

# 吲哚菁绿荧光实时显影技术在泌尿外科手术中的应用

Progress in the application of ICG real-time visualization technology in urological surgery

刘洪<sup>1</sup> 熊玮<sup>2</sup> 综述 冉清<sup>1,2,△</sup> 审校

LIU Hong, XIONG Wei, RAN Qing

(1. 成都医学院临床医学院, 四川 成都 610500; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院器官移植中心, 四川 成都 610072)

**【摘要】** 吲哚菁绿实时显影结合腹腔镜和机器人手术平台在泌尿外科应用前景广阔。使用 ICG 后, 肾脏肿瘤、肾上腺肿瘤呈低荧光影像, 而正常肾脏组织呈等荧光, 可见术中血管及肿瘤界限利于准确切除; 膀胱癌、前列腺癌、阴茎癌等盆腔肿瘤手术中, 使用 ICG 可辅助显影、追踪引流淋巴结及淋巴回流, 并在尿流改道中辅助检查回肠新膀胱的肠吻合口血供, 减少血液循环相关并发症发生。

**【关键词】** 吲哚菁绿; 泌尿外科; 手术

**【中图分类号】** R699

**【文献标志码】** B

**【文章编号】** 1672-6170(2019)03-0243-04

精确的外科手术追求“高效、安全”, 需要严密的术前评估、手术规划、手术实施及围手术期管理。手术的有创性要求外科医生平衡好清除病灶、保护脏器和控制损伤的关系; 而术中可视化工具是重要的辅助手段。吲哚菁绿(Indocyanine green, ICG)是一种广泛使用的无辐射荧光造影剂, 近年来已在泌尿外科内镜手术中逐渐显示出独特优势。本文主要就 ICG 荧光实时显影技术在泌尿外科手术中的应用展开综述。

## 1 ICG 的概述

ICG 是一种具有水溶性近红外荧光(NIRF)造影剂, 属于三碳菁染料( $C_{43}H_{47}N_2NaO_6S_2$ ), 分子量为 775 达尔顿, 于 1955 年由美国柯达公司研发用于医疗影像, 1956 年 FDA 批准开始用于人类疾病诊断<sup>[1]</sup>。在水溶液中, ICG 自动凝聚然后分解为无色的衍生物, 溶液中有蛋白质如血浆球蛋白、白蛋白, 其解凝后颜色稳定不变。较其它造影剂, 其光学反应无辐射, 拥有高吸光度和低毒性, 价格便宜。通过静脉注射 ICG 在血液以两种方式运输, 游离 ICG 和与血浆蛋白结合 ICG, 经血液循环到人体肝脏。肝脏从血流摄取 ICG 并通过谷胱甘肽 S 转换酶代谢, 以整个分子形式经胆汁排泄入肠道再排出体外, 不参加肠肝循环, 无肾毒性。

## 2 ICG 实时显影技术的发展

20 世纪 70 年代, 研究人员发现用近红外光在 600~900 nm 波长照射结合 ICG 的蛋白质后在 840 nm 处发射荧光值达顶峰, 在波长 840 nm 处, 近红外光极少被水和血红蛋白吸收, 荧光信号可穿过 5~10 mm 的结缔组织<sup>[2]</sup>。1992 年, ICG 开始临床应用于

眼底血管造影<sup>[3]</sup>。进入 21 世纪后, ICG 实时显影技术临床应用快速发展, 在肝胆外科肝段切除<sup>[4]</sup>, 普通外科肠管吻合可血供检查<sup>[5]</sup>, 乳腺外科前哨淋巴结清扫<sup>[6]</sup>等广为使用并证实其安全性。目前, 在临床应用的设备中, 有普通腹腔镜 PINPOINT 系统(Stryker 公司)和机器人系统(NeuroLogica 公司)系统平台可使用 ICG 行荧光显影。

肾脏近曲小管上皮细胞可分泌胆红素膜转运蛋白, 而肿瘤细胞分泌较少。胆红素膜转运蛋白是一种 38.22 kDa 的跨膜蛋白, 由 1026 bp 长的 mRNA 序列翻译所得, 含有 340 个氨基酸。ICG 可与其结合荧光显影, 正常肾组织呈等荧光, 而肾细胞癌组织结合较少因此呈低荧光<sup>[7]</sup>。

PINPOINT 系统可提供实时内镜可见光和红外线荧光显影, 由 Stryker 公司推出, 其荧光光源为 LED, 包括 4K 显示器(10 mm 0°&30°&45°; 5 mm 0°&30°&45°) PINPOINT 摄像头等。静脉注射 ICG 后, 可荧光显影肾脏肿瘤边界、肾脏血管及组织灌注, 显露肾脏动脉分支, 利于肾脏肿瘤剜除手术。ICG 可深入肾实质染色, 辅助内生性肾肿瘤荧光显影“骨骼化”利于切除<sup>[8]</sup>。

Da Vinci 机器人手术平台荧光光源为激光, 由 NeuroLogica 公司研发, 其采用内置近红外 ICG 检测器收集荧光显影, 呈现绿色荧光, 实时动态显影。ICG 荧光实时显影辅助外科医生观察器官功能状态并判断切割平面, 可精准识别肾动脉分支、肾实质血供和灌注<sup>[9]</sup>。

3 按照不同使用路径和部位, ICG 使用可划分为如下几类

3.1 外周静脉血管注射 为最常用的途径, 经静脉注射 1~2 ml(2.5~5 mg) ICG, 肾动脉先显影(5~10

△ 通讯作者

s), 肾静脉显影(20~40 s), 在肾脏可持续显影(1~20 min), 肾盂输尿管显影(3~10 min), 淋巴结显影(20~40 min), 血浆半衰期为 4 min<sup>[10]</sup>。

**3.2 肿瘤周围注射** 主要用于淋巴回流显影, 可经直肠对前列腺注射, 也可膀胱镜引导下注入膀胱或(和)前列腺, 荧光显影标准剂量 1.25~2.5 mg/kg。可显示淋巴结, 肿瘤前哨淋巴结、淋巴转移。如前列腺癌、膀胱癌等<sup>[11]</sup>。

**3.3 尿路集合系统注射** Barnes 等报道, 通过尿路注射 ICG 染料是否泄漏来评估尿路完整性<sup>[12]</sup>, 用于泌尿系畸形和外伤的诊治, 也用于输尿管损伤或术中输尿管血供判断。

#### 4 ICG 荧光实时显影技术在泌尿外科的应用

ICG 荧光实时显影技术在泌尿外科应用广泛, 在肾脏肿瘤、肾上腺肿瘤术中显示血管及分支, 辨识肿瘤边界和阻断血管后标记肾脏缺血范围、淋巴引流。在乳腺肿瘤患者已使用 ICG 显影参考区域淋巴结清扫<sup>[13]</sup>。在膀胱癌、前列腺癌、阴茎癌术中, 可实时鉴别区域淋巴结引流帮助泌尿系统肿瘤的准确分期, 尤利于双侧盆腔淋巴结清除术。

##### 4.1 利用血循环显影

**4.1.1 ICG 荧光实时显影技术辅助肾脏肿瘤手术** 肾脏肿瘤的发病率和死亡率占全身肿瘤中 2%, 其中肾癌约占 85%, 肾母细胞瘤 5%~6%, 肉瘤 3%。肾脏肿瘤临床症状明显时大多提示肿瘤进展到中晚期。肾单位的不可再生性要求医生平衡“无瘤原则”和保留肾实质功能, 避免术后慢性肾功能不全。尽管已有 R.E.N.A.L.ABC 等评分系统辅助临床外科实践, 但 ICG 荧光实时显影技术应用帮助医生在术中切除及健康组织判别及精准切割。

通过静脉注射 ICG, 肾细胞癌组织呈低荧光, 肾囊肿、肾错构瘤呈超荧光。在腹腔镜辅助肾部分切除术和机器人辅助肾部分切除术中, 肾脏肿瘤呈低荧光和选择性夹闭肿瘤供血动脉使灌注不足相关区域呈暗区。在复杂的肾部分切除术中, 标记肾脏缺血范围和辨识肿瘤区域, 可达到“精准切除”, 还可实时判断以减少术中出血和保护健康肾脏组织灌注<sup>[14]</sup>。

**4.1.2 ICG 荧光实时显影技术辅助肾上腺肿瘤手术** 肾上腺手术中, 经典手术方式多行单侧肾上腺全切术。Sound 等报道, 通过静脉注射 ICG, ICG 荧光实时显影技术可描绘肾上腺肿瘤边界, 行腹腔镜肾上腺和机器人辅助肾上腺肿瘤切除术达到精准切除肿瘤, 保留部分肾上腺功能<sup>[15]</sup>。Colvin 等进行临床研究后报道, 通过静脉注射 ICG, 肾上腺肿瘤组织与腹膜后脂肪区分度在荧光显影 5 min 时最显

著, 可持续显影 20 min, 利于肾上腺肿瘤定位及剝除术进行<sup>[16]</sup>。

**4.1.3 ICG 荧光实时显影技术对尿路疾病诊断** 行 ICG 术中尿路造影, 检查有无输尿管漏、输尿管畸形, 还可实时指导输尿管重建术, 提示吻合口狭窄、出血等情况; ICG 术中膀胱造影, 在膀胱镜检查 and TURP 手术中, 及时发现、诊断膀胱破裂, 膀胱畸形并及时处置; ICG 实时显影尿道连续性和完整性, 在经尿道肛门手术、经会阴手术中避免尿道损伤, 可辅助对尿道断裂及尿道狭窄修复或前列腺根治手术中尿道残端的识别<sup>[12]</sup>。

**4.1.4 ICG 荧光实时显影技术辅助对膀胱疾病诊断** Manny 等报道, 通过术中静脉注射 ICG 可荧光实时显影肠系膜下动脉区域的血管分支和肠壁微血管灌注, 辅助选择血供良好肠段准备构建新膀胱, 并检查肠吻合口及肠-尿道吻合口的血供, 降低吻合口漏发生率, 而利于改善新膀胱储尿、控尿、排尿<sup>[17]</sup>。

**4.1.5 ICG 荧光实时显影技术辅助对前列腺疾病诊断** 机器人辅助下前列腺癌根治术(RARP)或者腹腔镜前列腺癌根治术, 术中静脉注射 ICG 荧光实时显影显露前列腺肿瘤边界, 判断并保留血管神经束(NVB), 有益于患者术后勃起功能和尿控恢复<sup>[18]</sup>。

**4.2 利用淋巴循环途径** ICG 实时显影技术追踪恶性肿瘤淋巴转移, 有较高的检出率、准确率和敏感性。KleinJan 等报道, 在示踪淋巴结转移方面, ICG 与目前临床广泛使用的纳米碳(carbon nanoparticles, CNP)相当, 比放射性核素和亚甲蓝更敏感和准确<sup>[19]</sup>。术中注射 ICG 到肿瘤组织周围, 显示区域淋巴结分布及淋巴引流, 辅助行前哨淋巴结(SLN)活检和相应淋巴结清扫, 有助于盆腔肿瘤的准确分期诊断和治疗, 尤其是睾丸肿瘤和阴茎肿瘤根治术中行腹股沟淋巴结清扫, 降低术后淋巴漏发生率<sup>[20]</sup>。

动物实验表明, ICG 结合纳米颗粒作为染料时会增加前列腺肿瘤组织的肿瘤信号和对比度; 还可以用于区别前列腺淋巴引流和下肢淋巴引流, 并且可以通过受损的淋巴结构辨别淋巴管和输尿管<sup>[21]</sup>。Kim 等报道, 前列腺癌细胞对 ICG 具有高效率和高对比度, 可在超声引导下经皮对前列腺注射附带药物 ICG, 靶向辅助诊治前列腺癌<sup>[22]</sup>。Nguyen 等报道, 经直肠向前列腺包膜组织注射 ICG 用于术中前哨淋巴结活检, 发现肿瘤转移可指导盆腔淋巴结清扫术<sup>[23]</sup>。

在膀胱镜下对膀胱黏膜下层和逼尿肌周围注射 ICG, 可行盆腔淋巴管显影、肿瘤标记。Golijanin

等报道,在膀胱镜下膀胱黏膜注射 ICG 可鉴定出膀胱癌前哨淋巴结,ICG 结合低 PH 插入肽(pHLIP)可标记膀胱高级别尿路上皮癌,包括肌层浸润性和非肌层浸润性肿瘤,早期诊断膀胱癌<sup>[24]</sup>。

**4.3 治疗效益(ICG 荧光对肿瘤的治疗)** 恶性肿瘤有外科治疗、化学治疗、放射治疗、热疗、生物治疗及中医中药等手段。荧光照射 ICG 可以产生热辐射和活性氧,ICG 实时显影同时 ICG 在肿瘤组织高度浓集。因温度超过 60℃ 以上人体组织会发生不可逆改变,高浓度和高温 ICG 会杀伤肿瘤组织而产生光动力治疗作用。针对肿瘤的免疫疗法可通过提升机体免疫监视功能早识别肿瘤细胞和肿瘤细胞转移并予以清除。有动物实验和综述报道,采用激光-ICG 疗法会延长转移性前列腺癌患者的生存时间<sup>[25-26]</sup>。

## 5 ICG 荧光实时显影技术的限制

ICG 无明显临床应用绝对禁忌证。国内 ICG 含有微量的碘,有报道妊娠者、碘过敏者和过敏体质者禁用,肝脏功能差者应调整剂量<sup>[27]</sup>。副作用主要表现为恶心、呕吐及荨麻疹。有报道法国 SERB 公司可生产新型 ICG(Infracyanine)不含碘,术中呈现蓝色荧光<sup>[28]</sup>。

## 6 展望

有研究者把 ICG 与纳米颗粒聚合形成脂质体、高分子胶束,应用到肿瘤影像辅助诊断和治疗技术,目前国内外许多相关实验已经证实为其一个新的热点平台<sup>[29]</sup>。ICG 显影技术在泌尿外科手术中的应用可行性、安全性和临床价值得到广大临床医生认可,有望为我们高精度泌尿外科提供参考。

联合放射和荧光指导对肿瘤前哨淋巴结进行活检以提高淋巴结活检准确率。文献报道,可将多光谱荧光图像引导应用到临床,在机器人辅助前列腺癌根治术前先行淋巴闪烁成像和 CT 或 MRI 检查确定前哨淋巴结数量和位置,术中在超声引导下向前列腺注射 ICG 99 mTc-nanocolloid,再进行肿瘤切除和淋巴结清除手术,病检对比结果显示前哨淋巴结检出率、准确率有提高<sup>[30]</sup>。此外,ICG 荧光显影技术联合术中超声检查可辅助明确肿瘤边界、肿瘤血供和肿瘤性质初步鉴定。需要更多的随机对照实验来量化分析 ICG 实时显影辅助鉴别肿瘤边界和淋巴结转移,进一步进行生存性分析。

综上所述,术中实时影像是外科可视化技术的一部分,极大拓展了外科医生的视觉,有助于术中实时外科决策并减少手术并发症、改善手术精准度。ICG 荧光实时显影技术拥有实时动态、便捷安全特性。目前,临床正在使用的 ICG 融合影像导

航、术中超声、CT 或 MRI 导航和虚拟现实技术等辅助手段。相信 ICG 的临床推广应用必将提升精准外科手术水平,实现更安全和微创的外科手术。

## 【参考文献】

- [1] Cherrick GR, Stein SW, Leevy CM, et al. Indocyanine green: observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 1960, 39(4): 592-600.
- [2] Majlesara A, Golriz M, Hafezi M, et al. Indocyanine green fluorescence imaging in hepatobiliary surgery [J]. *Photodiagnosis and photodynamic Therapy*, 2017, 17: 208-215.
- [3] Yoneya S. A new approach for studying the retinal and choroidal circulation [J]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 2004, 108(12): 836-862.
- [4] Giulianotti PC, Bianco FM, Daskalaki D, et al. Robotic liver surgery: technical aspects and review of the literature [J]. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, 2016, 5(4): 311.
- [5] Cassinotti E, Costa S, De SP, et al. How to reduce surgical complications in rectal cancer surgery using fluorescence techniques [J]. *Minerva Chirurgica*, 2018, 73(2): 210-216.
- [6] Zhou B, Zhou X, Li Z, et al. Application of indocyanine green-based fluorescent angiography in autologous tissue breast reconstruction [J]. *Zhongguo xue fu chong jian wai ke za zhi*, 2018, 32(4): 491-494.
- [7] 刘承宗, 时佳子, 吴震杰, 等. 术中荧光在机器人辅助腹腔镜下肾部分切除术中的应用初探 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2018, 33(6): 7.
- [8] 陈文政, 王春杨, 李宏召. PINPOINT 系统在腹腔镜肾部分切除术中的应用 [J]. *微创泌尿外科杂志*, 2017, 6(6): 333-335.
- [9] Mitsui Y, Shiina H, Arichi N, et al. Indocyanine green (ICG)-based fluorescence navigation system for discrimination of kidney cancer from normal parenchyma: application during partial nephrectomy [J]. *International Urology and Nephrology*, 2012, 44(3): 753-759.
- [10] Tobis S, Knopf JK, Silvers CR, et al. Near infrared fluorescence imaging after intravenous indocyanine green: initial clinical experience with open partial nephrectomy for renal cortical tumors [J]. *Urology*, 2012, 79(4): 958-964.
- [11] Ruiz R, Gorostidi M, Jaunarena I, et al. Sentinel node biopsy in endometrial cancer with dual cervical and fundal indocyanine green injection [J]. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2018, 28(1): 139-144.
- [12] Barnes TG, Penna M, Hompes R, et al. Fluorescence to highlight the urethra: a human cadaveric study [J]. *Techniques in Coloproctology*, 2017, 21(6): 439-444.
- [13] Guo J, Yang H, Wang S, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy guided by indocyanine green, blue dye, and their combination in breast cancer patients: a prospective cohort study [J]. *World Journal of Surgical Oncology*, 2017, 15(1): 196.
- [14] Tobis S, Knopf J K, Silvers C, et al. Robot-assisted and laparoscopic partial nephrectomy with near infrared fluorescence imaging [J]. *Journal of Endourology*, 2012, 26(7): 797-802.
- [15] Sound S, Okoh AK, Bucak E, et al. Intraoperative tumor localization and tissue distinction during robotic adrenalectomy using indocyanine green fluorescence imaging: a feasibility study [J]. *Surgical Endoscopy*, 2016, 30(2): 657-662.
- [16] Colvin J, Zaidi N, Berber E. The utility of indocyanine green fluorescence imaging during robotic adrenalectomy [J]. *Journal of Surgical oncology*, 2016, 114(2): 153-156.

# 尿量对肾功能下降的影响

Urine volume and its effect on the decline of glomerular filtration rate

刘颖逸<sup>1,2</sup> 李贵森<sup>1,2,△</sup>

LIU Ying-yi, LI Gui-sen

(1. 遵义医科大学附属医院, 贵州 遵义 563000; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院肾脏内科/肾脏病研究所, 四川 成都 610072)

**【摘要】** 尿量的减少是肾功能受损的重要标志之一。在肾脏病患者治疗过程中, 如何控制肾功能进展是治疗的重点, 如何通过控制尿量来减少肾功能进展的速率是相关研究的目的。但迄今为止, 尿量与肾功能下降速率之间的关系仍然没有统一论。本文就近年来关于尿量与肾功能下降速率的研究进展作一综述。

**【关键词】** 尿量; 肾脏功能; 血管加压素; 肽素

**【中图分类号】** R692

**【文献标志码】** B

**【文章编号】** 1672-6170(2019)03-0246-04

尿量为反应肾脏功能最重要的指标之一。研究表明, 在一定水平的基础饮水量后, 尿量与水的摄入量密切相关<sup>[1]</sup>, 同时尿量也与体内电解质平衡、环境温度和湿度、个体运动量等多种因素相关。尿量减少是肾功能受损的重要标志之一。尽管尿量对于个体健康如此重要, 但关于多少才是最佳的尿量仍然不清楚。近年来一些研究<sup>[2~8]</sup>探讨了尿量与肾脏功能进展之间的关系, 包括针对一般人群的横断面、回顾性分析, 针对慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者的横断面、回顾性、随机对

照研究, 但研究之间得出了不一致的结论。有的研究<sup>[4~6]</sup>支持尿量增加对肾脏功能保护有利, 有研究<sup>[7,8]</sup>发现无明显相关性, 而有研究<sup>[2,3]</sup>甚至认为尿量增加会促进肾功能恶化或 CKD 发生。本文就尿量与肾功能下降的研究进展进行综述。

## 1 尿量与肾功能进展的关系

**1.1 肾小球滤过率下降** 速率是终末期肾病及不良事件发生的重要标志在 CKD 及非 CKD 患者中, 肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)皆可作为评估肾脏功能的指标, 而最常用的则是估算 GFR(estimated GFR, eGFR)<sup>[9]</sup>。多项研究<sup>[10~14]</sup>表明, GFR 下降速率与进入终末期肾脏病(end stage

△通讯作者

- [17] Manny TB, Hemal AK. Fluorescence-enhanced robotic radical cystectomy using unconjugated indocyanine green for pelvic lymphangiography, tumor marking, and mesenteric angiography: the initial clinical experience [J]. *Urology* 2014, 83(4): 824-830.
- [18] Mangano MS, De Gobbi A, Benjamin F, et al. Robot-assisted nerve-sparing radical prostatectomy using near-infrared fluorescence technology and indocyanine green: initial experience [J]. *Urologia Journal* 2018, 85(1): 29-31.
- [19] KleinJan GH, van Werkhoven E, van den Berg NS, et al. The best of both worlds: a hybrid approach for optimal pre- and intraoperative identification of sentinel lymph nodes [J]. *European Journal of Nuclear medicine and molecular imaging* 2018, 45: 1915-1925.
- [20] Sávio LF, Barboza MP, Alameddine M, et al. Combined partial penectomy with bilateral robotic inguinal lymphadenectomy using near-infrared fluorescence guidance [J]. *Urology* 2018, 113: 251.
- [21] Mistretta FA, Boeri L, Grasso AA, et al. Extended versus standard pelvic lymphadenectomy during robot-assisted radical prostatectomy: the role of extended template as an independent predictor of lymph node invasion with comparable morbidity burden [J]. *The Italian Journal of Urology and Nephrology* 2017, 69(5): 475-485.
- [22] Kim G, Huang SW, Day KC, et al. Indocyanine-green-embedded PEBBLEs as a contrast agent for photoacoustic imaging [J]. *Journal of Biomedical Optics* 2007, 12(4): 44020.
- [23] Nguyen DP, Huber PM, Metzger TA, et al. A specific mapping study using fluorescence sentinel lymph node detection in patients with intermediate- and high-risk prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection [J]. *European Urology* 2016, 70(5): 734-737.
- [24] Golijanin J, Amin A, Moshnikova A, et al. Targeted imaging of urothelial carcinoma in human bladders by an ICG pHILIP peptide ex vivo [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2016, 113(42): 11829-11834.
- [25] Chen WR, Liu H, Ritchey JW, et al. Effect of different components of laser immunotherapy in treatment of metastatic tumors in rats [J]. *Cancer Research* 2002, 62(15): 4295-4299.
- [26] Zhou F, Li X, Naylor MF, et al. InCVAX-a novel strategy for treatment of late-stage metastatic cancers through photoimmunotherapy induced tumor-specific immunity [J]. *Cancer Letters* 2015, 359(2): 169-177.
- [27] Chu W, Chennamsetty A, Toroussian R, et al. Anaphylactic shock after intravenous administration of indocyanine green during robotic partial nephrectomy [J]. *Urology case reports* 2017, 12: 37-38.
- [28] Schols RM, Bouvy ND, Masclee AA M, et al. Fluorescence cholangiography during laparoscopic cholecystectomy: a feasibility study on early biliary tract delineation [J]. *Surgical Endoscopy* 2013, 27(5): 1530-1536.
- [29] Wang H, Li X, Tse BWC, et al. Indocyanine green-incorporating nanoparticles for cancer theranostics [J]. *Theranostics*, 2018, 8(5): 1227.
- [30] van den Berg NS, Buckle T, KleinJan GH, et al. Multispectral fluorescence imaging during robot-assisted laparoscopic sentinel node biopsy: a first step towards a fluorescence-based anatomic roadmap [J]. *European Urology* 2017, 72(1): 110-117.

(收稿日期: 2018-07-04; 修回日期: 2018-09-23)