

论著·临床研究

异基因造血干细胞移植治疗地中海贫血
54 例临床分析并文献复习聂伟业, 覃春捷[△]

(柳州市工人医院血液科, 广西 柳州 545005)

[摘要] 目的 探讨异基因造血干细胞移植治疗地中海贫血的临床疗效及相关并发症。方法 对 2018 年 11 月至 2021 年 9 月在该院血液内科完成的 54 例异基因造血干细胞移植治疗地中海贫血进行回顾性分析其疗效及相关并发症。结果 植入率 100.0%, 无地中海贫血生存率 98.1%, 急性移植物抗宿主病(aGVHD) 8 例(14.8%)。进一步分析 aGVHD 的相关危险因素, 不同供体来源差异有统计学意义($P < 0.05$)。移植其他相关并发症中, 年龄对巨细胞病毒(CMV)血症的发生差异有统计学意义($P < 0.05$), 供体来源对出血性膀胱炎(HC)差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 异基因造血干细胞移植可以有效治疗地中海贫血, 供体来源、年龄有可能是移植后并发症发生的危险因素。

[关键词] 地中海贫血; 异基因造血干细胞移植; 临床分析

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.12.011 中图法分类号: R556.61

文章编号: 1009-5519(2024)12-2030-04 文献标识码: A

Clinical analysis and literature review of 54 cases of thalassemia treated by
allogeneic hematopoietic stem cell transplantationNIE Weiye, QIN Chunjie[△]

(Liuzhou Workers' Hospital, Liuzhou, Guangxi 545005, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical efficacy and related complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of thalassemia. **Methods** A retrospective analysis of the efficacy and related complications of 54 patients with thalassemia who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the Department of Hematology of the hospital from November 2018 to September 2021. **Results** The implantation rate was 100.0%, the thalassemia-free survival rate was 98.1%, and there were 8 cases of acute graft-versus-host disease(aGVHD), the incidence rate was 14.8%. Further analysis of the related risk factors for aGVHD showed that there were statistical differences among different donor sources($P < 0.05$). Among other related complications of transplantation, there was a statistical difference between age and CMV($P < 0.05$), and there was a statistical difference between donor source and hemorrhagic cystitis(HC)($P < 0.05$). **Conclusion** Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation can effectively treat thalassemia, and donor source and age may be risk factors for complications after transplantation.

[Key words] Thalassemia; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; clinical analysis

地中海贫血(简称地贫)是一种常见的严重危害人类健康的遗传性疾病。其在中国南方、东南亚、印度、中东和地中海地区发病率很高^[1-2]。中国南方主要集中于广西、广东、海南、四川等地方。地贫的治疗策略主要有输血、铁螯合、脾切除、异基因造血干细胞移植等, 而唯一根治的策略是进行异基因造血干细胞移植。但是异基因造血干细胞移植仍然面临着种种挑战, 其中影响移植后生存率的因素有多种^[3]。本研究对 2018 年 11 月至 2021 年 9 月在本院血液内科完成的 54 例异基因造血干细胞移植治疗地贫后的疗效进行回顾性分析, 明确在本院移植体系下并发症发生情况, 分析可能的风险因素, 为进一步提高患者生活

质量及生存率提供依据, 为临床治疗积累经验。

1 材料与方法

1.1 病例资料 回顾分析本院 2018 年 11 月至 2021 年 9 月行异基因造血干细胞移植治疗的地贫患儿 54 例, 其中男 36 例(66.7%), 女 18 例(38.9%), 年龄 3~12 岁, 年龄分组: 3~6 岁 21 例(38.9%), 7~12 岁 33 例(61.1%), 有 2 例进行了脾切除, 合并自免溶贫 2 例。纳入标准: (1) 诊断为重型地贫或输血依赖型中间型地贫; (2) 年龄 < 18 岁; (3) 首次行造血干细胞移植。排除标准: (1) 非输血依赖型地贫; (2) 进行 2 次及以上造血干细胞移植术。本研究经本院伦理委员会审批通过(XJS2016051)。

1.2 方法 供体来源有同胞人类白细胞抗原(HLA)全相合 18 例(33.3%)、非亲缘 35 例(64.8%)、母子 HLA 全相合 1 例(1.9%)。移植方式:外周血干细胞移植(PBSCT)有 45 例(83.3%),PBSCT 结合骨髓移植(BMT)8 例(14.8%),PBSCT 结合 BMT 及脐带血移植(CBT)1 例(1.9%)。非亲缘供者移植中,HLA 分全相合 32 例,A 位点不合 2 例,DQ 位点不合 1 例。患者预处理方案:BU(busulfan,白消安)+CY(cyclophosphamide,环磷酰胺)+ATG(antithymic immunoglobulin,抗胸腺免疫球蛋白)+FLU(fludarabine,氟达拉滨),其中 ATG 10mg/kg。移植后抗宿主病预防方案:CSA(cyclosporin,环孢素)+MTX(methotrexate,甲氨蝶呤)+MMF(mycophenolate mofetil,霉酚酸酯)+ATG。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析。计数资料采用例和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 植入情况分析 成功植入 54 例,复发 0 例,成功率为 100.0%。

2.2 移植后 GVHD 发生率及危险因素分析 按急性移植后抗宿主病(aGVHD)国际联盟分级标准,aGVHD 8 例(14.8%)。其中 I 度 4 例(7.4%);II~IV 度 2 例(3.7%);III~IV 度 2 例(3.7%)。aGVHD 脏器发生情况:皮肤 4 例(7.4%),分别发生的时间是移植后第 26、25、35、14 天;肠道 2 例(3.8%),分别发生的时间是第 46、32 天;皮肤+肠道 2 例(3.8%),分别发生的时间是第 22、33 天。与亲缘供者相比,非亲缘供者来源 aGVHD 的发生更高,差异有统计学意义

($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 移植后 aGVHD 单因素危险因素分析(n)

临床分组	aGVHD	无 aGVHD	χ^2	P
年龄			0.008	0.930
3~6 岁	3	18		
7~12 岁	5	28		
供体来源			9.626	0.008
同胞全相合	0	18		
非亲缘	7	28		
母子全合	1	0		
移植方式			0.227	0.893
PBSCT	7	38		
PBSCT+BMT	1	7		
PBSCT+BMT+CBT	0	1		
HLA 相合情况			1.222	0.543
全相合	7	44		
A1 不合	1	1		
DQ 不合	0	1		

2.3 移植后相关并发症发生及危险因素分析 出血性膀胱炎(HC)15 例,发生率为 27.8%,发生时间从第 2~42 天。巨细胞病毒(CMV)血症 10 例,发生率为 18.5%,发生时间从第 2~149 天。肝静脉阻塞病(VOD)3 例,发生率为 5.6%,有 1 例发生时间在第 20 天,2 例发生时间在第 15 天。EB 病毒(EBV)血症 8 例(14.8%),发生时间从第 17~401 天。感染 11 例(20.4%),其中病毒感染 10 例,占感染比例 90.9%,真菌感染 1 例,占感染比例 9.1%。与无 CMV 组相比,年龄对 CMV 的发生差异有统计学意义($P < 0.05$),供体来源对 HC、CMV、其他病毒感染差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 移植后相关并发症单因素分析(n)

临床分组	HC	χ^2	P	CMV 血症	χ^2	P	VOD	χ^2	P
年龄		1.305	0.253		4.310	0.038		0.041	0.839
3~6 岁	4			1			1		
7~12 岁	11			9			2		
供体来源		7.422	0.024		6.662	0.036		0.061	0.970
同胞全相合	1			0			1		
非亲缘	14			10			2		
母子全合	0			0			0		
移植方式		1.307	0.520		2.455	0.293		0.635	0.728
PBSCT	14			10			3		
PBSCT+BMT	1			0			0		
PBSCT+BMT+CBT	0			0			0		
HLA 相合情况		1.222	0.543		1.567	0.457		0.187	0.911
全相合	15			9			3		
A1 不合	0			1			0		
DQ 不合	0			0			0		

续表 2 移植后相关并发症单因素分析 (n)

临床分组	EBV 血症	χ^2	P	其他病毒感染	χ^2	P	真菌感染	χ^2	P
年龄		0.488	0.485		0.006	0.936		1.601	0.206
3~6 岁	4			4			1		
7~12 岁	4			6			0		
供体来源		2.142	0.343		6.662	0.036		0.553	0.758
同胞全相合	1			0			0		
非亲缘	7			10			1		
母子全合	0			0			0		
移植方式		1.878	0.391		2.455	0.293		0.204	0.903
PBSCT	8			10			1		
PBSCT+BMT	0			0			0		
PBSCT+BMT+CBT	0			0			0		
HLA 相合情况		2.184	0.336		0.722	0.697		0.060	0.970
全相合	7			10			1		
A1 不合	1			0			0		
DQ 不合	0			0			0		

2.4 移植后生存分析 53 例存活, 1 例死亡, 生存率为 98.1%。

3 讨论

受者和供者之间 HLA 匹配程度对 HSCT 结果有很大的影响, 最佳的选择是 HLA-相同的同胞捐赠者, 然而仅 25%~30% 的患者可以获得 HLA-相同匹配的捐献者^[4-6]。由此可见, 扩大供者来源以满足移植需求可使更多患者受益。有临床研究成功进行了 15 例重型 β 地贫儿童非亲缘 HLA 表型不全相合的造血干细胞移植, 通过随访 24.1 个月发现, 死亡 2 例, 生存率为 86.67%^[7]。本研究的 54 例资料中, 有 35 例非亲缘性供体, 占 64.81%, 是 HSCT 的主要来源, 1 例死亡, 生存率为 97.1%, 并且供体来源对 GVHD 的发生及 HC、CMV、病毒感染差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。本研究中, 所有病例均采用相同的清髓性预处理方案, 35 例非亲缘供者移植组均为 PBSCT, 余 19 例亲缘供者组中 10 例为 PBSCT, 8 例为 PBSCT+BMT (14.8%), 1 例为 PBSCT+BMT+CBT (1.9%), 非亲缘组 aGVHD 更高可能主要源于其主要为外周血干细胞移植。印度南部三级转诊中心 264 例重型地贫研究中, 亲缘供者 (MRD) 76.0%, 非亲缘供者 (MUD) 22%, 均采用清髓性预处理, MRD 及 MUD 组植入率分别达 97.0%、96.0%, 中位随访 65 个月, 队列中无地贫存活率同胞供体、家庭供体及非亲缘组分别为 96.0%、94.0% 和 84.0%, 在 aGVHD 的发生率方面 MUD 也明显高于 MRD (60.0% vs. 20.0%), MUD 组的免疫性血细胞减少症和巨细胞病毒再激活率也显著更高, 分别为 27.0% 对 1.4% 和 25.0% 对 2.0% ($P = 0.001$)^[8]。由此可见, 非亲缘供者地贫移植疗效可观, 但需要更注意的是 aGVHD、CMV 的发生, 进行更严密的监测。在土耳其 25 个儿科中心接受首次 HSCT 的 1 469 例 TM 患者研究中, 中位随访时间和移植年龄分别为 62 个月和 7 年, 其 5 年总生存率 (OS)、无地贫生存率 (TFS) 和无海贫-

GVHD 生存率 (TGFS) 率分别为 92.3%、82.1% 和 80.8%^[9]。本研究中地贫移植生存率达 98.1%, 目前显示出良好的效果, 但仍需要做进一步随访了解其长期疗效。基于目前地贫干细胞移植成效, OIKONO-MOPOULOU 等^[10] 提出在基因治疗策略被证明是安全的之前, HSCT 仍然是治疗输血依赖性地贫患者的唯一方法。

异基因造血干细胞移植化疗、长期使用免疫抑制剂及移植后患者免疫功能未恢复, 易合并各种机会感染或原有感染再激活, 感染是移植主要并发症之一, 本研究显示感染发生率为 20.4%, 主要为病毒感染, 占感染比例 90.9%, 而 CMV 感染为移植后最常见的病原体感染, 因而早期防治显得尤为重要, 如果没有尽快治疗 CMV 感染, 可能引起 CMV 感染性肺炎、视网膜炎等。有研究表明, CMV 感染发生的危险因素是由于 aGVHD 的发生^[11-12]。本研究发现非亲缘供体组 aGVHD、CMV 血症发生率均明显高于同胞供者组, 可能是由于与非亲缘供体组移植物主要来源于外周血干细胞, 另外非亲缘组 aGVHD 的发生延迟了机体的免疫重建可导致 CMV 的激活。另外, 本研究结果显示, 年龄对 CMV 的发生差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在一项 230 例因各种血液疾病而接受同种异体 HSCT 的患者研究中, 其中重型 β 地中海贫血 (36.1%)、再生障碍性贫血 (23.9%)、恶性疾病占有所有患者的 20.0%, 对所有 CMV 病毒载量 $\geq 2\ 000$ copy/mL 的 HSCT 受者进行预防性抗病毒治疗, 以预防 CMV 疾病; 移植前受者 CMV 血清阳性率为 99.1%, 供者为 99.5%。66.1% 的患者出现 CMV 感染, 对 140 例 CMV 病毒载量 $\geq 2\ 000$ copy/mL 的患者 (61%) 进行了先发性抗病毒治疗, 结果显示患者年龄 > 12 岁、类固醇给药以及使用吗替麦考酚酯联合或不联合移植后环磷酰胺与 CMV 再激活最大可能性相关, 没有 CMV 再激活的患者的总生存率为 97.4%, 而 CMV 再激活的患者的总生存率为 80.3% ($P =$

0.001)^[13]。本研究结果也显示,年龄较高者 CMV 发生率更高。本研究中巨细胞病毒血症(CMV)共 10 例,发生率为 18.5%,可能主要得益于移植早期开始予以阿昔洛韦及更昔洛韦预防性治疗 CMV。潘霖等^[14]研究显示,年龄、HLA 配型、环孢素 A、血清铁蛋白、CD34、急性移植物抗宿主病(aGVHD)是构建重型 β 地贫患者造血干细胞移植后出现 CMV 感染的列线图模型的预测指标,且预测效果良好。因此,通过构建良好的预测模型有望对于未来优化患者的临床诊疗产生深远意义。

出血性膀胱炎(HC)是 HSCT 常见的并发症之一,常与移植前大剂量放化疗、药物基因多态性、病毒感染、GVHD、患者年龄性别、供者类型和移植方式等相关^[15-17]。预处理化疗及针对 GVHD 的免疫疗法均可导致机体免疫力低下,易导致 CMV、BK 病毒感染及再激活,通过血行感染、尿路逆行感染等侵犯膀胱黏膜,同时 GVHD、化疗药物对膀胱黏膜的直接损害等多方面的因素,可共同促进 HC 的发生^[18]。本研究显示,非亲缘供体组 HC 发生率明显高于同胞供者,可能与非亲缘移植 aGVHD、CMV 血症发生率均更高有关。通过监测 HSCT 患者的 CMV、BKV 病毒载量来早期诊断病毒感染,将通过及时启动先发制人治疗,有效预防病毒相关 HC 等并发症的发生^[19]。康栋梁等^[20]研究显示,2~5 岁组移植后 GVHD 及出血性膀胱炎发生率均显著低于 6~12 岁组,2 组无地贫生存率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。低年龄组患儿移植后并发症少,程度轻,生存质量高,提示年龄可能是影响地贫患儿移植后生存质量的独立因素。因此,选择移植时机对于地贫患儿十分重要,争取 5 岁前完成移植治疗,将进一步提升患者移植后生存质量^[20]。

肝窦阻塞综合征(VOD)是 allo-HSCT 的潜在危及生命的并发症。本研究中通过移植前充分去铁、移植时予以肝素抗凝等支持治疗、密切监测体重腹围等明显降低了 VOD 的发生。广西医科大学第一附属医院在 521 例地贫 HSCT 患者中发现有 54 例(10.4%)出现了 VOD,全级别和中度 VOD 的累积发生率分别为 10.4%和 4.2%,在 54 例 VOD 患者中,没有患者出现严重级别并死于 VOD;此外,有或无 VOD 患者第 100 天移植相关死亡率的累积发生率分别为 0 和 4.0%($P=0.187$),3 年总生存率分别为 94.3%和 93.2%($P=0.707$)^[21]。可见通过规范的管理对症治疗、短暂停用钙调神经磷酸酶抑制剂(CNI)以及使用甲强龙等可安全地降低 allo-HSCT 的 TM 患者 VOD 的发生进展及相关死亡率。

综上所述,地贫行 HSCT 非亲缘供体来源者其 aGVHD、HC、CMV 感染发生率均更高,但总体植入率高、存活率高,非亲缘供体为无亲缘供体患儿的诊疗提供了更多的治疗机会。

参考文献

- [1] YANG Z, CUI Q X, ZHOU W Z, et al. Comparison of gene mutation spectrum of thalassemia in different regions of China and Southeast Asia[J]. Mol Genet Genomic Med, 2019, 7(6): e680.
- [2] 郑海青, 于祥远, 曾丹, 等. 广西桂林地区 2015-2019 年 19482 名孕妇地中海贫血基因携带情况分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(6): 1892-1895.
- [3] 黄楚雯, 江华, 李敏清. 外周血干细胞移植治疗重型地中海贫血的相关并发症及死亡原因分析[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(1): 42-48.
- [4] EAPEN M, BRAZAUSKAS R, WALTERS M C, et al. Effect of donor type and conditioning regimen intensity on allogeneic transplantation outcomes in patients with sickle cell disease: a retrospective multicentre, cohort study[J]. LANCET HAEMATOLOGY, 2019, 6(11): e585-e596.
- [5] BRAZAUSKAS R, SCIGLIUOLO G M, WANG H L, et al. Risk score to predict event-free survival after hematopoietic cell transplant for sickle cell disease[J]. Blood, 2020, 136(5): 623-626.
- [6] TIERCY J M. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? [J]. Haematologica, 2016, 101(6): 680-687.
- [7] 洪秀理, 陆婧媛, 邓慧兰, 等. 非亲缘 HLA 表型不全相合供者造血干细胞移植治疗重型 β 地中海贫血的临床研究[J]. 中华器官移植杂志, 2022, 43(7): 412-417.
- [8] SWAMINATHAN V V, UPPULURI R, PATEL S, et al. Matched family versus alternative donor hematopoietic stem cell transplantation for patients with thalassemia major: experience from a tertiary referral center in South India[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2020, 26(7): 1326-1331.
- [9] YESILPEK M A, UYGUN V, KUPESIZ A, et al. Thalassemia-free and graft-versus-host-free survival: outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia major, Turkish experience[J]. Bone Marrow Transplant, 2022, 57(5): 760-767.
- [10] OIKONOMOPOULOU C, GOUSSETIS E. HSCT remains the only cure for patients with transfusion-dependent thalassemia until gene therapy strategies are proven to be safe[J]. Bone Marrow Transplant, 2021, 56(12): 2882-2888.
- [11] 毛彦娜, 刘炜, 李彦格, 等. 儿童(下转第 2038 页)

- [4] 中国医师协会中西医结合医师分会, 中国中西医结合学会心血管病专业委员会, 中国中西医结合学会重症医学专业委员会, 等. 急性心肌梗死中西医结合诊疗指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(3): 272-284.
- [5] 王文菁, 谭文艳. 验证性因子分析在焦虑自评量表中的应用[J]. 中国健康心理学杂志, 2011, 19(7): 781-783.
- [6] 金婷, 张磊晶. 我国常用的抑郁自评量表介绍及应用[J]. 神经疾病与精神卫生, 2017, 17(5): 366-369.
- [7] 刘江生, 马琛明, 涂良珍, 等. “中国心血管病人生活质量评定问卷”常模的测定[J]. 心血管康复医学杂志, 2010, 19(6): 569-574.
- [8] AKER A, SALIBA W, SCHNAIDER S, et al. The impact of smoking status 1 year after ST-Segment elevation myocardial infarction on cardiovascular events and mortality in patients aged ≤ 60 years[J]. *Am J Cardiol*, 2022, 175: 52-57.
- [9] 王晶晶, 蔡丽丽, 丁海杰, 等. 渥太华研究应用模式构建循证干预对中青年急性心肌梗死伴心律失常患者心境状态和 Killip 分级及预后复发率的影响[J]. 中国心血管病研究, 2021, 19(11): 1022-1027.
- [10] 蔡丽丽, 周瑛君, 丁海杰. 基于交互分析的同伴教育模式在中青年急性心肌梗死伴心律失常患者中的应用分析[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17(5): 564-569.
- [11] 曹秋月, 张敏, 翁彩云, 等. 全程无缝链接式干预模式联合认知护理在中青年心肌梗死患者冠状动脉支架植入术后护理中的应用[J]. 海军医学杂志, 2023, 44(4): 402-405.
- [12] 王春霞, 周焕芳, 钱茜. 基于智谋理论的护理干预在中青年心肌梗死患者中的应用[J]. 中华现代护理杂志, 2022, 28(4): 516-520.
- [13] 曾德利, 李良兰, 钟光成. 微视频宣教联合延伸护理在中青年心肌梗死患者中的应用[J]. 现代科学仪器, 2022, 39(5): 236-240.
- [14] 李昕娱, 曹漫, 徐晨, 等. 基于微信平台的健康教育在青年急性心肌梗死患者中的应用[J]. 国际护理学杂志, 2020, 39(16): 2887-2890.
- (收稿日期: 2023-10-23 修回日期: 2024-02-11)
- (上接第 2033 页)
- 异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒感染的危险因素分析[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(21): 3812-3815.
- [12] 上官思雨, 惠卉, 余浩源, 等. 异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒感染的危险因素分析[J]. 临床血液学杂志, 2023, 36(5): 349-353.
- [13] IFTIKHAR R, FARHAN M, KHAN M, et al. Cytomegalovirus infection Post-Allogeneic stem cell transplantation; experience from a country with high seropositivity[J]. *Transplant Cell Ther*, 2023, 29(8): 521.
- [14] 潘霖, 谢燕妮, 甘钊萍, 等. 构建重型 β 地中海贫血患者移植后出现巨细胞病毒感染风险的预测模型[J]. 广西医科大学学报, 2023, 40(4): 657-662.
- [15] 何云燕. 造血干细胞移植后出血性膀胱炎的诊疗[J]. 临床儿科杂志, 2022, 40(1): 8-13.
- [16] SHEN B, MA Y S, ZHANG H X, et al. Risk factors associated with hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Blood Sci*, 2022, 4(2): 83-88.
- [17] 孙春红, 王晓宁, 罗敏娜, 等. 异基因造血干细胞移植后并发出血性膀胱炎的危险因素分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(2): 610-614.
- [18] ZHANG L, KHADKA B, WU J Y, et al. CMV infection is a risk factor for hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Ann Hematol*, 2023, 102(5): 1193-1201.
- [19] HOSOI H, MURATA S, SUZUKI T, et al. A cluster of BK polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Transpl Infect Dis*, 2021, 23(6): e13736.
- [20] 康栋梁, 谭永红, 陈亚玫, 等. 不同年龄段地中海贫血患儿接受异基因造血干细胞移植后疗效的比较[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(2): 539-542.
- [21] LAI X X, LIU L J, ZHANG Z M, et al. Hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia major; incidence, management, and outcome [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56(7): 1635-1641.
- (收稿日期: 2023-10-07 修回日期: 2024-01-21)