

DOI:10.13350/j.cjpb.220318

• 临床研究 •

宫颈癌患者术后尿路感染的病原体种类及免疫反应变化分析

于游游^{1*}, 李秋梅¹, 闫婷², 张长庚¹

(1. 衡水市人民医院检验科, 河北衡水 053000, 2. 衡水市人民医院心外科)

【摘要】 目的 研究宫颈癌患者术后尿路感染病原体种类, 以及感染时 T 淋巴细胞免疫功能的变化。方法 选取 2020 年 4 月-2021 年 4 月本院收治的宫颈癌患者 86 例, 均接受广泛子宫切除+盆腔淋巴结清扫术。采集患者术后尿液, 采用全自动细菌分析仪鉴定病原菌, 根据感染情况分为感染组、未感染组, 采用 Logistic 分析术后尿路感染的影响因素。采用流式细胞术检测患者外周血中 IL-2⁺ CD4⁺、IFN- γ ⁺ CD4⁺、TNF- α ⁺ CD4⁺ 等 T 淋巴细胞亚群水平, 比较两组患者的免疫反应变化情况。结果 86 例宫颈癌患者术后发生尿路感染 22 例(25.58%), 分离出革兰阴性菌 22 株, 革兰阳性菌 13 株。主要感染病原菌大肠埃希菌 7 株, 肺炎克雷伯菌 6 株, 铜绿假单胞菌 5 株, 粪肠球菌 5 株。单因素、多因素 Logistic 回归分析显示, 年龄、留置尿管方式、留置尿管时间、术后尿潴留、住院时间以及 IL-2⁺ CD4⁺、IFN- γ ⁺ CD4⁺、TNF- α ⁺ CD4⁺ T 淋巴细胞亚群水平均是宫颈癌患者术后发生尿路感染的独立危险因素($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。术前感染组 IL-2⁺ CD4⁺、IFN- γ ⁺ CD4⁺、TNF- α ⁺ CD4⁺ T 细胞亚群水平均低于未感染组, 而术后 5 d 均明显增加, 其中感染组增加程度显著高于未感染组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 宫颈癌患者术后尿路感染病原体主要为革兰阴性菌, 且感染的发生使 T 淋巴细胞亚群发生显著变化, 免疫功能呈增强趋势。

【关键词】 宫颈癌; 尿路感染; T 淋巴细胞; 免疫反应

【中图分类号】 R378

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2022)03-0333-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2022 Mar;17(3):333-336.]

Analysis of pathogen types and immune response of postoperative urinary tract infection in patients with cervical cancer

YU You-you¹, LI Qiu-mei¹, YAN Ting², ZHANG Chang-geng¹ (1. Hengshui People's Hospital Laboratory Department, Hengshui, Hebei 053000, China; 2. Hengshui City People's Hospital Heart Surgery Department)*

【Abstract】 **Objective** To study the types of urinary tract infection pathogens in patients with cervical cancer and the changes of T lymphocyte immune function during infection. **Methods** 86 patients with cervical cancer who were admitted to our hospital from April 2020 to April 2021 were selected. All patients underwent extensive hysterectomy + pelvic lymph node dissection. The postoperative urine of the patients was collected and the pathogens were identified by automatic bacterial analyzer. According to the infection, they were divided into an infected group and an uninfected group. The influencing factors of postoperative urinary tract infection were analyzed by logistics. Flow cytometry was used to detect IL-2⁺ CD4⁺, IFN- γ ⁺ CD4⁺ and TNF- α ⁺ CD4⁺ T lymphocyte subsets in peripheral blood, and the changes in the immune response of the two groups were compared. **Results** Among 86 patients with cervical cancer, 22 cases(25.58%) of urinary tract infection occurred after operation, including 22 strains of Gram-negative bacteria and 13 strains of Gram-positive bacteria. The main infectious pathogens were 7 strains of Escherichia coli, 6 strains of Klebsiella pneumoniae, 5 strains of Pseudomonas aeruginosa and 5 strains of Enterococcus faecalis. Single factor and multivariate logistic regression analysis showed that age, indwelling catheter, indwelling catheter time, postoperative urinary retention, hospital stay and IL-2⁺ CD4⁺, IFN- γ ⁺ CD4⁺, TNF- α ⁺ CD4⁺ T lymph cell subsets were the independent risk factors for postoperative urinary tract infection in patients with cervical cancer($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The levels of IL-2⁺ CD4⁺, IFN- γ ⁺ CD4⁺, TNF- α ⁺ CD4⁺ T cell subsets in the preoperative infection group were lower than those in the uninfected group, but they all increased significantly at the 5th day after surgery, and the increase in the infected group was significantly higher than that in the uninfected group($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** The pathogen of postoperative urinary tract infection in patients with cervical cancer is mainly Gram-negative bacteria. When combined with postoperative infection, the T lymphocyte subsets change significantly, and the immune function tends to increase.

【Key words】 cervical cancer; urinary tract infection; gram-negative bacteria; T lymphocytes; immune response

* **【通讯作者(简介)】** 于游游(1981-), 男, 衡水武邑人, 汉族, 本科, 主管技师。研究方向: 临床基础检验。E-mail: iamdoctorea@163.com

宫颈癌根治术通过切除子宫、盆腔淋巴结而有效延长宫颈癌患者生存期,但该手术切除范围广、创面大、操作复杂,术后并发症较多,特别是术后长时间留置导尿管,极易发生术后尿路感染^[1-2]。尿路感染进一步降低宫颈癌患者术后膀胱恢复能力,从而影响手术效果^[3]。因此,了解宫颈癌患者术后尿路感染影响因素和病原菌的分布特点,有助于采取针对性抗菌治疗,并制定科学的护理方案,从而降低尿路感染发生风险,提高手术效果。研究证实宫颈癌患者体内炎症细胞、免疫细胞等免疫功能会发生变化,其中免疫细胞属于宫颈癌肿瘤微环境中的核心亚单位,对于肿瘤细胞的生长、繁殖、浸润以及肿瘤血管新生等生理过程有重要的调控作用^[4-5]。同时,T淋巴细胞通过趋化中性粒细胞、吞噬细胞而促进吞噬、补体调理、溶菌作用。孔雨佳等^[6]研究发现T淋巴细胞变化与病原菌入侵密切相关,通过非特异性免疫、特异性免疫而抵御细菌感染。本研究拟探讨宫颈癌患者手术前后以及合并尿路感染时T淋巴细胞的变化情况。

对象与方法

1 病例

选取2020年4月-2021年4月本院收治的宫颈癌患者86例,均接受广泛子宫切除+盆腔淋巴结清扫术。宫颈癌患者年龄45~70岁,平均年龄56.63±3.26。

纳入标准^[7]:(1)所有患者均经病理活检、影像学检测确诊为宫颈癌;(2)临床T分期为Ia~IIa期;(3)入组前未使用过抗肿瘤或免疫治疗药物;(4)自愿参与本研究,且均在知情同意书上签字。

排除标准:(1)手术禁忌症,依从性较差;(2)合并有其他原发性恶性肿瘤,易发生转移;(3)妊娠或哺乳期女性;(4)造血系统疾病,心、肝、肾功能障碍或脏器衰竭;(5)入组前1个月内发生感染性疾病。

2 方法

2.1 尿路感染的诊断与病原菌鉴定 术后采用消毒棉球对患者的尿管、周围黏膜、皮肤消毒处理,使用无菌注射器抽取10 ml中段尿液,置于无菌管中送检。应用法国生物梅里埃公司VITEK-32全自动细菌分析仪进行病原菌鉴定。

尿路感染判断标准^[8]:患者出现尿液浑浊、膀胱刺激征、尿路不畅等感染症状,且尿液培养细菌数超过 10^2 CFU/ml,或者尿标本离心后镜检显示白细胞超过5~8个/HP;患者未出现尿路感染症状,但尿标本培养细菌数超过 10^5 CFU/ml。

2.2 免疫功能检测 于术前和术后5 d采集清晨采集空腹外周静脉血4 ml,EDTA抗凝,采用Ficoll密

度梯度离心法分离单个核细胞,加入不同荧光素标记的抗CD4抗体、抗IL-2⁺抗体、抗IFN- γ ⁺抗体,抗TNF- α ⁺抗体(Abcam公司产品),4℃避光静置30 min,PBS洗脱游离抗体重悬细胞,采用流式细胞仪(美国BD公司产品)检测IL-2⁺CD4⁺、IFN- γ ⁺CD4⁺、TNF- α ⁺CD4⁺T百分率。

2.3 统计学分析 采用SPSS 20.0软件进行统计学分析。计量资料组间比较采用独立样本t检验;计数资料采用 χ^2 检验;采用单因素和多因素Logistic回归分析法分析发生感染的独立危险因素。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结果

1 病原菌感染情况

86例宫颈癌患者中术后发生尿路感染22例,感染率25.58%。中段尿培养共检出病原菌35株,3例患者存在3种病原菌感染,7例患者存在2种病原菌感染,12例患者存在1种病原菌感染。革兰阴性菌22株,革兰阳性菌13株,主要感染病原菌大肠埃希菌7株、肺炎克雷伯菌6株、铜绿假单胞菌5株、粪肠球菌5株(表1)。

表1 宫颈癌患者术后尿路感染的病原菌种类及构成
Table 1 Types and composition of pathogens of postoperative urinary tract infection in patients with cervical cancer

病原菌 Pathogen	株数 No. of strain	构成比(%) Constituent ratio
革兰阳性菌	12	34.29
粪肠球菌	5	14.29
表皮葡萄球菌	4	11.43
金黄色葡萄球菌	2	5.71
链球菌	1	2.86
革兰阴性菌	23	65.71
大肠埃希菌	7	20.00
肺炎克雷伯菌	6	17.14
铜绿假单胞菌	5	14.29
鲍曼不动杆菌	3	8.57
阴沟肠杆菌	1	2.86
沙门氏菌	1	2.86
合计 Total	35	100.00

2 两组患者基线资料比较

两组受试者的基线资料比较见表2。BMI、糖尿病、高血压患病率,病理类型、癌症分期构成,以及各种亚型T淋巴细胞比例两组间比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);年龄、留置尿管方式、留置尿管时间、术后尿潴留、住院时间以及IL-2⁺CD4⁺、IFN- γ ⁺CD4⁺、TNF- α ⁺CD4⁺T淋巴细胞亚群百分率两组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)(表2)。

表 2 两组患者基线资料比较
Table 2 Comparison of baseline data of 2 groups

组别 Group	感染组(n=22) Infection group	未感染组(n=64) Uninfected group	F/ χ^2	P
年龄(岁)				
≤60	9	42	4.144	0.042
>60	13	22		
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	22.21±2.82	23.03±3.16	1.078	0.284
糖尿病(例)	12	22	2.786	0.095
高血压(例)	14	28	2.591	0.108
病理类型(例)			0.939	0.333
腺癌	13	45		
鳞癌	9	19		
癌症分期(例)				
I B期	6	20	1.413	0.493
IIA期	8	29		
IIB期	8	15		
术中出血量(mL)	282.70±52.69	268.36±42.26	1.287	0.202
留置尿管方式(例)				
经尿道留置尿管	15	20	9.253	0.002
膀胱造瘘管	7	44		
留置尿管时间($\bar{x}\pm s$, d)	9.74±2.67	8.16±2.28	2.682	0.009
术后尿潴留(例)	20	44	4.223	0.040
住院时间($\bar{x}\pm s$, d)	22.76±4.65	20.63±3.74	2.162	0.033
IL-2+CD4+($\bar{x}\pm s$, %)	1.04±0.27	1.24±0.25	3.172	0.002
IFN- γ +CD4+($\bar{x}\pm s$, %)	0.88±0.18	0.98±0.20	2.073	0.041
TNF- α +CD4+($\bar{x}\pm s$, %)	0.81±0.19	0.92±0.21	2.169	0.033

3 术后尿路感染发生影响因素

以术后是否发生尿路感染(是=1,否=0)为因变量,以表2中有统计学差异的变量为自变量,留置尿管

方式(经尿道留置尿管=1,膀胱造瘘管=0)、术后尿潴留(是=1,否=0),IL-2⁺CD4⁺、IFN- γ ⁺CD4⁺、TNF- α ⁺CD4⁺T淋巴细胞亚群水平以及年龄、留置尿管时间、住院时间均以实际值赋值进行 Logistic 回归分析(表3)。年龄、留置尿管方式、留置尿管时间、术后尿潴留、住院时间以及 IL-2⁺CD4⁺、IFN- γ ⁺CD4⁺、TNF- α ⁺CD4⁺T淋巴细胞亚群百分率均是宫颈癌患者术后发生尿路感染的独立危险因素($P<0.05$)(表3)。

表 3 宫颈癌患者术后尿路感染发生影响因素分析
Table 3 Analysis of the factors of postoperative urinary tract infection

影响因素 Influence factor	β	S.E	Wald	P	OR	95%CI
年龄	0.543	0.263	4.263	0.039	1.721	1.028 2.882
术后尿潴留	0.548	0.204	7.216	0.007	1.730	1.160 2.580
留置尿管方式	0.712	0.293	5.905	0.015	2.038	1.148 3.619
留置尿管时间	0.858	0.385	4.967	0.026	2.358	1.109 5.016
住院时间	1.148	0.548	4.389	0.036	3.152	1.077 9.227
IL-2 ⁺ CD4 ⁺	0.923	0.365	6.395	0.011	2.517	1.231 5.147
IFN- γ ⁺ CD4 ⁺	0.812	0.383	4.495	0.034	2.252	1.063 4.772
TNF- α ⁺ CD4 ⁺	1.042	0.472	4.874	0.027	2.835	1.124 7.150

4 术前和术后 T 淋巴细胞亚群比较

表4显示,术前 IL-2⁺CD4⁺、IFN- γ ⁺CD4⁺、TNF- α ⁺CD4⁺T细胞亚群百分率感染组均显著低于未感染组,术后5d感染组显著高于未感染组,感染组增加程度显著高于未感染组($P<0.05$)(表4)。

表 4 宫颈癌患者手术前后 T 淋巴细胞亚群水平变化
Table 4 Comparison of T lymphocyte subsets before and after surgery

组别 Group	例数 No. of cases	IL-2 ⁺ CD4 ⁺			IFN- γ ⁺ CD4 ⁺			TNF- α ⁺ CD4 ⁺		
		术前 Preoperative	术后 5 d 5 days after operation	变化值 Change value	术前 Preoperative	术后 5 d 5 days after operation	变化值 Change value	术前 Preoperative	术后 5 d 5 days after operation	变化值 Change value
感染组	22	1.04±0.27	1.94±0.37	0.90±0.16	0.88±0.18	1.75±0.25	0.87±0.21	0.81±0.19	2.14±0.32	1.33±0.29
未感染组	64	1.24±0.25	1.54±0.28	0.30±0.07	0.98±0.20	1.38±0.22	0.40±0.09	0.92±0.21	1.76±0.28	0.84±0.21
t 值		3.172	4.633	17.037	2.073	10.121	10.181	2.169	5.293	8.524
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01

讨论

宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤,发病率仅次于乳腺癌,临床上以放、化疗及手术治疗为主,其中 T 分期为 Ia~IIa 期患者多采用宫颈癌根治术。宫颈癌根治术可有效切除肿瘤病灶,避免肿瘤转移,从而延长患者生存时间,但手术创伤较大,术后尿路感染一直是临床重点关注的问题。临床研究认为,术后尿路感染在一定程度上对术后辅助治疗造成不良影响,严重者可发生发热、肾盂肾炎、肾功能衰竭等并发症^[9],因此研究影响术后尿路感染的影响因素对于患者预后具有重要意义。本次研究中的 86 例宫颈癌患者术后发生尿路感染 22 例(25.58%),共检出 35 株病原菌,其中革兰

阴性菌 22 株,革兰氏阳性菌 13 株,表明感染病原菌主要为革兰阴性菌。周红辉等^[10]报道早期宫颈癌根治术后并发泌尿系感染率可达 22.95%,其中革兰阴性菌占 56.36%。结合本次研究结果进一步表明宫颈癌患者术后泌尿系感染率较高,需根据药敏试验结果合理进行抗菌治疗,从而有利于疾病预后。尽管目前宫颈癌术后常采用一代、二代头孢菌素联合甲硝唑等厌氧菌药物防治术后感染,但无法完全覆盖全病原菌,容易发生耐药从而引发感染,如大肠埃希菌多为产超广谱 ESBLs 菌,容易对头孢类、氨基糖苷类等产生耐药性,因此术后可适当减少头孢菌素、 β -内酰胺酶类抗菌药物的使用^[11]。

本研究通过单因素、多因素 Logistic 回归分析显

示,年龄、留置尿管方式、留置尿管时间、术后尿潴留、住院时间均是宫颈癌患者术后发生尿路感染的独立危险因素。分析认为,患者年龄越大则合并基础疾病越多,机体免疫防御功能越低,抵抗病原菌能力越低,且雌激素分泌水平降低容易导致泌尿管道黏膜变薄,进一步降低抵抗能力^[12],故而容易并发术后尿路感染。术前积极控制患者的疾病,如降糖、降压,合理饮食运动,适当补充营养以增强机体免疫力,降低术后尿路感染风险。广泛子宫切除+盆腔淋巴结清扫术作为侵入性操作也是引起尿路感染的重要原因,在离断宫旁组织、切除相关神经丛、游离输尿管、清扫盆腔淋巴结时,容易损伤输尿管,同时损伤膀胱传出、传入神经而影响膀胱肌收缩,增加尿潴留风险^[13-14]。尿潴留患者需留置导管,容易干扰后壁最低处脱落下来的上皮细胞以及渗血引出体外,从而为细菌滋生提供了良好环境,增加术后发生尿路感染。同时,留置尿管过程中,尿液易顺管腔反流,或者输尿管管腔引流不畅,增加细菌黏附风险。陈小燕等^[15]的研究认为,随着留置尿管时间的延长,患者泌尿系统感染率随之增加。基于以上研究,为了降低宫颈癌根治术后泌尿系统感染风险,在患者条件允许的情况下,可应尽早拔除导尿管,降低反复插管次数,对于短时间内无法拔出的患者,可加强膀胱造瘘口、会阴的清洁与护理以及尿道护理,严格执行无菌操作,定期碘伏液坐浴消毒,根据药敏试验选择抗生素可有效降低术后泌尿系统感染风险。

细胞免疫不仅在抗肿瘤免疫中发挥重要调控作用,在机体感染时也能及时抵抗、清除感染微生物,从而维持机体正常稳态平衡。T淋巴细胞为免疫防御系统中的第一道防线,如 $\gamma\delta$ T细胞具有快速启动机体免疫应答过程功能,对入侵病原菌具有较强的杀灭作用^[16]。谭细凤等^[17]研究发现,宫颈癌患者体内细胞免疫功能受到抑制,其 $IL-2^+ CD4^+$ 、 $IFN-\gamma^+ CD4^+$ 、 $TNF-\alpha^+ CD4^+$ T淋巴细胞亚群水平以及相应的细胞因子水平较正常人群偏低。机体发生感染后可促发炎症反应,激活非特异防御系统,诱导T淋巴细胞的分化,从而增强免疫抵抗能力,故而术前低水平的 $IL-2^+ CD4^+$ 、 $IFN-\gamma^+ CD4^+$ 、 $TNF-\alpha^+ CD4^+$ T淋巴细胞亚群可能增加术后尿路感染风险。同时,本研究发现经治疗后感染组、非感染组患者的T细胞亚群水平均呈增加趋势,其中感染组患者的增加程度显著高于非感染组,表明术后合并感染者体内的T细胞亚群被激活,可大量产生 $IL-2$ 、 $IFN-\gamma$ 、 $TNF-\alpha$ 等炎症因子,进一步募集、趋化单核吞噬细胞、中性粒细胞,从而发挥抗感染免疫功能。安强等^[18]研究发现,宫颈癌术后阴道残端感染可激活TLRs信号通路,高表达TLR4和TLR9,并经MyD88激活IRF信号通路,从而介导白

细胞介素、肿瘤坏死因子等炎症因子的释放,并活化T淋巴细胞和NK细胞,促进其在机体细胞免疫功能中发挥关键作用,帮助机体灵敏识别、排除抗原性异物,维持生理状态平衡。因此,患者术后感染时的T细胞表达水平呈现复杂性改变,需进一步深入研究细胞免疫机制与肿瘤、合并感染的关系,从而指导临床诊断,有助于采取针对性治疗,使患者早日康复。

综上所述,宫颈癌患者术后尿路感染病原体主要为革兰阴性菌,且感染的发生使T淋巴细胞亚群发生明显变化,免疫功能呈增强趋势。

【参考文献】

- [1] 夏雪梅,朱滔. 宫颈癌根治术患者留置尿管后尿路感染的主要危险因素及护理干预策略[J]. 广东医学,2019,40(23):3347.
- [2] Gong Y, Zhao L, Wang L, et al. The effect of clamping the indwelling urinary catheter before removal in cervical cancer patients after radical hysterectomy[J]. J Clin Nurs, 2017, 26(7-8):1131-1136.
- [3] [1]胡邱琚,李培全,刘开江,等. 腹腔镜下保留盆腔神经宫颈癌根治术对膀胱功能影响的研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017,33(8):827-831.
- [4] Wendel Naumann R, Leath CA 3rd. Advances in immunotherapy for cervical cancer[J]. Curr Opin Oncol, 2020, 32(5):481-487.
- [5] Zhang Y, Yu M, Jing Y, et al. Baseline immunity and impact of chemotherapy on immune microenvironment in cervical cancer[J]. Br J Cancer, 2021, 124(2):414-424.
- [6] 孔雨佳. 肿瘤浸润淋巴细胞在妇科肿瘤中的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(7):540-542.
- [7] 鲁琦,张震宇. 国际妇产科联盟2018年版子宫颈癌分期标准的解读[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(10):718-720.
- [8] 刘贵建,程实. 尿路感染的实验室诊断进展[J]. 中华检验医学杂志, 2009, 32(6):616-620.
- [9] Thergaonkar RW, Hari P. Current management of urinary tract infection and vesicoureteral reflux[J]. Indian J Pediatr, 2020, 87(8):625-632.
- [10] 周红辉,王楠,丁佳佳,等. 早期宫颈癌根治术留置双J管患者并发泌尿系感染的病原学特点及影响因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(18):2839-2842.
- [11] 柳文毅,张晓丽,叶志斌,等. 不同类型尿路感染大肠埃希菌的分布和耐药性分析[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2018, 27(6):518-522.
- [12] 何清萍,梅雪,邓婧. 影响宫颈癌患者根治术后尿路感染的危险因素分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(3):40-42.
- [13] 吕永利,杨守华,李沙沙,等. 宫颈癌患者根治术后尿潴留预防及管理的最佳证据总结[J]. 中华护理杂志, 2019, 54(7):1097-1102.
- [14] 张广民,陈鸿友,宋丽华,等. 腹腔镜下保留盆神经丛的子宫癌根治术对改善排尿排便功能的相关研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2019, 20(2):30-33.
- [15] 陈小燕,孙玲,曹海华,等. 妇科恶性肿瘤患者术后尿路感染病原菌分布及影响因素研究[J]. 中国消毒学杂志, 2020, 223(3):50.
- [16] Morandi F, Yazdanifar M, Cocco C, et al. Engineering the bridge between innate and adaptive immunity for cancer immunotherapy: focus on $\gamma\delta$ T and NK cells[J]. Cells, 2020, 9(8):1757.
- [17] 谭细凤,徐慧君,郭丽华,等. 宫颈癌术后感染患者T淋巴细胞免疫功能变化及其临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(6):1270-1272.
- [18] 安强,杨炳,刘维,等. 宫颈癌术后阴道残端感染对机体TLRs信号通路及免疫功能的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(15):2366-2369, 2374.

【收稿日期】 2021-10-20 【修回日期】 2021-12-16