

粪便 Hp 抗原检测对慢性萎缩性胃炎 辅助诊断及病情评估的价值*

肖蓉蓉, 孙建斌 (武汉市第三医院检验科, 武汉 430000)

摘要:目的 探讨粪便 Hp 抗原(HpSA)检测对慢性萎缩性胃炎(CAG)辅助诊断及病情评估的价值。方法 选取 2015 年 9 月~2018 年 1 月收治的 CAG 患者 118 例作为 CAG 组, 同期进行常规胃镜体检并确诊健康的志愿者 100 例作为正常对照组, 对两组研究对象粪便标本的 HpSA 阳性情况进行判定, 并对比其胃肠激素[胃蛋白酶原 I (PG I), 胃蛋白酶原 II (PG II)及胃泌素-17(G-17)], 炎症因子[白介素-8(IL-8), 白介素-11(IL-11), 白介素-32(IL-32)及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]含量的差异。结果 CAG 组患者粪便标本中 HpSA 阳性率显著高于正常对照组(82.20% vs 8.0%), 差异有统计学意义($\chi^2=119.376$, $P=0.000$), CAG 组患者血清中 PG I 的含量低于正常对照组(98.37 ± 13.45 vs 55.19 ± 7.43 ng/ml), G-17 水平高于正常对照组(163.05 ± 22.74 vs 113.29 ± 17.15 ng/L), 血清中炎症因子 IL-8, IL-11, IL-32 和 TNF- α 的含量高于正常对照组(12.01 ± 1.85 vs 9.73 ± 1.64 pg/ml, 16.19 ± 1.84 vs 13.05 ± 1.76 pg/ml, 24.11 ± 3.76 vs 20.73 ± 3.41 pg/ml, 7.61 ± 0.89 vs 6.58 ± 0.84 pg/ml), 差异均有统计学意义($t=6.902 \sim 29.915$, 均 $P=0.000$), 其中 CAG 组 HpSA 阳性患者上述指标含量变化程度大于 HpSA 阴性患者, 差异有统计学意义($t=19.134, 11.826, 9.163, 10.426, 6.371, 5.571$, 均 $P=0.000$)。结论 CAG 患者的粪便 HpSA 阳性率显著高于胃黏膜正常者, 而粪便 HpSA 阳性的 CAG 患者胃肠激素分泌紊乱与自身炎症反应均较为严重。

关键词:慢性萎缩性胃炎;粪便 Hp 抗原;胃肠激素;炎症因子

中图分类号:R573.32;R446.13 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2019)05-064-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2019.05.016

Value of Fecal Hp Antigen Detection in Diagnosis and Assessment of Chronic Atrophic Gastritis

XIAO Rong-rong, SUN Jian-bin

(Department of Clinical Laboratory, Wuhan Third Hospital, Wuhan 430000, China)

Abstract: Objective To investigate the value of fecal Hp antigen(HpSA) detection in diagnosis and assessment of chronic atrophic gastritis(CAG). Methods 118 cases of CAG patients in Wuhan Third Hospital from September 2015 to January 2018 were treated as CAG group, 100 cases of normal gastroscopy and healthy volunteers in the Third Hospital of Wuhan at the same time were chosen as normal control group. The HpSA positive conditions of two groups were determined, gastrointestinal hormones [pepsinogen I (PG I), pepsinogen II (PG II) and gastrin-17 (G-17)], inflammatory factors [interleukins-8 (IL-8), interleukin-11 (IL-11), interleukin-32 (IL-32), tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha)] between two groups were compared. Results Positive rate of HpSA in stool specimens in CAG group was significantly higher than that in normal control group (82.20% vs 8.0%) the difference was statistically significant ($\chi^2=119.376$, $P=0.000$). Serum content of PG I in CAG group was lower than that in normal control group (98.37 ± 13.45 vs 55.19 ± 7.43 ng/ml), G-17 was higher than that in normal control group (163.05 ± 22.74 vs 113.29 ± 17.15 ng/L), serum contents of inflammatory factors such as IL-8, IL-11, IL-32 and TNF- α were higher than those in normal control group (12.01 ± 1.85 vs 9.73 ± 1.64 pg/ml, 16.19 ± 1.84 vs 13.05 ± 1.76 pg/ml, 24.11 ± 3.76 vs 20.73 ± 3.41 pg/ml, 7.61 ± 0.89 vs 6.58 ± 0.84 pg/ml), the difference was statistically significant ($t=6.902 \sim 29.915$, all $P=0.000$), and changes of above indexes in HpSA positive patients of CAG group were greater than those in HpSA negative patients, the difference was statistically significant ($t=19.134, 11.826, 9.163, 10.426, 6.371$ and 5.571 , all $P=0.000$). Conclusion Positive rate of HpSA in stool of CAG patients was significantly higher than that in normal gastric mucosa people. The gastrointestinal hormone secretion disorder was aggravated and systemic inflammatory response is more serious in CAG patients with HpSA positive stool.

Keywords: chronic atrophic gastritis; fecal Hp antigen; gastrointestinal hormones; inflammatory factors

慢性萎缩性胃炎(CAG)是胃镜下以胃黏膜上皮、腺体萎缩/数目减少,可伴有幽门腺化生、肠腺化生的一种慢性胃部炎症性疾病,患者是以腹部隐痛、嗝气、腹满等症状为主要临床表现^[1-2]。目前我

国 CAG 发病率逐年递增且呈年轻化趋势,若不及时确诊并对其进行治疗,可导致胃部病变进展甚至诱发癌变。幽门螺杆菌(Hp)是在胃黏膜表面定植的一类细菌,在慢性浅表性胃炎向 CAG 转变过程

* 作者简介:肖蓉蓉(1983-),女,本科学历,技师,研究方向:检验微生物,E-mail:1811043279@qq.com。

通讯作者:孙建斌,男,硕士,教授,主任技师,硕士生导师,主要从事临床微生物检验,细菌耐药基因同源性研究,E-mail:sjb3h@sina.com。

中 Hp 发挥直接作用^[3],故有学者认为可将 Hp 感染作为 CAG 诊断的辅助指标,对并发胃部不适及 Hp 阳性的患者应高度怀疑 CAG 存在。粪便 Hp 抗原(HpSA)检测是一种非侵入性的 Hp 现症感染诊断方法^[4],文中对比 CAG 患者及胃黏膜正常的健康志愿者粪便 HpSA 阳性检出率,评估 HpSA 阳性对 CAG 病情的影响,以期明确粪便 HpSA 检测在 CAG 辅助诊断及病情判断中的价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2015 年 9 月~2018 年 1 月间就诊的患者 118 例经胃镜及组织病理检查确诊为慢性萎缩性胃炎,将其纳入 CAG 组,同期进行常规胃镜体检并确诊健康的志愿者 100 例作为正常对照组。CAG 组中男性 63 例,女性 55 例,年龄 39~77 周岁,平均年龄 54.83 ± 12.97 周岁,正常对照组中男性 51 例,女性 49 例,年龄 37~76 周岁,平均年龄 55.17 ± 11.53 周岁。两组研究对象上述基线资料分布具有可比性($P > 0.05$)。

纳入标准:①胃镜组织病理检查确诊是否并发胃部病变以及具体类型;②胃镜检查前 3 月未服用抗生素;③胃镜检查前 1 月内未服用抑酸剂、胃黏膜保护剂等可能影响检查结果的药物;④本人签署知情同意书。

排除标准:①并发严重心肝肾不全,与无法耐受胃镜的侵入性操作;②并发严重高血压,嗜铬细胞瘤等可能增加术中心血管意外发生者;③并发全身感染性疾病;④并发胃溃疡、胃癌等其他胃部病变;⑤妊娠或者哺乳期女性。

1.2 试剂及仪器 HpSA 免疫快检卡试剂盒购自北京九强生物科技公司(批号 20160119),免疫放射试剂盒购自上海信裕生物科技有限公司(批号 20170214),酶联免疫试剂盒购自南京金益柏生物科技有限公司(批号 20161218)。

1.3 方法

1.3.1 粪便 Hp 抗原检测:留取两组研究对象的粪便标本,采用 HpSA 免疫快检卡试剂盒测定其

中 Hp 抗原表达情况。结果判定如下:阳性(除质控线粉色条带,在检测区出现粉色条带),阴性(只有质控区有粉色条带,检测区无有色条带出现),无效(质控区,检测区均无有色条带)。

1.3.2 CAG 病情相关指标检测:抽取受检者的空腹外周血标本若干,分离血清后迅速冻存备用。参照免疫放射试剂盒操作要求测定血清中胃肠激素:胃蛋白酶原 I (PG I)、胃蛋白酶原 II (PG II) 及胃泌素-17(G-17)的含量;参照酶联免疫试剂盒操作说明测定血清中炎症因子:白介素-8(IL-8)、白介素-11(IL-11)、白介素-32(IL-32)及肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的含量。

1.4 统计学分析 选择 SPSS19.0 作为文中数据统计所用软件。由指定统计人员将 HpSA 阳性率、胃肠激素含量、炎症因子含量等数据录入软件中并进行计算。HpSA 阳性率属于计数资料采用率(%)表示,组间比较采用卡方检验;胃肠激素、炎症因子属于计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布且方差齐性相同,比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 HpSA 阳性检出率比较 CAG 组、正常对照组粪便标本中 HpSA 阳性率分别为 82.20%(97/118),8.0%(8/100)。CAG 组患者粪便标本中 HpSA 阳性率显著高于正常对照组,组间 HpSA 阳性率的差异有统计学意义($\chi^2 = 119.376, P = 0.000$)。

2.2 两组胃肠激素与炎症因子检验结果比较 见表 1。CAG 组患者血清中 PG I 的含量低于正常对照组,G-17 水平高于正常对照组,组间差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。CAG 组与正常对照组间 PG II 含量的差异无统计学意义($P > 0.05$)。CAG 组患者血清中炎症因子 IL-8,IL-11,IL-32,TNF- α 的含量高于正常对照组,组间炎症因子含量的差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表 1 两组胃肠激素与炎症因子检验结果比较($\bar{x} \pm s$)

项 目	正常对照组($n=100$)	CAG 组($n=118$)	t	P
PG I (ng/ml)	98.37 ± 13.45	55.19 ± 7.43	29.915	<0.001
PG II (ng/ml)	13.28 ± 1.76	13.17 ± 1.85	0.452	0.328
G-17(ng/L)	113.29 ± 17.15	163.05 ± 22.74	17.972	<0.001
IL-8(pg/ml)	9.73 ± 1.64	12.01 ± 1.85	9.551	<0.001
IL-11(pg/ml)	13.05 ± 1.76	16.19 ± 1.84	12.813	<0.001
IL-32(pg/ml)	20.73 ± 3.41	24.11 ± 3.76	6.902	<0.001
TNF- α (pg/ml)	6.58 ± 0.84	7.61 ± 0.89	8.743	<0.001

2.3 CAG 组不同 HpSA 表达患者血清胃肠激素与炎症因子含量结果比较 见表 2。CAG 组中

HpSA 阳性患者血清中 PG I 的含量低于 HpSA 阴性患者,G-17 水平 HpSA 阳性患者高于 HpSA

阴性患者,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。CAG组中HpSA阳性与HpSA阴性患者之间PG II含量的差异无统计学意义($P>0.05$)。CAG组中HpSA阳性患者血清中IL-8, IL-11, IL-32和

TNF- α 的含量高于HpSA阴性患者, HpSA阳性与HpSA阴性患者之间炎症因子含量差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

表2 CAG组不同HpSA表达患者血清胃肠激素与炎症因子含量结果比较($\bar{x}\pm s$)

项 目	HpSA 阳性($n=97$)	HpSA 阴性($n=21$)	t	P
PG I (ng/ml)	47.02 \pm 6.21	78.34 \pm 9.12	19.134	<0.001
PG II (ng/ml)	13.20 \pm 1.63	13.09 \pm 1.54	0.282	0.389
G-17(ng/L)	211.38 \pm 26.09	140.62 \pm 18.05	11.826	<0.001
IL-8(pg/ml)	15.69 \pm 2.15	11.06 \pm 1.84	9.163	<0.001
IL-11(pg/ml)	20.64 \pm 2.31	15.02 \pm 1.88	10.426	<0.001
IL-32(pg/ml)	28.04 \pm 3.59	22.68 \pm 3.02	6.371	<0.001
TNF- α (pg/ml)	9.18 \pm 1.52	7.27 \pm 0.83	5.571	<0.001

3 讨论 CAG是临床中最常见的癌前病变,目前胃镜受检者中CAG检出率为7.5%~13.8%,而部分患者未经胃镜检查,无法对其进行明确诊断。提高CAG检出率并采取积极的早期干预,是优化患者病情与避免细胞癌变的最可靠方法。CAG发生的原因较多,其中Hp感染是最为重要的致病因素之一,JEONG等^[5]的研究指出:根除Hp可有效减轻CAG患者的肠化生甚至消退胃癌前病变状态,间接说明Hp感染在CAG发生发展中扮演的重要角色。人胃上皮细胞间隔1~3天更新一次,脱落细胞及其表面定植的Hp随粪便排出体外,故可检测粪便HpSA以判断患者胃黏膜中是否存在Hp定植^[6-7]。文中CAG患者的粪便HpSA阳性率高达82.20%,显著高于正常对照组的8.0%,说明CAG患者中绝大多数存在Hp感染。健康人群中存在8.0%的Hp感染,部分属于Hp新近感染,尚未出现胃黏膜病变;还有一部分虽然是Hp感染但是因自身抵抗力较强,故胃镜下胃黏膜表现正常,患者也无任何胃部不适感。上述结果说明,对粪便HpSA阳性者若并发存在胃部不适,应早期行胃镜检查明确是否存在CAG等胃部病变,粪便HpSA检测作为一种无创Hp筛查手段可用于提示CAG存在的可能性并很大程度增加临床CAG检出率。

CAG患者胃黏膜发生病变可直接导致多种胃肠激素表达量发生改变,是患者各种临床不适出现的直接原因,也是直观反映其病情严重程度。方小鹤等^[8]的研究指出CAG患者存在胃泌素含量增加(主要是G-17),随胃黏膜萎缩程度加重而呈上升趋势。G细胞分泌的胃泌素具有刺激胃酸分泌,营养胃肠道黏膜,加强胃黏膜屏障等多重功能, Hp感染后不影响G细胞数量,且可促进其基因表达以及激素释放^[9-10]。胃蛋白酶原是参与胃内容物消化的主要消化酶,其中PG I由胃底的主细胞、

黏液颈细胞分泌, CAG患者胃腺体萎缩可导致其分泌减少^[11-12]; PG II的来源除了主细胞,黏液颈细胞外还包括贲门腺、胃窦幽门腺、十二指肠上段等,故CAG的胃黏膜萎缩对PG II的分泌总量影响不大^[13-14]。文中CAG患者血清中PG I含量较健康人群低, G-17含量较健康人群高,而PG II含量与健康人群差异不显著,与上文所述机制吻合。文中CAG粪便HpSA阳性患者血清中PG I含量较阴性者进一步下降, G-17含量较阴性者进一步上升,而PG II含量的变化不显著,说明Hp感染可加剧CAG的病理改变并进一步导致胃肠激素分泌变化,换言之,并发Hp感染的CAG患者病情进展更快,病情严重程度加剧。这一结果的出现,主要与Hp与胃上皮细胞直接接触并引发其细胞增殖分化异常相关^[15],粪便HpSA阳性者一般CAG病情严重程度高于阴性者,更应引起重视。

CAG患者存在典型胃局部以及全身炎症反应,持续过量分泌的炎症因子参与胃黏膜细胞损伤,也参与后续胃溃疡、胃癌的发生^[16]。IL-8, IL-11, IL-32和TNF- α 在不同研究中被报道与CAG患者的病情进展相关,其中IL-8, IL-11可促进肝脏释放CRP并产生炎症级联作用^[17]; IL-32通过诱导P38MARK磷酸化途径而促进机体炎症进展; TNF- α 发挥典型炎症放大作用,其持续分泌可扩大胃内炎症反应^[18]。文中CAG患者血清中上述炎症因子的含量均较健康志愿者高,这与疾病现状吻合。CAG患者中粪便HpSA阳性者血清中IL-8, IL-11, IL-32和TNF- α 的含量较阴性者高,说明Hp感染在CAG炎症反应中产生了正向作用。Hp入侵机体后可促进胃黏膜巨噬细胞增殖,增加白介素等炎症因子的局部表达,同时可导致胃黏膜发生强烈的免疫应答,进一步诱导巨噬细胞迁移,浸润至组织局部^[19]。同时, Hp可经氧自由基(ROS)途径激活NLRP3炎症复合体,进一步诱导

THP-1 细胞分泌多种炎症因子以扩大局部炎症反应^[20]。上述两点是粪便 HpSA 阳性的 CAG 患者炎症反应更严重的内在机制。

综上所述,粪便 HpSA 阳性是提示患者 CAG 存在的重要辅助指标,CAG 合并粪便 HpSA 阳性者胃部病变更为严重。早期检测粪便 HpSA 可作为 CAG 辅助诊断及病情评估的可靠指标之一,值得在日后临床实践中推广。CAG 作为患病人群基数巨大的一类疾病,文中纳入病例数仍不多,可能对数据获得产生一定偏倚,有待后续大样本研究进一步展开明确。

参考文献:

- [1] YAMADA S, TOMATSURI N, KAWAKAMI T, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy ameliorates latent digestive symptoms in chronic atrophic gastritis[J]. *Digestion*, 2018, 97(4): 333-339.
- [2] 杨建华, 王炳华, 林勇. 血清胃蛋白酶原和胃泌素-17 对萎缩性胃炎及胃癌患者诊断价值[J]. *现代检验医学杂志*, 2016, 31(3): 51-54.
YANG Jianhua, WANG Binghua, LIN Yong. Clinical value of serum pepsinogen and gastrin-17 levels in patients with atrophic gastritis and gastric cancer[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2016, 31(3): 51-54.
- [3] 蔡惠美, 林晖, 欧希龙, 等. 联合胃蛋白酶原, 胃泌素, 粪便 Hp 抗原检测对萎缩性胃炎和胃癌的诊断价值[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2018, 37(3): 406-410.
CAI Huimei, LIN Hui, OU Xilong, et al. Significance of combined detection of serum pepsinogen, gastrin and *Helicobacter pylori* stool antigen in the diagnosis of atrophic gastritis and gastric cancer[J]. *Journal of Southeast University (Medical Science Edition)*, 2018, 37(3): 406-410.
- [4] JEONG M, PARK J M, HAN Y M, et al. Dietary intervention of artemisia and green tea extracts to rejuvenate *Helicobacter pylori*-associated chronic atrophic gastritis and to prevent tumorigenesis[J]. *Helicobacter*, 2016, 21(1): 40-59.
- [5] CALIK Z, KARAMESE M, ACAR O, et al. Investigation of *helicobacter pylori* antigen in stool samples of patients with upper gastrointestinal complaints[J]. *Braz J Microbiol*, 2016, 47(1): 167-171.
- [6] MUHSEN K, SINNREICH R, BEER-DAVIDSON G, et al. Sero-prevalence of *Helicobacter pylori* CagA immunoglobulin G antibody, serum pepsinogens and haemoglobin levels in adults[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 17616.
- [7] 方小鹤, 赵平, 王江滨. 血清胃泌素 17 在慢性萎缩性胃炎患者中的表达水平及意义[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(5): 1290-1291.
FANG Xiaohu, ZHAO Ping, WANG Jiangbin. Expression levels and significance of serum gastrin 17 in patients with chronic atrophic gastritis[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2015, 35(5): 1290-1291.
- [8] ZAGARI R M, RABITTI S, GREENWOOD DC, et al. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-*Helicobacter pylori* antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 46(7): 657-667.
- [9] JÚNIOR M F, BATISTA S A, BARBUTO R C, et al. CagA-positive *Helicobacter pylori* strain containing three EPIYA C phosphorylation sites produces increase of G cell and decrease of D cell in experimentally infected gerbils (*Meriones unguiculatus*) [J]. *Adv Med Sci*, 2016, 61(2): 231-236.
- [10] 赵镇, 潘惠芬, 曹国君. 胃蛋白酶原检测在非萎缩性胃炎和消化性溃疡患者中的应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(9): 1245-1247.
ZHAO Zhen, PAN Huifen, CAO Guojun. Application of pepsinogen detection in patients with non atrophic gastritis and peptic Ulcer[J]. *Int J Lab Med*, 2016, 37(9): 1245-1247.
- [11] OSUMI H, FUJISAKI J, SUGANUMA T, et al. A significant increase in the pepsinogen I/II ratio is a reliable biomarker for successful *Helicobacter pylori* eradication[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0183980.
- [12] 张培莉, 刘义庆, 张炳昌, 等. 体检人群血清胃蛋白酶原, 胃泌素-17 与幽门螺杆菌抗体分型检测临床分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(4): 32-35.
ZHANG Peili, LIU Yiqing, ZHANG Bingchang, et al. Clinical analysis of serum pepsinogen, gastrin-17 and *Helicobacter pylori* antibody typing in physical examination[J]. *J Mod Lab Med*, 2017, 32(4): 32-35.
- [13] KUMAR S, KUMARI N, MITTAL R D, et al. Pepsinogen-II 100 bp ins/del gene polymorphism and its elevated circulating levels are associated with gastric cancer, particularly with *Helicobacter pylori* infection and intestinal metaplasia [J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(3): 808-816.
- [14] 曲恒怡, 王雪萍, 孙华波. 幽门螺杆菌感染对胃溃疡患者胃蛋白酶原及胃肠动力状态的影响研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(10): 2183-2185, 2209.
QU Hengyi, WANG Xueping, SUN Huabo. Influence of *Helicobacter pylori* infection on pepsinogen and gastrointestinal motility state of patients with gastric ulcer[J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2017, 27(10): 2183-2185, 2209.
- [15] KOBAYASHI S, OGURA M, SUZAWA N, et al. ¹⁸F-FDG uptake in the stomach on screening PET/CT: value for predicting *Helicobacter pylori* infection and chronic atrophic gastritis[J]. *BMC Med Imaging*, 2016, 16(1): 58.
- [16] WANG D Q, DING X P, YIN S, et al. Role of the IL-11/STAT3 signaling pathway in human chronic atrophic gastritis and gastric cancer[J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(2): gmr 15027358.
- [17] 董兵轮, 杜明. 养胃配方颗粒组方对慢性萎缩性胃炎患者血清炎症指标及中医症状积分影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(5): 183-185.
Dong Binglun, DU Ming. Effect of yangwei granule prescription on chronic atrophic gastritis serum inflammation indexes and TCM symptom score[J]. *Journal of Liaoning University of TCM*, 2017, 19(5): 183-185.
- [18] 王建军, 王泽友, 姚永良, 等. 幽门螺杆菌作用巨噬细胞后诱导的炎症反应研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2015, 31(6): 737-740.
WANG Jianjun, WANG Zeyou, YAO Yongliang, et al. Research on inflammatory response of *Helicobacter pylori* treated macrophages[J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2015, 31(6): 737-740.
- [19] HU Zhekai, ZHANG Yu, LI Zhiyu, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on chronic periodontitis by the change of microecology and inflammation [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(41): 66700-66712.

收稿日期: 2019-01-06
修回日期: 2019-07-15