

中图分类号: R978.1; R558+.2 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)18-0130-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.18.027



哌拉西林他唑巴坦致血小板减少症特点及交叉反应文献计量学初步研究*

黄婉婷, 丁 玲, 刘 洁, 李小亚, 贺小艳[△]

(重庆市江津区中心医院, 重庆 402260)

摘要:目的 为临床安全使用哌拉西林他唑巴坦提供参考。方法 检索中国知网、维普、万方、PubMed 数据库自建库起至 2023 年 5 月 31 日发表的哌拉西林他唑巴坦致血小板减少症的个案报道及研究性文献, 统计并分析患者基本信息、原患疾病、用药情况、DIT 发生时间、主要临床表现、治疗、转归及其他 β -内酰胺类抗菌药物使用情况。结果 纳入文献 17 篇, 其中中文 9 篇, 英文 8 篇。涉及患者 18 例, 其中男 10 例, 女 8 例; 平均年龄 (57.65 ± 18.62) 岁, 以 50~80 岁 (9 例, 52.94%) 多见; 感染类型多为肺部感染 (12 例, 66.67%); 哌拉西林他唑巴坦用量以 4.5 g (常规用量)、8 h 1 次为主 (7 例, 43.75%); 5 例 (27.78%) 存在抗菌药联用 (分别与万古霉素、磺胺甲噁唑/甲氧苄啶、莫西沙星、左氧氟沙星、奥硝唑联用); 12 例 (66.67%) 使用哌拉西林他唑巴坦后血小板计数最低值 (PLT_{min}) $\leq 30 \times 10^9/L$; 33.33% 合并其他症状 (出血或血细胞降低)。77.78% 的血小板减少在使用哌拉西林他唑巴坦后 10 d 内发生; 10 例 (55.56%) 停药/换药后 PLT 恢复正常; 7 例再次使用哌拉西林他唑巴坦后 PLT 再次降低, 且发生更快、更严重。18 例本次住院期间或之前使用过其他 17 种 β -内酰胺类抗菌药物, 其中 17 例未发生交叉性血小板减少症, 1 例使用头孢哌酮舒巴坦后再次出现 PLT 降低。结论 哌拉西林他唑巴坦与大多数其他 β -内酰胺类抗菌药物 (除头孢哌酮舒巴坦外) 不会造成交叉性血小板减少。临床应积极检查 β -内酰胺类抗菌药物之间的化学结构相似性, 重视哌拉西林他唑巴坦导致血小板减少的可能性, 减少交叉性血小板减少的风险。

关键词: 哌拉西林他唑巴坦; β -内酰胺类; 血小板减少症; 交叉反应; 文献分析

Preliminary Study on Bibliometrics of Characteristics and Cross - Reaction of Thrombocytopenia Induced by Piperacillin and Tazobactam

HUANG Wanting, DING Ling, LIU Jie, LI Xiaoya, HE Xiaoyan
(Jiangjin Central Hospital, Chongqing, China 402260)

Abstract: Objective To provide reference for clinical safe use of piperacillin and tazobactam. **Methods** The case reports and research literatures of piperacillin and tazobactam induced thrombocytopenia published from the establishment of the database to May 31, 2023 in CNKI, VIP, WanFang and PubMed databases were retrieved. The basic information of patients, primary diseases, medication status, occurrence time of thrombocytopenia, main clinical manifestations, treatment, outcome and the use of other β -lactam antibiotics were analyzed. **Results** A total of 17 articles were included, including 9 in Chinese and 8 in English. There were 18 patients involved, including 10 males and 8 females. The mean age was (57.65 ± 18.62) years old, most of them were 50 - 80 years old (9 cases, 52.94%). The most common type of infection was pulmonary infection (12 cases, 66.67%). The dosage of piperacillin and tazobactam was 4.5 g (conventional dosage) administered once every 8 h (7 cases, 43.75%). Antibiotic combination therapy was used in 5 cases (27.78%), with piperacillin and tazobactam combined with vancomycin, sulfamethoxazole / trimethoprim, moxifloxacin, levofloxacin and ornidazole, respectively. The minimum platelet count (PLT_{min}) was $\leq 30 \times 10^9/L$ in 12 patients (66.67%) after using piperacillin and tazobactam. 33.33% of patients combined other symptoms (bleeding or blood cells decreased). Thrombocytopenia occurred in 77.78% of the patients within 10 d after using piperacillin and tazobactam. PLT returned to normal in 10 patients (55.56%) after drug withdrawal or dressing change. The PLT of 7 patients decreased again after re-administration of piperacillin and tazobactam, and the occurrence time was faster and the degree was more serious. A total of 18 patients had used other 17 kinds of β -lactam antibiotics during the current hospitalization or before. Among them, 17 patients had no cross - thrombocytopenia, and 1 patient had PLT reduction again after using cefoperazone and sulbactam. **Conclusion** Piperacillin and tazobactam and most other β -lactam antibiotics (except cefoperazone and sulbactam) do not cause cross - thrombocytopenia. In clinical practice, it is necessary to actively examine the chemical structure similarity between different β -lactam antibiotics, and the possibility of piperacillin and tazobactam leading to thrombocytopenia should be paid attention to, so as to reduce the risk of cross - thrombocytopenia.

Key words: piperacillin and tazobactam; β -lactam antibiotics; thrombocytopenia; cross - reaction; literature analysis

*基金项目: 重庆市临床药学重点专科建设项目[渝卫办发[2023]2号]; 重庆市江津区科技计划项目[Y2023017]。

第一作者: 黄婉婷, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)575846641@qq.com。

[△]通信作者: 贺小艳, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)513504988@qq.com。

药源性血小板减少症为用药后导致的小血小板计数(PLT)降低,为突发性严重血液系统并发症,具有致死性^[1]。年发病率为每百万人 10 例,其中危重症发生率约为 25%^[2]。由于病因复杂且常伴有多种因素影响,临床确诊有一定难度。目前临床在用的 β -内酰胺类抗菌药物有 50 多种,该类物质是引起血小板减少最常见的药物,以哌拉西林他唑巴坦引起者报道最多。 β -内酰胺类抗菌药物诱导机制包括骨髓抑制性血小板减少症和药物性免疫性血小板减少症(DITP),以 DITP 更为常见^[3]。由于 DITP 的免疫原性和 β -内酰胺类抗菌药物结构的相似性, β -内酰胺类抗菌药物之间可能存在交叉反应性^[4]。当患者出现 DITP 并发症时,常会产生该药物家族的替代品能否安全使用的疑问,且关注拟更换的新药是否会与导致 PLT 降低的抗体发生交叉反应并永久破坏血小板,但很少有临床或实验室数据可用来指导作出决定。笔者在临床工作中发现数例可疑哌拉西林他唑巴坦致 DITP 的病例,检索国内外文献发现如何有效选择替代药物的研究较少,且仅为个案报道。为此,本研究中回顾性分析了近年国内外哌拉西林他唑巴坦致血小板减少症的个案报道,进一步探索血小板减少症发生特点及交叉反应情况,以为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源与检索方法

以“哌拉西林他唑巴坦”“血小板减少”“Piperacillin”“Thrombocytopenia”为主题词,检索中国知网、维普、万方、PubMed 数据库建库至 2023 年 5 月 31 日哌拉西林他唑巴坦致血小板减少症的个案报道及研究性文献,逐篇查阅原文。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:文献为原始病例报道,患者信息基本完整;参照《药品不良反应报告和监测管理办法》,哌拉西林他唑巴坦的使用与血小板减少产生的因果关系为“肯定”或“很可能”;患者使用过其他 β -内酰胺类抗菌药物,如青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类、单环类、头霉素类、氧头孢烯类。

排除标准:药品不良反应(ADR)描述不清;其他原因引起 PLT 减少;重复发表。

1.3 数据整理与分析

应用 Excel 2007 软件收集患者性别、年龄、原患疾病、用药情况、血小板减少症发生时间、主要临床表现、处理、转归及使用其他 β -内酰胺类抗菌药物种类等方面的临床资料,并进行汇总分析。

2 结果

2.1 临床资料

初步检索到文献 47 篇,筛选后共纳入有效文献

17 篇^[3,5-20],其中中文 9 篇,英文 8 篇。涉及患者 18 例。其中男性略多于女性,以 50~80 岁居多,且已知年龄患者平均年龄为(57.65±18.62)岁;感染类型以肺部感染居多;哌拉西林他唑巴坦用法用量以常规用量(每次 4.5 g、8 h 1 次)居多;未联用抗菌药或无合并症患者均约占患者总数的 2/3,其中联用的其他抗菌药物分别为万古霉素、磺胺甲噁唑/甲氧苄啶、莫西沙星、左氧氟沙星、奥硝唑,PLT 最低值(PLT_{min})<10×10⁹/L,(10~30)×10⁹/L,>50×10⁹/L 的分别有 8 例(44.44%),4 例(22.22%),6 例(33.33%);血小板减少症发生时间为用药后 2 h 至 19 d(部分患者住院期间间断用药数次,均以第 1 次发生 PLT 减少时计算),以用药后 1~<5 d 居多。详见表 1(用法用量均对应哌拉西林他唑巴坦;q6 h 为 6 h 1 次,以此类推)。10 例患者经停药或换药处置后,PLT 均可大致恢复正常,未发生严重不良事件;8 例患者给予停药或换药联合其他对症措施(如输注血小板、注射促血小板生成素、人免疫球蛋白或糖皮质激素类药物等),PLT 恢复速度加快。

表 1 患者临床资料(n=18)

Tab. 1 General information of the patients (n=18)

项目			例数			构成比(%)					
性别	男	10	55.56	4.5 g q8 h	7	38.89	4.5 g q6 h	2	11.11		
	女	8	44.44		2	11.11					
年龄(岁)	<50	6	33.33	未提及	2	11.11	联用抗菌	有	5	27.78	
	50~80	9	50.00		5	27.78					
	>80	2	11.11		13	72.22					
	未提及	1	5.56		2	11.11					
感染类型	肺部感染	12	66.67	PLT _{min} 基线值	>400	2	11.11	(×10 ⁹ /L)	200~400	8	44.44
	腹腔感染	2	11.11		8	44.44					
	皮肤感染	2	11.11		12	66.67					
	脑膜炎	1	5.56		3	16.67					
	胆管炎	1	5.56	合并症	无	12	66.67	出血症状	3	16.67	
					3	16.67					
用法用量	2.25 g q6 h	1	5.56	发生时间(d)	<1	4	22.22	1~<5	6	33.33	
	3.375 g q8 h	2	11.11		4	22.22					
	3.375 g q6 h	3	16.67		4	22.22					
	4.5 g q12 h	1	5.56		4	22.22					

2.2 再次给药后 PLT 减少发生情况

7 例患者停用哌拉西林他唑巴坦后再次给予该药,2 次均发生 PLT 减少。且第 2 次用药后发生时间普遍更早,且 PLT 减少程度更严重。详见表 2(其中病例 7 除 PLT 减少外还伴胃出血)。

2.3 与其他 β -内酰胺类抗菌药物交叉反应情况

18 例患者在本次住院期间或之前使用过其他 17 种 β -内酰胺类抗菌药物,其中头孢菌素类 8 种,青霉素类、碳青霉烯类各 3 种,单环类、头霉素类、氧头孢烯类

表 2 部分患者 2 次给药后 PLT 减少发生情况
Tab. 2 Occurrence of PLT reduction in some patients after twice administration

病例 编号	第 1 次		第 2 次	
	发生时间	PLT _{min} (×10 ⁹ /L)	发生时间	PLT _{min} (×10 ⁹ /L)
1	3 d	13	1 d	16.2
2	11 h	7	19 h	4
3	6 d	69	8 h	7
4	11 d	29	3 h	3
5	2 d	2	2 d	4
6	4 d	76	3 d	25
7	15 d	75	3 d	7
$\bar{X} \pm s$	(5.92 ± 4.86)d	38.71 ± 31.01	(1.46 ± 1.12)d	9.46 ± 7.56

表 3 患者使用其他 β - 内酰胺抗菌药物情况 (n = 31)
Tab. 3 Usage of other β - lactam antibiotics in patients (n = 31)

药物		例次	占比 (%)	药物		例次	占比 (%)
青霉素类	青霉素钠	1	3.23	头孢菌素类	头孢氨苄	1	3.23
	阿莫西林克拉维酸钾	1	3.23		头孢替安	1	3.23
	氨苄西林舒巴坦	1	3.23		单环类 氨曲南	1	3.23
头孢菌素类	头孢哌酮舒巴坦	3	9.68	头霉素类	头孢西丁	2	6.45
	头孢吡肟	3	9.68		氧头孢烯类 拉氧头孢	1	3.23
	头孢唑林	2	6.45	碳青霉烯类	美罗培南	6	19.35
	头孢曲松	2	6.45		亚胺培南	1	3.23
	头孢他啶	2	6.45		比阿培南	1	3.23
	头孢唑肟	2	6.45				

各 1 种,共 31 例次。具体药物使用最多的为美罗培南,其次为头孢吡肟、头孢哌酮舒巴坦。详见表 3。18 例患者中,17 例未发生交叉性血小板减少症;1 例患者能耐受美罗培南和头孢替安,但使用头孢哌酮舒巴坦后再次出现 PLT 减少。

3 讨论

3.1 哌拉西林他唑巴坦致 PLT 降低的机制及特点

临床常以哌拉西林他唑巴坦治疗严重感染,但该药也是最常引起 PLT 降低的抗菌药物。由于 β - 内酰胺类药物结构的相似性,哌拉西林他唑巴坦与其他 β - 内酰胺类抗菌药物之间可能存在交叉性 DITP,但目前仍无研究解决这一问题。DITP 中 2 种免疫介导机制已被阐明^[21-22]:一种为抗菌药物作为半抗原与血小板膜结合并形成药物 - 血小板复合物。这可能导致药物特异性抗体的合成,再次暴露于责任抗原可引起明显的 PLT 减少。有研究通过鉴定药物诱导的抗血小板抗体证实了 β - 内酰胺类抗菌药物引起的 DITP,这对确定 DITP 的病因具有重要意义^[23]。然而,该检测在很多单位无法获得,本研究中仅 3 例患者进行了抗血小板抗体检测,结果均呈阴性。另一种为抗菌药物通过增强血小板对天然抗体的反应性作为自身 DITP 的催化剂。不同于

DITP,骨髓抑制常伴血红蛋白水平、PLT 和白细胞计数的同时降低。鉴于其机制的性质,骨髓抑制通常在几周内逐渐发展。相比之下,DITP 常在治疗 7 ~ 14 d 后迅速发展,或在先前暴露患者中治疗 1 ~ 3 d 后迅速发展^[21]。本研究结果显示,超半数的患者在用药 5 d 内发生 PLT 降低,其中 < 1 d 的患者占比超 22%。且与首次用哌拉西林他唑巴坦相比,第 2 次用药后发生 PLT 减少的时间更短,程度更严重,符合免疫介导机制。18 例患者中有 3 例合并其他血细胞降低,且其 ADR 发生平均时间为 (13.33 ± 6.65)d。根据以上机制及 ADR 发生情况,推断哌拉西林他唑巴坦导致 PLT 减少的机制也包括了骨髓抑制和 DITP,且以 DITP 更常见。

3.2 哌拉西林他唑巴坦与其他 β - 内酰胺类抗菌药物的交叉反应

经查阅文献,目前仅 3 项研究通过抗血小板抗体阐述了 β - 内酰胺类抗菌药物引起 DITP 的交叉反应情况^[24-26]。其中 2 项研究表明^[24-25],哌拉西林诱导的抗体未能与阿莫西林、美洛西林、头孢唑林、头孢呋辛、头孢克洛、头孢他啶、头孢曲松发生交叉反应;但另一项研究^[26]中发现,蔡夫西林诱导的抗体与哌拉西林反应强阳性,哌拉西林诱导的抗体与氨苄西林反应阳性。然而,这些研究纳入的 β - 内酰胺类抗菌药物较少,且尚未在真实世界研究中得到验证。

本研究中绝大多数患者能成功耐受其他 β - 内酰胺类抗菌药物,可见,该类药虽在结构上有一定共性,有发生交叉反应的风险,但不同类型药物 α 环的多样性导致在体内与蛋白结合可产生不同的抗原决定簇,故不同类型的 β - 内酰胺类药物的交叉反应发生率较低。本研究中哌拉西林他唑巴坦与氨苄西林舒巴坦无交叉反应发生,这与文献^[26]的结果不一致,有 1 例患者虽能成功耐受美罗培南和头孢替安,但使用头孢哌酮舒巴坦后再次出现 PLT 减少。推测原因如下:1)交叉反应性抗体与 β - 内酰胺的相似或相同的 R1 侧基团有较强的关联性^[26](因哌拉西林 C6 位与头孢哌酮 C7 位侧链相似);2)与哌拉西林类似,舒巴坦含四氢噻唑环,这可能是诱导抗血小板抗体产生的原因;3)有研究中发现 1 例由哌拉西林他唑巴坦引起的 DITP 患者体内获得了他唑巴坦特异性抗血小板抗体^[27]。他唑巴坦与舒巴坦的结构相似性提示哌拉西林他唑巴坦与头孢哌酮舒巴坦可能发生交叉反应。然而,本研究中也有 2 例患者能成功耐受头孢哌酮,2 例患者能成功耐受头孢哌酮舒巴坦。分析原因:一是此 4 例患者并未检测药物特异性抗血小板抗体,而骨髓抑制机制无免疫记忆,因而未产生交叉反应;二是患者诱导了 2 次不同的抗血小板抗体,导致血小板减少,且不存在哌拉西林

他唑巴坦与头孢哌酮舒巴坦之间的交叉反应。然而,免疫反应可能涉及多种途径。因此,导致哌拉西林他唑巴坦诱导DITP的确切抗体不能明确定义,需要进一步研究。此外,还可基于FAERS公共数据库开展真实世界研究,挖掘DITP信号,建立高危患者识别模型。

3.3 小结

综上所述,哌拉西林他唑巴坦可通过免疫机制和骨髓抑制介导血小板减少症发生,临床应用时应注意鉴别其导致的小血小板减少症类型,及时诊治,以保障患者安全用药。此外,哌拉西林他唑巴坦与多数 β -内酰胺类抗菌药物无交叉反应性PLT减少可能,但与头孢哌酮舒巴坦之间可能存在交叉风险。虽然哌拉西林他唑巴坦诱导的DITP的确切抗体仍然未知,需要进一步的研究,但须检查 β -内酰胺抗菌药物之间的化学结构相似性,以确定临床发生DITP的风险。

参考文献

- [1] STRAUSS R, WEHLER M, MEHLER K, et al. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: Bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome[J]. Crit Care Med, 2002, 30(8): 1765 - 1771.
- [2] DANESD E, MONTAGNANA M, FAVAIO E, et al. Drug - induced thrombocytopenia: Mechanisms and laboratory diagnostics[J]. Semin Thromb Hemost, 2020, 46(3): 264 - 274.
- [3] BEAULIEU C, KURCZEWSKI L, YAJNIK V. Cefepime challenge after piperacillin / tazobactam - induced thrombocytopenia [J]. J Thromb Thrombolysis, 2019, 48(1): 167 - 170.
- [4] SLAUGHT MJ, BOUGIE DW, ASTER RH. Cross - reactivity of drug - dependent antibodies in patients with immune thrombocytopenia induced by Beta - lactam antibiotics[J]. Blood, 2019, 134(Supplement_1): 2350.
- [5] 冉小琴, 姚 钦, 陈 芳. 哌拉西林他唑巴坦导致重度血小板减少 1 例并文献分析[J]. 中国乡村医药, 2023, 30(10): 39 - 40.
- [6] 张祥芳, 康 省. 注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠致血小板减少症回顾性分析[J]. 科学技术创新, 2021(7): 14 - 15.
- [7] 黄 丽, 罗圣平, 谭秋红. 注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠致血小板减少 1 例[J]. 中国药物警戒, 2016, 13(5): 313 - 314.
- [8] 王阿明, 吴 慧, 王红霞, 等. 注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠致血细胞减少 1 例[J]. 中国药物警戒, 2019, 16(6): 379 - 380.
- [9] 鄢由泰. 重症支气管扩张患者静脉滴注哌拉西林 / 他唑巴坦致血小板急剧下降一例报告[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(24): 145.
- [10] 张传洲, 陈 杰, 魏丽娜, 等. 哌拉西林钠他唑巴坦钠致重度血小板减少 1 例[J]. 药品评价, 2017, 14(22): 59 - 61.
- [11] 宦 娣, 杨 阳, 陈燕茹, 等. 临床药师参与哌拉西林他唑巴坦致血小板降低的药学实践[J]. 海峡药学, 2020, 32(8): 184 - 186.
- [12] 张赞玲, 尹 桃. 静脉滴注哌拉西林钠 - 他唑巴坦钠致白细胞、血小板减少 1 例[J]. 中南药学, 2006, 4(6): 474.
- [13] 程明明, 石晨阳, 范国荣, 等. 1 例哌拉西林钠他唑巴坦钠致肾移植术后患者血小板减少的病例分析[J]. 世界临床药物, 2022, 43(6): 778 - 781.
- [14] CHEN H, FAN Z, GUO F, et al. Tazobactam and piperacillin - induced thrombocytopenia: A case report [J]. Exp Ther Med, 2016, 11(4): 1223 - 1226.
- [15] SHAIK S, KAZI HA, ENDER PT. Rapid - onset piperacillin - tazobactam induced thrombocytopenia [J]. J Pharm Pract, 2015, 28(2): 204 - 206.
- [16] NGUYEN VD, TOURIGNY JF, ROY R, et al. Rapid - onset thrombocytopenia following piperacillin - tazobactam reexposure [J]. Pharmacotherapy, 2015, 35(12): e326 - e330.
- [17] ALZHRANI M, ALRUMAIH I, ALHAMAD F, et al. Rapid onset severe thrombocytopenia following reexposure to piperacillin - tazobactam: report of two cases and review of the literature [J]. Platelets, 2018, 29(6): 628 - 631.
- [18] AL - SARDI M, ALI H, HANDOO F, et al. A rare case of rapid onset thrombocytopenia induced by piperacillin / tazobactam in a liver transplant recipient [J]. Cureus, 2021, 13(9): 1 - 5.
- [19] KILIAKI S. Piperacillin - tazobactam - induced immune thrombocytopenia: A case report [J]. J Pharm Pract, 2023, 36(2): 451 - 452.
- [20] HE XY, HUANG WT, WAN X, et al. Cross - reactivity between piperacillin - tazobactam and cefoperazone - sulbactam in drug - induced immune thrombocytopenia [J]. J Int Med Res, 2023, 51(3): 3000605231162434.
- [21] LOO AS, GERZENSHTEN L, ISON MG. Antimicrobial drug - induced thrombocytopenia: A review of the literature [J]. Semin Thromb Hemost, 2012, 38(8): 818 - 829.
- [22] ASTER RH, BOUGIE DW. Drug - induced immune thrombocytopenia [J]. N Engl J Med, 2007, 357(6): 580 - 587.
- [23] MITTA A, CURTIS BR, REESE JA, et al. Drug - induced thrombocytopenia: 2019 Update of clinical and laboratory data [J]. Am J Hematol, 2019, 94(3): E76 - E78.
- [24] GROBJOHANN B, EICHLER P, GREINACHER A, et al. Ceftriaxone causes drug - induced immune thrombocytopenia and hemolytic anemia: Characterization of targets on platelets and red blood cells [J]. Transfusion, 2004, 44(7): 1033 - 1040.
- [25] CHEN S, COOPER N, MULLER M, et al. Piperacillin - dependent anti - platelet antibodies are a relevant, easy to confirm differential diagnosis in patients with rapid - onset thrombocytopenia [J]. Br J Haematol, 2020, 190(5): e320 - e321.
- [26] SLAUGHT M, RASMUSSEN M, BOUGIE D, et al. Immune thrombocytopenia induced by beta - lactam antibiotics: Cross - reactions of responsible antibodies with other beta - lactam drugs [J]. Transfusion, 2021, 61(5): 1600 - 1608.
- [27] NGUYEN M - TH, KAUR P, ASTER RH, et al. The first case report of tazobactam induced thrombocytopenia [J]. Blood, 2019, 134(Supplement_1): 4897 - 4897.

(收稿日期: 2024 - 05 - 13; 修回日期: 2025 - 03 - 19)