

# HA280 免疫吸附在重度活动性系统性红斑狼疮治疗中的作用

谢莉<sup>1</sup>, 刘剑平<sup>2</sup>, 安涛<sup>3</sup>, 陈瑜<sup>1</sup>, 张立勋<sup>1</sup>, 胡祖林<sup>3</sup>, 龚裕洁<sup>1</sup>, 杨冬梅<sup>1</sup>

(1. 安岳县人民医院内分泌风湿免疫科, 四川 资阳 642350; 2. 川北医学院附属医院风湿免疫科, 四川 南充 637000; 3. 安岳县人民医院血液透室, 四川 资阳 642350)

**【摘要】目的:** 探究 HA280 免疫吸附配合激素、环磷酰胺、羟氯喹治疗重度活动性系统性红斑狼疮的疗效及安全性。**方法:** 选取 32 例重度活动性系统性红斑狼疮患者为研究对象, 根据治疗方法不同将患者分为吸附组与对照组, 每组各 16 例。对照组进行激素、环磷酰胺、羟氯喹等常规治疗; 吸附组在此基础上应用 HA280 免疫吸附治疗, 两组患者疗程均为 6 个月。对比分析两组患者的免疫球蛋白、补体、疾病活动度、激素累积剂量的变化情况。**结果:** 治疗 6 个月后, 吸附组 IgG、IgA 及总球蛋白下降水平、C3、C4 回升及 SLE 活动度降低水平均高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 吸附组的达标用时小于对照组 ( $P < 0.05$ ); 激素累积量小于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论:** HA280 免疫吸附联合激素、环磷酰胺、羟氯喹治疗重度活动性系统性红斑狼疮的疗效显著, 更能快速控制病情活动度、及早达标, 并可减少激素的累积剂量, 减少相关副作用。

**【关键词】** HA280 免疫吸附; 系统性红斑狼疮; 疗效; 安全性

**【中图分类号】** R457.2 **【文献标志码】** A

## Effect of HA280 immunoadsorption in the treatment of severe active systemic lupus erythematosus

XIE Li<sup>1</sup>, LIU Jian-ping<sup>2</sup>, AN Tao<sup>3</sup>, CHEN Yu<sup>1</sup>, ZHANG Li-xun<sup>1</sup>, HU Zu-lin<sup>3</sup>, GONG Yu-jie<sup>1</sup>, YANG Dong-mei<sup>1</sup>

(1. Department of Endocrinology, Rheumatology and Immunology, Anyue County People's Hospital, Ziyang 642350; 2. Department of Rheumatology and Immunology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000; 3. Department of Hemodialysis, Anyue County People's Hospital, Ziyang 642350, Sichuan, China)

**【Abstract】Objective:** To explore the efficacy and safety of HA280 immunoadsorption combined with hormone, cyclophosphamide and hydroxychloroquine in the treatment of severe active systemic lupus erythematosus. **Methods:** A total of 32 patients with severe active systemic lupus erythematosus treated were selected as study subjects and divided into adsorption group and control group according to different treatment methods, 16 cases in each group. Both groups received conventional treatment with hormones, cyclophosphamide and hydroxychloroquine, and the adsorption group received HA280 immunoadsorption on the basis of this treatment. The course of treatment was 6 months. The changes of immunoglobulin, complement, disease activity and cumulative dose of hormone were compared between the two groups. **Results:** After 6 months of treatment, the adsorption group exhibited a noticeable decrease in IgG, IgA, and total globulin levels, as well as an increase in C3 and C4 levels and a reduction in SLE activity level compared to the control group. After the treatment, the time taken for the adsorption group to meet the criteria was shorter than that of the control group ( $P < 0.05$ ), and the cumulative steroid dosage in the adsorption group was lower than in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** HA280 immunoadsorption combined with hormone, cyclophosphamide and hydroxychloroquine is effective in the treatment of severe active systemic lupus erythematosus, which can control disease activity quickly and reach the standard early, reduce the cumulative dose of hormone and reduce related side effects.

**【Key words】** HA280 immunoadsorption; Systemic lupus erythematosus; Curative effect; Security

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种以体内存在大量自身抗体、全身多系统多脏器受累、反复的复发与缓解为主要临床特点的

系统性自身免疫病, 如治疗不及时, 会造成受累脏器的不可逆损害, 最终导致患者死亡<sup>[1]</sup>。SLE 患者普遍存在明显的细胞和体液免疫功能异常, 如血清免

疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)异常升高和补体 C3、C4 水平异常降低,因此动态检测此类指标有助于了解 SLE 病情活动情况和评估临床疗效<sup>[2]</sup>。糖皮质激素联合免疫抑制剂仍是目前治疗 SLE 的主要方案<sup>[3]</sup>。对于重度活动性系统性红斑狼疮患者,进展迅速,常规药物治疗往往反应欠佳且不能短时间内控制,临床预后较差<sup>[4-5]</sup>,且长期、大量使用常规治疗药物,不良反应较多,如糖皮质激素满月脸、胃溃疡、高血压、骨质疏松症/股骨头坏死、感染等<sup>[6]</sup>。环磷酰胺导致骨髓抑制、性腺功能下降等。

为减少传统治疗 SLE 所带来的副作用,近些年来,科学家们做了大量的尝试,免疫吸附就是其中的一项,它是一种新型的血液净化技术,主要利用抗原-抗体免疫反应或吸附材料除去血浆中与免疫有关的致病因子,从而达到治疗免疫系统疾病的目的。HA280 树脂血液灌流器是免疫吸附当中的一种常用技术,临床上可应用于治疗重度系统性红斑狼疮患者,尤其是针对病情活跃,大剂量激素不耐受或治疗反应不佳的患者。本研究拟在传统药物治疗基础上联合免疫吸附治疗重度系统性红斑狼疮,通过患者免疫球蛋白、补体、疾病活动度、激素累积剂量的变化情况评估疗效及安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 9 月至 2020 年 1 月安岳县人民医院收治的 32 例重度活动性 SLE 患者作为研究对象,根据治疗方法不同将患者分为吸附组与对照组,每组各 16 例。本研究经医院伦理会审核同意,患者及家属知情同意并签订知情同意书。纳入标准:(1)所有患者均符合 2012 年系统性红斑狼疮国际合作临床组织(SLICC)SLE 分类标准<sup>[7]</sup>。(2)评分标准:参照 SLEDAI-2000 评分<sup>[8]</sup>,选择 EULAR 提出的分级标准,将疾病活动度分为三级,即轻度活动为 SLEDAI-2000 ≤ 6 分,中度活动为 SLEDAI-2000 7 ~ 12 分,重度活动为 SLEDAI-2000 > 12 分。排除标准:(1)怀孕者;(2)合并肿瘤;(3)对激素、环磷酰胺、羟氯喹过敏者;(4)根据病情需要激素冲击或重危患者;(5)合并严重感染者;(6)凝血功能严重检查异常;(7)罹患严重心脑血管疾病者。

### 1.2 方法

对照组采用标准剂量的激素( $1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 泼尼松或等效剂量的其他激素)联合环磷酰胺(按  $0.75\text{g}/\text{m}^2$ , 1 次/月,或将上述剂量分为两次使用,病情稳定后延长为每 3 个月 1 次)、羟氯喹  $200\text{mg}/\text{次}$ , 2 次/d 进行治疗,待病情稳定后调整激素用

量<sup>[9-10]</sup>。吸附组在对照组的基础上联合连续性血液净化(continuous blood purification, CBP)。CBP 采用瑞典金宝(Gambro)血液透析机(Prismaflex)为动力装置,灌流器选用 HA280 树脂血液灌流器,隔日行 1 次 CBP 治疗,每次持续 2 h,连续 3 次为 1 个疗程,吸附组在入组后行 1 个疗程的免疫吸附治疗。

### 1.3 观察指标

观察两组治疗前及治疗 1、2、3、4、5、6 个月后 IgG、IgA、C3、C4 变化及病情缓解 SLEDAI 评分达到轻度及以下活动状态时,所需时间及激素累积用量的变化。

### 1.4 统计学分析

采用了 SPSS 软件进行统计分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间服从正态分布的计量资料比较使用独立样本  $t$  检验,组内比较采用配对样本  $t$  检验,非正态分布采用  $[M(P_{25}, P_{75})]$  进行描述,组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验;计数资料以  $[n(\%)]$  表示,组间比较使用  $\chi^2$  检验;组内不同时间点的指标比较采用重复测量资料的方差分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料比较

两组患者的一般资料均无统计学差异( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较  $[n(\%), \bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})]$

资料	对照组( $n=16$ )	吸附组( $n=16$ )	$\chi^2/U$ 值	$P$ 值
性别			0.000	1.000
男	2(12.5)	1(6.3)		
女	14(87.5)	15(93.8)		
年龄(岁)	45.56 ± 14.89	40.13 ± 10.54	1.193	0.242
病程(月)	12(2,87)	36(0.375, 120)	-0.359	0.719
SLEDAI 评分(分)	15(12, 17)	15.5(14, 16.75)	-0.573	0.567

### 2.2 两组患者 C3 比较分析

C3 的组别 × 时间交互项存在统计学差异( $F = 3.140, P = 0.006$ );当交互作用有统计学意义时,不可单独分析主效应的意义,需将每组拆分,再进行分层比较。同一时间点的两组比较,结果显示,治疗 5 个月后,吸附组 C3 高于对照组( $P < 0.05$ )。其余指标在两组间无统计学差异。吸附组和对照组组内不同时间点比较,在吸附组中,治疗后 4、5、6 个月高于治疗后 3、2、1 个月及治疗前。在对照组中,各时间点 C3 比较:治疗 2、3、4、5、6 个月后 > 治疗 1 个月及治疗前。见表 2。

### 2.3 两组患者 C4 比较分析

C4 的组别 × 时间交互项不存在统计学差异

( $F = 1.607, P = 0.149$ ); 当交互作用有统计学意义时, 可单独分析主效应的意义, 吸附组和对照组对比无统计学差异, 吸附组各时间点的 C4 比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 经过 LSD 两两比较, 结果显示, 各时间点 C4 比较: 治疗 3、4、5、6 个月后 > 治疗 2 个月后 > 治疗 1 个月后及治疗前。见表 3。

表 2 两组患者 C3 指标比较 ( $\bar{x} \pm s, g/L$ )

时间	吸附组 (n=16)	对照组 (n=16)	t 值	P 值
治疗前	0.46 ± 0.3	0.54 ± 0.19	-0.846	0.406
治疗 1 个月后	0.56 ± 0.27	0.74 ± 0.23*	-1.831	0.079
治疗 2 个月后	0.78 ± 0.30**	0.88 ± 0.29*#Δ	-0.856	0.401
治疗 3 个月后	0.9 ± 0.28*#Δ	0.93 ± 0.14*#Δ	-0.299	0.768
治疗 4 个月后	0.99 ± 0.17*#Δ▲	0.92 ± 0.11*#Δ	1.137	0.267
治疗 5 个月后	1.09 ± 0.18*#Δ▲	0.87 ± 0.14*#Δ	3.446	0.002
治疗 6 个月后	1.00 ± 0.15*#Δ▲	0.95 ± 0.15*#Δ	0.901	0.377
F 值	16.883	9.452		
P 值	<0.001	<0.001		

\* $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较; # $P < 0.05$ , 与同组治疗 1 个月  
后比较; Δ $P < 0.05$ , 与同组治疗 2 个月比较; ▲ $P < 0.05$ , 与同组  
治疗 3 个月比较。

表 3 两组患者 C4 比较 ( $\bar{x} \pm s, g/L$ )

时间	吸附组 (n=16)	对照组 (n=16)	统计量	P 值
治疗前	0.13 ± 0.08	0.12 ± 0.04		
治疗 1 个月后	0.15 ± 0.09	0.17 ± 0.05		
治疗 2 个月后	0.20 ± 0.11*	0.19 ± 0.07	$F_{时间} = 13.436$	<0.001
治疗 3 个月后	0.27 ± 0.10**	0.22 ± 0.08	$F_{交互} = 1.607$	0.149
治疗 4 个月后	0.27 ± 0.11**	0.20 ± 0.05	$F_{组别} = 1.542$	0.226
治疗 5 个月后	0.26 ± 0.14**	0.20 ± 0.06		
治疗 6 个月后	0.25 ± 0.10**	0.23 ± 0.06		

\* $P < 0.05$ , 与同组治疗 1 个月比较; # $P < 0.05$ , 与同组治疗 2  
个月比较。

## 2.4 两组患者 IgA 比较分析

IgA 的组别 × 时间交互项不存在统计学差异 ( $F = 0.390, P = 0.885$ ); 当交互作用有统计学意义时, 可单独分析主效应的意义, 吸附组和对照组对比没有统计学差异, 吸附组各时间点的 IgA 比较: 治疗 5、6 个月后及治疗前 > 治疗 1、2、3、4 个月后。见表 4。

表 4 两组患者 IgA 比较分析 ( $\bar{x} \pm s, g/L$ )

时间	吸附组 (n=16)	对照组 (n=16)	统计量	P 值
治疗前	3.01 ± 1.11	2.57 ± 1.07		
治疗 1 个月后	2.60 ± 1.07*	2.10 ± 0.79		
治疗 2 个月后	2.24 ± 0.88*	2.25 ± 0.67	$F_{时间} = 3.752$	0.002
治疗 3 个月后	2.67 ± 0.96*	2.24 ± 0.77	$F_{交互} = 0.390$	0.885
治疗 4 个月后	2.67 ± 1.04*	2.25 ± 0.61	$F_{组别} = 0.577$	0.456
治疗 5 个月后	3.21 ± 1.52#	3.17 ± 2.65		
治疗 6 个月后	3.00 ± 1.13#	2.56 ± 1.88		

\* $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较; # $P < 0.05$ , 与同组治疗 1 个月  
后比较。

## 2.5 两组患者 IgG 比较分析

IgG 的组别 × 时间交互项不存在统计学差异 ( $F = 0.507, P = 0.606$ ); 当交互作用有统计学意义时, 可单独分析主效应的意义, 吸附组和对照组对比无统计学差异, 吸附组各时间点的 IgG 比较: 治疗前 > 治疗 1、4、5、6 个月后 > 治疗 2、3 个月后。见表 5。

表 5 两组患者 IgG 比较分析 ( $\bar{x} \pm s, g/L$ )

时间	吸附组 (n=16)	对照组 (n=16)	统计量	P 值
治疗前	15.06 ± 7.33	12.20 ± 6.12		
治疗 1 个月后	11.24 ± 3.56*	8.58 ± 3.07		
治疗 2 个月后	9.07 ± 2.36**	7.71 ± 3.07	$F_{时间} = 7.737$	<0.001
治疗 3 个月后	8.99 ± 3.20**	8.46 ± 3.37	$F_{交互} = 0.507$	0.606
治疗 4 个月后	10.24 ± 2.11*	8.10 ± 2.51	$F_{组别} = 4.154$	0.054
治疗 5 个月后	10.46 ± 2.71*	7.87 ± 3.19		
治疗 6 个月后	10.64 ± 4.5*	7.61 ± 3.80		

\* $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较; # $P < 0.05$ , 与同组治疗 1 个月  
后比较。

## 2.6 治疗后, 吸附组和对照组各指标差异比较

对比分析各指标在两组间的差异情况, 结果显示, 吸附组的达标用时 [30 (23.5, 36) d] 小于对照组的达标用时 [77.5 (60, 90) d], 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。其他指标在两组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。对比分析治疗前 SLEDAI-2000 评分和治疗后 SLEDAI-2000 评分的差异情况, 结果显示, 对照组中治疗后的 SLEDAI-2000 评分 [6 (4, 7.5) 分] 低于治疗前的 SLEDAI-2000 评分 [15 (12, 17) 分], 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 吸附组中治疗后的 SLEDAI-2000 评分 [4 (3, 6) 分] 低于治疗前的 SLEDAI-2000 评分 [15.5 (14, 16.75) 分], 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 6。

表 6 各指标两组间的差异比较分析 [ $M(P_{25}, P_{75}), \bar{x} \pm s$ ]

指标	吸附组 (n=16)	对照组 (n=16)	U/t 值	P 值
达标用时 (d)	30 (23.5, 36)	77.5 (60, 90)	-3.056	0.002
达标激素累积量 (mg)	2 405.38 ± 1 549.66	3 008.25 ± 906.94	1.343	0.189
SLEDAI 评分 (分)				
治疗前	15.5 (14, 16.75)	15 (12, 17)	-0.573	0.567
治疗后	4 (3, 6)*	6 (4, 7.5)*	-1.811	0.080

\* $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

## 2.7 不良反应

吸附组中, 1 例轻微胃肠道反应, 经对症处理好转。1 例置管处出血。1 例治疗后出现置管静脉栓塞, 考虑狼疮肾炎大量蛋白尿所致低蛋白血症, 从而诱发血栓形成, 经治疗后 1 年内消失。1 例患者因肺部真菌感染在免疫吸附治疗 4 个月后死亡。无发热、骨髓抑制等其他不良反应发生。对照组中, 1 例并发骨质疏松, 出现腰椎骨折, 保守治疗后好转。1 例继发糖尿病, 长期口服降糖药。

### 3 讨论

免疫吸附技术是近年发展起来的一种治疗方法,属于血液净化领域的一种手段。美国血浆分离协会(American Society for Apheresis, ASFA)<sup>[11]</sup>的出版指南指出在重症狼疮、狼疮肾炎或狼疮合并妊娠中,免疫吸附可作为一种治疗策略。为弥补常规治疗的不足,本研究采用 HA280 免疫吸附联合激素、环磷酰胺、羟氯喹治疗重度活动性系统性红斑狼疮。本研究中,SLE 活动期患者 C3、C4 水平较健康人水平显著下降,免疫球蛋白水平显著升高。经对照组及吸附组治疗均可以使得 C3、C4 水平明显升高,免疫球蛋白及 SLEDAI 评分明显降低,而吸附组变化程度更显著。这与报道<sup>[12]</sup>相吻合,说明常规西药治疗基础上联合 HA280 免疫吸附对调节免疫球蛋白和补体 C3、C4 水平效果更佳,对控制 SLE 病情有显著效果。随着血液灌流对炎性介质、抗体及抗原-抗体复合物的清除,减轻了这些物质对机体的损伤,能够在较短时间内使患者度过病情危重期和免疫风暴期,降低疾病活动度,使病情快速达标。同时,在与药物联合治疗中,增强机体对糖皮质激素敏感性,使糖皮质激素疗效增加、副作用减少、缩短病程<sup>[13]</sup>。本研究中的 1 例患者因系统性红斑狼疮 10 年,到本院时已经出现肾功能衰竭 4 期,并出现急性肾损伤,经免疫吸附、血液透析并联合激素、免疫抑制剂治疗后,出现短暂的肾功能好转,但因就诊时间太晚,最终进入尿毒症期,需维持性血液透析。

本研究吸附组患者达标时激素累积量低于对照组。研究<sup>[14]</sup>显示,糖皮质激素冲击疗法、短期大剂量糖皮质激素的应用都会增加 SLE 患者发生无菌性骨坏死的风险,但长期糖皮质激素累积量及平均糖皮质激素用量与无菌性骨坏死发生的关系不明显。研究<sup>[15-16]</sup>表明,糖皮质激素相关副作用出现的风险与它应用的日剂量、总剂量及时间呈正相关关系,维持治疗阶段糖皮质激素剂量每增加 1 mg/d,新器官损害的风险就相应增加 2.8%<sup>[17]</sup>。

综上,目前对于多个系统受累的重度活动性 SLE 的患者来说,激素、羟氯喹联合环磷酰胺仍然是治疗的主要方案<sup>[4,18]</sup>。但常规治疗会因长时间使用激素、免疫抑制剂而明显增加副作用。本研究数据表明其疗效显著,更能快速控制病情活动度,及早达标,并可减少激素的累积剂量,减少相关副作用。

### 参考文献

[1] 中华医学会风湿病学分会,国家皮肤与免疫疾病临床医学研

- 究中心,中国系统性红斑狼疮研究协作组. 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南[J]. 中华内科杂志,2020,59(3):172-185.
- [2] 张红,刘兆玮,李森,等. 女性 SLE 患者血清免疫球蛋白、补体水平及与自身抗体的相关性研究[J]. 河北医药,2018,40(14):2166-2170.
- [3] 赵萍,谢长好,李志军,等. 免疫吸附治疗活动期系统性红斑狼疮的临床观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2020,41(17):2144-2146.
- [4] 菲尔斯坦著,栗占国主译. 凯利风湿病学[M]. 北京:北京大学医学出版社,2023:1620-1646.
- [5] 鱼强,刘岐煥,程范军,等. 血液净化联合 DNA 免疫吸附治疗重症系统性红斑狼疮的效果[J]. 临床和实验医学杂志,2016,15(6):560-562.
- [6] 高岱,张卓莉. 达标治疗策略下系统性红斑狼疮中应用糖皮质激素的理念和发展[J]. 中华全科医学,2023,21(8):1279-1283.
- [7] Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis and Rheumatism, 2012, 64(8):2677-2686.
- [8] Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2019, 78(6):736-745.
- [9] 徐敏,黄钟洲,郭芝璇,等. 系统性红斑狼疮治疗指南解读及活动性判断[J]. 皮肤科学通报,2018,35(3):287-295,238.
- [10] 中国系统性红斑狼疮研究协作组专家组. 糖皮质激素在系统性红斑狼疮患者合理应用的专家共识[J]. 中华内科杂志,2014,53(6):502-504.
- [11] 董莉,万琦,陈盼,等. DNA 免疫吸附序贯联合免疫抑制剂治疗系统性红斑狼疮的临床观察[J]. 内科急危重症杂志,2022,28(2):108-112.
- [12] 白琳,赵君. 青蒿鳖甲汤对阴虚内热型系统性红斑狼疮患者血清免疫球蛋白和补体 C3、C4 的影响[J]. 实用临床医药杂志,2019,5(19):53-56.
- [13] 曾萍,洪婕,杨镡宇,等. 免疫吸附治疗儿童难治型自身免疫性疾病[J]. 中华实用儿科临床杂志,2014,29(9):668-671.
- [14] 朱亚男,张文. 系统性红斑狼疮并发无菌性骨坏死与糖皮质激素使用相关性的荟萃分析[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志,2018,12(2):178-184.
- [15] Chen HL, Shen LJ, Hsu PN, et al. Cumulative burden of glucocorticoid-related adverse events in patients with systemic lupus erythematosus: findings from a 12-year longitudinal study [J]. The Journal of Rheumatology, 2018, 45(1):83-89.
- [16] Ruiz-Arruzza I, Barbosa C, Ugarte A, et al. Comparison of high versus low-medium prednisone doses for the treatment of systemic lupus erythematosus patients with high activity at diagnosis [J]. Autoimmunity Reviews, 2015, 14(10):875-879.
- [17] Al Sawah S, Zhang X, Zhu B, et al. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus-the Hopkins Lupus Cohort [J]. Lupus Science & Medicine, 2015, 2(1):e000066.
- [18] 陈宇璇. 环磷酰胺治疗系统性红斑狼疮预后的回顾性分析[D]. 南京:南京大学,2020:7-13.

(收稿日期:2023-10-18

修回日期:2023-12-11)