



· 论 著 ·

DWI不同参数术前评估子宫内膜癌淋巴脉管间隙浸润的价值

邢金丽¹, 冯 峰¹, 朱兴华², 傅爱燕¹, 顾亮亮¹1. 南通市肿瘤医院影像科, 江苏 南通 226300;
2. 南通市肿瘤医院病理科, 江苏 南通 226300

[摘要] 目的: 探讨弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)不同参数术前评估子宫内膜癌淋巴脉管间隙浸润(lymphovascular space invasion, LVSI)的价值。方法: 回顾并分析146例子宫内膜癌患者的临床及病理学资料, 其中LVSI(-)组109例, LVSI(+)组37例。测量两组患者表现弥散系数最大值(maximum apparent diffusion coefficient, ADC_{max})、ADC最小值(ADC_{min})、ADC平均值(ADC_{mean})这三个参数, 比较两组间各参数的差异, 采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线比较ADC_{min}及ADC_{mean}鉴别子宫内膜癌LVSI的诊断效能。结果: 两组患者ADC_{max}差异无统计学意义($P>0.05$), 两组间ADC_{mean}($F=13.832, P<0.001$)及ADC_{min}($F=19.927, P<0.001$)差异有统计学意义。ADC_{min}、ADC_{mean}预测子宫内膜癌LVSI的ROC曲线的曲线下面积分别为0.853、0.772。根据最佳诊断阈值, ADC_{min}及ADC_{mean}评估子宫内膜癌LVSI的灵敏度分别为86.5%及62.2%, 特异度为71.6%及82.6%。ADC_{min}评估LVSI的诊断效能明显高于ADC_{mean}($Z=2.221, P=0.026$)。结论: ADC_{min}及ADC_{mean}均有助于术前评估子宫内膜癌LVSI, 且ADC_{min}的诊断效能更高。

[关键词] 子宫内膜癌; 淋巴脉管间隙浸润; 弥散加权成像

中图分类号: R737.33; R445.2 文献标志码: A DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2024.02.013

Value of DWI with different parameters in preoperative evaluation of lymphovascular space invasion of endometrial carcinoma XING Jinli¹, FENG Feng¹, ZHU Xinghua², FU Aiyang¹, GU Liangliang¹ (1. Department of Radiology, Nantong Tumor Hospital, Nantong 226300, Jiangsu Province, China; 2. Department of Pathology, Nantong Tumor Hospital, Nantong 226300, Jiangsu Province, China)

Correspondence to: GU Liangliang E-mail: gl442905154@126.com

[Abstract] **Objective:** To investigate the value of diffusion-weighted imaging (DWI) with different parameters in preoperative evaluation of lymphovascular space invasion (LVSI) of endometrial carcinoma (EC). **Methods:** The clinical and pathological data of 146 cases of EC were retrospectively analyzed, including 109 cases of LVSI (-) and 37 cases of LVSI (+). Maximum apparent diffusion coefficient (ADC_{max}), ADC_{min} and ADC_{mean} of the two groups of patients were measured, and the differences of each parameter between the two groups were compared. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was carried out to evaluate the diagnostic performance of ADC_{min} and ADC_{mean} in evaluating LVSI status in EC. **Results:** No statistically significant difference was found in ADC_{max} between the two groups ($P>0.05$). There was significant difference in ADC_{mean} ($F=13.832, P<0.001$) and ADC_{min} ($F=19.927, P<0.001$) between the two groups. The area under curve (AUC) of ADC_{min}, ADC_{mean} for evaluating LVSI status in EC were 0.853 and 0.772 respectively. According to the optimal cut point, the sensitivity and specificity value of ADC_{min} and ADC_{mean} were 86.5% and 62.2%, 71.6% and 82.6%. The diagnostic performance of LVSI evaluated by ADC_{min} was significantly higher than ADC_{mean} ($Z=2.221, P=0.026$). **Conclusion:** Both ADC_{min} and ADC_{mean} are helpful for preoperative evaluation of LVSI status in EC, and ADC_{min} has a higher diagnostic performance.

[Key words] Endometrial carcinoma; Lymphovascular space invasion; Diffusion-weighted imaging

在中国, 子宫内膜癌作为继宫颈癌第二常见的妇科恶性肿瘤, 占妇科恶性肿瘤的20%~30%,

其发病率近20年呈持续上升和年轻化趋势, 在部分发达城市已位居妇科恶性肿瘤第一位^[1]。

基金项目: 南通市卫生健康委员会科研课题(MB2021037, MS2022051)

通信作者: 顾亮亮 E-mail: gl442905154@126.com

子宫内膜癌患者预后不良的因素之一是存在淋巴管间隙浸润 (lymphovascular space invasion, LVSI) [2]。LVSI与淋巴结转移、远处转移、肿瘤复发、无进展生存期较短及总生存期缩短相关, 这些因素影响手术计划的制订 (即伴或不伴淋巴结切除术) 和辅助治疗的建议 [2-4]。Bosse等 [5] 推荐对LVSI (+) 的早期子宫内膜癌患者考虑辅助外照射治疗, 尤其是在存在其他危险因素的情况下。2016年, 欧洲肿瘤医学学会-欧洲放射治疗和肿瘤学学会-欧洲妇科肿瘤学会 (ESMO-ESGO-ESTRO) 共识 [6] 将LVSI状态纳入子宫内膜癌患者的危险分层因素, 作为辅助治疗的指征。然而, 子宫内膜癌活检标本很少评估子宫内膜癌的LVSI状态 [7], 32%的子宫内膜癌, 基于术中快速冷冻切片病理学检查的诊断与术后石蜡包埋组织切片的诊断不同 [8]。因此, 寻找一种术前无创评估LVSI状态的工具至关重要, 最佳的临床决策能够避免子宫内膜癌患者的过度治疗或治疗不足。

磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 软组织分辨率高, 并具有多种功能成像技术, 在包括超声在内的多种检查方式中, MRI在子宫内膜癌的诊断中占绝对优势 [9]。弥散加权成像 (diffusion-weighted imaging, DWI) 是目前常用的功能成像技术之一, 它基于水分子的随机弥散运动来反映组织在体内的微观结构变化, 以定量表观弥散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC) 提供肿瘤生物物理特性的信息。既往研究 [10] 认为, ADC与子宫内膜癌的肿瘤分级呈负相关, 但关于DWI不同参数在术前评估子宫内膜癌LVSI方面的应用报道较少, 本研究旨在探讨DWI不同参数术前评估子宫内膜癌LVSI状态的诊断价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象

收集2016年8月—2022年6月于南通市肿瘤医院就诊并经术后病理学检查确诊的子宫内膜癌患者。本研究为回顾性研究, 经南通市肿瘤医院伦理委员会审批同意, 并取得知情同意豁免。纳入

标准: ① 组织学诊断为子宫内膜癌; ② 所有患者在手术前两周内行MRI检查, 并在术后病理学检查进行LVSI评估; ③ MRI序列完整, DWI序列图像清晰; ④ MRI检查前未经相关治疗。排除标准: ① 宫腔内出血或患者合并子宫腺肌症, 病灶显示不清; ② 有明显的运动伪影或缺乏符合标准的DWI序列; ③ 术前进行放化疗等辅助治疗。本研究最终纳入146例子宫内膜癌患者, 其中LVSI (-) 109例, LVSI (+) 37例。

1.2 MRI扫描方案

采用德国Siemens的Verio-dot 3.0 T MRI扫描仪进行检查, 使用8通道腹部相控阵线圈。患者在检查前禁食至少4 h, 并在检查前饮用适量的水以充盈膀胱, 患者处于仰卧位, 头先进。静脉注射0.1 mmol/kg钆喷酸葡胺 (Gd-DTPA), 注射速率2~3 mL/s, 增强平衡期序列在注射造影剂后150 s进行采集。轴位增强T1加权成像 (T1-weighted imaging, T1WI) 扫描序列参数: 重复时间 (repetition time, TR) 3.41 ms, 回波时间 (echo time, TE) 1.3 ms, 层厚3 mm, 视野 (field of view, FOV) 380 mm × 380 mm; 轴位T2加权成像 (T2-weighted imaging, T2WI) 扫描序列参数: TR 3 810 ms, TE 64 ms; 层厚5 mm, FOV 380 mm × 380 mm; DWI扫描序列参数: TR 7 100 ms, TE 79 ms, b 值取0和1 000 s/mm²。ADC序列由 b 值为0和1000 s/mm²图像生成。

1.3 图像后处理分析

应用Siemens后处理工作站分析入组患者的ADC图像, 参考T1WI、T2WI及增强图像, 在肿瘤最大层面勾画感兴趣区 (region of interest, ROI), 并生成ADC最大值 (ADC_{max})、ADC最小值 (ADC_{min})、ADC平均值 (ADC_{mean}) 3个参数。ROI的选取尽量避开病灶囊变、坏死及出血区。由1名从事妇科MRI诊断10年以上的阅片者1及另一名具有5年妇科MRI诊断经验的阅片者2完成ROI的勾画, 2名医师测量3次后的平均值作为本研究所用ADC值。在肿瘤最大层面测量肿瘤最大径, 作为肿瘤大小。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0对数据进行统计学分析。计

量资料经正态性检验,符合正态分布的资料均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的资料均以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。分类计数资料均以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析各指标预测子宫内膜癌LVSI(+)的诊断能力,曲线下面积比较采用 Z 检验。采用组内相关系数(interclass correlation coefficient, ICC)评价2名阅片者对各参数测量的一致性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 阅片者间的一致性

2名阅片者对各参数测量的一致性分析见表1。结果显示,2名医师对 ADC_{max} 、 ADC_{min} 、 ADC_{mean} 测量的ICC分别为0.890、0.904、0.865,说明阅片者间

一致性良好,ADC的测量具有可重复性。

表1 2名阅片者对各参数测量的一致性

指标	ICC	95% CI	F 值	P 值
ADC_{max}	0.890	0.850~0.919	17.104	<0.001
ADC_{min}	0.904	0.870~0.930	19.927	<0.001
ADC_{mean}	0.865	0.818~0.901	13.832	<0.001

2.2 LVSI(-)组与LVSI(+)组患者的临床病理学特征比较

两组患者临床病理学特征比较见表2。两组患者年龄经独立样本 t 检验结果显示,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者肿瘤大小、糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)125经Mann-Whitney U 检验结果显示,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者肿瘤级别经 χ^2 检验结果显示,LVSI(+)组肿瘤级别明显高于LVSI(-)组,差异有统计学意义($P<0.05$)。典型病例见图1。

表2 两组患者临床病理学特征比较

病理学特征	LVSI(-) ($n=109$)	LVSI(+) ($n=37$)	$t/Z/\chi^2$ 值	$n(\%)$
				P 值
年龄/岁	57.31 ± 9.71	59.65 ± 7.55	$t=1.332$	0.185
肿瘤级别			$\chi^2=38.844$	<0.001
G ₁	33 (30.3)	0 (0.0)		
G ₂	55 (50.5)	10 (27.0)		
G ₃	21 (19.3)	27 (73.0)		
肿瘤大小/cm	2.60 (1.90, 3.50)	3.20 (2.10, 4.35)	$Z=-1.776$	0.076
CA125/(U·mL ⁻¹)	20.11 (14.14, 33.03)	23.54 (16.68, 67.43)	$Z=-1.842$	0.065

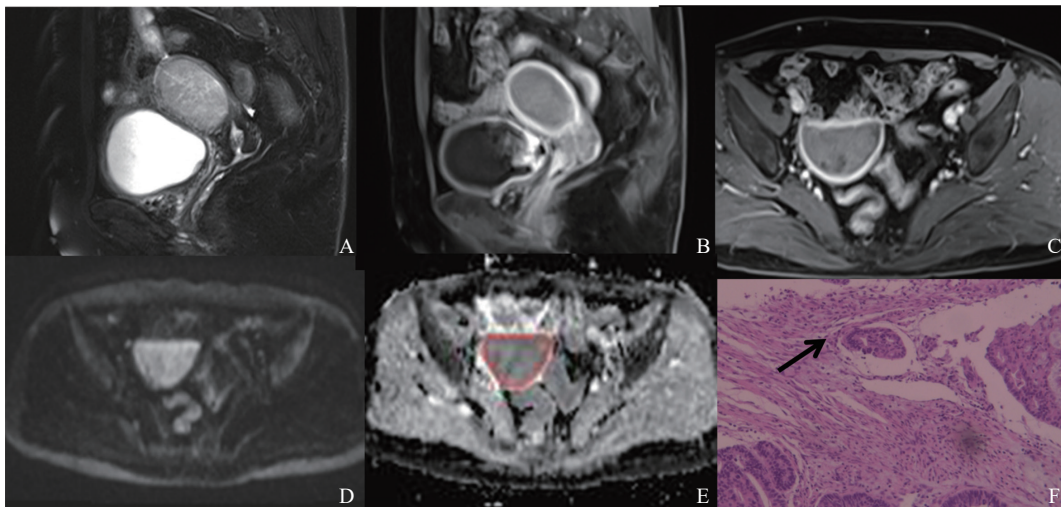


图1 典型病例1(患者,女性,56岁)子宫内膜样腺癌II期MRI图像

A: T2WI矢状位病灶呈高信号; B、C: T1WI矢状位及横断位增强,病灶强化程度低于子宫肌层,呈相对低信号; D: DWI病灶弥散受限呈高信号; E: ADC图病灶呈低信号,沿病灶边缘勾画ROI,测量病灶ADC; F: 箭头所示,LVSI(+)(HE染色, $\times 200$)。

2.3 LVSI (-) 组与LVSI (+) 组患者的ADC参数比较

两组患者ADC参数比较结果见表3。两组患者ADC_{max}、ADC_{mean}、ADC_{min}经Mann-Whitney U

检验结果显示, 两组患者ADC_{max}差异无统计学意义 ($P>0.05$), LVSI (+) 组ADC_{mean}、ADC_{min}均明显低于LVSI (-) 组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$, 图2)。

表3 两组患者ADC参数比较

参数	LVSI (-) (n=109)	LVSI (+) (n=37)	Z值	P值
ADC _{max} × 10 ⁻³ / (mm ² ·s ⁻¹)	0.93 (0.82, 1.05)	0.90 (0.81, 1.02)	-1.123	0.262
ADC _{min} × 10 ⁻³ / (mm ² ·s ⁻¹)	0.70 (0.63, 0.77)	0.56 (0.50, 0.63)	-6.402	<0.001
ADC _{mean} × 10 ⁻³ / (mm ² ·s ⁻¹)	0.71 (0.74, 0.89)	0.69 (0.63, 0.77)	-4.927	<0.001

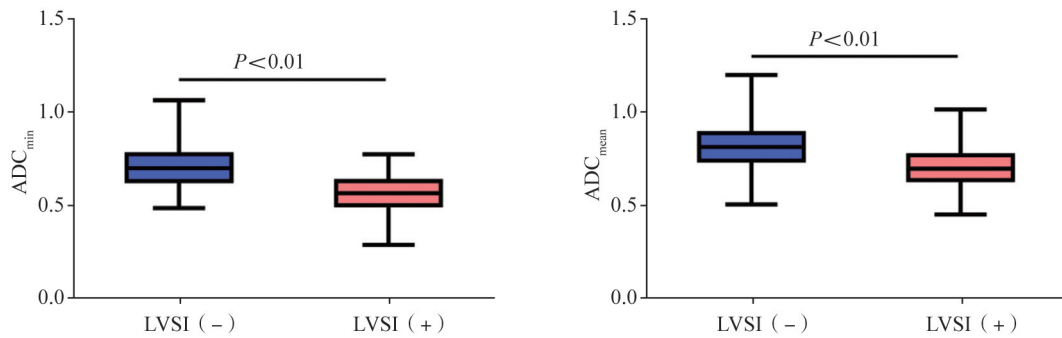


图2 两组患者ADC参数的箱线图

2.4 ADC_{mean}、ADC_{min}预测子宫内膜癌LVSI的诊断效能

ADC_{mean}、ADC_{min}预测子宫内膜癌LVSI的ROC曲线分析见表4。由ROC曲线可知, ADC_{min}、ADC_{mean}预测子宫内膜癌LVSI的曲线下面积分别为0.853、0.772。ADC_{min}预测子宫内膜癌LVSI的阈值为0.653 5, 对应灵敏度为86.5%、特异度为71.6%; ADC_{mean}预测子宫内膜癌LVSI的阈值为0.716 5, 对应灵敏度为62.2%、特异度为82.6%。两个参数曲线下面积经Z检验结果显示, $Z=2.221$, $P=0.026$, 说明ADC_{min}预测LVSI的诊断效能明显高于ADC_{mean} (图3)。

表4 ADC_{mean}、ADC_{min}预测子宫内膜癌LVSI的诊断效能

参数	ADC _{min}	ADC _{mean}
AUC	0.853	0.772
95% CI	0.784-0.922	0.682-0.861
P	<0.001	<0.001
阈值 × 10 ⁻³ / (mm ² ·s ⁻¹)	0.654	0.717
灵敏度/%	86.5	62.2
特异度/%	71.6	82.6

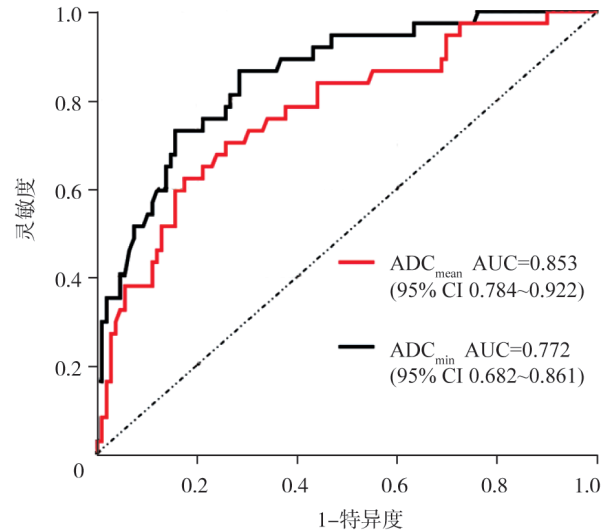


图3 ADC_{mean}、ADC_{min}预测子宫内膜癌LVSI的ROC曲线

3 讨论

本研究分析了不同ADC在子宫内膜癌患者术前评估LVSI状态中的能力, 结果表明, LVSI (+) 肿瘤的ADC_{mean}、ADC_{min}比LVSI (-) 肿瘤更低。与ADC_{mean}相比, ADC_{min}是预测子宫内膜

癌患者LVSI状态更佳的参数。

LVSI作为一个独立的不良预后因素, 目前被认为是子宫内膜癌患者转移的先行步骤之一^[11]。LVSI与淋巴结转移高度相关^[3, 12]。一项大型研究^[12]表明, LVSI是淋巴结转移的最强独立危险因素, 即使在淋巴结阴性的患者中, LVSI仍可降低子宫内膜癌患者的生存率。系统的盆腔淋巴结切除术对于淋巴结转移患者准确的手术分期和辅助治疗是必要的, 但是我们难以检测微小转移、鉴别短径 <10 mm的转移性和非转移性淋巴结、区分肿大的炎性淋巴结和转移淋巴结。LVSI状态的检测有助于更好地确定淋巴结切除术的指征^[11], 并减少二次手术的可能性。根据ESMO-ESGO-ESTRO共识, LVSI的存在将组织学分级G₁₋₂级子宫内膜癌患者的风险水平从低、中风险增加到中、高风险, 从而导致治疗计划的调整。低危患者不建议淋巴结分期手术, 而中、高危患者需要合理的淋巴结切除术^[6]。因此, 术前准确评估LVSI状态有助于指导临床决策和制订手术计划, 以减少治疗过度或治疗不足的风险。

本研究采用最大层面勾画ROI的方法来获得各个ADC参数, 与基于容积ROI的研究相较, 本研究获得参数更加简便、省时, 可常规应用于临床工作场景, 更具普遍适用性。本研究结果表明, 基于DWI的ADC_{mean}、ADC_{min}对定量评估LVSI状态具有重要价值, LVSI的存在与较低的ADC_{mean}、ADC_{min}相关。我们的结果与Zhang等^[14]的研究结果一致, 其认为子宫内膜癌LVSI(+)组的ADC_{mean}明显低于LVSI(-)组, 当ADC_{mean}低于 $0.967 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 时, AUC为0.686, 灵敏度为58.5%, 特异度为81.8%。Lavaud等^[7]发现, LVSI(+)和LVSI(-)子宫内膜癌之间的ADC_{max}、ADC_{mean}、ADC_{min}差异无统计学意义, 其原因可能是因为样本量较小, 特别是LVSI(+)的样本量仅为23例。同时, 本研究发现较高的肿瘤分级和LVSI的存在有关, 这与Nougaret等^[15]的研究结果一致。

DWI通过提供有关细胞外空间弯曲度、组织细胞数量和细胞膜完整性等信息, 在鉴别癌变

组织和正常组织、确定病变侵袭性和监测对治疗的反应方面具有潜在的作用。ADC是DWI的定量参数, 量化了水分子弥散运动的程度, 可以反映组织的微观结构, 已被广泛应用于鉴别恶性肿瘤^[7, 10, 15-16]。在本研究中, 子宫内膜癌LVSI(+)组ADC_{max}、ADC_{mean}、ADC_{min}低于LVSI(-)组, ADC的降低可能是由于LVSI(+)组肿瘤组织细胞数量或细胞密度增加, 细胞核更大, 大分子蛋白更丰富, 细胞外空间更少所致, 说明LVSI(+)组更具有恶性生物学行为。此外, 本研究结果表明, LVSI的存在与肿瘤的高级别相关, 肿瘤级别越高, 肿瘤细胞增殖越快, 细胞数量和细胞膜通透性增加, 细胞内空间减少, 从而阻碍了水分子弥散^[16]。

本研究中, ADC_{mean}及ADC_{min}在子宫内膜癌患者LVSI(-)组与LVSI(+)组间差异有统计学意义, ROC曲线分析证实, 在预测子宫内膜癌LVSI状态中, ADC_{min}比ADC_{mean}具有更好的诊断效能, 陈伟等^[17]在食管癌的研究中也取得了类似的结果。ADC_{min}与肿瘤中的高细胞成分密切相关^[18], 笔者认为, 在子宫内膜癌发生淋巴血管侵犯的过程中, 由于恶性肿瘤的异质性, 肿瘤内部出现微小的囊变坏死, 导致该区域的ADC_{max}明显升高, 从而使ADC_{max}失去诊断价值, 并降低了ADC_{mean}的诊断效能。而ADC_{min}反映肿瘤细胞增殖最活跃的区域, 从而真正反映肿瘤的恶性程度和生物学行为, 具有更高的诊断效能。

本研究有一定的局限性。首先, 这是一项单中心的回顾性研究, 选择偏差是不可避免的。其次, 我们使用了单一机型及固定 b 值, 没有考虑到不同机型及不同 b 值情况下的适用性。以上两点需要更大样本量的前瞻性多中心研究来进行验证。

综上所述, 本研究显示ADC_{mean}及ADC_{min}可以用于术前评估子宫内膜癌患者LVSI状态, 从而指导个性化的风险分层和临床治疗计划制订。

[参 考 文 献]

- [1] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.

- [2] HARRIS K L, MAURER K A, JARBOE E, et al. LVSI positive and NX in early endometrial cancer: surgical restaging (and no further treatment if N₀), or adjuvant ERT? [J] . *Gynecol Oncol*, 2020, 156(1): 243–250.
- [3] GUNTUPALLI S R, ZIGHELBOIM I, KIZER N T, et al. Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer [J] . *Gynecol Oncol*, 2012, 124(1): 31–35.
- [4] VEADE A E, FOOTE J, EHRISMAN J, et al. Associations between lymphovascular space invasion, nodal recurrence, and survival in patients with surgical stage I endometrioid endometrial adenocarcinoma [J] . *World J Surg Oncol*, 2019, 17(1): 80.
- [5] BOSSE T, PETERS E E, CREUTZBERG C L, et al. Substantial lymph–vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer: a pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials [J] . *Eur J Cancer*, 2015, 51(13): 1742–1750.
- [6] COLOMBO N, CREUTZBERG C, AMANT F, et al. ESMO–ESGO–ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow–up [J] . *Ann Oncol*, 2016, 27(1): 16–41.
- [7] LAVAUD P, FEDIDA B, CANLORBE G, et al. Preoperative MR imaging for ESMO–ESGO–ESTRO classification of endometrial cancer [J] . *Diagn Interv Imaging*, 2018, 99(6): 387–396.
- [8] KUMAR S, BANDYOPADHYAY S, SEMAAN A, et al. The role of frozen section in surgical staging of low risk endometrial cancer [J] . *PLoS One*, 2011, 6(9): e21912.
- [9] 彭许梅, 李士建, 李 飒, 等. 经阴道高频超声在术前评估子宫内膜癌分期及淋巴结转移的诊断价值 [J] . *肿瘤影像学*, 2021, 30(1): 36–42.
- [10] 邢金丽, 吴献华, 冯 峰. 体素内不相干运动DWI对子宫内膜癌术前肿瘤分级评估 [J] . *放射学实践*, 2020, 35(10): 1288–1292.
- [11] BENDIFALLAH S, CANLORBE G, RAIMOND E, et al. A clue towards improving the European Society of Medical Oncology risk group classification in apparent early stage endometrial cancer? Impact of lymphovascular space invasion [J] . *Br J Cancer*, 2014, 110(11): 2640–2646.
- [12] JORGE S, HOU J Y, TERGAS A I, et al. Magnitude of risk for nodal metastasis associated with lymphovascular space invasion for endometrial cancer [J] . *Gynecol Oncol*, 2016, 140(3): 387–393.
- [13] STÅLBERG K, BJURBERG M, BORGFELDT C, et al. Lymphovascular space invasion as a predictive factor for lymph node metastases and survival in endometrioid endometrial cancer – a Swedish Gynecologic Cancer Group (SweGCG) study [J] . *Acta Oncol*, 2019, 58(11): 1628–1633.
- [14] ZHANG Q, OUYANG H, YE F, et al. Multiple mathematical models of diffusion–weighted imaging for endometrial cancer characterization: correlation with prognosis–related risk factors [J] . *Eur J Radiol*, 2020, 130: 109102.
- [15] NOUGARET S, REINHOLD C, ALSHARIF S S, et al. Endometrial cancer: Combined MR volumetry and diffusion–weighted imaging for assessment of myometrial and lymphovascular invasion and tumor grade [J] . *Radiology*, 2015, 276(3): 797–808.
- [16] RECHICHI G, GALIMBERTI S, SIGNORELLI M, et al. Endometrial cancer: correlation of apparent diffusion coefficient with tumor grade, depth of myometrial invasion, and presence of lymph node metastases [J] . *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 197(1): 256–262.
- [17] 陈 伟, 王亚婷, 周海飞, 等. ADC平均值及最小值与食管癌病理特点的相关性分析 [J] . *放射学实践*, 2019, 34(9): 1002–1006.
- [18] NAKAMURA K, IMAFUKU N, NISHIDA T, et al. Measurement of the minimum apparent diffusion coefficient (ADC_{min}) of the primary tumor and CA125 are predictive of disease recurrence for patients with endometrial cancer [J] . *Gynecol Oncol*, 2012, 124(2): 335–339.

(收稿日期: 2024–01–21 修回日期: 2024–03–03)