

基于 PK/PD 模型和蒙特卡罗模拟的医院获得性大肠埃希菌泌尿系统感染基础治疗方案

王莹, 姚银辉*, 胡久丽(承德医学院附属医院药学部, 河北 承德 067000)

摘要: 目的 应用药动/药效(pharmacokinetic/pharmacodynamic, PK/PD)模型和蒙特卡罗模拟优化医院获得性大肠埃希菌泌尿系统感染初始治疗方案。方法 筛选于2017年和2018年收治的医院获得性大肠埃希菌泌尿系感染患者作为研究对象, 分别作为2017年组(42例)、2018年组(40例), 选择左氧氟沙星、头孢唑林、阿米卡星、头孢他啶、环丙沙星、哌拉西林/他唑巴坦6种抗菌药物进行PK/PD模型和蒙特卡罗模拟, 计算并比较2年的累积反应分数(cumulative fraction of response, CFR)以优化出最佳初始治疗方案。结果 2017年组的头孢他啶(2 000 mg, bid)、头孢唑林(1 000 mg, tid)、哌拉西林/他唑巴坦(4 500 mg, qid, PI)以及阿米卡星(400 mg, qd)的CFR分别为100.0%, 94.27%, 88.02%, 90.89%, 2018年组上述4种抗菌药物的CFR分别为81.52%, 92.88%, 82.58%, 88.69%, 相比2017年分别下降18.48%, 1.39%, 5.44%, 2.20%, 头孢唑林(1 000 mg, tid)CFR下降程度最小。结论 头孢唑林(1 000 mg, tid)可以作为医院获得性大肠埃希菌泌尿系感染优化后的最佳初始治疗方案, 阿米卡星(400 mg, qd)、哌拉西林/他唑巴坦(4 500 mg, qid, PI)以及头孢他啶(2 000 mg, bid)对该病的治疗疗效较佳, 可以作为备选给药方案。

关键词: 药动/药效模型; 蒙特卡罗模拟; 医院获得性泌尿系统感染; 大肠埃希菌; 治疗方案

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)17-2133-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.17.016

引用本文: 王莹, 姚银辉, 胡久丽. 基于PK/PD模型和蒙特卡罗模拟的医院获得性大肠埃希菌泌尿系统感染基础治疗方案[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(17): 2133-2137.

Basic Treatment of Hospital-acquired *Escherichia Coli* Urinary Tract Infection Based on PK/PD Model and Monte Carlo Simulation

WANG Ying, YAO Yinhui*, HU Jiuli(Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize the initial treatment plan for hospital-acquired *Escherichia coli* urinary tract infection by using pharmacokinetic/pharmacodynamic(PK/PD) model and Monte Carlo simulation. **METHODS** Screening patients with urinary tract infection of hospital-acquired *Escherichia coli* in hospital in 2017 and 2018 were selected as the 2017 group (42 cases) and 2018 group (40 cases), and six antibiotics including levofloxacin, cefazolin, amikacin, ceftazidime, ciprofloxacin, piperacillin/tazobactam were selected for PK/PD model and Monte Carlo simulation. The cumulative fraction of response (CFR) for two years were calculated and compared to optimize the optimal initial treatment regimen. **RESULTS** In the 2017 group, the CFR of ceftazidime (2 000 mg, bid), cefazolin (1 000 mg, tid), piperacillin/tazobactam (4 500 mg qid, PI), amikacin (400 mg, qd) was 100.0%, 94.27%, 88.02%, and 90.89%, respectively. In the 2018 group, the CFR of the above 4 antibiotic drugs were 81.52%, 92.88%, 82.58%, and 88.69%, respectively, which was 18.48%, 1.39%, 5.44%, and 2.20% lower than that in 2017, respectively. And cefazolin(1 000 mg, tid) had the lowest CFR reduction. **CONCLUSION** Cefazolin (1 000 mg, tid) can be used as the best initial treatment for the optimization of urinary tract infection in hospital-acquired *Escherichia coli*. amikacin (400 mg, qd), piperacillin/tazobactam (4 500 mg, qid) and ceftazidime (2 000 mg twice daily) are acceptable and can be used as a preparation choose a dosing regimen.

KEYWORDS: pharmacokinetic/pharmacodynamic model; Monte Carlo simulation; hospital-acquired urinary tract infection, *Escherichia coli*; treatment plan

泌尿系统感染属于一种常见的医院获得性感染, 其占比高达医院获得性感染的 40%左右, 该

病的主要致病菌是大肠埃希菌。大肠埃希菌是属于人体肠道的一种正常存在的菌群, 一般情况下

基金项目: 承德市科学技术研究与发展计划项目(201701A086)

作者简介: 王莹, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0314)2279478
Tel: 13398668655 E-mail: yaoyh_gc@163.com

E-mail: zgzz0314@sohu.com

*通信作者: 姚银辉, 男, 硕士, 主管药师

不会导致机体感染发病,但在机体免疫力降低时可侵袭机体发生感染和炎症。随着广谱抗菌药物的不断应用,大肠埃希菌耐药性逐渐上升,但新型抗菌药物的研发和上市步伐相比细菌耐药能力的增长明显滞后^[1]。因此,如何充分利用常用抗菌药物以降低以往经验性用药导致的细菌耐药性这一研究思路,对于有效治疗大肠埃希菌获得性感染和改善患者预后具有重要临床意义。药效/药动学(pharmacokinetic/pharmacodynamic, PK/PD)模型和蒙特卡罗模拟(Monte Carlo simulation, MCS)是抗菌药物研究专家提倡的一种应用于抗菌药物最佳治疗方案筛选的模拟方法,该模型可以对药动学细菌最小抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)值分布情况以及药动学参数变异情况进行有效整合,进而有效预测特定抗菌药物对特定菌种的抗菌效果^[2-3]。本研究通过以 PK/PD 模型和 MCS 作为研究基础,对笔者所在医院 2017—2018 年收治的医院获得性大肠埃希菌感染患者进行分析,以筛选出抗菌效果显著且不易产生耐药的最佳初始给药治疗方案,以期为临床上治疗大肠埃希菌引起的医院获得性感染泌尿系统感染的合理用药提供有益参考。

1 资料和方法

1.1 基本资料

回顾 2017 年 1 月—2018 年 12 月笔者所在医院收治的 1 256 例大肠埃希菌感染患者病例,最终筛选出符合条件的获得性大肠埃希菌泌尿系感染患者 42 例和 40 例,分别作为 2017 年组和 2018 年组。

纳入标准^[4]:①所有患者均具有典型的泌尿系统感染症状,如尿痛、尿急或尿血、腰部疼痛、发烧等;②所有患者的正规清洁中段尿中均培养出大肠埃希菌,且菌落数 $\geq 10^5 \cdot L^{-1}$;③患者尿沉渣白细胞检出数量 $>10 \cdot HP^{-1}$;④患者住院时间 $\geq 48 h$,且感染与入院感染病因不同,确定属于医院获得性感染。

排除标准:①患者经确诊属于社区获得性大肠埃希菌感染;②产超广谱 β 内酰胺酶(extended-spectrum β -lactamase, ESBLs)大肠埃希菌菌株的患者除外;③病原学结果表明不属于非大肠埃希菌感染者;④对治疗药物有过敏史者;⑤存在非感染导致的严重致死疾病,如恶性肿瘤、急性心肌梗死等;⑥妊娠或哺乳期患者。

1.2 MCS 方法

根据大肠埃希菌泌尿系统感染治疗指南^[4]推荐,本研究通过采取 MCS(Crystal ball 水晶球软件,美国 Decisioneering 公司开发)对 6 种抗菌药物(左氧氟沙星、头孢唑林、头孢他啶、环丙沙星、阿米卡星以及哌拉西林/他唑巴坦)进行模拟 10 000 次,并根据药品说明书和治疗指南对药动学、药效学等模拟参数进行确定^[5],然后根据药敏试验结果,对各抗菌药物对大肠埃希菌的 MIC 分布进行计算和统计。其中给药方案包含的参数主要有给药剂量、给药时间、输液速率以及给药间隔等,包含的药动学参数主要有血浆蛋白结合率、时间-药物浓度曲线下面积(AUC)、药物峰浓度(C_{max})、表观分布容积(V_d)以及总清除率(CL)等。模拟过程中主要方面包括^[6]:①设定药动学参数药物半衰期($t_{1/2\beta}$)、CL 满足对数正态分布;②假设 MIC 服从离散分布;③给药间隔以及给药剂量根据各药物给药方案进行确定;④使用药动学单室模型进行计算, $V_d=CL \times t_{1/2\beta} / 0.693$;⑤未结合分数 f 参考药品说明书进行确定,并假设 f 服从均匀分布。时间依赖性药物浓度大于 MIC 的时间与给药间隔的百分比以($\%T>MIC$)表示,以哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶以及头孢唑林 $\%T>MIC \geq 70\%$ 为目标阈值,即表示抗菌效果良好,并以累积反应分数(cumulative fraction of response, CFR)CFR $\geq 90\%$ 作为最佳给药方案^[7]。

$$CFR = \sum_{i=1}^n PTA_i \times F_i$$

其中, i :菌株 MIC 由低至高的分类, F_i :菌株各 MIC 分布百分率, PTA_i :菌株各 MIC 分布达标概率。

2 结果

2.1 浓度和时间依赖型抗菌药物药动学参数

时间依赖型抗菌药物(头孢唑林、头孢他啶、哌拉西林/他唑巴坦)以及浓度依赖型药物(左氧氟沙星、环丙沙星、阿米卡星)的药动学参数分别见表 1 和表 2。

2.2 2 组患者各抗菌药物的 MIC 分布及模拟结果

2 组患者的各抗菌药物对大肠埃希菌的 MIC 分布见表 3~4,采用 MCS 对 CFR $\geq 70\%$ 的 6 种抗菌药物进行模拟,模拟结果见表 5。其中 2017 年组的头孢他啶(2 000 mg, bid)、头孢唑林(1 000 mg, tid)、哌拉西林/他唑巴坦(4 500 mg, qid, PI)以及

阿米卡星(400 mg, qd)的 CFR 分别为 100.0%, 94.27%, 88.02%, 90.89%, 2018 年组上述 4 种抗菌药物的 CFR 分别为 81.52%, 92.88%, 82.58%, 88.69%, 相比 2017 年分别下降 18.48%, 1.39%, 5.44%, 2.20%, 头孢唑林(1 000 mg, tid)CFR 下降程度最小。

表 1 时间依赖型抗菌药物药动学参数

Tab. 1 Pharmacokinetic parameters of time-dependent antibiotics

药物	用法用量	V_d/L	$CL/L \cdot h$	蛋白结合率/%	CFR/%
头孢他啶	1 000 mg, tid	17.70±3.08	5.11±1.08	10~17	100.0
	2 000 mg, tid	17.70±3.08	5.11±1.08	10~17	100.0
	1 000 mg, qd	17.70±3.08	5.11±1.08	10~17	99.65
头孢唑林	1 000 mg, bid	8.60±1.28	3.10±0.70	74~86	0
	1 000 mg, tid	8.60±1.28	3.10±0.70	74~86	100.0
	1 000 mg, qd	8.60±1.28	3.10±0.70	74~86	100.0
哌拉西林/他唑巴坦	4 500 mg, tid	12.01±1.78	11.01±1.35	25~35	20.18
	4 500 mg, qid	12.01±1.78	11.01±1.35	25~35	42.97
	4 500 mg, tid, PI	12.01±1.78	11.01±1.35	25~35	67.85
	4 500 mg, qid, PI	12.01±1.78	11.01±1.35	25~35	88.02

表 2 浓度依赖型抗菌药物药动学参数

Tab. 2 Pharmacokinetic parameters of concentration-dependent antibiotics

药物	用法用量	$AUC/mg \cdot L \cdot h^{-1}$	$C_{max}/mg \cdot L^{-1}$	CFR/%
左氧氟沙星	200 mg, bid	30.12±4.05	2.82±0.25	2.13
	400 mg, qd	37.84±7.62	5.29±0.69	11.86
阿米卡星	200 mg, qd	54.26±2.18	12.00	0
	200 mg, bid	70.58±26.32	16.00	45.69
	400 mg, qd	100.30±25.56	21.00	90.89
环丙沙星	400 mg, tid	32.89	4.05	0
	400 mg, bid	12.68	4.60	25.98

表 3 2017 年组各抗菌药物的大肠埃希菌 MIC 分布

Tab. 3 Distribution of MIC of *Escherichia coli* from various antibiotic drugs in 2017 group

MIC/ $\mu g \cdot mL^{-1}$	菌株数					
	阿米卡星	环丙沙星	左氧氟沙星	头孢唑林	头孢他啶	哌拉西林/他唑巴坦
≤0.25	0(0)	11(26.2)	5(11.9)	0(0)	0(0)	0(0)
0.5	0(0)	6(14.3)	3(7.1)	0(0)	0(0)	0(0)
1	0(0)	3(7.1)	13(31.0)	0(0)	41(97.6)	0(0)
2	38(90.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
4	3(7.1)	22(52.4)	3(7.1)	39(92.9)	1(2.4)	5(11.9)
8	1(2.4)	0(0)	18(42.9)	0(0)	0(0)	3(7.1)
16	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	9(21.4)
32	0(0)	0(0)	0(0)	1(2.4)	0(0)	7(16.7)
64	0(0)	0(0)	0(0)	2(4.8)	0(0)	7(16.7)
128	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	11(26.2)

表 4 2018 年组各抗菌药物的大肠埃希菌 MIC 分布

Tab. 4 Distribution of MIC of *Escherichia coli* from various antibiotic drugs in 2018 group

MIC/ $\mu g \cdot mL^{-1}$	菌株数					
	阿米卡星	环丙沙星	左氧氟沙星	头孢唑林	头孢他啶	哌拉西林/他唑巴坦
≤0.25	0(0)	11(27.5)	3(7.5)	0(0)	0(0)	0(0)
0.5	0(0)	0(0)	3(7.5)	0(0)	0(0)	0(0)
1	0(0)	3(7.5)	10(25.0)	0(0)	30(75.0)	0(0)
2	35(87.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
4	2(5.0)	26(65.0)	0(0)	27(67.5)	5(12.5)	7(17.5)
8	0(0)	0(0)	24(60.0)	0(0)	0(0)	0(0)
16	0(0)	0(0)	0(0)	2(5.0)	0(0)	0(0)
32	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
64	3(7.5)	0(0)	0(0)	11(27.5)	5(12.5)	33(82.5)

表 5 2017 年和 2018 年组患者各抗菌药物 CFR 模拟结果对比

Tab. 5 Comparison of CFR simulation results for each group of patients in 2017 and 2018

抗菌药物类型	药物	用法用量	2017 年 CFR/%	2018 年 CFR/%
时间依赖型	头孢他啶	1 000 mg, tid	100.0	/
		2 000 mg, bid	100.0	81.52
		1 000 mg, bid	99.65	/
	头孢唑林	1 000 mg, qd	0	/
		1 000 mg, tid	94.27	92.88
		1 000 mg, bid	68.52	/
	哌拉西林/他唑巴坦	4 500 mg, tid	20.18	/
		4 500 mg, qid	42.97	/
浓度依赖型	左氧氟沙星	4 500 mg, tid, PI	67.85	/
		4 500 mg, qid, PI	88.02	82.58
		200 mg, bid	2.13	/
	阿米卡星	400 mg, qd	11.86	/
		200 mg, qd	0	/
		200 mg, bid	45.69	/
	环丙沙星	400 mg, qd	90.89	88.69
		400 mg, bid	0	/
		400 mg, tid	25.98	/

3 讨论

大肠埃希菌是目前临床上常见的一种革兰阴性致病菌，也是导致住院患者发生医院获得性感染的常见菌种，大肠埃希菌引发的常见医院获得性感染主要包括泌尿系统感染、消化道感染、伤口感染以及呼吸道感染等，主要通过患者与患者之间以及患者与院内环境的接触发生传播和感染^[8]。由于人体泌尿道上皮细胞表面存在大量的甘露糖受体，且该受体可以强烈吸附大肠埃希菌，从而导

致大肠埃希菌存留和大量繁殖,故大肠埃希菌最易导致患者产生医院获得性泌尿系统感染。随着抗菌药物的广泛应用,产 ESBLs 的大肠埃希菌菌种数量逐渐上升,细菌耐药问题越发严重^[9]。其耐药机制是细菌产生的 ESBLs 会破坏青霉素类抗菌药物的 β -内酰胺内环,同时耐药菌还可能携带其他类型抗菌药物(如氨基糖苷类、耐喹诺酮类)的耐药基团,导致细菌产生多重耐药,给临床治疗带来严重困难^[10]。因此如何优化抗菌药物给药方案以减少细菌耐药的同时获得最佳抗菌效果成为临床面临的重大问题。近年来随着抗菌药物给药方案的深入研究,PK/PD 理论在给药方案的优化上得到了广泛应用^[11]。但由于 PK/PD 理论的应用前提条件是获得致病菌的药敏结果以及每位患者的药物 PK 信息,这在临床实践中通常很难实现^[12]。因此目前临床上常将 MCS 与 PK/PD 理论研究相结合来弥补这一不足。MCS 是一种算法简单,安全经济的抗菌药治疗方案决策工具, MCS 以随机数作为基础,然后进行概率统计分析,不仅可以确定抗菌药物最佳给药剂量,对于优化抗菌药物给药方案也具有很大帮助。在优化给药方案模拟过程中,通过参照 PK/PD 模型,预测并对比各抗菌药物的 CFR,以明确最佳给药方案^[13]。

本研究筛选出 2017 年和 2018 年的医院获得性泌尿系统感染患者的 ESBLs(-)大肠埃希菌作为目标菌株,并通过 PK/PD 理论的 MCS 模拟,对比分析 2 年各抗菌药物的 CFR 变化情况,以优化出最佳给药方案。研究结果发现,喹诺酮类药物左氧氟沙星(200 mg, bid 或 400 mg, qd)、环丙沙星(400 mg, bid 或 400 mg, tid)的 CFR 值均<70%,表明左氧氟沙星和环丙沙星的治疗疗效不佳,可能是由于大肠埃希菌对这 2 种喹诺酮类抗菌药物具有较高的耐药性。另外 2017 年和 2018 年的头孢唑林(1 000 mg, tid)CFR 均>90%,2 年间 CFR 没有发生下降,说明头孢唑林对大肠埃希菌敏感性很高,细菌耐药性很低,疗效显著。2018 年头孢他啶(2 000 mg, bid)的 CFR 由 100.0%降至 81.52%,下降了 18.48%,说明大肠埃希菌对头孢他啶的耐药性严重,可能与头孢他啶容易使细菌产生 ESBLs 而发生耐药^[14]有关。另外本研究发现哌拉西林/他唑巴坦(4 500 mg, qid, PI)在 2017 年、2018 年的 CFR 虽有所下降,但总体变化不大。可能是由于该药物为复合制剂,在包含青霉素类抗

菌药的同时含有 β -内酰胺酶抑制剂,可有效治疗对 β -内酰胺类药物耐药细菌导致的感染,故相对减少了细菌耐药性的产生,减轻了 CFR 的大幅下降^[15]。阿米卡星属于氨基糖苷类抗菌药,研究结果显示,阿米卡星(400 mg, qd)的 2 年 CFR 的变化程度较小,仅 2.20%。说明阿米卡星对大肠埃希菌的抗菌能力较强,且几乎不产生耐药性,适合医院获得性大肠埃希菌泌尿系统感染患者的抗感染治疗。平萍等^[16]通过 PK/PD 模型和 MSC 研究发现,阿米卡星以及头孢唑林对大肠埃希菌的抗感染能力最强,CFR 分别为 91.22%和 100.00%,显著高于左氧氟沙星、头孢他啶等其他抗菌药物,与本研究结果相近,进一步证实了本研究结论。但由于本研究方案中均采用单一给药方案进行研究,可能与当患者发生严重感染或多重耐药时需要联合用药存在一定偏差,后续将综合联合用药进行深入研究。

综合以上研究,头孢唑林(1 000 mg, tid)可以作为医院获得性大肠埃希菌泌尿系感染优化后的最佳初始治疗方案,阿米卡星(400 mg, qd)、哌拉西林/他唑巴坦(4 500 mg, qid, PI)以及头孢他啶(2 000 mg, bid)对该病的治疗疗效较佳,可以作为备选给药方案。

REFERENCES

- [1] PARKER V, GILES M, GRAHAM L, et al. Avoiding inappropriate urinary catheter use and catheter-associated urinary tract infection (CAUTI): A pre-post control intervention study [J]. BMC Health Serv Res, 2017, 17(1): 314. Doi: 10.1186/s12913-017-2268-2.
- [2] ZHOU Q T, HE B, SHEN N, et al. Meropenem dosing based on a population pharmacokinetic-pharmacodynamic model in elderly patients with infection of the lower respiratory tract [J]. Drugs Aging, 2017, 34(2): 115-121.
- [3] TORQUATO R, SHI Q X, XU W, et al. A Monte Carlo simulation platform for studying low voltage residential networks [J]. IEEE Trans Smart Grid, 2014, 5(6): 2766-2776.
- [4] 卢根生, 潘进洪. 泌尿生殖系统感染性疾病的诊断与治疗 [M]. 第二军医大学, 2006.
- [5] 李清杰, 刘运喜. 医院感染防控指南 [M]. 人民军医出版社, 2010.
- [6] XIAO Y H, HU Y J. The reliability of using imipenem, meropenem, cefoperazone-sulbactam and piperacillin-tazobactam to treat nosocomial Gram-negative bacterial infections with Monte Carlo simulation [J]. Chin J Intern Med(中华内科杂志), 2017, 56(8): 595-600.
- [7] HU X P, CHEN X G, WANG X Q. Application of MCS to screening ceftazidime for the treatment of pneumonia

- Klebsiella bacteria infection [J]. Anhui Med Pharm J(安徽医药), 2017, 21(3): 550-553.
- [8] JONES D L, LEROY P, UNOSON C, et al. Kinetics of dCas9 target search in *Escherichia coli*[J]. Science, 2017, 357(6358): 1420-1424.
- [9] PULSS S, SEMMLER T, PRENGER-BERNINGHOFF E, et al. First report of an *Escherichia coli* strain from swine carrying an OXA-181 carbapenemase and the colistin resistance determinant MCR-1 [J]. Int J Antimicrob Agents, 2017, 50(2): 232-236.
- [10] HU Y S, SHIN S, PARK Y H, et al. Prevalence and mechanism of fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* isolated from swine feces in Korea [J]. J Food Prot, 2017, 80(7): 1145-1151.
- [11] VOLZ A K, KRAUSE A, HAEFELI W E, et al. Target-mediated drug disposition pharmacokinetic- pharmacodynamic model of bosentan and endothelin-1 [J]. Clin Pharmacokinet, 2017, 56(12): 1499-1511.
- [12] SERRANO-RODRÍGUEZ J M, GÓMEZ-DÍEZ M, ESGUEVA M, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of benazepril and benazeprilat after administration of intravenous and oral doses of benazepril in healthy horses [J]. Res Vet Sci, 2017, 114: 117-122.
- [13] DERENZO S E. Monte Carlo simulations of time-of-flight PET with double-ended readout: Calibration, coincidence resolving times and statistical lower bounds [J]. Phys Med Biol, 2017, 62(9): 3828-3858.
- [14] VAN DUIN D, LOK J J, EARLEY M, et al. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant enterobacteriaceae [J]. Clin Infect Dis, 2018, 66(2): 163-171.
- [15] SONG J, HONG H, FENG W, et al. Effect of sub-minimal inhibitory concentration piperacillin/tazobactam on biofilm formation of *Escherichia coli* isolates [J]. Chongqing Med(重庆医学), 2018, 47(3): 368-370.
- [16] PING P, FU S H, YIN H, et al. The Monte Carlo simulation analysis of the curative effect of common antibiotics on hospital-acquired *Escherichia coli* urinary infection[J]. Chin J Drug Appl Monit(中国药物应用与监测), 2017, 14(3): 166-169.

收稿日期: 2019-11-21

(本文责编: 蔡珊珊)