

·CASE ANALYSIS·

·临床病例讨论·



DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2024.230367

锂中毒导致心律失常、血流动力学障碍1例

王玉珏¹, 欧阳丽君¹, 马晓倩¹, 许丹焰², 陈晓岗¹, 贺莹¹

(1. 中南大学湘雅二医院精神科, 国家精神心理疾病临床医学研究中心, 精神病学与精神卫生学
湖南省重点实验室, 长沙 410011; 2. 中南大学湘雅二医院心血管内科, 长沙 410011)

[摘要] 双相情感障碍是指临幊上既有躁狂或轻躁狂发作, 又有抑郁发作的一类心境障碍。锂盐是治疗双相情感障碍的一线药物, 但其治疗剂量与中毒剂量较接近, 当血锂浓度超过 1.4 mmol/L 时即可产生中毒症状, 通常包括胃肠道反应和中枢神经系统症状等。心脏毒性在锂中毒相关病例中较为少见, 但后果极为严重。本研究报道 1 例双相情感障碍患者, 在每日超医嘱剂量服用碳酸锂缓释片, 同时联用其他心境稳定剂后, 血锂浓度达到 6.08 mmol/L, 并出现心律失常、休克、意识障碍、粗大震颤等症状, 在经过血液透析等对症支持治疗后, 患者躯体症状逐渐缓解。临床医生有必要加强对锂中毒的预防和识别。

[关键词] 碳酸锂; 双相情感障碍; 心律失常; 窦房结功能障碍; 锂中毒

Hemodynamics and arrhythmia disorder caused by lithium poisoning: A case report

WANG Yujue¹, OUYANG Lijun¹, MA Xiaoqian¹, XU Danyan², CHEN Xiaogang¹, HE Ying¹

(1. Department of Psychiatry, Second Xiangya Hospital, Central South University; National Clinical Research Center on Mental Disorders; Hunan Key Laboratory of Psychiatry and Mental Health, Changsha 410011;
2. Department of Cardiovascular Medicine, Second Xiangya Hospital,
Central South University, Changsha 410011, China)

ABSTRACT

Bipolar affective disorder refers to a category of mood disorders characterized clinically by

收稿日期(Date of reception): 2023-09-01

第一作者(First author): 王玉珏, Email: wangyujue0906@163.com, ORCID: 0009-0002-5352-4353

通信作者(Corresponding author): 贺莹, Email: yinghe@csu.edu.cn, ORCID: 0000-0001-8667-3107

基金项目(Foundation item): 国家重点研发计划(2021YFE0191400); 中南大学中央高校基本科研业务费专项资金(2023ZZTS0258); 湖南省研究生科研创新项目(CX20230330); 中南大学湘雅二医院新进员工科研启航计划。This work was supported by the National Key Research and Development Program (2021YFE0191400), the Fundamental Research Funds for the Central Universities of Central South University (2023ZZTS0258), the Hunan Provincial Innovation Foundation for Postgraduate (CX20230330), and the Scientific Research Launch Project for New Employees of the Second Xiangya Hospital of Central South University, China.

开放获取(Open access): 本文遵循知识共享许可协议, 允许第三方用户按照署名-非商业性使用-禁止演绎 4.0(CC BY-NC-ND 4.0)的方式, 在任何媒介以任何形式复制、传播本作品(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)。

the presence of both manic or hypomanic episodes and depressive episodes. Lithium stands out as the primary pharmacological intervention for managing bipolar affective disorder. However, its therapeutic dosage closely approaches toxic levels. Toxic symptoms appear when the blood lithium concentration surpasses 1.4 mmol/L, typically giving rise to gastrointestinal and central nervous system reactions. Cardiac toxicity is rare but serious in cases of lithium poisoning. The study reports a case of a patient with bipolar affective disorder who reached a blood lithium concentration of 6.08 mmol/L after the patient took lithium carbonate sustained-release tablets beyond the prescribed dosage daily and concurrently using other mood stabilizers. This resulted in symptoms such as arrhythmia, shock, impaired consciousness, and coarse tremors. Following symptomatic supportive treatment, including blood dialysis, the patient's physical symptoms gradually improved. It is necessary for clinicians to strengthen the prevention and recognition of lithium poisoning.

KEY WORDS

lithium carbonate; bipolar affective disorder; cardiac arrhythmia; sinus node dysfunction; lithium intoxication

碳酸锂作为治疗和预防双相情感障碍的一线药物,其治疗剂量与中毒剂量十分接近^[1]。心脏毒性是锂中毒的表现之一,在502例锂中毒住院患者中,心脏毒性发生的概率为5.70%^[2],其出现通常晚于消化道症状和神经系统症状,但却提示锂中毒的程度严重。笔者报告1例碳酸锂中毒后出现心律失常、血流动力学障碍的患者,并对其发生机制进行分析,以期加深临床医生对碳酸锂心脏毒性的认识并提高对锂中毒的预防和识别的能力。

1 病例资料

患者,女,20岁,因“情绪不稳3年余,胸前区不适、呕吐半月,腹泻1 d”于2022年7月11日就诊于中南大学湘雅二医院精神科(以下简称“我科”)。患者自2019年被诊断为“双相情感障碍,目前为不伴有精神病性症状的重度抑郁发作”,长期联用多种心境稳定剂控制病情。2022年6月15日患者因睡眠差,作息昼夜颠倒,于我科门诊就诊,医嘱为“碳酸锂900 mg/d、丙戊酸钠1 000 mg/d、拉莫三嗪200 mg/d、喹硫平200 mg/d”,但患者未按医嘱服用,自行将碳酸锂加至“1 800 mg/d”。患者6月26日开始出现疲乏无力、嗜睡,以及胸前区不适、呕吐等消化系统症状,呕吐物为胃内容物,进食后更明显;7月8日出现视物模糊;7月10日出现腹泻,水样便,每日5~6次,量中等;7月11日患者开始神志不清,乏力,肌肉震颤,遂至我科住院治疗。患者既往无重大躯体疾病史,个人史、家族史均无特殊。

患者入院时体格检查:脉搏41次/min,血压90/35 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),血氧饱和度70%。休克面容,精神萎靡,被动体位,全身皮肤及口唇稍苍白,伸舌震颤。双侧瞳孔等大、等圆,直径约3 mm,对光反应灵敏。心率为41次/min,律齐,心音减弱,二尖瓣听诊区可闻及3/6级收缩期喷射样杂音。双上肢肌力4级,双下肢肌力4级。肌张力稍增强,可查及四肢粗大震颤。精神检查:患者意识清晰度下降,嗜睡状态,生活不能自理。面部表情淡漠,对家属和医务人员的问话无适切反应,有自发言语,言语不连贯。动作无目的性,被动性服从。急查心电图,示心率30次/min,交界性心律(图1)。予心电监护,心电监护示患者心率29次/min,呼吸18次/min,血压90/40 mmHg,血氧饱和度90%,立即予以阿托品静脉注射以提高窦房结兴奋性,静脉补液以扩充血容量,异丙肾上腺素静脉泵入以增强心肌收缩力,加快心脏传导系统的传导速度,经床旁抢救后患者血压波动在101~116/42~49 mmHg,心率波动在42~71次/min。血锂浓度为6.08 mmol/L。电解质检查:钠131.83 mmol/L,钾4.75 mmol/L。血气分析:pH值7.344,动脉氧分压115.00 mmHg。肾功能:血肌酐498.0 μmol/L,氨基末端脑利尿钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)4 888.0 pg/mL。甲状腺功能等其他检查结果未见明显异常。

精神症状方面,患者情绪不稳,呈发作性病程,以抑郁发作为主,主要表现为情绪低落、兴趣下降、意志行为活动减退、快感缺失,且既往有轻躁狂发

作史,表现为兴奋话多、喜社交、睡眠需求减少,持续4~5 d,达到《国际疾病分类》(International Classification of Diseases, ICD)-11中的“双相情感障碍II型”诊断标准。躯体症状方面,患者为休克状态,意识模糊,肌力下降,肌张力增强,粗大震颤,心电图检查提示心脏电活动异常,但心脏彩色多普勒超声检查未提示明显的结构异常,左室收缩功能正常,头部磁共振检查未提示明显异常,可初步排除器质性疾病所致的心血管系统症状和神经系统症状。根据患者精神症状、体征、异常心电图、过高的血锂浓度、血肌酐升高及其他实验室检查结果,结合患者的碳酸锂超剂量服药史、呕吐和腹泻等早期胃肠道反应史,患者的入院诊断为“1)休克、心律失常、交界性心律、心功能I级;2)碳酸锂中毒;3)急性肾功能不全;4)双相情感障碍II型”等。患者意识清晰度下降,躁动不安,血流动力学不稳定。考虑患者血锂浓度过高、急性肾功能不全,遂于7月12日、13日及14日共行3次床旁血液透析,3次血液透析后的血锂浓度分别为3.66、1.93、1.01 mmol/L。血液透析期间,心电监护示患者心率、血压逐渐上升至正常范围,血流动力学趋于稳定,第3次血液透析后心电图检查示:心率76次/min,窦性心律,左室

面电压偏高,多导联T波倒置(图2)。患者的心电图随血锂浓度的下降而逐渐恢复正常,交界性心律转为窦性心律,结合患者既往病史,可推断患者入院时的心律失常、血流动力学障碍为锂中毒所致。治疗过程中多次复查患者的肝肾功能、电解质、血气分析,结果显示各项指标逐渐恢复正常,呼吸、循环基本稳定。第3次血液透析治疗后患者仍有谵妄,不时躁动。7月19日患者意识清晰度逐渐恢复,药物治疗方案逐步调整为“丙戊酸钠1 000 mg/d、喹硫平12.5 mg/d”。7月21日再次复查心电图,已无明显异常(图3)。7月28日患者病情好转出院,出院时患者生命体征平稳,意识清晰,定向力准确,问答切题,偶有心慌、胸闷等症状,心电图大致正常,肝肾功能均无明显异常。

出院后患者坚持服药,社会功能良好。9月28日患者于门诊复诊,精神状况稳定,睡眠、饮食可。予复查心电图(图4),调整药物方案为“丙戊酸钠1 000 mg/d、拉莫三嗪100 mg/d、喹硫平25 mg/d”。嘱患者维持治疗,服用拉莫三嗪时应缓慢加量,注意观察有无药物不良反应发生,定期复查心电图、肝肾功能等,坚持随访。

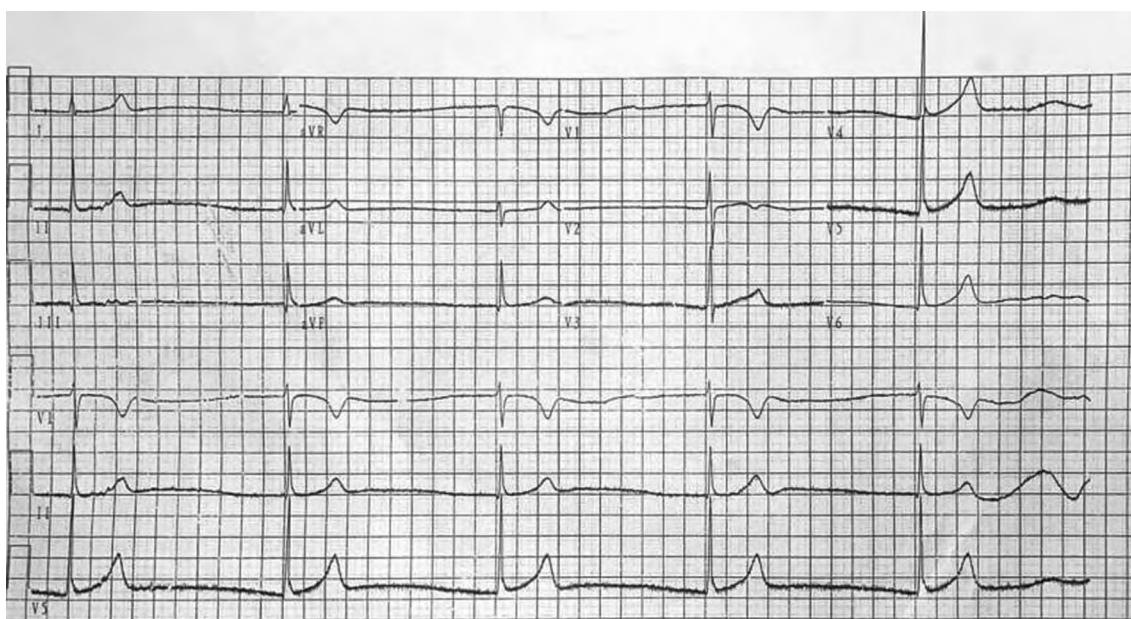


图1 2022年7月11日心电图示心率30次/min,窦房结功能障碍,交界性心律

Figure 1 Electrocardiogram shows a heart rate of 30 beats per minute, sinus node dysfunction, and junctional rhythm on July 11, 2022

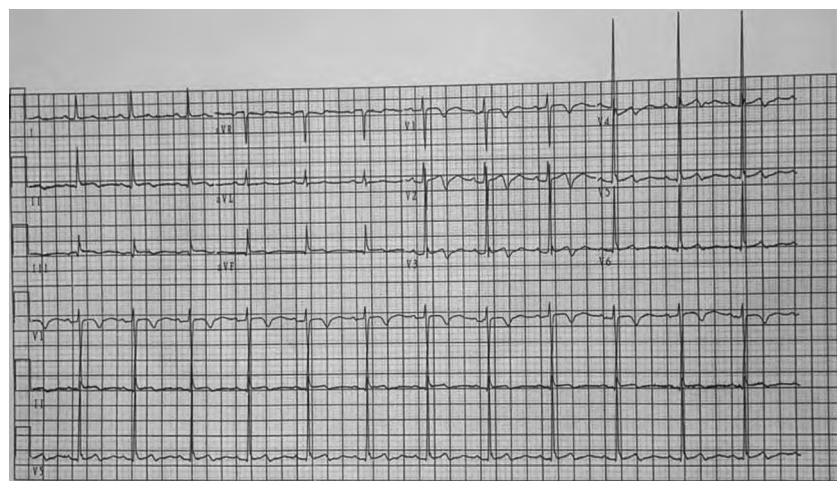


图2 2022年7月14日心电图示心率76次/min, 窦性心律, 左室面电压偏高, 多导联T波倒置

Figure 2 Electrocardiogram shows a heart rate of 76 beats per minute, sinus rhythm, high voltage on the left ventricular surface, and multi-lead T wave inversion on July 14, 2022

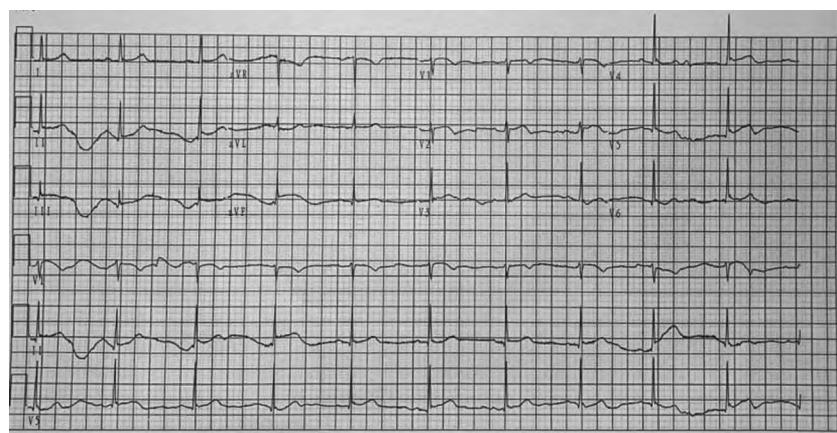


图3 2022年7月21日心电图示心率60次/min, 窦性心律, 大致正常心电图

Figure 3 Electrocardiogram shows a heart rate of 60 beats per minute, sinus rhythm, and roughly normal electrocardiogram on July 21, 2022



图4 2022年9月28日心电图示心率71次/min, 窦性心律

Figure 4 Electrocardiogram shows a heart rate of 71 beats per minute and sinus rhythm on September 28, 2022

2 讨 论

双相情感障碍是一种慢性疾病，以反复发作的抑郁和躁狂情绪状态为特征^[1]。锂盐是一种广泛用于治疗双相情感障碍的药物，既是一线药物，也是首选药物^[3-4]，但锂的治疗窗较窄，血锂浓度超过1.4 mmol/L时即可出现中毒症状，严重者将导致循环衰竭、肾衰竭、神经系统异常、昏迷，甚至死亡^[5-7]。

本研究报道1例诊断为“双相情感障碍II型”的青年女性患者，服用碳酸锂1 800 mg/d且联合服用其他心境稳定剂后，首先出现呕吐等胃肠道症状并逐渐加重，逐步出现视物模糊、腹泻、意识清晰度下降、乏力、肌肉震颤等症状，直至入院时患者表现为交界性心律，心率41次/min，血压90/35 mmHg，血锂浓度达到6.08 mmol/L。在双相情感障碍中，碳酸锂的治疗剂量为600~2 000 mg/d，在使用治疗剂量致使慢性锂中毒的病例中，如此之高的血锂浓度极为罕见。

与常见的神经系统症状和胃肠道症状相比，心脏毒性在锂中毒病程中出现较晚但极为严重^[2,8]，表现形式包括窦房结功能障碍、各种形式的房室传导阻滞和心房颤动等^[9-12]。与既往出现心脏毒性的锂中毒患者^[13-14]相似，本例患者入院心电图亦显示窦房结功能障碍和心电图T波改变，且这些改变随着血锂浓度的降低而消失。危及本例患者生命的交界性心律和休克症状即为窦房结功能障碍引起。窦房结功能障碍是心脏毒性症状的表现之一，出现较T波变化晚，是锂盐最严重的心血管系统不良反应。目前锂盐心脏毒性的机制尚未阐明，可能与阻断心脏β受体-腺苷酸环化酶系统有关，呈现出“心得安”样效应^[3]；亦有研究^[15-16]认为锂离子能够干扰钠钙交换器和钠钾泵，导致心肌细胞膜电生理紊乱，从而进一步干扰电脉冲传导和去极化；锂离子亦可通过激活三磷酸腺苷敏感钾通道，导致细胞内失钾，改变细胞膜电压，从而抑制电压依赖型钙通道，进而损害心脏的收缩功能^[17]。

由于心脏毒性等锂中毒后果严重且锂的治疗剂量与中毒剂量接近，临床医生应在患者使用锂盐治疗时格外注意可能导致锂毒性作用加重或锂蓄积的因素。本例患者除每日服用1 800 mg的碳酸锂缓释片外，还联合使用了其他心境稳定剂和抗精神病药物。既往已有证据^[18-19]表明，联用其他心境稳定剂、抗癫痫药物或抗精神病药物可能会加重锂的毒性作用，如锂与丙戊酸盐的部分不良反应重合，可能会加重震颤等神经系统不良反应^[20-23]；拉莫三嗪与锂联用时可加重胃肠道反应等不良反应，引起血钠降低，

可能会间接造成锂蓄积^[24]；卡马西平与锂联用时可能会增加神经系统毒性和窦房结功能障碍的发生风险^[8]；奥卡西平在使用时有导致发生低钠血症的风险，而低钠促进肾脏重吸收锂，进而加重锂的心脏毒性^[22-23]；喹硫平等抗精神病药物与锂盐联用时，可能会加重嗜睡等不良反应^[25]；氯丙嗪和氯氮平与锂盐联用时，会使血锂浓度升高，引起蓄积性中毒^[26]。因此，本例患者使用治疗剂量范围内的碳酸锂却出现了锂中毒，不排除有个体化的因素，但也有可能是由于患者同时联用其他心境稳定剂和抗精神病药物所致，这提醒临床医生在使用锂盐时联用其他药物应谨慎，可考虑采用联合物理治疗、心理治疗等的多元疗法，避免增加患者锂盐相关不良反应甚至是锂中毒的发生风险。

除联合用药可能带来的影响外，本例患者还存在其他可能引起锂蓄积，最终导致心脏毒性的诱因。如患者在入院前2周出现呕吐、腹泻等消化道症状，造成体液和电解质的丢失，引起血钠降低，锂排泄减慢，最终导致锂蓄积，使锂中毒的进展速度加快和程度加重。这提示在临床工作中应关注胃肠道不良反应等锂中毒的早期表现，早发现、早干预，尽可能避免心律失常、血流动力学障碍等严重锂中毒症状的发生。

在已有的锂中毒的病例报告中，笔者未发现血锂浓度高达6.08 mmol/L还能被成功救治的病例。笔者希望本例患者的情况能引起临床医生对锂所致心脏毒性的重视，谨慎使用联合用药，警惕锂中毒早期的消化系统症状，定期监测患者的心电图和血锂浓度，尽量避免造成窦房结功能障碍等严重的心血管系统不良反应。

作者贡献声明：王玉珏 病例资料采集与分析，论文撰写；欧阳丽君 体格检查；马晓倩 资料查阅；许丹焰、陈晓岗 论文修改；贺莹 病例分析指导。所有作者阅读并同意最终的文本。

利益冲突声明：作者声称无任何利益冲突。

参考文献

- [1] May J, Hickey M, Triantis I, et al. Spectrophotometric analysis of lithium carbonate used for bipolar disorder[J]. Biomed Opt Express, 2015, 6(3): 1067-1073. <https://doi.org/10.1364/BOE.6.001067>.
- [2] Offerman SR, Alsop JA, Lee J, et al. Hospitalized lithium overdose cases reported to the California Poison Control System[J]. Clin Toxicol, 2010, 48(5): 443-448. <https://doi.org/10.3109/15563650.2010.482533>.

- [3] Werneke U, Ott M, Renberg ES, et al. A decision analysis of long-term lithium treatment and the risk of renal failure[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2012, 126(3): 186-197. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01847.x>.
- [4] 陆林. 沈渔邨精神病学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- LU Lin. *Shen Yucun's psychiatry*[M]. 6th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018.
- [5] Delva NJ, Hawken ER. Preventing lithium intoxication. Guide for physicians[J]. *Can Fam Physician*, 2001, 47: 1595-1600.
- [6] Oliveira JL, Silva Junior GB, Abreu KL, et al. Lithium nephrotoxicity[J]. *Rev Assoc Med Bras* (1992), 2010, 56(5): 600-606. <https://doi.org/10.1590/s0104-42302010000500025>.
- [7] Gitlin M, Frye MA. Maintenance therapies in bipolar disorders [J]. *Bipolar Disord*, 2012, 14(Suppl 2): 51-65. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.00992.x>.
- [8] Snipes GM, Hafeez A, Marek G, et al. Sinus bradycardia with haemodynamic compromise following lithium intoxication[J/OL]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14(5): e242946[2023-08-01]. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-242946>.
- [9] Mehta N, Vannozzi R. Lithium-induced electrocardiographic changes: a complete review[J]. *Clin Cardiol*, 2017, 40(12): 1363-1367. <https://doi.org/10.1002/clc.22822>.
- [10] Kalcik Md M, Ozan Gursoy Md M, Keles Md N, et al. Acute atrial fibrillation as an unusual form of cardiotoxicity in chronic lithium overdose[J]. *J Atr Fibrillation*, 2014, 6(5): 1009. <https://doi.org/10.4022/jafib.1009>.
- [11] Chen YP, Zheng LL, Liu WB, et al. Electrocardiographic changes caused by lithium intoxication in an elderly patient[J]. *Springer Plus*, 2016, 5: 10. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1602-6>.
- [12] Maddala RNM, Ashwal AJ, Rao MS, et al. Chronic lithium intoxication: varying electrocardiogram manifestations[J]. *Indian J Pharmacol*, 2017, 49(1): 127-129. https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_204_16.
- [13] Singh D, Akingbola A, Ross-Asciutto N, et al. Electrocardiac effects associated with lithium toxicity in children: an illustrative case and review of the pathophysiology[J]. *Cardiol Young*, 2016, 26(2): 221-229. <https://doi.org/10.1017/S104795111500147X>.
- [14] 王焕林, 高柏良, 戴永干, 等. 锂治疗对心电图和血清电解质的影响[J]. 中国神经精神疾病杂志, 1985, 11(5): 300-301.
- WANG Huanlin, GAO Bailiang, DAI Yonggan, et al. Effects of lithium therapy on electrocardiogram and serum electrolytes[J]. *Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases*, 1985, 11(5): 300-301.
- [15] Oudit GY, Korley V, Backx PH, et al. Lithium-induced sinus node disease at therapeutic concentrations: linking lithium-induced blockade of sodium channels to impaired pacemaker activity[J]. *Can J Cardiol*, 2007, 23(3): 229-232. [https://doi.org/10.1016/s0828-282x\(07\)70750-x](https://doi.org/10.1016/s0828-282x(07)70750-x).
- [16] Acharya S, Siddiqui AH, Anwar S, et al. Lithium-induced cardiotoxicity: a rare clinical entity[J/OL]. *Cureus*, 2020, 12(3): e7286[2023-08-01]. <https://doi.org/10.7759/cureus.7286>.
- [17] Abdel-Zaher AO, Abdel-Rahman MM. Lithium chloride-induced cardiovascular changes in rabbits are mediated by adenosine triphosphate-sensitive potassium channels[J]. *Pharmacol Res*, 1999, 39(4): 275-282. <https://doi.org/10.1006/phre.1998.0445>.
- [18] Asim K, Selman Y, Suleyman Y, et al. Heart attack in the course of lithium overdose[J/OL]. *Iran Red Crescent Med J*, 2016, 18(7): e21731[2023-08-01]. <https://doi.org/10.5812/ircmj.21731>.
- [19] de Leon J, Spina E. Possible pharmacodynamic and pharmacokinetic drug-drug interactions that are likely to be clinically relevant and/or frequent in bipolar disorder[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2018, 20(3): 17. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0881-3>.
- [20] 周梁. 碳酸锂联合丙戊酸钠治疗双相情感障碍躁狂发作的临床疗效分析[J]. *四川生理科学杂志*, 2022, 8(3): 483-485.
- ZHOU Liang. Clinical efficacy analysis of lithium carbonate combined with sodium valproate in the treatment of bipolar disorder manic episode[J]. *Sichuan Journal of Physiological Sciences*, 2022, 8(3): 483-485.
- [21] 金卫东, 陈震, 陈炯. 碳酸锂与丙戊酸钠联合应用的药理和临床研究进展[J]. *中华精神科杂志*, 2007, 40(2): 120-122. <https://doi.org/10.3760/j.issn:1006-7884.2007.02.023>.
- JIN Weidong, CHEN Zhen, CHEN Jiong. Pharmacological and clinical research progress of lithium carbonate combined with sodium valproate[J]. *Chinese Journal of Psychiatry*, 2007, 40(2): 120-122. <https://doi.org/10.3760/j.issn:1006-7884.2007.02.023>.
- [22] Dunner DL. Drug interactions of lithium and other antimanic/mood-stabilizing medications[J]. *J Clin Psychiatry*, 2003, 64 (Suppl 5): 38-43.
- [23] Finley PR. Drug interactions with lithium: an update[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55(8): 925-941. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0370-y>.
- [24] Pies R. Combining lithium and anticonvulsants in bipolar disorder: a review[J]. *Ann Clin Psychiatry*, 2002, 14(4): 223-232. <https://doi.org/10.1023/a:1021969001231>.
- [25] Buoli M, Serati M, Altamura AC. Is the combination of a mood stabilizer plus an antipsychotic more effective than monotherapies in long-term treatment of bipolar disorder? A systematic review[J]. *J Affect Disord*, 2014, 152/153/154: 12-18. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.08.024>.
- [26] 王晓萍, 苏邹. 重度碳酸锂中毒一例的抢救体会[J]. 临床误诊误治, 2010, 23(2): 153-154. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-3429.2010.02.035>.
- WANG Xiaoping, SU Zou. Rescue experience of a case of severe lithium carbonate poisoning[J]. *Clinical Misdiagnosis & Mistherapy*, 2010, 23(2): 153-154. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-3429.2010.02.035>.

(本文编辑 郭征)

本文引用: 王玉珏, 欧阳丽君, 马晓倩, 许丹焰, 陈晓岗, 贺莹. 锂中毒导致心律失常、血流动力学障碍 1 例[J]. 中南大学学报(医学版), 2024, 49(1): 153-158. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2024.230367

Cite this article as: WANG Yujue, OUYANG Lijun, MA Xiaoqian, XU Danyan, CHEN Xiaogang, HE Ying. Hemodynamics and arrhythmia disorder caused by lithium poisoning: A case report[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2024, 49(1): 153-158. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2024.230367