

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.09.008

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.09.008>

## 奥氮平联合利培酮对老年精神分裂症患者的疗效

宇世林<sup>1</sup>, 叶春雨<sup>1</sup>, 王瑞斌<sup>2</sup>

(1. 国药中铁精神病医院精神科, 合肥 230041; 2. 安徽医科大学附属心理医院/安徽省精神卫生中心/合肥市第四人民医院精神科, 合肥 230000)

**[摘要]** 目的: 评估与分析奥氮平联合利培酮对老年精神分裂症患者的疗效。方法: 选取168例在国药中铁精神病医院进行治疗的老年精神分裂症患者作为研究对象, 通过随机分组法将其分成单一用药组与联合用药组, 其中前者通过奥氮平片进行治疗, 后者通过奥氮平片与利培酮片联合用药进行治疗。对2组患者治疗前后临床症状和认知功能情况进行分析评估, 并对临床疗效以及用药后不良反应发生率进行统计。通过ELISA法对患者治疗前后血清白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-17以及肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )水平进行检测。结果: 治疗后, 联合用药组的阳性症状以及阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)评分显著低于单一用药组( $P=0.0129$ )。与单一用药组患者相比, 联合用药组患者的总有效率明显提高( $P=0.0399$ ); 在不良反应发生率方面, 2组间差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )。2组患者治疗后血清中IL-6、IL-17和TNF- $\alpha$ 水平较治疗前明显下降, 而且联合用药组降低幅度大于单一用药组(均 $P<0.05$ )。结论: 奥氮平联合利培酮治疗可有效改善老年精神分裂症患者的临床症状及认知功能, 在提高对老年患者治疗疗效的同时未增大药物的不良反应, 并可减轻患者的炎症反应, 整体治疗效果佳。

**[关键词]** 老年精神分裂症; 奥氮平; 利培酮

## Olanzapine combined with risperidone in elderly patients with schizophrenia

YU Shilin<sup>1</sup>, YE Chunyu<sup>1</sup>, WANG Ruibin<sup>2</sup>

(1. Department of Psychiatry, Sinopharm Chinese Iron Psychiatric Hospital, Hefei 230041; 2. Department of Psychiatry, Psychological Hospital Affiliated to Anhui Medical University/Anhui Mental Health Center/Hefei Fourth People's Hospital, Hefei 230000, China)

**Abstract** **Objective:** To evaluate and analyze the efficacy of olanzapine combined with risperidone in elderly patients with schizophrenia. **Methods:** A total of 168 elderly patients with schizophrenia treated in our hospital were selected. They were randomly divided into a single drug group and a combined drug group. The former was treated with olanzapine tablets, and the latter was treated with olanzapine tablets and risperidone tablets. The clinical symptoms and cognitive function of the 2 groups were analyzed and evaluated before and after treatment, and the clinical efficacy and the incidence of adverse reactions after treatment were counted. The levels of serum interleukin-6 (IL-6), IL-17 and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) were detected by enzyme-linked immunosorbent

收稿日期 (Date of reception): 2022-04-26

通信作者 (Corresponding author): 王瑞斌, Email: 34817196@qq.com

assay. **Results:** After treatment, the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) score of the combined drug group was significantly lower than that of the single drug group ( $P=0.0129$ ). Compared with patients in the single drug group, the total effective rate of patients in the combined drug group was significantly improved ( $P=0.0399$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the 2 groups ( $P>0.05$ ). The levels of serum IL-6, IL-17 and TNF- $\alpha$  in the 2 groups before and after treatment were detected, and it was found that they decreased significantly after treatment, and the reduction range in the combined drug group was greater than that in the single drug group (all  $P<0.05$ ). **Conclusion:** Olanzapine combined with risperidone in the treatment of elderly patients with schizophrenia can effectively improve their clinical symptoms and cognitive function, while improve the therapeutic effect without increasing drug side effects, and can reduce the inflammatory reaction of patients. The overall therapeutic effect is good.

**Keywords** advanced age schizophrenia; olanzapine; risperidone

精神分裂症是一组目前尚未明确病因的慢性疾病, 患者会表现出严重精神障碍, 其临床症状包括幻觉(看起来真实但却是由人的大脑产生的感觉)、妄想(不切实际的信念)和冷漠(缺乏兴趣)等症状, 从而对患者日常生活带来严重的负面作用<sup>[1]</sup>。尽管当前研究对于导致精神分裂症的发病原因, 还没有以准确结论, 然而很多研究均指出精神分裂症患者疾病发展与其免疫功能异常以及多巴胺水平异常存在密切联系<sup>[2]</sup>。据统计<sup>[3]</sup>, 目前精神分裂症在全球的患病率约为0.48%, 在我国高达到0.83%, 且老年患者占比较高。精神分裂症患者及其护理者在治疗与护理工作中均面临巨大压力和痛苦, 同时给社会带来了极大的经济负担, 因此对精神分裂症患者进行切实有效的治疗, 缓解病情, 促使其精神分裂症逐步好转, 提高预后效果, 具有重要意义。

目前临床上治疗精神分裂症比较常用的药物是抗精神病药物, 如奥氮平、利培酮等<sup>[4-5]</sup>。本研究纳入168位老年精神分裂症患者, 拟分析上述两种常用药物在临床治疗中的作用效果。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

纳入2018年1月至2021年12月在国药中铁精神病医院接受抗精神分裂治疗的168例老年精神分裂症患者。纳入标准: 临床诊断符合《国际疾病分类》第十次修订本(ICD-10)中关于精神分裂症诊断标准的老年精神分裂症患者, 既往服用过氯丙嗪、奋乃静以及氯氮平等抗精神病药物, 因药物的不良反应或精神症状复发而停药, 停药后精神症状复发来院就诊, 入院后考虑到氯氮平、氯丙嗪、奋乃

静等药物的不良反应较为突出且猝死率高, 选择通过奥氮平或者是利培酮进行治疗; 阳性+阴性症状评分超过60<sup>[1]</sup>; 患者表现出情感平淡、言语性幻听、妄想以及思维贫乏等症状; 用药依从性高的患者。排除标准: 对2种药物过敏; 伴有肝脏相关基础疾病; 无法配合研究; 患有精神障碍疾病。采用随机抽签的方式把纳入的受试者分为单一用药组(仅接受奥氮平治疗)与联合治疗组(奥氮平与利培酮联合用药治疗), 每组84例。本研究通过国药中铁精神病医院医学伦理委员会批准(审批号: 2018-04-23), 患者及其家属均知情同意。

### 1.2 用药方案

对单一用药组患者仅通过奥氮平片(江苏豪森药业集团有限公司, 5 mg/片)进行治疗, 基于患者耐受性, 对其初始服用剂量进行调整, 控制在5~10 mg/d。奥氮平每3 d加量5 mg, 加至15 mg/d后暂停加药。对联合用药组患者通过奥氮平与利培酮(西安杨森制药有限公司, 1 mg/片)联合用药方法进行, 奥氮平给药方式和单一用药组相同, 利培酮初始服用剂量为1 mg/d。利培酮每3~5 d加量1 mg, 最大剂量6 mg/d后可取得满意疗效。2组患者均需治疗3个疗程, 每个疗程4周。用药过程时刻观察患者的不良反应, 及时采取对症治疗手段, 若患者仍无法耐受, 考虑停药。

### 1.3 评估指标

1)临床症状: 应用阳性症状以及阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)评估患者临床症状, 分数越低, 患者临床表现症状越轻。主要评估内容涉及阴性症状和阳性症状, 二者分别包含7个维度。2)认知功能: 应用认知功能

评定表(Loewenstein Occupational Therapy Cognitive Assessment, LOTCA)和临床记忆量表(Clinical Memory Scale, CMS)评价患者认知功能, 总分为100, 认知功能与LOTCA、CMS评分成正比。

#### 1.4 临床疗效及不良反应

疗效评价为3个结果。康复: 经治疗后, 患者的精神状态、睡眠质量及情绪反应直观性改善。有效: 经治疗后, 患者的精神状态、睡眠质量及情绪反应一定程度上改善, 不过仍需要借助药物控制。无效: 经治疗后, 患者的精神状态、睡眠质量及情绪反应均未得到改善, 甚至恶化。计算治疗总有效率, 记录患者不良反应。

#### 1.5 ELISA法检测患者血清IL-6、IL-17以及TNF- $\alpha$ 水平

清晨抽取患者空腹静脉血3~5 mL, 离心(转速3 000 r/min、半径5 cm)处理10 min, 置于-80 °C冰箱内储存备用。如果离心处理后血清呈现浑浊状态, 则在次日重新抽取对应患者的静脉血。将标准品300  $\mu$ L加入反应孔中, 35 °C恒温2 h。清洗反应板后向各孔中添加抗体工作液100  $\mu$ L(稀释倍数1:100), 35 °C恒温反应45 min; 往每个反应孔加入100  $\mu$ L TMB溶液, 35 °C恒温反应45 min, 最后

添加终止液。对其在波长为450 nm时的光密度值(OD值)进行检测, 通过酶标比色计确定患者血清IL-6、IL-17以及TNF- $\alpha$ 水平。

#### 1.6 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析, 年龄、病程、首次发病年龄、临床症状及认知功能评分、炎症因子水平等计量资料表示为均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ ), 组间比较、分析采用配对 $t$ 检验; 计数资料以例(%)表示, 组间比较、分析使用Fisher精确检验或 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2组临床症状评分及认知功能评分对比

患者的基线资料见表1。对2组患者治疗前LOTCA评分、CMS评分以及PANSS评分进行比较, 组间差异无统计学意义(均 $P>0.05$ ); 治疗后, 2组的PANSS评分均显著低于治疗前(均 $P<0.05$ ), 其中联合用药组的PANSS评分显著低于单一用药组( $P=0.0129$ ); 而2组的LOTCA评分和CMS评分均显著高于治疗前(均 $P<0.05$ ), 其中联合用药组LOTCA评分和CMS评分稍低于单一用药组, 但组间差异无统计学意义(均 $P>0.05$ , 表2)。

表1 2组患者基线资料( $n=84$ )

Table 1 Baseline data of patients in the 2 groups ( $n=84$ )

病理特征	单一用药组	联合用药组	$t/\chi^2$	$P$
性别/例			0.4286	0.5127
男	54	58		
女	30	26		
年龄/岁	70.79 $\pm$ 10.18	67.94 $\pm$ 11.45	1.705	0.0901
首次发病年龄/岁	61.65 $\pm$ 9.41	63.91 $\pm$ 11.73	1.377	0.1702
病程/年	1.59 $\pm$ 0.91	1.84 $\pm$ 0.97	1.723	0.0868
精神衰退/例			1.863	0.0625
是	10	14		
否	74	70		
疾病类型/例			1.444	0.1488
精神分裂症偏执型	58	49		
未分化型	26	35		
受教育水平/例			2.891	0.0891
高中及以上	45	34		
高中以下	39	50		

## 2.2 2组治疗后疗效对比

治疗后, 单一用药组总有效率为76.19%, 联合用药组患者总有效率为89.29%, 总有效率明显提高, 差异有统计学意义( $P=0.0399$ , 表3)。

## 2.3 2组治疗后不良反应对比

不良反应主要为失眠、静坐不能、泌乳素升高、锥体外系反应以及体重增加, 治疗后2组不良反应发生率的差异无统计学意义(均 $P>0.05$ ,

表4)。

## 2.4 2组治疗前后炎症因子水平变化对比

治疗前, 2组患者血清中IL-6、IL-17以及TNF- $\alpha$ 水平的差异无统计学意义(均 $P>0.05$ ); 在采用相应的治疗措施后, 2组患者血清中上述炎症因子水平均明显降低, 且联合用药组患者降低幅度明显大于单一用药组, 组间差异有统计学意义(均 $P<0.05$ , 表5)。

表2 2组治疗前后临床症状评分及认知功能评分对比( $n=84$ )

Table 2 Comparison of clinical symptom scores and cognitive function scores of patients before and after treatment between the 2 groups ( $n=84$ )

组别	PANSS评分		LOTCA评分		CMS评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单一用药组	63.49 $\pm$ 9.51	44.41 $\pm$ 6.52*	56.74 $\pm$ 13.48	70.91 $\pm$ 15.96*	65.96 $\pm$ 10.11	80.49 $\pm$ 13.94*
联合用药组	65.91 $\pm$ 10.82	41.95 $\pm$ 6.11*	60.54 $\pm$ 12.67	67.85 $\pm$ 12.33*	66.41 $\pm$ 11.28	76.28 $\pm$ 13.91*
<i>t</i>	1.54	2.513	1.883	1.391	0.2362	1.959
<i>P</i>	0.1255	0.0129	0.0615	0.1662	0.8136	0.0517

与治疗前比较, \* $P<0.05$ 。

Compared with before treatment, \* $P<0.05$ .

表3 2组治疗后疗效对比( $n=84$ )

Table 3 Comparison of therapeutic effect after treatment between the 2 groups ( $n=84$ )

组别	康复/[例(%)]	有效/[例(%)]	无效/[例(%)]	总有效率/%
单一用药组	22 (26.19)	42 (50.00)	20 (23.81)	76.19
联合用药组	34 (40.48)	41 (48.81)	9 (10.71)	89.29
<i>P</i>	0.0713	>0.9999	0.0399	0.0399

表4 2组治疗后不良反应对比( $n=84$ )

Table 4 Comparison of adverse reactions between the 2 groups after treatment ( $n=84$ )

组别	静坐不能/例	失眠/例	锥体外系反应/例	泌乳素升高/例	体重增加/例
单一用药组	3	5	8	11	9
联合用药组	7	10	13	17	14
<i>P</i>	0.3287	0.2790	0.3511	0.3006	0.3697

表5 2组治疗前后炎症因子水平变化对比( $n=84$ )Table 5 Comparison of the levels of inflammatory factors before and after treatment between the 2 groups ( $n=84$ )

组别	IL-6/(ng·L <sup>-1</sup> )		IL-17/(ng·L <sup>-1</sup> )		TNF-α/(pg·mL <sup>-1</sup> )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单一用药组	50.61 ± 7.98	38.59 ± 6.32*	45.51 ± 6.95	36.66 ± 5.27*	39.54 ± 5.13	28.93 ± 3.72*
联合用药组	48.98 ± 7.59	35.17 ± 5.71*	43.81 ± 6.02	34.17 ± 4.97*	40.65 ± 5.28	24.91 ± 3.15*
<i>t</i>	1.356	3.174	1.694	3.15	1.382	3.798
<i>P</i>	0.1768	0.0018	0.0922	0.0019	0.1689	0.0002

与治疗前比较, \* $P<0.05$ 。

Compared with before treatment, \* $P<0.05$ .

### 3 讨论

目前精神分裂症的详细病因以及发病机制尚不明确, 但是有研究<sup>[6]</sup>认为其可能和外部环境以及心理依赖性等存在较高相关性。精神分裂症患者较为典型的特点是存在认知功能障碍、具有阳性或阴性症状、运动障碍以及情感障碍等, 对患者日常生活产生明显影响。目前临床上常使用调节多巴胺水平的抗精神病药物治疗精神分裂症, 但是随着研究进展, 许多不同类型的抗精神病药相继被研发和推进, 在缓解急性症状、维持患者身体情况稳定性等方面具有良好的作用<sup>[7-8]</sup>。

利培酮和奥氮平是当前临床应用较多的抗精神病药物, 但二者在疗效作用机制及药物不良反应方面存在明显差异, 利培酮的用药时间相对更长, 是当前进行精神分裂症治疗的首选药。该药物能够和多巴胺D<sub>2</sub>受体以及5-羟色胺受体相结合, 在缓解患者行为障碍、情绪障碍以及意志力丧失等方面均具有积极影响。但需注意的是, 利培酮对患者的认知功能障碍无显著疗效, 因此应考虑与其他可改善患者认知功能的药物联合使用<sup>[9]</sup>。研究<sup>[10]</sup>显示: 奥氮平能够与多巴胺D、组胺H、5-羟色胺以及α-肾上腺素等诸多受体结合, 起到相应的治疗作用, 属于新型的高亲和力抗精神病药物, 且奥氮平可选择性抑制多巴胺能神经元的放电过程, 从而使患者纹状体运动功能得到良好保障, 与利培酮相比, 两者最大的差异在于奥氮平能够对患者的认知功能障碍起到一定的缓解改善作用。李涛等<sup>[11]</sup>对奥氮平、利培酮的治疗作用和安全性进行相应研究, 结果显示: 利培酮与奥氮平都能有效控制患者临床症状, 提高患者生活质量, 但服用利培酮的不良反应发生率较奥氮平高。吕文等<sup>[12]</sup>通过对精神分裂症患者采用利培酮与奥氮平联合

用药方案进行治疗, 结果提示治疗效果出现明显提高, 同时代谢综合征的发生率未见增加。

本研究对单独使用奥氮平对老年精神分裂症患者进行治疗, 比较、分析奥氮平联合用药对老年精神患者的治疗效果, 结果显示: 治疗前, 2组患者的PANSS、LOTCA和CMS评分均较高, 治疗后, 无论是奥氮平单药治疗或是奥氮平与利培酮联合治疗, 其LOTCA评分、CMS评分以及PANSS评分均出现明显降低, 且联合用药组降低幅度更加显著。提示两种药物联合使用对精神分裂症患者的治疗效果更加显著, 可明显改善患者认知功能。进一步的疗效及不良反应分析发现: 联合用药的疗效显著高于单独用药组, 但是2组的不良反应发生情况及发生率比较相当, 说明联合用药在提高患者疗效的同时并未增加患者的不良反应, 奥氮平的应用填补了利培酮对患者认知功能无明显改善的缺口, 两者联用起协同作用。

此外, 本研究亦考察了奥氮平与利培酮对精神分裂症患者最主要的炎症反应通路的影响。有研究<sup>[13]</sup>表示: IL-17、TNF-α是关键促炎因子, 前者会导致机体中内皮细胞、成纤维细胞以及上皮细胞合成并分泌IL-6, 激活炎症通路, 促进炎症发生, 从而打破机体的免疫平衡, 导致病理性损伤, 破坏患者的血脑屏障, 对精神分裂症患者的精神状态、认知功能产生影响。本研究通过ELISA法检测了2组患者治疗前后血清中炎症因子水平, 发现在治疗后2组患者血清中IL-6、IL-17和TNF-α水平均出现明显降低, 且联合用药组降低幅度更大。说明联合用药较单独用奥氮平对老年患者炎症因子水平的调节作用更优, 促进患者康复效果更佳。

综上所述, 利培酮与奥氮平联合用药可显著改善老年精神分裂症患者的认知功能和临床症

状, 具有良好的疗效, 同时该方法不会增加药物的不良反应, 对炎症反应具有良好的抑制作用, 整体疗效较单独用药更佳。本研究仍存在样本量偏小、未分析利培酮和奥氮平用药剂量与患者病程的相关性等局限性, 未来需扩大样本量, 作进一步研究。

## 参考文献

1. 张廷福. 精神分裂症的护理研究进展[J]. 母婴世界, 2020(34): 297.  
ZHANG Tingfu. Nursing research progress of schizophrenia[J]. Chinese Baby, 2020(34): 297.
2. 张小钱. 新解精神分裂症病因和治疗[J]. 健康必读, 2020(16): 258.  
ZHANG Xiaoqian. New understanding of the etiology and treatment of schizophrenia[J]. Healthmust-Readmagazine, 2020(16): 258.
3. Qi H, Zong QQ, An FR, et al. Treatment rate of schizophrenia in China: a meta-analysis of epidemiological studies[J]. Psychiatr Q, 2020, 91(3): 863-875.
4. 贾朝霞. 精神分裂症采用利培酮联合奥氮平方案治疗的有效性研究[J]. 保健文汇, 2021, 22(15): 160-161.  
JIA Zhaoxia. Efficacy of risperidone combined with olanzapine in the treatment of schizophrenia[J]. Bao Jian Wen Hui, 2021, 22(15): 160-161.
5. 孙正. 分析奥氮平在难治性精神分裂症患者的临床效果[J]. 心理月刊, 2020, 15(10): 81.  
SUN Zheng. Analysis of the clinical effect of olanzapine in patients with refractory schizophrenia[J]. Psychologies Magazine, 2020, 15(10): 81.
6. 周岑, 王晓东, 沈丽, 等. 精神分裂症发病机制相关基因多态性研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(8): 1553-1557, 1562.  
ZHOU Cen, WANG Xiaodong, SHEN Li, et al. Research progress on gene polymorphisms related to the pathogenesis of schizophrenia[J]. Medical Recapitulate, 2020, 26(8): 1553-1557, 1562.
7. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia?[J]. World Psychiatry, 2018, 17(2): 149-160.
8. Kishimoto T, Hagi K, Nitta M, et al. Long-term effectiveness of oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and related disorders: A systematic review and meta-analysis of direct head-to-head comparisons[J]. World Psychiatry, 2019, 18(2): 208-224.
9. 葛红敏, 谢筠, 王小丽. 利培酮联合行为疗法对精神分裂症患者的效果[J]. 国际精神病学杂志, 2020, 47(5): 925-927, 937.  
GE Hongmin, XIE Jun, WANG Xiaoli. The effect of risperidone combined with behavioral therapy on patients with schizophrenia[J]. Journal of International Psychiatry, 2020, 47(5): 925-927, 937.
10. 程伟. 奥氮平联合无抽搐电休克治疗对精神分裂症患者细胞因子、sTNFRs及神经电生理特征的影响[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(23): 2893-2896.  
CHENG Wei. Effects of olanzapine combined with non-convulsive electroconvulsive therapy on cytokines, sTNFRs and neurophysiological characteristics in patients with schizophrenia[J]. Journal of Hainan Medical University, 2016, 22(23): 2893-2896.
11. 李涛, 李界兴, 尚同军, 等. 奥氮平片与利培酮片治疗男性精神分裂症疗效、安全性及对患者生活质量影响对比研究[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(5): 657-660.  
LI Tao, LI Jiexing, SHANG Tongjun, et al. Comparative study on the efficacy, safety and quality of life of olanzapine tablets and risperidone tablets in the treatment of male schizophrenia[J]. Shaanxi Medical Journal, 2019, 48(5): 657-660.
12. 吕文, 杨荣梅, 陈梅芳. 奥氮平联合利培酮对精神分裂症患者代谢及疗效的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2020, 47(6): 1138-1141.  
Lǚ Wen, YANG Rongmei, CHEN Meifang. Effects of olanzapine combined with risperidone on metabolism and efficacy in patients with schizophrenia[J]. Journal of International Psychiatry, 2020, 47(6): 1138-1141.
13. 朱峰, 贾敏, 马青艳, 等. 精神分裂症患者血清炎症因子变化与临床症状及认知功能的相关性[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2021, 42(2): 301-305.  
ZHU Feng, JIA Min, MA Qingyan, et al. Correlation between changes in serum inflammatory factors and clinical symptoms and cognitive function in patients with schizophrenia[J]. Journal of Xi'an Jiaotong University. Medical Sciences, 2021, 42(2): 301-305.

本文引用: 宇世林, 叶春雨, 王瑞斌. 奥氮平联合利培酮对老年精神分裂症患者的疗效[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(9): 2106-2111. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.09.008

Cite this article as: YU Shilin, YE Chunyu, WANG Ruibin. Olanzapine combined with risperidone in elderly patients with schizophrenia[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(9): 2106-2111. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.09.008