

文章编号:1005-0957(2022)01-0050-05

• 临床研究 •

针药并用治疗脾虚痰湿型慢性分泌性中耳炎的疗效观察及对患者血清 SIL-2R、HIF-1 α 水平的影响

刘留,江涛,邹秀云

(安徽省宿州市第一人民医院,宿州 234000)

【摘要】 目的 观察针药并用治疗脾虚痰湿型慢性分泌性中耳炎的临床疗效。方法 将 63 例脾虚痰湿型慢性分泌性中耳炎患者随机分为对照组 31 例和观察组 32 例。对照组予常规药物治疗,观察组在此基础上予针刺治疗。比较两组治疗前后纯音气导听阈、鼓室声导抗图、七项咽鼓管功能障碍症状评分量表(ETDQ-7)评分及血清可溶性白介素 2 受体(SIL-2R)和缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)水平变化,并比较两组临床疗效。结果 观察组总有效率高于对照组($P<0.05$) ;治疗后,两组 0.5 kHz、1 kHz、2 kHz 的纯音气导听阈均下降($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$) ;治疗后,观察组 A 型鼓室声导抗图比例高于对照组($P<0.05$) ;治疗后,两组 ETDQ-7 评分均降低($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$) ;治疗后,两组血清 SIL-2R、HIF-1 α 水平均降低($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$)。结论 针药并用治疗脾虚痰湿型慢性分泌性中耳炎的疗效显著,可提高患者听力水平,改善鼓室声导抗图、咽鼓管功能,这可能与其降低血清 SIL-2R、HIF-1 α 水平有关。

【关键词】 针刺疗法;针药并用;渗出性中耳炎;脾虚痰湿;七项咽鼓管功能障碍症状评分量表

【中图分类号】 R246.81 **【文献标志码】** A

DOI:10.13460/j.issn.1005-0957.2022.01.0050

Efficacy of Combined Acupuncture and Medicine for Chronic Secretory Otitis Media of Spleen Deficiency and Phlegm-dampness Type and Its Effect on Serum SIL-2R and HIF-1 α levels LIU Liu, JIANG Tao, ZOU Xiuyun. Anhui Suzhou First People's Hospital, Suzhou 234000, China

[Abstract] **Objective** To observe the clinical efficacy of acupuncture medication combined for chronic secretory otitis media of spleen deficiency and phlegm-dampness type. **Method** Sixty-three patients with chronic secretory otitis media of spleen deficiency and phlegm-dampness type were randomized to a control group (31 cases) and an observation group (32 cases). The control group received conventional medication and the observation group, acupuncture in addition. Pure tone air conduction thresholds, tympanum acoustic impedance diagrams, the seven-item eustachian tube dysfunction questionnaire (ETDQ-7) scores, and serum soluble interleukin-2 receptor (SIL-2R) and hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) levels were compared between the two groups before and after treatment. The clinical therapeutic effects were also compared between the two groups. **Result** The total efficacy rate was higher in the observation group than in the control group ($P<0.05$). After treatment, the pure tone air conduction thresholds of 0.5 khz, 1 khz and 2 khz decreased in the two groups and were lower in the observation group than in the control group ($P<0.05$). After treatment, the percentage of type A tympanum acoustic impedance diagram was higher in the observation group than in the control group ($P<0.05$). After treatment, the ETDQ-7 score decreased in the two groups and was lower in the observation group than in the control group ($P<0.05$). After treatment, serum SIL-2R and HIF-1 α levels decreased in the two groups and were lower in the observation group than in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Acupuncture medication combined has a marked effect in treating chronic secretory otitis media of spleen deficiency and phlegm-dampness type. It can raise the hearing level and improve tympanum acoustic impedance

作者简介:刘留(1983—),男,主治医师,硕士,Email:nengjia25444000@163.com

diagram and eustachian tube function in the patients, which may be related to its reducing serum SIL-2R and HIF-1 α levels.

[Key Words] Acupuncture therapy; Acupuncture medication combined; Otitis media with effusion; Spleen deficiency and phlegm-dampness; Seven-item eustachian tube dysfunction questionnaire

慢性分泌性中耳炎 (chronic secretory otitis media, CSOM) 是病程超过 8 周的, 以中耳积液、听力下降为特征的中耳非化脓性疾病^[1]。其多由急性分泌性中耳炎发展而来, 迁延难愈, 较易复发, 可引发中耳黏连、鼓室硬化、胆固醇肉芽肿等, 甚至造成听力永久性下降, 严重影响患者的工作及生活质量^[2]。糖皮质激素是治疗本病的常用药, 具有抗炎、减少渗液的作用, 可促进中耳通气, 防止鼓室黏连发生, 由于其副作用明显, 长期使用以局部用药为主^[3-4]; 黏液促排剂可提高纤毛运动力, 促进黏液排除, 发挥抗炎、杀菌作用, 改善咽鼓管通气功能^[5]; 鼓膜穿刺抽液、鼓膜置管等手术治疗适于药物保守治疗不理想、病程较长者, 但手术费用较高, 且存在继发感染风险, 患者接受度普遍较低^[6]。中医学多从脾胃、痰饮论治本病, 以口服中药汤剂居多, 可有效改善 CSOM 患者临床症状, 且安全性高, 远期疗效显著, 复发率低^[7-8]。但针刺治疗 CSOM 的研究较少, 故本研究以针药并用治疗脾虚痰湿证 CSOM, 与单纯药物治疗对比, 观察其疗效及对患者血清可溶性白介素 2 受体 (soluble interleukin-2 receptor, SIL-2R) 、缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 的影响。

1 临床资料

1.1 一般资料

选择 2018 年 1 月至 2020 年 5 月于安徽省宿州市第一人民医院耳鼻喉科门诊就诊的 68 例脾虚痰湿证 CSOM 患者。以 SPSS20.0 软件生成 68 个随机数字, 将其制作成卡片, 逐个装入密封、不透光的信封中。患者按就诊顺序领取信封, 以 1:1 比例分为对照组、观察组, 每组 34 例。治疗期间, 对照组因出差脱落 2 例, 因自行使用其他药物脱落 1 例; 观察组因晕针脱落 1 例, 因旅游脱落 1 例。最终完成本试验的共计 63 例, 其中对照组 31 例, 观察组 32 例。对照组中男 15 例, 女 16 例; 年龄 24~52 岁, 平均 (39±8) 岁; 病程 3~24 个月, 平均 (12.90±5.65) 个月; 左耳病变 18 例, 右耳病变 13 例。观察组中男 17 例, 女 15 例; 年龄 21~54 岁, 平均

(39±9) 岁; 病程 4~24 个月, 平均 (12.47±5.33) 个月; 左耳病变 16 例, 右耳病变 16 例。两组性别、年龄、病程、病变部位比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

参考《耳鼻咽喉头颈外科学》^[9] 制定 CSOM 诊断标准。①可有感冒病史, 或起病隐匿, 病程超过 8 周; ②听力减退, 自听增强, 耳内堵塞感, 常伴耳鸣、耳痛; ③查体可见鼓膜完整或内陷, 锤骨短突外凸, 鼓室积液时鼓膜呈淡黄、橙红或琥珀色; ④纯音听阈测试提示传导性听力下降或混合性听力下降, 鼓室声导抗图为 B 型或 C 型。

1.2.2 中医辨证标准

参照《中医耳鼻喉科学》^[10] 制定脾虚痰湿证辨证标准。主症为耳胀, 耳闷, 伴不同程度耳鸣、听力下降; 次症为头昏肢困, 疲劳乏力, 纳呆便稀; 舌淡胖, 苔腻, 脉濡缓。

1.3 纳入标准

①同时符合上述中西医诊断标准; ②病程在 8 周以上; ③为单耳发病; ④年龄 20~60 岁; ⑤患者接受本治疗方案, 自愿参加本次研究。

1.4 排除标准

①存在鼻息肉、鼻咽部肿瘤等鼻咽腔占位性病变者; ②鼓室硬化、胆固醇肉芽肿患者; ③妊娠期、哺乳期患者; ④有严重全身性疾病者; ⑤对本试验用药过敏者。

1.5 剔除及脱落标准

①治疗过程中发生严重不良事件; ②患者因故自行退出; ③未按要求接受治疗, 或自行加药、换药; ④资料不全。

2 治疗方法

2.1 对照组

予常规药物治疗。桉柠蒎肠溶软胶囊(北京九合药业有限公司生产, 国药准字 H20052401), 口服, 每次

0.3 g, 每日2次, 早、晚餐前30 min凉开水送服; 糜酸莫米松鼻喷雾剂(Schering-Plough Labo N.V.生产, 国药准字H20140100), 喷鼻, 每侧鼻孔2喷(每喷为50 μg), 每日1次。两药均连续使用4周。

2.2 观察组

予针药联合运用。药物治疗同对照组。针刺选取患侧下关、翳风及双侧足三里、阴陵泉穴。患者取仰卧位, 暴露局部皮肤。常规消毒后, 医生取0.25 mm×40 mm毫针, 以指切法进针, 下关、翳风、足三里、阴陵泉均直刺1寸左右, 行平补平泻手法, 得气后留针30 min。隔日针刺1次。共治疗4周。

3 治疗效果

3.1 观察指标

3.1.1 纯音气导听阈

治疗前后, 两组患者均接受纯音听阈测试, 记录0.5 kHz、1 kHz、2 kHz的纯音气导听阈。

3.1.2 鼓室声导抗图^[11]

治疗前后, 两组患者均接受声导抗测试, 判断其鼓室图分型。A型, 中耳功能正常; B型, 中耳渗出、积液等; C型, 中耳腔负压, 咽鼓管功能障碍。

3.1.3 七项咽鼓管功能障碍症状评分量表(seven-item eustachian tube dysfunction questionnaire, ETDQ-7)

治疗前后, 以ETDQ-7量表评估患者咽鼓管功能障碍相关症状的严重程度。ETDQ-7总分49分, 评分越高, 表示咽鼓管功能障碍越严重^[12]。

3.1.4 血清SIL-2R、HIF-1α水平

治疗前后, 抽取患者清晨空腹静脉血, 采用酶联免疫吸附法测定血清SIL-2R、HIF-1α水平。

表2 两组治疗前后各频率纯音气导听阈比较

组别	例数	时间	(x ± s, dB)			
			0.5 kHz	1 kHz	2 kHz	总有效率/%
对照组	31	治疗前	26.09±3.32	29.20±4.84	30.47±5.10	71.0
		治疗后	16.63±4.23 ¹⁾	15.21±3.46 ¹⁾	17.05±4.32 ¹⁾	
观察组	32	治疗前	27.17±4.12	29.84±4.76	30.32±4.15	93.8 ¹⁾
		治疗后	12.87±2.59 ¹⁽²⁾	11.14±2.83 ¹⁽²⁾	12.65±3.06 ¹⁽²⁾	

注:与同组治疗前比较^{1)P<0.05}; 与对照组比较^{2)P<0.05}

3.4.3 鼓室声导抗图比较

治疗前, 两组鼓室声导抗图比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 观察组A型鼓室声导抗图比例高于对照组($P<0.05$)。详见表3。

3.2 疗效标准

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[13]中的疗效评定标准。

临床痊愈:症状体征基本消失, 纯音听阈测试听力恢复正常水平, 鼓室声导抗图恢复至A型。

显效:症状体征明显改善, 纯音听阈测试听力明显改善或鼓室声导抗图恢复至A型。

有效:症状体征有所好转, 纯音听阈测试听力有所好转。

无效:症状改善不显, 听力无提高。

3.3 统计学方法

运用SPSS20.0软件统计分析。计数资料用卡方检验; 符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示, 比较采用t检验, 不符合正态分布的计量资料采用非参数检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 两组临床疗效比较

观察组总有效率为93.8%, 高于对照组的71.0%($P<0.05$)。详见表1。

表1 两组临床疗效比较 (例)

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%
对照组	31	5	7	10	9	71.0
观察组	32	16	8	6	2	93.8 ¹⁾

注:与对照组比较^{1)P<0.05}

3.4.2 两组治疗前后各频率纯音气导听阈比较

治疗前, 两组0.5 kHz、1 kHz、2 kHz的纯音气导听阈比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 两组0.5 kHz、1 kHz、2 kHz的纯音气导听阈均下降($P<0.05$), 观察组低于对照组($P<0.05$)。详见表2。

3.4.4 两组治疗前后ETDQ-7评分比较

治疗前, 两组ETDQ-7评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 两组ETDQ-7评分降低($P<0.05$), 观察组ETDQ-7评分低于对照组($P<0.05$)。详见表4。

表 3 两组治疗前后鼓室声导抗图比较 (例)

组别	例数	时间	A 型	B 型	C 型	A 型比例/%
对照组	31	治疗前	0	19	12	0.0
		治疗后	7	13	11	22.6
观察组	32	治疗前	0	21	11	0.0
		治疗后	17	9	6	53.1 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$

表 4 两组治疗前后 ETDQ-7 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	时间	ETDQ-7
对照组	31	治疗前	27.64 ± 6.94
		治疗后	18.93 ± 6.25 ¹⁾
观察组	32	治疗前	29.96 ± 6.57
		治疗后	13.90 ± 4.11 ¹⁾⁽²⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较²⁾ $P < 0.05$

3.4.5 两组治疗前后血清 SIL-2R、HIF-1 α 水平比较

治疗前,两组血清 SIL-2R、HIF-1 α 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组血清 SIL-2R、HIF-1 α 水平均降低($P < 0.05$),观察组血清 SIL-2R、HIF-1 α 水平低于对照组($P < 0.05$)。详见表 5。

表 5 两组治疗前后血清 SIL-2R、HIF-1 α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	SIL-2R(U/mL)	HIF-1 α (pg/mL)
对照组	31	治疗前	833.29 ± 133.99	192.43 ± 29.03
		治疗后	459.84 ± 76.76 ¹⁾	159.69 ± 19.78 ¹⁾
观察组	32	治疗前	855.53 ± 150.97	185.13 ± 23.81
		治疗后	298.52 ± 56.18 ¹⁾⁽²⁾	132.90 ± 19.28 ¹⁾⁽²⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较²⁾ $P < 0.05$

4 讨论

腺样体肥大、鼻腔及鼻窦病变等引起的咽鼓管阻塞、功能障碍是 CSOM 的主要病因^[14]。其导致外界空气无法进入中耳腔,中耳呈负压状态,中耳腔黏膜通透性增强,中耳内形成渗出液^[15]。此外,免疫反应、局部感染亦是造成中耳积液的重要原因。临幊上发现,CSOM 患者中合并变应性鼻炎等呼吸道变应性疾病居多,其中耳积液中含有较多的细胞因子、免疫球蛋白等成分^[16],提示免疫变态反应是 CSOM 发病的危险因素之一,其中 Th1/Th2 失衡已成为研究热点^[17]。肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、 β -溶血性链球菌等是本病的常见致病菌,产生的内毒素可提高鼓室内黏膜毛细血管通透性,致水液分泌量增加、中耳液体积聚、纤毛功能障碍^[18]。

腺病毒、呼吸道合胞病毒等在患者中耳积液中亦有检出,说明病毒也可能是本病致病微生物^[19]。

近年研究提示,SIL-2R、HIF-1 α 在 CSOM 发病中扮演重要角色。SIL-2R 是一种复合性糖蛋白,能与膜白介素 2 受体(membrane interleukin 2 receptor, mIL-2R)竞争结合 IL-2,加速 IL-2 廓清,封闭由 IL-2/mIL-2R 调节的免疫反应,发挥免疫抑制作用^[20]。有研究表明,分泌性中耳炎患者的血清 SIL-2R、CD8 水平明显高于健康人群,血清 CD3、CD4 水平明显低于健康人群,相关性分析显示,血清 SIL-2R 水平与 CD3、CD4 水平呈负相关,与 CD8 水平呈正相关^[21]。这提示,CSOM 患者多存在 SIL-2R 高表达,其与机体免疫功能紊乱密切相关。HIF-1 α 是一种低氧依赖性蛋白,随着细胞内氧浓度降低而表达增加,被认为是内环境氧平衡和调节的核心^[22]。在咽鼓管导致的中耳腔缺氧条件下,HIF-1 α 诱发一系列缺氧反应介导的细胞因子活性上调,起炎症放大作用^[23],并引起 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATP 酶功能障碍,水平衡失调,导致中耳积液产生^[24]。

桉柠蒎肠溶软胶囊为黏液溶解性祛痰药,可通过恢复黏膜纤毛清除功能,促使黏液通过纤毛正常摆动得以排出^[25]。糠酸莫米松鼻喷雾剂主要成分属皮质类固醇激素,可直接抑制炎症反应,减轻渗液、水肿。鼻用激素可直接作用于鼻咽、咽鼓管及鼻腔部位,效果明显,副作用小,易于操作^[26]。

CSOM 属于中医学“耳胀”“耳闭”等范畴。国医大师干祖望认为,本病是鼓室内被痰饮之物积滞占领而致,亦属痰饮病范畴^[27]。本病迁延日久,或反复发作,又多与中气虚弱有关。可见,脾虚痰湿证是 CSOM 的主要证型之一,当以健脾化痰为治则。

针刺治疗耳疾由来已久。本研究选取下关、翳风、足三里、阴陵泉。下关为胃经、胆经之交会穴,胃经上行耳前,胆经入于耳中,其又临近耳窍,故可聪耳开窍通络,治疗耳病;翳风为三焦经、胆经交会穴,当耳垂后方,是治疗耳病要穴;足三里、阴陵泉分别为胃经、脾经合穴,有健脾益气、利湿化痰之效。以上诸穴相配,共奏健脾益气、利湿化痰、通窍聪耳之功。本研究结果提示针药并用治疗本病疗效显著,能提高患者听力水平;可进一步纠正中耳积液、中耳腔负压等情况,改善咽鼓管功能;可降低血清 SIL-2R、HIF-1 α 水平,针药并用治疗脾虚痰湿证 CSOM 的作用机制可能与此有关。

综上所述,针药并用治疗脾虚痰湿证 CSOM 的疗效

显著, 可提高患者听力水平, 改善鼓室声导抗图、咽鼓管功能, 可能与其降低血清 SIL-2R、HIF-1 α 水平有关。

参考文献

- [1] MILLS R, HATHORN I. Aetiology and pathology of otitis media with effusion in adult life[J]. *J Laryngol Otol*, 2016, 130(5):418-424.
- [2] VANNESTE P, PAGE C. Otitis media with effusion in children: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. A review[J]. *J Otol*, 2019, 14(2):33-39.
- [3] 冯勇军, 王明婧, 吕梦颖, 等. 糖皮质激素治疗儿童分泌性中耳炎中采用鼓室内注射较口服给药可提高疗效及改善免疫功能[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(5):741-744.
- [4] 王桂芳, 郝园园, 王庭良, 等. 分泌性中耳炎采用糖皮质激素治疗的效果评价[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2017, 25(2):88-90, 98.
- [5] 王慧. 分泌性中耳炎的临床治疗新进展[J]. 吉林医学, 2019, 40(5):1117-1118.
- [6] 李大鹏, 黄辉, 何苗, 等. 分泌性中耳炎的临床诊治进展[J]. 中华耳科学杂志, 2017, 15(1):105-109.
- [7] 刘莹, 魏炯洲, 徐建友. 健脾通窍方治疗慢性分泌性中耳炎临床研究[J]. 新中医, 2020, 52(15):82-85.
- [8] 张东晓. 健脾通窍方治疗慢性分泌性中耳炎脾气虚弱证临床观察[J]. 中医学报, 2018, 33(1):149-152.
- [9] 李娜, 杜志华. 耳鼻咽喉头颈外科学[M]. 北京:人民军医出版社, 2013:115.
- [10] 熊大经, 刘蓬. 中医耳鼻咽喉科学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2012:73.
- [11] 廖剑绚, 周芝芳, 李明. 儿童分泌性中耳炎听力学检查结果分析及意义探讨[J]. 中华耳科学杂志, 2015, 13(3):433-435.
- [12] TEIXEIRA M S, SWARTS J D, ALPER C M. Accuracy of the ETDQ-7 for Identifying Persons with Eustachian Tube Dysfunction[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 158(1):83-89.
- [13] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:327-329.
- [14] AKAZAWA K, DOI H, OHTA S, et al. Relationship between Eustachian tube dysfunction and otitis media with effusion in radiotherapy patients[J]. *J Laryngol Otol*, 2018, 132(2):111-116.

- [15] LOU Z C, LOU Z H. Anatomical anomalies of the Eustachian tube and chronic otitis media [J]. *Am J Otolaryngol*, 2018, 39(3):359-360.
- [16] 李颖, 赵守琴. 儿童分泌性中耳炎与变应性鼻炎相关研究进展[J]. 中华耳科学杂志, 2016, 14(2):295-298.
- [17] ZHAO C L, LI J, YANG J S, et al. Inhibitor of γ -secretase alleviates middle ear inflammation by regulating Th2 response in OVA-mediated allergic OME in vivo[J]. *Immunobiology*, 2019, 224(6):765-773.
- [18] BERGENFELZ C, HAKANSSON A P. Streptococcus pneumoniae otitis media pathogenesis and how it informs our understanding of vaccine strategies[J]. *Curr Otorhinolaryngol Rep*, 2017, 5(2):115-124.
- [19] SAWADA S, OKUTANI F, KOBAYASHI T. Comprehensive detection of respiratory bacterial and viral pathogens in the middle ear fluid and nasopharynx of pediatric patients with acute otitis media[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38(12):1199-1203.
- [20] DAMOISEAU J. The IL-2 - IL-2 receptor pathway in health and disease: The role of the soluble IL-2 receptor[J]. *Clin Immunol*, 2020, 218:108515.
- [21] 陈璇, 厉东东, 石燕. 分泌性中耳炎血清 SIL-2R 水平 T 淋巴细胞亚群水平检测及其相关性研究[J]. 河北医学, 2020, 26(10):1623-1625.
- [22] ZHANG Z, YAO L, YANG J H, et al. PI3K/Akt and HIF-1 signaling pathway in hypoxia-ischemia[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(4):3547-3554.
- [23] 黄秋红, 郑亿庆. 缺氧与缺氧诱导因子-1 在分泌性中耳炎发病机制中的作用[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2008, 8(3):192-193.
- [24] 黄秋红, 蔡小剑, 张志钢, 等. 缺氧诱导因子在分泌性中耳炎大鼠模型中耳黏膜中的表达[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2010, 18(1):63-65.
- [25] 李巍, 齐力, 马涛, 等. 桔柠蒎肠溶软胶囊和曲安奈德鼻喷雾剂治疗分泌性中耳炎的疗效分析[J]. 山西医药杂志, 2012, 41(5):469-470.
- [26] 沈琴, 窦训武, 朱慧娥, 等. 联用欧龙马滴剂和糠酸莫米松鼻喷雾剂对分泌性中耳炎患儿进行治疗的效果评价[J]. 当代医药论丛, 2016, 14(17):7-9.
- [27] 干祖望. 干氏耳鼻咽喉口腔科学[M]. 南京:江苏科学技术出版社, 1999:117. 收稿日期 2021-06-05