

中国鼻用喷雾剂注册临床试验近 10 年现状分析

张皖晋¹, 王茜², 李刚¹, 张景辰^{3*} (1.上海药品审评核查中心, 上海 201210; 2.上海药品和医疗器械不良反应监测中心, 上海 200040; 3.国家药品监督管理局审评检查长三角分中心, 上海 201210)

摘要: 目的 分析中国近 10 年鼻用喷雾剂注册临床试验现状及特点, 结合国际研究现状, 探讨中国鼻用喷雾剂药物的未来发展趋势。方法 检索国家药品监督管理局药物临床试验登记与信息公示平台(<http://www.chinadrugtrials.org.cn/index.html>), 收集开放注册日(2012 年 11 月 1 日)至 2023 年 3 月 29 日中国鼻用喷雾剂药物临床试验信息, 使用 Microsoft Office Excel 软件进行系统性分析, 从临床试验状态、适应证、地域分布和试验分期、试验设计类型等多个方面分析鼻用喷雾剂临床试验的现状与特点。结果 共 80 项鼻用喷雾剂临床试验, 均为国内试验, 其中 I 期 24 项(30.0%), II 期 15 项(18.8%), III 期 13 项(16.3%), IV 期 3 项(3.8%), 生物等效性试验 17 项(21.3%), 其他(药动学/药效学研究)共 8 项(10.0%)。临床试验状态有进行中(尚未招募)13 项(16.3%)、进行中(招募完成)7 项(8.8%)、进行中(招募中)15 项(18.8%)、已完成 44 项(55.0%)、主动终止 1 项(1.3%)。I~IV 期临床试验共 56 项, 其中平行分组试验 41 项(73.2%), 交叉设计试验 14 项(25.0%), 单臂试验 1 项(1.8%)。化学药品共 65 项(81.3%)、生物制品 7 项(8.8%)和中药/天然药物 8 项(10.0%)。适应证包括过敏性鼻炎、镇静、干眼、阵发性室上心动过速等共 15 种。结论 中国鼻用喷雾剂研发尚处于早期阶段, 但紧跟国际, 自主创新能力不断加强, 未来应探索更多新的鼻用喷雾剂临床研究方向与策略, 助力鼻用喷雾剂发展, 满足更多患者的需求。

关键词: 鼻喷雾剂; 临床试验; 登记与信息公示平台

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2023)20-2860-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20231900

引用本文: 张皖晋, 王茜, 李刚, 等. 中国鼻用喷雾剂注册临床试验近 10 年现状分析[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(20): 2860-2864.

Analysis of Clinical Trials of Nasal Sprays Registration in China in the Past 10 Years

ZHANG Wanjin¹, WANG Qian², LI Gang¹, ZHANG Jingchen^{3*} (1.Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201210, China; 2.Shanghai Center for Adverse Drug and Medical Device Reaction Monitoring, Shanghai 200040, China; 3. Yangtze River Delta Center for Drug Evaluation and Inspection of NMPA, Shanghai 201210, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze the current situation and characteristics of clinical trials of nasal spray registration in China in the past 10 years, and to discuss the future development trend of nasal spray drugs in China, taking into account the current situation of international research. **METHODS** By accessing the State Drug Administration's drug clinical trial registration and information disclosure platform(<http://www.chinadrugtrials.org.cn/index.html>), collected information on clinical trials of nasal spray drugs in China from the open registration date(November 1, 2012) to March 29, 2023, in terms of clinical trial status, analyzed the status and characteristics of clinical trials of nasal sprays in terms of clinical trial status, indications, geographical distribution and trial phases, and trial design types by Microsoft Office Excel. **RESULTS** A total of 80 clinical trials of nasal sprays were conducted in China, of which 24 (30.0%) were phase I, 15 (18.8%) were phase II, 13(16.3%) were phase III, 3(3.8%) were phase IV, 17(21.3%) were bioequivalence trials, and 8(10.0%) were other(pharmacokinetic/pharmacodynamic studies). The status of clinical trials included 13(16.3%) in progress(not yet enrolled), 7(8.8%) in progress (enrollment completed), 15(18.8%) in progress (enrollment in progress), 44(55.0%) completed, and 1(1.3%) voluntarily terminated. There were 56 phase I-IV clinical trials, including 41(73.2%) parallel group trials, 14(25.0%) crossover design trials, and 1(1.8%) single-arm trial. A total of 65(81.3%) were chemicals, 7(8.8%) were biologics and 8(10.0%) were traditional Chinese medicine/natural drugs. A total of 15 indications were identified, which included allergic rhinitis, sedation, dry eye, paroxysmal supraventricular tachycardia, etc. **CONCLUSION** The research and development of nasal sprays in China is still at an early stage, but it keeps up with the international and independent innovation ability is being strengthened, and more new clinical research directions and strategies of nasal sprays should be explored in the future to help the development of nasal sprays and meet the needs of more patients.

KEYWORDS: nasal sprays; clinical trials; registration and information disclosure platform

作者简介: 张皖晋, 女, 硕士 E-mail: yszhangwanjin@yji.sh.gov.cn *通信作者: 张景辰, 男, 博士, 正高级工程师 E-mail: zhangjc@ydcdei.org.cn

中国药典中对鼻用喷雾剂的定义系指由原料药物与适宜辅料制成的澄明溶液、混悬液或乳状液,供喷雾器雾化的鼻用液体制剂^[1]。鼻用喷雾剂的应用有很多优势,人体鼻黏膜上有众多的细微绒毛,可增加药物吸收的有效表面积,丰富的毛细血管能保证药物的迅速吸收;药物吸收后,直接进入体循环,无肝脏首过效应;操作简便,安全性较高^[2]。目前,中国已上市鼻用喷雾剂共19个^[3],主要用于治疗鼻炎、过敏性鼻炎、术后疼痛等。新型冠状病毒大流行之后,许多企业开始研发鼻喷吸入式疫苗,人们对鼻用喷雾剂的关注度也逐渐增加。鼻喷吸入式疫苗可以激发黏膜免疫,产生抗体,在第一时间阻断病毒侵入^[4]。随着研究的不断深入和技术的逐渐成熟,鼻用喷雾剂的应用也发生了很大变化,除了传统用于治疗鼻炎、过敏性鼻炎,还可用于治疗阿尔茨海默病、抑郁症等^[5]。Jin 等^[6]通过研究发现,通过鼻腔给药方式治疗抑郁症,可以有效突破血脑屏障、避免首过效应及相关不良反应。未来,将有更多鼻用喷雾剂进入市场,以满足患者的需要。本研究整理了近10年来中国鼻用喷雾剂注册临床试验信息,并进行系统分析,通过回顾性研究方式,探讨中国鼻用喷雾剂注册临床试验现状、特点及发展趋势,为企业、研究人员和监管部门提供数据支持。

1 资料与方法

本研究数据来自国家药品监督管理局药物临床试验登记与信息平台(<http://www.chinadrugtrials.org.cn/index.html>)。以“鼻喷雾剂”“鼻腔喷雾剂”“鼻用喷雾剂”为主检索词检索该数据库从开放注册日(2012年11月1日)至2023年3月29日登记的鼻用喷雾剂注册临床试验相关信息,包括但不限于临床试验专业题目、通俗题目、牵头主要研究者、公示日期、试验目的、试验药物、适应证、试验分期、试验设计类型、试验范围等。并采用 Microsoft Office Excel 软件录入,整理分类数据。试验时间以首次公示日期为准。

2 结果

2.1 近10年中国鼻用喷雾剂注册临床试验发展总体趋势

国家药品监督管理局药物临床试验登记与信息公示平台自开放注册日至2023年3月29日,共登记了80项鼻用喷雾剂注册临床试验,均为国内试验,其中I期临床试验24项(30.0%)、II期临床试验15项(18.8%)、III期临床试验13项(16.3%)、

IV期临床试验3项(3.8%)、生物等效性试验17项(21.3%)、其他(药动学/药效学研究)共8项(10.0%)。从发展趋势上看,中国鼻用喷雾剂临床试验数量从2019年开始迅速增长,2019年数量较2018年增加了4倍。2019—2023年注册临床试验共59项,占比高达73.8%,其中I期临床试验17项(28.8%)、II期临床试验7项(11.9%)、III期临床试验9项(15.3%)、IV期临床试验1项(1.7%)、生物等效性试验17项(28.8%)、其他(药动学/药效学研究)共8项(13.6%)。结果见图1。

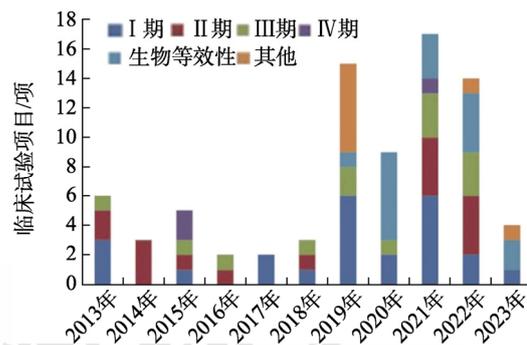


图1 近10年中国鼻用喷雾剂临床试验数量

Fig. 1 Number of clinical trials of nasal sprays in China in the past 10 years

2.2 鼻用喷雾剂注册临床试验适应证及药物类型

中国注册临床试验鼻用喷雾剂的适应证包括过敏性鼻炎、镇静、干眼、阵发性室上心动过速(paroxysmal supraventricular tachycardia, PSVT)、上呼吸道感染引起的发热、抑郁症、偏头痛、化疗引起的恶心呕吐、感冒引起的流涕、小儿惊厥、癫痫、鼻炎引起流涕、鼻窦炎伴有鼻息肉、I型过敏反应、预防性疫苗,共15种类型。其中过敏性鼻炎有41项(51.3%),占比最高,见图2。

药物类型涉及化学药品共65项(81.3%)、生物

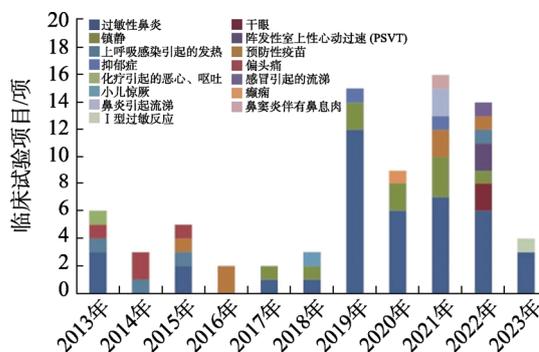


图2 近10年中国鼻用喷雾剂临床试验适应证分类统计图

Fig. 2 Statistical chart of conditions for clinical trials of nasal sprays in China in the past 10 years

制品 7 项(8.8%)和中药/天然药物 8 项(10.0%)。

2.3 各期临床试验状态及试验设计类型

中国鼻用喷雾剂注册临床试验状态有进行中(尚未招募)、进行中(招募中)、进行中(招募完成)、已完成和主动终止 5 个状态,分别有 13 项(16.3%)、15 项(18.8%)、7 项(8.8%)、44 项(55.0%)和 1 项(1.3%)。I~IV 期临床试验共 55 项,其中平行分组试验 41 项(74.5%)、交叉设计试验 14 项(23.5%)、单臂试验 1 项(1.8%)。按照参与中心分类,多中心试验 33 项(58.9%)、单中心试验 23 项(41.1%)。24 项 I 期临床试验中,单中心试验 20 项,多中心试验 4 项;15 项 II 期临床试验中,单中心试验 1 项,多中心试验 14 项;13 项 III 期临床试验均为多中心试验;3 项 IV 期临床试验中,单中心试验 1 项,多中心试验 2 项。结果见表 1。

表 1 近 10 年鼻用喷雾剂临床试验设计情况

Tab. 1 Clinical trial design of nasal sprays in the past 10 years

试验分期	国内参与中心	研究设计		
		平行分组	交叉设计	单臂试验
I 期(23 项)	单中心	8	12	1
	多中心	3	0	0
II 期(15 项)	单中心	1	0	0
	多中心	14	0	0
III 期(13 项)	多中心	12	1	0
IV 期(3 项)	单中心	1	0	0
	多中心	2	0	0

2.4 鼻用喷雾剂注册临床试验牵头研究者地域分布特征

中国注册临床试验鼻用喷雾剂注册临床试验牵头主要研究者主要分布在北京、湖南、江苏、上海、河北、湖北、辽宁、内蒙古、山西、四川、浙江,共 11 个省、自治区、直辖市。其中,北京市研究者牵头的鼻用喷雾剂临床试验最多,共 33 项,占比 42.3%,包含 I 期临床试验 9 项、II 期临床试验 8 项、III 期临床试验 9 项、IV 期临床试验 2 项和生物等效性试验 5 项;其次是湖南省 15 项,占比 19.2%,包含 I 期临床试验 6 项、III 期 2 项、生物等效性试验 3 项和其他试验 4 项。鼻用喷雾剂注册临床试验主要研究者地域分布目前还比较集中。结果见图 3。

3 讨论

本研究对国家药品监督管理局药物临床试验

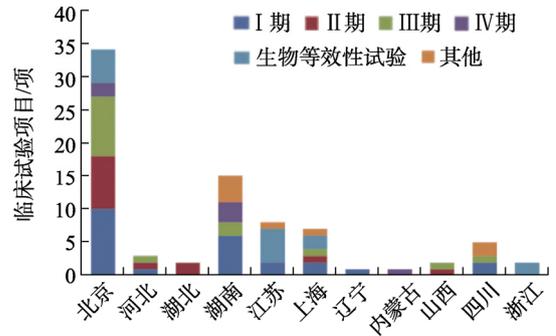


图 3 鼻用喷雾剂注册临床试验牵头研究者地域分布特征
Fig. 3 Geographical distribution of principal investigators in registered clinical trials of nasal sprays

登记与信息平台开放注册以来至 2023 年 3 月 29 日鼻用喷雾剂注册临床试验进行了统计分析,显示中国鼻用喷雾剂注册临床试验共开展了 80 项国内临床试验,较美国(645 项)^[7]、欧盟(189 项)^[8]数量偏少。2019 年注册临床试验数量较 2018 年增加了 4 倍,自 2019 年以来,注册临床试验共 59 项,数量显著增加,并呈稳步上升状态,其中 I 期临床试验与 II 期临床试验共占 40.7%。2020 年由于新冠肺炎大流行的影响,临床试验数量有所下降。此数据说明中国鼻用喷雾剂正在飞速发展,临床试验需求增加,药物研发的积极性增长。但大部分临床试验仍处于前期研究阶段,尚处于初步探索阶段。药物类型主要以化学药品为主,7 项生物制品中有 6 项为预防季节性流感疫苗,品种较单一;8 项中药/天然药物主要包括柴胡鼻用喷雾剂(用于治疗急性上呼吸道感染引起的发热),鼻脑通鼻用喷雾剂和芍龙止痛鼻用喷雾剂(用于治疗偏头痛)。牵头研究者主要分布在北京、湖南、江苏、上海,且北京占比高达 42.3%,可能与中国临床试验科研力量分布不均及受试者分布区域相关,需进一步探索原因。

从试验设计情况角度分析,中国鼻用喷雾剂注册临床试验开展的 80 项国内临床试验中,进行中的试验占比达 43.8%。随机对照试验是评价药物安全性和有效性的金标准,鼻用喷雾剂多采用此试验设计方法,占比高达 73.2%。唯一的单臂试验是一项用于治疗干眼症的酒石酸伐尼克鼻喷雾剂的药效动力学研究。相比之下, FDA 共有 120 项(11.4%)单臂试验设计, I~IV 期临床试验均涉及,包含但不限于用于治疗干眼症、癫痫、偏头痛、抑郁症、罕见病和病毒感染的药物,鼻用喷雾剂在许多疾病治疗领域上仍有很大的探索空间,未

来需根据疾病及药物作用机制,探索更多新的鼻用喷雾剂临床研究策略,助力鼻用喷雾剂研发发展。

从中国鼻用喷雾剂临床试验涵盖的15种适应证分析,关于治疗过敏性鼻炎、季节性过敏性鼻炎的临床研究有41项(51.3%),占比最高。药物品种包括布地奈德鼻喷雾剂(7项)、糠酸莫米松鼻喷雾剂(8项)、盐酸氮卓斯汀丙酸氟替卡松鼻喷雾剂(4项)等,多为仿制药。有市场调研报告显示,布地奈德喷雾剂和糠酸莫米松喷雾剂的市场份额正在逐渐增长,患者对于价格较高的鼻用喷雾剂的接受度正在逐渐增加,这一结果与临床试验数量增加的趋势相契合。随着市场占有率的不断增加,未来国产仿制药有逐步替代原研药物的可能。

其次,中国通过鼻脑通路用于治疗干眼症、偏头痛和镇静等方面的药物研究也开始出现。鼻脑通路是鼻腔与中枢神经系统之间的直接连接,可以绕过血脑屏障,将药物直接输送到大脑^[9]。通过鼻脑通路给药有3种不同的机制,分别是嗅觉通路、三叉神经通路和全身性通路,不仅可以用于治疗神经退行性疾病、癫痫、偏头痛等中枢神经系统相关的疾病,还可以用于清除大脑中的代谢废物、增强免疫监测、预防感染等^[10]。

用于治疗干眼症的酒石酸伐尼克兰鼻用喷雾剂是一种高选择性胆碱能激动剂,可激活三叉神经副交感神经通路,旨在重建健康的泪膜。FDA从2018年始至今共有16项相关注册临床试验研究,并于2021年批准酒石酸伐尼克兰鼻用喷雾剂用于治疗干眼症。酒石酸伐尼克兰鼻用喷雾剂在中国有2项进行中的注册临床试验,分别为III期临床试验与药效学研究,表明了中国尝试接受此类颠覆性治疗方法,紧跟国际创新。

用于治疗偏头痛的鼻用喷雾剂,FDA从2001年开始至2022年有23项临床试验,1项正在招募中,22项已完成,包括6项I期临床试验,4项II期临床试验,3项III期临床试验,4项IV期临床试验,其他类别4项,适应证涉及急性头痛、慢性偏头痛、高频发作性头痛。鼻用喷雾剂可以通过富含血管的上鼻空间快速将药物输送到血液,药物可绕过胃肠道吸收,被鼻黏膜快速吸收、持续地缓解偏头痛的症状。与FDA相比,中国对偏头痛方向鼻喷雾剂的研究稍欠缺,治疗偏头痛的4项II期临床试验药物类型全部集中在中药/天然药物,有1项已完成,开始时间集中在2013,2014

年,今后相关研发企业及研究机构可对该领域进行更多关注。FDA已有相关化学药物(舒马曲普坦鼻用喷雾剂、甲磺酸双氢麦角胺鼻用喷雾剂等)获得批准,但此类药物会产生鼻塞、味觉改变、恶心、呕吐、疲劳等相关不良反应,长期使用会产生依赖性,甚至影响语言系统及智力发育。相比之下,中药作用温和,不良反应小,许多芳香类药物含有大量挥发油,分子量低且具有一定脂溶性,可被鼻黏膜血管吸收,具有广泛抗菌抗氧化作用^[11],可以为偏头痛临床治疗提供更大选择空间。未来的药物筛选研究和药物剂型研究中,可以充分利用这些药物优势,为更多偏头痛患者提供帮助。

用于镇静类的鼻用喷雾剂,盐酸右美托咪定鼻用喷雾剂于2023年3月16日在中国获批,是一种既有镇静作用,又有镇痛作用的具有市场潜力的药物。中国相关注册临床试验研究共10项,其中8项已完成,涵盖I期临床试验、II期临床试验和III期临床试验。1项试验正在招募中。1项试验已主动终止,这也是中国鼻用喷雾剂注册临床试验中唯一主动终止的项目,终止原因是研发策略的改变。用于治疗重度抑郁症的艾司氯胺酮鼻用喷雾剂可通过调节患者体内的谷氨酸受体功能,修复大脑细胞的神经连接,从而快速缓解情绪症状^[12],于2019年在美国获得批准上市,是FDA30年以来批准的首款采用新作用机制治疗抑郁症的药物,目前此鼻腔喷雾剂有2项I期临床试验正在中国开展。

用于治疗PSVT的鼻用喷雾剂的研究在全球仍处于探索阶段,中国已通过Etripamil[®]鼻用喷雾剂临床试验申请,正在进行I期、III期临床试验,后续还会有更多相关研究评估Etripamil[®]的疗效和安全性。FDA关于此适应证的临床试验共6项,5项III期临床试验,其中3项已于2018年、2019年完成。有研究^[13]表示,Etripamil[®]鼻用喷雾剂可以通过自行给药的方式快速有效治疗PSVT,且药物安全性和耐受性良好。PSVT通常是心脏传导系统发生异常而引起的异常心律。某些钙离子通道阻滞剂类药物可用于治疗PSVT,但必须在医护监督下使用。此创新药物在中国的推进,体现中国巨大的研究潜力,为中国的患者提供了新的治疗选择,也是中国鼻用喷雾剂研究紧跟国际步伐的体现。

用于新型冠状病毒预防和治疗的鼻用喷雾剂

是新型冠状病毒大流行以来的研究热点之一，其通过鼻黏膜给药，刺激鼻黏膜分泌产生抗体，预防治疗呼吸道相关疾病、过敏性疾病和自身免疫性疾病等。鼻黏膜免疫是指鼻腔黏膜表面的免疫系统，可以识别和清除各种呼吸道病原体，保护中枢神经系统和全身健康^[14]。FDA 关于抗新型冠状病毒的鼻用喷雾剂目前有 66 项临床试验研究，中国已有抗新型冠状病毒的鼻用喷雾剂药物获得 FDA 的临床试验批准。

4 小结

随着人们对呼吸健康的重视和环境污染的加剧，预计未来几年全球和中国的鼻用喷雾剂市场规模将继续保持稳定增长。中国鼻用喷雾剂在品种数量、疾病类型和品种多样性方面均还无法满足临床需求，仍有很大探索空间。建议企业及研究机构关注鼻用喷雾剂，推进创新，加大研发投入，进一步挖掘更多药物类别，尤其是利用鼻脑通路，由鼻内直接向大脑无创输送药物和蛋白质多肽类药物经鼻给药制剂的研究，包括但不限于化学药品或纳米载体的设计和制备、探索更多的靶向分子和递送策略、评估鼻腔给药的安全性和有效性、加强临床试验和转化应用^[15]等。建议监管部门对鼻用喷雾剂从研发、制造到使用全面监管，确保其安全、有效、高质量。

本研究基于国家药品监督管理局药物临床试验登记与信息平台权威数据库，从多角度分析了中国鼻用喷雾剂临床试验的现状特点，展现了中国鼻用喷雾剂的发展成果。但此研究仍存在一定局限性，主要表现部分试验录入时间有延迟，如中国抗新型冠状病毒单克隆鼻用喷雾剂(F61 鼻用喷雾剂)于 2022 年 11 月获得国家药品监督管理局的临床试验批件，但此试验并未在登记平台显示。中国鼻用喷雾剂研发尚处于发展初期，发展势头迅猛，坚持与国际研究接轨，创新能力正在逐渐加强，未来会有更大的突破，满足更多患者的需求。

REFERENCES

[1] 中国药典. 一部[S]. 2020: 636.

- [2] XU Q, ZHANG H Q, ZHOU J P, et al. Advances in intranasal nanoscale drug delivery systems for central nervous system disease therapy[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2022, 39(8): 1099-1104.
- [3] 国家药品监督管理局. 数据查询[EB/OL]. (2023-03-29). nmpa.gov.cn/datasearch/search-result.html.
- [4] NIAN X X, ZHANG J Y, HUANG S H, et al. Development of nasal vaccines and the associated challenges[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(10): 1983.
- [5] AGRAWAL M, SARAF S, SARAF S, et al. Nose-to-brain drug delivery: An update on clinical challenges and progress towards approval of anti-Alzheimer drugs[J]. *J Control Release*, 2018(281): 139-177.
- [6] JIN Z Y, HAN Y, ZHANG D S, et al. Application of intranasal administration in the delivery of antidepressant active ingredients[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(10): 2070.
- [7] NIH. Clinical trials[EB/OL]. (2023-03-29). <https://clinicaltrials.gov>.
- [8] EMA. EU Clinical Trials Register[EB/OL]. (2023-03-29). <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=nasal+spray&dateFrom=2013-01-01&dateTo=2023-03-29>.
- [9] CHUNG S, PETERS J M, DETYNIIECKI K, et al. The nose has it: Opportunities and challenges for intranasal drug administration for neurologic conditions including seizure clusters[J]. *Epilepsy Behav Rep*, 2023(21): 100581.
- [10] ALABSI W, EEDARA B B, ENCINAS-BASURTO D, et al. Nose-to-brain delivery of therapeutic peptides as nasal aerosols[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(9): 1870.
- [11] HOU H P, LI Y J, XU Z Y, et al. Applications and research progress of Traditional Chinese medicine delivered via nasal administration[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 157: 113933.
- [12] SCHEIDEGGER M, HENNING A, WALTER M, et al. Effects of ketamine on cognition-emotion interaction in the brain[J]. *Neuroimage*, 2016, 124(Pt A): 8-15. Doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.08.070.
- [13] RAJA J M, CAVE B, JOHN L, et al. Etripamil: Intranasal calcium channel blocker: A novel noninvasive modality in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia[J]. *Curr Prob Cardiol*, 2019, 46(3): 100430. Doi: 10.1016/j.cpcardiol.2019.05.003.
- [14] BELSHE R B, AMBROSE C S, YI T. Safety and efficacy of live attenuated influenza vaccine in children 2-7 years of age[J]. *Vaccine*, 2008, 26(Suppl 4): D10-16. Doi: 10.1016/j.vaccine.2008.06.083.
- [15] ZHANG Y P, JI G Y, DONG T X, et al. Effects of dexmedetomidine on the control of blood pressure, hemodynamics and inflammatory response in elderly patients undergoing endoscopic sinus surgery with ASA level I - II[J]. *China Ind Econ(中国现代应用药学)*, 2020, 37(13): 1633-1637.

收稿日期: 2023-07-07

(本文责编: 曹粤锋)