

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.08.013网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210225.1138.008.html>(2021-02-25)**CIN2、CIN3 患者 LEEP 术后残留与复发的高危因素研究***刘静云¹, 刘艳秋², 吕志红³

(1. 河北省唐山市中心医院妇产科 063000; 2. 河北省唐山市滦南县医院妇产科 0635000;

3. 开滦总医院林西医院病理科,河北唐山 063103)

[摘要] 目的 探讨宫颈上皮内瘤变 2、3 级(CIN2、CIN3)患者宫颈电环锥切术(LEEP)术后残留、复发的危险因素。方法 回顾性分析 2017 年 1 月至 2019 年 1 月开滦总医院林西医院及滦南县医院妇科收治的 188 例行 LEEP 的 CIN 患者的临床资料,所有患者术后均行 1 年的院外随访,依据患者院外是否存在术后残留、复发,分为残留、复发组($n=22$)及无残留、复发组($n=166$)。对比两组基础资料信息差异,包括年龄、孕次、产次、体重指数(BMI)、民族、家族史、居住地区、术前人乳头瘤病毒(HPV)载量、术前病理分级、宫颈阴道切缘、宫颈管切缘、有无性生活保护、是否阴道菌群失调、病变是否累及腺体;将上述有差异信息纳入多因素 logistic 回归分析,行量化赋值,以术后是否出现残留、复发为因变量(Y, 是=1, 否=0),以术前 HPV 载量、宫颈阴道切缘、宫颈管切缘为自变量(X),明确 CIN2、CIN3 患者 LEEP 术后残留、复发的危险因素。结果 两组年龄、孕次、产次、BMI、民族、家族史、居住地区、术前病理分级、有无性生活保护、是否阴道菌群失调等各项信息比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);残留、复发组宫颈阴道切缘及宫颈管切缘阳性和术前 HPV 高载量、病变累及腺体患者占比高于无残留、复发组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。经多因素 logistic 回归分析证实,术前 HPV 高载量、宫颈阴道切缘阳性、宫颈管切缘阳性为 CIN2、CIN3 患者 LEEP 术后残留、复发的危险因素,均差异有统计学意义($P<0.05$)。经一致性分析,术前 HPV 高载量、宫颈阴道切缘阳性、宫颈管切缘阳性均可用于 CIN2、CIN3 患者 LEEP 术后残留、复发的预测, $Kappa$ 值分别为 0.637、0.542、0.546,且联合预测可获得更好的一致性, $Kappa$ 值为 0.861。**结论** CIN2、CIN3 患者 LEEP 术后残留、复发与宫颈阴道切缘及宫颈管切缘阳性及术前 HPV 高载量关系密切。

[关键词] 宫颈上皮内瘤变;宫颈电环锥切术;残留;复发;logistic 模型**[中图法分类号]** R713.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)08-1323-05**High risk factors of residue and recurrence after LEEP
in patients with CIN2,CIN3***LIU Jingyun¹, LIU Yanqiu², LV Zhihong³

(1. Department of Gynecology and Obstetrics, Tangshan Municipal Central

Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China; 2. Department of Gynecology and Obstetrics,

Luannan County Hospital, Tangshan, Hebei 063500, China; 3. Department of Pathology,

Linxi Hospital, Kailuan General Hospital, Tangshan, Hebei 063103, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the risk factors of residue and recurrence after LEEP in the patients with cervical intraepithelial neoplasia 2,3 (CIN2,CIN3). **Methods** The clinical data of 188 patients with CIN conducting LEEP in the gynecology department of Linxi Hospital of Kailuan General Hospital and Luannan County Hospital from January 2017 to January 2019 were retrospectively analyzed. All cases conducted the postoperative 1 year out-of-hospital follow-up and divided into the residue and recurrence group ($n=22$) and non-residue and recurrence group according to whether existing postoperative residue and recurrence in out-of-hospital. The differences in the basic data information were compared between the two groups, including the age, gravidity, parity, body mass index (BMI), nationality, family history, living area, preoperative human papilloma virus (HPV) loads, preoperative pathologic stage, cervical vaginal incisal edge, cervical tube incisal

* 基金项目:河北省 2019 年度医学科学研究课题计划项目(20191346)。作者简介:刘静云(1971—),副主任医师,本科,主要从事妇产科工作。

edge, whether having sexual life protection, whether vaginal dysbacteriosis, whether the lesions involving glands; the above differential information was included into the multivariate logistic regression analysis, and quantitative assignment was performed, the postoperative residual and recurrence appearance served as the dependent variables (Y , yes=1, no=0), and the preoperative HPV load, cervical vaginal incisal edge and cervical canal incisal edge served as the independent variables (X), then the risk factors for postoperative LEEP residue and recurrence in the patients with CIN2, CIN3 were determined. **Results** The age, gravidity, parity, BMI, nationality, family history, residential area, preoperative pathological grade, whether having sexual living protection and whether having vaginal microflora imbalance had no statistically significant differences between the two groups ($P > 0.05$). The proportion of the patients with cervical vaginal incisal edge and cervical canal incisal edge positive, preoperative high HPV load and lesions involving glands in the residual and recurrent group was significantly higher than that in the non-residual and recurrent group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The multivariate logistic regression analysis confirmed that preoperative high HPV load, cervical vaginal incisal edge positive and cervical canal incisal edge positive were the risk factors for LEEP postoperative residue and recurrence in the patients with CIN2, CIN3, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). According to the consistency analysis, preoperative high HPV load, cervical vaginal incisal edge positive and cervical canal incisal edge positive all could be used to predict the residue and recurrence after LEEP in the patients with CIN2, CIN3. $Kappa$ was 0.637, 0.542 and 0.546, respectively, moreover the combined prediction could achieve better consistency ($Kappa$ was 0.861). **Conclusion** The residue and recurrence after LEEP in the patients with CIN2, CIN3 are closely related to the cervicovaginal and cervical tube incisal edge positive and preoperative high HPV load.

[Key words] cervical intraepithelial neoplasia; cervical electric ring coning; residue; recurrence; logistic model

宫颈上皮内瘤变(CIN)是宫颈浸润癌癌前病变的统称,是宫颈癌发生、形成的过程,发病时多为白带增多、带血等诸多症状,对患者健康产生影响的同时也为患者带来沉重的心理负担^[1-2]。目前临幊上依据病変程度分为CIN1、CIN2、CIN3,其中CIN1由于逆转率高,故主张持续观察、随访,避免过度治疗为患者带来负担,而CIN2、CIN3由于病変浸潤较为严重,故临幊医生主张积极治疗,降低癌變的风险^[3-4]。现阶段外科手术是治疗CIN2、CIN3的重要方式,其中宫颈电环锥切术(LEEP)是治疗此类患者的方式之一,具有操作简便、创伤小等优势,目前已广泛应用于临幊^[5-6]。然而不足的是,CIN2、CIN3患者经LEEP治疗后仍存在术后病変残留、复发的现象,尽管LEEP术后残留、复发患者治疗后宫颈癌的发生风险已有所降低,但仍然高于普通人,因此,关于LEEP术后残留、复发愈发受到临幊医生的关注。本研究采用回顾性分析,探讨CIN2、CIN3患者LEEP术后残留、复发的预测指标,以期为此类患者的治疗提供帮助,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2017年1月至2019年1月开滦总医院林西医院及滦南县医院妇科收治的188例行LEEP

的CIN患者的临床资料,所有患者术后均行1年的院外随访,依据患者院外是否存在术后残留、复发,分为残留、复发组($n=22$)及无残留、复发组($n=166$)。

1.2 纳入和排除标准

(1)纳入标准:①所有患者入院后经细胞学及组织病理学确诊为CIN^[7-8],术后经病理学检查证实;②18~65岁;③CIN病理学分级2~3级;④均在开滦总医院接受LEEP治疗,并于术后行1年的院外随访。(2)排除标准:①临床资料信息不全或随访失访者;②同时存在肝肾功能障碍或血液、免疫系统疾病者;③合并其他恶性肿瘤疾病者。

1.3 方法

(1)LEEP及病理学检查。术前经阴道镜进行评估,术中使用消毒液对阴道、宫颈进行消毒,在复方碘溶液涂至宫颈表面明确病変区域后,依据病灶大小使用“两刀法”切除病灶;电环功率50W,对宫颈阴道部位的病変进行切除,命名为“宫颈阴道部分”,再用较小的电环以相同方式切除颈管组织,命名为“宫颈管部分”,随后在电极30W下行电凝止血。术中切除标本平均分为12份,经10%甲醛固定后,按顺时针方向分别命名为“1~12点”,行常规病理学检查。(2)术后随访。所有患者在LEEP术后均行1年的院外随访,患者出院2周后返院复查,观察创面愈合情况,术后

3~6 个月返院复查时行宫颈细胞学检查,术后 7~12 个月返院复查时行人乳头瘤病毒(HPV)DNA 检查。(3)临床资料信息收集。统计所有患者年龄、孕次、产次、体重指数(BMI)、民族、家族史、居住地区、术前 HPV 载量、术前病理分级、宫颈阴道切缘、宫颈管切缘、有无性生活保护、是否阴道菌群失调、病变是否累及腺体等。其中术前 HPV 载量:低载量为 HPV DNA<500 RLU/CO、中载量为 HPV DNA 500~1 000 RLU/CO、高载量为 HPV DNA > 1 000 RLU/CO。阴道菌群失调:阴道分泌物呈白色、稀薄、匀质状,黏附于阴道壁;pH≥4.5;阴道分泌物线索细胞阳性;氨臭味试验阳性;同时满足 3 项及以上者可判定为阴道菌群失调。

1.4 观察指标

(1)对比两组基础资料信息差异;(2)将上述有差异信息纳入多因素 logistic 回归分析,行量化赋值,以术后是否出现残留、复发为因变量(Y,是=1,否=0),以术前 HPV 载量、宫颈阴道切缘、宫颈管切缘为自变量(X),明确 CIN2、CIN3 患者 LEEP 术后残留、复发的危险因素。

1.5 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计学软件进行处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;多因素分析采取非条件 logistic 逐步回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CIN2、CIN3 患者 LEEP 术后残留、复发的单因素分析

两组年龄、孕次、产次、BMI、民族、家族史、居住地区、术前病理分级、有无性生活保护、是否阴道菌群失调等各项信息比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);残留、复发组宫颈阴道切缘及宫颈管切缘阳性和平术前 HPV 高载量、病变累及腺体患者占比均高于无残留、复发组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 CIN2、CIN3 患者 LEEP 术后残留、复发的单因素分析

单因素	残留、复发组 (n=22)	无残留、复发组 (n=166)	t/ χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	45.13±4.21	45.19±4.26	0.062	0.951
孕次($\bar{x} \pm s$,次)	1.53±0.52	1.50±0.51	0.259	0.796
产次($\bar{x} \pm s$,次)	1.64±0.58	1.60±0.55	0.319	0.750
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	25.43±2.13	25.46±2.13	0.062	0.951
民族[n(%)]			0.003	0.961
汉族	13(59.09)	99(59.64)		

续表 1 CIN2、CIN3 患者 LEEP 术后残留、复发的单因素分析

单因素	残留、复发组 (n=22)	无残留、复发组 (n=166)	t/ χ^2	P
少数民族	9(40.91)	67(40.36)		
家族史[n(%)]			0.087	0.768
有	12(54.55)	85(51.20)		
无	10(45.45)	81(48.80)		
居住地区[n(%)]			0.094	0.759
城镇	14(63.64)	100(60.24)		
农村	8(36.36)	66(39.76)		
术前 HPV 载量[n(%)]			13.548	0.001
低载量	3(13.64)	87(52.41)		
中载量	4(18.18)	27(16.27)		
高载量	15(68.18)	52(31.33)		
术前病理分级[n(%)]			0.144	0.704
CIN2	13(59.09)	105(63.25)		
CIN3	9(40.91)	61(36.75)		
宫颈阴道切缘[n(%)]			9.416	0.002
阴性	7(31.82)	109(65.66)		
阳性	15(68.18)	57(34.34)		
宫颈管切缘[n(%)]			14.834	<0.001
阴性	8(36.36)	126(75.90)		
阳性	14(63.64)	40(24.10)		
性生活保护[n(%)]			0.001	0.972
有	14(63.64)	84(50.60)		
无	8(36.36)	82(49.40)		
阴道菌群失调[n(%)]			0.161	0.689
是	12(54.55)	83(50.00)		
否	10(45.45)	83(50.00)		
病变累及腺体[n(%)]			14.942	<0.001
是	16(72.73)	51(30.72)		
否	6(27.27)	115(69.28)		

2.2 CIN2、CIN3 患者 LEEP 术后残留、复发的多因素 logistic 回归分析

将有差异的单因素纳入多因素 logistic 回归分析模型,行量化赋值,见表 2。经多因素 logistic 回归分析证实,术前 HPV 高载量、宫颈阴道切缘阳性、宫颈管切缘阳性为 CIN2、CIN3 患者 LEEP 术后残留、复发的危险因素,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.3 各项危险因素及联合预测 CIN2、CIN3 患者 LEEP 术后残留、复发的准确率分析

经一致性分析,术前 HPV 高载量、宫颈阴道切缘

阳性、宫颈管切缘阳性均可用于 CIN2、CIN3 患者 LEEP 术后残留、复发的预测, κ 值分别为 0.637、0.542、0.546, 且联合预测可获得更好的一致性, κ 值为 0.861。见表 4。

表 2 量化赋值

因素	定量	量化赋值
术前 HPV 载量	X1	高载量=1, 低、中载量=0
宫颈阴道切缘	X2	阳性=1, 阴性=0
宫颈管切缘	X3	阳性=1, 阴性=0
残留、复发	Y	是=1, 否=0

表 3 CIN2、CIN3 患者 LEEP 术后残留、复发的多因素 logistic 回归分析

因素	β	标准误	Wald/ χ^2	P	OR	95%CI
术前 HPV 高载量	0.456	0.123	13.758	<0.001	1.578	1.240~2.008
宫颈阴道切缘阳性	0.942	0.352	7.181	0.007	2.566	1.288~5.112
宫颈管切缘阳性	1.509	0.539	7.853	0.005	4.523	1.574~12.997

表 4 各项危险因素及联合预测 CIN2、CIN3 患者 LEEP 术后残留、复发的准确率分析

危险因素	灵敏度	特异度	准确率	阳性预测值	阴性预测值	κ
术前 HPV 高载量	0.882	0.800	0.864	0.938	0.667	0.637
宫颈阴道切缘阳性	0.875	0.667	0.818	0.875	0.667	0.542
宫颈管切缘阳性	0.823	0.800	0.818	0.933	0.571	0.546
联合	0.944	1.000	0.955	1.000	0.800	0.861

3 讨 论

CIN 的致病因素较多, 如 HPV 感染、吸烟、免疫功能异常等, 近年来, 随着人们生活方式及生活环境的改变, CIN 的患病群体明显增多^[9-11]。同时宫颈癌发病初期大多数患者无典型的临床症状, 再加上发展中国家宫颈癌筛查能力的不足, 故 CIN 的治疗、监测已成为预防宫颈癌、降低其发病风险的重要一环。现阶段对于 CIN 的治疗临床医生多选择 LEEP 治疗, 但术后存在较多的残留、复发, 且受到手术方式、医生习惯的影响, 术后残留、复发也存在较大的差异^[12-13]。为提高 CIN 患者 LEEP 治疗的治愈率, 本次研究对接受 LEEP 治疗的 CIN 患者的临床资料进行分析, 探讨 LEEP 术后残留、复发的危险因素, 旨在为 CIN 患者的 LEEP 治疗提供帮助。

本次研究结果显示, 残留、复发组宫颈阴道切缘及宫颈管切缘阳性和术前 HPV 高载量、病变累及腺体患者占比显著高于无残留、复发组, 提示宫颈阴道切缘及宫颈管切缘阳性、术前 HPV 高载量、病变累及腺体可能是导致 CIN2、CIN3 患者 LEEP 术后残留、

复发的危险因素。分析具体原因如下:(1)手术切缘即切除手术的游离切缘, 当病灶累及手术切缘后则会增加 LEEP 术后残留、复发的风险。本次研究中宫颈阴道切缘及宫颈管切缘阳性患者 LEEP 术后残留、复发率明显增高, 可能与此有关。然而既往研究中 NATEE 等^[14]、LU 等^[15]指出, 宫颈阴道切缘及宫颈管切缘阳性与 CIN 患者 LEEP 术后残留、复发并无明显的关系, 与本次研究结论存在一定差异, 笔者分析可能与手术操作方式有关, 目前实施 LEEP 治疗 CIN 时多行“一刀法”切除, 对于“两刀法”应用较少, 加之研究样本量存在差异, 故研究结果存在一定差异。(2)HPV 感染是形成 CIN 的重要原因, HPV 感染后受到吸烟、免疫抑制等因素的影响会促进疾病的进展, 进而形成宫颈癌; 同时, 术前 HPV 高载量也会出现病变范围扩大的现象, 造成术后 HPV 持续感染^[16]。因此, 本次研究中残留、复发组术前 HPV 高载量患者 LEEP 术后残留、复发率明显增高。同时姚淑芳等^[17]指出, LEEP 术后高级别 CIN 患者 HPV 持续感染会增加复发的风险, 与本次研究结果相符。(3)宫颈管组织中存在腺体细胞组成的腺管结构, 同时鳞柱交界处也存在腺管开口, 孟庆伟等^[18]在高级别 CIN 患者的预后观察中指出, 病变累及腺体患者的术后残留、复发率显著高于病变不累及腺体的患者, 与本次研究结论存在一定相似之处。

为寻找 CIN2、CIN3 患者 LEEP 术后残留、复发的危险因素, 本次研究以 logistic 模型、一致性分析进行验证, 证实术前 HPV 高载量、宫颈阴道切缘阳性、宫颈管切缘阳性为 CIN2、CIN3 患者 LEEP 术后残留、复发的危险因素。同时, 术前 HPV 高载量、宫颈阴道切缘阳性、宫颈管切缘阳性预测 CIN2、CIN3 患者 LEEP 术后残留、复发具有较高的灵敏度、特异度, 且一致性较高。另外, 值得注意的是, 3 项指标联合预测可获得更高的灵敏度、特异度和一致性。因此, 在 CIN2、CIN3 患者的 LEEP 治疗中, 临床医生应当对术前 HPV 高载量、宫颈阴道切缘阳性、宫颈管切缘阳性给予关注, 并采取适当的干预措施, 对提高 CIN2、CIN3 的 LEEP 治愈率具有重要意义。

综上所述, 术前 HPV 高载量、宫颈阴道切缘阳性、宫颈管切缘阳性是 CIN2、CIN3 患者 LEEP 术后残留、复发的危险因素。

参考文献

- [1] 赵晓, 张伟珍, 王泽华, 等. 阴道镜下宫颈活检诊断宫颈上皮内瘤变的准确性及其漏诊宫颈癌的相关因素研究[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(10): 1937-1940.

- [2] 殷新明,许文林,朱小兰,等.宫颈上皮内瘤变及宫颈癌组织中变异型分化抗原簇 44(17)的表达及意义[J].重庆医学,2018,47(16):2122-2125.
- [3] 周青,姜志欣,王丽娟,等.江苏部分地区农村妇女 HPV 感染状况分析[J].中国医药导报,2018,15(15):89-91.
- [4] 陈青,王泓泓,张丹丹,等.不同级别子宫颈上皮内瘤变患者血浆中 miRNA-21、miRNA-214、miRNA-34a 和 miRNA-200a 水平变化及其意义[J].中国妇产科临床杂志,2018,19(4):352-354.
- [5] 蒋燕明,王鹤,贺红英,等.不同手术方式治疗宫颈上皮内瘤变的近、远期疗效分析[J].现代妇产科进展,2018,27(1):28-32.
- [6] 林苏瑜.不同第 2 次 LEEP 治疗时机对年轻 CIN 患者手术出血及妊娠结局的影响[J].中国妇幼保健,2015,30(5):786-788.
- [7] 孙淑华,王少帅,张庆华,等.阴道镜与宫颈环形电切术在宫颈上皮内瘤变诊断和治疗中的应用价值比较[J].新乡医学院学报,2013,30(8):629-631.
- [8] 杨梅.宫颈脱落细胞学检查结合阴道镜检查对于宫颈上皮内瘤变的诊断意义[J].中国妇幼保健,2016,31(3):649-651.
- [9] 刘钰,南芳芳.宫颈上皮内瘤变危险因素的研究进展[J].中国妇幼保健,2015,30(34):6162-6164.
- [10] 吴向晖,黄鹏翀,熊丽丽,等.宫颈上皮内瘤变程度相关危险因素研究[J].实用预防医学,2018,25(4):486-489.
- [11] 马莉,洪颖.阴道上皮内瘤变与宫颈上皮内瘤变的关联性及高危因素分析[J].中国医师杂志,
- [2015,17(1):41-44.]
- [12] 邱巍峰,李海燕,何洁,等.高危型 HPV 分型在监测宫颈 CIN 行 LEEP 治疗后转归的临床意义[J].河北医药,2015,37(3):366-368.
- [13] 李晴,汪艳珠,黄卓敏,等.宫颈高级别 CIN 术后残留临床结局研究[J].肿瘤学杂志,2015,21(5):415-418.
- [14] NATEE J, THERASAKVICHAYA S, BORIBOONHIRUNSARN D. Prevalence and risk factors for residual cervical neoplasia in subsequent hysterectomy following LEEP or conization[J]. J Med Assoc Thai, 2005, 88(10):1344-1348.
- [15] LU C H, LIU F S, KUO C J, et al. Prediction of persistence or recurrence after conization for cervical intraepithelial neoplasia III [J]. Obstet Gynecol, 2006, 107(4):830-835.
- [16] 叶宇齐,陈思,张秀,等.LEEP 术治疗宫颈上皮内瘤变临床疗效以及高危型 HPV 检测在 LEEP 术后的随访价值[J].吉林医学,2018,39(3):453-455.
- [17] 姚淑芳,王赛莉,陈琰,等.高级别宫颈上皮内瘤变 LEEP 术后 2 年内复发情况与术后 6 个月 HPV 感染的关联[J].临床和实验医学杂志,2018,17(22):2447-2450.
- [18] 孟庆伟,秦振河,毛莹,等.冷刀锥切术切缘阴性的重度宫颈鳞状上皮内瘤变患者的预后影响因素分析[J].中华妇产科杂志,2007,42(7):457-459.

(收稿日期:2020-09-11 修回日期:2021-01-02)

(上接第 1322 页)

- [10] 方琪,王希明,李子惠.急性缺血性脑卒中缺血半暗带影像评估研究进展[J].第二军医大学学报,2018,37(9):954-958.
- [11] 陈岩,潘兆春,于小利,等.急性胸痛“一站式”三联 CT 血管造影检查技术的应用研究[J].心肺血管病杂志,2018,37(6):576-581.
- [12] BRIAN B G, RICHARD A P, TAKX V S, et al. Clinical implementation of an emergency department coronary computed tomographic angiography protocol for triage of patients with suspected acute coronary syndrome [J]. Eur Radiol, 2017, 27(7):2784-2793.
- [13] 金静芬,陈水红,张茂,等.急诊预检分检分诊标

准的构建研究[J].中华急诊医学杂志,2016,25(4):527-531.

- [14] 郑艳,付沫,李玉萧,等. MEWS 结合 VAS 评分提高急性疼痛留观病人危重症早期识别率的效果观察[J].护理研究,2017,31(21):2597-2600.
- [15] 郭芝廷,金静芬.急诊危重度指数与早期预警评分系统的判别模型研究[J].中华护理杂志,2016,51(5):594-598.
- [16] 徐虹霞,红英,王宏伟,等.加速康复外科实施过程中导航护士角色的设立及实践[J].中华护理杂志,2017,52(5):530-534.

(收稿日期:2020-08-12 修回日期:2020-12-22)