

·国家药监局重点实验室·麻精药品质量研究专题·

中图分类号: R927.2; R971⁺.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)19-0022-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.19.005



电感耦合等离子体质谱法测定咪达唑仑注射液中 18 种元素杂质含量

胡幸¹, 沈丹丹¹, 匡鑫玉², 陈丹丹², 张伟^{1Δ}

(1. 重庆市食品药品检验检测研究院·国家药品监督管理局麻醉精神药品质量监测重点实验室, 重庆 401121;
2. 重庆大学生物工程学院, 重庆 400044)

专家简介:胡幸,女,大学本科,主管药师,研究方向为药物分析和药品质量标准。参与并完成6个国家药品评价性抽验品种,多项进口质量标准复核、药品质量标准提高项目。发表学术论文6篇。



摘要:目的 建立测定咪达唑仑注射液中镁(Mg)、铝(Al)、钛(Ti)、钒(V)、铬(Cr)、锰(Mn)、铁(Fe)、钴(Co)、镍(Ni)、铜(Cu)、锌(Zn)、砷(As)、锶(Sr)、镉(Cd)、锑(Sb)、钡(Ba)、汞(Hg)、铅(Pb)18种元素杂质含量的电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法。方法 样品用含0.25%盐酸的3%硝酸溶液直接溶解,采用ICP-MS法测定。等离子体射频功率为1500W,等离子体气、辅助气、雾化气、碰撞气流速分别为15,1.2,0.86,3.8L/min,碰撞气为氦气,采集次数为3次。通过在线加入内标钪(⁴⁵Sc)、铟(¹¹⁵In)、铼(¹⁸⁷Re)元素来监控和校正分析信号的短期和长期漂移。结果 各元素在各自测定质量浓度范围内与待测元素和内标响应信号值的比值线性关系良好($r \geq 0.9990$);精密度、稳定性、重复性试验结果的RSD均小于6%;加样回收率为86.80%~110.50%,RSD为1.56%~8.50%($n=9$)。3批样品中均未检出Co,Cd,Sb,Hg,Pb,其余元素杂质含量均在规定范围内。结论 该方法操作简单、结果准确,可用于咪达唑仑注射液中元素杂质的含量测定。

关键词:电感耦合等离子体质谱法;咪达唑仑注射液;元素杂质;含量测定

Content Determination of Eighteen Types of Elements in Midazolam Injection by ICP-MS

HU Xing¹, SHEN Dandan¹, KUANG Xinyu², CHEN Dandan², ZHANG Wei¹

(1. Chongqing Institute for Food and Drug Control · NMPA Key Laboratory of Quality Monitoring of Narcotic Drugs and Psychotropic Substances, Chongqing, China 401121; 2. College of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing, China 400044)

Abstract: Objective To establish an inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS) method for the content determination of 18 elemental impurities in midazolam injection, including magnesium (Mg), aluminum (Al), titanium (Ti), vanadium (V), chromium (Cr), manganese (Mn), ferrum (Fe), cobalt (Co), nickel (Ni), cuprum (Cu), zinc (Zn), arsenic (As), strontium (Sr), cadmium (Cd), antimony (Sb), barium (Ba), hydrargyrum (Hg), and lead (Pb). **Methods** The samples were dissolved directly in 3% HNO₃ (0.25% HCl) and determined by ICP-MS. The radio frequency (RF) power of the plasma was 1500 W, the flow rates of plasma gas, auxiliary gas, atomized gas and collision gas were 15, 1.2, 0.86 and 3.8 L/min, respectively, with collision gas of helium, and the repetition times were 3. By adding internal standard scandium (⁴⁵Sc), indium (¹¹⁵In), and rhenium (¹⁸⁷Re) elements online, the short-term and long-term drift of the analysis signal was monitored and corrected. **Results** The linear range of each element was good ($r \geq 0.9990$). The RSDs of precision, repeatability, and stability test results were all lower than 6%. The recovery rates of 18 elements were in the range of 86.80% - 110.50% with RSDs of 1.56% - 8.50% ($n=9$). No Co, Cd, Sb, Hg, or Pb were detected in the three batches of samples, and the impurity content of other elements was within the specified limits.

Conclusion The method is simple and accurate, which can be used for the determination of elemental impurities in Midazolam Injection.

Key words: ICP-MS; Midazolam Injection; elemental impurities; content determination

咪达唑仑注射剂属第二类精神药品,具有催眠、抗焦虑和镇静作用,临床应用广泛^[1]。目前,国内咪达唑仑注射液有3个生产厂家(共6个规格),其中2个生产厂家(共5个规格)通过一致性评价。咪达唑仑原料药合成工艺中使用了锰(Mn)、钛(Ti)、镍(Ni)等元素^[2],咪达

唑仑注射液生产过程中也易通过原料药、辅料、包装材料、注射用水、生产设备等引入元素杂质^[3-4],造成元素杂质超过允许日暴露量(PDE)。电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法检测灵敏度高、准确度好、动态线性范围宽、分析速度快,可同时测量多种元素^[5-6],在痕量金属

第一作者:胡幸,女,大学本科,主管药师,研究方向为药物分析,(电子信箱)huxing@cqifdc.org.cn。

Δ通信作者:张伟,男,大学本科,主任药师,研究方向为药物分析,(电子信箱)zhangwei@cqifdc.org.cn。

元素测定中应用广泛^[7-9]。为保障用药安全,参照《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则(试行)》、人用药品技术要求国际协调理事会(ICH) Q3D 元素杂质指南(以下简称 ICH Q3D)和2022年版《美国药典》233 Elemental Impurities: Procedures, 本研究中建立了测定咪达唑仑注射液中18种元素杂质残留量的 ICP-MS 法,为评估元素杂质残留风险提供参考。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

NexION 2000 型 ICP-MS 仪(美国 PerkinElmer 公司); Milli-Q 型超纯水仪(美国 Millipore 公司)。

1.2 试剂

汞(Hg)单元素标准溶液(编号为 GSB 04-1729-2004,质量浓度为 1 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$),多元素标准溶液[含 Mn, Ti, Ni 及镁(Mg)、铝(Al)、钒(V)、铬(Cr)、铁(Fe)、钴(Co)、铜(Cu)、锌(Zn)、砷(As)、锶(Sr)、镉(Cd)、铟(In)、钡(Ba)、铅(Pb),编号为 GSB 04-1767-2004,质量浓度为 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$],铈(Re)、铑(Rh)混合标准溶液(内标,编号为 GNM-M022949-2013,质量浓度为 1 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$),均购自国家有色金属及电子材料分析测试中心;钪(Sc)、铟(In)混合标准溶液(内标,珀金埃尔默公司,编号为 N9303832,质量浓度为 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$); 68% 硝酸溶液(UPS 级,批号为 220615263),37% 盐酸溶液(UPS 级,批号为 220308126),均购自苏州晶瑞化学股份有限公司;咪达唑仑注射液(A 厂家,规格为每支 2 mL:10 mg,批号分别为 M201011, M201205, M201208)。

2 方法与结果

2.1 ICP-MS 试验条件

等离子体射频功率:1 500 W;等离子体气流速:15 L/min;辅助气流速:1.2 L/min;雾化气流速:0.86 L/min;雾化室温度:20 $^{\circ}\text{C}$;碰撞气:氦气;碰撞气流速:3.8 mL/min;扫描次数:20 次;采集次数:3 次。测定时 ^{24}Mg , ^{27}Al , ^{48}Ti , ^{51}V , ^{52}Cr , ^{55}Mn , ^{56}Fe , ^{59}Co 以 ^{45}Sc 作为内标, ^{60}Ni , ^{63}Cu , ^{66}Zn , ^{75}As , ^{88}Sr , ^{111}Cd , ^{121}Sb , ^{137}Ba 以 ^{115}In 作为内标, ^{202}Hg 和 ^{208}Pb 以 ^{187}Re 作为内标。

2.2 溶液制备

稀释剂:取 68% 硝酸溶液 60 mL、37% 盐酸溶液 5 mL,置 2 000 mL 塑料容量瓶中,用超纯水稀释并定容,摇匀,即得。

混合内标溶液(^{45}Sc , ^{115}In , ^{187}Re):精密量取 Re 和 Rh 混合标准溶液(质量浓度为 1 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$)0.5 mL,置 50 mL 容量瓶中,用稀释剂稀释成质量浓度为 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的溶液;再精密量取 In 和 Sc 混合标准溶液(质量浓度为 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)及 Re 和 Rh 混合标准溶液(质量浓度为 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)

各适量,用稀释剂分别稀释成质量浓度为 5 ng/mL 和 10 ng/mL 的溶液。

标准贮备液:分别精密量取 Hg 单元素标准溶液(质量浓度为 1 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$)0.25 mL、多元素标准溶液(质量浓度为 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$)2.5 mL,置同一 50 mL 塑料容量瓶中,用稀释剂稀释成质量浓度为 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的标准贮备液 A;取 1 mL 标准贮备液 A,置 50 mL 容量瓶中,用稀释剂稀释成质量浓度为 100 ng/mL 的标准贮备液 B。

标准曲线溶液:精密量取标准贮备液 B 适量,用稀释剂稀释成含 Ti, V, Co, As, Cd, Hg, Pb 质量浓度分别为 0.1, 0.5, 2, 4, 6, 10, 25 ng/mL 的系列溶液;精密量取标准贮备液 A 适量,用稀释剂稀释成含 Mg, Al, Cr, Mn, Fe, Ni, Cu, Zn, Sr, Sb, Ba 质量浓度分别为 0.1, 0.5, 6, 25, 50, 75, 100, 150, 200 ng/mL 的系列溶液。

100% 加标供试品溶液:取样品 5 mL 与标准贮备液 B 2 mL,置同一 50 mL 容量瓶中,用稀释剂定容,作为 Ti, V, Co, As, Cd, Hg, Pb 100% 加标供试品溶液 B;另取样品 5 mL 与标准贮备液 A 0.5 mL,置同一 50 mL 容量瓶中,用稀释剂定容,作为 Mg, Al, Cr, Mn, Fe, Ni, Cu, Zn, Sr, Sb, Ba 100% 加标供试品溶液 A。

加速试验 100% 加标供试品溶液:取样品适量,分别置温度为 $(40 \pm 2)^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度为 $(75 \pm 5)\%$ 的条件下 1 个月、3 个月,即得加速试验样品,按 100% 加标供试品溶液制备方法制备加速试验 100% 加标供试品溶液。

2.3 方法学考察

线性关系考察:取 2.2 项下系列标准曲线溶液,按 2.1 项下 ICP-MS 试验条件进样测定,以内标溶液进行在线校正,以待测元素的质量浓度(X , ng/mL)为横坐标、待测元素与所选内标元素响应信号值的比值(Y)为纵坐标进行线性回归。结果见表 1。

检测限与定量限确定:取线性关系考察项下溶液,按 2.1 项下 ICP-MS 试验条件进样测定,按公式计算检测限(LOD)和定量限(LOQ), $LOD = 3 SD / k$, $LOQ = 10 SD / k$ 。式中, SD 为连续测定 11 次空白溶液吸光度的标准差, k 为标准曲线的斜率。结果见表 1。

精密度试验:精密吸取 2.2 项下 100% 加标供试品溶液 A 和 B 各适量,按 2.1 项下 ICP-MS 工作条件连续进样测定 6 次。结果见表 1,表明仪器精密度良好。

稳定性试验:精密量取样品(批号为 M201011)适量,按 2.2 项下方法制备 100% 加标供试品溶液 A 和 B,分别于室温放置 0, 2, 4, 8 h 时按 2.1 项下 ICP-MS 试验条件进样测定。结果见表 1,表明供试品溶液在室温放置 8 h 内稳定性良好。

重复性试验:取 2.2 项下 100% 加标供试品溶液 A 和 B 各 6 份,按 2.1 项下 ICP-MS 试验条件进样测定。结

表1 方法学考察结果

Tab. 1 Results of the methodological investigation

元素	回归方程	r	线性范围 (ng/mL)	检测限 (ng/mL)	定量限 (ng/mL)	RSD(%)			加样回收试验(n=9)	
						精密度试验	稳定性试验	重复性试验	\bar{X} (%)	RSD(%)
Mg	$Y = 0.0869X + 0.0155$	0.9999	0.1~200	0.10	0.34	1.97	1.52	2.16	102.40	1.80
Al	$Y = 0.0445X + 0.0299$	0.9997	0.1~200	0.40	1.35	4.84	5.81	4.88	104.80	1.56
Ti	$Y = 0.2193X - 0.0123$	0.9998	0.1~25	0.09	0.28	1.43	1.67	1.42	98.10	2.70
V	$Y = 0.6048X - 0.0468$	0.9998	0.1~25	0.05	0.16	2.29	2.73	1.29	95.20	2.60
Cr	$Y = 0.7240X + 0.1604$	0.9998	0.1~200	0.06	0.20	2.10	1.01	2.41	101.30	2.10
Mn	$Y = 0.4856X + 0.1251$	0.9998	0.1~200	0.09	0.29	2.34	1.63	2.44	95.30	2.30
Fe	$Y = 0.7181X + 0.3131$	0.9998	0.1~200	0.18	0.59	2.65	2.02	2.58	99.90	4.80
Co	$Y = 1.5606X - 0.0999$	0.9999	0.1~25	0.21	0.70	1.81	2.84	1.73	91.30	2.60
Ni	$Y = 0.0834X - 0.0636$	0.9996	0.1~200	0.08	0.26	1.88	1.07	1.81	103.80	2.20
Cu	$Y = 0.2112X - 0.0832$	0.9998	0.1~200	0.09	0.30	1.76	0.93	1.77	101.90	2.20
Zn	$Y = 0.0236X - 0.0100$	0.9990	0.1~200	0.08	0.27	1.51	4.91	3.92	104.70	5.30
As	$Y = 0.0134X - 0.0016$	0.9999	0.1~25	0.09	0.30	1.13	1.32	1.63	107.20	2.70
Sr	$Y = 0.1324X - 0.1378$	0.9993	0.1~200	0.08	0.25	2.12	1.84	2.02	106.80	2.70
Cd	$Y = 0.0394X - 0.0054$	0.9997	0.1~25	0.08	0.25	2.34	3.82	1.30	92.30	4.10
Sb	$Y = 0.0966X - 0.0820$	0.9992	0.1~200	0.08	0.28	1.73	2.29	1.98	99.40	2.10
Ba	$Y = 0.0490X - 0.0444$	0.9997	0.1~200	0.10	0.32	1.38	0.81	2.51	110.50	3.30
Hg	$Y = 0.0473X - 0.0213$	0.9990	0.1~25	0.01	0.04	1.61	1.04	1.64	87.60	8.50
Pb	$Y = 0.3090X - 0.0285$	0.9999	0.1~25	0.09	0.29	2.72	4.32	1.12	86.80	5.50

果见表1,表明方法重复性良好。

加样回收试验:精密量取样品5 mL,置50 mL容量瓶中,平行9份,分别加入标准贮备液B 1, 2, 3 mL,各3份,用稀释剂定容,摇匀,分别作为50%, 100%, 150% 3个浓度水平的加标供试品溶液B(Ti, V, Co, As, Cd, Hg, Pb);另精密量取样品5 mL,置50 mL容量瓶中,平行9份,分别加入标准贮备液A 0.25, 0.50, 0.75 mL,各3份,用稀释剂定容,摇匀,分别作为50%, 100%, 150% 3个浓度水平的加标供试品溶液A(Mg, Al, Cr, Mn, Fe, Ni, Cu, Zn, Sr, Sb, Ba)。精密吸取50%, 100%, 150%加标供试品溶液A和B各适量,按2.1项下ICP-MS试验条件进样测定,结果见表1。

2.4 元素杂质限度计算

咪达唑仑每日最大用量为338.5 mg,规格为5 mg/mL,制剂日最大用量为67.7 mL。参照ICH Q3D,日最大剂量低于2 L时由PDE计算允许浓度。允许浓度($\mu\text{g/g}$) = PDE / 每日剂量。以最大允许浓度限度的30%为控制阈值。Fe和Zn元素的PDE参考《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则(试行)》中列出的值;Mn元素的PDE参考欧洲药品管理局(EMA)发布的《金属催化剂或金属试剂残留量限度规定的指导文件》;Al, Mg, Ti, Sr元素在ICH Q3D及其他原则中无推荐的PDE,由于其毒性较低,本研究中按ICH Q3D中限值最高的PDE 1 500 $\mu\text{g/d}$ 进行风险初步评估;其余

元素按ICH Q3D注射途径规定的PDE值计算。结果见表2。

表2 咪达唑仑注射液中元素杂质的允许日暴露量与允许浓度
Tab. 2 Permissible daily exposure and permissible concentrations of heavy metals and harmful elements in Midazolam Injection

元素	PDE ($\mu\text{g/d}$)	允许浓度 ($\mu\text{g/g}$)	元素	PDE ($\mu\text{g/d}$)	允许浓度 ($\mu\text{g/g}$)
Mg	1 500	4 431.31	Cu	300	886.26
Al	1 500	4 431.31	Zn	1 300	3 840.47
Ti	1 500	4 431.31	As	15	44.31
V	10	29.54	Sr	1 500	4 431.31
Cr	1 100	3 249.63	Cd	2	5.91
Mn	250	738.55	Sb	90	265.88
Fe	1 300	3 840.47	Ba	700	2 067.95
Co	5	14.77	Hg	3	8.86
Ni	20	59.08	Pb	5	14.77

2.5 样品含量测定

取2.2项下100%加标供试品溶液和加速试验100%加标供试品溶液,按2.1项下ICP-MS试验条件进样测定,结果见表3。可见,3批样品中18种元素杂质均符合限值要求。其中Al和Ba的含量较高,可能存在元素迁移情况,其余元素杂质含量远低于限度的30%,表明咪达唑仑注射液在生产过程中引入的元素杂质残留基本可控。此外,加速试验条件下,由于注射剂与玻璃包装容器相互作用,Al, Mn, Sr, Ba元素杂质可能存在迁移情况,但影响药品安全性的风险较低。

表3 样品中元素杂质含量测定结果(μg/g)

Tab. 3 Results of content determination of elemental impurities in samples (μg/g)

元素	M201011	M201205	M201208	加速试验	
				1个月	3个月
Mg	0.017 7	0.014 6	0.014 3	0.015 8	0.021 2
Al	0.743 7	0.806 6	0.785 9	1.357 0	1.328 4
Ti	0.002 3	0.004 0	0.003 7	0.000 4	0.000 5
V	0.001 4	0.001 5	0.001 4	-	-
Cr	0.002 4	0.002 1	0.004 7	0.001 8	0.001 7
Mn	0.002 8	0.001 8	0.002 3	0.009 8	0.009 7
Fe	0.045 1	0.031 9	0.051 0	0.036 1	0.036 8
Co	-	-	-	-	-
Ni	0.004 5	0.009 0	0.007 1	0.009 6	0.002 3
Cu	0.000 7	0.000 7	0.001 0	0.000 7	0.001 1
Zn	0.011 0	0.022 3	0.021 0	0.024 4	0.025 6
As	0.000 3	0.000 1	0.000 1	0.000 1	0.000 3
Sr	0.003 6	0.008 1	0.006 7	0.018 4	0.016 8
Cd	-	-	-	-	-
Sb	-	-	-	-	-
Ba	0.287 5	0.355 8	0.302 5	0.489 1	0.491 4
Hg	-	-	-	-	-
Pb	-	-	-	-	0.000 1

注: - 为未检出。

Note: - refers to those not detected.

3 讨论

3.1 基质干扰

ICP-MS分析会出现同位素、多原子离子、双电荷离子等光谱干扰及基质效应、记忆效应等非光谱干扰^[10-11]。咪达唑仑注射液处方中均使用了氯化钠(9 mg/mL和5 mg/mL)作为渗透压调节剂,故元素杂质测定易受高钠含量的基质干扰。本研究中通过合理的稀释方式,降低了高钠含量的基质干扰,并采用氦气碰撞反应池技术减少多原子光谱的干扰。

3.2 样品制备

样品制备是元素杂质分析的关键步骤,应注意防止待测元素的损失及二次污染。相比于间接溶解法,直接溶解法简化了操作步骤^[12],在一定程度上减少了目标元素的损失,适用于快速筛查和常规监测元素杂质。在选择合适的溶剂溶解样品时,除考虑样品的化学稳定性与挥发性外,还应考虑样品中目标元素的稳定性。咪达唑仑注射液易溶于稀硝酸溶液,拟在室温下直接将适量咪达唑仑注射液溶于3%硝酸溶液;此外,由于Hg元素的挥发性较强,需添加稳定剂以避免回收率过低^[13];盐酸可以络合Hg²⁺,确保离子在溶液中稳定,避免延迟效应和记忆效应^[14-15]。故本研究中最终采用含0.25%盐酸溶液的3%硝酸溶液来溶解样品。

3.3 方法评价

本研究中建立了定量测定咪达唑仑注射液中18种元素杂质含量的ICP-MS法,该方法具有多元素同时分析、各元素线性范围宽、灵敏度和精密度高等优点,可用于咪达唑仑注射液中元素杂质的含量测定与风险评估。

参考文献

- [1] 官继鹏,王翠云,程乐云,等. 高效液相色谱法考察咪达唑仑注射液的稳定性[J]. 中国医药指南,2020,18(28):27-30.
- [2] 陈道鹏,金鑫,高梓真,等. 咪达唑仑原料药及其注射液中有关注物的发现和合成[J]. 中国医药工业杂志,2023,54(4):528-532.
- [3] 姜小林,董素萍,舒靖能. ICH Q3D 新药制剂元素杂质评估及控制的要点解读[J]. 中国药事,2017,31(8):854-860.
- [4] 王稠雯. 化学原料药中元素杂质含量的风险评估[J]. 化工设计通讯,2022,48(4):218-220.
- [5] 李智明,卢日刚,邓鸣,等. 电感耦合等离子体质谱法检测药品中重金属及其他元素的研究进展[J]. 理化检验:化学分册,2022,58(12):1477-1482.
- [6] 朱俐,赵瑜,姚尚辰,等. 药物中元素杂质检测技术研究最新进展[J]. 分析测试学报,2020,39(4):547-554.
- [7] 黄小琴,钱保勇. 电感耦合等离子体-质谱法测定生脉注射液中14种元素含量[J]. 中国药业,2018,27(24):19-21.
- [8] 刘慧,王健,张璐,等. 电感耦合等离子体-质谱法测定益肾壮骨丸中6种重金属含量[J]. 中国药业,2022,31(2):87-90.
- [9] 李姮,王玺宁,杨颖. 微波消解-电感耦合等离子体质谱法同时测定桑白皮药材中7种元素含量[J]. 中国药业,2023,32(14):92-95.
- [10] ZHU L, XIAO CQ, TENG X, et al. An inductively coupled plasma mass spectrometry method for the determination of elemental impurities in calcium carbonate mineral medicine[J]. Spectrochemical Acta Part B: Atomic Spectroscopy, 2022, 192:106429.
- [11] 朱俐,赵瑜,尹利辉,等. 电感耦合等离子体原子发射光谱法和电感耦合等离子体质谱法检测药品中元素杂质的研究进展[J]. 理化检验:化学分册,2022,58(3):361-372.
- [12] PINHEIRO FC, NOBREGA JA. An overview of sample preparation procedures for determination of elemental impurities in medicines[J]. Microchemical Journal: Devoted to the Application of Microtechniques in all Branches of Science, 2022, 175: 107189.
- [13] 李延隆. ICP-MS 测汞元素稳定性及记忆效应方法比较[J]. 当代化工研究,2021(18):30-31.
- [14] 李耀磊,金红宇,韩笑,等. 电感耦合等离子体质谱测定法中汞元素记忆效应与稳定性研究[J]. 中国药理学杂志,2019,54(1):53-57.
- [15] 舒凤,张远志,王宏磊,等. ICP-MS 测定汞的记忆效应的研究[J]. 中国卫生检验杂志,2016,26(2):189-191.

(收稿日期:2023-08-12;修回日期:2023-08-30)