

基于单中心的早期 CRRT 治疗在严重腹腔感染中的前瞻对照研究

吴 媛 王小闯 王 利 党双锁

摘 要 **目的** 探讨早期连续性血液滤过(CRRT)治疗对严重腹腔感染患者炎性因子及细胞免疫水平的影响及其临床价值。**方法** 将124例严重腹腔感染的患者采用数字表法随机分为常规治疗组及CRRT治疗组,常规治疗组患者给予常规集束化治疗措施;CRRT治疗组在常规集束化治疗基础上加用连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)治疗模式。检测降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平及血T淋巴细胞亚群比例;记录两组患者治疗前、治疗7天时的急性生理与慢性健康评分(APACHE II)、序贯器官衰竭(SOFA)评分、ICU住院天数(天)及28天病死率。**结果** 两组患者治疗前血清PCT、IL-6、IL-10、TNF- α 、CD3⁺及CD4⁺细胞组间比较差异均无统计学意义;而随着治疗时间延长,两组患者PCT、IL-6、IL-10、TNF- α 均呈逐渐下降趋势;CD3⁺、CD4⁺比例呈逐渐升高趋势,且CRRT组与常规治疗组间比较,差异有统计意义($P < 0.05$)。CRRT治疗组患者治疗7天时SOFA评分、APACHE II评分及ICU住院天数明显低于常规治疗组(P 均 < 0.05),两组患者28天病死率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 严重腹腔感染在早期行CRRT治疗与常规治疗比较,可清除患者体内过高的炎性介质,恢复细胞免疫稳态,为综合治疗提供了时机和条件。

关键词 腹腔感染 血液滤过治疗 炎性因子 细胞免疫 重症监护病房

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.10.012

Early Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT) in the Treatment of Severe Abdominal Infections – A Prospective Controlled Study of Single – center. Wu Yuan, Wang Xiaochuang, Wang Li, et al. Department of Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi 710004, China

Abstract **Objective** To investigate the effect and clinical value of early continuous renal replacement therapy (CRRT) on inflammatory factors and cellular immunity in patients with severe abdominal infection. **Methods** Totally 124 patients with severe abdominal infection admitted to the Department of Critical Care Medicine from January 2012 to September 2018 were selected as subjects. They were divided into routine cluster treatment group and CRRT treatment group by random number table. Patients in routine treatment group were given routine cluster therapy, while patients in the CRRT treatment group were given continuous venous – venous hemofiltration (CVVH) treatment mode on the basis of routine cluster therapy. The levels of procalcitonin (PCT), interleukin – 6 (IL – 6), interleukin – 10 (IL – 10) and tumor necrosis factor – α (TNF – α) were detected by enzyme – linked immunosorbent assay (ELISA). The proportion of blood T lymphocyte subsets was detected by flow cytometry. The acute physiology and chronic health score (APACHE II), sequential organ failure (SOFA) scores, and ICU hospitalization days of the two groups before treatment and after 7 days treatment and 28 – day mortality were recorded (days). **Results** There was no significant difference in the proportion of PCT, IL – 6, IL – 10, TNF – α , CD3⁺ and CD4⁺ cells between the two groups before treatment. However, with the prolonged treatment time, PCT, IL – 6, IL – 10, TNF – α showed a gradual decline trend in both groups; the proportion of CD3⁺ and CD4⁺ increased gradually, and there was statistical difference when compared between groups. After 7 days of treatment in the CRRT group, the SOFA score, APACHE II score, and ICU hospital stay were significantly lower than those in the conventional treatment group ($P < 0.05$). There was no significant difference in 28 – day mortality rate between the CRRT treatment group and the routine cluster treatment group ($P > 0.05$). **Conclusion** CRRT treatment can significantly clear the excessive inflammatory mediators and restore the cellular immune homeostasis compared with the routine cluster treatment, and could provide timing and conditions for comprehensive treatment in the early stage of treatment of severe abdominal infection.

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81670049);中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(xjj2015018);西安交通大学第二附属医院人才培养专项科研基金资助项目[RC(XM)201603]

作者单位:710004 西安交通大学第二附属医院重症医学科(吴媛、王小闯、王利),感染科(党双锁)

通讯作者:吴媛,电子信箱:yiyi7229@163.com

Key words Intra - abdominal infection (IAI); Continuous venous - venous hemofiltration therapy; Inflammatory factors; Cellular immunity; Intensive care unit (ICU)

腹腔感染 (intra - abdominal infections, IAI) 合并脓毒症或脓毒性休克是重症监护病房的常见病,其主要病因为空腔脏器穿孔或破裂,导致消化道内容物或消化液进入腹腔内引起腹膜炎或腹腔脓肿,最终可导致多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 病死率高达 10% ~ 40%, 预后极差^[1]。连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 又称连续性血液净化 (continuous blood purification, CBP), 早期多应用于肾脏疾病的替代治疗,但随着此项技术的改进和概念更新,CRRT 的临床应用范围已远超单纯肾脏疾病范畴,成为急危重症救治领域的重要支持技术^[2~4]。随着 CBP 治疗范围的扩展,对严重腹腔感染患者早期开展 CRRT 治疗的研究成为研究热点之一。本研究选取笔者医院重症医学科 2012 年 1 月 ~ 2018 年 9 月收治的 124 例发生严重腹腔感染患者作为研究对象,探讨早期 CRRT 治疗对严重腹腔感染患者细胞免疫及炎症因子水平的影响及其临床价值。

资料与方法

1. 一般临床资料:选取 2012 年 1 月 ~ 2018 年 9 月在西安交通大学第二附属医院重症医学科住院治疗的 124 严重腹腔感染患者为研究对象,其中男性 66 例,女性 58 例;患者年龄 43 ~ 87 岁,平均年龄 52.78 ± 7.56 岁;基础疾病:高血压病 23 例,糖尿病 34 例,高血压合并糖尿病 12 例,冠心病 5 例,肿瘤 19 例,慢性阻塞性肺疾病 21 例。记录两组患者治疗前、治疗 7 天时的急性生理与慢性健康评分 (APACHE II)、序贯器官衰竭 (SOFA) 评分、ICU 住院天数及 28 天病死率。

2. 病例纳入标准及排除标准:所有入选患者均符合腹腔感染的诊断标准^[1]:①发热、腹痛、腹胀或明显的腹膜炎体征;②腹腔引流液或穿刺液细菌学培养阳性;③影像学检查或再次手术证实腹腔内感染病变的存在。脓毒症诊断标准依据美国重症医学会 (Society of Critical Care Medicine, SCCM) 与欧洲重症医学会 (European Society of Intensive Care Medicine, ES-ICM) 联合发布脓毒症管理指南定义及诊断标准^[5,6]。排除标准:年龄 < 14 岁;妊娠及哺乳期妇女;合并血液病或前 3 个月内接受皮质激素或其他免疫抑制剂、免疫调节剂治疗者;终末期脏器衰竭,可能成为死亡

主因者;HIV 检测阳性者;ICU 停留时间 < 7 天者。

3. 研究方法:本研究经笔者医院临床试验与伦理学委员会批准,将入选患者采用数字表法随机分为 CRRT 治疗组 65 例和常规治疗组 59 例。根据患者病情选择常规集束化治疗措施,包括血培养、腹腔引流液培养、耐药菌感染评估、1h 内启动抗感染治疗、合理的感染灶控制措施、液体复苏、控制目标血糖、肠内营养支持、肠外营养支持、预防应激性溃疡和深静脉血栓形成、抗菌药物治疗、必要时机械通气、镇静与镇痛治疗等。CRRT 治疗组在常规集束化治疗基础上每日加用 CRRT 治疗,均采用中心静脉置管,以股静脉置管为主,其次为颈内静脉。采用瑞典金宝公司 Prisma flex 连续性血液净化装置,使用 AN69 HF 空心纤维,材料为甲基丙烯酸磺酸钠 - 丙烯酸共聚物,治疗模式为连续性静脉 - 静脉血液滤过 (continuous venous - venous hemofiltration, CVVH), 每次持续 8 ~ 24h,每日血液滤过置换液总量 24 ~ 50L。治疗过程中根据患者出凝血时间及有无出血及肝功能情况等选择枸橼酸抗凝治疗、低分子肝素抗凝治疗 [初始剂量 20 ~ 40U/kg,维持量 5 ~ 15U/(kg · h)] 或无肝素治疗。治疗 7 天后,CRRT 组进行常规治疗措施,病情需要的情况下可继续连用 CRRT 治疗。

4. 观察指标:观察两组患者治疗前及治疗 1、3、5、7 天时 PCT、IL - 6、IL - 10、TNF - α 水平及 T 淋巴细胞亚群比例变化,以及两组患者治疗 7 天时的 SOFA 评分、APACHE II 评分、ICU 住院天数 (天) 及 28 天病死率。

5. 标本的采集及检测:所有患者于入院当天及治疗 1、3、5、7 天空腹抽取静脉血 6ml,其中 3ml 采用肝素抗凝,离心取血清后,于 - 80℃ 冰箱冻存,采用酶联免疫吸附试验检测 PCT、IL - 6、IL - 10、TNF - α 水平,严格按试剂盒说明书操作步骤进行;另外 3ml 应用流式细胞仪检测血 T 淋巴细胞亚群比例,严格按照操作规程进行。

6. 统计学方法:使用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,进行正态性检验和方差齐性检验,组间比较采用 *t* 检验或 Fisher 精确检验,非正态分布数据用中位数 (四分位间距) 表示,即 [M (Q)],采用两独立样本 Wilcoxon 秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异

有统计学意义。

结 果

1. 一般临床资料:124 例严重腹腔感染患者纳入研究,其中男性 66 例,女性 58 例;患者年龄 43 ~ 87 岁,平均年龄 52.78 ± 7.56 岁。两组患者性别、年龄、基础疾病、肾功能指标、APACHE II 评分及 SOFA 评分比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05),两组患者具有可比性(表 1)。

2. 两组患者治疗前后炎症及免疫指标变化比较:两组患者治疗前 PCT、IL - 6、IL - 10、TNF - α 水平,血 T 淋巴细胞亚群比例比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05);而随着治疗时间延长,两组 PCT、IL - 6、IL - 10、TNF - α 均呈逐渐下降趋势,CD3⁺、CD4⁺ 细胞比例呈逐渐升高趋势。与常规治疗组相比,CRRT 治疗组于治疗 3 天起 PCT、TNF - α 水平明显降低,治疗 5 天起 IL - 6、IL - 10 水平明显降低,治疗 7 天起

CD3⁺ 细胞比例明显升高,治疗 5 天起 CD4⁺ 细胞比例明显升高,差异均有统计学意义(P 均 <0.05 ,图 1)。

表 1 两组严重腹腔感染患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, M(Q)$]

项目	常规治疗组	CRRT 治疗组	检验统计值	P
年龄(岁)	55.60 ± 6.42	52.90 ± 5.45	1.552	0.124
性别(男性/女性)	31/28	35/30	0.021	0.884
基础疾病				
高血压	13	10	0.905	0.341
糖尿病	19	15	1.294	0.255
冠心病	3	2	—	1.000
肿瘤	7	12	1.037	0.308
COPD	8	13	0.912	0.340
BUN(mmol/L)	11.90 ± 3.15	14.20 ± 2.24	-1.601	0.132
Cr(μmol/L)*	110(89)	137(125)	0.840	0.401
APACHE II 评分	20.54 ± 4.32	21.51 ± 5.12	2.358	0.132
SOFA 评分	9.52 ± 2.20	10.10 ± 3.10	2.103	0.129

* 为偏态分布资料用

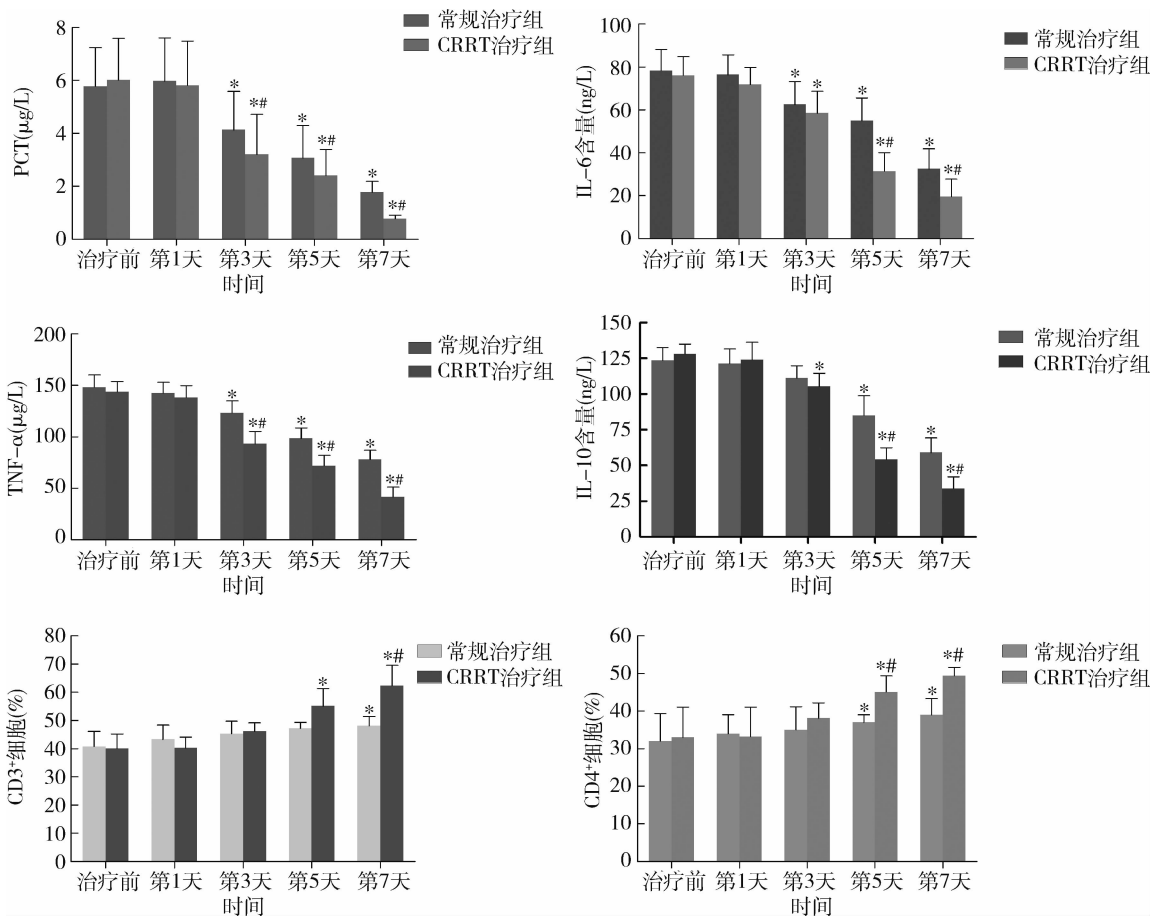


图 1 不同治疗方法两组严重腹腔感染患者治疗前后不同时间点炎症及免疫指标的变化比较
与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,与常规治疗组比较,# $P < 0.05$

3. 两组患者治疗指标比较:CRRT 治疗组与常规

治疗组治疗 7 天时 SOFA 评分、APACHE II 评分及

ICU 住院天数明显低于常规治疗组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。同时,CRRT 治疗组患者 28 天病

死率与常规治疗组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 2)。

表 2 两组患者治疗指标比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	<i>n</i>	SOFA 评分	APACHE II 评分	ICU 住院天数(天)	病死率
CRRT 治疗组	65	5.85 ± 0.80	12.01 ± 2.16	19.08 ± 3.45	9 (13.84)
常规治疗组	59	7.14 ± 1.07	15.43 ± 1.99	22.19 ± 1.85	9 (15.25)
t/χ^2		-3.077	-3.475	-2.225	0.049
<i>P</i>		0.007	0.003	0.039	0.824

讨 论

严重腹腔感染的发生与腹腔内空腔脏器穿孔或破裂直接相关,多发生于消化道穿孔、破裂及肠吻合口破裂合并的继发性腹膜炎,也可能是发生在原发性或继发性腹膜炎治疗失败后的复发性腹膜炎或持续性腹膜炎^[7]。严重腹腔感染合并脓毒症或脓毒性休克后,引发炎症介质大量释放以及机体免疫功能紊乱,最终导致 MODS 甚至衰竭,病死率极高。尽管现代医学手段取得了长足的进步,但严重腹腔感染仍是危重症患者死亡的主要原因之一。

近年来通过早期 CRRT 治疗清除炎症因子或内毒素来治疗腹源性脓毒症也受到越来越多关注。CRRT 的应用不仅局限于肾脏疾病领域,在危重症尤其是重症感染患者中也占有特殊地位,为危重患者的救治提供了重要的、赖以生存的机体内环境,为多器官功能的恢复提供了支持^[8-12]。CVVH 模式主要通过对流的方式清除体内溶质。通过 CVVH 治疗将体内过多的促炎性因子清除是脓毒症的潜在治疗手段。吸附也是血液净化治疗清除溶质的重要机制。由于吸附治疗对大分子物质清除效果更好,因此吸附治疗在脓毒血症中对炎症因子、内毒素等大分子物质的清除更为重要。虽然对流是 CVVH 对溶质清除的主要机制,但在 CVVH 过程中仍存在一定程度的非特异性吸附。这种非特异性吸附作用与透析器的材料有关。研究发现聚丙烯腈膜及其改良的 AN69 ST 膜对炎症因子的吸附作用优于其他种类透析膜^[13]。

目前临床上常用的评价感染后炎症反应的指标有 PCT、IL-6、IL-10、TNF-α。正常情况下,PCT 由甲状腺的髓质细胞分泌,在体内稳定,不会降解为激素样活性的降钙素,也不会存在于外周血液中。研究表明,PCT 与细菌感染具有相关性,并将其作为诊断标准之一^[14]。PCT 水平在感染性疾病患者外周血中升高,腹腔感染时尤为明显,且持续时间较长。IL-6 由淋巴细胞、上皮细胞、巨噬细胞分泌,是一种急性期炎症的重要细胞因子,在严重感染病程中能被内毒素

诱导,造成全身性免疫抑制,加速机体炎症反应进程^[11]。IL-10 是一种多细胞源、多功能的细胞因子,调节细胞的生长与分化,参与炎症反应和免疫反应,是目前公认的炎症与免疫抑制因子。在肿瘤、感染、器官移植、造血系统及心血管系统中发挥重要作用。TNF-α 是由单核-吞噬细胞产生的细胞因子,在免疫系统中起着非常重要的调控作用。在炎症反应的急性期,血浆 TNF-α 可影响血管内皮细胞活性,并对血管炎症过程有调控作用。但是,TNF-α 过度表达可引起炎症反应失控,加重组织损伤,甚至导致全身性炎症反应^[15]。

本研究结果显示,严重腹腔感染患者 CRRT 治疗组在 CRRT 治疗前血 PCT、IL-6、IL-10、TNF-α 水平与常规治疗组比较差异无统计学意义,治疗后则呈逐渐下降趋势,且明显低于常规治疗组,差异有统计学意义。这可能与 CRRT 治疗能稳定内环境,有效清除循环中炎症介质及内毒素,从而减少炎症反应所致组织损伤及控制炎症进展有关^[16]。通常 CVVH 使用滤器中位截留相对分子质量为 10000~20000,而 PCT 及细胞因子相对分子质量多 > 10000 (PCT:13000; IL-6:26000; IL-10:18000; TNF-α:17000),这说明常规 CVVH 较难清除炎症因子。在 CVVH 过程中也存在一定程度的非特异性吸附。由于聚丙烯腈膜及其改良的 AN69 ST 膜对炎症因子的吸附作用优于其他种类透析膜,因此本研究中 PCT、IL-6、IL-10、TNF-α 水平随着治疗时间延长逐渐下降,可能与应用 Prisma flex 连续性血液净化装置,使用材料为甲基丙烯酸钠-丙烯腈共聚物的 AN69 HF 滤器有关。

T 淋巴细胞亚群的数量和比例是反映机体细胞免疫功能状态的重要指标。CD3⁺、CD4⁺ 均是 T 淋巴细胞主要的表面抗原标志物,其作为免疫效应细胞在直接杀伤靶细胞进行免疫调节等方面发挥着重要的作用,已经被普遍用于免疫功能评估。本研究结果表明,严重腹腔感染患者血清 CD3⁺ 及 CD4⁺ T 细胞水平均低于正常水平,这与免疫细胞的凋亡及自噬能

力下降有关^[17]。CD3⁺可用作T细胞总数的计数^[18]；而T细胞的免疫调节作用主要通过CD4⁺T细胞完成，其分泌淋巴因子，激活、趋化巨噬细胞，促进巨噬细胞吞噬功能等^[19]。在重症感染时，CD8⁺细胞兴奋，抑制CD4⁺细胞增殖，使其数量减少，导致免疫应答受损，而机体免疫应答下降可造成感染难以控制，形成恶性循环^[20]。本研究结果显示，严重腹腔感染患者CRRT治疗组CRRT治疗前患者CD3⁺细胞及CD4⁺细胞比例与常规治疗组比较差异无统计学意义，而治疗后则逐渐升高，且明显高于常规治疗组，差异有统计学意义。这可能与CRRT治疗改善了感染患者单核细胞功能，重建免疫稳态有关。

严重腹腔感染患者的病情进展主要是由于毒素或者炎性介质在对血流动力学造成影响后，引起多器官组织细胞缺血、缺氧，最终导致多器官衰竭(multiple organ failure, MOF)。本研究结果显示，CRRT治疗组患者治疗7天时SOFA评分、APACHE II评分及ICU住院天数明显低于常规治疗组，考虑与CRRT治疗在清除炎性介质、调节机体免疫功能等方面的作用有关，从而达到延缓病情快速进展，减少ICU住院天数的目的。本研究结果显示CRRT治疗组和常规治疗组在28天病死率比较差异无统计学意义，这与Payen等^[21]及Shum等^[22]研究结果一致。

综上所述，在严重腹腔感染治疗早期，CRRT治疗可以明显清除患者体内炎性介质，恢复免疫稳态，延缓病情的快速进展，为综合治疗提供了时机和条件，但仍需开展前瞻性、多中心、大样本随机对照研究进一步证实。

参考文献

- Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, *et al.* Diagnosis and management of complicated intra - abdominal infection in adults and children; guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2010, 50 (2): 133 - 164
- Han F, Sun R, Ni Y, *et al.* Early initiation of continuous renal replacement therapy improves clinical outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Med Sci, 2015, 349 (3): 199 - 205
- Zha Y, Yang X, Lin X, *et al.* Clinical observation of different doses of continuous renal replacement therapy for severe pneumonia with acute kidney injury[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2012, 92 (48): 3385 - 3388
- Qiu HB GF. Ten years of evidence - based and severemedicine[J]. Chin Med News, 2012, 27 (14): 16
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, *et al.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis - 3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801 - 810
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012[J]. Crit Care Med, 2013, 41 (2): 580 - 637
- Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, *et al.* Complicated intra - abdominal infections in a worldwide context: an observational prospective study (CIAOW Study)[J]. World J Emerg Surg, 2013, 8 (1): 1
- 周瑞祥, 翁方中, 戴伟, 等. 严重脓毒症早期应用连续性血液净化的时机及其器官保护作用: 一项随机双盲对照研究[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (3): 241 - 245
- 汪永斌, 姬晓伟, 占林兵, 等. 连续性血液净化治疗29例重症脓毒症血症的疗效观察[J]. 中华全科医学, 2016, 14 (4): 36 - 37
- Villa G, Neri M, Bellomo R, *et al.* Nomenclature for renal replacement therapy and blood purification techniques in critically ill patients: practical applications[J]. Crit Care, 2016, 20 (1): 283
- Ueno T. The roles of continuous renal replacement therapy in septic acute kidney injury[J]. Artif Organs, 2017, 41 (7): 667 - 672
- Lin QH, Zhang M, Chen J, *et al.* Effect of early continuous renal replacement therapy on patients with severe sepsis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2014, 21 (1): 46 - 49
- Yumoto M, Nishida O, Moriyama K, *et al.* In vitro evaluation of high mobility group box 1 protein removal with various membranes for continuous hemofiltration[J]. Ther Apher Dial, 2011, 15 (4): 385 - 393
- Li CR, Yang Jh, Zhang RP, *et al.* Clinical application value of PCT in patients with sepsis in different pathological processes [J]. Chin J Clin Pathol, 2016, 8 (2): 94 - 96, 99
- Richard AC, Ferdinand JR, Meylan F, *et al.* The TNF - family cytokine TL1A: from lymphocyte costimulator to disease co - conspirator [J]. J Leukoc Biol, 2015, 98 (3): 333 - 345
- 包玉华, 沈浩亮, 王霆, 等. 连续性血液净化对脓毒症合并多器官功能障碍综合征血流动力学和炎症介质清除效能的临床研究[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2015, 23 (1): 99 - 101
- 何雪梅, 薄禄龙, 姜春玲. 脓毒症免疫抑制与免疫刺激治疗的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (12): 1202 - 1205
- Vittorio CG, Roberto N, Valeria C, *et al.* Lymphocyte subsets are influenced by positivity levels in healthy subjects before and after mild acute stress [J]. Immunol Lett, 2017, 188 (9): 13 - 20
- Chen SD, Li CQ, Qin X, *et al.* The changes in CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ T lymphocyte in peripheral blood of patients with multiple organ dysfunction syndrome[J]. Chin Crit Care Med, 2009, 21 (3): 183 - 184
- Urrea X, Cervera A, Villamor N, *et al.* Harms and benefits of lymphocyte subpopulations in patients with acute stroke[J]. Neuroscience, 2009, 158 (3): 1174 - 1183
- Payen D, Mateo J, Cavaillon JM, *et al.* Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial[J]. Crit Care Med, 2009, 37 (3): 803 - 810
- Shum HP, Chan KC, Kwan MC, *et al.* Application of endotoxin and cytokine adsorption haemofilter in septic acute kidney injury due to Gram - negative bacterial infection[J]. Hong Kong Med J, 2013, 19 (6): 491 - 497

(收稿日期:2019 - 01 - 09)

(修回日期:2019 - 01 - 27)