

· 一切为了人民健康——我们这十年 ·
· 述 评 ·

髋膝关节结核诊疗创新与突破

黄迅悟, 徐洪伟, 董志明

(中国人民解放军总医院第八医学中心关节外科, 北京 100091)

摘要: 本院是北京仅有的2家结核病定点收治医院之一、又是三甲综合医院, 结核科和骨科是医院传统优势科室, 分别于2006年3月、2011年3月获得总后勤部批准成立全军结核病研究所和全军骨科中心。早在1991年本院骨科组建了关节外科专业团队, 以人工关节和关节镜技术为特色, 在国内较早开展了关节外科与运动医学领域的前沿技术, 依托全军结核病研究所, 有机会收治较多关节结核患者, 把人工关节技术和关节镜技术用于关节结核治疗, 开展多项关节结核相关基础和临床研究, 2006年开始探索晚期或毁损期活动性髋膝关节结核一期病灶清除、人工关节置换, 已完成手术300余例, 疗效令人鼓舞, 在髋膝关节结核诊断和治疗方面取得了重要进展和突破。

关键词: 结核病, 耐药, 髋关节, 膝关节, 手术治疗

中图分类号: R529.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2022) 17-1549-05

Innovation and breakthrough in diagnosis and treatment of hip and knee tuberculosis // HUANG Xun-wu, XU Hong-wei, DONG Zhi-ming. Department of Joint Surgery, The 8th Medical Center, General Hospital of PLA, Beijing 100091, China

Abstract: Our hospital is one of the only two designated hospitals for tuberculosis (TB) treatment in Beijing, and it is also a Class III Grade A general hospital. The tuberculosis department and orthopedics department are the traditional superiority departments of the hospital. In March 2006 and March 2011, the General Logistics Department of PLA approved the establishment of the Tuberculosis Research Institute of PLA and the Orthopedic Center of PLA, respectively. As early as 1991, our hospital orthopedic surgery has formed a professional team for joint surgery, with the techniques of arthroplasty and arthroscopy as characteristics, conducted joint surgery and cutting-edge technique in the field of sports medicine earlier in the domestic. Relying on the army TB institute, we have the opportunity to treat more patients with TB involving the major joints by arthroplasty and arthroscopy. A number of basic and clinical studies related to joint tuberculosis have been carried out. Since 2006, one-stage debridement and arthroplasties have been explored for advanced or end-stage active hip and knee tuberculosis, and more than 300 cases have been operated on with encouraging clinical outcomes.

Key words: tuberculosis, drug resistance, hip, knee, surgical treatment

世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 2021 年全球结核病报告: 2020 年全球因结核病死亡人数仅次于新冠肺炎, 居单一传染源死亡第 2 位; 中国是结核病高发地区, 尽管发病率 (59/10 万) 低于全球平均发病率 (127/10 万), 但因我国人口基数大, 新发患者数仅次于印度 (259 万, 26%), 居全球第 2 位 (84.2 万, 8.5%)^[1]。目前结核病关注重点之一是日趋严峻的耐药问题, 根据 WHO 最新分型, 耐药结核病分 5 型: (1) 异烟肼耐药; (2) 利福平耐药; (3) 多耐药 (同时对异烟肼和利福平耐药); (4) 前广泛耐药 (对利福平和任何氟喹诺

酮耐药); (5) 广泛耐药 (对利福平、任何氟喹诺酮、对贝达喹啉和利奈唑胺至少 1 种药物耐药)。2020 年全球经细菌学确诊的肺结核患者利福平耐药/多耐药结核病占 6.30% (13.22 万), 前广泛耐药/广泛耐药结核病占 1.22% (2.57 万), 总耐药率 7.53%; 利福平耐药/多耐药结核病的治疗成功率仅为 59%^[1], 前广泛耐药/广泛耐药结核病治疗更困难。结核病另一关注重点是骨关节结核, 其特点是发病率高、致残率高、对家庭和社会影响大、更多患者需要外科治疗。本院 2007 年 1 月—2019 年 12 月收治 42 215 例住院结核病患者, 其中骨关节结核 (3 924 例, 9.30%)

发病率仅次于肺结核(22 397例, 53.05%)和胸膜结核(6 614例, 15.67%)居第3位, 骨关节结核最常见于脊柱和下肢负重关节, 髌膝关节结核约占四肢骨关节结核的50%^[2], 因其起病隐匿, 早期诊断困难, 容易误诊误治。晚期或毁损期髌膝关节结核可导致患肢畸形、功能障碍, 带来严重的家庭和社会负担。近十年来, 随着国家医疗科研投入持续增加, 髌膝关节结核诊断与治疗取得了重要进展。

1 髌膝关节结核诊断进展

结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, M.tb)是肺部专性需氧菌, 在氧张力降低的情况下会变成兼性厌氧菌, 骨关节结核病灶含菌量少, M.tb定植数仅是肺部的1/1 000^[3], 导致髌膝关节结核病原检测阳性率仅为20%~30%, 早期诊断困难, 误诊误治率很高^[4, 5]。2020本院主导制定了“关节结核诊断与耐药专家共识”, 全面梳理了关节结核8类诊断指标, 根据诊断效能分级, 提出了髌膝关节结核诊断流程、诊断标准及分型^[3]。超声引导下关节穿刺活检或手术中获取关节液(脓液)和病灶组织做细菌学检测、病理检查、核酸检测是髌膝关节结核诊断的关键环节。

1.1 细菌学检测

关节液(脓液)或病灶组织M.tb培养阳性, 菌种鉴定为M.tb复合群是骨关节结核诊断的金标准, 培养法药敏试验是M.tb耐药诊断的金标准^[3]。为解决M.tb培养阳性率偏低问题, 取病灶组织要选择含菌量较高的结核肉芽组织^[6], 在3个以上部位取材分别培养, 取材后在2h内送检。抗结核治疗明显降低M.tb培养阳性率, 应尽可能在抗结核治疗前获取标本。除做M.tb培养外, 还要同时做普通菌、厌氧菌、真菌培养; 培养阳性时应进一步做菌种鉴定和耐药检测。另一项细菌学检测是涂片查抗酸杆菌, 将关节液(脓液)离心沉淀后涂片, 萋-尼氏染色或荧光染色查抗酸杆菌, 阳性率8%~20%^[3]。

1.2 病理检查

病理检查是关节结核重要诊断指标之一, 病理诊断结核阳性率为58%~85%, 典型的结核病变包括: 结核性肉芽肿、干酪样坏死、病灶组织中发现M.tb^[3]。关节结核病理变化是M.tb侵袭与人体免疫反应相互作用的结果, 与疾病进程密切相关。早期或免疫力低下者, 病变以渗出为主, 主要为浆液性或纤维素性渗出, 此时的病理改变无特征性。随着M.tb增殖, 诱发人体细胞免疫, 大量增生的巨噬细胞吞噬

M.tb后转化为类上皮细胞, 多个类上皮细胞融合形成Langhans巨细胞, 结核肉芽肿形成。当M.tb快速增殖, 则出现干酪样坏死。若病变进展减缓, 结核肉芽肿周围纤维化, 病灶被局限^[7]。Ramanathan等将结核性肉芽肿分为4型, I型: 增生性肉芽肿, 肉芽肿中心无坏死, 主要由成熟的类上皮细胞构成(Ia型), 或由类上皮细胞和Langhans巨细胞共同构成(Ib型); II型: 反应性肉芽肿, 肉芽肿中心为干酪样坏死, 周围为放射分布的类上皮细胞, 其中有散在Langhans巨细胞, 外层有淋巴细胞浸润, 外周有纤维结缔组织包绕; III型: 低反应性肉芽肿, 由巨噬细胞、未成熟上皮细胞、淋巴细胞和浆细胞构成; IV型: 无反应性肉芽肿, 由巨噬细胞、淋巴细胞、浆细胞、多核白细胞构成。大部分关节结核肉芽肿为II型反应性肉芽肿(典型的结核肉芽肿); Ia型增生性肉芽肿约占20%, Ib型增生性肉芽肿约占10%, 低反应和无反应肉芽肿较少见。约81%结核肉芽肿有Langhans巨细胞, 近69%结核肉芽肿中心有干酪样坏死, 大部分坏死区有嗜酸性坏死细颗粒, 约1/3有嗜碱坏死粗颗粒, 多无组织结构残迹、甚至无细胞核碎屑。无坏死的肉芽肿表明结核新近发生、反应活跃, 肉芽肿周围纤维化较少^[8]。

1.3 核酸检测

近十年核酸检测技术用于结核病诊断及M.tb耐药检测获得了突破性进展^[9], WHO已推荐多项核酸扩增试验用于结核病诊断与M.tb耐药检测, 二代测序(next-generation sequencing, NGS)技术已经用于临床, 并开始探索全基因组测序(whole-genome sequencing, WGS)技术的临床应用。

利福平耐药实时荧光定量核酸扩增检测(Xpert MTB/RIF): 该技术是基于实时聚合酶链反应的快速分子诊断技术, 将核酸提取与荧光定量PCR相结合, 以rpoB基因为靶基因, 可在2~3h内检测结核感染和利福平耐药, 检测成本低、速度快, 2014年WHO推荐该技术用于肺外结核和利福平耐药诊断^[10], 是目前国内结核病诊断中使用最多的核酸诊断技术, 可对50%~80%的肺外结核病例做出快速诊断。有研究表明Xpert MTB/RIF对肺外结核诊断敏感性为86.3%, 特异性为85.3%, 主张Xpert MTB/RIF检测仅是细菌学检测的补充, 不能作为验证性诊断依据, 也不能单纯依靠该检测结果选择二线抗结核药, 必须根据药敏试验结果, 防止化疗方案不当或出现新的耐药^[11]。

NGS: 也称为大规模并行测序, 单个实验可对>100万碱基对的DNA分子进行高通量测序, 可同时

对多个个体进行测序。目前,宏基因组二代测序(metagenomic next generation sequencing, mNGS)已应用于临床^[12],可识别包括 M.tb 复合群在内的 16 800 种病原微生物,与 Xpert MTB/RIF 方法相比, mNGS 用于检测 M.tb 灵敏度更高,还能提供更全面的病原体构成,可用于检测合并窦道的关节结核是否合并混合感染。但因 M.tb 为细胞内生长菌,释放到细胞外的核酸较少,抗结核治疗导致部分 M.tb 失活,均可影响 mNGS 检测。在耐药检测方面,靶向二代测序(targeted next generation sequencing, tNGS)可以快速识别常见和罕见的遗传变异,可以通过关注结核分枝杆菌特异性基因片段 IS6110 和 rpoB 基因及耐药相关的多个基因突变位点,分析判定结核分枝杆菌感染及是否对利福平、异烟肼、乙胺丁醇和链霉素耐药,此技术可用于福尔马林固定、石蜡包埋的临床病理标本检测,WHO 建议将其用于结核分枝杆菌复合群与耐药性相关的基因突变检测^[13]。

WGS:在一次测序中获得生物体的完整基因组序列,临床上通过 WGS 检测准确识别所有染色体突变,用于预测 M.tb 耐药和了解耐药机制、调查传播链、识别混合感染和持续监测耐药情况,在评估国家或地区的结核病耐药情况及一线和二线抗结核药物选择方面可发挥重要作用,可能成为研究和控制结核病的一个重要工具^[14]。但目前 WGS 仅适用于检测 M.tb 分离株的高质量基因组 DNA,而不适用于临床样本。由于肺外结核培养敏感性低,在很大程度上限制了 WGS 的临床应用。此外 WGS 设备价格昂贵,对操作人员技术要求高,截至 2021 年印度国内结核病实验室仅安装了 5 个 WGS (MiSeq) 平台,准备进行印度首次耐药结核病监测^[15]。

2 髌膝关节结核外科治疗突破

有效抗结核化疗是髌膝关节结核治疗的核心,也是进行外科治疗的基础和必要条件,随着 M.tb 诊断技术进步,早期病原诊断、耐药检测,可以量身定制个体化抗结核化疗方案。术前有效抗结核化疗,抑制病灶内结核分枝杆菌增殖,有助于减少术后结核播散、提高手术成功率。外科治疗是内科治疗的重要补充,有时是必不可少的治疗。晚期髌膝关节结核病灶局部脓肿、死骨、干酪样坏死区无血运,单纯药物治疗难以杀灭病灶中的 M.tb,通过外科治疗彻底清除病灶,有助于抗结核化疗充分发挥作用。外科治疗的另一目的是恢复关节功能,晚期或毁损期髌膝关节结

核通常有较严重骨破坏,关节囊、韧带侵蚀,导致关节畸形、不稳定、活动障碍,可通过人工关节置换恢复关节负重及活动功能。近年来关节镜、人工关节置换与翻修技术用于关节结核治疗,传统关节结核治疗方法已经面临挑战,早期髌膝关节结核可在关节镜下完成病灶清除,大部分晚期或毁损期髌膝关节结核可一期完成病灶清除人工关节置换,完美恢复髌膝关节功能。

2.1 关节镜手术病灶清除

关节镜是关节病诊断与治疗的重要工具,关节镜手术治疗髌膝关节单纯滑膜结核、早期全关节结核有优势^[16, 17],髌关节周围软组织丰富,有股骨头圆韧带连接股骨头和髌臼,开放手术病灶清除需要髌关节脱位,牺牲股骨头圆韧带,手术创伤大;膝关节开放手术病灶清除难以清除后关节腔、半月板胫骨面、腓肌腱裂孔部位病灶,关节镜手术创伤小、病灶清除精准、术后关节功能恢复快,特别适用于儿童及青少年髌膝关节结核患者。但关节镜手术也有局限性,对晚期、毁损期髌关节全关节结核过度增生、变性、纤维化的滑膜,多发骨内病灶,关节外病灶清除困难^[18]。

2.2 一期病灶清除人工关节置换

晚期或毁损期活动性髌膝关节结核有不同程度骨破坏,合并广泛增生的结核肉芽组织、干酪样坏死、死骨、脓肿,关节功能丧失,传统的关节融合治疗术后关节功能丧失,是致残手术。2001 年以来国内外多位学者报告活动性髌膝关节结核一期病灶清除、人工关节置换,文献多为小样本^[19-21]。本院随访了 2006 年 11 月—2020 年 7 月行活动性髌膝关节结核一期人工关节置换患者 287 例(全髌置换 156 例、全膝置换 131 例),男:女为 1.71:1,平均年龄(49.64±16.33)岁(18~84 岁),术后平均随访 6.7 年(2~16 年),因结核复发取出假体 6 例(全髌置换 2 例、全膝置换 4 例),结核复发率为 2.09%。结核治愈率为 97.91%。本院较大样本长期随访表明,晚期或毁损期活动性髌、膝关节结核在有效抗结核化疗基础上,一次性完成病灶清除、关节功能重建可获得良好的临床疗效(图 1、图 2)。人工关节置换有助于更彻底清除病灶:术中切除关节软骨、部分软骨下骨、韧带及半月板等结核易感组织;截骨后关节内视野开阔,部分残留病灶暴露在直视下便于清除;关节外脓肿多与关节相通,可经关节囊通路清除。人工关节置换可完美恢复髌膝关节功能,大部分患者使用初次置换假体,部分毁损期髌膝关节结核需要用翻修假体解决严重骨破坏、韧带功能不良问题。此外,本院还进行了

人工关节假体界面与 M.tb 粘附及复合凝胶涂层的药物释放动力学实验研究,对髌膝关节结核患者人工关节假体选择与设计提供理论依据^[22-24]。在临床与基础研究基础上,本院主导制定了髌膝关节结核一期人工关节置换专家共识,肯定了晚期或毁损期活动性髌膝关节结核一期置换的可行性、提出了手术指征与技术规范^[25],对髌膝关节结核治疗具有里程碑意义。

2.3 一期病灶清除二期人工关节置换

一期病灶清除二期人工关节置换适用于无病原学诊断依据的疑似或临床诊断晚期或毁损期髌膝关节结核、部分合并窦道不排除混合感染患者、抗结核化疗疗效不显著、未能获得耐药相关检测结果的

患者,该术式还适用于一期置换术后复发和关节置换术后假体周围 M.tb 感染患者^[26]。目前人工关节翻修技术逐步引入关节结核治疗,毁损期髌膝关节结核可参照关节置换预截骨,便于彻底清除病灶及摘除巨大死骨。骨缺损区用抗生素骨水泥填充,骨水泥间隔器置入,术后保留髌膝关节部分负重和活动功能,减轻关节粘连、减缓肌肉萎缩。一期病灶清除后可根据结核控制情况决定二期手术时间。若一期病灶清除后结核控制不满意可调整抗结核化疗方案,可再次清创,更换骨水泥间隔器。但一期病灶清除术后患者有不同程度关节僵硬,部分患者二期人工关节置换术后关节活动功能受到不同程度影响。

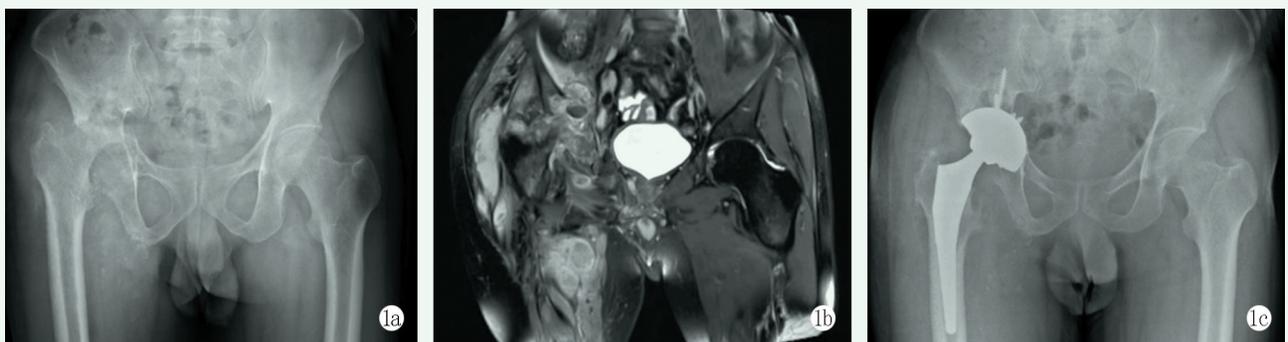


图1 患者,男,65岁,右髌毁损期关节结核 1a: 骨盆正位 X 线片示髌臼、股骨头骨破坏,残留股骨头颈上移、髌关节半脱位,坐骨结节骨破坏、死骨,坐骨周围软组织内多发钙化影 1b: MRI 冠状位抑脂像示髌臼、股骨头广泛骨破坏,局部不规则高信号影,髌关节外侧及内下方脓肿形成 1c: 骨盆正位 X 线片示一期病灶清除、人工全髌关节置换术后

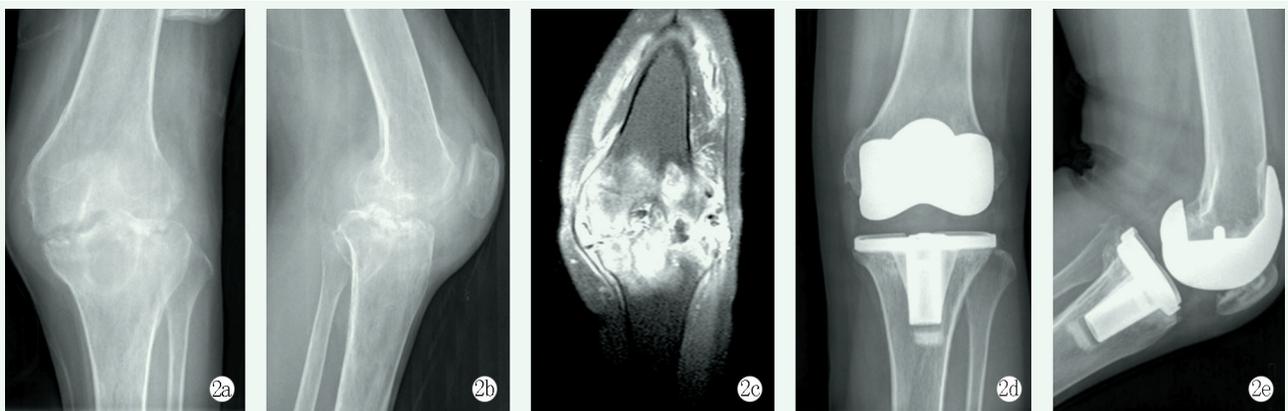


图2 患者,女性,31岁,左膝晚期全关节结核 2a, 2b: 膝关节正侧位 X 线片示胫骨平台后正中中部囊性骨破坏,股骨髁、胫骨平台软骨下骨破坏、点状死骨形成,关节间隙变窄 2c: 术前 MRI 示胫骨平台中部囊性骨破坏,内侧间室“对吻死骨” 2d, 2e: 抗结核化疗支持下,一期清创,全膝关节置换术,术后正侧位 X 线片示假体位置良好

3 目前存在问题

根据 WHO 设定的全球结束结核病流行目标,与 2015 年相比,2035 年结核病发病率/结核病死亡绝对人数分别减少 90%/95%,2020 年应减少 20%/35%,实际减少仅为 11%/9.2%,全球各国结核病防治普遍

受到新冠病毒防控影响,要实现没有结核病的世界(零发病、零痛苦、零死亡)还任重道远,早期病原诊断和全面药敏检测是结核病防控的核心环节,NGS、WGS 将发挥越来越重要的作用。目前我国结核病原检测及耐药检测率偏低,国内多数结核病专科医院尚不能完成用于 M.tb 诊断的 NGS、WGS,对骨关节结核科研投入有待进一步增加。近 2 年我国新冠

肺炎防控取得了重大战略成果,通过对新冠病毒核全基因组测序确定病毒亚型、传染特性及传播链,为结核防控提供了有益的借鉴。

4 小 结

髌膝关节是人体最重要的负重关节,也是关节结核高发部位,随着国家对医疗科研投入的不断增加,结核病细菌学检测、病理检查、核酸检测病原与药敏检测技术不断提高,临床科研人员的不懈努力,髌膝关节结核诊断与治疗有了重要突破,在早期病原诊断、耐药检测、有效抗结核化疗基础上,针对髌膝关节滑膜结核和早期全关节结核及时微创治疗,有效控制结核进展,恢复正常关节功能。晚期和毁损期髌膝关节结核通过人工关节置换实现关节功能重建,术后患者重返工作岗位、回归社会、开始新生活,较好解决了晚期或毁损期髌膝关节结核患者因病致残、因残致贫问题。

参考文献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2021 [R]. Geneva: World Health Organization, 2021.
- [2] 徐洪伟,李超,郑润龙,等. 2007-2019 住院骨关节结核患者的临床特征 [J]. 中国矫形外科杂志, 2020, 28 (13): 1198-1202.
- [3] 黄迅悟,李超. 关节结核与耐药诊断专家共识 [J]. 中国矫形外科杂志, 2020, 28 (12): 1057-1062.
- [4] Broderick C, Hopkins S, Mack DJ, et al. Delays in the diagnosis and treatment of bone and joint tuberculosis in the United Kingdom [J]. Bone Joint J, 2018, 100-B (1): 119-124.
- [5] 郑润龙,黄迅悟,余方圆,等. 髌、膝关节结核外科治疗后复发的影响因素分析 [J]. 中国防痨杂志, 2016, 38 (4): 305-307.
- [6] 林庆玺,黄迅悟,李洪敏,等. 活动性关节结核不同病理材料 PCR 检测对比研究 [J]. 中国矫形外科杂志, 2015, 23 (13): 1212-1215.
- [7] Arathi N, Ahmad F, Huda N. Osteoarticular tuberculosis—a three years' retrospective study [J]. J Clin Diagn Res, 2013, 7 (10): 2189-2192.
- [8] Pleșea IE, Anușca DN, Procopie I, et al. The clinical-morphological profile of bone and joints tuberculosis – our experience in relation to literature data [J]. Rom J Morphol Embryol, 2017, 58 (3): 887-907.
- [9] 吴霄,张俊仙,王杰,等. 应用 PCR-反向膜杂交技术对疑似关节结核患者行分枝杆菌菌种鉴定 [J]. 中国矫形外科杂志, 2016, 24 (7): 653-656.
- [10] Günther G, Ruswa N, Keller PM. Drug-resistant tuberculosis: advances in diagnosis and management [J]. Curr Opin Pulm Med, 2022, 28 (3): 211-217.
- [11] Patel J, Upadhyay M, Kundnani V, et al. Diagnostic efficacy, sensitivity, and specificity of XPERT MTB/RIF assay for spinal tuberculosis and rifampicin resistance [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2020, 45 (3): 163-169.
- [12] Chen P, Sun W, He Y. Comparison of metagenomic next-generation sequencing technology, culture and GeneXpert MTB/RIF assay in the diagnosis of tuberculosis [J]. J Thorac Dis, 2020, 12 (8): 4014-4024.
- [13] Song J, Du WL, Liu ZC, et al. Application of amplicon-based targeted NGS technology for diagnosis of drug-resistant tuberculosis using FFPE specimens [J]. Microbiol Spectr, 2022, 10 (1): e01358-e01321.
- [14] Dookie N, Khan A, Padayatchi N, et al. Application of next generation sequencing for diagnosis and clinical management of drug-resistant tuberculosis: updates on recent developments in the field [J]. Front Microbiol, 2022, 13: 775030.
- [15] Hanif M, Arora VK. Mycobacterium tuberculosis next-generation whole genome sequencing [J]. Indian J Tuberc, 2022, 69 (2): 123-124.
- [16] 彭伟,马远征,黄迅悟,等. 关节镜下滑膜切除治疗膝滑膜结核的临床分析 [J]. 军事医学科学院院刊, 2006, 30 (1): 60-61.
- [17] 孙继桐,黄迅悟,余方圆,等. 33 例全关节结核的关节镜治疗经验总结 [J]. 军事医学科学院院刊, 2007, 31 (4): 366-368.
- [18] 黄迅悟,吴霄. 关节镜技术在关节结核诊疗中的价值 [J]. 中国防痨杂志, 2016, 38 (4): 250-253.
- [19] Yoon TR, Rowe SM, Anwar IB, et al. Active tuberculosis of the hip treated with early total hip replacement—a report of 3 cases [J]. Acta Orthop Scand, 2001, 72 (4): 419-421.
- [20] 黄迅悟,冯会成,孙继桐,等. 活动性髌关节结核一期病灶清除全髌关节置换 28 例报告 [J]. 中华骨科杂志, 2013, 33 (5): 495-500.
- [21] Neogi DS, Kumar A, Yadav CS, et al. Delayed periprosthetic tuberculosis after total knee replacement: is conservative treatment possible [J]. Acta Orthop Belg, 2009, 75 (1): 136-140.
- [22] 包二平,黄迅悟,李洪敏,等. 结核分枝杆菌与两种人工关节界面黏附特点对比研究 [J]. 中国康复理论与实践, 2013, 19 (6): 510-512.
- [23] 张瑞斐,黄迅悟,孙继桐,等. 人工关节假体材料表面物理特性对结核分枝杆菌黏附的影响研究 [J]. 军事医学, 2014, 38 (5): 337-340.
- [24] 高旭鹏,余方圆,陈明,等. 钛合金表面利福平复合凝胶涂层的药物释放动力学研究 [J]. 中国矫形外科杂志, 2018, 26 (7): 649-654.
- [25] 黄迅悟,李超. 活动性关节结核一期关节置换专家共识 [J]. 中国矫形外科杂志, 2020, 28 (13): 1153-1157.
- [26] Le TV, Duong TB, Hien KQ, et al. Two-stage revision for treatment of tuberculous prosthetic hip infection: an outcome analysis [J]. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2022. Epub ahead of print. DOI:10.1007/s00590-022-03317-9

(收稿:2022-07-17 修回:2022-08-11)

(本文编辑: 闫承杰)