

• 综 述 •

代谢相关脂肪性肝病的诊治进展

刘 钰¹综述, 骆骁骐², 谭晓燕¹审校

(1. 大连医科大学附属第一医院, 辽宁 大连 116011; 2. 南方医科大学, 广东 广州 510515)

[摘 要] 代谢相关脂肪性肝病是一种与肥胖、2 型糖尿病和高脂血症相关的慢性肝病, 其发病率呈逐年上升趋势, 严重影响患者的生活质量, 给患者及社会带来沉重的医疗负担。其发病机制涉及多种因素, 如二次打击与多重打击、幽门螺杆菌感染及交感神经的过度激活等, 治疗方式有改变生活方式、改善胰岛素抵抗、调节肠道菌群、巨噬细胞靶向治疗等方面。该文就代谢相关脂肪性肝病的诊治进展作一综述。

[关键词] 代谢相关脂肪性肝病; 非酒精性脂肪性肝病; 代谢综合征; 胰岛素抵抗; 幽门螺杆菌感染; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.20.029

中图法分类号: R575.5

文章编号: 1009-5519(2024)20-3568-05

文献标识码: A

Progress in diagnosis and treatment of metabolic associated fatty liver disease

LIU Yu¹, LUO Xiaoqi², TAN Xiaoyan¹

(1. The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116011, China;

2. Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China)

[Abstract] Metabolic associated fatty liver disease is a chronic liver disease associated with obesity, type 2 diabetes and hyperlipidemia. The incidence of metabolic associated fatty liver disease is increasing year by year, which seriously affects the quality of life of patients and brings heavy medical burden to patients and society. Its pathogenesis involves a variety of factors, such as two-hit and multiple-hit, Helicobacter pylori infection and excessive activation of sympathetic nerves. The treatment methods include changing lifestyle, improving insulin resistance, regulating intestinal flora, and macrophage targeted therapy. This article reviews the progress in the diagnosis and treatment of metabolic associated fatty liver disease.

[Key words] Metabolic associated fatty liver disease; Nonalcoholic fatty liver disease; metabolic syndrome; Insulin resistance; Helicobacter pylori infection; Review

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 包括单纯性脂肪肝 (NAFL)、脂肪性肝炎 (NASH)、肝纤维化及肝细胞癌, 是目前发达国家和发展中国家最常见的慢性肝病之一^[1]。随着对 NAFLD 研究的不断深入, 国内外学者发现排除过量的酒精摄入, 其他肝损害因素不再适合定义这类疾病。因此, 国际专家小组最近提出了新的定义: 是在基于肝细胞脂肪变性的证据之下, 存在以下 3 个标准之一: 即超重/肥胖、存在 2 型糖尿病或代谢失调的证据, 并将 NAFLD 更名为更准确的代谢相关脂肪性肝病^[2] (MAFLD)。现就 MAFLD 的诊治进展综述如下。

1 MAFLD 的发病机制

1.1 “二次打击”与“多重打击”学说 近年来, 随着糖尿病、高脂血症等代谢性疾病的发病率逐年增高, MAFLD 的发病率也随之上升, 但 MAFLD 的发病机

制尚不完全清楚, 最初大家普遍接受的是“二次打击学说”。第 1 次打击主要是甘油三酯在肝脏实质细胞内的过度聚集, 这一过程已被证实与肥胖、高脂血症所引起的胰岛素抵抗 (IR) 有关。第 2 次打击是在第一次的基础上, 由活性氧诱导的发生在肝脏实质细胞内的炎症反应。然而, 研究发现, 瘦型个体也不能防止 MAFLD 的发生, 有 6%~20% 的患者既不超重又不肥胖^[3]。由此可见, 仅用“二次打击学说”作为 MAFLD 的发病机制显然是不够的。为了弥补以往理论的不足, 提出了“多重平行打击”理论^[4]。

1.2 脂联素、胎球蛋白 A 的抗炎与促炎作用 脂联素参与葡萄糖调节和脂肪酸分解, 当脂联素降低时, 线粒体中游离脂肪酸 (FFA) 进入和氧化的作用减弱, 允许 FFA 在细胞质中沉积, 长此以往, 脂肪酸的过度堆积易形成肝细胞的脂肪变性。而胎球蛋白 A (Fet-

A)刺激脂肪细胞和巨噬细胞产生炎性细胞因子。研究表明,FFA 诱导的促炎细胞因子的产生是通过 Toll 样受体-4(TLR-4)途径所介导的^[5]。为了证明这一观点,PAL 等^[5]的研究中,先后通过不同的饮食喂养小鼠,反复进行多项试验,结果表明 FetA 和 TLR-4 是诱发胰岛素抵抗的必要因素。所以 FetA 可能是治疗脂质诱导的胰岛素抵抗和 2 型糖尿病乃至 MAFLD 的潜在新靶点。

1.3 幽门螺杆菌感染 该菌是革兰氏阴性杆菌,是慢性肝病的影响因素之一,尤其是代谢相关性脂肪性肝病。幽门螺杆菌感染主要依赖于 FetA 和脂蛋白发挥着促炎和促进肝脏脂肪变性的作用。FetA 抑制胰岛素受体的酪氨酸激酶活性并阻断胰岛素介导的葡萄糖转运蛋白 4 型(GLUT 4)易位和蛋白激酶 B(Akt)活化,从而促进 IR^[6];同时幽门螺杆菌感染引起的高密度脂蛋白的降低使高密度脂蛋白/低密度脂蛋白(HDL/LDL)的比例失调,出现血脂异常。除此之外,幽门螺杆菌感染会增加肠黏膜的通透性,可导致细菌经由肠-肝轴从肠移位至肝。

1.4 交感神经的过度激活 近年来,有研究发现,交感神经系统的过度激活可能在 MAFLD 的发生发展中发挥着不可替代的作用^[7]。如肝脏神经的交感神经刺激可诱导肝脏持续的葡萄糖输出,导致循环和内脏沉积的游离脂肪酸和甘油三酯水平升高,加重代谢性疾病患者的脂肪肝的发生发展。

交感神经的过度兴奋除了在 MAFLD 的发生中可能发挥着作用,对肝纤维化的进展也密切相关。在动物模型和人体中,已确定交感神经兴奋(如去甲肾上腺素(NE)和神经肽 Y(NPY)等循环神经递质增加在生理浓度下便可诱导肝脏中的肝星状细胞(HSC)的应激和纤维化^[8]。由此可见,抑制交感神经的过度兴奋可能在治疗 MAFLD 上有重大意义。

2 MAFLD 的治疗

2.1 生活方式的改变 最新的美国临床内分泌协会(AACE)指南强调了生活方式干预作为 MAFLD 合并肥胖、代谢综合征、糖尿病/前驱糖尿病、高血压、血脂异常和 CVD 患者标准护理的重要性。体重减少 3%~5%已被证明可以改善脂肪变性,并逆转肝脏胰岛素抵抗^[9]。部分 NASH 患者体重减轻 7%~10%后病情得到缓解。在通过改变生活方式体重减轻>10%的人群中也观察到纤维化消退^[10]。饮食上限制简单碳水化合物、饱和脂肪和添加糖的摄入,以及采用地中海饮食等更健康的饮食选择。在所有饮食方案中,证据基础最强的是低血糖指数地中海饮食,与

常规饮食相比,在 6 个月内,其已被证明可以降低 NAFLD 评分。地中海饮食也有保护心血管的功效,一些专业协会建议将其作为 MAFLD 患者的首选一线方法。在运动方面,定期每周进行 150~300 min 的中等强度有氧运动或每周 75~150 min 的高强度有氧运动,加上一些阻力训练,使 MAFLD 患者体重减轻>5%,可以改善其他合并症,如高血压、糖尿病、阻塞性睡眠呼吸暂停、血脂异常、心血管疾病和可能的死亡率^[11-12]。

2.2 噻唑烷二酮类药物 近年来,随着 2 型糖尿病发病率的逐年提高,大多数 MAFLD 患者合并的代谢紊乱多伴发糖尿病,改善 IR 的药物可能对 MAFLD 的治疗有很大帮助。噻唑烷二酮(TZD)可通过作用于过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 和增加循环脂联素来增强胰岛素的敏感性,防止脂肪细胞 c-jun 激酶的激活,因为该激酶的激活会损害脂肪细胞对胰岛素的反应性和脂肪细胞对甘油三酯的储存。吡格列酮现已被确定用于糖尿病和非糖尿病 MAFLD 患者伴显著纤维化($F \geq 2$),其可显著改善转氨酶水平、肝脏炎症和脂肪变性,但不会改变纤维化的分期。长期使用 TZD 的不良反应也值得注意,如体重增加(平均 4 kg)、充血性心力衰竭(CHF)、其他心血管疾病、骨丢失(骨折风险)和膀胱癌^[13],所以对于非糖尿病 MAFLD 患者伴 $F \geq 2$ 非肝硬化的患者更适合用维生素 E。除此之外,伴有血脂高的 MAFLD 的患者可合并应用调脂药物,如他汀类可抑制胆固醇的合成,但这类药物在改善 MAFLD 的治疗上尚缺乏证据。目前,NASH 药物开发的当前重点是纤维化的改善和脂肪性肝炎消退。

2.3 钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT 2)抑制剂 T2DM 与 MAFLD 的共存显著增加了患者晚期纤维化的发生,有研究挖掘降糖药物在 MAFLD 中的作用,又提出一种新型的药物——钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT 2)抑制剂^[14]。卡格列净在治疗成人的 2 型糖尿病中发挥着重要作用,在研究不同剂量的卡格列净对体重和糖化血红蛋白(HbA1c)变化及对肝功能影响时发现与安慰剂或西格列汀相比,卡格列净在 26 周或 52 周内使 HbA1c、体重和肝功能指标[包括谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)]和 AP 水平降低,而胆红素水平升高。同样,有研究在人 NASH 小鼠模型中,卡格列净治疗 20 周延迟了 NASH 的发生及其向肝细胞癌的进展。恩格列净可降低伴或不伴 T2DM 的 MAFLD 患者的肝脏脂肪含量,显著改善脂肪变性和肝纤维化,并降

低 AST 和 ALT 的水平^[15]。SGLT2 抑制剂可能是未来治疗 MAFLD 的新方法,但是否对肝脂肪变性有直接作用还需进一步研究。

2.4 益生元、合生元 许多研究表明,MAFLD 患者也会出现肠道菌群的紊乱。有研究招募了 81 例 MAFLD 患者和 25 例健康志愿者,采用 16S rRNA 基因测序和宏基因组测序对粪便微生物群进行评估,结果表明,与 MAFLD 患者相比,健康人群中瘤胃球菌和粪拟杆菌属的细菌含量最高^[16]。MAFLD 患者中,Dorea 菌群增加,粪拟杆菌属的细菌减少。粪拟杆菌属的细菌与 GLU、GGT 和 ALT 呈负相关^[17]。有研究在实验中更是直接指出,粪便微生物群可直接诱导小鼠中 MAFLD 的发生,其中主要的机制是微生物群通过肠-肝轴影响肝脏的脂肪生成。那么通过调节肠道的微生物菌群也可以在治疗 MAFLD 方面发挥相应的作用。抗生素是最为熟知的,利福昔明被证实可以降低循环中内毒素和血清转氨酶,从而治疗 MAFLD^[18]。有研究不断提出益生元、合生元等新型益生菌群,来改善疾病症状,但具体的作用机制尚不清楚,需进一步研究。最新提出的临床治疗新方法是粪便微生物群移植(FMT),将来自健康供体的粪便物质移植到患者中,调节肠道微生物菌群,某些实验证实了 FMT 能够恢复肠道生态失调,是 MAFLD 和 MASH 的潜在治疗选择。但其安全性和有效性还需进一步评估。

2.5 法尼醇 X 受体(FXR)激动剂 FXR 激动剂是肝脏中脂蛋白代谢的关键核受体,由胆汁酸激活,而胆汁酸是辅助脂质吸收、促进消化、调节脂质代谢和炎症的代谢信号分子。胆汁酸激活 FXR,抑制脂肪生成、糖异生和胰岛素敏感性调节。FXR 激动剂通过改善 MAFLD 患者的脂质和葡萄糖代谢,减轻肝脏炎症和纤维化,在 Dufour JF 的小鼠模型中,发现 FXR 激动剂可以下调 MAFLD 小鼠中巨噬细胞和肝脏中的促炎性细胞因子表达。目前,FXR 激动剂主要有 2 代,第一代奥贝胆酸(OCA)和第二代托吡非索。OCA 可改善胰岛素敏感性、抑制肝脏炎症并减轻纤维化。YOUNOSSI 等^[19]的研究中,对 931 例 F2/3 纤维化(通过肝活检评估纤维化)患者采用不同剂量的 OCA(10 mg 和 25 mg)治疗,评价其安全性和疗效,结果表明 OCA(25 mg)能显著改善肝纤维化和疾病活动指标,但 OCA 治疗后 12 周内胆固醇水平显著升高,需要联合他汀类药物治疗,并且 OCA 和托吡非索均会引起瘙痒等不良反应,因此 FXR 激动剂在 MAFLD 治疗上的应用还需进一步研究,以确定长期的安全性。

除此之外,在最新的一研究中发现熊去氧胆酸(UDCA)也可作为 MAFLD 的治疗。UDCA 被认为是 MAFLD 的潜在治疗药物。在一项小型初步试验中,UDCA 治疗 MASH 患者的肝酶水平和脂肪变性显著降低。但在 WIJARNPREECHA 等^[20]的实验中 MASH 患者接受 UDCA 治疗无效。因此,UDCA 治疗 MAFLD/MASH 的疗效还需要进一步证实。

2.6 巨噬细胞靶向治疗 先天免疫机制是肝脏炎症转变的核心,巨噬细胞起着关键作用。生态失衡、脂肪细胞因子、活性氧、表观遗传修饰影响巨噬细胞的表型及活化。一些针对肝脏疾病的巨噬细胞靶向治疗已在临床进行了研究。Cenicriviroc 是一种口服趋化因子受体 C-C 配体/受体 2 和 5 途径的双重抑制剂(抑制肝单核细胞浸润),在一项 2b 期临床试验中对 MAFLD 和纤维化患者进行了评估。早期的研究结果表明,接受 cenicriviroc 口服治疗的患者在 1 年的随访后,肝纤维化改善(无脂肪性肝炎恶化)的可能性增加了 1 倍。然而,在随访的第 2 年,这种差异似乎并不显著。另一种治疗方法是促进抗炎巨噬细胞极化或者信号激活。降糖药物利拉鲁肽是一种胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物,在治疗 MAFLD 方面显示出良好的效果。利拉鲁肽具有激活巨噬细胞向抗炎表型转变的潜力,可改善 IR、肝脂肪变性并激活抗炎 AMPK 通路,因此利拉鲁肽具有逆转 MAFLD 的潜力。在 2 型糖尿病患者中,利拉鲁肽降低了独立于体重、果糖胺和 HbA1c 变化的 sCD163 水平,提示其本身抑制巨噬细胞活化。此外,利拉鲁肽治疗与肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)的降低及脂联素水平的升高有关。最近一项利拉鲁肽的 II 期研究显示,脂肪性肝炎的消退没有纤维化恶化,并且耐受性良好。目前,GLP-1 类似物司美格鲁肽的 II a 期试验正在 320 例患有脂肪性肝炎和纤维化 2~3 期的患者中进行,主要终点是脂肪性肝炎的消退而不恶化纤维化。虽然巨噬细胞靶向治疗很有吸引力,但主要障碍是巨噬细胞的异质性和小鼠与人之间的差异。巨噬细胞表现出显著的可塑性和表型异质性,不同的亚群具有不同的甚至相反的特性(促抗炎和促抗纤维化)。此外,包括细胞因子在内的环境因素控制着巨噬细胞的极化,但尚未明确。且小鼠和人类单核细胞/巨噬细胞亚群不具有相同的标志物等等都需要未来进一步的确认。

2.7 其他 ZHAO 等^[21]的研究显示,GPR119/肠促胰岛素轴可能通过减轻胰岛素抵抗、减少脂肪生成、减少饮食摄入、减少体重增加、增加胆固醇流出及与

肠道微生物相互作用等一系列生理作用,对 MAFLD 具有保护作用。未来的治疗策略也应该关注于改善外周 IR,而不是逆转 MAFLD 的发病机制。另外,除了针对 MAFLD 和 IR 的新型药物治疗外,改善人群代谢肝脏健康的一个关键策略应该包括鼓励和促进高纤维饮食^[22]。除了优化膳食纤维的摄入外,持续减肥是一种非常有效的治疗 MAFLD 的方法,在适度减轻 2 型糖尿病体重后,肝脏脂肪变性逆转,肝脏胰岛素敏感性和血糖控制得到改善。对肥胖者可以进行减肥手术干预,2 种常用的减肥或代谢手术是 Roux-en-Y 胃旁路手术和袖式胃切除术。未来的研究应进一步探索饮食血糖指数对肝脏胰岛素敏感性的影响,包括调节关键肠促胰岛素激素(如 GIP)对胰岛素敏感性的药理学潜在影响。

3 结语与展望

综上所述,MAFLD 是一种慢性肝脏疾病,发病率逐年增加,未来可能成为第一大肝病,随着病情的不断发展,可进展为肝纤维化、肝硬化甚至原发性肝癌。MAFLD 的治疗方式多种多样,改变生活方式仍是基础治疗,降糖药物、益生菌、FXR 激动剂及巨噬细胞靶向治疗等均在其中发挥一定作用,根除幽门螺杆菌、抑制交感神经的过度激活是否可以成为 MAFLD 的新的治疗靶点还需进一步研究证实。另外,与传统的给药方式相比,EVs 作为分泌型纳米颗粒具有优越的优势,EVs 可以通过特定的膜受体被特定的细胞内化,起到细胞间通讯的作用^[23]。EVs 在循环血液中稳定,可以包裹许多分子,将 miRNA(siRNA 或药物)包装到 EVs 中是治疗 NAFLD 的一种很有前途的策略^[24]。有研究将 miR-199a-5p/抗 miR199a-5p 包装到外泌体中,并将其注射到小鼠中,使肝脂肪变性加重/减轻。此外,有研究报道了通过乳糖基化 PD-MAEMA 纳米颗粒将 miR-146b 模拟物递送至肝细胞^[25]。然而,这些目标输送系统的效率和安全性仍有待确定。对于潜在的临床应用,干细胞衍生的 EVs 可能更安全,不良反应更少,尚需进一步大规模临床研究证实。

参考文献

[1] ADAMS L A,ROBERTS S K,STRASSER S I, et al. NAFLD Disease Burden-Australia,201930 [J]. J Gastroenterol Hepatol,2020,35(9):112-119.

[2] MAK L Y,YUEN M F,SETO W K. Letter regarding “A new definition for metabolic dys-

function-associated fatty liver disease:an international expert consensus statement” [J]. J Hepatol,2020,73(6):1573-1574.

[3] CHEN F,ESMAILI S,ROGERS G,et al. Lean NAFLD;a distinct entity shaped by differential metabolic adaptation[J]. Hepatology,2020,71(4):232-238.

[4] ALHARTHI J,LATCHOUMANIN O,GEORGE J,et al. Macrophages in metabolic associated fatty liver disease[J]. World J Gastroenterol,2020,26(16):1861-1878.

[5] PAL D,DASGUPTA S,KUNDU R,et al. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance[J]. Nat Med,2012,18(8):1279-1285.

[6] BOECKMANS J, NATALE A, ROMBAUT M,et al. Human hepatic in vitro models reveal distinct anti-NASH potencies of PPAR agonists[J]. Cell Biol Toxicol,2021,37(2):293-311.

[7] CARNAGARIN R,TAN K,ADAMS L,et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD)-a condition associated with heightened sympathetic activation[J]. Int J Mol Sci,2021,22(8):4241.

[8] SIGALA B,MCKEE C,SOEDA J,et al. Sympathetic nervous system catecholamines and neuropeptide Y neurotransmitters are upregulated in human NAFLD and modulate the fibrogenic function of hepatic stellate cells[J]. PLoS One,2013,8(9):e72928.

[9] CUSI K,ISAACS S,BARB D,et al. American association of clinical endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings; co-sponsored by the American association for the study of liver diseases(AASLD)[J]. Endocrine Practice,2022,28(5):528-562.

[10] KASPER P,MARTIN A,LANG S,et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review[J]. Clin Res Cardiol,2021,110(7):921-937.

[11] LONG M T,NOUREDIN M,LIM J K. Aa clinical practice update:diagnosis and manage-

ment of nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals; expert review[J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(3):764-774.

[12] YOUNOSSI Z M, COREY K E, LIM J K. Aa clinical practice update on lifestyle modification using diet and exercise to achieve weight loss in the management of nonalcoholic fatty liver disease; expert review[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(3):912-918.

[13] PRASOPPOKAKORN T, PITISUTTITHUM P, TREEPRASERTSUK S. Pharmacological therapeutics; current trends for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2021, 9(6):939-946.

[14] NEWSOME P N, BUCHHOLTZ K, CUSI K, et al. Efficacy and safety of subcutaneous semaglutide once-daily versus placebo in patients with non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatology*, 2020(Suppl 1):S72.

[15] TAHERI H, MALEK M, ISMAIL-BEIGI F, et al. Effect of empagliflozin on liver steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease without diabetes; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Adv Ther*, 2020, 37(11):4697-4708.

[16] WANG J S, LIU J C. Intestinal microbiota in the treatment of metabolically associated fatty liver disease[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(31):11240-11251.

[17] QUESADA-VÁZQUEZ S, ARAGONÈS G, DEL BAS J M, et al. Diet, gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease; three parts of the same axis[J]. *Cells*, 2020, 9(1):176.

[18] DAI X, HOU H Q, ZHANG W R, et al. Microbial metabolites: critical regulators in NAFLD [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11:567654.

[19] YOUNOSSI Z M, RATZIU V, LOOMBA R, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis; interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 394(10215):2184-2196.

[20] WIJARNPREECHA K, ABY E S, AHMED A, et al. Evaluation and management of extrahepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2021, 27(2):221-235.

[21] LAI L L, VETHAKKAN S R, NIK MUSTAPHA N R, et al. Empagliflozin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(2):623-631.

[22] ZHAO J A, ZHAO Y, HU Y Y, et al. Targeting the GPR119/incretin axis; a promising new therapy for metabolic-associated fatty liver disease[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2021, 26(1):32.

[23] JEEYAVUDEEN M S, KHAN S K A, FOUDA S, et al. Management of metabolic-associated fatty liver disease; the diabetology perspective [J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(1):126-143.

[24] SUN J, ZHANG D B, LI Y L. Extracellular vesicles in pathogenesis and treatment of metabolic associated fatty liver disease[J]. *Front Physiol*, 2022, 13:909518.

[25] LI Y H, LUAN Y S, LI J N, et al. Exosomal miR-199a-5p promotes hepatic lipid accumulation by modulating MST1 expression and fatty acid metabolism[J]. *Hepatol Int*, 2020, 14(6):1057-1074.

(收稿日期:2024-02-21 修回日期:2024-07-16)