1例紫癜性肾炎合并下肢深静脉血栓形成患儿的抗栓治疗分析与药学监护Δ

刘维婷[1,2*]，李波霞[1]，常耀文[3#]（1.兰州大学第一医院药剂科，兰州 730013；2.兰州市第一人民医院药剂科，兰州 730050；3.兰州大学第一医院介入医学科，兰州 730013）

中图分类号 R969 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2024）20-2548-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.20.18

摘 要 目的 为下肢深静脉血栓形成（DVT）患儿抗栓治疗方案的制定提供参考。**方法** 临床药师参与1例紫癜性肾炎合并下肢DVT患儿的抗栓治疗过程，为患儿制定个体化给药方案。考虑患儿下肢DVT经抗凝治疗后未缓解再次入院，临床药师与临床医师联合会诊后建议继续使用依诺肝素钠注射液30 mg，q12 h，皮下注射，抗凝治疗，同时行置管溶栓治疗和溶栓药物治疗（静脉泵入注射用尿激酶20万单位，qd）；关注患儿不良反应发生情况，监测凝血指标变化；对于出院后的长期抗凝治疗，建议口服利伐沙班片10 mg，qd，并根据患儿体重变化调整药物剂量。**结果** 临床医师采纳建议。患儿经治疗后凝血指标恢复正常，下肢DVT症状明显好转，且出院后未出现出血及其他血栓事件。**结论** 临床药师依据药学专业知识协助临床医师为患儿制定个体化的抗栓治疗方案，有助于保障儿童用药的有效性和安全性。

关键词 儿童；下肢深静脉血栓形成；抗栓治疗；临床药师；药学监护

Antithrombotic therapy and pharmaceutical care of a child with purpura nephritis complicated with lower extremity deep venous thrombosis

LIU Weiting[1,2], LI Boxia[1], CHANG Yaowen[3] (1. Dept. of Pharmacy, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730013, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First People's Hospital of Lanzhou, Lanzhou 730050, China; 3. Dept. of Interventional Medicine, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730013, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To provide a reference for the formulation of the antithrombotic treatment regimen of children with lower extremity deep venous thrombosis (DVT). **METHODS** The clinical pharmacist participated in the antithrombotic treatment of a child with purpura nephritis complicated with lower extremity DVT and formulated an individualized dosing plan for the child. Considering that the child was readmitted to the hospital when DVT of the lower extremities did not relieve after anticoagulation therapy, it was recommended that thrombolytic therapy (Enoxaparin sodium injection 30 mg, q2 h, i.d.) be initiated after joint consultation by clinical pharmacists and physicians; catheter thrombolysis and thrombolytic drug therapy were simultaneously performed (intravenous infusion of 200 000 units of Urokinase for injection, per day); great attention should be paid to the occurrence of adverse drug reactions in children, and the changes in coagulation indexes of the children should be monitored. For long-term anticoagulation therapy after discharge, clinical pharmacists recommended oral Rivaroxaban tablets 10 mg, qd, and adjusted the dose according to the weight change of the child. **RESULTS** The clinician adopted the pharmacist's recommendations. After drug thrombolytic therapy, the child's coagulation indicators returned to normal, the symptoms of lower extremity DVT improved significantly, and there were no adverse events of bleeding or other thrombotic events after discharge. **CONCLUSIONS** Clinical pharmacists can assist clinicians in formulating individualized treatment plans for children based on their expertise in pharmacy to ensure the rationality of medication use in children, which helps ensure the effectiveness and safety of medication for children.

KEYWORDS children; lower extremity deep venous thrombosis; antithrombotic therapy; clinical pharmacist; pharmaceutical care

深静脉血栓形成（deep venous thrombosis，DVT）是指血液在深静脉腔内异常凝结，阻塞静脉管腔，而导致静脉血液回流障碍，引起远端静脉高压、肢体肿胀、疼痛及浅静脉扩张等临床症状，多见于下肢及髂骨段深静脉，可引起肺栓塞及血栓后综合征等不良后果，严重时甚至可致残或危及生命[1]。因此，安全且有效的抗栓治疗至关重要。近年来，随着中心静脉导管等在患儿中应用的增多，使得儿童DVT发病率呈逐渐上升趋势[2]，其中由肾脏疾病导致的血栓比例约2%[3]，但儿童DVT治疗的相关指南及临床研究较少。随着临床药学的发展，临床药

Δ **基金项目** 甘肃省科技计划项目自然科学基金（No. 22JR11RA036）

＊**第一作者** 主管药师，硕士。研究方向：抗凝临床药学。电话：0931-8356440。E-mail：lzssyy_lwt@163.com

\# **通信作者** 副主任医师，硕士。研究方向：血管介入医学。电话：0931-8356455。E-mail：279185732@qq.com

师越来越多地参与到临床查房和会诊等环节，其利用自身的专业知识及时给予药学建议，协助临床医师制定个体化用药方案。本研究以临床药师参与1例紫癜性肾炎合并下肢DVT患儿的药学监护为例，分析儿童抗栓药物治疗策略及药学监护关注点，以期为儿童DVT的抗栓治疗提供参考。

1 病例资料

1.1 一般情况和既往史

患儿，女性，10岁，身高140 cm，体重30 kg，体表面积1.702 m^2。患儿本次入院前1个月因“间断腹痛1周，皮疹伴四肢水肿4 d”就诊于兰州大学第一医院（简称“我院”）。当时入院后查24 h尿蛋白3.26 g；CT全腹（膈顶至耻骨联合下缘）平扫示：升结肠局部肠管呈同心圆样改变，周围脂肪间隙模糊并液性渗出，考虑肠套叠；下肢血管超声示：右下肢股总静脉血栓、皮下组织水肿。患儿于2024年1月3日在气管插管全麻下行肠套叠复位术+腹腔引流术；1月6－20日给予依诺肝素钠注射液30 mg，q12 h，皮下注射，抗凝治疗；1月17日在B超引导下行肾脏穿刺活检术，病理诊断回报：局灶增生型紫癜性肾炎[肾脏疾病国际研究组（International Study of Kidney Disease，ISKD）分级：Ⅲb型]；1月22－24日、1月27－29日给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠冲击治疗2次，每次500 mg；1月25－26日给予注射用环磷酰胺冲击治疗，每次0.3 g；1月30日患儿的紫癜性肾炎病情好转，出院，出院后继续给予依诺肝素钠注射液30 mg，q12 h，皮下注射，抗凝治疗。

1.2 入院检查与诊断

入院前3 d，患儿右侧下肢肿胀加重，于2024年2月9日于我院就诊，门诊以“紫癜性肾炎、下肢DVT”收入儿科。患儿入院后体格检查示：体温36.8 ℃，脉搏95次/min，呼吸20次/min，血压105/70 mmHg（1 mmHg＝0.133 kPa）；腹部可见一长约6 cm的横行手术瘢痕，左下肢无水肿，左侧足背动脉搏动正常，右下肢中度凹陷性水肿，右侧足背未触及动脉搏动，左侧肢体肌力、肌张力正常，右侧上肢肌张力正常，右下肢肌张力检查患儿无法配合，右下肢皮温低。血液常规+C-反应蛋白检查示：白细胞6.31×10^9 L^{-1}，血红蛋白132 g/L，C-反应蛋白0.62 mg/L；生化检查示：天冬氨酸转氨酶31 U/L，丙氨酸转氨酶43 U/L，白蛋白19.6 g/L，直接胆红素0.2 μmol/L，肌酐26.0 μmol/L，总胆固醇10.63 mmol/L，甘油三酯5.78 mmol/L，低密度脂蛋白胆固醇6.56 mmol/L，高密度脂蛋白胆固醇1.62 mmol/L；尿液分析+尿沉渣检查示：潜血阳性（3+），蛋白质阳性（2+），红细胞175个/μL；弥散性血管内凝血检查示：凝血酶原时间（prothrombin time，PT）11.0 s，国际标准化比值（international normalized ratio，INR）1.00，活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）33.6 s，凝血酶时间（thrombin time，TT）19.1 s，纤维蛋白原（fibrinogen，FIB）2.95 g/L，D-二聚体（D-dimer，D-D）0.84 μg/mL；CT胸部平扫示：右肺下叶磨玻璃样渗出影，双侧胸腔积液，腹腔积液；腹部+下肢血管（单侧静脉）彩超示：双肾弥漫性病变，腹水（少量），双侧胸腔积液（微量），右下肢股总静脉、股静脉上段、股深静脉有血栓形成。

入院诊断：（1）紫癜性肾炎；（2）下肢DVT。

2 抗栓治疗与药学服务

2.1 抗栓治疗过程及药学监护

入院前1个月，患儿右下肢股总静脉出现血栓，临床药师会诊后建议立即给予患儿抗凝治疗，根据《静脉血栓栓塞管理指南：儿童静脉血栓栓塞症的治疗》及患儿体重予以依诺肝素钠注射液30 mg，q12 h，皮下注射。入院前3 d，患儿抗凝治疗效果不佳，出现右下肢肿胀加重，入院后检查示：右下肢股总静脉、股静脉上段、股深静脉仍有血栓形成。经介入医学科、儿科与药剂科多学科会诊后决定为患儿行置管溶栓治疗。临床药师在查阅儿童溶栓相关指南及文献后，为患儿制定抗栓治疗方案以及药学监护计划，建议：继续给予依诺肝素钠注射液30 mg，q12 h，皮下注射，抗凝治疗；2月11日上午行置管溶栓治疗；2月11－15日静脉泵入注射用尿激酶20万单位，qd，溶栓治疗；溶栓治疗过程中密切关注患儿有无皮肤出血点、烦躁不安、恶心呕吐、瞳孔改变、皮肤颜色变化及脑出血等症状，监测凝血指标的动态变化，在置管溶栓治疗72 h后停用溶栓药物。临床医师采纳建议。术后8 d（2月18日），患儿行下腔静脉造影示：下腔静脉通畅，腔壁线光整，造影剂回流顺畅。临床药师查房，患儿右下肢水肿明显减轻，足背动脉搏动有力，皮肤温度正常，无出血情况发生，D-D逐渐升高后明显下降，提示此次溶栓治疗有效。术后10 d（2月20日），患儿下肢DVT治愈后出院，考虑该患儿紫癜性肾炎未痊愈，出院后再发血栓风险较大，临床药师建议应至少抗凝治疗3～6个月。为提高患儿用药依从性、保证抗凝有效性和安全性，根据该患儿体重等因素，临床药师建议患儿口服利伐沙班片10 mg，qd，抗凝治疗。临床医师采纳建议。

2.2 主要凝血指标变化与药师随访

监测主要凝血指标的变化可间接反映血管再通的速度及程度，对于判断患儿病情和改善预后具有重要的意义。本例患儿溶栓前后凝血指标检测结果见表1。由表1可知，患儿静脉泵入注射用尿激酶后的第2天APTT轻度延长，PT、TT均显著延长，FIB逐渐降低，其中APTT轻度延长提示患儿内源性凝血系统发生变化，PT延长提示凝血因子Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ活性降低，TT延长提示患儿体内有类肝素抗凝物质使FIB的降解产物增多，FIB降低提示有药物溶栓治疗，上述指标变化说明患儿使用溶栓药物后下肢深静脉血栓正逐渐溶解。从溶栓治疗的第4天开始，APTT、PT、TT值均逐渐降低，直至正常范围，说明患儿凝血功能逐渐恢复。D-D是由凝血酶、纤溶酶及活化因子Ⅻ经聚合、交联、活化后产生的具有稳定性与特异性的纤维蛋白降解产物，可反映纤维蛋

白的溶解能力，是评价溶栓治疗效果的重要监测指标[4]。患儿D-D缓慢升高提示体内有血栓形成并且发生溶解，使用尿激酶溶栓后第4天达到最高值2.17 μg/mL，而后明显下降，这提示血栓已被纤溶酶逐渐溶解。

临床药师于患儿出院后的第2、4、8、12、16周对其进行随访，随访期间患儿检测了3次凝血指标（表1），患儿的APTT、PT、TT、INR及D-D均在正常范围内。此外，患儿家属回复，患儿下肢DVT症状明显好转，并且在出院后未出现出血及其他血栓事件。

表1　患儿溶栓治疗前后及出院后的凝血指标检测结果

时间	TT/s	PT/s	APTT/s	D-D/(μg/mL)	FIB/(g/L)	INR
住院期间						
2月9日	19.1	11.0	33.6	0.84	2.95	1.00
2月11日	15.4	9.9	28.5	1.50	3.96	0.90
2月12日(10:12)	35.1	15.5	37.1	1.59	3.30	0.95
2月12日(21:34)	34.2	14.7	36.5	1.63	3.11	0.97
2月14日	20.7	11.5	36.4	1.70	2.97	1.04
2月16日	14.6	12.4	29.5	2.17	2.69	0.92
2月20日	15.5	10.3	28.7	0.94	2.73	0.94
出院后						
4月17日	13.3	13.1	29.4	0.21	3.04	0.95
5月19日	13.9	11.9	30.3	0.19	3.15	0.93
6月18日	14.1	12.2	30.5	0.18	3.09	0.94

3　讨论

3.1　患儿住院期间抗栓治疗分析

紫癜性肾炎是儿科常见的肾脏疾病，因受累血管内皮细胞受损等因素促使血液处于高凝状态，在儿童肾病患者中血栓栓塞是常见的危重并发症之一[5]。在肾病状态下，随着患儿体内尿蛋白的丢失，抗凝血酶Ⅲ、蛋白C与蛋白S等抗凝因子丧失；肝脏代偿性合成脂蛋白、FIB及凝血因子Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ等增多；低蛋白血症引起血浆胶体渗透压下降，血液浓缩及黏度增加；高脂血症增加血液的黏稠度；长期使用激素加重了体内的高凝状态[6]。基于以上病理机制，肾病患儿常合并DVT等血栓栓塞并发症。

DVT在儿童患者中的发病率不断增加，但临床缺乏治疗DVT的相关经验，且国内尚无指南可参考。2018年美国血液病学会发布的《静脉血栓栓塞管理指南：儿童静脉血栓栓塞症的治疗》建议对有症状的DVT儿童患者应使用抗凝药物治疗（强烈推荐），初始抗凝首选低分子肝素，对于抗凝治疗失败、进展性血栓未改善、危及生命或肢体损害时可选择全身或置管溶栓治疗[7]。目前儿童患者溶栓药物选择及溶栓方式的可用数据有限，但随着介入医学的发展，溶栓手术在儿童患者中的应用逐渐增加，尤其是在三级医院[8]。溶栓的目的是尽快恢复静脉血流通畅，但同时可能增加出血风险，因此儿童溶栓治疗需谨慎。

结合本例患儿病情分析，该患儿入院前已接受了充分的标准的抗凝治疗，但DVT进展明显且症状加重导致再次入院。临床药师会诊后根据患儿病因及DVT严重程度，查阅《静脉血栓栓塞管理指南：儿童静脉血栓栓塞症的治疗》与《儿童血栓性疾病防治药学实践指南》[9]等文献，以及对患儿进行出血风险评估后，建议在排除溶栓禁忌证后进行溶栓治疗。介入科综合考量该患儿血管内径及下腔静脉滤器大小、长期预后等因素，并与患儿家属沟通后决定进行溶栓治疗。目前儿童溶栓药物有链激酶、尿激酶及重组组织型纤溶酶原激活剂（recombinant tissue plasminogen activator，rt-PA），其中链激酶溶栓效果较好，但过敏反应多且出血发生率高；rt-PA半衰期短（3～5 min），溶栓效果好，出血发生率低，可重复使用，是国外文献中常报道的儿童溶栓药物；尿激酶是我国儿童患者最常用的溶栓药物，因其起效快、效果好且过敏反应少，而适用于急性期溶栓[10－12]。临床药师查阅《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南（第三版）》[13]后，建议该患儿溶栓药物选择尿激酶。由于尿激酶的溶栓剂量尚无统一标准，而指南及说明书指出成人溶栓时通常为静脉给药每日60万～120万单位，临床药师结合患儿体重及综合评估其血栓和出血风险后，建议：给予注射用尿激酶20万单位，qd，静脉泵入；溶栓过程中监测患儿的凝血指标变化，需在FIB小于1.0 g/L前停用溶栓药物[14]，术后继续给予抗凝药物治疗。临床医师采纳建议。

3.2　患儿长期抗凝治疗分析

儿童血栓的形成不同于成人，由于儿童凝血系统发育尚未完善，抗凝治疗药物的药代动力学等存在年龄依赖性及个体差异性，因此儿童抗凝药物的选择与药物剂量的调整至关重要。有研究报道，低白蛋白水平的紫癜性肾炎更易发生血栓，尤其是形成静脉血栓；当白蛋白＜25 g/L或者凝血酶Ⅲ＜70%时，血液高凝状态明显[15]。本例患儿确诊为紫癜性肾炎，入院查白蛋白19.6 g/L，容易形成血栓，因此需要长期使用抗凝药物治疗，且优先考虑口服抗凝药物。传统口服抗凝药物华法林易受药物及食物的影响，且需要频繁测定INR和调整药物剂量[16]。新型口服抗凝药物包括Ⅹa因子抑制剂和直接凝血酶抑制剂。美国FDA已批准Ⅹa因子抑制剂利伐沙班和直接凝血酶抑制剂达比加群酯用于儿童静脉血栓栓塞症（venous thromboembolism，VTE）的治疗和二级预防[17]，我国也在2022年批准将利伐沙班用于儿童VTE的治疗及预防VTE复发。利伐沙班起效快、治疗窗广、与食物的相互作用少，无须定期监测凝血指标，且在有效性和安全性上均不劣于华法林[18]。鉴于该患儿需长期使用抗凝药物，临床药师会诊后建议患儿出院后口服利伐沙班片10 mg，qd，给药剂量随儿童体重变化进行调整。对于儿童长期抗凝治疗的疗程目前尚缺乏有力证据，但《静脉血栓栓塞管理指南：儿童静脉血栓栓塞症的治疗》建议对于存在VTE致病风险因素的患儿，在综合介入治疗后为减少VTE复发，至少需要接受3～6个月的抗凝治疗，具体疗程还需结合患儿原发疾病控制的复查情况确定。

4 结语

肾病患儿合并DVT越来越常见，儿童DVT因其体征和发病特点的异质性，目前尚未有一致的治疗方案，尤其缺乏高质量证据和管理指南等。临床药师参与患儿的抗栓治疗过程，通过药学会诊评估患儿DVT进展情况，协助临床医师制定抗凝和溶栓方案，在治疗中密切监护患儿的凝血指标、关注血栓与出血风险，可使患儿治疗获益达到最大化。

参考文献

[1] KAKKOS S K, GOHEL M, BAEKGAARD N, et al. Editor's choice-European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2021, 61(1): 9-82.

[2] MAHAJERIN A, BRANCHFORD B R, AMANKWAH E K, et al. Hospital-associated venous thromboembolism in pediatrics: a systematic review and meta-analysis of risk factors and risk-assessment models[J]. Haematologica, 2015, 100(8): 1045-1050.

[3] TAKEMOTO C M, SOHI S, DESAI K, et al. Hospital-associated venous thromboembolism in children: incidence and clinical characteristics[J]. J Pediatr, 2014, 164(2): 332-338.

[4] LI W J, SHA M, MA W, et al. Efficacy evaluation of D-dimer and modified criteria in overt and nonovert disseminated intravascular coagulation diagnosis[J]. Int J Lab Hematol, 2016, 38(2): 151-159.

[5] WALLER A P, TROOST J P, PARIKH S V, et al. Nephrotic syndrome disease activity is proportional to its associated hypercoagulopathy[J]. Thromb Res, 2021, 201: 50-59.

[6] 王辉，梁颖. 儿童肾病综合征并发血栓栓塞的诊断和治疗[J]. 中国小儿急救医学，2021，28(7)：552-556.
WANG H, LIANG Y. The diagnosis and treatment of thromboembolism in children with nephrotic syndrome[J]. Chin Pediatr Emerg Med, 2021, 28(7): 552-556.

[7] MONAGLE P, CUELLO C A, AUGUSTINE C, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism[J]. Blood Adv, 2018, 2(22): 3292-3316.

[8] WOODS G M, KIM D W, PADEN M L, et al. Thrombolysis in children: a case report and review of the literature [J]. Front Pediatr, 2021, 9: 814033.

[9] 四川省医学科学院·四川省人民医院，电子科技大学医学院，个体化药物治疗四川省重点实验室，等. 儿童血栓性疾病防治药学实践指南[J]. 医药导报，2024，43(7)：1017-1038.
Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Personalized Drug Therapy Key Laboratory of Sichuan Province, et al. Pharmacy practice guidelines for the prevention and treatment of thromboembolic diseases in children[J]. Her Med, 2024, 43(7): 1017-1038.

[10] GABALLAH M, SHI J Z, KUKREJA K, et al. Endovascular thrombolysis in the management of iliofemoral thrombosis in children: a multi-institutional experience[J]. J Vasc Interv Radiol, 2016, 27(4): 524-530.

[11] LLERENA L D, CÁCERES-LÓRIGA F M, BETANCOURT B Y. Recombinant streptokinase: evidences from clinical use[J]. Eur Heart J, 2005, 26(14): 1448-1449.

[12] GRUNWALD M R, HOFMANN L V. Comparison of urokinase, alteplase, and reteplase for catheter-directed thrombolysis of deep venous thrombosis[J]. J Vasc Interv Radiol, 2004, 15(4): 347-352.

[13] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南：第三版[J]. 中华普通外科杂志，2017，32(9)：807-812.
Vascular Surgery Group of the Surgery Branch of the Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of deep venous thrombosis: third edition[J]. Chin J Gen Surg, 2017, 32(9): 807-812.

[14] 李晓强，王深明. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南：第2版[J/OL]. 中国医学前沿杂志(电子版)，2013，5(3)：53-57[2024-05-25]. https://qikan.cqvip.com/Qikan/Article/ReadIndex?id=1002149362&info=JXkrC8DkNk0OCuCY-5Vc5bVx0kXQ2Zi01ynyI6jvY1BJmsgK62aoykg%3d%3d.
LI X Q, WANG S M. Guidelines for diagnosis and treatment of deep venous thrombosis: 2nd edition[J/OL]. Chin J Front Med Sci Electron Version, 2013, 5(3): 53-57 [2024-05-25]. https://qikan.cqvip.com/Qikan/Article/ReadIndex?id=1002149362&info=JXkrC8DkNk0OCuCY-5Vc5bVx0kXQ2Zi01ynyI6jvY1BJmsgK62aoykg%3d%3d.

[15] 中华医学会儿科分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南：一：激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南：试行[J]. 中华儿科杂志，2009，47(3)：167-170.
Nephrology Group of the Chinese Medical Association Pediatric Branch. Evidence-based guidelines on diagnosis and treatment of childhood common renal diseases: Ⅰ: evidence-based guideline on diagnosis and treatment of hormone-sensitive, recurrent/dependent nephrotic syndrome: for trial implementation[J]. Chin J Pediatr, 2009, 47(3): 167-170.

[16] LAPOSTOLLE F, SIGURET V, MARTIN A C, et al. Vitamin K antagonists and emergencies[J]. Eur J Emerg Med, 2018, 25(6): 378-386.

[17] US Food and Drug Administration. FDA approves first oral blood thinning medication for children [EB/OL]. (2021-06-21)[2024-05-25]. http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-oral-blood-thinning-medication-children.

[18] AJMAL M, FRIEDMAN J, SIPRA Q U A R, et al. Rivaroxaban: expanded role in cardiovascular disease management: a literature review[J]. Cardiovasc Ther, 2021, 2021: 8886210.

（收稿日期：2024-06-13　修回日期：2024-09-24）
（编辑：邹丽娟）