

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.02.019

## 尿毒症血液透析患者血红蛋白变化趋势与 rHuEPO 剂量的关系

唐能源, 苟晓燕<sup>△</sup>, 邓舜天, 李琦晖

重庆市中医院道门口院部肾病风湿免疫科, 重庆 400011

**摘要:**目的 分析尿毒症血液透析患者血红蛋白变化趋势与重组人促红细胞生成素(rHuEPO)剂量的关系。方法 回顾性选取 2021 年 12 月至 2022 年 10 月该院门诊规律血液透析尿毒症患者 73 例作为研究对象, 每周血液透析 3 次, 每次 4 h(包括每个月 3~4 次血液透析滤过+每个月血液灌流 2 h), 记录患者 rHuEPO 剂量, 治疗时间为 2 个月, 根据治疗 2 个月后血红蛋白水平变化趋势设定为上升组(35 例)和下降组(38 例)。结果 上升组治疗 2 个月后血红蛋白水平较治疗前升高, 下降组治疗 2 个月后血红蛋白水平较治疗前降低, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 上升组 rHuEPO 使用剂量高于下降组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。受试者工作特征曲线分析结果显示, rHuEPO 最佳截断值为 175.82 IU/(kg·w)时, 诊断血红蛋白水平疗效的曲线下面积为 0.684, 灵敏度为 82.9%, 特异度为 47.4%。结论 规律血液透析的尿毒症患者血红蛋白水平升高与 rHuEPO 使用剂量有关, 足量 rHuEPO 能使大多数患者血红蛋白水平呈上升趋势。

**关键词:**血液透析; 尿毒症; 重组人促红细胞生成素; 血红蛋白; 变化趋势

中图分类号: R459.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)02-0225-04

Relationship between the change trend of hemoglobin and the dose of rHuEPO in hemodialysis patients with uremia

TANG Nengyuan, GOU Xiaoyan<sup>△</sup>, DENG Shuntian, LI Qihui

Department of Nephropathy, Rheumatology and Immunology, Daomen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400011, China

**Abstract: Objective** To analyze the relationship between the change trend of hemoglobin and the dose of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) in hemodialysis patients with uremia. **Methods** A total of 73 uremia patients with regular hemodialysis in the outpatient department of the hospital from December 2021 to October 2022 were selected as the research objects. Hemodialysis was performed 3 times a week, 4 h each time (including 3 to 4 times of hemodiafiltration per month + 2 h of hemoperfusion per month), and the dose of rHuEPO was recorded. According to the change trend of hemoglobin level after 2 months of treatment, the patients were divided into an ascending group (35 cases) and a descending group (38 cases). **Results** After 2 months of treatment, the hemoglobin level in the ascending group was higher than that before treatment, and the hemoglobin level in the descending group was lower than that before treatment, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The dosage of rHuEPO in the ascending group was higher than that in the descending group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Receiver operating characteristic curve analysis showed that the optimal cut-off value of rHuEPO was 175.82 IU/(kg·w), the area under the curve for the diagnosis of hemoglobin level efficacy was 0.684, the sensitivity was 82.9%, and the specificity was 47.4%. **Conclusion** The increase of hemoglobin level in uremic patients on regular hemodialysis is related to the dose of rHuEPO. Adequate rHuEPO dose can make hemoglobin level increase in most patients.

**Key words:** hemodialysis; uremia; recombinant human erythropoietin; hemoglobin; change trend

肾性贫血是维持性血液透析患者最常见的并发症, 90%以上维持性血液透析的尿毒症患者存在肾性贫血, 肾性贫血严重影响尿毒症血液透析患者的生存质量及远期预后<sup>[1]</sup>。肾性贫血是由于肾脏促红细胞生成素(EPO)生成不足导致的红细胞生成及代谢障碍而引起的贫血, 补充外源性 EPO 是目前临床最常

见的治疗方法。重组人 EPO(rHuEPO)是目前临床治疗肾性贫血的主要药物, 其功能与 EPO 一致, 均可纠正贫血, 但药物剂量目前仍存在争议<sup>[2]</sup>。《中国肾性贫血诊治临床实践指南》<sup>[1]</sup>推荐的 rHuEPO 初始剂量为 50~150 IU/(kg·w), 推荐的 rHuEPO 剂量跨度较大, 实际使用多遵循医生的自身经验, 临床上观

作者简介:唐能源,男,主治医师,主要从事尿毒症及其并发症方面的研究。△ 通信作者, E-mail: gxygg09@163.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20231225.1734.002.html> (2023-12-26)

察到的现象是部分患者使用 rHuEPO 治疗一段时间后,复查血红蛋白水平反而较治疗前下降,甚至需要进行输血治疗。有研究表明,大剂量使用 EPO 有增加死亡的风险,即使是在已纠正贫血的前提下,EPO 用量的增加仍然会增加死亡风险<sup>[3-4]</sup>。所以,在现实中呈现出尿毒症血液透析患者 rHuEPO 剂量不足纠正肾性贫血效果差,但大剂量使用 rHuEPO 又会增加死亡风险的困局。本研究选取 73 例尿毒症血液透析患者作为研究对象,根据血红蛋白水平变化趋势分组,分析 rHuEPO 使用剂量对血红蛋白水平变化趋势的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性选取 2021 年 12 月至 2022 年 10 月本院门诊规律血液透析的 73 例尿毒症合并肾性贫血患者作为研究对象,男 41 例,女 32 例;年龄 26~101 岁,平均(65.15±15.92)岁;透析时间 4~142 个月,平均(41.75±30.45)个月。纳入标准:(1)本院门诊规律血液透析患者,符合尿毒症诊断标准,《内科学》(第 7 版)血肌酐 $\geq 707 \mu\text{mol/L}$ ,符合《中国肾性贫血诊治临床实践指南》<sup>[1]</sup>中肾性贫血的诊断标准;(2)病情稳定且透析时间大于 3 个月,血液透析方式:每周血液透析 3 次,每次 4 h(包括每个月 3~4 次血液透析滤过+每个月血液灌流 2 h),治疗 2 个月,期间未调整 rHuEPO 剂量。排除标准:(1)严重的肺功能障碍、心力衰竭;(2)全身急性感染及炎症状态、急性脑梗死、脑出血;(3)慢性出血、难控制的高血压;(4)有珠蛋白生成障碍性贫血、肿瘤相关贫血、纯红细胞再生障碍性贫血等其他疾病引起的贫血;(5)合并肿瘤;(6)近 1 个月内有输血史。根据血红蛋白水平变化趋势设定为上升组(35 例)和下降组(38 例),上升组男 19 例,女 16 例;年龄 38~91 岁,平均(65.00±13.42)岁;透析时间 4~128 个月,平均(37.54±26.36)个月;肾衰竭原因:慢性肾小球肾炎 13 例,糖尿病性肾病 15 例,高血压性肾病 6 例,狼疮性肾炎 0 例,多囊肾 1 例。下降组男 22 例,女 16 例;年龄 26~101 岁,平均(65.29±18.10)岁;透析时间 5~142 个月,平均(45.63±33.68)个月;肾衰竭原因:慢性肾小球肾炎 17 例,糖尿病性肾病 13 例,高血压性肾病 6 例,狼疮性肾炎 2 例,多囊肾 0 例。两组性别、年龄、透析时间、肾衰竭等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会审核通过(2017-KY-1)。

### 1.2 方法

尿毒症患者每周血液透析 3 次,每次 4 h(包括每个月 3~4 次血液透析滤过+每个月血液灌流 2 h),自体动静脉内瘘为血液透析通路,贝朗 HI PS 15 聚砜膜透析器(膜面积  $1.5 \text{ m}^2$ ),灌流器为 HA130 树脂灌流器(珠海健帆生物科技股份有限公司)。所有血液透析治疗使用碳酸氢盐透析,血流量 180~250 mL/min,透析液流速 500 mL/min,低分子

肝素抗凝。符合上述透析方式,无排除标准,记录患者 rHuEPO 使用剂量,记录治疗前及治疗 2 个月后血红蛋白水平,设定血红蛋白水平升高为治疗有效,血红蛋白水平下降为疗效欠佳。同时给予降压、降糖等治疗,常规给予叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 及铁剂补充造血原料。rHuEPO 规格为每支 6 000 IU(科兴生物制药股份有限公司,国药准字 S20030089);10 000 IU(沈阳三生制药有限责任公司,国药准字 S20010001)。用药方式为透析下机前静脉注射。连续治疗 2 个月。治疗前及治疗 2 个月后抽取患者透析前空腹静脉血 3 mL,送本院检验科采用迈瑞 BC-6800 全自动血细胞分析仪完善血常规检查。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用独立样本  $t$  检验,组内比较采用配对  $t$  检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 rHuEPO 使用剂量对血红蛋白水平疗效的诊断效能。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 上升组和下降组治疗前及治疗 2 个月后血红蛋白水平比较

上升组治疗 2 个月后血红蛋白水平较治疗前升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );下降组治疗 2 个月后血红蛋白水平较治疗前降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 上升组和下降组治疗前及治疗 2 个月后血红蛋白水平比较( $\bar{x} \pm s, \text{g/L}$ )

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗 2 个月后	<i>t</i>	<i>P</i>
上升组	35	93.97±17.67	107.46±18.43	-7.263	<0.001
下降组	38	106.66±21.27	94.13±15.98	6.519	<0.001

### 2.2 上升组和下降组 rHuEPO 使用剂量比较

上升组 rHuEPO 使用剂量为(257.45±97.30) IU/(kg·w),下降组 rHuEPO 使用剂量为(193.28±85.72) IU/(kg·w),上升组 rHuEPO 使用剂量高于下降组,差异有统计学意义( $t=2.995, P<0.05$ )。

### 2.3 rHuEPO 使用剂量对血红蛋白水平疗效的诊断效能

ROC 曲线分析结果显示,rHuEPO 最佳截断值为 175.82 IU/(kg·w)时,诊断血红蛋白水平疗效的曲线下面积为 0.684(95%CI:0.562~0.806),标准误为 0.062,灵敏度为 82.9%,特异度为 47.4%。

## 3 讨论

血液透析是我国尿毒症患者主要的肾脏替代治疗方式,肾性贫血是慢性肾脏疾病发展至终末期常见的并发症,贫血程度越严重,对患者生命危害越大<sup>[5]</sup>。提前针对肾性贫血进行预防和干预,可以有效减少肾性贫血发生,以及降低病死率<sup>[6]</sup>。尿毒症患者肾性贫血的原因除了考虑 EPO 缺乏所致血红蛋白生成减少外,还要考虑血液透析过程中红细胞在管路中机械损

伤,血液残留透析器及管路,频繁检查采血及肠道失血,以及女性月经失血等因素,进而引起贫血。

EPO 是一种主要由肾脏间质细胞分泌的内源性糖蛋白激素,在人体肝脏及脑脊液中能检测出少量此类物质,EPO 与 EPO 受体结合,刺激红系干细胞,促进增值、分化及红细胞生成,可有效改善肾性贫血患者的贫血状态,提高红细胞携氧能力<sup>[7-8]</sup>。rHuEPO 是一种利用 DNA 重组手段人工合成的内源性糖蛋白激素,生物学活性与天然 EPO 基本无差别,临床广泛采用 rHuEPO 治疗尿毒症血液透析肾性贫血,可增加红系造血祖细胞活性,促进红细胞生成<sup>[9]</sup>。rHuEPO 已被证实慢性肾脏病患者中可有效纠正贫血,改善生活质量,以及减少输血量<sup>[10-11]</sup>。随着 rHuEPO 的广泛应用,肾性贫血的临床疗效较前明显提高,但总体达标率与发达国家比较仍有较大差距<sup>[12]</sup>。

《中国肾性贫血诊治临床实践指南》<sup>[1]</sup>推荐的 rHuEPO 初始使用剂量为 50~150 IU/(kg·w),同时建议血红蛋白增加速度控制在每月 10~20 g/L。在临床实际使用 rHuEPO 纠正肾性贫血时,临床医生首先需要确定 rHuEPO 的使用剂量,关注血红蛋白水平、变化趋势及速度,血红蛋白水平快速升高及超过预期,需要下调甚至暂停 rHuEPO 使用。本研究上升组治疗 2 个月后血红蛋白水平较治疗前升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );下降组治疗 2 个月后血红蛋白水平较治疗前降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。由此提示上升组和下降组在接受 rHuEPO 治疗 2 个月后,血红蛋白水平均发生了变化。在实际临床应用中,医生总是根据患者血红蛋白水平变化而不断调整 rHuEPO 的使用剂量。rHuEPO 使用剂量越大,血红蛋白水平越高这种观点,在临床实际使用中不好掌握,应反复调整 rHuEPO 剂量甚至停药;而给予 rHuEPO 治疗 2 个月后,相比血红蛋白水平,其变化趋势及变化速度更值得临床医生关注;在临床中也观察到血液透析肾性贫血患者逐步增加 rHuEPO 使用剂量后,血红蛋白水平逐步上升达标,达到上限后,下调 rHuEPO 使用剂量后,血红蛋白水平又开始逐渐下降,很难找到一个让血红蛋白水平相对稳定的 rHuEPO 使用剂量。

有研究认为,大剂量使用 EPO 在有效提高血液透析贫血患者治疗有效率的同时还有利于改善其贫血症状,提高患者的铁代谢指标水平,同时可增强患者食欲,改善其大脑、肝脏、肌肉等组织中的血氧供应,调节氨基酸代谢<sup>[13-14]</sup>。但 rHuEPO 最常见的不良反应是高血压,在接受 rHuEPO 治疗的患者中,估计有一半的患者需要增加降压药物剂量<sup>[15]</sup>,并且 EPO 使用剂量的增加会增加死亡风险<sup>[3-4]</sup>。上升组 rHuEPO 使用剂量高于下降组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示血红蛋白水平升高与 rHuEPO 使用剂量有关,较大剂量的 rHuEPO 可升高血红蛋白水平。

ROC 曲线分析结果显示,rHuEPO 最佳截断值为 175.82 IU/(kg·w)时,诊断血红蛋白水平疗效的 AUC 为 0.684,灵敏度为 82.9%,特异度为 47.4%。由此提示,当患者 rHuEPO 使用剂量达到 175.82 IU/(kg·w)时,能使大多数(82.9%)的尿毒症血液透析患者血红蛋白水平呈上升趋势。

本研究纳入样本量较少,可能存在一定的统计偏差,在后续的肾性贫血研究过程中,可加大研究样本量,进一步观察 rHuEPO 使用剂量对血红蛋白水平的影响。

## 参考文献

- [1] 中国医师协会肾脏内科医师分会肾性贫血指南工作组. 中国肾性贫血诊治临床实践指南[J]. 中华医学杂志, 2021,101(20):1463-1502.
- [2] 江罗佳,张丰萍,曹俊霞,等. 促红素对肾性贫血患者血红蛋白、红细胞压积的影响[J]. 药品评价, 2019,16(13):21-23.
- [3] BROOKHART M A, SCHNEEWEISS S, AVORN J, et al. Comparative mortality risk of anemia management practices in incident hemodialysis patients[J]. JAMA, 2010,303(9):857-864.
- [4] SINGH A K, SZCZECHE L, TANG K L, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease[J]. N Engl J Med, 2006,355(20):2085-2098.
- [5] 陆建勋,崔俊,亢宁苏,等. 腹膜透析与连续性血液净化治疗慢性肾功能衰竭的效果对比及对血清脂蛋白(a)、血肌酐水平的影响[J]. 国际泌尿系统杂志, 2020,40(5):867-870.
- [6] NOWICKI M, PECZEK K. History of erythropoietin stimulating agents use for the treatment of renal anemia in Poland[J]. G Ital Nefrol, 2018,35(Suppl 70):87-89.
- [7] 姜晨,林威,杨洪涛,等. 大剂量促红素在腹膜透析患者中应用的疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018,19(9):787-789.
- [8] 曾聪,董政,刘虹. 透析患者贫血治疗的最新进展[J]. 中国血液净化, 2017,16(1):60-64.
- [9] WISH J B, ECKARDT K U, KOVESDY C P, et al. Hypoxia-inducible factor stabilization as an emerging therapy for CKD-related anemia: report from a scientific workshop sponsored by the national kidney foundation[J]. Am J Kidney Dis, 2021,78(5):709-718.
- [10] 方蕾,黄扬扬,伍学琪,罗沙司他与重组人促红素治疗维持性血液透析患者肾性贫血的效果[J]. 中国医药导报, 2021,18(11):137-140.
- [11] CODY J D, HODSON E M. Recombinant human erythropoietin versus placebo or no treatment for the anaemia of chronic kidney disease in people not requiring dialysis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016,1(3):CD003266.
- [12] JING Z, WEI-JIE Y, NAN Z, et al. Hemoglobin targets for chronic kidney disease patients with anemia: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2012,7(8):e43655.
- [13] 郭友志. 大剂量促红细胞生成素对血液(下转第 231 页)

地区,如厦门、海口、广州的主要过敏原<sup>[8]</sup>,南充位于四川省东北部、嘉陵江中游,属中亚热带湿润季风气候,春早、夏长、秋短、冬暖,为尘螨的生长和繁殖提供了适宜条件。此外,夏季大量使用空调,导致室内空气流通性差,螨虫繁殖环境更加适宜,要控制尘螨繁殖速度首先必须做到环境控制,如:尽量保持室内环境干燥,并使用附有过滤网的真空吸尘器,定期清洗或更换空调的过滤网等。若因症状严重,影响工作和生活者,可在医生指导下进行特异性免疫治疗<sup>[9]</sup>。

尘螨过敏率随着年龄增长呈先增加后降低的趋势,分析原因:(1)尘螨有较强的致敏性,且广泛存在于周围环境难以避免,故在年纪较小的 AR 患者中表现为较高的过敏率,随着接触时间增加,患者表现出明显的 AR 症状,但经过几十年后,患者又逐渐出现免疫耐受或年长患者过敏反应强度减低;(2)对于青年或者中年才出现过敏性鼻炎症状的患者,本身就无尘螨过敏。花粉是继尘螨后最为重要的过敏原之一,也是北方地区的主要过敏原<sup>[10]</sup>。在各类花粉中,圆柏花粉在不同年龄期的过敏率均高于其他花粉,是不可忽视的过敏原,而北方主要的花粉过敏原为蒿属花粉<sup>[11]</sup>。圆柏属于圆柏属柏科,为常绿乔木,最高可长至 20 米,树冠尖塔形或圆锥形,主要分布于中国东南部及华北等地,也常见于朝鲜半岛、日本。近年来,随着各地采用圆柏进行荒山造林、园林绿化,空气中圆柏花粉含量也随之增高<sup>[12]</sup>。春季外出时戴好口罩能有效减少与花粉接触,降低过敏发生的概率。此外,在花粉高峰期前 2 周采用长效组胺 H 受体拮抗剂预防性治疗措施,能有效降低外界花粉环境对鼻炎患者生活质量的影响,并且疗效比传统药物更加明显。

花粉过敏率随着年龄增长而增高,至青年期达到过敏发生的高峰,至中年期后较前稍减低,且中年期花粉过敏率高于尘螨,成为该年龄段主要的过敏原。分析原因可能是,随着年龄增长,对花粉种类的接触逐渐增加,体内致敏物质种类逐渐增加,各种花粉过敏率也逐渐上升,至中年期,机体各免疫器官功能减退,过敏发生率也较前减低。

有研究表明,四川宜宾、云南昭通及部分长江上游地区导致 AR 的过敏原占主导地位的为粉尘螨、屋尘螨、蟑螂、猫毛、狗毛,花粉并没有成为主要变应原<sup>[13]</sup>。

综上所述,南充地区 AR 患者大多合并多重过敏,以屋尘螨、粉尘螨、圆柏花粉、蟑螂过敏最常见。

尘螨是婴幼儿期、学龄前期、学龄期、青少年期的主要过敏原,青年期尘螨与花粉过敏率相同,中年期花粉成为主要过敏原,且以圆柏花粉过敏率最高。

## 参考文献

- [1] 《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组、小儿学组. 儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年,修订版)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2022,57(4):392-404.
- [2] 赵飞,李丹,孙庆山,等. 皮肤点刺试验诊断过敏性鼻炎效能及过敏原检出率的临床分析[J]. 中国实验诊断学,2022,26(1):14-16.
- [3] 许健,陈莉农,黄成,等. 成都地区过敏性疾病儿童过敏原种类分布及流行特征调查[J]. 重庆医学,2015,44(28):3992-3994.
- [4] WANG X D, ZHENG M, LOU H F, et al. An increased prevalence of self-reported allergic rhinitis in major Chinese cities from 2005 to 2011[J]. Allergy, 2016, 71(8): 1170-1180.
- [5] 汤蕊,吕晓虹,刘禹希,等. 粉尘螨变应原点刺液在皮肤点刺试验中的应用价值[J]. 临床检验杂志,2022,40(8):561-566.
- [6] 夏晴晴,魏任雄. 1 313 例过敏性疾病血清过敏原检测及分析[J]. 中国卫生检验杂志,2015,25(6):885-888.
- [7] 俞黎黎,张承伯,滕飞翔,等. 我国尘螨分布的 Meta 分析[J]. 中国病原生物学杂志,2017,12(5):423-427.
- [8] 逯晓辉,林贵兰,戴淑惠,等. 厦门地区儿童过敏原筛查结果分析[J]. 中国妇幼保健,2021,36(21):5006-5009.
- [9] 娄鸿飞,张罗. 中国变应性鼻炎过敏原特异性免疫治疗现状及展望[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2022,57(4):385-391.
- [10] WANG X Y, MA T T, WANG X Y, et al. Prevalence of pollen-induced allergic rhinitis with high pollen exposure in grasslands of northern China[J]. Allergy, 2018, 73(6): 1232-1243.
- [11] 隋利萍,李健,李清华,等. 致敏花粉监测及浓度播报在花粉症防治中的作用[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科,2022,29(10):641-644.
- [12] 关凯,周俊雄,王瑞琦,等. 圆柏花粉点刺液诊断圆柏花粉过敏的临床价值[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,32(3):161-166.
- [13] 王建洪,黄榆岚,王仁君,等. 四川宜宾、云南昭通及部分长江上游地区变应性鼻炎患者的变应原分布特点及结果分析[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科,2016,23(5):275-278.

(收稿日期:2023-05-29 修回日期:2023-11-02)

(上接第 227 页)

透析患者肾性贫血的治疗效果及对血清铁蛋白尿酸水平的影响[J]. 山西医药杂志,2021,50(10):1668-1670.

- [14] 赵娜,郭一丹,张春霞,等. 重组人促红素联合左卡尼汀对老年血液透析患者肾性贫血治疗效果及氧化应激的影响[J]. 临床误诊误治,2021,34(4):33-38.

- [15] OHKI K, WAKUI H, UNEDA K, et al. Effects of erythropoietin-stimulating agents on blood pressure in patients with non-dialysis CKD and renal anemia[J]. Kidney Dis (Basel), 2020, 6(4):299-308.

(收稿日期:2023-06-30 修回日期:2023-10-22)