

丁苯酞对恶性肿瘤合并缺血性脑卒中患者临床疗效的研究

穆珊珊 李弘 刘邦卿 刘泽民 王彦

063000 唐山市人民医院神经内一科(穆珊珊、刘泽民、王彦), 胸外二科(刘邦卿);

063000 唐山, 华北理工大学附属医院神经重症病房(李弘)

通信作者: 王彦, Email: Doctor_wy@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.04.004

【摘要】目的 评价丁苯酞对恶性肿瘤合并缺血性脑卒中患者的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 6 月—2023 年 6 月唐山市人民医院神经内一科收治的 86 例恶性肿瘤合并缺血性脑卒中的患者为研究对象, 采用随机数字表法将患者分为丁苯酞组和对照组, 其中丁苯酞组 43 例, 对照组 43 例。对照组根据患者情况给予抗栓、稳定斑块以及对症降糖、降压等综合治疗; 丁苯酞组在对照组基础上给予丁苯酞氯化钠注射液每次 100 ml, 每天 2 次静脉滴注治疗。采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估患者神经功能缺损情况, 记录相关并发症评估预后; 在治疗前(入院时)及治疗后(入院 14 d)检测患者血清白细胞介素(IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST2)的水平并计算差值, 评估丁苯酞对炎症细胞因子水平的影响。**结果** 丁苯酞组患者治疗后 24 h、7 d、14 d, NIHSS 评分逐渐降低, 丁苯酞组患者治疗后 14 d NIHSS 评分低于对照组 [6(4, 10) 比 10(4, 12) 分], 差异有统计学意义($P < 0.05$)。丁苯酞组患者颅内出血发生率为 4.65%(2/43), 与对照组的 2.33%(1/43) 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗前后丁苯酞组患者 IL-6、IL-8、TNF- α 、sST2 炎症细胞因子水平差值高于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 对于恶性肿瘤合并缺血性脑卒中的患者, 丁苯酞可改善其神经功能症状, 降低血清 IL-6、IL-8、TNF- α 、sST2 炎症细胞因子水平, 且不增加出血率, 对改善恶性肿瘤合并缺血性脑卒中患者预后积极作用。

【关键词】 卒中; 缺血性脑卒中; 恶性肿瘤; 丁苯酞; 临床疗效

基金项目: 中华国际医学交流基金会脑血管病青年创新基金项目(Z-2016-20-2201); 河北省医学科学研究课题(20231804)

Clinical efficacy of butylphthalide in patients with cancer and ischemic stroke Mu Shanshan, Li Hong, Liu Bangqing, Liu Zemin, Wang Yan

First Department of Neurology, Tangshan People's Hospital, Tangshan 063000, China (Mu SS, Liu ZM, Wang Y); Second Department of Thoracic Surgery, Tangshan People's Hospital, Tangshan 063000, China (Liu BQ); Neurological Intensive Care Unit, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan 063000, China (Li H)

Corresponding author: Wang Yan, Email: Doctor_wy@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the clinical efficacy of butylphthalide in patients with cancer and ischemic stroke. **Methods** From June 2021 to June 2023, a prospective study was conducted on 86 patients with cancer and ischemic stroke admitted to the First Department of Neurology of Tangshan People's Hospital. The patients were divided into a butylphthalide group ($n=43$) and a control group ($n=43$) using random number table method. The control group received comprehensive treatment such as antithrombotic therapy, stable plaque therapy, symptomatic hypoglycemic and antihypertensive therapy according to the patient's condition. The butylphthalide group was treated with 100 ml butylphthalide and sodium chloride injection twice a day in addition to the control group. This study used the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) to evaluate the neurological deficits in patients, and recorded related complications and evaluated prognosis. Detected the serum interleukin (IL)-6, IL-8, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and soluble growth stimulation expressed gene 2 (sST2) factors in patients before treatment (upon admission) and after treatment (14 days

after admission), and calculate the difference to evaluate the effect of butylphthalide on inflammatory cytokine levels. **Results** After 24 hours, 7 days, and 14 days of treatment, the NIHSS score gradually decreased in patients of the butylphthalide group. Compared with the control group, the NIHSS score of patients in the butylphthalide group decreased 14 days after treatment [6(4, 10) vs 10(4, 12) points], and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of intracranial hemorrhage between the patients in the butylphthalide group [4.65%(2/43)] and the control group [2.33%(1/43)] ($P > 0.05$). Before and after the treatment, the difference levels of IL-6, IL-8, TNF- α and sST2 factors of patients in butylphthalide group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). **Conclusions** For patients with cancer and ischemic stroke, butylphthalide can improve their neurological symptoms and reduce serum levels of IL-6, IL-8, TNF- α and sST2 factors without increasing the bleeding rate. It plays a positive role in improving the prognosis of patients with cancer and ischemic stroke.

【Key words】 Stroke; Ischemic stroke; Neoplasms; Butylphthalide; Treatment outcome

Fund programs: Cerebrovascular Disease Youth Innovation Fund Project of China International Medical Foundation (Z-2016-20-2201); Medical Science Research Project of Hebei Province (20231804)

恶性肿瘤和缺血性脑卒中严重影响居民的生命健康,造成患者严重的身体残疾和社会损失。研究表明,约20%的隐源性卒中与恶性肿瘤相关,约15%的患者在肿瘤治疗期间并发缺血性脑卒中,提示恶性肿瘤与缺血性脑卒中的发生密切相关^[1]。恶性肿瘤相关缺血性脑卒中患者常缺乏动脉粥样硬化等血管病的危险因素,临床及影像学表现与传统的急性缺血性脑卒中患者比较,存在较大差异^[1]。随着肿瘤治疗的突破,恶性肿瘤患者中位生存期延长,恶性肿瘤患者合并缺血性脑卒中的概率也在增加,但此类患者的治疗效果往往不佳。丁苯酞具有改善脑能量代谢和缺血脑区的微循环及血流量,促进患者神经功能恢复的作用^[2],常用于缺血性脑卒中的治疗。基于此,本研究探讨丁苯酞对恶性肿瘤合并缺血性脑卒中患者的神经系统症状及对炎症细胞因子IL-6、IL-8、TNF- α 、可溶性生长刺激表达基因2蛋白(soluble growth stimulation expressed gene 2, sST2)水平的影响。

一、对象与方法

1. 研究对象: 选取2021年6月—2023年6月唐山市人民医院神经内一科收治的86例恶性肿瘤合并缺血性脑卒中的患者为研究对象。纳入标准: (1) 年龄18~80岁; (2) 根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[3]确诊为急性缺血性脑卒中,且得到影像学证实; (3) 发病至入院时间 ≤ 48 h; (4) 合并既往诊断明确或本次住院新诊断的恶性肿瘤; (5) 患者及家属同意参与本研究并签署知情同意书。排除标准: (1) 伴原发性或继发性颅内肿瘤患者及血液系统恶性肿瘤患者; (2) 合并脑出血; (3) 合并重要脏器功能衰竭、肝肾功能不全及生命体征不稳定患者; (4) 处于妊娠期或哺乳期。本研究通过唐山市人民

医院医学伦理委员会审核批准(伦理批号: RMY-LLKS-2020-015)。

2. 干预方法: 采用随机数字表法将患者分为丁苯酞组和对照组,每组43例。对照组根据患者情况给予抗栓、稳定斑块以及对症降糖、降压等综合治疗; 丁苯酞组在此基础上给予丁苯酞氯化钠注射液每次100 ml, 每天2次静脉滴注(生产厂家: 石药集团恩必普药业有限公司, 国药准字H20100041), 出院后予以丁苯酞软胶囊每次0.2 g, 每天3次口服。

3. 收集患者一般资料及肿瘤相关资料: 包括年龄、性别、高血压病病史、糖尿病病史、心房颤动病史、吸烟史、入院改良Rankin量表(Modified Rankin Scale, mRS)评分^[4]、D-二聚体等; 肿瘤的原发部位、病理类型、发生缺血性脑卒中时正在接受的治疗; 两组患者分别在入院时及入院后24 h、7 d以及14 d的NIHSS评分^[5]; 记录相关并发症。本研究中量表评分均为经评分培训的主治医师及以上职称人员完成。

4. 检测患者炎症细胞因子水平: 分别在治疗前(入院时), 治疗后(入院14 d)抽取患者空腹静脉血, 3 000 r/min离心后分离血清, 采用ELISA检测炎症细胞因子sST2、IL-6、IL-8、TNF- α , 所有操作均按照使用说明进行。计算两组患者治疗前-治疗后各炎症细胞因子差值以反映治疗前后的变化水平。

5. 统计学方法: 采用SPSS 23.0软件进行统计学分析。采用Kolmogorov-Smirnov检验对计量资料进行正态性检验, 符合正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 不符合正态分布的计量资料采用中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$]表示, 组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料用频数、百分数(%)表示,

组间比较采用 χ^2 检验。双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 两组患者一般资料及肿瘤相关资料比较: 所有患者均完成 14 d 随访。两组患者的年龄、性别、高血压病、糖尿病、心房颤动病史、吸烟史、入院 mRS 评分以及 D-二聚体水平比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表 1。两组患者的肿瘤相关资料比较, 肺部及胃肠系统肿瘤占比最高; 两组肿瘤原发部位、病理类型以及治疗方式比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表 2。

2. 两组患者 NIHSS 评分及并发症发生情况比较: 入院时, 丁苯酞组与对照组患者 NIHSS 评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后 24 h、7 d、14 d, 丁苯酞组患者 NIHSS 评分逐渐降低, 与对照组相比, 丁苯酞组患者 14 d NIHSS 评分降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。丁苯酞组有 2 例患者合并颅内出血, 对照组有 1 例, 且均为出血性脑梗死型非症状性出血转化, 丁苯酞组出血发生率为 2/43(4.65%), 与对照组 1/43(2.33%) 相比, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3. 两组患者治疗前后炎症细胞因子差值比较: 治疗前后丁苯酞组患者细胞因子 IL-6、IL-8、TNF- α 、sST2 差值较对照组高, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见表 4。

讨论 恶性肿瘤患者中位生存期的延长, 缺血性脑卒中的患病率也持续上升, 越来越多的研究发现恶性肿瘤与缺血性脑卒中密切相关。本研究结果显示, 恶性肿瘤合并缺血性脑卒中患者最常见的恶性肿瘤为肺部和胃肠系统肿瘤, 也有研究发现, 胃肠系统和泌尿系肿瘤为恶性肿瘤合并缺血性脑卒中

患者最常见的恶性肿瘤^[6-7], 这种差别可能与研究纳入的受试者种类不同有关。除传统脑血管病危险因素外, 恶性肿瘤患者发生缺血性脑卒中的病因及发病机制有其特殊性。恶性肿瘤患者常合并血液高凝状态, 血液中可能形成微栓子, 易引发缺血性脑卒中^[8]。腺癌细胞可产生黏蛋白, 加重患者血液高凝状态, 这可能是恶性肿瘤合并缺血性脑卒中患者中腺癌更常见的原因^[9]。此外, 恶性肿瘤患者可能合并非感染性心内膜炎, 赘生物脱落引起缺血性脑卒中。而针对恶性肿瘤的特殊治疗, 如放疗、化疗以及内分泌治疗等方法也可能通过损伤血管内皮细胞、促进血小板聚集等机制诱发缺血性脑卒中^[10], 由肿瘤直接引起的缺血性脑卒中, 临床较为罕见且难以识别^[11]。

同时, 肿瘤细胞相关免疫反应如中枢神经系统副肿瘤性血管炎产生的炎性物质也与缺血性脑卒中的发生密切相关^[12-13]。IL-33 为炎症细胞因子家族成员之一, ST2 作为 IL-33 的受体, 主要有 2 种形式: 跨膜型受体(ST2L)和可溶性受体(sST2)。其中, ST2L 与 IL-33 结合后可激活诱导 Th2 免疫应答, 发挥调节免疫炎症反应的作用, 而血清中的 sST2 与 ST2L 竞争性结合 IL-33, 从而抑制下游信号通路的激活^[14]。研究表明, sST2 表达水平为缺血性脑卒中发病的预测因子, 能在一定程度反映卒中的严重程度。sST2 表达水平升高与脑梗死体积、NIHSS 评分以及相关炎症指标如 IL-6 等呈正相关, 常提示预后不良; IL-33/sST2 信号通路在肿瘤的发生发展中发挥重要作用^[15-16]。本研究结果表明, 恶性肿瘤合并缺血性脑卒中患者经积极的治疗后, sST2、IL-6、IL-8 以及 TNF- α 因子水平会逐渐降低, 神经系统症状也逐渐改善。

表 1 两组恶性肿瘤合并缺血性脑卒中患者一般资料比较

项目	丁苯酞组(n=43)	对照组(n=43)	t/ χ^2 /Z 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	68.81 \pm 3.61	69.70 \pm 3.48	-1.156	0.251
男性[例(%)]	25(58.14)	23(53.49)	0.189	0.664
高血压病[例(%)]	24(55.81)	23(53.49)	0.047	0.829
糖尿病[例(%)]	7(16.28)	5(11.63)	0.387	0.534
心房颤动[例(%)]	4(9.30)	3(6.98)	0.156	0.693
吸烟[例(%)]	18(41.86)	20(46.51)	0.189	0.664
入院 mRS 评分[例(%)]				
0 分	38(88.37)	37(86.05)		
\geq 1 分	5(11.63)	6(13.95)	0.104	0.747
D-二聚体[μ g/ml, $M(P_{25}, P_{75})$]	485.00(148.00, 1 591.00)	388.00(120.00, 1 366.00)	-0.186	0.852

注: mRS 改良 Rankin 量表

表2 两组恶性肿瘤合并缺血性脑卒中患者肿瘤相关资料比较 [例(%)]

项目	例数	丁苯酞组 (n=43)	对照组 (n=43)	χ^2 值	P值
原发部位					
肺部	33	17(39.53)	16(37.21)	0.049	0.825
胃肠系统	23	11(25.58)	12(27.91)	0.059	0.808
乳房及妇科	13	6(13.95)	7(16.28)	0.091	0.763
泌尿系统	9	5(11.63)	4(9.30)	0.124	0.725
其他	8	4(9.30)	4(9.30)	0	1.000
病理类型					
腺癌	53	27(62.79)	26(60.47)	0.049	0.825
鳞癌	13	6(13.95)	7(16.28)	0.091	0.763
小细胞癌	7	3(6.98)	4(9.30)	0.156	0.693
恶性间皮瘤	2	1(2.33)	1(2.33)	0.000	1.000
其他/不明	11	6(13.95)	5(11.63)	0.104	0.747
治疗方式					
化疗	31	15(34.88)	16(37.21)	0.050	0.822
免疫治疗	15	8(18.60)	7(16.28)	0.081	0.776
内分泌治疗	9	4(9.30)	5(11.63)	0.124	0.725
放疗	11	6(13.95)	5(11.63)	0.104	0.747
手术治疗	11	5(11.63)	6(13.95)	0.104	0.747
未治疗	9	5(11.63)	4(9.30)	0.124	0.725

本研究结果显示,丁苯酞治疗恶性肿瘤合并缺血性脑卒中患者,可降低其炎症细胞因子sST2、IL-6、IL-8以及TNF- α 表达水平,同时可降低患者NIHSS评分,改善其神经症状,且不增加出血等并发症的发生。恶性肿瘤合并缺血性脑卒中患者常合并血液系统异常,如白细胞、血小板减少或贫血等,往往限制了对于缺血性脑卒中的抗栓治疗,而丁苯酞可通过改善脑能量代谢和缺血脑区微循环及血流量,抑制神经细胞凋亡,抗脑血栓形成和抗血小板

聚集等作用阻断缺血性脑卒中所致脑损伤的多个病理环节。丁苯酞还可通过提高血管内皮一氧化氮和前列环素的水平,抑制自由基,拮抗氧化应激反应,缓解炎症反应,调节细胞免疫状态,发挥脑保护的作用^[17]。

本研究存在一定的局限性:因本研究为单中心研究,入组患者有一定的偏倚,在肿瘤种类及治疗方式选择等方面可能存在一定的偏倚;此外,本研究纳入患者样本量并不理想,有部分恶性肿瘤合并缺血性脑卒中患者因基础疾病严重,并未选择进一步治疗缺血性脑卒中,所以本研究与既往缺血性脑卒中的研究相比,纳入的患者神经系统缺损评分整体也会偏低。通过本研究,希望能增加社会对恶性肿瘤合并缺血性脑卒中患者的关注,以期为患者更加精准、个体化的治疗提供选择,为患者的美好预后提供保障。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 病例收集为穆珊珊、刘邦卿、刘泽民,论文撰写为穆珊珊,资料收集为李弘、刘泽民,数据分析为李弘,数据辅助分析为刘邦卿,研究督导及论文指导为王彦

参 考 文 献

[1] Navi BB, Iadecola C. Ischemic stroke in cancer patients: a review of an underappreciated pathology[J]. Ann Neurol, 2018, 83(5): 873-883. DOI: 10.1002/ana.25227.

[2] 娄永忠,王涛.丁苯酞治疗急性脑梗死作用的临床研究进展[J].黑龙江医学,2021,45(15):1678-1681. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2021.15.041.

Lou YZ, Wang T. Clinical research progress of butylphthalide in the treatment of acute cerebral infarction[J]. Heilongjiang Medical Journal, 2021, 45(15): 1678-1681.

表3 两组恶性肿瘤合并缺血性脑卒中患者NIHSS评分比较 [分, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	入院时	24 h	7 d	14 d
丁苯酞组	43	11.00(5.00, 14.00)	10.00(6.00, 13.00)	9.00(5.00, 12.00)	6.00(4.00, 10.00)
对照组	43	12.00(7.00, 15.00)	11.00(7.00, 14.00)	11.00(6.00, 14.00)	10.00(4.00, 12.00)
Z值		0.840	0.892	1.554	2.340
P值		0.401	0.372	0.120	0.019

注: NIHSS 美国国立卫生研究院卒中量表

表4 两组恶性肿瘤合并缺血性脑卒中患者治疗前后炎症细胞因子差值比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	IL-6(pg/ml)	IL-8(pg/ml)	TNF- α (pg/ml)	sST2(ng/ml)
丁苯酞组	43	1.57(1.09, 9.00)	0.78(0.48, 2.85)	0.69(0.55, 0.73)	11.42(5.36, 21.00)
对照组	43	2.57(-0.04, 4.48)	0.52(0.16, 0.96)	0.47(0.37, 0.66)	4.40(2.11, 15.50)
Z值		-2.121	-2.768	-4.622	-3.428
P值		0.034	0.006	< 0.001	0.001

注: IL-6 白细胞介素-6; IL-8 白细胞介素-8; TNF- α 肿瘤坏死因子- α ; sST2 可溶性生长刺激表达基因2蛋白

- [3] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.10067876.2018.09.004.
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chin J Neurol, 2018, 51(9): 666-682.
- [4] Shinohara Y, Minematsu K, Amano T, et al. Modified Rankin scale with expanded guidance scheme and interview questionnaire: interrater agreement and reproducibility of assessment[J]. Cerebrovasc Dis, 2006, 21(4): 271-278. DOI: 10.1159/000091226.
- [5] 沈丽萍, 杨江胜, 刘东柏, 等. 高迁移率族蛋白 B1 水平与急性脑梗死病情严重程度及预后的关联研究[J]. 中华神经医学杂志, 2019, 18(11): 1131-1135. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2019.11.009.
Shen LP, Yang JS, Liu DB, et al. Correlations of high mobility group protein box-1 level with severity and prognoses of acute cerebral infarction[J]. Chin J Neuromed, 2019, 18(11): 1131-1135.
- [6] Davies A, van Leer L, Chan J, et al. Stroke in patients with cancer in the era of hyperacute stroke intervention[J]. Intern Med J, 2022, 52(9): 1513-1518. DOI: 10.1111/imj.15353.
- [7] Costamagna G, Hottinger A, Milionis H, et al. Clinical and demographic characteristics, mechanisms, and outcomes in patients with acute ischemic stroke and newly diagnosed or known active cancer[J]. Neurology, 2023, 100(24): e2477-e2489. DOI: 10.1212/WNL.0000000000207341.
- [8] Chen Y, Qin QX, Qin C, et al. Specific biomarkers of prostate cancer-associated ischemic stroke: a case-control study[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 5536-5542. DOI: 10.12659/MSM.917970.
- [9] 王誉然. 癌症患者化疗相关缺血性脑卒中的临床特点分析[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2022. DOI: 10.27111/d.cnki.ghyku.2022.000601.
- [10] Adams HP Jr. Cancer and cerebrovascular disease[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2019, 19(10): 73. DOI: 10.1007/s11910-019-0985-0.
- [11] Silvis SM, Hiltunen S, Lindgren E, et al. Cancer and risk of cerebral venous thrombosis: a case-control study[J]. J Thromb Haemost, 2018, 16(1): 90-95. DOI: 10.1111/jth.13903.
- [12] Russo M, Nastasi C. Targeting the tumor microenvironment: a close up of tumor-associated macrophages and neutrophils[J]. Front Oncol, 2022, 12: 871513. DOI: 10.3389/fonc.2022.871513.
- [13] Singhal AB, Silverman SB, Romero JM, et al. Case 6-2023: a 68-year-old man with recurrent strokes[J]. N Engl J Med, 2023, 388(8): 747-757. DOI: 10.1056/NEJMcpe2211368.
- [14] Griesenauer B, Paczesny S. The ST2/IL-33 axis in immune cells during inflammatory diseases[J]. Front Immunol, 2017, 8: 475. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00475.
- [15] Chen W, Lin A, Yu Y, et al. Serum soluble ST2 as a novel inflammatory marker in acute ischemic stroke[J]. Clin Lab, 2018, 64(9): 1349-1356. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2018.180105.
- [16] Chattopadhyay I, Ambati R, Gundamaraju R. Exploring the crosstalk between inflammation and epithelial-mesenchymal transition in cancer[J]. Mediators Inflamm, 2021, 2021: 9918379. DOI: 10.1155/2021/9918379.
- [17] 杨东娜, 张涤, 于佳佳. 丁苯酞注射液联合依达拉奉对老年急性脑梗死患者细胞因子、血管内皮功能和氧化应激的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(3): 477-480. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2021.03.008.
Yang DN, Zhang D, Yu JJ. The effect of butylphthalide injection combined with edaravone on cytokines, vascular endothelial function, and oxidative stress in elderly patients with acute cerebral infarction[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2021, 41(3): 477-480.

(收稿日期: 2023-10-16)

(本文编辑: 郑圣洁)