

穴位贴敷辅助五味消毒饮对类风湿性关节炎患者免疫功能、Th17/Tregs 平衡的影响[△]

孙思东*, 边祥涛(辽宁中医药大学附属第二医院骨一科, 沈阳 110034)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)03-0293-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.03.009

摘要 目的:探讨穴位贴敷辅助五味消毒饮对类风湿性关节炎(RA)患者免疫功能、Th17/Tregs 平衡的影响。方法:选取2019年10月至2020年10月该院收治的RA患者158例,采用完全随机法分为对照组、观察组,每组79例。对照组患者使用五味消毒饮治疗,观察组患者使用穴位贴敷联合五味消毒饮治疗。对两组患者的中医证候、关节功能恢复情况进行评价;采用魏氏法检测红细胞沉降率(ESR),酶标分析仪检测类风湿因子(RF)、白细胞介素(IL)1 β 和IL-3水平,免疫透射比浊法检测脂质过氧化物(LPO)、总抗氧化能力(TAOC)水平,流式细胞仪检测T淋巴细胞亚群、Th17/Tregs水平;对比两组患者的治疗效果。结果:治疗后,观察组患者中医证候评分、关节肿痛评分和活动评分明显低于对照组,晨僵时间明显短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,观察组患者RF、ESR、LPO、TAOC、IL-1 β 和IL-3水平明显低于对照组,CD8⁺、Th17/Tregs水平明显低于对照组,CD4⁺水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者的总有效率为92.41%(73/79),明显高于对照组的81.01%(64/79),差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:使用穴位贴敷辅助五味消毒饮治疗RA,能够减轻患者的中医证候,促进关节功能恢复,调控ESR、RF水平,减轻炎症反应、氧化应激反应的严重程度,调节Th17/Tregs平衡,改善患者的免疫功能,治疗效果显著。

关键词 类风湿性关节炎; 穴位贴敷; 五味消毒饮; 免疫功能; 炎症反应

Effects of Acupoint Application Combined with Wuwei Xiaodu Decoction on Immune Function and Th17/Tregs Balance in Patients with Rheumatoid Arthritis[△]

SUN Sidong, BIAN Xiangtao (Dept. of Orthopaedics, the Second Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110034, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of acupoint application combined with Wuwei Xiaodu decoction on immune function and Th17/Tregs balance in patients with rheumatoid arthritis (RA). **METHODS:** Totally 158 patients with RA admitted into the hospital from Oct. 2019 to Oct. 2020 were extracted to be divided into the control group and the observation group via the completely random method, with 79 cases in each group. The control group was given Wuwei Xiaodu decoction, while the observation group received acupoint application combined with Wuwei Xiaodu decoction. Traditional Chinese medicine syndrome and joint function recovery of two groups were evaluated. The level of erythrocyte sedimentation rate(ESR) was detected by Westergren method, the levels of rheumatoid factor (RF), interleukin(IL)-1 β and IL-3 were detected by enzyme plate analyzer, and levels of lipid peroxide(LPO) and total antioxidant capacity(TAOC) were detected by immunotransmission turbidimetry, levels of T lymphocyte subsets and Th17/Tregs were detected by flow cytometry. The therapeutic effects of two groups were compared. **RESULTS:** After treatment, the traditional Chinese medicine syndrome score, joint swelling and pain score, activity score of the observation group were significantly lower than those of the control group, and the morning stiffness time was significantly shorter than that of the control group, with statistically significant differences($P<0.05$). After treatment, the levels of RF, ESR, LPO, TAOC, IL-1 β and IL-3 in the observation group were significantly lower than those in the control group, the levels of CD8⁺ and Th17/Tregs were significantly lower than those in the control group, while the levels of CD4⁺ were significantly higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The total effective rate of the observation group was 92.41%(73/79), significantly higher than 81.01%(64/79) of the control group, with statistically significant differences($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** The efficacy of acupoint application combined with Wuwei Xiaodu decoction in the treatment of patients with RA is significant, which can alleviate the traditional Chinese medicine syndrome of patients, promote the recovery of joint function, regulate the

[△] 基金项目:辽宁省科学技术计划项目(No. 2018020130-323)

* 主治医师。研究方向:针灸推拿、中医骨伤。E-mail:fv1794@163.com

levels of ESR and RF, reduce the severity of inflammatory response and oxidative stress response, regulate the balance of Th17/Tregs and improve the immune function.

KEYWORDS Rheumatoid arthritis; Acupoint application; Wuwei Xiaodu decoction; Immune function; Inflammatory response

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)为临床较常见的慢性免疫性疾病,主要临床特征为关节慢性对称性炎症性滑膜炎,主要临床表现为多关节受累、关节外发热等,病情严重的甚至会出现关节畸形、关节外器官受累等,对患者身体健康、生活质量造成严重影响^[1-3]。相关流行病学调查数据显示,RA发病具有一定的性别、年龄差异,中年、女性人群为RA症状的高发群体,近年来,我国RA发病率居高不下,引起了广大专家学者的关注^[4-5]。临床常用的RA治疗手段为西药治疗,具有一定的治疗效果,但不良反应发生率并不理想,因此,中医药治疗RA成为主要的研究方向^[6-7]。本研究采用穴位贴敷辅助五味消毒饮对RA患者进行治疗,通过观察患者免疫功能、炎症反应变化情况评价该方案的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2019年10月至2020年10月我院收治的RA患者158例。纳入标准:符合中华医学会风湿病学分会《类风湿关节炎诊治指南》^[8]、《类风湿关节炎病证结合诊疗指南》^[9]中的RA诊断标准,病历资料齐全。排除标准:近期接受过相关治疗者;肝肾功能障碍者;并发其他风湿病者;关节活动能力完全丧失者;精神异常者。剔除标准:因其他原因中止治疗者;治疗依从性差、不能配合治疗者;出院后失访者。采用完全随机法分为对照组、观察组,每组79例。对照组患者包括男性33例,女性46例;年龄43~68岁,平均(55.5±9.9)岁;平均病程(3.9±2.4)年。观察组患者包括男性29例,女性50例;年龄45~67岁,平均(56.1±8.8)岁;平均病程(4.1±2.5)年。两组患者一般资料具有可比性。本研究所有患者及家属均知情同意。

1.2 方法

两组患者均进行常规西药治疗,甲氨蝶呤片1次10 mg,1周1次;来氟米特1次20 mg,1日1次。对照组患者在常规治疗的基础上给予五味消毒饮,方剂组成:金银花、蒲公英各30 g,野菊花、紫背天葵子各10 g,紫花地丁15 g;清水浸泡药材0.5 h,加水煎1.5 h,取药汁300 mL为1剂,1日1剂,早晚各服用150 mL。观察组患者在对照组的基础上采用穴位贴敷辅助治疗,选穴:肺俞穴、心俞穴、膈俞穴、白劳穴和膏肓穴等;取白芥子、延胡索各30 g,甘遂、麝香各1.5 g,细辛15 g,研磨成粉,加姜汁调匀后贴敷于上述穴位,每5 d贴敷1次,1次7 h,连续进行6次。

1.3 观察指标

(1)中医证候评分:将关节肿痛、肢冷麻木和屈伸不利等中医证候按照严重程度划分为重度、中度、轻度及正常,分别计6、4、2及0分,进行组间比较。(2)关节功能恢复情况:评价患者关节功能恢复情况,关节肿痛、关节活动均使用4分制评价标准,重度关节肿痛、关节活动受限为4分;中度关节肿

痛、关节活动受限为3分;轻度节肿痛、关节活动受限为2分;无关节肿痛、关节活动良好为1分。并统计两组患者关节晨僵时间。(3)血清指标检测:①采集患者治疗前、治疗结束2周后静脉血5 mL,离心后于-40℃保存。采用魏氏法检测红细胞沉降率(ESR)。②采用酶标分析仪检测类风湿因子(RF)、白细胞介素(IL)1β和IL-3水平。将血清标本、稀释液以及检测卡平衡至24℃,对检测卡进行编号后置于平台之上,配制标准液并按照1:10的比例对待测标本进行稀释。酶标板中添加100 μL血清标本或标准液,混合均匀后在恒温箱(37℃)中静置0.5 h,洗板,每孔中添加一抗50 μL以及蒸馏水50 μL,混匀后于37℃环境中静置0.5 h。洗板后分别添加100 μL酶标抗体、底物液、终止液混匀,以酶标仪检测酶标板450 nm处吸光度。③采用免疫透射比浊法检测脂质过氧化物(LPO)、总抗氧化能力(TAOC)水平。取3个清洁试管,并分别记作空白、标准和测定管,每管中添加缓冲液350 μL;此外,空白管添加蒸馏水20 μL,标准管添加LPO、TAOC标准液20 μL,测定管添加待测标本20 μL,均震荡均匀,于27℃静置10 min,使用分光光度计比色,500 nm波长处以空白管调零,记录吸光度,计算LPO、TAOC水平。④T淋巴细胞亚群、Th17/Tregs平衡检测。使用流式细胞仪检测CD8⁺、CD4⁺以及Th17/Tregs水平,并计算Th17/Tregs比值。

1.4 疗效评定标准

显效:临床症状消失,中医证候评分降低>70%,关节功能、RF和ESR水平正常;有效:中医证候评分降低30%~70%,关节功能、RF和ESR水平改善;无效:临床症状无改善,中医证候评分降低<30%,关节功能、RF和ESR水平无明显改善。总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 26.0统计软件处理数据,中医证候评分、血清指标等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间对比行独立样本t检验;临床疗效、不良反应等计数资料以率(%)描述,组间比较行 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究中无剔除患者。

2.1 中医证候评分变化

治疗前,两组患者各项中医证候评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,与对照组比较,观察组患者关节肿痛、肢冷麻木和屈伸不利等中医证候评分较低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 关节功能恢复情况

治疗前,两组患者关节肿痛、活动评分及晨僵时间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,与对照组比较,观察组患者关节肿痛、活动评分较低,晨僵时间较短,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表 1 两组患者治疗前后中医证候评分变化比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab 1 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome score between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, scores)						
组别	关节肿胀评分		肢冷麻木评分		屈伸不利评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=79$)	4.47±1.26	1.91±0.36 *	4.39±1.13	2.03±0.51 *	4.23±1.34	2.03±0.35 *
对照组($n=79$)	4.65±1.13	2.37±0.62 *	4.25±1.21	2.56±0.57 *	4.07±1.22	2.42±0.49 *
t	0.945	5.703	1.288	6.159	0.785	5.757
P	0.346	<0.001	0.199	<0.001	0.434	<0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ Note: vs. before treatment, * $P<0.05$ 表 2 两组患者治疗前后关节功能恢复情况比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of recovery of joint function between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)						
组别	关节肿痛/分		关节活动/分		晨僵时间/min	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=79$)	3.25±0.75	1.64±0.35 *	2.86±0.76	1.55±0.31 *	86.61±13.01	57.38±9.69 *
对照组($n=79$)	3.09±0.81	1.91±0.46 *	2.99±0.85	1.76±0.46 *	85.67±12.23	63.71±10.24 *
t	1.288	4.152	1.013	3.365	0.468	3.911
P	0.200	<0.001	0.312	0.001	0.641	<0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ Note: vs. before treatment, * $P<0.05$

2.3 RF、ESR 水平变化

治疗前,两组患者 RF、ESR 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,与对照组比较,观察组患者 RF、ESR 水平较低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 RF、ESR 水平变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	RF/(μ /mL)		ESR/(mm/h)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=79$)	142.75±21.13	82.03±12.11	58.72±7.61	32.59±4.62
对照组($n=79$)	143.69±21.35	88.46±15.39	59.82±7.15	35.16±5.24
t	0.278	2.918	0.936	3.270
P	0.781	0.004	0.351	0.001

2.4 氧化应激、炎症反应指标变化

治疗前,两组患者氧化应激、炎症反应指标水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,与对照组比较,观察组患者 LPO、TAOC、IL-1 β 和 IL-3 水平较低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后氧化应激、炎症反应指标变化比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of oxidative stress and inflammatory response indicators between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)								
组别	LPO/(ng/mL)		TAOC/(U/mL)		IL-1 β /(pg/mL)		IL-3/(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=79$)	13.06±2.17	7.01±1.60 *	13.47±2.32	9.91±1.23 *	20.58±2.72	13.34±2.21 *	23.75±2.78	15.52±1.98 *
对照组($n=79$)	13.72±2.51	8.57±1.79 *	13.95±2.88	10.92±1.51 *	21.25±3.01	15.08±2.56 *	23.12±2.63	17.56±2.34 *
t	1.768	5.775	1.154	4.609	1.468	4.573	1.463	5.915
P	0.079	<0.001	0.250	<0.001	0.144	<0.001	0.145	<0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ Note: vs. before treatment, * $P<0.05$ 表 5 两组患者治疗前后免疫功能、Th17/Tregs 平衡变化比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 5 Comparison of immune function and Th17/Tregs balance between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)						
组别	CD8 ⁺ /%		CD4 ⁺ /%		Th17/Tregs	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=79$)	30.99±3.71	23.93±2.73 *	25.12±3.02	32.86±3.59 *	2.16±0.57	1.01±0.16 *
对照组($n=79$)	31.75±3.53	25.67±3.15 *	25.81±2.87	30.34±3.31 *	2.31±0.52	1.26±0.25 *
t	1.319	3.710	1.472	4.587	1.728	7.486
P	0.189	<0.001	0.143	<0.001	0.086	<0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ Note: vs. before treatment, * $P<0.05$

2.5 免疫功能、Th17/Tregs 平衡变化

治疗前,两组患者免疫功能、Th17/Tregs 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,与对照组比较,观察组患者 CD8⁺、Th17/Tregs 水平较低,CD4⁺ 水平较高,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

2.6 临床疗效

与对照组(81.01%,64/79)比较,观察组患者的总有效率(92.41%,73/79)明显较高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 6。

2.7 不良反应发生情况

两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 7。

3 讨论

我国传统中医将 RA 归于“痹症”范畴,认为 RA 症状的发生发展主要是由机体肾虚阳衰、风寒湿热之邪侵袭关节导致的,临床治疗应以祛邪、通络、清热和祛风湿为原则^[10-11]。五味消毒饮为我国传统方剂,由金银花、蒲公英、紫背天葵子、野

表 6 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 6 Comparison of clinical efficacy between two groups[cases(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组(n = 79)	41 (51. 90)	32 (40. 51)	6 (7. 59)	73 (92. 41)
对照组(n = 79)	33 (41. 77)	31 (39. 24)	15 (18. 99)	64 (81. 01)
χ^2	1. 627	0. 026	4. 448	4. 448
P	0. 202	0. 871	0. 035	0. 035

表 7 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 7 Comparison of incidence of adverse drug reactions between two groups [cases (%)]

组别	恶心呕吐	腹泻	胃炎	合计
观察组(n = 79)	4 (5. 06)	6 (7. 59)	1 (1. 27)	11 (13. 92)
对照组(n = 79)	5 (6. 33)	4 (5. 06)	1 (1. 27)	10 (12. 66)
χ^2	0. 118	0. 427	0. 000	0. 055
P	0. 731	0. 513	1. 000	0. 815

菊花和紫花地丁等多味中草药组成,具有通络、清热解毒、止痛和祛风湿的功效^[12-13]。有研究结果显示,使用穴位贴敷治疗 RA,能够有效缓解患者的关节疼痛,治疗效果显著^[14-15]。本研究结果表明,使用穴位贴敷辅助五味消毒饮治疗的 RA 患者,其中医证候评分降低,说明采用穴位贴敷联合五味消毒饮治疗,能够减轻 RA 患者关节肿痛、肢冷麻木和屈伸不利等证候的严重程度,帮助患者病情恢复,治疗效果显著。

大量临床研究结果显示,RA 症状的发生发展对患者关节功能造成严重影响,保护关节功能、减轻关节损伤严重程度是临床治疗 RA 的关键。本研究结果显示,采用穴位贴敷辅助五味消毒饮治疗,RA 患者的关节肿痛、活动评分明显降低,晨僵时间明显缩短,说明该方案能够有效改善患者的关节功能,对患者病情恢复、预后改善具有重要意义。研究结果表明,RA 患者的 RF、ESR 水平异常,且与 RA 患者病情严重程度密切相关^[16-17]。本研究结果显示,采用穴位贴敷辅助五味消毒饮治疗的 RA 患者,其 RF、ESR 水平明显降低,说明该方案能够抑制 RF、ESR 水平,从而发挥治疗效果。

研究结果显示,RA 症状的发生发展、严重程度与氧化应激、炎症反应具有密切联系^[18-20]。本研究中,采用穴位贴敷辅助五味消毒饮治疗的 RA 患者,其 LPO、TAOC、IL-1 β 和 IL-3 水平降低。说明采用穴位贴敷联合五味消毒饮对 RA 患者进行治疗,能够减轻氧化应激损伤及炎症反应严重程度,对病情恢复具有重要意义。

临床研究结果显示,RA 症状的发生发展、严重程度与机体免疫功能密切相关^[21-22]。T 淋巴细胞能维持机体免疫耐受,在免疫系统中至关重要。Th17/Tregs 平衡状态与机体免疫系统平衡密切相关。本研究中,采用穴位贴敷辅助五味消毒饮治疗的 RA 患者,其 CD8⁺、Th17/Tregs 水平降低,CD4⁺ 水平升高。说明穴位贴敷联合五味消毒饮治疗 RA,能够调节患者 T 淋巴细胞亚群水平及 Th17/Tregs 平衡,改善免疫功能,有助于病情恢复。

综上所述,穴位贴敷辅助五味消毒饮治疗 RA,能够减轻患者的中医证候,促进关节功能恢复,调控 ESR、RF 水平,减轻炎症反应、氧化应激反应严重程度,调节 Th17/Tregs 平衡,改善患者的免疫功能,治疗效果显著,为 RA 的临床治疗提供了一定的理论依据。

参考文献

[1] 张学平,金钰,邵宏伟,等.血清 LncRNA MEG3、miR-141 表达

对类风湿性关节炎诊断价值分析[J].疑难病杂志,2021,20(1):72-76.

[2] LITTLEJOHN E A. Pregnancy and rheumatoid arthritis [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2020, 64: 52-58.

[3] ORANGE D E, YAO V, SAWICKA K, et al. RNA identification of PRIME cells predicting rheumatoid arthritis flares [J]. N Engl J Med, 2020, 383(3): 218-228.

[4] 潘海峰,陈瑞雪,吴国翠,等.重大自身免疫性疾病的流行病学研究进展[J].中华疾病控制杂志,2018,22(11):093-1095,1105.

[5] 张嘉怡,戎娜,李贞.郑州市居民类风湿关节炎筛查结果分析[J].华南预防医学,2021,47(11):1458-1460.

[6] 吴晨,魏昀,高慧琴.基于网络药理学的类风湿关节炎药物治疗研究进展[J].中医药学报,2020,48(2):67-71.

[7] 卜祥伟,张红红,张建萍,等.类风湿关节炎的中医药研究进展[J].环球中医药,2019,12(2):297-303.

[8] 中华医学会风湿病学分会.类风湿关节炎诊治指南[J].现代实用医学,2004,16(3):184-188.

[9] 姜泉,王海隆,巩勋,等.类风湿关节炎病证结合诊疗指南[C]//第十九届中国科协年会——分12标准引领中医药学术创新发展高峰论坛论文集,2017:70-71.

[10] 吴闵,姚晓玲,王秋懿,等.基于“肾虚邪郁”辨治类风湿关节炎[J].中国中医药信息杂志,2020,27(9):130-132.

[11] 朱晶晶,王钰,杨浩博,等.通滞苏润江胶囊联合塞来昔布治疗类风湿性关节炎的临床研究[J].现代药物与临床,2020,35(10):1998-2001.

[12] 张玉辉,戴斌,吕银娟,等.仙方活命饮合五味消毒饮加减在骨折内固定术后应用[J].湖北中医药大学学报,2018,20(1):92-95.

[13] 朱华亮,周宗波.补中益气汤合五味消毒饮对老年四肢骨折术后炎症因子的影响[J].中国医药导报,2018,15(9):126-129.

[14] 陶德钰,唐洁,余泽云,等.艾灸治疗类风湿性关节炎的研究探析[J].成都中医药大学学报,2021,44(3):98-103.

[15] 杨帆,沈俊逸,蔡辉.独活寄生汤加减联合甲氨蝶呤治疗肝肾亏虚型类风湿性关节炎的临床疗效观察[J].世界中西医结合杂志,2020,15(8):1494-1497.

[16] 胡文娟.雷公藤多苷联合甲氨蝶呤对类风湿性关节炎患者血清 CRP ESR RF 水平的影响[J].基层医学论坛,2020,24(32):4647-4648.

[17] 高洁,朱小燕,吕明芳,等.长蛇灸治疗类风湿性关节炎的临床疗效及其对 RF、ESR、CRP 的影响[J].云南中医中药杂志,2020,41(5):70-72.

[18] 陈佩钰.自拟健脾化湿方对类风湿性关节炎患者风湿因子及氧化应激指标的影响[J].四川中医,2020,38(3):99-102.

[19] 郑欣,杜小正,李梦莘,等.Keap1-Nrf2/ARE 信号传导通路与氧化应激和类风湿关节炎的相关性[J].现代免疫学,2020,40(4):341-344.

[20] 梁启迪,段勇明,秦超.补益肝肾汤联合常规疗法对类风湿性关节炎患者血清炎症因子及生活质量的影响[J].四川中医,2019,37(7):143-146.

[21] 刘茜,张翊一,李映雪,等.川羌除痹汤联合西药对类风湿性关节炎患者免疫功能及 Th1/Th2 型细胞因子的影响[J].陕西中医,2019,40(12):1732-1735.

[22] 万彬彬,何浩,金京娥.塞来昔布联合尪痹舒汤剂治疗类风湿性关节炎疗效及对 Th17/Tregs 平衡的影响[J].中华中医药学刊,2020,38(10):194-197.

(收稿日期:2021-06-21 修回日期:2021-12-27)