

- abundant in serum and plasma from healthy individuals[J/OL]. PLoS One, 2023, 18(4): e0284131 [2025-04-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37027444/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0284131.
- [12] Sone H, Kawakami Y, Okuda Y, et al. Vascular endothelial growth factor is induced by long-term high glucose concentration and up-regulated by acute glucose deprivation in cultured bovine retinal pigmented epithelial cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1996, 221(1): 193-198. DOI:10.1006/bbrc.1996.0568.
- [13] Amin RH, Frank RN, Kennedy A, et al. Vascular endothelial growth factor is present in glial cells of the retina and optic nerve of human subjects with nonproliferative diabetic retinopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1997, 38(1): 36-47.
- [14] Malecaze F, Clamens S, Simorre-Pinatel V, et al. Detection of vascular endothelial growth factor messenger RNA and vascular endothelial growth factor-like activity in proliferative diabetic retinopathy[J]. Arch Ophthalmol, 1994, 112(11): 1476-1482. DOI: 10.1001/archophth.1994.01090230090028.
- [15] Danastas K, Miller EJ, Hey-Cunningham AJ, et al. Expression of vascular endothelial growth factor A isoforms is dysregulated in women with endometriosis[J]. Reprod Fertil Dev, 2018, 30(4): 651-657. DOI:10.1071/RD17184.
- [16] Mineur P, Colige AC, Deroanne CF, et al. Newly identified biologically active and proteolysis-resistant VEGF-A isoform VEGF111 is induced by genotoxic agents[J]. J Cell Biol, 2007, 179(6): 1261-1273. DOI: 10.1083/jcb.200703052.
- [17] Cui TG, Foster RR, Saleem M, et al. Differentiated human podocytes endogenously express an inhibitory isoform of vascular endothelial growth factor (VEGF165b) mRNA and protein[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2004, 286(4): F767-773. DOI: 10.1152/ajprenal.00337.2003.
- [18] KonoPatskaya O, Churchill AJ, Harper SJ, et al. VEGF165b, an endogenous C-terminal spliceosome of VEGF, inhibits retinal neovascularization in mice[J]. Mol Vis, 2006, 12: 626-632.
- [19] Shen J, Li Y, Li M, et al. Vascular endothelial growth factor-165b protects the blood-retinal barrier from damage after acute high intraocular pressure in rats[J]. Int J Ophthalmol, 2022, 15(8): 1231-1239. DOI:10.18240/ijo.2022.08.02.
- [20] Rebutini IT, Crawford SE, Becerra SP. PEDF deletion induces senescence and defects in phagocytosis in the RPE[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(14): 7745. DOI:10.3390/ijms23147745.
- [21] Gao G, Li Y, Zhang D, et al. Unbalanced expression of VEGF and PEDF in ischemia-induced retinal neovascularization[J]. FEBS Lett, 2001, 489(2-3): 270-276. DOI: 10.1016/S0014-5793(01)02110-X.
- (收稿日期:2025-04-20 修回日期:2025-08-18)
- (本文编辑:刘艳 施晓萌)

· 临床经验 ·

Descemet 膜前角膜营养不良临床特征分析

黎莹斯 晏晓明 吴元 李海丽 汤韵 宋文静

北京大学第一医院眼科, 北京 100034

通信作者: 宋文静, Email: swj910608@163.com

Analysis of clinical characteristics of pre-Descemet corneal dystrophy

Li Yingsi, Yan Xiaoming, Wu Yuan, Li Haili, Tang Yun, Song Wenjing

Department of Ophthalmology, Peking University First Hospital, Beijing 100034

Corresponding author: Song Wenjing, Email: swj910608@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230825-00079

Descemet 膜前角膜营养不良 (pre-Descemet corneal dystrophy, PDCD) 是一种罕见的、双侧对称的、进行性角膜基质营养不良^[1]。PDCD 常见于 30~40 岁人群, 眼部症状通常不明显, 以 Descemet 膜(后弹力层)前深基质大量微小的多形性混浊为主要特征性表现^[2]。其患病率低于 1/1 000 000, 在我国鲜有报道^[1]。根据 2015 年国际角膜营养不良分类标准第 2 版^[2], PDCD 可分为 2 类。其中一个亚型为 X 连锁隐性遗传性鱼鳞病(X-linked ichthyosis, XLI; MIM#308100)相关的 PDCD, 因遗传位点明确, 被归为角膜营养不良的第 1 类。PDCD 的另一个亚型为孤立性 PDCD, 遗传方式尚不明确, 被归为第 4 类^[2-3]。有研究者更倾向于将散发的孤立性 PDCD 归为角膜退行性疾病^[4]。本研究对 PDCD 的临床表现和角膜成像特点进行总结, 为眼科临床医生对该病的诊断和治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用系列病例观察方法, 纳入 2010—2020 年在北京大学第一医院诊治的 2 例男性和 1 例女性 PDCD 患者,

年龄 15~37 岁, 平均 28.3 岁。患者来自 3 个无血缘关系的家系, 并由经验丰富的眼科医生经过详细检查后诊断为 PDCD。纳入标准: 裂隙灯显微镜检查可见双侧 Descemet 膜前存在点状灰白色混浊, 并可获得相应的活体共聚焦显微镜 (*in vivo* confocal microscopy, IVCN) 和眼前节光学相干断层扫描 (anterior segment optical coherence tomography, AS-OCT) 检查结果。排除标准: 其他类型的角膜营养不良和退行性疾病, 青光眼、感染性角膜炎等其他相关性眼病史, 以及可影响角膜的全身性疾病史, 如痛风、酪氨酸病、胱氨酸病等。本研究遵循《赫尔辛基宣言》, 经北京大学第一医院伦理委员会审核批准 (批文号: 2023618-001)。

1.2 方法 (1) 采用数码裂隙灯显微镜 (日本 Topcon 公司) 观察患者结膜、角膜、睑缘、睑板腺腺口等结构, 进行角膜荧光素染色, 采集典型病变区域图像。利用睑板腺照相模块观察上、下睑板腺的腺体形态, 聚焦睑板结膜面, 捕捉图像。(2) 采用 IVCN (德国海德堡公司) 检查患眼角膜各层细胞情况。盐酸奥布卡因滴眼液点眼 3 次, 开睑器开睑, 卡波姆凝胶涂于角膜接

触帽表面,调整方向,采集中央、中央旁和周边区域角膜图像(400 $\mu\text{m}\times 400\ \mu\text{m}$),逐层观察角膜上皮层、Bowman 膜(前弹力层)、基质层、Descemet 膜、内皮细胞层各层活体细胞的形态和结构,分析异常沉淀物形态学变化。选取 3 张代表性图片计算角膜内皮细胞密度,取平均值;采用 ImageJ 软件测量高反射颗粒的直径。(3)采用 AS-OCT(德国海德堡公司)获取受试者正前方眼位眼前节横断面图像,测量中央角膜厚度(central corneal thickness, CCT),分析其他异常结构特征;采集 1 名健康成人角膜中央横切面图像作对比。(4)全外显子组测序检测患者基因变异信息。提取外周血基因组 DNA,随机打断成 200~300 bp 片段,使用指定的捕获试剂对目标片段进行杂交捕获,PCR 扩增构建基因文库。文库检测合格后,于 Illumina HiSeq 4000 高通量测序平台测序,质控后的原始测序序列与人类基因组中 2 万多个基因的外显子区进行对比,找出变异信息,与 OMIM 数据库收录明确致病关系基因进行对比和注释分析。

2 结果

2.1 一般情况 3 例 PDCD 患者的基本信息见表 1。患者 1 和 2 因双眼眼部不适就诊,均有家族性鱼鳞病病史,表现为全身皮肤粗糙、干燥,以四肢伸侧表现明显,皮肤增厚,呈黑褐色多角形鳞屑外观(图 1),考虑为鱼鳞病相关的 PDCD。经患者 2 知情同意后,绘制其家系图(图 2),基因检测结果示 X 染色体 Xp22.3 上的类固醇硫酸酯酶(steroid sulfatase, STS)基因(NM-000351)缺失,进一步确诊为 X 连锁隐性遗传性鱼鳞病相关的 PDCD。此外,这 2 例患者伴有轻度干眼和睑板腺功能障碍(meibomian gland dysfunction, MGD)。患者 3 因体检入院检查发现典型的 PDCD 角膜病变,无任何眼部不适和全身系统疾病,考虑为孤立性 PDCD。

2.2 患眼角膜裂隙灯显微镜下表现 所有患者角膜的病变特征类似,裂隙灯显微镜下观察可见双眼角膜上皮及浅基质层透明,荧光素染色阴性,双眼 Descemet 膜前的角膜深基质层大量、弥漫性、不规则点状、多形性灰白色混浊物沉积,部分呈弥漫网纹样改变,累及角膜中央和中央旁。双眼前房清, Kp(-), 浮游物(-), 闪光(-), 眼底未见明显异常。鱼鳞病相关 PDCD 患者上、下睑缘可见部分睑板腺开口堵塞,挤压出混浊样分泌物,睑板腺成像显示睑板腺排列迂曲且部分腺体缺失(图 3)。

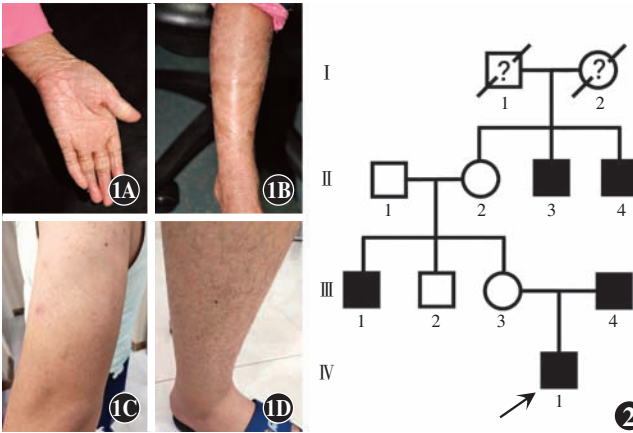


图 1 X 连锁隐性遗传性鱼鳞病患者的皮肤病变 患者皮肤粗糙、干燥、增厚,以四肢伸侧表现明显 A、B:患者 1 手掌、小腿伸侧皮肤表现 C、D:患者 2 手臂、小腿伸侧皮肤表现 图 2 X 连锁隐性遗传性鱼鳞病患者 2 家系图 □:正常男性;○:正常女性;■:男性患者;↗:先证者;/:已故;?:患病情况未知

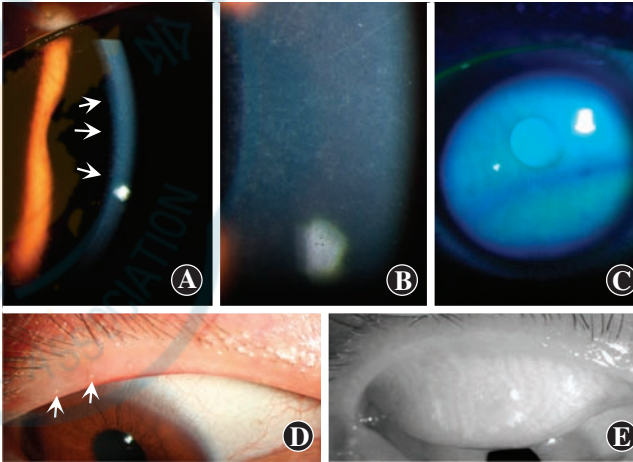


图 3 患者 1 右眼眼前节照片和睑板腺成像 A:患者右眼窄光束下眼前段照片 箭头示角膜深基质的多形性灰白色混浊物 B:宽光束下,角膜深基质近内皮侧弥漫网纹样改变 C:患者右眼角膜荧光素照片 D:患者上睑缘照片 箭头示堵塞的睑板腺腺口 E:患者右眼上眼睑的睑板腺成像 睑板腺排列迂曲且部分腺体缺失

2.3 患眼角膜 AS-OCT 影像 AS-OCT 检查结果显示,所有 PDCD 患者双眼角膜病灶类似。与正常人相比, PDCD 患者双

表 1 PDCD 患者的基本信息和特点											
患者	诊断	性别	年龄(岁)	主诉	鱼鳞病史	基因检测	其他疾病	家族史和遗传方式	CCT(μm)	角膜内皮细胞密度(个/ mm^2)	治疗
1	鱼鳞病相关的 PDCD	男	37	双眼酸痛、溢泪 3 个月	有	无	睑缘炎、干眼、MGD	未知	右眼 450, 左眼 447	右眼 2 922, 左眼 2 837	热敷、清洁眼睑、抗炎、润滑眼表
2	鱼鳞病相关的 PDCD	男	15	双眼酸涩、畏光 2 年	有	STS 基因(NM-000351)缺失	干眼、MGD	X 连锁隐性遗传	无	右眼 3 434, 左眼 3 281	热敷、润滑眼表
3	孤立性 PDCD	女	33	无任何眼部不适	无	无	无	未知	右眼 516, 左眼 516	右眼 2 633, 左眼 2 771	无

注: PDCD: Descemet 膜前角膜营养不良; STS: 类固醇硫酸酯酶; MGD: 睑板腺功能障碍; CCT: 中央角膜厚度

眼角膜中央 Descemet 膜前可见一明显的不均匀高反射条带,与裂隙灯显微镜下在角膜深基质层观察到的大量多形性灰色沉积物相一致。此外,在 Bowman 膜下方可见第 2 条较细的高反射线及细小的高反射颗粒(图 4)。所有患者角膜厚度正常,上皮层和内皮层均未见明显异常。

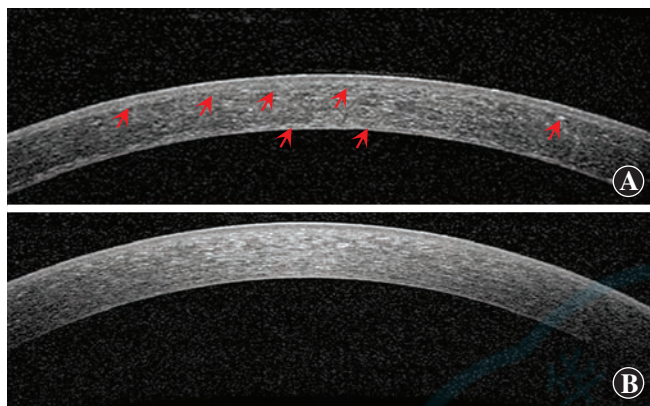


图 4 AS-OCT 下 PDCD 患者的病变特征 A: PDCD 患者角膜中央横切面 Descemet 膜前和 Bowman 膜下方分别可见高反射条带(箭头) B: 正常人角膜中央横切面图像

2.4 患眼角膜 IVCN 表现 3 例患者双眼 IVCN 表现相似。患者角膜上皮层和内皮层的细胞形态、结构、密度均未见明显异常。患者 1 和 3 上皮层可见平行分布的串珠状神经纤维束,走向、密度、弯曲度正常。患者 2 角膜上皮基底膜下可见神经丛断裂、密度明显减低的病理特征,在神经纤维周边可见弥散分布的炎症细胞(图 5)。

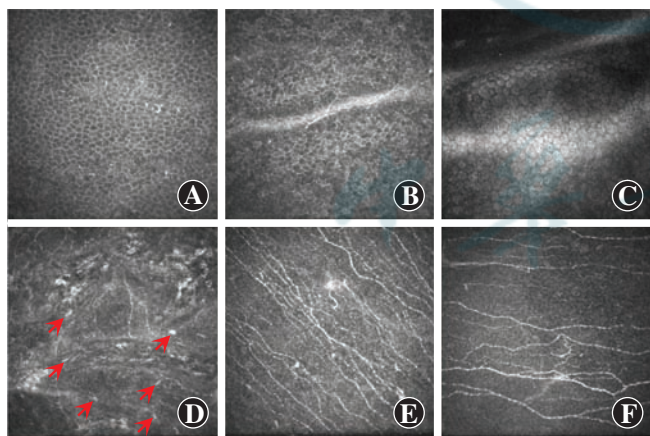


图 5 IVCN 下 PDCD 患者的角膜上皮、内皮以及角膜神经特征 A: 角膜上皮翼状细胞层外观 B: 角膜上皮基底层细胞外观 C: 角膜内皮细胞外观 D: 患者 2 角膜基底神经丛周边分布大量炎症细胞(箭头) E、F: 基底神经丛(患者 1、3)

在 IVCN 下获得由浅至深的角膜基质图像,于浅基质内(45~120 μm)可见数目众多、规则的、细小高反射性颗粒,直径为 1.5~3.0 μm ,弥散分布于细胞间质,部分可见于基质细胞的胞质内,并可见少量活化的浅基质细胞。随着基质层深度的增加,中层基质(180~300 μm)细胞的形态、结构、密度均逐渐恢复

正常,高反射性颗粒逐渐减少,亦可见稀疏的高反光物质。至 400~520 μm 深基质层,可见明显增大的活化角膜基质细胞,胞质内可见空泡及大量点状高反射颗粒,直径为 2.0~5.0 μm ,尤其在紧靠内皮层处深基质的角膜病变特征表现明显(图 6)。

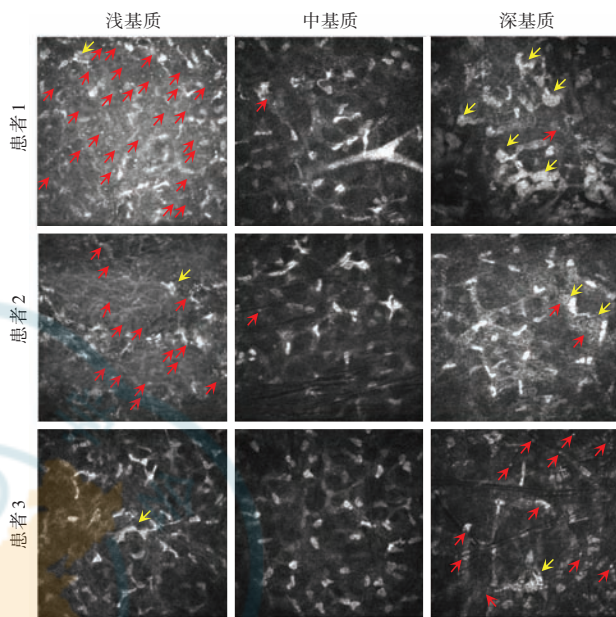


图 6 IVCN 下 PDCD 患者的基质病变特征 浅层基质可见大量高反射性颗粒和少量活化的浅基质细胞;中层基质仍可见稀疏的高反射性颗粒;深层基质可见大量增大的活化基质细胞和高反射性颗粒 红色箭头指高反射性颗粒,黄色箭头指活化基质细胞

3 讨论

1923 年, Vogt 首次报道了 PDCD 的临床特征,并命名为角膜屑样变性^[5]。1967 年, Grayson 等^[6]等依据角膜沉积物的形态特征分为 6 种类型,即树枝状、丝状、环形、线形、逗号、回旋镖图案。这些沉积物仅在少数情况下可能影响视力,往往与 XLI 相关的眼表损害有关,如上皮不规则、上皮基质混浊和复发性角膜糜烂等^[7-9]。目前关于此类角膜营养不良的报道极少,临床上极易误诊漏诊。在本研究中,患者 1 因双眼酸痛、溢泪 3 个月于外院就诊,被误诊为双眼虹膜睫状体炎,局部应用醋酸泼尼松龙滴眼液治疗后症状反复超过 3 个月,停药后病情缓解。

无症状 PDCD 是 XLI 最常见的眼部表现。XLI 亦可累及眼睑,导致瘢痕性睑外翻等^[7]。长期睑外翻可导致眼表暴露,进而引发继发性干眼、暴露性角膜炎、角膜溃疡,甚至角膜穿孔^[7,9]。研究显示,鱼鳞病还可导致睑板腺形态结构严重缺失,造成睑脂分泌不足和泪液蒸发过强^[7,10-11]。据报道,高达 83.3% XLI 患者合并 MGD,其中约半数表现为中重度^[12]。本研究报道的 2 例 XLI 相关 PDCD 患者同样伴有干眼和 MGD。从胚胎学角度,睑板腺起源于外胚层,故而推测 XLI 患者的睑板腺发育在胚胎期就可能受到影响^[7,13]。

PDCD 是一种主要累及 Descemet 膜前深基质的角膜营养不良。在裂隙灯显微镜下可见深层基质内大量不规则点状、局灶性、多形性灰白色混浊,与 AS-OCT 观察的 Descemet 膜前深

部基质中的高反射线以及 IVCN 观察的增大活化基质细胞和细胞内外高反射颗粒相一致。通过 IVCN 和 AS-OCT 观察,可见贯穿角膜基质的高反射颗粒和高反射线。浅层基质中可见大量细胞外颗粒及少量活化基质细胞,随着深度增加,高反射颗粒于中间基质递减并在深基质逐渐增加,这一分布模式与 Grupcheva 等^[14]报道类似。PDCD 患者深基质比浅基质的细胞外颗粒少,可能与深基质细胞活化后诱导高反射颗粒在细胞内异常聚集有关。然而, Malhotra 等^[15]曾在 1 例 PDCD 患者中观察到细胞外颗粒密度自浅基质到中间基质逐渐增高。由于浅中基质高反射性颗粒的大小远小于深基质活化细胞,在分辨率有限的裂隙灯显微镜下难以辨识,结合 AS-OCT、IVCN 和裂隙灯显微镜的角膜多模态成像,有助于提高 PDCD 的诊断率和认识。

PDCD 通常不累及角膜上皮和内皮细胞,但其是否累及角膜神经尚不明确。多数研究未报道 PDCD 患者存在角膜神经异常^[16-17]。然而,也有研究发现 PDCD 患者基底下神经丛变薄,走行弯曲,且中间基质神经增粗^[4]。Malhotra 等^[15]在 1 例 PDCD 患者中观察到基底下神经丛呈现异常高反射。本研究中,1 例伴有干眼和 MGD 的 XLI 相关 PDCD 患者表现出角膜神经密度下降及大量炎症细胞浸润,而另外 2 例患者未见明显异常。眼表炎症和角膜神经异常是干眼发生和发展的重要机制。因此,该患者的神经形态异常和炎症浸润现象可能与 XLI 导致的 MGD 及干眼有关,而非 PDCD 原发性病变。

目前,关于 PDCD 角膜沉积物的来源和形成机制尚不清楚。Curran 等^[18]首次通过电子显微镜观察发现,PDCD 患者深层基质细胞明显空泡化,空泡中含有透明纤维颗粒状、多形性的深色电子致密物质。Kempster 等^[8]在 XLI 患者角膜上皮浅基质中发现大量蛋白质类物质、紊乱的胶原纤维和致密电子颗粒状物质,在 Descemet 膜前可见大量片状、多形性电子致密物沉积,与 IVCN 所见的增大活化基质细胞和高反射颗粒一致。STS 酶负责将类固醇类激素的硫酸盐代谢产物转化为具有生物活性的游离类固醇,在脂质生成和调节中起关键作用^[19]。XLI 患者因 STS 酶缺乏,导致硫酸胆固醇在皮肤角质层蓄积,随年龄增长,血浆硫酸胆固醇在角膜局部聚集,最终导致基质细胞脂代谢异常^[8,16]。Baek 等^[20]利用 CRISPR/Cas9 系统构建 *STS*^{-/-} 基因敲除的人角膜基质细胞系,发现 STS 缺陷可通过诱导 Yippee-like 3 表达上调影响细胞分化,进而导致基质细胞衰老及异常分化。

综上所述,PDCD 是一种极为罕见的角膜营养不良,临床识别困难,易造成误诊,角膜多模式成像可协助眼科医生对该疾病的诊断与评估。裂隙灯显微镜下 Descemet 膜前深基质的多形性灰白色混浊以及 IVCN 和 AS-OCT 显示贯穿基质的特征性高反射结构可作为 PDCD 的初步鉴别依据,而基因检测可对 XLI 相关 PDCD 进一步确诊。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Soh YQ, Kocaba V, Weiss JS, et al. Corneal dystrophies [J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 46. DOI: 10.1038/s41572-020-0178-9.
- [2] Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, et al. IC3D classification of corneal

dystrophies—edition 2 [J]. Cornea, 2015, 34(2): 117–159. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000307.

- [3] Weiss JS, Møller HU, Lisch W, et al. The IC3D classification of the corneal dystrophies [J]. Cornea, 2008, 27 Suppl 2 (Suppl 2): S1–83. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31817780fb.
- [4] Alafaleq M, Georgeon C, Grieve K, et al. Multimodal imaging of pre-Descemet corneal dystrophy [J]. Eur J Ophthalmol, 2020, 30(5): 908–916. DOI: 10.1177/1120672119862505.
- [5] Kalout P, Pineda R. Cornea farinata [M/OL]. Heidelberg: Springer, 2016: 18599 [2025-02-20]. https://doi.org/10.1007/978-3-642-35951-4_953-1.
- [6] Grayson M, Wilbrandt H. Pre-Descemet dystrophy [J]. Am J Ophthalmol, 1967, 64(2): 276–282. DOI: 10.1016/0002-9394(67)92524-x.
- [7] Malhotra R, Hernández-Martín A, Oji V. Ocular manifestations, complications and management of congenital ichthyoses; a new look [J]. Br J Ophthalmol, 2018, 102(5): 586–592. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-310615.
- [8] Kempster RC, Hirst LW, de la Cruz Z, et al. Clinicopathologic study of the cornea in X-linked ichthyosis [J]. Arch Ophthalmol, 1997, 115(3): 409–415. DOI: 10.1001/archoph.1997.01100150411017.
- [9] Rudolf M, Grösch S, Geerling G. Recurrent bilateral corneal erosions and opacities in corneal stroma. Pre-Descemet dystrophy in X chromosome recessive ichthyosis [J]. Ophthalmologie, 2002, 99(12): 962–963. DOI: 10.1007/s00347-002-0679-9.
- [10] Palamar M, Karaca I, Onay H, et al. Dry eye and meibomian gland dysfunction with meibography in patients with lamellar ichthyosis [J]. Cont Lens Anterior Eye, 2018, 41(2): 154–156. DOI: 10.1016/j.clae.2017.06.001.
- [11] Fatima T, Mathur U, Acharya M. Meibomian gland dysfunction in a case of ichthyosis follicularis with alopecia and photophobia syndrome [J]. Indian J Ophthalmol, 2014, 62(3): 365–367. DOI: 10.4103/0301-4738.116486.
- [12] Domínguez-Serrano FB, Caro-Magdaleno M, Mataix-Albert B, et al. Ocular surface analysis in patients diagnosed with X-linked ichthyosis [J]. Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed), 2020, 95(11): 565–568. DOI: 10.1016/j.oftal.2020.04.023.
- [13] Verma S, Moreno IY, Trapp ME, et al. Meibomian gland development: where, when and how? [J]. Differentiation, 2023, 132: 41–50. DOI: 10.1016/j.diff.2023.04.005.
- [14] Grupcheva CN, Malik TY, Craig JP, et al. Microstructural assessment of rare corneal dystrophies using real-time *in vivo* confocal microscopy [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2001, 29(5): 281–285. DOI: 10.1046/j.1442-9071.2001.00434.x.
- [15] Malhotra C, Jain AK, Dwivedi S, et al. Characteristics of pre-Descemet membrane corneal dystrophy by three different imaging modalities—*in vivo* confocal microscopy, anterior segment optical coherence tomography, and Scheimpflug corneal densitometry analysis [J]. Cornea, 2015, 34(7): 829–832. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000454.
- [16] Boere PM, Bonnet C, Frausto RF, et al. Multimodal imaging of pre-Descemet corneal dystrophy associated with X-linked ichthyosis and deletion of the *STS* gene [J]. Cornea, 2020, 39(11): 1442–1445. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002382.
- [17] Shi H, Qi XF, Liu TT, et al. *In vivo* confocal microscopy of pre-Descemet corneal dystrophy associated with X-linked ichthyosis; a case report [J]. BMC Ophthalmol, 2017, 17(1): 29. DOI: 10.1186/s12886-017-0423-5.
- [18] Curran RE, Kenyon KR, Green WR. Pre-Descemet's membrane corneal dystrophy [J]. Am J Ophthalmol, 1974, 77(5): 711–716. DOI: 10.1016/0002-9394(74)90536-4.
- [19] Anbar HS, Isa Z, Elounais JJ, et al. Steroid sulfatase inhibitors: the current landscape [J]. Expert Opin Ther Pat, 2021, 31(6): 453–472. DOI: 10.1080/13543776.2021.1910237.
- [20] Baek HS, Kwon TU, Shin S, et al. Steroid sulfatase deficiency causes cellular senescence and abnormal differentiation by inducing Yippee-like 3 expression in human keratinocytes [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 20867. DOI: 10.1038/s41598-021-00051-w.

(收稿日期: 2025-02-20 修回日期: 2025-09-01)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

