

DOI: 10.3969/j.issn.1004-4949.2025.15.005

透明质酸钠与依克多因组合物在皮肤屏障修复中的应用

蔡丹¹, 吴田田², 何璐霁³, 赵磊¹, 金柱¹, 支婷³, 吴黎明¹

(1. 西安博和医疗科技有限公司, 陕西 西安 710199;

2. 西安博鸿生物技术有限公司, 陕西 西安 710199;

3. 陕西佰傲再生医学有限公司, 陕西 西安 710029)

[摘要]目的 通过不同评价方式探究透明质酸钠与依克多因组合物在皮肤屏障修复中的应用效果, 并以市售某透明质酸敷料做对照。方法 使用体外皮肤模型测定3种样品[皮肤屏障喷剂敷料(样品1)、皮肤屏障修护敷料(样品2)、市售某透明质酸敷料(样品3)]对皮肤含水量的提升作用、对炎症因子及炎性介质的抑制作用、对丝聚蛋白(FLG)及兜甲蛋白(LOR)分泌的促进作用。并对受试者进行人体双臂造模, 比较涂抹产品后经皮失水值(TEWL)变化。结果 样品组皮肤含水量显著高于空白对照组($P < 0.01$); 样品1、样品2、样品3的皮肤含水量提升率分别为73.05%、74.41%、84.06%。样品组IL-1 α 、TNF- α 、PGE₂含量低于阴性对照组($P < 0.05$); 样品1与样品2的IL-1 α 、PGE₂含量低于样品3($P < 0.05$); 样品1、样品2、样品3的TNF- α 含量比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 样品1、样品2、样品3的IL-1 α 抑制率分别为25.11%、43.40%、10.64%, TNF- α 抑制率分别为28.25%、25.22%、33.41%, PGE₂抑制率分别为37.21%、32.12%、18.28%。样品组FLG、LOR含量显著高于阴性对照组($P < 0.01$); 样品2的FLG、LOR含量显著高于样品3($P < 0.01$); 样品1、样品2、样品3的FLG提升率分别为92.31%、169.23%、76.92%, LOR提升率分别为326.32%、384.21%、52.63%。样品1涂抹1、2、4 h时均对TEWL有抑制作用($P < 0.05$); 样品2涂抹2 h时对TEWL有抑制作用($P < 0.05$)。结论 透明质酸钠与依克多因组合物在皮肤屏障修复中展现出显著协同增效作用, 能够协同抑制IL-1 α 炎症因子及PGE₂炎性介质的释放、促进FLG与LOR分泌, 可从保湿、舒缓、修护等方面改善皮肤屏障功能, 为皮肤屏障损伤的干预与修复提供了新的思路。

[关键词] 透明质酸钠; 依克多因; 皮肤屏障修复

[中图分类号] TQ464.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-4949(2025)15-0018-05

Application of Composition of Sodium Hyaluronate and Ectoine in Skin Barrier Repair

CAI Dan¹, WU Tianfian², HE Luqian³, ZHAO Lei¹, JIN Zhu¹, ZHI Ting³, WU Liming¹

(1. Xi'an Bohe Medical Technology Co., Ltd., Xi'an 710199, Shaanxi, China;

2. Xi'an Biohong Biotechnology Co., Ltd., Xi'an 710199, Shaanxi, China;

3. Shaanxi Bio Regenerative Medicine Co., Ltd., Xi'an 710029, Shaanxi, China)

[Abstract]**Objective** To explore the application effect of composition of sodium hyaluronate and ectoine in skin barrier repair through different evaluation methods, with a commercially available hyaluronic acid dressing as the control. **Methods** In vitro skin models were used to determine the effects of 3 samples [skin barrier spray dressing (Sample 1), skin barrier repair dressing (Sample 2) and a commercially available hyaluronic acid dressing (Sample 3)] on improving skin moisture content, inhibiting inflammatory factors and mediators, and promoting the secretion of filaggrin (FLG) and loricrin (LOR). A bilateral human forearm model was applied to the subjects to compare changes in transepidermal water loss (TEWL) after product application. **Results** The skin moisture content

第一作者: 蔡丹(1989.11-), 女, 陕西商洛人, 硕士, 中级工程师, 主要从事护肤品及医疗器械研发

通讯作者: 金柱(1991.3-), 男, 陕西汉中, 硕士, 中级工程师, 主要从事护肤品及医疗器械研发

in the sample groups was significantly higher than that in the blank control group ($P < 0.01$). The improvement rates of skin moisture content in Sample 1, Sample 2 and Sample 3 were 73.05%, 74.41% and 84.06% respectively. The contents of IL-1 α , TNF- α and PGE₂ in the sample groups were lower than those in the negative control group ($P < 0.05$). The contents of IL-1 α and PGE₂ in Sample 1 and Sample 2 were lower than those in Sample 3 ($P < 0.05$). There was no significant difference in TNF- α content among Sample 1, Sample 2 and Sample 3 ($P > 0.05$). The inhibition rates of IL-1 α in Sample 1, Sample 2 and Sample 3 were 25.11%, 43.40% and 10.64% respectively. The inhibition rates of TNF- α in Sample 1, Sample 2 and Sample 3 were 28.25%, 25.22%, and 33.41% respectively. The inhibition rates of PGE₂ in Sample 1, Sample 2 and Sample 3 were 37.21%, 32.12%, and 18.28% respectively. The contents of FLG and LOR in the sample groups were significantly higher than those in the negative control group ($P < 0.01$). The contents of FLG and LOR in Sample 2 were significantly higher than those in Sample 3 ($P < 0.01$). The improvement rates of FLG in Sample 1, Sample 2 and Sample 3 were 92.31%, 169.23% and 76.92% respectively, and the improvement rates of LOR were 326.32%, 384.21%, and 52.63% respectively. Sample 1 inhibited TEWL at 1, 2, and 4 hours after application ($P < 0.05$). Sample 2 inhibited TEWL at 2 hours after application ($P < 0.05$). **Conclusion** The composition of sodium hyaluronate and ectoine shows a significant synergistic effect in skin barrier repair. It can synergistically inhibit the release of IL-1 α inflammatory factor and PGE₂ inflammatory mediator, promote the secretion of FLG and LOR, and improve skin barrier function in terms of moisturizing, soothing and repairing, providing a new idea for the intervention and repair of skin barrier damage.

[Key words] Sodium hyaluronate; Ectoine; Skin barrier repair

皮肤 (skin) 作为人体最大的器官, 是机体与外界环境之间的重要屏障。然而, 由于环境因素、生活习惯以及医美盛行等原因, 皮肤屏障功能常常受到损害。皮肤屏障受损一般为水分、脂质的失调, 也可表现为脂质双分子层、角质层结构的破坏^[1, 2], 其将导致皮肤干燥、瘙痒、敏感等一系列问题, 严重影响人们的生活质量。当下, 随着医美行业兴起, 一种能够有效解决医美术后皮肤水肿、发红、红斑等问题的产品有待开发。在皮肤屏障受损时, 基本的皮肤护理即对皮肤屏障水合功能的修护、保护以及局部的抗炎治疗是必不可少的。在皮肤屏障修复的研究中, 透明质酸钠和依克多因这两种成分展现出了独特的优势。透明质酸钠 (sodium hyaluronate, HA) 是一种酸性粘多糖类物^[3], 可在肌肤表层形成水化膜, 阻止内部水分蒸发。不同分子量的HA可在抑制炎症、促进屏障再生性愈合有显著功效^[4, 5]。在皮肤损伤修复中, HA一般较少单独用作保湿剂, 常与其他补水成分复配使用^[6]。依克多因 (ecidone) 又称四氢甲基嘧啶羧酸, 可通过维持细胞内外渗透压平衡来防止细胞脱水^[7], 且具有很强的水分子络合能力, 对皮肤有保湿作用^[8]。二者联合应用为皮肤屏障修复带来了新的思路和方法。本研究通过体外皮肤模型实验、人体试验对应用透明质酸钠和依克多因组合物在皮肤屏障修复中的作用进行研究, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器与材料 实验设备: CO₂培养箱 (Thermo, 150I)、超净工作台 (苏净安泰, SW-CJ-1F)、Comeometer[®]CM825皮肤含水量测试仪 (Courage+Khazaka electronic)、荧光显微镜 (Olympus, BX43)、酶标仪 (BioTek, Epoch)、正置显微镜 (Olympus, BX53)、倒置显微镜 (Olympus, CKX41)。实验材料: 3D表皮皮肤模型 (EpiKutis[®]), 由广东博溪生物科技有限公司提供。EpiGrowth培养液 (广东博溪生物)、PBS (索莱宝)、甘油 (国药)、WY14643 (Sigma)、地塞米松 (中检所)、SLS (Sigma)、ELISA 试剂盒: IL-1 α (Abcam)、TNF- α (NOVUS)、PGE₂ (ENZO)、多聚甲醛 (Biosharp)、FLG 抗体 (Abcam)、LOR 抗体 (Abcam)、二甲苯 (国药)、苏木精 (碧云天)、伊红 (碧云天)。样品信息: 样品1: 皮肤修复喷剂敷料 (陕西佰傲再生医学有限公司, 陕械注准20232140078); 样品2: 皮肤屏障修护敷料 (陕西佰傲再生医学有限公司, 陕械注准20232140081); 样品3: 市售透明质酸敷料。

1.2 方法

1.2.1 体外保湿、舒缓、修护功效测试方法 根据《基于3D表皮皮肤模型 (EpiKutis[®]) 的皮肤含水量检测方法》、《基于十二烷基硫酸钠 (SLS) 刺激3D表皮皮肤模型 (EpiKutis[®]) 的组织形态、炎症因子 (IL-1 α 、TNF- α)、炎



性介质 (PGE₂)、丝聚蛋白 (FLG) 和兜甲蛋白 (LOR) 含量检测方法》进行检测, 按照表1测试分组进行实验。①体外模型准备: 按照实验分组, 将模型转移到添加0.9 ml EpiGrowth培养液的6孔板中, 并标注测试组编号; BC组不做处理, PC组添加阳性对照工作液, 样品组原样均匀涂抹于模型表面, 置于5% CO₂培养箱中, 37 °C 孵育24 h; ②体外皮肤含水量测试方法: 孵育结束后用无菌PBS溶液清洗残留的受试物, 用无菌棉签拭去残留液体; 将模型转入24孔板中, 每孔加入

0.3 ml的EpiGrowth培养液, 放置超净工作台内, 打开盖子, 静置30 min; 擦干模型底部水分, 将模型环切取下, 放置在测试仪的探头位置, 按压探头测量, 每个模型测量3次, 取平均值; ③舒缓修护因子测试方法: 孵育结束后, 收集模型培养液于离心管中置于-80 °C 保存, 根据试剂盒操作说明书检测并分析; ④计算提升率和抑制率: 提升率=(样品组值-阴性对照组值)/阴性对照组 × 100%; 抑制率=(阴性对照组值-样品组值)/阴性对照组 × 100%。

表1 测试分组

组别	样品名称	给药浓度	刺激条件	检测模型	检测指标	检测方法
空白对照 (BC) 组	-	-	-	-	①含水量;	① ELISA 检测;
阴性对照 (NC) 组	-	-	-	-	② TNF-α、	② 免疫荧光检测
阳性对照 (PC) 组	甘油	20% (v/v)	SLS (0.1%)	EpiKutis	IL-1α、	
阳性对照 1 (PC1) 组	WY146435	50 μmol/L			PGE ₂ ;	
阳性对照 2 (PC2) 组	地塞米松	0.01% (m/v)			③ FLG、LOR	
样品组	-	原样				

注: PC 组为含水量检测的阳性对照组; PC1 组为 FLG、LOR 检测的阳性对照组; PC2 组为 IL-1α、TNF-α、PGE₂ 检测的阳性对照组。

1.2.2 人体经皮失水 (TEWL) 测试方法 依据《T/ZHCA003-2018 化妆品影响经表皮水分流失测试方法》《QBT4256-2011 化妆品保湿功效评价指南》开展。召集30名志愿者, 在左、右前臂内侧均采用胶带损伤撕拉方式造模, 取左、右两臂分别为试验区 and 对照区。两臂各分3个区域, 每区域4 cm × 7 cm, 间隔1 cm。取待测样品按照 (2.0 ± 0.1) mg/cm² 的用量均匀涂抹于试验区内; 右臂受试部位不做处理。通过德国CK检测仪分别检测0 h、1 h、2 h、4 h时的TEWL, 每个测试位点测试3次, 取平均值作为该测试位点最终的检测数值。

1.3 统计学方法 本研究采用SPSS 28.0统计学软件进行数据分析, 计量数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 根据数据正态性检验结果选用t检验方法 (正态分布数据) 或者选用Wilcoxon符号秩检验方法 (非正态分布数据)。P < 0.05 表示差异有统计学意义, P < 0.01 表示统计学差异显著。

2 结果

2.1 体外皮肤保湿功效测试结果 阳性对照组皮肤含水量显著高于空白对照组 (P < 0.01); 样品组皮肤含水量显著高于空白对照组 (P < 0.01), 见表2。样品1、样品2、样品3皮肤含水量提升率分别为73.05%、74.41%、84.06%。

2.2 抑制炎症因子及炎性介质测试结果 阴性对照组IL-1α、TNF-α、PGE₂含量显著高于空白对照组 (P < 0.01); 样品组IL-1α、TNF-α、PGE₂含量低于阴性对照组 (P < 0.05); 样品1与样品2的IL-1α、PGE₂含量低于样品3 (P < 0.05)。样品1、样品2、样品3的TNF-α含量比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05), 见表3。样品1、样品2、样品3的IL-1α抑制率分别为25.11%、43.40%、10.64%, TNF-α抑制率分别为28.25%、25.22%、33.41%, PGE₂抑制率分别为37.21%、32.12%、18.28%。

2.3 修护功效测试结果 阴性对照组FLG、LOR含量显著低于空白对照组 (P < 0.01); 样品组FLG、LOR含量显著高于阴性对照组 (P < 0.01); 样品2

的FLG、LOR含量显著高于样品3 ($P < 0.01$)，见表4。样品1、样品2、样品3的FLG提升率分别为92.31%、169.23%、76.92%，LOR提升率分别为326.32%、384.21%、52.63%。

2.4 TEWL测试结果 样品1涂抹1、2、4 h时均对TEWL有抑制作用 ($P < 0.05$)；样品2涂抹2 h时对皮肤表面TEWL有抑制作用 ($P < 0.05$)；样品3各测试时间点TEWL值变化率与对照组比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表5。

表2 体外皮肤保湿功效测试结果 ($\bar{x} \pm s$, AU)

组别	皮肤含水量
空白对照组	22.78 ± 0.07
阳性对照组	82.11 ± 0.08**
样品1	39.42 ± 0.15**
样品2	39.73 ± 0.15**
样品3	41.93 ± 0.23**

注：与空白对照组比较，** $P < 0.01$ 。

表3 抑制炎症因子及炎性介质测试结果 ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

组别	IL-1 α	TNF- α	PGE ₂
空白对照组	2.37 ± 0.05	4.52 ± 0.51	48.52 ± 4.70
阴性对照组	28.20 ± 0.20###	8.92 ± 0.69###	74.96 ± 3.71###
阳性对照组	13.74 ± 0.05**	5.67 ± 0.65**	48.23 ± 3.77**
样品1	21.12 ± 0.24**▲▲	6.40 ± 0.87*	47.07 ± 1.31**▲▲
样品2	15.96 ± 0.49**▲▲	6.67 ± 0.83*	50.88 ± 1.53**▲
样品3	25.20 ± 0.23**	5.94 ± 0.51**	61.26 ± 4.09*

注：与空白对照组比较，### $P < 0.01$ ；与阴性对照组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与样品3比较，▲ $P < 0.05$ ，▲▲ $P < 0.01$ 。

表4 修护功效测试结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FLG	LOR
空白对照组	1.00 ± 0.11	1.00 ± 0.14
阴性对照组	0.26 ± 0.04###	0.19 ± 0.03###
阳性对照组	1.10 ± 0.11**	0.79 ± 0.05**
样品1	0.50 ± 0.06**	0.81 ± 0.06**▲▲
样品2	0.70 ± 0.11**▲	0.92 ± 0.12**▲▲
样品3	0.46 ± 0.05**	0.29 ± 0.03*

注：积分光密度(OD)数值反映FLG、LOR含量；与空白对照组比较，### $P < 0.01$ ；与阴性对照组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。与样品3比较，▲ $P < 0.05$ ，▲▲ $P < 0.01$ 。

表5 各测试时间点 TEWL 变化率 (vs 初始值, %)

组别	涂抹1 h时	涂抹2 h时	涂抹4 h时
样品1 试验区	-24.76	-21.11	-18.28
样品1 对照区	-6.46#	-7.27#	-5.48#
样品2 试验区	-28.28	-27.78	-16.25
样品2 对照区	-14.83	-11.42#	-7.71
样品3 试验区	-26.01	-23.84	-20.07
样品3 对照区	-14.74	-12.37	-7.76

注：与试验区比较，# $P < 0.05$ 。

3 讨论

皮肤位于体表最外层，具备屏障、免疫等多重功能；当皮肤屏障的某一结构或功能出现异常时，即可引发屏障失衡与受损。在皮肤屏障功能受损状态下，经表皮水分流失量 (TEWL) 会显著升高，且随屏障修复过程逐步恢复至正常水平^[9]。角质层作为皮肤最重要的防御层，兼具对外防御外界刺激、对内锁住水分的作用，因此TEWL与角质层含水量常被用作评估局部皮肤屏障功能的关键指标^[10]。皮肤受到物理性刺激后，会释放IL-1 α 等炎症介质及细胞因子，此类物质进一步诱导TNF- α 释放；高表达的TNF- α 可诱导Th1向Th2细胞转化，而Th2细胞又会反向刺激炎症

因子进一步增加，形成炎症反应的恶性循环^[11]。此外，FLG是角质层的重要结构蛋白，其代谢产物可维持表皮pH值处于酸性范围，在抑制微生物生长、调节表皮细胞分化中发挥核心作用^[12, 13]；LOR主要表达于角质层，不仅有助于表皮屏障留存丝聚蛋白及抗氧化分子^[14]，还能抵御紫外线损伤^[15]，通常情况下，LOR表达水平下降提示皮肤屏障功能受损。

本研究采用体外皮肤模型及人体双臂造模后试用结合的方法，综合评估了两种含透明质酸钠与依克多因组合物的敷料 (样品1、样品2) 与市售单一透明质酸钠敷料 (样品3) 对皮肤屏障的舒缓修复作用。基于体外皮肤模型测试结果，3种样品

IL-1 α 、TNF- α 、PGE₂; 样品1与样品2的IL-1 α 、PGE₂含量低于样品3 ($P < 0.05$); 样品1、样品2、样品3的TNF- α 含量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。CD44是HA的主要受体之一, HA通过与细胞膜上CD44受体结合激活CD44蛋白, 继而激活Ras与MyD88(髓样分化因子)信号通路。MyD88的存在加速白介素-1受体相关激酶的活化, 继而激活NF- κ B信号通路, 从而调控PGE₂、白介素类等炎症细胞因子^[16]。另有研究表明^[17], 依克多因对CD44生成有显著促进作用, 且依克多因与硅烷化透明质酸钠对CD44生成有显著协同增效作用。由此推测, 透明质酸钠通过对相关信号通路的激活抑制IL-1 α 炎症因子或PGE₂炎性介质的释放, 从而缓解皮肤屏障的受损与修复, 且透明质酸钠与依克多因组合物(样品1、样品2)对PGE₂及IL-1 α 的抑制有协同增效作用。此外, 样品1、样品2、样品3的FLG提升率分别为92.31%、169.23%、76.92%, LOR提升率分别为326.32%、384.21%、52.63%, 3种样品均可提升FLG、LOR含量。人体双臂造模测试中, 样品1涂抹1、2、4 h时均对TEWL有抑制作用 ($P < 0.05$); 样品2涂抹2 h时对TEWL有抑制作用 ($P < 0.05$)。研究表明^[6], 当透明质酸钠含量较高时, 其分子链可交织形成网状结构, 并通过氢键与水分子结合, 从而发挥强效保水作用。但结合本实验结果分析, 样品3中透明质酸钠的添加量可能不足以达到强效保水所需浓度, 因此未观察到其对TEWL的明显降低作用。与之相比, 依克多因具备独特的水分调控机制: 一方面, 其易与水分子络合形成氢键, 促使水分子在自身周围定向排列, 有效减少TEWL, 且该保水状态可在一定时间内保持稳定; 另一方面, 依克多因能在皮肤失水部位以氢键形式与生物大分子结合, 构建新的保护膜, 避免氢键结合位点直接暴露, 进而使生物大分子在缺水环境下仍能维持天然结构与功能。因此, 样品1、样品2在涂抹后1、2 h仍能显著降低TEWL。

综上所述, 透明质酸钠与依克多因组合物在皮肤屏障修复中展现出显著协同增效作用, 能够协同抑制IL-1 α 炎症因子及PGE₂炎性介质的释放, 促进FLG与LOR分泌, 可从保湿、舒缓、修护等方面改善皮肤屏障功能, 为皮肤屏障损伤的干预与修复提供了新的思路。

[参考文献]

- [1] Mlitz V, Latreille J, Gardinier S, et al. Impact of filaggrin mutations on Raman spectra and biophysical properties of the stratum corneum in mild to moderate atopic dermatitis[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012, 26(8): 983-990.
- [2] 郑云红, 木其日. 皮肤屏障功能与特应性皮炎[J]. *内蒙古医学杂志*, 2016, 48(7): 819-821.
- [3] 马骁. 透明质酸钠和胶原蛋白在激光术后皮肤护理品中的应用研究[D]. 上海: 复旦大学, 2013.
- [4] 郭芳钰, 韩婷婷, 陈玉荣, 等. 透明质酸在皮肤晒后修复方面的研究进展[J]. *食品与药品*, 2022, 24(3): 285-289.
- [5] Mendoza G, Prieto JG, Real R, et al. Antioxidant profile of hyaluronan: physico-chemical features and its role in pathologies[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2009, 9(13): 1479-1488.
- [6] 黄岳山, 潘艺茗, 薛静. 不同相对分子量透明质酸功能及应用的研究[J]. *透析与人工器官*, 2011, 22(2): 10-13.
- [7] 王志华, 任姝静, 黄思玲, 等. 依克多因的护肤功效研究进展[J]. *香料香精化妆品*, 2024(2): 52-53.
- [8] 王玉玲, 任姝静, 吴越, 等. 基于透明质酸、依克多因组合物的抗光老化作用研究[J]. *日用化学品科学*, 2022, 45(7): 51-56.
- [9] Zhang Q, Murawsky M, LaCount T, et al. Transepidermal water loss and skin conductance as barrier integrity tests[J]. *Toxicol In Vitro*, 2018, 51: 129-135.
- [10] 孙中斌. 皮肤屏障功能异常在银屑病发病中的作用及机制研究[D]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学, 2021.
- [11] 施健. 透皮促渗技术对皮肤屏障的影响及在真菌病治疗中的应用[D]. 南京: 南京医科大学, 2018.
- [12] Mcaleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2013, 131(2): 280-291.
- [13] Bandier J, Johansen JD, Petersen LJ, et al. Skin pH, atopic dermatitis, and filaggrin mutations[J]. *Dermatitis*, 2014, 25(3): 127-129.
- [14] Rice RH, Durbin-Johnson BP, Ishitsuka Y, et al. Proteomic Analysis of Loricrin Knockout Mouse Epidermis[J]. *J Proteome Res*, 2016, 15(8): 2560-2566.
- [15] Ishitsuka Y, Roop DR. Loricrin Confers Photoprotective Function Against Uvb in Corneocytes[J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138(12): 2684-2687.
- [16] 郑博文. 不同分子量透明质酸的抗炎活性及安全性研究[D]. 无锡: 江南大学, 2022.
- [17] 郭海蛟, 杨素珍, 韩婷婷, 等. 依克多因、硅烷化透明质酸及其组合物的修护功效[J]. *香料香精化妆品*, 2024(3): 108-114.

收稿日期: 2025-7-3 编辑: 扶田