

· 综述 ·

老年患者应用艾司氯胺酮麻醉的临床研究进展

蓝金辛^{1,2}, 李森^{1,2}, 何俊冰², 杨铎², 张欢楷², 张隆盛^{1,2*}

(¹ 广东医科大学第一临床医学院, 广东 湛江 524023; ² 揭阳市人民医院麻醉科, 广东 揭阳 522000)

【摘要】 随着中国经济的发展, 老龄化社会问题日益突出, 如何在保证老年患者围术期安全的前提下科学选择麻醉药物成为麻醉医师急需解决的问题之一。老年人往往各系统功能生理性降低, 重要器官代偿能力减弱。艾司氯胺酮作为氯胺酮的右旋异构体, 通过非竞争性抑制 N-甲基-D-天冬氨酸受体, 产生良好的镇静、镇痛及抗抑郁等作用, 同时对神经系统、循环系统及呼吸系统起到良好的保护作用, 在老年患者麻醉中有较好的应用前景。本文就艾司氯胺酮在老年患者麻醉中应用的研究进展进行综述。

【关键词】 老年人; 艾司氯胺酮; 围术期; 麻醉; 镇痛

【中图分类号】 R614.2

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.07.120

Progress in clinical research of esketamine anesthesia in elderly patients

Lan Jinxin^{1,2}, Li Sen^{1,2}, He Junbing², Yang Duo², Zhang Huankai², Zhang Longsheng^{1,2*}

(¹ First Clinical Medical College, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, Guangdong Province, China; ² Department of Anesthesiology, Jieyang People's Hospital, Jieyang 522000, Guangdong Province, China)

【Abstract】 In the context of its economy, the problem of aging society has become increasingly prominent in China. How to scientifically select anesthetics with consideration of ensuring the perioperative safety of the elderly patients has become one of the most urgent problems for anesthesiologists. The elderly usually experience declining physiological function of various systems and weakening compensatory ability of important organs. Esketamine, the dextrorotatory isomer of ketamine, produces good sedative, analgesic, and antidepressant effects by non-competitive inhibition of N-methyl-D-aspartate receptors, with a good protective effect for the nervous, circulatory and respiratory systems. It promises a good prospect in anesthesia in the elderly patients. This article reviews the progress in clinical research of esketamine for anesthesia in the elderly patients.

【Key words】 aged; esketamine; perioperative period; anesthesia; analgesia

This work was supported by Foundation Project in Basic and Applied Basic Research of Guangdong Province (2022A1515012413), the Guangdong Medical Science and Technology Research Foundation (B2022294), and Scientific Research Projects in the Field of Traditional Chinese Medicine in Guangdong Province (20191409).

Corresponding author: Zhang Longsheng, E-mail: zhangls@gdmu.edu.cn

中国老龄化日益突出, 大多数老年患者存在多种基础疾病, 如高血压、糖尿病等, 这些疾病会显著降低老年患者对麻醉手术的耐受性, 增加麻醉手术风险。如何科学选择麻醉方式及药物, 直接影响老年患者围术期安全及预后。艾司氯胺酮作为氯胺酮的右旋异构体^[1], 可通过减少全身麻醉手术中阿片类药物及非甾体抗炎药物的使用量, 降低阿片类药物的呼吸抑制作用, 维持血流动力学稳定^[2], 在老年患者麻醉用药领域有着广阔应用前景。本文就艾司氯胺酮在老年患者围术期麻醉中的应用进行综述。

1 艾司氯胺酮的作用机制

艾司氯胺酮是氯胺酮的右旋异构体, 可作用于 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体和阿片受体, 其作用机制与氯胺酮类似。氯胺酮通过非竞争性结合 NMDA 受体^[3], 抑制受体激活, 减弱神经元活动, 达到镇静和镇痛作用。Han 等^[5]发现亚麻醉剂量的艾司氯胺酮可降低老年胃肠道手术患者神经认知恢复延迟的发生率, 改善术后早期认知功能, 这可能与艾司氯胺酮的抗神经炎

收稿日期: 2023-08-02; 接受日期: 2023-10-24

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金项目 (2022A1515012413); 广东省医学科学技术研究基金 (B2022294); 广东省中医药局面上科研项目 (20191409)

通信作者: 张隆盛, E-mail: zhangls@gdmu.edu.cn

症作用有关。艾司氯胺酮降低阿片类药物所致痛觉过敏的发生,其机制可能与 NMDA 受体的激活有关^[6]。艾司氯胺酮可使 NMDA 受体上调处于脱敏状态,也可通过激活疼痛感觉系统的抑制通路^[7],对患者术后急慢性疼痛产生缓解作用。相比左旋氯胺酮,艾司氯胺酮对 NMDA 受体的亲和力更高,镇痛作用更强,催眠作用更强(是左旋氯胺酮的 1.5~3 倍)。此外,艾司氯胺酮还显示出强效抗抑郁作用^[4]。

2 艾司氯胺酮在围术期的应用

2.1 艾司氯胺酮对循环系统的影响

气管插管所致应激反应是围术期发生循环系统并发症的重要诱因,老年患者对于应激反应的耐受性比年轻人更低。麻醉诱导时气管插管会导致老年患者出现应激反应,引起神经系统兴奋性升高、交感神经活跃、儿茶酚胺分泌增加^[8],患者出现心率增快、血压升高及血流动力学剧烈波动,从而增加围术期脑出血、脑梗死及心肌缺血等心脑血管不良事件发生风险,造成老年患者术后预后不良^[9],降低术后康复质量,增加住院费用。研究发现,心肌缺血时 K⁺通道开放,致 K⁺离子内流,膜电位发生去极化反应。而艾司氯胺酮可通过减少心肌细胞内钙内流维持线粒体的体积和能量代谢,从而抑制细胞凋亡,缓解心肌缺血再灌注损伤,对心脏产生保护作用^[10]。因此,麻醉诱导时可使用艾司氯胺酮以减少心肌缺血的发生,从而在一定程度上保护心肌细胞,但使用何种剂量的艾司氯胺酮仍需要临床研究加以证实。

丙泊酚是一种起效迅速、代谢快的全身麻醉药,会抑制心血管系统,导致血压剧烈波动,特别是在麻醉诱导时会引起血压骤然下降。麻醉诱导前使用一定剂量艾司氯胺酮,使交感神经兴奋,可以预防性地提高血压,防止血压剧烈波动。一项随机对照研究发现老年患者胃肠镜检查期间预防性使用艾司氯胺酮能降低中位有效浓度丙泊酚所致的低血压发生率,同时缩短患者恢复时间^[11]。

艾司氯胺酮通过抑制围术期应激反应,减少儿茶酚胺分泌、抑制细胞凋亡和调节线粒体功能等保护心肌,对维持血流动力学稳定有重要意义^[12]。目前,关于艾司氯胺酮对心血管系统影响的研究绝大多数为基础研究,临床研究较少。未来,仍需更加精准的临床研究对艾司氯胺酮在老年患者心肌保护中的作用机制和通路进行探讨,对艾司氯胺酮不同诱导时间、用药剂量和用药方式对心血管系统的影响进行验证,给出更加精准的麻醉镇痛方案,以提高患者围术期的舒适性及满意度。

2.2 艾司氯胺酮对中枢神经系统的影响

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是老年患者常见术后神经系统并发症,是影响老年患者术后恢复质量的重要因素之一。约 20%的>60 岁患者术后 3 个月易出现 POCD。POCD 的发病机制是多因素且复杂的,老年患者合并的基础疾病如心血管疾病、肝肾功能障碍等,都会影响患者术后认知功能。有研究发现,艾司氯胺酮可通过调节腺苷-磷酸(adenosine monophosphate, AMP)依赖的蛋白激酶(AMP-dependent protein kinase, AMPK)浓度,从而调控 AMPK 信号通路,产生过氧化氢诱导的皮层神经细胞,以增加细胞自噬作用,减轻氧化应激,达到神经保护作用^[13,14]。刘璇等^[15]研究发现,艾司氯胺酮通过调控 AMPK/核因子 κ B 通路,减轻创伤性脑损伤大鼠神经元损伤和炎症反应,产生神经保护作用。一项前瞻性随机对照试验发现,艾司氯胺酮在提高老年患者术后舒适度、减轻术后疼痛和减少负面情绪等方面都有比较好的应用前景,同时也可促进术后认知功能恢复^[16]。因此,预防性使用药物减轻手术伤害性刺激可以最大程度地避免神经中枢产生炎症因子,保护神经元,改善术后认知功能障碍。但艾司氯胺酮对创伤性脑损伤及其术后认知功能障碍的治疗效果还需要临床研究加以证实。

多项研究证实艾司氯胺酮有较明显抗抑郁作用,临床上常将其用于产后抑郁治疗。有动物实验发现,艾司氯胺酮可通过多途径改善动物抑郁样行为或抑郁症状^[17]。老年抑郁症作为临床常见疾病,在术后较难早期发现,与老年患者常见基础疾病如心血管疾病、慢性阻塞性肺疾病等有一定关联。相比于其他药物,艾司氯胺酮可以快速缓解老年患者抑郁症状,在抗抑郁方面有很好的应用潜力^[18],虽然其作用机制尚不明确,治疗的持续时间和频率仍处于探索阶段,但为临床老年患者抑郁症的治疗提供一种新的方向和新的选择。

2.3 艾司氯胺酮对呼吸系统的影响

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是指各种因素所导致的肺泡上皮细胞及毛细血管损伤,从而引起弥漫性肺间质、肺泡水肿。ALI 致病因素包括肺部损伤及感染、脓毒血症、创伤等,多伴肺部微血管损伤和肺部上皮细胞通透性增加^[19,20]。老年患者由于身体机能生理性减退,加之存在多种基础疾病及相应并发症,在围术期更容易出现 ALI^[21]。研究发现,术中持续静脉注射亚麻醉剂量艾司氯胺酮可抑制食管癌根治术患者围术期单肺通气所致的炎症反应,舒张气道平滑肌,保护患者肺功能^[22]。

因此,对于老年哮喘患者,麻醉诱导时可提前予艾司氯胺酮舒张支气管平滑肌。但艾司氯胺酮对老年患者哮喘的作用机制尚不明确,且缺少临床证据,仍然需要更多的研究进行探讨。

吕婷敏等^[23]研究发现,在老年患者纤维支气管镜检查时应用亚麻醉剂量艾司氯胺酮(0.2 mg/kg)复合丙泊酚-瑞芬太尼,可减少丙泊酚与瑞芬太尼用量,且维持血流动力学平稳,减少不良反应。纤维支气管镜检查是呼吸科常见诊治技术,艾司氯胺酮具有较好的镇静、镇痛作用,且对呼吸抑制作用弱,在无痛纤维支气管镜治疗中有较好应用前景。

2.4 艾司氯胺酮对消化系统的影响

老年患者随着年龄增加,围术期手术耐受性降低,血流动力学不稳定^[24]。低血压可致老年患者胃肠功能生理性减退,同时提高胃肠道缺血的敏感性。血流动力学波动可能造成胃肠道缺血及缺血再灌注损伤发生。Zhan 等^[25]研究发现,亚剂量氯胺酮联合丙泊酚在无痛胃肠内镜中的应用有利于减少丙泊酚用量,同时减少术后并发症的发生,但术后胃肠道反应(恶心呕吐)并没有显著的差异。小剂量艾司氯胺酮可以促进术后胃肠道功能恢复,同时减少术后疼痛对机体的影响^[26]。

肝脏是身体内以代谢功能为主的器官,在体内扮演着去氧化、储存肝糖以及合成分泌性蛋白质等生物转化角色。随着年龄增加,患者解毒代谢能力下降,对外界伤害性刺激的免疫反应及抗炎反应降低,同时抗氧化能力也有所减弱。有研究发现,艾司氯胺酮可以通过激活核因子红血球-2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2) 等信号通路,抑制四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl₄) 诱导的细胞凋亡以及相关蛋白表达的变化,并阻断 CCl₄ 诱导的肝损伤和氧化应激^[27]。此外,艾司氯胺酮也可通过上调 Nrf 2 等信号通路抑制 CCl₄ 所致的肝损伤,达到保护肝脏作用。方七五等^[28]在大鼠肝脏再灌注损伤模型中发现,氯胺酮(10 mg/kg) 后处理可以减轻再灌注损伤,而艾司氯胺酮是氯胺酮右旋异构体,这也为艾司氯胺酮肝保护作用提供一定理论支撑。

2.5 艾司氯胺酮在围术期的镇静、镇痛作用

术后疼痛刺激不仅会导致老年患者身体不适,也是老年患者产生抑郁的重要因素。疼痛管理对老年患者术后恢复至关重要,及时镇痛是减轻老年患者术后疼痛的重要途径,可以减少术后并发症、缩短住院天数,符合快速康复管理理念。艾司氯胺酮有着理想的镇静、镇痛效果,不仅可以减少围术期阿片类药物及非甾体抗炎药物的使用剂量,一定程度上

也可减少阿片类药物导致的呼吸抑制、痛觉过敏等不良症状。此外,有研究发现,将艾司氯胺酮应用于慢性疼痛患者的临床治疗中,也可获得良好镇痛效果^[29]。

3 不良反应

艾司氯胺酮的不良反应包括分泌物增多、躁动不安、产生噩梦幻觉等。有研究发现,过度使用艾司氯胺酮会使患者过度镇静^[31],术后出现头晕头痛等相关并发症^[30],滥用艾司氯胺酮也可能导致肝细胞和胆道的损伤。老年患者的药物耐受性更低,使用艾司氯胺酮时需更严格把控使用剂量、时机及时长^[32]。有研究表明,静脉泵注 0.125、0.25 mg/(kg·h) 艾司氯胺酮均可维持血流动力学稳定,减少瑞芬太尼用量,且不增加患者颅内压,具有较高安全性。但剂量>0.25 mg/(kg·h) 的艾司氯胺酮会较明显升高颅内压,增加脑代谢^[33]。因此,有颅内高压的老年患者应谨慎使用艾司氯胺酮。

4 小结

艾司氯胺酮作为氯胺酮右旋异构体,不仅有较好镇静、镇痛效果,还可提高患者在围术期的安全性,减少术后并发症。艾司氯胺酮在人体系统中有着维持血流动力学稳定、保护肝脏以及减少术后抑郁等作用,已成为老年患者麻醉时的理想用药。未来,仍然需要更多临床研究探讨艾司氯胺酮潜在的应用优势及不良反应,使其更可靠、有效、安全地应用于老年患者围术期的麻醉管理。

【参考文献】

- [1] 孙艳, 霍文文, 金晓菲. 艾司氯胺酮预处理对臂丛神经阻滞老年手术患者术后疼痛循环呼吸及炎症因子的影响[J]. 中华老年医学志, 2021, 40(12): 1546-1550. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.12.015.
- [2] 于丽丽, 周琦, 李伟, 等. II 型胸神经阻滞联合艾司氯胺酮对全麻乳腺癌手术患者焦虑抑郁情绪的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2022, 42(7): 845-849. DOI: 10.3760/cma.j.cn131073.20220302.00712.
- [3] Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Oikola KT, et al. Ketamine: a review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy[J]. Clin Pharmacokinet, 2016, 55(9): 1059-1077. DOI: 10.1007/s40262-016-0383-6.
- [4] Sapkota A, Khurshid H, Qureshi IA, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine in treatment-resistant depression in adults: a systematic review[J]. Cureus, 2021, 13(8): e17352. DOI: 10.7759/cureus.17352.
- [5] Han C, Ji H, Guo Y, et al. Effect of subanesthetic dose of esketamine on perioperative neurocognitive disorders in elderly undergoing gastrointestinal surgery: a randomized controlled trial[J]. Drug Des Devel Ther, 2023, 17: 863-873. DOI: 10.2147/DDDT.S401161.

- [6] Dekock M, Lavand'Homme P, Waterloos H, *et al.* 'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine? [J]. *Pain*, 2001, 92(3): 373-380. DOI: 10.1016/S0304-3959(01)00278-0.
- [7] Sigttermans M, Noppers I, Sarton E, *et al.* An observational study on the effect of S(+)-ketamine on chronic pain *versus* experimental acute pain in complex regional pain syndrome type 1 patients[J]. *Eur J Pain*, 2010, 14(3): 302-307. DOI: 10.1016/j.ejpain.2009.05.012.
- [8] Gaszynski T, Gaszynska E, Szewczyk T. Dexmedetomidine for awake intubation and an opioid-free general anesthesia in a superobese patient with suspected difficult intubation [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014, 8: 909-912. DOI: 10.2147/DDDT.S64587.
- [9] Gragasin FS, Bourque SL, Davidge ST. Vascular aging and hemodynamic stability in the intraoperative period[J]. *Front Physiol*, 2012, 3: 74. DOI: 10.3389/fphys.2012.00074.
- [10] 刘为, 黄丽萍, 田伟, 等. 线粒体 ATP 敏感性钾通道在尿皮质素后处理对大鼠心肌细胞保护效应中的作用[J]. *中华麻醉学杂志*, 2019, 39(2): 174-177. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2019.02.012.
- [11] Yang H, Zhao Q, Chen HY, *et al.* The median effective concentration of propofol with different doses of esketamine during gastrointestinal endoscopy in elderly patients: a randomized controlled trial[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(3): 1279-1287. DOI: 10.1111/bcp.15072.
- [12] Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Oikola KT, *et al.* Ketamine: a review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55(9): 1059-1077. DOI: 10.1007/s40262-016-0383-6.
- [13] Ge Y, Zhou M, Chen C, *et al.* Role of AMPK mediated pathways in autophagy and aging [J]. *Biochimie*, 2022, 195: 100-113. DOI: 10.1016/j.biochi.2021.11.008.
- [14] Tang Y, Liu Y, Zhou H, *et al.* Esketamine is neuroprotective against traumatic brain injury through its modulation of autophagy and oxidative stress *via* AMPK/mTOR-dependent TFEB nuclear translocation [J]. *Exp Neurol*, 2023, 366: 114436. DOI: 10.1016/j.expneurol.2023.114436.
- [15] 刘璇, 滕金亮, 袁莉, 等. 艾司氯胺酮对创伤性脑损伤大鼠神经元损伤炎症及 AMPK/NF- κ B 信号通路的影响[J]. *河北医学*, 2023, 29(5): 710-716. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2023.05.02.
- [16] Zhang J, Jia D, Li W, *et al.* General anesthesia with S-ketamine improves the early recovery and cognitive function in patients undergoing modified radical mastectomy: a prospective randomized controlled trial[J]. *BMC Anesthesiol*, 2023, 20, 23(1): 214. DOI: 10.1186/s12871-023-02161-6.
- [17] 赵鑫鑫, 周翠红, 董海龙, 等. 艾司氯胺酮对慢性可变速应激小鼠抑郁样行为及前额叶皮质脂水平的影响[J]. *空军军医大学学报*, 2023, 44(4): 294-300, 284. DOI: 10.13276/j.issn.2097-1656.2023.04.002.
- [18] Swainson J, Thomas RK, Archer S, *et al.* Esketamine for treatment resistant depression[J]. *Expert Rev Neurother*, 2019, 19(10): 899-911. DOI: 10.1080/14737175.2019.1640604.
- [19] LI H, Zhu J, Wang C, *et al.* Paeonol loaded cyclodextrin metal-organic framework particles for treatment of acute lung injury *via* inhalation[J]. *Int J Pharm*, 2020, 587(92): 649-653. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119649.
- [20] Terasaki Y, Suzuki T, Tonaki K, *et al.* Molecular hydrogen attenuates gefitinib-induced exacerbation of naphthalene-evoked acute lung injury through a reduction in oxidative stress and inflammation[J]. *Lab Invest*, 2019, 42(17): 1203-1208. DOI: 10.1038/s41374-019-0187-z.
- [21] 王峰, 张伟华, 陈培莉, 等. 左心室舒张功能预测老年脓毒症相关性和急性肺损伤及急性呼吸窘迫综合征患者近期预后的价值[J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38(11): 1223-1228. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2019.11.008.
- [22] 任小栋, 袁静静, 李兰兰, 等. 亚麻醉剂量艾司氯胺酮对食管癌根治术单肺通气患者的肺保护作用[J]. *郑州大学学报*, 2023, 58(3): 382-387. DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2022.07.048.
- [23] 吕婷敏, 彭祝丁, 唐镇宇, 等. 亚麻醉剂量艾司氯胺酮复合丙泊酚-瑞芬太尼在老年患者纤维支气管镜检查术中的应用[J]. *临床麻醉学杂志*, 2022, 38(12): 1264-1268. DOI: 10.12089/jca.2022.12.006.
- [24] Hayhurst CJ, Farrin E, Hughes CG. The effect of ketamine on delirium and opioid induced hyperalgesia in the Intensive Care Unit [J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2018, 37(6): 525-527. DOI: 10.1016/j.accpm.2018.11.001.
- [25] Zhan Y, Liang S, Yang Z, *et al.* Efficacy and safety of subanesthetic doses of esketamine combined with propofol in painless gastrointestinal endoscopy: a prospective, double-blind, randomized controlled trial[J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1): 391. DOI: 10.1186/s12876-022-02467-8.
- [26] Zhang T, Yue Z, Yu L, *et al.* S-ketamine promotes postoperative recovery of gastrointestinal function and reduces postoperative pain in gynecological abdominal surgery patients: a randomized controlled trial[J]. *BMC Surg*, 2023, 23(1): 74. DOI: 10.1186/s12893-023-01973-0.
- [27] Xu W, Wang P, Wang D, *et al.* S-ketamine alleviates carbon tetrachloride-induced hepatic injury and oxidative stress by targeting the Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2021, 99(12): 1308-1315. DOI: 10.1139/cjpp-2020-0763.
- [28] 方七五, 冷玉芳, 张琰. 氯胺酮后处理及其联合缺血后处理对大鼠肝脏再灌注损伤的作用[J]. *临床麻醉学杂志*, 2011, 27(1): 63-65.
- [29] Lei Y, Liu H, Xia F, *et al.* Effects of esketamine on acute and chronic pain after thoracoscopy pulmonary surgery under general anesthesia: a multicenter-prospective, randomized, double-blind, and controlled trial [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 693594. DOI: 10.3389/fmed.2021.693594.
- [30] Gastaldon C, Raschi E, Kane JM, *et al.* Post-marketing safety concerns with esketamine: a disproportionality analysis of spontaneous reports submitted to the FDA adverse event reporting system[J]. *Psychother Psychosom*, 2021, 90(1): 41-48. DOI: 10.1159/000510703.
- [31] Henrie J, Gerard L, Declerfayt C, *et al.* Profile of liver cholestatic biomarkers following prolonged ketamine administration in patients with COVID-19 [J]. *BMC Anesthesiol*, 2023, 23(1): 44. DOI: 10.1186/s12871-023-02006-2.
- [32] Pang L, Cui M, Dai W, *et al.* Can intraoperative low-dose R, S-ketamine prevent depressive symptoms after surgery? The first meta-analysis of clinical trials [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 586104. DOI: 10.3389/fphar.2020.586104.
- [33] 宋广东, 王中玉, 夏玉中, 等. Trendelenburg 体位达芬奇机器人辅助腹腔镜宫颈癌根治术中应用不同剂量艾司氯胺酮对颅内压的影响[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2022, 36(5): 509-512. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2022.05.018.