

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.06.06

❖ 临床研究 ❖

sTREM-1、IL-8 在肺挫伤患者中的动态变化及其对患者预后的预测价值分析

刘曦, 王海东, 吴蔚, 邱阳, 廖克龙, 谭文锋, 张世新, 唐猛
(陆军军医大学附属一院胸外科, 重庆 400038)

【摘要】目的: 探讨肺挫伤患者血清可溶性髓系细胞触发受体-1 (sTREM-1)、白细胞介素-8 (IL-8) 的动态变化及其对患者预后的预测价值。**方法:** 分别将肺挫伤、单纯肋骨骨折及健康体检者设为肺挫伤组 ($n=98$)、肋骨骨折组 ($n=70$) 和对照组 ($n=68$); 比较三组对象第1天、第3天、第7天血清 sTREM-1、IL-8 水平及其在肺挫伤患者血清中的动态变化情况。肺挫伤组再依据病情分为轻度组 ($n=30$)、中度组 ($n=45$) 和重度组 ($n=23$); 根据1个月后愈合情况分为预后良好组 ($n=80$) 和预后不良组 ($n=18$), 比较不同病情及不同预后肺挫伤患者第1天、第3天、第7天血清 sTREM-1、IL-8 水平, 分析其对患者预后评估的价值。**结果:** 肺挫伤组及肋骨骨折组患者不同时间点血清 sTREM-1、IL-8 水平均高于对照组 ($P<0.05$), 且肺挫伤组高于肋骨骨折组 ($P<0.05$), 第3天及第7天低于第1天, 第7天低于第3天 ($P<0.05$); 肺挫伤中度组及重度组不同时间点血清 sTREM-1、IL-8 水平高于轻度组 ($P<0.05$), 且重度组高于中度组 ($P<0.05$), 第3天及第7天低于第1天, 第7天低于第3天 ($P<0.05$); 预后不良组不同时间点血清 sTREM-1、IL-8 水平高于预后良好组 ($P<0.05$), 且第3天及第7天低于第1天, 第7天低于第3天 ($P<0.05$); 血清 sTREM-1、IL-8 单独及联合评估肺挫伤预后的 AUC 分别为 0.761、0.751、0.860 ($P<0.05$)。**结论:** 肺挫伤患者血清 sTREM-1、IL-8 明显上调, 且水平越高, 肺挫伤越重, 预后越差, 二者均可作为评估患者预后的重要指标之一。

【关键词】 肺挫伤; 可溶性髓系细胞触发受体-1; 白细胞介素-8; 肋骨骨折; 预后

【中图分类号】 R563 **【文献标志码】** A

Dynamic changes of sTREM-1 and IL-8 in patients with pulmonary contusion and their prognostic value

LIU Xi, WANG Hai-dong, WU Wei, QIU Yang, LIAO Ke-long, TAN Wen-feng, ZHANG Shi-xin, TANG Meng
(Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

【Abstract】 Objective: To explore the changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) and interleukin-8 (IL-8) in patients with lung contusion, and analyze their prognostic value. **Methods:** Include 98 inpatients with lung contusion as the lung contusion group, and 70 inpatients with simple rib fracture during the same period as the rib fracture group, and selected for physical examination during the same period 68 of the healthy physical examinees served as the control group. The serum sTREM-1 and IL-8 levels of the three groups of subjects on the 1st, 3rd, and 7th days were compared, and the dynamic changes of the two in the serum of patients with lung contusion were analyzed. According to the severity of lung contusion patients, they were divided into mild group ($n=30$), moderate group ($n=45$), and severe group ($n=23$), according to the healing condition after 1 month, the patients were divided into good prognosis group ($n=80$) and poor prognosis group ($n=18$). The levels of serum sTREM-1 and IL-8 were compared on the 1st, 3rd and 7th day in patients with pulmonary contusion of different conditions and different prognosis, and the value of serum sTREM-1 and IL-8 in evaluating the prognosis of patients was analyzed. **Results:** The serum sTREM-1 and IL-8 of the lung contusion group and the rib fracture group were higher than those of the control group on the 1st, 3rd, and 7th days ($P<0.05$). The serum sTREM-1 and IL-8 of the lung contusion group were higher than those of the rib fracture group ($P<0.05$). The serum sTREM-1 and IL-8 on the 3rd and 7th day were significantly lower than that on the 1st day, and the serum sTREM-1 and IL-8 on the 7th day were lower than that on the 3rd day ($P<0.05$). Serum sTREM-1 and IL-8 on the 1st, 3rd, and 7th day of the moderate and severe groups were higher than those of the mild group ($P<0.05$), and the severe group was higher than the moderate group ($P<0.05$), and the serum sTREM-1 and IL-8 levels of the three groups on the 3rd and 7th day was significantly lower than on 1st day,

基金项目: 重庆市科技攻关项目 (cstc2018jscx-msyb X0046)

作者简介: 刘曦 (1983 -), 男, 硕士, 主治医师。E-mail: 1361934790@qq.com

通讯作者: 邱阳, 博士。E-mail: qyang@sina.com

and serum sTREM-1 and IL-8 on 7th day were lower than that on 3rd day ($P < 0.05$). The serum sTREM-1 and IL-8 of the poor prognosis group on the 1st, 3rd, and 7th day were higher than those of the good prognosis group ($P < 0.05$), and the serum sTREM-1 and IL-8 of the two groups on the 3rd and 7th day were significantly lower than those on the 1st day. Serum sTREM-1 and IL-8 on 7th day were lower than those on 3rd day ($P < 0.05$). The AUC of serum sTREM-1 and IL-8 alone and in combination to assess the prognosis of lung contusion were 0.761, 0.751, and 0.860, respectively ($P < 0.05$). **Conclusion:** The serum levels of sTREM-1 and IL-8 in patients with pulmonary contusion are significantly increased, the higher the level, the more severe the pulmonary contusion and the worse the prognosis, and both can be used as important indicators for predicting the prognosis of pulmonary contusion.

【Key words】 Lung contusion; Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1; Interleukin-8; Rib fracture; Prognosis

肺挫伤是因胸部受暴力影响,胸腔压力增高,容积缩小,暴力去除后,胸廓回弹变形,胸腔压力下降所致的肺组织受损^[1],可诱发急性呼吸窘迫综合征,严重时危及生命^[2]。尽早诊断并及时干预治疗是改善患者预后的关键。近年研究^[3]发现,白细胞介素-8(Interleukin-8, IL-8)与肺损伤后炎症进展密切相关,能促进中性粒细胞趋化,有利于粒细胞对蛋白酶、氧自由基生成进行介导,使粒细胞轻易通过内皮细胞层,到达炎症区域,为炎症发生、进展提供条件;另有研究^[4]认为,可溶性髓系细胞触发受体-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, sTREM-1)也与肺损伤进展有关,在巨噬细胞、中性粒细胞中均存在表达,可扩大炎症范围。由此可见, sTREM-1、IL-8 均与肺损伤疾病存在关联,但既往关于二者与肺挫伤患者预后关系的报道较少。本研究旨在探讨 sTREM-1、IL-8 在肺挫伤患者中的动态变化,分析二者患者预后的评估价值。

选取 2016 年 9 月至 2019 年 9 月陆军军医大学附属一院同期收治的肺挫伤患者 98 例及单纯肋骨骨折患者 70 例分别设为肺挫伤组和肋骨骨折组,另选 68 名同期体检健康者作为对照组。本研究经医院伦理委员会批准,研究对象或家属知情同意,且三组对象一般基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。肺挫伤组患者再依据病情分为轻度组($n = 30$)、中度组($n = 45$)和重度组($n = 23$);依据 1 个月后愈合情况分为预后良好组($n = 80$)和预后不良组($n = 18$)。纳入标准:(1)肺挫伤组及肋骨骨折符合诊断标准;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)凝血功能正常;(4)意识清醒,认知正常,具备良好沟通能力。排除标准:(1)恶性肿瘤者;(2)陈旧性肋骨骨折或肺损伤者;(3)近期有急性、慢性感染病史者;(4)脑、肝、肾等脏器重度受损者;(5)血液系统病者;(6)病理性骨折者。

1 资料与方法

1.1 一般资料

表 1 三组对象一般基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	男/女	年龄(岁)	WBC($\times 10^9/L$)	APTT(s)	PLT($\times 10^9/L$)	FBS(mmol/L)	高血压史(例)	糖尿病史(例)
肺挫伤组($n = 98$)	51/47	39.94 \pm 8.95	7.59 \pm 2.25	28.95 \pm 3.39	170.04 \pm 14.62	5.93 \pm 0.36	16	18
肋骨骨折组($n = 70$)	38/32	41.75 \pm 9.03	8.13 \pm 1.84	30.06 \pm 4.11	169.32 \pm 13.87	5.98 \pm 0.45	12	13
对照组($n = 68$)	37/31	41.39 \pm 8.01	7.41 \pm 2.17	29.56 \pm 3.75	170.81 \pm 14.98	5.87 \pm 0.31	10	8
F/χ^2 值	0.123	1.035	2.223	1.857	0.182	1.478	0.158	2.151
P 值	0.940	0.357	0.111	0.158	0.834	0.230	0.924	0.341

注:WBC 为白细胞计数;APTT 为活化部分凝血酶时间;PLT 为血小板计数;FBS 为空腹血糖。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准 (1)肺挫伤^[5]:存在胸部钝伤史,临床症状包括气道分泌物增加、呼吸音异常、气急、胸闷等;经肺部 CT、胸片检查,提示肺部纹理变粗,且数量增加,可见斑片状阴影,或伴有片絮状影,边界不清;将肺梗塞、肺部感染排除。(2)肋骨骨折^[6]:有明确的肋骨骨折因素,如直接暴力、间接暴力等;症状包括局部疼痛、呼吸受限等,伴或不伴胸腔负压增高;经 X 线、CT 等提示肋骨骨折。

1.2.2 病情及预后评估 肺挫伤病情程度参考简明损伤评分(abbreviate injury scale, AIS)标准^[7]进行评估:2 分为轻度;3 分为中度; >3 为重度。肺挫伤预后参考《急性肺损伤》^[8]的标准进行评估:气促、胸痛、血痰等症状完全消失,经 X 线胸片提示肺挫伤组织恢复正常为预后良好;未达上述标准,且伴或不伴低氧血症、呼吸窘迫综合征等并发症为预后不良。

1.2.3 sTREM-1、IL-8 水平检测 分别于第 1 天、

第3天、第7天空腹采集4 mL肘静脉血,2 500 rpm离心10 min,分离血清,酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清sTREM-1、IL-8含量。sTREM-1 ELISA试剂盒购于上海恒远生物公司,操作严格按说明书进行。

1.2.4 观察指标 (1)不同分组研究对象第1天、第3天、第7天血清sTREM-1、IL-8水平;(2)肺挫伤患者血清sTREM-1、IL-8水平对患者预后评估的价值。

1.3 统计学分析

采用SPSS 21.0软件对数据进行分析与处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两两比较采用 t 检验,三组间比较采用方差分析;计数资料以[$n(\%)$]表示,采用 χ^2 检验;以受试者工作特征曲线(ROC曲线)下面积(AUC)评估预后的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组对象血清sTREM-1、IL-8水平比较

表2 三组对象血清sTREM-1、IL-8水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	sTREM-1 (pg/mL)			IL-8 (ng/L)		
	第1天	第3天	第7天	第1天	第3天	第7天
肺挫伤组($n=98$)	121.57 ± 17.53 ^{**}	103.26 ± 12.78 ^{**#Δ}	71.45 ± 10.78 ^{**#Δ▲}	32.19 ± 5.63 ^{**}	26.72 ± 4.87 ^{**#Δ}	18.64 ± 4.79 ^{**#Δ▲}
肋骨骨折组($n=70$)	78.43 ± 15.62 [*]	50.46 ± 10.23 ^{*Δ}	34.52 ± 8.53 ^{*Δ▲}	18.63 ± 2.51 [*]	14.35 ± 2.76 ^{*Δ}	11.46 ± 1.92 ^{*Δ▲}
对照组($n=68$)	15.36 ± 3.13	15.32 ± 3.26	15.25 ± 4.21	8.38 ± 1.65	8.15 ± 1.74	8.22 ± 1.53
F 值	1115.407	1589.107	908.520	740.711	575.410	211.023
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 不同肺挫伤严重程度患者血清sTREM-1、IL-8水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	sTREM-1 (pg/mL)			IL-8 (ng/L)		
	第1天	第3天	第7天	第1天	第3天	第7天
轻度组($n=30$)	112.43 ± 8.39 ^{**}	98.43 ± 7.95 ^{**#Δ}	65.39 ± 4.72 ^{**#Δ▲}	29.53 ± 2.97 ^{**}	24.35 ± 2.50 ^{**#Δ}	15.67 ± 1.82 ^{**#Δ▲}
中度组($n=45$)	126.65 ± 5.72 [*]	105.34 ± 5.42 ^{*Δ}	71.24 ± 5.87 ^{*Δ▲}	33.42 ± 1.51 [*]	27.19 ± 1.66 ^{*Δ}	18.99 ± 1.17 ^{*Δ▲}
重度组($n=23$)	134.79 ± 4.31	110.71 ± 5.33 ^Δ	77.53 ± 4.70 ^{Δ▲}	35.11 ± 2.71	30.35 ± 1.24 ^Δ	21.28 ± 2.15 ^{Δ▲}
F 值	85.550	25.635	34.564	42.008	66.385	78.952
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与重度组同时间点相比;# $P < 0.05$,与中度组同时间点相比;Δ $P < 0.05$;与组内第1天相比;▲ $P < 0.05$,与组内第3天相比。

表4 不同预后患者血清sTREM-1、IL-8水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	sTREM-1 (pg/mL)			IL-8 (ng/L)		
	第1天	第3天	第7天	第1天	第3天	第7天
预后良好组($n=80$)	113.38 ± 9.34 [*]	96.43 ± 5.95 ^{**}	64.33 ± 3.66 ^{**#Δ}	29.34 ± 2.78 [*]	24.72 ± 2.87 ^{**}	15.32 ± 1.47 ^{**#Δ}
预后不良组($n=18$)	133.43 ± 5.67	113.47 ± 2.57 [#]	79.35 ± 2.88 ^{#Δ}	34.26 ± 3.56	29.65 ± 1.94 [#]	21.46 ± 1.97 ^{#Δ}
t 值	8.731	11.866	16.290	6.430	6.926	14.989
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与预后不良组同时间点相比;# $P < 0.05$,与组内第1天相比;Δ $P < 0.05$;与组内第3天相比。

肺挫伤组及肋骨骨折组不同时间点血清sTREM-1、IL-8水平高于对照组($P < 0.05$),且肺挫伤组高于肋骨骨折组($P < 0.05$),第3天、第7天低于第1天($P < 0.05$),第7天低于第3天($P < 0.05$)。见表2。

2.2 不同肺挫伤程度患者血清sTREM-1、IL-8水平比较

中度组及重度组不同时间点血清sTREM-1、IL-8水平高于轻度组($P < 0.05$),且重度组高于中度组($P < 0.05$),第3天、第7天低于第1天($P < 0.05$),第7天低于第3天($P < 0.05$)。见表3。

2.3 不同预后患者血清sTREM-1、IL-8水平比较

预后不良组患者不同时间点血清sTREM-1、IL-8水平高于预后良好组($P < 0.05$),且第3天、第7天低于第1天,第7天低于第3天($P < 0.05$)。见表4。

2.4 血清 sTREM-1、IL-8 水平对肺挫伤患者预后的评估价值

为规避因患者入院后积极治疗导致的指标偏倚,通过绘制第1天的ROC曲线。结果显示,血清sTREM-1、IL-8水平单独及联合评估肺挫伤预后的AUC分别为0.761、0.751、0.860。见表5及图1。

表5 血清 sTREM-1、IL-8 水平对肺挫伤患者预后的评估价值

指标	AUC	标准误	P值	95%CI	最佳界值	敏感度(%)	特异性(%)
sTREM-1(pg/mL)	0.761	0.072	0.001	0.621~0.902	120.240	82.50	72.20
IL-8(ng/L)	0.751	0.069	0.001	0.617~0.885	27.995	81.30	66.70
sTREM-1+IL-8	0.860	0.055	<0.001	0.752~0.968		88.80	83.30

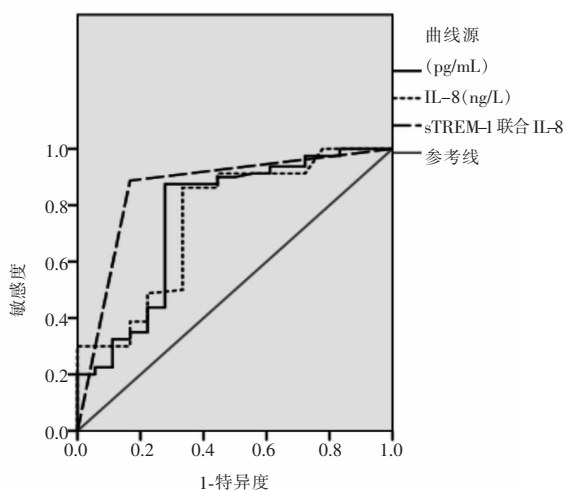


图1 血清 sTREM-1、IL-8 水平评估肺挫伤预后的 ROC 曲线

3 讨论

肺挫伤是比较常见的一种肺实质损伤,其发生多与暴力直接和或冲击间接致肺损伤及肋骨骨折等有关^[9]。上述因素均可导致胸部受累,使大血管、肺部等受损,启动炎症机制,严重情况下,甚至进展为呼吸窘迫综合征,增加死亡风险^[10]。有研究^[11]认为,肺挫伤的发生发展与炎症反应有关。当出现肺挫伤后,可初步刺激炎症机制启动,随着病情进展,炎症范围扩大,甚至难以控制,最终可进展成全身性炎症反应。有研究者^[12]发现,肺损伤后存在大量炎症因子释放,比较典型的为IL-8,其可通过促使成纤维细胞、T细胞、上皮细胞等生成,对嗜酸性粒细胞、淋巴细胞等起趋化作用,从而介导炎症反应。此外,sTREM-1对炎症进展评估也有一定作用,在肺部感染、脓毒血症等疾病的诊断中均有重要意义^[13-14]。

研究^[15]表明,在炎症触发、范围扩大过程中,sTREM-1均发挥了重要作用,例如在真菌、G阴性细菌影响下,sTREM-1在机体内的表达明显增高,而在

脉管炎、牛皮癣等非感染性疾病中,其表达含量极低或无表达,表明sTREM-1在感染性疾病鉴别中意义重大。肺挫伤患者血清sTREM-1上调的机制可能在于肺挫伤后引起局部水肿、炎性细胞浸润等病变,导致表达于巨噬细胞、粒细胞中的sTREM-1释放,从而上调其表达水平。此外,sTREM-1增高还可促进IL-6、TNF- α 等下游炎症因子分泌,致炎症进展^[16]。IL-8则对粒细胞存在趋化作用,这也是其参与肺损伤病变的机制^[17]。本研究中,肺挫伤患者血清sTREM-1、IL-8水平高于单纯肋骨骨折和体检健康者($P < 0.05$),也证明了上述观点。肺挫伤第3天、第7天血清sTREM-1、IL-8水平较第1天下调,可能与患者入院后,积极进行对症治疗,减轻了炎症有关。

本研究结果显示,肺挫伤越重者血清sTREM-1、IL-8水平越高($P < 0.05$),可能是肺损伤后,粒细胞受IL-8刺激脱颗粒,致炎症介质释放,同时,sTREM-1与配体结合,可将IL-6、TNF- α 等因子激活,共同加重炎症,导致病情加重^[18]。因此,临床可考虑将sTREM-1、IL-8作为评估肺挫伤病情严重度的指标。预后不良患者血清sTREM-1、IL-8水平高于良好组($P < 0.05$),表明血清sTREM-1、IL-8增高可能增加肺挫伤预后不良风险。有研究^[19-20]也表明,当肺受损后,局部组织坏死可导致异物产生,这也是引起炎症的一种机制,可致肺实质出现二次伤害,增加呼吸窘迫综合征发生风险,导致预后欠佳。预后不良者第1天、第3天、第7天患者血清sTREM-1、IL-8呈下降趋势,但与预后良好者仍存在较大差异,故临床需重视患者1周内二者的表达变化。ROC曲线分析显示,血清sTREM-1、IL-8对肺挫伤预后评估均有一定价值。本研究还确定了最佳界值,临床可据此对患者预后进行预测。

综上,肺挫伤患者血清sTREM-1、IL-8明显上调,且水平越高,肺挫伤越重,预后越差,二者均可作为评估患者预后的重要指标。但本研究仅观察了患者1周内血清sTREM-1、IL-8变化,后续将延长观察时间进一步探讨。

参考文献

- [1] Suresh MV, Thomas B, Machado-Aranda D, et al. Double-stranded RNA interacts with toll-like receptor 3 in driving the acute inflammatory response following lung contusion [J]. Crit Care Med, 2016, 44(11): e1054 - e1066.
- [2] 刘婷,赵德育. 活性氧作用于急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(24): 1890 - 1894.
- [3] 赵容,王基策,严小平. IL-1, IL-6, IL-8和TNF- α 对输血相关性肺损伤患者预后的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(6): 839 - 842.

- [4] 骆凤,郑浩翔,董良,等.地塞米松对急性肺损伤中 TREM-1 表达的影响[J].中国临床解剖学杂志,2016,34(5):523-527.
- [5] 中华医学会重症医学分会.急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断与治疗指南(2006)[J].中华内科杂志,2007,46(5):430-435.
- [6] 赵奋伟.临床骨科诊断与治疗[M].天津:天津科学技术出版社,2012:112-113.
- [7] Lopes MCBT, Whitaker IY. Measuring trauma severity using the 1998 and 2005 revisions of the Abbreviated Injury Scale[J]. Rev Esc Enferm Usp,2014,48(4):640-647.
- [8] 王祥瑞.急性肺损伤[M].北京:中国协和医科大学出版社,2005:9.
- [9] Robinson BRH. Does the diagnosis of pulmonary contusions really matter in the modern ICU? [J]. Resp Care,2018,63(8):1073-1075.
- [10] Gore AV, Bible LE, Livingston DH, et al. Mesenchymal stem cells enhance lung recovery after injury, shock, and chronic stress[J]. Surgery,2016,159(5):1430-1435.
- [11] Madathilparambil SV, Thomas B, Dolgachev VA, et al. Toll-like receptor-9 (TLR9) is requisite for acute inflammatory response and injury following lung contusion[J]. Shock,2016,46(4):412-419.
- [12] 黄相,何黎,王科科.急性 A 型主动脉夹层血清白细胞介素-6、8 的变化及其与急性肺损伤的相关性[J].中华胸心血管外科杂志,2016,32(11):665-668.
- [13] 叶彬,郝群,茹小虎,等.肺癌患者术后肺部感染 sTREM-1 和 sCD163 与 PCT 变化研究[J].中华医院感染学杂志,2019,29(11):1673-1676.
- [14] 陈明科,朱永,谢晓红,等.腹部创伤脓毒症患者腹腔引流液可溶性髓样细胞触发受体-1 水平变化的临床意义[J].疑难病杂志,2019,18(4):374-378.
- [15] 韩美玲,陈绍平.髓样细胞触发受体 1 在感染性肺部疾病中的研究进展[J].中国医药,2017,12(1):157-160.
- [16] 朱爱萍,梁道森,粟青,等.髓样细胞表达的触发受体 1 抑制 LPS 刺激下巨噬细胞的自噬[J].中国临床解剖学杂志,2018,36(6):642-647.
- [17] 干瑶,范绍辉,陈艳琳,等.急性呼吸窘迫综合征小鼠肺组织 MIP-2, IL-8 mRNA 表达及支气管肺泡灌洗液中性粒细胞百分比观察[J].山东医药,2019,59(3):43-46.
- [18] 顾梅,朱娇玉.血必净注射液联合参麦注射液对脓毒症急性肺损伤患者疗效及血清 HMGB1、sTREM-1 的影响[J].中国中医急症,2017,26(11):32-35.
- [19] 王耀炜,王惠芳.急性肺损伤小鼠肺泡巨噬细胞 TREM1 mRNA 的表达及意义[J].贵州医科大学学报,2017,42(8):911-914.
- [20] 戴军,闵奇萍,朱传武,等. IL-6、IL-8、TNF- α 在矽肺的表达及 CIK 治疗的意义[J].检验医学与临床,2018,15(1):34-36.

(收稿日期:2020-08-19)

修回日期:2021-01-12)