

雌激素联合地屈孕酮治疗孕龄期排卵障碍性异常子宫出血的效果和安全性

鲍明珠 董 艳 赵丹玲[▲] 张松英

徐州医科大学附属沭阳医院妇产科,江苏宿迁 223600

[摘要] 目的 研究雌激素联合地屈孕酮治疗孕龄期排卵障碍性异常子宫出血的效果和安全性。方法 选取2020年2月至2021年2月徐州医科大学附属沭阳医院妇产科孕龄期排卵障碍性异常子宫出血患者192例,按照随机数字表法分为单药组、联合组,各96例。单药组采用地屈孕酮治疗,联合组采用雌激素联合地屈孕酮治疗,两组均治疗3个月。比较两组临床疗效、止血情况;比较两组治疗前后月经周期、月经持续时间、子宫内膜厚度及性激素水平[卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E₂)];记录不良反应发生情况。**结果** 联合组临床疗效优于单药组($P<0.05$)。联合组出血控制时间、完全止血时间短于单药组($P<0.05$)。治疗后,两组月经周期、月经持续时间短于治疗前,且联合组短于单药组($P<0.05$);两组子宫内膜厚度、FSH、LH、E₂水平低于治疗前,且联合组低于对照组($P<0.05$)。两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 雌激素联合地屈孕酮治疗孕龄期排卵障碍性异常子宫出血效果明显,能缓解止血情况,调节月经周期、月经持续时间及子宫内膜厚度,降低性激素水平,安全性高。

[关键词] 孕龄期;排卵障碍性异常子宫出血;雌激素;地屈孕酮;疗效

[中图分类号] R711.71

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-7210(2024)01(c)-0122-05

DOI:10.20047/j.issn1673-7210.2024.03.25

Effect and safety of estrogen combined with Dydrogesterone in the treatment of ovulatory dysfunction abnormal uterine bleeding during gestational age

BAO Mingzhu DONG Yan ZHAO Danling[▲] ZHANG Songying

Department of Obstetrics and Gynecology, the Affiliated Shuyang Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu Province, Suqian 223600, China

[Abstract] **Objective** To study the effect and safety of estrogen combined with Dydrogesterone in the treatment of ovulatory dysfunction abnormal uterine bleeding during gestational age. **Methods** A total of 192 patients with ovulatory dysfunction abnormal uterine bleeding during gestational age of the Affiliated Shuyang Hospital of Xuzhou Medical University from February 2020 to February 2021 were selected, and they were divided into single drug group and combined group according to random number table method, with 96 cases in each group. The single drug group was treated with Dydrogesterone, and the combined group was treated with estrogen combined with Dydrogesterone, both groups were treated for three months. The clinical effect and hemostasis of two groups were compared; the menstrual cycle, menstrual duration, endometrial thickness, and sex hormone levels (follicle stimulating hormone [FSH], luteinizing hormone [LH], estradiol [E₂]) before and after treatment were compared between two groups; and the occurrence of adverse reactions were recorded. **Results** The clinical efficacy in combined group was better than that in single drug group ($P<0.05$). The bleeding control time and complete hemostasis time in combined group were shorter than those in single drug group ($P<0.05$). After treatment, the menstrual cycle, menstrual duration were shorter than those before treatment, and the combined group was shorter than single drug group ($P<0.05$); the endometrial thickness and the levels of FSH, LH, and E₂ in two groups were lower than those before treatment, and the combined group was lower than single drug group ($P<0.05$). There was no significant difference in the total

[基金项目] 江苏省妇幼健康科研项目(F201903)。

incidence of adverse reactions between two groups ($P>0.05$)。

[作者简介] 鲍明珠(1986.5-),女,硕士,副主任医师;研究方向:妇科。

Conclusion Estrogen combined with Dydrogesterone is effective in the treatment of ovulatory dysfunction abnormal uterine bleeding during gestational age. It can improve hemostasis,

[▲]通讯作者

regulate menstrual cycle, menstrual duration, and endometrial thickness, reduce the level of sex hormones, and has high safety.

[Key words] Gestational age; Ovulatory dysfunction abnormal uterine bleeding; Estrogen; Dydrogesterone; Efficacy

排卵障碍性异常子宫出血主要病因为内分泌失调,临床多表现为经期大量出血、月经持续时间延长等,且具有反复发作的特点,如果治疗不及时,病情可能会恶化。对孕龄期女性危害严重,因此临床应积极采取措施进行干预治疗^[1-3]。目前,临床治疗异常子宫出血的途径具有多样性,常见手段包括手术、药物治疗等,但不同治疗方法效果有一定差异^[4-5]。近年来,地屈孕酮在治疗异常子宫出血方面效果显著,其结构与天然孕酮相似,能补充体内孕激素拮抗雌激素,阻止子宫内膜增生,发挥快速止血的作用,且生物活性高,安全性好^[6-7]。但单药治疗不利于异常子宫出血的控制与稳定,需配合其他药物治疗。雌激素同为治疗异常子宫出血的常用药物,比如戊酸雌二醇片,口服后能加速体内细胞合成雌激素,有助于子宫内膜的修复与生长,维持子宫内膜的稳定性,实现快速止血^[8-9]。但目前关于二者联合应用于孕龄期排卵障碍性异常子宫出血的研究较少,基于此本研究选取 192 例患者,旨在分析雌激素联合地屈孕酮的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 2 月至 2021 年 2 月徐州医科大学附属沭阳医院妇产科孕龄期排卵障碍性异常子宫出血患者 192 例,按照随机数字表法分为单药组、联合组,各 96 例。单药组年龄 20~38 岁,平均(28.65 ± 3.58)岁;病程 3~6 个月,平均(4.45 ± 0.52)个月;孕次 1~4 次,平均(2.13 ± 0.57)次。联合组年龄 20~37 岁,平均(28.42 ± 3.47)岁;病程 3~7 个月,平均(4.51 ± 0.56)个月;孕次 1~4 次,平均(2.09 ± 0.60)次。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 疾病诊断标准

符合《排卵障碍性异常子宫出血诊治指南》^[10]的诊断标准;B 超检查>3 个周期无排卵;伴有多囊卵巢综合征、肥胖或甲状腺疾病等;月经周期延长,月经持续时间延长;经抽血化验月经第 21 天孕酮值无升高。

1.3 纳入及排除标准

纳入标准:①符合上述诊断标准;②年龄 20~40 岁;③精神状态正常,可坚持按照疗程服药治疗;④对本研究知情同意并签署知情同意书。排除标准:

①存在妊娠相关性疾病或生殖系统器质性病变所致的子宫出血;②合并子宫内膜病变、卵巢肿瘤、子宫肌瘤等疾病导致月经异常的疾病;③近 1 个月使用过激素类药物;④合并重要脏器功能障碍;⑤对本研究药物过敏;⑥治疗依从性差,无法按照要求治疗;⑦合并生殖器官肿瘤;⑧经病理、妇科学等多种技术手段检查子宫有感染、器质性病变等。本研究经徐州医科大学附属沭阳医院医学伦理委员会批准(SYXRMYY2020 KY012)。

1.4 治疗方法

单药组于月经来潮第 5 天开始给予地屈孕酮(荷兰 Abbott Biologicals B.V, 批号:363390)治疗,10 mg/ 次,2 次/d。联合组于月经来潮后第 5 天开始给予雌激素联合地屈孕酮治疗,地屈孕酮用法、用量同单药组,雌激素为戊酸雌二醇片 (Jenapharm GmbH & Co. KG), 口服, 1 mg/次, 1 次/d。两组均治疗 3 个月。

1.5 观察指标

1.5.1 临床疗效 参考《排卵障碍性异常子宫出血诊治指南》^[10],治疗 3 个月后月经正常,无不规律出血为显效;月经改善,轻微出血为有效;月经状况及出血均未改变为无效。

1.5.2 止血情况 出血控制时间:首次用药至阴道流血减少 1/2 所用时间。在开始药物治疗后,每天询问患者的出血情况、量和颜色等信息,并记录。持续监测患者的出血情况,直到出血量减少至原来的 1/2,可以表现为阴道分泌物的颜色、量减少,出血的时间和频率减少等)。完全止血时间:首次用药至阴道流血停止所用时间。

1.5.3 月经周期、月经持续时间及子宫内膜厚度 采用彩色多普勒超声测定,于治疗前、治疗 3 个月(治疗后)在月经 2~5 d 检查。

1.5.4 性激素水平 治疗前后分别采集空腹静脉血 3 ml, 3 000 r/min 离心 5 min(半径为 10 cm), 取血清,采用放射免疫法测定卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇(estriadiol, E₂), 试剂盒购于上海信帆生物科技有限公司,货号为 EIA1288。

1.5.5 不良反应 包括月经不规律(女性的月经周期常数发生改变或月经量和周期不稳定的情况),恶心、呕

吐(人在胃部感到不适,出现想呕吐、恶心,并能有呕吐反应的一种生理现象),头痛(头部出现不适感觉的症状,可表现为钝痛、刺痛、胀痛等不同形式),乳房胀痛(女性乳房部位出现胀痛、紧张感、乳头疼痛等不适症状)。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较采用 t 检验;计数资料用例数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

联合组临床疗效优于单药组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效
单药组	96	40(41.67)	36(37.50)	20(20.83)
联合组	96	48(50.00)	42(43.75)	6(6.25)
Z值		1.979		
P值		0.048		

表 3 两组治疗前后月经周期、月经持续时间及子宫内膜厚度比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	月经周期(d)				月经持续时间(d)				子宫内膜厚度(mm)			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
单药组	96	38.41±4.19	31.10±3.15	11.740	<0.001	8.59±1.41	6.13±1.22	16.349	<0.001	6.84±1.13	5.79±0.89	4.972	<0.001
联合组	96	38.98±4.21	27.69±2.25	20.785	<0.001	8.75±1.36	5.02±1.19	17.952	<0.001	6.78±1.10	5.23±0.74	8.769	<0.001
t 值		0.940	8.631		0.800		6.382			0.373	4.740		
P 值		0.348	<0.001		0.453		<0.001			0.710	<0.001		

注 FSH:卵泡刺激素;LH:黄体生成素;E₂:雌二醇。

2.5 两组不良反应发生情况比较

两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表 5 两组不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	例数	月经不规律	乳房胀痛	恶心、呕吐	头痛	总发生
单药组	96	2(2.08)	4(4.17)	3(3.13)	2(2.08)	11(11.46)
联合组	96	4(4.17)	5(5.21)	4(4.17)	3(3.13)	16(16.67)
χ^2 值					1.077	
P 值					0.299	

2.2 两组止血情况比较

联合组出血控制时间、完全止血时间短于单药组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组止血情况比较($h, \bar{x}\pm s$)

组别	例数	出血控制时间	完全止血时间
单药组	96	37.96±5.82	63.31±6.69
联合组	96	33.58±5.23	55.74±6.12
t 值		5.485	8.180
P 值		<0.001	<0.001

2.3 两组治疗前后月经周期、月经持续时间及子宫内膜厚度比较

治疗前,两组月经周期、月经持续时间及子宫内膜厚度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组月经周期、月经持续时间短于治疗前,且联合组短于单药组($P<0.05$);两组子宫内膜厚度低于治疗前,且联合组低于单药组($P<0.05$)。见表 3。

2.4 两组治疗前后性激素水平比较

治疗前,两组 FSH、LH、E₂ 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组 FSH、LH、E₂ 水平低于治疗前,且联合组低于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组治疗前后性激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FSH(U/L)				LH(U/L)				E ₂ (pmol/L)			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
单药组	96	54.92±6.18	31.24±4.10	28.953	<0.001	38.63±3.57	29.23±3.34	15.027	<0.001	329.59±25.27	217.97±18.10	31.075	<0.001
联合组	96	55.10±6.23	23.69±2.45	41.381	<0.001	38.52±3.41	22.12±2.89	32.761	<0.001	332.56±26.32	132.58±12.12	64.430	<0.001
t 值		0.201	15.488		0.218	15.773				0.798	38.408		
P 值		0.841	<0.001		0.827	<0.001				0.426	<0.001		

3 讨论

排卵障碍性异常子宫出血是由下丘脑-垂体-卵巢轴功能紊乱所引发的排卵障碍,存在于女性各年龄段,特别是对于孕龄期女性,会严重影响其生育功能及生活质量。临床治疗异常子宫出血的主要原则是进行止血,尽量减少月经量,并缩短其持续时间^[11-12]。目前,临床多采用药物治疗,地屈孕酮是一种黄体酮类似物,可用于治疗孕龄期排卵障碍性异常子宫出血等症状,但因地屈孕酮主要是通过稳定子宫内膜来减轻

出血症状，并不能完全消除排卵障碍，所以对于一些严重的患者效果不甚如意^[13]。因此，寻求一种有效的方式用于辅助地屈孕酮治疗孕龄期排卵障碍性异常子宫出血患者具有重要意义。

地屈孕酮常被用于功能失调性子宫出血、痛经、月经不调等内源性孕酮不足疾病的治疗，能快速补充体内孕激素水平，促进子宫内膜分泌，避免子宫内膜出现过度增生，稳定子宫内膜，从而达到减轻或消除子宫出血症状的目的^[14-17]。地屈孕酮口服吸收效果好，能被胃肠道快速吸收，由肝脏进行代谢，具有不良反应少、利用度高的优势，但存在单药止血效果较慢的缺点^[18]。李燕等^[19]指出，雌激素治疗功能失调性子宫出血效果显著，能缩短子宫出血时间，改善临床症状。基于此，本研究采用雌激素联合地屈孕酮进行治疗，结果显示，联合组临床疗效优于对照组，出血控制时间、完全止血时间、月经周期、月经持续时间短于单药组，子宫内膜厚度低于单药组。口服戊酸雌二醇片后生成 17β -雌二醇，加速生成孕激素，提高雌激素水平，协助修复子宫内膜创面，降低子宫不规则出血的发生风险^[20]；另外，还能调节下丘脑-腺垂体作用，减少促性腺激素释放激素分泌，促进子宫内膜发育成熟，抑制排卵，加速止血进程，纠正月经周期紊乱^[21-22]。戊酸雌二醇可以提高人体的凝血功能，有利于止血，同时有助于预防贫血等并发症的发生，与地屈孕酮联合应用可协同发挥作用，有助于子宫内膜增长，减少出血，促进子宫内膜稳定，提升止血效果。另外，FSH、LH、E₂均为常见性激素，FSH能促进卵泡颗粒层细胞分化与增生，加速卵泡成熟，促进LH、E₂的分泌^[23]；LH是促性腺激素，能促进性激素的转化，与FSH协同作用可促进卵泡成熟，促进雌激素的分泌。E₂是甾体雌激素，其水平升高表示雌激素水平的高表达^[24]。本研究对上述性激素进行检测评估，结果显示，治疗后联合组FSH、LH、E₂水平低于单药组。

雌激素联合地屈孕酮能抑制促性腺激素释放激素的分泌，阻止FSH、LH的释放，从而降低性激素的水平。分析原因：地屈孕酮和戊酸雌二醇共同作用，对卵巢激素进行调节，从而影响LH和E₂水平；戊酸雌二醇可以促进子宫内膜的增厚，使其更加健康和完整，能够刺激子宫产生更多的激素，进一步降低FSH、LH、E₂水平^[25-26]；地屈孕酮和戊酸雌二醇可以调节身体内部环境，促进身体的代谢和调节，保持机体的平衡状态。同时，本研究结果显示，联合组与单药组不良反应总发生率比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，提示雌激素不会增加不良反应的发生，具有较高安全性。

综上所述，雌激素联合地屈孕酮治疗孕龄期排卵障碍性异常子宫出血效果显著，能改善止血情况，调节月经周期、月经持续时间及子宫内膜厚度，降低性激素水平，且安全性高，值得临床推广应用。

利益冲突声明：本文所有作者均声明不存在利益冲突。

【参考文献】

- [1] 景晓昭,杜惠兰.排卵障碍性异常子宫出血中医证候研究进展[J].现代中西医结合杂志,2021,30(14):1591-1596.
- [2] 解红敏.青春期排卵障碍性异常子宫出血的诊疗及管理1例[J].生殖医学杂志,2021,30(2):255-256.
- [3] 顾文莉,杨彩虹.排卵障碍性异常子宫出血初诊止血后未长期管理病例1例[J].生殖医学杂志,2021,30(3):395-396.
- [4] 何丽,黄璐,龚照林,等.雌二醇凝胶治疗青春期排卵障碍性异常子宫出血病例的系列研究[J].中国计划生育和妇产科,2021,13(3):52-55.
- [5] 申净美,郑燕红,宋丹丹,等.青春期排卵障碍性异常子宫出血危险因素及治疗方法[J].中国妇幼保健,2021,36(7):1514-1517.
- [6] 张桂兰,胡晓薇,黄志华.去氧孕烯炔雌醇与地屈孕酮治疗青春期排卵障碍性异常子宫出血的效果观察[J].中国妇幼健康研究,2021,32(1):111-114.
- [7] 王永琴,聂引凡,李海英.妈富隆联合地屈孕酮对围绝经期功能失调性子宫出血患者的疗效及对激素水平的影响[J].贵州医药,2021,45(12):1942-1943.
- [8] 孔众,张玉媛.黄体酮胶囊联合戊酸雌二醇片治疗无排卵性功能失调性子宫出血的效果[J].中国妇幼保健,2021,36(21):5003-5005.
- [9] 赵艺.戊酸雌二醇片联合养膜汤对薄型子宫内膜患者血流情况和血清性激素水平的影响[J].中国妇幼保健,2020,35(21):4072-4074.
- [10] 中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学组.排卵障碍性异常子宫出血诊治指南[J].中华妇产科杂志,2018,53(12):801-807.
- [11] 柏立琴,陈婷.排卵障碍性异常子宫出血患者的心理状况评估及分析[J].中国计划生育和妇产科,2022,14(12):24-26.
- [12] 朱博慧,王玲,边文会.边文会主任医师治疗青春期排卵障碍性异常子宫出血经验研究[J].河北中医药学报,2022,37(3):61-64.
- [13] 苏美霞,黄小区,潘洁婷,等.地屈孕酮与米非司酮治疗对围绝经期功能失调性子宫出血患者月经量、子宫内膜厚度、血红蛋白浓度及性激素水平的影响[J].广州医科大学学报,2020,48(4):12-15.

- [14] 申巧燕,胡国红,陈妙娟,等.葆宫止血颗粒联合地屈孕酮治疗功能失调性子宫出血的临床疗效和预后观察[J].中国妇幼保健,2021,36(13):2972-2974.
- [15] 李碧钦,张颖,周祖妹,等.地屈孕酮治疗痛经有效性及安全性的前瞻性、随机对照、开放标签、多中心临床研究[J].中国药房,2022,33(3):344-351.
- [16] 徐美,刘艳秋,龙金晶,等.妇宁胶囊联合地屈孕酮治疗月经不调的临床研究[J].现代药物与临床,2020,35(2):322-325.
- [17] 孟丹,刘凯丽,许琳,等.排卵障碍型异常子宫出血临床治疗经验[J].中日友好医院学报,2021,35(5):306-307.
- [18] 朱蒙娇,周婉平,刘海燕.米非司酮联合地屈孕酮对功能性子宫出血患者内分泌及子宫内膜微血管密度的影响[J].中国妇幼保健,2022,37(17):3151-3154.
- [19] 李燕,张爱英,臧学利,等.雌激素联合醋酸甲羟孕酮治疗功能失调性子宫出血患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2020,36(20):3208-3211.
- [20] 李红梅.戊酸雌二醇联合黄体酮序贯疗法对青春期功能性子宫出血患者止血效果观察[J].医药论坛杂志,2020,41(5):126-129.
- [21] 王婧婧,王张.调经赞育丸对戊酸雌二醇诱导的大鼠无排卵型功能失调性子宫出血的改善作用[J].现代药物与临床,2019,34(4):955-959.
- [22] 陈琳,王冬梅,杨风林.去氧孕烯炔雌醇片对青春期功能失调性子宫出血患者血清促卵泡生成素、黄体生成素、雌激素水平的影响[J].贵州医药,2019,43(12):1924-1925.
- [23] 袁华.曼月乐联合妈富隆治疗围绝经期功血的临床疗效及对血清FSH、LH、E₂、P水平的影响[J].标记免疫分析与临床,2018,25(11):1666-1669.
- [24] 李宾玲,张丽,赵贝,等.动态监测LH、FSH、E₂、子宫内膜厚度在排卵障碍性不孕治疗前后变化的临床意义[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(5):774-777.
- [25] 曹瑾琼.益气活血汤联合小剂量雌激素治疗围绝经期功能性子宫出血疗效观察及对血清性激素水平的影响[J].新中医,2019,51(6):207-209.
- [26] 周艳芳,周莹.戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片联合屈螺酮炔雌醇片治疗异常子宫出血患者的临床效果[J].中国医药科学,2023,13(16):85-88,93.

(收稿日期:2023-05-17)

(上接第121页)

- [17] 张颖.颈椎生理曲度异常在青年颈椎病诊断中的临床效果分析[J].中国现代药物应用,2017,11(3):64-65.
- [18] 郑晓斌,林远方,陈世忠,等.颈腰椎曲改变与脊柱伤病关系11932例调查报告[J].中华中医药杂志,2020,35(4):2023-2026.
- [19] 纪春磊,马迅,李强.颈椎矢状位平衡在颈椎病诊断和治疗方式选择中应用的研究进展[J].中国医药导报,2022,19(22):46-49,65.
- [20] 杨建伟,赵杰.颈椎矢状力线和颈椎间盘退变的关系[J].中国矫形外科杂志,2019,27(15):1370-1374.
- [21] 任保亮.颈椎病与颈椎生理曲度异常相关性meta分析[J].中国医药科学,2023,13(16):157-160.
- [22] 冯天笑,霍路遥,符碧峰,等.旋提手法治疗颈型颈椎病疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2021,30(25):2754-2758.
- [23] 谢鸿炜,张桦.颈型颈椎病诊断与发生机制的研究进展[J].脊柱外科杂志,2021,19(2):136-140.

- [24] 刘鹏,赵婷,张帆,等.推拿正骨手法联合针刀治疗颈椎生理曲度异常的临床研究[J].宁夏医学杂志,2022,44(9):845-847.
- [25] 马军虎,胡沛铎,周伟,等.基于平乐正骨之推拿手法治疗神经根型颈椎病效果观察[J].西部中医药,2021,34(4):122-126.
- [26] Ylinen J,Takala EP,Nykänen M,*et al*. Active neck muscle training in the treatment of chronic neck pain in women:a randomized controlled trial [J]. JAMA,2003,289(19):2509-2516.
- [27] 徐佳,徐萧侠.固本强脊功法锻炼对颈椎病患者疼痛程度、颈椎功能及睡眠质量的影响[J].中国医药导报,2022,19(30):154-157,162.
- [28] 邓秋菊.颈部后伸肌群功能锻炼联合家庭颈椎曲度维持枕对反复性颈椎病患者临床疗效的影响[J].中国民间疗法,2021,29(16):47-49.

(收稿日期:2023-07-25)