

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.01.022

脉搏指示连续心排血量监测技术在重型颅脑损伤合并 NPE 患者救治中的应用

张磊,王晓源,陈汉明

(广西柳州市人民医院重症医学科 545006)

[摘要] 目的 探讨脉搏指示连续心排血量监测技术(PICCO)在重型颅脑损伤合并神经源性肺水肿(NPE)患者救治中的应用价值。方法 将该院重症医学科收治的 52 例重型颅脑损伤合并 NPE 患者分为观察组和对照组,每组各 26 例。对照组采取常规神经科治疗措施,通过中心静脉压(CVP)指导补液,观察组在对照组基础上通过 PICCO 监测血流动力学,根据心排血指数(CI)、血管外肺水指数(EVLWI)、肺血管通透性指数(PVPI)、全心舒张末期容积指数(GEDVI)、胸腔内血容量指数(ITBVI)等指导液体管理,比较两组临床治疗效果、血流动力学指标、颅内压(ICP)、平均每日输液量、机械通气时间、住院时间及格拉斯哥预后评分(GOS)评定。结果 观察组的心率(HR)、平均动脉压(MAP)、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、ICP 等指标改善较对照组更明显($P < 0.05$);对照组 CVP 上升更明显($P < 0.05$),观察组 CI、EVLWI、PVPI、GEDVI、ITBVI 等好转稳定;观察组的平均每日输液量、机械通气时间、住院时间均要少于对照组($P < 0.05$);但两组预后良好率及病死率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 PICCO 可以更好地进行液体管理、改善临床症状、缩短上机及住院时间,但并未明显改善预后及降低病死率。

[关键词] 颅脑损伤;肺水肿;血管外肺水指数;脉搏指示连续心排血量监测**[中图法分类号]** R459.7**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)01-0063-03

Application of pulse index continuous cardiac output monitoring technology in treating severe craniocerebral injury complicating neurogenic pulmonary edema patients

ZHANG Lei, WANG Xiaoyuan, CHEN Hanming

(Department of Intensive Care Medicine, Liuzhou General Hospital, Liuzhou, Guangxi 545006, China)

[Abstract] **Objective** To explore the application value of the pulse index continuous cardiac output monitoring technology (PICCO) in treating severe craniocerebral injury complicating neurogenic pulmonary edema(NPE). **Methods** Fifty-two cases of severe craniocerebral injury complicating NPE in the intensive care medicine department of this hospital were divided into the observation group and control group, 26 cases in each group. The control group adopted the routine neurological treatment measures and guided the fluid infusion by monitoring the central venous pressure(CVP), while on the basis of the control group, the treatment group monitored the hemodynamics by PICCO and guided the fluid management according to the cardiac index(CI), extravascular lung water index(EVLWI), pulmonary vascular permeability index(PVPI), global end diastolic volume index(GEDVI) and intrathoracic blood volume index(ITBVI). The clinical curative effects, hemodynamic indexes, intracranial pressure(ICP), average daily infusion volume, mechanical ventilation time, hospital stay and GOS prognosis evaluation were compared between the two groups.

Results The improvement of the heart rate(HR), mean arterial pressure(MAP), oxygenation index($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), ICP and other indicators in the observation group was more obvious than that in the control group($P < 0.05$); the CVP rise in the control group was more obvious($P < 0.05$); CI, EVLWI, PVPI, GEDVI and ITBVI in the observation group were improved and stabilized; the daily average infusion amount, mechanical ventilation time and hospital stay in the observation group were less than those in the control group($P < 0.05$); but the good prognosis rate and mortality rate had no significant difference between the two groups($P > 0.05$).

Conclusion PICCO can better conduct the liquid management, improves the clinical symptoms, shortens the mechanical ventilation time and hospitalization stay, but the results show no significant improvement in prognosis and mortality.

[Key words] craniocerebral trauma; pulmonary edema; extravascular lung water index; pulse index continuous cardiac output

重型颅脑损伤是指因广泛脑挫裂伤、原发或继发脑干损伤、颅内血肿导致昏迷或意识障碍进行性加重,格拉斯哥昏迷评分(glasgow coma scale, GCS) $\leqslant 8$ 分,时间超过 6 h^[1]。由于机体强烈应激反应,大量儿茶酚胺释放,引起高血流动力学状态,可导致心功能受损和神经源性肺水肿(neurogenic pulmonary edema, NPE)。NPE 是在无原发的心、肺、肾疾病前提下,继发于中枢神经系统损害的急性肺水肿^[2],其早期诊断和治疗十分重要,有效减轻肺水肿及降低血管外肺水指数(EVLWI)是 NPE 治疗的方向。脉搏指示连续心排血量监测技术(pulse index continuous cardiac output, PICCO)的原理是热稀释和动

脉搏曲线面积分析技术,可以评估心功能、肺水肿、血容量从而指导液体治疗^[3]。本研究运用 PICCO 监测重型颅脑损伤合并 NPE 患者血流动力学,探讨其在该类患者救治中的意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 5 月至 2016 年 6 月本院重症医学科收治的重型颅脑损伤合并 NPE 患者 52 例,分为对照组(常规治疗组)和观察组(PICCO 组),每组各 26 例。对照组中脑挫裂伤 5 例,颅内血肿 6 例,蛛网膜下腔出血 5 例,急性硬膜下血肿 6 例,急性硬脑膜外血肿 4 例。观察组中,脑挫裂伤

5例，颅内血肿5例，蛛网膜下腔出血5例，急性硬脑膜下血肿5例，急性硬脑膜外血肿6例。纳入标准：符合《现代颅脑损伤学》中关于重型颅脑损伤诊断标准^[4]，并符合NPE的诊断标准^[5]。排除标准：(1)晚期脑疝，血流动力学不稳定或循环衰竭；(2)心、肺挫伤或血气胸；(3)严重的肺部感染；(4)血液系统疾病、活动性出血；(5)慢性心、肺、肾功能不全；(6)严重心律失常影响PICCO数据；(7)拒绝行PICCO监测。本研究符合医学伦理学标准规定，经过医院伦理委员会批准，且患者家属签署本研究知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均采取利尿脱水、促醒、营养神经、抗炎、预防应激性溃疡、预防癫痫、提升胶体渗透压、维持内环境稳定及营养支持等综合治疗，视病情予手术，手术方式有微创或开颅血肿清除术、减压术，留置脑室外引流管，尽早气管插管或气管切开。一旦确诊NPE，立即予机械通气。对照组监测中心静脉压(CVP)指导补液，当CVP≤8 cm H₂O则补液，当CVP≥12 cm H₂O则限制性补液，当CVP>8~<12 cm H₂O、平均动脉压(MAP)>65 mm Hg则适当利尿，保证尿量大于60 mL/h，并且维持血氧饱和度(SpO₂)在95%以上。观察组采取PICCO监测进行液体管理，补液方法：如EVLWI高于正常值上限则限制补液；若全心舒张末期容积指数(GEDVI)降低则适当补液；若EVLWI高于正常而GEDVI偏低则谨慎补液，可予血管活性药物维持MAP≥65 mm Hg，或补充胶体提高血浆胶体渗透压，在血流动力学稳定前提下，使用利尿剂脱水减轻脑水肿及肺水肿。

1.2.2 观察指标 动态监测心率(HR)、SpO₂、血氧分压(PaO₂)、氧合指数(PaO₂/FiO₂)、MAP、CVP、颅内压(ICP)；观察治疗前、治疗后24、72 h的心排血指数(CI)、EVLWI、肺血管通透性指数(PVPI)、GEDVI、胸腔内血容量指数(ITBVI)；对

比72 h平均每日输液量、机械通气及住院时间；追踪3个月后患者预后情况，参照格拉斯哥预后评分(GOS)预后评定标准^[6]，对比两组预后情况及病死率。

1.3 统计学处理 采用SPSS19.0软件进行数据分析，计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用t检验，计数资料用率表示，组间比较采用 χ^2 检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般情况比较 两组性别、年龄、病情等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)，见表1。

表1 两组患者一般情况比较

组别	男/女 (n/n)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	GCS ($\bar{x}\pm s$,分)	APACHE II ($\bar{x}\pm s$,分)
对照组	15/11	45.40±9.87	5.60±1.57	17.30±3.02
观察组	14/12	49.00±11.15	6.40±1.26	19.10±2.68
<i>t</i>		0.764	1.251	1.408
<i>P</i>		0.455	0.227	0.176

2.2 两组患者在治疗前后24、72 h血流动力学、氧合及ICP的比较 与对照组比较，观察组的HR、MAP等血流动力学指标趋于稳定，SpO₂、PaO₂、PaO₂/FiO₂等指标好转，ICP下降，差异有统计学意义($P<0.05$)，见表2。

2.3 两组CVP的比较及治疗组PICCO监测指标情况 两组治疗前后CVP均得以改善，但对照组上升更明显($P<0.05$)。观察组PICCO指标显示在治疗后24、72 h时间点的CI、ITBVI、EVLWI、GEDVI、PVPI均较上一时间点好转稳定，差异有统计学意义($P<0.05$)，见表3。

表2 两组一般血流动力学、氧合指标及ICP比较($\bar{x}\pm s$,n=26)

组别	时间点	HR(次/min)	MAP(mm Hg)	SpO ₂ (%)	PaO ₂ (mm Hg)	PaO ₂ /FiO ₂	ICP(cm H ₂ O)
观察组	治疗前	121.45±10.31	65.34±4.36	78.16±7.64	63.12±8.25	80.39±10.64	280.74±21.59
	治疗后24 h	101.38±9.98 ^{ab}	74.36±5.39 ^{ab}	88.64±5.49 ^{ab}	79.24±8.41 ^{ab}	160.72±12.14 ^{ab}	236.39±18.76 ^{ab}
	治疗后72 h	86.47±8.94 ^{ab}	82.49±4.89 ^{ab}	95.12±4.26 ^{ab}	92.10±9.21 ^{ab}	246.72±11.08 ^{ab}	200.15±22.97 ^{ab}
对照组	治疗前	120.34±10.65	63.12±5.23	77.13±6.64	64.27±8.89	81.69±11.05	275.67±25.12
	治疗后24 h	112.38±10.05 ^a	66.49±6.15	83.46±5.27 ^a	72.19±7.69 ^a	115.39±12.37 ^a	267.19±19.79
	治疗后72 h	104.19±8.99 ^a	69.45±5.43	89.68±6.12 ^a	81.26±7.46 ^a	160.39±11.46 ^a	254.67±20.10

^a: P<0.05,与同组前一时间点比较；^b: P<0.05,与同一时间点对照组比较

表3 两组CVP的比较及治疗组PICCO监测指标情况($\bar{x}\pm s$,n=26)

组别	时间点	CVP(cm H ₂ O)	CI (L·min ⁻¹ ·m ⁻²)	ITBVI (mL/m ²)	EVLWI(mL/kg)	GEDVI (mL/m ²)	PVPI
观察组	治疗前	5.12±2.16	2.12±0.58	980.68±215.45	12.38±2.12	615.67±80.16	4.89±0.46
	治疗24 h	8.22±1.98 ^{ab}	3.29±0.61 ^a	920.69±198.45 ^a	8.68±2.24 ^a	710.46±75.69 ^a	3.18±0.62 ^a
	治疗72 h	12.35±2.08 ^{ab}	4.62±0.69 ^a	862.79±221.04 ^a	5.10±1.98 ^a	760.98±72.67 ^a	1.97±0.59 ^a
对照组	治疗前	5.56±1.99					
	治疗24 h	10.98±2.26 ^a					
	治疗72 h	16.27±2.83 ^a					

^a: P<0.05,与同组前一时间点比较；^b: P<0.05,与同一时间点对照组比较

2.4 两组平均每日输液量、机械通气及住院时间比较 与对照组比较,观察组 72 h 平均每日输液量更少,机械通气及住院时间更短,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组平均每日输液量、机械通气及住院时间比较($\bar{x}\pm s$)

组别	72 h 平均每日 输液量(mL)	机械通气时间(d)	住院时间(d)
观察组	2 946.90±279.07	4.60±1.35	15.30±2.05
对照组	3 826.10±367.64	8.00±1.80	23.50±3.53
<i>t</i>	6.024	4.735	6.339
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000

2.5 两组 3 个月后 GOS 预后评定比较 3 个月后对所有患者进行 GOS 预后评定,两组患者的预后良好率和病死率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

表 5 3 个月后两组 GOS 预后评定比较[n(%)]

组别	预后良好	预后不良			
		中度残疾	重度残疾	植物状态	死亡
观察组	12(46.2)	5(19.2)	4(15.4)	3(11.5)	2(7.7)
对照组	9(34.6)	5(19.2)	4(15.4)	4(15.4)	4(15.4)
χ^2	0.719	0.000	0.000	0.165	0.754
<i>P</i>	0.397	1.000	1.000	0.685	0.385

3 讨 论

NPE 是继发于中枢神经系统损害的非心源性肺水肿,其在诊断方面与心源性肺水肿、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)及肺源性呼吸衰竭有所区别,但也有学者认为 NPE 是特殊类型的肺外源性 ARDS^[7]。有研究显示,单纯颅脑损伤并发 NPE 的概率为 32%~50%,病死率可达 47%^[8]。NPE 发病急,通常在伤后 30 min 至 72 h 内出现^[9],会造成肺内通气血流比例失调、氧弥散障碍,引起严重低氧血症,继而加重继发性脑损伤^[10],形成“颅脑损伤-NPE-缺氧-颅脑损伤”恶性循环,所以 NPE 已成为影响该类患者预后和病死的独立危险因素^[11],据统计,NPE 将使病死或植物状态的发生率增加 2.8 倍^[12]。NPE 出现后,脱水和补液的平衡点较难掌控,合理的液体管理不仅能保证血流动力学稳定,还能改善神经预后、降低病死率。研究显示,精准、有效的血流动力学监测对救治 NPE 具有重要价值^[13]。

目前临幊上常用于液体管理的指标是 CVP,但 CVP 是通过上腔静脉压力来间接评估容量状态,容易受胸廓顺应性、胸腹腔压力、心肌和血管顺应性、瓣膜功能、机械通气等多因素影响,难以精准指导重症患者的液体管理^[14]。NPE 患者 PVPI、EVLWI 与氧合关系密切,PVPI、EVLWI 越高,氧合就越差。PICCO 临幊价值体现在:(1)EVLWI 被认为是目前监测肺水肿最具特异性的定量监测指标^[15],也是目前惟一可在床边反映肺水肿动态变化的指标^[16]。通过监测 EVLWI,能较精确地反映肺间质和肺泡内含液量,随时根据监测结果调整治疗方案^[17],因此,有效降低 EVLWI 是 NPE 治疗关键。(2)PVPI 反映肺血管通透性,在一定程度上可鉴别肺水肿的成因^[18],通透

性肺水肿的特征性指标之一即是 PVPI 升高^[19],PVPI 的变化可判断肺水肿的严重程度。(3)ITBVI、GEDVI 等容量指标比 CVP 等压力指标具有更好的灵敏度和可重复性,已被研究证实能更准确地反映心脏前负荷^[20]。同时,ITBVI、GEDVI 与 EVLWI 具有良好相关性,说明容量指标比压力指标更具有临床指导意义。

本研究将 PICCO 运用在重型颅脑损伤合并 NPE 患者的救治中,通过分组对比,结果显示监测 CI、EVLWI、PVPI、GEDVI、ITBVI 来指导液体管理,较常规的液体治疗,血流动力学更趋于稳定,氧合好转,ICP 降低,平均每日输液量少,机械通气及住院时间更短,取得了较为满意的临床疗效,但两组患者的预后及病死率差异无统计学意义($P>0.05$),考虑可能为纳入样本量较少,且除肺部因素外,颅脑损伤本身对预后及死亡也产生较大影响。

综上所述,PICCO 作为一种较新的血流动力学监测技术,目前广泛用于各种类型急性肺水肿的救治上,取得了满意的疗效,但目前国内将 PICCO 用于 NPE 的研究不多,仍需要进一步的大样本量、多中心、随机对照的临床研究来更全面评估 PICCO 在 NPE 救治中的意义。

参考文献

- [1] 鞠栋梁.大骨瓣减压治疗重度颅脑损伤 41 例临床疗效分析[J].中国实用医药,2010,5(22):92-93.
- [2] FONTES R B,AGUIAR P H,ZANETTI M V,et al.Acute neurogenic pulmonary edema:case reports and literature review[J].J Neurosurg Anesthesiol,2003,15(2):144-150.
- [3] 杨万杰,赵雪峰,魏凯,等.肺挫伤致急性呼吸窘迫综合征患者肺循环变化的临床研究[J].中国危重病急救医学,2012,24(7):407-411.
- [4] 江基尧,朱诚.现代颅脑损伤学[M].上海:第二军医大学出版社,1999:115.
- [5] 李钢,徐如祥,柯以铨.颅脑损伤后神经源性肺水肿的诊断及治疗[J].海南医学,2006,17(10):79-80.
- [6] 张秋生,张猛,林恒州,等.脑组织氧分压脑灌注压及颅内压对重型颅脑创伤患者预后的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2014,17(11):33-35.
- [7] BAUMANN A,AUDIBERT G,MCDONNELL J,et al.Neurogenic pulmonary edema [J].Acta Anaesthesiol Scand,2007,51:447-455.
- [8] BAHLOUL M,CHAARI A N,KALLEH H,et al.Neurogenic pulmonary edema due to traumatic brain injury:evidence of cardiac dysfunction[J].Am J Crit Care,2006,15(5):462-470.
- [9] 刘永爵,周新平.脑出血并发神经源性肺水肿 45 例分析[J].中国误诊学杂志,2008,8(9):2184-2185.
- [10] 董广宇,郭伟,陈建良.神经源性肺水肿研究现状[J].国外医学:神经病学神经外科学分册,2004,31(2):170-172.
- [11] ZYGUN D A,KORTBEEK J B,FICK G H,et al.Non-neurologic organ dysfunction in severe traumatic brain injury[J].Crit Care Med,2005,33(3):654-660. (下转第 70 页)

- county in China[J]. Qual Life Res, 2008, 17(6):823-830.
- [4] 石燕.以家庭周期理论为基础的“空巢家庭”[J].西北人口,2008,29(5):124-128.
- [5] WHO. development of the WHO quality of life assessment instrument[R]. Genva:WHO,1993:1.
- [6] LV X L,JIANG Y H,SUN Y H,et al. Short form 36-Item Health Survey test result on the empty nest elderly in China:a Meta-analysis[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2013, 56(2):291-297.
- [7] LIANG Y,WU W. Exploratory analysis of health-related quality of Life among the empty-nest elderly in rural China:an empirical study in three economically developed cities in eastern China [J]. Health Qual Life Outcomes, 2014,12(1):59.
- [8] 李建新,李嘉羽.城市空巢老年人生活质量研究[J].人口学刊,2012,34(3):31-41.
- [9] 穆怀畅,任孝鹏,刘金霞.空巢老年人幸福感研究进展[J].中国老年学杂志,2014,34(2):574-575.
- [10] 崔维珍,王金东,张桂敏.我国农村空巢老年人心理健康状况研究的概述[J].四川精神卫生,2011,24(4):256-258.
- [11] 苏红,周郁秋,王丽娜.空巢老年人心理健康状况及影响因素的研究进展[J].护士进修杂志,2015,30(5):413-416.
- [12] VON E E,ALTMAN D G,EGGER M,et al. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies[J]. PLoS Med,2007,4(10):1623-1627.
- [13] SANDERSON S,TATT L D,HIGGINS J P. Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology:a systematic review and annotated bibliography[J]. Int J Epidemiol, 2007, 36(3):666-676.
- [14] WILSON D B,LIPSEY M W. Practical Meta-analysis [M]. Thousand Oaks, Calif:Sage Publication,2001:247.
- [15] PETERSON R A,BROWN S P. On the use of beta coefficients in Meta-analysis[J]. J Appl Psychol,2005,90(1):175-181.
- [16] MELVIN T R,DUNLAP W P. Approximating pearson product-moment correlations from kendall's tau and spearman's rho[J]. Educ Psychol Meas, 1996, 56 (3): 419-429.
- [17] BORENSTEIN M,HEDGES L V,HIGGINS J P T, et al. Introduction to Meta Analysis. First Edition[M]. UK: John Wiley Sons Ltd,2009:41-43.
- [18] TSILIGIANNI I,KOCKS J,TZANAKIS N A,et al. Factors that influence disease-specific quality of Life or health status in patients with COPD:a systematic review and Meta-analysis of Pearson correlations [J]. Primary Care Respiratory Journal,2011,20(3):257-268.
- [19] 葛芳君,赵磊,刘俊,等.基于 Pearson 相关系数的老年人社会支持与心理健康相关性研究的 Meta 分析[J].中国循证医学杂志,2012,12(11):1320-1329.
- [20] 姜娜.岳阳地区空巢老年人生活质量及其影响因素的研究[D].长沙:中南大学,2008.
- [21] 王艳梅,李萍,张丽娟,等.社区空巢老年人生活质量与社会支持的相关性分析[J].护理研究,2010,24(6):490-492.
- [22] 黄仁建,刘芳,周建伟.岳阳市社区高血压病空巢老年人生活质量与社会支持的调查[J].中华现代护理杂志,2012,18(23):2733-2736.
- [23] 何叶,崔爽,王宁辰,等.社会支持与空巢老年人生活质量的相关性[J].中华现代护理杂志,2012,18(24):2871-2875.
- [24] 方姣,吴丹,范引光.合肥市莲花社区空巢老年人生活质量及影响因素的研究[J].医学信息,2015,28(8):122-123.
- [25] 周建红,马修强.上海市社区空巢老年人生活质量的影响因素分析[J].中国健康教育,2013,29(4):326-330.
- [26] 梁芳,王彦茹,郑玉建.乌鲁木齐市空巢老年人生活质量调查[J].中国老年学杂志,2014,34(16):4638-4640.
- [27] 吴芳,冯冬燕.城市空巢老年人社会支持,应对方式与主观幸福感的关系[J].浙江大学学报(理学版),2015,42(4):483-488.

(收稿日期:2017-07-22 修回日期:2017-09-26)

(上接第 65 页)

- [12] PYERON A M. Respiratory failure in the neurological patient: the diagnosis of neurogenic pulmonary edema [J]. J Neurosci Nurs,2001,33(4):203-207.
- [13] 吴绘,马铁柱,孙世中,等. PICCO 监测在神经源性肺水肿患者中的应用研究[J].中国危重病急救医学,2013,25(1):52-55.
- [14] 张鸿飞,徐世元.脉搏指示连续心排血量技术在心脏前负荷测量的应用近况[J].国际麻醉学与复苏杂志,2006,27(1):58-60.
- [15] BROWN L M,MATTHAY M A. Measuring the quantity of pulmonary edema in clinical lung injury[J]. Crit Care Med, 2010, 38(1):312-314.
- [16] 马丽君,秦英智.血管外肺水指数和肺毛细血管渗透性指数在肺水肿诊断中的意义[J].中国危重病急救医学,2008,20(2):111-114.
- [17] 王澄,张晓毳.血管外肺水和胸腔内血容量参数的监测及临床意义[J].中华危重病急救医学,2013,25(5):319-320.
- [18] 杨从山,谢剑锋,莫敏,等.肺血管通透性指数对急性肺水肿鉴别诊断价值初探[J].中华内科杂志,2011,50(7):593-596.
- [19] MONNET X,ANGUEL N,OSMAN D,et al. Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS[J]. Intensive Care Med, 2007, 33 (3):448-453.
- [20] 肖秋生,张斌,潘永,等.PICCO 技术在多发伤患者指导液体复苏中的临床应用[J].四川医学,2010,31(1):42-44.

(收稿日期:2017-06-21 修回日期:2017-09-06)