



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.05.025

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.05.025

· 继续教育园地 ·

重症急性胰腺炎肠屏障受损诱导脓毒症的机制及治疗策略

杨晶 高青

[摘要] 重症急性胰腺炎(SAP)由于发生持续性器官功能衰竭使其临床诊治变得较为复杂,继发脓毒症后病死率进一步提高。目前对 SAP 继发脓毒症的相关临床诊治及发病机制的报道较为少见,本文将从肠道屏障损伤这一方面对 SAP 继发脓毒症的机制及治疗进行综述。

[关键词] 重症急性胰腺炎; 脓毒症; 肠道屏障; 细菌移位

[中图分类号] R45;R57 **[文献标识码]** A

急性胰腺炎(AP)是胰腺及胰腺外组织自我消化引起的胰腺水肿、出血、坏死的炎症反应,约 20%~30%的 AP 患者发展为重症 AP(SAP),表现为持续性器官功能衰竭,病情进展快、病死率高(20%~40%)^[1]。胰腺的坏死、感染导致肠道屏障功能受损、肠道菌群移位,易发展为脓毒症,与 SAP 后期高病死率密切相关^[2]。SAP 通过改变肠道屏障的完整性,促进病原体生长、移位,并激发全身炎症反应(SIRS),过度炎症极易发生多器官衰竭(MOF),从而导致脓毒症^[3]。本文将阐述 SAP 发生后肠道屏障受损诱导脓毒症的发生机制,为临床诊治提供新的治疗策略。

一、SAP 与脓毒症

SAP 起病急、进展快,常伴有肠道功能紊乱及免疫功能失调,易导致全身炎症反应、细菌过度繁殖。肠道屏障受损和肠道微生态失衡继发的菌群移位可导致胰腺及全身感染,甚至发

展为脓毒症,是 SAP 晚期死亡的重要原因^[2]。革兰阴性菌是 SAP 感染的主要致病菌,脂多糖(LPS)是革兰阴性菌细胞外膜的重要组成部分,通过与单核巨噬细胞和中性粒细胞膜上的 CD14 受体结合,使肠上皮细胞活化,激活 Toll 样受体(TLRs),机体过度释放干扰素 α 、IL 等促炎因子,进而导致广泛的级联病理反应,大量内源性炎性介质进入全身循环,导致全身炎症反应、组织损伤和器官功能障碍,从而激活脓毒症通路^[4-5]。

二、SAP 继发脓毒症的发生机制

1. 肠道屏障功能受损:肠道屏障由机械屏障、生物屏障、免疫屏障等三个部分构成。肠上皮细胞(IECs)是肠道机械屏障的重要组成部分,可限制微生物及其产物进入血液循环。然而肠道不仅是具有消化、免疫和代谢等功能的重要器官,也是细菌、内毒素的贮存库,是肠源性感染的重要发源地^[6]。肠道功能障碍是 AP 的主要并发症之一,约 59%的 AP 患者伴有肠道屏障受损^[7]。内脏血流灌注减少时,IECs 氧化应激产生大量的氧自由基和钙超载,影响核基因转录及蛋白质的合成,从而加重 IECs 凋亡^[8]。IECs 的凋亡或损伤致使肠道屏障受损,肠黏

作者单位:400042 重庆,重庆医科大学附属第一医院消化内科

通讯作者:高青,E-mail:981051852@qq.com

- [38] Kalambokis GN, Mouzaki A, Rodi M et al. Rifaximin improves systemic hemodynamics and renal function in patients with alcohol-related cirrhosis and ascites[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10(7):815-818.
- [39] Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasanopoulou P et al. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(3):450-455.
- [40] Munoz AE, Pollarsky FD, Marino M, et al. Addition of statins to the standard treatment in patients with cirrhosis: Safety and efficacy[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(28):4639-4652.
- [41] Tripathi DM, Vilaseca M, Lafoz E, et al. Simvastatin Prevents Progression of Acute on Chronic Liver Failure in Rats With Cirrhosis and Portal Hypertension[J]. Gastroenterology, 2018, 155(5):1564-1577.
- [42] Moreau R, Elkrief L, Bureau C, et al. Effects of Long-term Norfloxacin Therapy in Patients With Advanced Cirrhosis[J]. Gastroenterology, 2018, 155(6):1816-1827.
- [43] Piano S, Singh V, Caraceni P, et al. Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide[J]. Gastroenterology, 2019, 156(5):1368-1380.
- [44] Hartmann P, Chen P, Wang HJ, et al. Deficiency of intestinal mucin-2 ameliorates experimental alcoholic liver disease in mice[J]. Hepatology, 2013, 58(1):108-119.
- [45] O'Brien AJ, Fullerton JN, Massey KA, et al. Immunosuppression in acutely decompensated cirrhosis is mediated by prostaglandin E2[J]. Nat Med, 2014, 20(5):518-523.
- [46] Lombar R, Seguritan V, Li W, et al. Gut Microbiome-Based Metagenomic

- Signature for Non-invasive Detection of Advanced Fibrosis in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. Cell Metab, 2019, 30(3):607.
- [47] Bajaj JS, Matin P, White MB, et al. Periodontal therapy favorably modulates the oral-gut-hepatic axis in cirrhosis[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2018, 315(5):G824-G837.
- [48] Chen Y, Chen Y, Cao P, et al. Fusobacterium nucleatum facilitates ulcerative colitis through activating IL-17F signaling to NF-kappaB via the upregulation of CARD3 expression[J]. J Pathol, 2020, 250(2):170-182.
- [49] Nagpal SJ, Mukhija D, Patel P. Fusobacterium nucleatum: a rare cause of pyogenic liver abscess[J]. Springerplus, 2015, 4:283.
- [50] 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.
- [51] Bajaj JS, Fagan A, Gavis EA, et al. Long-term Outcomes of Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Cirrhosis[J]. Gastroenterology, 2019, 156(6):1921-1923.
- [52] Bajaj JS, Salzman NH, Acharya C, et al. Fecal Microbial Transplant Capsules Are Safe in Hepatic Encephalopathy: A Phase 1, Randomized, Placebo-Controlled Trial[J]. Hepatology, 2019, 70(5):1690-1703.
- [53] DeFilipp Z, Bloom PP, Torres SM, et al. Drug-Resistant E. coli Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant[J]. N Engl J Med, 2019, 381(21):2043-2050.

(收稿日期:2022-03-11)

(本文编辑:李丹青)

膜通透性增加,进而发生肠道细菌异位,出现脓毒症。由于机体细胞的凋亡和增殖处于相对稳态,当稳态失衡时,对肠上皮的再生和恢复是不利的,因此上调 IECs 的凋亡将增加脓毒症的死亡率^[9]。

2. 肠道微生物失衡及菌群代谢物:肠道作为诱发脓毒症的起始部位和重要感染源,其微生态改变发挥了不可或缺的作用^[10]。SAP 患者胰腺结构的破坏,可导致胰腺分泌异常,使肠道内环境和肠道菌群发生改变^[11]。细菌异位是肠道细菌和(或)其内毒素穿过肠道屏障转移至肠系膜淋巴结和门静脉系统,随即进入器官及循环的过程。AP 继发感染时血液中的多种微生物群,主要由肠道相关微生物组成^[12],在脓毒症的小鼠模型和急性呼吸窘迫综合征的患者中,发现肺生物群由富含肠道细菌组成^[13],提示消化道成为肺及血液生物群的主要来源,为肠道微生物群异位提供了依据。

肠道微生物菌群厌氧发酵产生的丁酸、丙酸和醋酸盐等短链脂肪酸(SCFAs)具有保护 IECs 和调节肠道炎症反应的作用^[10]。SCFAs 为 IECs 提供能量,促进 IECs 增生和分化,从而维持肠黏膜屏障功能。相关研究证实双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌的水平降低及致病性葡萄球菌、假单胞菌的水平增加与脓毒症的发病率和死亡率相关^[14-15]。较低的 SCFAs 水平可加剧肠道屏障功能障碍,促进病原体定植,影响机体免疫反应,对脓毒症的恢复产生负面影响^[16]。可见肠道菌群紊乱及 SCFAs 在脓毒症的发生中具有重要作用。SAP 由于肠道屏障完整性的破坏,病理性的细菌异位显著增加了脓毒症的发生风险。因此,SAP 患者肠道菌群失调可能是促进脓毒症器官功能障碍的始动因素,肠道微环境变化会增加脓毒症的易感性^[17]。

3. 免疫因素:肠道中的免疫细胞可感知肠道微生物信号,限制病原体过度生长,确保益生菌群组成。TLRs 是由肠道免疫细胞表达的主要模式识别受体(PRRs)之一,能识别微生物相关分子模式(MAMPs)和损伤相关分子模式(DAMPs)。SAP 发生后 TLRs 通过识别革兰阴性菌释放的内毒素激活促炎基因表达,释放促炎介质以达到控制病原体和修复损害的作用^[18]。Yoshida 等^[19]通过小鼠试验证实 LPS 合成减少会降低 TLR4 的表达,有助于维护肠道屏障的完整性。然而继发脓毒症则增加了 TLRs 的表达,产生多种细胞因子和炎症介质释放的连锁反应,加剧了炎症信号传导和炎症风暴,在器官损伤中起关键作用,也因此成为 SAP 继发脓毒症高病死率的危险因素^[20]。

4. 细胞代谢:SAP 继发脓毒症后引起的线粒体损伤和功能障碍使三羧酸循环和氧化磷酸化被抑制,是细胞代谢紊乱的主要原因^[21]。脓毒症因灌注不足而加剧糖酵解,使血清乳酸水平明显增加,而乳酸则会增加 TLR4 的信号传导^[22]。在脂质代谢中,脂肪组织的溶解作用被上调,导致血脂脂肪酸和甘油三酯水平增加,甚至出现脂质及其有毒代谢物的积累。不仅如此,蛋白质的分解增加出现负氮平衡,已被证实是脓毒症治疗效果欠佳和死亡率升高的危险因素^[23]。因此,充分的临床营养支持需意识脓毒症过程中代谢紊乱的动态及多样性。

三、治疗

1. 抗感染治疗及噬菌体疗法:SAP 继发感染以革兰阴性菌

为主,肠源性 LPS 异位和高内毒素血症是脓毒症发生的重要致病因素^[4]。长期使用抗生素会影响肠道微生态,使肠道菌群失衡,增加肠源性脓毒症的发生风险,并不建议在 SAP 患者中不加选择地预防性使用抗生素,发生明确的感染才是 SAP 使用抗生素的指征。故 SAP 发展为脓毒症时需尽早抗感染治疗,建议选择可透过胰腺组织的抗生素以控制胰腺感染,但仍需反复送检标本,积极寻找病原学证据,以便早期针对性使用抗生素。

近期研究表明,噬菌体治疗金黄色葡萄球菌感染引起的脓毒症是安全且有效的^[24]。脓毒症经历了早期免疫过度反应、晚期免疫失调的过程,而噬菌体在不同阶段中,分别具有抗炎和免疫调节作用^[25]。噬菌体与共生细菌之间的相互作用可为脓毒症的治疗提供更精确的方法,但目前缺乏临床噬菌体治疗 SAP 的相关研究,且病毒治疗仍有潜在风险,亟待今后进一步验证其安全性。

2. 改善肠道微生态:粪便微生物群移植(FMT)通过将供者的微生物移至受者,以改善受者紊乱的肠道微生物生态系统,抑制炎症反应的激活,防止病原体定植,通过重建正常的肠道生态系统,以提高对病原体的免疫功能^[26]。FMT 可恢复特定的细菌种群,促进机体病原体的清除以提高存活率^[17]。已有研究表明 FMT 成功用于治疗脓毒症,有望成为脓毒症的治疗靶点^[27]。但在 AP 动物实验中,FMT 反而加重了胰腺损伤,可能与供体粪便的复杂性和可变性有关^[28]。迄今 FMT 治疗 AP 的基础研究和临床试验较少,疗效和安全性尚不明确,有待大量基础及临床研究证实。

恢复肠道菌群的多样性被认为是重建肠道生态系统的方法之一。益生菌通过调节肠道微生物多样性,缩短 SAP 患者的住院时间^[29],降低晚发性脓毒症的风险^[30]。不过益生菌的有效性和安全性在临床治疗上仍存在争议,目前国内外 AP 指南均未推荐使用益生菌。因此需较高级别的临床随机对照研究去证实益生菌在 AP 治疗中的作用及时机。

3. 液体复苏:SAP 患者继发脓毒症时因全身免疫反应导致血管内皮损伤,第三间隙液体外渗,导致肠道微循环障碍,低灌注状态导致 IECs 凋亡或损伤,肠道屏障功能受损。由于 SAP 继发脓毒症时存在血容量失衡状态,适当的液体复苏对于维持有效循环血量、增加肠道灌注、改善肠道屏障的通透性及稳定性至关重要,早期进行液体复苏治疗可降低脓毒症患者的病死率^[31]。但过度补液会造成组织水肿,甚至机体容量负荷过重,因此动态评估复苏终点尤为重要。

4. 肠内营养支持:尽早开展肠内营养可显著降低肠道通透性,维持肠黏膜结构的完整性,以改善肠道屏障功能。肠内营养支持可增加 T 细胞 DNA 的合成,促进淋巴细胞的增殖,减少促炎因子的释放,保护肠道免疫功能,抑制细菌和内毒素异位,维护肠道微生态,是防止 SAP 发生肠道功能障碍的关键措施,可减少 SAP 继发感染和脓毒症的发生率^[32]。然而,若感染已经存在,肠内营养治疗无法降低脓毒症的发病率,但早期肠内营养支持仍可降低 SAP 继发脓毒症患者的住院时间,降低死亡率、改善预后^[33]。

微量元素作为酶的必需成分或辅助因子参与机体多个代谢过程,脓毒症患者中普遍存在缺乏微量元素的现象^[34]。锌

具有调节炎症因子的生理作用,脓毒症因为锌的重新分布使得血清锌水平明显降低,可能参与了脓毒症器官功能障碍的病理过程^[35]。多名学者证实脓毒症发生后适当补充锌、硒等元素有助于新生儿神经发育,降低死亡率^[36]。微量元素的减少与疾病严重程度密切相关,故临床上应予以重视、监测及补充微量元素。

5. 毒素吸附:脂多糖为革兰阴性菌细胞壁的核心成分,是触发 SAP 继发脓毒症的主要启动因子,因此内毒素吸附成为脓毒症的治疗靶点之一。多粘菌素 B 是一种多阳离子抗生素,可中和革兰阴性菌中多种内毒素的毒性。选择性内毒素祛除柱(PMX)是一种含有多粘菌素 B 的共价结合纤维吸附剂,多项 Meta 分析显示,PMX 通过降低血内毒素水平、改善血流动力学可显著降低脓毒症的总体死亡率^[37-38]。因此 PMX 有望通过血液循环中吸附内毒素,达到控制免疫系统失调的目的,成为目前 SAP 继发脓毒症的最佳辅助疗法之一^[39]。

四、结语

综上所述,SAP 继发脓毒症与肠道屏障功能受损、微生态失衡、肠道菌群异位及炎症因子的过度释放等因素密切相关。肠道微生态失衡影响机体对脓毒症的易感性,在脓毒症的发生中起着重要作用。明确 SAP 继发脓毒症后针对性使用抗生素、液体复苏治疗、早期肠内营养支持及毒素吸附治疗是必要的。FMI 可有效防止病原体定植,清除病原体并恢复宿主免疫系统,使肠道微生态平衡得到重建及恢复正常的肠道免疫调节功能,对降低 SAP 脓毒症的发生是有益的,但由于缺乏循证医学的证据,以及存在一定临床风险,故仍需进一步探讨 SAP 继发脓毒症患者中 FMI 的安全性及有效性。寻找保护和治疗 SAP 患者肠道屏障损伤的新方法,为改善患者预后提供新的途径。

参考文献

- Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, et al. Acute pancreatitis[J]. *Lancet*, 2020, 396(10252): 726-734.
- Li X, Li L, Liu L, et al. Risk Factors of Multidrug Resistant Pathogens Induced Infection in Severe Acute Pancreatitis[J]. *Shock*, 2020, 53(3): 293-298.
- Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(7): 417-427.
- Dickson K, Lehmann C. Inflammatory Response to Different Toxins in Experimental Sepsis Models[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4341.
- Wasyluk W, Wasyluk M, Zwolak A. Sepsis as a Pan-Endocrine Illness-Endocrine Disorders in Septic Patients[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(10): 2075.
- 章韵, 郑霞. 脓毒症患者肠道的病理生理学改变[J]. *临床内科杂志*, 2021, 38(9): 584-587.
- Li XY, He C, Zhu Y, et al. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(18): 2187-2193.
- Gaman L, Dragos D, Vlad A, et al. Phytochemicals in Acute Pancreatitis: Targeting the Balance between Apoptosis and Necrosis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 5264592.
- Klingensmith NJ, Coopersmith CM. The Gut as the Motor of Multiple Organ Dysfunction in Critical Illness[J]. *Crit Care Clin*, 2016, 32(2): 203-212.
- Meng M, Klingensmith NJ, Coopersmith CM. New insights into the gut as the driver of critical illness and organ failure[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2017, 23(2): 143-148.
- Tilg H, Adolph TE. Beyond Digestion: The Pancreas Shapes Intestinal Microbiota and Immunity[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(3): 495-496.
- Li Q, Wang C, Tang C, et al. Identification and Characterization of Blood and Neutrophil-Associated Microbiomes in Patients with Severe Acute Pancreatitis Using Next-Generation Sequencing[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8: 5.
- Dickson RP, Singer BH, Newstead MW, et al. Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome[J]. *Nat Microbiol*, 2016, 1(10): 16113.
- Shimizu K, Ogura H, Goto M, et al. Altered gut flora and environment in patients with severe SIRS[J]. *J Trauma*, 2006, 60(1): 126-133.
- Shimizu K, Ogura H, Hamasaki T, et al. Altered gut flora are associated with septic complications and death in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome[J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(4): 1171-1177.
- Martin-Gallausiaux C, Marinelli L, Blottière HM, et al. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut[J]. *Proc Nutr Soc*, 2021, 80(1): 37-49.
- Niu M, Chen P. Crosstalk between gut microbiota and sepsis[J]. *Burns Trauma*, 2021, 9: tkab036.
- Kumar V. Toll-like receptors in sepsis-associated cytokine storm and their endogenous negative regulators as future immunomodulatory targets[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 89(Pt B): 107087.
- Yoshida N, Emoto T, Yamashita T, et al. *Bacteroides vulgatus* and *Bacteroides dorei* Reduce Gut Microbial Lipopolysaccharide Production and Inhibit Atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2018, 138(22): 2486-2498.
- Wang JF, Li JB, Zhao YJ, et al. Up-regulation of programmed cell death 1 ligand 1 on neutrophils may be involved in sepsis-induced immunosuppression: an animal study and a prospective case-control study[J]. *Anesthesiology*, 2015, 122(4): 852-863.
- Zhang H, Feng YW, Yao YM. Potential therapy strategy: targeting mitochondrial dysfunction in sepsis[J]. *Mil Med Res*, 2018, 5(1): 41.
- Samuel DJ, Sundararaj KP, Nareika A, et al. Lactate boosts TLR4 signaling and NF-kappaB pathway-mediated gene transcription in macrophages via monocarboxylate transporters and MD-2 up-regulation[J]. *J Immunol*, 2009, 182(4): 2476-2484.
- Wasyluk W, Zwolak A. Metabolic Alterations in Sepsis[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(11): 2412.
- Petrovic Fabijan A, Lin RCY, Ho J, et al. Safety of bacteriophage therapy in severe *Staphylococcus aureus* infection[J]. *Nat Microbiol*, 2020, 5(3): 465-472.
- Peng YZ, Yang ZC. Effects of phage therapy on sepsis[J]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*, 2020, 36(1): 5-8.
- Keskey R, Cone JT, DeFazio JR, et al. The use of fecal microbiota transplant in sepsis[J]. *Transl Res*, 2020, 226: 12-25.
- Wei Y, Yang J, Wang J, et al. Successful treatment with fecal microbiota transplantation in patients with multiple organ dysfunction syndrome and diarrhea following severe sepsis[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 332.
- Zhu Y, He C, Li X, et al. Gut microbiota dysbiosis worsens the severity of acute pancreatitis in patients and mice[J]. *J Gastroenterol*, 2019, 54(4): 347-358.
- Tian X, Pi YP, Liu XL, et al. Supplemented Use of Pre-, Pro-, and Synbiotics in Severe Acute Pancreatitis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 690.
- Rao SC, Athalye-Jape GK, Deshpande GC, et al. Probiotic Supplementation and Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Meta-analysis[J]. *Pediatrics*, 2016, 137(3): e20153684.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(19): 1368-1377.
- Peng L, Wu LG, Li B, et al. Early enteral nutrition improves intestinal immune barrier in a rat model of severe acute pancreatitis[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2016, 23(11): 681-687.
- Jiang Y, Hu B, Zhang S, et al. Effects of early enteral nutrition on the prognosis of patients with sepsis: secondary analysis of acute gastrointestinal injury study[J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(6): 3793-3801.
- 李锐, 何先弟. 脓毒症的发生发展与微量营养素的相关性研究进展[J]. *中国医师杂志*, 2020, 22(5): 797-800, 1793.
- Irie Y, Hoshino K, Kawano Y, et al. Relationship between serum zinc level and sepsis-induced coagulopathy[J]. *Int J Hematol*, 2022, 115(1): 87-95.
- Banupriya N, Vishnu Bhat B, Benet BD, et al. Efficacy of zinc supplementation on serum calprotectin, inflammatory cytokines and outcome in neonatal sepsis-a randomized controlled trial[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 30(13): 1627-1631.
- Li X, Liu C, Mao Z, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized hemoperfusion against sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Crit Care*, 2021, 63: 187-195.
- Terayama T, Yamakawa K, Umemura Y, et al. Polymyxin B Hemoperfusion for Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2017, 18(3): 225-233.
- Shoji H, Opal SM. Therapeutic Rationale for Endotoxin Removal with Polymyxin B Immobilized Fiber Column (PMX) for Septic Shock[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 2228.

(收稿时间: 2022-09-26)

(本文编辑: 余晓曼)