

## 抗精神病药的药物剂型发展概述

潘飞<sup>1,2</sup>, 贾菲<sup>1,2</sup>, 李思瑶<sup>1,2</sup>, 李洋<sup>1,2</sup>, 郑楠<sup>1,2\*</sup>

1. 首都医科大学附属北京安定医院 国家精神疾病医学中心 国家精神心理疾病临床医学研究中心 精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室, 北京 100088 2. 人脑保护高精尖创新中心 首都医科大学, 北京 100069

**【摘要】** 20世纪50年代以来,抗精神病药不断发展,其剂型也在不断改良。本文综述了目前临床常用的抗精神病药的不同剂型,包括口服剂型(普通片剂、胶囊剂、口服液、口崩片、口溶膜剂、舌下片、口服缓控释制剂)、注射剂型(普通针剂、长效针剂),以及一些新剂型(经鼻吸入剂、数字化药物、透皮贴剂),通过介绍不同药物剂型的作用特点、剂型优势和适用范围等,为临床治疗中药物剂型的选择提供参考。

**【关键词】** 精神分裂症;抗精神病药;剂型

**【中图分类号】** R971.4;R94

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2023)09-0006-05

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.09.002

## The development of dosage forms of antipsychotic drug

PAN Fei<sup>1,2</sup>, JIA Fei<sup>1,2</sup>, LI Si-yao<sup>1,2</sup>, LI Yang<sup>1,2</sup>, ZHENG Nan<sup>1,2\*</sup>

1. Beijing Key Laboratory of Mental Disorders, National Clinical Research Center for Mental Disorders & National Center for Mental Disorders, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China; 2. Advanced Innovation Center for Human Brain Protection, Capital Medical University, Beijing 100069, China

**【Abstract】** Since the 1950s, antipsychotics have been developed and their dosage forms have been improved. This article provides a comprehensive overview of the different dosage forms of antipsychotics commonly used in clinical practice, including oral dosage forms (ordinary tablets, capsules, oral solutions, orally disintegrating tablets, oral dissolving films, sublingual tablets and their sustained/controlled-release dosage forms), injectable dosage forms (regular injections, long-acting injections), as well as some new dosage forms (intranasal inhalers, digitized medications, transdermal patches). The review provides a reference for the selection of dosage forms in clinical treatment by comparing their characteristics, advantages, and clinical application.

**【Key words】** schizophrenia; antipsychotic drugs; dosage forms

精神障碍是指受各种生物学、心理学以及社会环境影响,大脑功能活动发生紊乱,导致认识、情感、意识和行为等精神活动不同程度障碍的疾病<sup>[1]</sup>,居我国疾病总负担排名的首位。其中,精神分裂症是最严重的精神疾病,据世界卫生组织数据统计,全球精神分裂症的患病人数超过2300万人<sup>[2]</sup>。精神分裂症的治疗方法包括药物治疗、心理治疗、改良电抽搐疗法与重复经颅磁刺激治疗等,其中药物治疗为主要的治疗

方法,但效果并不理想,达到临床及社会康复的患者中位比例仅13.5%,与其不良反应发生率高、患者依从性低等问题有关。

抗精神病药分为第一代抗精神病药(first generation antipsychotics, FGA)和第二代抗精神病药(second generation antipsychotics, SGA)。FGA又称典型抗精神病药,具有多巴胺D<sub>2</sub>受体阻断作用,包括吩噻嗪类(氯丙嗪、奋乃静)、硫杂蒽类(氯普噻吨、氟哌

基金项目:北京市自然科学基金资助(7232248);北京市医院管理中心“青苗”计划专项经费资助(QML20231902)

\*通信作者:郑楠,博士,副研究员,研究方向:临床药理学。E-mail:nanzheng928@mail.ccmu.edu.cn

噻吨)、丁酰苯类(氟哌啶醇、五氟利多)和苯甲酰胺类(舒必利)等,主要不良反应为锥体外系反应和高催乳素血症。SGA又称非典型抗精神病药,具有5-羟色胺2受体阻断作用,除能缓解精神运动性兴奋和控制精神病性症状外,对社会退缩等阴性症状也有一定治疗作用,锥体外系反应等不良反应发生率较低。目前,临床使用较多的SGA包括氯氮平、利培酮、奥氮平、喹硫平和阿立哌唑等。国内外指南均推荐SGA作为治疗精神分裂症一线药物,FGA及氯氮平作为二线药物。自20世纪中期抗精神病药上市以来,围绕如何降低药物不良反应、减少药物相互作用、提高服药依从性、降低复发住院率等问题,抗精神病药的剂型不断创新进步<sup>[3]</sup>。从普通口服剂型到缓控释制剂,再到长效针剂和其他创新剂型,抗精神病药的剂型有了很大发展,各种剂型都有其独特的制剂工艺、药动学特点和应用领域。

本文综述目前临床使用较多的抗精神病药剂型,主要包括口服剂型(普通片剂/胶囊剂、口服溶液、口崩片、口溶膜剂、舌下片、口服缓控释制剂)、注射剂型(普通针剂、长效针剂)及新型剂型(经鼻吸入剂、数字化药物、透皮贴剂),介绍不同药物剂型的作用特点、剂型优势、适用范围等,为临床应用中药物剂型的选择提供参考。

## 1 口服剂型

### 1.1 普通片剂/胶囊剂

普通片剂是最常见的药物剂型,通过口服进入胃肠道遇水后崩解,释放药物粒子,药物粒子在胃肠液中逐渐溶解,进而被吸收<sup>[4]</sup>。普通片剂具有服用方便,物理和化学稳定性较好,且可以掰开服用等特点。但精神科患者服药依从性往往较低,普通片剂难以暗服(即把药物放在食物或饮料中,暗中让患者服下);而对于吞咽困难的患者来说,普通片剂使用不便,且消除半衰期短的药物如氟哌啶醇等,普通片剂的给药频次较高,不利于维持治疗。胶囊剂分为硬胶囊、软胶囊(胶丸)、缓释/控释胶囊和肠溶胶囊,具有掩味增加患者顺应性、起效迅速、使液体药物固体化、提高药物的稳定性、适用范围广、便于携带等特点,但与普通片剂相同,存在吞咽困难患者使用不便,短半衰期药

物给药频次较高等问题。抗精神病药常用的普通片剂/胶囊剂药物有氯丙嗪、氟奋乃静、奋乃静、三氟噻吨(氟哌噻吨)、氟哌啶醇、氯普噻吨、五氟利多、舒必利、氨磺必利、阿立哌唑、氯氮平、鲁拉西酮、奥氮平、喹硫平、舍吲哚、利培酮、齐拉西酮、布南色林、哌罗匹隆、洛沙平、布瑞哌唑、卡利拉嗪、依匹哌唑、卢美哌隆、匹莫范色林。

### 1.2 口服溶液

口服溶液一般为无色液体,采用增溶与掩味技术,改善了药物的口感,可掺入饮食中给药,方便暗服,提高患者的用药依从性,且口服溶液剂服用方便,吸收迅速,起效快,易于量取剂量,特别适用于精神分裂症急性期及儿童、老年、藏药、拒药和吞咽困难的患者。抗精神病药常见口服溶液包括利培酮口服溶液和阿立哌唑口服溶液等。

### 1.3 口崩片

口崩片是在口腔内不需要用水即能迅速崩解或溶解的片剂<sup>[5]</sup>,是在普通片剂的基础上增加了崩解剂的固体速释剂型,适用于吞咽困难的患者或在不能得到饮用水的情况下用药;使用时只需将药品置于口腔内,无需饮水或咀嚼,数秒即可迅速崩解,通过口腔黏膜、胃及肠黏膜吸收,生物利用度高,起效更快。精神科常见的口崩片药物包括阿立哌唑、奥氮平、氯氮平和利培酮口崩片等。

### 1.4 口溶膜剂

口溶膜剂为口腔薄膜剂的一种,也称为口腔分散薄膜剂、口腔速溶薄膜剂,其制备过程是将一定剂量的活性成分固定在聚合物做成的薄膜片上,大小、形状、厚度类似于邮票,将其置于舌上,无需饮水即可在唾液中快速溶解、释放药物。口溶膜剂与口崩片类似,主要在胃肠道吸收,但口溶膜剂具有剂量灵活、易于使用、快速溶解等优势,相关药物研发主要集中在精神药物及止吐药物等方面,FDA评价其为传统口服剂型中不可取代的新剂型。相较于口崩片,口溶膜剂可塑性强,不易脆碎,保证了给药剂量的准确性,口感更好,且具备一定黏性,不易吐出;相对于注射剂,口溶膜剂能避免注射疼痛,提高患者依从性。目前上市的精神科口溶膜剂药物有利培酮和奥氮平口溶膜。

### 1.5 舌下片

舌下片是置于舌下能迅速融化,经舌下黏膜吸收

发挥全身作用的片剂。如马来酸阿塞那平舌下片,其采用冻干技术制成,通过舌下黏膜吸收,避免首过效应,溶解迅速,但生产成本较高<sup>[6]</sup>。

### 1.6 缓控释制剂

缓控释制剂可通过改变药物的释放模式和通路提高药物的疗效和安全性,通过控制药物在体内的释放速度,将血药浓度持续控制在同一水平,降低了与峰谷血药浓度水平相关的不良反应发生率<sup>[7]</sup>。与普通制剂相比,缓释制剂可减少用药总剂量,提高患者顺应性<sup>[8]</sup>。根据药物的存在状态,缓控释制剂可分为骨架型缓释制剂、膜控型缓释制剂和渗透泵型缓释制剂3种<sup>[9]</sup>。常见药物有富马酸喹硫平缓释片和帕利哌酮缓释片等。其中,帕利哌酮缓释片使用了渗透控制释放口服递送系统中的纵向压缩片剂多层制剂技术,由渗透活性3层核心组成,有2层药物层和1层推动层,以渗透压为驱动力输送物质。第1层药物快速释放,可快速起效,因此允许以治疗有效剂量开始治疗,减少初始剂量滴定的需要;第2层药物缓慢持续释放,在24 h内稳定的将药物释放到血液中<sup>[10]</sup>。

## 2 注射剂型

### 2.1 普通针剂

注射剂是药物以液体状态直接注射进入人体组织、血管或器官内,特别是静脉注射的给药方式,药物可直接进入血液循环,不受消化液及食物的影响,起效迅速、剂量准确、作用可靠、易于控制,更适用于精神疾病急性发作的患者。此外,注射剂也适用于无法口服药物(吞咽困难、有消化系统疾病等)的患者、拒绝口服药物及有用药偏好的患者。但注射剂为无菌制剂,较其他液体制剂储存条件更为苛刻,对药品质量要求更为严格。注射剂产生的注射部位疼痛使患者用药依从性往往较低,且注射剂的制作过程复杂,生产成本低,导致价格较为昂贵。抗精神病药常用的针剂药物有氯丙嗪、氟奋乃静、三氟噻吨(氟哌噻吨)、氟哌啶醇、舒必利、氨磺必利和齐拉西酮。

### 2.2 长效针剂

虽然口服液、口崩片和注射液等剂型很大程度上改善了吞咽困难患者的用药问题,但这些剂型仍然需要频繁给药,难以改善患者依从性低的问题。有研究

表明,长效注射剂对于精神分裂症的维持治疗效果与口服抗精神病药一致,但给药频率可由每日给药缩短至每3个月给药1次,大大改善了患者的用药依从性<sup>[11-12]</sup>。抗精神病药长效针剂(long-acting injection antipsychotics, LAIAs)按抗精神病药分类分为第一代和第二代。第一代LAIAs均是将活性药物成分与脂肪长链通过酯键联合,在芝麻油等油质溶剂中配制而成,如癸酸氟哌啶醇注射液等,注射反应(主要为疼痛)较为明显。第二代LAIAs采用微球或纳米晶体等新型技术,提高药物溶出度,溶解介质多为水溶液,可显著降低注射部位的疼痛反应,注射操作也更为简单<sup>[13]</sup>。中华医学会精神医学分会精神分裂症协作组发布的《抗精神病药长效针剂治疗精神分裂症的专家共识》<sup>[14]</sup>提出,第二代LAIAs可作为急性期和维持期精神分裂症患者的一线治疗策略,也可作为一线治疗策略用于精神分裂症首次发病患者和病程早期患者的治疗;考虑到精神疾病复发率高的特点,提倡在病程早期启用第二代LAIAs的治疗。目前临床常用的长效针剂为第二代LAIAs,如帕利哌酮和利培酮的长效注射剂型。

棕榈酸帕利哌酮注射液的注射频率为每月注射1次(paliperidone palmitate 1-month, PP1M)、每3个月注射1次(PP3M)和每6个月注射1次(PP6M)3种,用于精神分裂症和分裂情感障碍的急性与维持治疗。该药物采用纳米晶技术,将原料药直接微粉化处理成纳米级的药物颗粒,增加了药物颗粒表面积,提高药物溶解度和溶出速率。相比于帕利哌酮缓释片,在临床应用中可提高患者的依从性<sup>[15]</sup>,从而降低疾病复发率,且不良反应较少<sup>[16]</sup>。虽然价格较高,但与口服药物相比,长期治疗能减少复发住院的次数,总体费用降低<sup>[17]</sup>。PP1M对于既往口服抗精神病药或其他LAIAs治疗失败的患者和用药依从性低的患者有效<sup>[16]</sup>。与PP1M相比,PP3M可显著提高用药依从性,降低疾病复发风险<sup>[18]</sup>。有研究表明,PP3M值得在精神分裂症的长期治疗中得到更广泛的应用,不仅仅用于依从性低或口服抗精神病药失败的患者<sup>[19]</sup>。2021年9月,PP6M批准用于治疗精神分裂症,是唯一每年仅注射2次的LAIAs,尤适用于有少注射倾向的精神分裂症患者<sup>[20]</sup>。但PP6M的注射剂量大,必须在臀肌外侧注射,并且在接受注射前,患者须已接受PP1M至少4个



月的充分治疗或者接受PP3M至少1个注射周期的充分治疗。

微球是用高分子生物材料包载一种或多种药物的微小球状聚合物,其既能调节、控制药物中有效成分的释放,达到缓控释的效果;又能保护诸如多肽类等药物不受破坏。注射用利培酮微球(商品名:恒德)是一种水溶混悬液,发生注射部位疼痛的概率低于油性溶媒。由于利培酮缓慢释放,其血药浓度稳定,降低了锥体外系不良反应的发生率。与非典型抗精神病口服药物相比,该药物安全有效、不良反应少,且依从性好<sup>[21-22]</sup>;长期使用可减少复发率和住院率,降低治疗费用,改善社会功能<sup>[23]</sup>。但在首次注射本品后3周内,由于血药浓度未达到治疗浓度范围,应配合其他抗精神病药治疗。注射用利培酮微球Ⅱ(商品名:瑞欣妥)已于2021年1月14日获得国家药品监督管理局批准上市,2023年1月15日获得FDA批准上市,是首个由中国制药企业自主研发并在美国获批上市的中枢神经系统治疗领域的新药。该药物采用2种不同分子量的乙交酯丙交酯共聚物(PLGA7525和PLGA5050)以一定比例混合后进行制备,从而使药物有其独特的释放机制,早期阶段微球中的药物通过扩散释放,中期阶段通过微球的溶蚀导致药物直接释放,同时药物从自降解基质形成的孔道中扩散释放,晚期阶段聚合物碎片溶蚀,药物完全释放。临床研究显示,注射用利培酮微球Ⅱ首次给药7 d后体内即达到有效浓度,相比注射用利培酮微球快3周,且首次给药后无药物释放迟滞期,无需再服用口服制剂,可提高患者的依从性<sup>[24]</sup>。

### 3 抗精神病药的剂型新发展

近年来,随着我国药物制剂技术的发展,抗精神病药的剂型也有了较大创新与发展,经鼻吸入剂、数字化药物、透皮贴剂等相继问世,为提高药物的安全性和有效性以及服药依从性提供新的解决方法。

2012年,经鼻吸入洛沙平获FDA批准,用于控制精神分裂症及躁狂患者的激越症状<sup>[25]</sup>。该药物通过鼻腔吸入给药,使用方便快捷,起效迅速。

2017年11月,Abilify MyCite将阿立哌唑与数字传感器相结合,成为首个FDA批准的数字化药物<sup>[26]</sup>。

该传感器暴露于胃酸后会将信号传递给可穿戴传感器贴片上,传感器贴片将数据转发至手机应用程序,手机应用程序可将数据上传至云数据端,如果患者同意,数据可传递给医师或护理人员。该剂型可以帮助患者或护理人员根据数据反馈监督干预患者用药,通过手机进行健康管理,可实现全程管理,从而提高患者的用药依从性<sup>[27-28]</sup>。

2019年10月,阿塞那平透皮贴剂获FDA批准上市,用于治疗精神分裂症<sup>[25]</sup>。该药物使用了储层技术,该储层技术由支撑层、阿塞那平加黏合剂层(含有丙酸异丙酯可促进透皮吸收)和黏合剂基剂组成。再在黏合剂层中加入二乙酸钠,可以进一步提高阿塞那平在皮肤表面的渗透性<sup>[29]</sup>。阿塞那平透皮贴剂贴于皮肤表面,以恒定速率(或接近恒定速率)通过皮肤进入人体循环产生治疗作用;可以避免肝脏首过效应和药物倾倒导致血药浓度过高引起的不良反应;可持续控制给药速度,灵活给药。

总之,精神分裂症的治疗分期分为急性期、巩固期(稳定期)和维持期(康复期),每个阶段的治疗目标各有特点,除针对患者症状表现选择不同药理机制的药物外,药品剂型的选择对于精神分裂症患者的治疗也至关重要。急性期的首要治疗目的是预防患者对自身及周围人群的伤害、控制异常行为,降低精神病性症状和激越、攻击等其他症状的严重程度。治疗药物剂型一般应选择口服给药的方式,如片剂、胶囊剂等;因精神症状急性发作无法口服药物时,应考虑能够快速起效的注射制剂,如齐拉西酮注射液、氟哌啶醇注射液等,但非口服方式的给药时间应尽可能缩短,与此同时为患者制订药物治疗计划;若患者口服困难或拒绝服药或有藏药史,可优先使用口服溶液、口崩片或针剂,以及口溶膜剂、舌下片、经鼻吸入剂和透皮贴剂等。精神分裂症患者建议巩固治疗至少6个月,以进一步缓解症状和巩固疗效,维持治疗的时间更长,对于多次发作的患者建议长期维持治疗,因此患者用药依从性对于预防疾病复发有重要意义,用药频次较低的长效针剂在此时具有显著优势,但需注意口服药物与长效针剂的正确桥接。

自20世纪50年代第1个抗精神病药氯丙嗪上市以来,抗精神病药的剂型一直在不断的发展创新,近年来新剂型的发展更是为传统药物的给药方式提供

了新的思路。期待更多新的药品剂型早日进入国内市场,也相信随着新的制剂工艺与制剂材料的发展更新,会有更多新的剂型涌现,让越来越多的精神疾病患者得到更好的治疗。

## 【参考文献】

- [1] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019[J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1204–1222.
- [2] Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, et al. Global epidemiology and burden of schizophrenia: findings from the global burden of disease study 2016[J]. *Schizophr Bull*, 2018, 44(6): 1195–1203.
- [3] 杨浩明, 马培栋, 丁红运. 精神分裂症患者服药依从性和恢复期复发的影响因素及预防[J]. *中国健康心理学杂志*, 2021, 29(6): 816–821.
- [4] 方亮. 药剂学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [5] 中华人民共和国国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [6] 孙超, 左人杰, 司宗为. 一种马来酸阿塞那平舌下片及其制备方法[P]. 中国: CN201811381530.X, 2019–02–15.
- [7] Andrade C. Sustained-release, extended-release, and other time-release formulations in neuropsychiatry [J]. *J Clin Psychiatry*, 2015, 76(8): e995–e999.
- [8] 朱颖, 乔颖玉, 杨钰娜, 等. 缓释制剂不同制备技术的研究及其应用进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(20): 2179–2184.
- [9] 周金彩, 张炳盛. 药剂学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2017.
- [10] Lautenschlager M, Heinz A. Paliperidone-ER: first atypical antipsychotic with oral extended release formulation [J]. *Expert Rev Neurother*, 2008, 8(2): 193–200.
- [11] Chue P, Eerdekens M, Augustyns I, et al. Comparative efficacy and safety of long-acting risperidone and risperidone oral tablets[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2005, 15(1): 111–117.
- [12] Di Lorenzo R, Ferri P, Cameli M, et al. Effectiveness of 1-year treatment with long-acting formulation of aripiprazole, haloperidol, or paliperidone in patients with schizophrenia: retrospective study in a real-world clinical setting[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, 15: 183–198.
- [13] Sreeraj VS, Shivakumar V, Rao NP, et al. A critical appraisal of long acting injectable antipsychotics: translating research to clinics[J]. *Asian J Psychiatr*, 2017, 28: 57–64.
- [14] 中华医学会精神医学分会精神分裂症协作组. 抗精神病药长效针剂治疗精神分裂症的专家共识[J]. *中华精神科杂志*, 2020, 53(2): 99–110.
- [15] Chue P, Chue J. A critical appraisal of paliperidone long-acting injection in the treatment of schizoaffective disorder[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2016, 12: 109–116.
- [16] Morris MT, Tarpada SP. Long-acting injectable paliperidone palmitate: a review of efficacy and safety[J]. *Psychopharmacol Bull*, 2017, 47(2): 42–52.
- [17] 张颖, 丁楠, 徐飞宇, 等. 棕榈酸帕利哌酮注射液治疗精神分裂症的研究进展[J]. *精神医学杂志*, 2021, 34(5): 472–476.
- [18] Edinoff AN, Doppalapudi PK, Orellana C, et al. Paliperidone 3-month injection for treatment of schizophrenia: a narrative review[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 699748.
- [19] Mathews M, Gopal S, Nuamah I, et al. Clinical relevance of paliperidone palmitate 3-monthly in treating schizophrenia [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, 15: 1365–1379.
- [20] Faden J, Citrome L. How would you like to take your medicine 2 times a year? Paliperidone palmitate every 6 months for the maintenance treatment of schizophrenia [J]. *Clin Ther*, 2022, 44(4): 476–479.
- [21] 谷德康, 杨楠, 白录东. 注射用利培酮微球与非经典抗精神病药治疗精神分裂症的对照研究[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2010, 19(12): 1080–1082.
- [22] 罗继明, 金枝, 王鹤秋. 注射用利培酮微球对依从性差的精神分裂症患者临床应用观察[J]. *浙江临床医学*, 2014(3): 405–406.
- [23] 徐成敏, 张桂华, 乔冬冬. 精神分裂症患者注射用利培酮微球(恒德)与口服非典型抗精神病药物 PRO 比较[J]. *中国民康医学*, 2010, 22(11): 1389–1391.
- [24] 李茜, 张云淑, 严保平, 等. 注射用利培酮微球(Ⅱ)治疗急性期精神分裂症患者的疗效及安全性研究[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(32): 4007–4012.
- [25] Pahwa M, Sleem A, Elsayed OH, et al. New antipsychotic medications in the last decade[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2021, 23(12): 87.
- [26] Mullard A. FDA approves first digital pill[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(12): 818.
- [27] 潘虹, 赵林, 相燕静, 等. 不同随访方式对精神分裂症出院患者服药依从性和生活质量的影响评价[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2020, 7(4): 11–13.
- [28] 祖拉叶提·吐尔逊. 精神分裂症患者全病程管理模式的应用及效果评估[D]. 石河子: 石河子大学, 2021.
- [29] Carithers B, El-Mallakh RS. Transdermal asenapine in schizophrenia: a systematic review[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2020, 14: 1541–1551.

收稿日期: 2023-02-08 本文编辑: 杨昕