

166例门诊癫痫患儿抗癫痫药超说明书使用情况 及影响因素分析[△]

刘娟*,李星,牛朋娜,于敬(中国人民解放军总医院医疗保障中心药剂科,北京 100000)

中图分类号 R971⁺.6 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)02-0219-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.02.022

摘要 目的:了解门诊癫痫患儿抗癫痫药超说明书使用情况,探讨其影响因素,为儿科抗癫痫药的合理使用提供参考。方法:总结2019年1月至2020年11月中国人民解放军总医院儿科门诊癫痫患儿病例,参照药品说明书的内容,判断使用抗癫痫药的处方是否存在超说明书用药,统计分析超说明书用药的类型、各品种抗癫痫药超说明书使用情况,并通过单因素分析探讨超说明书用药的影响因素。结果:共收集193例癫痫患儿,其中使用抗癫痫药治疗的有166例,共使用抗癫痫药249例次。3种主要的超说明书用药类型分别为超年龄给药(85例次,占34.1%)、超单药/添加给药(49例次,占19.7%)和超发作类型给药(41例次,占16.5%)。抗癫痫药各品种中,超年龄给药占比较高的药品为托吡酯片(78.4%,40/51)和左乙拉西坦片(58.8%,30/51),超剂量给药占比最高的为左乙拉西坦片(9.8%,5/51),超频次给药占比最高的药品为氯硝西泮片(13.6%,3/22),超发作类型给药占比最高的药品为左乙拉西坦片(51.0%,26/51),超单药/添加给药占比最高的药品为左乙拉西坦片(62.7%,32/51)。结论:抗癫痫药超说明书使用情况在儿科门诊普遍存在,尤其以超年龄使用最为突出,主要涉及的药品为左乙拉西坦片剂和托吡酯片;年龄、是否为基础用药影响儿科抗癫痫药超说明书使用。

关键词 癫痫;儿童;抗癫痫药;超说明书用药

Analysis of Off-Label Use of Antiepileptic Drugs and its Influencing Factors in 166 Outpatient Children with Epilepsy[△]

LIU Juan, LI Xing, NIU Pengna, YU Jing (Dept. of Pharmacy, Medical Security Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the off-label use of antiepileptic drugs in outpatient children with epilepsy, and to explore its influencing factors, so as to provide reference for rational use of antiepileptic drugs in children. **METHODS:** The cases of children with epilepsy in pediatric outpatient department of Chinese PLA General Hospital from Jan. 2019 to Nov. 2020 were summarized, and whether there was off-label drug use in the prescription of antiepileptic drugs was judged according to the contents of drug instructions. The types of off-label drug use and the off-label use of various antiepileptic drugs were analyzed statistically, and the influencing factors of off-label drug use were discussed by univariate analysis. **RESULTS:** A total of 193 children with epilepsy were enrolled, of which 166 children were treated with antiepileptic drugs, totally 249 case-times of antiepileptic drugs. The three main types of off-label drug use were off-label age administration (85 case-times, 34.1%), over single drug/additive administration (49 case-times, 19.7%), and off-label attack types (41 case-times, 16.5%). Among various antiepileptic drugs, Topiramate tablets (78.4%, 40/51) and Levetiracetam tablets (58.8%, 30/51) accounted for a higher proportion of drugs with off-label age administration. Levetiracetam tablets (9.8%, 5/51) accounted for the highest proportion of over-dose administration, and Clonazepam tablets (13.6%, 3/22) accounted for the highest proportion of over-frequency administration. Levetiracetam tablets (51.0%, 26/51) took the lead of off-label attack types, and Levetiracetam tablets (62.7%, 32/51) accounted for the highest proportion of over single drug/additive administration. **CONCLUSIONS:** Off-label use of antiepileptic drugs is common in pediatric outpatient department, especially off-label age administration, among which Levetiracetam tablets and Topiramate are the most prominent. Age and basic drugs affect the use of pediatric antiepileptic drugs in our hospital.

KEYWORDS Epilepsy; Children; Antiepileptic drugs; Off-label drug use

[△] 基金项目:北京市卫生科技发展专项基金项目(No. 2017-1-288)

* 药师。研究方向:儿科门诊抗癫痫药物超说明书使用情况及影响因素分析。E-mail:xtbeoj@163.com

癫痫为常见的神经系统疾病,以患者大脑神经元反复异常放电为生理特征,可发生于各年龄段^[1-3]。作为一种高发性、高致残性神经系统慢性病,癫痫严重影响了患者的生活^[4]。作为一种神经系统疾病,癫痫的致死率是其他神经系统疾病的2倍^[5]。对于罹患癫痫的儿童患者,癫痫不仅影响其身体与心理发育,也给无数家庭带来了生活和经济的压力^[6]。目前,约30%的难治性癫痫患者需要采用外科手术进行治疗^[7]。对于一般性的癫痫患者而言,当前的抗癫痫药可抑制癫痫发作,并且对60%~70%的个体有效,给无数家庭带来了希望^[8]。抗癫痫药在癫痫患儿中应用广泛^[9]。然而,在儿科用药过程中,超说明书用药现象普遍存在^[10-12]。由于药品超说明书使用所导致的不良反应对于儿童来说具有巨大的风险,研究结果显示,抗癫痫药超说明书使用在儿科不仅时有发生且比例很高^[13]。为了寻求更安全、有效的治疗方法,为中国人民解放军总医院(以下简称“我院”)儿童患者抗癫痫药的使用做出指导,本研究收集了我院193例癫痫儿童患者的病历资料,对患儿抗癫痫药使用情况特别是超说明书使用情况进行统计,并通过分析来找出影响我院超说明书用药的原因,以期为我院抗癫痫药的安全使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集2019年1月至2020年11月我院儿科门诊193例癫痫患儿的病历资料,采集病历中的患儿性别、年龄、发作类型和抗癫痫药使用情况(包括剂量、给药频次及给药途径等)信息。病例纳入标准:(1)年龄<18岁的儿童患者;(2)患儿于我院进行诊疗且确诊为癫痫^[14]。

1.2 方法

根据抗癫痫药的药品说明书,统计患儿抗癫痫药超说明书使用情况。主要从年龄、剂量、给药频次、发作类型、单药/添加以及禁忌证等方面与药品说明书进行比对,判断各项数据是否符合药品说明书中的标准,记录同一用药记录的各个与药品说明书不相符的数据。

表1 抗癫痫药超说明书使用的基本情况(性别分布)

Tab 1 Basic situation of off-label use of antiepileptic drugs(gender distribution)

项目	男性					女性					合计
	<1岁	1~<3岁	3~<6岁	6~<18岁	小计	<1岁	1~<3岁	3~<6岁	6~<18岁	小计	
癫痫患儿/例	46	29	19	16	110	34	22	14	13	83	193
使用抗癫痫药/例	38	26	16	14	94	30	19	11	12	72	166
超说明书用药/例	35	22	11	8	76	29	20	6	5	60	136
使用抗癫痫药/例次	60	36	23	21	140	47	29	17	16	109	249
超说明书用药/例次	61	32	9	8	110	51	21	8	5	85	195

表2 抗癫痫药超说明书使用的基本情况(年龄分布)

Tab 2 Basic situation of off-label use of antiepileptic drugs(age distribution)

项目	年龄/岁				合计
	<1	1~<3	3~<6	6~<18	
癫痫患儿/例	80	51	33	29	193
使用抗癫痫药/例	68	45	27	26	166
超说明书用药/例	64	42	17	13	136
使用抗癫痫药/例次	107	65	40	37	249
超说明书用药/例次	112	53	17	13	195

2.2 各年龄段患儿使用抗癫痫药的情况及超说明书用药类型

本研究中,抗癫痫药物使用例次数为249例次,其中超说

1.2.1 年龄:根据年龄,将患儿分为<1、1~<3、3~<6和6~<18岁4个年龄段,判断是否存在超年龄给药。

1.2.2 剂量:根据药品说明书中相应年龄或体重应用的日剂量(g或粒)来判断是否存在超剂量给药。

1.2.3 给药频次:根据药品1日给药次数来判断是否存在超频次给药。

1.2.4 发作类型:癫痫一般发作类型包括大发作、小发作、精神运动性发作以及局限性发作,判断是否存在超发作类型给药。

1.2.5 单药/添加:超单药/添加给药指在某些药物建议单一给药的前提下添加了一些辅助药物进行治疗。

1.2.6 禁忌证:超禁忌证给药使用该药品的患者存在药品说明书中所提示的禁忌证。

统计时,单种药品会存在多种超说明书给药,对不同种类超说明书给药情况单独计次,故存在单种药品多次超说明书使用的情况。

1.3 统计学方法

通过GraphPad软件对可能影响癫痫患儿超说明书使用抗癫痫药的因素进行t检验或one-way-ANOVA检验,以此推断我院抗癫痫药超说明书使用的影响因素。当P<0.05时,认为差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 抗癫痫药超说明书使用的基本情况

共收集193例癫痫患儿(男性110例,女性83例),其中有166例患儿(男性94例,女性72例)接受抗癫痫药治疗,共使用抗癫痫药249例次(男性140例次,女性109例次);136例患儿(男性76例,女性60例)存在超说明书使用抗癫痫药的情况(195例次);各年龄段癫痫患儿中,<1岁患儿抗癫痫药使用例次数以及超说明书给药例次数均最多,且随着年龄的增加,抗癫痫药的使用以及超说明书给药情况逐渐减少,见表1—2。抗癫痫药平均用药品种数为1.5种,使用1、2、3和4种抗癫痫药的患儿分别为114例(114例次)、30例(60例次)、13例(39例次)和9例(36例次)。

说明书用药195例次(占78.3%)。超年龄给药85例次(占34.1%),超剂量给药10例次(占4.0%),超频次给药10例次(占4.0%),超发作类型给药41例次(占16.5%),超单药/添加给药49例次(占19.7%),见表3。由表3可见,<1、1~<3和3~<6岁患儿最显著的超说明书用药类型为超年龄给药,而6~<18岁为超发作类型、超单药/添加给药;各年龄段均无超给药途径和超禁忌证给药的情况。

2.3 抗癫痫药各品种超说明书使用情况

166例使用抗癫痫药的患儿中,使用1、2、3和4种的抗癫痫药的病例数分别为114、30、13和9例,分别占68.7%、

表3 各年龄段患儿使用抗癫痫药的情况及超说明书用药类型

Tab 3 Use of antiepileptic drugs in children of different ages and types of off-label drug use

年龄/岁	癫痫患儿/例	使用 抗癫痫药/例次	超说明书用药/例次(%)				
			超年龄	超剂量	超频次	超发作类型	超单药/添加
<1	80	107	56 (52.3)	3 (2.8)	5 (4.7)	19 (17.8)	29 (27.1)
1~<3	51	65	22 (33.8)	3 (4.6)	2 (3.1)	13 (20.0)	13 (20.0)
3~<6	33	40	6 (15.0)	1 (2.5)	2 (5.0)	5 (12.5)	3 (7.5)
6~<18	27	37	1 (2.7)	3 (8.1)	1 (2.7)	4 (10.8)	4 (10.8)
合计	193	249	85 (34.1)	10 (4.0)	10 (4.0)	41 (16.5)	49 (19.7)

18.1%、7.8%和5.4%，绝大部分患儿为单独用药，极少数患儿四联用药。抗癫痫药各品种中，超年龄给药占比较高的药品为托吡酯片(78.4%，40/51)和左乙拉西坦片(58.8%，30/51)；超剂量给药占比最高的为左乙拉西坦片(9.8%，5/51)；超频次给药占比最高的药品为氯硝西洋片(13.6%，3/22)；超发作类型给药占比最高的药品为左乙拉西坦片(51.0%，26/51)；超单药/添加给药占比最高的药品为左乙拉西坦片(62.7%，32/51)，见表4。

2.4 抗癫痫药超说明书使用的影响因素

丙戊酸钠为抗癫痫的基础药物。GraphPad 分析结果显示，年龄和是否为基础药物对儿童抗癫痫药超说明书使用有影响，且随着年龄的增大，超说明书给药发生率降低；基础药物

表4 抗癫痫药各品种超说明书使用情况

Tab 4 Off-label use of antiepileptic drugs

药品通用名	例次数	超说明书用药/例次(%)				
		超年龄	超剂量	超频次	超发作类型	超单药/添加
丙戊酸钠口服溶液	70	0 (0)	5 (7.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
托吡酯片	51	40 (78.4)	0 (0)	2 (3.9)	13 (25.5)	14 (27.5)
左乙拉西坦片	51	30 (58.8)	5 (9.8)	3 (5.9)	26 (51.0)	32 (62.7)
氯硝西洋片	22	0 (0)	0 (0)	3 (13.6)	0 (0)	0 (0)
奥卡西平片	30	11 (36.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
丙戊酸钠片	13	2 (15.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
拉莫三嗪片	9	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (22.2)
其他	3	1 (33.3)	0 (0)	2 (66.6)	2 (66.6)	1 (33.3)

很少发生超说明书给药，而非基础药物超说明书给药现象严重，见表5。

表5 抗癫痫药超说明书使用的影响因素

Tab 5 Influencing factors of off-label use of antiepileptic drugs

危险因素	类别	病例数			例次数			F/t	P
		使用抗癫痫药/例	超说明书用药/例	百分比/%	使用抗癫痫药/例次	超说明书用药/例次	百分比/%		
年龄	婴儿(<1岁)	68	64	94.1	107	112	104.7	6.623 0	0.046 5
	幼儿(1~<3岁)	45	42	93.3	65	53	81.5		
	儿童(3~<6岁)	27	17	63.0	40	17	42.5		
	青少年(6~<18岁)	26	13	50.0	37	13	35.1		
性别	男性	94	76	80.9	143	110	76.9	0.026 7	0.089 7
	女性	72	60	83.3	109	85	78.0		
基础药物	丙戊酸钠口服溶液	30	5	16.7	54	5	9.3	23.180 0	0.001 4
	新型抗癫痫药	136	131	96.3	195	190	97.4		

3 讨论

3.1 儿科癫痫治疗现状

癫痫作为一种主要的神经系统疾病，影响着全球约6.5亿人(从新生儿到老年人)的生活^[8]。癫痫带给人们的负担，不仅局限于神经功能损害等身体方面的影响，还常导致心理和精神方面的压力^[15-16]。在全球范围内，癫痫患者的死亡率是普通神经系统疾病患者的2~3倍^[5]，且中低收入国家癫痫的发病率更高^[17]。癫痫为一种神经兴奋性疾病，其主要特征为脑神经的突发性异常放电^[18]。不及时治疗，会导致癫痫患者死亡。据报道，1990—2015年，我国的终生癫痫患病率在25年间增长了259%^[19]。儿童期是癫痫发病的高峰期^[20]。提示对癫痫患儿进行有效的治疗至关重要。目前，癫痫的治疗手段包括药物治疗、手术治疗和神经调控治疗^[8]。经过正规的抗癫痫药物治疗，约70%的患者的癫痫发作是可以得到控制的，其中50%~60%的患者经2~5年的治疗可以痊愈，患者可以和正常人一样地工作和生活^[8]。因此，探究癫痫患儿抗癫痫药的使用情况显得极为重要。

3.2 儿科抗癫痫药超剂量使用的现状与原因

研究结果显示，儿科超说明书用药的情况普遍存在，儿科抗癫痫药超说明书使用的发生率为39.8%^[9]~52%^[21]。调查结果显示，抗癫痫基础药物丙戊酸钠在癫痫治疗中使用普

遍^[22]。对我院193例门诊癫痫患儿的病历分析结果显示，166例使用抗癫痫药的患儿中，有136例存在超说明书用药情况(占81.9%)。本研究对儿童抗癫痫药超说明书使用的调查最近可追溯至2018年，近年来由于新型抗癫痫药疗效显著，其使用率大大提高。本调查结果显示，抗癫痫药总使用例次数为249例次，其中超说明书用药195例次(占78.3%)。虽然上述数据远高于一般水平，但与我院门诊新型抗癫痫药使用率高息息相关。我院儿科门诊使用的抗癫痫药中，新型抗癫痫药的使用例次数占抗癫痫药总使用例次数的78.3%，而传统抗癫痫药丙戊酸钠由于药动学及致畸性原因，其临床使用减少(丙戊酸钠口服溶液使用例次数仅占抗癫痫药总使用例次数的21.7%)；且丙戊酸钠超说明书使用例次数(5例次)仅占抗癫痫药总使用例次数的2.0%，因此，本次统计发现的儿童抗癫痫药超说明书使用率高与新型抗癫痫药的出现密切相关。

在我院门诊癫痫患儿抗癫痫药使用过程中，超年龄给药现象明显，其中<1岁患儿超年龄给药情况最为显著。究其原因，可能是由于伦理学的限制而无法在该年龄段人群中进行药物临床试验，导致该年龄段人群缺少相应适应证的抗癫痫药。

本研究结果显示，在我院就诊的193例门诊癫痫患儿中，男性、女性患儿病例数分别为110、83例，分别占57.0%、

43.0%,男性患儿多于女性患儿。<1、1~<3、3~<6和6~<18岁患儿分别为80、51、33和29例,分别占41.5%、26.4%、17.1%和15.0%,提示儿童癫痫的发病率随着年龄的增长逐渐降低。193例癫痫患儿中,166例使用了抗癫痫药,其中136例存在超说明书用药的情况,超说明书用药率为81.9%。联合用药方面,绝大部分患儿采取单独用药治疗(114例,占68.7%),极少数患儿使用4种药物联合治疗(9例,占5.4%),单独用药原则可极大地提高用药安全性。

从各年龄段患儿使用抗癫痫药的情况以及超说明书用药情况可知,<1岁儿童的癫痫高发率对应着抗癫痫药高使用率。并且值得注意的是,在超年龄给药和超单药/添加给药中,<1岁患儿占比均最高,这可能是由于伦理学的影响使得药物临床试验无法在该年龄段开展,导致药品说明书缺少对该年龄段的适应证标准。未来随着药品在临床上的使用,该问题可能会被逐渐解决。

对不同年龄段患儿超说明书用药类型分析结果可知,在超说明书用药各类型中,超年龄给药主要发生于<1、1~<3岁年龄段;各年龄段超剂量给药情况相近;超频次给药主要发生于<1岁年龄段;超发作类型和超单药/添加给药主要发生于<1和1~<3岁;各年龄段均无超给药途径和超禁忌证给药的情况。

对抗癫痫药各品种超说明书使用分析结果可知,丙戊酸钠口服溶液的使用例次数最高,但其超剂量给药发生率很低。究其原因,可能是由于丙戊酸钠作为传统抗癫痫药,在临床上的使用具有一定的权威性;但由于其致畸性及其药动力学的不稳定等原因,应严格控制其使用,更应避免超说明书使用。托吡酯、左乙拉西坦和奥卡西平等新型抗癫痫药的使用例次数高,超说明书使用情况也很突出。这主要是由于虽然新型抗癫痫药疗效较好,但是上市时间短,其药品说明书更新较慢。特别是托吡酯和左乙拉西坦,其使用过程中存在各种超说明书使用情况,如上述2种药物超年龄给药所占比例均>50%,超发作类型和超单药/添加给药所占比例也均>25%,尤其是左乙拉西坦超单药/添加所占比例>60%。

对抗癫痫药超说明书使用的影响因素分析结果可知,影响儿童抗癫痫药超说明书使用的原因主要是年龄和是否为基础用药。年龄越小的患者,超说明书使用的情况越突出。基础用药由于临床使用时间长,其药品说明书更新了数代;而新型抗癫痫药由于上市时间短,其药品说明书更新不及时导致药品说明书很不全面。

3.3 对未来的期望

儿童抗癫痫药超说明书使用情况在临床上很突出,主要是由于伦理学和新型抗癫痫药的上市时间很短,且药物开展临床研究往往不以儿童为试验对象,导致药品说明书很多信息不全面,儿童用药往往无法完全参照药品说明书,进而导致了儿童超说明书用药的发生。且新型抗癫痫药的研究进展、使用过程中的反应和疗效无法与传统药物相比较,使得新型抗癫痫药很容易发生超说明书使用情况。随着新型抗癫痫药的使用,临床应认真收集其有效性、安全性数据,进一步推进新型抗癫痫药药品说明书的完善,从而更好地指导儿童用药,积极推进我国的医药卫生事业发展,为儿童健康和疾病治疗提供坚实的临床基础。

参考文献

- [1] Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(5): 314-319.
- [2] Brigo F, Igwe SC, Bragazzi NL, et al. Clonazepam monotherapy for treating people with newly diagnosed epilepsy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 2019(11): CD013028.
- [3] Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) [J]. *Epilepsia*, 2005, 46(4): 470-472.
- [4] 张萌, 王兰桂. 癫痫发病机制的研究进展[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2020, 8(35): 31-32.
- [5] Bak S, Friis ML. Mortality in epilepsy. A review[J]. *Ugeskr Laeger*, 2000, 162(25): 3578-3581.
- [6] Corrigan FM, Broome H, Dorris L. A systematic review of psychosocial interventions for children and young people with epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2016, 56: 99-112.
- [7] Jayalakshmi S, Vooturi S, Gupta S, et al. Epilepsy surgery in children [J]. *Neurol India*, 2017, 65(3): 485-492.
- [8] Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, et al. Adult epilepsy [J]. *Lancet*, 2006, 367(9516): 1087-1100.
- [9] Moosa ANV. Antiepileptic drug treatment of epilepsy in children [J]. *Continuum: Minneap Minn*, 2019, 25(2): 381-407.
- [10] 张伶俐, 李幼平, 梁毅, 等. 全球门诊儿童超说明书用药现状的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2012, 12(3): 305-313.
- [11] 崔薇. 儿科门诊超说明书用药调查与分析[J]. *中医药管理杂志*, 2019, 27(23): 56-57.
- [12] 刘霞, 施长城. 儿科住院不合理用药现状和危险因素分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(21): 2210-2215.
- [13] 蔡鸿福, 郑斌, 刘茂柏. 儿童抗癫痫药物超说明书用药调查分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(6): 551-554.
- [14] 宋良, 张淑玲. 神经内科癫痫病的临床诊断及治疗的效果探究[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2020, 7(31): 32, 37.
- [15] Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, et al. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis [J]. *Epilepsia*, 2007, 48(12): 2336-2344.
- [16] Hermann B, Seidenberg M, Jones J. The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed? [J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(2): 151-160.
- [17] Beghi E. The epidemiology of epilepsy [J]. *Neuroepidemiology*, 2020, 54(2): 185-191.
- [18] Gu L, Liang B, Chen Q, et al. Prevalence of epilepsy in the People's Republic of China: a systematic review [J]. *Epilepsy Res*, 2013, 105(1-2): 195-205.
- [19] Yu Z, Dong K, Chang H, et al. The epidemiological and clinical characteristics study on epilepsy in 8 ethnic groups of China [J]. *Epilepsy Res*, 2017, 138: 110-115.
- [20] 蔡浅云, 罗蓉, 吴惧, 等. 四川地区新型抗癫痫药物超说明书规定用药分析: 一项对儿童患者的多中心调查研究[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2012, 12(5): 536-541.
- [21] 孙景存, 张洪亮, 王春秀, 等. 抗癫痫药物超说明书用药的研究及临床分析[J]. *影像研究与医学应用*, 2018, 2(6): 186-187.
- [22] 陈银清. 丙戊酸钠治疗儿童癫痫的血药浓度监测结果及影响因素探讨[J]. *中国处方药*, 2020, 18(7): 55-56.

(收稿日期: 2020-07-16)