

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.21.018

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220625.1129.008.html>(2022-06-27)

I B~II A2 期宫颈癌不同治疗方式的临床效果及影响因素分析^{*}

李 镰^{1,2},邓 宇^{1,2},马晓洁^{1,2△},杜家虞^{1,2},唐 洁^{1,2}

(1. 川北医学院附属医院肿瘤科,四川南充 637000;2. 川北医学院临床医学院,四川南充 637000)

[摘要] 目的 探讨不同治疗方法对ⅠB~ⅡA2期宫颈癌患者近期疗效和术后并发症的影响。方法 回顾性分析2018年12月至2021年6月川北医学院附属医院收治的159例ⅠB~ⅡA2期宫颈癌患者的一般临床资料。根据术前选择的治疗方式分为根治性手术组(A组,66例)、术前新辅助化疗联合手术组(B组,52例)、术前新辅助同步放化疗联合手术组(C组,41例);比较3组患者的术前辅助治疗疗效、临床病理缓解率、手术前后临床指标、术后淋巴结转移、局部浸润、术后并发症等。**结果** B组术中出血量多于A组($P<0.05$);C组术后脉管浸润率低于A组($P<0.05$);C组术后并发症的发生率大于B组($P<0.05$);对肿瘤最大径≤4 cm的患者,C组术前辅助治疗疗效优于B组($P<0.05$);而3组患者手术时间、总住院时间、术后住院时间、术后切缘阳性率、淋巴结转移率及宫旁浸润率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** ⅠB~ⅡA2期宫颈癌患者术前采用新辅助同步放化疗疗效更优,可显著提升肿瘤病理缓解率并降低脉管浸润率,术前新辅助同步放化疗方案是一种有效的治疗措施。

[关键词] 宫颈癌;手术;新辅助化疗;同步放化疗;近期疗效;术后并发症**[中图法分类号]** R737.33**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)21-3689-04

Efficacy of different treatment methods for stage ⅠB—ⅡA2 cervical cancer and influencing factors analysis^{*}

LI Lian^{1,2}, DENG Yu^{1,2}, MA Xiaojie^{1,2△}, DU Jiayu^{1,2}, TANG Jie^{1,2}

(1. Department of Oncology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China; 2. Department of Clinical Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the short term effects of different treatment methods in the patients with stage ⅠB—ⅡA2 cervical cancer and its influence on postoperative complications. **Methods** The general clinical data of 159 patients with stage ⅠB—ⅡA2 cervical cancer admitted and treated in this hospital from December 2018 to June 2021 were retrospectively analyzed. According to the preoperatively selected treatment methods, the patients were divided into the radical surgery group (group A, 66 cases), the preoperative neoadjuvant chemotherapy combined surgery group (group B, 52 cases) and the preoperative neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy combined surgery group (group C, 41 cases). The efficacies of preoperative adjuvant therapy, clinicopathological remission rate, clinical indicators before and after surgery, postoperative lymph node metastasis, local infiltration and postoperative complications were compared among the 3 groups.

Results The amount of intraoperative blood loss amount in group B was more than that in group A ($P<0.05$). The postoperative vascular infiltration rate in group C was lower than that in group A ($P<0.05$), the incidence rate of postoperative complications in group C was higher than that in group B ($P<0.05$); for the patients with tumor maximal diameter≤4 cm, the effect of preoperative adjuvant therapy in group C was better than that in group B ($P<0.05$); there were no statistically significant differences in the operation time, total length of hospital stay, postoperative length of hospital stay, postoperative incision margin positive rate, lymph node metastasis rate and parauterine infiltration among 3 groups ($P>0.05$). **Conclusion** The patients with stage ⅠB—ⅡA2 cervical cancer treated with neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy have better efficacy

* 基金项目:放射肿瘤学四川省重点实验室 2020 开放基金项目(2020-1);川北医学院院级重点项目(2019ZD013)。作者简介:李镰(1996—),住院医师,硕士,主要从事妇瘤临床和放疗研究。△ 通信作者,E-mail:992437730@qq.com。

and significantly increase the tumor pathological remission rate and decrease the vascular invasion rate. Preoperative neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy is an effective treatment measure.

[Key words] uterine cervical carcinoma; surgery; neoadjuvant chemotherapy; concurrent chemoradiotherapy; short-term efficacy; postoperative complications

针对ⅠB~ⅡA2期宫颈癌,我国目前大多数妇瘤中心仍选择以手术为主的综合治疗模式^[1],通过手术可以切除肿瘤病灶又保留宫旁组织的功能,如卵巢及输卵管等,减少了新辅助治疗的并发症,并可根据术后病理为患者提供后续治疗。但随着ⅠB~ⅡA2期分期的增加与手术操作的预期损伤,有相当部分患者接受了新辅助治疗,包括新辅助化疗或新辅助同步放化疗。有研究表明,新辅助化疗在缩小肿瘤负荷,降低切缘阳性率及远处转移方面疗效确切;对于巨块型宫颈癌患者,新辅助化疗总体局部控制率接近55%^[2]。而术前新辅助同步放化疗作为一种综合治疗手段,可明显提高肿瘤缓解率,延长近期生存时间,但缺乏相关随机对照研究,且各研究结论之间存在差异^[3~4]。本研究回顾性分析159例ⅠB~ⅡA2期宫颈癌患者的临床资料,探讨不同治疗方式的近期疗效及其对术后并发症的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2018年12月至2021年6月川北医学院附属医院收治的ⅠB~ⅡA2期宫颈癌患者的一般临床资料。纳入标准:(1)病理学确诊宫颈癌的患者;(2)国际妇产科协会分期为ⅠB~ⅡA2期;(3)既往无放化疗史;(4)宫颈局部肿块影像学[超声/计算机断层扫描(CT)/磁共振成像(MRI)]可测;(5)年龄<75岁;(6)患者与家属签署知情同意书。排除标准:(1)有手术或放化疗禁忌证;(2)脑、肾、肝、心、功能不全;(3)免疫系统功能障碍;(4)伴有其他系统恶性肿瘤;(5)伴有精神系统疾病;(6)临床资料不完善。本研究共纳入159例患者,其中鳞癌135例,腺癌24例;ⅠB期80例,ⅡA期79例。患者一般资料见表1。

1.2 分组和治疗方式

159例患者按治疗方式的不同分为3组,根治性手术组(A组)66例:接受经腹或腹腔镜下广泛全子宫、附件切除术及同期盆腔及腹主动脉旁淋巴结清扫术的患者;术前新辅助化疗联合手术组(B组)52例:采用的化疗方案为顺铂30 mg/m²+紫杉醇55 mg/m²,1次/周,连用5周,手术方式同A组;新辅助同步放化疗联合手术组(C组)41例:接受以铂类为主的同期放化疗加根治性手术,放疗计划:外照射的频率为1次/天,2 Gy/次,近距离放疗A点剂量为600~1 000 cGy/次,持续放疗的次数为2~4次。每次放疗时间相隔1周,放疗的总剂量控制在2 000~3 000 cGy)^[5];手术方式同A组。

1.3 观察指标及评价标准

(1)肿瘤情况:鳞状上皮细胞癌抗原(SCC-Ag)、人乳头瘤病毒(HPV)感染(16型和18型)、肿瘤最大径、病理类型与术前辅助治疗的疗效关系;(2)手术相关临床指标:手术方式、手术时间、术中出血量、总住院时间和术后住院时间;(3)术后病理结果:切缘癌残留、脉管浸润、淋巴结转移和宫旁浸润阳性例数和百分比;(4)术后并发症:尿潴留、输卵管损伤、肾积水、淋巴囊肿及双下肢静脉血栓;采用实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)^[6]对患者进行疗效评价:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD),以CR和PR表示有效,而SD和PD表示无效。

表1 患者一般资料

项目	A组(n=66)	B组(n=52)	C组(n=41)
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	50.17±9.84	47.56±7.27	51.63±7.30
SCC-Ag[n(%)]			
≤2 ng/mL	43(65.15)	14(26.92)	20(48.78)
>2 ng/mL	23(34.75)	38(73.08)	21(51.22)
HPV感染[n(%)]			
阳性	47(71.21)	37(71.15)	21(51.22)
阴性	19(28.79)	15(28.85)	20(48.78)
肿瘤最大径[n(%)]			
≤4 cm	52(78.78)	40(76.92)	19(46.34)
>4 cm	14(21.22)	12(23.08)	22(53.66)
分期[n(%)]			
ⅠB	40(60.60)	29(55.77)	11(26.83)
ⅡA	26(39.40)	23(44.23)	30(73.17)
病理类型[n(%)]			
鳞癌	56(84.84)	39(75.00)	40(97.56)
腺癌	10(15.16)	13(25.00)	1(24.39)
手术方式[n(%)]			
开腹手术	30(45.45)	23(44.23)	31(75.60)
腹腔镜手术	36(54.55)	29(55.77)	10(24.39)

SCC-Ag:鳞状上皮细胞癌抗原;HPV:人乳头瘤病毒。

1.4 统计学处理

采用SPSS20.0软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用方差分析和SNK检验;计数资料以百分比(%)表示,比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3组患者手术情况比较

A组与B组的术中出血量差异有统计学意义

($P=0.029$)；A 组与 C 组比较、B 组与 C 组比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)；3 组患者的手术时间、

总住院时间、术后住院时间比较差异均无统计学意义($P>0.05$), 见表 2。

表 2 3 组患者手术相关临床指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	手术时间(min)	术中出血量(mL)	总住院时间(d)	术后住院时间(d)
A 组	66	255.7±59.17	361.8±279.8	19.52±6.32	13.73±5.60
B 组	52	268.0±54.36	492.3±331.7	17.96±5.25	13.27±4.29
C 组	41	243.3±57.44	482.7±301.1	20.54±6.36	14.90±5.94

2.2 3 组患者术后病理结果比较

C 组术后脉管浸润率显著低于 A 组($P=0.025$)；A 组与 B 组比较、B 组与 C 组比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)；3 组患者的术后切缘阳性率、淋巴结转移率及宫旁浸润率比较差异均无统计学意义($P>0.05$), 见表 3。

2.3 3 组患者术后并发症发生率比较

3 组患者术后并发症发生率比较差异有统计学意义($P=0.030$), C 组术后并发症发生率高于 B 组($P=0.008$), 见表 4。

2.4 术前辅助治疗的疗效比较

B 组术前的有效率为 75%, 而 C 组术前的有效率

为 90%, 2 组总有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$)；对肿瘤最大径≤4 cm 的患者, C 组术前辅助治疗疗效显著优于 B 组($P<0.05$)；在 SCC-Ag、HPV 高危因素感染和病理分型等方面, 术前 C 组与 B 组有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$), 见表 5。

表 3 3 组患者术后病例结果比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	术后切缘阳性	脉管浸润	淋巴结转移	宫旁浸润
A 组	66	4(6.06)	14(21.21)	2(3.03)	1(1.51)
B 组	52	2(3.84)	5(9.61)	3(5.77)	0
C 组	41	2(4.88)	2(4.88)	5(12.2)	1(2.44)

表 4 3 组患者术后并发症发生率比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	尿潴留	输尿管损伤	肾积水	淋巴囊肿	下肢静脉血栓	合计
A 组	66	2(3.03)	5(7.57)	1(1.51)	1(1.51)	6(9.09)	15(21.21)
B 组	52	1(1.92)	5(9.62)	0	0	0	6(11.53)
C 组	41	2(4.88)	9(21.95)	4(9.76)	2(4.88)	3(7.32)	20(34.14)

表 5 B、C 组患者术前辅助治疗疗效分析[n(%)]

项目	B 组术前(<i>n</i> =52)		C 组术前(<i>n</i> =41)		<i>P</i>
	有效	无效	有效	无效	
SCC-Ag					
阳性	11(21.15)	3(5.77)	17(41.46)	3(7.32)	0.628
阴性	28(53.85)	10(19.23)	20(48.78)	1(2.44)	0.219
HPV 感染					
阳性	26(50.00)	6(11.54)	19(46.34)	2(4.88)	0.456
阴性	13(25.00)	7(13.46)	18(43.90)	2(4.88)	0.127
肿瘤最大径					
≤4 cm	29(55.77)	11(21.15)	19(46.34)	0	0.011
>4 cm	10(19.23)	2(3.85)	18(43.90)	4(9.76)	0.911
病理分型					
鳞癌	29(55.77)	10(19.23)	36(87.80)	4(9.76)	0.068
腺癌	10(19.23)	3(5.77)	1(2.44)	0	0.587
合计	39(75.00)	13(25.00)	37(90.24)	4(9.76)	0.059

3 讨 论

在宫颈癌根治性手术中, 宫颈与毗邻脏器解剖结构密不可分, 肿瘤较大者容易影响术野清晰度, 增加

出血量, 并提高输尿管、直肠、膀胱等发生医源性损伤的概率；因此对 I 期~Ⅱ A2 期宫颈癌患者, 宫颈癌根治性手术相较于术前新辅助化疗虽能保留卵巢和阴道功能, 但术后仍存在切缘阳性和局部复发的风险^[7-8]。有研究认为, 术前新辅助化疗能有效控制肿瘤同时减少术后并发症, 但存在剂量-效应关系, 易引起严重不良反应^[9], 且延长患者术后病情恢复时间及降低生活质量, 且未带来总体生存获益^[10]。而近年的研究显示, 术前同步放化疗方案在提高病理缓解率、降低手术并发症及减少局部复发转移方面优势明显, 且患者可保留阴道和卵巢功能, 有利于改善生活质量及提高治疗依从性^[11]。

本研究结果显示 C 组术后脉管浸润率显著低于 A 组($P=0.025$), WANG 等^[12]回顾性分析 110 例局部晚期宫颈癌患者, 发现术前新辅助化疗联合手术组淋巴管间隙受累风险(lymphovascular space invasion, LVSI)显著低于根治性手术组($P=0.021$)。FU 等^[13]发现全身使用静脉化疗在杀伤靶区肿瘤细胞的同时, 能有效消灭不同增殖周期和乏氧的肿瘤细胞来发挥放疗增敏作用, 进一步降低术后淋巴结转移和局部复发风险。所以笔者认为, 术前辅助同步放化疗确

能有效提高宫颈癌患者淋巴管间隙的抗肿瘤免疫反应,减少微转移的发生,从而降低脉管浸润率^[14]。

本研究中 B 组术前辅助治疗有效率为 75.00%,而 C 组术前辅助治疗有效率为 90.24%;且对肿瘤最大径≤4 cm 的宫颈癌患者,C 组术前辅助治疗疗效优于 B 组($P<0.05$),进一步证实术前同步放化疗在缩小肿瘤体积使肿瘤降期方面更具优势^[15];但肿瘤最大径>4 cm 时 2 组有效率比较无明显差异($P=0.911$),这可能与肿瘤直径过大偏向盆腔两侧,需要更大的盆腔照射剂量有关。

在不良反应比较中,B 组术中出血量较 A 组多,可能与新辅助治疗后局部粘连有关;GONG 等^[16]的研究也表明新辅助化疗后行手术较 A 组手术时间长,术中出血更多^[17],与本研究结果一致。虽然新辅助治疗后术中出血较单纯手术多,但 3 组患者术后住院时间及总住院时间比较差异无统计学意义($P>0.05$),新辅助治疗并未影响患者的术后恢复^[18]。

综上,术前新辅助同步放化疗联合手术治疗 I B~II A2 期宫颈癌能显著提高肿瘤缓解率并降低脉管浸润率,其疗效优于根治性手术和术前新辅助化疗方案^[19],且术前采用新辅助治疗方案并未增加术后并发症发生率;但需注意术前应准确病灶分期,推荐使用 MRI 来优化检查,从而合理选择治疗方案。但鉴于本研究入组病例有限,且为单中心及非前瞻性研究等缺点,结论需增加病例数、采用多中心前瞻性研究加以证实。

参考文献

- [1] 周晖,刘昀昀,罗铭,等.《2020 NCCN 子宫颈癌临床实践指南(第 1 版)》解读[J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(2):131-138.
- [2] HAIE-MEDER C,MORICE P,CASTIGLIONE M,et al.Cervical cancer:ESMO clinical recommendations for diagnosis,treatment and follow-up[J].Ann Oncol,2009,20(Suppl 4):27-28.
- [3] LANDONI F,COLOMBO A,MILANI R,,et al.Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB-IIA cervical cancer:20-year update[J].J Gynecol Oncol,2017,28(3):e34.
- [4] Corrigendum to “Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri” [Int J Gynecol Obstet 145(2019)129-135][J]. Int J Gynecol Obstet,2019,147(2):279-280.
- [5] 周琦,吴小华,刘继红,等.宫颈癌诊断与治疗指南(第四版)[J].中国实用妇科与产科杂志,2018,34(6):613-622.
- [6] 冯奉仪.实体瘤新的疗效评价标准(解读 1.1 版 RECIST 标准)[C].第三届中国肿瘤内科大会论文集,2009.
- [7] MAZERON R,KAMSU KOM L,RIVIN DEL CAMPO E,et al.Comparison between the IC-RU rectal point and modern volumetric parameters in brachytherapy for locally advanced cervical cancer[J].Cancer Radiother,2014,18(3):177-182.
- [8] NAGAO Y,YOKOI A,YOSHIDA K,et al.Clinical effects of cervical conization with positive margins in cervical cancer[J].Sci Rep,2021,11(1):23288.
- [9] 韦蒙专,陈绍俊,黄海欣.新辅助化疗在中晚期宫颈癌中的应用进展[J].癌症进展,2021,19(23):2384-2386.
- [10] GUPTA S,MAHESHWARI A,PARAB P,et al.Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage ib2,iiia,or iib squamous cervical cancer:a randomized controlled trial[J].J Clin Oncol,2018,36(16):1548-1555.
- [11] GE J,SUN J,LI J,et al.Operation for locally advanced cervical cancer after concurrent chemoradiotherapy[J].Int J Clin Oncol,2020,25(5):948-954.
- [12] WANG Y,WANG G,WEI L H,et al.Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer reduces surgical risks and lymph-vascular space involvement[J].Chin J Cancer,2011,30(9):645-654.
- [13] FU Z Z,LI K,PENG Y,et al.Efficacy and toxicity of different concurrent chemoradiotherapy regimens in the treatment of advanced cervical cancer:a network meta-analysis[J].Medicine (Baltimore),2017,96(2):e5853.
- [14] ZHANG J,CAO D,YANG J,et al.Tumor volume predicts high-risk patients and guides initial chemoradiotherapy for early cervical cancer [J].Front Oncol,2021,11:640846.
- [15] 李秋涟,刘翠,陈丹丹,等.术前同步放化疗与新辅助化疗治疗局部晚期宫颈癌的临床疗效比较[J].中国微创外科杂志,2018,18(8):707-710.
- [16] GONG L,ZHANG J W,YIN R T,et al.Safety and efficacy of neo-adjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus radical surgery alone in locally advanced cervical cancer patients[J].Int J Gynecol Cancer,2016,26(4):722-728.

(下转第 3698 页)

点及强化方式等MRI表现不典型时，易误诊为脑淋巴瘤、脑膜瘤、低级别胶质瘤或脑转移瘤等。结合MRS、PWI、DTI、DWI等多模态MRI成像技术有助于提高诊断准确性。

参考文献

- [1] KHANDWALA K, MUBARAK F, MINHAS K. The many faces of glioblastoma: pictorial review of atypical imaging features[J]. *Neuroradiol J*, 2021, 34(1): 33-41.
- [2] 孙梦恬,程敬亮,张勇,等.不典型胶质母细胞瘤MRI表现[J].实用放射学杂志,2012,28(4):627-628.
- [3] 胡文鐘,徐永强,郭钒,等.无明显强化的胶质母细胞瘤的MRI特点分析[J].实用放射学杂志,2021,37(11):1002-1071.
- [4] LOUIS D N, PERRY A, WESSELING P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(8): 1231-1251.
- [5] 孙军,付劲,潘嘉炜,等. ADC值可辅助鉴别原发性中枢神经系统淋巴瘤与高级别胶质瘤[J].中国医学计算机成像杂志,2021,27(1):6-9.
- [6] 朝晖,韩雪,高培毅.大脑皮层及皮层下胶质母细胞瘤MRI分析[J].放射学实践,2017,32(4):365-368.
- [7] 周良健,张明,刘艳,等.胶质母细胞瘤磁共振强化不明显一例[J].中国肿瘤外科杂志,2018,10(3):198-199.
- [8] LASOCKI A, GAILLARD F, TACEY M, et al. Multifocal and multicentric glioblastoma: Improved characterisation with FLAIR imaging and prognostic implications[J]. *J Clin Neurosci*, 2016, 31: 92-98.
- [9] STUCKEY S L, WIJEDERA R. Multicentric/multifocal cerebral lesions: Can fluid-attenuated inversion recovery aid the differentiation between glioma and metastases? [J]. *J Med Imaging Radiation*, 2008, 52(2): 134-139.
- [10] LI Y, ZHANG Z X, HUANG G H, et al. A systematic review of multifocal and multicentric glioblastoma[J]. *J Clin Neurosci*, 2021, 83: 71-76.
- [11] HASSANEEN W, LEVINE N B, SUKI D, et al. Multiple craniotomies in the management of multifocal and multicentric glioblastoma[J]. *J Neurosurg*, 2011, 114(3): 576-584.
- [12] PÉREZ-BETETA J, MOLINA-GARCÍA D, VILLENA M, et al. Morphologic features on mr imaging classify multifocal glioblastomas in different prognostic groups[J]. *Am J Neuroradiol*, 2019, 40(4): 634-640.
- [13] DONO A, WANG E, LOPEZ-RIVERA V, et al. Molecular characteristics and clinical features of multifocal glioblastoma[J]. *J Neurooncol*, 2020, 148(2): 389-397.
- [14] 符念霞,宋建勋,罗泽斌.多模态MR功能成像技术评估高级别胶质瘤周浸润的价值[J].实用放射学杂志,2019,35(12):1897-1900.
- [15] 徐胜生,赵菁.原发性与继发性中枢神经系统淋巴瘤的MRI表现比较[J].重庆医学,2012,41(35):3707-3709.
- [16] 欧阳治强,李倩,王聰,等.颅内原发性淋巴瘤的CT、MRI表现并MRS分析[J].临床放射学杂志,2020,39(12):2383-2387.

(收稿日期:2022-06-27 修回日期:2022-08-26)

(上接第3692页)

- [17] FU Z Z, LI K, PENG Y, et al. Efficacy and toxicity of different concurrent chemoradiotherapy regimens in the treatment of advanced cervical cancer: a network meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(2): e5853.
- [18] 谢瑞霖,王慧,全少冬,等.ⅠB2~ⅡB期宫颈癌新辅助治疗联合手术对比根治性同步放化疗疗效及安全性的分析[J].中华放射肿瘤学杂志,2019,28(6):428-431.
- [19] 葛俊丽,孙季冬,李佳,等.局部晚期宫颈癌术前新辅助同步放化疗与术后辅助同步放化疗临床疗效研究[J].实用妇产科杂志,2018,34(3):198-203.

(收稿日期:2022-06-12 修回日期:2022-08-23)