

本文引文格式:李培,刘艳,赵亚子,等.定量CT参数对胰腺癌患者恶病质的诊断价值[J].右江民族医学院学报,2023,45(4):617-621.

【论著与临床报道】

## 定量CT参数对胰腺癌患者恶病质的诊断价值

李培,刘艳,赵亚子,李云成,吕磊,翟建

(皖南医学院第一附属医院,安徽 芜湖 241000)

**摘要:**目的 通过定量CT有关参数诊断胰腺癌患者恶病质。方法 使用定量CT检测64名胰腺癌患者治疗前后L3腰椎中部层面椎后肌群脂肪面积(fat area,FA)、肌肉面积(muscle area,MA)、脂肪浸润程度(muscle fat infiltration,MFI)及腹内总脂肪面积(total fat area,TFA)、腹内脂肪面积(visceral fat area,VFA)、皮下脂肪面积(subcutaneous fat area,SFA)以及腰椎骨密度(bone mineral density,BMD),对比治疗前后FA、MA、MFI、TFA、VFA、SFA及BMD的变化。统计学处理采用配对 $t$ 检验或Wilcoxon符号秩检验分析,采用二元Logistic回归分析影响因素,利用ROC曲线分析评估定量CT参数诊断胰腺癌患者恶病质的诊断效能。**结果** 胰腺癌患者治疗前后身体组分差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),治疗后的身体组分均有不同程度的下降。多因素Logistic回归结果显示cBMD、cSFA为胰腺癌患者恶病质的危险因素。cBMD、cSFA联合诊断的曲线下面积为0.919(95%CI:0.835~1.000)。**结论** 胰腺癌患者治疗前后身体组分均有明显变化,cBMD、cSFA能够很好地诊断胰腺癌恶病质患者。

**关键词:**定量CT;胰腺肿瘤;恶病质;诊断

中图分类号:R736.7

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2023)04-0617-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.04.012

## Diagnostic value of quantitative CT parameters for cachexia in patients with pancreatic cancer

Li Pei, Liu Yan, Li Yuncheng, Lv Lei, Zhai Jian

(The first Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241000, Anhui, China)

**Abstract:** **Objective** To diagnose cachexia in patients with pancreatic cancer using quantitative CT-related parameters. **Methods** Quantitative CT was used to measure the fat area (FA), muscle area (MA), muscle fat infiltration (MFI), total fat area (TFA), visceral fat area (VFA), subcutaneous fat area (SFA) and bone mineral density (BMD) in 64 patients with pancreatic cancer before and after treatment. The measurements were taken at the middle level of the L3 lumbar spine in the posterior vertebral muscle group. Changes in FA, MA, MFI, TFA, VFASFA, and BMD before and after treatment were compared. Statistical analysis was performed using paired  $t$ -tests or Wilcoxon signed-rank tests. Binary Logistic regression analysis was used to identify influencing factors, and the diagnostic efficacy of quantitative CT parameters in diagnosing cachexia in pancreatic cancer patients was evaluated using ROC curve analysis. **Results** Statistically significant differences in body composition were observed before and after treatment in patients with pancreatic cancer ( $P < 0.05$ ), with a decreasing trend in body composition after treatment. Multivariable Logistic regression analysis showed that cBMD and cSFA were risk factors for cachexia in patients with pancreatic cancer. The area under the curve for the combined diagnosis of cBMD and cSFA was 0.919 (95% CI :0.835~1.000). **Conclusion**

第一作者简介:李培(1997-),男,在读硕士研究生,研究方向:放射医学,E-mail:18356599220@163.com

通讯作者简介:翟建(1962-),男,本科,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:放射医学,E-mail:1318296295@qq.com

Significant changes in the body composition of patients with pancreatic cancer were observed before and after treatment, additionally, cBMD and cSFA were found to be effective in diagnosing cachexia in patients with pancreatic cancer.

**Key words:** quantitative CT; pancreatic cancer; cachexia; diagnosis

恶病质是一种骨骼肌量持续减少,或伴有脂肪质量损失,导致患者进行性功能障碍综合征<sup>[1]</sup>,影响了胰腺癌患者的生存。因此精确诊断恶病质并及时对症治疗就显得格外重要。目前临床常用诊断<sup>[2]</sup>恶病质标准主要依靠体重丢失比例与体质指数(body mass index, BMI)水平,然而 BMI 并不能反映全身肌肉脂肪含量的变化和异常的脂肪浸润,模糊了对患者的营养状态的评估进而增加了临床对“隐形”恶病质误诊<sup>[3]</sup>。“隐形”恶病质是指肌肉和脂肪的损失可以通过腹水或周围水肿导致的体重增加来掩盖,而定量 CT 则是一种通过已有的 CT 影像资料直接利用技术手段获取病人身体组分,即骨骼、肌肉和脂肪三部分<sup>[4]</sup>的定量信息。能够有效避免诸如此类的因素。因此,本文就定量 CT 对胰腺癌患者治疗前后身体组分的变化预测胰腺癌患者恶病质进行了如下研究。

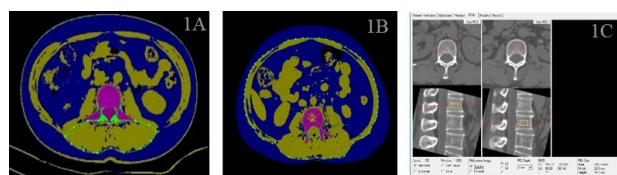
## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 选取 2013 年 1 月至 2020 年 1 月在本院行根治性手术及化疗的胰腺癌患者共 64 名,年龄为(52.29±8.46)岁,且男女患者年龄分布无统计学差异。其中男 33 例,女 31 例,恶病质患者共 24 例,男 11 例,女 13 例。纳入标准:①经穿刺活检或手术病理证实为胰腺癌;②临床资料完整,所有患者治疗前及治疗后均行腹部 CT 平扫,且两次腹部 CT 平扫间隔时间为 6 个月左右;③患者治疗前未经其他治疗。排除标准:①图像不全或质量不佳影响测量;②患者合并有严重的心、肝、肾等脏器功能障碍;③合并其他恶性肿瘤;④患者合并腹水或水肿者。

**1.2 诊断标准** 恶病质诊断标准<sup>[2]</sup>目前临床常以 2010 年欧洲癌症治疗指南为主,本研究使用的是基于欧洲姑息治疗协会提出的标准结合国内的指南得出的恶病质的诊断<sup>[5]</sup>标准。符合以下 3 条中的任意一条即可诊断为恶病质。①无节食条件下,6 个月内体重下降>5%;②体重指数 BMI<20 kg/m<sup>2</sup> 及任何程度的体重下降>2%;③四肢骨骼肌指数符合肌肉减少症的标准及任何程度的体重下降>2%。

**1.3 研究方法** 采用 PHILIPS 64 排 CT 机器及 Mindways 公司第 4 代 QCT 产品,所有人做检查前必须进行质控校准,质控校准的频率为 1 周 1 次。CT 扫描参数设置:120 kV、125 mAs,床高 120 cm,层厚为 2 mm,扫描视野(SFOV)为 500 mm。由于以上所

述的研究对象均进行了 CT 肝胆胰脾检查,所以不进行额外的放射检查,直接将重建图像传输到 Mindways 公司提供的 QCT PRO 软件工作站中,本文选择是平扫期 2 mm 图像在工作站中进行测量。参考以往的有关研究<sup>[6-7]</sup>,使用 QCT PRO 软件的“tissue composition”功能测量椎后肌群的肌肉(muscle area, MA)和脂肪面积(fat area, FA)。选取 L3 椎体中部层面的薄层轴位图像为测量层面,沿着多裂肌及竖脊肌边缘人工勾画感兴趣区 ROI(region of interest, ROI),如图 1A 所示,软件按照预设的阈值自动区分 ROI 区域内的肌肉和脂肪面积(cm<sup>2</sup>),同时根据 MA 和 FA 可以计算出椎后肌群的肌肉脂肪浸润程度(muscle fat infiltration, MFI)<sup>[8]</sup>,计算公式为  $MFI = FA / (FA + MA)$ 。在上述同一层面中利用 QCT PRO 软件的“tissue composition”功能测量出腹部总脂肪面积(total fat area, TFA)、内脏脂肪面积(visceral fat area, VFA)以及皮下脂肪面积(subcutaneous fat area, SFA),如图 1B 所示。最后腰椎骨密度的测量选取的是 L1 和 L2 椎体中部的松质骨部分,如图 1C 所示,分别测的 L1 和 L2 松质骨的腰椎骨密度(bone mineral density, BMD),两者的平均值为最终的 BMD,需要注意的是,测量时测量部位要尽量避开皮质骨、椎基静脉走行区域,严重变形或骨折的椎体不能测量<sup>[9]</sup>。胰腺癌患者在治疗前后(治疗前后时间间隔为半年)各测一次 BMD,记为 BMD 前、BMD 后。cBMD=BMD 前-BMD 后。同理计算出身体组分各变化量 cFA、cMA、cMFI、cTFA、cVFA、cSFA。



注:1A 为测量 FA 和 MA 所勾画的 ROI;1B 为测量 TFA、VFA 以及 SFA 所勾画的 ROI;1C 为测量 L1 和 L2 平均 BMD 所勾画的 ROI。

图 1 QCT 图像

**1.4 统计学方法** 统计分析使用 SPSS 26.0、R4.1.2 和 MedCalc 19.0.2 软件。计量资料采用 S-W 法检验数据正态性,对符合正态性要求的数据用( $\bar{x} \pm s$ )表示,

否则用四分位数表示  $M(Q_1 \sim Q_3)$ , 使用  $t$  检验或者 Wilcoxon 符号秩检验比较患者治疗前后的差异。以是否是恶病质患者为因变量, 以性别、年龄、腹部体质成分为自变量, 通过 Logistic 回归分析恶病质的独立影响因素, ROC 曲线分析用来评估诊断效能。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

表 1 64 例胰腺癌患者治疗前后身体组分的差异比较结果

	治疗前	治疗后	$t/Z$	$P$
BMD/(g · cm <sup>-3</sup> )	124.44 ± 36.49	118.83 ± 33.54	2.504	0.015
TFA/cm <sup>2</sup>	238.30(170.20~327.40)	204.90(113.45~301.65)	-3.067	0.002
VFA/cm <sup>2</sup>	128.45(86.00~166.25)	106(72.15~160.75)	-2.878	0.004
SFA/cm <sup>2</sup>	111.25(63.10~144.15)	84.10(50.15~138.60)	-2.335	0.020
FA/cm <sup>2</sup>	3.3(2.35~5.50)	2.90(1.70~4.15)	-2.443	0.015
MA/cm <sup>2</sup>	46.20 ± 8.84	44.40 ± 10.28	2.249	0.028
MFI	0.0703(0.0501~0.1001)	0.0595(0.0397~0.0901)	-2.167	0.030

注: 表内正态分布计量资料数据以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 非正态分布计量资料数据以  $M(Q_1 \sim Q_3)$  表示。

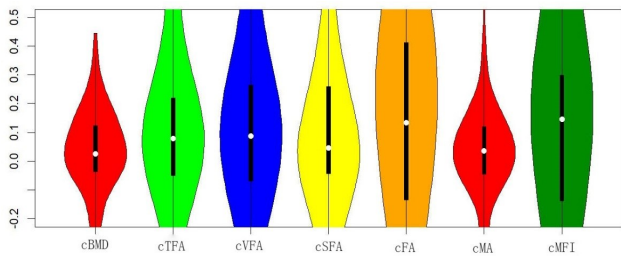


图 2 64 例胰腺癌患者身体组分下降程度的小提琴图

2.2 胰腺癌恶病质患者多因素 Logistic 回归分析结果 以胰腺癌患者是否恶病质为因变量 (是 = 1, 否 = 0), 以患者年龄、性别 (男性 = 1, 女性 = 0)、身体各组分变化为自变量, 进行二元 Logistic 回归分析, 结果显示 cBMD、cSFA 为胰腺癌患者恶病质的危险因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 胰腺癌恶病质患者多因素 Logistic 回归分析结果

变量	$\beta$	SE	Wald	$P$	OR	95% CI
cBMD	0.057	0.027	4.491	0.034	1.059	1.004~1.117
cSFA	0.100	0.028	13.241	<0.001	1.105	1.047~1.167
常量	-2.069	0.581	12.665	<0.001	0.126	

2.3 cBMD、cSFA 诊断胰腺癌恶病质患者的 ROC 分析结果 从表 3、图 3 可以看出, cBMD、cSFA 联合诊断胰腺癌恶病质患者的效能最高, 其 ROC 曲线下面积为 0.919 (95% CI: 0.835 ~ 1.000), 敏感度为 87.50%, 特异度为 92.50%, cBMD 以及 cSFA 最佳截断值分别为 3.57、19.70。

## 2 结果

2.1 胰腺癌患者治疗前后身体组分的比较 由表 1 可知 64 例胰腺癌患者治疗前后身体组分差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。通过绘制 64 例胰腺癌患者身体组分的下降程度的小提琴图, 如图 2 所示, 可以发现胰腺癌患者治疗后的身体组分均有不同程度的下降。

表 3 cBMD、cSFA 诊断胰腺癌恶病质患者的 ROC 分析结果

变量	曲线下面积 (AUC)	95% CI	$P$
cBMD	0.616	0.466~0.766	0.124
cSFA	0.905	0.808~1.000	<0.001
cBMD、cSFA 联合	0.919	0.835~1.000	<0.001

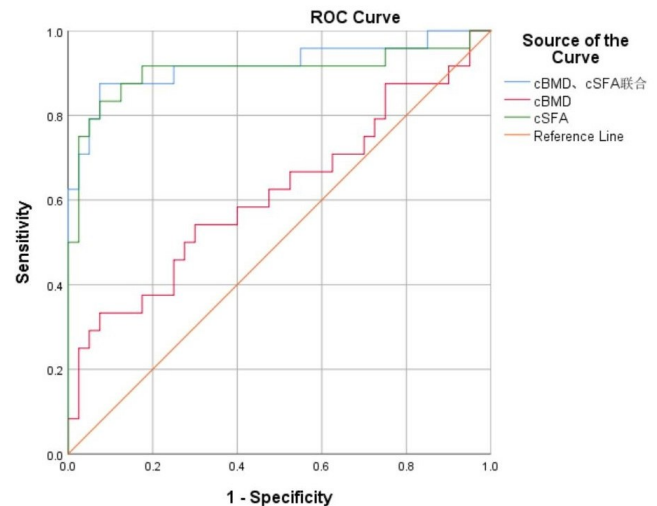


图 3 cBMD、cSFA 联合预测胰腺癌恶病质患者的 ROC 曲线

## 3 讨论

手术和化疗是临床上治疗胰腺癌患者的常规手段, 但是手术和化疗会对患者身体产生不利影响, 可能会造成患者骨量、肌肉和脂肪等身体组分的丢失, 进而发生恶病质<sup>[10]</sup>。临床 60%~80% 的恶性肿瘤患者在肿瘤的任意阶段中可能出现恶病质, 其中因为恶病质使患者死亡的约占 20%<sup>[11]</sup>, 这在胰腺癌患者中则更加严重。目前临床诊断肿瘤恶病质主要有两种标准, 一

种是 2008 年华盛顿诊断标准<sup>[12]</sup>,另一种是 2010 年欧洲癌症治疗指南标准<sup>[13]</sup>。以上两种方法均不能满足临床对“隐形”恶病质的精确诊断,而定量 CT<sup>[14]</sup>可以定量测量人体骨骼、肌肉及脂肪,能够反映患者治疗过程中身体组分的变化。而且 CT 定量参数的测量不受患者腹水或水肿的影响,可以有效避免临床上对“隐形”恶病质的误诊。故本研究利用定量 CT 评估胰腺癌患者治疗前后身体组分的变化并研究身体组分的变化对恶病质患者的临床诊断价值。

本研究发现胰腺癌患者治疗后与治疗前身体组分相比差异均有统计学意义,治疗后的身体组分均下降。胰腺癌患者在治疗之后,由于身体内的代谢异常和药物毒性,身体内骨量、肌肉含量和脂肪含量会减少。这与 MUESKE N M 等<sup>[15]</sup>发现类似,通过对急性淋巴细胞白血病患者治疗前后对比发现,治疗后存在骨质疏松以及肌肉、脂肪减少。OWEN P J 等<sup>[16]</sup>通过对 70 例前列腺癌患者治疗前后的身体变化观察,也与本研究的结果一致。这可能是因为<sup>[17]</sup>化疗药物可抑制内源性激素的合成活性,从而对激素依赖性骨骼产生破坏作用,同时化学药物引起的消化道症状,影响钙、磷、镁吸收,这就造成了骨量的减少。另外,部分胰腺癌患者身体某些激素<sup>[18]</sup>减少也会造成骨量减少。化疗药物<sup>[19]</sup>还会通过诱导 NF- $\kappa$ B 激活和上调肌肉生成抑制剂导致肌萎缩,从而造成肌量减少。另外肿瘤自身造成的异常代谢会使得蛋白质和脂肪大量消耗,这让身体内的肌肉含量和脂肪含量进一步减少。

由于对身体组分的单次测量可能无法真实反映出个体自身的变化情况,故本研究采用定量 CT 测量胰腺癌患者治疗前后身体组分,对治疗前后身体组分的变化量采用多因素 Logistic 回归分析建立模型,最终 cBMD 和 cSFA 在方程中有统计学意义,这说明 BMD 和 SFA 下降的多的比 BMD 和 SFA 下降少的胰腺癌患者更容易患恶病质,这可能与较高的 BMD 及 SFA 反映了较好的身体情况有关<sup>[20]</sup>。恶病质患者的主要特征之一的肌少症,有研究<sup>[6]</sup>表明单独 L3 层面的腰椎椎后肌群肌肉含量和脂肪浸润程度能够诊断肌肉减少,其退变程度是诊断肌少症的重要指标之一,但 cMA 和 cMFI 却没有在 Logistic 回归方程中有统计学意义。目前关于这方面的研究较少,或许是仅对腰椎椎后肌群的单一层面进行研究,对肌肉减少只能进行初步观察和分析<sup>[21]</sup>。推测可能是这与胰腺癌患者体型有关,定量 CT 测量的只是 L3 椎体层面的椎后肌群,不同体型患者 L3 椎体层面的椎后肌群与全身肌肉有区别。而年龄和性别没有进入最后的方程可能是由于研究人群和样本量造成的,这需要更多研究来证明。

本研究建立的模型对胰腺癌患者恶病质具有一定

的诊断效能,能够减少临床“隐形”恶病质误诊。但本研究仍有以下局限性:首先,本研究的样本量较少,可能造成抽样误差增大,影响研究结果;其次,定量 CT 半自动测量时,存在个人因素影响,对研究结果也具有一定的影响;最后这是单一中心的回顾性分析,研究结果不一定具有广泛的代表性。

综上所述,胰腺癌患者治疗后半年的身体组分都有不同程度的下降,定量 CT 在常规 CT 的基础上可以准确反映出患者骨骼、肌肉和脂肪的变化,定量 CT 中所反映患者身体组分的变化可以诊断胰腺癌患者是否患恶病质,为临床提供一种恶病质诊断的全新方法。

#### 参考文献:

- [1] PEIXOTO DA SILVA A, SANTOS J M O, COSTA E S M, et al. Cancer cachexia and its pathophysiology: links with sarcopenia, anorexia and asthenia[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2020, 11(3): 619-635.
- [2] 荣秀梅, 王甦. 癌症恶病质的研究进展[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(74): 14645-14647, 14649.
- [3] FEARON K, STRASSER F, ANKER S D, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(5): 489-495.
- [4] MOURTZAKIS M, PRADO C M M, LIEFFERS J R, et al. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2008, 33(5): 997-1006.
- [5] 周芳. CT 定量肌肉减少联合血液学指标预测肿瘤恶病质的临床研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2021.
- [6] MONTANO-LOZA A J, MEZA-JUNCO J, PRADO C M M, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(2): 166-173, 171-173. e1.
- [7] 季锐, 汤光宇, 唐睿, 等. 基于定量 CT 和 CT 灌注成像的腰椎骨密度与骨肌血流灌注、肌量相关性的初步研究[J]. *中华放射学杂志*, 2021, 55(4): 365-370.
- [8] 蔡韦, 王玲, 陈颐中, 等. 定量 CT 研究中老年男性椎后肌群退行性改变与年龄的相关性[J]. *重庆医学*, 2016, 45(30): 4193-4196.
- [9] 马远征, 王以朋, 刘强, 等. 中国老年骨质疏松诊疗指南(2018)[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(11): 2557-2575.
- [10] GRANDE A J, SILVA V, SAWARIS NETO L, et al. Exercise for cancer cachexia in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 3(3): CD10804.
- [11] AMANO K, MAEDA I, ISHIKI H, et al. Effects of enteral nutrition and parenteral nutrition on survival in patients with advanced cancer cachexia: analysis of a multicenter prospective cohort study[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(3): 1168-1175.

- [12] MONDELLO P, MIAN M, ALOISI C, et al. Cancer cachexia syndrome: pathogenesis, diagnosis, and new therapeutic options[J]. *Nutr Cancer*, 2015, 67(1): 12-26.
- [13] 骆衍新. 欧洲癌症恶液质临床治疗指南解读[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2014, 1(1): 33-35.
- [14] 陈东, 王传彬, 史彬, 等. 定量 CT 在肿瘤恶液质诊断及疗效评估中的研究进展[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2020, 7(4): 497-501.
- [15] MUESKE N M, MITTELMAN S D, WREN T A L, et al. Myosteatosis in adolescents and young adults treated for acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(13): 3146-3153.
- [16] OWEN P J, DALY R M, DALLA VIA J, et al. The clinical relevance of adiposity when assessing muscle health in men treated with androgen deprivation for prostate cancer[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2019, 10(5): 1036-1044.
- [17] 连志标, 李幸运, 吴泽炆, 等. 辅助化疗、内分泌治疗对绝经后乳腺癌患者骨密度的影响[J]. *国际医药卫生导报*, 2016, 22(8): 1080-1082.
- [18] 李兰, 杨一秋, 解继胜. 去卵巢小鼠绝经后骨质疏松模型的建立和综合评定[J]. *右江民族医学院学报*, 2021, 43(1): 6-10.
- [19] DAMRAUER J S, STADLER M E, ACHARYYA S, et al. Chemotherapy-induced muscle wasting: association with NF- $\kappa$ B and cancer cachexia[J]. *Eur J Transl Myol*, 2018, 28(2): 7590.
- [20] HE H, LIU Y, TIAN Q, et al. Relationship of sarcopenia and body composition with osteoporosis[J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(2): 473-482.
- [21] 郑小敏, 曹锋, 钱立庭, 等. 定量 CT 身体组分分析预测肝细胞癌经导管动脉化疗栓塞术治疗预后的研究[J]. *中华放射学杂志*, 2021, 55(4): 371-376.

收稿日期: 2023-04-12; 修回日期: 2023-05-18

(上接第 616 页)

- [4] NIE K, NIE W, ZHANG Y X, et al. Comparing clinicopathological features and prognosis of primary pulmonary invasive mucinous adenocarcinoma based on computed tomography findings[J]. *Cancer Imaging*, 2019, 19(1): 47.
- [5] SAWADA E, NAMBU A, MOTOSUGI U, et al. Localized mucinous bronchioloalveolar carcinoma of the lung: thin-section computed tomography and fluorodeoxyglucose positron emission tomography findings[J]. *Jpn J Radiol*, 2010, 28(4): 251-258.
- [6] 吴顺, 李琦, 何小群, 等. 实性孤立性肺浸润性黏液腺癌与非黏液腺癌的 CT 表现差异[J]. *第三军医大学学报*, 2021, 43(19): 1919-1923.
- [7] 王晓梅, 王靖红, 吴重重, 等. 原发性肺浸润型黏液腺癌的多层螺旋 CT 表现[J]. *中国医学影像学杂志*, 2015, 23(9): 691-694.
- [8] 聂凯, 于红, 刘士远, 等. 原发性肺浸润性黏液腺癌 CT 征象及病理特点[J]. *实用放射学杂志*, 2018, 34(9): 1335-1338.
- [9] 郑晓涛, 李新春, 雷永霞, 等. 肺浸润性黏液腺癌的影像表现与病理对照[J]. *临床放射学杂志*, 2017, 36(9): 1252-1256.
- [10] 梁拥辉, 曹捍波, 王梅, 等. 孤立型肺黏液腺癌与非黏液性浸润性肺腺癌的 CT 对比研究[J]. *临床放射学杂志*, 2020, 39(12): 2415-2418.
- [11] SHIM H S, KENUDSON M, ZHENG Z L, et al. Unique genetic and survival characteristics of invasive mucinous adenocarcinoma of the lung[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(8): 1156-1162.
- [12] POPAT N, RAGHAVAN N, MCLVOR R A. Severe bronchorrhea in a patient with bronchioloalveolar carcinoma[J]. *Chest*, 2012, 141(2): 513-514.
- [13] 王梅, 曹捍波, 王磊, 等. 结节型早期原发性肺黏液腺癌的高分辨率 CT 表现[J]. *浙江医学*, 2020, 42(21): 2341-2343.
- [14] 秦冬雪, 孙传恕, 伍建林. 原发性肺黏液腺癌的临床表现及 CT 征象[J]. *中国医学影像技术*, 2016, 32(7): 1070-1074.

收稿日期: 2023-02-13; 修回日期: 2023-03-30