

· 药物与临床 ·

312 例吉西他滨的不良反 应分析

姚囡囡^{1,2}, 林莉莉¹, 黄 珊¹, 付文倩¹, 宋洪涛^{1,2} (1. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院药学科, 福建 福州 350025; 2. 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院, 辽宁 沈阳 110016)

[摘要] 目的 收集我院吉西他滨不良反应(ADR)的资料,分析其发生的特点和规律,为临床合理用药提供依据。方法 从医院信息系统导出我院 2008 年 9 月至 2018 年 9 月期间使用吉西他滨化疗的患者病例,提取其相关的 ADR 报告,进行汇总和统计分析,统计采用 SPSS 18.0 进行。结果 750 份病例中,吉西他滨相关的 ADR 有 312 份,其中女性患者 ADR 发生率较男性患者高(48.68% 比 36.77%);50~69 岁年龄段的 ADR 发生率最高(44.14%);卡氏功能状态(KPS)评分越低的患者对化疗药物越敏感,越容易发生 ADR;联合用药方案中,吉西他滨+紫杉醇类化疗方案的 ADR 发生率最高(61.54%);胸腺癌的 ADR 发生率最高(62.50%),其次为血液系统肿瘤和生殖系统肿瘤(分别为 58.62% 和 57.14%);ADR 累及器官/系统主要以血液系统毒性为主,常见的是骨髓抑制,其次是消化系统损害,主要表现为恶心呕吐。结论 吉西他滨相关的 ADR 个体化差异大,并受多种因素的影响,应当根据个体情况使用化疗药物,提高临床安全合理用药。

[关键词] 吉西他滨;药品不良反应;化疗

[中图分类号] R979.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2020)02-0174-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.201905052

Analysis of adverse reactions in 312 cases of gemcitabine

YAO Nannan^{1,2}, LIN Lili¹, HUANG Shan¹, FU Wenqian¹, SONG Hongtao^{1,2} (1. Department of Pharmacy, No. 900 Hospital of Joint Logistics Support Force, Fuzhou 350025, China; 2. College of Life Science and Biopharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

[Abstract] **Objective** Based on the data of gemcitabine adverse reactions (ADR), the characteristics and patterns of ADR occurrence were analyzed. The guidance for the rational clinical use of gemcitabine was provided. **Methods** From our information system, the patients treated by gemcitabine chemotherapy from September 2008 to September 2018 were selected and their related ADRs were summarized and statistically analyzed by using SPSS 18.0. **Results** Among the 750 cases, there were 312 ADRs related to gemcitabine treatment, of which the incidence of ADR was higher in female patients than in male patients (48.68% vs 36.77%) and the highest incidence in the age group of 50-69 years (44.14%). The patients with lower status (KPS) scores were more sensitive to chemotherapeutic drugs, and more likely to develop ADR. During the combination therapy, gemcitabine+paclitaxel chemotherapy had the highest incidence of ADR (61.54%) and the highest incidence of ADR in thymic carcinoma (62.50%), followed by hematological and reproductive system tumors (58.62% and 57.14%, respectively); ADR involvement in organs/systems is mainly caused by hematological toxicity. The bone marrow suppression is common, followed by digestive system damage. The major clinical symptoms were nausea and vomit. **Conclusion** Gemcitabine-related ADR has a large individualized difference and is affected by many factors. Chemotherapy should be used according to individual conditions to improve clinical safety and rational use of drugs.

[Key words] gemcitabine; adverse drug reaction; chemotherapy

吉西他滨(gemcitabine, GEM)是一种脱氧胞苷拟似物和核苷还原酶抑制剂,属嘧啶类抗肿瘤代谢物,主要作用于 DNA 合成期和 G₁ 期的肿瘤细胞,并阻止细胞由 G₁ 期进入 S 期,使 DNA 断裂,而使

细胞死亡^[1]。GEM 抗癌谱较广,可用于晚期非小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌的一线治疗,也可用于恶性淋巴瘤、卵巢癌、鼻咽癌的治疗。尽管 GEM 的抗肿瘤疗效确切,但其在杀灭肿瘤细胞的同时对正常细胞有较大的损伤,导致用药期间药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)的发生。GEM 最常见的不良反应包括骨髓抑制、胃肠道反应、过敏反应、水肿、流感样症状等^[2]。临床应用过程中发现,

[作者简介] 姚囡囡,硕士研究生,研究方向:药物基因组学与个体化用药,Email: 648691766@qq.com

[通讯作者] 宋洪涛,博士生导师,研究方向:临床药理学,生物药剂学与药动学,Email: sohoto@vip.163.com

GEM单药或联合其他化疗药物对于多种晚期或转移性的癌种具有较好的治疗效果,但是ADR的发生率在联合用药治疗组中的发生率显著增加^[3-5]。ADR会使患者因无法耐受而使得治疗效果下降,严重的ADR甚至会妨碍化疗方案的顺利实施。现回顾性分析我院2008年9月至2018年9月期间使用吉西他滨化疗并发生ADR的患者,探究其发生的特点及规律,旨在为临床规避不良反应发生并合理使用吉西他滨提供指导。

1 资料与方法

1.1 研究资料

利用医院信息系统检索我院2008年9月至2018年9月使用吉西他滨进行化疗患者的病例共750份,并通过调取药品不良反应监测管理系统上报的吉西他滨相关ADR报告共312份。

1.2 研究方法

采用回顾性分类统计法,根据ID号检索相应的病例,利用EXCEL 2016软件详细记录病人的一般资料,包括性别、年龄、身体质量指数(BMI)、个人史(高血压、糖尿病、吸烟史、饮酒史、肝基础疾病)、卡氏功能状态(KPS)评分值、化疗方案、原患癌种及ADR累及器官/系统等信息,并根据记录结果进行与ADR的相关性分析。

1.3 统计学方法

采用SPSS 18.0软件进行统计学检验。计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 与发生ADR相关的患者一般因素分析

对患者一般资料中与ADR发生相关的因素进行分析,详见表1。

由表1可见,ADR发生率与患者的性别具有相关性($P=0.001$),女性可能为ADR发生的危险因素。同时,ADR在三个年龄组间差异有统计学意义($P=0.045$),提示50~69岁是吉西他滨相关的ADR发生的高危年龄段。吉西他滨相关的ADR发生率在不同的BMI组间差异无统计学意义($P=0.865$),提示BMI与ADR发生无显著相关性。

2.2 与发生ADR相关的患者个人史因素分析

对患者个人史中与ADR发生相关的病史和行为因素进行分析,详见表2。

由表2可知,吉西他滨相关的ADR发生率在有无糖尿病、高血压、吸烟史、饮酒史患者组间差

表1 ADR与患者一般资料的相关性分析

一般因素	例数	ADR		ADR发生率 (%)	χ^2	P
		发生	未发生			
性别						
男性	446	164	282	36.77	10.560	0.001
女性	304	148	156	48.68		
年龄						
18~49	226	90	136	39.82	6.183	0.045
50~69	469	207	262	44.14		
70~90	55	15	40	27.27		
BMI						
<18	63	25	38	39.68	0.86	
18~25	550	232	318	42.18	0.291	
>25	137	55	82	40.15	5	

表2 ADR与患者个人史的相关性分析

个人史	例数	ADR		ADR发生率 (%)	χ^2	P
		发生	未发生			
高血压						
是	113	50	63	44.25	0.384	0.536
否	637	262	375	41.13		
糖尿病						
是	76	34	42	44.74	0.343	0.558
否	674	278	396	41.25		
吸烟史						
是	207	84	123	40.58	0.123	0.726
否	543	228	315	41.99		
饮酒史						
是	124	50	74	40.32	0.100	0.752
否	626	262	364	41.85		
肝脏基础疾病						
是	76	72	4	94.74	98.288	0.000
否	674	240	434	35.61		

异无统计学意义(P 值均大于0.05),表明这4项因素与ADR的发生无显著性差异。吉西他滨相关的ADR发生率在有无肝脏基础疾病组间差异具有统计学意义($P=0.000$),有肝脏基础疾病的患者ADR发生率达94.74%。

2.3 ADR与KPS评分的相关性分析

对患者KPS评分值与ADR的发生率进行相关性分析,详见表3。由表3可见,吉西他滨相关的ADR发生率在不同的KPS组间差异具有统计学意义($P=0.001$),KPS评分为80分和70分的患

表3 ADR与KPS评分值的相关性分析

KPS值	例数	ADR		ADR发生率 (%)	χ^2	P
		发生	未发生			
90	353	123	230	34.84	13.774	0.001
80	324	150	174	46.30		
70	73	39	34	53.42		

者 ADR 发生率较高,分别为 46.30%、53.42%,提示 KPS 越低,ADR 发生率越高。

2.4 ADR 与患者化疗方案的相关性分析

对患者不同化疗方案与 ADR 的发生率进行相关性分析,详见表 4。由表 4 可见,吉西他滨相关的 ADR 发生率在不同化疗方案组间的差异具有统计学意义($P=0.004$)。312 例 ADR 中,患者的给药方式均为静脉滴注,其中 13 例为单药用药,267 例为二联用药,其余均为三联或四联用药,其中与铂类联用的次数最多,但 ADR 发生率相对较低,为 40.58%,与紫杉醇类联用的 ADR 发生率较高,为 61.54%。

表4 ADR与化疗方案的相关性分析

化疗方案	例数	发生 ADR	ADR发生率 (%)	χ^2	P
GEM	61	13	21.31	20.780	0.004
GEM+铂类	515	209	40.58		
GEM+单抗	14	5	35.71		
GEM+铂类+单抗	28	16	57.14		
GEM+氟尿嘧啶类	87	45	51.72		
GEM+氟尿嘧啶类+单抗	16	9	56.25		
GEM+紫杉醇类	13	8	61.54		
其他	16	7	43.75		

2.5 ADR 与原患癌种的相关性分析

对患者原发病情况与 ADR 发生率进行相关性分析,详见表 5。

由表 5 可见,吉西他滨的 ADR 发生率在不同的癌种间的差异具有统计学意义($P<0.01$)。肺癌的 ADR 发生例数最多,但其 ADR 发生率最低。吉西他滨相关的 ADR 在消化系统恶性肿瘤(包括食管癌、胆管癌、肝癌、结直肠癌、胰腺癌等等)中发生率也较低。乳腺癌、血液系统恶性肿瘤、生殖系统恶性肿瘤的 ADR 发生率较高,这可能与吉西他滨的适用癌种、特定癌种的特定发病性别有关。除此之外,吉西他滨相关的 ADR 在胸腺癌中的发生率最高,占比 62.50%,提示胸腺癌是 ADR 发生的高危因素。

表5 ADR与原患癌种的相关性分析

癌种	例数	发生ADR	ADR发生率 (%)	χ^2	P
肺癌	260	88	33.85	25.739	0.001
乳腺癌	99	51	51.52		
胸腺癌	8	5	62.50		
消化系统恶性肿瘤	119	45	37.82		
头颈部恶性肿瘤	115	42	36.52		
血液系统恶性肿瘤	29	17	58.62		
泌尿系统恶性肿瘤	25	11	44.00		
生殖系统恶性肿瘤	84	48	57.14		
骨与软组织肉瘤	11	5	45.45		
合计	750	312	41.60		

2.6 ADR 累及器官/系统及临床表现分布

吉西他滨相关的 ADR 涉及多个器官/系统,其中以血液系统居多,共 96 例次,以骨髓抑制最明显。其次是消化系统的损害,出现最多的是严重的恶心呕吐、便秘,分别为 16 例次、15 例次,详情见表 6。

3 讨论

回顾性研究分析了患者的性别、年龄对 GEM 相关 ADR 的影响,探讨了 ADR 的临床表现与累及器官的特点^[6]。本研究发现患者的肝脏基础疾病史、KPS 评分、化疗方案、原患癌种对 GEM 相关的 ADR 均会产生影响,同时发现了 2 例新的不良反应(癫痫)。

3.1 患者因素与 ADR 的关系

312 份 ADR 报告中,女性患者多于男性患者,该结果与王颖等人的研究结果不一致^[6],可能原因是女性的身体素质较男性差,对 ADR 更敏感。ADR 的发生年龄大多集中在中老年人群中,其中 50~69 岁患者共有 207 例次,占到 312 份 ADR 报告绝大多数。流行病学研究显示^[7],恶性肿瘤发病率在 0~39 岁年龄段发病率较低,其后随着年龄的增长快速升高,中老年是肿瘤高发的年龄阶段。同时,中老年患者大多合并多种基础疾病,用药种类较多,且自身的药物代谢速度下降,血浆蛋白结合率降低,这些都增加了 ADR 的发生率。故中老年人的用药应当更加遵循个体化用药原则^[8],合理选择药物种类、剂型、剂量、给药途径等,用药期间密切监测患者的不良反应,必要时暂停用药。

本研究结果显示有肝基础疾病的患者 ADR 发生率较高,这主要是由于消除 GEM^[9]的机制是通

表6 ADR累及器官/系统及临床表现分布

累及器官/系统	例次	构成比(%)	临床症状
消化系统	62	17.17	腹泻(10)、便秘(15)、口腔溃疡(1)、肝功能异常(10)、严重恶心呕吐(16)、口干(3)、嗝气(1)、打嗝(1)、反酸烧心(1)、口腔溃疡(1)、便血(3)
循环系统	8	2.22	低血压(1)、心律失常(1)、心悸(4)、心前区不适(2)
血液系统	96	26.59	骨髓抑制(白细胞、粒细胞、血小板下降)(69)、贫血(25)、鼻腔出血(2)
泌尿系统	5	1.39	尿失禁(2)、无尿(2)、出血性膀胱炎(1)
呼吸系统	44	12.19	咳嗽咳痰(16)、胸闷胸痛(7)、气喘(4)、痰中带血(2)、流感样症状(2)、发热(11)、寒颤(1)、干渴、咽部不适(1)
神经系统	52	14.40	神经毒性(2)、头晕头痛(40)、耳鸣(1)、癫痫(2)、右颈部胀痛(1)、左侧额部阵发性闷痛(1)、腰痛(3)、嗜睡(2)
皮肤及附件	47	13.02	面色潮红(10)、皮疹(13)、皮肤瘙痒(19)、红色斑丘疹(2)、手足脱皮(1)、皮肤发黑(2)
局部损害	8	2.22	颜面水肿(3)、四肢水肿(5)
全身性损害	39	10.80	全身肌肉酸痛(11)、极度疲乏(27)、全身多发出血点(1)
合计	361	100	

注: 括号中的数字为发生该不良反应症状的例次。

过胞嘧啶核苷脱氨酶(CDA)脱氨形成无活性的代谢产物 2', 2'-双氟脱氧胞嘧啶核苷, 这种脱氨作用发生在肝脏、血液以及正常细胞和肿瘤细胞内。有肝脏基础疾病的患者会减弱 GEM 在体内的消除, 使得药物蓄积, 产生更大的毒副作用。在化疗方案执行前, 应详细询问患者的病史, 对肝功能状况进行全面评估。对于有肝基础疾病的患者应当减少 GEM 的剂量, 并密切监测肝功能, 可给予保肝药防止进一步的肝损害。对于已发生的药物性肝损害, 应及时停止用药, 加强支持治疗如卧床休息, 并给予治疗药物如硫普罗宁、多烯磷脂酰胆碱、辅酶 A 等^[10]。

KPS 是患者的功能状态评分标准, 用于评价患者化疗前的健康状况, 健康状况越好, 对于化疗药物的耐受性越好, 临床上建议医师对每一个化疗的患者进行 KPS 评分。

3.2 药物联用与 ADR 的关系

312 例 ADR 报告中, 联合用药达 299 例, 其中与紫杉醇类药物联用的 ADR 发生率最高, 为 61.54%, 其次为与铂类和单抗类的三联用药, 为 57.14%。紫杉醇类药物是具有抗癌活性的二萜生物碱类化合物, 其主要通过作用于细胞微管, 抑制细胞的分裂和增殖^[11]。紫杉醇类药物常见的 ADR 是骨髓抑制、胃肠道毒性、心脏毒性、超敏反应等, 其与吉西他滨都具有明显的骨髓抑制^[10], 两者合用可能导致较严重的骨髓抑制。由于本研究中吉西他滨和紫杉醇类药物联合用药的病例数少, 故两者联用是否会发生较高的 ADR 有待进一步的研究。

联合用药在化疗过程中是增加 ADR 发生率的重要因素之一, 因此, 在吉西他滨联合其他化疗药物治疗时, 应当加强对不良反应的监测, 尤其是对于年龄在 50~69 岁之间、有肝脏基础疾病, 既往发生过严重不良反应的患者, 应降低药物的剂量强度或预防性使用促髓细胞因子药^[12]等措施。

3.3 药物累及器官/系统与 ADR 的关系

吉西他滨相关的 ADR 累及的器官/系统, 首要的为血液系统, 最常见的表现为骨髓抑制, 这与之前的报道相一致^[6, 13]。骨髓抑制为其主要的剂量限制性毒性, 随着剂量的增加和疗程的推进, 其血液学毒性会加重, 临床主要表现为白细胞、中性粒细胞、血小板计数的下降以及贫血^[14]。临床应用吉西他滨化疗过程中有过多重度骨髓抑制的报道^[15-16], 故应定期监测患者的血常规, 建议一周 2 次, 一旦出现严重的骨髓抑制, 应及时减低剂量甚至停药, 同时注意预防和治疗感染, 可应用重组人粒细胞集落刺激因子纠正白细胞、粒细胞的减少, 重组人白细胞介素-11、血小板生长因子等药物升高血小板, 当男性患者血红蛋白小于 110 g/L, 女性患者小于 100 g/L 时使用重组人促红细胞生成素改善贫血状况^[17]。

其次累及的为消化系统, 主要表现为恶心呕吐、便秘, 但其极少产生剂量限制性毒性, 通常使用止吐药物如托烷司琼、甲氧氯普胺等就能得到控制。GEM、紫杉醇类和氟尿嘧啶类药物是低度致吐类化疗药, 奥沙利铂、卡铂是中度致吐类药物, 顺铂是高度致吐类药物^[18], 联合用药会较单一用药更容易产生胃肠道不良反应, 且 312 份 ADR 报告中绝大部分患者为联合用药。16 例出现严重恶心呕

吐的病例中,有7例与顺铂联用,5例与卡铂联用,2例与氟尿嘧啶联用,2例与紫杉醇联用,在给予止吐药物治疗后均有好转。临床上建议在使用吉西他滨化疗之前,尤其是与顺铂、卡铂、奥沙利铂这些具有中高度致吐性的化疗药合用时,应当预防性地给予止吐药物。便秘是肿瘤患者化疗后常见的并发症之一,症状较轻者可通过饮食护理缓解症状,严重者可给予乳果糖或开塞露治疗^[19]。

本研究中有2例患者出现癫痫,这是既往研究中没有的^[6,13,16],属于新发的不良反应,需要引起特别的关注。胡巧织^[20]等人报道过一例紫杉醇引起癫痫大发作的病例,其致病机制可能是由于降低惊厥阈值,导致局灶性或全面性癫痫发作^[21],但GEM的致病机制有待进一步的研究。本文中的两例患者均是GEM单药治疗的患者,详细询问患者的病史,均否认有高血压、脑血管疾病史、癫痫病史,只有1例患者有癫痫家族史,在给予抗癫痫药物治疗后,症状均有所缓解。临床应用吉西他滨时,应当详细询问病史,如有癫痫病史、脑部疾病史、家族史等的患者,应当慎重,对于已发生的癫痫需及时做出处理,避免产生永久性的损害。

4 结论

通过调取医院信息系统中使用GEM化疗患者的750例病例,并综合分析312份出现ADR的病例,发现GEM相关的ADR个体化差异大并受多种因素影响。其中50~69岁是不良反应的高发年龄段,同时女性的ADR发生率高于男性;有肝脏基础疾病、KPS评分低的患者应当减少给药剂量;联合用药的ADR显著高于单药治疗,尤其是与紫杉醇类药物联用;胸腺癌中发生GEM相关的ADR相对较高;研究中新出现2例癫痫,需要在以后的用药中加以关注。临床医生在化疗前应当详细询问患者的病史,对其情况进行评估,对于存在高危因素的患者做到提前预防。作为临床药师,应当协同医生充分发挥自己的职责,化疗期间密切监护不良反应,及时反馈不良反应情况,并提出合理的用药建议,提高用药的安全性和有效性。

【参考文献】

[1] OTTAIANO A, CAPOZZI M, DE DIVITIIS C, et al. Gemcitabine mono-therapy versus gemcitabine plus targeted therapy in advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomized

phase III trials[J]. *Acta Oncol*, 2017, 56(3): 377-383.

- [2] AAPRO M S, MARTIN C, HATTY S. Gemcitabine: a safety review[J]. *Anticancer Drugs*, 1998, 9(3): 191-201.
- [3] HAMADA C, OKUSAKA T, IKARI T, et al. Efficacy and safety of gemcitabine plus S-1 in pancreatic cancer: a pooled analysis of individual patient data[J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(12): 1544-1550.
- [4] TOMITA Y, SAITO T, OKADOME M, et al. The safety and efficacy of cisplatin plus gemcitabine in recurrent ovarian cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2014, 19(4): 662-666.
- [5] SUYAMA T, UEDA T, FUKASAWA S, et al. Combination of gemcitabine and paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced urothelial carcinoma[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2009, 39(4): 244-250.
- [6] 王颖, 邱爽, 崔向丽. 112例吉西他滨不良反应分析[J]. *药物安全与合理应用*, 2014, 23(17): 2085-2088.
- [7] 陈万青, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 2011年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2015, 24(01): 1-10.
- [8] 杨堆进. 老年患者合理用药的研究进展[J]. *临床合理用药杂志*, 2018, 11(9): 174-177.
- [9] DERISSEN E J B, HUITEMA A D R, ROSING H, et al. Intracellular pharmacokinetics of gemcitabine, its deaminated metabolite 2', 2'-difluorodeoxyuridine and their nucleotides[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(6): 1279-1289.
- [10] 张艳华, 刘红. 抗肿瘤药物的严重不良反应与防治[J]. *药物警戒*, 2010, 7(12): 40-43.
- [11] 马力, 时俊峰, 童宁. 紫杉醇类药物的不良反应研究[J]. *中国药房*, 2018, 29(21): 3014-3017.
- [12] 王喆元, 吴洪斌, 凌云华, 等. 我院2009年57例抗肿瘤药物不良反应报告分析[J]. *上海医药*, 2010, 31(11): 512-515.
- [13] 吴洪斌, 潘丽琴, 刘加威. 吉西他滨的不良反应及其防治[J]. *药物不良反应杂志*, 2003, 5(3): 176-177.
- [14] 许晓东, 徐志英. 吉西他滨致骨髓抑制的临床观察[J]. *北方药学*, 2013, 10(11): 20-21.
- [15] 李捷, 欧阳学农, 陈曦. 吉西他滨合用顺铂致严重过敏反应及重度骨髓抑制1例[J]. *药物流行病学杂志*, 2005, 14(6): 371-372.
- [16] 郑刚, 李成建, 王景祿. 吉西他滨不良反应[J]. *中国误诊学杂志*, 2007, 7(10): 2414.
- [17] 张玫, 丁金萌, 卢佳姝. 313例铂类化疗药物常见不良反应分析[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(99): 179-181.
- [18] 陈强, 林小燕, 施纯玫. 肿瘤内科速查手册第2版[M]. 北京: 化学工业出版社, 2015: 71.
- [19] 袁卫华, 刘小渊. 肿瘤化疗后便秘56例的护理[J]. *中国误诊学杂志*, 2012, 12(8): 1993.
- [20] 胡巧织, 龚巧燕, 边桂芝, 等. 注射用紫杉醇脂质体致癫痫大发作1例[J]. *中国药物警戒*, 2016, 13(6): 378-379.
- [21] 史丽敏, 余俊先. 药物相关性癫痫的发作机制分析[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2011, 11(1): 65-67.

【收稿日期】 2019-05-16 【修回日期】 2019-11-25

【本文编辑】 陈盛新