

# 新药临床试验期间药物警戒和风险控制研究一： 欧美新药临床试验期间药物警戒体系要求对我国 申办者的启示

智会静<sup>1</sup>, 冯红云<sup>2</sup>, 周凌芸<sup>3</sup>, 杨建红<sup>4</sup>, 吕心欢<sup>4</sup>, 黎泽琳<sup>4</sup>, 李浩<sup>5</sup> [1. 长春金赛药业有限责任公司, 北京 100045; 2. 北京斯丹姆赛尔技术有限责任公司, 北京 100045; 3. 赛诺菲(中国)投资有限公司, 北京 100022; 4. 沈阳药科大学亦弘商学院, 北京 100055; 5. 康龙化成(成都)临床研究服务有限公司, 成都 610041]

**摘要** 目的: 通过对欧美药物警戒和风险管理系统的研究分析, 结合目前我国新药临床试验药物警戒发展现状, 为临床试验期间药物警戒科学监管及申办者药物警戒体系建设提供参考, 以切实保护临床试验受试者的安全和权益。方法: 对欧美及我国临床试验期间药物警戒监管进行了研究, 为提高我国临床试验期间药物警戒的监管要求和申办者建立药物警戒体系提供参考建议。结果与结论: 欧美药物警戒起步较早, 发展已相对成熟。我国近两年通过逐步完善法规, 不断推动我国临床试验期间药物警戒科学监管发展及申办者药物警戒体系的建立健全, 以保护临床试验受试者的安全和权益。

**关键词:** 临床试验; 药物安全; 药物警戒; 药品监管; 风险控制

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)06-0618-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.06.003

## Research I on Pharmacovigilance and Risk Control During Clinical Trials of New Drugs: The Enlightenment of the Requirements for Pharmacovigilance System in Europe and US to Chinese Sponsors

Zhi Huijing<sup>1</sup>, Feng Hongyun<sup>2</sup>, Zhou Lingyun<sup>3</sup>, Yang Jianhong<sup>4</sup>, Lü Xinhuan<sup>4</sup>, Li Zelin<sup>4</sup>, Li Hao<sup>5</sup> [1. Changchun GeneScience Pharmaceuticals Co., Ltd. (GenSci), Beijing 100045, China; 2. Beijing Stem Technology Co., Ltd., Beijing 100045, China; 3. Sanofi (China) Investment Co., Ltd., Beijing 100022, China; 4. Yeehong Business School, Shenyang Pharmaceutical University, Beijing 100055, China; 5. Pharmaron (Chengdu) Clinical Service Co., Ltd., Chengdu 610041, China]

**Abstract Objective:** Based on the research and analysis of pharmacovigilance and risk management systems in Europe and America, references for scientific supervision of pharmacovigilance and the construction of sponsors' pharmacovigilance system during clinical trial were provided by combining with the current development of pharmacovigilance in clinical trials of new drugs in China, so as to effectively protect the safety and rights of trial subjects. **Methods:** The pharmacovigilance supervision during clinical trials in Europe, America and

China was studied, and the study provides references and suggestions for improving regulatory requirements of pharmacovigilance and establishing pharmacovigilance system for sponsors during clinical trial in China. **Results and Conclusion:** Pharmacovigilance in EU and US started early and is relatively mature. In order to protect the safety, rights and interests of clinical trial subjects, China has continuously promoted the development of scientific supervision of pharmacovigilance during clinical trials and the establishment and improvement of sponsors' pharmacovigilance system through the gradual improvement of regulations in recent two years.

**Keywords:** clinical trials; drug safety; pharmacovigilance; drug regulation; risk control

2017年6月, 国家药品监督管理局成为国际人用药品注册技术协调会(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)成员。随着我国加入ICH, 以及为鼓励创新, 加快新药创制, 满足公众用药需求, 2017年10月8日, 中共中央办公厅、国务院办公厅联合发布了《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》<sup>[1]</sup>, 这是我国深化药品审评审批制度改革的重要文件, 对我国医药产业发展具有里程碑式的意义。在这一文件中, 临床试验管理的改革是重要内容之一。随着《关于调整药物临床试验审评审批程序的公告》(2018年第50号)<sup>[2]</sup>的实施, 我国注册临床试验开启了默示许可制。2019年8月, 《药品管理法》<sup>[3]</sup>修订版颁布, 在第一章十二条中明确提出国家建立药物警戒制度, 对药品不良反应及其他与用药有关的有害反应进行监测、识别、评估和控制。药物警戒工作被提到了前所未有的高度。

从各国的监管经验来看, 药物警戒制度贯穿药品整个生命周期, 尤其在临床试验风险控制中发挥着重要的作用。我国药物警戒制度在立法上已明确定位, 但是临床试验期间药物警戒工作刚刚起步, 面对药品全球同步研发的大趋势, 多中心临床试验的剧增, 临床试验期间药物警戒工作面临着巨大压力。如何以切实保护临床试验受试者的安全和权益为出发点, 支撑临床试验期间的药品安全管理, 结合目前临床试验发展的现状, 进一步夯实药物警戒制度, 需要不断探索和完善。本文分析了美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)、欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)和我国药物警戒相关法规要求, 为我国临床试验期间药物警戒监管及临床试验申办者开展临床试验期间药物警戒工作尤其是药物警戒体

系建设提供参考。

## 1 美国FDA药物警戒和风险管理体系

### 1.1 美国FDA药物警戒组织架构

美国药物警戒机构设置模式属于“中央系统”, 即单独设立国家中心, 无地方药物警戒机构。美国主管药物警戒的机构为FDA, 药物警戒工作的主要承担者为药品评价和研究中心(Center for Drug Evaluation and Research, CDER)。CDER作为美国唯一的药物警戒中心, 其职责为在新药上市前对其进行评估, 以及监督市场上销售的药品。由于只有一个国家中心, 美国的药物警戒信息都提交到CDER进行数据整理、分析和评价。

CDER内设有新药办公室(Office of New Drugs, OND)、监测与流行病学办公室(Office of Surveillance and Epidemiology, OSE)、合规办公室(Office of Compliance, OC)、仿制药办公室(Office of Generic Drugs, OGD)等。OND负责在药物研发阶段提供研究过程的监督管理, 对新药审批以及对已上市药品的相关变更作出决定, 保证在美国上市安全有效的药品和生物制剂。OSE负责上市后药品的安全性工作, 其主要活动包括药物警戒、药物流行病学及药物风险管理, 通过维护上市后监测和风险评估体系来识别药品研发过程中未出现的不良反应。

### 1.2 美国FDA药物警戒法规

在美国, 药物警戒的上位法是《食品药品与化妆品法案》(Food Drug and Cosmetic Act, FD&CA)<sup>[4]</sup>, FD&CA中与药物警戒紧密相关的章节为505部分。FDA作为药物警戒的主要审评、监管机构, 制定了涵盖上市前后风险评估、风险最小化等相关的一系列联邦法规(Code of Federal Regulations, CFR)<sup>[5]</sup>, 其内容主要集中在CFR的21章。此外, FDA制定了众多行业指南以及FDA审评和监管人员的内部合规制度。与临床试验安全报告

相关的法规主要为21 CFR 312.32、21 CFR 312.33和相关的指导原则。

### 1.3 美国FDA对临床试验的安全评估流程

美国FDA在收到申请人的临床试验申请（Investigational New Drug, IND）后，会成立临床试验项目审评小组（FDA Review Team），审评小组成员由项目经理、临床医生、统计师、毒理专家、临床药理专家、药学人员以及其他相关专家组成，其中项目经理负责整个项目IND期间的协调管理工作。

申请人递交IND申请后，FDA对IND审评有30天的审评时限规定，即FDA需在30天内通知申请人是否可以进入临床。审评小组对临床试验项目的审评可能会有3种结果：（1）通过评审。如果在FDA审评期间没有提出任何反对理由，则同意或默认可以开展临床试验；（2）修改临床试验方案。申请人需要对提供的临床试验方案修改后才可以开展临床试验；（3）临床试验方案未通过评审，不可以开展临床试验。

临床试验进入实施阶段，审评小组需要对临床试验个例安全报告（Individual Case Safety Report, ICSR）、年度安全报告（Annual Safety Report, ASR）或研发期间安全性更新报告（Development Safety Update Report, DSUR）、毒理报告（Preclinical Toxicology, PCT）以及任何原因，尤其是安全原因导致的方案修改，进行动态审评。临床试验期间的安全信息如非预期的严重不良反应（Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR），会在通过前期评估后，将研发产品暴露出来的重要安全性问题（比如死亡、心脏毒性等）传递给CDER负责安全性审评的专家。审评小组可能会因为安全性风险、方案设计问题、不合规问题以及其他潜在问题，根据具体问题要求申办者修改临床试验方案或暂停临床试验。若FDA认为临床试验存在安全风险，会向申办者发出临床试验暂停通知，在进一步审核前，临床试验必须暂停，直到申办者对提出的问题或缺陷给出科学合理的解释和答复后，才可以继续开展临床试验，否则将终止临床试验。临床试验完成后，申办者需要向FDA递交综合性安全报告（Integrated Summaries of Safety, ISS）、产品说明书、根据产品风险可能需要的风险评估和最小化策略（Risk Evaluation and

Mitigation Strategy, REMS），以及额外的4个月安全更新报告。根据研发产品安全性风险的评估情况（比如生殖毒性），FDA可能会要求申请人在上市后执行REMS，进行上市后的药品风险管理，并定期评估该REMS对风险减低的效果以决定REMS的持续情况。FDA通过审查临床试验资料，评估产品获益与风险平衡和临床试验期间的稽查情况（FDA有可能发起的对申请人的药物警戒体系的检查），决定产品是否可以上市或有条件上市。

## 2 欧盟药物警戒和风险管理体系

### 2.1 欧盟药物警戒组织架构

欧盟药品监督管理机构被称为EMA，前身为欧洲药品评价局（The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA），成立于1995年，主要审批和监管通过“集中程序”上市的药品。成员国各有各的药品监管机构，主要审批和监管通过“非集中程序”上市的药品。EMA和成员国主管当局有着密切的合作，共同管理整个欧盟范围内的药品事务。

EMA设置7个科学委员会、多个工作组以及相关小组，主要负责机构的科学工作。7个科学委员会为人用药品委员会（Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP）、兽用药品委员会（Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, CVMP）、药物警戒风险评估委员会（Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC）、孤儿药品委员会（Committee for Orphan Medicinal Products, COMP）、草药委员会（Committee on Herbal Medicinal Products, HMPC）、新技术治疗委员会（Committee for Advanced Therapies, CAT）、儿科委员会（Pediatric Committee, PDCO）。EMA主要评估通过集中审评程序申请在欧盟范围内获得上市许可的药品；为研究和开发新药的企业提供科学建议、起草科学指南和法规，以帮助医药企业准备上市许可申请；通过协调欧盟与国际法规要求等举措来推动药品和药品法规的发展。其中，对药品研发期间的审评与安全性监测尤为关键的委员会是人用药品委员会和药物警戒风险评估委员会。药物警戒风险评估委员会委员由各成员国代表、相关领域专家、患者和医疗专业人员代表组成，任期3年，可连任一次。

## 2.2 欧盟药物警戒法规

欧盟现行有关药物警戒的法律法规主要制定于2010年,在2012年进行了修订和完善。主要包括指令(Directive)、法规(Regulation)、非立法文件(Non-legislative Acts)和其他(Miscellaneous)层次<sup>[6]</sup>。非立法文件主要包括委员会执行法规(Commission Regulation),其他文件主要包括委员会沟通(Commission Communication)和指南(Guideline)。

2008年,欧盟委员会提出药物警戒的新法案建议,目的是建立一个与药品风险管理有关的综合监管框架。该法案于2010年12月通过,即已颁布第1235/2010号法规[Regulation (EU) No 1235/2010]和指令2010/84 (Directive 2010/84/EU),并对726/2004号法规[Regulation (EC) No 726/2004]和指令2001/83/EC (Directive 2001/83/EC)中药物警戒部分内容进行了修改和补充。该法案同时伴有具体实施条例,即第520/2012号法规[Regulation (EU) No 520/2012],于2012年6月正式发布。与临床试验期间的药物警戒相关的内容主要集中在欧盟药品管理规则10卷(The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 10-Guidance Documents Applying to Clinical Trails)、第726/2004号法规[Regulation (EC) No 726/2004]、第536/2014号法规[Regulation (EU) No 536/2014] (替代Directive 2001/20/EC)、第2011/C 172/01号指南[2011/C 172/01 ('CT3')]。需要说明的是欧盟1994年至2009年生效的法规文件使用缩写EC,即欧洲委员会(European Commission, EC);2010年起生效的法规文件使用缩写EU,即欧洲联盟(European Union, EU)。

## 2.3 欧盟对临床试验的安全评估流程

根据第536/2014号法规要求<sup>[7]</sup>,临床试验应获得科学和伦理委员会以及药品监管部门的批准。伦理委员会应遵循申请成员国的法律规定对申请的临床试验进行伦理审查。

为了获得临床试验的许可,申办方应通过欧盟层级的门户网站向目标成员国递交试验用新药临床试验的申报资料。在确认申办者的申报资料有效后,报告成员国药品监管部门启动对该试验用药物的安全性信息在内的资料审查,安全性信息包括试

验用药物的特征和同类产品的风险、临床试验中的安全性措施、对受试者健康带来的风险等;同时伦理委员会启动伦理审查。

报告成员国应在确认申报资料有效日期后的45天内,通过门户网站发布评估报告,包括评估结论,通知申办者和其他相关成员国。如果临床试验涉及到多个成员国,评估过程将包括3个阶段:自确认申报资料有效日期后26天内,报告成员国提供初步评估报告;之后12日内,其他涉及成员国进行联合评估;在接下来的7日内完成评估意见整合。各有关成员国应通过欧盟门户网站通知申办者对所申请临床试验的审核结论,包括获得批准,或获得有条件批准,或不批准。通知应在评估报告完成日或经过递交补充资料后再次评估的最后一天(以较晚者为准)起5日内发布。

临床试验实施阶段,研究者需记录和存档不良事件或方案规定的与安全性评估相关的实验室异常,并在24小时内向申办者报告;申办者评估所收到的不良事件,对符合可疑非预期严重不良反应(Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR)的报告,根据事件的不同严重程度,按不同的时限向EMA进行递交。同时,申办者也应每年度递交年度报告。EMA将通过电子方式,向相关成员国报告申办者递交的安全性报告。各成员国将合作评估所收到的安全性报告。如果成员国法规要求,伦理委员会也将参与相关安全性报告的评估工作。

试验完成后,申办者向EMA递交拟通过集中审评机制获得欧盟上市许可的申报资料<sup>[8]</sup>。新药上市许可申报后,首先由EMA进行形式审查,审查时限大约15天,合格后进入专业审查阶段,时限大约8个月。所有EMA批准上市的新药申请都需要制定风险管理计划(Risk Management Plan, RMP),以进行药品上市后的风险管理。

CHMP的评价是基于数据的全面科学评估,评估药品是否达到了必要的质量、安全性和有效性要求,且是否有积极的获益与风险平衡。内部同行评审系统保证了委员会意见的准确性和有效性。CHMP由通过CHMP成员选出的主席及欧盟成员国中的代表组成,必要时,聘任相关专家提供特定科学领域的专业意见。

### 3 我国药物警戒和风险管理体系

#### 3.1 我国药物警戒法规

2019年8月26日,我国发布新修订的《中华人民共和国药品管理法》,于2019年12月1日实施,其中第十二条规定,我国建立药物警戒制度。与临床试验期间安全报告相关的内容主要集中在《药品注册管理办法》(2020年第27号)、《药物临床试验质量管理规范》(2020年第57号)及《药物警戒质量管理规范》(2021年第65号)。

自2017年我国国家药品监督管理局成为ICH成员以来,陆续发布了《药物临床试验期间安全性数据快速报告标准和程序》《国家药品监督管理局关于调整药物临床试验审评审批程序的公告》(2018年第50号)、《研发期间安全性更新报告管理规范(试行)》(2020年第7号)、《药物临床试验期间安全信息评估与管理规范(试行)》(2020年第5号)等相关管理规定和指导原则。

#### 3.2 药审中心对临床试验的安全评估流程

《药物临床试验期间安全信息评估与管理规范(试行)》(2020年第5号)规定,药审中心根据申请人提交的安全信息及其评估与风险管理信息,结合药物临床试验原审审批具体情况,对申请人在临床试验中实施的风险管理进行评估。评估认为申请人实施的风险管理措施不充分,临床试验仍存在安全性风险的,药审中心可提出进一步的风险管控要求,如一般风险管控、暂停临床试验、终止临床试验等。

对于申请人由于安全性风险而主动暂停临床试验的情形,药审中心可以根据风险严重程度,要求申请人在完成整改后向药审中心提出恢复药物临床试验的补充申请,经审查同意后,方可恢复药物临床试验。药审中心未明确要求申请人补充申请的,申请人可视需要,按照《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》相关规定提出沟通交流申请。

对于因安全性风险被药品监督管理部门责令暂停的情形,申请人拟继续开展临床试验,应当在完成整改后,向药审中心提出恢复药物临床试验的补充申请,经审查同意后,方可继续开展药物临床试验。

### 4 申办者建立药物警戒体系的思路

国家药品监督管理局2021年12月1日实施生效的《药物警戒质量管理规范》规定:持有人和申办

者应当建立药物警戒体系,通过体系的有效运行和维护,监测、识别、评估和控制药品不良反应及其他与用药有关的有害反应。为保护临床试验受试者的安全和权益,落实法律法规对新药临床试验期间日趋完善的监管要求,借鉴FDA、EMA等相对成熟的国际监管思路,助力新药研发的创新力及国际化发展趋势,申办者必须科学有序地开展临床试验期间药物警戒工作,建立健全药物警戒体系建设,并应该明确在此过程中需要达到的总体目标和关键要素。

药物临床试验期间,申办者应当建立药物警戒体系,开展风险监测、识别、评估和控制,及时发现存在的安全性问题,主动采取必要的风险控制措施,并评估风险控制措施的有效性,确保风险最小化,切实保护好受试者安全。申办者可以根据自身情况建立药物警戒体系开展相关工作,也可以委托第三方开展药物警戒工作,无论何种方式,申办者均为临床期间药物警戒的责任主体,相应法律责任由申办者承担。

首先,申办者应组建药物安全/警戒部门。药物安全/警戒部门是药物安全监测和风险信号评估、风险控制等相关工作的主要执行部门。由各专业岗位的专职人员组成,协同其他各职能部门参与人员,依据制定的工作程序,共同开展药物警戒活动。工作职责应包括安全信息的收集、评估和递交,以及风险信号的识别和控制。

其次,需要建立标准化的操作流程并进行培训。包括监测和报告临床试验安全信息与严重不良事件;定期、及时审阅和评估可获得的安全性信息,以发现潜在的风险,包括启动临床试验前试验药物的风险识别;及时和高效作出决策以减少受试者的风险,根据安全性信号监测及评估结果,定期更新研究者手册尤其是安全性参考信息,如有必要,需及时调整临床试验方案,以保护受试者安全;确保风险最小化措施在不同的研究方案和研究地点被一致地执行;确保能意识到药物获批后对目标人群的影响,以便设计和实施合适的上市后药物警戒计划和风险最小化措施等。

最后,还应建立与监管部门和临床试验机构等相关单位的沟通交流和报告机制。申办者应当将临床试验中发现的可能影响受试者安全、可能影响临床试验实施、可能改变伦理委员会审查意见的问

题,及时通知研究者和临床试验机构、伦理委员会和药品监督管理部门。按照要求和时限,快速报告可疑且非预期严重不良反应至所有参加临床试验的研究者及临床试验机构、伦理委员会,并向药品监督管理部门和卫生健康主管部门报告。此外,申办者应按时向监管部门提交药物研发期间安全性更新报告。应用电子数据管理系统满足结构化的数据处理和递交传输。申办者使用的电子数据管理系统,应当通过可靠的系统验证,符合相关要求。

## 5 总结

综上所述,欧美药物警戒起步较早,发展已相对成熟,我国近两年逐步完善法规,不断推动临床试验期间药物警戒科学监管发展及申办者药物警戒体系的建立健全,以保护临床试验受试者的安全和权益。临床试验期间,申办者必须开展的药物警戒工作包括安全信息的收集、评估和递交,以及新安全性信号的识别、评估和风险控制。临床试验中安全性风险控制的关键要素包括临床试验方案、研究者手册、知情同意书等关键文件,还包括试验过程中的个例报告、定期报告等,本次新药临床试验期间药物警戒和风险控制研究基于上述关键要素进行了详实充分的研究,详见本系列文章第二部分至第四部分的阐述。此外,为更加紧贴行业现状,客观洞悉目前我国药物警戒发展过程中存在的问题,在关键要素研究的基础上,本研究还就临床试验期间的各个参与方进行了问卷调研及分析,最终形成了针对行业发展及科学监管的意见建议,详见本系列文章第五部分至第六部分的阐述,以期我国药物警戒制度日臻完善,在新药研发的过程中充分发挥控制安全性风险、保护受试者安全的作用。

致谢:本文来自亦弘商学院组织开展的“新药临床试验期间药物警戒和风险控制研究”课题。感谢研究期间课题支持单位及业界专家同仁给予的大力支持。

## 参考文献:

[1] 中共中央办公厅,国务院办公厅. 关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见[EB/OL].

(2017-10-08) [2021-10-20]. [http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content\\_5230105.htm](http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.htm).

- [2] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于调整药物临床试验审评审批程序的公告(2018年第50号)[EB/OL]. (2018-07-24) [2021-10-20]. <https://www.cfda.org.cn/resource/news/10628.html>.
- [3] 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]. (2019-08-26) [2021-10-20]. [http://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content\\_5424780.htm](http://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content_5424780.htm).
- [4] Congress of the United States. The Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) [EB/OL]. (2018-03-29) [2021-10-20]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/laws-enforced-fda/federal-food-drug-and-cosmetic-act-fdc-act>.
- [5] U.S. Food & Drug Administration. Code of Federal Regulations 21[EB/OL]. (2021-04-07) [2021-10-20]. [https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?gp=&SID=0478e\\_bf4c00b3db656724600c353952d&mc=true&tpl=/ecfrbrowse/Title21/21tab\\_02.tpl](https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?gp=&SID=0478e_bf4c00b3db656724600c353952d&mc=true&tpl=/ecfrbrowse/Title21/21tab_02.tpl).
- [6] European Medicines Agency. How the Committees Work [EB/OL]. [2021-10-20]. <https://www.ema.europa.eu/en/committees/how-committees-work>.
- [7] EMA. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use, and Repealing Directive 2001/20/EC Text with EEA Elevance[EB/OL]. [2021-11-10]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32014R0536>.
- [8] EMA. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004, Laying down Community Procedures for the Authorisation and Supervision of Medicinal Products for Human and Veterinary Use and Establishing a European Medicines Agency- Chapter 3 Pharmacovigilance[EB/OL]. [2021-11-10]. [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2004\\_726/reg\\_2004\\_726\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_en.pdf).

(收稿日期 2021年11月16日 编辑 王雅雯)