

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.05.008

某院 2019 年门诊处方前置审核下无适应证用药处方分析

石 娜^{1,2}, 孙家艳^{1,2△}, 闵 鹏^{1,2}, 顾云霞^{1,2}, 朱 华^{1,2}

(1. 江苏省苏北人民医院, 江苏 扬州 225001; 2. 扬州大学临床医学院, 江苏 扬州 225001)

摘要:目的 减少无适应证用药, 促进临床安全、合理用药。方法 收集医院门诊 2019 年 1 月至 12 月临床合理用药智能管理系统审核及药师人工审核的处方, 统计并分析全处方、无适应证用药处方、药师干预成功处方等。结果 开展处方前置审核后, 无适应证用药处方占比由 2019 年 1 月的 26.22% 降至 12 月的 12.51%; 2019 年 4 月至 12 月, 审方药师干预成功处方中, 无适应证用药处方占 69.02% (5 597 / 8 109)。结论 临床合理用药智能管理系统和药师人工审核相结合的审方模式提高了药师的工作效率, 降低了无适应证用药处方比例, 促进了临床的安全、合理用药, 但系统规则仍需进一步优化。

关键词: 处方前置审核; 临床合理用药智能管理系统; 无适应证用药; 处方; 药房管理

中图分类号: R95

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)05-0036-05

Non - Indication Medication Under Pre - Review of Outpatient Prescriptions in a Hospital in 2019

SHI Na^{1,2}, SUN Jiayan^{1,2}, MIN Peng^{1,2}, GU Yunxia^{1,2}, ZHU Hua^{1,2}

(1. Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu, China 225001; 2. School of Clinical Medicine, Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, China 225001)

Abstract: **Objective** To reduce the non-indication medication, and to promote clinical safe and rational use of drugs. **Methods** The data of prescriptions pre-review by the intelligent management system of clinical rational drug use and pharmacists from January to December 2019 were collected, and the full prescriptions, non-indication medication prescriptions and successful prescription of pharmacist intervention were counted and analyzed. **Results** After the pre-review of prescriptions, the proportion of non-indication medication prescriptions decreased from 26.22% in January 2019 to 12.51% in December 2019. Among the prescriptions successfully intervened by the prescription-checking pharmacists from April to December 2019, the proportion of non-indication prescriptions accounted for 69.02% (5 597 / 8 109). **Conclusion** The prescription pre-review mode combining the intelligent management system of clinical rational drug use and the pharmacists improves the work efficiency of pharmacists, reduces the proportion of non-indication medication prescriptions, and promotes the clinical safe and rational use of drugs, but the system rules still need to be further optimized.

Key words: prescription pre-review; intelligent management system of clinical rational drug use; non-indication medication; prescription; pharmacy management

《药品管理法》《处方管理办法》要求药师应对医师处方和用药医嘱的适宜性进行审核^[1-2]。2018 年, 国家卫生健康委员会等三部门联合印发了《医疗机构处方审核规范》(国卫办医发[2018]14 号), 对处方审核的人员、依据、流程、内容、质量管理、培训等方面均作了相关要求, 为处方审核提供了政策支持。《江苏省三级综合医院评审标准实施细则(2019 版)》中将药师全面开展处方/医嘱的事前审方定为 C 标准, 极大地推动了处方前置审核工作的开展。我院分别于 2019 年 4 月和 8 月上线处方前置审核和医嘱前置审核系统, 有效提高了处方/医嘱的合理性。本研究中介绍了我院临床合理用药智能管理系统(以下简称合理用药系统)的审方模式, 并分析了我院 2019 年门诊处方审核中的无适应证用药情况。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

调取我院 2019 年 1 月至 12 月的门诊处方, 统计并分析全处方、无适应证用药处方、药师干预成功处方等。

1.2 方法

通过合理用药智能系统对门诊处方进行前置审核和事后点评, 点评模块对全处方进行点评, 审核模块对问题处方进行刚性拦截、严重警示、一般警示。刚性拦截多由于处方具有严重安全性风险或用药物权限制, 医师必须返回修改后才能提交; 严重警示为需引起重视的用药警示; 一般警示为一般的用药提醒。后两类处方需药师人工审核后才可保存, 若审方药师不在线, 医师忽略警示也可保存成功。可根据具体情况对 3 个级别

第一作者: 石娜, 女, 硕士, 研究方向为医院药学, (电子信箱)shina89@yeah.net。

△通信作者: 孙家艳, 女, 硕士, 副主任中药师, 研究方向为医院药学, (电话)0514-87373417(电子信箱)451741426@qq.com。

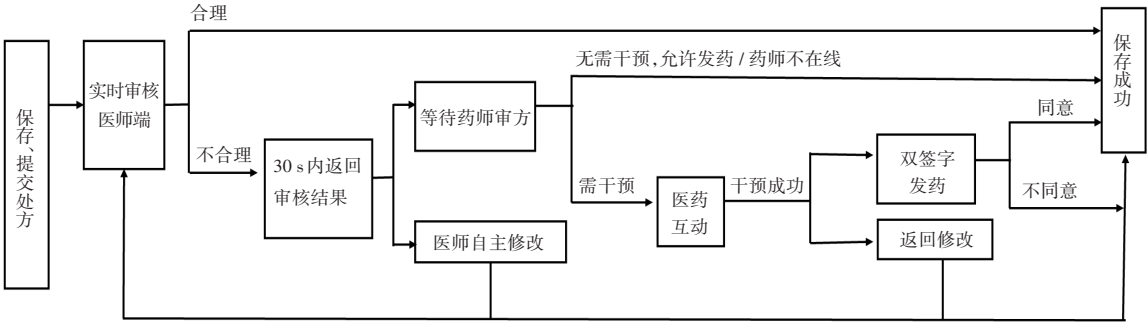


图1 处方审核流程

Fig.1 Flow chart of prescription pre-review

的警示进行升级或降级设置,点评和审核均基于同一套知识库,适应证的审核相关问题级别目前启用严重警示或一般警示。

审核依据为综合药品说明书、《中国药典》、临床用药须知、相关指南、专家共识等构建的我院个性化的知识库。审核内容包括处方的合法性、规范性、适宜性,其中,合法性和规范性由医院信息系统自动进行审核;适宜性由合理用药系统自动进行审核,包括适应证、禁忌证、慎用证、药物过敏、用法用量、给药途径、重复用药、相互作用、配伍禁忌、特殊人群、给药浓度、医院规定等。处方审核流程见图1。

除合理用药、处方点评、处方审核3个模块外,系统还有统计汇总功能,支持分析多个维度的处方和医嘱,通过分析可对突出问题进行讨论、整改,制订解决路径,提高处方/医嘱的合理率,保障临床用药安全。

2 结果与分析

2.1 无适应证用药

处方分析:我院于2019年2月安装合理用药系统,首先启用了合理用药和处方点评模块,处方审核模块从4月起分阶段、分科室启用。在处方审核模块上线前,对2019年1月至3月的处方进行了全处方点评,发现我

院处方存在的主要问题为无适应证用药;4月上线审核模块后,无适应证用药处方占比虽明显下降,但仍是审方中最突出的问题。详见表1。

科室分析:无适应证用药问题处方几乎涉及所有科室,多数科室在上线处方审核模块后该问题均有所改善,其中健康体检科、内分泌科、肾脏内科、老年医学科、预防保健科、感染科、骨科脊柱、甲状腺乳腺外科改善明显;急诊内科、急诊儿科、儿科、眼科、神经内科、耳鼻喉咽喉科占比虽下降,但问题仍较突出;部分科室问题处方占比虽不高,但均稳定在一个相对数值区间内。部分科室无适应证用药问题处方占比见表2。

处方诊断分析:无适应证用药处方在诊断方面存在如下共性问题。1)诊断不完善,患者存在多种疾病需共同用药时,医师开具的处方仅有1个诊断。2)为避免药品不良反应、提高血药浓度等联用特定药品,如双抗血小板(阿司匹林+氯吡格雷)治疗使用泮托拉唑,可降低消化道出血的发生风险^[3];心脏移植患者使用五酯胶囊,可升高他克莫司的血药浓度,应减少其用药量^[4]。3)药品说明书适应证与疾病诊断编码库国际疾病分类10(ICD-10)不匹配,医师开具诊断只可在诊断库中选择,需对药品的适应证进行自定义优化,才能满

表1 2019年1月至12月无适应证用药处方统计

Tab.1 Statistics of non-indication medication prescriptions from January to December 2019

项目	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月
问题处方数(张)	29 869	19 924	24 741	11 445	13 434	14 626	16 412	14 421	10 990	10 886	9 550	17 205
处方总数(张)	113 908	95 486	116 408	113 229	112 427	99 583	106 430	99 583	98 059	99 428	81 241	137 543
问题处方占比(%)	26.22	20.87	21.25	10.11	11.95	14.69	15.42	14.48	11.21	10.95	11.76	12.51

表2 2019年1月至12月部分科室无适应证用药问题处方占比(%)

Tab.2 Proportion of non-indication medication prescriptions in some departments from January to December 2019 (%)

科室	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月
健康体检科	0.71	1.31	1.25	0.20	0.09	0.07	0.07	0.07	0.08	0.09	0.07	0.07
内分泌科	0.61	0.47	0.53	0.09	0.11	0.16	0.14	0.13	0.12	0.15	0.10	0.11
肾脏内科	0.58	0.44	0.44	0.12	0.14	0.19	0.19	0.16	0.09	0.06	0.07	0.05
老年医学科	0.43	0.22	0.29	0.09	0.07	0.12	0.09	0.12	0.08	0.08	0.08	0.08
预防保健科	0.40	0.31	0.35	0.07	0.07	0.08	0.08	0	0	0	0	0

表3 2019年1月至12月无适应证用药问题处方占比较高的诊断数据(%)

Tab.3 Diagnostic data of high proportion of problem prescriptions with non-indication medication from January to December 2019 (%)

诊断	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月
腹痛待查	0.97	0.96	1.13	0.71	0.62	0.82	1.01	0.82	0.73	0.65	0.82	0.94
健康查体	0.89	1.41	1.52	0.46	0.33	0.35	0.39	0.40	0.28	0.33	0.34	0.36
高血压	0.75	0.63	0.67	0.33	0.37	0.42	0.44	0.44	0.43	0.43	0.39	0.43
发热待查	1.02	1.16	0.94	0.38	0.36	0.32	0.32	0.18	0.13	0.16	0.12	0.43
感染性发热	0.36	0.61	0.51	0.29	0.48	0.54	0.37	0.28	0.12	0.13	0.16	0.82
生育一般咨询和指导	0	0.15	0.27	0.29	0.32	0.36	0.35	0.27	0.35	0.34	0.25	0.20

表4 2019年每月无适应证用药问题处方数排名前20的药品

Tab.4 Top 20 drugs in the number of problem prescriptions with non-indication medication per month in 2019

药品类别	药品名称
抗菌药物	头孢克肟胶囊、头孢丙烯片、头孢尼西粉针、头孢地尼胶囊、头孢克肟颗粒、头孢西丁粉针、头孢地尼分散片、阿莫西林克拉维酸钾分散片、替硝唑氯化钠注射液、克拉霉素缓释片、头孢克肟分散片、依替米星注射液、罗红霉素片、头孢丙烯干混悬剂、美洛西林舒巴坦粉针
中成药	独一味分散片、三七通舒胶囊、清脑复神液、肺力咳合剂、香芍颗粒、双金连合剂、养胃颗粒、康复新液、独一味胶囊、蓝芩口服液、普济痔疮栓、苏黄止咳胶囊、蒲地蓝消炎口服液、健胃消食口服液、柴苓清宁胶囊
增强静脉张力性药物	地奥司明片、迈之灵片
精神药物	氟哌噻吨美利曲辛片、氢溴酸西酞普兰胶囊、舒必利片
抗组胺药	枸地氯雷他定片、富马酸卢帕他定片
抑酸药	注射用雷贝拉唑钠、雷贝拉唑胶囊、泮托拉唑冻干粉针
抗高血压药	缬沙坦胶囊、硝苯地平控释片、美托洛尔缓释片
镇痛药	布托啡诺注射液
微生态制剂	地衣芽孢杆菌活菌胶囊、复合乳酸菌胶囊、复方嗜酸乳杆菌片
脑血管舒张药	尼莫地平片、尼莫地平胶囊
解热镇痛抗炎药	氟比洛芬酯注射液、艾瑞昔布片
糖皮质激素类药物	倍他米松磷酸钠注射液
其他	艾司唑仑片、莫沙必利片、阿司匹林肠溶片、二甲双胍片、帕拉米韦氯化钠注射液、注射用糜蛋白酶、复方甘草口服溶液

足系统审方的要求,减少假阳性处方。4)部分诊断存在无法进一步明确的情况,如发热待查、腹痛待查、感染性发热等在急诊处方中占比较高。无适应证用药问题处方占比较高的诊断数据见表3。

药品分析:门诊药房(含急诊药房)药品约800种,无适应证用药警示品种约600种,约占75%。其中,前200个品种无适应证用药问题处方数占90%以上,剩余400个品种月均问题处方数均不超过30张。对前200个品种的分析发现,处方审核模块上线后60%的品种问题处方数量和占比均持续下降,与医师的重视和药师的干预密切相关;25%的品种在一定范围内波动,与急诊用药相关性较大,与患者人数呈正相关;10%的品种变化不大,提示要与临床医师进一步沟通,做好规则优化;5%的品种仍有所上升,需关注新进品种与更换厂家品种。2019年每月无适应证用药问题处方数排名前20的药品见表4。

2.2 处方审核系统上线前后无适应证用药问题比较

分别分析2019年1月(上线前)和4月(上线后)无

适应证用药问题,处方审核模块上线前排名前10的问题发生率在上线后明显下降,部分问题未再出现,说明处方审核使医师规范、完善了诊断。详见表5。

2.3 药师审方情况

整体情况:共有44个临床科室,门诊登录科室约70个,处方审核呈渐进式开展。截至2019年12月,对其中50个门诊科室开展了处方前置审核,未开展的科室主要为急诊内科、急诊儿科、急诊外科、急诊皮肤科、急诊骨科、急诊神经内科等急诊相关科室。分析2019年4月至12月药师干预成功的处方数据发现,无适应证用药处方占干预成功处方总数的69.02%,有5个月均超过70%。详见表6。

干预成功科室分析:随着开展处方前置审核科室数量的不断增加,每月无适应证用药干预成功的科室和处方数量均不断增加,干预成功的科室数量从13个增加到43个,处方数量从256张增至967张,但这些处方无处方号,无法保存成功,仅以患者号、时间标记等存储在系统中,可供查看、统计、分析。9个月中,儿科门

表5 2019年1月与4月排名前10无适应证用药问题比较
Tab. 5 Comparison of top 10 non-indication medication problems
in January 2019 and April 2019

序号	用药问题	2019年1月 (n=113 908)		2019年4月 (n=113 229)	
		问题处	占比	问题处	占比
		方数	(%)	方数	(%)
1	医师诊断为直肠静脉曲张破裂,开具普济痔疮栓	224	0.20	0	0
2	医师诊断为直肠静脉曲张破裂,开具肛泰软膏	175	0.15	0	0
3	医师诊断为损毁肺(炎性),开具注射用美洛西林钠舒巴坦钠	160	0.14	0	0
4	医师诊断为高血压,开具降血糖药	160	0.14	12	0.01
5	医师诊断为感染性发热,开具注射用头孢西丁钠	160	0.14	1	0
6	医师诊断为发热待查,开具注射用头孢西丁钠	140	0.12	56	0.05
7	医师诊断为冠状动脉狭窄,开具抗高血压药	137	0.12	0	0
8	医师诊断为健康查体,开具养胃颗粒	136	0.12	2	0
9	处方书写不规范,无适应证用药	121	0.11	1	0
10	医师诊断为健康查体,开具尼莫地平胶囊	117	0.10	2	0

表6 2019年4月至12月无适应证用药干预成功处方数据

Tab. 6 Non-indication medication prescriptions with successful intervention from April to December 2019

类别	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	合计
干预成功处方数(张)	256	591	278	423	539	891	785	866	967	5 597
干预成功处方总数(张)	358	775	475	640	744	1 322	1 220	1 209	1 366	8 109
占比(%)	71.51	76.26	58.53	66.09	72.45	67.40	64.34	71.63	70.79	69.02

判定为超常处方。《北京市医疗机构处方专项点评指南(试行)》指出适应证是指药物根据其用途,采用准确的表述方式,明确用于预防、治疗、诊断、缓解或辅助治疗某种疾病或症状。从我院处方前置审核的实践来看,处方审核模块上线后医师诊断不规范、漏写诊断等原因导致的无适应证用药问题得到较大改善,但在预防用药、感染性疾病、症状诊断等方面的无适应证用药还需细化规则,以降低假阳性率。

3.2 加强药师的人力建设

从科室改善程度看,无适应证用药门诊科室优于急诊科室,证明了药师干预的必要性和有效性。后续工作中门诊拟增加1名审方药师,逐步对所有科室的处方开展审方,力争让问题处方均能进行人工二次审核。

对于合理用药知识库,在处方审核模块上线前药师与重点科室进行了面对面地沟通,具体做法是将各个科室全处方点评的结果反馈给各临床科室科主任,部分数量较多的问题处方反馈给医师,每个科室安排2名药师进行对接,其中1名为临床药师,到科室沟通、讨论,第1轮沟通优化了部分规则。在处方审核运行4个月,8月就各科室问题处方进行了第2轮沟通、讨论,由临床科室科主任参与。对于超药品说明书用药(改变

诊、泌尿外科门诊、耳鼻咽喉科门诊、消化内科胃肠门诊、心血管科门诊干预成功的处方数量较多,主要因为这些科室的门诊量较大,除泌尿外科外,其余4个科室均是我院2019年门诊量排名前10的科室。但儿科和耳鼻咽喉科现存问题依然较多,无论是规则优化,还是临床沟通均要持续开展。

干预成功药品分析:随着干预成功处方数量的增加,干预成功的药品例次也相应增加,药品品种与药品使用频度密切相关,这些药品主要为头孢克肟胶囊、头孢地尼胶囊、头孢克肟颗粒、头孢西丁粉针、氟哌噻吨/美利曲辛片、雷贝拉唑胶囊等用药频度较高的品种。

3 讨论

3.1 适应证审核是处方审核的难点

《医疗机构处方审核规范》(国卫办医发[2018]14号)要求审核处方用药与诊断是否相符。《医院处方点评管理规范(试行)》(卫医管发[2010]28号)规定适应证不适宜的应当判定为用药不适宜处方,无适应证用药应

给药剂量、适应人群、适应证、给药途径),要求临床科室及时提交超药品说明书用药申请表,若最终通过则进行规则优化,使超药品说明书用药更加合理化与规范化,保障临床用药安全、有效^[5]。对于重复用药、慎用证、相互作用、配伍禁忌、特殊人群等用药,要求临床科室提交药品使用规则更改申请表,再按相应流程决策^[6-10]。两类申请共收到105份,最终对其中70条规则进行了优化。对于医师开具处方过程中诊断不完善问题,要求科主任在科内传达并改正。目前,我院有临床药师10名,尚不能覆盖所有科室,特别是开展了医嘱审核后,药师人力不足问题进一步显现,需加快审方药师的培养。

如部分短缺药品频繁更换生产企业,在处方审核模块上线后需及时更新药品信息,院内使用国家集中采购药品时,除更新药品信息外,相应的规则也要及时更新,特别是院内自定义的规则,否则临床使用警示过多、规则提示前后不一致,都会导致临床医师对药师的评价和信任度降低。一些新进药品的适应证也要及时更新,以便实时审核。我院处方审核按药品编码进行,故新增1个药品编码即要制订1套规则,药品基础信息维护的工作量增加,最好配备1名信息药师维护基础信息,优化使用

规则。培养专业化、规范化审核药师队伍,可促进临床合理用药^[11]。我院目前安排1名库管药师和1名审方药师兼职信息药师,负责知识库的维护和优化。

3.3 加强药师的能力建设

针对无适应证用药中的超药品说明书用药问题,我院要求临床科室提交超药品说明书用药申请表,由临床药师审核申请表内超药品说明书使用原因、使用类型、使用循证医学证据,并提出相应意见;药师需熟悉诊断及ICD-10的特点,如临床申请替吉奥治疗晚期结直肠癌^[12],而诊断库中不分期且应分为结肠恶性肿瘤和直肠恶性肿瘤;药师还需熟悉学科规范、指南、专家共识,以及掌握阅读外文文献的能力,如临床申请利拉鲁肽用于单纯性肥胖,美国食品药品监督管理局批准用于治疗体质量指数(BMI) > 25 kg/m²合并至少一项肥胖并发症的患者(如高血压、2型糖尿病、血脂异常),或BMI > 30 kg/m²的单纯性肥胖患者^[13];审方过程中,微生物学知识水平、检验报告阅读和影像诊断能力也要不断提高,如使用华法林、呋塞米、枸橼酸钾及头孢类药物,需关注患者的实验室指标。

除专业技能外,药师还需加强沟通能力的培养,特别是与临床医师的沟通能力,不同的医师需要不同的技巧,门诊医师和住院医师面对不同的场景也需要不同的策略,整体上门诊医师双签字发药的比例更高,考虑到不能太影响医师的工作效率,住院问题医嘱的沟通时间相对充分,故药师干预成功率高于门诊。药师与信息处的沟通更密切,特别是患者360视图的应用,患者的病历、检验、检查均取自这个平台,怎样让平台更优化和利于工作开展,都需要药师和工程师共同建设。

3.4 持续优化合理用药系统

合理用药系统在使用中尚需不断完善,针对无适应证用药,除了要求医师完善诊断外,对特定药品间的联用将根据联用规则进行设置^[14],如设置联用规则后,双抗血小板患者使用泮托拉唑的处方无需审核;并持续开展药品适应证的优化,必要时对某些适应证警示调整为刚性拦截,限制开具,从源头上杜绝不合理用药。

合理用药系统的统计功能还需优化。目前,处方点评和审核基于同一知识库,但分别保存其处方数据结果。处方审核模块保存的是经过系统审核后的问题处方及处理结果数据,包括药师允许发药、药师同意医师、医师双签字、药师干预成功的处方信息,其中前3种情况的处方可保存成功,但进入点评环节后基于同样的知识库依然会判定为问题处方;处方点评模块保存的是全处方点评的结果数据,包括处方审核环节中系统审核的处方和药师人工审核的处方,点评结果无法关联或参照人工审核的结果,导致药师重复点评,问题

处方占比高于实际。我院门诊药房还有部分处方流转至实体药店,虽进行了审核,但系统未汇总相关数据,还需与医院信息系统对接。

3.5 小结

我院开展处方前置审核后,无适应证用药处方数减少,但受软件、硬件、人员等因素的影响,现存问题还需持续改进,充分发挥审方的作用,促进临床安全、合理用药,充分发挥药物的治疗作用,减少药品不良反应。

参考文献

- [1] 第十三届全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2019-08-27)[2021-04-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/2019082708380165.html>.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 处方管理办法[EB/OL]. (2007-02-14)[2021-04-04]. <http://www.nhc.gov.cn/fzs/s3576/201808/d71d4735f6c842158d2757fbaa553680.shtml>.
- [3] 谢彬,孙光裕,丁云岗,等. 双联抗血小板药物联合泮托拉唑治疗缺血性脑卒中的临床研究[J]. 中国基层医药, 2015,22(22):3413-3416.
- [4] 周红,张菁,伍三兰,等. 五酯胶囊对心脏移植受者全血他克莫司浓度的影响[J]. 医药导报,2017,36(2):158-162.
- [5] 钟一安. 湘雅医院超说明书用药的管理与持续改进[J]. 中国药业,2016,25(16):11-13.
- [6] 曾露,郭敏,刘金玉,等. 我院门诊及住院处方审核中重复用药模块规则的精细化设置[J]. 药物流行病学杂志, 2021,30(6):388-392.
- [7] 陈健达,谭如娅,方凤楚,等. 基层医院药师开展以处方用药前置干预为切入点的药学服务实践[J]. 北方药学,2020,17(5):164-166.
- [8] 卢圆圆,李腾,唐芳,等. 处方前置审核系统中的药物相互作用规则优化[J]. 中国药师,2021,24(1):105-108.
- [9] 黄顺民,吴朝阳,杨菁,等. 某院静脉用药调配中心体外配伍禁忌审查规则制定及应用分析[J]. 海峡药学,2018,30(5):245-246.
- [10] 王楠. 特殊人群用药的结果观察分析[J]. 中国医药指南, 2020,18(2):12-13.
- [11] 张剑,谢婧,王绍娟,等. 药师处方审核培训创新体系建立的实践与探索[J]. 中国药业,2019,28(12):119-121.
- [12] 马天飞,唐域. 奥沙利铂联合替吉奥治疗晚期结直肠癌的临床效果[J]. 中国医药导报,2018,15(17):94-97.
- [13] 广东省药学会. 关于发布《超药品说明书用药目录(2020年版)》的通知[EB/OL]. (2020-07-10)[2021-04-04]. <http://www.sinopharmacy.com.cn/notification/1986.html>.
- [14] 陈璐梅,廖丽娜,朱芳芳,等. 我院门诊处方前置审核工作中质子泵抑制剂用药规则的精细化设置[J]. 中国药房, 2019,30(7):870-873.

(收稿日期:2021-05-10;修回日期:2021-08-23)