

## • 实验研究 Experimental research •

## 美洲大蠊提取物 C II -3 对肝癌 TAE 术后细胞黏附分子水平的影响及其对肝脏的保护作用

吴雅静, 李正亮, 苏庆道, 周 舟

**【摘要】** 目的 探讨美洲大蠊提取物 C II -3 对肝癌经导管动脉栓塞 (transcatheter arterial embolization, TAE) 术后癌旁肝组织细胞黏附分子水平的影响及其对肝脏的保护作用。方法 东南大学荷瘤兔 2 只, 新西兰大白兔 50 只。开腹瘤粒注射法建立兔 VX2 肝癌模型, 影像学确认是否造模成功并评估肿瘤种植情况。将成功建模的 45 只实验兔随机分为 3 组, 每组 15 只。对照组不做处理, TAE 组用碘化油栓塞肿瘤供血动脉, C II -3 组于 TAE 术前连续 3 d 耳缘静脉注射 C II -3 (16 mg/kg)。化学比色法检测各组实验兔术前及术后血清 ALT 及 AST。免疫组化法检测各组癌旁肝组织 PPAR- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B 表达水平。ELISA 法检测各组癌旁肝组织细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 及血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 水平。RT-PCR 检测各组癌旁肝组织 PPAR- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B、ICAM-1、VCAM-1 mRNA 表达水平。结果 术前对照组、TAE 组、C II -3 组 ALT 水平分别为 (34.49 $\pm$ 1.33)、(34.01 $\pm$ 1.21)、(34.06 $\pm$ 1.23) U/L, AST 水平分别为 (38.44 $\pm$ 1.41)、(38.45 $\pm$ 1.47)、(38.42 $\pm$ 1.38) U/L, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 术后对照组、TAE 组、C II -3 组 ALT 水平分别为 (35.61 $\pm$ 1.56)、(118.67 $\pm$ 3.39)、(87.24 $\pm$ 3.67) U/L, AST 水平分别为 (41.03 $\pm$ 1.83)、(220.60 $\pm$ 3.00)、(104.46 $\pm$ 2.66) U/L; 与对照组比较, TAE 组、C II -3 组 ALT 及 AST 水平明显上升, 但 C II -3 组 ALT 及 AST 水平低于 TAE 组, 差异均有统计学意义 ( $P<0.01$ )。对照组、TAE 组、C II -3 组 ICAM-1 水平分别为 (1.74 $\pm$ 0.13)、(3.43 $\pm$ 0.19)、(1.81 $\pm$ 0.13) ng/L; VCAM-1 水平分别为 (1.66 $\pm$ 0.05)、(2.18 $\pm$ 0.06)、(1.67 $\pm$ 0.06) ng/L。对照组、TAE 组、C II -3 组 PPAR- $\alpha$  阳性分别为 4、3、10 只, NF- $\kappa$ B 阳性分别为 2、11、3 只, 与对照组、C II -3 组比较, TAE 组 NF- $\kappa$ B 阳性率、NF- $\kappa$ B mRNA 水平和 ICAM-1、VCAM-1 蛋白及 mRNA 水平明显升高; 与对照组、TAE 组比较, C II -3 组 PPAR- $\alpha$  蛋白及 mRNA 水平明显升高, 差异均有统计学意义 ( $P<0.01$ )。结论 C II -3 可通过拮抗 NF- $\kappa$ B 的表达, 降低 ICAM-1、VCAM-1 水平, 达到减轻炎症反应, 降低 TAE 术后肝损伤的作用。

**【关键词】** 肝癌、肝动脉栓塞; 美洲大蠊提取物 C II -3; 细胞黏附分子; 炎症反应

中图分类号: R735.7 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X (2024)-07-0753-05

**Effect of periplaneta Americana extract C II -3 on cell adhesion molecule level after transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma and its protective effect on liver injury** WU Yajing, LI Zhengliang, SU Qingdao, ZHOU Zhou. Department of Radiology, First Affiliated Hospital of Dali University, Dali, Yunnan Province 671000, China

Corresponding author: ZHOU Zhou, E-mail: 2469566653@qq.com

**【Abstract】 Objective** To explore the effect of periplaneta Americana extract C II -3 on cell adhesion molecules level in para-cancerous liver tissue after transcatheter arterial embolization (TAE) for hepatocellular carcinoma (HCC) and its protective effect on liver injury. **Methods** Two tumor-loaded rabbits of Southeast University and 50 New Zealand white rabbits were used for this study. Laparotomy tumor granule injection method was adopted to establish rabbit VX 2 liver cancer models. Imaging examination was used to confirm the success of modeling and to assess the tumor implantation status. Successfully modeled 45 experimental rabbits were

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2024.07.010

基金项目: 云南省地方本科高校基础研究联合专项 (202001BA070001-047、202101BA070001-128), 云南省教育厅科学研究基金研究生项目 (2024Y900、2023Y1004), 大理大学第一附属医院第二批学科建设项目 (DFYXK2023019)

作者单位: 671000 云南 大理大学第一附属医院放射科

通信作者: 周 舟 E-mail: 2469566653@qq.com

randomly divided into the following 3 groups with 15 rabbits in each group: control group (receiving no any treatment), TAE group (receiving embolization of the tumor-feeding artery with iodized oil), and C II-3 group (C II-3 of 16 mg/kg dosage being administered through the ear marginal vein for 3 consecutive days before TAE). Chemical colorimetry was used to detect the preoperative and postoperative serum ALT and AST of each group. Immunohistochemistry was used to detect the expression levels of PPAR- $\alpha$  and NF- $\kappa$ B in para-cancerous liver tissue. The levels of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) were measured by ELISA. The mRNA expression levels of PPAR- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, ICAM-1 and VCAM-1 in para-cancerous liver tissue were detected by RT-PCR. **Results** In the control group, TAE group and C II-3 group, the preoperative ALT levels were (34.49 $\pm$ 1.33) U/L, (34.01 $\pm$ 1.21) U/L and (34.06 $\pm$ 1.23) U/L respectively, and the preoperative AST levels were (38.44 $\pm$ 1.41) U/L, (38.45 $\pm$ 1.47) U/L and (38.42 $\pm$ 1.38) U/L respectively; the postoperative ALT levels were (35.61 $\pm$ 1.56) U/L, (118.67 $\pm$ 3.39) U/L and (87.24 $\pm$ 3.67) U/L respectively, and the postoperative AST levels were (41.03 $\pm$ 1.83) U/L, (220.60 $\pm$ 3.00) U/L and (104.46 $\pm$ 2.66) U/L respectively. Compared with the control group, in the TAE group and C II-3 group the AST levels were apparently elevated, but the levels of ALT and AST in the C II-3 group were obviously lower than those in the TAE group, and the differences were statistically significant (all  $P < 0.05$ ). In control group, TAE group and C II-3 group, the ICAM-1 levels were (1.74 $\pm$ 0.13) ng/L, (3.43 $\pm$ 0.19) ng/L and (1.81 $\pm$ 0.13) ng/L respectively; the VCAM-1 levels were (1.66 $\pm$ 0.05) ng/L, (2.18 $\pm$ 0.06) ng/L and (1.67 $\pm$ 0.06) ng/L respectively; the number of experimental rabbits with positive PPAR- $\alpha$  were 4, 3, and 10 respectively; the number of experimental rabbits with positive NF- $\kappa$ B were 2, 11 and 3 respectively. In TAE group the positive rate of NF- $\kappa$ B, and the levels of NF- $\kappa$ B mRNA, ICAM-1, VCAM-1 protein and mRNA levels were significantly increased; the levels of PPAR- $\alpha$  protein and mRNA in the C II-3 group were prominently increased when compared with the control group and TAE group, and the differences were statistically significant (all  $P < 0.01$ ). **Conclusion** Through antagonizing the expression of NF- $\kappa$ B and reducing ICAM-1 and VCAM-1 levels, C II-3 alleviate the inflammatory response, thus reducing the liver injury after TAE. (J Intervent Radiol, 2024, 33: 753-757)

**[Key words]** hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial embolization; periplaneta Americana extract C II-3; cell adhesion molecule; inflammatory response

经导管动脉栓塞(transcatheter arterial embolization, TAE)是肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)介入治疗的主要方法之一,因其创伤小、适用范围广已用于临床,但介入治疗也存在栓塞后综合征、白细胞下降、肝功能异常等不良反应<sup>[1]</sup>。研究发现,TAE术后肝功能损伤机制可能与肝脏部分缺血缺氧导致癌旁肝组织发生氧化应激及炎症反应有关<sup>[2]</sup>。美洲大蠊的提取物 C II-3 可提高抗肿瘤作用及机体免疫功能,同时可通过改善血细胞数目提高脏器指数,从而起到减毒作用<sup>[3]</sup>。本研究探讨 C II-3 对 TAE 术后癌旁肝组织细胞黏附分子的作用以及改善肝功能的机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

东南大学荷瘤兔 2 只,新西兰大白兔 50 只(由大理大学动物实验中心代购),体质量 2.5~3.3 kg,雌雄不限。

### 1.2 建模、分组

通过传代及开腹瘤粒注射法构建新西兰大白兔肝癌模型<sup>[4]</sup>。通过影像学确认是否造模成功,并评估肿瘤种植情况<sup>[5]</sup>。将建模成功的 45 只大白兔随机分为对照组、TAE 组和 C II-3 组,每组 15 只。对照组不做任何处理,TAE 组仅用碘化油经肿瘤供血动脉进行栓塞,C II-3 组在 TAE 术前连续 3 d 通过耳缘静脉注射 C II-3 (16 mg/kg)预处理,后行 TAE 术,见图 1。

### 1.3 处理方法

建模:荷瘤兔传代后取瘤粒备用。于兔腹部正中稍偏左开腹,轻压上腹部暴露肝左叶,用 18 G 穿刺针呈 30°斜穿刺入肝左叶 1.5~2.0 cm,回抽未见血液及胆汁回流,注射瘤块混合液 1 mL,压迫止血约 3 min,明胶海绵填塞穿刺点,腹腔内洒入庆大霉素 4 万 U,逐层缝合切口。

介入方法:经兔耳缘静脉注射 3%戊巴比妥 25 mg/kg,右侧腹股沟韧带附近 10 cm 范围内备皮

后固定于操作床上。消毒铺巾,于股动脉搏动最强处切开皮肤约 1 cm,玻璃分针钝性分离股动脉,远端丝线结扎,近端丝线过线备用,18 G 穿刺针进入股动脉,拔去穿刺针芯,沿穿刺针外鞘引入导丝,沿导丝放入穿刺针外鞘,近端丝线结扎固定外鞘,再经外鞘放入 3 F 微导管,在 DSA 引导下经腹腔动脉造影以明确肝固有动脉,插管至肝固有动脉造影,确认肿瘤供血动脉,超选择性插入肿瘤供血动脉内造影,此时可见肿瘤染色呈典型“抱球征”,经导管注入碘化油栓塞至血流缓慢停滞。拔除微导管及穿刺针外鞘,近端股动脉丝线结扎,防止出血,缝合皮肤,敷料包扎。

#### 1.4 肝功能检测及标本取材

TAE 后,45 只实验兔全部存活,于术后第 3 天,采集实验兔耳缘静脉血 4 mL 检测 ALT、AST。后处死各组实验兔并取出完整肝脏,同时取距肿瘤 2 cm 处的癌旁正常肝组织,于液氮罐冷却过夜,12 h 后转移至 -80℃ 冰箱保存备用。

#### 1.5 PPAR- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B、ICAM-1 及 VCAM-1 蛋白水平检测

癌旁肝组织石蜡包埋后切片,免疫组化法检测 PPAR- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B 水平。每张切片于镜下随机选取 10 个视野,由两名病理医师依据蛋白阳性表达部位比例及阳性信号强度独立评分,结果取平均值。蛋白阳性表达部位比例计分标准:阳性比例 < 5% 为 0 分,5%~25% 为 1 分,25%~50% 为 2 分,> 50% 为 3 分;阳性信号强度评分标准:细胞无染色为 0 分,淡黄色为 1 分,黄棕色为 2 分,深棕色为 3 分;将两者评分之和作为最终结果:< 2 分为阴性,2~3 分为弱

阳性,4~5 分为阳性,6~7 分为强阳性<sup>[6]</sup>,见图 2、3。采用酶联免疫吸附实验(ELISA)法检测 ICAM-1 及 VCAM-1 的蛋白水平。

#### 1.6 RT-PCR 检测 PPAR- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B、ICAM-1 及 VCAM-1 mRNA 表达水平

将癌旁肝组织制备成匀浆,Trizol 法提取总 mRNA,测得各组 A 值并计算 RNA 浓度及纯度,参照试剂盒说明书进行 RT-PCR。PPAR- $\alpha$  引物序列:上游 5'-CACCATC-CACCTCGAGCAGA-3',下游 3'-GTCACATTCCCAGGTCGCC-5';NF- $\kappa$ B 引物序列:上游 5'-ACTTCCTGGCG-CATCTAGTG-3',下游 3'-CATGTCCTTGGGTCCAGCAT-5';ICAM-1 引物序列:上游 5'-CAGATGGCTC-CGTGATCACAG-3',下游 3'-ACCAGCTTTAGCCGAATCGTTC-5';VCAM-1 引物序列:上游 5'-CAGACACGGT-GGAGCAGATC-3',下游 3'-AAGACTACCAAGCCGCTGAC-5'。反应条件:95℃ 10 min;95℃ 15 s;60℃ 20 s;72℃ 25 s;40 个循环;72℃ 5 min。绘制溶解曲线,分析 mRNA 相对表达量<sup>[7]</sup>。

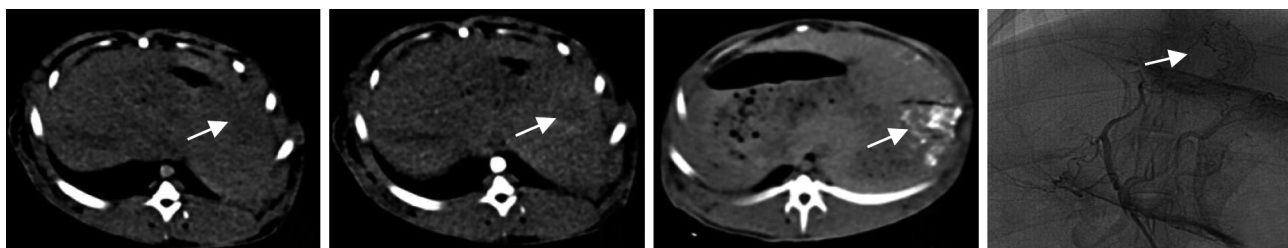
#### 1.7 统计学分析

应用 SPSS 20.0 软件包进行统计学分析。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用方差分析;计数资料以频数表示,比较采用卡方检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

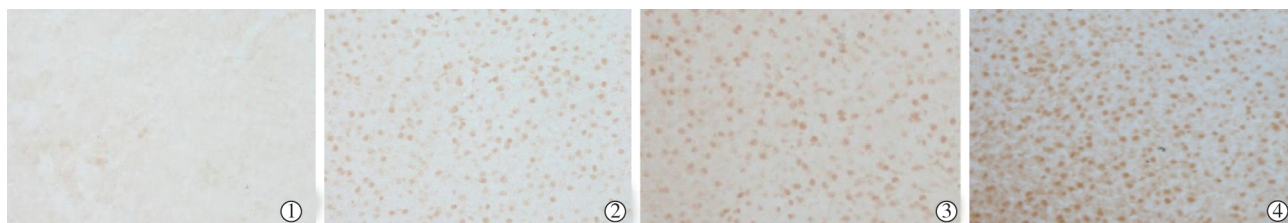
### 2.1 3 组 ALT、AST 水平比较

术后 TAE 组、C II-3 组与对照组比较,肝功能指



①术前 CT 平扫见肝左叶类圆形低密度肿块影;②术前 CT 增强扫描见肿块边缘强化;③术后肿块区见碘油沉积;④腹腔干造影血管呈“抱球征”

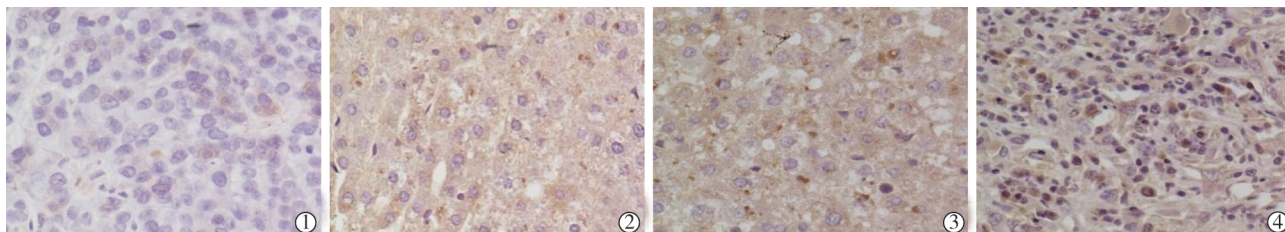
图 1 兔 VX2 模型建立的影像表现



深染位于细胞核:①阴性;②弱阳性;③阳性;④强阳性

图 2 PPAR- $\alpha$  免疫组化信号强度图





深染位于细胞质:①阴性;②弱阳性;③阳性;④强阳性

图 3 NF-κB 免疫组化信号强度图

标明显升高,差异有统计学意义( $P<0.01$ );与 TAE 组比较,C II-3 组肝功能指标较低,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 1。

表 1 3 组 ALT、AST 水平比较(U/L,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	ALT		AST	
	术前	术后	术前	术后
对照组( $n=15$ )	34.49±1.33	35.61±1.56	38.44±1.41	41.03±1.83
TAE 组( $n=15$ )	34.01±1.21	118.67±3.39 <sup>a</sup>	38.45±1.47	220.60±3.00 <sup>a</sup>
C II-3 组( $n=15$ )	34.06±1.23	87.24±3.67 <sup>b,c</sup>	38.42±1.38	104.46±2.66 <sup>b,c</sup>
$P$ 值	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01

<sup>a</sup> 与对照组比较, <sup>b</sup> 与对照组比较, <sup>c</sup> 与 TAE 组比较,  $P<0.01$

## 2.2 3 组 ICAM-1、VCAM-1 蛋白水平比较

TAE 组与对照组、C II-3 组比较, ICAM-1、VCAM-1 蛋白水平升高,差异有统计学意义( $P<0.01$ );C II-3 组与对照组比较, ICAM-1、VCAM-1 蛋白水平差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

表 2 3 组癌旁肝组织 ICAM-1、VCAM-1 蛋白水平(ng/L,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	ICAM-1	VCAM-1
对照组( $n=15$ )	1.74±0.13	1.66±0.05
TAE 组( $n=15$ )	3.43±0.19	2.18±0.06
C II-3 组( $n=15$ )	1.81±0.13	1.67±0.06
$P$ 值	<0.01	<0.01

## 2.3 3 组 PPAR-α、NF-κB 阳性率比较

C II-3 组与对照组、TAE 组比较, PPAR-α 阳性率明显升高( $P<0.01$ );TAE 组与对照组、C II-3 组比较, NF-κB 阳性率明显升高,差异均有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 3。

## 2.4 3 组 NF-κB、ICAM-1 及 VCAM-1、PPAR-α mRNA

表 3 3 组癌旁肝组织蛋白免疫组化阳性结果

蛋白	对照组( $n=15$ )	TAE 组( $n=15$ )	C II-3 组( $n=15$ )
PPAR-α			
阴性	11	12	5
弱阳性	1	1	2
阳性	2	1	4
强阳性	1	1	4
NF-κB			
阴性	13	4	12
弱阳性	0	2	1
阳性	1	5	2
强阳性	1	4	0

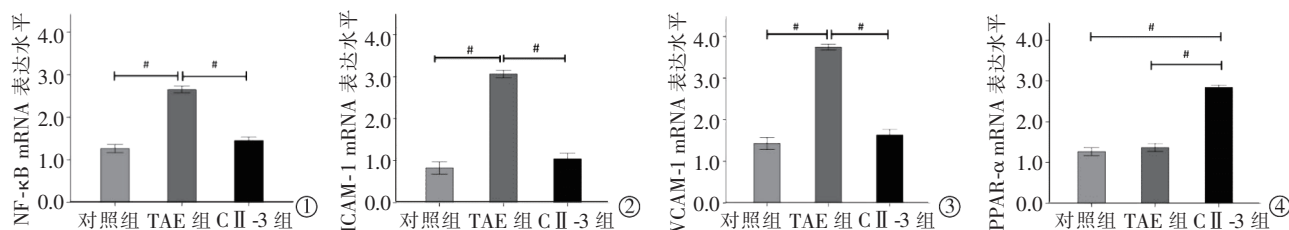
## 水平比较

与对照组、C II-3 组比较,TAE 组 NF-κB、ICAM-1、VCAM-1 mRNA 水平明显升高( $P<0.01$ );与对照组、TAE 组比较,C II-3 组 PPAR-α mRNA 水平明显升高,差异均有统计学意义( $P<0.01$ ),见图 4。

## 3 讨论

TACE 等介入治疗虽然为中晚期肝癌患者提供了新的治疗选择,但其对肝脏的损伤仍然不能忽视<sup>[8]</sup>。本研究结果显示,与对照组相比,TAE 组、C II-3 组 ALT 和 AST 水平明显上升,但 C II-3 组低于 TAE 组,提示 TAE 治疗对肝脏有一定损伤,而采用 C II-3 进行术前预处理后,一定程度上可改善介入治疗对肝功能的影响,起到保肝的作用。

炎症反应是机体的一种保护性反应,可以清除对机体的有害刺激,但当炎症反应释放的抗炎、致炎因子对抗失衡时,则会对机体造成损伤<sup>[9]</sup>。有研究表明,NF-κB 转录基因家族在参与炎症反应及肿瘤



$\#P<0.01$

图 4 各组癌旁肝组织 NF-κB、ICAM-1、VCAM-1、PPAR-α mRNA 表达水平

形成中发挥重要的基因转录调控作用,一般情况下,NF- $\kappa$ B 与 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白(NF- $\kappa$ B inhibition, IKB)家族成员结合,形成无活性的细胞质复合物,此时 NF- $\kappa$ B 处于静息状态不发挥作用,但当细胞受到外界刺激时,兴奋信号促使 NF- $\kappa$ B 与 IKB 分离,位于细胞质中的 NF- $\kappa$ B 激活至细胞核中,并特异性结合核内相应位点的基因,导致炎症反应的发生<sup>[10]</sup>。细胞黏附因子 ICAM-1、VCAM-1 等作为 NF- $\kappa$ B 的下游因子,受到 NF- $\kappa$ B 的调控,其在炎症反应中的作用机制是增强炎症细胞募集、黏附,从而加重炎症对机体的损伤<sup>[11]</sup>。研究发现,C II-3 具有增强抗肿瘤作用,可改善机体造血功能,提高机体免疫能力,同时可减轻药物治疗引起的肝损伤,起到增效减毒的作用<sup>[12]</sup>。

本研究发现,与对照组相比,TAE 组 NF- $\kappa$ B、ICAM-1、VCAM-1 蛋白及 mRNA 水平明显升高,差异有统计学意义,说明 TAE 可导致肝功能受损;而经 C II-3 预处理后再行 TAE 时,NF- $\kappa$ B、ICAM-1、VCAM-1 蛋白及 mRNA 水平较低,且 PPAR- $\alpha$  活性明显提高,说明肝损伤得到缓解,炎症反应减轻。因此 C II-3 可能是通过促进 NF- $\kappa$ B 与 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白家族成员结合,抑制 NF- $\kappa$ B 进入细胞核,起到拮抗 NF- $\kappa$ B 的转录,从而调控其下游基因 ICAM-1、VCAM-1 表达,同时通过负反馈引起癌旁肝组织 PPAR- $\alpha$  活性升高,起到减轻因 TAE 后缺血缺氧导致的炎症反应,达到保护肝功能的目的<sup>[13]</sup>。C II-3 改善炎症反应的机制较为复杂,目前对于 C II-3 的研究较少,其是如何调控 NF- $\kappa$ B 的机制仍需进一步研究。

总之,美洲大蠊提取物 C II-3 可改善肝癌 TAE 术后癌旁肝组织因缺血缺氧导致的炎症反应,减轻 TAE 术后肝损伤,提高 TACE 疗效。

#### [参考文献]

[1] Gunn AJ, Mullenbach BJ, Poundstone MM, et al. Trans-arterial

embolization of renal cell carcinoma prior to percutaneous ablation: technical aspects, institutional experience, and brief review of the literature[J]. Curr Urol, 2018, 12:43-49.

[2] 叶成. OS 和 IR 在肝癌 TAE 治疗中对癌旁肝组织损伤的机制研究[D]. 大理:大理大学, 2016.

[3] 周姣姣,何正春,夏从龙,等. 美洲大蠊提取物 C II-3 的抗肝癌谱效关系研究[J]. 中国药房, 2020, 31:1944-1948.

[4] 王贝然,杜伟,余义俊,等.核因子- $\kappa$ B 和炎症反应因子对经导管动脉栓塞术后肝细胞损伤的作用探讨[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27:760-764.

[5] 张靓,王光明,潘云,等. 实验动物肝癌模型的建立[J]. 医学理论与实践, 2013, 26:2128-2130.

[6] 范馨予,杜伟,李正亮,等. 匹立尼酸对肝癌 TAE 术后癌旁肝组织过氧化物酶体增殖物激活受体- $\alpha$ 、核因子- $\kappa$ B 和基质金属蛋白酶-9 表达的影响[J].介入放射学杂志, 2020, 29:1110-1115.

[7] 熊文翠,杜伟,李正亮,等. 匹立尼酸对肝癌经导管动脉栓塞术后癌旁肝组织炎症及肿瘤血管生成的作用[J]. 医学研究生学报, 2022, 35:6-11.

[8] Chen P,Zhang L,Sun J,et al.Pre-and post-operative comprehensive nursing care versus conventional nursing care: an evaluation of quality of life, postoperative pain, adverse effects, and treatment satisfaction of patients who underwent surgeries and interventional therapies for liver cancer[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102: e34643.

[9] Huang Y, Chen S, Yao Y, et al. Ovotransferrin inhibits TNF- $\alpha$  induced inflammatory response in gastric epithelial cells via MAPK and NF- $\kappa$ B pathway[J]. J Agric Food Chem, 2023, 71: 12474-12486.

[10] Lee AS, Hur JY, Choi SY. Isobavachalcone attenuates TNF- $\alpha$ -induced ICAM-1 and VCAM-1 expression in human umbilical vein endothelial cells by regulating the NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. Applied Biological Chemistry, 2022, 65:45.

[11] 何思悦,张成桂,刘衡,等. 美洲大蠊提取物 C II-3 调控 SIRT1/mTOR 信号通路诱导白血病 K562 细胞衰老[J]. 中国中药杂志, 2023, 48:3039-3045.

[12] 何志国,张建生,王伟伟,等. 美沙拉嗪联合康复新液治疗溃疡性结肠炎的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35: 2808-2811.

[13] 侯朝军. 柳氮磺胺吡啶联合康复新液对溃疡性结肠炎患者肠道黏膜 NF- $\kappa$ B、TLR-4 表达及免疫功能的影响[J]. 反射疗法与康复医学, 2022, 3:119-121.

(收稿日期:2023-12-27)

(本文编辑:新宇)