

· 实践与交流 ·

托伐普坦片引起严重急性肝损伤1例



王柯欣, 石二霞, 周忠艳, 何 轩

呼和浩特市第一医院药剂科 (呼和浩特 010030)

【摘要】 本文报道 1 例 66 岁男性患者, 因急性左心衰竭、低钠血症入院。入院第 1 天给予托伐普坦片 15 mg 口服, 第 2 天患者转氨酶明显升高, 丙氨酸转氨酶 $916.76 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 天冬氨酸转氨酶 $1857.1 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 符合严重急性肝损伤的诊断标准。立即停药并给予保肝治疗, 入院第 10 天, 患者肝功能明显好转, 入院第 12 天, 患者病情稳定后出院。关联性评价结果显示, 该患者急性肝损伤的发生与托伐普坦很可能有关。本文对托伐普坦引起肝功能损伤的发生机制、发生时间、发生人群和治疗进行探讨, 提示临床使用托伐普坦时应高度警惕肝损伤, 常规监测患者肝功能, 以确保安全用药。

【关键词】 托伐普坦片; 急性肝功能损伤; 药品不良反应

【中图分类号】 R 575; R 972 **【文献标识码】** A

Severe acute liver injury induced by tolvaptan: a case report

WANG Kexin, SHI Erxia, ZHOU Zhongyan, HE Xuan

Department of Pharmacy, The First Hospital of Huhhot, Hohhot 010030, China

Corresponding author: SHI Erxia, Email: shierxia2000@163.com

【Abstract】 A 66-year-old man was admitted with acute left heart failure and hyponatremia. On the first day of admission, 15 mg tolvaptan tablets were given orally. On the second day of admission, alanine transaminase and aspartate transaminase were significantly increased to $916.76 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ and $1857.1 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively, which met the diagnostic criteria of severe acute liver injury. The drug was immediately stopped and hepatoprotective therapy was given, and on the 10th day of admission, the patient's liver function improved significantly, and on the 12th day of admission, the patient was discharged after his condition stabilised. The results of the correlation evaluation indicated that the development of acute liver injury in this patient is likely related to tolvaptan. This article discusses the mechanism, time of occurrence, population and treatment of tolvaptan-induced liver function injury, suggesting that clinical use of tolvaptan should be highly vigilant for acute liver function injury and routine monitoring of patients' liver function to ensure the safe use of the drug.

【Keywords】 Tolvaptan tablets; Acute liver function injury; Adverse drug reactions

托伐普坦是一种选择性血管加压素 V2 受体拮抗剂, 可特异性拮抗精氨酸加压素, 主要用于治疗低钠血症和心力衰竭引起的体液潴留, 可有

效降低心力衰竭患者的前、后负荷^[1]。托伐普坦常见不良反应包括口渴、口干、多尿等; 严重不良反应风险包括肝损伤及过快纠正低钠血症导致

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202504060

基金项目: 内蒙古医学科学院公立医科研联合基金项目 (2024GLLH0422); 呼和浩特市基础研究与应用基础研究项目 (2024-规-基-4)

通信作者: 石二霞, 硕士, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: shierxia2000@163.com

的渗透性脱髓鞘综合征^[2]。药物性肝损伤（drug-induced liver injury, DILI）是由化学药品、生物制品等产品或其代谢产物、辅料等所致的肝损伤^[3]。托伐普坦相关肝毒性属罕见且严重的不良反应，其确切发病风险及时间尚不明确。本文报道 1 例托伐普坦致严重 DILI 病例，并分析患者年龄与肝损伤严重程度、发病时间和预后，为临床安全用药提供参考。本研究已获得患者家属的知情同意。

1 病例资料

患者，男，66 岁，身高 175 cm，体重 70 kg，身体质量指数 $22.9\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ，2025 年 3 月 7 日因“上呼吸道感染后伴夜间阵发性呼吸困难、腹泻 2 天”到我院急诊就诊。体检：T $36.2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，P 80 次/分，R 20 次/分，BP 144/93 mmHg；神智清晰，精神萎靡，呼吸音弱，双肺可闻及干湿啰音，双肺底可闻及湿性啰音，心界向左下扩大，心率 125 次/分，律不齐，第一心音强弱不等。实验室检查：白细胞计数 $9.70\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}\uparrow$ ，中性粒细胞比率 81.90% $\uparrow$ ，血小板计数 $97.00\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}\downarrow$ ，超敏 C-反应蛋白 $47.38\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}\uparrow$ ，降钙素原 $1.58\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}\uparrow$ ；血清钠 $116\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ；丙氨酸转氨酶（alanine transaminase, ALT） $194.60\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}\uparrow$ ，天冬氨酸转氨酶（aspartate transaminase, AST） $247.25\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}\uparrow$ ，总胆红素（total bilirubin, TBIL） $111.26\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\uparrow$ ，直接胆红素（direct bilirubin, DBIL） $41.31\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\uparrow$ ；肌钙蛋白 I $0.041\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}\uparrow$ ，N 末端脑利钠肽前体 $17\,863.60\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}\uparrow$ ；凝血酶原时间 48.0 s $\uparrow$ ，国际标准化比值 4.35 $\uparrow$ ，D-二聚体 $0.64\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}\uparrow$ 。血气分析：酸碱度 7.196，氧分压 26.8 mmHg，乳酸 $11.7\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。肝炎血清学检测示甲型肝炎病毒 IgM 抗体、乙型肝炎表面抗

原（HBsAg）、丙型肝炎病毒抗体、戊型肝炎病毒 IgM 抗体均为阴性；自身免疫抗体谱（抗核抗体、抗线粒体抗体、抗平滑肌抗体）检测均为阴性。患者既往患有心力衰竭、风湿性心脏病、心房颤动、脑梗死后遗症，长期口服华法林、地高辛、辛伐他汀治疗；否认肝炎和胆道病史。入院诊断：①急性左心衰竭；②风湿性心脏病，纽约心脏病协会心功能分级 IV 级；③社区获得性肺炎，非重症；④低钠血症。

入院后，给予注射用哌拉西林他唑巴坦 4.5 g，ivd，q12h 抗感染治疗（3 月 8—18 日），多索茶碱注射液 0.2 g，ivd，qd 平喘（3 月 7—18 日），注射用硝酸异山梨酯 20 mg 微量泵泵入治疗左心衰竭（3 月 7—18 日），盐酸氨溴索注射液 15 mg，ivd，qd 化痰（3 月 7—18 日），达格列净片 10 mg，qd 控制血糖（3 月 7—18 日）。患者入院时转氨酶异常，停用辛伐他汀、华法林。考虑患者左心衰竭，且合并低钠血症，3 月 7 日给予托伐普坦片（江苏恒瑞医药股份有限公司，批号：240514JE）15 mg，po，st。3 月 8 日复查肝功能：ALT $916.76\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}\uparrow$ ，AST $1\,857.1\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}\uparrow$ ，碱性磷酸酶（alkaline phosphatase, ALP） $96.64\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ ，TBIL $105.44\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\uparrow$ ，DBIL $32.97\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\uparrow$ 。临床药师梳理患者用药，考虑托伐普坦引起肝功能异常可能性大，建议停药，临床医师采纳，同时给予异甘草酸镁注射液 200 mg，ivd，qd 联合注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸 0.5 g，ivd，bid 保肝治疗，监测患者肝功能逐渐恢复正常，见表 1。3 月 18 日患者病情稳定予出院。

2 讨论

2.1 托伐普坦引起 DILI 的关联性评价

患者本次入院时查肝功能指标：ALT 超过 3

表 1 住院期间患者肝功能指标变化
Table 1. Indexes of liver function during hospitalization

日期	ALT ($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	AST ($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	TBIL ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	DBIL ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	ALP ($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)
3月7日	194.60	247.25	111.26	4.31	—
3月8日	916.76	1 857.10	105.44	32.97	96.64
3月9日	781.38	928.58	96.56	28.43	96.05
3月11日	553.25	393.66	68.51	39.52	92.08
3月13日	362.81	174.44	63.80	36.50	102.26
3月16日	156.94	57.34	—	—	96.32
3月18日	110.39	43.53	37.75	20.57	96.50
正常值参考范围	9.0~50.0	15.0~40.0	0.0~26.0	0.0~7.0	45.0~125.0

倍正常值上限，TBIL 超过 2 倍正常值上限，且伴有明显腹泻症状，符合肝损伤的临床表现^[3]。患者入院检查示甲、乙、丙、戊型肝炎血清学检测阴性，自身抗体检测阴性，因此排除病毒性肝炎和自身免疫性肝炎。患者以急性左心衰竭伴低钠血症入院，但肝功能恶化期间无心力衰竭进展表现，停用托伐普坦并行对症治疗病情趋稳，故可排除肝损伤与基础疾病进展的关联。患者既往用药中，辛伐他汀和华法林说明书中均提示有肝损伤风险，且患者服用这两种药物均超过 1 年，与药物使用存在合理的时间相关性，但用药过程中未常规监测肝功能指标。患者入院后由于肝功能异常停用上述可疑药物后均未再使用。该病例

属于基线肝酶异常患者，入院当天给予托伐普坦片 15 mg，次日监测发现肝酶指标显著恶化，ALT 超过 5 倍正常值上限，符合急性 DILI 的诊断标准^[3]。托伐普坦的暴露与患者转氨酶改变有明确、合理的时效关系，托伐普坦说明书明确指出该药具有肝毒性，停用托伐普坦并进行保肝治疗后患者肝功能显著改善。采用 Naranjo's 评估量表^[4]对托伐普坦与该病例肝功能损伤的关联性进行评价，评分为 7 分（表 2），结果为很可能有关。结合 RUCAM 量表^[5]判断药物与肝损伤的因果关系：托伐普坦评分为 10 分，提示高度可能相关；辛伐他汀与华法林用药时间评分均为 5 分，可能相关；其他合并用药评分低于 3 分，不太可能相关。

表2 Naranjo's评估量表评价托伐普坦关联性的评分
Table 2. The Naranjo's Assessment Scale scores of tolvaptan

相关问题	分值			得分	得分理由
	是	否	未知		
1. 该不良反应是否有结论性报告?	+1	0	0	1	该不良反应已被托伐普坦说明书记载
2. 该不良反应是否在使用可疑药物后发生?	+2	-1	0	2	DILI在使用托伐普坦后发生
3. 该不良反应是否在停用可疑药物或应用拮抗剂后缓解?	+1	0	0	1	停药后给予保肝治疗，肝功能指标逐渐恢复正常
4. 再次使用可疑药物后该不良反应是否重复出现?	+2	-1	0	0	停药后未再使用托伐普坦
5. 是否存在其他原因能单独引起该不良反应?	-1	+2	0	2	排除其他原因引起DILI
6. 该不良反应是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0	0	未使用安慰剂
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	0	未检测血药浓度
8. 该不良反应是否随可疑药物剂量增加而加重或随剂量减少而缓解?	+1	0	0	0	患者未增加或减少剂量
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?	+1	0	0	0	患者未暴露于同种或同类药物
10. 是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0	1	患者转氨酶指标监测结果可视为该反应的客观证据
总分值				7	

2.2 托伐普坦致DILI的类型及分级

根据《中国药物性肝损伤诊治指南（2023 年版）》^[3]的临床分型标准，DILI 可通过 R 值进行分型判定。R 值计算公式为： $R = (ALT \text{ 实测值} / ALT \text{ 正常值上限}) / (ALP \text{ 实测值} / ALP \text{ 正常值上限})$ 。R ≥ 5.0 为肝细胞损伤型，R ≤ 2.0 为胆汁淤积型，2.0 < R < 5.0 为混合型。计算该病例 R 值为 23.72，诊断为急性肝细胞损伤型 DILI。根据指南的严重程度分级标准，该患者出现 ALT 超过 5 倍正常值上限，TBIL 超过 2 倍正常值上限且国际标准化比值 ≥ 1.5，符合 3 级（重度）肝功能损伤的判定标准。

2.3 托伐普坦致DILI的机制探讨

托伐普坦早期临床试验数据^[6]提示其具有潜

在肝毒性风险。研究^[7]表明托伐普坦可减缓与常染色体显性遗传性多囊肾病（autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD）相关的肾体积增加和肾功能下降，因此托伐普坦被美国食品药品监督管理局批准用于治疗 ADPKD。ADPKD 患者表现出独特的肝毒性易感性^[8]，动物模型研究^[9]显示，肝细胞毛细胆管膜上的多药耐药相关蛋白 2（multidrug resistance-associated protein 2, MRP2）表达量降低 40%~60%，MRP2 负责介导胆红素及药物代谢物的外排；托伐普坦经 CYP3A4 代谢生成的代谢产物 DM-4103（占循环代谢物 63%）具有明显的肝毒性^[10]，其胆汁排泄效率在 ADPKD 模型中下降 58%，导致 DM-4103 在肝内蓄积引起肝损伤。一项研究^[11]运用定量系

统毒理学模型和体外实验显示, DM-4103 胆汁排泄减少会增加肝毒性风险。体外实验表明 MRP2 功能障碍与托伐普坦相关肝细胞毒性有关。本例患者使用托伐普坦前 TBIL 和 DBIL 已出现升高, 可能造成代谢物 DM-4103 排泄减少, 加重肝损伤。托伐普坦相关肝损伤虽病理机制尚未完全阐明, 但现有研究^[12]表明机制涉及多种因素, 主要包括肝细胞胆汁酸转运蛋白抑制、线粒体功能障碍及氧化应激等直接毒性作用。

2.4 托伐普坦致DILI的药物治疗及处置

临床诊疗中一旦怀疑 DILI, 首要措施是立即停用可疑药物。多数急性 DILI 患者在停用可疑药物后肝功能可自行恢复, 仅有少数重症或进展型患者需进行药物治疗干预。DILI 的治疗需严格避免再次使用肝毒性药物。对于肝细胞损伤型/混合型可选择异甘草酸镁、双环醇等; 对于胆汁淤积型, 可选择 S-腺苷蛋氨酸, 该药可明显改善胆红素代谢率^[13]; 对于免疫超敏型或急性肝衰竭样 DILI, 可选择糖皮质激素治疗^[14]。本例患者实验室特征符合急性肝细胞损伤型合并胆汁淤积, 治疗选择异甘草酸镁注射液联合注射用丁二磺腺苷蛋氨酸的双机制治疗方案, 符合《中国药物性肝损伤诊治指南(2023 年版)》^[3]中的推荐用药。此外, 研究^[15]显示因托伐普坦治疗引发肝损伤的患者再次给药后出现肝损伤复发, 其发作时间较前次病程显著缩短。为减轻托伐普坦引起的 DILI, 建议将托伐普坦的治疗时间限制在 30 d 内, 避免在有潜在肝病或肝硬化的患者中使用^[15]。本例患者在入院时已出现肝损伤表现, 应避免使用托伐普坦。对于有潜在肝损伤风险疾病的患者也需谨慎使用托伐普坦。研究^[16]显示, 托伐普坦相关肝毒性呈现年龄依赖性发病特征, 非老年患者使用托伐普坦至发生肝毒性的时间较 65 岁及以上人群显著延迟且与基线肝病严重程度无关, 其轻度/重度损伤均具进展为严重临床结局风险, 需建立基于年龄分层的肝功能动态监测。

托伐普坦作为低钠血症的常用治疗药物, 适用于合并心力衰竭的老年患者。此类患者常伴随血脂代谢异常, 且可能因合并用药而增加肝损伤风险。尽管托伐普坦相关肝损伤的发生率较低, 但对于本身存在肝功能损伤的患者, 临床医师使用托伐普坦片需高度警惕, 在用药前应详细询问患者既往用药史, 治疗期间需严格监测肝功能指

标。早期识别 DILI、及时停药并规范监测, 是改善患者预后的关键措施。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 穆清, 李志英, 张景迪, 等. 托伐普坦治疗射血分数保留型心力衰竭合并低钠血症的临床观察[J]. 中国药房, 2024, 35(18): 2283-2287. [Mu Q, Li ZY, Zhang JD, et al. Clinical observation of tolvaptan in the treatment of heart failure with preserved ejection fraction complicated with hyponatremia[J]. China Pharmacy, 2024, 35(18): 2283-2287.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2024.18.16](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2024.18.16).
- 2 梁笑笑, 吕淑贤, 陈世贤, 等. 托伐普坦治疗低钠血症有效性与安全性的系统评价 /Meta 分析再评价[J]. 中国药房, 2023, 34(8): 983-987, 999. [Liang XX, Lyu SX, Chen SX, et al. Efficacy and safety of tolvaptan for hyponatremia: an overview of systematic reviews/Meta-analysis[J]. China Pharmacy, 2023, 34(8): 983-987, 999.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2023.08.17](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2023.08.17).
- 3 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]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(4): 355-384. [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 Hepatology, 2023, 31(4): 355-384.] DOI: [10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176-1](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176-1).
- 4 付玥, 李小平, 于芝颖, 等. 采用诺氏评估量表法对紫杉醇致严重腹泻病例报告的因果关系评价[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(20): 2150-2153. [Fu Y, Li XP, Yu ZY, et al. Assessment of the causality of severe diarrhea caused by paclitaxel in case reports by using Naranjo's Assessment Scale[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2018, 38(20): 2150-2153.] DOI: [10.13286/j.cnki.chinhosp-pharmacy.2018.20.14](https://doi.org/10.13286/j.cnki.chinhosp-pharmacy.2018.20.14).
- 5 Hayashi PH, Lucena MI, Fontana RJ, et al. A revised electronic version of RUCAM for the diagnosis of DILI[J]. Hepatology, 2022, 76(1): 18-31. DOI: [10.1002/hep.32327](https://doi.org/10.1002/hep.32327).
- 6 Alpers DH, Lewis JH, Hunt CM, et al. Clinical pattern of tolvaptan-associated liver injury in trial participants with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): an analysis of pivotal clinical trials[J]. Am J Kidney Dis, 2023, 81(3): 281-293.e1. DOI: [10.1053/j.ajkd.2022.08.012](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.08.012).
- 7 Capuano I, Buonanno P, Riccio E, et al. Tolvaptan vs. somatostatin in the treatment of ADPKD: a review of the literature[J]. Clin Nephrol, 2022, 97(3): 131-140. DOI: [10.5414/CN110510](https://doi.org/10.5414/CN110510).
- 8 Chebib FT, Perrone RD, Chapman AB, et al. A practical guide for treatment of rapidly progressive ADPKD with tolvaptan[J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(10): 2458-2470. DOI: [10.1681/ASN.2018060590](https://doi.org/10.1681/ASN.2018060590).

- 9 Zhao Z, Ukidve A, Kim J, et al. Targeting strategies for tissue-specific drug delivery[J]. *Cell*, 2020, 181(1): 151–167. DOI: [10.1016/j.cell.2020.02.001](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.001).
- 10 Ma Y, Yu M, Wang H. Development, validation and application of a UPLC-MS/MS method for simultaneous quantification of OPC-61815 and its metabolites tolvaptan, DM-4103 and DM-4107 in human plasma[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2024, 1242: 124213. DOI: [10.1016/j.jchromb.2024.124213](https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2024.124213).
- 11 Beaudoin JJ, Brock WJ, Watkins PB, et al. Quantitative systems toxicology modeling predicts that reduced biliary efflux contributes to tolvaptan hepatotoxicity[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 109(2): 433–442. DOI: [10.1002/cpt.2007](https://doi.org/10.1002/cpt.2007).
- 12 Gibson A, Hammond S, Jaruthamsophon K, et al. Tolvaptan- and tolvaptan-metabolite-responsive T cells in patients with drug-induced liver injury[J]. *Chem Res Toxicol*, 2020, 16, 33(11): 2745–2748. DOI: [10.1021/acs.chemrestox.0c00328](https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.0c00328).
- 13 祁娟娟, 王亚军. 异甘草酸镁联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗原发性胆汁性肝硬化的效果及对 TGF- β 1、PDGF、Treg/Th17 的影响[J]. *临床医学研究与实践*, 2023, 8(12): 8–11. [Qi JJ, Wang YJ. Effect of magnesium isoglycyrrhizinate combined with ademetonine succinate on primary biliary cirrhosis and its influences on TGF- β 1, PDGF and Treg/Th17[J]. *Clinical Research and Practice*, 2023, 8(12): 8–11.] DOI: [10.19347/j.cnki.2096-1413.202312003](https://doi.org/10.19347/j.cnki.2096-1413.202312003).
- 14 王余彦, 崔琦, 卢映君, 等. 糖皮质激素治疗慢加急性肝衰竭的临床回顾性研究[J]. *重庆医学*, 2022, 51(16): 2745–2749. [Wang YY, Cui Q, Lu YJ, et al. A clinical retrospective study of glucocorticoid therapy for acute on chronic liver failure[J]. *Chongqing Medicine*, 2022, 51(16): 2745–2749.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-8348.2022.16.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-8348.2022.16.009).
- 15 Hammond S, Meng X, Barber J, et al. Tolvaptan safety in autosomal-dominant polycystic kidney disease: a focus on idiosyncratic drug-induced liver injury liabilities[J]. *Toxicol Sci*, 2025, 203(1): 11–27. DOI: [10.1093/toxsci/kfae142](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae142).
- 16 Uno T, Hosomi K, Yokoyama S. Evaluation of tolvaptan-associated hepatic disorder using different national pharmacovigilance databases[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 25943. DOI: [10.1038/s41598-024-77052-y](https://doi.org/10.1038/s41598-024-77052-y).

收稿日期: 2025 年 04 月 13 日 修回日期: 2025 年 06 月 03 日

本文编辑: 周璐敏 洗静怡