

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.13.020

神香苏合丸联合阿司匹林治疗2型糖尿病合并冠状动脉粥样硬化性心脏病临床观察*

石挺良¹, 李大伟², 龙尚丽¹

(1. 海南省东方市人民医院, 海南 东方 572600; 2. 海南医学院第一附属医院, 海南 海口 570102)

摘要:目的 探讨神香苏合丸联合阿司匹林治疗2型糖尿病合并冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)的临床疗效,以及对患者心脏功能和血流动力学指标的影响。方法 选取海南省东方市人民医院2018年6月至2020年6月收治的2型糖尿病合并冠心病患者80例,按随机信封法分为观察组和对照组,各40例。两组患者均给予对症治疗,对照组加用阿司匹林,观察组在对照组基础上加用神香苏合丸,均连续治疗4周。结果 观察组总有效率为97.50%,显著高于对照组的85.00%($P < 0.05$)。治疗后,与对照组比较,观察组患者的三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平均显著降低($P < 0.05$),高密度脂蛋白胆固醇水平显著升高($P < 0.05$);舒张早期最大充盈速度和舒张早期最大充盈速度/舒张晚期最大充盈速度均显著升高($P < 0.05$),舒张晚期最大充盈速度显著降低($P < 0.05$),左室舒张早期充盈加速时间和左室舒张晚期充盈加速时间均显著缩短($P < 0.05$);全血黏度(切变率分别为1/s和5/s)、血浆黏度(切变率为10/s)、红细胞聚集指数、纤维蛋白原水平均显著降低($P < 0.05$)。治疗期间,观察组患者恶心呕吐、体温异常、皮疹不良反应总发生率为2.50%,显著低于对照组的10.00%($P < 0.05$)。结论 神香苏合丸联合阿司匹林治疗2型糖尿病合并冠心病临床疗效较好,可有效改善患者的心脏功能和血流动力学指标,且安全性较好。

关键词:神香苏合丸;阿司匹林;2型糖尿病;冠状动脉粥样硬化性心脏病;心脏功能;血流动力学;临床疗效

中图分类号:R932;R285.6 文献标志码:A 文章编号:1006-4931(2022)13-0087-04

Clinical Observation of Shenxiang Suhe Pills Combined with Aspirin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Coronary Heart Disease

SHI Tingliang¹, LI Dawei², LONG Shangli¹

(1. Dongfang People's Hospital, Dongfang, Hainan, China 572600; 2. The First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, China 570102)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Shenxiang Suhe Pills combined with aspirin in the treatment of type 2

*基金项目:海南省卫生计生行业科研项目[19A200074]。

第一作者:石挺良,男,大学本科,主治医师,研究方向为糖尿病的诊治,(电子信箱)shitingliang8992@163.com。

dine calcium - channel antagonist for the treatment of hypertension[J]. Annals of Pharmacotherapy, 1990, 24(2): 167 - 175.

[3] 王淑英. 舌下含服尼群地平治疗高血压的效果观察与临床护理[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(15): 177 - 178.

[4] RIVERA I, CAUVI DM, ARISPE N, et al. Nitrendipine, an anti-hypertensive alpha calcium channel blocker, is cytotoxic to neuroblastoma cells [J]. Molecular & Cellular Toxicology, 2019, 15(4): 469 - 475.

[5] GUAZZI MD, DE CESARE N, GALLI C, et al. Nitrendipine vs. long - acting nifedipine in mild, moderate and severe hypertension[J]. Angiology, 1986, 37: 508 - 518.

[6] 吕强, 温欣茹, 陈冰晶. 国产尼群地平有关物质研究[J]. 药学与转化医学, 2016, 3(11): 66 - 67.

[7] 吴长增, 李松春, 周芳芳, 等. 尼群地平的合成[J]. 许昌学院学报, 2015, 34(5): 89 - 91.

[8] 胡林峰, 虞忠. 仿制药一致性评价的产业影响研究[J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(8): 1097 - 1101.

[9] PENG Y, WANG Q, SONG Q, et al. Discussion on experimental teaching of pharmaceuticals based on the concept of consistency evaluation[J]. Advances in Education, 2017, 7(6): 381 - 384.

[10] 中国食品药品检定研究院. 日本橙皮书前言及使用方法

中文[EB/OL]. (2017-02-09)[2021-11-05]. <https://www.nifdc.org.cn//nifdc/jwzsj/fzhxyglj/20170209145601454.html>.

[11] 国家食品药品监督管理局. 普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则[EB/OL]. (2016-03-18)[2021-11-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20160318210001725.html>.

[12] 药智网. 日本医疗用医药品品质情报集[DB/OL]. (2010-01-27)[2021-11-05]. <https://db.yaozh.com/tiwai?name=%E5%B0%BC%E7%BE%A4%E5%9C%B0%E5%B9%B3>.

[13] 徐艳梅, 程新杰, 卞广利, 等. 高效液相色谱-质谱联用法测定二甲双胍格列本脲片(I)中N-亚硝基二甲胺[J]. 化学分析计量, 2021, 30(7): 38 - 41.

[14] 安明, 常珍, 吕宁, 等. HPLC法测定头孢克肟分散片中有关物质[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(10): 2023 - 2031.

[15] 谢沐风. 溶出曲线相似性的评价方法[J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40(4): 308 - 310.

[16] 张启明, 谢沐风, 宁保明. 采用多条溶出曲线评价口服固体制剂的内在质量[J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40(12): 946 - 950.

(收稿日期: 2021-11-09; 修回日期: 2022-01-25)

diabetes mellitus (T2DM) complicated with coronary heart disease (CHD), and its effect on the cardiac function and hemodynamic indexes. **Methods** A total of 80 patients with T2DM complicated with CHD admitted to the Dongfang People's Hospital from June 2018 to June 2020 were selected and divided into the observation group and the control group according to the random envelope method, with 40 cases in each group. Both groups were given symptomatic treatment, on this basis, patients in the control group were treated with aspirin, and patients in the observation group were treated with Shenxiang Suhe Pills on the basis of the control group. Both groups were treated for continuous four weeks. **Results** The total effective rate in the observation group was 97.50%, which was significantly higher than 85.00% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, compared with those in the control group, the levels of triglyceride (TG), total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in the observation group were significantly lower ($P < 0.05$), while the level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in the observation group was significantly higher ($P < 0.05$). Compared with those in the control group, the peak early diastolic filling velocity (VE) and the ratio of VE to peak late diastolic filling velocity (VA) in the observation group were significantly higher ($P < 0.05$), while the VA in the observation group was significantly lower ($P < 0.05$), and the left ventricular early diastolic filling acceleration time (EAT) and the left ventricular late diastolic filling acceleration time (EDT) in the observation group were significantly shorter ($P < 0.05$). Compared with those in the control group, the whole blood viscosity (shear rates of 1/s and 5/s), plasma viscosity (shear rate of 10/s), erythrocyte aggregation index and the level of fibrinogen in the observation group were significantly lower ($P < 0.05$). During the treatment, the total incidence of nausea, vomiting, abnormal body temperature and rash in the observation group was 2.50%, which was significantly lower than 10.00% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Shenxiang Suhe Pills combined with aspirin is effective and safe in the treatment of T2DM complicated with CHD, which can effectively improve the cardiac function and hemodynamic indexes of patients.

Key words: Shenxiang Suhe Pills; aspirin; type 2 diabetes mellitus; coronary heart disease; cardiac function; hemodynamics; clinical efficacy

糖尿病为常见的内分泌代谢性疾病,会导致患者体内血液流变学指标发生改变,减慢血管内血液流速,引起微循环障碍加重及脏器功能减退,导致多种心血管疾病发生^[1-2]。超过70%的2型糖尿病患者因动脉粥样硬化而死亡,其中冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)和急性心肌梗死是主要原因^[3]。阿司匹林是临床首选预防2型糖尿病心血管并发症的药物,可有效起到抗炎作用^[4]。神香苏合丸由苏合香、安息香、冰片等组方,具有活血散瘀、开窍通络功效,可有效改善斑马鱼的心脏功能和缺氧运动耐受力,有助于清除自由基,预防血栓效果良好^[5]。本研究中探讨了神香苏合丸联合阿司匹林治疗2型糖尿病合并冠心病的临床疗效,以及对患者心脏功能和血流动力学指标的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合美国糖尿病学会诊断标准^[6]和《稳定性冠心病诊断与治疗指南》^[7]中相关标准;年龄不低于18岁。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:近1年发生急性心脑血管事件;肝、肾功能严重异常;合并结缔组织病、急性炎症、肿瘤、风湿性心脏病;合并心律失常、心力衰竭、呼吸系统疾病;血压控制不稳定;消化道溃疡史;对本研究中所用药物过敏;失访或主动申请退出本研究。

病例选择与分组:选取海南省东方市人民医院2018年6月至2020年6月收治的2型糖尿病合并冠心

病患者80例,按随机信封法分为观察组和对照组,各40例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 40$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 40$)

项目	观察组	对照组	χ^2/t 值	P值
性别(男/女,例)	32/8	31/9	0.075	0.785
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	58.74 ± 7.14	59.03 ± 8.31	0.188	0.852
体质量指数($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	25.03 ± 2.28	25.11 ± 2.34	0.140	0.889
糖尿病病程($\bar{X} \pm s$,年)	7.69 ± 1.05	7.76 ± 1.38	0.198	0.844
收缩压($\bar{X} \pm s$, mmHg)	122.38 ± 7.48	123.52 ± 8.39	0.926	0.356
舒张压($\bar{X} \pm s$, mmHg)	75.48 ± 4.93	76.03 ± 5.11	0.595	0.553
心率($\bar{X} \pm s$,次/分)	73.48 ± 5.83	74.03 ± 5.76	0.511	0.610
糖化血红蛋白($\bar{X} \pm s$,%)	8.14 ± 2.17	8.09 ± 2.13	0.081	0.936

注:1 mmHg = 0.133 kPa。

Note: 1 mmHg = 0.133 kPa.

1.2 方法

所有患者均严格控制饮食,并适量运动,给予双胍类和磺脲类药物对症治疗。对照组患者加用阿司匹林肠溶片(Bager HealthCare Manufacturing S. r. l., 国药准字J20171021,规格为每片100 mg),每晚睡前口服,每日1次,每次100 mg。观察组患者在对照组基础上加用神香苏合丸(杭州胡庆余堂药业有限公司,国药准字Z33020141,规格为每瓶0.7 g),早晚各1次,每次0.7 g。两组患者均连续治疗4周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:记录并比较两组患者开始治疗前和治疗4周后以下相关指标的变化。1)血压及血生化指标。采用U10L型上臂式智能电子血压计(日本欧姆龙集团)监测收缩压和舒张压;采集指尖血,采用GA-3型快速血糖仪(三诺生物传感股份有限公司)监测血糖;采集空腹静脉血5 mL,肝素钠抗凝,采用COBAS INTEGRA 400 Plus型全自动生化分析仪(瑞士罗氏集团)检测三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。2)心脏功能。采用HP550型多普勒超声仪(美国惠普公司)测定左心室心输出量(CO)、每搏输出量(SV)、射血分数(EF)、舒张晚期最大充盈速度(VA)、舒张早期最大充盈速度(VE)、左室舒张晚期充盈加速时间(EDT)、左室舒张早期充盈加速时间(EAT),并计算VE/VA和EAT/EDT。3)血液流变学。采集空腹静脉血5 mL,肝素钠抗凝,采用FASCO-3010AX型全自动血流变快测定仪(重庆维多科技有限公司)检测患者全血黏度(切变率分别为1/s和5/s)、血浆黏度(切变率为10/s)、红细胞聚集指数、纤维蛋白原水平。统计患者治疗期间的药品不良反应发生情况,包括恶心呕吐、体温异常、皮疹。

疗效判定:心电图基本恢复正常,冠心病心绞痛发作次数减少 $\geq 80\%$,为显效;心电图有明显改善,冠心病心绞痛发作次数减少 $50\% \sim < 80\%$,为有效;心电图和冠心病心绞痛发作次数均无改善,为无效。总有效 = 显效 + 有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 40$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 40$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	10(25.00)	24(60.00)	6(15.00)	34(85.00)
观察组	16(40.00)	23(57.50)	1(2.50)	39(97.50)
χ^2 值				9.785
P 值				0.002

表3 两组患者血液流变学指标水平比较($\bar{X} \pm s, n = 40$)

Tab. 3 Comparison of levels of hemorheological indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 40$)

组别	时间	全血黏度(mPa·s)		血浆黏度(mPa·s)	红细胞聚集指数	纤维蛋白原(g/L)
		1/s	5/s			
对照组	治疗前	26.61 \pm 0.55	11.59 \pm 0.31	1.91 \pm 0.24	6.11 \pm 0.28	4.62 \pm 0.15
	治疗后	24.83 \pm 0.42 [*]	9.61 \pm 0.27 [*]	1.58 \pm 0.15 [*]	5.56 \pm 0.21 [*]	3.86 \pm 0.18 [*]
观察组	治疗前	26.55 \pm 0.58	11.62 \pm 0.49	1.88 \pm 0.29	6.03 \pm 0.35	4.59 \pm 0.21
	治疗后	23.02 \pm 0.49 [△]	8.61 \pm 0.25 [△]	1.21 \pm 0.11 [△]	5.05 \pm 0.25 [△]	3.05 \pm 0.12 [△]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$ 。表5至表6同。

Note: Compared with those before treatment, ^{*} $P < 0.05$. Compared with those in the control group after treatment, [△] $P < 0.05$ (for Tab. 3 and Tab. 5 - 6).

表4 两组患者药品不良反应发生情况比较[例(%), $n = 40$]

Tab. 4 Comparison of the incidence of adverse drug reactions between the two groups [case (%), $n = 40$]

组别	恶心呕吐	体温异常	皮疹	合计
对照组	1(2.50)	2(5.00)	1(2.50)	4(10.00)
观察组	0(0)	1(2.50)	0(0)	1(2.50)
χ^2 值				4.800
P 值				0.029

表5 两组患者血压及血生化指标水平比较($\bar{X} \pm s, n = 40$)

Tab. 5 Comparison of blood pressure and levels of blood biochemical indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 40$)

组别	时间	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	血糖(mmol/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
对照组	治疗前	122.38 \pm 7.48	75.48 \pm 4.93	5.36 \pm 0.42	3.21 \pm 0.35	6.23 \pm 0.29	4.53 \pm 0.26	1.30 \pm 0.23
	治疗后	123.52 \pm 8.62	75.61 \pm 4.59	5.29 \pm 0.51	2.41 \pm 0.29 [*]	4.98 \pm 0.25 [*]	3.01 \pm 0.31 [*]	1.64 \pm 0.19 [*]
观察组	治疗前	123.52 \pm 8.39	76.03 \pm 5.11	5.42 \pm 0.53	3.14 \pm 0.33	6.29 \pm 0.20	4.45 \pm 0.21	1.26 \pm 0.25
	治疗后	122.38 \pm 7.69	75.69 \pm 7.08	5.35 \pm 0.49	1.43 \pm 0.31 [△]	3.58 \pm 0.22 [△]	2.31 \pm 0.28 [△]	1.89 \pm 0.20 [△]

表6 两组患者心脏功能比较($\bar{X} \pm s, n = 40$)

Tab. 6 Comparison of cardiac function between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 40$)

组别	时间	SV(mL)	CO(L/min)	EF(%)	VE(cm/s)	VA(cm/s)	VE/VA	EAT(ms)	EDT(ms)	EAT/EDT
对照组	治疗前	74.25 \pm 9.37	5.16 \pm 1.15	60.71 \pm 5.46	53.56 \pm 7.34	66.09 \pm 8.15	0.81 \pm 0.15	72.59 \pm 9.79	90.03 \pm 10.42	0.81 \pm 0.15
	治疗后	76.46 \pm 10.34	5.32 \pm 1.05	61.83 \pm 4.65	55.12 \pm 5.84	63.25 \pm 7.59	0.87 \pm 0.15 [*]	71.36 \pm 9.31	85.34 \pm 10.25 [*]	0.84 \pm 0.12
观察组	治疗前	73.58 \pm 8.34	5.03 \pm 0.91	60.32 \pm 5.34	53.06 \pm 6.24	65.79 \pm 7.12	0.81 \pm 0.21	72.64 \pm 10.34	89.64 \pm 11.97	0.81 \pm 0.12
	治疗后	75.13 \pm 10.06	5.35 \pm 1.15	60.48 \pm 6.59	64.35 \pm 7.16 [△]	51.09 \pm 7.34 [△]	1.26 \pm 0.12 [△]	65.84 \pm 9.89 [△]	80.26 \pm 11.25 [△]	0.82 \pm 0.11

3 讨论

2型糖尿病患者急性冠状动脉综合征等心血管事件的发生率是非糖尿病患者的2倍以上^[8],其自身特点会加速动脉粥样硬化进程,导致冠心病的发生和发展。2型糖尿病患者以多支血管病变和弥漫性病变为主,且急性心肌缺血水平明显较高,其体内的高血糖状态易导致血管内皮损伤,引起血小板聚集,并在受损内皮上黏附,促进收缩血管的物质释放,导致冠状动脉张力增加,管腔缩小,促进动脉粥样硬化的发生,引起多支血管受累和弥漫性病变^[9]。

阿司匹林又名乙酰水杨酸,临床可作为心血管疾病的二级预防用药,且可有效降低心血管事件死亡率。其可调控前列腺素类物质合成酶的活性,抑制前列腺素类物质的生成;有效减少激肽形成和白细胞凝集^[10];可有效抑制血小板聚集和透明质酸酶的活性,减少粥样斑块形成,有效降低心脑血管病变的发生率^[11]。神香苏合丸属理血剂,主治气机不畅、寒凝心脉所致胸痹。方中麝香、苏合香为君药,冰片、香附、木香、沉香为臣药,乳香、安息香、白术、丁香、水牛角为佐药。诸药合用,共奏行气化浊、温通宣痹功效^[12]。

本研究中,与对照组比较,观察组患者治疗后的TG,TC,LDL-C水平均显著降低,HDL-C水平显著升高;VE和VE/VA均显著升高,VA显著降低,EAT和EDT均显著缩短;全血黏度(切变率分别为1/s和5/s)、血浆黏度(切变率为10/s)、红细胞聚集指数及纤维蛋白原水平均显著降低。分析认为,除阿司匹林可有效改善心血管状态及血液流变学指标外,神香苏合丸也可有效增加冠状动脉血流量,改善患者的心脏功能和血脂代谢,促进康复。神香苏合丸可有效降低冠状动脉结扎后模型动物的心电图ST-T抬高程度,显著缩小心肌梗死范围^[13];还可有效对抗垂体后叶素所致大鼠心肌缺血,降低大鼠房室传导阻滞发生率^[14]。神香苏合丸联合阿司匹林可有效降低患者血管内膜下的脂质沉积,缩小冠状动脉粥样硬化病变范围,减少血栓形成,减轻病变表面脆性及血管痉挛。

综上所述,神香苏合丸联合阿司匹林治疗2型糖尿病合并冠心病临床疗效较好,可有效改善患者的心脏功能及血流动力学指标。但本研究为单中心、小样本调研,后续需多中心、大样本研究进一步确认。

参考文献

[1] KHALIL CA, DMAR OM, SUWAIDI JA, et al. Aspirin Use and Cardiovascular Outcome in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Population - Based Cohort Study[J].

Journal of the American Heart Association,2018,7(21):e010033.

- [2] HSU WH, HSIAO PJ, LIN PC, et al. Effect of metformin on kidney function in patients with type 2 diabetes mellitus and moderate chronic kidney disease[J]. Oncotarget, 2017, 9(4): 5416 - 5423.
- [3] VAN EYK HJ, VAN SCHINKEL LD, KANTAE V, et al. Caloric restriction lowers endocannabinoid tonus and improves cardiac function in type 2 diabetes[J]. Nutrition & Diabetes, 2018, 8(1):6.
- [4] 秦浩玲,梁书丽,马红莉. 益气活血通脉汤联合单硝酸异山梨酯、阿司匹林治疗陈旧性心肌梗死临床评价[J]. 中国药业, 2021,30(3):56 - 59.
- [5] 朱晓宇,刘洪翠,俞航萍,等. 神香苏合丸防治心血管疾病的实验研究[J]. 浙江理工大学学报(自然科学版),2016, 35(4):630 - 635.
- [6] 唐黎之,童南伟. 美国糖尿病学会2018年版糖尿病医学诊疗标准更新内容解读[J]. 华西医学,2018,33(5):513 - 519.
- [7] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2018, 46(9):680 - 694.
- [8] GULMEZ O, PARILDAR H, CIGERLI O, et al. Assessment of left atrial function in patients with type 2 diabetes mellitus with a disease duration of six months[J]. Cardiovascular Journal of Africa,2018,29(2):82 - 87.
- [9] WU PY, HUANG JC, CHEN SC, et al. Type 2 diabetes mellitus - related changes in left ventricular structure and function in patients with chronic kidney disease[J]. Oncotarget,2018,9(18): 14661 - 14668.
- [10] 张啸飞,胡大一. 关于阿司匹林对心血管疾病一级及二级预防的评述及建议[J]. 中华内科杂志,2019,58(4):241 - 245.
- [11] TRIPOLT NJ, ABERER F, RIEDL R, et al. Effects of linagliptin on endothelial function and postprandial lipids in coronary artery disease patients with early diabetes: a randomized, placebo - controlled, double - blind trial[J]. Cardiovascular Diabetology, 2018, 17(1):71.
- [12] LEE JH, LEE R, HWANG MH, et al. The effects of exercise on vascular endothelial function in type 2 diabetes: a systematic review and meta - analysis[J]. Diabetology & Metabolic Syndrome,2018,10:15.
- [13] 冯霞,尹瑞娟,彭粉花. 左冠脉前降支结扎法大鼠心肌梗死模型心电图演变过程及中药干预的效果评价[J]. 临床和实验医学杂志,2019,18(17):1804 - 1808.
- [14] 丁霞. 防治冠心病常用中成药与西药配伍禁忌分析[J]. 中国实用医药,2018,13(32):197 - 198.

(收稿日期:2021 - 06 - 02;修回日期:2022 - 01 - 10)