

我院碳青霉烯类抗菌药物专档管理体系的构建与实践[△]

沈爱宗^{1,2*}, 张圣雨², 陈泳伍², 苏丹², 邵蓉^{1#} (1. 中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198; 2. 中国科学技术大学附属第一医院/安徽省立医院药剂科, 合肥 230001)

中图分类号 R453.2; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)12-1515-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.12.18

摘要 目的: 构建碳青霉烯类抗菌药物专档管理体系, 规范该类抗菌药物的临床合理应用。方法: 根据国家卫生健康委相关文件要求, 构建中国科学技术大学附属第一医院(以下简称“我院”)碳青霉烯类抗菌药物专项管理体系, 并对管理前后抗菌药物使用强度、处方合理率和耐碳青霉烯类肠杆菌检出率进行分析。结果: 我院构建的碳青霉烯类抗菌药物专档管理体系包括组织建设、专档管理信息化建设、专档管理药品处方审核、处方点评干预等方面。实施专档管理体系后我院碳青霉烯类抗菌药物的使用强度由实施前的2.78下降到2.03; 处方合理率由62.8%上升至98.3% ($P < 0.05$); 耐亚胺培南鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌和铜绿假单胞菌的检出率从91.4%、2.4%、49.5%下降至79.7%、1.6%、39.7%, 但耐亚胺培南肺炎克雷伯菌检出率从34.4%上升至50.0%。结论: 我院碳青霉烯类抗菌药物专档管理体系在实践中取得了一定的成效, 有助于减少该类药物的滥用现象并提升合理用药水平, 降低耐药菌检出率; 同时, 临床应加强对耐亚胺培南肺炎克雷伯菌的院感控制。

关键词 碳青霉烯类抗菌药物; 专档管理; 合理用药

Construction and Practice of Special Management System for Carbapenems in Our Hospital

SHEN Aizong^{1, 2}, ZHANG Shengyu², CHEN Yongwu², SU Dan², SHAO Rong¹ (1. School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China/Anhui Provincial Hospital, Hefei 230001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a special management system of carbapenems, and to standardize the clinical and rational application of carbapenem antibacterial drugs. METHODS: According to the requirements of the relevant documents of National Health Commission of the People's Republic of China, the special management system of carbapenems in the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (called "our hospital" in short) was constructed. The use intensity, reasonable rate of prescription and the detection rate of carbapenem resistant *Enterobacteriaceae* were analyzed before and after management. RESULTS: The special management system of carbapenems in our hospital included organization construction, information construction of special management, prescription review of special management drugs, prescription comment intervention and so on. After the implementation of the special management system, the intensity of carbapenems use decreased from 2.78 to 2.03, the reasonable rate of prescription increased from 62.8% to 98.3% ($P < 0.05$). The detection rates of *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* resistance to carbapenems decreased from 91.4%, 2.4%, 49.5% to 79.7%, 1.6%, 39.7%, respectively. However, the detection rate of *Klebsiella pneumoniae* resistance to imipenem increased from 34.4% to 50.0%. CONCLUSIONS: The special management system of carbapenems in our hospital has achieved some results in practice, which helps to reduce the abuse of these drugs and improve the reasonable level of drug use and reduce the detection rate of drug-resistant bacteria. At the same time, hospital infection control of *K. pneumoniae* resistance to imipenem should be strengthened.

KEYWORDS Carbapenems; Special management; Rational drug use

[△] 基金项目: 国家科技重大专项(民口)课题重大新药创制专项(No.2020ZX09201-004)

* 主任药师, 博士研究生。研究方向: 药事管理、药物经济学。电话: 0551-62283379-800。E-mail: 1649441800@qq.com

通信作者: 教授, 博士生导师, 博士。研究方向: 国家医药政策法规。E-mail: shaorong118@163.com

碳青霉烯类抗菌药物(carbapenems)是一类 β -内酰胺类药物, 是目前治疗严重或耐药革兰氏阴性菌感染的重要药物^[1]。随着耐碳青霉烯类肠杆菌在全球多家医疗机构不断被检出^[2], 临床抗感染治疗药物的选择变得更加复杂与棘手^[3]。2017—2018年间, 我国的肺炎克雷伯

菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药率在20%左右,较往年上升了约5%;而在上海的30所三级医院中,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌和耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌的检出率甚至高达30%、71.4%^[4-5]。抗菌药物耐药率的增加对全球的公共卫生造成了极大的威胁,如果不采取措施,可能将出现无药可用的情况。近年来,我国出台了《国家卫生计生委办公厅关于进一步加强抗菌药物临床应用管理遏制细菌耐药的通知》^[6]、《卫生部办公厅关于进一步加强抗菌药物临床应用管理的通知》^[7]和《关于印发碳青霉烯类抗菌药物临床应用专家共识等3个技术文件的通知》^[8]等有关文件,但该类药物不合理使用问题依然严重^[9],因此各级医院构建行之有效的碳青霉烯类抗菌药物专档管理体系势在必行,旨在减少该类药物的不合理使用、减少耐药菌的产生、降低医疗成本。为此,本研究结合现阶段碳青霉烯类抗菌药物专档管理的各项要求,在中国科学技术大学附属第一医院(以下简称“我院”)探索并构建了一套切实可行的管理体系,以期为我国医疗机构加强此类药品的临床合理应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

通过医院信息系统(HIS)收集我院2016—2019年碳青霉烯类抗菌药物的使用强度等情况(研究期间我院该类抗菌药物品种未变更);从微生物室收集我院2016—2019年大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌对亚胺培南的药敏结果(其中2016年为专档管理前的基线数据,2017—2019年为专档管理后的跟踪评价数据)。另收集我院2019年1月进行的碳青霉烯类抗菌药物第1次专项点评,以及2019年7月进行的第2次专项点评结果数据。

1.2 指标分析与统计学处理

采用WHONET 5.6软件分析细菌耐药监测数据,包括抗菌药物使用强度、专项处方点评结果、耐碳青霉烯类肠杆菌检出情况等。数据采用SPSS 24.0软件进行统计分析。计量资料以均数表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验或Fisher检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 碳青霉烯类抗菌药物专档管理体系的构建

根据国家卫生健康委出台的相关指导意见与要求^[6],结合我院抗菌药物多学科、信息化管理的实践经验,从组织建设、专档管理信息化、专档药物处方前置审核与点评、耐药菌数据动态监控等方面建立一个规范、科学、高效、多学科交叉的碳青霉烯类抗菌药物的专档管理体系。

2.1 组织建设

由经过专业培训的感染病专家、抗感染专业临床药师、医疗质量管理部门负责人等组成的多学科团队对抗菌药物进行管理,对于构建碳青霉烯类抗菌药物的专档管理是不可或缺的^[10-16]。我院组织成立了由药剂科、感染办、检验科、信息中心、教育处、学科办、普外科、呼吸内科、医务处等多学科专家联合组成的碳青霉烯类抗菌药物管理组,负责碳青霉烯类抗菌药物的管理、员工培训、处方审核与点评等工作,并定期组织召开抗菌药物规范化管理工作研讨会,其具体构成与分工见图1。

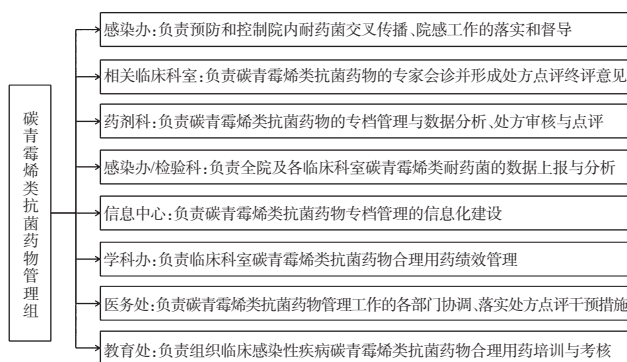


图1 我院碳青霉烯类抗菌药物管理组构成与分工

Fig 1 Composition and division of carbapenems management group in our hospital

2.2 专档管理信息化建设

专档管理要求对各临床科室使用碳青霉烯类抗菌药物的有关信息进行研究。传统人工登记方式主要存在以下缺点:(1)人力物资消耗较大,存在漏报错报现象;(2)数据整理、分析较为困难,无法实现动态监测与预警。为了规范和完善碳青霉烯类抗菌药物专档管理工作,我院借助信息化手段实现了专档管理药品相关数据的自动提取,简化了临床填报工作与流程,并能够动态分析重点临床科室碳青霉烯类抗菌药物的使用情况,实现了目标预警与管控。

各科室在使用该类药品时在HIS端填写使用情况信息表;病区住院负责人可定期提取、查阅了解该科室药物使用情况,上报后经逐级审批进行数据登记与汇总;药剂科可动态监测药物的异常使用情况并对重点科室进行处方点评,其具体示例见图2。

2.3 专档管理药品处方审核

碳青霉烯类抗菌药物使用前进行处方审核对于促进该类药物的临床合理使用至关重要。相对于处方点评的事后干预,事前处方审核可以有效拦截部分问题处方,有助于保障患者的用药安全。我院与科大讯飞股份有限公司协作开发了基于人工智能的合理用药智能审核系统,增加了专档管理药品专项审核模块,对碳青霉烯类抗菌药物的合理使用进行预警,从药物适应证、用

开始日期		结束日期		科室		请选择...		请选择...			
安徽省立医院碳青霉烯类抗菌药物及替加环素使用情况信息表											
统计时间: 2017-07-18 -- 2017-07-18											
亚专科	治疗组	药品名称	登记号	姓名	职称	用法	使用频次	使用剂量	是否紧急情况下使用	处方医师	处方日期
产科	产科	注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(6.3g)	02080090	1.张桂洪	主治医师	0.5g Bid w.gtt	高	高	否		2017-07-18
	产科	注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(6.3g)	02080090	1.张桂洪	主治医师	0.5g Bid w.gtt	高	高	否		2017-07-18
儿科	儿科	注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(6.3g)	02080090	1.张桂洪	主治医师	0.5g Bid w.gtt	高	高	否		2017-07-18
	儿科	注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(6.3g)	02080090	1.张桂洪	主治医师	0.5g Bid w.gtt	高	高	否		2017-07-18
儿童血液科	儿童血液科	注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(6.3g)	02080090	1.张桂洪	主治医师	0.5g Bid w.gtt	高	高	否		2017-07-18
	儿童血液科	注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(6.3g)	02080090	1.张桂洪	主治医师	0.5g Bid w.gtt	高	高	否		2017-07-18
呼吸科	呼吸科	注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(6.3g)	02080090	1.张桂洪	主治医师	0.5g Bid w.gtt	高	高	否		2017-07-18
	呼吸科	注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(6.3g)	02080090	1.张桂洪	主治医师	0.5g Bid w.gtt	高	高	否		2017-07-18

图2 碳青霉烯类抗菌药物使用情况信息表示例

Fig 2 Example for information table of the use of carbapenems

药疗程、用药剂量、用药频次、溶剂选择、药物相互作用等方面进行药物使用的推荐和控制^[3]。为了保障处方审核工作的有效开展,我院门诊急诊、住院部、保健中心药房均设立了审方中心,协助实现碳青霉烯类抗菌药物的专档管理处方审核工作,其具体示例见图3。

图3 碳青霉烯类抗菌药物专档管理用药审核系统示例

Fig 3 Example for drug use review in special management system of carbapenems

2.4 处方点评干预

处方点评能够及时发现我院碳青霉烯类抗菌药物使用中存在的各类问题,为制定该类药物的具体管理措施提供依据;同时,相关部门可结合点评发现的问题进一步完善专档管理药品处方审核系统规则。我院依据2018年9月国家卫生健康委发布的《碳青霉烯类抗菌药物临床应用评价细则》^[8],组织院内专家对碳青霉烯类抗菌药物的处方进行合理性判断与评分,其中得分为0分的定义为不合理处方,50~90分(包括90分)为不规范处方,100分为合理处方。

为保障处方点评结果有效落地,依据我院制定的

《药品购销和使用监督管理办法》,针对在碳青霉烯类抗菌药物的处方点评中第1次出现处方不合理率 $\geq 30\%$ 的科室,对相关医务人员采取书面警告和诫勉谈话;当第2次出现处方不合理率 $\geq 30\%$ 时,对涉及科室使用该药物的数量进行限制,同时分管院长对相关治疗组长、当事医师在例会上进行通报,并采取一定的处罚措施,如扣除奖金;当第3次出现处方不合理率 $\geq 30\%$,在该科室对该抗菌药物实行“暂停使用”,且分管院长对科室主任、治疗组长、当事医师在例会上进行通报,同时采取一定的处罚措施。如果同种抗菌药物连续3次出现处方不合理率 $\geq 30\%$,则相应科室将失去当年先进科室评选资格,且相关人员在年度总考核中不得评为优秀;如果2种药品连续3次处方不合理率 $\geq 30\%$,相关医师1年内不得申报职称晋升。

3 管理成效

3.1 我院抗菌药物使用强度

2016—2019年期间,我院碳青霉烯类抗菌药物的使用强度从2.78降至2.03,总体呈逐渐下降趋势,其中亚胺培南、比阿培南的抗菌药物使用强度均呈下降趋势,详见图4。

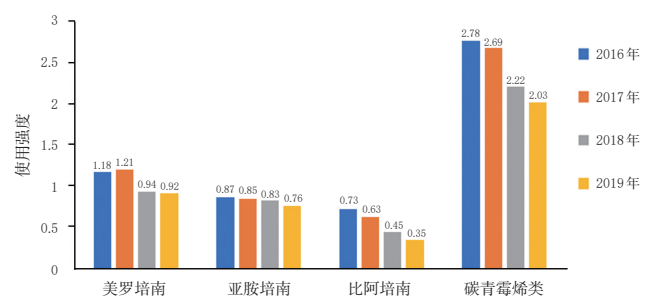


图4 2016—2019年我院碳青霉烯类抗菌药物使用强度
Fig 4 Density of carbapenems use in our hospital during 2016-2019

3.2 专项处方点评结果

抽取2018年11月(专项点评前)、2019年2月(第1次专项点评后)以及2019年8月(第2次专项点评后)使用碳青霉烯类抗菌药物的出院患者的处方进行评分,结果见表1。由表1可知,第1次专项点评后,碳青霉烯类抗菌药物处方合理率由64.0%上升至80.5%($\chi^2=11.10, P=0.001$);第2次专项点评后,合理率进一步上升至98.3%($\chi^2=13.82, P=0.001$),提示专项点评干预及处方审核对促进我院碳青霉烯类药物的合理使用有积极作用。

3.3 耐碳青霉烯类肠杆菌检出情况

2016—2019年期间,我院耐碳青霉烯类肠杆菌检出率见图5。由图5可知,耐亚胺培南鲍曼不动杆菌的检出率呈逐年下降趋势,从2016年的91.4%下降至2019

表1 2018年11月—2019年8月我院碳青霉烯类抗菌药物处方点评情况

Tab 1 Carbapenems prescription comment of our hospital during Nov. 2018-Aug. 2019

时段	合理处方,份		不规范处方,份			合计,份	合理率,%
	100分	90分	80分	70分	0分		
专项点评前	71	11	8	2	19	111	64.0
第1次专项点评后	66	9	4	1	2	82	80.5
第2次专项点评后	57	0	1	0	0	58	98.3

年的79.7%；此外，耐亚胺培南大肠埃希菌和铜绿假单胞菌的检出率总体呈下降趋势，分别从2016年的2.4%、49.5%下降至2019年的1.6%、39.7%；然而，耐亚胺培南肺炎克雷伯菌的检出率呈现逐年上升趋势，从2016年的34.4%上升至2019年的50.0%，提示应重点加强对该类病原体的院感防控，对于检出耐药菌的患者应安排其入住隔离病房，医疗及护理人员在相关操作时应严格穿戴防护服、做好手卫生等，做好院感控制。

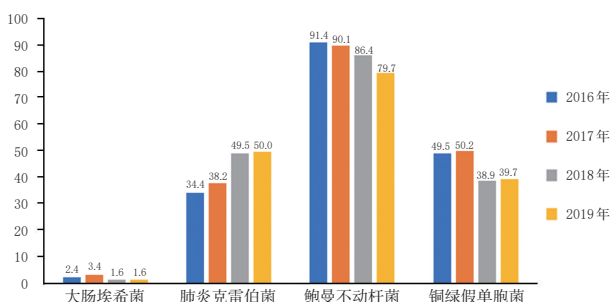


图5 2016—2019年我院耐碳青霉烯类肠杆菌检出率
Fig 5 Detection rate of carbapenems-resistant *Enterobacteriaceae* in our hospital during 2016-2019

4 讨论

世界卫生组织发布的新型抗菌药物研发重点病原体清单中，将对碳青霉烯类药物耐药的鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌，以及对碳青霉烯类药物耐药且产超广谱β-内酰胺酶的肠杆菌科细菌划分为I类重点，即极为重要的一类病原体^[17]。而控制碳青霉烯类抗菌药物的不合理使用是阻止耐药微生物出现和传播的关键因素之一^[17]。近年来，世界各国都愈发关注抗菌药物的管理策略，美国疾病预防控制中心成立的抗感染药物咨询委员会、日本政府开展的国家行动计划、爱尔兰提出的抗菌药物耐药性战略等都旨在解决日趋严重的细菌耐药问题^[18-23]。我国自2011年以来，也陆续出台了多项关于加强医疗机构抗菌药物管理的相关政策，其中被誉为“感染性疾病最后一道防线”的碳青霉烯类药物开始被纳入专档管理。

2019年，在国务院办公厅下发的关于三级公立医院绩效工作考核的意见中，将医疗机构的抗菌药物使用强度作为药事管理项目中的重要指标^[17]。抗菌药物使用

强度与以往的单纯药品金额和消耗量等指标比较，不会受到药品销售价格、包装剂量以及各种药物每日剂量不同的影响，解决了因为不同药物单次用量不同、单日用药次数不同而无法比较的问题，可以较好地反映出药物的使用频度。因此，医疗机构碳青霉烯类抗菌药物使用强度能够在一定程度上反映专档管理的成效。本研究数据显示，自实施碳青霉烯类抗菌药物专档管理后，我院该类抗菌药物整体使用强度呈逐渐下降趋势；而对于耐药菌引起的感染，相对于美罗培南、亚胺培南来说，比阿培南说明书中日限定剂量难以达到目标药动学/药效学靶值，因此使用强度下降幅度最为显著。

临床上碳青霉烯类抗菌药物不当使用主要表现为：无适应证用药、品种选择不适宜、用法用量与配伍不当、缺少病原学送检及疗效评估、未落实特殊使用级抗菌药物处方会诊制度等^[24]。我院在开展碳青霉烯类抗菌药物专项点评工作中同样发现了上述问题，不合理用药情况较多。针对处方点评中发现的各项问题，通过进一步完善碳青霉烯类抗菌药物处方审核工作、加强临床感染性疾病合理用药知识培训、加大不合理处方惩处力度等措施，有效提升了临床合理用药水平。

此外，我院建立的抗菌药物合理使用预警系统，在碳青霉烯类抗菌药物开具环节中，通过人工与机器审核协作，实现了患者处方的实时前置审核，从源头上保证了用药的合理性和安全性，降低了患者经济负担与医疗支出。我院专项处方点评结果显示，专项点评工作使得碳青霉烯类抗菌药物的处方合理率较前进一步提升，多数不合理用药在处方前即被驳回。

综上所述，在实施碳青霉烯类抗菌药物专档管理后，我院该类药物的抗菌药物使用强度、处方不合理率、耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌检出率等均呈下降趋势，取得了一定的成效，我院构建的专档管理体系可有助于规范医疗机构碳青霉烯类药物的合理应用。

参考文献

- MIRANDA-NOVALES M G, FLORES-MORENO K, LÓPEZ-VIDAL Y, et al. Antimicrobial resistance and antibiotic consumption in Mexican hospitals [J]. *Salud Publica Mex*, 2020, 62(1): 42-49.
- MARTIROSOV D M, LODISE T P. Emerging trends in epidemiology and management of infections caused by carbapenem-resistant enterobacteriaceae [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2015, 85(2): 266-275.
- ABBO L M, ARIZA-HEREDIA E J. Antimicrobial stewardship in immunocompromised hosts [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2014, 28(2): 263-279.
- 李耘, 吕媛. 中国细菌耐药监测研究2017—2018革兰氏

- 阴性菌监测报告[J].中国临床药理学杂志,2019,35(19):2508-2528.
- [5] 杨洋,郭燕.2017年上海市细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2019,19(2):113-127.
- [6] 国家卫生计生委办公厅.国家卫生计生委办公厅关于进一步加强抗菌药物临床应用管理遏制细菌耐药的通知:国卫办医发[2017]10号[EB/OL].(2017-02-17)[2020-09-08].<http://www.chls.net/zc/3095.html>.
- [7] 卫生部办公厅.卫生部办公厅关于进一步加强抗菌药物临床应用管理的通知:卫办医发[2008]48号[EB/OL].(2008-03-19)[2020-09-08].<http://www.nhc.gov.cn/zygj/s3585u/200804/1d5c91da4dfb481b80d361a4d00fdc1c.shtml>.
- [8] 国家卫生健康委.关于印发碳青霉烯类抗菌药物临床应用专家共识等3个技术文件的通知:国卫办医函[2018]822号[EB/OL].(2018-09-18)[2020-09-08].https://www.sohu.com/a/255521459_100207667.
- [9] SHI Q, HUANG C, XIAO T, et al. A retrospective analysis of *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: prevalence, risk factors, and outcome in carbapenem-susceptible and non-susceptible infections[J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2019, 8: 68.
- [10] GOFF D A, FILE TM J R. The evolving role of antimicrobial stewardship in management of multidrug resistant infections[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2016, 30(2): 539-551.
- [11] CHANG Y Y, CHEN H P, LIN C W, et al. Implementation and outcomes of an antimicrobial stewardship program: effectiveness of education[J]. *J Chin Med Assoc*, 2017, 80(6): 353-359.
- [12] NZEGWU N I, RYCHALSKY M R, NALLU L A, et al. Implementation of an antimicrobial stewardship program in a neonatal intensive care unit[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2017, 38(10): 1137-1143.
- [13] RUIZ J, RAMIREZ P, GORDON M, et al. Antimicrobial stewardship programme in critical care medicine: a prospective interventional study[J]. *Med Intensiva*, 2018, 42(5): 266-273.
- [14] BEN SOUSSI S, ABED M, EL HIKI L, et al. PARS, a system combining semantic technologies with multiple criteria decision aiding for supporting antibiotic prescriptions [J/OL]. *J Biomed Inform*, 2019 (2019-10-14) [2020-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31622799/>.DOI.10.1016/j.jbi.2019.103304.
- [15] CORCIONE S, LUPIA T, MARAOLO A E, et al. Carbapenem-sparing strategy: carbapenemase, treatment, and stewardship[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2019, 32(6): 663-673.
- [16] FORTINI A, FARAONE A, DI PIETRO M, et al. Antimicrobial stewardship in an internal medicine ward: effects on antibiotic consumption and on the use of carbapenems[J]. *Intern Emerg Med*, 2018, 13(8): 1219-1226.
- [17] ZHANG D, CUI K, LU W, et al. Evaluation of carbapenem use in a tertiary hospital: antimicrobial stewardship urgently needed[J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2019, 8(5): 669-680.
- [18] PERI A M, DOI Y, POTOSKI B A, et al. Antimicrobial treatment challenges in the era of carbapenem resistance[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2019, 94(4): 413-425.
- [19] AL-HASAN M N, ACKER E C, KOHN J E, et al. Impact of penicillin allergy on empirical carbapenem use in gram-negative bloodstream infections: an antimicrobial stewardship opportunity[J]. *Pharmacotherapy*, 2018, 38(1): 42-50.
- [20] VAN HOLLEBEKE M, CHAPUIS C, BERNARD S, et al. Compliance with carbapenem guidelines in a university hospital[J]. *Med Mal Infect*, 2016, 46(2): 72-78.
- [21] FLEMING A, TONNA A, O'CONNOR S, et al. Antimicrobial stewardship activities in hospitals in Ireland and the United Kingdom: a comparison of two national surveys[J]. *Int J Clin Pharm*, 2015, 37(5): 776-781.
- [22] MORII D, KOKADO R, TOMONO K. Hospital-by-hospital carbapenem use in Japan: a nationwide ecological study[J]. *J Hosp Infect*, 2019, 102(1): 101-107.
- [23] YOON Y K, YANG K S, LEE S E, et al. Effects of group 1 versus group 2 carbapenems on the susceptibility of *Acinetobacter baumannii* to carbapenems: a before and after intervention study of carbapenem-use stewardship[J]. *PLoS One*, 9(6): e99101.
- [24] 沈爱宗,晨迪,伍章保,等.某三级公立医院绩效考核中药学相关指标的现状分析[J].中国临床药理学杂志,2020,29(6):439-442.

(收稿日期:2020-10-23 修回日期:2021-01-15)

(编辑:刘明伟)