

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20205996

· 论 著 ·

## 2014—2018 年沈阳地区手足口病病原分布及流行特征

齐 特, 黄郁晶, 吉耀华, 王 博, 苗 野, 刘 超, 吴 昊, 阮 强

(中国医科大学附属盛京医院病毒研究室, 辽宁 沈阳 110000)

**[摘 要]** **目的** 探讨沈阳地区手足口病病原体分布及流行特征, 为手足口病的防控和临床诊治提供参考依据。**方法** 采用描述性流行病学方法, 对 2014—2018 年中国医科大学附属盛京医院就诊的手足口病患者病例信息及病原学监测数据进行分析。**结果** 共接诊临床诊断手足口病患者 25 571 例, 17 263 例 (67. 51%) 肠道病毒检测阳性, 其中男患儿阳性检出率为 69. 72% (10 305/14 780), 女患儿阳性检出率为 64. 48% (6 958/10 791), 男女患儿阳性检出率比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 78. 167, P < 0. 001$ )。手足口病肠道病毒检测阳性患儿中,  $< 6$  岁者占 92. 59%, 其中 3~ 岁年龄组占比最高 (24. 53%)。手足口病全年均有发病, 但季节分布明显, 呈单峰状分布, 每年 7、8 月份最高, 占比为 29. 94%~52. 30%。手足口病分离病原体 EV-71 占 12. 71%, CV-A16 占 24. 38%, 其他肠道病毒占 62. 91%。**结论** 除 EV-71 和 CV-A16 外沈阳地区手足口病患者感染其他肠道病毒所占比例较高, 每年 7、8 月份为手足口病高发期, 以  $< 6$  岁的儿童发病为主, 男孩发病居多。

**[关 键 词]** 手足口病; 肠道病毒属; 病原菌; 流行特征

**[中图分类号]** R181. 3<sup>+</sup>2

## Pathogenic distribution and epidemiological characteristics of hand, foot and mouth disease occurred in Shenyang during 2014—2018

QI Te, HUANG Yu-jing, JI Yao-hua, WANG Bo, MIAO Ye, LIU Chao, WU Hao, RUAN Qiang (Virus Research Laboratory, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore pathogenic distribution and epidemic characteristics of hand, foot and mouth disease (HFMD) in Shenyang area, and provide reference for prevention and control as well as clinical diagnosis and treatment for HFMD. **Methods** Descriptive epidemiological method was used to analyze information and pathogenic monitoring data of HFMD children in Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University from 2014 to 2018. **Results** There were 25 571 cases of HFMD, 17 263 (67. 51%) were positive for enterovirus, positive rates in boys and girls were 69. 72% (10 305/14 780) and 64. 48% (6 958/10 791) respectively, positive rate between boys and girls was statistically significant ( $\chi^2 = 78. 167, P < 0. 001$ ). Among children with positive detection result of HFMD enterovirus, 92. 59% were  $< 6$  years old, the highest proportion was in the 3- year old group (24. 53%) . HFMD occurred all year round, but seasonal distribution was obvious, showing a single peak distribution, the highest was in July and August every year, accounting for 29. 94% - 52. 30%. Among pathogens isolated from children with HFMD, EV-71 and CV-A16 accounted for 12. 71% and 24. 38% respectively, other enterovirus was 62. 91%. **Conclusion** Except EV-71 and CV-A16, other enterovirus causing HFMD in children in Shenyang area are high, July and August every year are peak season, HFMD mainly occurs in children  $< 6$  years old, especially boys.

**[Key words]** hand, foot and mouth disease (HFMD); enterovirus; pathogen; epidemic characteristic

手足口病 (hand, foot and mouth disease, HFMD) 是由肠道病毒 (enterovirus, EV) 感染引起

的一种常见传染病, 在我国传染病法定报告管理中属于丙类传染病<sup>[1]</sup>。HFMD 是一种全球性疾病, 在

[收稿日期] 2019-11-20

[作者简介] 齐特 (1990-), 男 (满族), 辽宁省本溪市人, 检验技师, 主要从事病毒学临床检测工作及病毒学相关检验结果的统计分析研究。

[通信作者] 阮强 E-mail: ruanq@sj-hospital.org

我国各地全年均有发生。HFMD 高发于夏秋季节,以婴幼儿及儿童感染为主,多发于 5 岁以下儿童,尤其是 3 岁以下的儿童。HFMD 传染性强,播散速度快,隐性感染率高,易导致暴发流行<sup>[2-4]</sup>。引起 HFMD 的主要肠道病毒及血清型包括柯萨奇病毒(coxsackie virus, CV) A 组 4~7、9、10、16 型和 B 组 1~3、5 型,埃可病毒(echovirus)部分血清型、肠道病毒 71 型(enterovirus 71, EV-71)等。其中以 CV-A16 和 EV-71 最常见,且肠道病毒各型之间无交叉免疫力<sup>[5]</sup>。HFMD 的临床症状主要表现为发热,手、足、口、臀等部位出疹,可伴有咳嗽、流涕、食欲不振等症,典型皮疹表现为斑丘疹、丘疹和疱疹,皮疹周围有炎性红晕,疱疹内液体较少,不疼不痒,部分病例仅表现为皮疹或疱疹性咽峡炎,个别病例可无皮疹。HFMD 患儿中,大部分病程短,预后良好;部分可并发心肌炎、无菌性脑膜炎、急性迟缓性麻痹、神经源性肺水肿及循环衰竭等,甚至威胁生命<sup>[5-6]</sup>。

沈阳作为东北地区的中心城市,人口密集,易发生 HFMD 流行。手足口病患儿年龄普遍偏小,家长对患儿高度紧张、重视。为保障广大儿童的身体健康,避免不必要的医疗纠纷,HFMD 防控及辅助临床诊断提供参考资料,本文对 2014—2018 年中国医科大学附属盛京医院就诊的疑似 HFMD 患儿进行了肠道病毒检测,对 HFMD 病原体布及流行特征进行分析。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 2014—2018 年中国医科大学附属盛京医院就诊临床诊断为 HFMD 的患儿。

1.2 诊断标准 手足口病诊断标准参照《手足口病诊疗指南(2018 版)》<sup>[5]</sup>,在临床诊断的基础上,肠道病毒(CV-A16、EV-71 等)特异性核酸检查阳性即可确诊。

1.3 试剂与仪器 检测试剂为浙江默乐生物科技公司的肠道病毒核酸检测试剂盒,可定性检测 EV-71 型、CV-A16 型及肠道病毒通用型(包括 CV-A2、4、5、7、9、10 型和 CV-B1、2、3、4、5 型等)。核酸提取仪器为天隆科技公司的 NP968 核酸提取仪,检测仪器为宏石医疗科技公司的 SLAN-96P 实时荧光 PCR 仪。

### 1.4 检测方法

1.4.1 标本的采集及处理 临床科室常规采集所有疑似 HFMD 患儿咽拭子进行 HFMD 肠道病毒

核酸检测。检测时,向已采集的咽拭子标本中加入 1 mL 无菌生理盐水,充分震荡混匀。核酸提取步骤参照浙江默乐公司的肠道病毒核酸检测试剂盒及天隆公司 NP968 核酸提取仪的说明书,提取获得的 RNA 保存于 4℃ 冰箱备用。暂时不能检测的临床标本需于 -20℃ 保存,保存期不得 >3 d。

1.4.2 扩增体系及条件 取聚合酶链反应(PCR)管,按照反应体系配置表依次加入逆转录 PCR(RT-PCR)反应液、Taq 酶、逆转录(reverse transcription, RT)酶、EV 引物和探针、待测标本 RNA 各 5  $\mu$ L,共计 25  $\mu$ L,同时设置阴性对照、阳性对照。扩增条件为:45℃ 15 min,1 个循环;95℃ 2 min,1 个循环;94℃ 10 s,58℃ 40 s,40 个循环。

1.4.3 结果判读 结果呈典型的 S 型扩增曲线,且 EV-71 型、CV-A16 型及肠道病毒通用型 Ct 值分别小于 35.29、35.86 和 35.62,结果为阳性;Ct 值分别大于 38.46、38.64 和 38.46,结果为阴性;Ct 值分别在 35.29  $\leq$  Ct  $\leq$  38.46、35.86  $\leq$  Ct  $\leq$  38.64 和 35.62  $\leq$  Ct  $\leq$  38.46 范围内,结果为可疑阳性。

1.5 统计学方法 应用 Excel 2010 建立数据库,应用 SPSS 19.0 对结果进行统计分析。计数资料用例数或百分率描述,比较采用  $\chi^2$  检验, $P \leq 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 感染人群分布 共接诊临床诊断为 HFMD 患儿 25 571 例,其中男患儿 14 780 例,女患儿 10 791 例,男女比例为 1.37 : 1;患儿年龄为 28 d~14 岁,平均年龄为 2.99 岁。临床诊断为 HFMD 患儿中,肠道病毒阳性检出率为 67.51%(17 263 例),其中男患儿阳性检出率为 69.72%(10 305 例),女患儿阳性检出率为 64.48%(6 958 例),男女患儿阳性检出率比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 78.167, P < 0.001$ );肠道病毒阳性男女比例为 1.48 : 1。各个年龄组不同性别阳性患儿所占病例数的比例各不相同,男患儿所占比例均高于女患儿,见图 1。

在 0~、1~、2~、3~、4~、5~、 $\geq 6$  岁 6 岁年龄组中,肠道病毒检出阳性比率分别为 5.56%(959 例)、20.40%(3 522 例)、20.51%(3 540 例)、24.53%(4 235 例)、14.38%(2 483 例)、7.21%(1 244 例)和 7.41%(1 280 例),呈单峰状分布,3~岁年龄组的阳性比率最高,<6 岁的 HFMD 阳性患儿共 15 983 例,占肠道病毒检出阳性患儿数的 92.59%。

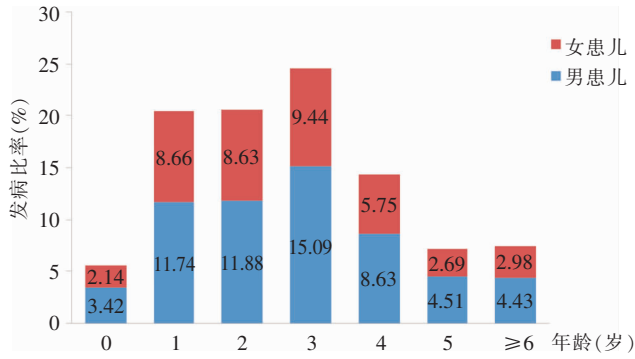


图 1 不同性别阳性 HFMD 患儿在各年龄组中的分布

Figure 1 Distribution of positive HFMD children in different age groups of different genders

2.2 流行时间分布 五年期间每年不同月份 HFMD 患儿比例各不相同,呈动态变化,但每年的 7、8 月份均是 HFMD 的高发期,最高占比为 29.94%~52.30%,季节分布明显,变化趋势呈现单峰型。见图 2。

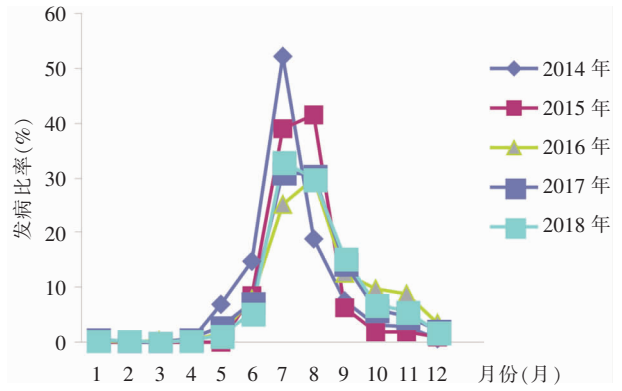


图 2 HFMD 发病月份分布

Figure 2 Distribution of HFMD incidences in each month

2.3 HFMD 病原体分布 17 263 例 HFMD 肠道病毒检测阳性患儿中, EV-71、CV-A16 及其他肠道病毒检测阳性比率分别为 12.71%、24.38% 和 62.91%; 每年三种(类)肠道病毒阳性比例各不相同,呈动态变化,不同年份 HFMD 患儿中各种(类)肠道病毒阳性比例比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 5\ 417.868, P < 0.001$ )。见表 1、图 3。

表 1 2014—2018 年 HFMD 肠道病毒检测阳性患儿不同肠道病毒构成比

Table 1 Constituent ratios of different enteroviruses from HFMD children with positive enterovirus detection in 2014-2018

年份	EV-71 阳性		CV-A16 阳性		其他肠道病毒		合计	
	阳性例数	构成比(%)	阳性例数	构成比(%)	阳性例数	构成比(%)	阳性例数	构成比(%)
2014 年	1 159	27.02	1 631	38.03	1 499	34.95	4 289	100.00
2015 年	161	4.87	325	9.84	2 817	85.29	3 303	100.00
2016 年	148	4.71	1 447	46.04	1 548	49.25	3 143	100.00
2017 年	710	37.93	128	6.84	1 034	55.24	1 872	100.00
2018 年	16	0.34	677	14.54	3 963	85.12	4 656	100.00
合计	2 194	12.71	4 208	24.38	10 861	62.91	17 263	100.00

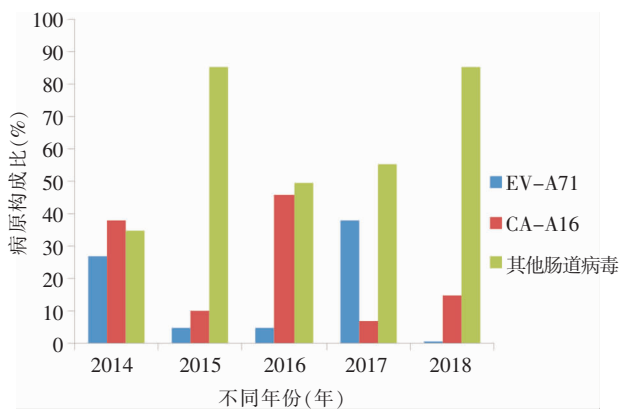


图 3 2014—2018 年 HFMD 肠道病毒检测阳性患儿不同肠道病毒构成比

Figure 3 Constituent ratios of different enteroviruses from HFMD children with positive enterovirus detection in 2014-2018

2.4 重症 HFMD 患儿病毒病原分布 17 263 例 HFMD 肠道病毒检测阳性患儿中, 33 例临床确诊为重症 HFMD, 重症率为 0.19%, 无死亡病例。重症 HFMD 患儿中, 男患儿 23 例, 重症率为 0.22% (23/10 305), 女患儿 10 例, 重症率为 0.14% (10/6 958), 两者重症率比较, 差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.375, P > 0.05$ ); CV-A16 阳性 5 例(15.15%), 其他肠道病毒阳性 28 例(84.85%), 无 EV-71 阳性重症 HFMD。CV-A16 与其他肠道病毒在重症 HFMD 患儿中病原体构成比比较, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 32.061, P \leq 0.05$ )。在 0~、1~、2~、3~、4~、5~、≥6 岁年龄组肠道病毒检测阳性患儿中, 重症率分别为 0.21% (2/959)、0.40% (14/3 522)、0.14% (5/3 540)、0.12% (5/4 235)、0.20% (5/

2 483)、0.08%(1/1 244)和 0.08%(1/1 280),各年龄组重症率比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 11.194$ ,  $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

HFMD 是一种儿童期急性传染病,1957 年在新西兰首次出现了该病。60 多年来,全球很多国家都出现过较大规模的 HFMD 流行,已成为常见的儿童健康问题。20 世纪 90 年代后期以来,在东南亚和东亚地区的婴幼儿中多次流行<sup>[7]</sup>。HFMD 常见于 6 岁以下儿童,尤其是婴幼儿,传染源主要是患者及病毒携带者<sup>[8]</sup>。该病主要由小 RNA 病毒科肠道病毒属引起,其中以 EV-71 和 CV-A16 型最常见。2010 年以来,HFMD 发病人数连续五年位居我国传染病首位,死亡人数位居丙类传染病首位,严重威胁儿童的生命健康<sup>[9]</sup>。早期的实验室诊断对于 HFMD 患儿的及时治疗,以及预后改善尤其重要。

本组研究结果显示,沈阳地区 2014—2018 年临床诊断 HFMD 患儿男女比例为 1.37 : 1, HFMD 肠道病毒检测阳性患儿中,男女患儿比例为 1.48 : 1,且疑似病例中男患儿的阳性检出率高于女性患儿( $\chi^2 = 78.167$ ,  $P < 0.05$ ),表明在 HFMD 患儿中男孩居多。李平等<sup>[10]</sup>研究报道,海口市 HFMD 男孩发病率高于女孩发病率。男孩发病多可能与男孩子更加活泼好动,且相对不注意个人卫生有关。而袁翊等<sup>[11]</sup>报道,四川内江地区 HFMD 患病人群性别差异无统计学意义。地域不同,风俗文化与教育等方面差异可能造成不同地区男女患病率不一致。

从年龄分布上,0~岁年龄组 HFMD 患儿肠道病毒检测阳性比例最低,低于 1~岁组患儿,除与 0~岁年龄组幼儿接触传染源概率较低以外,也可能与来自母体的低滴度肠道病毒中和抗体的保护作用有关<sup>[12]</sup>。 $\geq 6$  岁年龄组肠道病毒检测阳性比例较低,可能是因为随着年龄增长,具有肠道病毒特异性免疫的儿童群体比例增加,个体免疫力不断增强所致<sup>[13]</sup>。HFMD 肠道病毒检测阳性患儿中, $< 6$  岁者占 92.59%,其中 3~岁年龄组占比最高(24.53%),是 HFMD 的高发年龄段。 $< 6$  岁的孩子活动能力以及对外界的探索欲望不断增强,多数有吃手习惯,卫生意识较差,没有形成经常洗手的好习惯,容易感染肠道病毒,儿童之间密切接触,病毒污染手、玩具和餐具等更容易造成交叉感染,同时从母体获得的肠道病毒中和抗体消失<sup>[13]</sup>,使 $< 6$  岁的儿童成为

HFMD 肠道病毒的易感人群。

从流行时间分布上看,2014—2018 年 HFMD 患儿主要发病月份是每年的 7、8 月份,季节分布明显,全年变化趋势呈现单峰状,与部分研究<sup>[10,14-15]</sup>显示的 HFMD 发病季节也呈现单峰状分布相同,但不同于四川内江<sup>[11]</sup>和昆明<sup>[16]</sup>季节分布(呈现双峰状)。HFMD 的发病情况与气候因素有很明显的相关性,气温越高,湿度越大,HFMD 的发病率越高<sup>[17]</sup>。沈阳地区属于温带大陆性气候,每年的 7、8 月份是高温、高湿时期,符合 HFMD 高发期的气候特点;9 月份气温开始下降,雨水减少,发病率也随之下降。HFMD 具有明显的流行季节性特点,各个地区因为气候差异,发病月份也随之不同。

沈阳地区 2014—2018 年引起 HFMD 的病毒病原分布各不相同,具有本地区独特的流行特征。从时间上来看,同一病原在不同年份感染儿童中的构成比存在差异。EV-71 在 2014、2017 年 HFMD 肠道病毒检测阳性患儿中构成比分别是 27.02% 和 37.93%,是主要流行病毒病原,而在其他三年均不足 5%;CV-A16 在 2014 年和 2016 年 HFMD 肠道病毒检测阳性患儿中构成比分别为 38.03%、46.04%,是主要流行病毒病原,在其他三年均不足 15%;其他肠道病毒在 2015、2018 年优势明显,构成比分别为 85.29%、85.12%,在 2016、2017 年占 50%左右,而在 2014 年仅占 34.95%;同一病原在不同年份的构成比呈动态变化。综合五年检测结果,HFMD 的病原构成呈现复杂化和多样化的特点,优势病原体交替出现。海口地区在 2014—2016 年以 EV-71 为主<sup>[10]</sup>,济南地区在 2014—2016 年以 CV-A16 为主,而 2015 年以其他肠道病毒为主<sup>[15]</sup>。气候不同、疫苗接种情况差异等均可能造成各地区之间 HFMD 病毒病原体构成的不同。易感儿童感染一种病原体之后机体产生特异的保护性抗体,各病原体之间没有交叉免疫,在下一年度,该病原体的流行强度会减弱,其他病原体感染相对增强,成为流行的优势病原。同一地区肠道病毒病原体构成会因为群体免疫状态的差异而呈现出随机化和多样化的特点。

本研究结果显示,2014—2018 年收治的 33 例重症 HFMD 患儿中,感染其他肠道病毒的患儿占重症总数的 84.85%,无 EV-71 感染引起的重症 HFMD。而荆门、大连、辽阳地区<sup>[18-20]</sup>在同时期内重症 HFMD 患儿都以 EV-71 感染为主。不同地区引发 HFMD 的优势病原体有所差异,可能与该地

区 HFMD 的病原流行特征有关。有报道重症 HFMD 好发于免疫力相对不足的低年龄段婴幼儿<sup>[21]</sup>, 由于家长及临床医护人员对 EV-71 在低年龄段儿童中引起 HFMD 的高度重视, 患儿病情加重的概率降低; 同时随着 EV-71 灭活疫苗的广泛应用, EV-71 在重症 HFMD 中的病原体构成比低于其他肠道病毒, 形成了沈阳地区重症 HFMD 患儿主要是以其他肠道病毒感染为主的特征。

HFMD 的病原体构成呈现复杂化和多样化的特点, 优势病原交替出现, 因此, 对 HFMD 病原学的监控有利于更加清楚地了解该地区的病原体构成及优势病原, 为 HFMD 的预防和治疗提供参考依据。鉴于其他肠道病毒检出率一直高居不下, 需要重视对除 EV-71 和 CV-A16 以外的其他肠道病毒型别的监测, 研制多价 HFMD 疫苗, 为我国乃至全球的 HFMD 防控做出贡献。

#### [参 考 文 献]

- [1] 中华人民共和国卫生部. 手足口病预防控制指南(2009 版)[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2012, 19(19): 3-6.
- [2] Wang J, Cao Z, Zeng DD, et al. Epidemiological analysis, detection, and comparison of space-time patterns of Beijing hand-foot-mouth disease (2008 - 2012) [J]. PLoS One, 2014, 2014, 9(3): e92745.
- [3] Xing W, Liao Q, Viboud C, et al. Hand, foot, and mouth disease in China, 2008 - 12: an epidemiological study [J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(4): 308 - 318.
- [4] Zhao J, Jiang F, Zhong L, et al. Age patterns and transmission characteristics of hand, foot and mouth disease in China [J]. BMC Infect Dis, 2016, 6(1): 691.
- [5] 《手足口病诊疗指南(2018 版)》编写专家委员会. 手足口病诊疗指南(2018 年版)[J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(5): 257 - 263.
- [6] 邱宝强. 手足口病病原学研究进展[J]. 广西医学, 2016, 38(5): 698 - 700.
- [7] Duan C, Zhang X, Jin H, et al. Meteorological factors and its association with hand, foot and mouth disease in Southeast and East Asia areas: a Meta-analysis [J]. Epidemiol Infect, 2018, 147: 1 - 18.
- [8] Koh WM, Bogich T, Siegel K, et al. The epidemiology of hand, foot and mouth disease in Asia: a systematic review and analysis [J]. Pediatr Infect Dis J, 2016, 35(10): e285 - e300.
- [9] 李斌, 欧维琳. 手足口病病原学及检测方法研究进展 [J]. 中

华实用儿科临床杂志, 2016, 31(6): 477 - 480.

- [10] 李平, 庞燕, 邝仕壮. 2014—2016 年海口市手足口病流行特征及病原体分析 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16(5): 610 - 612, 617.
- [11] 袁翊, 王娅梅, 万小涛, 等. 内江地区手足口病肠道病毒核酸检测及流行特征分析 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(12): 1717 - 1719.
- [12] Zhu FC, Liang ZL, Meng FY, et al. Retrospective study of the incidence of HFMD and seroepidemiology of antibodies against EV-71 and CoxA16 in prenatal women and their infants [J]. PLoS One, 2012, 7(5): e37206.
- [13] Luo ST, Chiang PS, Chao AS, et al. Enterovirus 71 maternal antibodies in infants, Taiwan [J]. Emerg Infect Dis, 2009, 15(4): 581 - 584.
- [14] 沈嫵, 周瑞, 林清华, 等. 2010 - 2016 年安徽省某三甲医院手足口病监测分析 [J]. 中华全科医学, 2018, 16(8): 1250 - 1253.
- [15] 耿兴义, 王蔚茹, 常彩云, 等. 2009 - 2016 年济南市手足口病发病热点及流行特征分析 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2017, 31(6): 492 - 497.
- [16] 王杨, 李铮, 曹向红, 等. 2014 年昆明某三甲医院手足口病病原及流行特征分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(1): 8 - 10.
- [17] 祝寒松, 陈思, 王明斋, 等. 厦门市 2013 - 2017 年手足口病发病与气象因素影响分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2019, 40(5): 531 - 536.
- [18] 艾勇, 周丽萍, 曾周. 荆门市手足口病流行特征及重症危险因素分析 [J]. 预防医学, 2019, 31(10): 1032 - 1035.
- [19] 华近, 王达, 王宏伟. 2014 年大连市手足口病重症病例流行特征分析 [J]. 应用预防医学, 2016, 22(3): 275 - 276.
- [20] 赵丹, 吴凤彤. 辽阳市手足口病流行特征分析 [J]. 预防医学, 2019, 31(7): 722 - 725.
- [21] 白杉. 2008—2017 年沈阳市手足口病重症病例流行病学特征 [J]. 职业与健康, 2018, 34(15): 2098 - 2101.

(本文编辑:文细毛)

**本文引用格式:** 齐特, 黄郁晶, 吉耀华, 等. 2014—2018 年沈阳地区手足口病病原分布及流行特征 [J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(7): 648 - 652. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20205996.

**Cite this article as:** QI Te, HUANG Yu-jing, JI Yao-hua, et al. Pathogenic distribution and epidemiological characteristics of hand, foot and mouth disease occurred in Shenyang during 2014 - 2018 [J]. Chin J Infect Control, 2020, 19(7): 648 - 652. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20205996.