

头颈恶性肿瘤术后静脉血栓栓塞症患者临床分析*

肖剑¹ 宋业勋¹ 谭国林¹

[摘要] 目的:探讨头颈恶性肿瘤手术后静脉血栓栓塞症(VTE)的发生情况、危险因素及预防治疗。方法:选择中南大学湘雅三医院 2014 年 2 月—2020 年 2 月耳鼻咽喉头颈外科收治的 889 例头颈恶性肿瘤手术患者作为研究对象,以发生 VTE 的 16 例患者为观察组,从未发生 VTE 的 873 例患者中随机抽取 30 例作为对照组,对相关评价指标进行单因素及多因素 Logistic 回归分析。结果:①头颈外科恶性肿瘤手术患者 889 例,发生 VET 者 16 例,VTE 在头颈恶性肿瘤患者中的发病率为 1.80%。②单因素分析发现头颈恶性肿瘤术后发生 VTE 与性别、年龄、BMI、术前深静脉置管(PICC)、手术时间及卧床时间有关;多因素 Logistic 回归分析提示,年龄 ≥ 60 岁($OR=0.087, 95\%CI: 0.012\sim 0.643$)、术前 PICC($OR=0.133, 95\%CI: 0.021\sim 0.856$)及手术时间 ≥ 3 h($OR=0.119, 95\%CI: 0.016\sim 0.889$)是头颈恶性肿瘤术后 VTE 发生的独立危险因素($P<0.05$)。结论:VTE 是头颈恶性肿瘤手术后严重的并发症,术后 VTE 发生的危险因素包括年龄 ≥ 60 岁、术前 PICC 及手术时间 ≥ 3 h。提前预防和及时治疗是降低术后 VTE 死亡率的关键。

[关键词] 头颈部肿瘤;静脉血栓栓塞;危险因素

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.09.003

[中图分类号] R739.91 **[文献标志码]** A

Clinical analysis of head and neck malignant tumor patients with postoperative venous thromboembolism

XIAO Jian SONG Yexun TAN Guolin

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, 410013, China)

Corresponding author: TAN Guolin, E-mail: guolintan@csu.edu.cn

Abstract Objective: To investigate the incidence, risk factors, prevention and treatment of venous thromboembolism(VTE) after head and neck malignant tumor surgery. **Methods:** From February 2014 to February 2020, a total of 889 patients with head and neck malignant tumor treated in the Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery of the Third Xiangya Hospital of Central South University were selected as the research objects. 16 patients with VTE were selected as the observation group, and 30 patients were randomly selected as the control group from 873 patients without VTE. The related evaluation indexes were analyzed by univariate and multivariate logistic regression. **Results:** ①VTE occurred in 16 cases of 889 patients with head and neck malignancy, and the incidence of VET in head and neck malignant tumor patients was 1.80%. ② Univariate analysis showed that postoperative VTE was related to gender, age, BMI, preoperative PICC, operation time and bed rest time. Multivariate logistic regression analysis indicated that age ≥ 60 years old($OR=0.087, 95\%CI: 0.012-0.643$), preoperative PICC($OR=0.133, 95\%CI: 0.021-0.856$) and operation time ≥ 3 h($OR=0.119, 95\%CI: 0.016-0.889$) was an independent risk factor of VTE after head and neck malignant tumor operation ($P<0.05$). **Conclusion:** VTE is a serious complication after operation for head and neck malignant tumor. The risk factors of postoperative VTE include age ≥ 60 years, preoperative PICC and operation time ≥ 3 h. Early prevention and timely treatment are the key to reduce postoperative VTE mortality.

Key words head and neck neoplasms; venous thromboembolism; risk factors

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)包括深静脉血栓(deep venous thromboembolism, DVT)和肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE), DVT 和 PTE 是同一疾病在不同阶段、不同部位的两种表现形式, DVT 是该病的最主要栓子来源。文献报道 4%~20% 的肿瘤患者在特定阶段发生 VTE, 在诊断后早期发病率最

高^[1]。VTE 可加重患者的预后, 给治疗带来困难, 各种治疗方法(如住院手术、放射治疗和化学疗法)均可能导致恶性肿瘤患者 VTE 的发生率升高^[2], 影响围手术期患者的生命安全。本文回顾性分析头颈恶性肿瘤术后 VTE 的发生情况、危险因素及预防治疗。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2014 年 2 月—2020 年 2 月我院耳鼻咽喉头颈外科共收治 889 例头颈恶性肿瘤手术患者, 围手术

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(No:81702706)

¹中南大学湘雅三医院耳鼻咽喉头颈外科(长沙, 410013)

通信作者:谭国林, E-mail: guolintan@csu.edu.cn

期发生 VTE 16 例,其中发生 PTE 7 例。16 例 VTE 患者中男 14 例,女 2 例;发病年龄 44~77 岁,平均 62.7 岁;手术时间 2~10 h,中位数为 3.5 h;发病时间为术后 20 h~14 d,其他基本资料见表 1。PTE 和 DVT 的诊断标准分别参照《急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识(2015)》^[3]和《深静脉血栓的诊断和治疗》(美国胸科医师学会第 9 版指南)^[4]。根据血管 B 超或肺动脉 CTA 的复查结果判断疗效,血栓较前减小或消失为有效,血栓无明显变化或增多为无效。见表 1。

1.2 治疗

①根据有无禁忌证行抗凝溶栓,病情危重的患者行重症监护,对实验室检测结果和生命体征的变化进行监测,呼吸和循环方面行支持治疗,卧床休息,预防栓子脱落。②抗凝治疗:依诺肝素 100 IU/kg,皮下注射每 12 h 一次,1~3 d 加用华法林,合用肝素与华法林 4~5 d。根据检测国际标准化比率和凝血酶原时间的变化调整华法林用量,使凝血

酶原时间延长 1.5~2.5 倍,口服华法林,每日 1 次,抗凝治疗 3~6 个月。③溶栓治疗:NS 100 mL+尿激酶 30 万 U 从栓塞处周围静脉滴入 4 h,每日 1 次,5~7 d。④密切观察抗凝溶栓治疗并发症,注意术区及全身体征的变化。

1.3 术后发生 VTE 的影响因素

以发生 VTE 的 16 例患者为观察组,从未发生 VTE 的 873 例患者中随机抽取 30 例作为对照组,分析 VTE 的危险因素。设定以下自变量:性别、年龄、BMI、饮酒、吸烟、合并症(心血管病、糖尿病、高脂血症)、术中输血、术前深静脉置管(PICC)、手术时间、卧床时间。设定因变量:术后 VTE 检查结果。

1.4 统计学方法

统计学分析使用 SPSS 17.0 软件。计数资料以百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。对相关评价指标进行单因素及多因素 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 16 例 VTE 患者的基本资料

例序	性别	年龄 / 岁	吸烟史	合并症	术前 PICC	栓塞方式	栓塞血管	术后止血药使用情况	术后下床活动	介入治疗	转归
1	男	48	有	无	无	PTE	右肺动脉	矛头蝮蛇血凝酶, 2 U, qd, 3 d	无	无	有效
2	男	64	有	糖尿病史	无	PTE+	双腓静脉和	无	有	有	有效
						DVT	双肺动脉				
3	男	44	有	无	有	PTE	肺动脉	蛇毒血凝酶, 2 U, qd, 3 d	无	无	死亡
4	女	77	无	鼻咽癌、舌癌史	无	PTE	肺动脉	矛头蝮蛇血凝酶, 2 U, qd, 1 d	无	无	死亡
5	男	65	有	无	无	DVT	双胫后静脉	氨甲环酸, 0.5 g, qd, 1 d	无	无	有效
6	男	57	有	无	有	DVT	右锁骨下动脉	白眉蛇毒血凝酶, 2 kU, qd, 2 d	有	无	有效
7	男	60	有	银屑病史	有	DVT	双肺动脉	无	有	无	有效
8	男	75	有	脑梗死史、高血压史	无	PTE	肺动脉	无	有	无	死亡
9	男	77	有	高血压史	无	DVT	右颈内静脉	无	有	有	有效
10	男	71	有	高血压史	有	DVT	右腓静脉和	矛头蝮蛇血凝酶, 1U, qd, 1 d	有	无	有效
							双肺动脉				
11	男	59	有	无	有	PTE+	双肺动脉	无	无	无	死亡
						DVT					
12	男	67	有	糖尿病史	有	DVT	右锁骨下动脉	白眉蛇毒血凝酶, 1 kU, qd, 3 d	有	无	有效
13	男	50	有	高血压史	有	DVT	左大隐静脉	氨甲环酸, 0.5 g, qd, 1 d	有	无	有效
14	男	69	有	无	无	DVT	左小腿皮下	无	有	无	有效
							浅静脉				
15	女	49	无	甲亢史	无	PTE	右下肺动脉	无	有	无	有效
16	男	71	无	冠心病及右肾	无	DVT	左下肢静脉	无	有	无	有效
				切除史							

2 结果

2.1 头颈恶性肿瘤术后 VTE 患者预后

12 例患者行抗凝、溶栓等综合治疗,控制了血栓进展,血栓逐步消退,均好转出院,出院后继续行抗凝治疗;4 例术后出现急性循环衰竭,经抢救无效死亡。

2.2 头颈恶性肿瘤术后 VTE 发生的单因素分析

观察组的性别、年龄、术前 PICC、手术时间、卧床时间及 BMI 值均高于对照组 ($P < 0.05$)。然

而,饮酒、吸烟、糖尿病、心血管病、高脂血症、术中输血与术后 VTE 的发生无关 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 头颈恶性肿瘤术后 VTE 的多因素分析

将单因素分析差异有统计学意义的指标(性别、年龄、术前 PICC、手术时间、卧床时间及 BMI)进行多因素 Logistic 回归分析,结果示年龄 ≥ 60 岁、术前 PICC 及手术时间 ≥ 3 h 是头颈恶性肿瘤术后 VTE 形成的独立危险因素 ($P < 0.05$),见表 3。

表 2 头颈恶性肿瘤手术后 VTE 形成的单因素分析

相关因素	观察组	对照组	χ^2	P	相关因素	观察组	对照组	χ^2	P
性别			3.920	0.048	心血管病			2.128	0.145
男	14	30			有	5	4		
女	2	0			无	11	26		
年龄			4.546	0.033	高脂血症			1.917	0.166
≥ 60 岁	10	9			有	1	0		
< 60 岁	6	21			无	15	30		
BMI			5.306	0.021	术前 PICC			3.970	0.046
≥ 24	7	4			有	7	5		
< 24	9	26			无	9	25		
饮酒			0.267	0.605	手术时间			5.275	0.022
有	10	21			≥ 3 h	11	10		
无	6	9			< 3 h	5	20		
吸烟			1.304	0.253	术中输血			0.213	0.644
有	11	25			有	1	1		
无	5	5			无	15	29		
糖尿病			3.124	0.077	卧床时间			6.017	0.014
有	3	1			≥ 3 d	3	0		
无	13	29			< 3 d	13	30		

表 3 头颈恶性肿瘤术后发生 VTE 的多因素 Logistic 回归分析

相关因素	B	SE	$Wald$	P	OR	95%CI
年龄 ≥ 60 岁	-2.443	1.021	5.727	0.017	0.087	0.012~0.643
BMI ≥ 24	-1.635	1.160	1.987	0.159	0.195	0.020~1.894
术前 PICC	-2.018	0.950	4.511	0.034	0.133	0.021~0.856
手术时间 ≥ 3 h	-2.130	1.027	4.303	0.038	0.119	0.016~0.889
性别	-3.291	1.990	2.733	0.098	0.037	0.016~0.889
卧床时间 ≥ 3 d	-0.351	1.685	0.043	0.835	0.704	0.026~19.145

3 讨论

3.1 头颈恶性肿瘤术后 VTE 发生情况

VTE 在恶性肿瘤并发症中并不少见,对肿瘤患者的治疗效果和生活质量都有显著的影响,是术后常见的并发症和死亡原因。一项对 12 805 例耳鼻咽喉头颈外科手术患者的回顾性分析显示,该组患者 VTE 的发生率为 0.5%,头颈肿瘤手术患者 VTE 的发生率为 1.0%^[5]。Lee 等^[6]对 5 年内进行了耳鼻咽喉科手术的患者进行回顾性分析显示,其 VTE 发生率为 0.12%,而头颈肿瘤手术患者的

VTE 发生率为 0.6%。我院 2014 年 2 月—2020 年 2 月行头颈外科恶性肿瘤手术共计 889 例,其中发生 VTE 16 例,发病率为 1.80%。在耳鼻咽喉头颈外科疾病中,头颈恶性肿瘤手术患者 VTE 的发病率最高,可能与头颈恶性肿瘤发病相关因素及手术特点相关,如长期吸烟导致血液高凝状态^[7],一些修复手术导致手术时间较长。

3.2 头颈恶性肿瘤术后 VTE 形成的危险因素

临床研究发现 VTE 的发生与年龄、既往病史、肿瘤病理类型及临床分期、手术时间、合并疾病、术

后制动等干预措施等有关^[8-9]。还有资料显示,年龄高、腺癌、低分化病理类型、临床分期晚、合并感染是恶性肿瘤患者并发 VTE 的独立危险因素^[10-13]。也有研究表示在接受化疗的恶性肿瘤患者中,>70 岁的高龄患者发生 VTE 的风险几乎是 ≤70 岁患者的 2 倍^[14],老年肿瘤患者的 VTE 危险因素要多于非老年组^[15]。麻醉、手术、PICC 都可以损伤静脉血管内皮,改变血流速度以及血液凝固状态,显著增加 VTE 的发生率^[16-18]。本临床资料的多因素分析显示,年龄 ≥60 岁、术前 PICC 及手术时间 ≥3 h 是头颈恶性肿瘤术后 VTE 形成的独立危险因素,与以往恶性肿瘤 VTE 形成的危险因素具有一致性。提示在评估头颈恶性肿瘤术后发生 VTE 风险时,应重点考虑这些因素,对预防 VTE 的发生具有重要价值。

综合文献报道,发现头颈恶性肿瘤术后 VTE 的形成可能主要与下列因素有关:①高龄患者合并其他高危因素疾病;②多有吸烟、饮酒嗜好;③手术时间长,术后活动受限,导致围手术期血流缓慢;④术后鼻饲进食,引流量及气管切开液体蒸发量多,入量不足;⑤气管切开后,患者的呼吸模式发生改变,胸腔负压较前降低,导致静脉血液的回流速度变得缓慢^[19-20];⑥术前 PICC 可以促使高凝状态的患者形成 VTE,严重的形成 PTE。处于高凝状态的恶性肿瘤,任何改变血液流变的因素都可能促使 VTE 的形成,因此,正确认识 VTE 形成的因素十分必要。本组 VET 患者大多实施术前 PICC,4 例肺栓塞死亡病例都实施了术前 PICC;随机抽取的 30 例对照患者中 PICC 患者只有 5 例,显著低于对照组,而回顾 2006—2014 年 900 多例无 PICC 头颈恶性肿瘤手术患者,无一例发生肺栓塞死亡。因此,头颈恶性肿瘤患者术前实施 PICC 是发生 VTE 的重要因素,特别是危及生命的 PTE。本研究结果认为,头颈恶性肿瘤患者术前应该尽量避免因为静脉营养、化疗或者中心静脉压监测等原因而实施 PICC,对防止术后 PTE 具有重要意义。

临床观察显示,住院时间越长 VTE 发生可能性越大,女性患恶性肿瘤更易发生 VTE,且 BMI 被认为是 VTE 的独立危险因素^[21-22]。本研究结果表明性别、BMI 及卧床时间并不是头颈恶性肿瘤术后发生 VTE 的独立危险因素,与其他部位恶性肿瘤文献报道的结果有差异,可能与本组病例样本数较少有关,或者头颈恶性肿瘤发病特征及手术方式具有异质性,而在临床上出现不同的表现,还需进一步分析研究。

3.3 头颈恶性肿瘤术后 VTE 的预防和治疗

头颈恶性肿瘤手术通常影响了患者的呼吸、吞咽、言语等功能,对轻微症状不会主诉,容易忽视 VTE 的症状,而且早期症状也没有特异性。因此,

医护的主动评估和检查十分重要,能及时发现 VTE。我科按照美国胸科医师学会 (ACCP) 及 NCCN 指南等建议^[23-24],也对所有头颈恶性肿瘤手术患者进行术前、术后的 VTE 评估,并进行风险分级,力争早期发现 VTE,特别是 PTE。针对高风险患者,需要在围手术期动态监测 D-二聚体、凝血功能、血栓弹力图、四肢血管超声等,能初步判断是否发生了 VTE,而且可以评估抗凝药物的有效性^[25]。对有胸闷、不明原因呼吸费力的患者,应高度怀疑肺栓塞,及时实施肺动脉 CTA 检查十分必要,可以快速确诊肺栓塞,为治疗争取时间。对于术前实施 PICC 的患者,应每隔 2 d 进行 B 超检查,及时排查血栓。本组发现的 16 例患者经及时救治,12 例治愈出院,另 4 例 PTE 患者经抢救无效死亡,表明头颈恶性肿瘤术后一旦发生 PTE,死亡风险很高,所以预防 PTE 的发生是头颈肿瘤团队医护的重要责任。

由于 PICC 是头颈恶性肿瘤术后发生 VTE,甚至 PTE 的重要危险因素,因此,医护人员、麻醉师需要相互沟通,杜绝不必要的 PICC,可以减少 VTE 发生,同时也会减少危及生命的肺栓塞发生。另外,实施了 PICC 的患者,必须严格按照规范管理,定期检查,确保风险降至最低。对一直使用抗凝药物的心血管病患者,特别是有血管支架植入患者,不建议在术前停用抗凝药物,而是可以使用依诺肝素等替代治疗。不适合抗凝治疗的下肢 VTE,可通过静脉加压装置和分级加压弹力袜等进行机械预防。尽管 ACCP 建议高危患者进行预防性抗凝治疗,但是本研究中大部分肿瘤患者并未进行预防性抗凝治疗,可以反映出临床上对恶性肿瘤合并 VTE 的认知不足,需积极主动行进一步的预防。围手术期的头颈恶性肿瘤患者应特别注意胃肠道营养,注意出入量平衡,对颈部切口进行适度的加压包扎,术后尽早下床活动等措施,有利于预防 VTE。对发生 VTE 的患者,采取及时抗凝及溶栓治疗,血栓部位的压力采用穿戴医用弹力袜,必要时进行血管外科取栓治疗,可以挽救患者的生命。

总之,头颈恶性肿瘤患者围术期发生 VTE 的风险较高,正确了解高危因素十分重要,要秉持预防为主的原则来对待这些患者,尽最大可能避免术后 PTE 的发生。

参考文献

- [1] Donnellan E, Khorana AA. Cancer and Venous Thromboembolic Disease: A Review [J]. *Oncologist*, 2017, 22(2):199-207.
- [2] Abdol Razak N, Jonea G, Bhandari M, et al. Cancer-associated thrombosis: An overview of mechanisms, risk factors, and treatment [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(10):E380.

- [3] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识(2015)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(3): 197-211.
- [4] Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e152S-e184S.
- [5] Cramer JD, Shuman AG, Brenner MJ. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolism and Prevention of Thrombosis in Otolaryngology-Head and Neck Surgery: State of the Art Review [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2018, 158(4): 627-636.
- [6] Lee J, Alexander A, Higgins K, et al. The Sunnybrook experience: review of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in otolaryngology [J]. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2008, 37: 547-551.
- [7] 郭金芸, 吴启文, 唐秀玲, 等. 吸烟对血液流变学指标的影响 [J]. 吉林医学, 2014, 35(29): 6443-6444.
- [8] Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(5): 496-520.
- [9] Mulder FI, Bosch F, Young AM, et al. Direct oral anti-coagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis [J]. Blood, 2020, 136(12): 1433-1441.
- [10] 曹国磊, 吐尔逊江, 唐乐, 等. 新疆地区维吾尔族与汉族恶性肿瘤并发静脉血栓栓塞患者 399 例临床分析 [J]. 重庆医学, 2018, 47(6): 789-791.
- [11] Li Q, Xue Y, Peng Y, et al. Analysis of risk factors for deep venous thrombosis in patients with gynecological malignant tumor: A clinical study [J]. Pak J Med Sci, 2019, 35(1): 195-199.
- [12] 秦霞, 田利, 李惠玲, 等. 内科住院病人发生静脉血栓栓塞症危险因素的 Meta 分析 [J]. 现代预防医学, 2018, 45(4): 753-756.
- [13] Khorana AA, DeSancho MT, Liebman H, et al. Prediction and Prevention of Cancer-Associated Thromboembolism [J]. Oncologist, 2021, 26(1): e2-e7.
- [14] Vergati M, Della-Morte D, Ferroni P, et al. Increased risk of chemotherapy-associated venous thromboembolism in elderly patients with cancer [J]. Rejuvenation Res, 2013, 16(3): 224-231.
- [15] Hultcrantz M, Björkholm M, Dickman PW, et al. Risk for Arterial and Venous Thrombosis in Patients With Myeloproliferative Neoplasms; A Population-Based Cohort Study [J]. Ann Intern Med, 2018, 168(5): 317-325.
- [16] 何丽丽, 曹国磊, 罗琴. 恶性肿瘤患者院内及院外发生静脉血栓栓塞症的分布特征比较 [J]. 山东医药, 2020, 60(14): 83-85.
- [17] Andreozzi GM, Bignamini AA, Davì G, et al. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial [J]. Circulation, 2015, 132(20): 1891-1897.
- [18] 高勇, 秦虎, 范国锋, 等. 颅脑创伤患者发生静脉血栓栓塞症的危险因素 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(1): 86-88.
- [19] 周晶, 陈晓红, 秦明照. 头颈恶性肿瘤术后肺栓塞患者的诊疗分析 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2015, 22(10): 504-506.
- [20] Sharma BK, Flick MJ, Palumbo JS. Cancer-Associated Thrombosis: A Two-Way Street [J]. Semin Thromb Hemost, 2019, 45(6): 559-568.
- [21] 唐琴, 王平. 妇科手术后静脉血栓栓塞症临床分析 [J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(1): 67-71.
- [22] 李悦, 孙晓芳, 马宁, 等. 恶性肿瘤围术期发生静脉血栓栓塞症患者的临床特征 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(3): 286-288.
- [23] Smythe MA, Priziola J, Dobesh PP, et al. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism [J]. J Thromb Thrombolysis, 2016, 41(1): 165-186.
- [24] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report [J]. Chest, 2016, 149(2): 315-352.
- [25] 吴鸿谊. 血栓弹力图在普通外科围手术期静脉血栓栓塞症防治中应用及价值 [J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(5): 538-541.

(收稿日期: 2021-06-28)