

• 论 著 •

成人急性淋巴细胞白血病患者血清 XCL1、NSE 变化及其临床意义*

宋 辉, 于艺冰, 郭媛媛

秦皇岛市第一医院血液内科, 河北秦皇岛 066000

摘 要:目的 探讨成人急性淋巴细胞白血病(ALL)患者血清淋巴细胞趋化因子(XCL1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)变化及其临床意义。**方法** 选取该院 2016 年 1 月至 2018 年 6 月收治的 ALL 患者 100 例作为观察组,另选取同期健康体检者 100 例作为对照组。治疗后随访 2 年,根据患者预后结局分为生存组($n=65$)与死亡组($n=35$)。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组血清 XCL1、NSE 水平,采用多因素 Logistic 回归分析影响 ALL 患者预后的危险因素,应用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 XCL1、NSE 对 ALL 患者短期预后的判断价值。**结果** 观察组血清 XCL1、NSE 水平高于对照组,死亡组血清 XCL1、NSE 水平高于生存组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,血清 XCL1、NSE 水平是影响 ALL 患者预后的重要危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线结果显示,血清 XCL1 预测 ALL 患者预后的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.872,敏感度和特异度为 0.808 和 0.758;血清 NSE 预测患者预后的 AUC 为 0.843,敏感度和特异度为 0.769 和 0.784;联合检测预测患者预后的 AUC 为 0.915,敏感度和特异度为 0.865 和 0.879。**结论** ALL 患者血清 XCL1、NSE 水平较健康者明显升高,其水平升高与患者的预后不良、生存期短密切相关。联合检测血清 XCL1、NSE 对评估 ALL 患者的预后较高预测价值。

关键词:急性淋巴细胞白血病; 淋巴细胞趋化因子; 神经元特异性烯醇化酶; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.13.013 **中图法分类号:**R446.1;R733.71

文章编号:1673-4130(2021)13-1589-05 **文献标志码:**A

Changes of serum XCL1 and NSE in adult patients with acute lymphoblastic leukemia and their clinical significance*

SONG Hui, YU Yibing, GUO Yuanyuan

Department of Hematology, First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao, Hebei 066000, China

Abstract: Objective To investigate the changes of serum lymphocyte chemokine 1(XCL1) and neuron-specific enolase(NSE) in adult patients with acute lymphoblastic leukemia(ALL) and their clinical significance. **Methods** A total of 100 ALL patients admitted to this hospital from January 2016 to June 2018 were selected as the observation group, and another 100 healthy subjects during the same period were selected as the control group. After treatment, the patients were followed up for 2 years, and were divided into survival group ($n=65$) and death group ($n=35$) according to their prognosis. Serum XCL1 and NSE levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA). Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors affecting the prognosis of ALL patients. Receiver operating characteristic(ROC) curve was used to analyze the short-term prognosis of serum XCL1 and NSE in ALL patients. **Results** Serum XCL1 and NSE levels in the observation group were higher than those in the control group, and those in the death group were higher than those in the survival group, with statistical significance ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that serum XCL1 and NSE levels were important risk factors affecting the prognosis of ALL patients ($P<0.05$). The ROC curve results showed that the area under the ROC curve(AUC) of serum XCL1 in predicting the prognosis of ALL patients was 0.872, and the sensitivity and specificity were 0.808 and 0.758. The AUC, sensitivity and specificity of serum NSE for predicting prognosis were 0.843, 0.769 and 0.784. The AUC and sensitivity and specificity of the combined test were 0.915 and 0.865 and 0.879 for predicting prognosis. **Conclusion** The serum XCL1 and NSE levels in ALL patients are significantly increased,

* 基金项目:河北省 2018 年度医学科学研究重点课题计划(20181197)。

作者简介:宋辉,女,副主任医师,主要从事恶性血液病的临床诊疗研究。

本文引用格式:宋辉,于艺冰,郭媛媛.成人急性淋巴细胞白血病患者血清 XCL1、NSE 变化及其临床意义[J].国际检验医学杂志,2021,42

and the increased levels are closely related to the poor prognosis and short survival of patients. Combined detection of serum XCL1 and NSE has a higher predictive value in evaluating the prognosis of ALL patients.

Key words:acute lymphoblastic leukemia; lymphocyte chemokine 1; neuron-specific enolase; prognosis

急性白血病是一种常见的造血系统恶性肿瘤,多发于儿童及青少年,其特点是骨髓中造血干细胞恶变,形成原始细胞及幼稚细胞克隆并抑制正常造血,可分为急性淋巴细胞白血病(ALL)和急性髓细胞白血病(AML),以 ALL 为主。近几年,随着医疗技术不断进步发展,ALL 治疗效果有显著提高,治愈率达 85%~90%^[1]。但是,成人 ALL 患者的治愈率仍较低,患者 5 年生存率仅 30%~40%^[2]。淋巴细胞趋化因子(XCL1)是 T 淋巴细胞的特异性趋化因子,在多种免疫炎症性疾病(如肿瘤、结核病、感染性疾病等)中,XCL1 较其他趋化因子对 T 细胞的趋化募集作用更强^[3]。神经元特异性烯醇化酶(NSE)是一种酸性蛋白酶,主要存在于成熟的神经元和神经元起源的细胞中。有研究发现,约 35% 的非神经内分泌肿瘤(如多发性骨髓瘤)患者中发现血清 NSE 水平升高,且与患者的生存预后密切相关^[4]。目前,关于血清 XCL1、NSE 与 ALL 患者预后关系的研究报道较少。因此,本研究旨在探讨 ALL 患者血清 XCL1、NSE 水平变化及其与患者生存预后关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2018 年 6 月在本院接受治疗的成人 ALL 患者 100 例作为观察组。入院后均采用 DVLP(柔红霉素+长春新碱+左旋门冬酰胺酶+泼尼松)或 VDLP(长春新碱+柔红霉素+左旋门冬酰胺酶+泼尼松)方案治疗。纳入标准:(1)经临床病理特征、细胞学、形态学、免疫学等检查符合《WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类(2016)》中 ALL 诊断标准^[5]者;(2)初次发病且未经治疗者;(3)临床随访资料完整者;(4)患者及其家属均签署知情同意书。排除标准:(1)其他类型白血病患者;(2)合并其他器官恶性肿瘤者;(3)存在严重心肝肾等器官功能障碍者;(4)存在免疫系统、精神系统疾病者;(5)妊娠及哺乳期妇女;(6)临床随访资料不完整者。另选取同期健康体检者 100 例作为对照组。本研究已获得本院医学伦理委员会批准通过(审批号:2016C079),所有患者均签署知情同意书。两组患者的性别、年龄、体质量指数(BMI)等一般资料相比,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 方法

1.2.1 血清 XCL1、NSE 检测 所有受试者均在入院后 24 h 或体检当天空腹状态下抽取外周静脉血标本 5 mL,3 500 r/min 离心 10 min,离心半径 15 cm,取上清液,置于一 20 ℃ 冰箱保存待测。采用酶联免疫

吸附试验(ELISA)检测血清 XCL1、NSE 水平。XCL1 试剂购于上海江莱生物科技有限公司,NSE 试剂购于美国 Sigma 公司,检测操作严格依据说明书进行。

表 1 两组一般资料比较				
指标	观察组 (n=100)	对照组 (n=100)	t/χ ²	P
性别(n)			0.723	0.479
男	56	50		
女	44	50		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	38.21±6.94	37.59±8.11	0.291	0.715
体质量指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	20.78±1.61	21.93±1.85	0.753	0.349
吸烟史(n)			0.081	0.887
有	46	44		
无	54	56		
饮酒史(n)			0.321	0.671
有	51	55		
无	49	45		
糖尿病(n)			0.205	0.763
有	31	34		
无	69	66		
高脂血症(n)			0.406	0.663
有	25	29		
无	75	71		

1.2.2 ALL 患者预后情况及临床资料随访 通过门诊或电话等方式对所有出院后的 ALL 患者进行为期 2 年的随访,随访问隔为 2 个月,终点事件为全因死亡,随访截止时间 2020 年 6 月 30 日。记录死亡人数及死亡原因,根据 ALL 患者预后结局将其分为生存组($n=65$)与死亡组($n=35$)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析分析影响患者预后的危险因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 XCL1、NSE 对患者预后的预测效能,采用 Kaplan-Meier 生存曲线评估不同血清 XCL1、NSE 水平对患者 2 年生存率的影响。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组血清 XCL1、NSE 水平比较

观察组血清 XCL1、NSE 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 观察组与对照组血清 XCL1、NSE 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	XCL1(pg/mL)	NSE(ng/mL)
对照组	100	8.19±2.40	7.27±1.89
观察组	100	36.23±10.15 ^a	21.11±4.36 ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

2.2 不同预后 ALL 患者血清 XCL1、NSE 水平比较 生存组血清 XCL1、NSE 水平低于死亡组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同预后 ALL 患者血清 XCL1、NSE 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	XCL1(pg/mL)	NSE(ng/mL)
生存组	65	25.52±7.49	15.13±3.45
死亡组	35	44.85±13.31 ^a	28.46±6.27 ^a

注:与生存组比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 影响 ALL 患者预后的多因素 Logistic 回归分

析 以患者随访 2 年生存率为因变量,以年龄、性别、BMI 及血清 XCL1 和 NSE 水平为自变量,多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 XCL1 和 NSE 水平是影响 ALL 患者预后独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。

表 4 影响 ALL 患者预后的多因素 Logistic 回归分析						
自变量	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
年龄	0.375	0.286	0.671	0.459	1.238	0.851~1.762
性别	0.108	0.324	0.293	0.720	1.106	0.739~1.840
BMI	0.644	0.315	3.147	0.058	2.040	1.364~3.459
XCL1	1.012	0.617	8.029	0.001	1.439	1.012~2.671
NSE	0.731	0.429	6.510	0.012	3.156	2.140~5.293

2.4 血清 XCL1、NSE 对 ALL 患者预后的预测效能 ROC 曲线分析显示,血清 XCL1、NSE 单独及联合检测预测患者预后的 AUC 分别为 0.872、0.843、0.915。见表 5 和图 1。

表 5 血清 XCL1、NSE 对 ALL 患者预后的预测价值

指标	AUC	SE	Sig	95%CI	敏感度	特异度	cut-off 值
XCL1	0.872	0.037	0.000	0.798~0.945	0.808	0.758	37.52 pg/mL
NSE	0.843	0.045	0.000	0.756~0.931	0.769	0.784	25.10 ng/mL
联合检测	0.915	0.030	0.000	0.859~0.978	0.865	0.879	—

注:—表示此项无数据。

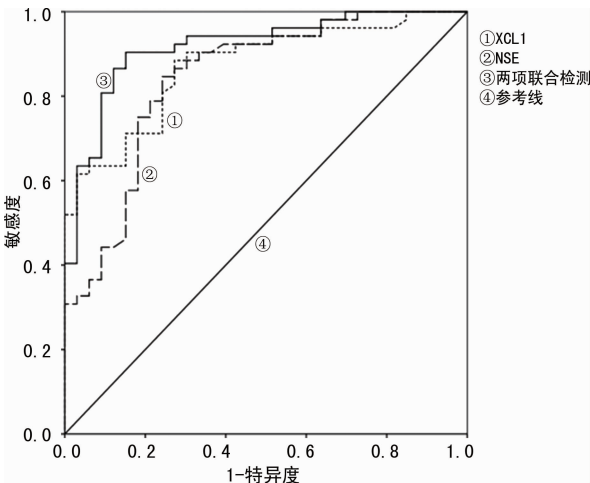


图 1 血清 XCL1、NSE 预测 ALL 患者预后的 ROC 曲线

2.5 血清 XCL1、NSE 与 ALL 患者生存率关系 根据患者血清 XCL1 cut-off 值,将 100 例患者分为高 XCL1 组(44 例)和低 XCL1 组(56 例)。高 XCL1 组患者生存率(43.19%)低于低 XCL1 组(82.14%),差异有统计学意义($P<0.05$);根据患者血清 NSE cut-off 值,将 100 例患者分为高 NSE 组(42 例)和低 NSE 组(58 例)。高 NSE 组患者生存率(38.10%)低于低 NSE 组(84.48%),差异有统计学意义($P<0.05$)。

见图 2。

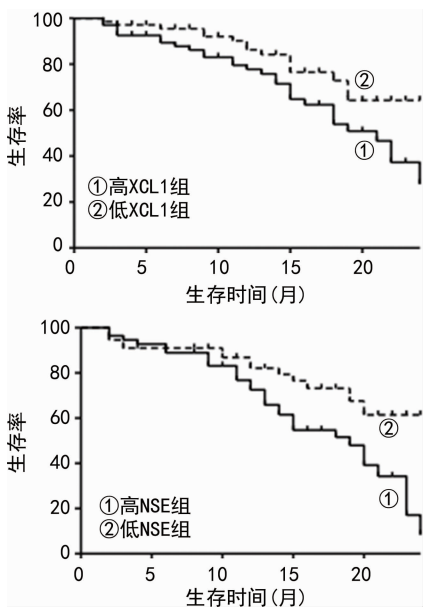


图 2 血清 XCL1、NSE 与 ALL 患者生存率关系

3 讨 论

ALL 是一种常见的血液系统恶性肿瘤,因淋巴母细胞增殖和分化障碍影响了血液系统正常造血,临床表现为贫血、出血和发热等,并可侵袭肝、脾、淋巴结

等多组织和器官,严重影响患者的生活质量和生命安全。根据不同的淋巴母细胞来源,将其分为 T 淋巴细胞白血病(T-ALL)和 B 淋巴细胞白血病(B-ALL),而与儿童 ALL 相比,成人 ALL(尤其是 T-ALL)预后较差^[6]。同时,ALL 也极易发生髓外,如眼、中枢神经系统等浸润,一旦发生髓外浸润,患者的预后极差^[7];而若不能及时进行有效治疗,患者生存期为 3 个月左右^[8]。因此,寻找适宜的临床指标对 ALL 患者病情及预后进行评估,对指导患者临床治疗和改善预后有一定的临床意义。

趋化因子是具有低相对分子质量多肽结构的细胞因子家族,功能包括免疫细胞的募集和激活、血管生成、肿瘤生长和转移。XCL1 属于 C 族趋化因子成员之一,其受体 XCR1 与 XCL1 相互作用参与抗原呈递、激活 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞(NK 细胞),调节机体的免疫系统平衡,增强黏膜免疫、抗肿瘤免疫,并在感染性疾病中诱发炎症反应等^[9]。而 XCL1 主要由活化的 CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞和 NK 细胞等产生,并可通过趋化 T 细胞浸润肿瘤组织,在局部和全身发挥抗肿瘤效应^[10];也可通过磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/雷帕霉素靶蛋白(PI3K/AKT/mTOR)信号通路促进肿瘤细胞的增殖^[9]。既往研究显示,XCL1 在上皮性卵巢癌致癌转化过程中表达升高,并可增强癌细胞迁移、增殖和转移^[11]。有研究表明,ALL 患者血清 XCL1 水平明显升高,与患者的预后不良密切相关^[12]。NSE 是烯醇化酶基因家族成员之一,是一种糖酵解特异性蛋白,并在糖酵解过程中促进 β -甘油磷酸酯向二羟基丙酮磷酸酯的转化,其主要存在于神经元和神经内分泌细胞中。有研究显示,NSE 异常表达是多种肿瘤疾病的危险因素,并且与患者疾病分期及预后密切相关^[13]。既往研究发现,NSE 在非小细胞肺癌、淋巴瘤等患者体内均过量表达,且在血清中 NSE 水平也显著升高,血清 NSE 水平升高是上述肿瘤患者预后的重要预测指标^[14]。

本研究结果显示,ALL 死亡组血清 XCL1、NSE 水平高于生存组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示血清 XCL1、NSE 水平与 ALL 患者临床预后密切相关。刘一岚等^[15]报道称,ALL 患儿血清中 NSE 水平测定对患者病情发生、发展及预后评估具有一定临床价值。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 XCL1 和 NSE 是影响 ALL 患者预后独立危险因素($P < 0.05$),提示血清 XCL1、NSE 越高,患者生存预后越差。LIU 等^[16]报道称,血清 NSE 水平升高是影响成人 ALL 患者预后的重要危险因素。Kaplan-Meier 分析结果显示,血清 XCL1、NSE 水平高与 ALL 患者生存率低有关,与既往研究^[14,16]相似。ROC 曲线显示,血清 XCL1、NSE 联合检测预测 ALL

患者预后的敏感度和特异度均高于单独检测,提示联合检测血清 XCL1、NSE 对预测 ALL 患者的临床预后具有较高价值。

综上所述,ALL 患者血清 XCL1、NSE 水平明显升高,其水平升高与患者的预后不良、生存期短密切相关,联合检测血清 XCL1、NSE 对评估 ALL 患者的预后具有较高预测价值。

参考文献

- [1] 李永婧,安曦洲,包斌霞,等. Netrin-1 在急性淋巴细胞白血病患者中的表达及意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2020,28(2):385-393.
- [2] 胡文强,纪晓萍,王彩霞,等. 急性淋巴细胞性白血病的眼部表现研究进展[J]. 新医学,2020,51(6):418-421.
- [3] LEI Y, TAKAHAMA Y. XCL1 and XCR1 in the immune system[J]. Microbes Infect, 2012,14(3):262-267.
- [4] YANG H, MI R, WANG Q, et al. Expression of neuron-specific enolase in multiple myeloma and implications for clinical diagnosis and treatment[J]. PLoS One, 2014,9(5):e94304.
- [5] 段瑞. WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类(2016)[J]. 诊断病理学杂志, 2017,24(12):956-958.
- [6] 裴永峰,余梅. 急性淋巴细胞白血病与人类白细胞抗原相关性研究进展[J]. 生物技术通讯, 2020,31(3):325-329.
- [7] SHAFAT M S, OELLERICH T, MOHR S, et al. Leukemic blasts program bone marrow adipocytes to generate a protumoral microenvironment[J]. Blood, 2017,129(10):1320-1332.
- [8] 邢东文,张余转,林坚,等. 急性淋巴细胞白血病患者血清 TK1 及 E-cadherin 蛋白表达水平及意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020,12(8):1010-1013.
- [9] 白玉盘,杨小利,欧周罗. mTOR 信号通路介导产生 XCL1 可促进乳腺癌耐药细胞株的增殖[J]. 中国癌症杂志, 2014,24(10):770-776.
- [10] 马智,王佳,夏添松,等. 淋巴细胞趋化因子对乳腺癌 MCF-7 细胞的表柔比星药物敏感性及侵袭转移能力的影响[J/OL]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2017,11(6):354-360.
- [11] MIJUNG K, LISA R, JIA X, et al. The lymphotactin receptor is expressed in epithelial ovarian carcinoma and contributes to cell migration and proliferation[J]. Mol Cancer Res, 2012,10(11):1419-1429.
- [12] GUTIÉRREZ-AGUIRRE C H, FLORES-JIMÉNEZ J A, ALATORRE-RICARDO J, et al. The prognostic significance of serum XCL1 concentration in patients with acute lymphoblastic leukemia: a pilot study[J]. Ann Hematol, 2017,96(12):2015-2024.
- [13] LIU X, ZHANG W, YIN W, et al. The prognostic value of the serum neuron specific enolase and lactate dehydrogenase in small cell lung cancer patients receiving first-line platinum-based chemotherapy[J]. Medicine, 2017,96(46):e8258.

高。因此, 特别强调随着年龄的增长, 应不断增强血脂异常的防治管理, 除了要降低血清 LDL-C 水平外, 也要强调控制血清 TG 水平, 以降低心血管疾病风险^[9,14]。

TG、HDL-C 水平与 ApoE 的基因型没有明显的相关性, 但不同性别 TG、HDL-C 水平有明显差异。男性相对于女性有着更高的 TG 及更低的 HDL-C 水平, 男性患 ASCVD 的风险比女性更高, 这与我国多个地区的结果文献报道相似^[14-16]。

综上所述, 研究 ApoE 基因型多态性在不同年龄段与血脂水平的相关性, 有助于判断不同基因型及不同年龄的人群患 ASCVD 的风险性, 尤其是针对高风险人群, 可提供科学的防控指导, 并对实现个体化用药和安全用药等有重要意义。

参考文献

[1] 彭健, 龚五星, 彭澍, 等. 冠心病患者载脂蛋白 E 基因型及表型的研究与临床意义[J]. 实用医学杂志, 1999, 15(9): 695-697.

[2] 刘红娟. 脑血管疾病患者载脂蛋白 E 基因型分布以及相关研究[D]. 合肥: 安徽医科大学解放军临床学院, 2012.

[3] CAO L, WANG K, GU T, et al. Association between ApoE epsilon 4 allele and postoperative cognitive dysfunction: a meta-analysis[J]. Int J Neurosci, 2014, 124(7): 478-485.

[4] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937-953.

[5] 李剑虹, 王丽敏, 米生权, 等. 2010 年我国成年人血脂异常知晓率和治疗率及控制率调查[J]. 中华预防医学杂志, 2012, 46(8): 687-691.

[6] 鄢盛恺. 应进一步加强血脂检验与临床的联系[J]. 临床检验杂志, 2008, 26(4): 243-245.

[7] 李莹, 陈志红, 周北凡, 等. 血脂和脂蛋白水平对我国中年人群缺血性心血管病事件的预测作用[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(7): 643-647.

[8] SARWAR N, DANESH J, EIRIKSDOTTIR G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10, 158 incident cases among 262, 525 participants in 29 Western prospective studies[J]. Circulation, 2007, 115(4): 450-458.

[9] 刘欢欢, 吴勇, 李莹, 等. 血清甘油三酯水平与动脉粥样硬化性心血管疾病发生风险的前瞻性研究[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(2): 122-127.

[10] WHITE C, RDATA G, GIORDANO S. High-density lipoprotein regulation of mitochondrial function[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 982: 407-429.

[11] JR A, BRINTON E A. Assessing low levels of high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart disease: a working group report and update[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43(5): 717-724.

[12] HOPKINS P N, HEISS G, ELLISON R C, et al. Coronary artery disease risk in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia: a case-control comparison from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study[J]. Circulation, 2003, 108: 519-523.

[13] ZHANG M, DENG Q, WANG L, et al. Prevalence of dyslipidemia and achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in Chinese adults: a nationally representative survey of 163641 adults[J]. Int J Cardiol, 2018, 260: 196-203.

[14] 孙照阳, 张巧, 徐淑静, 等. 四种不同风险评估模型评估贵阳地区 40 岁以上人群 10 年心血管疾病风险的研究[J]. 贵州医药, 2018, 8(42): 1007-1010.

[15] 聂颖, 陈宝霞, 冯新恒, 等. 应用成人 10 年患 ASCVD 风险评估方法对他汀治疗获益人群的横断面研究[J]. 河北医科大学学报, 2018, 39(2): 129-132.

[16] 程棣, 林琳, 彭魁, 等. 中国社区人群肥胖与心血管疾病风险的相关性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(6): 465-472.

(收稿日期: 2020-10-20 修回日期: 2021-05-20)

(上接第 1592 页)

[14] WANG L, LIU P, CHEN X, et al. Serum neuron specific enolase is correlated with clinical outcome of patients with non-germinal center B cell-like subtype of diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-based immunochemotherapy[J]. Med Oncol, 2012, 29(3): 2153-2158.

[15] 刘一岚, 苏毅, 易海, 等. 神经元特异性烯醇化酶和 25 羟

维生素 D 在 ALL 患儿血清的水平及临床意义[J]. 西部医学, 2017, 29(10): 1380-1384.

[16] LIU C C, WANG H, WANG J H, et al. Serum neuron-specific enolase levels are upregulated in patients with acute lymphoblastic leukemia and are predictive of prognosis[J]. Oncotarget, 2016, 7(34): 55181-55190.

(收稿日期: 2020-10-26 修回日期: 2021-05-15)