

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.21.020

甲状腺癌患者血清甲状腺球蛋白抗体、白细胞介素 35 及促甲状腺激素的水平及意义

张 建, 梁 娴, 赵春生

新疆维吾尔自治区哈密地区第二人民医院检验科, 新疆哈密 839001

摘 要:目的 探讨甲状腺癌患者血清甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、白细胞介素 35(IL-35)及促甲状腺激素(TSH)水平的变化及其临床意义。**方法** 选取2018年6月至2019年6月该院收治的45例甲状腺癌患者为甲状腺癌组,同期该院收治的40例甲状腺腺瘤患者为甲状腺腺瘤组,另选取同期该院体检健康者40例为对照组。根据甲状腺癌分化程度和病理分期将甲状腺癌患者分为不同亚组。抽取3组研究对象晨间空腹外周静脉血,检测血清 TgAb、IL-35、TSH 水平,对3组研究对象及甲状腺癌患者不同亚组血清 TgAb、IL-35、TSH 水平进行比较分析。**结果** 甲状腺癌组血清 TgAb、TSH 水平显著高于甲状腺腺瘤组和对照组($P<0.05$),血清 IL-35 水平显著低于甲状腺腺瘤组和对照组($P<0.05$)。血清 TgAb、TSH 水平随甲状腺癌分化程度降低而升高,血清 IL-35 水平随甲状腺癌分化程度降低而降低($P<0.05$)。血清 TgAb、TSH 水平随甲状腺癌病理分期的增加而升高,血清 IL-35 水平随甲状腺癌病理分期的增加而降低($P<0.05$)。血清 TgAb、TSH 水平与甲状腺癌分化程度呈负相关($r=-0.342$ 、 -0.385 ,均 $P<0.05$),与病理分期呈正相关($r=0.432$ 、 0.440 ,均 $P<0.05$);血清 IL-35 水平与甲状腺癌分化程度呈正相关($r=0.325$, $P<0.05$),与病理分期呈负相关($r=-0.602$, $P<0.05$)。血清 TgAb 水平与 IL-35 水平呈负相关($r=-0.324$, $P<0.05$),TgAb 水平与 TSH 水平呈正相关($r=0.430$, $P<0.05$),IL-35 水平与 TSH 水平呈负相关($r=-0.414$, $P<0.05$)。**结论** 血清 TgAb、IL-35、TSH 水平均与甲状腺癌发病密切相关,TgAb、TSH 可能为甲状腺癌发病及进展的危险因素,IL-35 可能为甲状腺癌发病及进展的保护因素,以上指标对甲状腺癌的早期诊断及病情评估均有重要意义。

关键词:甲状腺癌; 甲状腺球蛋白抗体; 白细胞介素 35; 促甲状腺激素

中图法分类号:R736.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)21-3148-04

Levels and significance of serum TgAb, IL-35 and TSH in patients with thyroid cancer

ZHANG Jian, LIANG Xian, ZHAO Chunsheng

Department of Clinical Laboratory, the Second People's Hospital of
Hami, Hami, Xinjiang 839001, China

Abstract: **Objective** To explore the changes of serum thyroglobulin antibody (TgAb), interleukin 35 (IL-35) and thyroid stimulating hormone (TSH) levels in patients with thyroid cancer and their clinical significance. **Methods** Totally 45 cases of thyroid cancer patients in the hospital from June 2018 to June 2019 were selected as thyroid cancer group, 40 cases of thyroid adenoma patients in the hospital during the same period were selected as thyroid adenoma group, and 40 cases of healthy people in the hospital during the same period were selected as the control group. Thyroid cancer patients were divided into different subgroups according to the degree of differentiation and pathological stages. The levels of serum TgAb, IL-35 and TSH in the three groups and different subgroups of thyroid cancer patients were compared and analyzed. **Results** The levels of serum TgAb and TSH in thyroid cancer group were significantly higher than those in thyroid adenoma group and control group ($P<0.05$), and serum IL-35 level was significantly lower than that in thyroid adenoma group and control group ($P<0.05$). The levels of serum TgAb and TSH increased with the decrease of thyroid cancer differentiation, and the serum IL-35 level decreased with the decrease of thyroid cancer differentiation degree ($P<0.05$). The levels of serum TgAb and TSH increased with the increase of pathological stage of thyroid cancer, and the level of serum IL-35 decreased with the increase of pathological stage of thyroid cancer ($P<0.05$). The levels of serum TgAb and TSH were negatively correlated with the degree of thyroid cancer differentiation ($r=-0.342$, -0.385 , all $P<0.05$), and positively correlated with the pathological stage ($r=0.432$, 0.440 , all $P<0.05$); the level of serum IL-35 was positively correlated with the differentiation degree of thyroid cancer ($r=0.325$, $P<0.05$), and negatively correlated with the pathological stage ($r=$

-0.602, $P<0.05$). Serum TgAb level was negatively correlated with IL-35 level ($r=-0.324, P<0.05$), TgAb level was positively correlated with TSH level ($r=0.430, P<0.05$), and IL-35 level was negatively correlated with TSH level ($r=-0.414, P<0.05$). **Conclusion** The serum levels of TgAb, IL-35 and TSH are closely related to the incidence of thyroid cancer. TgAb and TSH may be risk factors for the occurrence and progression of thyroid cancer, and IL-35 may be the protective factor for the occurrence and progression of thyroid cancer. The above indicators are of great significance for the early diagnosis and evaluation of thyroid cancer.

Key words: thyroid cancer; thyroglobulin antibody; interleukin 35; thyroid stimulating hormone

甲状腺是人体的重要内分泌组织,被称为“身体的发动机”,其作用主要是控制人体代谢活动及器官功能^[1]。甲状腺癌是常见的内分泌肿瘤,近年来其发病率逐年上升,且复发率、病死率较高,严重危害患者健康,早期诊断、及时治疗对降低疾病病死率、改善患者预后具有重要意义^[2]。但目前临床上对甲状腺癌的病因及发病机制尚未完全阐明。有研究表明,甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、白细胞介素 35(IL-35)及促甲状腺激素(TSH)均与甲状腺癌的发生、发展有关^[3-5]。因此,本研究检测本院收治的 45 例甲状腺癌患者的血清 TgAb、IL-35、TSH 水平,旨在探讨血清 TgAb、IL-35、TSH 水平与甲状腺癌病情进展的关系。具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 6 月至 2019 年 6 月本院收治的 45 例甲状腺癌患者为甲状腺癌组,其中甲状腺乳头状癌 22 例,甲状腺滤泡状癌 16 例,甲状腺未分化癌 7 例;病理分期 I 期 5 例,II 期 17 例,III 期 16 例,IV 期 7 例。选取同期本院收治的 40 例甲状腺腺瘤患者为甲状腺腺瘤组,同期本院体检健康者 40 例为对照组。3 组研究对象性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),可进行组间比较,见表 1。本研究经本院伦理委员会审批通过。患者均知情并自愿签署知情同意书。

表 1 3 组研究对象一般资料比较

组别	n	性别(n)		年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	病程($\bar{x}\pm s$,月)
		男	女		
对照组	40	22	18	42.48 $\pm$ 5.58	—
甲状腺腺瘤组	40	24	16	40.32 $\pm$ 6.24	8.20 $\pm$ 2.10
甲状腺癌组	45	25	20	43.88 $\pm$ 6.56	9.42 $\pm$ 2.85

注:—表示此项无数据。

1.2 纳入、排除标准 纳入标准:(1)经临床体征、甲状腺 B 超及病理学检查确诊;(2)年龄 18~70 岁;(3)临床资料完整,愿意接受各项检查。排除标准:(1)严重心、肝、肾功能障碍;(2)意识障碍或患精神疾病;(3)妊娠、哺乳期;(4)合并其他部位肿瘤、急慢性感染病、免疫系统疾病;(5)有酒精或药物滥用史;(6)入组前 1 个月内接受过免疫抑制剂或抗炎药物治疗;(7)既往颈部手术史;(8)拒绝参与本研究。

1.3 检测方法 抽取 3 组研究对象晨间空腹外周静

脉血 5 mL,肝素抗凝后,2 000 r/min 速度离心分离血清,-80 ℃冰箱保存。使用酶联免疫吸附试验法检测血清 TgAb、IL-35 水平,使用 MMLT-200 全自动免疫发光分析仪检测血清 TSH 水平,严格按照仪器说明书进行操作。

1.4 统计学处理 采用统计学软件 SPSS19.0 处理数据,血清 TgAb、IL-35、TSH 水平以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组比较采用方差分析,进一步两两比较采用 LSD- t 检验;变量间相关性分析采用 Pearson 相关。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 TgAb、IL-35、TSH 水平比较 甲状腺腺瘤组血清 TgAb、IL-35、TSH 水平与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);甲状腺癌组血清 TgAb、TSH 水平显著高于甲状腺腺瘤组和对照组,血清 IL-35 水平显著低于甲状腺腺瘤组和对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 3 组血清 TgAb、IL-35、TSH 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TgAb(IU/mL)	IL-35(pg/mL)	TSH(mIU/L)
对照组	40	410.20 $\pm$ 33.45	59.52 $\pm$ 8.85	12.34 $\pm$ 3.24
甲状腺腺瘤组	40	435.97 $\pm$ 128.47	60.84 $\pm$ 8.62	14.28 $\pm$ 4.20
甲状腺癌组	45	684.28 $\pm$ 230.59 ^{ab}	49.55 $\pm$ 7.42 ^{ab}	56.60 $\pm$ 18.42 ^{ab}

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与甲状腺腺瘤组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 不同分化程度甲状腺癌血清 TgAb、IL-35、TSH 水平比较 血清 TgAb、TSH 水平随甲状腺癌分化程度的降低而升高,血清 IL-35 水平随甲状腺癌分化程度的降低而降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同分化程度甲状腺癌血清 TgAb、IL-35、TSH 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TgAb(IU/mL)	IL-35(pg/mL)	TSH(mIU/L)
甲状腺乳头状癌	22	620.33 $\pm$ 240.35	56.42 $\pm$ 7.64	52.38 $\pm$ 20.34
甲状腺滤泡状癌	16	685.70 $\pm$ 236.52 ^a	49.38 $\pm$ 7.34 ^a	56.64 $\pm$ 17.84 ^a
甲状腺未分化癌	7	729.48 $\pm$ 245.67 ^{ab}	41.20 $\pm$ 7.15 ^{ab}	59.12 $\pm$ 18.20 ^{ab}

注:与甲状腺乳头状癌比较,^a $P<0.05$;与甲状腺滤泡状癌比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 不同病理分期甲状腺癌血清 TgAb、IL-35、TSH 水平比较 血清 TgAb、TSH 水平随甲状腺癌病理分期的增加而升高,血清 IL-35 水平随甲状腺癌病理分

期增加而降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 不同病理分期甲状腺癌血清 TgAb、IL-35、TSH 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	TgAb(IU/mL)	IL-35(pg/mL)	TSH(mIU/L)
I期	5	620.14±238.44	56.26±4.18	52.22±17.58
II期	17	678.27±236.57 ^a	50.56±4.02 ^a	55.56±18.42 ^a
III期	16	704.02±240.59 ^{ab}	46.20±4.88 ^{ab}	58.40±17.20 ^{ab}
IV期	7	730.55±243.33 ^{abc}	40.32±4.65 ^{abc}	60.12±20.32 ^{abc}

注:与 I 期比较,^a $P<0.05$;与 II 期比较,^b $P<0.05$;与 III 期比较,^c $P<0.05$ 。

2.4 甲状腺癌患者血清 TgAb、IL-35、TSH 水平相关性分析 血清 TgAb、TSH 水平与甲状腺癌分化程度呈负相关($r=-0.342$ 、 -0.385 ,均 $P<0.05$);与病理分期呈正相关($r=0.432$ 、 0.440 ,均 $P<0.05$);血清 IL-35 水平与甲状腺癌分化程度呈正相关($r=0.325$, $P<0.05$),与病理分期呈负相关($r=-0.602$, $P<0.05$)。血清 TgAb 水平与 IL-35 水平呈负相关($r=-0.324$, $P<0.05$),TgAb 水平与 TSH 水平呈正相关($r=0.430$, $P<0.05$),IL-35 水平与 TSH 水平呈负相关($r=-0.414$, $P<0.05$)。见表 5。

表 5 甲状腺癌患者血清 TgAb、IL-35、TSH 水平相关性分析						
指标	TgAb		IL-35		TSH	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	0.284	0.080	-0.155	0.078	0.434	0.072
病程	0.290	0.071	-0.164	0.068	0.296	0.075
分化程度	-0.342	0.018	0.325	0.027	-0.385	0.022
病理分期	0.432	0.012	-0.602	0.015	0.440	0.016
TgAb	—	—	-0.324	0.022	0.430	0.011
IL-35	-0.324	0.022	—	—	-0.414	0.010
TSH	0.430	0.011	-0.414	0.010	—	—

注:—表示未做相关性分析。

3 讨 论

甲状腺癌发病机制复杂,与自身遗传因素、长期内分泌激素紊乱、受体敏感性改变等多因素相关,早期易发生淋巴结转移或远处转移,患者预后差。已有研究发现,多种细胞因子共同参与了甲状腺癌的转移及侵袭过程,了解其在疾病进程中的血清学指标水平变化可为甲状腺癌患者的临床治疗及预后评估提供可靠的参考指标^[6-7]。

甲状腺球蛋白(Tg)是由甲状腺滤泡上皮合成、分泌的糖蛋白,正常情况下机体血液循环中其水平较低,当甲状腺组织遭受炎症损伤刺激时,可促进甲状腺上皮细胞释放 Tg 入血,导致血清 Tg 水平上升^[8]。黄上林等^[9]研究证实,甲状腺癌患者血清 Tg 水平明显高于甲状腺良性组与健康对照组。这是因为甲状

腺癌组织生长及浸润会破坏甲状腺健康组织生理解剖结构,导致甲状腺细胞坏死,发生炎症反应,激活甲状腺上皮细胞合成,大量释放 Tg。TgAb 是 Tg 的抗体,血清 Tg 水平上升,血清 TgAb 水平也会随之上升^[10]。本研究结果也显示,甲状腺癌组血清 TgAb 水平显著高于甲状腺腺瘤组和对照组,且血清 TgAb 水平随甲状腺癌分化程度的降低而升高,随甲状腺癌病理分期的增加而升高,表明与甲状腺乳头状癌、甲状腺滤泡状癌等分化程度较高的肿瘤比较,甲状腺未分化癌恶性程度更高,病情及炎症反应更严重,血清 TgAb 水平与甲状腺癌的发生和发展关系密切,或有助于病情评估。

IL-35 是白细胞介素家族的新成员,被多项研究证实在免疫、炎症反应中发挥着重要作用,是学术研究的热点^[10-11]。刘杨等^[12]研究发现,IL-35 可能与恶性肿瘤进展有关,其机制为促进机体内淋巴细胞加速分泌细胞因子,刺激自然杀伤细胞活化增殖,诱导 T 细胞活化增殖。王惟等^[13]临床研究也发现,恶性肿瘤患者血清 IL-35 水平明显低于健康人群。本研究中,甲状腺癌组血清 IL-35 水平显著低于甲状腺腺瘤组和对照组,血清 IL-35 水平随甲状腺癌分化程度降低而降低,随甲状腺癌病理分期增加而降低,表明 IL-35 或具有抑制甲状腺癌病情发展的作用,患者病情越严重,其血清水平越低。

TSH 是一种可促进甲状腺组织细胞分化增殖、调节甲状腺激素(TH)合成分泌的生长因子,对维持甲状腺功能具有重要作用,甲状腺异常发育、炎症性疾病均可导致 TH 合成分泌不足,使血清 TSH 水平升高^[14]。有研究报道认为,可将 TSH 作为判断甲状腺功能的敏感指标^[15]。本研究中甲状腺癌组血清 TSH 水平显著高于甲状腺腺瘤组和对照组,且血清 TSH 水平随甲状腺癌分化程度的降低而升高,随甲状腺癌病理分期的增加而升高,与相关文献报道相似^[16]。

Pearson 相关分析结果显示,血清 TgAb、TSH 水平与甲状腺癌分化程度呈负相关,与病理分期呈正相关;血清 IL-35 水平与甲状腺癌分化程度呈正相关,与病理分期呈负相关;血清 TgAb 水平与 IL-35 水平呈负相关,TgAb 水平与 TSH 水平呈正相关,IL-35 水平与 TSH 水平呈负相关。提示血清 TgAb、IL-35、TSH 水平均与甲状腺癌发病密切相关,TgAb、TSH 可能为甲状腺癌发病及进展的危险因素,IL-35 可能为甲状腺癌发病及进展的保护因素,且 TgAb 与 TSH 之间可能有相互促进作用,IL-35 与 TgAb、TSH 可能有相互抑制作用。

综上所述,甲状腺癌患者血清 TgAb、TSH 水平均显著上升,血清 IL-35 水平显著降低,且均与甲状腺癌发病、分化程度及病理分期密切相关,检测血清 IL-35、TgAb、TSH 水平变化可指导甲状腺癌的早期诊断及病情评估,改善患者预后。(下转第 3155 页)

避免此类抗菌药物的使用。

参考文献

- [1] SAWANO T, TSUBOKURA M, LEPPOLD C, et al. Klebsiella pneumoniae sepsis deteriorated by uncontrolled underlying disease in a decontamination worker in Fukushima, Japan [J]. J Occup Health, 2016, 58(3): 320-322.
- [2] ATIFPOUR M, GHOLIPOUR A, DAMAVANDI M S. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae isolates in nosocomial and community-acquired urinary tract infections[J]. Jundishapur J Microbiol, 2016, 9(3): e31179.
- [3] 陈文凤, 叶彤, 李琳. 整合子在细菌耐药中的研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2019, 40(3): 216-218.
- [4] 徐令清, 黄圳婷, 汤贤贤, 等. 铜绿假单胞菌整合子分布差异与耐药性的关系 [J]. 重庆医学, 2019, 48(16): 2755-2758.
- [5] 刘唯, 陈键, 杨子林. 重症监护病房老年患者感染嗜麦芽寡养单胞菌整合基因调查及耐药性分析[J]. 实用预防医学, 2019, 26(5): 577-580.
- [6] 杨海清. 2016—2017 年某院 ICU 多重耐药菌监测的调查发现[J]. 河南预防医学杂志, 2019, 30(3): 209-210.
- [7] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 720-721.

(上接第 3150 页)

参考文献

- [1] 董芬, 张彪, 单广良. 中国甲状腺癌的流行现状和影响因素[J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(1): 47-52.
- [2] 孙辉, 刘晓莉. 甲状腺癌规范化诊治理念更新及其意义[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(1): 72-75.
- [3] 黄婷, 李卫星, 张丽. 促甲状腺激素及甲状腺自身抗体与分化型甲状腺癌的关系研究[J]. 中国全科医学, 2013, 16(36): 4258-4261.
- [4] 康海岩, 杨庭显, 张磊. 甲状腺癌患者血清 Gal-3, IL-17, IL-35, anti-TgAb 的变化及其意义[J]. 西北国防医学杂志, 2017, 38(8): 21-24.
- [5] 张雷, 何流, 龙佩, 等. 检测分化型甲状腺癌患者术前 Tg、TgAb 及 TSH 水平的临床分析[J]. 中国医学装备, 2017, 14(10): 97-100.
- [6] 冯红芳, 陈创, 孙圣荣, 等. 1 585 例甲状腺癌的临床病理特点及总结分析[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(2): 77-81.
- [7] 谢强. 甲状腺癌术后相关激素水平的变化及意义[J]. 中国现代普通外科进展, 2016, 19(1): 28-31.
- [8] 翟中山, 李天听, 陈学宝, 等. 甲状腺球蛋白及抗体测定在结节性甲状腺肿与甲状腺癌鉴别诊断中的意义[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(23): 4502-4504.
- [9] 黄上林, 付利军, 邱新光. 血清抗甲状腺球蛋白抗体水平与罹患甲状腺癌风险大小的相关性分析[J]. 中华内分泌

- [8] 周亚玲, 陈红, 朱丽华. 临床革兰阴性杆菌整合子携带情况及其与耐药性的相关性分析[J]. 临床检验杂志, 2019, 37(1): 59-61.
- [9] 徐安, 卓超, 苏丹虹, 等. 2005—2014 年 CHINET 克雷伯菌属细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(3): 267-274.
- [10] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(5): 481-491.
- [11] CHEN D Q, JIANG Y T, FENG D H, et al. Integron mediated bacterial resistance and virulence on clinical pathogens[J]. Microb Pathog, 2018, 114: 453-457.
- [12] 魏取好, 蒋晓飞, 吕元. 细菌整合子研究进展 [J]. 中国抗菌药物杂志, 2008, 33(1): 1-5.
- [13] 周亚玲, 陈红, 朱丽华, 等. 临床革兰阴性杆菌整合子携带情况及其与耐药性的相关性分析 [J]. 临床检验杂志, 2019, 37(1): 59-61.
- [14] 秦声远, 陈凤. 产 ESB� 肺炎克雷伯菌的 β -内酰胺类与氨基糖苷类和磺胺类耐药元件分析 [J]. 中华医院感染杂志, 2017, 27(21): 4815.
- [15] 茅孝莹, 许小敏, 陈琳, 等. 大肠埃希菌临床连续分离株常见耐药元件检测与分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(21): 4801.

(收稿日期: 2020-02-28 修回日期: 2020-06-28)

- 外科杂志, 2019, 13(1): 9-12.
- [10] 叶卫丰, 贺敏, 苏建荣. IL-17 和 IL-35 在甲状腺癌患者血清中的水平及临床意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(1): 32-35.
- [11] 潘秀和, 彭笑, 高巧艳, 等. IL-35 在感染、炎症与自身免疫性疾病中的作用[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2015, 35(3): 237-240.
- [12] 刘杨, 吴高松, 王文斌, 等. 血清 IL-17、IL-35 及 SIL-2R 表达水平与甲状腺癌发生发展的关系[J]. 肿瘤防治研究, 2016, 43(9): 789-791.
- [13] 王惟, 张达容, 黄煜琪, 等. 甲状腺癌患者血清 IL-17, IL-35, SIL-2R 表达水平及其临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(4): 729-732.
- [14] 罗艳, 胡桂英, 李颖, 等. 促甲状腺激素和甲状腺自身抗体在分化型甲状腺癌患者中的表达[J]. 安徽医学, 2016, 38(1): 60-62.
- [15] 刘彦章, 王晓华. 血清促甲状腺激素浓度与分化型甲状腺癌患者相关性研究[J]. 安徽医药, 2015, 19(10): 1969-1970.
- [16] 李杰, 张博, 白杨, 等. 血清甲状腺球蛋白及促甲状腺素在分化型甲状腺癌预后判断中的意义[J]. 临床外科杂志, 2016, 24(3): 193-196.

(收稿日期: 2020-02-21 修回日期: 2020-06-20)