

药代动力学与
生物等效性研究Pharmacokinetics and
Bioequivalence Study氟哌啶醇片在中国健康受试者中的
生物等效性研究

Bioequivalence study of haloperidol in healthy Chinese subjects

房纯纯¹, 梁峰杰¹, 宋慧慧¹,
沈幼红¹, 何愉胜², 娄晓芬¹(1. 宁波大红鹰药业股份有限公司, 浙江 宁波
315822; 2. 重庆三峡医药高等专科学校 附属
人民医院 药物临床试验研究中心, 重庆 404199)FANG Chun - chun¹,
LIANG Feng - jie¹,
SONG Hui - hui¹,
SHEN You - hong¹,
HE Yu - sheng², LOU Xiao - fen¹(1. Ningbo Dahongying Pharmaceutical
Co., Ltd., Ningbo 315822, Zhejiang
Province, China; 2. Drug Clinical Trial
Institution, People's Hospital Affiliated to
Chongqing Three Gorges Medical College,
Chongqing 404199, China)作者简介: 房纯纯(1992 -), 女, 中级工程师, 主
要从事药物临床试验方面的相关
研究

通信作者: 娄晓芬, 副主任药师

Tel: (0574) 87563091

E-mail: xiaofen.lou@nb-health.com

摘要:目的 评价氟哌啶醇片受试制剂与参比制剂在中国健康受试者中的生物等效性。方法 用随机、开放、单剂量、两周期、双交叉设计, 空腹试验入组 28 例健康受试者, 每周分别单次口服氟哌啶醇片受试制剂和参比制剂 2 mg, 采集血浆样本后用液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)法测定血浆中氟哌啶醇的浓度, 用 WinNonlin 8.0 软件计算药代动力学参数并用平均生物等效性(ABE)方法进行生物等效性评价。结果 受试者服用氟哌啶醇片受试制剂与参比制剂后, 氟哌啶醇的主要药代动力学参数: $C_{\max}$ 分别为 (719.50 ± 378.43) 和 $(703.43 \pm 329.63) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} 分别为 $(1.94 \times 10^4 \pm 6766.21)$ 和 $(1.94 \times 10^4 \pm 6522.79) \text{ pg} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为 $(2.31 \times 10^4 \pm 7693.66)$ 和 $(2.30 \times 10^4 \pm 7309.97) \text{ pg} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 的几何均值比(GMR)的 90% 置信区间分别为 92.46% ~ 114.76%、96.70% ~ 108.15% 和 96.36% ~ 111.34%, 均落在 80.00% ~ 125.00%。结论 氟哌啶醇片受试制剂与参比制剂在中国健康受试者中具有生物等效性。

关键词: 氟哌啶醇片; 药代动力学; 生物等效性

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.08.018

中图分类号: R971.41 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)08-1152-05

Abstract: Objective To study the bioequivalence of two formulations of haloperidol tablets in healthy Chinese subjects. **Methods** The randomized, open, single dose, two periods, crossover study design was adopted in the study. Twenty-eight healthy subjects were enrolled under fasting condition and given either test preparation or reference preparation 2 mg respectively in one period. After collecting plasma samples, the plasma concentrations of haloperidol were determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). The pharmacokinetic parameters were calculated by WinNonlin 8.0 and the bioequivalence was evaluated using the average bioequivalence (ABE) method. **Results** The pharmacokinetic parameters of haloperidol of the test preparation or reference preparation were as follow: $C_{\max}$ were (719.50 ± 378.43) and $(703.43 \pm 329.63) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} were $(1.94 \times 10^4 \pm 6766.21)$ and $(1.94 \times 10^4 \pm 6522.79) \text{ pg} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ were $(2.31 \times 10^4 \pm 7693.66)$ and $(2.30 \times 10^4 \pm 7309.97) \text{ pg} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$. The 90% confidence intervals (CI) of the geometric mean ratio (GMR) were 92.46% - 114.76%, 96.70% - 108.15%, 96.36% - 111.34% for $C_{\max}$, AUC_{0-1} and $\text{AUC}_{0-\infty}$, respectively, which were within the acceptance criteria of 80.00% - 125.00%.

Conclusion The two preparations of haloperidol tablets were bioequivalent in Chinese healthy subjects.

Key words: haloperidol tablet; pharmacokinetics; bioequivalence

氟哌啶醇是1958年合成的第1个丁酰苯类药物,属于高效价抗精神病药,是目前对D₂受体选择性最强的阻断药,对阳性症状疗效肯定^[1]。氟哌啶醇的引入使得精神分裂症的生物治疗向前迈出了一大步,为患者带来了希望^[2]。世界卫生组织于1977年发布了第1版《世界卫生组织基本药物标准清单》,随后2~3年更新1次,该清单列出了最有效、最安全和最具成本效益的优先选择的药物,氟哌啶醇被列入清单之中^[3]。本研究探索中国健康受试者单次口服氟哌啶醇片后的药代动力学特征和生物等效性,为氟哌啶醇片的临床合理、安全用药和仿制药一致性评价提供依据。

材料、对象与方法

1 材料

受试制剂(test, T):氟哌啶醇片,规格:每片2 mg,批号:20180901,宁波大红鹰药业股份有限公司生产;参比制剂(reference, R):氟哌啶醇片,规格:每片2 mg,批号:GE0811,美国SANDOZ INC生产;苯扎托品片,规格:每片1 mg,批号:609888E,美国PENDOPHARM Division of Pharmascience Inc生产;氟哌啶醇标准品,纯度:100.00%,批号:100313-200301,购自中国食品药品检定研究院;内标:氟哌啶醇-d₄,纯度:97.40%,批号:1195-064A6,购自加拿大TLC公司。

LC-AD30高效液相色谱仪,日本岛津公司产品;Triple QuadTM 6500⁺质谱仪,美国AB Sciex公司产品。

2 受试者选择

本试验经重庆三峡医药高等专科学校附属医院伦理委员会批准(伦理批号:2018-SCSL-013,临床试验平台备案号:CTR20182418)。所有受试者均签署知情同意书。试验共入组28例健康受试者,男性24例,女性4例,平均年龄(25.34 ± 5.12)岁,平均身高(168.46 ± 7.42)cm,平均体质量(62.46 ± 7.77)kg,平均体质量指数(body mass index, BMI)(21.97 ± 1.90)kg·m⁻²。

入选标准 ①18周岁以上(含18周岁)的健康男性和女性受试者;②BMI在19.0~26.0 kg·m⁻²(含临界值);男性受试者体质量 ≥ 50.00 kg,女性受试者体质量 ≥ 45.00 kg;③健康状况良好:无心、肝、

肾、消化道、神经系统、精神异常及代谢异常等病史,体格检查、生命体征正常或异常无临床意义,心电图检查、实验室检查正常或异常无临床意义;④试验前自愿签署知情同意书、并对试验内容、过程及可能出现的药物不良反应充分了解;⑤受试者能够与研究工作者良好的沟通并能够依照研究规定完成研究。

排除标准 ①已知对研究药物(氟哌啶醇片及苯扎托品片)或其活性成分、辅料过敏,以及已知有变态反应性疾病病史或为过敏体质者;②有临床表现异常需排除的疾病和因素,包括但不限于神经系统、心血管系统、肾、肝、胃肠道、呼吸系统、代谢、骨骼系统疾病,将危害受试者的安全,或其他因素可能影响药物吸收、分布、代谢和排泄,如有吞咽困难或任何胃肠系统疾病者;③有任何其他临床严重疾病史或内分泌系统、神经系统疾病或肺部、血液学、免疫学、精神病学疾病(如癫痫病史或癫痫家族史)及代谢异常等病史者,或既往接受过抗凝血剂治疗者;④筛选前4周内患过具有临床意义的重大疾病或接受过重大外科手术者等。

3 给药方案与血样采集

本研究为随机、开放、单剂量、两周期、双交叉设计,将28例受试者按区组随机方法分为2组,每组14例。研究分2个周期进行,2组受试者的用药顺序分别为T-R和R-T,每周服用T或R,清洗期21 d。给药剂量均为2 mg,以温水240 mL送服。给药前至少禁食10 h,给药后4 h内禁食。为预防药物不良反应急性肌张力障碍,研究期间受试者给予苯扎托品片,给药剂量均为1 mg,以温水150 mL送服,每周4次。

受试者分别在每周给药前60 min内,给药后0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、4.5、5.0、6.0、8.0、12.0、24.0、48.0、72.0、96.0、120.0、144.0和168.0 h(共18个点)采集静脉血各约4 mL,采血后立即轻轻颠倒采血管数次确保血液与抗凝剂(EDTA-K₂)充分混合。血样自采集1 h内,在2~8℃下,以3 453 r·min⁻¹离心10 min,将上层血浆1 mL分装于检测管,剩余的血浆样品分装于备份管内,暂存于-20℃或直接保存至-60℃及以下冰箱待测血药浓度。

4 测定方法

本研究方法学建立和生物样本检测由苏州方达生物技术有限公司完成。

本研究用验证过的液相色谱串联质谱(liquid chromatography - tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)法检测人体血浆中氟哌啶醇的浓度。来自同一个受试者的样品均在同一个分析批中测定,质控样品贯穿整个分析批并散布于分析样品中。

色谱条件 色谱柱:Agilent ACE Excel 2 C18-PFP,流动相:含0.1%甲酸的乙腈/水(5:95)溶液(A)-含0.1%甲酸的乙腈/水(95:5)溶液(B),流速: $0.4 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,自动进样器温度: 4°C ,进样量: $5 \mu\text{L}$,进样时间:3 min。梯度洗脱程序:0~0.30 min,25% B;0.30~2.10 min,25%→98% B;2.10~2.50 min,98% B;2.50~2.51 min,98%→25% B;2.51~3.00 min,25% B。

质谱条件 电喷雾离子源,以多反应监测模式进行正离子检测,扫描离子源电压: 4.5 kV ,气帘气: 40 kPa 。离子源气体1: 50 kPa ,离子源气体2: 50 kPa ,碰撞气: 8 kPa ,离子源温度: 500°C ,分析物滞留时间:100 ms;氟哌啶醇和内标的检测离子对分别为 m/z 376.1→165.2和 m/z 380.1→166.2。

血浆样品处理 移取血浆样品 $50 \mu\text{L}$ 于96孔板中,加入内标溶液/稀释剂 $50 \mu\text{L}$ 后,加入沉淀剂 $400 \mu\text{L}$,在 4°C 下,以 $3453 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心10 min,取上清液 $200 \mu\text{L}$ 到新的96孔板,加入稀释剂 $200 \mu\text{L}$,以 $3453 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心5 min。

5 方法学考察与评价^[4-5]

专属性 取空白血浆、定量下限(lower limit of quantification, LLOQ)样品,按照“血浆样品处理”项下操作后进样分析,结果显示,氟哌啶醇与其内标的保留时间均为1.45 min,血浆基质对氟哌啶醇测定无干扰,典型色谱图见图1。

标准曲线与 LLOQ 取氟哌啶醇标准曲线样品(10、20、100、200、600、1 200、2 400和3 000 $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$),按照“血浆样品处理”项下操作后进样分析。以氟哌啶醇血药浓度为横坐标,以氟哌啶醇

与内标峰面积的比值为纵坐标,用最小二乘法回归的方法,得到氟哌啶醇的典型标准曲线方程为 $y = 1.04 \times 10^{-3}x + 2.83 \times 10^{-3}$ ($R^2 = 0.9978$)。氟哌啶醇的线性范围为10~3 000 $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$,LLOQ为10 $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

精密度与回收率 配制氟哌啶醇5个质量浓度(10、30、250、1 000、2 250 $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)的质控样本,每个质量浓度6份样本,连续测定3个批次,测得浓度计算精密度相对标准偏差(relative standard deviation, RSD)。在3个质量浓度(30、1 000、2 250 $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$),用提取的样品与未提取的样品峰面积进行比较,计算提取回收率。结果见表1。

基质效应 在低、中、高3个质量浓度水平,不同来源的血浆经提取后加入含氟哌啶醇和内标的纯溶液,与纯水代替血浆经提取后加入含氟哌啶醇和内标的纯溶液后测得峰面积进行比较,计算基质效应。低、中、高3个质量浓度水平的质控样品的内标归一化基质效应因子分别为1.05、1.01和1.01,RSD分别为4.67%、1.29%和1.97%,符合基质效应的要求。

稳定性 全血中氟哌啶醇在室温放置2 h稳定。血浆中氟哌啶醇在室温放置23 h稳定。处理后样品在自动进样器温度($2 \sim 8^\circ\text{C}$)下放置47 h稳定。血浆中氟哌啶醇在 -70°C 和室温条件下经过5次冻融循环后稳定。血浆中氟哌啶醇在 -70°C 条件下储存66 d稳定。

6 统计学处理

用Phoenix WinNonlin(版本:8.0)软件对血药浓度数据进行处理,用非房室模型方法计算氟哌啶醇的药代动力学参数。基于生物等效性集,对氟哌啶醇主要药代动力学参数 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 经对数转换后进行多因素方差分析和双向单侧 t 检验。计算T与R几何均值比的90%置信区间,生物等效区间为80.00%~125.00%。同时对 $t_{\max}$ 进

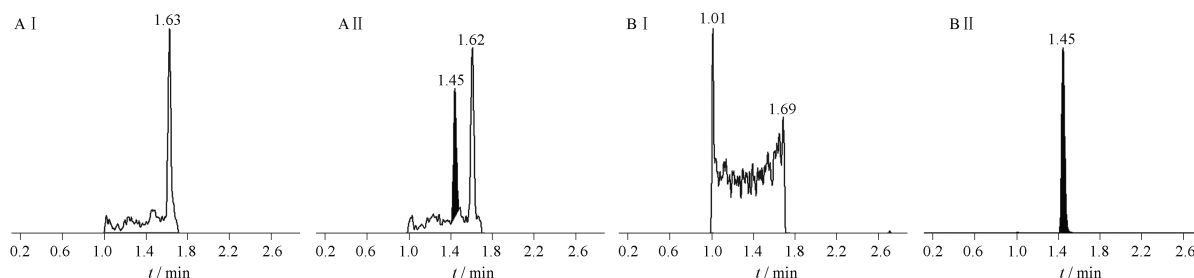


图1 血浆中氟哌啶醇(A)和氟哌啶醇内标(B)内标典型图谱

Figure 1 Typical chromatogram of haloperidol (A) and haloperidol-d4 (B)

I:Blank plasma sample; II:Lower limit of quantification sample.

表 1 用液相色谱-串联质谱法检测氟哌啶醇在人血浆中的精密度与回收率

Table 1 Precision and recovery of haloperidol in human plasma by liquid chromatography tandem mass spectrometry

Concentration (pg · mL ⁻¹)	Intra-day (n = 6)			Inter-day (n = 18)			Extraction recovery (%)
	Concentration (pg · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	RSD (%)	RE (%)	Concentration (pg · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	RSD (%)	RE (%)	
10.00	11.61 ± 1.28	11.04	16.05	10.58 ± 1.60	15.10	5.82	-
30.00	28.42 ± 1.62	5.68	-5.27	28.12 ± 1.88	6.68	-6.26	95.65
250.00	226.16 ± 3.20	1.42	-9.54	222.96 ± 4.54	2.04	-10.82	-
1 000.00	958.41 ± 18.19	1.90	-4.16	954.88 ± 19.17	2.01	-4.51	99.41
2 250.00	2 107.06 ± 42.25	2.01	6.35	2 084.84 ± 39.51	1.90	-7.34	101.34

RSD; Relative standard deviation; RE; Relative error.

行非参数检验,比较两制剂间的差异。

结 果

1 血药浓度-时间曲线

空腹试验共筛选 81 例受试者,入组 28 例受试者,1 例受试者于第 2 周期服药前退出试验,1 例受试者于第 2 周期服药后 144 h 采血后退出试验,其余 26 例完成试验。在空腹状态下,随机交叉单次口服氟哌啶醇片 T 和 R 2 mg 后血浆中氟哌啶醇的平均血药浓度-时间曲线,见图 2。

2 药代动力学参数

在空腹试验中,受试者单次口服氟哌啶醇片 T 和 R 2 mg 后的药代动力学参数见表 2。

3 生物等效性分析

受试制剂与参比制剂的主要药代动力学参数 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比分别为 103.01%、102.26% 和 103.58%,其 90% 置信区间分别为

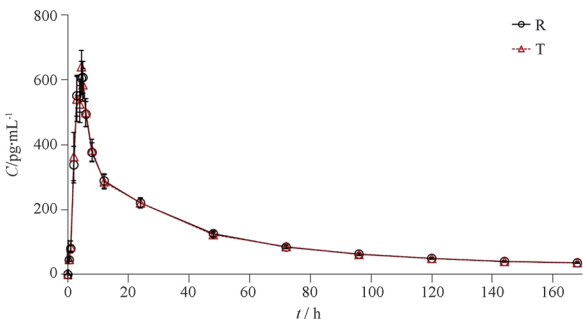


图 2 空腹单剂量口服氟哌啶醇片受试制剂(T)或参比制剂(R)2 mg 后血浆中氟哌啶醇的平均血药浓度-时间曲线图

Figure 2 Mean plasma concentration-time curve of haloperidol tablets reference (R) and test products (T) 2 mg in fasting state

表 2 空腹单剂量口服氟哌啶醇片 T 或 R 2 mg 后氟哌啶醇的药代动力学(PK)参数($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Mean pharmacokinetics (PK) parameters of haloperidol after single-dose administration of haloperidol tablets R and T 2 mg in fasting state($\bar{x} \pm s$)

Parameter	Fasting	
	R (n = 28)	T (n = 27)
C_{max} (pg · mL ⁻¹)	703.43 ± 329.63	719.50 ± 378.43
t_{max} (h) *	4.50 (2.00, 6.00)	4.50 (2.00, 5.00)
$t_{1/2}$ (h)	70.25 ± 22.65	73.38 ± 31.06
AUC_{0-t} (pg · h · mL ⁻¹)	$1.94 \times 10^4 \pm 6 522.79$	$1.94 \times 10^4 \pm 6 766.21$
$AUC_{0-\infty}$ (pg · h · mL ⁻¹)	$2.30 \times 10^4 \pm 7 309.97$	$2.31 \times 10^4 \pm 7 693.66$

*: Median (min, max).

92.46% ~ 114.76%、96.70% ~ 108.15% 和 96.36% ~ 111.34%,均落在 80.00% ~ 125.00%,说明两制剂生物等效。

4 安全性分析

研究期间,不良事件严重程度均为 I 级,两周期均未发生严重不良事件。空腹试验 11 例(39.29%)受试者发生 17 例次不良事件,10 例(35.71%)受试者发生 15 例次与试验药物相关不良事件。2 组的不良事件发生率比较,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。结果表明,空腹单次口服氟哌啶醇片受试制剂和参比制剂 1 片(每片 2 mg)在中国健康受试者中具有良好的安全性和耐受性。

讨 论

我国曾经历过药品严重短缺的年代,现代制药业起步较晚,标准偏低。近年来,为提高国内药品质量,国家开始推进仿制药与原研药质量和疗效一致性评价工作^[6-8]。氟哌啶醇片是在 2018 年底前须完成仿制药一致性评价品种目录之中^[9],但目前国内外关于

氟哌啶醇片生物等效性的文献较少^[10-13]。有文献报道,氟哌啶醇在人体内代谢广泛,给药后血清药物浓度存在很大的个体差异^[14]。因此,氟哌啶醇的药代动力学是影响精神分裂症患者临床改善的重要协变量之一。氟哌啶醇是细胞色素 P450 3A4 (cytochrome P450 3A4, CYP3A4) 的底物,也是 CYP2D6 的抑制药和激动药,有研究认为, CYP3A4 是参与氟哌啶醇在人体内生物转化的主要 CYP 亚型,口服氟哌啶醇药代动力学的巨大个体间差异可能是由人肝和肠道 CYP3A4 活性的差异引起的^[15]。本次研究用的氟哌啶醇片规格仅 2 mg, 用药后血药浓度极低, 文献记载最低的生物样本分析方法定量下限为 50 pg · mL⁻¹^[11], 无法对本研究的氟哌啶醇体内血药浓度进行准确定量, 因此需要建立一种准确且灵敏度更高的分析方法。同时, 氟哌啶醇片作为第 1 代抗精神病药物, 药物不良反应相对较多, 因此在试验过程中需联合使用苯扎托品片预防急性肌张力障碍。最终, 本研究所建立氟哌啶醇片的 LC-MS/MS 检测方法具有灵敏度高、选择性高、分析速度快、重现性高的特点, LLOQ 为 10 pg · mL⁻¹, 成功应用于本次试验生物样本检测。

参比制剂与受试制剂 $C_{\max}$ 的几何均值比 90% 置信区间为 92.46% ~ 114.76%, 且两制剂间 $t_{\max}$ 无显著性差异, 表明参比制剂与受试制剂吸收速度一致。两制剂 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的 90% 置信区间为 96.70% ~ 108.15% 和 96.36% ~ 111.34%, 表明 T 与 R 吸收程度一致。研究期间, 受试制剂与参比制剂组均未出现严重不良事件, 所有不良事件均为 I 级, 且均已追踪至痊愈, 氟哌啶醇片在中国健康受试者中安全性较好, 耐受性良好。

参考文献:

- [1] 赵靖平, 施慎逊. 中国精神分裂症防治指南[M]. 2版. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015: 59.
- [2] MUTICA M, MARINESCU I, MILITARU F, et al. Clinical and biological outcomes of prolonged treatment with haloperidol in schizophrenia [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2016, 57(2): 477—481.
- [3] WORLD HEALTH ORGANIZATION. *World Health Organization Model List of Essential Medicines - 23rd List*, 2023 [M]. Geneva (Switzerland): World Health Organization, 2023: 55.
- [4] Ch. P (2015) Vol IV, 中国药典 2015 版[S]. 四部. 2015: 363—368.
- [5] FDA. Guidance for industry: Bioanalytical method validation [EB/OL]. 2018-05-24 [2023-11-30]. <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Bioanalytical-Method-Validation-Guidance-for-Industry.pdf>.
- [6] 国务院. 国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见 (国发[2015]44号) [EB/OL]. 2015-08-18 [2023-11-18]. https://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content_10101.htm.
- [7] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见 (国办发[2016]8号) [EB/OL]. 2016-03-05 [2023-11-18]. https://www.gov.cn/zhengce/content/2016-03/05/content_5049364.htm.
- [8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则 [EB/OL]. 2016-03-18 [2023-09-01]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfo?page?zdzyzldCODE=1e218f70d9b7c99c2663de9f6655bc5b>.
- [9] 国家药品监督管理局. 总局关于落实《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》有关事项的公告 (2016 年第 106 号) [EB/OL]. 2016-05-26 [2024-06-13]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypgtg/ypqgtg/20160526170401228.html>.
- [10] YUN M H, KWON J T, KWON K I. Pharmacokinetics and bioequivalence of haloperidol tablet by liquid chromatographic mass spectrometry with electrospray ionization [J]. *Arch Pharm Res*, 2005, 28(4): 488—492.
- [11] MIDHA K K, CHAKRABORTY B S, SCHWEDE R, et al. Comparative bioavailability of a new commercial tablet formulation and two lots of a reference formulation of haloperidol [J]. *J Pharm Sci*, 1989, 78(6): 443—447.
- [12] SINGH S S, SHARMA K. Validation of LC-MS electrospray ionisation method for quantitation of haloperidol in human plasma and its application to bioequivalence study [J]. *Analytica Chimica Acta*, 2005, 551(1—2): 159—167.
- [13] FDA. Draft guidance on haloperidol [EB/OL]. 2019-02-22 [2023-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Haloperidol%20Oral%20Tablets%20NDA%20015921%20RV%20Feb%202019.pdf.
- [14] GORROD J W, FANG J. On the metabolism of haloperidol [J]. *Xenobiotica*, 1993, 23(5): 495—508.
- [15] KUDO S, ISHIZAKI T. Pharmacokinetics of haloperidol: An update [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1999, 37(6): 435—456.

(收稿日期 2024-12-28)