

四川省卵圆孔未闭患病状况研究

吴孝苹^{1*}, 赵 蕾¹, 段占祺², 陈忠伦³, 唐宇凤³

¹成都市第一人民医院神经内科 四川成都

²四川省卫生和计划生育信息中心 四川成都

³绵阳市中心医院 四川绵阳

【摘要】目的 基于真实世界四川省人口健康信息平台数据, 探讨四川省卵圆孔未闭的患病状况、合并症情况和相关因素。**方法** 在四川省人口健康信息平台中, 提取 2016 年全年房间隔病变患者资料, 共提取完整资料 13459 份。**结果** 在 13459 例患者中, 房间隔缺损 9217 例, 小于 3 岁生理性卵圆孔未闭 3809 例, PFO 的患者为 433 例, 比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。433 例 PFO 中, 儿童 46 例, 中青年 220 例, 老年组 167 例, 三组比较有统计学差异 ($P<0.05$)。PFO 的儿童合并症表现为肺部感染 15 例 (22.73%), 心肌病 8 例 (12.12%), 心功能衰竭 13 例 (19.70%)。在 PFO 成人合并症中, 表现为心肺病变患病率高, 老年组冠心病 78 例 (46.7%), 心功能衰竭 65 例 (42.21%), 肺部感染 41 例 (24.5%), 均高于中青年组, 比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。老年组 PFO 合并缺血性脑卒中患病率为 25.1%, 中青年组患病率仅 8.2%, 两组比较有统计学意义 ($P<0.05$)。PFO 合并头痛的患病比率不高, 在老年组比率为 1.2%, 中青年组为 2.7%, 两组比较无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** PFO 的合并症以心肺疾病患病率高。PFO 与缺血性脑卒中的患病有年龄相关性, PFO 合并偏头痛患病率不高。

【关键词】 卵圆孔未闭; 经胸心脏彩超检查; 缺血性脑卒中; 偏头痛; 人口健康信息平台

【基金项目】 四川省科技计划项目 (2015SZO118)

A study on morbidity of Patients Foramen Ovale in Sichuan province

Xiaoping Wu^{1*}, Lei Zhao¹, Zhanqi Duan², Zhonglun Chen³, Yufeng Tang³

¹Department of Neurology, Chengdu first people's Hospital, Sichuan

²Health and Family Planning Information Center of Sichuan Province, Chengdu, Sichuan

³Department of Neurology, Mianyang Central Hospital, Mianyang, Sichuan

【Abstract】 Aims To explore the incidence, the complications and related factors for patient foramen ovale (PFO) in Sichuan province based on the data in real world Sichuan provincial population health information platform database. **Methods** The data of population health information platform in Sichuan province were retrieved, to choose Septal lesions cases in 2015 all year. There were totally 13459 cases retrieved out. **Results** In the all 13459 cases, there were 9217 cases of Atrial Septal Defect, less than 3 years old physiological foramen ovale were registered in 3809 cases (28.2%), more than 3 years old patients with PFO is 433 cases (3.2%) ($P<0.05$). 433 patients with PFO, 46 cases of children (10.62%), young and middle-aged 220 (50.08%), the older group 167 cases (39.3%), three groups were statistically significant ($P<0.05$). PFO complications in adults, characterized by high incidence of heart and lung disease, there are 78 cases of coronary heart disease (46.7%), 44 cases of atrial fibrillation (26.3%), 70 cases of heart failure (41.9%), pulmonary infection in 41 cases (24.5%) in older group, were higher than the younger group ($P<0.05$). There were 69 cases of hypertension (41.3%), 30 cases of peripheral vascular atherosclerotic plaque (17.9%) in older group too, were higher than the younger group ($P<0.05$). The incidence rate of PFO in old group complicated with ischemic cerebral apoplexy was 25.1%, young group rate was only 8.2%, the older group higher than the youth group ($P<0.05$). The incidence rate

*通讯作者: 吴孝苹, 女, 四川成都, 博士, 主任医师, 主要从事神经内科疾病研究

of PFO with headaches is not high, older group was 1.2%, and young groups as 2.7%, the two groups was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** The incidence of PFO in different age groups were different, the high incidence of complications in PFO were heart disease and lung disease, there were no association about age between PFO and cerebral ischemic stroke, there were low incidence of PFO with migraines.

【Keywords】 Patent Foramen Ovale (PFO); Transthoracic Echocardiography; Cerebral Ischemic Stroke; Migraine; Provincial Population Health Information Platform

卵圆孔是心脏房间隔胚胎时期的一个生理性通道, 胎儿出生后左心房压力高于右心房, 卵圆孔通常功能性闭合, 1年后达到解剖上闭合。若大于3岁的幼儿卵圆孔仍然未融合则形成卵圆孔未闭 (patent foramen ovale, PFO)。卵圆孔未闭在健康人群中的发病率大约 25%^[1]。近年来, 越来越多的研究发现, PFO 患者发生脑卒中、偏头痛、外周动脉栓塞、减压病等风险较正常人群呈数倍升高。Meier 等发现有 10%-40% 的 PFO 患者发生缺血性脑卒中^[2]。PFO 患者中有 13%-50% 伴有先兆型偏头痛, 而普通人群先兆型偏头痛的患病率为 4%^[3]。但随着近年来诊断方法的改进, 对于中老年隐性卒中患者, 这种非正常的心脏结构 PFO 是否会导致脑中风一直存在争议^[4]。本研究提取 2015 年四川省全年住院的 PFO 患者资料, 探讨 PFO 患者不同年龄组的患病状况、合并症情况, 并进行相关因素分析。

1 资料与方法

1.1 对象的纳入与排除标准

(1) 研究对象卵圆孔未闭患者。

(2) 诊断方法

经胸壁超声心动图 (transthoracic echocardiography, TTE) 诊断。

(3) 排除标准质量较差及信息太少无法利用的数据。

1.2 数据抽取与集成

数据来源于四川省人口健康信息平台, 主要采用 2015 年度全集出院病人住院病案首页和电子病历数据进行抽取 (资料来源于四川省)。通过医疗卫生机构和住院病人身份标识进行数据关联; 为了保证数据质量和可靠性, 对数据进行预处理。本研究的数据抽取和集成在 Hadoop 分布式环境下完成, 通过数据抽取工具 Sqoop 完成多源异构数据抽取、清洗、加载等过程。患者数据提取以疾病编码 (Q21.103 先天性卵圆孔未闭 or Q21.102 先天性房间隔缺损或 35.61003 卵圆孔未闭组织补片修补术 or 35.71002 卵圆孔未闭修补术) 进行提取。

1.3 资料提取与质量评价

提取的信息包括: 报表期, 医疗机构 ID, 病案号, 姓名, 出生年月, 年龄, 籍贯, 现住址, 住院费用, 诊断 (主要诊断, 次要诊断)。对于同一年多次住院的患者, 进行资料合并, 确保资料不流失和资料不重复。共获得 13459 份临床资料, 其中房间隔缺损 9217 例, 生理性卵圆孔未闭 3809 例, 达到卵圆孔未闭 (PFO) 的患者为 433 例。将 433 例 PFO 按年龄划分为三组: 4 到 17 岁为儿童青少年组, 18 岁到 65 岁为中青年组, 大于 66 岁以上为老年组。

1.4 统计学分析

采用 spss21.0 软件进行统计分析。使用构成比描述, 用卡方检验, 以 $P<0.05$ 为检验水准。

2 结果:

2.1 不同年龄组登记数:

年龄小于 3 岁卵圆孔未闭为生理性未闭, 共登记 3809 人, 其中 1 岁内 3764 例 (98.8%), 2-3 岁共 45 例 (1.2%), 比较有统计学差异 ($P<0.05$)。PFO 共登记 433 例, 儿童 46 例 (10.62%), 中青年 220 例 (50.08%), 老年组 167 例 (39.30%), 三组比较有统计学差异 ($P<0.05$)。具体年龄分布如表 1-1, 1-2:

2.2 卵圆孔未闭与房间隔缺损登记情况比较:

登记资料共 13459 例。3 岁以下生理性卵圆孔未闭人数为 3809 例 (28.3%), 而 3 岁以后 PFO 患者人数减少为 433 例 (3.2%), 两组比较有统计学差异 ($P<0.05$)。房间隔缺损在小于 3 岁以下组人数为 5340 例, 而 3 岁后人数为 3877 例。见表 2

表 1-1 生理性未闭年龄分布情况

组别	生理性未闭人数 (例)	构成比 (%)
1 岁	3764	98.8%
2 岁	25	0.7%
3 岁	20	0.5%
总数	3809	100%
χ^2	110.22	
P 值	0.000	

表 1-2 PFO 年龄分布情况

组别	PFO 人数 (例)	构成比 (%)
儿童少年组 (4 到 17 岁)	46	10.62%
中青年组 (18 岁到 65 岁)	220	50.08%
老年组 (大于 66 岁)	167	39.30%
总数	433	100%
χ^2	110.11	
P 值	0.000	

2.3 不同卵圆孔未闭年龄组合并症情况:

在儿童青少年组中并发症少, 合并肺部感染 8 例 (17.4%)、心功能衰竭 10 例 (21.7%)。在 PFO 成人合并症中, 老年组冠心病 78 例 (46.7%), 心房纤颤 44 例 (26.3%), 心衰 70 例 (41.9%), 肺部感染 41 例 (24.5%), 均高于中青年组, 比较差异有统计学意义 (P<0.05)。老年组高血压登记为 69 例 (41.3%),

周围血管粥样斑块登记为 30 例 (17.9%); 均高于中青年组, 比较均有统计学意义 (P<0.05)。老年组 PFO 合并缺血性脑卒中患病率高为 25.1%, 中青年组患病率仅 8.2%, 两组比较有统计学意义 (P<0.05)。PFO 合并偏头痛的患病比率不高, 在老年组比率为 1.2%, 中青年组为 2.7%, 两组比较无统计学意义 (P>0.05)。见表 3

表 2 卵圆孔未闭与房间隔缺损登记情况比较

组别	小于 3 岁		大于 3 岁	
	人数 (例)	比率	人数 (例)	比率
卵圆孔未闭	3809	28.3%	433	3.20%
房间隔缺损	5340	39.7%	3877	28.8%
总数	9149	68.0%	4310	32.0%
χ^2	253.38		2799.38	
P 值	0.000		0.000	

表 3 三组卵圆孔未闭患者合并症情况比较

合并症组别	老年组 167 例比率		中青年组 220 例比率		少年组 46 例比率		χ^2	P 值
	人数	比率	人数	比率	人数	比率		
缺血性脑卒中	42*	25.1%	18*	8.2%	0		31.105	0.000
头痛	2	1.2%	6	2.7%	0		2.189	0.335
肺部感染	41*	24.5%	13*	5.9%	8*	17.4%	27.224	0.000
呼吸衰竭	6	3.6%	3	1.3%	1	2.2%	2.090	0.352
冠心病/心肌病	78*	46.7%	33*	5.0%	3	1.3%	59.476	0.001
心房纤颤	44*	26.3%	11*	5%	0		46.397	0.000
心衰	70*	41.9%	53*	24.1%	10	21.7%	16.086	0.000
胃炎	31	19.7%	33*	15.0%	0		9.861	0.007
消化道出血	3	1.8%	2	0.9%	0		1.253	0.534
糖尿病	30	17.9%	47	21.3%	0		13.064	0.000
高血压	69*	41.3%	37*	16.8%	0		28.824	0.000
血管粥样斑块	30*	17.9%	17*	7.72%	0		9.300	0.002
高脂血症	23	13.7%	28	12.7%	0		0.090	0.764
贫血	16	9.6%	22	10%	0		5.722	0.057
肾功衰竭	2	1.2%	5	2.3%	0		1.532	0.465
尿路结石	6	3.6%	2	0.9%	0		4.728	0.094
肾囊肿	18*	10.7%	8*	3.6%	0		11.840	0.003

*表明两组间比较 P<0.0125

3 讨论

卵圆孔在胎儿期作为一个生理通道使血液从右心

房流入左心房, 维持胎儿血液循环, 若 3 岁以后卵圆窝处中间遗留斜形的缺损, 则称为 PFO。本研究资料

显示: 年龄小于 3 岁生理性卵圆孔未闭共登记 3809 人 (28.3%), 而达到 3 岁以上符合 PFO 诊断人数为 433 人 (3.20%), 两组比较有统计学意义 ($P<0.05$); 同时在小于 3 岁生理性卵圆孔未闭患者中, 1 岁内未闭患者 3764 人 (98.8%), 与 2 岁、3 岁组比较有统计学意义 ($P<0.05$)。资料提示卵圆孔作为生理通道, 随着年龄增大, 有逐步愈合趋势, 在 1 岁左右有较高愈合率 98.8%, 2-3 岁未闭合者仅仅为 1.2%, 符合卵圆孔闭合的发育规律。

卵圆孔未闭 (PFO) 与房间隔缺损是不同的, 尽管 PFO 发生部位也在房间隔, 但 PFO 是原有生理通道在 2-3 岁后的未闭合。而房间隔缺损是先天性心脏病中最常见的类型之一, 其发生主要由遗传和环境因素及其交互作用所致。在胎儿心脏发育阶段 (妊娠 12 周内), 若有任何不利因素影响了心脏胚胎发育, 致使心脏某一部分发育停顿或异常, 即可导致先天性心血管畸形的发生。房间隔缺损一旦发生, 就会持续造成心内左向右分流, 并对个体造成长期的影响。由于该病在儿童时期症状轻微、体征不明显, 很大一部分患者直至成年期才被发现。登记资料显示 3 岁以下卵圆孔未闭人数为 3809 例 (28.3%), 房间隔未闭人数 5340 例 (39.7%); 而 3 岁以后卵圆孔未闭人数明显减少为 433 例, 房间隔未闭人数下降不明显为 3877 (28.8%) 例, 两组比较有统计学差异 ($P<0.05$)。资料数据符合房间隔缺损的病理生理特点。

本研究资料显示 PFO 在不同年龄组构成比不同, 在中青年组高, 老年后下降。在 433 例 PFO 患者中, 3-17 岁儿童青少年组为 46 例 (10.62%), 18 岁-65 岁中青年患者组为 220 例 (50.08%), 66 岁以上老年组为 167 例 (39.30%), 三组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。与 Yahia^[5]等研究有相似处, Yahia 经食道超声心动图研究发现, 小于 60 岁患者 PFO 患病率为 33%, 老年人为 24%。老年人 PFO 下降的原因不明, 可能系部分小孔径 PFO 发生了自然的关闭和融合, 同时与合并 PFO 患者发生了严重的 PFO 相关并发症而提前死亡, 高龄人数减少有关。

PFO 与缺血性脑卒中、偏头痛、减压病、睡眠呼吸暂停综合征等疾病的发生有关^[6]。Meier^[2]等发现有 10%-40% 的 PFO 患者发生缺血性脑卒中, Schwedt 等报道 PFO 患者中有 13%-50% 伴有先兆型偏头痛^[3]。但多集中在对成人的研究, 儿童青少年研究较少。

本研究资料显示在 3-17 岁儿童青少年组 (共 46 例) 中并发症少, 表现为心肺的病变。合并肺部感染 8

例 (17.4%)、呼吸衰竭 1 例 (2.2%), 合并心肌病 3 例 (1.3%)、心功能衰竭 10 例 (21.7%), 未见合并缺血性脑卒中、偏头痛的患病登记。与 Benedik^[7]等的研究和 McCandless^[8]等的研究不一致。Benedik 等的研究发现儿童短暂性脑缺血发作 (TIA) 与 PFO 有关, 并对 8 名儿童 TIA 实施 PFO 封堵治疗; McCandless 等纳入了 2008 年 2 月到 2009 年 9 月期间的 109 位来自美国西部多个州的 6-18 岁偏头痛患儿, 其中 35% 先兆型偏头痛与 PFO 的关系密切, 34% 的偏头痛患者导致个体中度残疾。分析与文献不一致的原因, 可能因样本量不够大, 来源于单年的登记数据有关, 下一步可继续收集数

本研究资料显示: 在 PFO 成人合并症中, 与青少年组类似, 表现为心肺病变患病高。老年组冠心病 78 例 (46.7%), 心房纤颤 44 例 (26.3%), 心衰 70 例 (41.9%), 肺部感染 41 例 (24.5%), 与中青年组冠心病 33 例 (5.0%), 心房纤颤 11 例 (5%), 心衰 53 例 (24.1%), 肺部感染 13 例 (5.9%), 比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 老年组患病明显高于中青年组。考虑本研究资料 PFO 的确诊依靠经胸壁超声心动图, 只能检测到较大的 PFO, PFO 的分流方向可以左到右、右到左或双向分流, 但以左到右分流多见。杜亚娟^[9]等研究发现, PFO 患者心内结构正常、右心压力不高的情况下均为左到右分流, 未检测到右到左分流。长期的左向右分流导致右心负荷加重, 随着年龄增大, 出现右心房、右心室扩大, 肺动脉高压, 甚至出现有右房向左房逆流, 引起明显低氧血症, 故易出现反复肺部感染和慢性阻塞性肺病, 表现出老年组肺部疾病患病高于中青年组。本资料显示老年组冠心病或心肌病、心衰患病达 46.7%、41.9%, 心房纤颤达 26.3%。分析原因, 与高龄相关, 与长期的左向右分流或肺动脉高压后的右房向左房逆流致心脏负荷增加, 或与心房功能障碍有关。^[10]有研究表明, PFO 是室上性心律失常的一个独立危险因素, PFO 伴房间隔瘤者心房扑动患病率高达 35%。Dao 和 Tobis^[11]研究了 PFO 相关临床综合征, 发现 PFO 合并心肌梗死患者动脉造影无动脉基础疾病, 故提出心肌梗死的发生是血管活性物质引起强烈的冠状动脉痉挛所致。

业内有很多关于 PFO 与不明原因脑卒中的相关性研究, 提示 PFO 是年轻脑卒中的患病原因。据 Overell^[12]等报道, 年龄 <55 岁且合并 PFO 的患者发生脑卒中的概率是其他原因脑卒中的 6 倍以上。孙书菊等^[13]将脑卒中患者分为年龄 ≥ 55 岁组和 25~54 岁组, 结果表明

PFO 与中青年人不明原因缺血性卒中有明显相关性。本研究资料显示卵圆孔未闭合并缺血灶脑卒中患者在老年组发生率为 25.1%，中青年组为 8.2%，两组比较有统计学意义 ($P<0.05$)。本研究结果显示，中老年组 PFO 合并缺血性脑卒中发生率为 25.1%，中青年组发生率为 8.2%，均高于正常人群 4-7% 的患病率^[14]，提示 PFO 会增加缺血性卒中的发生。老年组缺血性脑卒中高风险因素高血压 63 例 (40.91%)，周围血管粥样斑块为 30 例 (19.48%)，而中青年组高血压为 45 例 (17.24%)，周围血管粥样斑块为 17 例 (6.51%)，两组比较老年组高血压和血管粥样斑块患病率高于中青年组，比较均有统计学意义 ($P<0.05$)，可以解释本研究资料中老年组 PFO 合并缺血性卒中患病高。分析原因为老年组年龄更高易发生缺血性脑卒中，老年组有高血压，血管粥样斑块等更多脑卒中危险因素。

Kent^[15]等认为综合考虑患者的年龄，传统的脑血管病危险因素如高血压、血脂异常、吸烟、肥胖等情况，对伴 PFO 的不明原因脑卒中 (CS) 患者进行分层分析，来评估 CS 是否和 PFO 相关。

本研究老年组缺血性脑卒中高风险因素高血压登记为 69 例 (41.3%)，周围血管粥样斑块为 30 例 (17.9%)；而中青年组高血压为 37 (16.8%)，周围血管粥样斑块为 17 例 (7.72%)，两组比较老年组高血压和血管粥样斑块患病率高于中青年组，比较均有统计学意义 ($P<0.05$)，故可以解释本研究资料老年组 PFO 合并缺血性卒中患病高。分析原因为老年组年龄更高，有高血压，血管粥样斑块等更多脑卒中危险因素。

本研究资料显示，PFO 合并偏头痛的患病比率不高，在老年组比率为 1.2%，中青年组为 2.7%，两组比较无统计学意义。与 Rundek^[16]等的 NOMAS 研究相同，北曼哈顿研究 NOMAS 中等对 1101 例脑梗死后存活患者进行自述偏头痛史评定并经胸超声心动图检查诊断，PFO 的患病率与偏头痛无明显关联，多变量逻辑回归分析认为 PFO 的发生于偏头痛的增加无明显关联。

本研究资料显示，PFO 成人合并症中，糖尿病，胃部疾病 (胃炎、消化道出血)，肾脏疾病 (肾功能衰竭，肾囊肿，肾结石)，贫血在老年组和中青年组比较均无统计学意义。

总之，PFO 在房间隔病变中占比为 3.20%。PFO 的合并症以心肺疾病 (冠心病或心肌病、心房纤颤、心功能衰竭、肺部感染) 患病率高，儿童和老年人表

现突出；PFO 与缺血性脑卒中的患病有年龄相关性，老年人患病高于青中年人；PFO 合并偏头痛患病率低。

参考文献

- [1] Hsiao S M, Wu M H, Jou HJ, et al. Outcome for fetuses with prenatally detected congenital heart disease and cardiac arrhythmias in Taiwan. *J Formos Med Assoc*, 2007, 106(6):423-431
- [2] Meier B, Lock JE. Contemporary management of patent foramen ovale. *Circulation*, 2003, 107(1):5-9
- [3] Schwedt Tj, Dodick DW. Patent foramen ovale and migraine bringing closure to the subject. *Headache*, 2006, 46(4):663-671
- [4] Handke M, Harloff A, Olschewski M, et al. Patent foramenovale and cryptogenic stroke in older patients [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(22): 2262-2268
- [5] Yahia A M, Shaukat A, Kirmani JF, et al. Age is not a predictor of patent foramen ovale with right-to-left shunt in patients with cerebral ischemic events. *Echocardiography*, 2004, 21(6):517-522
- [6] Asrress KN, Marciniak M, Marciniak A, et al. Patent foramen ovale: the current state of play [J]. *Heart*, 2015, 101(23): 1916-1925
- [7] Benedik MP, ZaletelM, MeglicNP, et al. A right-to-left shunt and prothrombotic disorders in pediatric patients presenting with transient ischemic attack. *Eur J Pediatr*, 2013, 172(2):239-245
- [8] McCandless RT, Arrington CB, Nielsen DC, et al. Patent foramen ovale in children with migraine headaches. *J Pediatr*, 2011, 159(2):243-247
- [9] 杜亚娟, 张玉顺, 成革胜. TTE 结合 cTTE 在成人 PFO 诊断及分流方向判定中的应用. *2014*, 30(9):56-60
- [10] Djaiani G. The association of patent foramenovale and atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg*, 2004, 98(3):585-589
- [11] Dao CN, Tobis JM. PFO and paradoxical embolism producing events other than stroke. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2011, 77(6):903-909
- [12] Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology*, 2000, 55(8):1172-1179
- [13] 孙书菊, 喻林, 张玉红, 等. 卵圆孔未闭缺血性脑卒中

在不同年龄段的风险 [J] . 湖北民族学院学报: 医学版, 2009, 26(4): 42-43

- [14] Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2014 ;383(9913):245-254.
- [15] Kent DM, Thaler DE. Is patent foramen ovale a modifiable risk factor for stroke recurrence [J] . Stroke, 2010, 41(1): 26 -30
- [16] Rundek T, Elkind MS, DiTullio MR, et al. Patent foramen ovale and migraine: a cross sectional study from the Northern Manhattan Study (NOMAS). Circulation, 2008, 118(14): 1419-1424.

收稿日期: 2022 年 5 月 29 日

出刊日期: 2022 年 7 月 13 日

引用本文: 吴孝苹, 赵蕾, 段占祺, 陈忠伦, 唐宇凤, 四川省卵圆孔未闭患病状况研究[J]. 国际临床研究杂志, 2022, 6(5): 1-6.

DOI: 10.12208/j.ijcr.20220196

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS