 时灌胃给予相应药物或生理盐水。末次给药后，正常对照组小鼠予腹腔注射橄榄油（0.01 mL/g），其余各组小鼠予腹腔注射 0.6% $CCl_4$（0.01 mL/g）以复制急性肝损伤小鼠模型。建模成功后 18～24 h 禁食，末次给药后处死小鼠。

#### 1.2.2 观察指标与检测

肝指数：收集小鼠肝组织，生理盐水冲洗，拭干，称定质量，计算肝指数。肝指数=肝质量/体质量×100%。

肝组织病理形态：取小鼠部分肝组织，经 10% 中性甲醛溶液固定 24 h，石蜡包埋，切片，HE 染色，于显微镜下观察肝组织病理形态。

转氨酶水平：末次给药后眼眶取血约 0.6 mL，常温下静置 2 h，2～8 ℃下 2 000 *g* 离心 15 min，取上清液，采用全自动生化分析仪检测血清中丙氨酸氨基转移酶（ALT）和天门冬氨酸氨基转移酶（AST）水平。

TNF-α 表达水平：准确称取小鼠肝组织 50 mg，加入 9 倍体积生理盐水，冰水浴条件下制备成 100 g/L 肝组织匀浆液，2 000 *g* 离心 10 min，取上清液。按 BCA 法测定蛋白含量，按 TNF-α 酶联免疫吸附试剂盒说明书操作，采用酶标仪在 450 nm 波长处检测肝组织匀浆中 TNF-α 水平。

CD68 蛋白表达水平：采用 Western blot 法。取肝组织样本 50 mg，加入 1 mL RIPA 蛋白裂解液，冰上匀浆。裂解 30 min 后，4 ℃、2 000 *g* 离心 20 min，取上清，以 BCA 法测定蛋白含量。上样，10% SDS-PAGE 电泳，电转至 PVDF 膜上，5% 脱脂奶粉室温封闭 2 h，磷酸盐缓冲液漂洗 3 次，加入兔抗 β-actin（1∶500，*V*/*V*）、CD68（1∶1 500，*V*/*V*），4 ℃ 孵育过夜，磷酸盐缓冲液漂洗 3 次，加入兔二抗（1∶3 000，*V*/*V*），室温振摇 1 h，TBST 清洗 3 次，加入 ECL 化学发光试剂，将 PVDF 膜放入暗盒中，压上 X 胶片，取出胶片后显影、定影、清洗。采用 Image J 软件将条带灰度值数字化，以目的条带与内参条带灰度比值作为各目的蛋白相对表达量。

#### 1.2.3 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示，3 组及以上数据组间比较行单因素方差分析（ANOVA），方差齐时行 LSD-*t* 检验，方差不齐时行 Tamhane′s T2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$，$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肝指数

与正常对照组比较，模型组小鼠肝指数显著升高（$P < 0.01$）。与模型组比较，复方甘草酸苷组和沙利度胺低、中、高剂量组小鼠肝指数均显著降低（$P < 0.05$ 或 $P < 0.01$）。详见表 1。

### 2.2 肝组织病理形态

正常对照组小鼠肝细胞呈以中央静脉为中心的放射状排列，排列规则整齐，肝小叶轮廓结构清晰；模型组小鼠肝组织汇管区与门静脉周围存在大量空泡样坏死细胞，并伴炎性细胞浸润，肝细胞排列错乱不规整，

表 1 各组小鼠肝指数比较($\bar{X} \pm s$, $n = 8$)

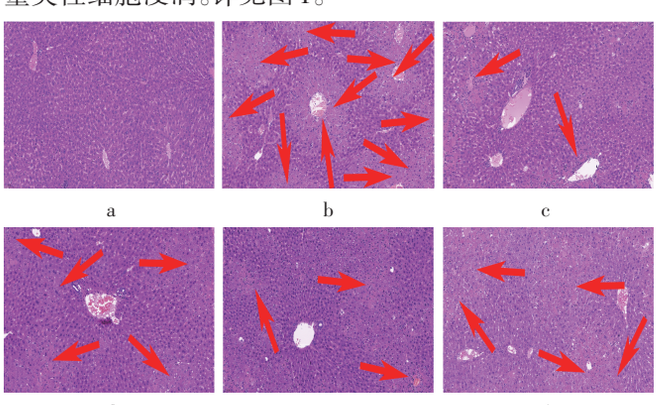
Tab. 1 Comparison of liver index in each group ($\bar{X} \pm s$, $n = 8$)

| 组别 | 剂量(mg/g) | 体质量(g) | 肝质量(g) | 肝指数(%) |
|---|---|---|---|---|
| 正常对照组 | | 25.90 ± 2.07 | 1.47 ± 0.07 | 5.69 ± 0.48 |
| 模型组 | | 24.55 ± 1.98 | 1.69 ± 0.09** | 6.91 ± 0.57** |
| 复方甘草酸苷组 | 0.035 | 25.38 ± 1.36 | 1.45 ± 0.05## | 5.73 ± 0.37## |
| 沙利度胺低剂量组 | 0.01 | 25.15 ± 1.56 | 1.52 ± 0.18# | 6.02 ± 0.58# |
| 沙利度胺中剂量组 | 0.03 | 25.86 ± 0.77 | 1.48 ± 0.04## | 5.74 ± 0.20## |
| 沙利度胺高剂量组 | 0.05 | 25.16 ± 0.77 | 1.49 ± 0.11## | 5.91 ± 0.45## |

注：与正常对照组比较，*$P < 0.05$，**$P < 0.01$；与模型组比较，#$P < 0.05$，##$P < 0.01$。表 2、图 2 同。

Note: Compared with those in the normal control group, *$P < 0.05$, **$P < 0.01$. Compared with those in the model group, #$P < 0.05$, ##$P < 0.01$ (for Tab. 1 - 2 and Fig. 2).

肝小叶结构不完整，表现出典型的急性中毒现象；沙利度胺低、高剂量组小鼠相应区域存在部分空泡样坏死细胞和炎性细胞浸润；复方甘草酸苷组和沙利度胺中剂量组小鼠相应区域出现零星空泡样坏死肝细胞和少量炎性细胞浸润。详见图 1。




a. 正常对照组 b. 模型组 c. 复方甘草酸苷组 d. 沙利度胺低剂量组 e. 沙利度胺中剂量组 f. 沙利度胺高剂量组

图 1 肝组织病理形态(HE，×200)

a. Normal control group b. Model group c. Compound glycyrrhizin group d. Thalidomide low - dose group e. Thalidomide medium - dose group f. Thalidomide high - dose group

Fig. 1 Pathological morphology of liver tissue (HE, × 200)

### 2.3 血清中 ALT 及 AST 水平

与正常对照组比较，模型组小鼠血清中 ALT 及 AST 水平均显著升高($P < 0.01$)。与模型组比较，复方甘草酸苷组和沙利度胺低、中、高剂量组小鼠血清中 ALT 及 AST 水平均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。详见表 2。

### 2.4 肝组织匀浆中 TNF - α 表达水平

与正常对照组比较，模型组小鼠肝组织匀浆中 TNF - α 水平显著升高($P < 0.01$)。与模型组比较，复方甘草酸苷组及沙利度胺中、高剂量组小鼠肝组织匀浆中 TNF - α 水平显著降低($P < 0.05$)。详见表 2。

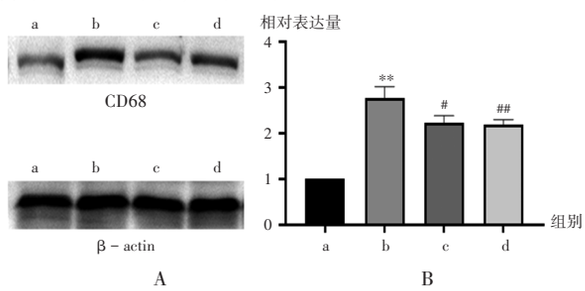
表 2 各组小鼠血清中 ALT、AST 及肝组织匀浆中 TNF - α 表达水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 8$)

Tab. 2 Comparison of expression levels of ALT, AST in serum and TNF - α in liver tissue homogenates in each group ($\bar{X} \pm s$, $n = 8$)

| 组别 | 剂量(mg/g) | ALT(U/L) | AST(U/L) | TNF - α(pg/mgpro) |
|---|---|---|---|---|
| 正常对照组 | | 58.9 ± 22.2 | 198.4 ± 104.8 | 7.02 ± 2.34 |
| 模型组 | | 4 680.3 ± 1 024.2** | 4 386.4 ± 1 407.7** | 56.01 ± 32.35** |
| 复方甘草酸苷组 | 0.035 | 1 025.9 ± 188.2## | 1 500.4 ± 498.6## | 15.59 ± 8.24## |
| 沙利度胺低剂量组 | 0.01 | 2 741.4 ± 866.5## | 3 022.3 ± 939.6# | 37.66 ± 15.44 |
| 沙利度胺中剂量组 | 0.03 | 1 446.6 ± 402.9## | 1 501.9 ± 254.3## | 26.56 ± 7.63# |
| 沙利度胺高剂量组 | 0.05 | 2 493.1 ± 449.0## | 2 547.0 ± 858.8## | 27.21 ± 11.47# |

### 2.5 肝组织匀浆中 CD68 蛋白表达水平

与正常对照组比较，模型组小鼠肝组织中 CD68 表达水平显著升高($P < 0.01$)。与模型组比较，复方甘草酸苷组与沙利度胺中剂量组小鼠 CD68 表达水平显著降低($P < 0.05$)。详见图 2。




a. 正常对照组 b. 模型组 c. 复方甘草酸苷组 d. 沙利度胺中剂量组

A. 电泳图 B. 数据统计

图 2 小鼠肝组织匀浆中 CD68 蛋白表达情况($\bar{X} \pm s$, $n = 3$)

a. Normal control group b. Model group c. Compound glycyrrhizin group d. Thalidomide medium - dose group

A. Electropherograms B. Data statistics

Fig. 2 Expression of CD68 protein in liver tissue homogenates of mice ($\bar{X} \pm s$, $n = 3$)

## 3 讨论

免疫应答过激是急性肝损伤重要的发病机制，当肝脏受到外来物质入侵及内源性的损害时，机体的免疫系统被激活，释放出炎性介质介导肝损伤进一步发展[15]。本研究中，模型组小鼠肝组织病理形态结果表明，模型复制成功。

AST 和 ALT 主要存在于肝细胞中，当肝细胞受到损伤时，两者会被释放入血液[16]。本研究中，与模型组比较，各用药组小鼠血清中 ALT 和 AST 水平显著降低，提示复方甘草酸苷和沙利度胺能在一定程度上减轻 $CCl_4$ 诱导的小鼠肝损伤程度，与 LYU 等[17]的研究结论一致。

炎性反应在急性肝损伤进程发挥关键作用。柴智等[18]研究发现，雷公藤致大鼠急性肝损伤与 TNF - α 的上调有关。USAI 等[19]的研究证实，抑制 TNF - α 能改善

丁型肝炎病毒诱导的急性肝损伤。因此，TNF－α可作为炎症与急性肝损伤相关联的重要标志物。本研究中，与模型组比较，沙利度胺中、高剂量组小鼠肝组织中TNF－α表达水平显著降低，提示沙利度胺能在一定程度上抑制$CCl_4$诱导的小鼠急性肝损伤时的炎性反应。

促进M1巨噬细胞极化能加剧急性肝损伤[20]。研究表明，CD68为M1表面标志物[21－22]，主要存在于组织巨噬细胞胞质内。赵军等[23]发现乙型肝炎致急性肝衰竭患者肝内CD68细胞数目与TNF－α阳性细胞数目呈正相关。王林元等[24]报道巴西莓能显著抑制肝脏CD68 mRNA及蛋白表达，从而减轻肝细胞损伤。因此，CD68可作为研究免疫调节中巨噬细胞极化与肝损伤相关联的潜在标志物。本研究中，与模型组比较，沙利度胺中剂量组CD68蛋白表达水平显著降低，提示沙利度胺对急性肝损伤的保护作用可能与影响巨噬细胞的向促炎性的M1极化有关，与之前发现沙利度胺对$CCl_4$致小鼠肝纤维化影响的研究结论一致[25]。

综上所述，沙利度胺可显著改善$CCl_4$诱导的小鼠急性肝损伤，其作用机制可能与抑制转氨酶活性及CD68蛋白的表达有关。

**参考文献**

[1] GUO L, WAN Z, XU B, et al. Blockade of angiogenin by thalidomide inhibits the tumorigenesis of murine hemangioendothelioma[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2019, 33(6): 659－669.
[2] ISLAS－ESPINOZA AM, CAMPOS－RODRIGUEZ C, SAN JUAN ER. Thalidomide protects against acute pentylenetetrazol and pilocarpine－induced seizures in mice[J]. J Toxicol Sci, 2018, 43(11): 671－684.
[3] LI Y, CHU Y, SONG R, et al. Thalidomide combined with chemotherapy in treating elderly patients with advanced gastric cancer[J]. Aging Clin Exp Res, 2018, 30(5): 499－505.
[4] XU M, WANG X, XU X, et al. Thalidomide prevents antibody－mediated immune thrombocytopenia in mice[J]. Thromb Res, 2019, 183: 69－75.
[5] 吕晓梅，马丽杰. 中药治疗急性肝损伤的研究进展[J]. 中国新药杂志，2016，25(2)：170－174.
[6] THAWLEY V. Acute Liver Injury and Failure[J]. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2016, 47(3): 617－630.
[7] WANG T, WANG Z, YANG P, et al. PER1 prevents excessive innate immune response during endotoxin－induced liver injury through regulation of macrophage recruitment in mice[J]. Cell Death Dis, 2016, 7(4): e2176.
[8] SASAKI E, LIDA A, ODA S, et al. Pathogenetic analyses of carbamazepine－induced liver injury in $F_{344}$ rats focused on immune－ and inflammation－related factors[J]. Exp Toxicol Pathol, 2016, 68(1): 27－38.
[9] KIM S, HONG HS. Substance－P prevents the cholestatic liver injury by regulating inflammatory responses[J]. Peptides, 2021, 137: 170494.
[10] SZABOO G, PETRASEKK J. Inflammasome activation and function in liver disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 12: 387－400.
[11] LIU T, GUO F, ZHU X, et al. Thalidomide and its analogues: A review of the potential for immunomodulation of fibrosis diseases and opthalmopathy[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(6): 5251－5257.
[12] MILLLRINE D, KISHIMOTO T. A Brighter Side to Thalidomide: Its Potential Use in Immunological Disorders[J]. Trends Mol Med, 2017, 23(4): 348－361.
[13] 张 欣. 复方甘草酸苷对酒精性肝硬化患者肝功能及肝纤维化的影响[J]. 海峡药学，2018，30(10)：212－213.
[14] 王晓艳，李伟霞，张 辉，等. 复方甘草酸苷防治药物性肝损伤有效性与安全性的Meta分析[J]. 实用中医内科杂志，2021，35(1)：22－27.
[15] SCHOLTEN D, TREBICKA J, LIEDTKE C, et al. The carbon tetrachloride model in mice[J]. Lab Anim, 2015, 49(Suppl 1): 4－11.
[16] 杜 斌，蔡维维，陈俊良，等. 25% 四氯化碳诱导小鼠急性肝损伤模型血清AST、ALT水平变化[J]. 现代医药卫生，2018，34(8)：1121－1127.
[17] LYU P, FAN LJ, LI HY, et al. Protective Effect of Thalidomide on Liver Injury in Rats with Acute Pancreatitis via Inhibition of Oxidative Stress[J]. Ann Clin Lab Sci, 2015, 45(5): 508－514.
[18] 柴 智，樊慧杰，周文静，等. 逍遥散对雷公藤致急性肝损伤大鼠CD68、肿瘤坏死因子α的影响[J]. 中医杂志，2014，55(6)：497－499.
[19] USAI C, MASTRO S, CAMPS G, et al. TNF－alpha inhibition ameliorates HDV－induced liver damage in a mouse model of acute severe infection[J]. JHEP Rep, 2020, 2(3): 100098.
[20] LIU R, CUI J, SUN Y, et al. Autophagy deficiency promotes M1 macrophage polarization to exacerbate acute liver injury via ATG5 repression during aging[J]. Cell Death Discov, 2021, 7(1): 397.
[21] MINAMII K, HIWATASHI K, UENO S, et al. Prognostic significance of CD68, CD163 and Folate receptor－β positive macrophages in hepatocellular carcinoma[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(5): 4465－4476.
[22] RAHMAN N, PERVIN M, KURAMOCHI M, et al. M1 / M2－macrophage Polarization－based Hepatotoxicity in d－galactosamine－induced Acute Liver Injury in Rats[J]. Toxicol Pathol, 2018, 46(7): 764－776.
[23] 赵 军，孙 颖，李保森，等. 肝内CD68阳性细胞及TNF－α在慢加急性乙型肝炎肝衰竭发病机制中的作用[J]. 实用肝脏病杂志，2009，12(1)：31－34.
[24] 王林元，屈胜胜，王景霞，等. 巴西莓对大鼠慢性酒精性肝损伤的保护作用及对TGF－$\beta_1$、CD68的影响[J]. 卫生研究，2014，43(6)：1018－1021.
[25] 王彩娥，杨鹿奎，李桂芳，等. 沙利度胺对四氯化碳致小鼠肝纤维化的影响[J]. 新乡医学院学报，2021，38(8)：706－713.

（收稿日期：2023－09－10；修回日期：2024－02－17）