

过敏性哮喘急性发作患者血清淀粉样蛋白 A 的表达与影响因素分析



崔晏文¹, 王丽慧², 杜春仙², 高亚东¹

1. 武汉大学中南医院过敏反应科 (武汉 430071)

2. 武汉大学中南医院呼吸与危重症医学科 (武汉 430071)

【摘要】目的 分析过敏性哮喘患者血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 的表达水平, 探讨 SAA 与哮喘急性发作严重程度、过敏性哮喘生物标志物之间的相关性。**方法** 收集 2018 年 1 月至 2019 年 12 月在武汉大学中南医院呼吸与危重症医学科住院的哮喘患者信息, 根据血清过敏原特异性 IgE (sIgE) 检测结果分为过敏性哮喘和非过敏性哮喘两组, 比较两组患者 SAA 水平, 分析 SAA 与过敏性哮喘患者的嗜酸性粒细胞 (eosinophils, EOS)、总 IgE 及呼出气一氧化氮 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) 之间的相关性。利用 Logistics 回归分析 SAA 与过敏性哮喘表型之间的关系。**结果** 共纳入 127 例哮喘急性发作患者, 平均年龄 (50.5 ± 16.6) 岁, 女性 69 例 (54.3%)。其中过敏性哮喘患者 57 例, 非过敏性哮喘患者 70 例。过敏性哮喘患者 SAA 水平为 (26.8 ± 27.4) mg/L, 显著高于非过敏性哮喘者 (9.1 ± 5.8) mg/L。重 - 危重度急性发作过敏性哮喘患者 SAA 水平为 (55.0 ± 16.4) mg/L, 显著高于轻 - 中度急性发作过敏性哮喘患者 (13.8 ± 13.0) mg/L。过敏性哮喘患者 SAA 水平与尘螨 sIgE 等级之间呈正相关关系 ($r=0.398$, $P=0.044$), 与总 IgE 水平、FeNO 及 EOS% 之间无明显相关性; SAA (OR=1.138, $P < 0.001$) 及总 IgE (OR=1.015, $P < 0.001$) 水平可能是过敏性哮喘的预测因素。**结论** 过敏性哮喘患者 SAA 水平显著高于非过敏性哮喘患者, 且与过敏原 sIgE 水平之间存在正相关关系, SAA 可能有助于预测哮喘的临床表型。

【关键词】 血清淀粉样蛋白 A; 过敏性哮喘; 过敏原特异性 IgE; 嗜酸性粒细胞; 呼出气一氧化氮

The levels and impacting factors of serum amyloid A in the acute exacerbation of allergic asthma

Yan-Wen CUI¹, Li-Hui WANG², Chun-Xian DU², Ya-Dong GAO¹

1. Department of Allergology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: Ya-Dong GAO, Email: gaoyadong@whu.edu.cn

【Abstract】Objective To analyze the expression levels of serum amyloid A (SAA) in patients with allergic and non-allergic asthma, and explore the correlation between SAA and acute exacerbation severity and identify biomarkers of allergic asthma. **Methods** Asthmatic patients

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202203017

通信作者: 高亚东, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: gaoyadong@whu.edu.cn

<http://www.jnewmed.com>

treated in the Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University from 2018 to 2019 were collected and divided into allergic asthma and non-allergic asthma groups according to the allergen test results. The SAA levels of the two groups of patients were then compared. The correlation between total IgE, FeNO, EOS and allergen-specific IgE levels were analysed. Logistic regression analysis was used to explore the relationship between SAA and allergic asthma. **Results** A total of 127 patients were included in study, with an average age of 50.5 ± 16.6 years, of which 69 (54.3%) were female, 57 patients had allergic asthma and 70 had non-allergic asthma. Patients with allergic asthma had significantly higher SAA levels than those with non-allergic asthma [(26.8 ± 27.4) mg/L vs. (9.1 ± 5.8) mg/L]. The level of SAA in patients with severe to severe acute allergic asthma was (55.0 ± 16.4) mg/L, which was significantly higher than that in patients with mild to moderate acute allergic asthma (13.8 ± 13.0) mg/L. SAA level in allergic asthma patients was positively correlated with levels of allergen sIgE ($r=0.398$, $P=0.044$). There were no correlations between SAA and total IgE, FeNO and EOS%. SAA ($OR=1.138$, $P<0.001$) and total IgE ($OR=1.015$, $P<0.001$) were predicting factors for allergic asthma. **Conclusion** The level of SAA in patients with allergic asthma was higher than that in patients with non-allergic asthma and was correlated with allergen sIgE levels. SAA may be used as a predicting factor for allergic asthma.

【Keywords】 Serum amyloid A; Allergic asthma; Allergen-specific IgE; Eosinophils; Fractional exhaled nitric oxide

支气管哮喘（简称哮喘）是一种常见的气道慢性炎症性疾病^[1]。过敏性哮喘是最常见的哮喘表型，典型的发病机制为 II 型炎症反应，是由 Th2 淋巴细胞（type 2 helper T lymphocytes）和固有淋巴样细胞 2 组（intrinsic lymphoid cells in group 2, ILC2）介导的气道炎症，并产生 IL-4、IL-5 和 IL-13 等 II 型细胞因子促进过敏原特异性 IgE 合成、嗜酸性粒细胞（eosinophils, EOS）浸润、黏液高分泌和气道重塑等病理生理过程。临床上以血液或痰液中 EOS、血清中总的和过敏原特异性免疫球蛋白 E（sIgE）及呼出气一氧化氮（fractional exhaled nitric oxide, FeNO）水平的升高作为 II 型炎症反应的生物标志物^[2]。

血清淀粉样蛋白 A（serum amyloid A, SAA）是一种主要由肝脏分泌的急性期反应蛋白，目前已知的主要功能为针对感染、创伤和各类刺激的原始宿主防御反应。研究发现，哮喘患者血清 SAA 浓度显著高于正常对照组，是哮喘患病的预测因素^[3-5]，而且 SAA 水平越高，哮喘的控制情况和肺功能水平越差^[6]。模式识别受体对过敏原的感知失调对遗传易感个体中过敏性气道疾病的发生至关重要，气道黏液中可检测到一系列可溶性模式识别受体^[7]，SAA 是其中之一，它可以识别并结合屋尘螨抗原组分，激活 SAA 受体，驱动

上皮细胞分泌 IL-33，诱导 II 型免疫反应的发生^[8]。上述研究说明 SAA 在哮喘发病机制中发挥作用，但具体机制有待研究。本研究比较了急性发作期过敏性哮喘和非过敏性哮喘患者 SAA 水平差异，以及 SAA 与 II 型炎症生物标志物之间的相关性，探索 SAA 作为过敏性哮喘生物标志物的可能性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究回顾性收集了 2018 年 1 月至 2019 年 12 月武汉大学中南医院呼吸与危重症医学科因哮喘急性发作住院的患者信息，根据其过敏原特异性 IgE 检测结果分为过敏性哮喘与非过敏性哮喘两组。研究对象纳入标准：①符合我国 2020 年版《支气管哮喘防治指南》^[1] 诊断标准的 18 岁以上哮喘患者；②具备过敏原 sIgE 检测结果。排除标准：①合并慢性阻塞性肺病；②合并肿瘤；③合并自身免疫性疾病；④病毒血清学抗体检测阳性；⑤合并心力衰竭。本研究已通过武汉大学中南医院伦理委员会批准（临研伦 2022043K）。

1.2 资料收集

通过 HIS 系统收集研究对象相关资料，包括一般资料（性别、年龄、身高、体重）、家族史、吸烟史、食物过敏史、药物过敏史，以及相

关检验结果，如总 IgE、FeNO、血 EOS 计数与嗜酸性粒细胞百分比 (percentage of eosinophils in peripheral blood, EOS%)、血清过敏原 sIgE 水平等级等。过敏原 sIgE 的水平分级参照《中国过敏性哮喘诊治指南》^[9]：< 0.35 kU/L 为阴性，≥ 0.35 kU/L 为阳性；依据 sIgE 水平分为 I~VI 级，I 级为 0.35~0.70 kU/L，II 级为 0.70~3.50 kU/L，III 级为 3.50~17.50 kU/L，IV 级为 17.50~50.00 kU/L，V 级为 50.00~100.00 kU/L，VI 级为 > 100.00 kU/L。

1.3 统计学分析

使用 Graphpad Prism 9 及 SPSS 23.0 软件进行统计分析。正态分布的计量资料以均数和标准差表示，非正态分布的计量资料以中位数及四分位数表示，根据方差齐性检验情况使用非配对 *t* 检验或 Mann-Whitney 检验。使用卡方检验比较各组间的率或构成比，等级资料相关性使用 Spearman 相关分析，定量资料相关性使用 Pearson 相关分析。危险因素分析使用多因素 Logistic 回归分析，*P* < 0.05 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入急性发作期哮喘患者 127 例，平均年龄 (50.5 ± 16.6) 岁。其中，过敏性哮喘患者 57 例，非过敏性哮喘患者 70 例，过敏性哮喘患者平均年

龄显著小于非过敏性患者。性别、哮喘病程、体重指数、吸烟史、药物过敏史、疾病严重程度、白细胞计数及中性粒细胞百分比等指标在过敏性与非过敏性哮喘患者之间差异无统计学意义 (表 1)。

分析发现，4 月和 10 月为哮喘急性发作患者入院高峰期，且以 10 月更加明显。过敏性哮喘患者入院时间分布也呈现上述特征，但非过敏性哮喘患者 4 月份入院人数略有增加，10 月份入院高峰则未出现 (图 1)，提示过敏性哮喘患者的急性发作是导致 10 月入院患者短期急剧增加的主要原因。

2.2 过敏性哮喘与非过敏性哮喘患者 II 型炎症指标对比

本研究根据过敏原 sIgE 检测结果将 127 例哮喘患者分为过敏性和非过敏性哮喘两组。过敏性哮喘患者总 IgE 水平中位数为 406.0 (194.8, 683.5) kU/L，显著高于非过敏性哮喘患者的 40.2 (23.3, 116.3) kU/L (*P* < 0.001)。过敏性哮喘患者 EOS% 为 (5.69 ± 2.40) %，显著高于非过敏性哮喘患者的 (4.07 ± 4.60) % (*P* < 0.05)。过敏性哮喘患者 FeNO 为 (53.00 ± 29.86) ppb，显著高于非过敏性哮喘患者的 (34.63 ± 28.03) ppb (*P* < 0.01) (图 2)。表明过敏性和非过敏性哮喘患者表型特征差异明显，可用于进一步分析 SAA 在不同表型哮喘急性发作患者间的差异。

表 1 127 例哮喘患者基线资料

Table 1. Baseline data of 127 asthma patients

项目	合计 (n=127)	非过敏性哮喘 (n=70)	过敏性哮喘 (n=57)	<i>t/χ²</i> 值	<i>P</i> 值
年龄 (岁)	50.5 ± 16.6	54.2 ± 16.2	45.9 ± 16.1	2.86	0.005
性别				0.50	0.480
女	69 (54.3%)	40 (57.1%)	29 (50.9%)		
男	58 (45.7%)	30 (42.9%)	28 (49.1%)		
病程 (年)	6.26 ± 11.95	5.90 ± 10.06	7.81 ± 13.95	0.89	0.420
BMI (kg/m ²)	23.84 ± 4.64	24.11 ± 3.73	23.55 ± 5.48	0.51	0.590
吸烟史				0.49	0.480
有	34 (26.8%)	17 (24.3%)	17 (29.8%)		
无	93 (73.2%)	53 (75.7%)	40 (71.2%)		
药物过敏				0.15	0.700
是	27 (21.3%)	14 (20.0%)	13 (22.8%)		
否	100 (78.7%)	56 (80.0%)	44 (77.2%)		
疾病严重程度				0.51	0.610
轻-中度	93 (73.2%)	50 (71.4%)	43 (75.4%)		
重-危重度	34 (26.8%)	20 (28.6%)	14 (24.6%)		
白细胞计数 (×10 ⁹ /L)	7.66 ± 2.88	7.46 ± 2.86	7.89 ± 2.91	0.84	0.330
中性粒细胞百分比	64.54 ± 15.28	63.94 ± 15.21	65.25 ± 15.48	0.47	0.370

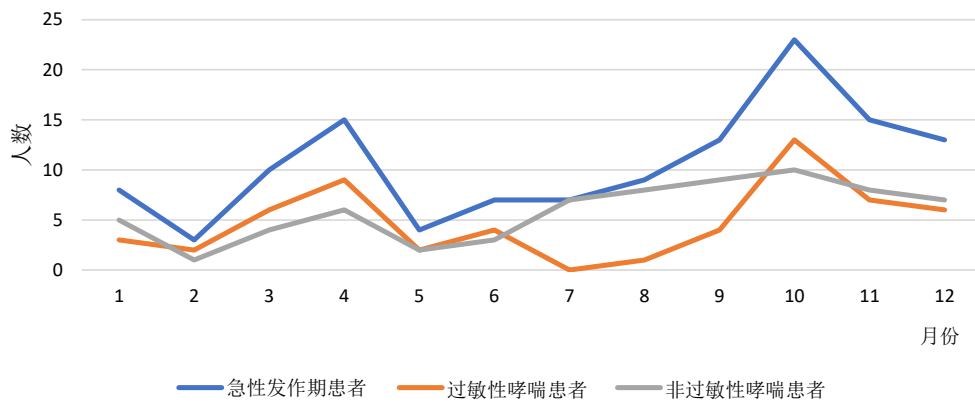


图1 过敏性及非过敏性鼻炎患者急性发作入院时间分布

Figure 1. Monthly distribution of hospitalized asthma patients with acute exacerbation

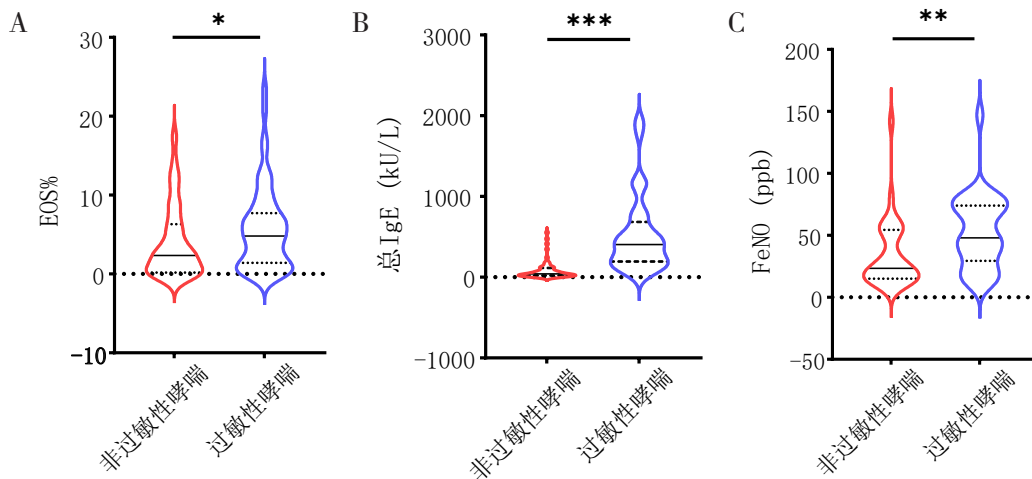


图2 过敏性与非过敏性鼻炎患者II型炎症标志物对比

Figure 2. Biomarkers of type II inflammation in asthma and non-asthma patients

注: EOS%为嗜酸性粒细胞百分比; FeNO为呼出气一氧化氮; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$

2.3 SAA在不同表型及不同过敏原致敏程度哮喘患者间的表达差异

过敏性鼻炎患者SAA水平显著高于非过敏性鼻炎组,分别为 (26.8 ± 27.4) mg/L、 (9.1 ± 5.8) mg/L ($P < 0.05$)。根据过敏原sIgE检测结果,将过敏性鼻炎患者分为单一致敏组(仅对一种气传过敏原致敏)、多重致敏组(对两种及以上气传过敏原致敏),两组SAA水平差异无统计学意义。根据血清中尘螨sIgE水平等级进一步将过敏性鼻炎患者分为I~III级与IV~VI级致敏组。I~III级致敏组患者SAA水平为 (14.8 ± 19.8) mg/L,显著低于IV~VI级致敏组患者 (57.1 ± 37.1) mg/L ($P < 0.05$),详见图3。

分析SAA水平与过敏性鼻炎表型标志物和过敏原致敏之间的相关性,结果显示SAA水平与尘螨sIgE水平等级呈正相关关系($r=0.398$,

$P=0.044$),而与总IgE、EOS%及FeNO之间无显著相关性(图4),提示气传过敏原致敏程度可能是影响过敏性鼻炎SAA水平的因素。

2.4 过敏性鼻炎患者急性发作的严重程度对SAA表达的影响

在过敏性鼻炎患者中,重-危重度急性发作患者SAA水平为 (55.0 ± 16.4) mg/L,显著高于轻-中度急性发作患者 (13.8 ± 13.0) mg/L ($P < 0.001$),而在非过敏性鼻炎患者中,不同严重程度的急性发作患者之间SAA水平差异无统计学意义(图5)。

2.5 过敏性鼻炎的影响因素分析

在校正年龄和性别等因素后,Logistics回归分析结果显示,SAA[OR=1.138, 95%CI(1.071, 1.208)]及总IgE[OR=1.015, 95%CI(1.009, 1.021)]是过敏性鼻炎的预测因素(表2)。

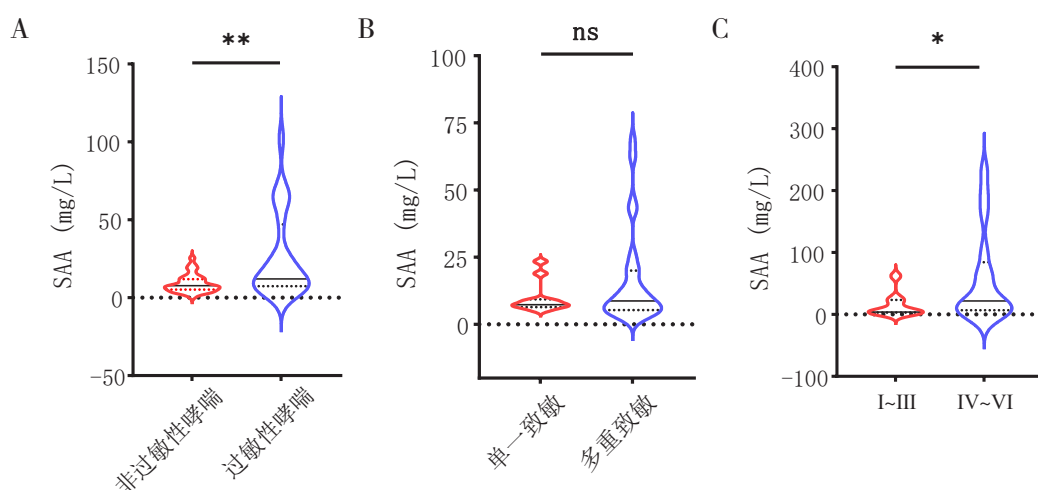


图3 SAA在不同表型及不同过敏原致敏程度哮喘患者间的表达

Figure 3. SAA levels in asthma patients with different phenotypes and grades of allergen sensitization

注: SAA为血清淀粉样蛋白A; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; ns为差异无统计学意义

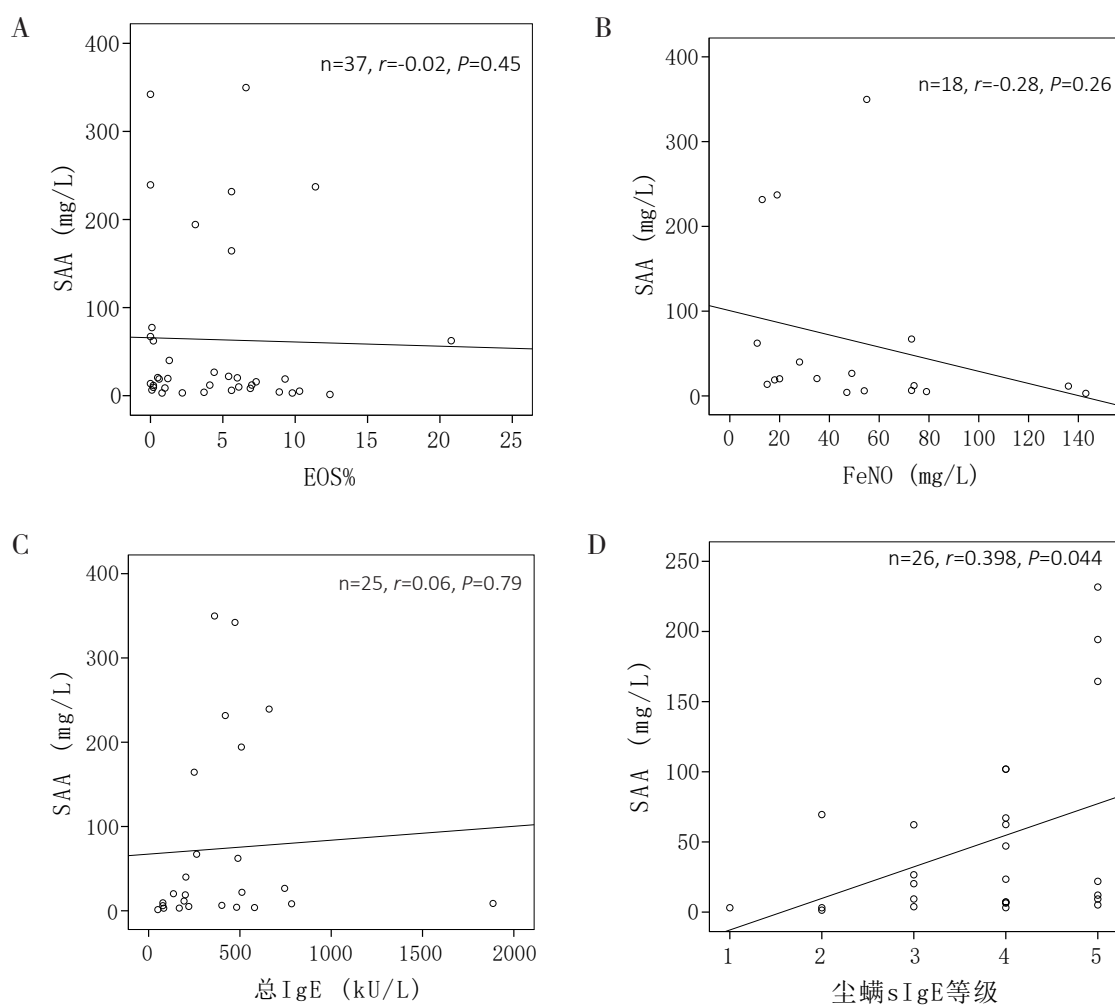


图4 SAA与EOS%、FeNO、总IgE及尘螨sIgE等级之间的相关性分析

Figure 4. Correlation analysis between SAA and EOS%, FeNO, total IgE and grades of house dust mite-specific IgE

注: SAA为血清淀粉样蛋白A; EOS%为嗜酸性粒细胞百分比; FeNO为呼出气一氧化氮

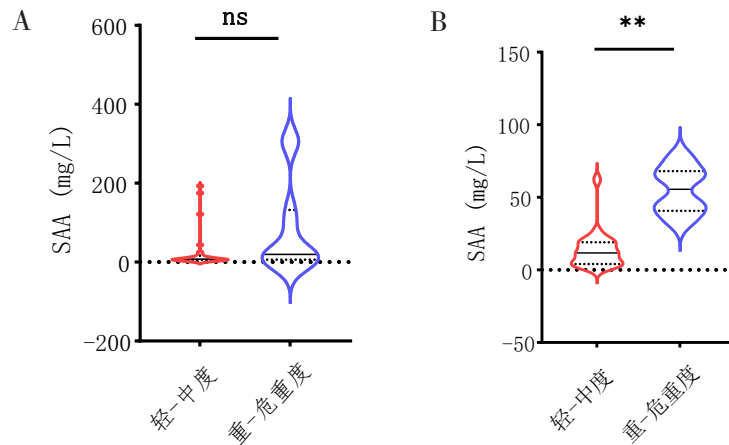


图5 过敏性哮喘与非过敏性哮喘患者的急性发作严重程度对SAA的影响

Figure 5. Effect of exacerbation severity on SAA in allergic and non-allergic asthma patients

注: A.非过敏性哮喘患者; B.过敏性哮喘患者; ** $P < 0.01$; ns为差异无统计学意义

表2 SAA、总IgE、EOS%、FeNO与过敏性哮喘之间的多因素回归分析

Table 2. Regression analysis of allergic asthma with SAA, total IgE, EOS% and FeNO

指标	B	OR (95%CI)	Walds值	P值
SAA	0.13	1.138 (1.071, 1.208)	17.57	<0.001
总IgE	0.14	1.015 (1.009, 1.021)	22.42	<0.001
EOS%	0.06	1.065 (0.988, 1.147)	2.729	0.099
FeNO	0.008	1.008 (0.993, 1.023)	1.005	0.316

注: EOS%为嗜酸性粒细胞百分比; FeNO为呼出气一氧化氮; SAA为血清淀粉样蛋白A

3 讨论

哮喘是一种常见的慢性气道炎症疾病,具有异质性。过敏性哮喘是主要表型,占成人哮喘的50%以上,在儿童哮喘中可达70%^[9]。过敏性哮喘在过敏原诱发后或上呼吸道感染后易出现急性发作或原有症状加重,具有明显的季节性。本研究对哮喘患者急性发作的入院时间进行统计,发现过敏性哮喘患者急性发作高峰分别为4月和10月,与武汉市气传花粉的飘散高峰期基本一致^[10],但也可能是这两个月份气温波动较大,容易并发呼吸道感染所致。而非过敏性哮喘在4月份有小幅增加,其余月份因急性发作住院情况无明显波动,不受季节影响。

本研究中过敏性哮喘患者的平均年龄为(45.9 ± 16.1)岁,显著小于非过敏性哮喘患者(54.2 ± 16.2)岁,可能与过敏性哮喘发病年龄较低有关。既往研究显示,年龄对SAA水平无显著影响,据此推测本研究中过敏性与非过敏性哮喘患者SAA水平差异受年龄影响较小。

过敏性哮喘作为一种典型的II型炎症反应,其炎症反应不仅发生在气道,还可以引起全身反

应,例如血液中EOS%、总IgE、FeNO及其他II型炎症因子等在过敏性哮喘患者中均有一定程度升高,可作为过敏性哮喘的生物标志物^[12-13]。本研究中血清总IgE、EOS%及FeNO在过敏性哮喘患者中也显著升高,与既往研究一致。有研究认为气道分泌物中的SAA水平与哮喘患病率之间存在正相关关系^[3-5],提示SAA作为一种可溶性模式识别受体,可能在气道局部发挥作用。但气道局部的SAA检测存在技术困难,无法常规开展,因此,探讨血清中的SAA在哮喘患者体内的表达更有临床可行性。本研究显示,过敏性哮喘患者SAA水平显著高于非过敏性哮喘者,过敏原sIgE IV~VI级哮喘患者SAA水平明显较过敏原I~III级者高,且SAA与过敏原sIgE等级之间呈正相关,提示SAA可能是过敏性哮喘的重要生物标志物。Logistic回归分析也证实,SAA是过敏性哮喘的预测因素(OR=1.138, $P < 0.001$)。

现有研究表明SAA是一种可溶性模式识别受体,通过固有免疫机制,驱动上皮细胞分泌IL-33,诱导II型免疫反应的发生,参与过敏性哮喘的发生^[8]。本研究还显示,过敏原致敏程度高的患者SAA表达水平也高,提示SAA可能具

有促进过敏原致敏的作用。此外, SAA 在细菌、病毒感染时也会显著升高。

本研究是基于病例资料的回顾性研究, 存在一定局限性。主要包括难以严格控制两组患者的基线资料导致的混杂偏倚, 可能会放大阳性结果, 影响结论的真实性。此外, 患者入组时产生的选择偏倚及回顾病史时产生的回忆性偏倚, 均有可能影响结果的真实性。因此, 后期可以设计相关的前瞻性研究以进一步验证 SAA 与过敏性哮喘之间的相关性。

综上, 过敏性哮喘患者的 SAA 水平更高, 且与过敏原特异性 IgE 水平之间具有相关性, 可作为一种潜在的过敏性哮喘的生物标志物。

参考文献

- 1 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2020年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12): 1023-1048. [Asthma group of Chinese Throacic Society. Guidelines for bronchial asthma prevent and management(2020 edition)[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2020, 43(12): 1023-1048.] DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200618-00721.
- 2 Ish P, Malhotra N, Gupta N. GINA 2020: what's new and why?[J]. J Asthma, 2021, 58(10): 1273-1277. DOI: 10.1080/02770903.2020.1788076.
- 3 Büyüköztürk S, Gelincik AA, Genç S, et al. Acute phase reactants in allergic airway disease[J]. Tohoku J Exp Med, 2004, 204(3): 209-213. DOI: 10.1620/tjem.204.209.
- 4 Jousilahti P, Salomaa V, Hakala K, et al. The association of sensitive systemic inflammation markers with bronchial asthma[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2002, 89(4): 381-385. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62039-X.
- 5 Ozseker F, Buyukozturk S, Depboylu B, et al. Serum amyloid A (SAA) in induced sputum of asthmatics: a new look to an old marker[J]. Int Immunopharmacol, 2006, 6(10): 1569-1576. DOI: 10.1016/j.intimp.2006.05.006.
- 6 Ricklefs I, Barkas I, Duvall MG, et al. ALX receptor ligands define a biochemical endotype for severe asthma[J]. JCI Insight, 2017, 2(14): e93534. DOI: 10.1172/jci.insight.93534.
- 7 Smole U, Kratzer B, Pickl WF. Soluble pattern recognition molecules: guardians and regulators of homeostasis at airway mucosal surfaces[J]. Eur J Immunol, 2020, 50(5): 624-642. DOI: 10.1002/eji.201847811.
- 8 Smole U, Gour N, Phelan J, et al. Serum amyloid A is a soluble pattern recognition receptor that drives type 2 immunity[J]. Nat Immunol, 2020, 21(7): 756-765. DOI: 10.1038/s41590-020-0698-1.
- 9 中华医学会变态反应分会呼吸过敏学组(筹), 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 中国过敏性哮喘诊治指南(第一版, 2019年)[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(9): 636-655. [Respiratory Allergy Group of Allergy Branch of Chinese Medical Association (Preparation), Asthma Group, Respiratory Branch of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of allergic asthma (2019, the first edition)[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2019, 58(9): 636-655.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578?1426.2019.09.004.
- 10 祝戎飞, 李文静, 王忠喜, 等. 武汉市气传花粉调查及与花粉症关系的研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2008, 22(14): 647-650. [Zhu RF, Li WJ, Wang ZX, et al. A survey of airborne pollen in Wuhan and its' relationship to pollinosis[J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2008, 22(14): 647-650.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-1781.2008.14.009.
- 11 Liu Q, Li Y, Yang F, et al. Distribution of serum amyloid A and establishment of reference intervals in healthy adults[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(4): e23120. DOI: 10.1002/jcla.23120.
- 12 Breiteneder H, Peng Y Q, Agache I, et al. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma[J]. Allergy, 2020, 75(12): 3039-3068. DOI: 10.1111/all.14582.
- 13 Akar-Ghibril N, Casale T, Custovic A, et al. Allergic endotypes and phenotypes of asthma[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2020, 8(2): 429-440. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.11.008.

收稿日期: 2022 年 03 月 10 日 修回日期: 2022 年 04 月 04 日
本文编辑: 李 阳 曹 越

引用本文: 崔晏文, 王丽慧, 杜春仙, 等. 过敏性哮喘急性发作患者血清淀粉样蛋白 A 的表达与影响因素分析[J]. 医学新知, 2022, 32(3): 201-207. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202203017
Cui YW, Wang LH, Du CX, et al. The levels and impacting factors of serum amyloid A in the acute exacerbation of allergic asthma[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2022, 32(3): 201-207. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202203017