

玻璃体腔注射万古霉素治疗眼内炎的效果评价

计紫超,解玥,王昕,李光耀,张韶*

首都医科大学附属北京同仁医院 药学部,北京 100730

【摘要】目的 评价玻璃体腔注射万古霉素治疗眼内炎的有效性和安全性,为临床决策提供参考。**方法** 计算机检索PubMed、EMbase、Cochrane Library、ClinicalTrials.gov、CNKI、万方数据库及NTIS、SIGLE两个灰色文献数据库,收集关于玻璃体腔注射万古霉素治疗眼内炎的有效性和安全性的临床研究,检索时限均从建库至2022年4月25日。由2位评价员按纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料并评价质量后,采用定性分析方法描述研究结果。**结果** 最终纳入1篇队列研究,4篇病例系列研究。队列研究应用万古霉素球内注射治疗眼内容炎16例,与庆大霉素球内注射疗法18例进行了病例对照观察。两组治疗有效率相似,但显效率万古霉素组为50.0%,庆大霉素组为16.7%,差异有统计学意义($P<0.05$)。4篇病例系列研究,研究疾病均为外源性眼内炎,共纳入295例患者295只眼,每个研究为63~96例,男性占51.0%~58.7%,其中1篇文献无性别数据,平均年龄66.9~76.0岁,平均随访12.7~15.7个月。研究干预措施为万古霉素联合阿米卡星或头孢他啶玻璃体腔注射治疗,联合地塞米松玻璃体腔注射和(或)联合手术治疗,综合治疗后视力较前有明显改善;本次研究所纳入5篇研究中,未见任何关于玻璃体腔注射万古霉素的眼内或全身系统性不良反应报告。**结论** 外源性眼内炎患者,包括眼手术后或眼外伤后,玻璃体腔注射万古霉素或万古霉素+阿米卡星或万古霉素+头孢他啶进行经验性治疗有助于改善患者视力水平。但尚需开展高质量随机对照试验或队列研究验证。

【关键词】 眼内炎;万古霉素;玻璃体腔注射

【中图分类号】 R988.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)07-0062-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.07.011

Evaluation of intravitreal injection of Vancomycin in the treatment of endophthalmitis

Ji Zi-chao, XIE Yue, WANG Xin, LI Guang-yao, ZHANG Chao*

Department of Pharmacy, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of vitreous injection of Vancomycin in the treatment of endophthalmitis, and to provide a reference for clinical decision making. **Methods** PubMed, EMbase, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, CNKI, Wanfang Database, NTIS and SIGLE two grey literature databases were searched by computer. Clinical studies on the efficacy and safety of intravitreal Vancomycin in the treatment of endophthalmitis were collected from the database establishment to April 25, 2022. Two evaluators independently screened the literature according to inclusion and exclusion criteria, extracted the data, and evaluated the quality. Qualitative analysis was used to describe the results. **Results** Finally, 1 cohort study and 4 case series studies were included. In the cohort study, 16 cases of ophthalmitis were treated by Vancomycin injection and 18 cases were treated by Gentamicin injection. The effective rate was similar between the two groups, however the significant effective rate was 50.0% in the Vancomycin group and 16.7% in the Gentamicin group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). A total of 295 patients (295 eyes) were included in four case-series studies, all of which were exogenous endophthalmitis, with 63 - 96 patients in each study and 51.0%-58.7% male patients. One of the studies had no gender data. The average age was 66.9-76.0 years, and the average follow-up was 12.7-15.7 months. The intervention was intravitreal injection of Vancomycin with Amikacin or Ceftazidime intravitreal combined with Dexathasone and (or)

*通信作者:张韶,博士,主任药师,研究方向:临床药学、循证药学。E-mail:laural.zhang@yahoo.com

surgery, and the visual acuity improved significantly after combined treatments. There were no reports of intraocular or systemic adverse reactions to intravitreal Vancomycin injection in the enrolled 5 studies, intravitreal combined with Dexatrasone and (or) surgery, and the visual acuity improved significantly after combined. **Conclusion** Empiric treatment with intravitreal Vancomycin or intravitreal Vancomycin + Amikacin or intravitreal Vancomycin + Ceftazidime in patients with exogenous endophthalmitis, including after eye surgery or trauma, may help improve visual acuity. However, high-quality randomized controlled trials or cohort studies are needed to verify this.

【Key words】endophthalmitis; Vancomycin; intravitreal injection

眼内炎是一种由眼内腔感染引起的罕见但严重的眼部炎症,如不及时治疗,可导致不可逆转的视力丧失。根据感染的传播途径,眼内炎可分为外源性或内源性。外源性眼内炎是指外伤或者内眼手术后引起的感染;内源性眼内炎是指继发于全身的感染,可通过其他部位转移至眼内引起的感染。相关研究报道,目前经济发达国家白内障摘除手术后眼内炎的发病率为0.012%~0.053%^[1-4]。

《我国白内障摘除手术后感染性眼内炎防治专家共识》(2017年)^[5]指出玻璃体腔注射抗菌药物是针对疑似病例、早期病例的治疗方法或在实施玻璃体切除手术前的初期治疗措施,玻璃体腔注射药物首选万古霉素0.1 mL(10 g/L)和头孢他啶0.1 mL(20 g/L)联合注射。《国家抗微生物治疗指南》(第2版)指出^[6]:细菌性眼内炎,包括眼手术后(通常是白内障手术)、青光眼滤过术后、穿通伤后,首选治疗早期玻璃体内注射万古霉素1 mg/0.1 mL,可联合阿米卡星0.4 mg或头孢他啶2 mg,2~3 d后重复注射。《桑福德抗微生物治疗指南》(第48版)指出^[7]:穿通伤后眼内炎,推荐玻璃体内注射万古霉素1 mg+(头孢他啶2.25 mg或阿米卡星0.4 mg)。玻璃体腔注射万古霉素为超说明书用法,且尚无评价玻璃体腔注射万古霉素用于治疗眼内炎的有效性和安全性的系统评价。本研究旨在全面系统检索玻璃体腔注射万古霉素治疗眼内炎的临床证据,综合评价其有效性和安全性,为临床决策提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料

收集关于玻璃体腔注射万古霉素治疗眼内炎的有效性和安全性的临床研究。纳入标准①研究类型:荟萃分析、随机对照试验、非随机对照试验、队列研

究、病例系列、病例报告研究;②研究对象:眼内炎患者,包括外源性和内源性;③干预措施:玻璃体腔注射万古霉素或玻璃体腔注射万古霉素联合其他治疗措施;④对照措施:非玻璃体腔注射万古霉素的其他治疗措施;⑤结局指标:有效性[视力(visual acuity, VA)、最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、有效率、显效率];安全性(眼内或全身系统性不良反应发生率)。排除标准:①会议摘要、综述、信件、译文、学位论文等;②无相关结局指标的研究;③非中、英文文献;④若同一研究团队发表不同研究阶段的研究成果,本文仅纳入该研究的最终成果数据。

1.2 方法

1.2.1 检索策略 计算机检索PubMed、EMbase、CochraneLibrary、ClinicalTrials.gov、中国知网、万方数据库及NTIS(National Technical Information Service)、SIGLE(System for Information on Grey Literature)两个灰色文献数据库。检索时限均从建库至2022年4月25日。英文检索词包括endophthalmitis、intravitreal injection、Vancomycin;中文检索词包括眼内炎、玻璃体腔注射、万古霉素。采用主题词和自由词相结合的检索方式,并根据具体数据库进行调整。

1.2.2 文献筛选、资料提取与质量评价 2名评价者根据预先设定好的纳入与排除标准,独立浏览文题和摘要筛选文献,必要时查看全文以便取舍。对符合纳入标准的文献,由这2名评价者使用统一的资料提取表独立提取资料,如遇分歧通过协商解决或交由第三方裁定。资料提取内容包括第一作者、发表时间、研究类型、纳入标准、例数、性别、干预措施、对照措施、随访时间、临床结局等。由2名评价者独立评价纳入研究的方法学质量。借鉴澳大利亚乔安娜·布里格斯研究中心(Joanna Briggs institute, JBI)的评价工

具^[8]评价病例报告/系列的方法学质量。用定性系统评价证据分级工具——CERQual^[9](confidence in the evidence from reviews of qualitative research)评价证据质量。

1.2.3 统计分析 因纳入研究资料不能定量合成,采用定性分析的方法描述研究结果。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出文献3893篇,去除重复后获得文献3361篇;阅读文题和摘要初筛获得文献57篇;阅读全文复筛,12篇文献未报道相关结局指标;6篇为非玻璃体腔注射万古霉素;1篇研究方法未提及万古霉素,1篇为中文非核心期刊;病例系列研究病例数少于50的32篇。最终纳入5篇文献,1篇为队列研究,4篇为病例系列研究。

2.2 纳入研究的基本特征

本研究纳入1篇队列研究^[10],评价万古霉素玻璃体腔注射治疗外源性眼内炎的疗效。应用万古霉素球内注射治疗眼内容炎16例,与庆大霉素球内注射疗法18例进行病例对照观察。4篇病例系列研究,研究疾病均为外源性眼内炎,4个研究共纳入295例患者,295只眼,每个研究为63~96例,男性占51.0%~58.7%,平均年龄66.9~76.0岁,平均随访12.7~15.7个月,研究干预措施为万古霉素与阿米卡星或头孢他啶玻璃体腔注射治疗。5个研究中1篇文献^[11]无性别数据,4篇文献^[10-13]无基础疾病相关情况。Kuriyan等^[14]研究所纳入的患者中35例(56%)有高血压病史,13例(21%)有糖尿病病史。26例(41%)患者有青光眼病史,17例(27%)有年龄相关性黄斑变性,见表1。

2.3 质量评价

1篇队列研究^[10]用纽卡斯尔-渥太华质量评估量表^[15](Newcastle-Ottawa scale, NOS)进行评分,得分8分,随访时间与基础疾病相关情况未提及。4篇病例系列研究^[11-14]均能清楚描述病例资料的来源、收集的时间段、对主要结局指标的检测等信息,所有病例系列研究均为连续观察,1篇文献^[11]未提及性别,3篇文献^[11-13]对合并疾病未提及。

2.4 玻璃体腔注射万古霉素治疗眼内炎的有效性和安全性评价

2.4.1 有效性 钟建等^[10]研究评价万古霉素玻璃体腔注射治疗外源性眼内炎的疗效。应用万古霉素球内注射治疗眼内炎16例,与庆大霉素球内注射疗法18例进行病例对照观察。两组治疗有效率相似,但显效率万古霉素组为50%,庆大霉素组为16.67%,差异有统计学意义($P<0.05$)。Lalwani等^[11]2008年发表的研究显示干预前73只眼中有12只(16.44%)视力为5/200或更好,干预后73只眼中有60只(82.19%)最终视力好于5/200。Yannuzzi等^[12]2017年发表的研究显示干预前63只眼中有7只(11%)视力不低于5/200,干预后45只眼(71%)在最后随访时视力不低于5/200。Yannuzzi等^[13]2018年发表的研究显示干预前96只眼中有16只(17%)初诊视力不低于5/200,干预后96只眼中有68只(71%)视力不低于5/200。Kuriyan等^[14]研究结果显示干预前62只眼平均最小分辨角对数(logarithm of minimal angle of resolution, LogMAR)视力 \pm 标准差(standard deviation, SD)为 2.39 ± 0.51 ,平均Snellen视力当量20/4900,干预后平均LogMAR视力 \pm SD为 2.16 ± 0.97 ,平均Snellen视力当量20/2900,见表2。

2.4.2 安全性 最终纳入的5篇文献,未见对眼部或全身系统性不良反应的描述。

3 讨论

3.1 玻璃体腔注射万古霉素或联合其他治疗措施与非玻璃体腔注射万古霉素的疗效比较

本文纳入的5篇原始研究,1篇为队列研究,4篇为病例系列研究。队列研究样本量有限,4篇病例系列研究均予全部患者万古霉素玻璃体腔注射的同时联合头孢他啶或阿米卡星玻璃体腔注射,此外也有联合地塞米松玻璃体腔注射和(或)手术治疗。由于病例系列研究未设置对照措施,故笔者难以准确判定玻璃体腔注射万古霉素治疗眼内炎的净效应,但从5篇原始研究的总体治疗效果看,治疗后的视力水平普遍高于治疗前,因此不能排除包含万古霉素玻璃体腔注射在内的综合治疗对患者视力改善的作用^[11-14]。

表1 纳入研究的基本特征

纳入研究	疾病	研究设计	治疗措施	眼数	男(%)	平均年龄(岁)	其他治疗方案	随访时间
钟建等 1998 ^[10]	眼内炎	队列研究	A组玻璃体腔注射万古霉素1 mg,B组玻璃体腔注射庆大霉素200 μg	A组16; B组18	A组62.50; B组66.67	A组:21.6(6~55); B组:23.2(5~45)	-	-
Lalwani等 2008 ^[11]	白内障术后眼内炎	病例系列	全部患者给予万古霉素+头孢他啶玻璃体内注射	73	-	76(48~94)	73只眼中有72只眼(98.6%)使用地塞米松。73只眼中有19只眼(26%)最初接受PPV	460 d(1 d至8年;中位数130 d)
Yannuzzi等 2017 ^[12]	白内障术后眼内炎	病例系列	63只眼中59只眼(94%)玻璃体腔注射万古霉素(1 mg/0.1 mL)和头孢他啶(2.25 mg/0.1 mL);4只眼(6%)接受玻璃体腔注射万古霉素和阿米卡星(0.4 mg/0.1 mL)治疗	63	56.00	75(51~95)	63只眼睛中有50只眼(79%)接受了玻璃体腔注射地塞米松(0.4 mg/0.1 mL);有57只眼(90%)接受了玻璃体腔内抗菌药物注射;6只眼(10%)接受了PPV和玻璃体腔内抗菌药物注射	13.8个月(1 d至64.3个月,中位数5.5个月)
Yannuzzi等 2018 ^[13]	表皮葡萄球菌引起的眼内炎	病例系列	96只眼中89只眼(93%)玻璃体腔注射万古霉素(1 mg/0.1 mL)和头孢他啶(2.25 mg/0.1 mL);7只眼(7%)玻璃体腔内注射万古霉素和阿米卡星(0.4 mg/0.1 mL)	96	51.00	71(22~94)	60例(63%)玻璃体腔注射地塞米松(0.4 mg/0.1 mL)。96只眼中的83只眼(86%)采用玻璃体内注射抗菌药物治疗;13只眼(14%)采用PPV治疗	12.7个月(1 d至9.2年,中位数为3.7个月)
Kuriyan等 2014 ^[14]	链球菌引起的眼内炎	病例系列	所有眼均玻璃体腔注射万古霉素,63只眼中有61只眼(97%)玻璃体腔联合使用了头孢他啶或阿米卡星	63	58.70	66.9(3~92)	63只眼中有56只眼(89%)玻璃体腔注射地塞米松。所有患者使用外用抗菌药物滴剂	(1 d至9.8年,中位数为15.7个月)

注:PPV表示玻璃体平面部切除术;-表示未提及

3.2 玻璃体腔注射万古霉素的主要不良反应

本次研究所纳入的5篇文献,未见到任何关于玻璃体腔注射万古霉素的眼内或全身系统性不良反应报告。考虑到本次纳入的研究样本量有限,患者用药品种较多并涉及手术等综合治疗,且病例系列研究未设置对照措施,故笔者难以准确判定玻璃体腔注射万古霉素治疗眼内炎的安全性。玻璃体腔注射虽然适用范围广、操作简便、创伤小、局部给药浓度高,但李

娜等^[16]研究结果显示,抗VEGF注射后眼内炎的发病率为0.12%,曲安奈德注射后眼内炎的发病率为1.99%。玻璃体腔注射即使严格按照操作指南操作,仍有发生眼内炎的可能。因此,在玻璃体腔注射万古霉素时,临床医师仍然应该为可能出现的小概率不良反应事件做好充分的准备。

本文纳入1篇队列研究和4篇病例系列研究,样本量有限,文献质量不高,语种仅限中、英文,由于无

表2 玻璃体腔注射万古霉素治疗眼内炎的基本情况

纳入研究	用药情况	干预前视力	干预后视力
钟建 ^[10] 等 1998	A组玻璃体腔注射万古霉素 1 mg; B组玻璃体腔注射庆大霉素 200 μg	—	A组无光感 2 只;手动无光感 3 只;指数~0.04, 1 只;0.05~0.08, 2 只;0.1~0.2, 5 只;0.3~0.5, 2 只;≥0.6, 1 只。B组无光感 3 只;手动无光感 4 只;指数~0.04, 3 只;0.05~0.08, 6 只;0.1~0.2, 1 只;0.3~0.5, 1 只;≥0.6, 0 只
Lalwani 等 2008 ^[11]	全部患者万古霉素+头孢他啶玻璃体腔注射。73 只眼中 72 只眼(98.6%)使用地塞米松;19 只眼(26%)接受 PPV	73 只眼中的 61 只(83.6%)视力<5/200, 73 只眼中的 11 只眼(15.1%)眼有光感。73 只眼中有 60 只(82.2%)存在前房积脓	73 只眼中 36 只(49.3%)的最终视力≥20/40; 73 只眼中 13 只(17.8%)最终视力≤5/200, 其中 3 只眼无光感
Yannuzzi 等 2017 ^[12]	63 只眼中 59 只眼(94%)玻璃体腔注射万古霉素(1 mg/0.1 mL)和头孢他啶(2.25 mg/0.1 mL)治疗;4 只眼(6%)玻璃体腔注射万古霉素和阿米卡星(0.4 mg/0.1 mL)治疗;50 只眼(79%)玻璃体腔注射地塞米松(0.4 mg/0.1 mL); 57 只眼(90%)接受了玻璃体腔注射抗菌药物, 6 只眼(10%)接受了 PPV 和玻璃体腔注射抗菌药物	63 只眼中有 57 只眼(90%)存在前房积脓。63 只眼中有 7 只眼(11%)有 5/200 的视力或更好, 只有 14 只眼(22%)有光感	63 只眼中 24 只(38%)在最后随访时视力值≥20/40。45 只(71%)在最后随访时视力为 5/200 或更好
Yannuzzi 等 2018 ^[13]	对 96 只眼中的 89 只眼(93%)玻璃体腔注射万古霉素(1 mg/0.1 mL)和头孢他啶(2.25 mg/0.1 mL), 其中 7 只眼(7%)玻璃体腔注射万古霉素和阿米卡星(0.4 mg/0.1 mL); 60 只眼(63%)接受玻璃体腔注射地塞米松(0.4 mg/0.1 mL)。96 只眼中的 83 只眼(86%)玻璃腔注射抗菌药物, 而 96 只眼中的 13 只眼(14%)采用 PPV 治疗	在最初诊断时, 96 只眼中有 73 只眼(76%)存在前房积脓。96 只眼中有 16 只眼(17%)初诊视力为 5/200 或以上, 96 只眼中有 18 只眼(19%)有光感	96 只眼睛中有 32 只(33%)达到 20/40 或更好的视力, 96 只眼中有 28 只(29%)低于 5/200 的视力
Kuriyan 等 2014 ^[14]	在所有眼均玻璃体腔注射万古霉素, 63 只眼中有 61 只眼(97%)玻璃体联合使用了头孢他啶或阿米卡星。63 只眼中有 56 只眼(89%)玻璃体腔注射地塞米松。所有患者开始时外用抗菌药物滴剂	平均 LogMAR 视力±SD 为 2.39±0.51, 平均 Snellen 视力当量 20/4900	平均 LogMAR 视力±SD 为 2.16±0.97, 平均 Snellen 视力当量 20/2900

注:PPV 表示玻璃体平面部切除术;LogMAR 表示平均最小分辨角对数;SD 表示平均差;—表示未提及

法采用 Meta 分析的方法进行定量合成,也未采用 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)工具评价结局指标的证据质量,故本文仅对各研究结果做了定性描述分析。本研究采用 CERQual^[9]工具评价证据质量为极低证据质量。此外,本研究纳入的 5 篇文献均未记录玻璃体腔注射万古霉素眼内或全身系统性不良反应

相关情况,可能与患者局部和全身用药较多,难以判断不良反应的因果关系有关。基于以上原因,对于外源性眼内炎患者,包括眼手术后或眼外伤后,玻璃体腔注射万古霉素或玻璃体腔注射(万古霉素+阿米卡星)或玻璃体腔注射(万古霉素+头孢他啶)进行经验性治疗有助于改善患者视力水平。但玻璃体腔注射万古霉素与其他干预措施治疗眼内炎的比较效果研

究证据尚不充分,故本文无法比较两者的利弊。建议后续多开展有关玻璃体腔注射万古霉素与其他干预措施的对照研究,尤其是高质量大样本的随机对照临床研究或队列研究,以帮助临床医师利用充足的证据进行临床决策。

【参考文献】

- [1] Schmier JK, Hulme-Lowe CK, Covert DW, et al. An updated estimate of costs of endophthalmitis following cataract surgery among Medicare patients: 2010–2014 [J]. *Clin Ophthalmol*, 2016, 10: 2121–2127.
- [2] Friling E, Lundström M, Stenevi U, et al. Six-year incidence of endophthalmitis after cataract surgery: Swedish national study [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2013, 39(1): 15–21.
- [3] Chiquet C, Boisset S, Pechinot A, et al. Massiliatimonae as cause of chronic endophthalmitis following cataract surgery [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2015, 41(8): 1778–1780.
- [4] Matsuura K, Miyoshi T, Suto C, et al. Efficacy and safety of prophylactic intracameral moxifloxacin injection in Japan [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2013, 39(11): 1702–1706.
- [5] 中华医学会眼科学分会白内障及人工晶状体学组. 我国白内障摘除术后感染性眼内炎防治专家共识(2017年)[J]. *中华眼科杂志*, 2017, 53(11): 810–813.
- [6] 国家卫生计生委医政医管局, 国家卫生计生委合理用药专家委员会. 《国家抗微生物治疗指南》[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 70.
- [7] Gilbert DN. 桑福德抗微生物治疗指南[M]. 范洪伟, 译. 48版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2019: 15.
- [8] The University of Adelaide. Checklist for Case Series [EB/OL]. [2022-03-24] <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>. (2020, accessed 24 Mar 2022).
- [9] Lewin S, Glenton C, Munthe-Kaas H, et al. Using qualitative evidence in decision making for health and social interventions: an approach to assess confidence in findings from qualitative evidence syntheses (GRADE-CERQual) [J]. *PLoS Med*, 2015, 12(10): e1001895.
- [10] 钟建, 陈钦元, 周行涛. 万古霉素玻璃体腔内注射治疗眼内容炎疗效观察[J]. *临床眼科杂志*, 1998(5): 310–311.
- [11] Lalwani GA, Flynn HW Jr, Scott IU, et al. Acute-onset endophthalmitis after clear corneal cataract surgery (1996–2005). Clinical features, causative organisms, and visual acuity outcomes [J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(3): 473–476.
- [12] Yannuzzi NA, Si N, Relhan N, et al. Endophthalmitis after clear corneal cataract surgery: outcomes over two decades [J]. *Am J Ophthalmol*, 2017, 174: 155–159.
- [13] Yannuzzi NA, Patel NA, Relhan N, et al. Clinical features, antibiotic susceptibilities, and treatment outcomes of endophthalmitis caused by staphylococcus epidermidis [J]. *Ophthalmol Retina*, 2018, 2(5): 396–400.
- [14] Kuriyan AE, Weiss KD, Flynn HW Jr, et al. Endophthalmitis caused by streptococcal species: clinical settings, microbiology, management, and outcomes [J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 157(4): 774–780.
- [15] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle–Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603–605.
- [16] 李娜, 石芊, 高笠雄, 等. 玻璃体腔注射术后眼内炎的临床分析 [J]. *眼科学报*, 2021, 36(5): 343–346.

收稿日期: 2022-03-02 本文编辑: 杨昕