

· 论著 · 先天性心脏病 ·

真实世界研究角度：部分型和过渡型房室间隔缺损患者早期随访结果分析



姚泽阳^{1,2}, 谢稳^{1,2}, 陈泽文², 曾晓东², 徐小维², 温树生², 刘涛³, 许刚², 庄建^{1,2}

1. 华南理工大学医学院(广州 510080)

2. 广东省人民医院 广东省医学科学院 广东省心血管病研究所 心血管外科(广州 510080)

3. 布朗大学公共卫生学院 统计科学中心 生物统计学部(普罗维登斯 02912)

【摘要】目的 总结部分型及过渡型房室间隔缺损患者的临床特征,探讨基于真实世界角度分析术后早期随访结果的可行性。**方法** 回顾性收集广东省人民医院 2018 年 1 月 1 日—2020 年 7 月 12 日期间,诊断为部分型及过渡型房室间隔缺损患者临床资料,历次返院检查作为真实世界随访结果,单因素 Cox 风险比例模型分析术后房室瓣中度以上反流等情况。最终 93 例患者纳入分析,72 例部分型及 21 例过渡型房室间隔缺损。男 38 例、女 55 例,平均年龄为 182.0 个月(20.0 d 至 779.5 个月)。**结果** 单因素 Cox 风险比例模型分析结果提示合并至少一种心脏畸形[$HR=15.00$, 95%CI (3.00, 75.00), $P=0.001$]、术前二尖瓣中度以上反流[$HR=6.60$, 95%CI (1.70, 26.00), $P=0.007$]以及术前三尖瓣中度以上反流[$HR=13.00$, 95%CI (3.10, 51.00), $P<0.0001$]为术后出现房室瓣中度以上反流的危险因素。术前有无房室传导阻滞不是术后出现房室瓣中度以上反流的危险因素。**结论** 患儿有主动脉弓缩窄或部分型肺静脉异位引流、术前二尖瓣中度以上反流以及术前三尖瓣中度以上反流需要警惕术后出现房室瓣中度以上反流的风险。真实世界数据在放宽统计 P 值和结合专业知识的条件下,可以提示接近高质量回顾性研究的临床结论。

【关键词】 部分型; 过渡型; 房室间隔缺损; 真实世界研究

Real-world research perspective: Evaluation of early follow-up outcomes in patients with partial and transitional atrioventricular septal defects

YAO Zeyang^{1,2}, XIE Wen^{1,2}, CHEN Zewen², ZENG Xiaodong², XU Xiaowei², WEN Shusheng², LIU Tao³, XU Gang², ZHUANG Jian^{1,2}

1. School of Medicine, South China University of Technology, Guangzhou, 510080, P. R. China

2. Department of Cardiovascular Surgery, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangdong Institute of Cardiovascular Disease, Guangzhou, 510080, P. R. China

3. Department of Biostatistics, Center for Statistical Sciences, School of Public Health, Brown University, East Providence, 02912, USA

Corresponding author: ZHUANG Jian, Email: zhuangjian5413@163.com

【Abstract】Objective To study the clinical characteristics of patients with partial and transitional atrioventricular septal defects (P/TAVSDs) in our hospital, and to evaluate the early follow-up outcomes from a real-world research perspective. **Methods** The clinical data of all patients diagnosed with P/TAVSDs from January 1, 2018 to July 12, 2020, in our hospital were collected, and all patients' examination results were used as the real-world follow-up data, univariable Cox risk proportional model was used to analyze the outcomes. A total of 93 patients were finally included in the analysis, 72 with partial and 21 with transitional AVSD. There were 38 males and 55 females at age of 182.0 months (20.0 d to 779.5 months). **Results** Univariable Cox proportional risk model suggested that at least one cardiac malformation ($HR=15.00$, 95%CI 3.00 to 75.00, $P=0.001$), preoperative moderate or greater mitral regurgitation ($HR=6.60$, 95%CI 1.70 to 26.00, $P=0.007$), and preoperative moderate or greater tricuspid regurgitation ($HR=13.00$, 95%CI 3.10 to 51.00, $P<0.0001$) were risk factors for moderate or greater postoperative atrioventricular valve regurgitation. **Conclusion** Children with

DOI: 10.7507/1007-4848.202011017

基金项目: 广东省科技计划项目(2019B020230003; 2017A070701013; 2017B090904034; 2017B030314109; 2018B090944002); 国家自然科学基金项目(62006050); 国家重点研发计划(2018YFC1002600); 广东省自然科学基金(2018A030313785); 广东省登峰计划项目(DJH201802)

通信作者: 庄建, Email: zhuangjian5413@163.com

coarctation of the aorta or partial pulmonary vein connection, moderate or greater preoperative mitral regurgitation, and moderate or greater preoperative tricuspid regurgitation need to be alerted to the risk of moderate or greater postoperative atrioventricular valve regurgitation. Real-world data, with relaxed statistical P values and combined expertise, can suggest clinical conclusions that are close to those of high-quality retrospective studies.

【Key words】 Partial; transitional; atrioventricular septal defect; real-world study

Foundation items: Guangdong Provincial Science and Technology Plan Project (2019B020230003; 2017A070701013; 2017B090904034; 2017B030314109; 2018B090944002); National Natural Science Foundation of China (62006050); National Key Research and Development Program of China (2018YFC1002600); Guangdong Provincial Natural Science Foundation (2018A030313785); Guangdong Peak Project (DFJH201802)

房室间隔缺损 (atrioventricular septal defects, AVSDs) 是一组以间隔回声结构缺乏，共同房室交界为特征的畸形，可分为部分型、过渡型和完全型^[1]。对比完全型患者，部分型和过渡型房室间隔缺损 (partial and transitional atrioventricular septal defects, P/TAVSDs) 仍有相对独立的二尖瓣和三尖瓣，并伴或不伴有一个限制性的室间隔分流。受益于多学科技术的进步，此类患者围术期死亡率已低至 1% 左右^[2-3]。

尽管相对较低的死亡率，10% ~ 15% 的房室间隔缺损术后远期再干预率仍然是进一步提高患者生存质量的重大挑战^[3-5]。二尖瓣反流是 P/TAVSDs 患者最主要的原因^[3-7]，其它再干预因素包括术后残余房间隔缺损、残余室间隔缺损、三尖瓣反流以及左室流出道梗阻等^[6-10]。因此回顾性分析 P/TAVSDs 术后结局再干预的相关风险因素极为必要。

与此同时，受限于回顾性研究的局限和先天性心脏病外科临床工作的实际条件，由严格的观察性研究和随机对照试验而来的临床数据十分匮乏^[11]。真实世界研究 (real-world study, RWS) 是对基于临床常规产生的治疗与随访数据进行系统的收集、存储并分析的研究^[12]，其强调的真实医疗环境角度越来越为学者所重视^[13-14]，探讨基于 RWS 的 P/TAVSDs 高证据等级临床结论已成为可能。

本研究回顾了我们中心 P/TAVSDs 患者真实的临床治疗和随访资料，以期加深对该疾病的理解，并探究基于 RWS 的术后早期随访结果分析的可靠性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入 2018 年 1 月 1 日—2020 年 7 月 12 日于广东省人民医院诊断为 P/TAVSDs 并行根治性手术的患者。P/TAVSDs 诊断标准为：经手术确认的原发孔房间隔缺损，合并从孤立性二尖瓣裂缺到单组共同房室瓣的瓣膜畸形以及伴或不伴有一个压力限制性的流入道型室间隔缺损^[1]。排除标准：合并法

洛四联症、合并不平衡性心室或未行双心室矫治的患儿。

回顾性收集的临床资料包括患者的性别、年龄、体重、诊断信息、手术干预信息和超声检查信息等。术后随访结果来自患者历次返我院就诊的超声检查记录，采集结果包括：随访检查时间、术后二尖瓣反流程度、术后三尖瓣反流程度、左室流出道有无梗阻、流入道有无梗阻、是否存在残余室间隔缺损、是否存在残余房间隔缺损等。

1.2 手术方法

本研究患者均在全身麻醉中低温、体外循环辅助下进行矫治，其中 90 例患者为正中开胸入路，3 例小切口腔镜手术。所有患者经主动脉、上腔静脉和下腔静脉插管转机，应用 HTK 或者托马氏液体冷灌注使心脏停搏，用冰盐水行心肌保护。

心脏停搏后于右心房做斜切口，在灌注停搏液使房室瓣瓣叶浮起时观察瓣叶和裂缺情况。对于过渡型房室间隔缺损，位于裂缺水平的室间隔缺损以带垫片缝线行水平褥式缝合关闭，位于房室瓣下方且存在限制性室间隔缺损的，以多根带垫片的 5/0 Tevdek 缝线以水平褥式的方法穿缝过室间隔上嵴、房室瓣瓣叶及自体心包补片，并将心包补片下拉至室间隔上嵴打结闭合。使用 7/0 聚丙烯缝线连续缝合关闭二尖瓣裂缺，在二尖瓣瓣叶组织菲薄的患者中，以带心包小垫片加强的 7/0 聚丙烯缝线行水平褥式缝合关闭。瓣环扩张的患者以一侧或者两侧瓣交界实施交界成形缝合，缩小瓣环尺寸。对于原发孔型房间隔缺损，用自体心包补片以 5/0 或者 6/0 的聚丙烯缝线连续缝合关闭。

1.3 统计学分析

数据采用 R 4.0.2 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用独立样本 t 检验分析组间差异。计数资料使用绝对值表示，采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法检验。非正态分布的数据以中位数 (median, M) 和四分位间距 (interquartile range, IQR) 描述。术后出现中度

以上二尖瓣或三尖瓣(下称房室瓣)反流为时间相关终点事件,以最后一次返院检查时间为真实世界随访截止时间,以时间事件截止时间距手术时间为时间事件随访时间。以单因素 Cox 比例风险模型进行时间相关终点事件分析,有统计学意义的即为相关风险因素。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.4 伦理审查

本回顾性研究由我院伦理委员会审批通过,伦理审查批号: 2019338H(R2)。

2 结果

最终 93 例患者纳入研究,其中部分型房室间隔缺损患者 72 例,过渡型房室间隔缺损患者 21 例。平均年龄为 182.0(20.0 d 至 779.5 个月)。男 38 例(40.9%),女 55 例(59.1%)。体重<4.5 kg 2 例(2.2%)。经手术矫治的患者年龄<90 d 的 2 例(2.2%)。术前中度以上二尖瓣反流患者 22 例(23.7%)中分布在部分型 17 例(77.3%),过渡型 5

例(22.7%)。术前中度以上三尖瓣反流患者 18 例(19.4%)中分布在部分型 15 例(83.3%),过渡型 3(16.7%)例。患者基线资料见表 1。

所有患者均行双心室矫治,无合并法洛四联症、不平衡性心室患者;见表 2。19 例(20.4%)年龄 ≥ 90 d 且<1 岁患儿进行了矫治手术,术后 3 例(15.8%)出现中度以上二尖瓣反流、4 例(21.1%)出现中度以上三尖瓣反流,与 1 岁以上进行矫治的患儿相比,两组差异无统计学意义($P=0.574$, $P=1.000$)。队列中共有 21 例(22.6%)患者经历至少一次,包括房室瓣瓣环环缩或隔瓣整形在内的瓣膜干预操作。术前左心室射血分数<0.7 的患者有 47 例(50.5%)。

所有患者均行至少一次的术后超声检查。超声中位随访时间为 195.0(2.0~910.0)d。术后 1 例(1.1%)患者死亡。随访发生房室瓣中度以上反流的患者 9 例(9.7%),其中二尖瓣中度以上反流 5 例(5.4%),三尖瓣中度以上反流 4 例(4.3%)。随访

表 1 93 例患者的临床资料特征 [例(%) / M(IQR)]

临床资料	部分型(n=72)	过渡型(n=21)	合计(n=93)	P 值
女性	44(61.1)	11(52.4)	55(59.1)	0.643
年龄(d)	3 366.0(483.8, 1 0680.8)	741.0(287.0, 2 014.0)	2 046.0(470.0, 9 740.0)	0.009
年龄<90 d	1(1.4)	1(4.8)	2(2.2)	0.934
年龄 ≥ 90 d 且<1 岁	12(16.7)	7(33.3)	19(20.4)	0.174
年龄 1~17 岁	29(40.3)	12(57.1)	41(44.1)	0.263
年龄 ≥ 18 岁	31(43.1)	2(9.5)	33(35.5)	0.010
体重(kg)	25.5(9.5, 48.5)	10.0(8.0, 17.0)	17.5(9.0, 45.5)	0.008
体重<4.5 kg	1(1.4)	1(4.8)	2(2.2)	0.934
身高(cm)	133.0(78.8, 157.3)	86.0(69.0, 101.0)	110.0(76.0, 157.0)	0.050
合并心脏畸形	3(4.2)	0(0.0)	3(3.2)	1.000
合并 PAPVC	2(2.8)	0(0.0)	2(2.2)	1.000
合并主动脉缩窄	1(1.4)	0(0.0)	1(1.1)	1.000
染色体畸形	1(1.4)	1(4.8)	2(2.2)	1.000
21 三体综合征	0(0.0)	1(4.8)	1(1.1)	1.000
其它染色体畸形	1(1.4)	0(0.0)	1(1.1)	1.000
术前二尖瓣中度以上反流	17(23.6)	5(23.8)	22(23.7)	1.000
术前三尖瓣中度以上反流	15(20.8)	3(14.3)	18(19.4)	0.723
术前超声室间隔缺损	4(5.6)	13(61.9)	17(18.3)	<0.001
室间隔缺损大小(mm)	0.0(0.0, 0.0)	2.0(0.0, 4.8)	0.0(0.0, 0.0)	<0.001
左心室射血分数(%)	70.0(63.0, 76.0)	69.0(66.0, 72.0)	69.0(64.0, 75.0)	0.665
房室传导阻滞	52(72.2)	9(42.9)	61(65.6)	0.026
完全性右束支阻滞	11(15.3)	0(0.0)	11(11.8)	0.128

PAPVC: 部分型肺静脉异位引流



房室瓣反流事件出现时间为(267.0±231.0)d。术后出现完全性右束支阻滞患者23例(24.7%)。远期发生左室流出道梗阻2例(2.2%),流入道梗阻1例(1.1%)。术后残余房间隔缺损4例(4.3%),残余室间隔缺损3例(3.2%);见表3。

单因素Cox风险比例模型提示合并至少一种心脏畸形[HR=15.0, 95%CI(3.0, 75.0), P=0.001]、术前二尖瓣中度以上反流[HR=6.6, 95%CI(1.7, 26.0), P=0.007],以及术前三尖瓣中度以上反流[HR=13.0, 95%CI(3.1, 51.0), P<0.001]为术后出现房室瓣中度以上反流的危险因素。术后心电图事件分析无统计学显著项。具体结局事件的Cox分析见表4。

3 讨论

P/TAVSDs相较于其它复杂先心病的治疗已十

分成熟,我们中心P/TAVSDs的死亡率接近国际先进水平,不同研究间的死亡率经Meta分析^[15]差异无统计学意义,说明房室间隔缺损的围术期护理和治疗技术已经十分成熟。尽管良好的早期手术干预,我们中心与既往研究中远期再干预事件发生率高^[3],说明了需要更多关于矫治术后瓣膜生理发育的研究。

关于P/TAVSDs手术年龄时机的问题,当下主流观点认为稍晚的手术年龄患者获益更佳^[5]。对于1岁以下甚至更小年龄的P/TAVSDs患者,房室间隔和房室瓣组织菲薄脆弱,缝合时易于发生撕裂,可导致裂缺边缘难以对合或缝合后再次出现撕裂,心内操作技术要求更高。我中心也认为无明显症状和发育良好的患者在婴儿期可予以保守观察,近1岁或1岁以上时室间隔和房室瓣组织坚韧度提高,此时行矫治手术对于心内操作难度要求较低。

表2 93例患者的手术方法 [例(%) / M(IQR)]

手术方法	部分型(n=72)	过渡型(n=21)	合计(n=93)	P值
手术入路				0.803
正中开胸	69(95.8)	21(100.0)	90(96.8)	
腔镜	3(4.2)	0(0.0)	3(3.2)	
双心室矫治	72(100.0)	21(100.0)	93(100.0)	1.000
二尖瓣瓣环环缩	4(5.6)	5(23.8)	9(9.7)	0.038
三尖瓣瓣环环缩	6(8.3)	2(9.5)	8(8.6)	1.000
隔瓣整形	1(1.4)	3(14.3)	4(4.3)	0.051
术中置入临时起搏器	28(38.9)	11(52.4)	39(41.9)	0.395
术中输血(mL)	0.0(0.0, 0.0)	0.0(0.0, 60.0)	0.0(0.0, 0.0)	0.327
卵圆孔未闭直接缝闭	37(51.4)	12(57.1)	49(52.7)	0.829
二尖瓣成形术	50(69.4)	9(42.9)	59(63.4)	0.049
三尖瓣成形术	35(48.6)	8(38.1)	43(46.2)	0.547
临时起搏导线置入	27(37.5)	3(14.3)	30(32.3)	0.082

表3 93例患者的随访信息 [例(%) / M(IQR)]

临床资料	部分型(n=72)	过渡型(n=21)	合计(n=93)	P值
房室瓣反流	8(11.1)	1(4.8)	9(9.7)	0.655
二尖瓣反流	5(6.9)	0(0.0)	5(5.4)	0.489
三尖瓣反流	3(4.2)	1(4.8)	4(4.3)	1.000
房室瓣反流时间(d)	197.5(94.8, 379.8)	159.0(99.0, 369.0)	195.0(97.0, 378.0)	0.876
完全性右束支阻滞	15(20.8)	8(38.1)	23(24.7)	0.185
左室流出道梗阻	2(2.8)	0(0.0)	2(2.2)	1.000
左室流入道梗阻	1(1.4)	0(0.0)	1(1.1)	1.000
残余房间隔缺损	4(5.6)	0(0.0)	4(4.3)	0.622
残余室间隔缺损	1(1.4)	2(9.5)	3(3.2)	0.248

表 4 结局事件的单因素 Cox 分析

临床资料	术后房室瓣中度以上反流	
	HR (95%CI)	P 值
男性	1.8 (0.5, 6.8)	0.367
年龄<90 d	7.8 (1.0, 64.0)	0.055
年龄≥90 d 且 <1 岁	3.6 (1.0, 14.0)	0.054
年龄 1~17 岁	0.3 (0.1, 1.5)	0.149
年龄≥18 岁	1.0 (0.2, 3.8)	0.947
体重<4.5 kg	5.6 (0.7, 46.0)	0.108
至少合并一种心脏畸形	15.0 (3.0, 75.0)	0.001
术前二尖瓣中度以上反流	6.6 (1.7, 26.0)	0.007
术前三尖瓣中度以上反流	13.0 (3.1, 51.0)	<0.001
术前有房室传导阻滞	0.4 (0.1, 1.5)	0.191
术前完全性右束支阻滞	2.5 (0.5, 12.0)	0.260
术前 LVEF<0.7	2.3 (0.6, 9.2)	0.242
经历至少一项瓣膜干预	1.3 (0.4, 5.0)	0.657
经历术中输血	0.5 (0.1, 3.7)	0.470

HR (95%CI)：相对风险比 (95% 置信区间)；LVEF：左心室射血分数

然而 P/TAVSDs 并不完全类似房间隔缺损的解剖和病理生理学特点，其二尖瓣裂和二尖瓣反流情况较单纯房间隔缺损在血流动力学方面更为复杂，对患者的影响也更大，表现在患者方面即为更易出现肺炎或肺炎不易痊愈，甚至可影响生长发育。因此，P/TAVSDs 患者手术时机和安全性分析需多方面评估，不可仅参考患者年龄。基于我中心真实数据分析提示，<1 岁进行矫治手术并非患儿术后发生房室瓣反流的危险因素 ($P=0.054$)，这在一定程度上证明了<1 岁手术矫治的安全性。而根据我中心经验，合并明显症状或发育迟滞需尽早手术，6 个月龄以上 1 岁以下的 P/TAVSDs 患儿行外科矫治是可行的，并未显著提高手术风险。

高质量的回顾性研究与真实世界研究，两者的概念不完全相同却有很大的重合^[12]。本研究中所有数据仅基于电子病历系统采集，贴近真实医疗工作中的资料记录，仍旧无法避免病例数较少、真实环境中混杂因素较多等，由此带来的结论偏移。但我们的分析结果与既往多研究类似^[2-3, 6]，基于当下电子病历系统而来的真实世界数据，在放宽 P 值的情况下，可以提示接近高质量回顾性研究的临床结论。

综上所述，本研究中我们呈现了我们中心患者真实的临床治疗和真实随访结局资料，总体死亡率

与其它结局和既往的研究类似。单因素 Cox 风险比例模型提示合并主动脉弓缩窄或者部分肺静脉异位引流、术前二尖瓣中度以上反流以及术前三尖瓣中度以上反流为术后出现房室瓣中度以上反流的危险因素。真实世界数据在放宽统计 P 值和结合专业知识的条件下，可以提示接近高质量回顾性研究的临床结论。

利益冲突：无。

作者贡献：姚泽阳、谢稳及陈泽文负责研究设计和研究执行，完成审理申请、数据分析与论文初稿的写作等；曾晓东、徐小维及刘涛参与研究设计和试验结果分析；温树生、许刚及庄建提出研究假设，指导研究设计、数据分析、论文写作与修改。

参考文献

- Jacobs JP, Burke RP, Quintessenza JA, et al. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: Atrioventricular canal defect. Ann Thorac Surg, 2000, 69(4 Suppl): S36-S43.
- Jacobs JP, Jacobs ML, Mavroudis C, et al. Atrioventricular septal defects: Lessons learned about patterns of practice and outcomes from the congenital heart surgery database of the society of thoracic surgeons. World J Pediatr Congenit Heart Surg, 2010, 1(1): 68-77.
- Hoohenkerk GJ, Bruggemans EF, Rijlaarsdam M, et al. More than 30 years' experience with surgical correction of atrioventricular septal defects. Ann Thorac Surg, 2010, 90(5): 1554-1561.
- Boening A, Scheewe J, Heine K, et al. Long-term results after surgical correction of atrioventricular septal defects. Eur J Cardiothorac Surg, 2002, 22(2): 167-173.
- El-Najdawi EK, Driscoll DJ, Puga FJ, et al. Operation for partial atrioventricular septal defect: A forty-year review. J Thorac Cardiovasc Surg, 2000, 119(5): 880-889.
- Fong LS, Betts K, Bell D, et al. Complete atrioventricular septal defect repair in Australia: Results over 25 years. J Thorac Cardiovasc Surg, 2020, 159(3): 1014-1025.
- Tishler B, Gauvreau K, Colan SD, et al. Technical performance score predicts partial/transitional atrioventricular septal defect outcomes. Ann Thorac Surg, 2018, 105(5): 1461-1468.
- Chang CI, Becker AE. Surgical anatomy of left ventricular outflow tract obstruction in complete atrioventricular septal defect. A concept for operative repair. J Thorac Cardiovasc Surg, 1987, 94(6): 897-903.
- Shiokawa Y, Becker AE. The left ventricular outflow tract in atrioventricular septal defect revisited: Surgical considerations regarding preservation of aortic valve integrity in the perspective of anatomic observations. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997, 114(4): 586-593.
- Stulak JM, Burkhardt HM, Dearani JA, et al. Reoperations after repair of partial atrioventricular septal defect: A 45-year single-center experience. Ann Thorac Surg, 2010, 89(5): 1352-1359.
- Gaudino M, Kappetein AP, Di Franco A, et al. Randomized trials in cardiac surgery: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(13): 1593-1604.
- Robson C, Mccartan K, Chief editor. Real World Research. New Jersey: John Wiley & Sons, 2016. 32-39.
- Tackett SM, Calcaterra D, Magee G, et al. Real-world outcomes of hemostatic matrices in cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc

- Anesth, 2014, 28(6): 1558-1565.
- 14 Brezinov OP, Klempfner R, Zekry SB, et al. Prognostic value of ejection fraction in patients admitted with acute coronary syndrome: A real world study. Medicine, 2017, 96(9): e6226.
- 15 Liu Y, Chen S, Zühlke L, et al. Global birth prevalence of congenital

heart defects 1970-2017: Updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. Int J Epidemiol, 2019, 48(2): 455-463.

收稿日期：2020-11-10 修回日期：2020-12-23

本文编辑：刘雪梅