

· 实践与交流 ·

艾贝格司亭 α 致急性过敏反应1例



曾馨¹, 汪雅琴¹, 黄雅璇², 李娟³

1. 汉川市人民医院药学部 (湖北汉川 431600)
2. 黔东南民族职业技术学院医药技术系 (贵州凯里 556000)
3. 华中科技大学同济医学院附属湖北省肿瘤医院药学部 (武汉 430070)

【摘要】 1例63岁男性弥漫大B细胞淋巴瘤患者,行“泽贝妥单抗+CHOP”方案化疗后48h,皮下注射艾贝格司亭 α 注射液20mg预防中性粒细胞减少。用药约30min后患者突发呼吸困难、面色苍白、四肢湿冷、意识模糊等症状,呼吸26次/分,血氧饱和度90%,判定为2级急性过敏反应。经吸氧、肌注异丙嗪25mg、静注地塞米松5mg后症状缓解。后续化疗未再使用该药物,第三周期化疗后患者出现III级粒细胞减少,予短效重组人粒细胞集落刺激因子治疗后好转;第四周期经多学科诊疗讨论调整为聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子6mg,未见发生不良反应。采用Naranjo's评估量表评价艾贝格司亭 α 与急性过敏反应的关联性,结果为“很可能有关”。急性过敏反应为艾贝格司亭 α 的罕见不良反应,本文对其发生机制以及后续升白细胞药物调整进行了探讨,该病例为临床安全用药提供依据。

【关键词】 艾贝格司亭 α ; 过敏; 中性粒细胞减少; 药品不良反应

【中图分类号】 R973+4 **【文献标识码】** A

Acute allergic reaction induced by efbemalenograstim alfa: a case report

ZENG Xin¹, WANG Yaqin¹, HUANG Yaxuan², LI Juan³

1. Department of Pharmacy, The People's Hospital of Hanchuan, Hanchuan 431600, Hubei Province, China

2. Department of Medical Technology, Qiandongnan Vocational and Technical College for Nationalities, Kaili 556000, Guizhou Province, China

3. Department of Pharmacy, Hubei Cancer Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430070, China

Corresponding author: LI Juan, Email: lj5228661@163.com

【Abstract】 A 63-year-old male patient with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) received a subcutaneous injection of 20 mg efbemalenograstim alfa 48 hours after chemotherapy with the "zuberitamab+CHOP" regimen to prevent neutropenia. Thirty minutes after administration, the patient suddenly developed symptoms such as dyspnea, pale complexion, cold and clammy limbs, and confusion. Monitoring showed a respiratory rate of 26 breaths per minute and an oxygen saturation of 90%, which was diagnosed as a grade 2 acute allergic reaction. Immediate oxygen therapy, intramuscular injection of 25 mg promethazine, and intravenous injection of 5 mg dexamethasone were given, and the symptoms were relieved. The drug was not

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202510031

通信作者: 李娟, 硕士, 副主任药师, Email: lj5228661@163.com

used again in subsequent chemotherapy. Grade III neutropenia occurred after the third cycle of chemotherapy, and the patient recovered after treatment with short-acting recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. After MDT discussion in the fourth cycle, the regimen was adjusted to 6 mg pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, and no adverse reactions were observed during administration. The Naranjo's Assessment Scale scored 7 points, determining a "probable" association between the allergic reaction and efbemalenograstim alfa. This case suggests that acute allergic reaction is a rare adverse reaction of efbemalenograstim alfa. This paper discusses its sensitization mechanism and the adjustment strategy of leukocyte-increasing drugs, providing practical reference for the safe clinical use of the drug.

【Keywords】 Efbemalenograstim alfa; Allergy; mNeutropenia; Adverse drug reaction

肿瘤治疗中, 免疫与靶向治疗虽获突破, 但化疗仍具有不可替代的地位。几乎所有化疗药均会抑制骨髓功能, 中性粒细胞减少症为其最常见不良反应^[1], 不仅可能迫使临床降低化疗剂量或推迟治疗、打乱周期、削弱疗效, 还可能增加感染风险。据统计, 25%~40%的化疗初治患者会出现中性粒细胞减少, 超 60% 的患者因此延迟或减量化疗^[2]。重组人粒细胞集落刺激因子 (recombinant human granulocyte-colony stimulating factor, rhG-CSF) 是防治该不良反应的关键药物^[3], 其中艾贝格司亭 α 作为新一代长效 rhG-CSF, 凭借 Fc 片段延长半衰期 (约 47 h), 实现每化疗周期单次给药, 目前已用于淋巴瘤、乳腺癌等化疗后中性粒细胞减少症的预防与治疗^[4]。其常见不良反应为骨痛、乏力、中性粒细胞反应性增多等轻度症状^[5], 目前未见严重急性过敏反应的文献报道。本文报道 1 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者使用艾贝格司亭 α 注射液后出现急性过敏反应的案例, 阐述临床药师对过敏症状的快速评估、协助制定急救措施及参与后续升白细胞治疗方案更换的经验, 为临床处理此类反应提供参考。本研究已获得患者知情同意。

1 病例资料

患者, 男, 63 岁, 身高 169 cm, 体重 67 kg。2025 年 3 月中旬无明显诱因出现右侧颈部肿物, 当地医院彩超示: 双侧颈部可见淋巴结 (其中右侧 II 区一个大小为 37 mm × 18 mm)。2025 年 4 月 21 日就诊于湖北省肿瘤医院, 完善相关检查后, (右颈部淋巴结穿刺组织) 提示非霍奇金 B 细胞淋巴瘤, 结合免疫组化结果, 倾向为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。经正电子发射计算机断层显像检查, 诊断为弥漫大 B 细胞淋巴瘤 I 期, 国际预后指数 (International Prognostic Index, IPI) 评分 1 分。

患者既往史: 高血压病史 8 年, 目前口服降压药控制; 心房扑动病史, 行射频消融术后; 否认糖尿病史、过敏史、输血史。4 月 27 日血常规示: 白细胞计数 (white blood cell count, WBC) $6.8 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 中性粒细胞绝对值 (absolute neutrophil count, ANC) $4.84 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 红细胞计数 (red blood cell count, RBC) $5.25 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, 血红蛋白 (hemoglobin, Hb) $171 g \cdot L^{-1}$, 血小板计数 (platelet, Plt) $174 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ (图 1)。4 月 29 日行“吡柔比星 60 mg + 环磷酰胺 1 100 mg + 长春新碱 1 mg + 泼尼松 100 mg” (CHOP) 化疗方案联合“泽贝妥单抗 600 mg”靶向治疗 (第一周期), 48 h 后予艾贝格司亭 α 注射液 [亿一生物制药 (北京) 有限公司, 批号: 20241112] 20 mg 皮下注射。给药约 30 min 后患者出现呼吸困难、面色苍白、四肢湿冷、出冷汗等症状, 伴头晕、视物模糊、意识逐渐模糊, 呼吸 26 次/分, 血压 105/70 mmHg, 血氧饱和度 90%。给予吸氧、抗过敏治疗 (肌注异丙嗪 25 mg, 静脉注射地塞米松 5 mg) 后好转。患者存在明显且需干预的症状, 但无生命威胁, 根据不良事件通用术语标准 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) v5.0, 判定该患者急性过敏反应为 2 级 (中度)。第 1 周期治疗后患者发生 1 级消化道反应, 有间歇性恶心 (每日 2~3 次, 不伴呕吐)、食欲减退 (进食量减少 1/3~1/4), 对日常活动、睡眠及指标无明显影响。经饮食指导, 7~8 d 后症状消失, 未影响后续治疗。5 月 2 日查 Plt $95 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 余无异常。给予升血小板药物咖啡酸片 0.2 g, po, tid 治疗后好转。5 月 21 日、6 月 13 日继续行泽贝妥单抗靶向治疗联合 CHOP 化疗方案 2 周期, 过程顺利。第三周期化疗后出现 III 级粒细胞减少, ANC $0.6 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ (图 1), 给予短效 rhG-CSF 300 μg 后好转。

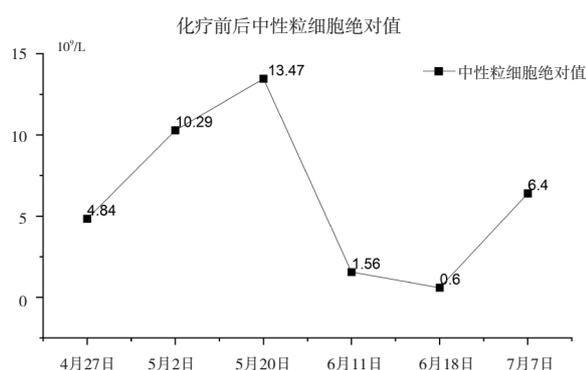


图1 患者治疗进程中的ANC值变化

Figure 1. Changes in ANC values during the patient's treatment process

7月7日患者入院行第四周期泽贝妥单抗联合CHOP方案治疗。入院体检：体温36.8℃，脉搏75次/分，呼吸18次/分，血压123/90 mmHg，生命体征平稳；东部肿瘤协作组体力状态评分（Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG-PS）1分，右颈部淋巴结较前缩小。血常规示：WBC $9.3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，ANC $6.40 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ （图1），余无异常。入院诊断为：弥漫大B细胞淋巴瘤。鉴于患者出现过较为严重的粒细胞缺乏，主治医师考虑预防使用rhG-CSF，拟更换其他种类长效rhG-CSF。而患者强烈拒绝继续使用长效rhG-CSF。临床药师参与该患者治疗方案的多学科诊疗讨论，考虑患者此前使用过rhG-CSF，临床药师查阅相关文献，充分比较艾贝格司亭 α 和聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子（polyethylene glycol-recombinant human granulocyte-colony stimulating factor, PEG-rhG-CSF）的成分、工艺后，建议调整为PEG-rhG-CSF。经与主治医师及患者沟通后，同意调整方案，化疗48 h后给予PEG-rhG-CSF 6 mg，过程顺利，第四周期治疗结束后，患者诉无特殊不适。

2 讨论

2.1 不良反应与艾贝格司亭 α 相关性

患者用药前无过敏症状、生命体征平稳，使用艾贝格司亭 α 注射液后即刻出现呼吸困难、面色苍白等表现，符合速发型过敏反应的时间特征，且停药后未再出现相关反应，时序因果关系明确。文献^[4]报道，艾贝格司亭 α 注射液批准报告提及可能引发过敏，美国食品药品监督管理局不良事件报

告系统数据库收录其上市后不良反应20例，含呼吸困难3例、过敏性休克2例^[7]，且需抗过敏治疗缓解，排除生理性不适可能。经排查，患者同期合并用药未变且无过敏反应，无食物、环境过敏原接触史，无感染或肿瘤进展等诱发因素，可排除非药物及其他药物致敏可能。采用Naranjo's评估量表^[8]评价该病例过敏与艾贝格司亭 α 注射液的关联性，结果评分为7分，判定为“很可能有关”，见表1。

2.2 艾贝格司亭 α 不良反应作用机制分析

艾贝格司亭 α 是由两个G-CSF分子与人IgG2的Fc片段通过二硫键连接形成的重组融合蛋白类治疗性药物^[9]，其辅料含表面活性剂吐温20。其致敏原因可能包括以下几方面：①Fc片段诱导免疫应答。治疗性蛋白均具潜在免疫原性，易被免疫系统识别为“外来物质”^[10]。上市报告显示，436例受试者中4.6%检测出抗药抗体^[4]，虽无中和活性，但可能触发免疫反应。本例患者无同类药物接触史及其他诱因，此为最可能致敏机制。②辅料吐温20致过敏。吐温20可通过激活补体系统，生成促炎介质，造成假性过敏反应或与体内蛋白形成复合物诱导免疫反应^[11]，吐温20与吐温80化学结构相似仅疏水端不同，吐温20疏水端为饱和月桂酸酯，稳定性高于吐温80，致敏风险更低^[12]。患者此前使用含吐温80的短效rhG-CSF未出现过敏反应，进一步降低该因素可能性，但不能完全排除个体特异性反应^[13-14]。③G-CSF片段引发免疫介导过敏。同类rhG-CSF或PEG-rhG-CSF类药物已有相关过敏报告^[15]，但患者第三周期使用含未经修饰G-CSF片段的短效rhG-CSF时，仅粒细胞计数回升而无过敏反应，故可排除该片段为致敏因素。综上，本例患者最可能的致敏原因是Fc蛋白片段诱导的免疫应答。

2.3 升白细胞药物用药分析与调整建议

患者首次化疗采用泽贝妥单抗+CHOP方案，含吡柔比星等强骨髓毒性药物，属《中国临床肿瘤学会（CSCO）抗肿瘤治疗所致中性粒细胞减少症诊断、预防和治疗指南2025》^[6]明确的发热性中性粒细胞减少症（febrile neutropenia, FN）中高风险方案（10%~20%）。患者基线乏力提示体能较弱，为粒细胞缺乏危险因素，叠加化疗骨髓抑制会升高感染风险，符合G-CSF一级预防强化指征。第三周期化疗后患者出现III级粒细胞减少，

表1 艾贝格司亭 α 过敏的Naranjo's评估量表评分
Table 1. The Naranjo's Assessment Scale score of efbemalenograstim alfa-induced allergy

相关问题	问题分值			得分	评分理由
	是	否	未知		
1. 该不良反应是否已有结论性报告?	+1	0	0	+1	药品说明书及文献报道艾贝格司亭 α 可能引发过敏反应 (如呼吸困难等)
2. 该不良反应是否在使用可疑药物后发生?	+2	-1	0	+2	注射艾贝格司亭 α 后半小时出现呼吸困难、面色苍白等过敏症状
3. 该不良反应是否在停药或应用拮抗剂后缓解?	+1	0	-1	+1	停用艾贝格司亭 α 并给予吸氧、抗过敏治疗后, 过敏症状好转
4. 再次使用可疑药物 (后不良反应是否重复出现?)	+2	-1	0	0	无再次用药数据
5. 是否存在其他原因能单独引起该不良反应?	-1	+2	0	+2	排除其他过敏诱因 (如接触过敏原、基础过敏疾病发作等)
6. 该不良反应是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	1	0	0	未使用安慰剂进行对照观察
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	0	未检测艾贝格司亭 α 在患者体内的血液浓度
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	未调整剂量, 无法观察剂量与反应的关联
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似不良反应?	+1	0	0	0	患者此前未使用过艾贝格司亭 α 及其他Fc融合蛋白类药物, 无同类药物过敏史
10. 是否存在任何客观证据证实该不良反应?	+1	0	0	+1	患者出现的呼吸困难、面色苍白等症状, 可作为急性过敏的客观依据
总分值				+7	

注: 总分值≥9分, 表明该药物与不良反应的关联性为肯定; 总分值5-8分为很可能有关; 总分值1-4分为可能有关; 总分值≤0分为可疑。

符合《CSCO 指南 (2025 版)》“二级预防”指征。FN 中高风险方案叠加既往 3 级粒细胞缺乏史, 感染风险更高。且荟萃分析^[16]显示长效 rhG-CSF 可显著降低感染相关及早期死亡风险, 故患者使用 rhG-CSF 类药物证据充分。

长效 rhG-CSF 分为 PEG 修饰型和 Fc 融合蛋白型。本例患者艾贝格司亭 α 过敏最可能为 Fc 片段诱发免疫应答, 需规避含 Fc 片段药物。PEG-rhG-CSF 不含 Fc 片段, 可从根源上降低交叉过敏风险, 且 PEG 修饰能减少机体对 G-CSF 的免疫识别^[17], 抗药抗体发生率更低。疗效方面, 一项全球多中心非劣效 III 期临床试验^[5]显示, 393 例乳腺癌化疗患者分别接受艾贝格司亭 α 与培非格司亭 (PEG-rhG-CSF) 后, 2 组患者首个化疗周期的 4 级中性粒细胞减少 ($ANC < 0.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$) 持续时间相近, 分别为 (0.2 ± 0.51) d 和 (0.2 ± 0.45) d, 不良事件发生率相似, 多为轻度至中度骨痛、恶心等, 证实两者疗效相当。安全性方面, PEG-rhG-CSF 主要风险为 PEG 过敏风险^[18]及辅料吐温 80 致敏风险, 而患者既往使用含吐温 80 的短效 rhG-CSF 无异常。因此, 选择 PEG-rhG-CSF 是兼顾安全与疗效的最优选择,

但用药期间仍需监测 PEG 过敏风险。

临床药师向患者开展专项药学监护^[19], PEG-rhG-CSF 每化疗周期仅需注射 1 次, 需在化疗结束 48 h 后给药; 常见骨痛可通过局部热敷缓解, 若出现皮疹、呼吸困难等过敏症状或发热 ($\geq 38.5 \text{ } ^\circ\text{C}$), 需立即就医, 且每周期化疗后 5~7 d 需复查血常规。同时指导患者出院后自我监测, 每日记录体温和体力状态, 日常做好防护。1 个月后临床药师电话随访, 患者按方案使用 PEG-rhG-CSF, 未出现过敏反应, 化疗后 $ANC 6.4 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 未发生粒细胞缺乏及感染, 化疗周期顺利推进。

综上所述, 本文报道了 1 例艾贝格司亭 α 相关急性过敏反应的病例, 患者在化疗后使用该药约 30 min 后发生过敏。临床药师分析了患者过敏发生因素, 判断过敏反应很可能由艾贝格司亭 α 引起, 并对其致敏机制及升白方案调整进行讨论。临床如发现患者使用该药物后出现呼吸困难、面色苍白、意识异常等过敏相关症状, 应立即停药并给予急救处理。检索相关文献, 该药物相关急性过敏反应报道罕见, 本文可为其临床安全用药、不良反应处置及方案优化提供参考。

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

- Mithoowani S, Cameron L, Crowther MA. Neutropenia[J]. *Can Med Assoc J*, 2022, 194(49): E1689. DOI: [10.1503/cmaj.220499](https://doi.org/10.1503/cmaj.220499).
- Lalami Y, Klastersky J. Impact of chemotherapy-induced neutropenia (CIN) and febrile neutropenia (FN) on cancer treatment outcomes: an overview about well-established and recently emerging clinical data[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 120: 163–179. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2017.11.005](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.11.005).
- 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治中国专家共识(2023版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2023, 45(7): 575–583. [China Anti-Cancer Association Tumor Clinical Chemotherapy Professional Committee, China Anti-Cancer Association Tumor Support Therapy Professional Committee. Consensus on clinical diagnosis, treatment, and prevention of chemotherapy-induced neutropenia in China (2023 edition)[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2023, 45(7): 575–583]. DOI: [10.3760/cma.j.cn112152-20230224-00076](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-20230224-00076).
- Blair HA. Efbemalenograstim alfa: first approval[J]. *Drugs*, 2023, 83(12): 1125–1130. DOI: [10.1007/s40265-023-01911-7](https://doi.org/10.1007/s40265-023-01911-7).
- Glaspy J, Daley W, Bondarenko I, et al. A phase III, randomized, multi-center, open-label, fixed dose, neulasta active-controlled clinical trial of F-627, a novel G-CSF, in women with breast cancer receiving myelotoxic chemotherapy[J]. *Blood*, 2021, 138 (Supplement 1): 4290. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-145760>.
- 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)抗肿瘤治疗所致中性粒细胞减少症诊断、预防和治疗指南 2025[M]. 北京人民卫生出版社, 2025: 1–54.
- FD. Qlik sense [EB/OL]. (2025–11–27) [2025–11–27]. <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/6b5a135f-f451-45be-893d-20aace34e28e/state/analysis>.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239–245. DOI: [10.1038/clpt.1981.154](https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154).
- Zhang Q, Wang Z, Yao W, et al. A randomized, multicenter phase III study of once-per-cycle administration of efbemalenograstim alfa (F-627), a novel long-acting rhG-CSF, for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 1143. DOI: [10.1186/s12885-024-12892-5](https://doi.org/10.1186/s12885-024-12892-5).
- Sethu S, Govindappa K, Alhaidari M, et al. Immunogenicity to biologics: mechanisms, prediction and reduction[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2012, 60(5): 331–344. DOI: [10.1007/s00005-012-0189-7](https://doi.org/10.1007/s00005-012-0189-7).
- Weiszhar Z, Czucz J, Révész C, et al. Complement activation by polyethoxylated pharmaceutical surfactants: cremophor-EL, tween-80 and tween-20[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 45(4): 492–498. DOI: [10.1016/j.ejps.2011.09.016](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2011.09.016).
- Kozuch B, Weber J, Buske J, et al. Comparative stability study of polysorbate 20 and polysorbate 80 related to oxidative degradation[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(9): 2332. DOI: [10.3390/pharmaceutics15092332](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15092332).
- Yang Q, Jacobs TM, McCallen JD, et al. Analysis of pre-existing IgG and IgM antibodies against polyethylene glycol (PEG) in the general population[J]. *Anal Chem*, 2016, 88(23): 11804–11812. DOI: [10.1021/acs.analchem.6B03437](https://doi.org/10.1021/acs.analchem.6B03437).
- Moore J. Final report on the safety assessment of polysorbates 20, 21, 40, 60, 61, 65, 80, 81 and 85[J]. *J Am Coll Toxicol*, 1984, 3: 1–82. DOI: [10.3109/10915818409042586](https://doi.org/10.3109/10915818409042586).
- Yokoe T, Yoshinami T, Nozawa K. Efficacy and safety of dose-dense chemotherapy for early-stage breast cancer under prophylactic pegfilgrastim administration: a systematic review and Meta-analysis from clinical practice guidelines for the use of G-CSF 2022[J]. *Int J Clin Oncol*. 2025, 30(4): 674–683. DOI: [10.1007/s10147-025-02716-2](https://doi.org/10.1007/s10147-025-02716-2).
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(21): 3158–3167. DOI: [10.1200/JCO.2006.08.8823](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.8823).
- Mishra P, Nayak B, Dey RK. PEGylation in anti-cancer therapy: an overview[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2016, 11(3): 337–348. <https://doi.org/10.1016/J.AJPS.2015.08.011>.
- Ibrahim M, Ramadan E, Elsadek NE, et al. Polyethylene glycol (PEG): the nature, immunogenicity, and role in the hypersensitivity of PEGylated products[J]. *J Control Release*, 2022, 351: 215–230. DOI: [10.1016/j.jconrel.2022.09.031](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.09.031).
- 姚明, 康吉云, 李昊洋, 等. 我国药学监护领域研究现状及趋势的可视化分析[J]. *数理医药学杂志*, 2025, 38(1): 16–26. [Yao M, Kang JY, Li HY, et al. Visual analysis of the current research status and trends in the field of pharmaceutical care in China[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2025, 38(1): 16–26.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202409024](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202409024).

收稿日期: 2025年10月15日 修回日期: 2026年01月12日

本文编辑: 周璐敏 杨燕