

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.23.014

中青年高血压患者血压节律、心率变异性与左心结构、功能的关系

胡 娟,朱 宇[△]

(重庆市璧山区人民医院超声医学科 402760)

摘要:目的 研究中青年高血压患者血压节律、心率变异性(HRV)与左心结构和功能之间的关系。方法 选择 105 例中青年高血压患者为研究对象,行动态血压及动态心电图监测,根据夜间血压下降率(BPR%)分为杓型组($n=29$)、非杓型($n=43$)及反杓型组($n=33$),比较各组动态血压、动态心电图及心脏彩超相关指标。结果 相较于杓型组,非杓型及反杓型组患者夜间收缩压较高($P<0.05$),BPR%及 HRV 较低($P<0.05$),并且伴有显著左室结构改变及左室舒张功能障碍。其中,HRV 最低的反杓型组患者,其左房内径显著高于其他两组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 中青年高血压患者血压节律紊乱、HRV 的降低与其左心结构及功能的改变有关。

关键词:高血压; 动态血压; 心率变异性; 心室重塑**中图法分类号:**R544.1**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2018)23-3529-04

Relationship of blood pressure rhythm, heart rate variability with the heart structure and function in middle-age and youth hypertension patients

HU Juan, ZHU Yu[△]

(Department of Ultrasound, Bishan People's Hospital, Chongqing 402760, China)

Abstract: Objective To explore the effectiveness of blood pressure day-night rhythm and heart rate variability on cardiac remodeling and function within middle-aged and youth hypertension patients. **Methods** One hundred and five young and middle-aged patients with essential hypertension were enrolled in this study. According to the ambulatory blood pressure monitoring result, all patients were divided into three groups: dipper group ($n=29$), non-dipper group ($n=43$) and reverse-dipper group ($n=33$). The parameters of ambulatory blood pressure monitoring, dynamic electrocardiogram, and echocardiogram were analyzed among groups. **Results** Compared with the dipper group, the night systolic blood pressure (SBP), interventricular septal defect (IVSD), left ventricular end diastolic volume (LVPWD), left ventricle hypertrophy, dilatation dysfunction and the left atrial enlargement detection rate were significantly higher in the non-dipper and reverse-dipper group ($P<0.05$), but with a lower blood pressure drop rate (BPR%) and heart rate variability (HRV) ($P<0.05$). In the reverse-dipper group, patients with the lowest HRV showed a largest left atrial diameter and highest detection rate of left atrial enlargement, differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The chaos of blood pressure circadian rhythm is related to the cardiac remodeling and dilatation dysfunction in middle-aged and youth hypertension patients.

Key words: hypertension; ambulatory blood pressure; heart rate variability; cardiac remodeling

高血压及其并发症是我国民众致残、致死的重要因素^[1]。长期血压增高将引起心脏结构的重塑及舒缩功能的障碍,最终引起心功能衰竭。研究表明,在血压昼夜节律异常的高血压人群中,更容易出现心室肥厚、心腔扩大及心肌舒缩功能障碍;同时,血压昼夜节律异常对于预测远期心力衰竭也具备较高的价值。现有研究主要集中于老年高血压患者血压节律异常与左室结构和功能之间的关系,针对中青年高血压患者的相关研究相对较少^[2-3]。本研究拟通过观察 105 例中青年高血压患者的动态血压特点、左心结构及功能性指标,并结合动态心电图心率变异性(HRV)的分

析结果,初步探讨此类高血压人群血压节律异常与左心结构、功能之间的联系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2017 年 12 月于本院就诊的中青年高血压患者 105 例,其中男 56 例,女 49 例;年龄 20~59 岁,平均(43.6±8.5)岁。诊断标准参照《中国高血压防治指南 2010》^[4],并通过询问病史、体格检查、辅助检查(包括肾素-血管紧张素系统激素、腹部影像学、外周血管彩超、心电图、血清生化等)以排除以下疾病,包括继发性高血压、风湿性心脏病、房颤、先天性心脏病、严重肾功能不全、心肌梗死、

缺血性心肌病、扩张型心肌病、肥厚性心肌病、恶性肿瘤、严重感染、睡眠障碍及既往心脏手术病史的患者。患者入院后,记录其性别、年龄、体质指数、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、空腹血糖及B型脑钠肽前体(NT-Pro-BNP)、高血压分级、高血压病程及用药情况。

1.2 方法

1.2.1 动态血压监测 采用无创便携式血压监测仪(CM506C型,中国今科医疗公司),所有的受试者均于上午8:00佩戴袖带,监测频率,昼间(08:00—20:00)每30 min测量1次,夜间(20:01至次日07:59)每60 min测量1次。通过软件自动分析、记录全天平均收缩压(SBP)、全天平均舒张压(DBP)、昼间平均收缩压及舒张压、夜间平均收缩压及舒张压、夜间血压下降百分比(BPR%),并根据BPR%值,将所有的患者分为杓型组($BPR\% > 10\%$)、非杓型组($0\% < BPR\% < 10\%$)及反杓型组($BPR\% < 0\%$),当收缩压与舒张压BPR%不一致时,以收缩压为准。

1.2.2 超声心动图检查 由2名具有操作经验的超声医师进行操作(VIVID7,美国GE公司)。心脏结构、功能的测定方法参照2009年美国和欧洲左心室舒张功能超声测定建议及2005年美国和欧洲心脏结构超声定量建议^[5]。本研究选取的参数为取胸骨旁长轴切面及心尖区四腔心切面,测量左房内径(LAD)、左室后壁厚度(LVPWT)、室间隔厚度(IVST)、左室舒张末期内径(LVEDD)、二尖瓣舒张早期血流峰速及E/A比值。

1.2.3 动态心电图检查 采用动态心电图记录仪

(BI9800,中国深圳博英公司)记录患者24 h动态心电图,软件自动计算患者24 h全部窦性R-R间期标准差(SDNN),24 h每5 min时段窦性R-R间期平均标准差(SDANN),相邻正常R-R间期差值>50 ms的窦性心律占总心搏总数的百分比(PNN50%)等参数。

1.3 统计学处理 采用SPSS16.0统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,均行正态性及方差齐性检验。当方差齐性时,多组均数之间的比较采用方差分析,两两比较采用LSD-t检验,非正态分布的计量资料采用秩和检验。计数资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般临床资料比较 根据动态血压中BPR%的结果,杓型组、非杓型组及反杓型组分别纳入29例、43例及33例。各组患者年龄、体质指数、电解质、肾功能、血脂水平、NT-Pro-BNP、空腹血糖、高血压分级、病程及用药情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 动态血压结果比较 与杓型组相比,非杓型患者全天平均SBP及DBP较低($P < 0.05$),而夜间SBP及DBP较高,BPR%较低($P < 0.05$);与杓型组相比,反杓型组患者夜间SBP及DBP较高,BPR%较低($P < 0.05$);与非杓型组相比,反杓型组患者全天平均、夜间SBP及DBP较高,BPR%较低($P < 0.05$);与杓型组患者相比,非杓型、反杓型组患者昼间SBP及DBP较低($P < 0.05$),而非杓型及反杓型组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表1 3组患者一般临床资料比较

组别	n	男性 [n(%)]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	体质指数 (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	尿素氮 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	血清肌酐 (μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	总胆固醇 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	三酰甘油 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	高密度脂蛋白 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	低密度脂蛋白 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	空腹血糖 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
杓型组	29	16(55.2)	41.8±10.9	24.3±5.6	5.2±1.2	69.3±17.5	5.6±1.9	2.5±1.6	1.7±0.5	2.6±1.0	7.3±2.1
非杓型组	43	23(53.5)	42.4±7.3	23.9±6.1	5.3±0.7	73.2±15.7	6.1±2.5	2.3±1.6	1.7±0.3	2.5±0.7	6.9±3.3
反杓型组	33	17(51.2)	43.0±6.8	25.6±3.3	5.5±1.2	71.6±19.9	5.9±2.1	2.1±1.3	1.6±0.5	2.6±1.1	7.7±3.0
P		>0.1	>0.1	>0.5	>0.5	>0.1	>0.5	>0.5	>0.5	>0.5	>0.5

组别	n	高血压分级[n(%)]			病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	口服药物 (种, $\bar{x} \pm s$)	利尿剂 [n(%)]	β 受体阻滞剂 [n(%)]	钙通道阻滞剂 [n(%)]	ACEI/ARB [n(%)]	NT-Pro-BNP (μ mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
		I级	II级	III级							
杓型组	29	2(7)	9(31)	18(62)	5.3±3.3	1.7±0.7	5(17.2)	12(41.4)	26(89.7)	20(69.0)	275.6±95.3
非杓型组	43	3(7)	11(26)	29(67)	5.1±3.3	1.6±0.6	7(16.3)	17(39.5)	33(83.7)	29(67.4)	293.5±110.5
反杓型组	33	3(9)	9(27)	21(64)	5.0±2.5	1.9±0.7	5(15.1)	13(39.4)	26(87.9)	22(66.7)	231.0±73.9
P		>0.1		>0.1	>0.1	>0.1	>0.1	>0.1	>0.1	>0.1	>0.1

注:ACEI为血管紧张素转化酶抑制剂;ARB为血管紧张素受体拮抗剂

表2 HRV 监测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	全天平均 SBP (mm Hg)	全天平均 DBP (mm Hg)	昼间 SBP (mm Hg)	昼间 DBP (mm Hg)	夜间 SBP (mm Hg)	夜间 DBP (mm Hg)	BPR (%)
杓型组	29	130.2±12.9	83.0±10.4	139.7±11.5	89.5±9.3	113.6±13.4	71.3±12.6	13.5±2.7
非杓型组	43	123.7±9.2 [#]	75.8±6.4 ^{*#}	126.3±15.2 [*]	77.0±9.6 [*]	122.5±12.3 ^{*#}	77.5±10.0 [#]	5.6±2.2 ^{*#}
反杓型组	33	134.9±10.8	82.3±13.7	125.9±11.6 [*]	76.8±10.7 [*]	147.3±13.9 [*]	82.8±11.2 [*]	-6.5±6.5 [*]

注:与杓型组比较,* $P < 0.05$;与反杓型组比较,# $P < 0.05$

2.3 动态心电图结果比较 与杓型组相比,非杓型组及反杓型组患者动态心电图 SDNN、SDANN 及 PNN50% 显著降低($P<0.05$);与非杓型相比,反杓型组患者 SDNN、SDANN 及 PNN50% 显著降低($P<0.05$)。见表 3。

2.4 心脏结构与功能参数比较 3 组患者 LVEDD、EF 值差异无统计学意义($P>0.05$);与杓型组相比,非杓型组及反杓型组患者 IVSD、LVPWD、左室肥厚检出率相对较高($P<0.05$);反杓型组患者 LAD 及左房增大检出率高于杓型及非杓型组患者($P<0.05$),而在杓型和非杓型组患者之间差异无统计学意义

($P>0.05$);与杓型组相比,非杓型组及反杓型组患者 E/A 值较低,左室舒张功能障碍检出率较高($P<0.05$)。见表 4。

表 3 3 组心率变异性比较(±s)

组别	n	SDNN(ms)	SDANN(ms)	PNN50%
杓型组	29	89.1±17.3	75.5±19.0	9.0±1.9
非杓型组	43	73.5±15.0*#	56.4±14.1*#	6.5±1.9*#
反杓型组	33	52.7±16.0*	43.9±11.7*	4.6±1.7*

注:与杓型组比较,* $P<0.05$;与反杓型组比较,# $P<0.05$

表 4 3 组心脏结构与功能参数比较

组别	n	LVEDD (mm, ±s)	LAD (mm, ±s)	IVSD (mm, ±s)	LVPWD (mm, ±s)	EF (%, ±s)	E/A (±s)	左室肥厚 [n(%)]	左室舒张功能 障碍[n(%)]	左房增大 [n(%)]
杓型组	29	46.9±4.3	33.6±3.1	9.0±1.3	9.5±1.5	68.3±3.5	1.1±0.3	5(17.2)	6(20.7)	4(13.7)
非杓型	43	46.0±6.3	33.8±5.6#	11.1±2.1*	11.9±2.8*	68.9±8.8	0.7±0.2*	11(25.5)*#	20(46.5)*	7(16.2)‡
反杓型	33	48.1±5.7	39.2±4.1*	11.6±1.5*	12.3±1.5*	71.8±7.0	0.6±0.2*	10(30.3)*	15(45.5)*	9(27.3)*

注:与杓型组比较,* $P<0.05$;与反杓型组比较,# $P<0.05$

3 讨 论

血压正常的生理模式为“两峰一谷”,即夜间血压较昼间血压值降低 10%~20%,形成具有长柄杓状特征的血压曲线(杓型血压)。正常的血压节律对于保护机体重要器官的结构和功能具有重要意义,夜间血压下降幅度不足或不降反升,将使心、肾、脑等重要器官长期处于高血压负荷状态,远期发生心脑血管事件的风险显著增加。自主神经系统在维持血压正常昼夜节律中起到重要作用,神经-内分泌系统功能紊乱、情绪状态及现代高压力生活方式均可影响自主神经功能,打破交感-副交感的平稳状态,导致血压昼夜节律的异常^[6]。

研究证实,除血压值、高血压病程等因素外,血压节律的异常是导致高血压患者出现心脏结构重塑及舒缩功能减退的独立危险因素^[7]。本研究结果发现,纳入的中青年高血压患者其高血压病程、用药均无明显差别,但是非杓型组及反杓型组患者的全天平均 SBP 在不高于、甚至低于杓型组患者的情况下,其 IVST、LVPWT 水平及左室肥厚检出率均高于杓型组,一方面,这可能与此类患者血压节律紊乱、夜间血压下降不足甚至增高,导致左室后负荷持续性增加,对心脏结构的损害更为显著,加快了左室结构重塑的进程有关;另一方面,非杓型组及反杓型组患者的 HBV 较低,提示此类患者可能具有更高的交感神经活性,而交感活性增高不仅是高血压患者发生血压节律异常的重要因素,同时,机体交感过度激活还可以形成独立于血压值以外的致心室肥厚效应^[8]。考虑到本研究纳入的对象为中青年高血压人群,交感神经活性增高在该人群高血压的发生和维持中占有更加

重要地位^[9],由此可见,在中青年高血压患者中,虽然高血压病程相对较短,但是与既往文献针对老年高血压患者的研究结果类似,其夜间血压下降幅度与左室肥厚呈负相关关系^[6];同时,在中青年高血压患者中,血压节律异常及自主神经功能紊乱可能共同参与到心脏结构重塑的发生当中。

研究表明,高血压患者出现心室肥厚前,已发生心肌胶原的过度合成,引起左室舒张功能的下降,此时,二尖瓣血流频谱 E 峰减低而 A 峰增高(E/A<1),是目前临幊上评估舒张功能的重要指标^[10]。本次研究发现,在血压节律异常的两组患者中,E/A 值相对较低,并且具有较高的舒张功能障碍检出率,这与既往临幊研究结果类似,提示血压节律异常的患者往往左室舒张功能受损程度更加严重,这可能与左室长时间负荷增加后,心室主动松弛能力下降、舒张末压增高有关。同时,左房内径亦受到左室舒张功能及左室充盈压力的影响,而血压节律异常对于左房结构重塑的作用尚存在争议^[11-14]。本研究中,杓型组患者的左房内径低于反杓型组,这可能与后者早期发生左室舒张功能障碍、左房收缩后负荷的增加有关。但是,在非杓型组患者中,虽然其 E/A 值及左室舒张功能障碍检出率与反杓型组并无显著差异,却未出现显著的左房扩张,究其原因,一方面,这可能与本次研究患者纳入数量较少有关。同时,亦有研究表明,交感系统过度激活、心肌交感纤维的再分布也具有独立的致左心房重构效应^[15]。因此,在具有更低心率变异性、更高交感张力的反杓型组患者中,可能更易于出现左心房的扩张。

综上所述,血压节律异常不仅是老年高血压患者

靶器官损害的一个重要的独立预测因素,在中青年高血压人群中,血压节律紊乱亦将独立于血压值及病程之外,引起心脏结构重塑及功能的改变。这种结构、功能的改变可能不仅仅是由于靶器官长期承受血压负荷,也与中青年患者自主神经功能失衡有关,提示在临床治疗中,不仅需要关注血压值的控制,更要着眼于恢复血压的节律及神经-内分泌系统的平衡,可使患者最大程度获益。

参考文献

- [1] KARAKAS M F, BUYUKKAYA E, KURT M, et al. Assessment of left ventricular dyssynchrony in dipper and non-dipper hypertension [J]. *Blood Press*, 2013, 22(3): 144-150.
- [2] 汤春光,王利宏. 高血压患者24 h动态血压昼夜节律与左心室肥厚和心肌缺血及心律失常的关系[J]. 中华高血压杂志, 2017, 25(10): 978-981.
- [3] 寇惠娟, 汪鑫, 高登峰, 等. 高血压患者血压昼夜节律、B型脑钠肽与左心室肥厚的关系[J]. 中国医学科学院学报, 2016, 38(5): 514-521.
- [4] 刘力生. 中国高血压防治指南2010[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2011, 19(5): 42-93.
- [5] NAGUEH S F, APPLETON C P, GILLEBERT T C, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009, 22(2): 107-133.
- [6] 沈安娜, 郑德仲, 胡兆霆. 原发性高血压患者昼夜节律与自主神经功能及心肌能量消耗的相关性[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(5): 713-717.
- [7] DRENJANCEVIC I, GRIZELJ I, HARSANJI-DRENJANCEVIC I, et al. The interplay between sympathetic over activity,
- [8] MANCIA G, GRASSI G, GIANNATTASIO C, et al. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage[J]. *Hypertension*, 1999, 34(4 pt 2): 724-728.
- [9] CRUICKSHANK J M. The unholy alliance between obesity, type-2 diabetes, the sympathetic nervous system, and hypertension in young/middle aged subjects [J]. *J Mol Genet Med*, 2014, S1: 16.
- [10] 徐幸, 岳瑞华, 沈钧乐, 等. 多普勒组织成像技术评价高血压昼夜节律对左室舒张功能的影响[J]. 临床超声医学杂志, 2009, 11(2): 95-97.
- [11] MURATA M, IWANAGA S, TAMURA Y, et al. A real-time three-dimensional echocardiographic quantitative analysis of left atrial function in left ventricular diastolic dysfunction[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102(8): 1097-1102.
- [12] 古丽格娜·阿尤甫, 唐莎, 穆玉明, 等. 不同年龄段高血压病患者二尖瓣血流E/A比值与左心房及左心室重构的相关性[J]. 心脏杂志, 2016, 28(2): 185-188.
- [13] 史平平, 刘永铭, 乔成栋. 高血压患者不同血压昼夜节律对心功能的影响[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(8): 602-606.
- [14] 邵明. 高血压患者血压节律的影响因素及其与心脏结构及功能的关系[J]. 中国慢性病预防与控制, 2016, 24(4): 298-300.
- [15] CUSPIDI C, MEAN S, VALERIO C, et al. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in nerve-treated essential hypertensive individuals[J]. *J Hypertens*, 2005, 23(8): 1589-1595.

(收稿日期:2018-05-02 修回日期:2018-07-16)

(上接第3528页)

- predict need for vasodilatory therapy[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017, 49(1): 85-94.
- [10] 靳庆娥, 苏建荣, 乌姗娜, 等. 2015年北京地区成人急性呼吸道感染9种病原体IgM抗体检测分析[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 6(2): 157-159.
- [11] LING J, VAHERI A, HEPOJOKI S, et al. Serological survey of Seewis virus antibodies in patients suspected for hantavirus infection in Finland; a cross-reaction between Puumala virus antiserum with Seewis virus N protein? [J]. *J Gen Virol*, 2015, 96(Pt 7): 1664-1675.
- [12] OTSUYAMA K, TSUNEOKA H, KONDOW K, et al. Development of a highly specific IgM Enzyme-Linked immunosorbent assay for bartonella henselae using refined N-Lauroyl-Sarcosine-Insoluble proteins for serodiagnosis of cat scratch disease[J]. *J Clin Microbiol*, 2016, 54(4): 1058-1064.
- [13] BALLA E, DONDERS G G, PETROVAY F, et al. Seroprevalence of anti-Chlamydia trachomatis IgM in neonatal

hypertension and heart rate variability (review, invited) [J]. *Acta Physiol Hung*, 2014, 101(2): 129-142.

- [8] MANCIA G, GRASSI G, GIANNATTASIO C, et al. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage[J]. *Hypertension*, 1999, 34(4 pt 2): 724-728.
- [9] CRUICKSHANK J M. The unholy alliance between obesity, type-2 diabetes, the sympathetic nervous system, and hypertension in young/middle aged subjects [J]. *J Mol Genet Med*, 2014, S1: 16.
- [10] 徐幸, 岳瑞华, 沈钧乐, 等. 多普勒组织成像技术评价高血压昼夜节律对左室舒张功能的影响[J]. 临床超声医学杂志, 2009, 11(2): 95-97.
- [11] MURATA M, IWANAGA S, TAMURA Y, et al. A real-time three-dimensional echocardiographic quantitative analysis of left atrial function in left ventricular diastolic dysfunction[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102(8): 1097-1102.
- [12] 古丽格娜·阿尤甫, 唐莎, 穆玉明, 等. 不同年龄段高血压病患者二尖瓣血流E/A比值与左心房及左心室重构的相关性[J]. 心脏杂志, 2016, 28(2): 185-188.
- [13] 史平平, 刘永铭, 乔成栋. 高血压患者不同血压昼夜节律对心功能的影响[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(8): 602-606.
- [14] 邵明. 高血压患者血压节律的影响因素及其与心脏结构及功能的关系[J]. 中国慢性病预防与控制, 2016, 24(4): 298-300.
- [15] CUSPIDI C, MEAN S, VALERIO C, et al. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in nerve-treated essential hypertensive individuals[J]. *J Hypertens*, 2005, 23(8): 1589-1595.

respiratory tract infections in Hungary[J]. *J Med Microbiol*, 2017, 66(8): 1114-1117.

- [14] 李云, 王澜, 胡挺松, 等. 855例呼吸道感染患者九种病原体IgM抗体检测结果分析[J]. 云南师范大学学报(自然科学版), 2016, 36(6): 50-53.
- [15] GEUBBELS E, AMRI S, LEVIRA F, et al. Health & demographic surveillance system profile: the ifakara rural and urban health and demographic surveillance system (ifakara HDSS)[J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(3): 848-861.
- [16] OLSEN S J, CAMPBELL A P, SUPAWAT K, et al. Infectious causes of encephalitis and meningoencephalitis in Thailand, 2003-2005[J]. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21(2): 280-289.
- [17] 冉健, 裴元元, 汤菊妹, 等. 深圳地区9种常见呼吸道病原体IgM抗体结果[J]. 热带医学杂志, 2016, 16(9): 1112-1114.

(收稿日期:2018-03-04 修回日期:2018-06-22)