

帕金森病常见共病的药物管理

徐煜 徐岩 曹学兵

【中图分类号】 R742.5 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2022)06-0574-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.06.018

帕金森病是一种好发于中老年人的神经退行性疾病,也常合并多系统疾病如循环系统、消化系统等疾病。这种多病状态不仅严重降低患者生活质量,而且多重用药也给临床医生造成了一定的困扰。本研究旨在对帕金森病常见共病的药物管理进行阐述,以为临床医生提供合理的药物选择,减少不良事件的发生。

1 PD及共病概念

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的神经退行性疾病,近期一项研究预估我国60岁及以上人群PD患病率将达到1.37%^[1],而该年龄段的PD患者受诸多因素影响,易合并多种疾病。通常将1例患者身上共存两种及以上的疾病定义为共病^[2]。大样本临床研究发现约78.4% PD患者会合并2种及以上的疾病,较常见的共病包括循环系统(体位性低血压27.76%、卧位高血压38.68%、冠心病25.2%~30.9%、心衰6.7%~8.04%)、神经系统(脑卒中13.8%~29.7%、帕金森病精神病28.6%)、内分泌系统(糖尿病5.4%~30.9%、甲状腺功能异常11%)、泌尿系统(下尿路症状35%~70%、慢性肾脏病8.6%)、呼吸系统(肺炎11%)等疾病^[3-8]。老年人群生理学以及药物吸收、代谢、清除的变化容易诱发药物不良事件,因此面对多类型用药医生需综合考虑,规范用药,降低多重用药风险,警惕药物不当联用引起的综合征^[9-10]。本研究系统梳理PD患者合并常见共病时的药物选择及注意事项,以为临床医生提供合理的药物选择,减少不良事件的发生。

2 PD合并循环系统疾病

2.1 血压异常

2.1.1 直立性低血压 直立性低血压(Orthostatic hypotension, OH)发生时PD患者由于脑血流灌注不足易导致晕厥及跌倒,加之老年患者本身存在骨质流失,跌倒后更易导致骨折^[11]。因此,妥善解决PD患者OH有利于避免并发症的发生。PD的药物治疗如多巴胺受体激动剂、儿茶酚-氧位-甲基转移酶(Catechol-o-methyltransferase, COMT)抑制剂、单胺氧化酶-B(Monoamine oxidase B, MAO-B)抑制剂、

金刚烷胺均可导致OH^[10]。因此,首先应当排除抗PD药物导致的OH,再进行相应的药物干预。OH的治疗可单用糖皮质激素、屈昔多巴、米多君、托莫西汀,联合治疗可加用溴比斯地明^[12]。

2.1.2 卧位高血压 卧位高血压(Supine hypertension, SH)常合并OH,但过度降低SH会加重OH,因此当SH合并OH时建议优先治疗OH,允许轻度SH,重度SH患者可按需在白天或夜间使用短效抗高血压病药^[10]。确有必要进行SH的管理时可选择中短效降压药卡托普利、氯沙坦、可乐定及硝酸甘油经皮贴剂^[12]。其中,氯沙坦通过减少夜间尿钠排泄,不加重神经源性OH,可作为SH合并OH的优良选择^[12]。此外,选择两餐之间、傍晚或晚上服用短效降压药,可在一定程度上避免OH的发生^[13]。

2.2 心脏疾病

2.2.1 冠心病 英国一项大样本数据调查发现,25.1%的PD患者合并冠心病^[3]。对于心梗的PD患者,作为多巴胺受体激动剂之一的吡贝地尔能拮抗 α_2 肾上腺素受体,扩张血管,故急性期应禁止使用吡贝地尔^[14]。盐酸曲美他嗪(Trimetazidine, TMZ)因可降低心肌细胞氧耗,临床上常用于冠心病的治疗。但一项大型回顾性队列研究发现使用TMZ显著增加发生帕金森综合征的风险^[15]。因此,严禁PD患者服用TMZ以避免加重病情;其次,抗凝药物华法林主要通过肝脏内细胞色素(Cytochrome, CY)P2C9代谢,而抗PD药物恩他卡朋可抑制酶活性^[16],联用时可能导致出血风险增加,应注意INR的监测并进行个体化剂量调整。依度沙班、利伐沙班属于新型口服抗凝药,在肠道经P-糖蛋白转运入血,前者仅约10%经过肝脏代谢清除,对CYP450作用较小^[17],后者主要由肝脏的CYP3A4、CYP2J2代谢,而恩他卡朋作用于肝脏CYP2C9,且不是P-糖蛋白的底物^[18]。因此,利伐沙班、依度沙班与恩他卡朋联用时发生药物相互作用可能性较小,为PD患者非瓣膜性房颤性卒中预防、冠心病二级预防等提供了更优的选择。

2.2.2 心力衰竭 一项横断面研究发现PD患者心衰的患病率是非PD患者的2倍^[19]。因此,在进行抗PD治疗的同时应注意药物对心脏的不良作用。麦角类多巴胺受体激动剂因增加心脏瓣膜纤维化的风险,已不再是一线用药^[20]。有研究发现不同种族对非麦角类多巴胺受体激动剂-普拉克索的心血管反应不同,欧洲人群发生心衰的风险增加^[20],而亚洲人群则未观察到相应现象^[21]。考虑到亚洲人群中服用罗匹尼罗后未观察到心衰风险显著增加^[21],因此罗匹尼罗不失为伴有心衰的亚洲PD患者的一种药物选择。

基金项目:国家重点研发计划资助项目(2017YFC1310300);国家自然科学基金面上项目(81171193、81671108、81873734)

作者单位:430022 武汉华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科[徐煜 徐岩 曹学兵(通信作者)]

3 PD 合并神经系统疾病

3.1 缺血性脑卒中

缺血性脑卒中和 PD 均常见于中老年人,虽然既往流行病学以及尸检显示两者间的关系尚不明确^[22],但毋庸置疑的是 PD 患者一旦发生缺血性脑卒中,应尽快启动溶栓、抗血小板聚集、降脂等治疗,尽可能挽救患者生命。

临床常用于进行抗血小板聚集治疗的阿司匹林可导致胃溃疡,抗 PD 药物 MAO 抑制剂司来吉兰也有加重胃溃疡的风险^[16]。对于该类 PD 患者,临床医生应警惕联用时带来的消化道不良反应。必要时可加用不参与竞争 CYP3A4 等药物酶代谢的质子泵抑制剂如泮托拉唑、兰索拉唑^[23],以免影响抗血小板聚集效果。

此外,氯吡格雷与司来吉兰均可通过 CYP2B6, CYP2C19 进行代谢^[24-25],前者的代谢产物可发挥抗血小板聚集功能,故两药物联用时可能会竞争性抑制氯吡格雷代谢,减弱其抗血小板聚集作用。目前相关研究较少,需要更多临床研究以证实两者的关系。

3.2 帕金森病精神病

帕金森病精神病(Parkinson's disease psychosis, PDP)患病率因诊断及研究设计不同可出现较大差异,波动在 16%~75%^[26]。

长期服用抗 PD 药物及 PD 的进展均可导致 PD 患者出现 PDP。对于前者,临床医生应在不加重运动症状的前提下通过以下顺序减少甚至停用抗 PD 药物:抗胆碱能药物、MAO-B 抑制剂、金刚烷胺、多巴胺激动剂、COMT 抑制剂,最后是左旋多巴^[16]。若 PD 药物简化后症状并无改善甚至恶化,则应及时加用抗精神病药物进行干预。但不当使用抗精神病药物可能会增加患者吸入性肺炎的风险^[27],导致患者死亡。为此,2019 年美国老年医学会 Beers 标准推荐使用匹莫范色林、喹硫平、氯氮平,其他抗精神病药物因有恶化运动症状的风险,不推荐使用^[28]。氯氮平可出现粒细胞减少的罕见不良事件,临床使用时应注意血常规常规的监测。

4 PD 合并内分泌疾病

4.1 II 型糖尿病

糖尿病与帕金森病均是老年人好发疾病。PD 患者中糖尿病的发生率为 8%~30%^[29]。因此,有相当部分的 PD 患者需接受降糖治疗。目前关于二甲双胍(Metformin, Met)改善认知的临床研究存在矛盾的结果:改善、加重、无影响^[30]。尽管 Met 的神经保护作用尚不明确,但考虑到 Met 造成的维生素 B12 缺乏可能与痴呆及 PD 的病因相关^[31],因此对于长期使用 Met 患者,建议定期监测 Vit B12,必要时补充。

临床研究发现胰高血糖素样肽-1 受体激动剂在改善患者运动症状等方面发挥了一定的作用^[32]。因此,某些血糖控制不佳的 PD 患者服用该药物,可能受益颇多。

PD 患者启动降糖治疗时应考虑药物相互作用可能产生的低血糖风险。磺脲类药物主要通过肝脏 CYP2C9 等酶进行代谢^[33]。因此,恩他卡朋与磺脲类药物联用可降低血糖,

增加低血糖的发生^[16,34]。雷沙吉兰也可诱发严重低血糖症状^[35]。因此,患者接受降糖治疗时应定期监测血糖,必要时调整药物剂量,避免血糖波动过大,加重病情。

4.2 甲状腺功能异常

有研究发现 PD 患者中甲状腺疾病的患病率达到 11%^[3],而甲亢、甲减可加重 PD 症状^[36-37],若未能及时纠正,将误导临床医生调整 PD 治疗方案而加重病情。正确诊断有赖于真实的激素水平,而左旋多巴在不影响甲状腺功能的前提下可于服药 2 h 内降低促甲状腺激素水平^[38]。因此,不宜在服药 2 h 内进行甲状腺相关激素检查。

5 PD 合并泌尿系统疾病

5.1 下尿路症状

PD 患者中有 35%~70% 出现下尿路症状^[8]。尿路感染、神经源性膀胱过度活动均与下尿路症状相关。前者可使用环丙沙星抗感染治疗,但环丙沙星抑制肝脏 CYP1A2,而罗匹尼罗通过该酶代谢,联用时应注意罗匹尼罗药物浓度;针对后者所致的尿失禁、尿频尿急等症状常使用抗毒蕈碱药物进行治疗。包括奥昔布宁、托特罗定、索利那新、非索罗定、达非那新、曲司氯铵、米拉贝隆^[39]。此外,尿潴留的 PD 患者则使用氯贝胆碱,夜间多尿的患者可晚间使用去氨加压素喷雾^[40]。

5.2 肾功能不全

在患者肾功能不全的情况下应慎用或禁用由肾脏代谢的药物。肾功能不全的 PD 患者禁用司来吉兰^[16]。对于轻中度肾功能不全的 PD 患者,金刚烷胺、普拉克索需要调整剂量^[16],罗匹尼罗、雷沙吉兰则无需调整^[41-42]。对于接受稳定血透的肾病患者推荐使用罗匹尼罗^[16]。对于未经血透的严重肾病患者,一般不推荐使用罗匹尼罗^[16,42]。但经皮罗替戈汀贴片在不同阶段慢性肾功能不全患者(包括血透患者)中无须调整剂量^[43],不失为该类患者的一种选择。

6 PD 合并肺炎

日本一项纳入 1452 例 PD 患者的研究发现 4.3% PD 患者合并肺炎^[44]。肺炎是导致 PD 患者死亡的主要原因之一^[45]。在抗感染治疗过程中不应随意减量甚至停用抗 PD 药物,避免加重 PD 症状及导致不良预后^[46]。需注意的是用于革兰阳性球菌感染的利奈唑胺与雷沙吉兰,复方卡比多巴联用可引起血清素综合征^[47-48]。此外,多巴胺受体激动剂和雷沙吉兰可改善吞咽困难,但前者有严重的不良反应,后者不良反应较少^[49],因此服用雷沙吉兰可能有助于降低 PD 患者肺炎发生率。

7 结束语

我国人口基数大且已逐渐步入老龄化社会,未来 PD 特别是共病患者将持续增加,给家庭、社会带来极大医疗经济负担。本研究系统梳理了 PD 患者常见共病的药物管理及注意事项,以期临床用药提供一定的帮助。安全用药除需详细了解患者病史、完善用药前的检查,还应注意药物剂量,

尽可能采用最小剂量达到较为满意的临床效果;同时,要充分认识药物间相互作用,优化联合治疗^[50];临床上仍需多学科合作,共同管理,制定精准治疗方案,旨在更好地医治患者,提高他们的生活质量。

参 考 文 献

- [1] Kumar S, Goyal L, Singh S. Tremor and rigidity in patients with Parkinson's disease: emphasis on epidemiology, pathophysiology and contributing factors[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2021, 21(7):596-609.
- [2] Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2012, 380(9836): 37-43.
- [3] Mclean G, Hindle JV, Guthrie B, et al. Co-morbidity and polypharmacy in Parkinson's disease: insights from a large Scottish primary care database[J]. *BMC Neurol*, 2017, 17(1): 126.
- [4] Abugroun A, Taha A, Abdel-Rahman M, et al. Cardiovascular risk among patients ≥ 65 years of age with Parkinson's disease (from the national inpatient sample)[J]. *Am J Cardiol*, 2020, 136: 56-61.
- [5] Yoon SY, Shin J, Kim YW, et al. The mortality rate of Parkinson's disease and related comorbidities: a nationwide population-based matched cohort study in Korea[J]. *Age Ageing*, 2021, 50(4): 1182-1188.
- [6] Pressley JC, Louis ED, Tang MX, et al. The impact of comorbid disease and injuries on resource use and expenditures in parkinsonism[J]. *Neurology*, 2003, 60(1): 87-93.
- [7] Tulb D, Cozma L, Blnescu P, et al. Blood pressure patterns in patients with parkinson's disease: a systematic review[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(2): 129.
- [8] Ogawa T, Sakakibara R, Kuno S, et al. Prevalence and treatment of LUTS in patients with Parkinson disease or multiple system atrophy[J]. *Nat Rev Urol*, 2017, 14(2): 79-89.
- [9] Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly[J]. *Drug Metab Rev*, 2009, 41(2): 67-76.
- [10] Csoti I, Jost WH, Reichmann H. Parkinson's disease between internal medicine and neurology[J]. *J Neural Transm*, 2016, 123(1): 3-17.
- [11] Johansson M, Rogmark C, Sutton R, et al. Risk of incident fractures in individuals hospitalised due to unexplained syncope and orthostatic hypotension[J]. *BMC Med*, 2021, 19(1): 188.
- [12] 陈施吾, 窦荣花, 王玉凯, et al. 帕金森病血压管理专家共识[J]. *诊断学理论与实*, 2020, 19(5): 460-468.
- [13] Mazza A, Ravenni R, Antonini A, et al. Arterial hypertension, a tricky side of Parkinson's disease: physiopathology and therapeutic features[J]. *Neurol Sci*, 2013, 34(5): 621-627.
- [14] Borovac JA. Side effects of a dopamine agonist therapy for Parkinson's disease: a mini-review of clinical pharmacology[J]. *Yale J Biol Med*, 2016, 89(1): 37-47.
- [15] Kim S, Yu YM, Kwon J, et al. Trimetazidine use and the risk of parkinsonism: a nationwide Population-Based study[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(19): 7256.
- [16] Kliezt M, Greten S, Wegner F, et al. Safety and tolerability

- of pharmacotherapies for parkinson's disease in geriatric patients[J]. *Drugs Aging*, 2019, 36(6): 511-530.
- [17] Parasrampur Da TK, Pharmacodynamics OE. A Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulant that inhibits clotting factor Xa[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55(6): 641-655.
- [18] Corsini A, Ferri N, Proietti M, et al. Edoxaban and the issue of Drug-Drug interactions: from pharmacology to clinical practice[J]. *Drugs*, 2020, 80(11): 1065-1083.
- [19] Zesiewicz T, Strom JA, Borenstein AR, et al. Heart failure in Parkinson's disease: analysis of the United States Medicare current beneficiary survey[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2004, 10(7): 417-420.
- [20] Tran T, Brophy JM, Suissa S, et al. Risks of cardiac valve regurgitation and heart failure associated with ergot- and Non-Ergot-Derived dopamine agonist use in patients with parkinson's disease: a systematic review of observational studies[J]. *CNS Drugs*, 2015, 29(12): 985-998.
- [21] Hsieh PH, Hsiao FY. Risk of heart failure associated with dopamine agonists: a nested case-control study[J]. *Drugs Aging*, 2013, 30(9): 739-745.
- [22] Zambito Marsala S, Gioulis M, Pistacchi M, et al. Parkinson's disease and cerebrovascular disease: is there a Link? A neurosonological case-control study[J]. *Neurological Sciences*, 2016, 37(10): 1707-1711.
- [23] 老年人多重用药安全管理专家共识[J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(9): 705-717.
- [24] 郭平平, 陈晓霞, 王晓蓉, et al. 阿司匹林和氯吡格雷抗血小板抵抗机制及临床研究进展[J]. *中国临床神经科学*, 2019, 27(3): 321-328.
- [25] Hildestrand M, Oscarson M, Salonen JS, et al. CYP2B6 and CYP2C19 as the major enzymes responsible for the metabolism of selegiline, a drug used in the treatment of Parkinson's disease, as revealed from experiments with recombinant enzymes[J]. *Drug Metabolism and Disposition*, 2001, 29(11): 1480-1484.
- [26] Fénelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2010, 289(1/2): 12-17.
- [27] Chekani F, Holmes HM, Johnson ML, et al. Risk of pneumonia associated with atypical antipsychotic use in nursing home residents with Parkinson's disease[J]. *J Psychiatr Res*, 2019, 117: 116-121.
- [28] By TP. American geriatrics society 2019 updated AGS beers criteria(R) for potentially inappropriate medication use in older adults[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2019, 67(4): 674-694.
- [29] Aviles-Olmos I, Limousin P, Lees A, et al. Parkinson's disease, insulin resistance and novel agents of neuroprotection[J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 2): 374-384.
- [30] 于通, 谢斯怡, 夏文芳, 等. 二甲双胍影响 T2DM 患者认知功能的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(06): 1333-1337.
- [31] Yc K, Huang KW, Lin CL, et al. Effects of metformin exposure on neurodegenerative diseases in elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 79(Pt B): 77-83.
- [32] Athauda D, MacLagan K, Skene SS, et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 390

- (1103): 1664-1675.
- [33] 叶林虎, 贺梅, 赵欣黔, 等. 磺脲类降糖药的潜在药物相互作用研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(12): 1333-1337.
- [34] Tornio A, Niemi M, Neuvonen PJ, et al. Drug interactions with oral antidiabetic agents: pharmacokinetic mechanisms and clinical implications[J]. Trends Pharmacol Sci, 2012, 33(6): 312-322.
- [35] Ibrahim FA, Rashid F, Hussain AA, et al. Rasagiline-induced severe recurrent hypoglycemia in a young Woman without diabetes: a case report[J]. J Med Case Rep, 2017, 11(1): 29.
- [36] Minár M, Valkovi P. Thyroid-induced worsening of parkinsonian tremor resistant to drugs and subthalamic nucleus deep brain stimulation[J]. Case Rep Neurol Med, 2014, 2014: 489275.
- [37] Ehm G, Kim HJ, Jeon B. Hypothyroidism-induced Reversible Encephalopathy as a Cause of Aggravation of Parkinsonism and Myoclonus in Parkinson's Disease[J]. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y), 2017, 7: 505.
- [38] Munhoz RP, Teive HA, Troiano AR, et al. Parkinson's disease and thyroid dysfunction[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2004, 10(6): 381-383.
- [39] Kulshreshtha D, Ganguly J, Jog M. Managing autonomic dysfunction in Parkinson's disease: a review of emerging drugs[J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2020, 25(1): 37-47.
- [40] Wood LD, Neumiller JJ, Setter SM, et al. Clinical review of treatment options for select nonmotor symptoms of Parkinson's disease[J]. Am J Geriatr Pharmacother, 2010, 8(4): 294-315.
- [41] Hoy SM, Keating GM. Rasagiline: a review of its use in the treatment of idiopathic Parkinson's disease[J]. Drugs, 2012, 72(5): 643-669.
- [42] Stocchi F, Fossati B, Torti M. Safety considerations when using non-ergot dopamine agonists to treat Parkinson's disease[J]. Expert Opin Drug Saf, 2020, 19(9): 1155-1172.
- [43] Cawello W, Ahrweiler S, Sulowicz W, et al. Single dose pharmacokinetics of the transdermal rotigotine patch in patients with impaired renal function[J]. Br J Clin Pharmacol, 2012, 73(1): 46-54.
- [44] Yoritaka A, Shimo Y, Takanashi M, et al. Motor and non-motor symptoms of 1453 patients with Parkinson's disease: prevalence and risks[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2013, 19(8): 725-731.
- [45] Troche MS, Brandimore AE, Okun MS, et al. Decreased cough sensitivity and aspiration in Parkinson disease[J]. Chest, 2014, 146(5): 1294-1299.
- [46] Segal O, Hassin-Baer S, Kliers I, et al. Decreased Anti-Parkinson's therapy during hospitalization due to infectious diseases is associated with worse prognosis[J]. CNS Neurosci Ther, 2016, 22(5): 423-425.
- [47] Hisham M, Sivakumar MN, Nandakumar V, et al. Linezolid and rasagiline—A culprit for serotonin syndrome[J]. Indian J Pharmacol, 2016, 48(1): 91-92.
- [48] Pettit NN, Alonso V, Wojcik E, et al. Possible serotonin syndrome with carbidopa-levodopa and linezolid[J]. J Clin Pharm Ther, 2016, 41(1): 101-103.
- [49] Hirano M, Isono C, Samukawa M, et al. Rasagiline monotherapy improves swallowing in patients with Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2020, 78: 98-99.
- [50] Liao SJ, Lalic S, Sluggett JK, et al. Medication management in frail older People: consensus principles for clinical practice, research, and education[J]. J Am Med Dir Assoc, 2021, 22(1): 43-49.

(2022-01-06 收稿)

(上接第 573 页)

- [46] Goedert M, Falcon B, Clavaguera F, et al. Prion-like mechanisms in the pathogenesis of tauopathies and synucleinopathies[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2014, 14(11): 495.
- [47] Breen DP, Halliday GM, Lang EA. Gut-brain axis and the spread of α -synuclein pathology: Vagal highway or dead end? [J]. Mov Disord, 2019, 34(3): 307-316.
- [48] Ayers JI, Brooks MM, Rutherford NJ, et al. Robust central nervous system pathology in transgenic mice following peripheral injection of α -Synuclein fibrils[J]. J Virol, 2017, 91(2): e02016-e02095.
- [49] Sacino AN, Brooks M, Thomas MA, et al. Intramuscular injection of alpha-synuclein induces CNS alpha-synuclein pathology and a rapid-onset motor phenotype in transgenic mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(29): 10732-10737.
- [50] Parnetti L, Gaetani L, Eusebi P, et al. CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(6): 573-586.
- [51] Bousset L, Pieri L, Ruiz-Arlandis G, et al. Structural and functional characterization of two alpha-synuclein strains[J]. Nat Commun, 2013, 4(1): 2575.
- [52] Candelise N, Schmitz M, Thüne K, et al. Effect of the micro-environment on α -synuclein conversion and implication in seeded conversion assays[J]. Transl Neurodegener, 2020, 9(1): 5.

(2022-04-28 收稿)