

超声空化在恶性肿瘤治疗中的应用进展

王昕玥 曹琨芃 袁 亚 李 璐 徐超丽 叶新华

摘 要 目前恶性肿瘤的发病率较高,且患者预后差,探索新型有效的治疗方法尤为重要。近年来,超声空化作为一种非侵入性治疗方法,在肿瘤治疗方面展现出显著的应用潜力。本文就国内外超声空化技术的最新研究和临床应用进展进行综述,分析其在恶性肿瘤治疗中的作用方式、治疗效果及影响因素,以期为恶性肿瘤的临床治疗提供新的思路。

关键词 超声空化;恶性肿瘤;治疗;应用进展

[中图分类号]R445.1

[文献标识码]A

Application progress of ultrasonic cavitation in the treatment of malignant tumors

WANG Xinyue, CAO Kunpeng, YUAN Ya, LI Lu, XU Chaoli, YE Xinhua

Department of Ultrasound Diagnosis, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

ABSTRACT Malignant tumors exhibit a high incidence rate and unfavorable prognosis, and it is particularly important to explore novel and effective treatment modalities. In recent years, ultrasound cavitation has emerged as a promising non-invasive therapeutic approach in cancer management. This article comprehensively summarizes the latest research advancements and clinical application progress of ultrasonic cavitation from both domestic and international perspectives. Furthermore, it critically analyzes the application patterns, therapeutic efficacy and influencing factors in the treatment of malignant tumor, aiming to provide new strategic insights for the clinical treatment of malignant tumors.

KEY WORDS Ultrasonic cavitation; Malignant tumors; Treatment; Application progress

恶性肿瘤严重威胁人类的生命健康和生活质量,其高发病率和死亡率已成为全球重大公共卫生问题^[1]。目前,手术切除、放化疗及免疫治疗是恶性肿瘤的常用治疗手段,但这些方法创伤大,预后不佳,且伴有免疫抑制、骨髓抑制等显著毒副作用^[2]。超声是一种无创的影像学诊断技术,在恶性肿瘤的诊疗中扮演着不可或缺的角色。随着医疗技术的发展,超声逐渐从单纯的辅助诊断发展为辅助治疗的有力工具,高能量、高强度的超声波在活体组织中的传播可产生热效应、机械效应、空化效应及化学效应^[3],已广泛应用于病变部位的热消融、纳米载药递送及诱导细胞膜通透性改变。其中,空化效应作为治疗性超声的核心机制之一,凭借其独特的物理作用和生物学效应在肿瘤治疗中展现出广阔的应用前景,已成为近年来超声治疗领域的研究热点。本文就国内外超声空化技术的最新研究和临床应用进展进行综述,并分析其在恶性肿瘤治疗中的作用方式、治疗效果及影响因素,以期为临床肿瘤治疗提供新的思路

和方法。

一、超声空化的定义及机制

超声空化是指超声波在液体中引发的一种空化效应,其核心机制是促进液体中微小气泡的形成、生长及剧烈崩溃。当超声波在液体中传播时,可产生大量微小气泡,这些气泡在超声作用下不断增大,当达到一定临界尺寸后迅速崩溃,释放出大量能量,产生多种物理和化学效应。根据气泡破裂的方式,超声空化可分为稳态空化和瞬态空化。稳态空化中,微小气泡随着超声波的周期性波动稳定振荡,围绕一定平衡半径在负压半周期逐渐增大,正压半周期逐渐减小^[4]。当声压超过阈值时,稳态空化转变为瞬态空化,气泡在负压半周期急速膨胀,在正压半周期急剧收缩至崩溃,释放高温高压,并触发剧烈的气泡动力学效应^[5]。超声空化可分为3个阶段:空化泡形成、膨胀和剧烈崩溃。在超声纵向传播过程中,气泡逐渐扩大并在正负压交替作用下被压缩和拉伸,最终产生高达数十兆帕甚至上百兆

基金项目:国家自然科学基金项目(82302216);江苏省人民医院临床能力提升工程项目(JSPH-MB-2022-14)

作者单位:210029 南京市,南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院超声诊断科

通讯作者:叶新华,Email:yexh-0125@163.com

帕的瞬时高压^[6]。瞬间崩溃的空化泡产生高温高压和冲击波,显著增强非均相反应速率,有助于实现反应物间的均匀混合、加速扩散,并促进新相形成,有效控制颗粒的尺寸和分布^[7]。

超声空化的应用范围广,包括环境、食品和医药等领域,尤其在恶性肿瘤治疗方面表现出重要价值。其主要作用机制为:①空化效应产生的局部高温高压导致肿瘤细胞内蛋白质和酶出现凝固变性,引起细胞坏死;②稳态空化泡对肿瘤细胞的持续压迫及瞬态空化泡崩溃时产生的冲击波和高速微射流均会对肿瘤细胞造成机械性损伤^[8]。

二、微泡介导的超声空化治疗(microbubble-mediated ultrasound cavitation therapy, MUCT)

MUCT是指超声联合造影剂微泡诱导的增强空化效应^[9],其通过微泡诱导的空化效应产生机械力,进一步诱导内皮细胞合成神经酰胺,并激活神经酰胺依赖的酸性神经磷脂酶细胞死亡信号通路,增加肿瘤细胞的放射敏感性^[10]。通过微泡刺激可以显著增强肿瘤血管内皮细胞对放疗的敏感性,进而促进细胞凋亡,达到增强低剂量放疗效果的目的。肿瘤乏氧微环境是影响放化疗疗效的关键因素,缺氧与肿瘤血管生成、侵袭性、放化疗抵抗密切相关^[10],因此如何提高肿瘤细胞的氧合状态是增敏放化疗的关键。超声治疗可明显增强实体肿瘤血流灌注进而增加氧分压,即“超声肿瘤血流效应”^[11]。唐娜娇等^[12]应用低强度超声(参数设置:频率 4 MHz,机械指数 0.25,脉冲重复频率 1 kHz)辐照 SD 大鼠肿瘤 10~20 min,发现肿瘤的血流灌注量增加了 18%,灌注面积也有所增大,且持续时间可达 4 h 以上,证实低强度超声激励空化治疗可产生较明显的“超声肿瘤血流效应”。研究^[13-14]发现,利用“超声肿瘤血流效应”可调节肿瘤内部氧化应激微环境,增加癌细胞对放疗的敏感性,从而提高放射治疗增益比和肿瘤控制率。此外, MUCT 还可联合化疗产生肿瘤血流增强和细胞膜通透性增高等治疗效应,改善肿瘤的乏血供状态、提升局部释药浓度,从而逆转化疗抵抗,显著延长多种实体瘤患者的生存期^[15]。

三、超声空化在恶性肿瘤治疗中的作用方式

1. 直接破坏作用,诱导肿瘤细胞凋亡:在空化泡崩溃过程中,局部高温高压和自由基的产生可以直接破坏肿瘤细胞的结构和功能。此外,空化产生的机械效应使细胞膜表面产生“声孔效应”,加速肿瘤细胞膜的裂解,诱导肿瘤细胞凋亡。超声空化可以实现对肿瘤组织的精确定位和破坏,同时减少对周围正常组织的损伤^[16]。

2. 增强药物递送,提高化疗疗效:超声诱导微泡产生的瞬态空化效应与细胞膜的 5 种反应(膜回缩、声孔、内吞/胞吐、起泡和细胞凋亡)密切相关^[17]。研究^[18]表明,脉冲高强度超声可以诱导靶组织内出现瞬态空化,不仅能破坏肿瘤组织的血管屏障、基质和细胞结构,还能增加血管的通透性及细胞膜的通透性和流动性,从而扩大血管内皮的间隙,改善药物在肿瘤组织中的渗透和分布。在多种效应的相互作用下,超声空化可以通过冲击波穿透肿瘤细胞的细胞膜,从而触发药物递送系统,促进药物在肿瘤组织中的均匀分布,提高治疗浓度,并降低对正

常组织的毒性,最终减轻化疗药物的毒副作用^[19]。此外,超声空化可增强靶细胞对药物的敏感性^[8],其与纳米颗粒联合使用^[20]可促进靶向药物的递送与释放,实现肿瘤区域的精准治疗,同时避免周围正常组织受损。

3. 增敏放射治疗疗效,降低放疗剂量:MUCT可诱导血管内皮细胞分泌神经酰胺,从而激活细胞死亡机制,辅以“超声肿瘤血流效应”,可增强实体肿瘤的血流灌注,在低辐射剂量条件下提高癌细胞对放射治疗的敏感性,从而提高放射治疗增益比和肿瘤控制率,延长患者生存期^[21]。

4. 增强肿瘤免疫治疗,促进免疫反应:超声空化能够启动机体的免疫系统,提高免疫细胞识别和杀伤恶性肿瘤的能力。同时,空化产生的炎症反应也有助于吸引免疫细胞至肿瘤部位,发挥抗肿瘤作用^[22]。超声空化可作用于肿瘤免疫周期的多个步骤^[23],具体为:①直接杀伤恶性肿瘤细胞,激活抗原提呈细胞;②损伤肿瘤细胞以促进树突状细胞成熟;③介导效应性 T 细胞归巢,募集其至肿瘤微环境;④通过声孔效应打破“血-肿瘤屏障”,包括改变血管状态、机械干扰细胞外基质,有利于效应性 T 细胞浸润^[24]。超声空化不仅可以通过激活机体免疫系统破坏肿瘤细胞的完整性,释放肿瘤相关抗原,从而激活机体免疫应答,增强抗肿瘤效果,其还可以促进免疫细胞在肿瘤组织中的浸润和杀伤作用,进一步提高治疗效果^[8]。

四、超声空化在临床肿瘤治疗中的应用

1. 肝细胞肝癌:肝细胞肝癌起病隐匿,进展快,约 2/3 的患者确诊时已是中晚期,无法进行根治手术。放射疗法是目前局部治疗进展期肝癌的常用手段,然而肝癌微环境乏氧,导致癌细胞对电离辐射的敏感性较低,且大多肝细胞肝癌患者肝功能储备差,导致放射性肝病的发生率增加。有学者^[14]应用 MUCT 联合钇 90(⁹⁰Y)放射性栓塞术治疗进展期肝癌患者,结果显示其肿瘤控制率高于仅接受⁹⁰Y 放射性栓塞术患者(93% vs. 50%),差异有统计学意义($P < 0.05$),且无明显不良事件发生。表明 MUCT 可增敏放射治疗疗效,具有良好的生物安全性。

2. 胰腺癌:胰腺癌大多恶性程度高,早期无明显症状,90% 以上的胰腺癌患者确诊时已是晚期,错失了手术治疗的最佳时机。全身化疗是目前大多局部晚期或转移性胰腺癌患者的主要治疗方法,但因化疗药物难以渗透致密的肿瘤基质,药物治疗效果较差。Xiao 等^[25]开发了一种超声响应聚合物全氟己烷纳米液滴,在超声辐照下纳米液滴会迅速气化并产生空化力,促进负载药物从纳米液滴中快速释放,并在胰腺癌组织中深层渗透,有效抑制了癌细胞生长。Han 等^[26]使用 MUCT 联合化疗治疗无法手术的胰腺导管腺癌患者,结果显示其中位生存期长于单纯化疗治疗患者($P < 0.05$),且两组总不良事件发生率比较差异无统计学意义,表明该方法具有较好的临床疗效和安全性。刘政等^[27]研究显示诊断超声激励微泡空化会增强胰腺癌的血流灌注,有望改善胰腺癌因乏氧、乏血供导致的化疗抵抗。Wang 等^[28]通过基因表达谱 RNA-seq 测序,首次证实超声空化能够解除胰腺癌抑制肿瘤微环境,且超声空化可通过下调多个免疫检查点分子重塑肿瘤组织的基因表达谱,进而诱导强大的

抗肿瘤免疫反应,防止肿瘤再次攻击。表明其能增强胰腺癌免疫治疗。

3. 乳腺癌:研究^[29]显示低强度超声靶向激励氧微泡对乳腺癌放疗和新辅助化疗增敏具有积极作用。Dasgupta 等^[30]将 MUCT 与放射治疗联合应用,显著提高了晚期乳腺癌患者的临床完全缓解率(12 例患者中 7 例获得临床完全缓解)。杨嘉嘉等^[31]研究显示超声空化能够增强西妥昔单抗对三阴性乳腺癌的抑制作用。表明在稳态空化超声作用下,携带药物的纳米载体能更有效地进入肿瘤内部,增加化疗药物的局部浓度,增强对肿瘤细胞的杀伤力,提高药物的敏感性及治疗效果^[32]。

4. 前列腺癌:前列腺癌常伴有骨转移和淋巴结转移,多西紫杉醇是前列腺癌的主要化疗药物。Dai 等^[33]和 Fizazi 等^[34]报道了一种纳米颗粒,通过修饰抗前列腺特异性抗原靶向聚集于前列腺肿瘤细胞,应用低强度聚焦超声诱导并监测成像,可有效提高多西紫杉醇化疗效果,是前列腺癌实时成像和治疗的有效方式。表明在前列腺癌的治疗中可联合高强度聚焦超声和超声空化,对肿瘤进行局部精准消融,同时减少对周围正常组织的损伤^[9]。

5. 胶质母细胞瘤:胶质母细胞瘤是成人最常见和最致命的原发性脑肿瘤,血脑屏障的存在和肿瘤药物耐药敏感性下降是其治疗难点,手术或放化疗等综合治疗的疗效不显著^[35]。聚焦超声在增强血脑屏障通透性方面具有巨大潜力, Yang 等^[36]将聚焦超声与微泡联合应用,通过空化效应可无创、可逆地促进基因靶向递送纳米粒至胶质母细胞,增强替莫唑胺越过血脑屏障进入胶质母细胞瘤区域,且不会对周围正常脑组织产生损害,具有较高的安全性,可改善脑肿瘤药物治疗困难的局面^[37]。

五、超声空化在肿瘤治疗效果中的影响因素

1. 超声参数:不同的参数(包括超声频率、强度、辐照时间等)会对空化效应的强度和范围产生显著影响。文献^[18]报道较低的超声频率(如 20 kHz~1 MHz)更容易在液体中产生空化作用,这是因为低频超声波可以产生较大的气泡,这些气泡在收缩和扩张过程中更容易发生空化。一般情况下,超声波强度增加时,空化效应也随之增强,但当空化效应达到饱和状态时,进一步增加超声强度不仅不会提高治疗效果,反而会产生无效的空化微泡,降低治疗效果。此外,适当的辐照时间对于实现最佳空化效应至关重要,过长的辐照时间可能导致正常组织受损,而时间过短则不足以产生有效的空化效应。MUCT 可精确控制超声参数^[26],使空化效应集中在肿瘤区域,进而使肿瘤细胞失去增殖、浸润、转移的能力,诱导肿瘤细胞凋亡,同时增强化疗药物在肿瘤组织中的渗透和滞留^[28],提高治疗效果。

2. 空化核特性:人为引入的微泡通常能产生更强的空化效应。空化阈值被定义为在液体介质中实现空化所需的最小振动幅度和声强^[5]。液体的表面张力增大及高粘滞系数会导致空化强度增强,但在能量传播过程中可能会产生较大的能量损失,不利于空化效应的形成。一般来说,气体含量越低的液体,其空化阈值越高,该阈值与液体的粘滞性和超声波频率密切相关^[38]。作为空化核的微泡,其大小、浓度、稳定性具有可控性,

能够显著降低生物组织中的空化阈值,高度聚集入射声能,形成高温高压、射流和冲击波等极端物理条件。这些条件会引起细胞膜穿孔和局部组织升温等生物效应,从而增强超声治疗效果。

六、总结与展望

总之,超声空化作为一种新型非侵入性治疗方法,具有简单无创、安全性较高等优点,通过直接破坏肿瘤细胞、增强放疗及免疫治疗提高抗肿瘤效果,能够实现对肿瘤组织的有效治疗、精准调控和高效诊疗。但超声空化目前在肿瘤治疗中仍面临挑战,需要精确控制超声强度、频率和辐照时间等,以确保空化效应仅发生在肿瘤部位,而不会损伤周围正常组织。此外,不同肿瘤的组织结构和生物学特性存在差异,会导致超声空化的治疗效果不稳定。超声空化在临床应用中还需建立统一的标准和规范,包括治疗方案、疗效评价等方面,以确保治疗的有效性和安全性。今后在实际应用中还需进一步研究和探索超声空化的作用机制、优化超声参数和治疗方案,提高治疗精度和安全性,将超声空化与其他治疗手段相结合,形成综合优化治疗方案,为临床肿瘤治疗提供新的思路。

参考文献

- Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- Ouyang P, Wang L, Wu J, et al. Overcoming cold tumors: a combination strategy of immune checkpoint inhibitors [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1344272.
- 曹权, 胡玉刚, 周青, 等. 超声波生物效应研究及进展 [J]. *医学研究杂志*, 2020, 49(12): 126-128.
- Thomas E, Menon JU, Owen J, et al. Ultrasound-mediated cavitation enhances the delivery of an EGFR-targeting liposomal formulation designed for chemo-radiation therapy [J]. *Theranostics*, 2019, 9(19): 5595-5609.
- 丁波, 张国峰, 朱逸斐. 不同包膜材料的超声造影剂微泡的瞬态空化阈值研究 [J]. *科技创新与应用*, 2023, 13(35): 66-69.
- Wu Y, Li J, Shu L, et al. Ultrasound combined with microbubble mediated immunotherapy for tumor microenvironment [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1304502.
- He J, Liu Z, Zhu X, et al. Ultrasonic microbubble cavitation enhanced tissue permeability and drug diffusion in solid tumor therapy [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(8): 1642.
- Zheng J, Huang J, Zhang L, et al. Drug-loaded microbubble delivery system to enhance PD-L1 blockade immunotherapy with remodeling immune microenvironment [J]. *Biomater Res*, 2023, 27(1): 9.
- Han Y, Sun J, Wei H, et al. Ultrasound-targeted microbubble destruction: modulation in the tumor microenvironment and application in tumor immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 937344.
- Kim LC, Lesner NP, Simon MC. Cancer metabolism under limiting

- oxygen conditions[J].Cold Spring Harb Perspect Med, 2024, 14(2): a041542.
- [11] Tang N, Tang J, Tang J, et al. Sononeoperfusion: a new therapeutic effect to enhance tumour blood perfusion using diagnostic ultrasound and microbubbles[J].Cancer Imaging, 2023, 23(1): 29.
- [12] 唐娜娇, 唐家伟, 张毅, 等. 微泡超声空化增强乏血供肿瘤血流灌注的实验研究[J].中华超声影像学杂志, 2021, 30(2): 167-172.
- [13] Lacerda Q, Tantawi M, Leeper DB, et al. Emerging applications of ultrasound-contrast agents in radiation therapy [J].Ultrasound Med Biol, 2021, 47(6): 1465-1474.
- [14] Eisenbrey JR, Forsberg F, Wessner CE, et al. US-triggered microbubble destruction for augmenting hepatocellular carcinoma response to transarterial radioembolization: a randomized pilot clinical trial[J].Radiology, 2021, 298(2): 450-457.
- [15] Wang Y, Li Y, Yan K, et al. Clinical study of ultrasound and microbubbles for enhancing chemotherapeutic sensitivity of malignant tumors in digestive system[J].Chin J Cancer Res, 2018, 30(5): 553-563.
- [16] 王一溪, 严昆. 超声联合微泡增敏肿瘤化疗的基础研究与临床应用进展[J].临床超声医学杂志, 2018, 20(11): 763-765.
- [17] Hu Y, Wei J, Shen Y, et al. Barrier-breaking effects of ultrasonic cavitation for drug delivery and biomarker release [J].Ultrason Sonochem, 2023, 94: 106346.
- [18] Xi F, Feng Y, Chen Q, et al. Microbubbles ultrasonic cavitation regulates tumor interstitial fluid pressure and enhances sonodynamic therapy[J].Front Oncol, 2022, 12: 852454.
- [19] Wen Z, Liu C, Teng Z, et al. Ultrasound meets the cell membrane: for enhanced endocytosis and drug delivery[J].Nanoscale, 2023, 15(33): 13532-13545.
- [20] 陈宗桂, 潘桂洪, 管海辰. 高强度聚焦超声联合纳米颗粒在肿瘤治疗中的研究现状[J].分子影像学杂志, 2024, 47(1): 102-106.
- [21] Klein J, Tran W, Lai P, et al. Effect of treatment sequencing on the tumor response to combined treatment with ultrasound-stimulated microbubbles and radiotherapy[J].J Ultrasound Med, 2020, 39(12): 2415-2425.
- [22] Tharkar P, Varanasi R, Wong WSF, et al. Nano-enhanced drug delivery and therapeutic ultrasound for cancer treatment and beyond [J].Front Bioeng Biotechnol, 2019, 7: 324.
- [23] Schreibelt G, Bol KF, Westdorp H, et al. Effective clinical responses in metastatic melanoma patients after vaccination with primary myeloid dendritic cells[J].Clin Cancer Res, 2016, 22(9): 2155-2166.
- [24] Wang J, Li Z, Pan M, et al. Ultrasound-mediated blood-brain barrier opening: an effective drug delivery system for theranostics of brain diseases[J].Adv Drug Deliv Rev, 2022, 190: 114539.
- [25] Xiao H, Li X, Li B, et al. Sono-promoted drug penetration and extracellular matrix modulation potentiate sonodynamic therapy of pancreatic ductal adenocarcinoma [J].Acta Biomater, 2023, 161: 265-274.
- [26] Han F, Wang Y, Dong X, et al. Clinical sonochemotherapy of inoperable pancreatic cancer using diagnostic ultrasound and microbubbles: a multicentre, open-label, randomised, controlled trial[J].Eur Radiol, 2024, 34(3): 1481-1492.
- [27] 刘政, 屠娟, 黄蕾丹, 等. 利用诊断超声增强肿瘤放疗和免疫治疗疗效的研究进展[J].中国肿瘤临床, 2022, 49(10): 524-529.
- [28] Wang X, Shi Z, Luo J, et al. Ultrasound improved immune adjuvant delivery to induce DC maturation and T cell activation [J].J Control Release, 2022, 349(1): 18-31.
- [29] Taylor E, Hill RP, Létourneau D. Modeling the impact of spatial oxygen heterogeneity on radiolytic oxygen depletion during flash radiotherapy[J].Phys Med Biol, 2022, 67(11): 11507.
- [30] Dasgupta A, Saifuddin M, McNabb E, et al. Novel MRI-guided focussed ultrasound stimulated microbubble radiation enhancement treatment for breast cancer[J].Sci Rep, 2023, 13(1): 13566.
- [31] 杨嘉嘉, 郭晶晶, 张宇, 等. 超声空化效应增强西妥昔单抗对三阴性乳腺癌的抑制作用[J].医学研究杂志, 2020, 49(11): 66-69, 86.
- [32] Gourevich D, Hertzberg Y, Volovick A, et al. Ultrasound-mediated targeted drug delivery generated by multifocal beam patterns: an in vitro study[J].Ultrasound Med Biol, 2013, 39(3): 507-514.
- [33] Dai J, Wu Y, Chen Z, et al. Sonosensitive phase-changeable nanoparticle mediated enhanced chemotherapy in prostate cancer by low-intensity focused ultrasound [J].Int J Mol Sci, 2023, 24(1): 825.
- [34] Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design [J].Lancet, 2022, 399(10336): 1695-1707.
- [35] Pandit R, Chen L, Götz J. The blood-brain barrier: physiology and strategies for drug delivery [J].Adv Drug Deliv Rev, 2020, 165-166: 1-14.
- [36] Yang Q, Zhou Y, Chen J, et al. Gene therapy for drug-resistant glioblastoma via lipid-polymer hybrid nanoparticles combined with focused ultrasound [J].Int J Nanomedicine, 2021, 16: 185-199.
- [37] Tsai HC, Tsai CH, Chen WS, et al. Safety evaluation of frequent application of microbubble-enhanced focused ultrasound blood-brain-barrier opening [J].Sci Rep, 2018, 8(1): 17720.
- [38] 白滢. 基于 B 超成像技术监测和评估超声空化 [J]. 计量科学与技术, 2021, 2024(2): 21-25.

(收稿日期: 2024-08-15)