

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.038

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.038>

· 临床病例讨论 ·

## 1 例以糖尿病酮症酸中毒为首发症状的 $\beta$ -地中海贫血继发性血色病

范宪双, 赵少俐, 莫朝晖

(中南大学湘雅三医院内分泌科, 长沙 410000)

**[摘要]** 血色病是由于体内铁负荷过多引起各个器官、系统的生理机能发生变化, 从而导致一系列并发症出现; 根据病因分为原发性和继发性。本文报告1例以糖尿病酮症酸中毒为首发症状的中间型 $\beta$ -地中海贫血继发性血色病病例。患者, 男, 31岁, 表现为多尿、多饮2年, 加重10余天, 乏力、纳差2 d并恶心呕吐, 查体见皮肤色素沉着、肝大, 实验室检验提示糖尿病酮症酸中毒、贫血并铁蛋白 (serum ferritin, SF)增高; 经地中海贫血基因检测证实为中间型 $\beta$ -地中海贫血。因此, 新发糖尿病在进行相关病因的排查时, 对于SF高的患者尤其要警惕血色病。

**[关键词]** 继发性血色病;  $\beta$ -地中海贫血; 糖尿病酮症酸中毒; 筛查

## A case of diabetic ketoacidosis caused by $\beta$ -thalassemia secondary hemochromatosis

FAN Xianshuang, ZHAO Shaoli, MO Zhaohui

(Department of Endocrinology, Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410000, China)

**Abstract** Hemochromatosis is caused by the excessive iron load in various organs and systems, which leads to dysfunction and a series of complications. According to the etiology, hemochromatosis can be grouped into primary and secondary forms. In this paper, we reported a case of beta thalassemia secondary hemochromatosis which was first diagnosed as diabetic ketoacidosis. The patient, male, 31-year-old, showed polyuria and polydipsia for 2 years, aggravation for more than 10 days, fatigue and poor appetite with nausea and vomiting for 2 days. Physical examination indicated skin pigmentation and liver enlargement. Laboratory tests suggested diabetic ketoacidosis, anemia and increased serum ferritin (SF). Finally, thalassemia gene test confirmed intermediate  $\beta$ -thalassemia. Therefore, when screening for associated causes in newly diagnosed diabetes, patients with high levels of ferritin, should be particularly alert for the occurrence of hemochromatosis.

**Keywords** secondary hemochromatosis;  $\beta$ -thalassemia; diabetic ketoacidosis; screening

收稿日期 (Date of reception): 2021-11-08

通信作者 (Corresponding author): 莫朝晖, Email: easd04mzh@126.com

基金项目 (Foundation item): 湖南省自然科学基金 (2018JJ3804)。This work was supported by the Natural Science Foundation of Hunan Province, China (2018JJ3804).

血色病是一种由于过多铁储存在实质细胞内所致多器官损害的罕见疾病, 根据病因可分为原发性血色病和继发性血色病<sup>[1]</sup>。原发性血色病是由铁吸收调控基因突变引起的常染色体显性或隐性遗传疾病<sup>[2]</sup>; 继发性血色病可出现在多种疾病中, 例如地中海贫血和骨髓异常增生综合征等, 尤其好发于患者接受多次输血后<sup>[1]</sup>。血色病早期表现为关节痛、疲劳与嗜睡; 当过多铁储存在网状内皮细胞并渗入心、肝、脾、骨髓、内分泌系统等多个组织器官导致功能衰竭后, 出现晚期表现, 如肝硬化、心功能不全、甲状腺功能减退、糖尿病和性腺功能减退<sup>[2]</sup>。本病例没有反复输血, 而以少见的“糖尿病酮症酸中毒”首诊, 随后确诊中间型 $\beta$ -地中海贫血继发性血色病。

## 1 临床资料

患者, 男, 31岁, 自由职业, 因多尿、多饮2年, 加重10余天, 乏力、纳差2 d并恶心呕吐、意识障碍, 于2014年11月7日入中南大学湘雅三医院急诊科。急查血糖 $>33.3$  mmol/L, 血酮强阳性, 血气: pH 7.137, 诊断为“1型糖尿病, 糖尿病酮症酸中毒”, 予以补液、降糖等治疗后, 血糖降至8.3 mmol/L, 抢救后收入院。询问病史, 自诉1岁左右发现皮肤黄染, 腹部膨隆, 行血常规、彩超等检查提示贫血、脾大, 排除肝炎, 予输血治疗, 并于当年行“脾脏切除术”; 此后输血共3次(具体输血量不详), 最近一次输血约为20年前, 无输血反应; 平素营养状况一般, 消瘦, 贫血一直未纠正。患者生长及饮食、活动、学习等与同龄人无明显差距, 无相关疾病家族史。查体: 生命体征正常, 身高: 1.78 m, 体重55 kg, BMI 19.57 kg/m<sup>2</sup>, 急性重病容, 贫血貌, 面色晦暗, 灰青色(图1), 双侧巩膜轻度黄染, 无肝掌、蜘蛛痣, 心肺无特殊, 左侧腹部可见陈旧性手术疤痕, 腹部平软, 无压痛、反跳痛, 肝脏下缘可剑突及肋弓下7 cm触及, 质地稍硬, 无触痛, 未扪及结节。实验室检查: 血常规: 白细胞 $12.8 \times 10^9$ /L, 血红蛋白57 g/L, 血小板 $479 \times 10^9$ /L, 平均红细胞体积60.4 fL, 平均红细胞血红蛋白量16 pg, 网织红细胞比例10.85%(正常0.5%~1.5%)。肝功能: 丙氨酸氨基转移酶85 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶54 U/L, 总胆红素36  $\mu$ mol/L, 直接胆红素24.7  $\mu$ mol/L, 白蛋白44 g/L, 球蛋白49.8 g/L。肝炎全套: 乙型肝炎表面抗体( $\pm$ )、丙型肝炎抗体16.49 S/CO。丙型肝炎-RNA  $1.99 \times 10^6$  IU/mL。肝病酶学指标( $\gamma$ -谷氨酰基转移酶、碱性磷酸酶、

$\alpha$ -L-岩藻糖苷酶、5'核苷酸酶及酒石酸抑制酸性磷酸酶)均正常。肾功能: 尿素氮9.12 mmol/L, 肌酐26 mol/L, 尿酸585  $\mu$ mol/L。电解质: 钠145 mmol/L, 氯110 mmol/L, 钾3.8 mmol/L, 钙2.16 mmol/L, 二氧化碳结合力20.1 mmol/L。糖尿病自身抗体阴性。胰岛素释放试验(insulin release test, IRT)及C肽释放试验(C-peptide release test, CRT): C肽0 min 0.28 ng/mL, 30 min 0.34 ng/mL, 120 min 0.62 ng/mL; 胰岛素0 min 0.93 uU/mL, 30 min 1.09 uU/mL, 120 min 1.78 uU/mL。甲状腺功能及相关抗体: 游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3) 0.46 nmol/L, 游离甲状腺素(free thyroxine, FT4) 36.04 nmol/L, 促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH) 1.02 uIU/mL, 甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)  $<28.0$  U/mL, 抗甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TGA)  $<15.0$  U/mL。性激素全套: 泌乳素(prolactin, PRL) 9.28 ng/mL, 卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH) 0.92 mIU/mL, 促黄体生成素(luteinizing hormone, LH) 5.84 mIU/mL, 睾酮(testosterone, T) 6.05 ng/dL, 雌二醇(estradiol, E2) 33.39 pmol/L, 孕酮(progesterone, P) 0.03 ng/mL, 皮质醇、促肾上腺皮质激素节律正常。血清铁45  $\mu$ mol/L, 不饱和铁结合力35.5  $\mu$ mol/L, 总铁结合力81  $\mu$ mol/L, 转铁蛋白(transferrin, TF) 5.45 g/L, 铁蛋白(serum ferritin, SF) 2 130  $\mu$ g/L(患者激素及铁代谢指标与正常参考值对比, 表1)。叶酸1.33 ng/mL。红细胞渗透脆性降低。抗人球蛋白试验: 阴性。血红蛋白电泳: 发现异常区带(血红蛋白F增高)。骨穿: 增生性贫血表现。骨髓铁染色: 内铁77%, 外铁+++。脊柱旁软组织穿刺: 符合髓外造血。影像学检查: 胸片: 心影增大。腹部彩超: 肝大, 肝实质弥漫性病变, 门脉高压, 门静脉海绵样变性, 右肝稍高回声结节。胸腹增强CT(图2): 右侧少量胸腔积液, 肝脏增大, 实质内提示有铁沉积信号影, 门静脉高压, 门静脉海绵样变性, 右侧胸壁及多发骨质异常改变, 胸腰椎、肋骨及双侧髂骨改变, 脾脏术后改变, 胰腺未见异常。垂体MRI: 垂体及双侧基底节区异常信号改变[T1加权成像(T1-weighted imaging, T1WI)序列呈不均匀等T1信号, T2加权成像(T2-weighted imaging, T2WI)序列呈明显低信号, 图3], 考虑遗传代谢性疾病所致可能<sup>[3]</sup>。地中海贫血基因检测报告:  $\beta$ -地中海贫血基因突变, 41/42E和 $\beta$ 双重杂合(表2)。诊断为 $\beta$ -地中海贫血继发性血色病所致的糖尿病酮症酸中毒。



图1 全身色素沉着情况

Figure 1 Pigmentation of the whole body

(A)双手; (B)面部及双臂。

(A) Hands; (B) Face and arms.

表1 患者激素及铁代谢指标与正常参考值对比

Table 1 Hormone and iron metabolism indicators compared with normal reference values

| 检验项目    | 结果                             | 参考值                                   |
|---------|--------------------------------|---------------------------------------|
| IRT及CRT |                                |                                       |
| 0 min   | IRT 0.93 uU/mL, CRT 0.28 ng/mL | IRT 2.6~24.9 uU/mL, CRT 1.1~4.4 ng/mL |
| 30 min  | IRT 1.09 uU/mL, CRT 0.34 ng/mL |                                       |
| 120 min | IRT 1.78 uU/mL, CRT 0.62n g/mL |                                       |
| 甲状腺功能   |                                |                                       |
| FT3     | 0.46 nmol/L                    | 0.92~2.79 nmol/L                      |
| FT4     | 36.04 nmol/L                   | 57.92~160.88 nmol/L                   |
| TSH     | 1.02 uIU/mL                    | 0.40~4.78 uIU/mL                      |
| 性激素全套   |                                |                                       |
| PRL     | 9.28 ng/mL                     | 4.04~15.2 ng/mL                       |
| FSH     | 0.92 mIU/mL                    | 1.5~12.4 mIU/mL                       |
| LH      | 5.84 mIU/mL                    | 1.7~8.6 mIU/mL                        |
| T       | 6.05 ng/dL                     | 249~836 ng/dL                         |
| E2      | 33.39 pmol/L                   | 28.01~156.3 pmol/L                    |
| P       | 0.03 ng/mL                     | 0.2~1.4 ng/mL                         |
| 铁代谢指标   |                                |                                       |
| 血清铁     | 45 $\mu$ mol/L                 | 11~30 $\mu$ mol/L                     |
| 不饱和铁结合力 | 35.5 $\mu$ mol/L               | 25.06~51.91 $\mu$ mol/L               |
| 总铁结合力   | 81 $\mu$ mol/L                 | 40~70 $\mu$ mol/L                     |
| TF      | 5.45 g/L                       | 2~4 g/L                               |
| SF      | 2 130 $\mu$ g/L                | 15~200 $\mu$ g/L                      |



图2 胸腹增强CT

Figure 2 Chest and abdomen enhanced CT

肝脏实质密度增高, 体积增加, 血管密度相对降低。

The density and volume of liver parenchyma increased, while the vascular density decreased.

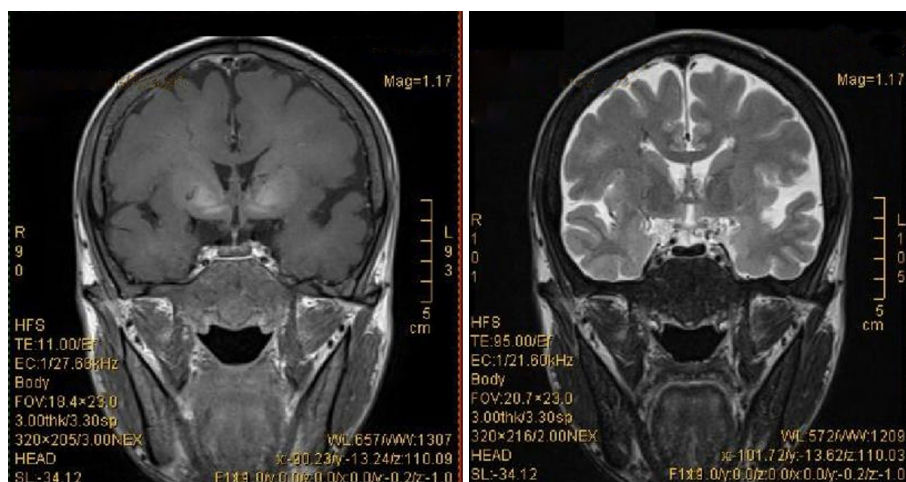


图3 垂体MRI

Figure 3 Pituitary MRI

T1WI序列呈不均匀等T1信号, T2WI序列呈明显低信号, 提示铁沉积。

The T1WI sequence showed uneven T1 signal, and the T2WI sequence showed obvious low signal, suggesting iron deposition.

表2 地中海贫血基因检测报告

Table 2 Report of thalassemia gene testing

| 检测项目        | 检测结果         |
|-------------|--------------|
| α-地中海贫血基因缺失 | 未见缺失         |
| α-地中海贫血基因突变 | 未见突变         |
| β-地中海基因突变   | 41/42和βE双重杂合 |
| 阴性质控品       | 阴性           |
| 阳性质控品       | 阳性           |

患者皮肤色素沉着、糖尿病及肝硬化为血色病经典三联征。结合患者临床表现、实验室检查结果、影像学检查、MRI提示铁质沉积等, 考虑本例患者可能为血液系统疾病继发性血色病。血液系统疾病如地中海贫血、镰状细胞性贫血、铁幼粒细胞性贫血、其他骨髓增生异常综合征等疾病均可导致继发性血色病<sup>[4]</sup>。该患者尽管没有长期的反复的输血但有明显髓外造血, 但通过地中海贫血基因检测, 最后诊断为: β-地中海贫血继发血色病。

## 2 讨论

血色病临床上极少见,是由于遗传或获得性疾病引起的铁过量沉积在实质器官内(铁过载),最终可导致靶器官纤维化和功能不全。铁过载主要由于大量口服铁、铁吸收增加以及红细胞生成过多或大量输入引起。原发性血色病发生在具有血色病基因蛋白突变纯合子的患者中,是一种常染色体遗传病,根据突变位点不同可分为4种类型:1型(血色病基因相关)<sup>[5]</sup>、2a型(血幼素基因突变)和2b型(铁调素基因突变)、3型(TF受体-2基因突变)和4型(TF基因突变)<sup>[6]</sup>。继发性血色病主要是由于红细胞生成障碍和(或)大量输血引起。继发性血色病的常见病因可分为先天性疾病和后天性疾病2类;先天性疾病包括地中海贫血、镰状细胞性贫血、丙酮酸激酶缺乏症、先天性红细胞生成障碍性贫血、先天性纯红细胞再生障碍性贫血、遗传性球形红细胞增多症、X连锁铁粒幼细胞性贫血;后天性疾病包括获得性特发性铁粒幼细胞性贫血、骨髓增生异常综合征、骨髓纤维化、顽固性再生障碍性贫血<sup>[4]</sup>。继发性血色病临床上多见于大量输血后,但本例患者仅在1岁时输血3次,此后未再输血。

血色病的早期表现包括关节痛、疲劳和嗜睡。当铁开始逐渐沉积在组织中时,就会出现晚期表现:反甲、皮肤改变(色素沉着、皮肤萎缩、鱼鳞样变)、关节病变、肝硬化、门脉高压、腹水、脾大、心肌病、心力衰竭、心律失常、内分泌腺体功能减退(垂体、甲状腺、胰腺、性腺、肾上腺、甲状旁腺等)、癌症、感染。由于血色病可累及多个系统,故对其进行鉴别诊断也具有一定难度,常见的鉴别诊断包括:长期输血、乙型和丙型肝炎、非酒精性脂肪肝、酒精性肝病、胆汁性肝硬化过量补铁、代谢障碍性高SF血症、遗传性铜蓝蛋白血症、迟发性皮肤卟啉病、骨髓增生、溶血性贫血<sup>[7]</sup>。

该患者皮肤色素沉着,血清铁、总铁结合力及SF升高,胰腺、甲状腺及性腺等内分泌腺功能减退,影像学检查提示肝硬化、门脉高压以及肝内铁沉积等符合血色病诊断。由于患者胰岛功能减退结合脊柱旁软组织穿刺结果提示髓外造血考虑地中海贫血引起继发性血色病可能,完善地中海贫血基因检查后考虑本例患者为中间型 $\beta$ -地中海贫血继发性血色病。该患者慢性丙型肝炎诊断明确,但起病时并无肝炎病毒感染故可排除丙型肝炎继发性血色病可能。该例中间型 $\beta$ -地中海贫血继

发血色病引起血清SF水平高,是丙型肝炎病毒的易感人群<sup>[8-9]</sup>,结合患者病史,考虑输血后感染。由于肝炎病毒会加重肝硬化及肝纤维化的程度,故合并肝炎病毒感染影响血色病预后。

中间型 $\beta$ -地中海贫血是1组常见的常染色体隐性遗传疾病,是由于位于11号染色体上的 $\beta$ -珠蛋白基因突变而导致很少或没有 $\beta$ -珠蛋白链的合成<sup>[10]</sup>。 $\beta$ -地中海贫血临床表现主要由于以下原因引起:无效红细胞生成,慢性贫血和铁过载<sup>[11]</sup>。由于溶血、无效红细胞生成导致贫血;贫血可下调铁调素,铁调素缺乏时十二指肠对铁的过度吸收促进了铁过载的发展<sup>[10]</sup>。无效红细胞生成导致血栓形成、骨髓增生和髓外红细胞生成<sup>[11]</sup>。

该患者由于长期慢性溶血,肠道对铁的吸收增加,铁的生物利用度下降,导致铁过载,最终导致继发性血色病。过多的铁沉积在皮肤、心脏、肝脏、内分泌腺、垂体等脏器,临床上可出现皮肤色素沉着、肝硬化、心力衰竭、关节炎以及内分泌腺功能减退等症状。该患者已有皮肤铁质沉积、肝硬化、门脉高压、胰腺、性腺及甲状腺功能减退等症状。由于患者胰腺功能减退,导致糖尿病及糖尿病酮症酸中毒的发生。

临床上针对血色病的筛查主要是从SF浓度和血清TF饱和度开始<sup>[12]</sup>。女性SF水平高于200 mg/L或男性SF水平高于300 mg/L,或女性TF饱和度超过45%或男性超过50%时应进行进一步检测排除铁负荷性贫血,但需要注意的是SF受体机体炎症状态的影响。同时血色病患者亲属也应进行基因筛查<sup>[13-15]</sup>。

治疗性静脉切开术即放血是唯一被广泛接受的血色病治疗方法,目标是获得低于50 mg/L的SF水平<sup>[16-17]</sup>。通过放血去除铁可改善胰岛素敏感性、皮肤色素沉着和乏力;但对于肝硬化、性腺机能减退和关节病变的患者作用甚微。作为替代疗法,铁螯合剂也已用于血色病患者,因为它们可有效消除过量的铁并诱导正常SF浓度的快速恢复,对由于异常红细胞生成引起的血色病疗效较好<sup>[18]</sup>。现有3种铁螯合剂可供临床使用:去铁胺、去铁酮和地拉罗司<sup>[4]</sup>。去铁胺是一种静脉内铁螯合剂,去铁酮和地拉罗司是口服铁螯合剂,它们在铁的动员和排泄方面的功效都是相同的<sup>[19]</sup>。本例患者重度贫血,不适行放血治疗,故选用去铁胺改善铁过载。IRT及CRT显示胰岛 $\beta$ 细胞功能较差,已有严重胰岛功能损害,易发生酮症酸中毒,需要长期胰岛素治疗。该患者确诊慢性丙型肝炎,但由于胆红素高、门脉高压等为干扰素治疗的禁忌证,故暂不

予以抗病毒治疗。故针对本例患者予以去铁胺、胰岛素降糖、护肝等治疗,好转出院。患者出院2周后由于自行停用胰岛素再次因酮症酸中毒入院,复查SF 2 060  $\mu\text{g/L}$ ,继续予以去铁胺、胰岛素等治疗。2周后随访SF 2 000  $\mu\text{g/L}$ ,继续予以去铁胺、胰岛素等治疗。

患者入院时初诊为1型糖尿病酮症酸中毒,但完善相关检验检查后明确诊断为中间型 $\beta$ -地中海贫血继发性血色病。因此临床上对于新诊的糖尿病应该注意排除继发性的原因。

这是1例比较罕见的以糖尿病酮症酸中毒首诊的中间型 $\beta$ -地中海贫血继发性血色病。由于继发性血色病是一种罕见的临床疾病,以本例患者为例,患者多以其并发症就诊,容易忽略原发疾病。在非典型糖尿病伴有性腺功能低下、特征性色素沉着或肝硬化的患者中可进行铁超负荷测试<sup>[20]</sup>,以协助原发病的鉴别诊断。

## 参考文献

- Oueslati I, Khiari K, Elfaleh E, et al. Multiple endocrine dysfunctions in a patient with secondary hemochromatosis[J]. *Tunis Med*, 2019, 97(2): 391-393.
- Kim HJ, Kim YM, Kang E, et al. Diabetes mellitus caused by secondary hemochromatosis after multiple blood transfusions in 2 patients with severe aplastic anemia[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2017, 22(1): 60-64.
- Wood JC. Guidelines for quantifying iron overload[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2014, 2014(1): 210-215.
- Gattermann N. The treatment of secondary hemochromatosis[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2009, 106(30): 499-504, I.
- Yun S, Vincelette ND. Update on iron metabolism and molecular perspective of common genetic and acquired disorder, hemochromatosis[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 95(1): 12-25.
- Joshi R, Shvartsman M, Morán E, et al. Functional consequences of transferrin receptor-2 mutations causing hereditary hemochromatosis type 3[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2015, 3(3): 221-232.
- O'Neil J, Powell L. Clinical aspects of hemochromatosis[J]. *Semin Liver Dis*, 2005, 25(4): 381-391.
- Wallace DF, Subramaniam VN. Co-factors in liver disease: the role of HFE-related hereditary hemochromatosis and iron[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1790(7): 663-670.
- Licata A, Nebbia ME, Cabibbo G, et al. Hyperferritinemia is a risk factor for steatosis in chronic liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(17): 2132-2138.
- Origa R.  $\beta$ -Thalassemia[J]. *Genet Med*, 2017, 19(6): 609-619.
- Pelusi C, Gasparini DI, Bianchi N, et al. Endocrine dysfunction in hereditary hemochromatosis[J]. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39(8): 837-847.
- Tavill AS, Adams PC. A diagnostic approach to hemochromatosis[J]. *Can J Gastroenterol*, 2006, 20(8): 535-540.
- Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, et al. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Hepatology*, 2011, 54(1): 328-343.
- European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis[J]. *J Hepatol*, 2010, 53(1): 3-22.
- Fitzsimons EJ, Cullis JO, Thomas DW, et al. Diagnosis and therapy of genetic haemochromatosis (review and 2017 update)[J]. *Br J Haematol*, 2018, 181(3): 293-303.
- Assi TB, Baz E. Current applications of therapeutic phlebotomy[J]. *Blood Transfus*, 2014, 12 Suppl 1: s75-s83.
- Kim KH, Oh KY. Clinical applications of therapeutic phlebotomy[J]. *J Blood Med*, 2016, 7: 139-144.
- Kontoghiorghes GJ, Spyrou A, Kolnagou A. Iron chelation therapy in hereditary hemochromatosis and thalassemia intermedia: regulatory and non regulatory mechanisms of increased iron absorption[J]. *Hemoglobin*, 2010, 34(3): 251-264.
- Mobarra N, Shanaki M, Ehteram H, et al. A review on iron chelators in treatment of iron overload syndromes[J]. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*, 2016, 10(4): 239-247.
- Young J. Endocrine consequences of hemochromatosis[J]. *Presse Med*, 2007, 36(9 Pt 2): 1319-1325.

本文引用: 范宪双, 赵少俐, 莫朝晖. 1例以糖尿病酮症酸中毒为首发症状的 $\beta$ -地中海贫血继发性血色病[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(7): 1769-1774. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.038  
**Cite this article as:** FAN Xianshuang, ZHAO Shaoli, MO Zhaohui. A case of diabetic ketoacidosis caused by  $\beta$ -thalassemia secondary hemochromatosis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(7): 1769-1774. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.038