

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.18.033

新型抗抑郁药阿戈美拉汀研究进展

刘永超,何广宏[△],周春艳

(河南省洛阳正骨医院·河南省骨科医院,河南 洛阳 471000)

摘要:目的 为阿戈美拉汀在临床的合理使用提供参考,并探索其治疗除抑郁症外其他疾病的前景。方法 以“阿戈美拉汀”为关键词,检索并筛选万方医学和迈特思创等数据库2010年至2020年的相关文献,分析阿戈美拉汀的药理作用、药物相互作用、药品不良反应及临床应用情况。结果 目前,阿戈美拉汀在国内主要批准用于治疗抑郁症,具有抗氧化、抗炎及神经和细胞保护作用,且对甲氨蝶呤所致睾丸损伤,脂多糖诱导的心血管损伤,开颅手术所致损伤及阿奇霉素引起的肾脏毒性等均有一定的改善和保护作用,还可用于干眼症的治疗,以及咽喉美辛所致胃溃疡的预防。结论 阿戈美拉汀除用于抗抑郁外,在其他多种疾病的治疗中也有广阔的应用前景,但其疗效呈剂量依赖性,且其经济性尚需进一步研究。

关键词:阿戈美拉汀;抗抑郁;药理作用;药品不良反应;适应证

中图分类号:R971⁺.43

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)18-0120-04

Research Progress of a New Antidepressant: Agomelatine

LIU Yongchao, HE Guanghong, ZHOU Chunyan

(Luoyang Orthopedic - Traumatological Hospital of Henan Province · Henan Provincial Orthopedic Hospital, Luoyang, Henan, China 471000)

Abstract: Objective To provide a reference for the rational use of agomelatine in the clinic and to explore its prospect in the treatment of other diseases except for depression. **Methods** The relevant literature in Wanfang medical database and Metastrontium database from 2010 to 2020 were searched and screened with "agomelatine" as the keyword, and the pharmacological action, drug-drug interactions, adverse drug reactions and clinical application of agomelatine were analyzed. **Results** At present, agomelatine is mainly approved for the treatment of depression in China. It has antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective effects. It also has certain improvement and protective effects on testicular injury caused by methotrexate, cardiovascular injury caused by lipopolysaccharide, craniotomy injury and renal toxicity caused by azithromycin. In addition, it is suitable for the treatment of dry eye and the prevention of gastric ulcer caused by indomethacin. **Conclusion** In addition to antidepressant, agomelatine has a broader application prospect in the treatment of other diseases, but its efficacy is dose-dependent, and its economy needs to be further studied.

Key words: agomelatine; antidepressant; pharmacological action; adverse drug reaction; indications

抑郁障碍又称抑郁症,以明显而长期的低落心境为主要临床表现^[1]。轻度抑郁症患者通过心理治疗即有一定效果,但中重度患者需用药物控制病情。临床常用的有三环类抗抑郁药(TCA)阿米替林、氯米帕明,去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NARI)瑞波西汀,单胺氧化酶抑制剂(MAOI)吗氯贝胺,选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)氟西汀,5-羟色胺(5-HT)及去甲肾上腺素(NE)再摄取抑制剂文拉法辛,NE及多巴胺(DA)再摄取抑制剂安非他酮,NE及特异性5-HT能抗抑郁药米氮平等。目前,SSRI已成为抑郁症的一线治疗药物,但其服药周期长,且可能产生患者无法忍受的药品不良反应,包括性功能障碍、体重增加、恶心和头痛,其中患者最不能接受的是性功能障碍。阿戈美拉汀(AGO)为新型抗抑郁药,属褪黑素能的MT₁和MT₂受体激动剂及5-HT_{2c}受体拮抗剂,动物研究表明,阻滞5-HT_{2c}受体可治疗焦虑,而焦虑相关的抑郁与5-HT_{2c}神经传递增

加有关^[2]。AGO通过阻滞5-HT_{2c}受体间接增加额皮质NE和DA的含量^[3],且治疗量不会导致性功能障碍,患者易接受,是值得关注的新型抗抑郁药。本研究中以“阿戈美拉汀”为关键词,检索并筛选万方医学和迈特思创等数据库2010年至2020年的相关文献,对其药理作用、药品不良反应及药物相互作用的研究进展进行了综述。

1 药理作用

1.1 抗抑郁

情绪障碍的发生常伴昼夜节律紊乱,AGO能恢复模型动物紊乱的昼夜节律,对多种抑郁症显示出抗抑郁作用,其机制可能与增加海马神经元的可塑性及促进神经元增生有关。对成年大鼠长期(3周)给药后,通过免疫组化试验测得与情绪有关的海马腹侧齿状回细胞增生及神经元再生均有增加,但在急性或亚急性给药时(4h或9h)未见类似情况,继续延长给药后,整个齿状回区域均出现神经元增生及再生,表明AGO可不同程度地促

第一作者:刘永超,男,大学本科,药师,研究方向为临床药理学,(电子信箱)1414467221@qq.com。

[△]通信作者:何广宏,男,大学本科,主任药师,研究方向为药事管理,(电子信箱)83831414@qq.com。

进海马的神经再生,从而产生新的颗粒细胞^[4]。

抑郁症患者常存在入睡困难、早醒或睡眠节律改变,多导睡眠图常表现为慢波睡眠(SWS)减少、快速眼动(REM)睡眠密度增加或潜伏期缩短、深睡眠比例降低等。多数抗抑郁药物如TCA和SSRI对REM睡眠有调节作用,但对非REM睡眠尤其是SWS效果较差。米安舍林、米氮平等有5-HT₂受体阻断作用,可促进睡眠与改善睡眠持续性,但有宿睡、白天困倦等药品不良反应。AGO通过调节睡眠觉醒周期,调节患者的晚间睡眠结构,增进睡眠,从而避免了常用抗抑郁药的药品不良反应。

1.2 改善甲氨蝶呤(MTX)所致睾丸附睾损伤

MTX有抗炎、抗增殖、免疫抑制及叶酸拮抗作用^[5-6],常用于治疗风湿关节炎、牛皮癣、系统性红斑狼疮、皮炎、淋巴瘤、白血病、骨肉瘤、肺癌和乳腺癌。MTX破坏睾丸的生精小管,减少精子数量和运动性,并导致精子的DNA损伤^[7-8],进而导致男性生育障碍。氧化应激是导致男性不育的主要原因之一,正常生理条件下脂质过氧化诱导的代谢物可增强受体以外抗氧化作用;细胞内抗氧化活性酶的减少可导致体外抗氧化应激保护力度减弱^[9]。因此,分解细胞中潜在有害氧分子的过氧化氢酶(CAT)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)等酶对于性腺至关重要。MTX降低了细胞内抗氧化酶系统的有效性,增加了细胞对可能的损伤的易感性,并可增加睾丸及附睾中氧化应激产物丙二醛(MDA)含量,而AGO可降低MTX引起的MDA水平升高,同时增强前述3种酶的活性。另外,MTX还可引起睾丸和附睾的结构改变,增加一氧化氮合酶(iNOS)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、骨桥蛋白(OPN)和热休克蛋白70(HSP70)的免疫反应。AGO可逆转这些病理条件,可预防由MTX所致大鼠睾丸和附睾氧化损伤和炎症^[10]。

1.3 避免脂多糖(LPS)诱导的心血管毒性损伤

LPS是革兰阴性细菌细胞壁外膜的主要成分,可导致动物和人类败血症^[11]。败血症期间可能会发生特定的心肌病,引发内毒素血症,加剧细胞中促炎性细胞因子的产生,引发炎症和细胞死亡,导致心脏损害,如心肌收缩力衰竭、心输出量降低和心血管衰竭等^[12]。心血管衰竭可使败血症相关的死亡率升高约2倍,炎症、氧化应激和细胞凋亡在败血症的发病机制中起主要作用^[13],且相互促进。在LPS引起的内毒素血症中,全身性炎症反应会通过增强细胞因子的合成及中性粒细胞、淋巴细胞和巨噬细胞趋化因子的合成而导致炎症过度反应。在急性败血症的最初几个小时内,损伤区域大量中性粒细胞积聚^[14],其他细胞通过分泌的化学诱导物在数小时内迁移到该区域。另一方面,细菌内毒素对Toll样受体4(TLR-4)的刺激会诱导核因子 κ B

(NF- κ B)的磷酸化和降解,从而导致NF- κ B易位到核内,导致炎症和增加凋亡细胞因子合成^[15]。这几个重要生理病理过程的调节,基本上都有调节蛋白NF- κ B的参与。脓毒症期间,心脏和内皮细胞中NF- κ B表达的增强,触发细胞损伤标志物白细胞介素6(IL-6),白细胞介素1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)^[16]释放在组织中,LPS诱导的氧化应激、炎症和凋亡后细胞因子的释放会损害细胞的许多结构成分,如心脏和内皮细胞,这种损害表现为水肿、肌原纤维泡变性、充血、微出血,主要由心脏组织中的中性白细胞组成的炎性细胞浸润及组织病理学上主动脉中的内皮细胞脱皮。ASCI等^[17]的研究发现,NF- κ B/p65信号通路的变化尤其多见于0~6h,且白细胞介素10(IL-10)水平升高始于6h,在6h时NF- κ B/p65的水平升高,同时白细胞介素4(IL-4)和IL-10的水平也升高。AGO通过抑制NF- κ B/p65信号通路降低IL-4和IL-10水平,升高沉默信息调控因子1(SIRT-1)水平,大幅减轻LPS诱导的心脏损伤^[17]。另外,AGO通过降低炎症急性期结合蛋白水平达到对抗炎症反应的目的。故可考虑在炎症和氧化应激增加的发病机制下,将AGO用作治疗药物。

1.4 治疗开颅手术所致损伤

创伤性损伤是由外力引起的大脑功能损伤^[18],可因机械冲击导致颅穹骨折,甚至颅骨被压入脑内导致颅内出血和脑实质出血^[19]。由于血脑屏障遭到破坏,细胞内水分持续聚集,血液和组织液之间的渗透失衡,导致细胞外水分聚集,脑脊液流出受阻,从而导致脑水肿。脑水肿是颅内压升高的重要因素,颅内压升高最终导致功能障碍和死亡。减压开颅术广泛用于治疗颅内压升高^[20]。但开颅手术可使模型大鼠血脑屏障通透性、脑含水量(水肿)、氧化应激(脂质过氧化和NO)指标含量增加,抗氧化机制受损(SOD,CAT,GPx),也被发现会促进神经元凋亡,表现为色素溶解增强和运动能力受损,虽可降低病死率,但会升高伴严重残疾时的生存率^[21]。脑损伤可导致MT₁和MT₂受体水平下降^[22]。AGO可降低开颅模型动物氧化应激水平,提高脑内抗氧化指标水平^[23]。褪黑激素具有直接的清除自由基活性和间接的抗氧化酶刺激性^[24]。因此,AGO通过其褪黑激素的激动活性,使氧化应激和抗氧化剂机制之间的平衡正常化,开颅术后给予AGO可改善组织病理学、神经化学和行为后果,对开颅术所致脑损伤有较好的疗效。

1.5 防护阿霉素诱导的肾毒性

阿霉素的毒性作用与肾脏中活性氧簇(ROS)产生所致氧化应激有关^[25]。氧化应激破坏肾小球细胞膜,导致膜破裂,细胞膜通透性改变和细胞酶渗入血浆。血尿素氮和血清肌酐是肾功能的重要生物标志物。阿霉素能显著提高模型大鼠血尿素氮和血清肌酐水平,从而增加

肾毒性,降低肾小球滤过率^[26]。AGO可减弱氧化应激反应,从而降低血尿素氮和血清肌酐水平,故可用于预防药品不良反应诱导的肾毒性,从而增强肾功能^[27]。

1.6 治疗干眼症

目前主要通过使用人工眼泪来缓解干眼症症状。眼眶、视网膜、睫状体等部位也能产生褪黑素,褪黑素在眼泪中也存在。在兔角膜局部应用3种褪黑激素(MT)类似物(AGO, I1K7, 5-MCA-NAT),治疗剂量下均可显著增加泪液的产生,三者作为泪液分泌的促分泌物通过MT膜受体发挥作用,这些MT类似物可被认为是治疗干眼症的良好候选物^[28]。

1.7 预防吡啶美辛诱导的胃溃疡

胃溃疡发生率约5%,其中25%是因患者服用非甾体抗炎药引起^[29],长期服用该类药(如吡啶美辛)会引起消化道出血及黏膜病变。ROS通过破坏抗氧化防御系统造成氧化损伤,过量时会促进脂质、蛋白质、核酸氧化并破坏细胞功能。吡啶美辛通过氧自由基^[30]的形成和半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)活化^[31]诱导细胞凋亡,从而引起胃黏膜损伤。质子泵抑制剂奥美拉唑和抗组胺药西咪替丁等通过抑制胃酸的生成促进胃黏膜的修复是临床常用治疗方法,但长期使用会有骨质疏松等不良反应,而具有高抗氧化性及黏膜保护作用的新药物尚待开发。有研究表明,褪黑素对多种溃疡有治疗作用,AGO通过抑制NF- κ B通路减少氧自由基的生成,从而降低促炎细胞因子水平,产生抗氧化、抗炎作用,通过降低caspase-3水平产生抗凋亡作用,进而减轻吡啶美辛引起的模型大鼠胃黏膜损伤^[32]。但不同剂量的AGO对胃溃疡的影响还需临床进一步研究。

1.8 减轻坎宁酸致癫痫持续状态后神经元损伤

通过观察癫痫动物发作4个月后的海马切片发现,脑源性神经因子(BDNF)在颗粒细胞的苔藓纤维中表达增强。BDNF的信使RNA分布在海马的所有细胞层中,而大多数成熟的BDNF在颗粒细胞中合成,并以顺行方式转运至苔藓纤维。苔藓纤维通过透明层中CA3锥体细胞的“巨型纽扣”到近端顶端棘突处理兴奋性谷氨酸能输入。另一方面,在海马区的颗粒细胞层的孔中,这种“巨型纽扣”的丝状延伸作用于抑制性 γ -氨基丁酸(GABA)能神经元。据推测,BDNF可能通过与BDNF诱导的兴奋性或抑制性传递调节相关的2种不同机制促进癫痫发生,在生理条件下,BDNF主要激活hilus中的抑制性中间神经元。但局部注入BDNF会触发苔藓纤维发芽,而BDNF的全身应用会减弱这种效应,因此,BDNF的作用较复杂,具有多方面的机制和作用。癫痫诱发的炎症主要是由慢性期小胶质细胞激活BDNF引起,AGO对严重的癫痫持续状态和自发性癫痫样活动无效,但抑制了IL-1 β 和小胶质细胞相关的炎症及海

马BDNF的表达,也阻止了海马背侧和梨状皮质神经元的丢失,从而发挥神经保护作用^[33]。

2 不良反应

AGO常见药品不良反应有头痛、头晕、嗜睡、失眠、焦虑、梦境异常、恶心、腹泻、便秘、腹痛、呕吐,转氨酶升高,背痛,疲劳,体质量增加等,其中最严重的是肝毒性。但氧化苦参碱通过促进蛋白酶体介导的增强子结合蛋白(CHOP)降解,可改善AGO诱导的肝细胞损伤^[34],故临床可联用苦参碱和AGO以提高用药安全性。

3 药物相互作用

AGO 90%经细胞色素P4501A2(CYP1A2)代谢,10%经CYP2C9/19代谢,与这些酶有相互作用的药物可能会影响AGO的生物利用度。氟伏沙明是强效CYP1A2和中度CYP2C9抑制剂,可明显抑制AGO代谢,使AGO暴露量升高60倍(范围12~412)。因此,AGO禁止与强效CYP1A2抑制剂如氟伏沙明、环丙沙星联用。

与中度CYP1A2抑制剂雌激素合用时,AGO的暴露量会升高数倍。尽管800例同时使用雌激素的患者均未显示出特异的安全性问题,但在获得进一步临床经验前,应谨慎同时给予AGO和中度CYP1A2抑制剂(如普萘洛尔、依诺沙星)。

AGO对CYP450同工酶无诱导作用,且CYP1A2酶(体内)和其他CYP450酶(体外)均无抑制作用,故不会改变经CYP450代谢药物的暴露量。

AGO对高血浆蛋白结合率药物的游离药物浓度没有影响,反之亦然。

4 小结

AGO目前虽只被批准用于治疗成人抑郁症,但其广泛的抗氧化、抗炎、神经及细胞保护作用,使其在其他疾病的治疗中有更广阔的应用前景。但AGO在使用方面的浓度依赖性及疾病治疗的经济性方面还需进一步研究。

参考文献

- [1] 张小丽,陈少玫. 抑郁障碍的流行病学研究现状分析[J]. 中医研究, 2006, 19(6): 24-28.
- [2] CANPOLAT S, ULKER N, YARDIMCI A, et al. Studies on the reproductive effects of chronic treatment with agomelatine in the rat[J]. European Journal of Pharmacology, 2016, 770: 33-39.
- [3] DEAKIN JFW. Depression and antisocial personality disorder: two contrasting disorders of 5HT function[J]. J Neural Transm Suppl, 2003, 64(1): 79-93.
- [4] POPOLI M. Agomelatine: innovative pharmacological approach in depression[J]. CNS Drugs, 2009, 23(Suppl 2): 27-34.
- [5] WIDEMANN B. High-dose Methotrexate-induced nephrotoxicity in patient with osteosarcoma[J]. Cancer, 2004, 100(10): 2222-2232.
- [6] FEAGAN BG, ALFADHLI A. Methotrexate in inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2004, 33(2): 407-420.

- [7] PADMANABHAN S, TRIPATHI DN, VIKRAM A, et al. Methotrexate – induced cytotoxicity and genotoxicity in germ cells of mice: intervention of folic and folinic acid[J]. Mutation Research, 2009, 673(1): 43 – 52.
- [8] VARDI N, PARLAKPINAR H, ATES B, et al. Antiapoptotic and antioxidant effects of β – carotene against methotrexate – induced testicular injury[J]. Fertility & Sterility, 2009, 92(6): 2028 – 2033.
- [9] GÜVEN M, AKSAKAL M. Ameliorating effect of kisspeptin – 10 on methotrexate – induced sperm damages and testicular oxidative stress in rats[J]. Andrologia, 2018, 50(8): e13057.
- [10] ASLANKOC R, OZMEN O, ELLIDAG HY. Ameliorating effects of agomelatine on testicular and epididymal damage induced by methotrexate in rats[J]. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, 2020, 34(3): e22445.
- [11] YEH CH, SHIH H C, HONG HM, et al. Protective effect of wogonin on proinflammatory cytokine generation via Jak1/3 – STAT1/3 pathway in lipopolysaccharide stimulated BV2 microglial cells[J]. Toxicology & Industrial Health, 2015, 31(10): 960 – 966.
- [12] DARE AJ, PHILLIPS ARJ, HICKEY AJR, et al. A systematic review of experimental treatments for mitochondrial dysfunction in sepsis and multiple organ dysfunction syndrome[J]. Free Radical Biology & Medicine, 2009, 47(11): 1517 – 1525.
- [13] LEI S, ZHANG Y, SU W, et al. Remifentanyl attenuates lipopolysaccharide – induced oxidative injury by downregulating PKC β_2 activation and inhibiting autophagy in H9C2 cardiomyocytes[J]. Life Sciences, 2018, 213: 109 – 115.
- [14] SHEN XF, CAO K, JIANG JP, et al. Neutrophil dysregulation during sepsis: an overview and update[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2017, 21(9): 1687 – 1697.
- [15] ZHOU MQ, SHAO L, WU J, et al. Dihydromyricetin protects against lipopolysaccharide induced cardiomyocyte injury through the tolllike receptor4/nuclear factor κ B pathway[J]. Molecular Medicine Reports, 2017, 16(6): 8983 – 8988.
- [16] REHMAN SU, ALT I, ALAM SI, et al. Ferulic Acid Rescues LPS – Induced Neurotoxicity via Modulation of the TLR4 Receptor in the Mouse Hippocampus[J]. Molecular Neurobiology, 2019, 56(4): 2774 – 2790.
- [17] ASCI H, OZMEN O, ERZURUMLU Y, et al. Agomelatine protects heart and aorta against lipopolysaccharide – induced cardiovascular toxicity via inhibition of NF – κ B phosphorylation[J]. Drug and Chemical Toxicology, 2019(3): 1 – 10.
- [18] MENON DK, SCHWAB K, WRIGHT DW, et al. Position statement: definition of traumatic brain injury[J]. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2010, 91(11): 1637 – 1640.
- [19] MUSTAFA AG, ALSHBOUL OA. Pathophysiology of traumatic brain injury[J]. Neurosciences, 2013, 18(3): 222 – 234.
- [20] BOR – SENG – SHU E, FIGUEIREDO EG, FONOFF ET, et al. Decompressive craniectomy and head injury: brain morphometry, ICP, cerebral hemodynamics, cerebral microvascular reactivity, and neurochemistry[J]. Neurosurgical Review, 2013, 36(3): 361 – 370.
- [21] HONEYBUL S. Decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury reduces mortality but increases survival with severe disability[J]. Evidence – Based Medicine, 2017, 22(2): 61.
- [22] OSIER ND, PHAM L, PUGH BJ, et al. Brain injury results in lower levels of melatonin receptor subtypes MT1 and MT2[J]. Neurosci Lett, 2017, 650: 18 – 24.
- [23] LAD KA, MAHESHWARI A, SAXENA B. Repositioning of an anti – depressant drug, agomelatine as therapy for brain injury induced by craniotomy[J]. Drug Discoveries & Therapeutics, 2019, 13(4): 189 – 197.
- [24] DI REITER RJ, TAN DX, FUENTESBROTO L. Melatonin: a multitasking molecule[J]. Progress in Brain Research, 2015, 181(6): 127 – 151.
- [25] LEE VW, HARRIS DC. Adriamycin nephropathy: a model of focal segmental glomerulosclerosis[J]. Nephrology (Carlton), 2011, 16(1): 30 – 38.
- [26] SAAD SY, NAJJAR TA, AL – RIKABI AC. The preventive role of deferoxamine against acute doxorubicin – induced cardiac, renal and hepatic toxicity in rats[J]. Pharmacological Research, 2001, 43(3): 211 – 218.
- [27] AYGUN H, GUL SS. Protective effect of melatonin and agomelatine on adriamycin – induced nephrotoxicity in rat model: a renal scintigraphy and biochemical study[J]. Bratislava Medical Journal, 2019, 120(2): 113 – 118.
- [28] GIL FJN, HUETE – TORAL F, CROOKE A, et al. Effect of melatonin and its analogs on tear secretion[J]. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2019, 371(1): 186 – 190.
- [29] ADHIKARY B, YADAV SK, ROY K, et al. Black tea and theaflavins assist healing of indomethacin – induced gastric ulceration in mice by antioxidative action[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2011, 2011: 546560.
- [30] KIM JH, KIM BW, KWON HJ, et al. Curative effect of selenium against indomethacin – induced gastric ulcers in rats[J]. Journal of Microbiology & Biotechnology, 2011, 21(4): 400 – 404.
- [31] FUJII Y, MATSURA T, KAI M, et al. Mitochondrial cytochrome c release and caspase – 3 – like protease activation during indomethacin – induced apoptosis in rat gastric mucosal cells[J]. Proc Soc Exp Bio Med, 2010, 224(2): 102 – 108.
- [32] ERASLAN E, TANYELI A, GÜLER MC, et al. Agomelatine prevents indomethacin – induced gastric ulcer in rats[J]. Pharmacological Reports, 2020, 72(4): 984 – 991.
- [33] TCHEKALAROVA J, ATANASOVA D, KORTENSKA L, et al. Agomelatine alleviates neuronal loss through BDNF signaling in the post – status epilepticus model induced by kainic acid in rat[J]. Brain Res Bull, 2019, 147(4): 22 – 35.
- [34] JIA Y, LONG S, JIANG N, et al. Oxymatrine ameliorates agomelatine – induced hepatocyte injury through promoting proteasome – mediated CHOP degradation[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2019, 114: 108784.

(收稿日期: 2020 – 12 – 16; 修回日期: 2021 – 03 – 15)