

益气通络颗粒用于缺血性脑卒中继发轻度认知功能障碍的安全性及对脑血管新生的影响[△]

鲍军强*, 田书娟#, 王志伟, 焦俊萍, 解雄伟, 魏子斌, 高超, 王雪(河北医科大学第一医院神经内一科, 河北石家庄 050031)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)10-1195-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.10.011

摘要 目的:探讨益气通络颗粒用于缺血性脑卒中继发轻度认知功能障碍的安全性及对脑血管新生的影响。方法:选取2018年11月至2020年3月河北医科大学第一医院收治的缺血性脑卒中继发轻度认知功能障碍患者200例,以随机数字表法分为观察组(100例)与对照组(100例)。对照组患者行常规治疗,观察组患者在对照组的基础上加用益气通络颗粒,两组患者均治疗24周。治疗结束后对比两组患者的疗效;对比两组患者治疗前后简易精神状态检查量表(mini mental status examination, MMSE)、美国国立卫生研究院卒中神经功能缺损评分量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS)评分、日常生活活动(activity of daily living, ADL)评分和运动功能量表(FMA)评分,血管内皮生长因子(VEGF)、血管生成素1(Ang-1)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、血肌酐(SCr)和肾小球滤过率(GFR)水平;统计并对比两组患者用药后的不良反应发生情况。结果:观察组患者治疗后的总有效率为92.00%(92/100),显著高于对照组的79.00%(79/100),差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者治疗后的NIHSS评分显著低于治疗前及对照组治疗后,MMSE、ADL和FAM评分显著高于治疗前及对照组治疗后,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者治疗后的VEGF、Ang-1水平显著高于治疗前及对照组治疗后,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后ALT、AST、GFR和SCr水平组间及组内比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者用药后不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:相对于常规治疗方案,加用益气通络颗粒用于缺血性脑卒中继发轻度认知功能障碍患者可获得更好的治疗效果,能够降低NIHSS评分,提高MMSE、NIHSS、ADL和FAM评分,促进患者脑血管新生,且用药安全。

关键词 缺血性脑卒中; 认知功能障碍; 益气通络颗粒; 安全性

Safety of Yiqi Tongluo Granules in the Treatment of Mild Cognitive Impairment Secondary to Ischemic Stroke and Its Effect on Cerebral Angiogenesis[△]

BAO Junqiang, TIAN Shujuan, WANG Zhiwei, JIAO Junping, XIE Xiongwei, WEI Zibin, GAO Chao, WANG Xue (Dept. of Neurology, the First Hospital of Hebei Medical University, Hebei Shijiazhuang 050031, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the safety of Yiqi Tongluo granules in the treatment of mild cognitive impairment secondary to ischemic stroke and its effect on cerebral angiogenesis. **METHODS:** Totally 200 patients with mild cognitive impairment secondary to ischemic stroke from Nov. 2018 to Mar. 2020 were selected and divided into observation group(100 cases) and control group(100 cases) via random number table. The control group was given conventional therapy, the observation group was given Yiqi Tongluo granules based on the control group, both groups were treated for 24 weeks. The clinical efficacy after treatment were compared between two groups, the scores of mini mental status examination (MMSE), national institutes of health stroke scale (NIHSS), activity of daily living (ADL) and fugl-meyer assessment (FMA), vascular endothelial growth factor (VEGF), angiogenin 1 (Ang-1), alanine aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST), serum creatinine (SCr) and glomerular filtration rate (GFR) levels of two groups were compared before and after treatment; the incidences of adverse drug reactions after medication were collected and compared. **RESULTS:** The total effective rate of observation group after treatment was 92.00% (92/100), which was significantly higher than that of the control group (79.00%, 79/100), with statistically significant difference ($P<0.05$). The NIHSS score of observation group after treatment was significantly lower than that of before treatment and the control group after treatment, the MMSE, ADL and FAM scores were significantly higher than those of before treatment and the control group after treatment, with statistically significant

[△] 基金项目:河北省重点研发计划自筹项目(No. 182777221)

* 主治医师,硕士。研究方向:脑血管病及神经免疫。E-mail:baojunqiang12@126.com

通信作者:主任医师,教授,博士。研究方向:脑血管病及癫痫诊治。E-mail:jtian72@126.com

differences ($P<0.05$). The VEGF and Ang-1 levels of observation group after treatment was significantly higher than those of before treatment and the control group after treatment, with statistically significant differences ($P<0.05$). There were no statistically significant difference in inter-group and intra-group comparisons of ALT, AST, GFR and SCr levels between two groups before and after treatment ($P>0.05$). There was no statistically significant difference in the total incidence of adverse drug reactions between two groups after medication ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Compared with conventional therapeutic regimen, adding Yiqi Tongluo granules to patients with mild cognitive impairment secondary to ischemic stroke can achieve a better therapeutic effect, which can reduce the NIHSS score, improve MMSE, NIHSS, ADL and FAM scores, promote cerebral angiogenesis, with medication safety.

KEYWORDS Ischemic stroke; Cognitive impairment; Yiqi Tongluo granules; Safety

脑卒中可分为缺血性、出血性脑卒中,前者在脑卒中患病群体中的占比为60%~80%^[1]。缺血性脑卒中发病后会给患者带来言语障碍、偏瘫、眩晕和共济失调等诸多临床症状,也会导致认知功能障碍,有学者指出脑卒中患者中约41.5%可出现认知障碍,出现认知功能障碍后会影响患者的肢体功能恢复及正常生活^[2-3]。奥拉西坦、他汀类药物、美金刚和多奈哌齐是治疗缺血性脑卒中继发认知功能障碍的常用药物,但部分药物价格高昂,且长期服用存在较多的不良反应,影响患者治疗依从性^[4-5]。中医学在该病的治疗中也具有较丰富的经验,如补阳还五汤在该病的治疗中已获得了较好的治疗效果^[6]。益气通络颗粒源于补阳还五汤这一经典汤剂,具有益气活血、祛瘀通络的作用。本研究将益气通络颗粒用于缺血性脑卒中继发轻度认知功能障碍的治疗,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2018年11月至2020年3月河北医科大学第一医院收治的缺血性脑卒中继发轻度认知功能障碍患者200例。纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010》^[7]和《中风病诊断与疗效评定标准(试行)》^[8]中相关诊断标准;(2)年龄为18~65岁;(3)简易精神状态检查量表(mini mental status examination, MMSE)^[9]评分为26~21分;(4)均签署知情同意书。排除标准:(1)既往已存在认知功能降低者;(2)近期有抗精神病药、抗焦虑药使用史者;(3)对本研究所用药物过敏者;(4)缺血性脑卒中急性发作期者。将患者以随机数字表法分为观察组(100例)与对照组(100例)。两组患者的基线资料相似,具有可比性,见表1。本研究经院伦理委员会批准(伦理批号:2017-16号)。

表1 两组患者基线资料比较

Tab 1 Comparison of baseline information between two groups				
基线资料	观察组(n=100)	对照组(n=100)	t/χ^2	P
男性/例(%)	57(57.00)	55(55.00)	0.081	0.776
女性/例(%)	43(43.00)	45(45.00)		
年龄/(\bar{x}±s,岁)	52.36±8.46	52.45±8.29	0.076	0.940
体重指数/(\bar{x}±s,kg/m ²)	24.13±1.24	24.23±1.30	0.557	0.578
发病时间/(\bar{x}±s,h)	8.45±3.06	8.38±3.28	0.156	0.876

1.2 方法

(1)对照组患者行常规治疗,包括常规营养神经、改善微循环和抗血小板聚集等。(2)观察组患者在对照组的基础上

加用益气通络颗粒(规格:每袋装12g),1次1袋,1日3次,餐前温服,连续用药24周。

1.3 观察指标

(1)对比两组患者治疗前后MMSE评分、美国国立卫生研究院卒中神经功能缺损评分量表(national institutes of health stroke scale,NIHSS)评分^[10]、日常生活活动(activity of daily living, ADL)评分^[11]和Fugl-Meyer运动功能量表(Fugl-Meyer assessment,FMA)评分^[12],分别在两组患者入院及治疗24周后评估。MMSE评分包括定向力(0~10分)、记忆力(0~3分)、注意力及计算力(0~5分)、回忆力(0~3分)和语言功能(0~9分)共5个方面,分值范围0~30分,当MMSE评分≥27分时判定为认知功能正常,当MMSE评分<27分时判定为认知功能受损。NIHSS评分包含8个项目,分别为意识(0~9分)、凝视(0~4分)、面瘫(0~2分)、言语(0~6分)、上肢肌力(0~6分)、手肌力(0~6分)、下肢肌力(0~6分)和步行能力(0~6分),分值范围0~45分,得分越高,患者神经功能缺损越严重。ADL评分包含大便、小便、进食、转移、如厕和活动等10个方面,总分100分,得分越高,患者日常生活能力越强。FMA评分包括上肢、下肢2个维度,共50项内容,分值均为0~2分,总分100分,得分越高,患者运动障碍越轻。(2)对比两组患者治疗前后血管内皮生长因子(VEGF)、血管生成素1(Ang-1)水平,于患者入院及治疗24周后取静脉血7ml,以酶联免疫吸附法检测。(3)对比两组患者治疗前后肝肾功能指标,取血方式及时点同上,以酶联免疫吸附实验-双抗体夹心法检测丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)水平,使用美国罗氏800全自动生化分析仪检测血肌酐(SCr)水平,肾小球滤过率(GFR)使用MDRD方程计算, $GFR=186\times血肌酐^{-1.154}\times年龄^{-0.203}$,女性在计算结果的基础上乘以0.742^[13]。(4)对比两组患者用药后不良反应发生情况。

1.4 疗效评定标准

对比两组患者治疗后临床疗效,于患者治疗24周后参照患者神经功能缺损程度评分^[14]进行评估。显效:评分减少46%~90%;有效:评分减少<46%且>18%;无效:未达到上述标准。总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计学软件对数据进行处理,NIHSS评分、VEGF水平等计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比

较行 t 检验;总有效率、不良反应发生率等计数资料以率(%)表示,组间比较行 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者治疗后的总有效率为 92.00%(92/100),显著高于对照组的 79.00%(79/100),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.2 两组患者治疗前后各项评分比较

观察组患者治疗后的 NIHSS 评分显著低于治疗前及对照

表 2 两组患者临床疗效比较 [例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between two groups [cases (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=100$)	73 (73.00)	19 (19.00)	8 (8.00)	92 (92.00)
对照组($n=100$)	52 (52.00)	27 (27.00)	21 (21.00)	79 (79.00)
χ^2	9.408	1.807	6.816	6.816
P	0.002	0.179	0.009	0.009

组治疗后,MMSE、ADL 和 FAM 评分显著高于治疗前及对照组治疗后,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后各项评分比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

Tab 3 Comparison of various scores between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, scores)

组别	MMSE 评分		NIHSS 评分		ADL 评分		FAM 评分			
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	上肢		下肢	
观察组($n=100$)	23.43 $\pm$ 1.13	27.83 $\pm$ 1.87 ^①	10.54 $\pm$ 3.46	6.12 $\pm$ 1.44 ^①	60.74 $\pm$ 10.55	67.83 $\pm$ 11.25 ^①	8.45 $\pm$ 2.75	19.43 $\pm$ 5.74 ^①	8.53 $\pm$ 2.70	22.78 $\pm$ 7.12 ^①
对照组($n=100$)	23.45 $\pm$ 1.15	25.81 $\pm$ 1.24 ^①	10.53 $\pm$ 3.42	8.16 $\pm$ 2.87 ^①	60.80 $\pm$ 10.59	64.58 $\pm$ 11.17 ^①	8.47 $\pm$ 2.76	15.43 $\pm$ 4.96 ^①	8.49 $\pm$ 2.55	17.53 $\pm$ 5.68 ^①
t	0.124	9.003	0.021	6.353	0.040	2.050	0.051	5.273	0.108	5.764
P	0.901	0.000	0.984	0.000	0.968	0.042	0.959	0.000	0.914	0.000

注:与治疗前比较,① $P<0.05$
Note: vs. before treatment, ① $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后血管生长因子指标比较

观察组患者治疗后 VEGF、Ang-1 水平显著高于治疗前及对照组治疗后,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血管生长因子指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of VEGF indicators between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	VEGF/(ng/L)		Ang-1/(μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=100$)	188.54 $\pm$ 22.40	305.21 $\pm$ 38.93 ^①	12.45 $\pm$ 3.24	19.67 $\pm$ 5.06 ^①
对照组($n=100$)	188.57 $\pm$ 22.42	287.93 $\pm$ 31.70 ^①	12.48 $\pm$ 3.26	16.77 $\pm$ 4.25 ^①
t	0.009	3.442	0.065	4.389
P	0.993	0.001	0.948	0.000

注:与治疗前比较,① $P<0.05$
Note: vs. before treatment, ① $P<0.05$

2.4 两组患者治疗前后肝肾功能指标比较

两组患者治疗前后 ALT、AST、GFR 和 SCr 水平组间及组内对比,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

2.5 不良反应

观察组、对照组患者用药后不良反应总发生率分别为 8.00%(8/100)、6.00%(6/100),差异无统计学意义($P>0.05$),见表 6。

3 讨论

中医学认为,缺血性脑卒中可归属于“中风”范畴,其病机在于肝肾阴虚,肝为风木之脏,可疏泻藏血,若疏泻失常可致气血运行失调,致血瘀、痉挛,则风湿邪气乘虚侵犯,治疗当以活血通络、滋阴熄风为主^[15]。本研究选用的益气通络颗粒由

表 5 两组患者治疗前后肝肾功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab 5 Comparison of indicators of liver and kidney function between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	ALT/(U/L)		AST/(U/L)		GFR/(ml·min)		SCr/(μ mol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=100$)	34.24 $\pm$ 3.15	34.59 $\pm$ 3.20	35.72 $\pm$ 2.41	35.84 $\pm$ 2.89	120.48 $\pm$ 12.45	120.46 $\pm$ 12.37	84.22 $\pm$ 16.43	84.32 $\pm$ 16.69
对照组($n=100$)	34.26 $\pm$ 3.16	34.82 $\pm$ 3.28	35.58 $\pm$ 2.36	35.82 $\pm$ 2.88	120.50 $\pm$ 12.47	120.49 $\pm$ 12.40	84.28 $\pm$ 16.45	84.30 $\pm$ 16.66
t	0.045	0.502	0.415	0.049	0.011	0.017	0.026	0.008
P	0.964	0.616	0.679	0.961	0.991	0.986	0.979	0.993

表 6 两组患者不良反应发生情况比较 [例(%)]

Tab 6 Comparison of incidence of adverse drug reactions between two groups [cases (%)]

组别	恶心呕吐	腹胀	腹泻	头晕	皮疹	合计
观察组($n=100$)	3 (3.00)	2 (2.00)	1 (1.00)	1 (1.00)	1 (1.00)	8 (8.00)
对照组($n=100$)	2 (2.00)	1 (1.00)	1 (1.00)	2 (2.00)	0 (0)	6 (6.00)
χ^2	0.205	0.338	0.000	0.338	1.005	0.307
P	0.651	0.561	1.000	0.561	0.316	0.579

多种中药材组成,可发挥益气活血、祛瘀通络的作用,是治疗脑卒中的常用药物,但该药是否能够改善患者的认知功能,国内鲜有报道。基于此,本研究在缺血性脑卒中继发轻度认知功能障碍患者的治疗中应用益气通络颗粒,探讨该药的临床疗效

果及对患者认知功能、日常生活能力和脑血管新生的影响,以期为该病的治疗提供帮助。

本研究疗效观察中,观察组患者治疗后可获得更好的效果。益气通络颗粒源于经典汤剂补阳还五汤,由黄芪、丹参、地

龙、川穹和红花组成,方中黄芪补气固表,丹参、红花活血祛瘀,地龙通经活络,川穹活血行气、祛风止痛,诸药合用,发挥益气活血、祛瘀通络的作用,使血瘀通,疾病退。另外,本研究观察组患者治疗后的NIHSS、MMSE、ADL和FAM评分得到更好的改善,表明在治疗缺血性脑卒中继发轻度认知功能障碍患者时,常规方案加用益气通络颗粒能够对患者的神经功能、日常生活能力等进行改善。这与益气通络颗粒发挥益气活血、祛瘀通络的作用,改善患者症状,促进疾病恢复密不可分,能够与上述研究结果相印证。张纲等^[16]的研究结果指出,益气通络颗粒治疗脑卒中安全有效,与本研究结果基本相符。

VEGF为血管新生所需的一种活性因子,可诱导毛细血管形成毛细血管管腔;Ang-1能与Tie受体结合,对血管的生长发育及新血管的生成起到调控作用^[17]。本研究中,观察组患者治疗后的VEGF、Ang-1水平得到更好的改善,表明在常规治疗的同时予以益气通络颗粒对病变部位的血管新生具有较好的促进作用。可能与益气通络颗粒中含有的中药成分具有促进脑血管新生的作用有关,益气通络颗粒的主要成分是黄酮类、皂苷等,能够保护神经、促进血管重构^[18]。张璩方等^[19]在动物实验中证实丹参具有促进血管再生的作用,能够与本研究结果相互印证。

在用药安全性分析中,两组患者用药后的肝肾功能及不良反应总发生率相近,提示益气通络颗粒用于缺血性脑卒中具有一定的安全性,不会明显增加不良反应,且不损伤患者的肝肾功能,与贺耀德等^[20]的研究结果存在一定的相似之处。

综上所述,在常规治疗的基础上加用益气通络颗粒可在提高治疗效果的同时改善缺血性脑卒中患者的NIHSS、MMSE、ADL和FAM评分,改善血管生长因子指标,且安全性较高。

参考文献

[1] 杨锡彤,马蓉,徐弘扬,等. 亚洲人群中 mircoRNAs 与脑卒中发病关系的 Meta 分析[J]. 重庆医学,2019,48(18):3154-3158,3166.

[2] 张春宇,祝海波,邵音. 中医康复护理对脑卒中肢体功能障碍患者上下肢功能及神经功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2020,29(4):439-442.

[3] 潘晓帆,秦琳,韩杨,等. 急性缺血性脑卒中患者 90 天后发生认知功能障碍的多因素分析[J]. 神经疾病与精神卫生,2019,19(1):7-11.

[4] 张严,王颖. 盐酸多奈哌齐联合奥拉西坦治疗帕金森病痴呆的临床疗效及安全性观察[J]. 贵州医药,2020,44(9):1408-1409.

[5] 赵萍,曹会芳,杨新利,等. 针灸联合多奈哌齐和美金刚对重度老年痴呆患者行为能力和认知功能的影响[J]. 现代生物医学

进展,2020,20(5):889-892.

[6] 狄美琪,胡玲玲,孔亮,等. 补阳还五汤对老年缺血性脑卒中病人临床疗效、神经功能评分及炎症因子水平的影响[J]. 实用老年医学,2019,33(4):386-388.

[7] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中华神经科杂志,2010,43(2):146-153.

[8] 李平,吴钟璫,张云如,等. 中风病诊断与疗效评定标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报,1996,19(1):55-56.

[9] Espino DV,Lichtenstein MJ,Palmer RF,et al. Ethnic differences in mini-mental state examination (MMSE) scores; where you live makes a difference[J]. J Am Geriatr Soc,2001,49(5):538-548.

[10] Strbian D,Atula S,Meretoja A,et al. Outcome of ischemic stroke patients with serious post-thrombolysis neurological deficits[J]. Acta Neurol Scand,2013,127(4):221-226.

[11] 巫嘉陵,安中平,王世民,等. 脑卒中患者日常生活活动能力量表的信度与效度研究[J]. 中国现代神经疾病杂志,2009,9(5):464-468.

[12] 陈瑞全,吴建贤,沈显山. 中文版 Fugl-Meyer 运动功能评定量表的最小临床意义变化值的研究[J]. 安徽医科大学学报,2015,50(4):519-521,522.

[13] 周玉红,左力,王梅,等. MDRD 方程预测肾小球滤过率的临床应用评价[J]. 中华肾脏病杂志,2004,20(21):30-34.

[14] 王慧娟,刘运平,曹妍,等. 丁苯酞氯化钠联合依达拉奉治疗急性期脑梗死患者对神经功能缺损评分和日常生活活动能力的影响[J]. 河北医药,2015,37(21):3255-3258.

[15] 黄幸,刘若凡,张根明,等. 活血化痰法治疗脑卒中的临床应用规律[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(8):1198-1200.

[16] 张纲,张华健,刘军锋,等. 益气通络颗粒治疗中风病(气虚血瘀证)Ⅲ期临床试验[J]. 中国临床药理学杂志,2012,28(10):743-745.

[17] 隋翌,严小虎,李英. 超早期小骨窗微创开颅清除术治疗高血压脑出血效果及对血清血管内皮生长因子,血管生成素 1 和炎症因子影响[J]. 临床误诊误治,2020,33(2):85-89.

[18] 杜澍金. 黄芪甲苷对缺血缺氧性脑血管内皮损伤作用的研究进展[J]. 重庆医学,2019,48(21):3720-3723.

[19] 张璩方,李梦华,刘暖,等. 黄芪丹参配伍提取物经 VEGF,Ang1/Tie2 通路对心肌梗死大鼠血管新生的病理影响[J]. 科学技术与工程,2020,20(1):104-108.

[20] 贺耀德,张鹏,郭珍妮,等. 2197 例益气通络颗粒治疗轻、中度缺血性脑卒中的远期安全性研究[J]. 中风与神经疾病杂志,2019,36(11):973-976.

(收稿日期:2021-01-28)

(上接第 1194 页)

[16] 郭晓明,闫英. 湿疹中医药治疗的基础研究进展[J]. 北京中医药大学学报:中医临床版,2012,19(5):58-60.

[17] 李元文,李楠. 皮肤瘙痒症中医治疗专家共识[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2017,16(2):189-190.

[18] 中华中医药学会皮肤科分会. 湿疹(湿疮)中医诊疗专家共识(2016年)[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2018,17(2):

181-183.

[19] 彭成. 中药药理学[M]. 新世纪 4 版. 北京:中国中医药出版社,2016:1261-1263.

[20] 胡勇,谯志文,张荫杰,等. 金蝉止痒胶囊抗过敏、抗炎作用研究[C]//2013 年全国博士生学术论坛——中药资源系统研究与开发利用论文集,2013:325-331.

(收稿日期:2021-06-29)