

## 伦理审查视角下抗肿瘤药物临床试验方案违背的回顾性分析

张雷<sup>1</sup>,郝纯毅<sup>2</sup>,李洁<sup>3</sup>

(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所/恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室,

1 医学伦理委员会 2 肝胆胰外科 3 消化肿瘤内科,北京 100142)

[摘要] 从伦理审查角度分析抗肿瘤药物临床试验方案违背发生的规律、特点与原因。回顾性分析2018—2021年在北京大学肿瘤医院开展的抗肿瘤药物临床试验发生的方案违背次数和类别,并按不同科室、临床试验开展范围(国内与国际)分组进行比较,同时分析方案违背的影响。2018—2021年在本院开展的抗肿瘤药物临床试验发生方案违背1256次,持续方案违背发生次数最多(318次,25.32%)、研究者不配合监查/稽查发生次数最少(6次,0.50%)。内科和外科、国内研究和国际研究之间比较方案违背发生次数的差异均具有统计学意义( $P < 0.01$ )。方案违背对受试者的安全、权益以及试验结果产生影响的比例分别为5.81%、4.78%和5.41%。抗肿瘤药物临床试验过程中有可能会发生各种方案违背,可以通过加强质量控制、对研究团队和受试者进行有针对性的培训来尽量减少其发生,提高药物临床试验的质量。

[关键词] 伦理审查;抗肿瘤药物临床试验;方案违背;回顾性分析

[中图分类号] R969.4;R979.1 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2023)23-2411-06

## Retrospective analysis on protocol violation of anti-tumor drug clinical trials from the perspective of ethical review

ZHANG Lei<sup>1</sup>, HAO Chun-yi<sup>2</sup>, LI Jie<sup>3</sup>

(1 Medical Ethics Committee, 2 Department of Gastrointestinal Oncology, 3 Department of Hepato Pancreato-Biliary Surgery, Peking University Cancer Hospital & Institute/Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Beijing 100142, China)

[Abstract] To analyze the pattern, characteristics and causes of protocol violation in anti-tumor drug clinical trials from the perspective of ethical review. The number and categories of violation projects were retrospectively analyzed and compared in different departments and the area of clinical trials (domestic or international). The impact of protocol violation on clinical trials carried out in our hospital from 2018 to 2021 was also analyzed. From 2018 to 2021, 1256 protocol violation cases occurred in clinical trials of anti-tumor drugs carried out in our hospital. The number of continuous protocol violations (318, 25.32%) was the largest, and the number of researchers' failure to cooperate with supervision/audit (6, 0.50%) was the fewest. The difference in the number of protocol violation between internal and surgical, domestic and global clinical trials were both statistically significant ( $P < 0.01$ ). The proportion of protocol violations affecting the safety, rights of subjects and trials results were 5.81%, 4.78% and 5.41%, respectively. Various protocol violations may occur during clinical trials of anti-tumor drugs. In order to improve the quality of clinical trials, it can be effectively avoided by strengthening quality control and conducting targeted training for the research team and subjects.

[Key words] ethical review; anti-tumor drug clinical trials; protocol violations; retrospective analysis

[作者简介] 张雷,男,副研究员,研究方向:临床流行病学与生物统计学,医学伦理学。联系电话:(010)88196861,E-mail:zlei@bjmu.edu.cn。

[通讯作者] 郝纯毅,男,主任医师,研究方向:肝胆胰肿瘤的外科治疗,医学伦理学。联系电话:(010)88196182,E-mail:haochunyi@bjmu.edu.cn。

李洁,女,主任医师,研究方向:消化系统肿瘤的内科综合治疗,医学伦理学。联系电话:(010)88196561,E-mail:xiaotong10241@sina.com。

药物临床试验过程中任何违反或者偏离《药物临床试验质量管理规范》(GCP)和伦理委员会已经批准执行的临床试验研究方案的行为统称为“方案违背”或者“方案偏离”(轻度方案违背)<sup>[1]</sup>。“方案违背”是药物临床试验过程中不可避免也不容忽视的问题。原国家药品监督管理局临床试验数据审核查验中心公布的《药物临床试验数据核查阶段性报告》(2015年7月—2017年6月)显示,“方案违背”在临床部分常见问题中占比为12.0%,排名第2位<sup>[2]</sup>。“方案违背”尤其是重大方案违背的发生既有可能影响受试者的安全与权益,也有可能影响试验的结果,甚至导致药物临床试验最终失败,是伦理审查中持续跟踪审查的重要内容之一。

抗肿瘤新药研发是我国近年来重点鼓励创新的热点内容,2020年在我国共注册登记了722项抗肿瘤药物临床试验,比2019年增加了52.3%,占同期所有注册登记药物临床试验的28.3%,比2019年增加6.5%<sup>[3-4]</sup>。抗肿瘤药物临床试验设计复杂、受试者来源多样、试验周期相对较长,试验过程中更应该尽量减少和避免方案违背的发生<sup>[5]</sup>。本研究从伦理审查视角对2018—2021年在北京大学肿瘤医院开展的药物临床试验发生的方案违背进行回顾性分析,探讨其发生的规律、特点与原因,并提出解决问题的建议,为后续药物临床试验制订标准操作规程、建立质量控制与管理体制、尽量减少和避免方案违背的发生提供参考和依据,促进抗肿瘤药物临床试验的高质量发展。

## 资料与方法

### 1 资料来源

研究者或者申办者于2018—2021年上报至医院伦理审查系统,并且已经完成伦理审查的方案违背及相关资料,包含注册类临床试验和研究者发起的临床试验。

### 2 研究方法

从伦理审查角度对上述方案违背进行回顾性分析,统计“方案违背”发生的次数、类别,并按不同科室、不同开展范围的临床试验分组进行比较,同时分析方案违背对临床试验的影响。

### 3 统计学方法

采用SAS 9.4对资料进行处理分析,分类变量以频数和构成比(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验进行组间比较,均为双侧检验。假设检验的显著性水准取 $P < 0.05$ 。

## 结果

### 1 2018—2021年方案违背发生情况

2018—2021年在北京大学肿瘤医院开展的抗肿瘤药物临床试验在研项目共计4 791项,共计发生方案违背1 256次,发生比例为26.22%,注册类临床试验和研究者发起的临床试验分别发生方案违背1 152和104次,发生比例分别为33.39%和7.76%。2018—2021年分别发生方案违背157,364,280和455次,比例分别为20.55%,35.72%,21.64%,26.55%,见表1。

表1 2018—2021年方案违背发生情况

年份	方案违背数量/次			在研临床试验数量/项			占比/%		
	注册类	研究者发起	合计	注册类	研究者发起	合计	注册类	研究者发起	合计
2018	138	19	157	568	196	764	24.30	9.69	20.55
2019	343	21	364	738	281	1019	46.48	7.47	35.72
2020	251	29	280	920	374	1294	27.28	7.75	21.64
2021	420	35	455	1224	490	1714	34.31	7.14	26.55
合计	1 152	104	1 256	3 450	1 341	4 791	33.39	7.76	26.22

### 2 方案违背的类别

1 256次方案违背中,注册类临床试验发生1 152次,占比91.72%,研究者发起的临床试验发生104次,占比8.28%。其中方案偏离发生最多,占比39.89%,这些方案偏离主要包括:不影响受试者安全、权益和试验结果的各种检查超窗、访视超窗、检查漏做、生物样本漏采、样本丢失、信息录入错误等。

除此以外,方案违背主要有不符合入选与排除标准、未让符合退出标准的受试者及时退出、给予受试者错误的治疗剂量、给予受试者方案禁用的合并用药、影响受试者权益与研究结果的违背方案行为、持续方案违背以及研究者不配合监查/稽查。其中持续方案违背发生次数最多(318次,25.32%)、研究者不配合监查/稽查发生次数最少(6次,0.50%),见表2。

表2 方案违背的类别

方案违背类别	方案违背数量/次			占比/%		
	注册类	研究者发起	合计	注册类	研究者发起	合计
不符合入选标准与符合排除标准	78	14	92	6.21	1.11	7.32
未让符合退出标准的受试者及时退出	17	2	19	1.35	0.16	1.51
给予受试者错误的治疗剂量	75	5	80	5.97	0.40	6.37
给予受试者方案禁用的合并用药	83	4	87	6.61	0.32	6.93
影响受试者权益与研究结果的违背方案行为	152	1	153	12.10	0.08	12.18
持续方案违背	295	23	318	23.49	1.83	25.32
研究者不配合监查/稽查	5	1	6	0.40	0.08	0.48
其他(方案偏离)	447	54	501	35.59	4.30	39.89
合计	1 152	104	1 256	91.72	8.28	100.00

### 3 内科与外科临床试验发生的方案违背比较

1 256 次方案违背中,内科临床试验发生 936 次(注册类临床试验发生 850 次,研究者发起的试验发生 80 次),外科发生 320 次(注册类临床试验发生 296 次,研究者发起的试验发生 24 次)。外科中除了方案偏离以外,内科和外科临床试验发生方案违背最多的均是持续方案违背,内科发生 237 次,占 25.32%,外科发生 81 次,占 25.31%,发生方案违背最少的均是研究者不配合监查/稽查,内科发生 4

次,占 0.48%,外科发生 2 次,占 0.63%。不符合入选与排除标准( $\chi^2 = 16.93, P < 0.01$ )、未让符合退出标准的受试者及时退出( $\chi^2 = 4.86, P = 0.03$ )、给予受试者方案禁用的合并用药( $\chi^2 = 5.07, P = 0.02$ )、影响受试者权益与研究结果的违背方案行为( $\chi^2 = 11.35, P = <0.01$ )、其他(方案偏离)( $\chi^2 = 48.43, P < 0.01$ ),在内科和外科临床试验发生的差异具有统计学意义,见表 3。

表3 内科和外科临床试验发生的方案违背比较

方案违背类别	内科				外科				$\chi^2$	P
	注册类 数量/次	研究者发 起数量/次	合计 /次	占比 /%	注册类 数量/次	研究者发 起数量/次	合计 /次	占比 /%		
不符合入选与排除标准	47	5	52	5.56	37	3	40	12.50	16.93	<0.01
未让符合退出标准的受试者及时退出	8	2	10	1.07	8	1	9	2.81	4.86	0.03
给予受试者错误的治疗剂量	48	6	54	5.77	24	2	26	8.13	2.28	0.14
给予受试者方案禁用的合并用药	51	5	56	5.98	29	2	31	9.69	5.07	0.02
影响受试者权益与研究结果的违背方案行为	87	10	97	10.36	52	4	56	17.50	11.35	<0.01
持续方案违背	216	21	237	25.32	75	6	81	25.31	0.01	0.99
研究者不配合监查/稽查	3	1	4	0.48	2	0	2	0.63	0.20	0.66
其他(方案偏离)	396	30	426	45.61	69	6	75	23.29	48.43	<0.01
合计	856	80	936	100.00	296	24	320	100.00		

### 4 不同开展范围的临床试验发生的方案违背比较

1 256 次方案违背中,在国内开展临床试验发生 917 次(注册类临床试验发生 813 次,研究者发起的试验发生 104 次),在国外开展的临床试验发生 339 次(均为注册类临床试验)。除了方案偏离以外,在国内和国际开展的临床试验发生方案违背最多的均是持续方案违背,在国内开展的发生 264 次,占

25.32%,在国际开展的发生 54 次,占 15.93%,在国内开展的临床试验发生方案违背最少的是研究者不配合监查/稽查,发生 5 次,占 0.55%,在国际开展的临床试验发生方案违背最少的是研究者不配合监查/稽查(1 次,0.29%)和未让符合退出标准的受试者及时退出结论(1 次,0.29%)。不符合入选与排除标准( $\chi^2 = 5.75, P = 0.02$ )、未让符合退出标准

的受试者及时退出( $\chi^2 = 4.62, P = 0.03$ )、影响受试者权益与研究结果的违背方案行为( $\chi^2 = 19.45, P < 0.01$ )、持续方案违背( $\chi^2 = 21.63, P < 0.01$ ),其

他(方案偏离)( $\chi^2 = 10.34, P < 0.01$ ),在国内和国际开展的临床试验发生的差异具有统计学意义,见表4。

表4 不同开展范围的临床试验发生的方案违背比较

方案违背类别	国内				国际 <sup>a</sup>		$\chi^2$	P
	注册类 数量/次	研究者发起 数量/次	合计	占比/%	次数	占比/%		
不符合入选与排除标准	63	14	77	8.40	15	4.42	5.75	0.02
未让符合退出标准的受试者及时退出	16	2	18	1.96	1	0.29	4.62	0.03
给予受试者错误的治疗剂量	59	5	64	6.98	16	4.72	2.12	0.15
给予受试者方案禁用的合并用药	55	4	59	6.43	28	8.26	1.28	0.26
影响受试者权益与研究结果的违背方案行为	88	1	89	9.71	64	18.88	19.45	<0.01
持续方案违背	241	23	264	28.79	54	15.93	21.63	<0.01
研究者不配合监查/稽查	4	1	5	0.55	1	0.29	0.33	0.57
其他(方案偏离)	287	54	341	37.19	160	47.20	10.34	<0.01
合计	813	104	917	100.00	339	100.00		

a:全部为注册类临床试验

## 5 方案违背对抗肿瘤药物临床试验的影响

1 256 次方案违背中,影响受试者安全的有 73 例,占 5.81%,影响受试者权益的有 60 例,占 4.78%,影响临床试验结果的有 68 例,占 5.41%,上述方案违背合计 201 例,占 16.00%,见表5。

表5 方案违背对抗肿瘤药物临床试验的影响

方案违背的影响 <sup>a</sup>	方案违背例数/次	占比/%
影响受试者的安全	73	5.81
影响受试者的权益	60	4.78
影响临床试验结果	68	5.41
合计	201	16.00

a:方案违背的影响为申办者/研究者根据方案违背发生的实际情况客观判断填写

## 讨 论

### 1 北京大学肿瘤医院 2018—2021 年方案违背发生的情况

2018—2021 年在北京大学肿瘤医院开展的抗肿瘤药物临床试验发生方案违背的比例为 26.22%,低于魏立璇等<sup>[6]</sup>在中国医科大学肿瘤医院开展的研究报道的 35.04%,2020 年比 2019 年发生的方案违背显著下降,2021 年又略有回升,可能与临床试验数量快速增长有关,提示在临床试验快速增长的同时,更应该重视试验开展过程中的质量控制,努力减

少方案违背的发生。研究者发起的临床试验比注册类临床试验发生的方案违背少,可能与研究者发起的临床试验设计相对简单(比如非干预的观察性研究较多)、入组的受试者例数较少有关。1 256 次方案违背中,不影响受试者安全、权益和试验结果的各种检查超窗、访视超窗、检查漏做、生物样本漏采、样本丢失、信息录入错误等的方案偏离发生最多,占比 39.89%,其他方案违背主要有不符合入选与排除标准、未让符合退出标准的受试者及时退出、给予受试者错误的治疗剂量、给予受试者方案禁用的合并用药、影响受试者权益与研究结果的违背方案行为[主要包括未按研究者手册要求及时上报甚至漏报严重不良事件(SAE)、未及时递交年度进展报告、知情同意书签署不规范、签错版本甚至漏签、漏服药或多服药、未按研究方案要求服药等]、持续方案违背以及研究者不配合监查/稽查。

### 2 方案违背发生的原因

引起方案违背的原因主要来自于申办者、研究者与受试者三方面,有研究结果显示申办者、研究者、申办者和研究者共同责任、受试者对方案违背的发生分别承担 29.17%、56.67%、12.50% 和 1.67% 责任<sup>[7]</sup>。来自于申办者的原因主要包括:① 申办者单方面更改和修订研究方案,未及时与研究者和研究者沟通与讨论,导致研究者在不知情的情况下违背研究方案。② 申办者未按照新版 GCP 的要求及时发现并

上报 SAE, 导致 SAE 上报不及时甚至漏报<sup>[8]</sup>。

③ 申办者未建立完善的质量管理体系, 未及时核实试验药品的有效期、保存条件, 导致试验用药管理不符合要求, 存在潜在风险。④ 申办者指定的临床研究监察员未按时履行及时监督和沟通的责任, 导致研究者未遵循研究方案开展试验。⑤ 申办者指定的临床研究协调员不能及时发现试验进行中出现的各种问题或者发现问题后未及时与研究团队沟通, 导致方案违背<sup>[9]</sup>。来自于研究者的原因主要包括: ① 研究方案设计不合理, 可操作性一般, 部分操作或检查过于密集或者随访时间过长, 影响到受试者的依从性。② 研究者在试验开展过程中没有遵循 GCP 要求, 严格遵循研究方案。③ 研究者没有及时关注到研究方案中最新的剂量调整或者没有及时更新到研究者手册导致方案违背发生。④ 研究者在受试者筛查时未严格按照入选和排除标准筛选临床患者, 甚至出现为了保证快速入组, 在明知被筛查的患者不符合入选标准或者符合排除标准的前提下, 经过简单评估让患者入组。⑤ 来自于受试者的原因主要就是受试者的依从性问题, 出现各种超窗、漏查、服药、未按照研究方案要求完成必要的随访等问题。以上各种原因产生的方案违背不仅会严重影响受试者的安全和权益, 有时还会影响试验本身的质量和结果, 甚至直接导致药物临床试验的最终失败。本次研究发现, 本院发生的方案违背来自于申办者的原因主要为影响受试者权益与研究结果的违背方案行为, 包括未及时上报或漏报 SAE、未及时递交年度进展报告等; 来自于研究者的原因主要为纳入不符合入选与排除标准的受试者、为让符合退出标准的受试者及时退出、给予受试者错误的治疗剂量、给予受试者方案禁用的合并用药、不配合监查/稽查、部分方案偏离(生物样本漏采、样本丢失、信息录入错误)等; 来自受试者的方案违背主要为检查和访视等超窗、检查漏做、生物标本漏采等, 在以后的临床试验中, 伦理委员会可以提醒研究团队按照上述方案违背发生的原因有针对性地尽量减少方案违背的发生, 保证临床试验的质量。

### 3 内科临床试验方案违背的发生率普遍低于外科

本次研究结果显示, 内科在几乎除了方案偏离以外的所有方案违背的发生率都低于外科, 分析原因可能包括: ① 在内科开展的药物临床试验数量通常远多于外科, 参加药物临床试验的研究团队对开展临床试验的经验更加丰富。② 内科医生通常对

药物临床试验的理解更加深刻, 研究方案设计时考虑的因素更加全面, 方案更加合理。③ 内科就诊患者的治疗方案基本都是通过药物保守治疗, 受试者数量相对于外科更有保证, 可以选择的范围更广, 更能严格遵守研究方案规定的入选和排除标准进行选择, 入选的受试者临床基本情况会更好。④ 内科医生开展药物临床试验时通常更加细心, 研究团队对可能影响到受试者安全、权益和试验结果的中度与重度方案违背的关注度更高, 因此, 此类方案违背的发生通常低于外科。

### 4 在国际开展的临床试验方案违背的发生通常低于在国内开展的临床试验

目前临床试验开展过程中, 通常情况下在国际开展的研究比在国内开展的研究方案违背的发生相对较少, 原因可能包括: ① 在国际开展的研究相对于在国内开展的研究方案设计更加科学和严谨, 实际可操作性更强, 不容易使研究团队因对研究方案的理解分歧产生试验记录的不完整和部分检查的遗漏。② 在国际开展的研究一般有非常完善具体的标准操作规程(SOP)及研究过程中有依据 SOP 开展项目监查的人员(相对固定的临床监察员), 在国内开展的研究, 临床监察员流动性较高, 离职时工作交接不够规范和详尽, 导致接任的临床监察员对试验进展了解不够清楚, 对已经存在的问题未能及时解决和处理, 实际工作中就会有方案违背发生, 影响试验的质量甚至结果。本次研究发现, 在国内开展的抗肿瘤药物临床试验发生的方案违背整体多于在国际开展的药物临床试验, 包括不符合入选与排除标准、未让符合退出标准的受试者及时退出、给予受试者错误的治疗剂量、持续方案违背、研究者不配合监查/稽查等在内的大部分方案违背的发生比例均高于在国际开展的研究, 和国内部分研究结果基本一致<sup>[6,10]</sup>。

### 5 减少方案违背发生的措施与建议

为了尽量减少和避免方案违背发生, 我们给出以下建议<sup>[11-14]</sup>: ① 压实申办者、研究者、受试者等试验各方责任, 从源头减少和避免方案违背的发生。② 保证研究方案的科学设计和具有良好的可操作性。③ 研究者应形成临床试验思维, 并合理规划试验进度。④ 细化分层培训, 建立常态化 GCP 培训制度。⑤ 医学伦理委员会对本中心发生的方案违背进行认真、审慎、严谨、科学、全面的审查, 根据方案违背发生的情况和原因, 及时与申办者/研究者沟

通,必要时采取“中止或暂停已批准的研究、对研究实施情况进行实地访查”等措施督促和帮助研究团队采取必要措施减少方案违背的发生,保证临床试验质量,保障受试者合法权益<sup>[15]</sup>。

抗肿瘤药物临床试验设计复杂,受试者来源多样、病程复杂,观察指标相对较多,试验周期相对较长,试验开展过程中的多流程、多角色的特点增加了各种方案违背发生的可能<sup>[16-17]</sup>,因此,试验过程中更应尽量减少和避免方案违背的发生,努力做到研究方案更加科学严谨、更具有可操作性,研究团队更加专业,严格遵循 GCP 原则与研究方案要求,受试者具有更加配合的依从性,伦理审查更加科学全面,只有这样才能有效减少方案违背对受试者安全、权益和试验结果的影响,保证临床试验的顺利开展。

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] 国家卫生健康委员会医学伦理专家委员会办公室,中国医院协会. 涉及人的临床研究伦理审查委员会建设指南(2020版)[Z]. 2020.
- [2] 原国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心. 药物临床试验数据核查阶段性报告(2015年7月—2017年6月)[Z]. 2017.
- [3] 黄慧瑶,吴大维,王海学,等. 2019年中国肿瘤药物临床试验进展[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(2): 127-132.
- [4] 吴大维,黄慧瑶,唐玉,等. 2020年中国肿瘤药物临床试验进展[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(2): 218-223.
- [5] 高荣,李萌,宋福鱼,等. 抗肿瘤药临床试验特点及数据核

- 查的常见问题讨论[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(22): 2943-2947.
- [6] 魏立璇,孙涛,于慧会. 126项抗肿瘤药物临床试验方案偏离的分析[J]. 中国肿瘤, 2020, 29(7): 526-531.
- [7] 叶丽君,蔡淑帆,林能明,等. 某院抗肿瘤药物临床试验方案偏离的回顾性研究[J]. 医药导报, 2021, 40(12): 1761-1765.
- [8] 国家药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范[Z]. 2020.
- [9] 张玲. 肿瘤临床试验的风险评估和质量管理共识(2021版)[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(12): 1188-1194.
- [10] 刘金华,刘敏,刘雨村,等. 我院药物临床试验实施中方案偏离的回顾性研究[J]. 中国药房, 2017, 28(25): 3474-3478.
- [11] 沙莉莉,刘燕,魏嘉,等. 根因分析在药物临床试验发生方案违背后的应用[J]. 西南国防医药, 2019, 29(8): 885-888.
- [12] 曹江,汶柯,白楠,等. 基于风险的药物临床试验方案偏离交互管理模式探讨[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(2): 201-203.
- [13] 罗璇,张勇,杨宏昕. 临床试验违背方案伦理审查的案例分析与对策探讨[J]. 中国医学伦理学, 2022, 35(4): 421-426.
- [14] 瞿明杰,李晓玲,母双,等. 方案违背的伦理审查与管理[J]. 中国医学伦理学, 2020, 33(2): 165-168.
- [15] 渠田田,周志刚,袁燕,等. 研究者发起的临床研究中监查常见问题分析及对策探讨[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(1): 77-81.
- [16] 邢淑君,陈鹤方,胡梦蝶,等. 肿瘤患者参与药物临床试验现状及影响因素研究[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(12): 1201-1208.
- [17] 曹婧,李兰兰,代伟,等. 儿童恶性肿瘤免疫检查点抑制剂的临床试验及应用进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(12): 1539-1544.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2022-09-22