



电子、语音版

·综述·

替罗非班辅助血管内治疗急性缺血性脑卒中的 疗效评估研究进展

张莉¹, 傅新民², 智文虹², 刘志广²

1. 蚌埠医科大学研究生院, 安徽 蚌埠 233030

2. 徐州市中心医院神经内科, 江苏 徐州 221000

摘要:急性缺血性脑卒中(AIS)是脑组织缺血缺氧而引起神经功能损伤的临床综合征。抗血小板治疗是缺血性脑卒中预防及治疗的基础。目前,AIS 血管内治疗主要方法有机械取栓、血栓抽吸、动脉溶栓、支架植入等,可有效改善血运及临床症状。但血管内治疗可能会损伤血管内皮细胞,导致血小板聚集及血栓形成。血管内治疗的围手术期使用抗血小板药物是降低手术期间和术后发生血栓形成、栓塞和缺血等并发症风险的常用治疗方法。近年来,有关 AIS 血管内治疗中抗血小板药物的应用,特别是血小板糖蛋白 II b/III a(GP II b/III a)受体拮抗剂,使 AIS 血管内治疗的发展前景充满希望。目前,美国食品药品监督管理局发布的 GP II b/III a 受体拮抗剂有 3 种,分别为替罗非班、阿昔单抗和依替巴肽。替罗非班是国内临床中主要应用的 GP II b/III a 受体拮抗剂,GP II b/III a 受体作为血小板聚集、血栓形成的最终通路,其拮抗剂通过直接与 GP II b/III a 受体结合,从而快速发挥抗血小板聚集的作用。替罗非班作为的新型抗血小板药物,在心血管疾病中的应用已经基本成熟,但是在脑血管疾病中的应用仍处于探索阶段,具体用法、用量及安全性仍有较多争议,且属于超说明书用药。该文就替罗非班在急性缺血性脑卒中中血管内治疗中的应用及研究进展进行综述。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(1): 90-94]

关键词:急性缺血性脑卒中;血管内治疗;血小板糖蛋白 II b/III a 受体抑制剂;替罗非班

中图分类号:R743.32

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.01.016

Research advancers in the efficacy of tirofiban in assisting endovascular treatment of acute ischemic stroke

ZHANG Li¹, FU Xinmin², ZHI Wenhong², LIU Zhiguang²

1. Graduate School, Bengbu Medical University, Bengbu, Anhui 233030, China

2. Department of Neurology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221000, China

Corresponding author: LIU Zhiguang, Email: 187313950@qq.com.

Abstract: Acute ischemic stroke (AIS) is a clinical syndrome of neurological impairment caused by cerebral ischemia and hypoxia, and antiplatelet therapy is the basis for the prevention and treatment of ischemic stroke. At present, endovascular treatment methods for AIS include mechanical thrombectomy, thrombus aspiration, intra-arterial thrombolysis, and stent implantation, which can effectively improve blood flow and clinical symptoms; however, endovascular treatment may damage vascular endothelial cells, leading to platelet aggregation and thrombosis. The use of antiplatelet agents in the perioperative period of endovascular therapy is a common treatment method to reduce the complications such as thrombosis, embolism, and ischemia during and after surgery. In recent years, the latest reports on the use of antiplatelet agents in the endovascular treatment of AIS, especially platelet glycoprotein (GP) IIb/IIIa receptor antagonists, have given rise to promising prospects for the development of the endovascular treatment of AIS. There are

基金项目:徐州市科技项目(KC21234)。

收稿日期:2023-08-07;修回日期:2024-02-25

作者简介:张莉(1998—),女,在读硕士研究生,主要从事脑血管疾病的研究。

通信作者:刘志广(1982—),男,副主任医师,硕士研究生导师,医学博士,Email:187313950@qq.com。

currently three GP IIb/IIIa inhibitors that have been released by the US Food and Drug Administration, i.e., tirofiban, abciximab, and eptifibatide. Tirofiban is a GP IIb/IIIa receptor antagonist mainly used in China, and since GP IIb/IIIa receptor acts as the final pathway for platelet aggregation and thrombosis, its antagonist exerts an antiplatelet aggregation effect rapidly by directly binding to GP IIb/IIIa receptor. As a novel antiplatelet drug, tirofiban has been basically used in cardiovascular diseases, but its application in cerebrovascular diseases is still in the exploratory stage, with controversies over its specific usage, dosage, and safety, and such use is off-label use. This article reviews the application of tirofiban in the endovascular treatment of AIS and related research advances.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(1): 90-94]

Keywords: acute ischaemic stroke; endovascular treatment; platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor; tirofiban

流行病学调查显示,中国因卒中死亡人数约为157万,卒中是疾病致死的第三大原因^[1]。随着医疗科技进步,血管内治疗已成为急性缺血性脑卒中治疗的有效手段,极大地降低了患者的病死率与致残率。抗血小板药物是急性缺血性脑卒中预防与治疗的基石,替罗非班作为第三代非肽类血小板糖蛋白 II b/III a (platelet glycoprotein II b/III a, GP II b/III a)受体拮抗剂,其强效的抗血小板作用在血管内治疗围手术期中备受关注。本文通过对近年来国内外关于替罗非班在AIS中应用的文献进行综述,希望对替罗非班在脑血管内治疗中有新认识。

1 血小板和GP在凝血中的作用

血液中的血小板是第一个对血管损伤作出反应的血细胞,也是原发性止血和凝血机制的关键。GP是一种表达在血小板上的整合素,其中GP II b/III a通过与纤维蛋白原、纤维蛋白、玻连蛋白和血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)结合,在血小板黏附过程中扮演重要角色^[2]。每个血小板表面大约有500个GP II b/III a受体。在静息状态下,血小板表面的GP II b/III a受体与纤维蛋白原的亲和力较低,在血液循环中并不会自发聚集。当血管内皮损伤后,通过GP II b/III a收紧作用,血小板首先会在GP I b-V-IX和vWF的相互作用下从血流中停滞,与纤维蛋白原和纤维蛋白结合,从而促进血小板黏附,使血栓形成^[3]。因此,GP II b/III a受体在病理性血栓形成和生理性止血过程中均发挥重要作用。

2 vWF在凝血中的作用

vWF是一种多聚体糖蛋白,在体内仅表达于内皮细胞和巨噬细胞表面,不仅能与凝血因子V III(FV III)结合,并作为其载体保护不被降解,从而起到稳定剂的作用,也作为血管损伤的传感器,将血小板招募到损伤一侧,启动原发性止血。在血管内皮无损伤的静息状态下,vWF在血液中以球状构象存在,这种状态下,vWF不能介导血小板黏附。内皮细胞损伤后,vWF在血液流动下展开伸长,且血细胞比容越高,血管腔越小,血液流动越快,其黏附血小板的能力就越强。vWF的球状结构展开时,暴露细胞外蛋白结合位点的结构域,其中包括胶原蛋白和糖胺

聚糖,以及GPIb和GP II b/III a的结合位点,结构域A1和A3与胶原蛋白相互作用,从而被锚定在血管壁上,由此产生的更高的水动力作用于机械敏感的vWF,导致分子的拉伸和A1结构域的打开。血小板的GP I b与vWF的A1结构域结合触发活化的血小板黏附,血小板形状发生改变并形成小臂以容纳其他血小板,这些血小板也被vWF捕获,从而使vWF发挥促进血小板黏附、聚集及活化的作用^[3]。

3 替罗非班的药理作用

血小板活化后,GP II b/III a受体受到细胞内特定信号的刺激,在血小板表面的数量达到80 000~90 000个^[4]。同时,GP II b/III a受体转化为活性状态以连接到胞外配体,在这个过程中发生的构象改变使GP II b/III a受体对纤维蛋白原的亲和力增加,并与血小板结合,完成血小板聚集的最后步骤,导致血栓形成^[5]。相反,抑制该受体的药物就可以通过占据受体的结合位点,阻止GP II b/III a受体与纤维蛋白相结合,从而可以特异且快速地抑制血小板聚集^[6]。GP II b/III a受体拮抗剂在血小板和巨核细胞的细胞膜上特异性表达,作为纤维蛋白原和血小板之间的桥接配体,以封闭的构象与胞外域相互作用,使血小板不能与其配体(包括纤维蛋白原、纤维蛋白、玻连蛋白和vWF)结合,通过重新配置,既能抑制血小板血栓的形成,又能抑制纤维蛋白在已形成的血栓上沉积^[4]。此外,替罗非班还可通过减少白细胞介素-1及补体C3、补体C4的形成^[7],抑制白细胞和血小板的聚集,抑制凝血酶的形成,减轻血小板的炎症活性,提升免疫功能。

药物代谢动力学研究显示,静脉注射替罗非班后5 min内即可达到抑制血小板聚集的作用,达峰时间小于30 min,1 h内即可达到稳态血浆浓度。因其半衰期短(1.4~1.8 h),需要持续给药。若出血时间延长,可在停药后3 h内恢复正常。同时,替罗非班具有迅速可逆的特点,大约50%的患者在停药4 h后血小板聚集功能开始恢复,停药8 h后血小板聚集作用即可恢复至正常水平。AIS患者使用抗血小板聚集药物偶有出血事件发生,此时需要快速逆转抗血小板作用,替罗非班即时停用血小板

功能就可以快速恢复基线水平,从而减少不良预后的发生。替罗非班在体内的代谢路径非常有限,主要从尿路及胆道排出,少部分经粪便排泄,其排泄主要是以原型药的形式。在健康人群中,其血浆蛋白结合率为65%,肾脏清除率占血浆清除率的39%~69%^[8]。但在肾功能不全患者中,替罗非班半衰期可延长至6 h,可能会增加颅内出血风险,因此肾功能不全患者在使用该药物时需谨慎^[9]。静脉用药带来的不便使GP II b/III a受体拮抗剂推广产生一定的局限性,虽然人们对口服用药方面有很大期望,但可能因为口服药物需在胃肠道内经过吸收途径才能到达血管内与血浆纤维蛋白等相结合发挥作用,而这个过程需要经过一定的时间,这就使药物到达血管内时就可能会错过发挥最佳疗效的时间,所以口服制剂不利于发挥作用。替罗非班说明书推荐的静脉内给予负荷剂量每分钟0.4 $\mu\text{g/kg}$,持续30 min(总剂量不超过1 mg),后静脉泵入每分钟0.1 $\mu\text{g/kg}$,维持24 h。与传统口服给药相比,持续局部泵入可直达血栓处,在短时间内降低再闭塞的发生风险,给药后40 min内即可使血栓体积减小,甚至完全消除血栓。

替罗非班对血小板的黏附和释放无影响,其作用机制是对血小板聚集的最后通路进行抑制,因此,替罗非班具有使用后迅速起效及停用后血小板功能快速恢复的特点,在防止血栓形成、促进微循环、保证脑灌注的同时不会显著增加出血事件的发生。

替罗非班使用前应仔细评估患者的适应证、禁忌证及是否存在需慎用的情况,同时必须密切观察有无不良反应的出现。不良反应主要为出血和血小板减少,还可能有非出血性不良反应,包括恶心、发热、头痛、过敏等。血小板减少通常是由于其他原因,如血液性疾病、药物诱导、败血症或其他不良事件等,在一定程度上与替罗非班的不良反应风险增加有关^[10]。如有出血现象,建议停止应用替罗非班,静脉注射去氨加压素(0.3 mg/kg)和冷沉淀逆转抗血小板作用。临床中应用替罗非班时,需严密监测血小板计数及密切观察患者病情变化,若出现不良反应应及时对症处理。

4 替罗非班在血管内治疗的应用

目前血管内治疗已经开展成熟,主要方法有机械取栓、血栓抽吸、动脉溶栓、支架植入等。尽管血管内治疗使脑卒中患者大动脉再通成功率>80%,然而,只有不到50%的患者在血管内治疗后的90 d内可以恢复良好^[11]。因此,识别急性缺血性脑卒中患者血管内治疗后转归的相关因素对于优化疗效和安全性至关重要。尽管缺乏明确的指南,但GP II b/III a受体拮抗剂越来越多地用于AIS事件。

4.1 在机械取栓中的应用

多个观察性研究报道了与缺血性脑卒中患者机械取

栓后90 d功能预后恶化相关的不同独立因素,包括房颤、糖尿病、年龄、抗凝治疗、炎症、基线NISSH评分、急性动脉闭塞的治疗时间和侧支循环状态^[12-14]。除术前及不可干预的因素以外,动脉壁损伤是血栓性疾病发生的重要原因,而手术中的机械刺激会使血管内皮损伤、斑块破裂和血小板活化,导致血管再闭塞及临床症状恶化。因此,研究人员尝试取栓后应用替罗非班静脉内输注,作为辅助治疗,通过快速防止血小板聚集和血管再闭塞,发挥血运重建和改善再灌注等作用。

在对发病24 h内的大动脉闭塞型AIS患者行机械取栓治疗的研究中,分为静脉使用替罗非班组、动脉内使用替罗非班组及不使用替罗非班组,结果表示静脉使用替罗非班比未使用的患者血管再通率高和远期预后,在症状性颅内出血方面无显著差异。而动脉使用替罗非班组与未使用替罗非班组患者比较,在症状性颅内出血及病死率方面有所增加^[15]。另一项急性椎基底动脉闭塞患者接受机械取栓联合替罗非班辅助治疗显示,与静脉应用替罗非班治疗与发生症状性颅内出血的风险增加无关,短期结局(院内病死率、出院时NIHSS评分)和长期结局(mRS评分及3个月病死率)不受替罗非班的影响,但在替罗非班组中院内病死率和3个月病死率显著降低^[16]。近年来,替罗非班在辅助机械取栓治疗前循环闭塞的有效性和安全性中也已经有了一项研究进行了评估^[17-20]。虽然其中有些报告显示结果不一致。但随后的meta分析显示,对于脑卒中患者(大多数为前循环闭塞),替罗非班联合机械取栓不仅可以改善3个月时的神经功能及降低3个月的死亡风险,而且不增加症状性颅内出血的风险^[21]。替罗非班在后循环机械取栓术的研究中也表现出了较好的安全性和有效性^[22]。此外,相比于心源性脑卒中而言,替罗非班在辅助大动脉粥样硬化性脑卒中的疗效更佳^[23]。

4.2 在脑血管支架置入术中的应用

在AIS的血管内治疗中,尽管血管成功再通,但动脉粥样硬化患者仍有潜在的斑块碎片导致血管再闭塞。另外,因动脉粥样硬化疾病或解剖结构复杂还会导致高达40%的血管通路无效^[22]。脑血管支架成形术是针对因动脉粥样硬化性狭窄导致血管内取栓失败的患者的一种补救策略。急性术中支架血栓形成是颅内血管支架置入术常见的并发症,虽然术中已预防性应用肝素,但血栓形成在脑血管支架置入术中仍时有发生。血栓形成的原因主要有:①患者对抗凝或抗血小板药物抵抗;②狭窄局部斑块较软,支架置入后斑块突入支架内形成血栓;③应用球囊扩张后局部内膜掀起而致血栓形成;④其他部位形成的血栓,沿引导管进入脑血管内;⑤局部斑块较硬,支架释放后塌陷;⑥病变血管迂曲,支架释放后贴壁不良;⑦释放支架的目标血管直径小于1.5 mm;⑧患者术前饮

食差,血液浓缩。

对于脑动脉支架置入术发生血栓形成的治疗措施一般分为2种,即药物治疗和机械开通。在血栓形成早期,排除出血风险,第一时间可静脉泵入抗血小板药物,不过关于选择术前还是术中抗血小板的方案没有达成共识^[22],且抗血小板药物的使用也存在较大差异。

近期研究表明,对机械取栓失败后补救性支架置入的患者及手术期间发生血栓形成的患者使用替罗非班治疗均是安全的,并且可以带来良好的神经功能预后,且不增加出血及病死率的风险^[24-25]。这项研究总共纳入了194例患者,其中12例发生了血栓形成,在给予替罗非班抢救治疗后,所有血栓形成患者均实现血管再通,且均无出血并发症或死亡^[25]。替罗非班治疗在对颅内动脉夹层相关的急性缺血性脑卒中患者行脑血管支架置入术中也展现出很好的效果^[26]。此外,另一项研究表明,预防性输注GP II b/III a受体拮抗剂可以降低脑血管支架置入术中血栓形成的发生率,且不会增加围手术期脑出血的风险和30 d内的总病死率,其中接受替罗非班治疗的患者仅有1例发生血栓形成,而未接受替罗非班组发生血栓形成有8例^[27]。因此,在脑动脉支架置入术中,替罗非班无论是在术前预防还是术中发生血栓形成的抢救治疗中均表现出较为良好的效果。

5 总结

一般认为,AIS行血管内治疗后使用抗血小板药物可能会发生出血转化的风险,使抗血小板药物的应用难以兼顾安全性和有效性。但上述研究证实了替罗非班辅助血管内治疗的安全性,同时可能会让患者获得更大益处。虽然替罗非班在AIS治疗中的临床使用是超说明书的,考虑到药物激活需要时间,传统的口服抗血小板药物(氯吡格雷和阿司匹林)即使以负荷剂量应用在AIS患者中也会受到时间限制,当需要快速发挥抗血小板作用时,替罗非班似乎是AIS血管内治疗的理想抗血小板药物,无论是在机械取栓术中为了防止由于内皮损伤导致的血栓栓塞或者再闭塞,还是在辅助支架植入时减少血栓负荷,均能获得更好的疗效。目前,AIS血管内治疗联合静脉替罗非班治疗一般在颅内近端大血管病变中开展,但在颅内远端小血管病变中替罗非班是否能具有同样的临床疗效,有待进一步评估。新兴的GP II b/III a受体抑制剂替罗非班促进了血管内治疗的疗效和发展,但其机制、用法、剂量、有效性、风险及应用范围仍然需要大规模的临床试验来揭示。

参 考 文 献

- [1] WANG YJ, LI ZX, GU HQ, et al. China stroke statistics 2019: a report from the National Center for Healthcare Quality Management in Neurological Diseases, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, the Chinese Stroke Association, National Center for Chronic And Non - Communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention and Institute for Global Neuroscience and Stroke Collaborations[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2020, 5(3): 211-239.
- [2] OSTROWSKA M, ADAMSKI P, KOZIŃSKI M, et al. Off-target effects of glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors[J]. *Cardiol J*, 2014, 21(5): 458-464.
- [3] KOHLI S, SHAHZAD K, JOUPPIA A, et al. Thrombosis and inflammation: a dynamic interplay and the role of glycosaminoglycans and activated protein C[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 866751.
- [4] YANG M, HUO XC, MIAO ZR, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor tirofiban in acute ischemic stroke[J]. *Drugs*, 2019, 79(5): 515-529.
- [5] FIORENTINO - DUMAS Ž, DUMAS I, MASTEJ K, et al. Receptor GP IIb/IIIa as an indicator of risk in vascular events[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2019, 25: 1076029619845056.
- [6] HAGEMEYER CE, PETER K. Targeting the platelet integrin GPIIb/IIIa[J]. *Curr Pharm Des*, 2010, 16(37): 4119-4133.
- [7] 马欢. 替罗非班对急性脑梗死患者炎症因子及免疫功能的影响研究[J]. *中国实用医药*, 2022, 17(10): 115-118.
- [8] 中国卒中学会,中国卒中学会神经介入分会,中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组. 替罗非班在动脉粥样硬化性脑血管疾病中的临床应用专家共识[J]. *中国卒中杂志*, 2019, 14(10): 1034-1044.
- [9] DERHASCHNIG U, PACHINGER C, SCHWEEGER-EXELI I, et al. Blockade of GPIIb/IIIa by eptifibatide and tirofiban does not alter tissue factor induced thrombin generation in human endotoxemia[J]. *Thromb Haemost*, 2003, 90(6): 1054-1060.
- [10] SCHIARITI M, SALADINI P, CUTURELLO D, et al. Decline in platelet count and long - term post - PCI ischemic events: implication of the intra - aortic balloon pump[J]. *Vascu Pharmacol*, 2014, 60(1): 25-31.
- [11] GOYAL M, MENON BK, VAN ZWAM WH, et al. Endovascular thrombectomy after large - vessel ischaemic stroke: a meta - analysis of individual patient data from five randomised trials[J]. *Lancet*, 2016, 387(10029): 1723-1731.
- [12] AKBIK F, ALAWIEH A, CAWLEY CM, et al. Differential effect of mechanical thrombectomy and intravenous thrombolysis in atrial fibrillation associated stroke[J]. *J Neurointerv Surg*, 2021, 13(10): 883-888.
- [13] MULDER MJHL, JANSEN IGH, GOLDHOORN RJB, et al. Time to endovascular treatment and outcome in acute ischemic stroke: MR CLEAN registry results[J]. *Circulation*, 2018, 138(3): 232-240.
- [14] RAVINDREN J, AGUILAR PÉREZ M, HELLSTERN V, et al. Predictors of outcome after endovascular thrombectomy in acute basilar artery occlusion and the 6hr time window to recanalization[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 923.
- [15] YANG JH, WU YF, GAO X, et al. Intraarterial versus

- intravenous tirofiban as an adjunct to endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2020, 51(10): 2925-2933.
- [16] PAN XD, XU MY, FEI YX, et al. Influence of tirofiban on stroke outcome after mechanical thrombectomy in acute vertebrobasilar artery occlusion[J]. *BMC Neurol*, 2022, 22(1): 460.
- [17] YU TY, LIN YY, JIN AP, et al. Safety and efficiency of low dose intra-arterial tirofiban in mechanical thrombectomy during acute ischemic stroke[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2018, 15(2): 145-150.
- [18] YI HJ, SUNG JH, LEE DH. Safety and efficacy of intra-arterial tirofiban injection during mechanical thrombectomy for large artery occlusion[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2019, 16(5): 416-424.
- [19] ZHANG S, HAO YG, TIAN XG, et al. Safety of intra-arterial tirofiban administration in ischemic stroke patients after unsuccessful mechanical thrombectomy[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2019, 30(2): 141-147.e1.
- [20] YANG M, HUO X, GAO F, et al. Low-dose rescue tirofiban in mechanical thrombectomy for acute cerebral large - artery occlusion[J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(6): 1056-1061.
- [21] TANG LS, TANG XQ, YANG QW. The application of tirofiban in the endovascular treatment of acute ischemic stroke: a meta-analysis[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2021, 50(2): 121-131.
- [22] WEYLAND CS, NEUBERGER U, POTRECK A, et al. Reasons for failed mechanical thrombectomy in posterior circulation ischemic stroke patients[J]. *Clin Neuroradiol*, 2021, 31(3): 745-752.
- [23] SUN C, LI X, ZHAO Z, et al. Safety and efficacy of tirofiban combined with mechanical thrombectomy depend on ischemic stroke etiology[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1100.
- [24] GARAYZADE R, BERLIS A, SCHIELE S, et al. Comparison of safety and efficacy after emergency stenting in patients exhibiting intracranial atherosclerotic stenosis associated with large-vessel occlusion with and without intravenous infusion of tirofiban[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2023, 46(3): 377-384.
- [25] SUN LL, ZHANG JP, SONG Y, et al. Safety and efficacy of tirofiban in rescue treatment for acute intracranial intraprocedural stent thrombosis[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 492.
- [26] BERNAVA G, MELING TR, ROSI A, et al. Acute stenting and concomitant tirofiban administration for the endovascular treatment of acute ischemic stroke related to intracranial artery dissections: a single center experience and systematic review of the literature[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(8): 105891.
- [27] SUN LL, ZHANG JP, SONG Y, et al. Safety and efficacy of prophylactic tirofiban infusion for acute intracranial intraprocedural stent thrombosis[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 21326.

责任编辑:龚学民