



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.02.11
文章编号: 2095-1264(2023)02-0200-05

冬凌草滴丸对鼻咽癌患者同步放化疗疗效和毒副反应的影响

周 金, 陈罗军, 龚倩妮, 李 倩, 胡钦勇*

(武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北 武汉, 430062)

摘要: **目的** 观察冬凌草滴丸对鼻咽癌同步放化疗患者的临床疗效及毒副反应的影响。**方法** 选择 78 例鼻咽癌同步放化疗患者, 随机分为治疗组和对照组。其中治疗组 40 例, 采用同步放化疗, 再配合冬凌草滴丸, 一次 24 丸, 一日 3 次, 用温水送服, 从放化疗开始连续服用至放化疗结束; 对照组 38 例, 采用同步放化疗治疗。以 KPS 行为状况评分标准, 分别在治疗前后对患者进行评分, 并分析两组临床疗效。**结果** 两组治疗后近期疗效比较, 总有效率均高于 90%, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗组急性口腔黏膜炎程度较轻, 对照组较重; 放射性损伤高风险患者中, 治疗组 I 级急性口腔黏膜炎发生率高于对照组, 而对照组 IV 级急性口腔黏膜炎发生率高于治疗组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。两组患者放射性唾液腺损伤均集中在 I-III 级, 总发生率比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 两组患者其他不良反应发生率及治疗后 KPS 评分比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 冬凌草滴丸配合同步放化疗治疗鼻咽癌患者, 能有效降低同步放化疗相关毒副反应, 从而提高治疗效果。

关键词: 冬凌草滴丸; 鼻咽癌; 同步放化疗; 毒副反应

中图分类号: R739.6 **文献标识码:** A

Effects of *Rabdosia rubescens* dropping pills on the curative effect and side effects of concurrent chemoradiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma

ZHOU Jin, CHEN LuoJun, GONG Qianni, LI Qian, HU Qinyong*

(Department of Oncology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, 430062, Hubei, China)

Abstract: Objective To study the therapeutic effect and side effects of *Rabdosia rubescens* dropping pills on the nasopharyngeal carcinoma patients with concurrent chemoradiotherapy. **Methods** A total of 78 nasopharyngeal carcinoma patients with concurrent chemoradiotherapy were randomly divided into a treatment group and a control group. All patients were treated with concurrent chemoradiotherapy. The 40 patients in the treatment group were added with 24 *Rabdosia rubescens* dropping pills at a time, three times a day, from the start of chemoradiotherapy to the end of chemoradiotherapy. The Karnofsky performance status (KPS) scores of all patients were valued before and after treatment. The clinical efficacy were analyzed and compared between the two groups. **Results** As for short-term efficacy, the local control rate of the two groups were more than 90%, and there was no significant differences between the two groups ($P>0.05$). The degree of acute oral mucositis was lighter in the treatment group than in the control group ($P<0.05$). Among the patients with high risk of radiation injury, the incidence of grade I acute oral mucositis was higher in the treatment group than in the control group ($P<0.05$), while the incidence of grade IV acute oral mucositis was higher in the control group than in the treatment group ($P<0.05$). Both groups had radioactive salivary gland injury concentrated in grade I-III, and the total incidence was statis-

作者简介: 周金, 女, 博士, 主治医师, 研究方向: 肿瘤学。

*通信作者: 胡钦勇, 男, 博士, 主任医师, 研究方向: 肿瘤学。

tically different between the two groups ($P>0.05$). There were no significant differences in the incidences of other adverse reactions and in post-treatment KPS scores between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** *Rabdosia rubescens* dropping pills combined with concurrent chemoradiotherapy can effectively reduce the toxic and side effects of concurrent chemoradiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma patients, so as to improve the therapeutic effect.

Keywords: *Rabdosia rubescens* dropping pills; Nasopharyngeal carcinoma; Concurrent chemoradiotherapy; Toxic and side reaction

前言

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是我国高发的恶性肿瘤之一,发病率为耳鼻咽喉恶性肿瘤之首^[1]。放射治疗是鼻咽癌的主要治疗方法,但患者在治疗过程中会出现不同程度的全身或局部副反应^[2-3],如放射性口干、急性口腔黏膜炎等,严重影响其生存质量^[4-5]。如何防治鼻咽癌放射治疗所致不良反应仍是目前医学界较为棘手的难题。冬凌草(*Rabdosia rubescens*)是唇形科香茶菜属的一种抗肿瘤药用植物,二萜类化合物冬凌草甲素是其主要活性物质^[6-7]。冬凌草甲素在体外可抑制多种肿瘤细胞生长,包括胃癌、食管癌、鼻咽癌、肝癌、肺癌、膀胱癌、结肠癌、白血病和宫颈癌等^[8-9],还能提高机体非特异性免疫功能和氧化清除自由基功能,临床多用于抗肿瘤及辅助治疗等^[10]。本文在鼻咽癌患者放疗过程中应用冬凌草滴丸进行防护治疗,探讨冬凌草滴丸对鼻咽癌同步放化疗患者的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2017年3月至2020年4月我院收治的78例行鼻咽癌放疗的患者为研究对象。所有患者均经病理学确诊为鼻咽癌,根据WHO分型,其中I型2例、II型73例、III型3例;根据AJCC分期第八版(2017),II期30例、III期($T_{1-2}N_2M_0$)27例、III期($T_3N_{0-2}M_0$)21例。放疗前均未接受放化疗或手术治疗,预计生存期6个月以上。治疗前常规检查血常规、肝肾功能,排除合并严重心、肝、肾等疾病的患者。本研究经医院伦理委员会审核同意,并与患者及家属签署知情同意书。将所有患者按抽签法随机分成治疗组及对照组。治疗组40例,其中男33例、女7例,年龄38~73(49.4±8.96)岁;对照组38例,其中男30例、女8例,年龄34~75(51.3±9.67)岁。治疗前后进行空腹血糖测定,正常值为3.89~6.1 mmol·L⁻¹;体重指数(body mass index, BMI)=体重(kg)/身高²(m²)。两组患者的性别、年龄、病理分型、临床分期等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)(表1)。

表1 治疗组和对照组患者的临床特征

Tab. 1 Clinical characteristics of patients in the treatment group and control group

临床特征	治疗组	对照组	P
例数	40	38	
性别			0.714
男	33(82.5%)	30(79.0%)	
女	7(17.5%)	8(21.1%)	
年龄			>0.999
平均年龄/岁	49.4±8.96	51.3±9.67	
中位年龄/岁	54.6	52.9	
WHO分型			0.971
I型	1	1	
II型	38	36	
III型	1	1	
AJCC分期			0.423
II期	14(35.0%)	16(42.1%)	
III($T_{1-2}N_2M_0$)期	15(37.5%)	12(31.6%)	
III($T_3N_{0-2}M_0$)期	11(27.5%)	10(26.3%)	
吸烟史	10(25.0%)	9(23.7%)	0.950
饮酒史	8(20.0%)	6(15.8%)	0.960
合并症	5(12.5%)	3(7.9%)	0.968
BMI≤27 kg·m ⁻²	35(87.5%)	34(89.5%)	0.966
血糖值3.89~6.1 mmol·L ⁻¹	34(85.0%)	36(94.7%)	0.967

1.2 治疗方法 治疗组与对照组患者均采用逆向适形调强放疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT),采用热塑头肩一体面罩固定头颈部,仰卧位,CT定位以3 mm层薄从头顶到隆突进行定位扫描。参照ICRU50和ICRU62文件,将靶区分为GTV、CTV、PTV,其中PTV为CTV+0.5 cm,鼻咽部原发肿瘤(GTV_{mx})69.96 Gy/33 f,颈部淋巴结大体肿瘤体积(GTV_{nd})66 Gy/33 f,高危亚临床靶区(CTV_{hr})59.4 Gy/33 f,低危亚临床靶区(CTV_{lr})54 Gy/33 f,每周1~5 d。OARS:脊髓 $D_{max}<40$ Gy,脑干 $D_{max}<54$ Gy,颞叶 $D_{max}<60$ Gy,晶体 $D_{max}<5$ Gy,耳蜗 $D_{max}<60$ Gy,视神经及视交叉 $D_{max}<54$ Gy,喉 $D_{max}<50$ Gy,腮腺 $D_{mean}<30$ Gy。

两组患者在放疗过程中进行每周同步化疗,给予顺铂 40 mg·m⁻²静脉滴注。治疗组在执行上述放化疗方案的基础上同时服用冬凌草滴丸(河南百年康鑫药业有限公司,批号 Z20150003,规格:40 mg/丸),每次口服 24 丸,一日 3 次,温水送服,疗程 5 天。

1.3 观察指标 治疗结束后 3 个月,以 KPS 行为状况评分标准为指标,分别在治疗前后对两组患者进行评分,同时进行血糖及 BMI 测定,满足空腹血糖值在 3.89~6.1 mmol·L⁻¹、BMI≤27 kg·m⁻²条件的为放射性损伤低危患者,不满足血糖或 BMI 测定条件或患病前有吸烟史或饮酒史的为放射性损伤高危患者。根据 RECIST 1.1 进行疗效评估,分为完全缓解(complete response, CR)、显著缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)。同步放化疗结束后 1 个月,采用急性放射损伤分级标准对患者的放疗毒副反应进行评价^[11-12]。急性口腔黏膜炎: I 级:充血,可有轻度疼痛; II 级:片状黏膜炎,中度疼痛,需止痛药; III 级:融合的纤维性黏膜炎,可伴重度疼痛,需麻醉药; IV 级:溃疡,出血,坏死。放射性唾液腺损伤: I 级:轻度口干,唾液稍稠,可有味觉的轻度变化; II 级:轻度到完全口干,唾液黏稠,味觉发生明显改变; III 级:完全口干; IV 级:急性唾液腺坏死。随访并记录患者的生存情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析。计数资料进行卡方检验,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,行独立样本 *t* 检验。以 *P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效 治疗结束后 3 个月,两组临床疗效比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)(表 2)。

表 2 两组患者近期疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of short-term efficacy of patients between the two groups [n (%)]

组别	例数	CR	PR	SD	总有效率
治疗组	40	29(72.5)	8(20.0)	3(7.5)	37(92.5)
对照组	38	26(68.4)	9(23.%)	3(7.9)	35(92.1)
χ^2					0.53
<i>P</i>					0.751

2.2 毒副反应

2.2.1 急性口腔黏膜炎 同步放化疗后 1 个月,治疗组急性口腔黏膜炎程度较轻,对照组较重,两组

I 级和 IV 级急性口腔黏膜炎发生率比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05)(表 3)。对于放射性损伤高风险患者,治疗组 I 级急性口腔黏膜炎发生率高于对照组,而对照组 IV 级急性口腔黏膜炎发生率高于治疗组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)(表 4)。

表 3 两组患者急性口腔黏膜炎发生率比较[例(%)]

Tab. 3 Comparison of the incidence of acute oral mucositis of patients between the two groups [n (%)]

组别	例数	I 级	II 级	III 级	IV 级
治疗组	40	17(42.5)	12(30.0)	9(22.5)	2(5.0)
对照组	38	6(15.8)	9(23.7)	12(31.6)	11(29.0)
<i>P</i>		0.043	0.683	0.425	0.031

表 4 两组放射性损伤高风险患者急性口腔黏膜炎发生率比较[例(%)]

Tab. 4 Comparison of the incidence of acute oral mucositis in patients with high risk of radiation injury between the two groups [n (%)]

组别	例数	I 级	II 级	III 级	IV 级
治疗组	40	6(42.9)	5(35.7)	2(14.3)	1(7.1)
对照组	38	0(0.0)	2(15.4)	5(38.5)	6(46.2)
<i>P</i>		0(0.0)	0.107	0.112	0.039

2.2.2 放射性唾液腺损伤 两组患者放射性唾液腺损伤均集中在 I-III 级,总发生率比较,差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表 5)。

表 5 两组患者放射性唾液腺损伤发生率比较[例(%)]

Tab. 5 Comparison of the incidence of radiation salivary gland damage between the two groups [n (%)]

组别	例数	I 级	II 级	III 级	IV 级
治疗组	40	7(17.5)	33(82.5)	0(0.0)	0(0.0)
对照组	38	0(0.0)	34(89.5)	4(10.5)	0(0.0)
<i>P</i>			0.013		

2.2.3 其他不良反应 同步放化疗结束后,两组患者血液学毒性、胃肠道反应、皮肤反应、肝功能损害的发生率比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)(表 6)。

2.3 KPS 评分 治疗结束后,治疗组与对照组的 KPS 评分比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)(表 7)。

3 讨论

放疗是一种肿瘤的基本治疗手段。目前,鼻咽癌公认和有效的根治性治疗手段是放疗或以放疗

表 6 两组患者其他不良反应发生率比较[例(%)]

Tab. 6 Comparison of the incidence of other toxic and side reactions of patients between the two groups [n (%)]

组别	例数	白细胞减少	血小板减少	恶心/呕吐	皮肤反应	肝功能损害
治疗组	40	26(65.0)	9(22.5)	16(40.0)	36(90.0)	1(2.5)
对照组	38	24(63.2)	9(22.5)	15(39.5)	34(89.5)	2(5.0)
<i>P</i>		0.716	0.647	0.412	0.624	0.486

表 7 两组患者治疗后 KPS 评分比较[例(%)]

Tab. 7 Comparison of KPS scores of patients after treatment between the two groups [n (%)]

组别	例数	KPS<70分	KPS>70分
治疗组	40	9(22.5)	31(77.5)
对照组	38	13(34.2)	25(65.8)
<i>P</i>		0.437	

为主、化疗为辅的综合治疗^[13-14]。许多鼻咽癌患者接受放疗时会出现不同程度的味觉异常、口干和口腔部反应,如咽痛、咽部充血、口腔溃疡、白膜反应等,一般于放疗中后期出现,呈进行性加重,且为不可逆,从而导致患者很难完成放疗,并严重影响患者的生活质量。既往临床报道表明,许多中药可以减轻放疗毒副作用,并增加放疗的敏感性^[15-16]。中医认为,放射线是一种火热阳毒,可以伤阴耗气,损伤气血及肺腑功能^[17],治疗应以达到对正常组织的损伤远远低于对肿瘤组织的杀伤作用为目的,使鼻咽癌患者能够顺利完成放疗,减轻放疗相关毒副作用,提高疗效并改善患者的生活质量。

冬凌草又名冰凌草,味苦,具有清热解暑、抗菌、抗肿瘤等作用,也可用于治疗化脓性扁桃体炎、急性咽喉炎、慢性气管炎等,能够提高机体非特异性免疫功能和氧化清除自由基功能,目前临床多用于抗肿瘤及辅助治疗等^[10, 18]。冬凌草的有效成分为难溶于水的二萜类化合物,使用滴丸剂可以将萜类活性成分高度分散,提高药物的生物利用度。汪伦记等^[19]研究发现,经过工艺和剂型改变后的冬凌草滴丸,抗菌消炎作用明显优于冬凌草片,对肺炎双球菌、金黄色葡萄球菌、链球菌、甲型溶血性链球菌等有明显的抑制作用。中国科学院院士孙汉第认为,冬凌草是中药抗生素之王,具有较好的抗菌作用,对口腔溃疡的治疗效果显著^[20]。除此之外,研究发现口腔溃疡的发病与免疫因素相关^[21],许多口腔溃疡患者存在细胞免疫功能下降和T淋巴细胞亚群失衡,而冬

凌草滴丸有明显的细胞免疫调节和免疫增强作用,对口腔溃疡有一定疗效,从而降低鼻咽癌治疗相关毒副作用。

本研究对鼻咽癌患者给予同步放化疗的同时使用冬凌草滴丸进行治疗,并进行疗效评估。结果显示,治疗组和对照组的总有效率均高于90%,差异无统计学意义($P>0.05$)。急性口腔黏膜炎是放疗过程中由放射线本身及其它诸多复杂因素共同作用产生的一个综合临床结果^[22]。为了探究冬凌草滴丸对急性口腔黏膜炎的影响,我们在未使用其它药物的条件下对患者进行治疗,在同等治疗方案下,治疗组急性口腔黏膜炎程度较轻,对照组较重,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。此外,我们对放射性损伤高风险患者的治疗情况进行了统计,治疗组 I 级急性口腔黏膜炎发生率高于对照组,而对照组 IV 级急性口腔黏膜炎发生率高于治疗组,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示冬凌草滴丸对鼻咽癌患者放疗相关急性口腔黏膜炎的治疗具有积极防护作用。放疗过程中两组患者放射性唾液腺损伤主要集中在 I-III 级,总发生率比较,差异具有统计学意义($P<0.05$);两组患者其他不良反应发生率及治疗后 KPS 评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

综上所述,冬凌草滴丸配合同步放化疗治疗鼻咽癌,能有效降低同步放化疗的毒副作用,从而提高患者的治疗效果,改善其生活质量。

参考文献

- [1] 王祥, 刘杨, 王保胜. 个体化头颈身体位固定在鼻咽癌调强适形放射治疗中的应用分析[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(9): 1565-1566. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2019.09.051.
- [2] 吴鹏, 赵玉梅, 陈冬梅, 等. 奈达铂与顺铂联合同期调强放疗治疗局部晚期鼻咽癌随机对照试验的 Meta 分析[J]. 肿瘤学杂志, 2019, 25(2): 107-115. DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.02.B007.
- [3] KANG M, ZHOU P T, LONG J X, et al. A new staging system for nasopharyngeal carcinoma based on intensity-modulated radiation therapy (IMRT) [J]. Oncotarget, 2017, 8(55): 94188-94196. DOI: 10.18632/oncotarget.21615.
- [4] 夏宏娟, 张管平, 美丽姑, 等. 安多霖胶囊对老年鼻咽癌放疗病人口腔黏膜炎及T细胞亚群的影响[J]. 实用老年医学, 2018, 32(5): 481-483.
- [5] 王芳. 延续性护理对鼻咽癌放疗患者NRS2002评分、患者依从性及疗效影响研究[J]. 全科口腔医学电子杂志, 2019, 6(32): 119-120. DOI: 10.16269/j.cnki.cn11-9337/r.2019.32.091.
- [6] 安炎黄, 赵启安, 陈璐, 等. 磷脂酶参与二萜类化合物冬凌草甲素(oridonin)对拟南芥的化感作用[J]. 生态学杂志, 2019, 38(4): 995-1003. DOI: 10.13292/j.1000-4890.201904.007.
- [7] LU J L, CHEN X, QU S, et al. Oridonin induces G₂/M cell cycle arrest and apoptosis via the PI3K/Akt signaling pathway in

- hormone-independent prostate cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(4): 2838–2846. DOI: 10.3892/ol.2017.5751.
- [8] 黄珂珂, 刘玉珍, 陈彦民, 等. 冬凌草甲素对人食管鳞癌细胞系 KYSE-150 和 KYSE-450 增殖及迁移的影响[J]. *解剖学报*, 2019, 50(5): 601–607. DOI: 10.16098/j.issn.0529-1356.2019.05.010.
- [9] 史国军, 叶兴涛, 屠小龙, 等. 冬凌草甲素对肝癌细胞增殖的抑制作用及其对 E-cadherin、Vimentin 表达的影响[J]. *中国中医药科技*, 2019, 26(4): 526–529.
- [10] 王彦秋. 冬凌草甲素联合顺铂对宫颈癌 SiHa 细胞凋亡及 FOXL2、Ki67 表达的影响[J]. *实用药物与临床*, 2018, 21(5): 502–507. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201805005.
- [11] COX J D, STETZ J, PAJAK T F. Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31(5): 1341–1346. DOI: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
- [12] 温翠侠, 孙凌飞, 吴承俊. 食管癌单纯放疗及同期放化疗患者急性不良反应影响因素[J]. *北华大学学报(自然科学版)*, 2019, 20(1): 77–81. DOI: 10.11713/j.issn.1009-4822.2019.01.016.
- [13] 张存花. 鼻咽癌放疗后放射性脑病的相关因素分析与防护对策[J]. *护理实践与研究*, 2020, 17(2): 123–125. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2020.02.047.
- [14] LIU L T, CHEN Q Y, TANG L Q, et al. The prognostic value of treatment-related lymphopenia in nasopharyngeal carcinoma patients [J]. *Cancer Res Treat*, 2018, 50(1): 19–29. DOI: 10.4143/crt.2016.595.
- [15] 冯树强. 中药在鼻咽癌患者放疗和化疗中的应用[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(6): 1146–1147. DOI: 10.16281/j.cnki.jocml.2017.06.128.
- [16] HOU J, ZHENG H M, LI P, et al. Distinct shifts in the oral microbiota are associated with the progression and aggravation of mucositis during radiotherapy [J]. *Radiother Oncol*, 2018, 129(1): 44–51. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.04.023.
- [17] 王向丽, 谷丙亚. 中药肺腑汤联合西药治疗耐药性肺结核病 66 例[J]. *中医研究*, 2017, 30(9): 30–32. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6910.2017.09.13.
- [18] BI E X, LIU D Q, LI Y X, et al. Oridonin induces growth inhibition and apoptosis in human gastric carcinoma cells by enhancement of p53 expression and function [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2018, 51(12): e7599. DOI: 10.1590/1414-431X20187599.
- [19] 汪伦记, 许美秋, 纠敏, 等. 冬凌草提取物对金黄色葡萄球菌生物膜形成的抑制作用[J]. *天然产物研究与开发*, 2017, 29(6): 1000–1005. DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.6.017.
- [20] 邓旭霞, 吕翔. 冬凌草滴丸与复方冬凌草含片治疗复发性口腔溃疡疗效对比[J]. *河南中医*, 2017, 37(4): 733–735. DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2017.04.0261.
- [21] 陈杰, 丁维俊. 复发性口腔溃疡微生物及免疫学机制与中医相关性探讨[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(13): 202–207. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2016130202.
- [22] 胡佩瑞. 早期护理干预对减轻鼻咽癌放射性口腔黏膜炎的效果观察[J]. *医学美学美容*, 2019, 28(9): 159–160. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2018.9.033.

校稿: 李征 于静

本文引用格式: 周金, 陈罗军, 龚倩妮, 等. 冬凌草滴丸对鼻咽癌患者同步放化疗疗效和毒副反应的影响[J]. *肿瘤药学*, 2023, 13(2): 200–204. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.02.11.

Cite this article as: ZHOU Jin, CHEN LuoJun, GONG Qianni, et al. Effects of *Rabdosia rubescens* dropping pills on the curative effect and side effects of concurrent chemoradiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2023, 13(2): 200–204. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.02.11.