

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.019

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.019>

补肾健脾通络法治疗帕金森的临床疗效 及对炎症因子的作用

徐鹤, 钱菊芬, 黄玲玲, 王亚东, 张蓉

(南京中医药大学附属张家港医院神经内科, 江苏 张家港 215600)

[摘要] 目的: 分析补肾健脾通络法治疗帕金森病(Parkinson's disease, PD)的临床疗效及对炎症因子的影响。方法: 选取2018年1月至2020年12月南京中医药大学附属张家港医院收治的80例PD患者, 以双盲随机抽样法分为参照组与实验组(每组40例), 参照组采纳临床常规治疗, 实验组在参照组基础上采纳补肾健脾通络法治疗, 对比两组临床疗效、统一帕金森评定量表(Unified Parkinson Rating Scale, UPDRS)评分、匹兹堡睡眠质量(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)评分、非运动症状问卷量表(PDNMS30 Questionnaire Scale, NMSQuest)评分、血清炎症因子水平。结果: 实验组临床总有效率(95.00%)明显比参照组(62.50%)高; 实验组治疗4周后, UPDRS评分、PSQI评分、NMSQuest评分、血清IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 水平均明显比参照组低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。参照组和实验组不良反应发生率为17.07%和14.63%, 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 补肾健脾通络法可有效改善PD患者病情, 抑制炎症介质释放, 临床疗效显著, 值得借鉴。

[关键词] 补肾健脾通络法; 帕金森病; 临床疗效; 睡眠质量; 炎症因子

Clinical effect of Bushen Jianpi Tongluo method on Parkinson's disease and its effect on inflammatory factors

XU Ge, QIAN Jufen, HUANG Lingling, WANG Yadong, ZHANG Rong

(Department of Neurology, Zhangjiagang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhangjiagang Jiangsu 215600, China)

Abstract **Objective:** To analyze the clinical effect of the method of Bushen Jianpi Tongluo (invigorating the kidney, strengthening the spleen and clearing the collaterals) in the treatment of Parkinson's disease (PD) and its effect on inflammatory factors. **Methods:** Eighty patients with PD admitted to our hospital from January 2018 to December 2020 were selected, and double blind random sampling method was used to divide them into a reference group and an experimental group (40 cases in each group). The reference group adopted routine clinical treatment, and the experimental group adopted the method of Bushen Jianpi Tongluo on the basis of the reference group. The clinical

收稿日期 (Date of reception): 2021-06-25

通信作者 (Corresponding author): 张蓉, Email: 493327286@qq.com

efficacy, Unified Parkinson Rating Scale (UPDRS) score, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) score, PDNMS30 Questionnaire Scale (NMSQuest) score, and serum inflammatory factors were compared between the two groups.

Results: The total clinical effective rate of the experimental group (95.00%) was significantly higher than that of the reference group (62.50%). The UPDRS score, PSQI score, NMSQuest score, serum IL-1 β , IL-6, TNF- α , and IFN- γ factors in the experimental group were significantly lower than those in the reference group after 4 weeks of treatment ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions between the reference group and the experimental group was 17.07% and 14.63%, and there was no statistically significant difference between the groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** The method of invigorating the kidney, strengthening the spleen and dredging collaterals can effectively improve the condition of PD patients and inhibit the release of inflammatory mediators. The clinical effect is significant and it is worth learning.

Keywords Bushen Jianpi Tongluo method; Parkinson's disease; clinical efficacy; sleep quality; inflammatory factors

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种临床常见病,多见于老年人,近年来随着我国人口老龄化进程推进,PD发生率明显增高^[1]。据不完全统计,老年人发生PD的概率高达1.7%^[2]。PD以运动迟缓、强直、震颤等为主要特征,患者同时伴有认知功能减退、疼痛、抑郁、睡眠障碍等,严重影响了患者睡眠及正常的生活^[3]。临床常规西医治疗综合效果一般,且长期使用其不良反应较重,对白细胞介素等炎症因子无明显抑制作用,故仍需寻求更有效、更安全的治疗方法^[4]。中医在治疗PD方面具有悠久的历史、丰富的临床经验,取得了显著成效,但关于中医疗法对PD患者机体白细胞介素、干扰素等炎症介质的作用,报道相对较少。基于此,本研究分析补肾健脾通络法治疗PD的临床疗效及对炎症因子的作用。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2018年1月至2020年12月南京中医药大学附属张家港医院收治的80例PD患者,采用随机数字表法分为参照组与实验组,每组各40例。纳入标准:年龄40~80岁;符合PD诊断标准^[5];Hoehn-Yahr(H-Y)分级为 ≤ 4 级,PD基础治疗方案稳定;神志清晰能正常交流;签署知情同意书。排除标准:有明确病因的继发性帕金森综合征患者;临床痴呆量表(Clinical Dementia Rating, CDR) ≥ 1 ;头部CT/MRI提示颅内器质性病变;严重焦虑、抑郁和精神分裂症不能配合研究;合并心脏、肺、肝、肾、内分泌、血液系统严重疾病;患有失语、严重构音障碍等影响临床测评的疾病;有药物滥用病史或倾向者。本研究经南京中医药大学附属张家港医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 参照组

美多巴0.125 0~0.187 5 g,每日3次;森福罗0.25~0.5 mg,每日3次;泰舒达50 mg,每日3次;息宁125~250 mg,每日1~2次;金刚烷胺0.1 g,每日2次;安坦片1~2 mg,每日2~3次,共治疗8周。

1.2.2 实验组

在原服用的PD药物保持不变的基础上,给予补肾健脾通络自拟方:炒薏苡仁12 g、葛根6 g、厚朴6 g、郁金12 g、全蝎6 g、炒白术12 g、橘红6 g、茯苓12 g、天麻6 g、制半夏6 g、知母6 g、黄柏9 g、龟板6 g、熟地黄9 g,随证加减:湿热重者加栀子15 g、黄芩10 g;血瘀者加赤芍10 g、桃仁5 g;阳虚者加肉桂15 g、干姜15 g;肾功能不全者加熟大黄10 g。每日1剂,水煎服,分2次服用,共治疗8周。

1.3 观察指标与判定标准

两组均在治疗4周后观察治疗效果。1)临床疗效具体判定标准^[6]:统一帕金森评定量表(Unified Parkinson Rating Scale, UPDRS)评分减分率 $\geq 50\%$ 为显效,20%~<50%为有效,1%~<20%为无效。总有效率=[(显效+有效)/40] $\times 100.00\%$ 。2)UPDRS评分:并发症(23分)、精神行为情绪(16分)、日常生活(52分)、运动功能(56分),分值越低,临床症状越轻。3)匹兹堡睡眠质量(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)评分:催眠药物使用、日间功能障碍、睡眠障碍、睡眠时间、睡眠效率、入睡时间、睡眠质量,总分为21,分值越低,睡眠质量越高^[7]。4)PDNMS30问卷量表(PDNMS30 Questionnaire Scale, NMSQuest)评分:包括性欲、睡眠、自主神经等30个问题,答案有是、否2个,分值范围为0~30,分值越低,非运动症状越轻。5)血清炎症因子:抽取所有患者5 mL空腹

静脉血,以3 000 r/min速率、10 cm离心半径离心处理10 min,分离血清,以ELISA法检测白细胞介素-6(IL-6)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ),检测试剂盒均购自深圳联合医学科技有限公司,操作严格按试剂说明书执行。6)安全性评价:观察患者血常规、尿常规及肝肾功能指标变化,并记录不良反应发生情况,包括嗜睡、恶心、食欲减退等。

1.4 统计学处理

运用SPSS 26.0统计学软件进行数据分析,计数资料(临床疗效)以例(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料(UPDRS评分、PSQI评分、NMSQuest评分、血清炎症因子)治疗前后组内对比以配对 t 检验为主,组间对比以独立样本 t 检验为主,以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

两组性别、年龄、病程、体重指数(body mass index, BMI)的差异均无统计学意义($P>0.05$,表1)。

表1 两组一般临床资料比较($n=40$)

Table 1 Comparison of general clinical data between the two groups ($n=40$)

组别	性别(男/女)/例	年龄/岁	病程/年	BMI/(kg·m ⁻²)
实验组	17/23	60.62 \pm 3.14	7.06 \pm 1.34	23.26 \pm 0.34
参照组	15/25	60.58 \pm 3.12	7.05 \pm 1.32	23.24 \pm 0.32
χ^2/t	0.316	0.943	0.019	0.352
P	0.108	0.341	0.627	0.429

表2 临床疗效对比结果($n=40$)

Table 2 Comparison results of clinical efficacy ($n=40$)

组别	显效[例(%)]	有效[例(%)]	无效[例(%)]	总有效率/%
实验组	16 (40.00)	22 (55.00)	2 (5.00)	95.00
参照组	8 (20.00)	17 (42.50)	15 (37.50)	62.50
χ^2				12.624
P				<0.001

2.2 临床疗效对比结果

实验组临床总有效率(95.00%)明显比参照组(62.50%)高,差异有统计学意义($P<0.05$,表2)。

2.3 UPDRS评分、PSQI评分、NMSQuest评分对比结果

治疗前UPDRS评分、PSQI评分、NMSQuest评分两组比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗4周后实验组均显著比参照组低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$,表3)。

2.4 血清炎症因子对比结果

治疗前血清IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 因子两组比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗4周后实验组均显著比参照组低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$,表4)。

2.5 安全性评估

两组患者治疗前后血常规、肝肾功能检查均未见明显变化,参照组出现嗜睡、头晕各2例,恶心、食欲减退、失眠各1例,不良反应发生率为17.07%;实验组出现食欲减退、头晕各1例,恶心、嗜睡各2例,不良反应发生率为14.63%。2组不良反应发生率的差异无统计学意义($\chi^2=0.491$, $P=0.305$)。

表3 UPDRS评分、PSQI评分、NMSQuest评分对比结果($n=40$)Table 3 Comparison results of UPDRS score, PSQI score and NMSQuest score ($n=40$)

组别	UPDRS评分		PSQI评分		NMSQuest评分	
	治疗前	治疗4周后	治疗前	治疗4周后	治疗前	治疗4周后
实验组	57.60 ± 2.63	45.88 ± 2.50 ^{a1}	18.62 ± 3.66	8.06 ± 0.16 ^{a2}	13.62 ± 2.62	8.95 ± 0.16 ^{a3}
参照组	56.35 ± 2.32	53.90 ± 2.39 ^{b1}	18.69 ± 3.61	14.26 ± 1.66 ^{b2}	13.65 ± 2.59	10.62 ± 1.37 ^{b3}
<i>t</i>	0.357	2.318	0.087	23.805	0.052	7.753
<i>P</i>	0.722	0.023	0.931	<0.001	0.959	<0.001

与治疗前比较, ^{a1} $t=22.652$, ^{a1} $P<0.001$; ^{a2} $t=18.457$, ^{a2} $P<0.001$; ^{a3} $t=11.392$, ^{a3} $P<0.001$; ^{b1} $t=5.607$, ^{b1} $P<0.001$; ^{b2} $t=7.139$, ^{b2} $P<0.001$; ^{b3} $t=6.622$, ^{b3} $P<0.001$ 。

Compared with before treatment, ^{a1} $t=22.652$, ^{a1} $P<0.001$; ^{a2} $t=18.457$, ^{a2} $P<0.001$; ^{a3} $t=11.392$, ^{a3} $P<0.001$; ^{b1} $t=5.607$, ^{b1} $P<0.001$; ^{b2} $t=7.139$, ^{b2} $P<0.001$; ^{b3} $t=6.622$, ^{b3} $P<0.001$ 。

表4 血清炎症因子对比结果($n=40$)Table 4 Comparison results of serum inflammatory factors ($n=40$)

组别	IL-1 β /(ng·mL ⁻¹)		IL-6/(μ g·L ⁻¹)		TNF- α /(pg·L ⁻¹)		IFN- γ /(μ g·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗4周后	治疗前	治疗4周后	治疗前	治疗4周后	治疗前	治疗4周后
实验组	58.62 ± 5.62	30.26 ± 1.62 ^{a1}	226.52 ± 10.62	151.26 ± 3.26 ^{a2}	59.62 ± 3.66	37.26 ± 1.62	13.62 ± 3.62	7.06 ± 0.16 ^{a4}
参照组	58.69 ± 5.61	42.59 ± 3.99 ^{b1}	226.49 ± 10.71	190.62 ± 4.64 ^{b2}	59.69 ± 3.61	44.58 ± 3.44	13.59 ± 3.59	10.62 ± 1.64 ^{b4}
<i>t</i>	0.056	18.334	0.013	44.444	0.087	12.327	0.038	13.834
<i>P</i>	0.955	<0.001	0.990	<0.001	0.931	<0.001	0.970	<0.001

与治疗前比较, ^{a1} $t=31.048$, ^{a1} $P<0.001$; ^{a2} $t=43.379$, ^{a2} $P<0.001$; ^{a3} $t=35.771$, ^{a3} $P<0.001$; ^{a4} $t=11.592$, ^{a4} $P<0.001$; ^{b1} $t=14.975$, ^{b1} $P<0.001$; ^{b2} $t=19.678$, ^{b2} $P<0.001$; ^{b3} $t=19.402$, ^{b3} $P<0.001$; ^{b4} $t=4.818$, ^{b4} $P<0.001$ 。

Compared with before treatment, ^{a1} $t=31.048$, ^{a1} $P<0.001$; ^{a2} $t=43.379$, ^{a2} $P<0.001$; ^{a3} $t=35.771$, ^{a3} $P<0.001$; ^{a4} $t=11.592$, ^{a4} $P<0.001$; ^{b1} $t=14.975$, ^{b1} $P<0.001$; ^{b2} $t=19.678$, ^{b2} $P<0.001$; ^{b3} $t=19.402$, ^{b3} $P<0.001$; ^{b4} $t=4.818$, ^{b4} $P<0.001$ 。

3 讨论

既往研究^[8-9]表明: 年龄老化是引发PD的重要因素, 年龄增大会导致铁、铜、钙聚集, 抑制酪氨酸羟化酶以及多巴胺脱羧酶活性, 损伤脑神经功能, 进而引发PD。当前, 临床对于PD尚无特效治疗方法, 左旋多巴片是常用药物, 虽然可缓解患者震颤、运动迟缓等症状, 但服用后由于大量的左旋多巴不能到达基底神经节, 而源自于外周的多巴胺又具有毒副作用, 故左旋多巴综合效果并不理想, 且长期使用容易引发一系列严重不良反应, 现已不能满足临床需求^[10-11]。

PD属于中医领域“振颤”“颤证”等范畴, 中医认为该病病变部位在脑, 属于本虚标实之症, 脾、肾、肝三脏虚为本, 痰、瘀、火、风为标, 髓海失充, 筋脉失荣, 脏腑之气日衰, 导

致肢体失控, 动作迟缓, 肢体拘挛, 进而引发PD^[12-13]。中医治疗PD从整体出发, 遵循辨证治疗的原则, 通过长久经验积累、多年临床实践, 在PD治疗中取得了显著效果。本研究结果显示: 临床总有效率实验组(95.00%)明显高于参照组(72.50%), 实验组治疗4周后UPDRS评分、PSQI评分、NMSQuest评分均明显低于参照组($P<0.05$), 表明可补肾健脾通络法可促进PD患者震颤、运动迟缓等症状消退, 改善睡眠质量。分析其原因如下: 补肾健脾通络方中炒薏苡仁具有理气解郁、利水消肿作用, 葛根具有生津止渴、解肌退热功效, 郁金具有行气解郁功效, 全蝎具有通络止痛、息风止痉作用, 炒白术具有燥湿利水、健脾益气作用, 橘红具有燥湿化痰、理气宽中功效, 茯苓具有利水消肿作用, 天麻具有行气活血作用, 制半夏具有燥湿化痰功效, 知母具有生津润

燥、清热泻火功效, 黄柏具有泻火解毒、清热燥湿功效, 龟板具有养心安神、滋阴潜阳作用, 熟地黄具有滋阴补血作用。诸药配伍, 协同作用, 可发挥显著补肾、健脾、通络功效, 促进患者临床症状消退, 改善睡眠质量, 取得理想的治疗效果。

近年来, 随着临床对PD的不断深入研究, 中黑致密部被发现存在小胶质细胞激活现象, 小胶质细胞作为单核巨噬细胞的重要组成部分, 可引发一系列炎症反应, 参与PD的发生、发展中^[14]。IL-1 β 、IL-6、TNF- α 均为临床常见的促炎因子, 可将小胶质细胞激活, 引发多巴胺能神经元细胞损伤, 结合多巴胺能神经元受体, 诱导其凋亡, 进一步加重病情^[15]。IFN- γ 参与了色氨酸的分解、代谢, 诱导色氨酸转变为犬尿氨酸, 一旦患者出现运动功能损伤、认知功能障碍等症状, 则血清IFN- γ 含量会有不同程度增高。本研究结果显示: 实验组治疗4周后血清IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 因子均明显比参照组低($P < 0.05$), 表明补肾健脾通络汤剂可有效降低PD患者机体血清炎症因子水平。补肾健脾通络可抑制脑细胞凋亡, 加快细胞代谢, 改善脑缺血及脑细胞营养状态, 促进神经细胞功能恢复, 提高脑组织血流量, 消除氧自由基及炎症因子, 保护脑神经细胞膜、血管内皮细胞功能的完整性, 发挥良好的抗氧化、抗炎作用^[13]。且中药制剂毒副作用较低, 安全性较高, 患者用药后一般无明显不良反应, 价格低廉, 大部分患者、家庭均可接受, 具有常规西药不可比拟的优势。

综上, PD患者采纳补肾健脾通络法治疗, 可有效缓解临床症状, 抑制白细胞介素、干扰素等炎症介质释放, 改善患者预后, 临床应用价值较高, 值得将该治疗方法进一步推广。

参考文献

- Wang X, Zeng F, Jin WS, et al. Comorbidity burden of patients with Parkinson's disease and Parkinsonism between 2003 and 2012: A multicentre, nationwide, retrospective study in China[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1671.
- Bäckström D, Granäsén G, Domellöf ME, et al. Early predictors of mortality in parkinsonism and Parkinson disease: A population-based study[J]. *Neurology*, 2018, 91(22): e2045-e2056.
- Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of parkinson disease: a review[J]. *JAMA*, 2020, 323(6): 548-560.
- Li S, Le W. Parkinson's disease in traditional Chinese medicine[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(4): 262.
- 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 帕金森病基层诊疗指南(实践版.2019)[J]. *中华全科医师杂志*, 2020, 19(1): 18-26. Chinese Medical Association, Chinese Medical Association Journal, Chinese Medical Association General Practice Branch, et al. Guideline for primary care of Parkinson's disease: practice version (2019)[J]. *Chinese Journal of General Practitioners*, 2020, 19(1): 18-26.
- 杨宁, 宁厚旭, 过伟峰, 等. 益肾除颤汤联合多巴丝肼片治疗帕金森病随机对照研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(9): 1081-1084. YANG Ning, NING Houxu, GUO Weifeng, et al. Effect of Yishen Chuchan decoction combined with Madopar on Parkinson's disease: a randomized controlled trial[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2017, 37(9): 1081-1084.
- 张淑琴, 吴丹, 欧阳存, 等. UPDRS评分对帕金森病临床疗效的影响因素分析[J]. *国际老年医学杂志*, 2019, 40(3): 137-139. ZHANG Shuqin, WU Dan, OUYANG Cun, et al. Analysis of factors affecting the therapeutic effect on Parkinson's disease based on UPDRS score[J]. *International Journal of Geriatrics*, 2019, 40(3): 137-139.
- Gibbins N, Awad R, Harris S, et al. The diagnosis, clinical findings and treatment options for Parkinson's disease patients attending a tertiary referral voice clinic[J]. *J Laryngol Otol*, 2017, 131(4): 357-362.
- Lian TH, Guo P, Zuo LJ, et al. An investigation on the clinical features and neurochemical changes in Parkinson's disease with depression[J]. *Front Psychiatry*, 2019, 9: 723.
- Nvfa B, Pts C, Pob D, et al. Progress towards therapies for disease modification in Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(7): 559-572.
- 梁敏琴, 杨楠. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗帕金森病非运动症状的方证对应探讨[J]. *中医杂志*, 2018, 59(24): 2148-2150. LIANG Minqin, YANG Nan. Discussion on the prescription and syndrome correspondence of Chaihu plus Longgumuli Decoction in the treatment of non-motor symptoms of Parkinson's disease[J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2018, 59(24): 2148-2150.
- 陈敏, 王祎晟, 张晓菁. 益气健脾汤联合针刺治疗气虚型帕金森病病人便秘的临床疗效[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(2): 143-146. CHEN Min, WANG Yisheng, ZHANG Xiaojing. Clinical observation on Yiqi Jianpi decoction combining with acupuncture in the treatment of constipation in Parkinson's disease patients with Qi deficiency syndrome[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio/Cerebrovascular Disease*, 2018, 16(2): 143-146.
- 颜江. 补肾活血通络方剂对老年帕金森病痴呆患者认知功能、生活质量及脑脊液IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ 水平的影响[J].

现代中西医结合杂志, 2017, 26(27): 2983-2985.

YAN Jiang. Effect of Bushen Huoxue Tongluo decoction on cognitive function, life quality and IL-6, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ in cerebrospinal fluid in in patients with senile dementia and Parkinson's disease[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2017, 26(27): 2983-2985.

14. 李维钊. 盐酸美金刚对老年帕金森性痴呆的疗效和血清IL-1 β 、IL-2、TNF- α 、BDNF及EGF的影响[J]. 贵阳医学院学报, 2017,

42(12): 1451-1455.

LI Weifan. Clinical Efficacy of memantine Hydrochloride for elderly patients with Parkinson disease dementia and influence on serum inflammatory factors, BDNF and EGF[J]. Journal of Guizhou Medical University, 2017, 42(12): 1451-1455.

15. Müller T. Pharmacokinetic drug evaluation of safinamide mesylate for the treatment of mid-to-late stage Parkinson's disease[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2017, 13(6): 693-699.

本文引用: 徐鸽, 钱菊芬, 黄玲玲, 王亚东, 张蓉. 补肾健脾通络法治疗帕金森的临床疗效及对炎症因子的作用[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(10): 2348-2353. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.019

Cite this article as: XU Ge, QIAN Jufen, HUANG Lingling, WANG Yadong, ZHANG Rong. Clinical effect of Bushen Jianpi Tongluo method on Parkinson's disease and its effect on inflammatory factors[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(10): 2348-2353. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.019