

· 论著 ·

达格列净结合利拉鲁肽对2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的CRP、D-二聚体及肝功能的影响*

陈丽云^{1,2} 黄文森^{1,2,*}

1.泉州医学高等专科学校内科学教研室(福建 泉州 362000)

2.福建医科大学附属泉州第一医院内分泌科(福建 泉州 362000)

【摘要】目的 探讨达格列净结合利拉鲁肽对2型糖尿病(T2DM)合并非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者血清中的肝功能指标、炎症指标C反应蛋白(CRP)水平及凝血功能指标D-二聚体水平的影响。**方法** 选取2020年8月至2022年2月收入我院的T2DM合并NAFLD患者86例,按照随机数表法分为两组,每组43例。对照组予以利拉鲁肽单药治疗,观察组基于对照组条件施加达格列净治疗,疗程12周。比较两组治疗前后的血糖水平[空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2hPG)]、血清CRP、D-二聚体水平以及肝功能[丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、γ-谷氨酰转肽酶(GGT)],并评价其用药安全性。**结果** 观察组治疗后FBG及2hPG测定值均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗后血清CRP、D-二聚体水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗后各肝功能指标(AST、ALT及GGT)均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组发生低血糖、泌尿系感染等不良反应的患者总占比(观察组为9.30%,对照组为6.68%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 对T2DM合并NAFLD患者应用达格列净及利拉鲁肽治疗,能够更有效降低血糖水平,减轻机体高凝状态及炎症反应,改善患者肝功能,且保障用药安全。

【关键词】2型糖尿病;非酒精性脂肪性肝病;达格列净;利拉鲁肽;肝功能

【中图分类号】R587.1

【文献标识码】A

【基金项目】泉州市科技计划项目(2018N109s)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.09.019

Effects of Dapagliflozin Combined with Liraglutide on CRP, D-dimer and Liver Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease*

CHEN Li-yun^{1,2}, HUANG Wen-sheng^{1,2,*}

1.Department of internal medicine, Quanzhou Medical College, Quanzhou 362000, Fujian Province, China

2.Department of Endocrinology, Quanzhou First Hospital affiliated to Fujian Medical University, Quanzhou 362000, Fujian Province, China

Abstract: Objective To investigate the effects of Dapagliflozin combined with liraglutide on C-reactive protein (CRP), D-dimer and liver function in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** 86 patients with T2DM complicated with NAFLD admitted to our hospital from August 2020 to February 2022 were randomly divided into two groups with 43 patients in each group. The control group was treated with liraglutide, and the observation group was treated with Dapagliflozin based on the conditions of the control group, with a course of 12 weeks. The blood glucose levels [fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial blood glucose (2hPG)], serum CRP, D-dimer levels and liver function [alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST) and γ-Glutamyl transpeptidase (GGT)], and to evaluate its drug safety. **Results** After treatment, FBG and 2hPG in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The levels of serum CRP and D-dimer in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the indexes of liver function (AST, ALT and GGT) in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the total proportion of patients with hypoglycemia, urinary tract infection and other adverse reactions between the two groups (9.30% in the observation group and 6.68% in the control group) ($P>0.05$). **Conclusion** The treatment of T2DM patients with NAFLD with Dapagliflozin and liraglutide can effectively reduce blood glucose level, reduce hypercoagulable state and inflammatory reaction, improve liver function and ensure drug safety.

Keywords: Type 2 Diabetes; Nonalcoholic Fatty Liver Disease; Dapagliflozin; Liraglutide; Liver Function

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的患病率在近些年不断攀升,据调查统计,目前我国罹患T2DM的患者已超过1.14亿,约占国际患病人数的27%^[1]。而非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种良性肝脏疾病,因游离脂肪在肝脏部位大量堆积导致,其与T2DM具有相同的高危因素——胰岛素抵抗,并且常合并发生,若未尽早处理,伴随病情发展可导致脂肪性肝炎甚至是肝纤维化^[2]。目前临床针对T2DM合并NAFLD的治疗仍以药物为主,常见药物包括利拉鲁肽、达格列净等;其中利拉鲁肽,具有减轻IR、刺激胰岛素释放等作用。达格列净,除了具有强效降糖作用外,同时还兼具调节血压、抗心肌纤维化、渗透性利尿等多重药效^[3]。本研究以86例T2DM合并NAFLD患者为例,探讨该两药联合用于治疗该病的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年8月至2022年2月收入我院的T2DM合

并非NAFLD患者86例,按照随机数表模式设组,每组43例。对照组男23例,女20例,年龄37~70岁,平均(52.79 ± 8.61)岁;病程0.5~1.9年,平均(1.17 ± 0.34)年。观察组男25例,女18例,年龄37~73岁,平均(54.19 ± 8.03)岁;病程0.5~1.9年,平均(1.09 ± 0.34)年。两组间基线资料处理显示 $P>0.05$,具有可比性。

纳入标准:符合T2DM判定及分型标准^[4]以及《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010修订版)》的判定标准^[5];年龄18周岁以上,且有正常沟通能力;药物洗脱时间超过1个月;入组前已签署相关研究协议。排除标准:分型为1型糖尿病及其他特殊类型糖尿病或伴糖尿病急性并发症者;对研究药物过敏者;合并恶性肿瘤者;合并严重肝肾肾功能不全或心脑血管疾病者;中途转院或中断研究者。

1.2 方法 两组患者均在确诊病情后接受饮食及行为习惯调整,并适当加强运动锻炼。

1.2.1 对照组 给予该组患者利拉鲁肽(生产商:丹麦Novo Nordisk A/S公司,批准文号:J20160037)皮下注射,起始剂量0.6mg,每日1

【第一作者】陈丽云,女,主治医师,主要研究方向:内分泌与代谢病。E-mail: chenliyun2010@163.com

【通讯作者】黄文森,男,副教授,主要研究方向:内分泌与代谢病。E-mail: vinson170@163.com

次,于餐前5min注射,第二周起改为1.2mg,每日1次,持续12周。

1.2.2 观察组 基于对照组利拉鲁肽治疗条件施加达格列净(生产商:Astraleneca Pharmaceuticals LP公司,批准文号:J20170040)治疗,每次10mg,每日1次,于清晨用药,持续12周。

1.3 观察指标 (1)血糖水平:在治疗前及结束12周用药后,分别测定患者的两项血糖指标,即空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)以及餐后2h血糖(2-hour postprandial blood glucose, 2hPG)水平。(2)血清CRP及D-二聚体:在治疗前及结束12周用药后,行血清D-二聚体的水平、血清C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)的水平做检测。(3)肝功能:在治疗前及结束12周用药后采血测定患者血清的丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、天门冬氨酸转氨酶(aspartic transaminase, AST)、γ-谷氨酰转肽酶(gamma glutamyl transpeptidase, GGT)的水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0软件,对计量资料做t检验($\bar{x} \pm s$), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 两组治疗前后血糖水平、血清CRP、D-二聚体及肝功能指标测定结果

组别		FBG(mmol/L)	2hPG(mmol/L)	血清CRP(mg/L)	D-二聚体(mg/mL)	ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)
观察组(n=43)	治疗前	9.40±1.91	11.51±2.13	5.05±2.23	0.99±0.37	34.89±4.75	36.36±4.87	39.67±4.1
	治疗后	6.31±1.10 [#]	7.98±1.17 [#]	3.36±1.25 [#]	0.49±0.17 [#]	25.12±3.33 [#]	25.02±2.77 [#]	29.85±3.58 [#]
对照组(n=43)	治疗前	9.57±1.90	11.24±2.25	5.16±2.34	1.04±0.36	36.61±3.35	35.19±4.94	40.48±3.89
	治疗后	7.01±1.46 [*]	8.71±1.37 [*]	4.15±1.34 [*]	0.75±0.20 [*]	30.56±3.37 [*]	29.53±2.90 [*]	36.55±3.99 [*]

注:与同组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.4 两组治疗安全性分析 观察组与对照组发生低血糖、上消化道反应、泌尿系感染等不良反应的患者占比比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

表2 两组治疗安全性分析[n(%)]

组别	低血糖	上消化道反应	泌尿系感染	发生总占比
观察组(n=43)	1(2.33)	1(2.33)	2(4.65)	4(9.30)
对照组(n=43)	1(2.23)	1(2.33)	1(2.33)	3(6.98)

3 讨论

NAFLD是临床较常见的一类慢性肝脏疾病,尤其多见于T2DM患者群体,与该病患者普遍存在胰岛素抵抗、超重等问题有很大关系^[6]。同时,NAFLD也会导致T2DM患者的微血管病变加重,加快病情发展;二者互相影响,非常不利于患者的身心健康^[7]。因此,该合并病一经检出,争取尽早妥善的处理至关重要。

利拉鲁肽是近年临床应用较广泛的一种降糖药物,可通过对胰岛素合成及分泌过程的刺激,提高胰岛素敏感度^[8],帮助减轻机体胰岛素抵抗的问题;同时,与天然GLP-1相比,利拉鲁肽的半衰期也较长,并且不易被降解,故而能够较持久发挥血糖控制效果^[9]。但是单纯利拉鲁肽用药对FBG、2hPG等血糖指标水平的下调作用有限,并且对肝纤维化缺乏明显的改善作用,用于T2DM合并NAFLD的治疗并非最佳方案^[10-11]。

达格列净为新型控糖药物,其主要可通过对钠-葡萄糖转运蛋白的作用,干扰葡萄糖在人体(尤其是肾小管细胞)内的正常转运,可加快葡萄糖排泄,并阻断钠离子、葡萄糖的重吸收,由此达到强效控糖的效果。新近研究发现,达格列净除上述强效的降糖作用外,其具备的其他药理作用还能够使T2DM合并NAFLD患者进一步获益^[12-13]。达格列净通过上调脂肪动员因子Zinc-α2-糖蛋白进而通过线粒体蛋白的上调刺激脂质利用,可减少脂肪在肝脏堆积,抑制肝脏纤维变性^[14]。

本研究结果显示,观察组用药后FBG、2hPG测定值均低于对照组($P < 0.05$),血清CRP水平及D-二聚体水平低于对照组

2 结果

2.1 两组治疗前后血糖水平测定结果 如表1所示,两组治疗前的FBG、2hPG测定值对比,差异不具统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组上述2项血糖指标(FBG及2hPG)测定值均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 两组治疗前后血清CRP及D-二聚体测定结果 如表1所示,治疗前,两组患者血清CRP及D-二聚体水平对比,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,与对照组相比,观察组血清CRP、D-二聚体水平均较低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 两组治疗前后肝功能指标测定结果 如表1所示,两组患者治疗前的肝功能指标(AST、ALT及GGT)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,与对照组相比,观察组各肝功能指标(AST、ALT及GGT)均较低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

($P < 0.05$),各项肝功能指标(AST、ALT及GGT)测定值较对照组也有显著降低($P < 0.05$),而不良反应比较,两组的发生总占比相当,无显著差异;说明利拉鲁肽与达格列净联合用于治疗T2DM合并NAFLD有较高可行性和安全性,较单纯利拉鲁肽用药更有助于控制患者的血糖水平,减轻机体炎性反应及高凝状态,对患者肝功能的改善更有利。分析其原因,可能是:(1)达格列净不依赖于胰岛素,通过肾脏排糖发挥强效降糖作用,可刺激胰岛β细胞增殖与新生,还可抑制胰岛β细胞凋亡,加强保护胰岛功能。与其他降糖药物联用,可进一步降糖;与胰岛素联用,可减少胰岛素用量^[15-16]。(2)而其对胰岛功能的保护作用以及强效降糖作用,则可明显减轻血管内皮损伤,故而能够达到减轻机体炎性反应的作用^[17]。利拉鲁肽和达格列净具有减轻体重、减少肝脏脂肪堆积等作用,而这些在延缓肝脏脂肪病变和肝脏纤维化的进展中起到了关键的作用。(3)T2DM合并NAFLD发生发展过程中有多种炎性因子参与,同时长期的高血糖状态也可对血管内皮细胞造成明显损害,可导致血液高凝,产生血栓;相关资料指出,达格列净对肝脏酮体合成过程的刺激作用,可改善机体脂质代谢,下调D-二聚体表达。此外,该两药作用机制不同,联用还可发挥协同互补机制,既获得高度治疗安全,又提高了治疗效果。李丽艳等^[18]人在一项研究中,发现使用利拉鲁肽及达格列净对机体胰岛素抵抗、组织纤维化过程均有较好的拮抗作用,相较于单药治疗更有助于患者症状转归。其研究同样佐证了本文观点。

综上所述,达格列净及利拉鲁肽联合用于T2DM合并NAFLD患者的治疗,对降低血糖水平、改善肝功能、减轻机体高凝状态及炎性反应等均有明显作用,且不易增加不良反应发生,安全性较可靠,值得推荐。

参考文献

- [1] 张牡丹,唐迅,靳丹瑶,等.中国成年人糖尿病患病率Meta分析[J].中华流行病学杂志,2018,39(6):852-857.
- [2] 张文君,孙文早,胡绍波,等.恩格列净、利拉鲁肽与二甲双胍治疗新发2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的临床疗效及对血清炎症因子、D-二聚体及肝功能的影响[J].临床和实验医学杂志,2021,20(8):834-838.
- [3] 聂燕,丁洪成,李艳丽,等.达格列净和二甲双胍治疗2型糖尿病伴非酒精性脂肪性肝病患者的临床疗效[J].江苏医药,2021,47(3):286-289.

(下转第 45 页)

的集聚,并抑制炎症介质合成与释放,起到较好抗炎作用^[8]。但单纯给予泼尼松治疗,存在疗效不佳情况,因此可考虑与其他具有免疫调节作用的药物相结合。复方甘草酸苷片是一种肝保护剂,主要成分包括甘氨酸、甘草酸苷、蛋氨酸及甘草酸单铵盐,其中甘草酸苷具有非特异性免疫调节作用,能对T细胞活化予以调节;同时,复方甘草酸苷片能对炎症介质予以抑制,起到较强抗炎作用;另一方面,其能保护肝细胞结构、功能,促进肝细胞增殖,减轻肝脏病理损害。

复方甘草酸苷片在多种肝病治疗中均有运用,有报道证实,其对于酒精性肝病、乙型肝炎、脂肪性肝病等有确切疗效^[9-11]。但目前国内关于复方甘草酸苷片联合泼尼松治疗自身免疫性肝炎的报道较少。本研究将两种药物联合应用于临床,总有效率组间比较,观察组明显较高,同时,相较于同期对照组,观察组治疗后ALT、TBIL、AST、IgG水平下降更明显,提示复方甘草酸苷片与大剂量泼尼松结合,可增强疗效,进一步改善肝功能,降低IgG水平,考虑原因为复方甘草酸苷片可发挥抗炎、免疫调节、肝保护等多重药理机制,与泼尼松产生良好协同效应,从而能促进病情恢复。有报道发现,自身免疫性肝炎患者T细胞亚群存在明显异常^[12-13],另有学者指出,在T细胞协同作用下,浆细胞可分泌大量抗体,同肝细胞膜上抗原形成免疫复合物,从而诱发肝细胞损伤、凋亡^[14]。因此,对自身免疫性肝炎患者T细胞亚群予以监测,可为病情评估、疗效判断提供从参考。CD4⁺、CD8⁺可反应细胞免疫功能状况,CD4⁺CD25⁺是具有免疫调节功能的CD4⁺T细胞亚群,可抑制自身反应性T细胞活化、增殖^[15]。本研究中,与同期对照组相比,上述指标观察组治疗后改善更明显,可能与复方甘草酸苷片应用后,可发挥更好免疫调节作用有关。安全性方面,两组不良反应发生率无明显差异,表明在大剂量泼尼松基础上加用复方甘草酸苷片,不明显增加毒副作用。

综上所述,对自身免疫性肝炎患者实施复方甘草酸苷片结合大剂量泼尼松治疗,可获得确切效果,同时能对T细胞亚群表达予以调节,安全性良好,具有较高临床价值。

参考文献

- [1]王绮夏,马雄.自身免疫性肝炎的研究现状与展望[J].临床肝胆病杂志, 2020, 36(4): 721-723.
- [2]李树倩,周璐,张洁,等.熊去氧胆酸联合免疫抑制剂治疗自身免疫性肝炎的疗效分析[J].中华消化杂志, 2015, 35(11): 767-770.
- [3]中华医学会肝病学会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015)[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(1): 9-22.
- [4]Mack C L, Adams D, Assis D N, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. Hepatology, 2019, 72(1): 671-722.
- [5]张克慧,李勇.自身免疫性肝炎病因病理机制研究进展[J].辽宁中医药大学学报, 2020, 22(10): 180-185.
- [6]Herkl J, Carambia A, Lohse A W. Autoimmune hepatitis: Possible triggers, potential treatments[J]. J Hepatol, 2020, 55(1): 171-182.
- [7]Beretta-Piccoli B T, Mieli-Vergani G, D Vergani. Autoimmune hepatitis: Standard treatment and systematic review of alternative treatments[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(33): 6030-6048.
- [8]Pape S, Gevers T J, Belias M, et al. Prednisolone Dosage and Chance of Remission in Patients With Autoimmune Hepatitis[J]. Clin Gastroenterol H, 2019, 17(10): 2068-2075.
- [9]张建集, 白格兰, 边缓缓, 等. 口服复方甘草酸苷片联合静脉注射川芎嗪对酒精性肝病病人T淋巴细胞的影响[J]. 安徽医药, 2020, 24(7): 1453-1456.
- [10]郑岳, 杨丽敏, 王晋升. 复方甘草酸苷片联合替比夫定治疗乙肝患者早期肝硬化临床研究[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(9): 1174-1177.
- [11]李毓雯, 胡毓华, 朱甜甜, 等. 复方甘草酸苷片治疗儿童非酒精性脂肪性肝病疗效观察[J]. 中国当代儿科学杂志, 2017, 19(5): 505-509.
- [12]吴志敏, 杨永煌, 卞相丽. 儿童和青少年自身免疫性肝炎患者外周血淋巴细胞亚群变化及其临床意义探讨[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(3): 352-355.
- [13]陈芳琴, 陶叶海. 自身免疫性肝炎患者T淋巴细胞活化指标检测价值探讨[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(9): 1281-1283.
- [14]Kimura N, Yamagiwa S, Sugano T, et al. Possible involvement of CCR7(-) PD-1(+) follicular helper T cell subset in the pathogenesis of autoimmune hepatitis[J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2017, 33(1): 298-306.
- [15]梁德娇, 梁列新, 张法灿. 自身免疫性肝炎的病因及发病机制研究进展[J]. 临床消化病杂志, 2016, 28(6): 393-396.

(收稿日期: 2021-09-25)

(上接第 40 页)

- [4] Alberti K G, Zimmet P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. Diabet Med, 1998, 15(7): 539-553.
 - [5] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(3): 163-166.
 - [6] Kumashiro N, Erion D M, Zhang D, et al. Cellular mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(39): 16381-16385.
 - [7] Byrne C D, Targher G. NAFLD: A multisystem disease[J]. J Hepatol, 2015, 62(1): 47-64.
 - [8] 赵正历, 冯玉俊, 耿建林, 等. 利拉鲁肽联合胰岛素注射液治疗2型糖尿病患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(18): 2765-2768.
 - [9] 安康, 李含子. BMJ快速推荐《SGLT-2抑制剂和GLP-1受体激动剂治疗成人2型糖尿病的临床实践指南》解读[J]. 中国全科医学, 2021, 24(26): 3269-3275.
 - [10] 沈杨, 林锦俊, 赵禹. 达格列净对2型糖尿病合并脂肪肝患者肝功能的改善效果观察[J]. 中国实用医药, 2020, 15(25): 130-132.
 - [11] 逢琪琪, 王美荣, 高倩, 等. 达格列净或吡格列酮联合二甲双胍治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的疗效比较[J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(11): 675-679.
 - [12] 王彪, 吴燕, 周岑, 等. 达格列净联合利拉鲁肽对2型糖尿病伴肥胖患者胰岛素抵抗及血清炎症因子水平的影响[J]. 中国药业, 2021, 30(13): 47-50.
 - [13] Kuchay M S, Krishan S, Mishra S K, et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial (E-LIFT Trial). Diabetes Care 2018, 41: 1801-1808.
 - [14] Eriksson J W, Lundkvist P, Jansson PA, et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: A double-blind randomised placebo-controlled study[J]. Diabetologia, 2018, 61(9): 1923-1934.
 - [15] Henry R R, Thakkar P, Tong C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to insulin in patients with type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2015, 38(12): 2258-2265.
 - [16] Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, et al. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: A 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17(10): 936-948.
 - [17] 张咏, 梁伟, 许祥. 利拉鲁肽和达格列净治疗超重及肥胖2型糖尿病患者的疗效及安全性比较[J]. 中国糖尿病杂志, 2021, 29(7): 503-507.
 - [18] 李丽艳, 利拉鲁肽, 达格列净联合二甲双胍片治疗2型糖尿病的症状转归分析及对体重的影响[J]. 中国处方药, 2021, 19(11): 105-107.
- (收稿日期: 2022-06-17)

(收稿日期: 2022-06-17)