

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.12.012

肥胖患者血尿酸水平与骨骼肌、血脂的关系

程 靖, 张 宝, 管石侠, 范云珊, 侯丽丽, 杨 乐, 蒋建华[△]

安徽医科大学第一附属医院内分泌科教研室/临床营养科, 安徽合肥 230022

摘 要:目的 分析肥胖患者的人体成分及血清代谢指标,并探讨肥胖患者发生高尿酸血症的影响因素。方法 选取该院体检中心参加体检的人群作为研究对象,选取肥胖患者 170 例为肥胖组,根据血尿酸水平将其进一步分为高尿酸组和非高尿酸组;选取 111 例体质量指数(BMI)在正常范围的体检者作为对照组。测定并比较两组血清代谢相关指标[尿酸、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及空腹血糖(GLU)]、人体成分分析参数[BMI、体脂肪、体脂百分比、骨骼肌质量、腰臀比、内脏脂肪面积等]及高尿酸血症发生率;分析肥胖患者发生高尿酸血症的危险因素。结果 肥胖组较对照组 BMI、体脂肪、体脂百分比、骨骼肌质量、腰臀比、内脏脂肪面积、血清尿酸、TC、TG、LDL-C 及 GLU 水平升高,而血清 HDL-C 水平明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。肥胖组高尿酸血症的发生率高于对照组 ($P<0.05$)。高尿酸组骨骼肌质量、TG 水平明显高于非高尿酸组,而高尿酸组年龄、HDL-C 水平低于非高尿酸组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。二分类多因素 Logistic 回归分析结果显示,骨骼肌质量和 TG 两个变量均是肥胖患者发生高尿酸血症的影响因素($P<0.05$)。结论 肥胖人群存在血清代谢异常及较高的高尿酸血症患病风险,肥胖患者骨骼肌质量、TG 水平是发生高尿酸血症的影响因素。

关键词:肥胖; 血脂; 尿酸; 骨骼肌

中图分类号:R589.7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)12-1628-04

Relationship between serum uric acid level and skeletal muscle, blood lipid in obese patients

CHENG Jing, ZHANG Bao, GUAN Shixia, FAN Yunshan, HOU Lili, YANG Le, JIANG Jianhua[△]

Department of Endocrinology/Department of Clinical Nutriology, the First Affiliated

Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China

Abstract: **Objective** To analyze the body composition and serum metabolic indexes of obese patients, and to explore the influencing factors of hyperuricemia. **Methods** The population who participated in the physical examination center of the hospital were selected as the research objects, a total of 170 obese patients were selected as the obesity group, they were further divided into high uric acid group and non-high uric acid group according to the blood uric acid level. A total of 111 subjects with normal body mass index (BMI) were selected as the control group. Serum metabolism-related indexes [uric acid, total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), fasting blood glucose (GLU)], body composition analysis parameters [BMI, body fat, body fat percentage, skeletal muscle mass, waist hip ratio, visceral fat area, etc.] and the incidence of hyperuricemia were measured and compared between the two groups, and the influencing factors of hyperuricemia in obese patients were analyzed. **Results** Compared with the control group, the levels of BMI, body fat, body fat percentage, skeletal muscle mass, waist hip ratio and visceral fat area, serum uric acid, TC, TG, LDL-C and GLU in obesity group were increased, while the level of serum HDL-C was significantly decreased, with statistical significance ($P<0.05$). The incidence of hyperuricemia in obesity group was higher than that in control group ($P<0.05$). Skeletal muscle mass and TG levels in the high uric acid group were significantly higher than those in the non-high uric acid group, while age and HDL-C levels in the high uric acid group were lower than those in the non-high uric acid group, with statistical significance ($P<0.05$). The results of binary Logistic regression analysis showed that skeletal muscle mass and TG level were both influencing factors for hyperuricemia in obese patients ($P<0.05$). **Conclusion** Obese patients have abnormal serum metabolism and higher risk of hyperuricemia. Skeletal muscle mass and TG level are influencing factors of hyperuricemia in obese patients.

Key words: obesity; blood lipid; uric acid; skeletal muscle

现代社会生活方式和饮食模式的变化导致了诸如肥胖等慢性非传染性疾病的发病率上升,而解决这一问题的最好办法是采取有效的预防措施,因此,必须要有合适的工具和标准以便进行肥胖的早期诊断。世界卫生组织(WHO)将肥胖定义为一种身体脂肪过度堆积并损害机体健康的疾病^[1]。肥胖与多种代谢性疾病如糖尿病、血脂代谢异常、脂肪肝、代谢综合征和高尿酸血症等均存在一定的关系。评价肥胖最常用的参数是体质指数(BMI),虽然 BMI 对反映肥胖有很高的特异度,但其灵敏度并不高,因为该指标不能确定体质量变化是由脂肪质量(FM)、无脂肪质量(FFM)还是全身水分(TBW)引起的^[2]。目前有多项研究已经证实高尿酸血症与 BMI 存在一定的关系^[3-4],但其与体脂、骨骼肌的关系也需要进一步明确,本文通过完善肥胖患者的人体成分分析及血清代谢指标等检测,探讨肥胖患者发生高尿酸血症的危险因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 7—12 月于安徽医科大学第一附属医院体检中心参加体检的人群作为研究对象,在获取体检者知情同意的前提下,收集相关体检数据资料。共收集人群 281 例,男 197 例,女 84 例;年龄 20~70 岁。将 170 例肥胖患者(BMI ≥ 28 kg/m²)纳入肥胖组,根据血尿酸水平将其进一步分为高尿酸组(52 例)和非高尿酸组(118 例),纳入标准:(1)诊断为肥胖者;(2)未合并心、肝、脾、肺、肾多系统功能不全者;(3)患者自愿加入本研究,并签署知情同意书。排除标准:(1) BMI < 28 kg/m²者;(2)有精神疾病或者顺应性较差者。将 111 例 BMI 在正常范围的人群(18.5 kg/m² $\leq$ BMI < 24 kg/m²)纳入对照组。

1.2 方法 体检人群需空腹 12 h 以上,于清晨使用一次性真空采集试管抽取前臂静脉血,用 Roche 公司日立-7600 型全自动生化分析仪检测血清生化指标;测量身高、血压,应用 Inbody770 人体成分分析仪(韩国 Biospace 公司)生物电阻抗法测定 BMI、体脂肪、体脂百分比、腰臀比、内脏脂肪面积等参数。高尿酸血症诊断标准:在正常嘌呤饮食状态下,男性血清尿酸 ≥ 420 μ mol/L,女性血清尿酸 ≥ 360 μ mol/L。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用二分类多因素 Logistic 回归分析肥胖患者发生高尿酸血症的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肥胖组和对照组人体成分分析及血清代谢指标的比较 肥胖组和对照组两组人群性别、年龄比较,

差异无统计学意义($P > 0.05$);肥胖组较对照组 BMI、体脂肪、体脂百分比、骨骼肌质量、腰臀比、内脏脂肪面积、血清尿酸、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及空腹血糖(GLU)水平明显升高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 肥胖组和对照组人体成分分析及血清代谢指标的比较 [$n(\%)$]/ $\bar{x} \pm s/M(P_{25}, P_{75})$]

项目	肥胖组 ($n=170$)	对照组 ($n=111$)	$\chi^2/t/Z$	P
男性	121(71.2)	76(68.5)	0.235	0.628
年龄(岁)	46.55 $\pm$ 10.94	48.59 $\pm$ 9.82	1.592	0.113
BMI(kg/m ²)	30.22 $\pm$ 2.36	21.69 $\pm$ 1.31	38.830	<0.001
体脂肪(kg)	29.18 $\pm$ 6.04	13.49 $\pm$ 3.27	28.134	<0.001
体脂百分比(%)	34.07 $\pm$ 5.80	22.34 $\pm$ 5.53	16.870	<0.001
骨骼肌质量(kg)	31.85 $\pm$ 5.77	26.25 $\pm$ 4.00	9.619	<0.001
腰臀比	0.98 $\pm$ 0.05	0.87 $\pm$ 0.04	20.944	<0.001
内脏脂肪面积(cm ²)	137.54 $\pm$ 34.17	59.37 $\pm$ 16.31	25.681	<0.001
尿酸(μ mol/L)	363.60 $\pm$ 90.62	310.88 $\pm$ 77.47	5.042	<0.001
TC(mmol/L)	4.96 $\pm$ 0.95	4.71 $\pm$ 0.83	2.236	0.026
TG(mmol/L)	1.74(1.29, 2.70)	1.12(0.87, 1.49)	-7.405	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.17 $\pm$ 0.25	1.46 $\pm$ 0.39	6.877	<0.001
LDL-C(mmol/L)	3.00 $\pm$ 0.85	2.78 $\pm$ 0.67	2.381	0.018
GLU(mmol/L)	6.33 $\pm$ 1.68	5.58 $\pm$ 0.53	5.417	<0.001

2.2 肥胖组和对照组合并高尿酸血症的情况比较 与对照组比较,肥胖组中高尿酸血症的发生率为 30.59%(52/170),高于对照组的 11.71%(13/111),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 高尿酸组和非高尿酸组人体成分分析及血清代谢指标的比较 高尿酸组和非高尿酸组 BMI、体脂肪、体脂百分比、腰臀比、内脏脂肪面积、TC、LDL-C、GLU 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);高尿酸组骨骼肌质量、TG 水平明显高于非高尿酸组,而高尿酸组年龄、HDL-C 水平明显低于非高尿酸组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 高尿酸组和非高尿酸组人体成分分析及血清代谢指标的比较 [$\bar{x} \pm s/M(P_{25}, P_{75})$]

项目	高尿酸组 ($n=52$)	非高尿酸组 ($n=118$)	t/Z	P
年龄(岁)	43.04 $\pm$ 11.29	48.10 $\pm$ 10.46	2.837	0.005
BMI(kg/m ²)	30.75 $\pm$ 2.96	29.89 $\pm$ 1.67	1.978	0.052
体脂肪(kg)	30.33 $\pm$ 7.93	28.65 $\pm$ 4.90	1.419	0.160
体脂百分比(%)	32.95 $\pm$ 5.19	34.57 $\pm$ 6.01	1.706	0.090
骨骼肌质量(kg)	34.53 $\pm$ 4.92	30.64 $\pm$ 5.74	4.525	<0.001
腰臀比	0.99 $\pm$ 0.06	0.98 $\pm$ 0.05	1.898	0.061
内脏脂肪面积(cm ²)	138.73 $\pm$ 40.14	137.00 $\pm$ 31.27	0.304	0.761
TC(mmol/L)	5.10 $\pm$ 0.91	4.90 $\pm$ 0.96	1.263	0.208
TG(mmol/L)	2.24(1.64, 3.55)	1.53(1.16, 2.44)	-4.280	<0.001

续表 2 高尿酸组和非高尿酸组人体成分分析及血清代谢指标的比较 $[\bar{x} \pm s/M(P_{25}, P_{75})]$

项目	高尿酸组 (n=52)	非高尿酸组 (n=118)	t/Z	P
HDL-C(mmol/L)	1.10±0.21	1.20±0.26	2.350	0.020
LDL-C(mmol/L)	2.94±0.82	3.03±0.87	0.594	0.553
GLU(mmol/L)	6.17±0.95	6.41±1.92	1.070	0.286

2.4 肥胖患者合并高尿酸血症的危险因素分析 以高尿酸血症为因变量(1=是,0=否),根据单因素分析筛选出有统计学意义的变量全部纳入多因素二分类 Logistic 回归分析模型,以年龄、骨骼肌质量、TG、HDL-C 为自变量,采用二分类资料的 Logistic 回归分析,结果显示,骨骼肌质量和 TG 两个变量均是肥胖患者发生高尿酸血症的影响因素($P<0.05$),见表 3。

表 3 肥胖患者合并高尿酸血症的危险因素分析

自变量	β	SE	Wald	OR	95%CI	P
年龄	-0.021	0.018	1.387	0.979	0.944~1.014	0.239
骨骼肌质量	0.122	0.041	8.910	1.129	1.043~1.223	0.003
TG	0.335	0.140	5.714	1.398	1.062~1.840	0.017
HDL-C	1.161	0.981	1.399	3.192	0.46~21.838	0.237

3 讨论

肥胖是世界范围内尤其是发达地区常见的一种多因素慢性疾病,其由能量摄入和消耗之间的不平衡引起,病因可能是遗传、环境和行为的相互作用。BMI 是临床和研究中广泛使用的一种简单的身体成分替代指标,虽然有证据表明 BMI 与病死率呈 U 形或反 J 形关系,但在老年人中,较高的 BMI 与病死率之间的关联并不强,也被称为“肥胖悖论”现象^[5]。BMI 的一个重要限制就是它掩盖了机体 FFM 减少和 FM 增加的变化趋势。这些局限性可能部分解释了“肥胖悖论”,因此对肥胖人群的研究重点不应局限于 BMI 对机体代谢的影响,更应该包括身体组成参数如 FFM、FM 和骨骼肌质量对机体代谢的影响。本研究对肥胖组和对照组均做了人体成分检测,发现肥胖组较对照组 BMI、体脂肪、体脂百分比、骨骼肌质量、腰臀比、内脏脂肪面积水平明显升高,肥胖组相关血清代谢指标如尿酸、TC、TG、LDL-C 及 GLU 水平也较对照组明显升高。提示肥胖患者的骨骼肌质量也比健康人群高,所以可能会将肌肉发达的健康人群归为肥胖人群,因此研究肥胖与相关血清代谢指标的关系时也应该考虑到体脂百分比、骨骼肌质量、腰臀比、内脏脂肪面积等指标,才能更全面地认识肥胖对机体代谢的影响。

由于 BMI 无法区分 FM、FFM, BMI 相似的个体可能有着截然不同的身体组成,甚至其代谢谱也可能不同。另一方面, BMI 在正常范围内的人群并不能

排除 FM 增加和患心血管等代谢性疾病的风险增高^[6]。这些患者被归类为正常体重质量肥胖(NWO),即 BMI 在正常范围而体脂百分比或腰围等较高,有研究证明这类患者存在机体代谢异常以及高死亡率的风险^[7-8]。为了进一步探讨和验证肥胖患者合并高尿酸血症的情况,本研究将两组人群合并高尿酸血症的情况进行了比较,结果发现,肥胖组中高尿酸血症的发生率高于对照组($P<0.05$),说明 BMI 虽然有一定的局限性,但其在判断肥胖患者合并高尿酸血症的概率时仍有一定的临床意义。

本研究根据血尿酸水平将肥胖组人群分为高尿酸组和非高尿酸组,发现高尿酸组骨骼肌质量、TG 水平明显高于非高尿酸组,而高尿酸组患者年龄、HDL-C 水平明显低于非高尿酸组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。进一步通过 Logistic 回归分析发现,骨骼肌质量和 TG 两个变量均是肥胖患者发生高尿酸血症的影响因素,与既往研究结果一致^[9-10],尿酸与血脂水平存在一定的关系,所以在治疗高脂血症的时候也应考虑血尿酸水平的变化,从而更好地改善临床治疗效果和结局。高尿酸血症是多种慢性病的高危因素,有研究表明, BMI 是预测高尿酸血症的较好指标,男性 BMI 的最佳切点为 24.52 kg/m², 女性为 24.88 kg/m², 这对于尽早干预高尿酸血症有重要意义^[11]。一项基于中国中老年人群的研究发现,血清尿酸水平的升高与骨密度和骨骼肌质量的升高显著相关^[12],但到目前为止,肥胖患者尿酸水平与肌肉的关系尚不明确。一项针对儿童及青少年人群的研究发现,血清尿酸水平的性别差异始于青春期,这是由于性激素可直接影响尿酸的肾排泄和青春期睾酮刺激骨骼肌质量的增加^[13],而睾酮替代治疗可提高男女性别认同障碍患者的血尿酸水平^[14]。目前已经明确肌肉组织是体内嘌呤的最大来源,在肌肉组织生长的过程中会大量消耗肌肉细胞,导致肝脏的核酸和嘌呤补给增加,从而导致尿酸产生增加。此外,骨骼肌质量增加可能会导致三磷酸腺苷(ATP)消耗增加。研究表明,ATP 消耗的增加可导致肌肉内嘌呤中间体的释放,从而导致血尿酸水平的升高^[15]。

综上所述,本研究结果提示骨骼肌质量和 TG 两个变量均是肥胖患者发生高尿酸血症的影响因素,但目前尿酸在肌肉骨骼健康中的作用尚未完全明确。目前对血清尿酸水平和骨骼肌关系的研究甚少,对高尿酸血症的治疗是否应考虑骨骼肌的影响等问题还需要多样本、更大范围的研究以进一步明确。

参考文献

- [1] World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases 2014[EB/OL]. [2021-03-20]. <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report->

- 2014/en/.
- [2] KHOR E Q, LIM J P, TAY L, et al. Obesity definitions in sarcopenic obesity: differences in prevalence, agreement and association with muscle function[J]. *J Frailty Aging*, 2020, 9(1): 37-43.
 - [3] 刘燕平, 邓梓雯, 李乐乐, 等. 5 925 例健康体检者 BMI 与 FPG、UA、LDL 及 Hcy 的相关性[J]. *山东医药*, 2020, 64(16): 78-80.
 - [4] ZHANG X, MENG Q T, FENG J Y, et al. The prevalence of hyperuricemia and its correlates in Ganzi Tibetan Autonomous Prefecture, Sichuan Province, China[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 235-244.
 - [5] GREENBERG J A. The obesity paradox in the US population[J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 97(6): 1195-1200.
 - [6] CARBONE S, LAVIE C J, ARENA R. Obesity and heart failure: focus on the obesity paradox[J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(2): 266-279.
 - [7] JIA A, XU S, XING Y, et al. Prevalence and cardiometabolic risks of normal weight obesity in Chinese population: a nationwide study[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2018, 28(10): 1045-1053.
 - [8] OLIVEROS E, SOMERS V K, SOCHOR O, et al. The concept of normal weight obesity [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2014, 56(4): 426-433.
 - [9] ZHANG Q B, ZHU D, WEN Z, et al. High levels of serum uric acid, cys-tain C and lipids concentration and their clinical significance in primary gouty arthritis patients [J]. *Curr Rheumatol Rev*, 2019, 15(2): 141-145.
 - [10] 蒋明凤, 普娅坤, 巴雪娇, 等. 不同性别青年人尿酸水平与体质量指数的相关性研究[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(3): 336-339.
 - [11] 何双涛, 刘军. 体重指数、腰围与腰臀比对预测高尿酸患病风险的比较[J]. *中华内科杂志*, 2014, 53(12): 976-977.
 - [12] DONG X W, TIAN H Y, HE J, et al. Elevated serum uric acid is associated with greater bone mineral density and skeletal muscle mass in middle-aged and older adults[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0154692.
 - [13] ALVIM R O, SIQUEIRA J H, ZANIQUELI D, et al. Influence of muscle mass on the serum uric acid levels in children and adolescents[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2020, 30(2): 300-305.
 - [14] KURAHASHI H, WATANABE M, SUGIMOTO M, et al. Testosterone replacement elevates the serum uric acid levels in patients with female to male gender identity disorder[J]. *Endocr J*, 2013, 60(12): 1321-1327.
 - [15] HAMMOUDA O, CHTOUROU H, CHAOUACHI A, et al. Effect of short-term maximal exercise on biochemical markers of muscle damage, total antioxidant status, and homocysteine levels in football players[J]. *Asian J Sports Med*, 2012, 3(4): 239-246.

(收稿日期: 2021-09-16 修回日期: 2022-01-08)

(上接第 1627 页)

- of different fluid resuscitation methods on coagulation function of rats with traumatic hemorrhagic shock[J]. *J Surg Res*, 2021, 260: 259-266.
- [5] 涂攀. 创伤失血性休克应用不同液体复苏的抢救疗效及对免疫功能和电解质水平的影响[J]. *河北医科大学学报*, 2019, 40(2): 63-66.
 - [6] DELANO M J, RIZOLI S B, RHIND S G, et al. Prehospital resuscitation of traumatic hemorrhagic shock with hyper-tonic solutions worsens hypocoagulation and hyperfibrinol-ysis[J]. *Shock*, 2015, 44(1): 25-31.
 - [7] 黎鳌. 现代创伤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 121-123.
 - [8] 张骞, 邹锦珍, 苏琼英. 早期不同液体复苏治疗对创伤失血性休克患者血气指标和凝血功能的影响[J]. *现代诊断与治疗*, 2017, 28(14): 2637-2638.
 - [9] 王滨, 刘创建, 张建洁, 等. 限制性液体复苏治疗创伤失血性休克疗效评价[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2016, 11(9): 849-851.
 - [10] LU B, LI M Q, LI J Q. The use of limited fluid resuscitation and blood pressure-controlling drugs in the treatment of acute upper gastrointestinal hemorrhage concomitant with hemorrhagic shock[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 72(2): 461-463.
 - [11] DUAN C, LI T, LIU L. Efficacy of limited fluid resuscitation in patients with hemorrhagic shock: a meta-analysis [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7): 11645-11656.
 - [12] 修风民, 严林, 刘新锋, 等. 外伤性肝脾破裂致失血性休克给予限制性液体复苏的临床效果[J]. *国际医药卫生导报*, 2019, 25(15): 2440-2442.
 - [13] 孙瑞, 司运兴. 探究早期不同液体复苏治疗对创伤失血性休克患者血气指标和凝血功能的影响[J/CD]. *临床医药文献电子杂志*, 2020, 7(36): 50.
 - [14] 吴泽华. 限制性液体复苏与充分液体复苏治疗创伤失血性休克疗效比较[J]. *新乡医学院学报*, 2018, 35(7): 573-576.
 - [15] 曹凯, 魏晓艳, 陈元. 不同液体复苏对创伤失血性休克患者的抢救效果及对凝血功能和电解质水平的影响[J]. *贵州医药*, 2017, 41(10): 1057-1059.
 - [16] 张贤飞, 罗立强, 陈平. 限制性液体复苏用于失血性休克救治中的效果及对凝血功能的影响[J]. *浙江创伤外科*, 2017, 22(3): 472-474.
 - [17] 朱春华, 王岗, 季勇. 院前急救过程中两种液体复苏策略对未控制出血的创伤失血性休克患者凝血功能的影响[J]. *吉林医学*, 2021, 42(5): 1080-1082.
 - [18] 赵兵刚, 赵威, 张松涛, 等. 不同急诊液体复苏方法对创伤失血性休克合并创伤性凝血病的防治效果[J]. *临床医学研究与实践*, 2020, 5(26): 25-27.
 - [19] 章柏平, 郭剑, 汤善华. 液体复苏联合参附注射液对严重创伤失血性休克患者临床急救效果及凝血因子的影响[J]. *中国中医急症*, 2018, 27(10): 1804-1806.

(收稿日期: 2021-09-23 修回日期: 2022-01-23)