

· 实践与交流 ·

1例尼达尼布致肺癌合并间质性肺炎患者急性肝损伤的药学实践



章娟^{1,2}, 申丽华^{2,3}, 刘继勇^{1,2}, 王春敏^{1,2}

1. 复旦大学附属肿瘤医院药剂科 (上海 200032)
2. 复旦大学上海医学院肿瘤学系 (上海 200032)
3. 复旦大学附属肿瘤医院重症医学科 (上海 200032)

【摘要】 本文报道临床药师参与 1 例肺癌合并间质性肺炎患者使用尼达尼布致急性肝损伤的治疗过程。临床药师通过梳理患者既往用药史, 复习国内外相关文献, 并对患者肝酶急速升高情况进行分析, 根据 RUCAM 量表判定该病例发生的急性肝损伤与尼达尼布的关联性为“很可能有关”, 建议停用尼达尼布, 并积极给予保肝治疗。临床医师采纳建议, 治疗 20 d 后患者肝功能好转。临床药师分析患者肝损伤的原因和特点, 协助医师及时识别处理不良反应, 参与临床实践, 体现了自身价值。本文可为同类型急性肝损伤病例的诊疗提供参考。

【关键词】 尼达尼布; 肺癌合并间质性肺炎; 急性肝损伤; 药学实践

Pharmaceutical practice of acute liver injury in a patient with nintedanib-induced lung cancer complicated with interstitial pneumonia

ZHANG Juan^{1,2}, SHEN Lihuan^{2,3}, LIU Jiyong^{1,2}, WANG Chunmin^{1,2}

1. Department of Pharmacy, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China
 2. Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China
 3. Department of Critical Care, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China
- Corresponding authors: ZHANG Juan, Email: zhangruiyue1983@163.com; WANG Chunmin, Email: wangcm1@hotmail.com

【Abstract】 This article reports the pharmacotherapy process of a clinical pharmacist participating in the treatment of acute liver injury caused by nintedanib in a patient with lung cancer complicated with interstitial pneumonia. Clinical pharmacist analyzed the rapid increase of liver enzymes in patients by excluding their past drug use history, stopping suspicious drugs and searching domestic and foreign literature, and determined that the association with nintedanib was very likely according to RUCAM scale. The clinical pharmacist suggested stopping nintedanib and taking liver protection treatment actively. The clinician adopted the suggestion, and finally the patient's liver function improved after 20 days of treatment. Clinical pharmacists demonstrate their value by analyzing the causes and characteristics of liver injury in patients, assisting physicians in the timely identification and management of adverse reactions, and participating in clinical practice. This article can provide a reference for the diagnosis and

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202407015

通信作者: 章娟, 硕士, 主管药师, Email: zhangruiyue1983@163.com

王春敏, 主管药师, Email: wangcm1@hotmail.com

treatment of similar cases of acute liver injury.

【Keywords】 Nintedanib; Lung cancer with interstitial pneumonia; Acute liver injury; Pharmaceutical practice

间质性肺炎 (interstitial pneumonia, IP) 是多种原因引起的肺间质炎性和纤维化, 是一种呼吸功能进行性恶化的疾病, 也是肺癌发生的高危因素^[1], 10%~20% 的特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 患者常合并肺癌^[2]。尼达尼布是一种多靶点的小分子酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI), 能够拮抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维生长因子 (basic fibroblast growth factor, b-FGF)、血小板源性生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 等, 通过 VEGF、bFGF、PDGF 等介导的信号通路抑制新生血管的形成、减少肺胶原蛋白合成及纤维因子表达, 有更好的抗纤维作用, 临床常用于肺纤维化治疗^[3]。本文报道 1 例使用尼达尼布致急性肝损伤的病例, 分析不良反应发生原因和处理措施, 为临床安全用药提供依据。本研究已获得患者知情同意。

1 病例资料

1.1 基本情况

患者, 男, 74 岁, 身高 162 cm, 体重 60 kg; 2023 年 11 月 23 日因“发现右上肺肿块 1 月”来我院就诊, 入院诊断为“右上肺占位 (癌可能)、右肺小结节、两肺慢性炎症”。11 月 25 日, 我院胸部 CT 示: 右肺上叶恶性肿瘤, 右肺门肿大淋巴结, 两肺见散在小结节, 纵膈散在饱满淋巴结, 转移待查, 两肺肺气肿, 两肺慢性间质性炎症。11 月 27 日行 Muscle-Sparing 微创开胸右肺上叶切除 + 纵膈淋巴结清扫术。术后病理诊断为鳞癌, 支气管旁淋巴结转移 (3/8)。12 月 13 日, 因胸部不适, 外院急诊 CT 示: 右上肺大片高密度影, 双肺炎炎; 血红蛋白 $55 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 未治疗。来我院就诊, PET-CT 示: 右肺上叶肿块, 氟代脱氧葡萄糖代谢异常增高, 恶性肿瘤可能性大, 同侧淋巴结转移, 另见两肺慢性炎症。患者既往有吸烟史 20 余年, 每天 10 支, 戒烟 1 月余。体格检查无异常, 胸部 X 片示: 右肺术后, 右肺中上野新见包裹积液可能, 双肺渗出性改变, 右侧胸腔积液较前增多, 左侧胸腔积液较前稍增多。以“右上肺癌术后; 双肺炎炎; 重度贫血”收入我

院重症监护室。

1.2 治疗经过

2023 年 12 月 13 日入院后, 胸部 CT 示: 右肺术后, 双肺散在渗出, 双肺胸腔积液, 右侧伴肺组织不张, 两肺肺气肿, 两肺慢性间质性炎症, 两侧少量气胸, 肺组织压缩小于 5%。考虑肺癌术后胸腔活动性出血, 于 12 月 14 日行急诊剖胸探查术, 见右侧胸顶处大量凝固血块, 吸引器及卵圆钳共取出血凝块约 1 600 mL, 术中输血红细胞悬浮液 6 U+ 血浆 600 mL, 术后继续转入 ICU 监护, 辅助呼吸机呼吸。给予头孢哌酮舒巴坦 1.5 g, q8h 抗感染; 注射用水溶性维生素 10 mL, qd, 中长链脂肪乳剂注射液 C8~24 250 mL, qd, 脂溶性维生素注射液 (II) 10 mL, qd, 多种微量元素注射液 40 mL, qd 等静脉营养支持; 吸入用乙酰半胱氨酸溶液 0.6 g, bid, 吸入用布地奈德混悬液 2 mg, bid, 吸入用异丙托溴铵溶液 1 mg, bid, 注射用胰蛋白酶 5 万 U, bid 共同雾化吸入, 盐酸氨溴索注射液 0.3 g, ivd, bid 扩张支气管、化痰止咳; 注射用奥美拉唑钠 40 mg, ivd 护胃; 注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg, qd 抗炎等对症支持治疗。

12 月 16 日, 患者气管插管呼吸机辅助通气中, 血红蛋白 $88 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。胸片提示右肺术后, 双肺渗出性改变较前减少, 双侧胸腔积液较前相仿。丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) $39.3 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 天冬氨酸转氨酶 (aspartic transaminase, AST) $24.7 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 总胆红素 $7.7 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 直接胆红素 $4.9 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 间接胆红素 $2.8 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) $90.2 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 肝功能正常。12 月 18 日, 尝试脱机后患者出现不适, 继续气管插管呼吸机辅助呼吸。血红蛋白 $95 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$; ALT $25.8 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $23.9 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 总胆红素 $6.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 直接胆红素 $3.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 间接胆红素 $2.8 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, ALP $91.1 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 。继续抗感染、化痰、静脉及肠内营养等对症支持治疗。

12 月 22 日胸部 CT 示: 双肺肺气肿同前, 两肺慢性间质性炎症较前明显, 双肺渗出较前明显。血红蛋白 $101 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$; ALT $36.9 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST

25.2 U · L⁻¹, 总胆红素 6.1 μmol · L⁻¹, 直接胆红素 3 μmol · L⁻¹, 间接胆红素 3.1 μmol · L⁻¹, ALP 90.5 U · L⁻¹; 唾液酸化糖链抗原 440.15 IU · mL⁻¹↑, 提示肺纤维化严重。加用尼达尼布软胶囊(石药集团恩必普药业有限公司, 批号: 3182303022) 150 mg, 鼻饲, bid 抗肺纤维化。12月25日, ALT 709.7 U · L⁻¹↑, AST 847.3 U · L⁻¹↑, 总胆红素 8.5 μmol · L⁻¹, 直接胆红素 5.1 μmol · L⁻¹, 间接胆红素 3.4 μmol · L⁻¹, ALP 357.5 U · L⁻¹↑, 提示肝功能损伤。临床医师咨询临床药师, 患者肝功能异常是否与药物相关。临床药师对患者治疗方案、用药前后各项肝脏生化指标变化进行梳理, 并查阅文献资料, 判定患者肝功能损伤与尼达尼布相关, 建议停用尼达尼布, 并积极采用保肝药物进行治疗。临床医师采纳该建议, 12月26日停用尼达尼布, 加用注射用谷胱甘肽 1.8 g, ivd, qd, 复方甘草酸苷注射液 40 mL, ivd, qd 保肝治疗, 此后患者肝酶逐步下降。12月29日, ALT 177.6 U · L⁻¹↑, AST 54.5 U · L⁻¹↑, 总胆红素 5.1 μmol · L⁻¹, 直接胆红素 2.4 μmol · L⁻¹, 间接胆红素 2.7 μmol · L⁻¹, ALP 250.3 U · L⁻¹↑。2024年1月1日, ALT 82.3 U · L⁻¹↑, AST 33.2 U · L⁻¹, 总胆红素 4.4 μmol · L⁻¹, 直接胆红素 2.6 μmol · L⁻¹, 间接胆红素 1.8 μmol · L⁻¹, ALP 221.6 U · L⁻¹↑。2024年1月16日, ALT 17.6 U · L⁻¹, AST 21.5 U · L⁻¹, 总胆红

素 3.6 μmol · L⁻¹, 直接胆红素 1.9 μmol · L⁻¹, 间接胆红素 1.7 μmol · L⁻¹, ALP 129.9 U · L⁻¹↑, 肝功能指标基本恢复正常。

因患者家属要求转院至康复医院继续治疗, 患者于2024年1月17日出院, 出院时复查CT示: 肺部炎症, 纤维化较前加重, 患者仍需呼吸机间断辅助通气。建议转入康复医院会后继续抗炎、化痰、抗感染、加强营养支持、保肝同时抗纤维化治疗, 定期复查CT、肝功能和感染指标, 肺功能好转后可拔除气管插管。

患者住院期间肝功能指标变化情况见图1, 主要治疗药物见表1。

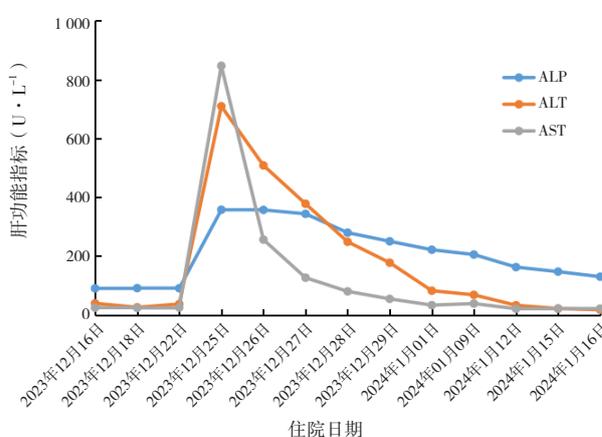


图1 患者住院期间肝功能指标变化

Figure 1. Indicator changes in liver function of the patient during hospitalization

表1 住院期间住院治疗药物

Table 1. The medication during hospitalization

药品名称	用法用量	时间
盐酸氨溴索注射液	0.3 g, ivd, bid	2023年12月14日—2024年1月16日
吸入用异丙托溴铵溶液	1 mg, 雾化吸入, bid	2023年12月14日—2024年1月17日
吸入用布地奈德混悬液	2 mg, 雾化吸入, bid	2023年12月14日—2024年1月17日
吸入用乙酰半胱氨酸溶液	0.6 g, 雾化吸入, bid	2023年12月14日—2024年1月17日
注射用胰蛋白酶	5万U, 雾化吸入, bid	2023年12月14日—2024年1月17日
复方氨基酸注射液18AA-II	250 mg, ivd, qd	2023年12月14日—2024年1月17日
注射用水溶性维生素	10 mL, ivd, qd	2023年12月14日—2024年1月17日
脂溶性维生素注射液II	10 mL, ivd, qd	2023年12月14日—2024年1月17日
中/长链脂肪乳剂注射液C8-24	250 mL, ivd, qd	2023年12月14日—2024年1月17日
注射用乌司他丁	50万U, ivd, qd	2023年12月14~20日
注射用奥美拉唑钠	40 mg, ivd, qd	2023年12月14日—2024年1月16日
注射用头孢哌酮舒巴坦钠	1.5 g, ivd, q12h	2023年12月14日—2024年1月16日
那曲肝素钙注射液	0.4 mL, sc, qd	2023年12月19日—2024年1月16日
左氧氟沙星注射液	0.5 g, ivd, qd	2023年12月15日—2024年12月20日
孟鲁司特钠片	10 mg, 鼻饲, qn	2023年12月25日—2024年1月10日

续表1

药品名称	用法用量	时间
注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	40 mg, ivd, qd	2023年12月14日—2023年12月18日
尼达尼布软胶囊	150 mg, 鼻饲, bid	2023年12月22日—2023年12月25日
醋酸泼尼松片	10 mg, 鼻饲, qd	2023年12月25日—2024年1月16日
注射用谷胱甘肽	1.8 g, ivd, qd	2023年12月25日—2024年1月16日
复方甘草酸苷注射液	40 mL, ivd, qd	2023年12月25日—2024年1月16日

2 讨论

2.1 患者急性肝损伤的诊断及与尼达尼布的关联性评价

根据《中国药物性肝损伤诊治指南（2023年版）》^[4]，诊断急性肝损伤时肝脏生化阈值需达到以下标准之一：① ALT \geq 5倍正常值上限（upper limit of normal, ULN）；② ALP \geq 2 \times ULN；③ ALT \geq 3 \times ULN 同时总胆红素 \geq 2 \times ULN。该患者使用尼达尼布后 ALT 709.7 U \cdot L⁻¹，总胆红素 8.5 μ mol \cdot L⁻¹，ALP 357.5 U \cdot L⁻¹，可诊断为急性肝损伤。计算 R 值（ALT 实测值 / ALT 的 ULN） / （ALP 实测值 / ALP 的 ULN）为 5.17，为急性肝细胞损伤型。

梳理患者用药史，结合各项实验室检查，患者贫血情况在入院后逐步好转，基本排除其他疾病或病情进展导致肝功能损伤情况。查阅药品说明书提示间质性肺炎患者使用尼达尼布引起的肝损伤较常见，当 ALT 增高大于 5 \times ULN 时应停用该药物。临床药师会诊考虑尼达尼布引起的急性肝细胞损伤可能性最大，停药并积极给予保肝治疗后患者肝功能逐渐恢复正常。

采用指南推荐的 RUCAM 量表^[4]，对尼达尼布与患者急性肝损伤的因果关系进行评估：①患者服用尼达尼布 3 d 后出现肝功能损伤，评分 +1；②停药 5 d 后 ALT 降低 \geq 50%，评分 +2；③患者年龄 $>$ 55 岁，评分 +1；④伴随应用其他肝损伤药物无，评分 0；⑤患者既往无慢性肝炎病毒携带史，无饮酒嗜好，肝功能正常，评分 +1；⑥尼达尼布说明书有提示可能引起肝损伤的不良反应，评分 +2；⑦停药后未使用，评分 0。综合得分为 7 分，判定尼达尼布与患者急性肝损伤的因果关系为“很可能有关”。

2.2 尼达尼布肝损伤的文献报道和机制分析

2014 年美国食品药品监督管理局和欧洲药品管

理局批准尼达尼布用于 IPF 的治疗，最近用于间质性肺病和其他具有进行性表型的慢性纤维化间质性肺病^[5]。尼达尼布 III 期临床试验中，肝酶升高 3 \times ULN 的患者占比为 5%^[6]，国外报道 1 例 86 岁男性 IPF 患者在用药 8 个月 after 出现乏力、恶心、呼吸急促，ALT 和 ALP 升高至 11.8 \times ULN 和 5.5 \times ULN，停药后指标逐渐恢复正常^[7]。有报道 1 例因新型冠状病毒感染后疑似肺纤维化患者，使用尼达尼布 300 mg \cdot d⁻¹ 约 4 个半月后，出现进行性黄疸、肝肿大以及肝酶指标升高的肝损伤^[8]。

尼达尼布导致肝损伤的机制尚不清楚，该药口服吸收后具有较高的首过效应，主要在肝脏细胞色素 P450 系统代谢，肝损伤可能与其代谢成有毒或免疫原性的中间体有关^[9]。1 项 6 758 例使用尼达尼布患者的监测数据显示，85% 的肝毒性发生在治疗前 3 个月，且亚洲人群、低体重（ $<$ 59 kg）、药物性肝炎病史、胆汁淤积以及合并使用肝毒性药物的患者发生药物性肝损伤更常见^[10]。该例患者用药仅 3 d，ALT 已升高至 14 \times ULN，药物性肝损伤发生早，因此，使用尼达尼布治疗前中后需要密切监视患者肝酶指标，及时鉴别处理，争取最优治疗。

2.3 保肝治疗的药物选择与评价

根据指南^[4]，药物性肝损伤发生后首先应要停用可疑药物，尽量避免再次使用可疑或同类药物；其次需要给予合理的保肝药物治疗。本例患者停用尼达尼布后，给予复方甘草酸苷和注射用谷胱甘肽进行积极保肝治疗。炎症反应和氧化应激损伤均被认为是药物性肝损伤发生的重要环节^[11]，复方甘草酸苷能保护肝细胞膜，且能够减轻氧化应激、脂质过氧化等导致的肝细胞损伤和炎性因子释放，进而改善肝功能^[12]；还原型谷胱甘肽是谷氨酸、胱氨酸、甘氨酸构成的三肽物质，在机体各类细胞，尤其是肝细胞中分布最为广泛，具抗氧化和自由基功效，同时还可促进胆汁排泄，防止细胞膜巯基氧化，保护肝细胞，可

用于中度肝细胞损伤型药物性肝损伤^[13]。两药联合保肝治疗 20 d 后,复查肝酶指标基本恢复正常,考虑保肝治疗有效。患者后续康复医院治疗时,仍需复查肝功能,选择抗炎、抗感染、抗纤维化和营养支持时,尽量选择肝毒性小的药物,利于肝脏功能的恢复。

本例患者使用尼达尼布后出现急性肝损伤,临床药师通过对患者用药前后肝功能指标的对比,分析了患者急性肝损伤的发生原因,并判断了很可能是由尼达尼布引起的,及时建议医生停用可疑药物并对症处理,并对疗效和不良反应进行监护,充分发挥了临床药师的作用,给临床安全用药提供了有力保障。

参考文献

- 1 Ichihara E, Miyahara N, Maeda Y, et al. Managing lung cancer with comorbid interstitial pneumonia[J]. *Intern Med*, 2020, 59(2): 163–167. DOI: [10.2169/internalmedicine.3481-19](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.3481-19).
- 2 Ogura T, Takigawa N, Tomii K, et al. Summary of Japanese respiratory society statement for the treatment of lung cancer with comorbid interstitial pneumonia[J]. *Respir Investig*, 2019, 57(6): 512–533. DOI: [10.1016/j.resinv.2019.06.001](https://doi.org/10.1016/j.resinv.2019.06.001).
- 3 Lamb YN. Nintedanib: a review in fibrotic interstitial lung diseases[J]. *Drugs*, 2021, 81(5): 575–586. DOI: [10.1007/s40265-021-01487-0](https://doi.org/10.1007/s40265-021-01487-0).
- 4 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会,中华医学会肝病学会分会药物性肝病学组. 中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)[J]. *胃肠病学*, 2023, 28(7): 397–431. [Technology Committee on DILI Prevention and Management, Chinese Medical Biotechnology Association; Study Group of Drug-Induced Liver Disease, Chinese Medical Association for the Study of Liver Diseases. Chinese guideline for diagnosis and management of drug-induced liver injury (2023 version)[J]. *Chinese Journal of Gastroenterology*, 2023, 28(7): 397–431.] DOI: [10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176).
- 5 Emanuel R, Michele F, Milo G, et al. Liver injury with nintedanib: a pharmacovigilance–pharmacokinetic appraisal[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(5): 645. DOI: [10.3390/ph15050645](https://doi.org/10.3390/ph15050645).
- 6 Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(22): 2071–2082. DOI: [10.1056/NEJMoa1402584](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402584).
- 7 Olin JL, Woods JA, Garner SJ. Delayed presentation of hepatocellular liver injury after nintedanib administration[J]. *Am J Ther*, 2017, 24(1): e107–e108. DOI: [10.1097/MJT.0000000000000464](https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000464).
- 8 Jena A, Aggarwal T, Mitra S, et al. Nintedanib–induced liver injury: not every liver injury is virus or vaccine–induced in the era of COVID–19[J]. *Liver Int*, 2022, 42(5): 1210–1211. DOI: [10.1111/liv.15206](https://doi.org/10.1111/liv.15206).
- 9 Liver Tox: Clinical and Research Information on drug-Induced liver injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 – Nintedanib[EB/OL]. (2023–12–12) [2024–03–01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548135/>.
- 10 陈喆,秦艳,叶岩荣. 尼达尼布致不良反应文献分析[J]. *中国新药杂志*, 2024, 33(3): 307–312. [Chen Z, Qin Y, Ye YR. Literature analysis of adverse drug reactions induced by nintedanib[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2024, 33(3): 307–312.] DOI: [10.3969/j.issn.1003-3734.2024.03.015](https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-3734.2024.03.015).
- 11 张显彬,于眉,李玲,等. 药物性肝损伤研究进展[J]. *中国现代医院杂志*, 2024, 26(1): 107–110. DOI: [10.3969/j.issn.1672-9463.2024.01.024](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-9463.2024.01.024).
- 12 王晓艳,李伟霞,张辉,等. 复方甘草酸苷防治药物性肝损伤有效性与安全性的 Meta 分析[J]. *实用中医内科杂志*, 2021, 35(1): 22–27. [Wang XY, Li WX, Zhang H, et al. Meta-analysis on effectiveness and safety of compound glycyrrhizin for drug-induced liver injury[J]. *Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine*, 2021, 35(1): 22–27.] DOI: [10.13729/j.issn.1671-7813.Z20200473](https://doi.org/10.13729/j.issn.1671-7813.Z20200473).
- 13 朱月萍,钱峰,朱伟,等. 复方甘草酸苷与还原性谷胱甘肽联用对药物性肝损伤患者肝功能指标改善作用的疗效评价[J]. *抗感染药学*, 2017, 14(5): 995–996. [Zhu YP, Qian F, Zhu W, et al. Clinical efficacy of improving liver function using compound glycyrrhizin combined with glutathione in patients with drugs liver damages[J]. *Anti-Infection Pharmacy*, 2017, 14(5): 995–996.] DOI: [10.13493/j.issn.1672-7878.2017.05-034](https://doi.org/10.13493/j.issn.1672-7878.2017.05-034).

收稿日期: 2024 年 07 月 08 日 修回日期: 2024 年 09 月 30 日
 本文编辑: 周璐敏 洗静怡