

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.10.009

❖ 临床研究 ❖

# 艾司氯胺酮对腹腔镜全子宫切除术患者术后疼痛和抑郁状态的影响

陈楠, 杨茜茜, 张珺, 武勇

(连云港市第一人民医院麻醉科, 江苏 连云港 222000)

**【摘要】目的:** 探讨艾司氯胺酮对腹腔镜全子宫切除术患者术后疼痛和抑郁状态的影响。**方法:** 选取拟行腹腔镜全子宫切除术的116例患者作为研究对象,按照麻醉方法不同将患者分为试验组与对照组,每组各58例。两组均予以相同的麻醉诱导及麻醉维持。在完成气管插管后,试验组予以艾司氯胺酮术中输注,剂量为 $0.25\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ,持续至术毕;对照组于术中予以等剂量生理盐水输注。记录并比较两组术后镇痛情况;分别于术前1d及术后1、3、5d使用抑郁自评量表(SDS)对患者进行抑郁评估;分别于术前1d及术后1d,对患者进行血清白细胞介素6(IL-6)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的测定;记录并比较两组患者术后24h不良反应情况进行记录。**结果:** 与对照组相比,试验组术后4、8、12、24h视觉模拟评分(VAS)均下降( $P<0.05$ ),术后24h镇痛泵用量和镇痛泵有效按压次数均减少( $P<0.05$ ),补救镇痛率降低( $P<0.05$ )。与术前比较,两组术后1、3、5d的SDS评分均增高( $P<0.05$ ),但试验组各时间点低于对照组( $P<0.05$ )。术后1、3、5d,试验组抑郁发生率略低于对照组,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。术后1d,两组IL-6和TNF- $\alpha$ 水平相比于术前1d均增高( $P<0.05$ ),但试验组低于对照组( $P<0.05$ )。试验组术后24h内恶心呕吐发生率低于对照组( $P<0.05$ )。**结论:** 艾司氯胺酮能够减轻腹腔镜全子宫切除术患者术后疼痛,并改善术后抑郁程度,其机制可能与抑制炎症反应有关。

**【关键词】** 全子宫切除术;艾司氯胺酮;疼痛;抑郁;炎症反应

**【中图分类号】** R614.4 **【文献标志码】** A

## Effect of esketamine on postoperative pain and depression in patients undergoing laparoscopic total hysterectomy

CHEN Nan, YANG Qian-qian, ZHANG Jun, WU Yong

(Department of Anesthesiology, the First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222000, Jiangsu, China)

**【Abstract】 Objective:** To explore the effect of esketamine on postoperative pain and depression in patients undergoing laparoscopic total hysterectomy. **Methods:** 116 patients undergoing laparoscopic total hysterectomy were divided into experimental group and control group according to different anesthesia methods, with 58 cases in each group. Both groups were given the same anesthesia induction and anesthesia maintenance. After tracheal intubation, the experimental group was given intraoperative infusion of esketamine at a dose of  $0.25\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  until the end of operation. The control group was given equal dose of normal saline infusion during operation. The postoperative analgesia of the two groups was recorded. The self-rating depression scale (SDS) was used to evaluate the depression of the patients at 1 day before operation and 1, 3, 5 d after operation. The serum levels of interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) were measured at 1 day before operation and 1 day after operation. The adverse reactions of the two groups were recorded at 24 h after operation. **Results:** Compared with the control group, the VAS score of the experimental group decreased at 4, 8, 12, and 24 h after operation ( $P<0.05$ ), the dosage of analgesia pump and the number of effective compressions of analgesia pump decreased at 24 h after operation ( $P<0.05$ ), and the rate of remedial analgesia decreased ( $P<0.05$ ). Compared with before operation, the SDS scores of the two groups were increased at 1, 3 and 5 d after operation ( $P<0.05$ ), and the SDS scores of the experimental group were lower than that in the control group at each time point ( $P<0.05$ ). At 1, 3, and 5 d after operation, the incidence of depression in the experimental group was lower than that of the control group, but there was no statistical difference between the two groups ( $P>0.05$ ). On the 1st day after operation, the levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  in the two groups were higher than those on the 1st day before operation ( $P<0.05$ ), and the experimental group was lower than the control group ( $P<0.05$ ). The incidence of nausea and vomiting within 24 h after operation in the experimental group was lower than that in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Esketamine can

基金项目: 江苏省卫生健康委员会科研项目(M2020105)

作者简介: 陈楠(1990-),女,硕士,住院医师。E-mail: chennan19900123@163.com

通讯作者: 武勇。E-mail: 1079901756@qq.com

reduce postoperative pain and improve postoperative depression in patients undergoing laparoscopic total hysterectomy. The mechanism may be related to the inhibition of inflammatory response.

**【Key words】** Total hysterectomy; Esketamine; Pain; Depression; Inflammatory response

腹腔镜全子宫切除术是治疗妇科子宫良性疾病常用治疗方法,该术式创伤大,患者术后疼痛明显,可诱发全身炎症反应,还会造成免疫抑制,引起术后神经系统并发症的发生<sup>[1]</sup>。抑郁状态是一种以情绪低落为主要表现的情感障碍,在围手术期的发生率可达到24%,对患者预后有不良影响<sup>[2]</sup>。研究<sup>[3]</sup>表明,手术创伤、术后疼痛及炎症反应等与术后抑郁状态的发生具有关联性。氯胺酮作为一种N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体抑制剂,被证实具有减轻术后疼痛的作用,亦能够缓解炎症反应<sup>[4]</sup>。研究<sup>[5]</sup>报道,氯胺酮能够产生抗抑郁作用,改善患者抑郁状态。艾司氯胺酮属于右旋氯胺酮,具有与氯胺酮类似的药理特点,麻醉镇痛效价为氯胺酮的两倍,且不良反应较少<sup>[6]</sup>。目前,艾司氯胺酮的围术期镇痛作用已得到证实,但针对全子宫切除术患者的研究尚缺乏。本研究旨在探讨艾司氯胺酮对腹腔镜全子宫切除术患者术后疼痛和抑郁状态的影响,并对其可能的机制进行探讨。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年2月至2022年2月连云港市第一人民医院收治的拟行腹腔镜全子宫切除术的116例患者作为研究对象。纳入标准:(1)行腹腔镜全子宫切除术;(2)年龄 $\geq 18$ 岁;(3)体质指数(BMI)为 $18 \sim 30 \text{ kg/m}^2$ ;(4)ASA分级为I或II级。排除标准:(1)合并中枢神经系统疾病者;(2)严重心肝肾功能障碍者;(3)有慢性疼痛病史者;(4)合并严重精神疾病者;(5)有酒精依赖者;(6)有艾司氯胺酮禁忌症者。按照麻醉方法不同将患者分为对照组与试验组,每组各58例。本研究得到本院伦理委员会审批通过,且患者签署知情同意书。

### 1.2 方法

入室后,对患者进行常规生命体征监测,并开放上肢静脉通路。麻醉诱导使用咪达唑仑、丙泊酚、舒芬太尼静脉注射,剂量分别为 $0.03 \text{ mg/kg}$ 、 $1.5 \text{ mg/kg}$ 、 $0.4 \mu\text{g/kg}$ ,并予以顺阿曲库铵( $0.15 \text{ mg/kg}$ )。3 min后实施气管插管,予以机械通气,潮气量为 $6 \sim 8 \text{ mL/kg}$ ,通气频率为 $10 \sim 14 \text{ 次/min}$ ,将呼气末二氧化碳分压维持在 $35 \sim 45 \text{ mmHg}$ 。在完成气管插管后,试验组予以艾司氯胺酮术中输注,剂量为 $0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ,持续至术毕;对照组予以等剂量生理盐水术中输注。麻醉维持使用丙泊酚和瑞芬

太尼,剂量分别为 $4 \sim 6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 和 $0.1 \sim 0.2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ,并给予顺阿曲库铵静脉注射( $1 \sim 2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ )。术中将血压波动控制在基础值20%以内,将脑电双频指数控制在 $40 \sim 60$ 。术毕前10 min停止麻醉药物输注。

术毕,患者均予以静脉自控镇痛(PCIA),使用舒芬太尼 $150 \mu\text{g}$ +托烷司琼 $5 \text{ mg}$ ,用生理盐水稀释至 $150 \text{ mL}$ ,背景剂量为 $3 \text{ mL/h}$ ,单次按压 $2 \text{ mL}$ ,锁定 $15 \text{ min}$ 。控制疼痛视觉模拟量表(VAS)评分 $< 4$ 分,若患者静息VAS评分 $\geq 4$ 分,则予以补救镇痛措施(具体用氟比洛芬酯 $50 \text{ mg}$ 注射)。

### 1.3 观察指标

(1)术后镇痛情况。对两组患者术后4、8、12、24 h的VAS评分进行记录,并统计两组术后24 h镇痛泵用量、镇痛泵有效按压次数和补救镇痛率。(2)抑郁状态。使用抑郁自评量表(SDS)作为评价工具,分别于术前1 d和术后1、3、5 d对患者进行抑郁评估,SDS评分 $\geq 53$ 分则判断患者存在抑郁情绪<sup>[7]</sup>。(3)炎症因子。分别于术前1 d和术后1 d,采集患者外周静脉血 $3 \text{ mL}$ ,将离心( $3000 \text{ r/min}$ ,离心半径为 $13.5 \text{ cm}$ ,时间为 $10 \text{ min}$ )获得的血清置于 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 下保存。使用酶联免疫吸附法测定血清白细胞介素6(IL-6)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )。(4)不良反应。对两组术后24 h内恶心呕吐、头晕等不良反应发生情况进行记录。

### 1.4 统计学分析

使用SPSS17.0软件对数据进行统计分析。计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 来表示,组间比较采用成组设计 $t$ 检验,组内比较采用配对样本 $t$ 检验;计数资料用 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用成组设计 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率法检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料比较

两组患者年龄、BMI等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

### 2.2 两组患者术后镇痛情况比较

与对照组相比,试验组术后4、8、12、24 h的VAS评分均下降( $P < 0.05$ ),术后24 h镇痛泵用量和镇痛泵有效按压次数减少( $P < 0.05$ ),补救镇痛率降低( $P < 0.05$ )。见表2。

表 1 两组患者一般资料比较[ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	ASA 分级(I/II级)	受教育程度(年)	手术时间(min)
试验组(n=58)	50.68 ± 6.58	22.36 ± 2.58	11(18.97)/47(81.03)	10.21 ± 2.74	74.58 ± 8.12
对照组(n=58)	49.74 ± 7.12	22.71 ± 2.74	13(22.41)/45(77.59)	10.78 ± 3.02	76.89 ± 7.55
t/χ <sup>2</sup> 值	0.738	0.708	0.210	1.065	1.587
P 值	0.462	0.480	0.647	0.289	0.115

表 2 两组术后镇痛情况比较[ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	VAS 评分(分)				术后 24 h 镇痛泵	术后 24 h 镇痛泵	补救镇痛
	术后 4 h	术后 8 h	术后 12 h	术后 24 h	用量(mL)	有效按压次数(次)	
试验组(n=58)	2.19 ± 0.41	2.15 ± 0.45	2.08 ± 0.39	1.94 ± 0.38	80.41 ± 5.36	3.36 ± 1.04	3(5.17)
对照组(n=58)	2.51 ± 0.44	2.38 ± 0.42	2.29 ± 0.40	2.15 ± 0.40	91.24 ± 6.17	6.58 ± 1.95	11(18.97)
t/χ <sup>2</sup> 值	4.052	2.846	2.863	2.899	10.092	11.096	5.199
P 值	<0.001	0.005	0.005	0.005	<0.001	<0.001	0.023

### 2.3 两组患者抑郁情况比较

与术前相比,两组患者术后 1、3、5 d 的 SDS 评分均升高(P < 0.05),但试验组各时间点均低于对照组(P < 0.05);抑郁发生率略低于对照组,但差异无统计学意义(P > 0.05)。见表 3 及表 4。

表 3 两组不同时间点 SDS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	术前 1 d	术后 1 d	术后 3 d	术后 5 d
试验组(n=58)	39.54 ± 2.31	49.25 ± 2.45*	47.89 ± 3.41*	43.12 ± 2.87*
对照组(n=58)	39.41 ± 2.06	52.23 ± 2.37*	50.36 ± 2.68*	45.74 ± 3.11*
t 值	0.320	6.658	4.337	4.715
P 值	0.750	<0.001	<0.001	<0.001

\* P < 0.05,与同组术前 1 d 相比。

表 4 两组不同时间点抑郁发生率比较[n(%)]

组别	术后 1 d	术后 3 d	术后 5 d
试验组(n=58)	9(15.52)	5(8.62)	1(1.72)
对照组(n=58)	17(29.31)	10(17.24)	4(6.90)
χ <sup>2</sup> 值	3.173	1.914	-
P 值	0.075	0.166	0.364

“-”为 Fisher 精确概率法。

### 2.4 两组患者炎症因子水平比较

术前 1 d,两组患者血清 IL-6 及 TNF-α 水平比较,差异无统计学意义(P > 0.05)。术后 1 d,两组患者 IL-6 及 TNF-α 水平均增高(P < 0.05),但试验组低于对照组(P < 0.05)。见表 5。

表 5 两组血清炎症因子比较( $\bar{x} \pm s, ng/L$ )

组别	IL-6		TNF-α	
	术前 1 d	术后 1 d	术前 1 d	术后 1 d
试验组(n=58)	13.58 ± 2.76	23.75 ± 3.62*	16.58 ± 3.21	24.68 ± 3.78*
对照组(n=58)	12.89 ± 3.12	30.45 ± 3.58*	15.79 ± 3.34	32.71 ± 4.55*
t 值	1.262	10.022	1.300	10.339
P 值	0.210	<0.001	0.197	<0.001

\* P < 0.05,与同组术前 1 d 相比。

### 2.5 两组患者不良反应发生情况比较

与对照组比较,试验组术后 24 h 内恶心呕吐发生率下降(P < 0.05)。见表 6。

表 6 两组不良反应比较[n(%)]

组别	恶心呕吐	头晕	皮肤瘙痒
试验组(n=58)	5(8.62)	2(3.45)	3(5.17)
对照组(n=58)	13(22.41)	3(5.17)	5(8.62)
χ <sup>2</sup> 值	4.209	-	-
P 值	0.040	1.000	0.717

“-”为 Fisher 精确概率法。

## 3 讨论

腹腔镜全子宫切除术创伤较大,术后切口疼痛可引起明显炎症应激反应,导致术后免疫抑制,引发神经系统并发症,影响患者预后<sup>[8]</sup>。此外,术中 CO<sub>2</sub> 气腹可导致术后内脏痛,这些刺激可引起炎症因子大量释放,致使术后疼痛加剧,并可诱发术后情绪改变,对患者康复产生不良影响<sup>[9]</sup>。因此优化围术期镇痛尤为重要。本研究旨在评价艾司氯胺酮对腹腔镜全子宫切除术患者术后疼痛和抑郁状态的影响,结果发现,术中输注艾司氯胺酮能够提高患者术后镇痛效果,改善患者术后抑郁状态。

既往研究<sup>[10]</sup>显示,艾司氯胺酮能够发挥良好镇痛作用,使镇痛药物的消耗减少。本研究中,试验组术后 4、8、12、24 h 各时间点 VAS 评分低于对照组,试验组有较少的术后 24 h 镇痛泵用量、镇痛泵有效按压次数和补救镇痛率(P < 0.05),提示艾司氯胺酮术中输注能够减轻腹腔镜全子宫切除术患者术后疼痛,并减少阿片类药物消耗,与先前报道<sup>[10]</sup>一致。艾司氯胺酮属于氯胺酮的右旋异构体,能够通过作用于突触前后神经元 NMDA 受体,介导痛觉传导通路而产生镇痛作用<sup>[11]</sup>。此外,其还可与中枢阿片类受体进行结合而发挥镇痛效应<sup>[12]</sup>。有研究<sup>[13]</sup>发现艾司氯胺酮还能够增强阿片类药物镇痛效应,产生更强大的镇痛效应。因此,艾司氯胺酮的使用能提高术后镇痛效果,减轻患者术后疼痛评分。本研究中,试验组术后 24 h 恶心呕吐发生率低于对照组,这可能与艾司氯胺酮减少阿片类药物的消耗有关。

抑郁状态是手术患者常见的术后并发症,是影响患者术后恢复的重要因素<sup>[14]</sup>。本研究发现,腹腔镜全子宫切除术患者术后 SDS 评分相比术前显著增高,可能与子宫切除术创伤较大及 CO<sub>2</sub> 气腹导致机体炎症因子释放增多有关。研究<sup>[15]</sup>证实,艾司氯胺酮能够缓解抑郁症患者抑郁程度。本研究中,试验组术后各时间点 SDS 评分低于对照组,提示艾司氯胺酮术中输注能够改善腹腔镜全子宫切除术患者术后抑郁状态,对患者术后恢复有利。艾司氯胺酮改善术后抑郁的机制可能在于:(1)其能够上调突触后兴奋性谷氨酸能神经递质的表达,促进脑源性神经营养因子的合成,利于前额叶突触的生长,因此有助于改善患者抑郁情绪<sup>[16]</sup>。(2)疼痛与术后抑郁情绪的产生相关,良好的镇痛有助于减轻患者术后抑郁情绪<sup>[17]</sup>。艾司氯胺酮能够减轻患者术后疼痛,因此可能改善患者术后抑郁状态。研究<sup>[18]</sup>表明,抑郁症与机体炎症反应激活存在关联性,炎症因子表达增高会促进抑郁症的发病,而抑制炎症因子的表达有助于缓解抑郁状态<sup>[19]</sup>。炎症因子对脑内神经递质的传导可产生影响,会促使突触前膜对单胺类神经递质的再摄取,进而对中枢神经系统产生调节,使机体产生情感淡漠等症状<sup>[20]</sup>。本研究中,术后 1 d,全子宫切除术患者血清 IL-6、TNF- $\alpha$  水平均增高,但试验组低于对照组,提示患者术后存在炎症反应激活,而艾司氯胺酮能够抑制手术创伤所致的炎症反应,这或许是其改善术后抑郁的另一重要机制。

综上,对于腹腔镜全子宫切除术患者,艾司氯胺酮能够有效减轻患者术后疼痛,改善患者术后抑郁状态,其机制可能与减轻术后炎症反应有关。本研究样本量较小,故未来仍需开展大样本量研究来验证所得结果。

#### 参考文献

- [1] Zhong H, Wang Y, Wang Y, *et al.* Comparison of the effect and clinical value in general anesthesia and combined spinal-epidural anesthesia in elderly patients undergoing hip arthroplasty [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2019, 17(6): 4421 - 4426.
- [2] Orri M, Boleslawski E, Regimbeau JM, *et al.* Influence of depression on recovery after major noncardiac surgery: a prospective cohort study [J]. *Annals of Surgery*, 2015, 262(5): 882 - 890.
- [3] Latif A, Shamsher KRM, Nawaz K. Depression and anxiety in patients undergoing elective and emergency surgery: cross-sectional study from Allama Iqbal Memorial Teaching Hospital, Sialkot [J]. *JPMA the Journal of the Pakistan Medical Association*, 2017, 67(6): 884 - 888.
- [4] Ma JH, Wang SY, Yu HY, *et al.* Prophylactic use of ketamine reduces postpartum depression in Chinese women undergoing cesarean section [J]. *Psychiatry Research*, 2019, 279: 252 - 258.
- [5] 魏肇余,薛瑞,李光香,等. 氯胺酮单次注射对创伤后应激障碍模型动物场景恐惧行为的影响及机制 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2020, 34(2): 104 - 111.
- [6] Wang J, Huang J, Yang S, *et al.* Pharmacokinetics and safety of esketamine in Chinese patients undergoing painless gastroscopy in comparison with ketamine: a randomized, open-label clinical study [J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2019, 13: 4135 - 4144.
- [7] 段泉泉,胜利. 焦虑及抑郁自评量表的临床效度 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2012, 26(9): 676 - 679.
- [8] Blichfeldt-Eckhardt MR, Ording H, Andersen C, *et al.* Early visceral pain predicts chronic pain after laparoscopic cholecystectomy [J]. *Pain*, 2014, 155(11): 2400 - 2407.
- [9] Song JY, Choi H, Chae M, *et al.* The effect of opioid-free anesthesia on the quality of recovery after gynecological laparoscopy: study protocol for a prospective randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2021, 22(1): 207.
- [10] 黄云波,丁杰,储明俊. 艾司氯胺酮复合布托啡诺 PCIA 对剖宫产术后镇痛、炎性细胞因子和产后抑郁的影响 [J]. *川北医学院学报*, 2023, 38(3): 378 - 381.
- [11] 赵文莉,邱妍,李玮玲,等. 一种新机制抗抑郁药: 艾司氯胺酮 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2019, 38(10): 585 - 588.
- [12] 孙丽丛,张丹参,景永帅. NMDA 受体对中枢神经系统的影响 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35(9): 641.
- [13] Kamp J, van Velzen M, Olofsen E, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for NMDA-receptor antagonist ketamine in the treatment of chronic neuropathic pain: an update of the most recent literature [J]. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2019, 15(12): 1033 - 1041.
- [14] 范幸,龙玲,聂雪晴,等. 心理干预对改善子宫全切术患者焦虑、抑郁情绪和生活质量的影响 [J]. *实用预防医学*, 2020, 27(7): 855 - 858.
- [15] Kaur U, Pathak BK, Singh A, *et al.* Esketamine: a glimmer of hope in treatment-resistant depression [J]. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2021, 271(3): 417 - 429.
- [16] Wei Y, Chang L, Hashimoto K. A historical review of antidepressant effects of ketamine and its enantiomers [J]. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 2020, 190: 172870.
- [17] 杨青青,胡宪文,李云,等. 不同剂量纳布啡复合舒芬太尼用于腹腔镜全子宫切除术后患者自控静脉镇痛的效果 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2020, 36(2): 140 - 143.
- [18] Bhattacharya A, Drevets WC. Role of neuro-immunological factors in the pathophysiology of mood disorders: implications for novel therapeutics for treatment resistant depression [J]. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 2017, 31: 339 - 356.
- [19] Schou MB, Larsen JB, Stunes AK, *et al.* Cerebrospinal fluid cytokines in geriatric patients with depressive disorders: a retrospective case-control study [J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2022, 13: 947605.
- [20] Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2016, 16(1): 22 - 34.

(收稿日期:2023-05-04

修回日期:2023-05-29)