

引用本文:卢永军,赵志玲,焦钰洁,等.多囊卵巢综合征337例发生妊娠期糖尿病的高危因素分析[J].安徽医药, 2023, 27(6): 1188-1191. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.06.029.

◇临床医学◇



多囊卵巢综合征337例发生妊娠期糖尿病的高危因素分析

卢永军,赵志玲,焦钰洁,冯爱迪

作者单位:北京市通州区妇幼保健院妇产科,北京 101100

通信作者:赵志玲,女,副主任医师,研究方向为围产医学,Email:zhaozhiling188@126.com

基金项目:中国疾病预防控制中心妇幼保健中心母婴营养与健康研究项目资助(2021FY017)

摘要: **目的** 探究多囊卵巢综合征(PCOS)孕妇发生妊娠期糖尿病(GDM)的危险因素。**方法** 回顾性分析2015年1月至2020年12月在北京市通州区妇幼保健院建档并住院分娩的337例PCOS孕妇的临床资料,根据是否合并GDM分为PCOS组221例,GDM组116例。比较两组的年龄、文化程度、妊娠方式、孕产次、糖尿病家族史、孕前体质质量指数(BMI)、孕早期糖化血红蛋白(HbA1c)、糖化白蛋白及血生化指标等。**结果** GDM组孕前BMI(25.58 ± 4.27) kg/m²比(23.22 ± 3.54) kg/m²、孕早期HbA1c(5.277 ± 0.301)%比(5.095 ± 0.290)%、空腹血糖(FPG)(5.286 ± 0.379) mmol/L比(5.006 ± 0.330) mmol/L,均明显高于PCOS组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。logistic回归分析提示孕前BMI[OR=1.13, 95%CI: (1.05, 1.20)]、孕早期HbA1c[OR=2.76, 95%CI: (1.10, 6.95)]、FPG[OR=6.86, 95%CI: (3.19, 14.77)]是GDM发生的独立危险因素。经受试者操作特征(ROC)曲线分析,孕前BMI、孕早期HbA1c、FPG单项及三者联合预测GDM的曲线下面积(AUC)分别为0.67、0.68、0.72、0.78,三者联合对GDM的预测价值最高。孕前BMI、孕早期HbA1c、FPG预测GDM的截点值分别为23.98 kg/m²、5.15%、5.14 mmol/L。**结论** PCOS孕妇孕前BMI、孕早期HbA1c和FPG较高时,容易发生GDM。建议PCOS女性孕前适当减重,孕早期监测并控制HbA1c和FPG在适当范围,以期减少GDM的发生。

关键词: 多囊卵巢综合征; 危险因素; 妊娠期糖尿病; 孕前体质质量指数; 糖化血红蛋白; 空腹血糖

Analysis of risk factors for gestational diabetes mellitus in 337 cases of polycystic ovary syndrome

LU Yongjun, ZHAO Zhiling, JIAO Yujie, FENG Aidi

Author Affiliation: Department of Obstetrics and Gynecology, Tongzhou Maternal and Child Health Care Hospital of Beijing, Beijing 101100, China

Abstract: **Objective** To explore the risk factors for gestational diabetes mellitus (GDM) in pregnant women with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** The clinical data of 337 pregnant women with PCOS who were recorded and delivered inpatiently at Tongzhou District Maternal and Child Health Hospital in Beijing from January 2015 to December 2020 were retrospectively analyzed, and were divided into the PCOS group (221 cases) and the GDM group (116 cases) according to whether they had GDM in combination. Age, education, pregnancy type, pregnancy and delivery, family history of diabetes, prepregnancy body mass index (BMI), early pregnancy glycated hemoglobin (HbA1c), glycated albumin and blood biochemical indexes were compared between the two groups. **Results** The prepregnancy BMI (25.58 ± 4.27) kg/m² vs. (23.22 ± 3.54) kg/m², HbA1c (5.277 ± 0.301) % vs. (5.095 ± 0.290) % and fasting plasma glucose (FPG) (5.286 ± 0.379) mmol/L vs. (5.006 ± 0.330) mmol/L were significantly higher than those in the PCOS group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Logistic regression analysis indicated that prepregnancy BMI [OR=1.13, 95% CI: (1.05, 1.20)], HbA1c [OR=2.76, 95% CI: (1.10, 6.95)] and FPG [OR=6.86, 95% CI: (3.19, 14.77)] were independent risk factors for the development of GDM. By receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, the area under the curve (AUC) of prepregnancy BMI, early pregnancy HbA1c, and FPG alone and the combination of the three predicted GDM were 0.67, 0.68, 0.72, and 0.78, respectively, and the combination of the three had the highest predictive value for GDM. The cutoff values of prepregnancy BMI, early pregnancy HbA1c, and FPG for predicting GDM were 23.98 kg/m², 5.15%, and 5.14 mmol/L, respectively. **Conclusions** Pregnant women with PCOS are prone to GDM when their prepregnancy BMI, early pregnancy HbA1c and FPG are high. It is recommended that women with PCOS lose weight appropriately before pregnancy and monitor and control HbA1c and FPG in the appropriate range in early pregnancy to reduce the occurrence of GDM.

Key words: Polycystic ovary syndrome; Risk factors; Gestational diabetes mellitus; Prepregnancy body mass index; Glycated hemoglobin; Fasting blood glucose

妊娠期糖尿病(GDM)是妊娠期发生的糖代谢异常,可导致母儿严重并发症,其对母儿的影响及严重程度取决于糖尿病的病情及血糖控制水平。多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄期女性常见的内分泌疾病,妊娠后发生高血压疾病、糖代谢异常等不良妊娠结局的风险显著升高^[1],GDM就是常见的并发症之一。有研究提示,孕前体质量指数(BMI)与GDM风险存在线性关系^[2]。而PCOS病人近90%存在超重或肥胖^[3]。本研究以PCOS为研究对象,探究其发生GDM的危险因素,以期对PCOS女性的孕前筛查、及早干预等提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年1月至2020年12月在北京通州区妇幼保健院建档并住院分娩的PCOS孕妇的临床资料共475例,经筛查有138例被排除。纳入标准:①符合PCOS诊断标准:根据欧洲生殖和胚胎医学会与美国生殖医学会^[5]2003年提出的鹿特丹标准;②单胎妊娠;③孕周范围8~13周建档并规律产检;④孕周范围24~28周行75 g空腹葡萄糖耐量试验(OGTT)或直接行空腹血糖筛查有无GDM;⑤分娩孕周≥28周。排除标准:①多胎妊娠;②孕前糖尿病;③慢性高血压;④甲状腺功能异常或合并心血管、肝肾疾病或功能性疾病等;⑤感染或血液相关性疾病(如慢性贫血、血小板减少症及凝血功能异常等);⑥伴有重大精神类疾病;⑦合并其他恶性肿瘤;⑧胎儿染色体异常;⑨分娩孕周<28周;⑩孕24周及以后未口服OGTT试验或未监测空腹血糖。最终有337例PCOS孕妇纳入本研究。根据是否合并GDM分为PCOS组221例,GDM组116例。

1.2 GDM诊断标准 以《妇产科学》第9版中孕周范围24~28周75 g OGTT诊断标准为依据:空腹、服糖后1 h、2 h的血糖值应分别低于5.1、10.0、8.5 mmol/L,任何一点血糖值,达到或超过上述标准即诊断为GDM^[4]。

1.3 研究方法 收集并回顾性分析所有入组PCOS孕妇孕早期(8~13周)产检的临床资料,包括:①一般资料:通过问诊的方式,详细了解孕前健康状况,记录年龄、文化程度、妊娠方式、孕产次、有无糖尿病家族史、身高、孕前体质量等信息,计算孕前体质量指数(BMI)[孕前BMI=孕前体质量(kg)/身高(m²)]。②实验室指标:所有孕妇在孕早期核对孕周无误,进行早孕建档化验检测,收集孕早期的糖化血红蛋白、糖化白蛋白及血生化指标等结果。检测前,需空腹8~10 h,采集静脉全血3~5 mL,静置30 min后进行离心分离出血清标本(转速3 000 r/min,离心10 min),使用罗氏试剂盒及仪器,采用化学发光免疫分析法测定。孕妇本人知情同意,本研

究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.4 观察指标 比较GDM组与PCOS组的年龄、文化程度、妊娠方式、孕产次、糖尿病家族史、孕前BMI、孕早期糖化血红蛋白、糖化白蛋白及血生化指标等。

1.5 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件包进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。将GDM组与PCOS组差异有统计学意义的指标进一步纳入多因素logistic逐步回归分析,筛选PCOS孕妇发生GDM的独立危险因素。利用二元logistic回归模型拟合检测变量,产生新的联合检测因子。采用受试者操作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC),最大约登指数所对应的检测值表示最佳截点值,计算灵敏度和特异度,分析评估相关指标单项及联合对GDM的预测价值。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 年龄、文化程度、妊娠方式、孕产次、糖尿病家族史比较差异无统计学意义($P>0.05$)。GDM组孕前BMI高于PCOS组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 PCOS组与妊娠期糖尿病(GDM)组一般资料比较

项目	PCOS组 (<i>n</i> =221)	GDM组 (<i>n</i> =116)	$\chi^2(t)$ 值	<i>P</i> 值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	30.06±3.62	30.43±4.18	(-0.85)	0.396
孕前BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.22±3.54	25.58±4.27	(-5.11)	<0.001
受教育程度/例(%)			2.80	0.246
大学及以上	147(66.52)	69(59.4)		
初中以上	65(29.41)	38(32.76)		
初中及以下	9(4.07)	9(7.7)		
妊娠方式/例(%)			2.55	0.110
自然	138(62.4)	62(53.4)		
人工	83(37.6)	54(46.6)		
孕次/例(%)			0.12	0.727
1次	89(40.3)	49(42.2)		
≥2次	132(59.7)	67(57.8)		
产次/例(%)			0.00	0.998
0次	120(54.3)	63(54.3)		
≥1次	101(45.7)	53(45.7)		
糖尿病家族史/例(%)	61(27.6)	39(33.6)	1.32	0.250

注:PCOS为多囊卵巢综合征,BMI为体质量指数。

2.2 两组孕早期糖化血红蛋白(HbA1c)、糖化白蛋白(GA)及血生化指标比较 GDM组HbA1c、空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)高于PCOS组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 PCOS孕妇发生GDM的多因素分析 以GDM为因变量(变量赋值:GDM=1,非GDM=0),对

以上差异有统计学意义的指标进行逐步 logistic 回归分析,得到回归方程: $\text{logit}(P)=-18.691+0.12\times\text{BMI}+1.017\times\text{HbA1c}+1.926\times\text{FPG}$ 结果显示,孕前 BMI、孕早期 HbA1c、FPG 是 GDM 发生的独立危险因素。在其他因素不变的情况下,PCOS 孕妇孕前 BMI 升高 1 kg/m^2 ,患 GDM 的风险为原来的 1.127 倍;孕早期 HbA1c 升高 1%,患 GDM 的风险为原来的 2.765 倍;FPG 升高 1 mmol/L ,患 GDM 的风险为原来的 6.864 倍。见表 3。

表3 PCOS 孕妇发生 GDM 危险因素的 logistic 回归分析

危险因素	回归系数	OR 值	95%CI	P 值
孕前 BMI	0.12	1.13	(1.05, 1.20)	<0.001
孕早期 HbA1c	1.02	2.76	(1.10, 6.95)	0.031
孕早期 FPG	1.93	6.86	(3.19, 14.77)	<0.001

注:PCOS 为多囊卵巢综合征,GDM 为妊娠期糖尿病,BMI 为体质质量指数,HbA1c 为糖化血红蛋白,FPG 为空腹血糖。

2.4 PCOS 孕妇孕前 BMI 联合孕早期 HbA1c、FPG 对 GDM 的预测价值 经 ROC 曲线分析孕前 BMI、孕早期 HbA1c、FPG 对 GDM 的预测效果。通过二元 logistic 回归分析得到三者联合检测因子,行 ROC 曲线分析联合指标对 GDM 的预测效果。结果显示,孕前 BMI、孕早期 HbA1c、FPG 联合建立的预测模型 AUC 为 0.78,均高于三者单独检测($P<0.05$),同时保持较好的灵敏度和特异度。孕前 BMI、孕早期 HbA1c 和 FPG 预测 GDM 的截点值分别为 23.98 kg/m^2 、5.15%、5.135 mmol/L。见表 4。

3 讨论

PCOS 是育龄妇女较为常见的妇科内分泌性疾病,发生率为 5%~10%^[6]。典型的病理生理学特征是雄性激素增多、持续无排卵及胰岛素抵抗,临床表现主要为肥胖、多毛、月经紊乱、不孕不育等。研究表明^[7],育龄妇女中 PCOS 病人糖耐量受损的发生

率为 20%~40%,高于非 PCOS 女性。PCOS 病人妊娠后容易发生流产、孕期并发症(如 GDM、妊娠期高血压疾病)、新生儿不良结局等。GDM 是妊娠期常见的并发症之一,常引起母儿不良妊娠结局。GDM 不仅会增加 PCOS 病人产后糖尿病的风险,还会增加后代糖尿病及肥胖的发生率^[8]。对 GDM 进行早期筛查、诊断、积极治疗,可降低围生期并发症的发生,改善妊娠结局^[9]。因此,针对 PCOS 孕妇,探索其发生 GDM 的危险因素、对高危人群进行筛查、及早发现并予以科学的指导与干预是目前临床研究的重点。本研究对 PCOS 孕妇可能发生 GDM 的相关因素进行分析,探究发生 GDM 的危险因素。

3.1 PCOS 孕妇发生 GDM 的影响因素 GDM 的高危因素有很多,年龄 ≥ 35 岁、孕前超重或肥胖、糖耐量异常史、PCOS、糖尿病家族史、妊娠分娩史等^[4]。PCOS 病人约 90% 存在超重或肥胖^[3]。一项关于中国 PCOS 病人妊娠并发症发生率的 Meta 分析表明^[1],较 BMI 正常的 PCOS 孕妇,超重或肥胖的 PCOS 孕妇 GDM 的发生率明显升高。本研究将 GDM 组与 PCOS 组的年龄、文化程度、妊娠方式、孕产次、糖尿病家族史进行比较,均差异无统计学意义,提示以上因素并不是 PCOS 孕妇发生 GDM 的关键因素。比较两组的孕前 BMI,GDM 组高于 PCOS 组($P<0.05$),进一步的 logistic 回归分析也证实,孕前 BMI 是发生 GDM 的独立危险因素,这与孙聪聪、蒋鹏^[10]的研究结果一致。提示 PCOS 女性孕前 BMI 较高,可能增加 GDM 的发生风险,建议其在孕前适当减重,可能会减少 GDM 的发生。近 50%~70% 的 PCOS 病人存在胰岛素抵抗^[11]。胰岛素抵抗也是肥胖病人的一种重要的代谢异常^[12]。胰岛素抵抗会导致体内糖、脂代谢异常,TC、三酰甘油(TG)、LDL-C 等水平升高,而 HDL-C 水平降低,损害血管内皮细胞功能;此外,高胰岛素血症与细胞增殖、分化、离

表2 PCOS 组与 GDM 组孕早期 HbA1c、GA 及血生化指标比较 $\bar{x}\pm s$

组别	例数	HbA1c	GA	FPG	TC	TG	HDL-C	LDL-C
PCOS 组	221	5.095 $\pm$ 0.290	13.422 $\pm$ 1.098	5.006 $\pm$ 0.330	3.894 $\pm$ 0.658	1.155 $\pm$ 0.467	1.561 $\pm$ 0.306	2.264 $\pm$ 0.577
GDM 组	116	5.277 $\pm$ 0.301	13.202 $\pm$ 1.282	5.286 $\pm$ 0.379	4.080 $\pm$ 0.648	1.251 $\pm$ 0.532	1.521 $\pm$ 0.310	2.481 $\pm$ 0.562
t 值		-5.39	1.56	-7.04	-2.48	-1.72	1.12	-3.30
P 值		<0.001	0.121	<0.001	0.014	0.086	0.262	0.001

注:PCOS 为多囊卵巢综合征,GDM 为妊娠期糖尿病,HbA1c 为糖化血红蛋白,GA 为糖化白蛋白,FPG 为空腹血糖,TC 为总胆固醇,TG 为三酰甘油,HDL-C 为高密度脂蛋白,LDL-C 为低密度脂蛋白。

表4 孕前体质质量指数(BMI)、孕早期糖化血红蛋白和空腹血糖单项及三者联合对妊娠期糖尿病的预测价值比较

检验结果变量	最佳截点	曲线下面积	95%CI	灵敏度/%	特异度/%	最大约登指数	标准误	P 值
孕前 BMI	23.98 kg/m^2	0.67	(0.60, 0.73)	62.1	67.0	0.29	0.03	<0.001
糖化血红蛋白	5.15%	0.68	(0.62, 0.74)	69.0	59.3	0.28	0.03	<0.001
空腹血糖	5.14 mmol/L	0.72	(0.66, 0.78)	66.4	70.6	0.37	0.03	<0.001
三者联合		0.78	(0.73, 0.83)	72.4	72.4	0.45	0.03	<0.001

子转运、氨基酸转运以及细胞周期等存在密切关联,从而产生不良妊娠结局^[13]。本研究对两组孕早期糖化血红蛋白、糖化白蛋白及血生化指标等进行比较。GDM组HbA1c、FPG、TC、LDL-C高于PCOS组($P<0.05$),经多因素logistic回归分析提示:HbA1c、FPG是发生GDM的独立危险因素。因此,对于PCOS孕妇,孕早期糖化血红蛋白及空腹血糖水平较高,可能增加GDM的发生风险。提示产科临床医生需加强孕早期糖化血红蛋白以及空腹血糖的监测,并积极控制,以期减少GDM的发生。

3.2 孕前BMI联合孕早期HbA1c、FPG对PCOS孕妇发生GDM的预测价值 研究表明,GDM的诊断与干预越早,越能有效改善妊娠结局及母婴安全^[14]。健康宣教有助于提高GDM孕妇治疗的依从性,改善血糖状况,减少母婴不良结局^[15]。对于合并GDM的孕妇,若孕期未对其血糖进行有效管理,妊娠不良结局的风险显著升高^[16]。而若在妊娠早期对GDM高危人群进行有效筛查,并予以饮食、运动的指导与干预,将明显降低GDM的发病率^[17]。研究表明,孕早期许多生物标志物(如空腹血糖、糖化血红蛋白等)能够预测GDM的发生^[18]。然而,目前用于GDM筛查的临床指标单独预测价值均较低,国内外仍缺乏公认的GDM早期筛查方法。因此,寻找GDM的早期诊断指标极为重要。本研究通过单因素与多因素分析,筛选出孕前BMI、孕早期HbA1c和FPG是PCOS孕妇发生GDM的独立危险因素,提示它们与GDM的发生有着密切的联系。经ROC曲线分析,孕前BMI、孕早期HbA1c、FPG预测GDM的截点值分别为23.98 kg/m²、5.15%、5.135 mmol/L。孕前BMI、孕早期HbA1c和FPG单项预测GDM的AUC分别为0.67、0.68、0.72,提示三者对PCOS孕妇GDM的发生均有一定的预测作用,但预测价值不高。通过二元logistic回归分析得到三者联合检测因子,行ROC曲线分析联合指标对GDM的预测效果。结果,三者联合预测GDM的AUC为0.78,灵敏度和特异度均为72.4%,三者的联合预测价值高于各指标单项预测。因此,针对PCOS孕妇,孕前BMI联合孕早期HbA1c和FPG对GDM有一定的预测价值,为早期预测GDM的发生提供了一定的理论依据与指导。

综上所述,PCOS孕妇孕前BMI、孕早期HbA1c和FPG较高时,容易发生GDM。PCOS女性孕前适当减重,将孕早期HbA1c和FPG控制在合适范围内,对于减少GDM的发生有一定的意义。本研究以PCOS孕妇为研究对象,比较了影响GDM发生的众多因素,为早期筛查及临床干预提供了量化指标和理论依据。由于样本量少,需要更大样本的前瞻性研究,以期找到PCOS孕妇发生GDM的危险因素,降

低GDM的发生,改善母婴预后。

参考文献

- [1] 王婷婷,付翰林,陈立章,等.中国多囊卵巢综合征患者妊娠并发症发生率的Meta分析[J].中南大学学报(医学版),2017,42(11):1300-1310.
- [2] 陈子江,崔琳琳.重视多囊卵巢综合征孕产期管理[J].中国实用妇科与产科杂志,2019,35(3):257-260.
- [3] KITE C, LAHART IM, AFZAL I, et al. Exercise, or exercise and diet for the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Syst Rev, 2019, 8(1): 51.
- [4] 谢幸,孔北华,段涛.妇产科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:105-109.
- [5] ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSORED PCOS CONSENSUS WORKSHOP GROUP. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome[J]. Fertility and Sterility, 2004, 81(1): 19-25.
- [6] FAUSER BC, TARLATZIS BC, REBAR RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS consensus workshop group[J]. Fertil Steril, 2012, 97(1): 28-38.
- [7] HOLST S, KJAER SK, JORGENSEN ME, et al. Fertility problems and risk of gestational diabetes mellitus: a nationwide cohort study[J]. Fertil Steril, 2016, 106(2): 427-434.
- [8] 高婷婷,李博,陈书强,等.陕西省育龄期女性多囊卵巢综合征流行病学特点分析[J].中国妇幼健康研究,2016,27(5): 584-586.
- [9] PARSONS J, SPARROW K, ISMAIL K, et al. Experiences of gestational diabetes and gestational diabetes care: a focus group and interview study[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2018, 18(1): 25.
- [10] 孙聪聪,蒋鹏.多囊卵巢综合征患者发生妊娠期糖尿病危险因素分析[J].中国现代医生,2020,58(4): 57-59.
- [11] WU Y, LI P, ZHANG D, et al. Metformin and pioglitazone combination therapy ameliorate polycystic ovary syndrome through AMPK/PI3K/JNK pathway[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(2): 2120-2127.
- [12] ROBERTS JM, BODNAR LM, PATRICK TE, et al. The role of obesity in preeclampsia[J]. Pregnancy Hypertens, 2011, 1(1): 6-16.
- [13] XIA H, ZHANG R, SUN X, et al. Valuable predictors of gestational diabetes mellitus in infertile Chinese women with polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study[J]. Gynecological Endocrinology, 2017, 33(6): 448-451.
- [14] 柳伟伟,丁科亮,罗海霞,等.妊娠期糖尿病孕妇不同血糖指标异常与妊娠结局的关系[J].临床和实验医学杂志,2016, 15(2): 112-115.
- [15] 魏小华,白飞月,张瑶,等.知信行健康宣教对妊娠期糖尿病孕妇妊娠结局的影响[J].安徽医药,2019,23(7): 1400-1404.
- [16] 魏玉梅,杨慧霞.妊娠期高血糖的诊断及管理[J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(2): 117-120.
- [17] LACHMANN EH, FOX RA, DENNISON RA, et al. Barriers to completing oral glucose tolerance Testing in women at risk of gestational diabetes[J]. Diabet Med, 2020, 37(9): 1482-1489.
- [18] SHINAR S, BERGER H. Early diabetes screening in pregnancy[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2018, 142(1): 1-8.

(收稿日期:2021-03-16,修回日期:2022-04-20)