

塞利尼索不良事件信号挖掘与分析^Δ

陈亚轻^{1*}, 徐梦丹^{2,3}, 顾航焯¹, 吴君琳¹, 陈永^{1#}(1. 广东药科大学附属第一医院临床药学重点专科, 广州 510080; 2. 广东药科大学药学院, 广州 510006; 3. 国家药品监督管理局药物警戒技术与评价重点实验室, 广州 510006)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)02-0210-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.02.15



摘要 **目的** 挖掘塞利尼索的药品不良事件(ADE)信号,为临床安全用药提供参考。**方法** 收集美国FDA不良事件报告系统(FAERS)2019年7月3日到2023年3月31日上报的塞利尼索ADE数据。采用报告比值比(ROR)法和比例报告比值(PRR)法进行数据挖掘,利用国际医学用语词典(MedDRA)(26.0版)药物ADE术语集中的系统器官分类(SOC)和首选语(PT)进行分类统计。**结果** 共获得塞利尼索ADE报告3 084份,ADE阳性信号共134个;已报告性别中男性127例、女性124例,年龄以≥65岁为主(4.12%);美国报告数量最多(96.53%),报告者主要为消费者(77.27%);严重ADE主要为住院/住院时间延长(26.26%),其次为死亡(17.15%)。发生频次排名前3位的ADE分别为恶心(1 162次)、疲劳(790次)、食欲减退(610次),均被塞利尼索说明书提及。信号强度排名前3位分别为装置相关性菌血症(ROR=115.07,PRR=114.94)、睑板腺功能障碍(ROR=106.70,PRR=106.54)、沙门菌性脓毒症(ROR=99.90,PRR=99.81),均未被塞利尼索说明书提及。**结论** 临床使用塞利尼索时除需关注说明书提及的恶心等常见ADE外,还应关注装置相关性菌血症、睑板腺功能障碍、沙门菌性脓毒症等未被说明书提及的ADE;建议每周复查患者血常规,对患者的血液指标、感染症状等进行监测,以保障患者安全用药。

关键词 塞利尼索;药品不良事件;信号挖掘;FDA不良事件报告系统

Signal mining and analysis of selinexor adverse events

CHEN Yaqing¹, XU Mengdan^{2,3}, GU Hangye¹, WU Junlin¹, CHEN Yong¹(1. Key Specialty of Clinical Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, China; 2. School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 3. NMPA Key Laboratory for Technology Research and Evaluation of Pharmacovigilance, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To mine the adverse drug event (ADE) signals of selinexor, and to provide reference for its clinical safety medication. **METHODS** ADE data for selinexor reported from July 3rd, 2019 to March 31st, 2023 were collected from the FDA adverse event reporting system (FAERS). Data mining was performed by using the reporting odds ratio (ROR) and proportional reporting ratio (PRR) methods, and categorization statistics were performed by using the system organ class (SOC) and preferred term (PT) from drug ADE terminology set in the MedDRA (version 26.0). **RESULTS** A total of 3 084 ADE reports were obtained for selinexor, with a total of 134 ADE-positive signals. Among the reported genders, there were 127 males and 124 females, with a predominant age of ≥65 years old (4.12%); the United States had the highest number of reports (96.53%), with consumers being the main reporters (77.27%); severe ADR was mainly characterized by hospitalization/prolonged hospitalization (26.26%), followed by death (17.15%). The top 3 ADE in the list of frequency were nausea (1 162 times), fatigue (790 times) and anorexia (610 times), all of which were mentioned in the selinexor's instructions. The top 3 signals in the list of strength were device-associated bacteremia (ROR=115.07, PRR=114.94), blepharospasm dysfunction (ROR=106.70, PRR=106.54), and salmonella sepsis (ROR=99.90, PRR=99.81), all of which were not mentioned in the selinexor's instructions. **CONCLUSIONS** In addition to the ADE of nausea mentioned in the instruction manual, attention should also paid to device-associated bacteremia,

Δ 基金项目 中央财政医疗服务与保障能力提升资金项目(No. 粤财社[2021]199号);广东省医疗服务与保障能力提升项目(国家临床重点专科建设项目)(No. 粤卫医函[2021]206号);广东省药品监督管理局科技创新项目(No.2022ZDZ06)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:临床药学与应用。E-mail: 1661962346@qq.com

通信作者 副主任药师,硕士生导师,硕士。研究方向:临床药学与应用、药事管理。E-mail: Puple2000@163.com

blepharospasm dysfunction, salmonella sepsis, and other ADE not mentioned in the instruction manual when using selinexor in clinical practice; weekly rechecking of the patient's blood routine should be done to monitor the patient's blood indexes, symptoms of infection, and so on, to ensure that the safety of drug use.

KEYWORDS selinexor; adverse drug event; signal mining; FDA adverse event reporting system

塞利尼索(selinexor)是全球首个选择性核输出抑制剂,对核输出蛋白1(exportin 1,XPO1)具有高度特异性,其不与其他蛋白结合,可通过抑制XPO1来恢复肿瘤抑制因子和细胞周期抑制因子的功能,进而诱导肿瘤细胞凋亡^[1-2]。

2019年7月,塞利尼索被美国FDA批准用于治疗成人多发性骨髓瘤,2020年6月批准用于治疗成人弥漫性大B细胞淋巴瘤。2021年12月,我国国家药品监督管理局批准塞利尼索联合地塞米松用于既往接受过治疗且对至少一种蛋白酶体抑制剂、一种免疫调节剂以及一种抗CD38单抗耐药的复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者^[3]。多发性骨髓瘤发病率位列血液系统肿瘤第2位,属于不可完全治愈的疾病,大部分患者都会复发,从而进展为难治的、复发的多发性骨髓瘤^[4]。目前,已有多个指南推荐以塞利尼索为基础联合其他药物治疗多发性骨髓瘤^[5-8]。由于塞利尼索在我国上市时间较短,医务人员临床应用经验相对缺乏,为减少药物不良事件(adverse drug event, ADE)的发生,减轻患者因ADE而造成的额外经济负担,因此对其相关ADE进行分析就显得尤为重要。本研究通过挖掘美国FDA不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)数据库中塞利尼索的ADE,分析了塞利尼索的ADE信号,旨在为该药的临床安全使用提供依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究通过Open Vigil 2.1在线工具(<https://open-vigil.sourceforge.net/>)收集FAERS数据库中2019年7月3日至2023年3月31日上报的塞利尼索ADE报告,以“selinexor”“xpovio[®]”为检索词,筛选出以塞利尼索为主要怀疑药物的ADE报告,并删除与适应证相关以及重复的首选语(preferred term, PT)。

1.2 数据处理

本研究利用国际医学用语词典(*Medical Dictionary for Regularly Activities*, MedDRA)(26.0)版药物ADE术语集中的系统器官分类(system organ class, SOC)和PT进行分类统计。

1.3 数据挖掘

采用报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法和比例报告比值(proportional reporting ratio, PRR)法对塞利尼索的风险信号进行挖掘。本研究基于比例失衡法四格表(表1),并按下列公式计算95%置信区间(confidence interval, CI)、ROR值、PRR值和 χ^2 值。 $ROR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$;

$$95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}}; PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}; \chi^2 = \frac{(a+b+c+d)(ad-bc)^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$$

表1 比例失衡四格表

项目	目标ADE数	其他ADE数	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	a+b+c+d

当目标药物的目标ADE发生频次高于其他药物的目标ADE发生频次阈值时,则表示产生1个ADE信号,ROR值和PRR值越大,表示目标ADE的发生与目标药物在统计学上具有越强的关联性^[9]。阳性信号产生的条件为:(1)ROR法中, $a \geq 3$,ROR法双侧检验95%CI下限 >1 时,表示生成1个ADE信号;(2)PRR法中, $a \geq 3$, $PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$ 时,表示生成1个ADE信号^[10]。纳入同时符合ROR法和PRR法信号产生条件的ADE进行分析。

2 结果

2.1 ADE报告的基本信息

共检索到以塞利尼索为首要怀疑药物的ADE报告3 084份,已报告性别的报告中男性127例,女性124例,年龄以 ≥ 65 岁为主(4.12%);塞利尼索上市后2年的报告数增长趋于平稳,美国报告数量最多(96.53%),报告者主要为消费者(77.27%);严重ADE主要为住院/住院时间延长(26.26%),其次为死亡(17.15%)。结果见表2。

表2 塞利尼索相关ADE报告的基本信息

分类	ADE报告数	占比/%
性别		
女性	124	4.02
男性	127	4.12
未报告	2 833	91.86
年龄/岁		
≤ 17	2	0.06
18~64	63	2.04
≥ 65	127	4.12
未报告	2 892	93.77
报告国家(前5位)		
美国	2 977	96.53
加拿大	48	1.56
澳大利亚	15	0.49
以色列	14	0.45
韩国	12	0.39
年份		
2019年	302	9.79
2020年	870	28.21
2021年	788	25.55
2022年	733	23.77
2023年第一季度	391	12.68
报告者		
健康专家	655	21.24
消费者	2 383	77.27
未报告	46	1.49
严重ADE ^a		
死亡	529	17.15
威胁生命	20	0.65
住院/住院时间延长	810	26.26
残疾	4	0.13
预防永久性损伤的必要干预	1	0.03
其他	234	7.59

a:严重ADE可能会在报告中伴随发生,因此该项单位为报告频次。

2.2 ADE 报告信号检测结果

对以塞利尼索为首要怀疑药物检索得到的 ADE 信号进行处理后,共筛选出 134 个 ADE 阳性信号。同时符合 ROR 法和 PRR 法信号产生条件的 PT 中,发生频次较高的 ADE 为恶心、疲劳、食欲减退等,这与塞利尼索说明书收录的 ADE 一致性较好,提示本研究方法可靠。信号较强的 ADE 为装置相关性菌血症、睑板腺功能障碍、沙门菌性脓毒症等,均未被塞利尼索说明书提及,提示这些 ADE 可能是塞利尼索新的 ADE。结果见表 3、表 4。

表 3 发生频次排名前 25 位的塞利尼索相关 ADE

PT	所属 SOC	报告频次	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)
恶心	胃肠道系统疾病	1 162	14.83(13.81, 15.92)	10.07(9 795.43)
疲劳	全身性疾病及给药部位各种反应	790	8.90(8.22, 9.64)	7.06(4 233.22)
食欲减退	代谢及营养类疾病	610	22.31(20.43, 24.36)	18.46(10 107.89)
腹泻	胃肠道系统疾病	499	6.46(5.88, 7.11)	5.66(1 956.10)
呕吐	胃肠道系统疾病	430	7.18(6.49, 7.94)	6.39(1 987.19)
血小板减少症	血液及淋巴系统疾病	390	28.42(25.57, 31.60)	25.26(9 043.89)
死亡	全身性疾病及给药部位各种反应	336	2.41(2.15, 2.70)	2.27(248.28)
血小板计数降低	各类检查	322	22.32(19.89, 25.04)	20.28(5 880.46)
乏力	全身性疾病及给药部位各种反应	311	6.36(5.66, 7.15)	5.87(1 269.89)
体重降低	各类检查	252	6.82(6.00, 7.76)	6.39(1 151.82)
感染性肺炎	感染及侵袭类疾病	180	4.00(3.44, 4.64)	3.84(379.64)
贫血	血液及淋巴系统疾病	168	6.45(5.53, 7.54)	6.18(729.33)
便秘	胃肠道系统疾病	165	5.96(5.10, 6.97)	5.72(641.93)
头晕	各类神经系统疾病	159	2.16(1.84, 2.53)	2.10(92.71)
脱水	代谢及营养类疾病	127	7.14(5.98, 8.52)	6.91(637.90)
白细胞计数降低	各类检查	121	7.52(6.27, 9.02)	7.29(651.97)
意识模糊状态	精神病类	107	4.51(3.72, 5.47)	4.40(279.23)
跌倒	各类损伤、中毒及操作并发症	105	2.22(1.83, 2.69)	2.18(66.79)
低钠血症	代谢及营养类疾病	97	12.91(10.55, 15.80)	12.57(1 020.22)
中性粒细胞减少症	血液及淋巴系统疾病	97	5.27(4.31, 6.45)	5.15(321.55)
血红蛋白降低	各类检查	94	6.62(5.39, 8.13)	6.46(429.58)
嗜睡	各类神经系统疾病	83	2.78(2.24, 3.46)	2.74(90.52)
新型冠状病毒感染	感染及侵袭类疾病	74	3.51(2.78, 4.41)	3.45(127.04)
全血细胞计数减少	各类检查	73	28.92(22.91, 36.50)	28.31(1 883.66)
味觉障碍	各类神经系统疾病	72	35.82(28.22, 45.28)	35.07(2 329.33)

3 讨论

3.1 塞利尼索 ADE 基本信息

已提及年龄的 ADE 报告中,患者年龄以 ≥ 65 岁为主(4.12%),这可能与多发性骨髓瘤和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤在中老年人群中的发病率较高有关^[11]。本研究中,报告者主要为消费者(77.27%);严重 ADE 主要为住院/住院时间延长(26.26%),其次为死亡(17.15%),这可能与恶性肿瘤出现进展有关。

3.2 塞利尼索相关 ADE 的特点

塞利尼索的主要毒性反应为胃肠道反应^[12]。本研究中,胃肠道系统疾病的 ADE 发生频次最高,主要为恶心、腹泻、呕吐等。建议临床在使用塞利尼索前和使用时给予 5-羟色胺 3 受体拮抗剂(如昂丹司琼、格拉司琼等)和止泻药物。有研究发现,塞利尼索使用前预防性使用止吐药物,有超过 90% 的患者不会再出现恶心^[13]。

塞利尼索最常见的血液系统 ADE 为血小板减少和中性粒细胞减少^[14]。针对血小板减少症,进行剂量调整

表 4 信号强度排名前 25 位的塞利尼索相关 ADE

PT	所属 SOC	报告频次	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)
装置相关性菌血症*	感染及侵袭类疾病	4	115.07(42.53, 311.33)	114.94(334.86)
睑板腺功能障碍*	眼器官疾病	5	106.70(43.84, 259.67)	106.54(410.98)
沙门菌性脓毒症*	感染及侵袭类疾病	3	99.90(31.73, 314.53)	99.81(197.75)
枸橼酸杆菌感染*	感染及侵袭类疾病	3	54.23(17.34, 169.60)	54.18(106.41)
开角型青光眼*	眼器官疾病	4	40.29(15.03, 107.97)	40.24(115.12)
味觉障碍	各类神经系统疾病	72	35.82(28.33, 45.28)	35.07(2 329.33)
真菌性鼻窦炎	感染及侵袭类疾病	3	30.86(9.90, 96.18)	30.84(58.86)
味觉减退	各类神经系统疾病	7	30.23(14.36, 63.65)	30.17(168.00)
全血细胞计数减少	各类检查	73	28.92(22.91, 36.50)	28.31(1 883.66)
肾脏功能检查异常	各类检查	17	28.43(17.62, 45.87)	28.29(417.65)
血小板减少症	血液及淋巴系统疾病	390	28.42(25.57, 31.60)	25.26(9 043.89)
大肠感染*	感染及侵袭类疾病	5	26.30(10.91, 63.43)	26.27(96.90)
血小板计数降低	各类检查	322	22.32(19.89, 25.04)	20.28(5 880.46)
食欲减退	代谢及营养类疾病	610	22.31(20.43, 24.36)	18.46(10 107.89)
血细胞减少症	血液及淋巴系统疾病	25	17.67(11.91, 26.21)	17.55(372.15)
恶心	胃肠道系统疾病	1 162	14.83(13.81, 15.92)	10.07(9 795.43)
鼻病毒感染	感染及侵袭类疾病	5	13.54(5.62, 32.59)	13.52(45.95)
低钠血症	代谢及营养类疾病	97	12.91(10.55, 15.80)	12.57(1 020.22)
红细胞计数下降	各类检查	51	12.83(9.73, 16.93)	12.65(534.55)
脂溢性角化症*	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	3	10.88(3.50, 33.80)	10.87(17.87)
副鼻窦不适	呼吸系统、胸及纵隔疾病	4	10.30(3.86, 27.49)	10.29(24.82)
闪光幻觉	眼器官疾病	10	10.20(5.48, 19.00)	10.18(73.65)
呃逆*	呼吸系统、胸及纵隔疾病	11	9.92(5.48, 17.94)	9.89(79.02)
全血细胞计数异常	各类检查	15	9.87(5.94, 16.41)	9.84(110.14)
病理性骨折*	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	7	9.27(4.41, 19.47)	9.25(43.48)

a: 塞利尼索说明书中未提及。

或给予促血小板生成素,可有效逆转塞利尼索诱导的血小板减少。因此患者在使用塞利尼索前 2 个周期对 ADE 进行监测并实施相应的预防是十分重要的,建议每周对患者血常规进行检查,关注相应指标的变化。中性粒细胞的减少可潜在地增加感染的发生风险, Vogl 等^[15]发现,使用塞利尼索的患者容易发生细菌、病毒、真菌感染。本研究中,发生频次较高的感染风险 ADE 信号为感染性肺炎、新型冠状病毒感染等。因此,临床使用塞利尼索时应监测患者整个治疗期间的血小板计数和中性粒细胞计数,以及患者的感染症状,同时根据 ADE 的严重程度和个体情况调整剂量,及时予以干预,在后续治疗中必要时还可根据患者既往使用塞利尼索出现的 ADE 及严重程度给予相应预防措施。

3.3 塞利尼索新的 ADE 信号

本研究发现,信号强度排名前 25 位的 PT 中,以感染及侵袭类疾病的信号数最多,其中装置相关性菌血症、沙门菌性脓毒症、枸橼酸杆菌感染和大肠感染均未被塞利尼索说明书收录,且信号强度较高,因此在使用该药时,一旦发现疑似感染症状或感染指标异常,应及时给予相应干预措施。此外,信号强度较高的睑板腺功能障碍和开角型青光眼也未被塞利尼索说明书收录,但有研究认为,这可能与患者的原有疾病有关^[16],其因果关系仍需临床进一步研究。临床使用塞利尼索时应关注眼器官疾病相关的 ADE,尤其是患有眼部疾病的患者,更

应重点关注并及时治疗,防止其在学习过程中发生进展。

3.4 研究局限性

本研究的局限性为:(1)FAERS数据库无法统计某时间段内使用该药的具体人数,因此无法计算药物不良反应的发生率;(2)该数据库的ADE报告主要来源于美国,亚洲人群的相关报告较少,ADE的发生特点和因素在不同人群中可能存在偏差;(3)本研究虽然采用ROR法和PRR法排除了假阳性信号,但是ROR值和PRR值的大小只能证明药物和ADE之间具有统计学关联性,药物与ADE之间的因果关系仍需临床进一步研究。

4 结语

本研究对FAERS数据库中塞利尼索的ADE信号进行挖掘分析,所得结果与药品说明书一致性较好,但也出现了装置相关性菌血症、睑板腺功能障碍、沙门菌性脓毒症等新的ADE。临床在使用塞利尼索时应重点关注患者的血液系统毒性、胃肠道毒性和感染及侵袭类疾病等,可每周复查患者血常规,对患者的血液指标、感染症状等进行监测,一旦出现异常应及时给予干预,以保障患者安全用药。

参考文献

[1] TAN D S, BEDARD P L, KURUVILLA J, et al. Promising SINEs for embargoing nuclear-cytoplasmic export as an anticancer strategy[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4 (5) : 527-537.

[2] MAO L, YANG Y L. Targeting the nuclear transport machinery by rational drug design[J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(12):2318-2325.

[3] 李娟,侯健,蔡真,等.塞利尼索在多发骨髓瘤临床应用的专家共识:2022[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(9): 605-611.

LI J, HOU J, CAI Z, et al. Chinese consensus recommendations for the clinical application of selinexor in multiple myeloma: 2022[J]. *J Clin Hematol*, 2022, 35(9): 605-611.

[4] MIKHAEL J. Treatment options for triple-class refractory multiple myeloma[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20(1): 1-7.

[5] MOREAU P, KUMAR S K, MIGUEL J S, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(3): e105-e118.

[6] DIMOPOULOS M A, MOREAU P, TERPOS E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Hemisphere*, 2021, 5(2): e528.

[7] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines®)

multiple myeloma[EB/OL]. (2022-12-08) [2023-08-02]. https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.

[8] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,黄晓军.中国多发性骨髓瘤诊治指南:2022年修订[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(5): 480-487.

Chinese Hematology Association, Chinese Society of Hematology, HUANG X J. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma in China: 2022 revision[J]. *Chin J Intern Med*, 2022, 61(5): 480-487.

[9] 张科,李波,宋崑,等.基于FAERS数据库的利那洛肽风险信号挖掘[J]. *中国药房*, 2022, 33(22): 2758-2761.

ZHANG K, LI B, SONG Y, et al. Data mining of risk signals for linaclotide based on FAERS database[J]. *China Pharm*, 2022, 33(22): 2758-2761.

[10] 吴紫阳,何娜,程吟楚,等.基于美国FAERS数据库的恩美曲妥珠单抗和维布妥昔单抗不良反应信号挖掘[J]. *中国药房*, 2022, 33(6): 740-744.

WU Z Y, HE N, CHENG Y C, et al. Data mining of adverse drug reaction signals for ado-trastuzumab emtansine and brentuximab vedotin based on FAERS database[J]. *China Pharm*, 2022, 33(6): 740-744.

[11] TERAS L R, DESANTIS C E, CERHAN J R, et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66 (6) : 443-459.

[12] PETERSON T J, OROZCO J, BUEGE M. Selinexor: a first-in-class nuclear export inhibitor for management of multiply relapsed multiple myeloma[J]. *Ann Pharmacother*, 2020, 54(6): 577-582.

[13] NOOKA A K, COSTA L J, GASPARETTO C J, et al. Guidance for use and dosing of selinexor in multiple myeloma in 2021: consensus from International Myeloma Foundation expert roundtable[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2022, 22(7): e526-e531.

[14] CHEN C, SIEGEL D, GUTIERREZ M, et al. Safety and efficacy of selinexor in relapsed or refractory multiple myeloma and Waldenstrom macroglobulinemia[J]. *Blood*, 2018, 131(8): 855-863.

[15] VOGL D T, DINGLI D, CORNELL R F, et al. Selective inhibition of nuclear export with oral selinexor for treatment of relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(9): 859-866.

[16] AL-ZUBIDI N, GOMBOS D S, HONG D S, et al. Overview of ocular side effects of selinexor[J]. *Oncologist*, 2021, 26(7): 619-623.

(收稿日期:2023-08-09 修回日期:2023-11-28)

(编辑:陈宏)