DOI: 10.16016/j.1000-5404.202104111

29 例 IgG4 相关疾病临床特征分析

郭海琴,祝冰晶 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院呼吸与危重症医学科

[摘要] **目的** 分析 IgG4 相关疾病临床特征,探讨血清 IgG4 升高对辅助诊断 IgG4 相关疾病的临床意义。**方法** 收集 2010 年 1 月至 2020 年 11 月就诊于我院诊断 IgG4 相关疾病患者,对其临床表现、受累器官、实验室检查、组织病理、治疗情况等进行回顾性分析。**结果** ①29 例临床诊断 IgG4 相关疾病,其中男∶女=1.64∶1;②颌下腺肿大、多发淋巴结肿大是 IgG4 相关疾病最常见的症状表现,肺、肝、泪腺/眼睑、胸膜、心包膜、胰腺、皮肤、胆道、腮腺、肾脏、乳腺等多器官均可受累;③29 例患者血清 IgG4 介于 57.3~2 000.0 mg/dL,约 93.1% IgG4-RD 血清 IgG4 升高,IgG 升高比例为 53.8%;④29 例患者中 10 例予糖皮质激素和/或免疫抑制剂治疗后病灶缩小,IgG4 降低,预后得到改善。**结论** IgG4-RD 好发于中老年男性,可累及多器官,首发症状及临床表现多样;血清 IgG4 是 IgG4-RD 诊断的重要指标,但需排除血管炎、肿瘤性疾病、感染性疾病、Castleman 病及其他结缔组织病。

[关键词] IgG4 相关性疾病;血清 IgG4;临床特征

[中图法分类号] R392.11; R392.3; R593.04 [文献标志码] A

Clinical characteristics of IgG4-related disease: analysis of 29 cases

GUO Haiqin, ZHU Bingjing Department of Respiratory and Critical Care Medicine, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] Objective To analyze the clinical characteristics of IgG4-related disease (IgG4-RD) and to explore the clinical significance of serum IgG4 elevation in auxiliary diagnosis of IgG4-RD. Methods Clinical data of the patients diagnosed with IgG4-RD in our hospital from January 2010 to November 2020 were collected, and their clinical manifestations, involved organs, results of laboratory examinations, histopathology and treatment were retrospectively analyzed. Results ① Among the 29 cases eventually enrolled, there were 18 males and 11 females, with a ratio of male to female of 1.64; ② Submandibular gland enlargement and multiple lymph node adenopathy were the most common symptoms. And multiple organs such as the lung, liver, lacrimal gland/eyelid, pleura, pericardium, pancreas, skin, biliary tract, parotid gland, kidney and breast were also afflicted; ③ Their serum IgG4 level ranged from 57.3 to 2 000.0 mg/dL. About 93.1% of them had elevated IgG4 level, and 53.8% got IgG elevation; ④ Ten cases were treated with glucocorticoid and/or immunosuppressant, and they got shrunk lesions, dropped IgG4 level and good prognosis. Conclusion IgG4-RD is more common in middle-aged and elderly men, involving multiple organs, with various initial symptoms and clinical manifestations. Serum IgG4 is an important indicator for the diagnosis of IgG4-RD, but vasculitis, tumor diseases, infectious diseases, Castleman disease and other connective tissue diseases should be carefully excluded.

[**Key words**] IgG4-related disease; serum IgG4; clinical features

Corresponding author: ZHU Bingjing, E-mail: bingjing1017@163.com

[通信作者] 祝冰晶,E-mail:bingjing1017@163.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

IgG4 相关性疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD)是以多发脏器肿大、血清 IgG4 升高为特点的一类受免疫系统调控的慢性纤维化炎症性疾病,但亦有 30%~50%的患者血清 IgG4 仍处于正常水平[1-2]。其相对罕见,病因及发病机制尚不明确,常累及多个系统、跨多个学科,诊断多依靠血清 IgG4 及组织 IgG4 检查。目前尚缺乏统一的诊断与治疗标准,此疾病无论是在早期或进展后均易误诊或漏诊。由于易形成肿块性病变,常被误诊为恶性肿瘤。因此,提高对该疾病的认识,是早期诊断、改善预后的关键。本研究回顾性分析 29 例 IgG4-RD 的临床特征,了解血清 IgG4 升高对诊断 IgG4-RD 的临床意义,提高对 IgG4-RD 的认识和临床诊断水平。

1 资料与方法

1.1 研究对象

在陆军军医大学第一附属医院医疗大数据平台上,收集 2010 年 1 月至 2020 年 11 月就诊于我院诊断为 IgG4-RD 的临床资料。目前 IgG4-RD 的诊断主要依据 2011 年日本发布的综合诊断标准及 2012 年国际病理学界发表的 IgG4-RD 病理表现的诊断共识[3]:①1 个或多个器官出现弥漫性/局限性肿胀或肿块的临床表现;②血清 IgG4 升高浓度>135 mg/dL(1.35 g/L);③组织病理学检查,包括显著的淋巴细胞、浆细胞浸润和纤维化,以及 IgG4(+)浆细胞浸润[IgG4(+)/IgG(+)>40%,且 IgG4(+)浆细胞>10 个/高倍视野]。①+②+③可确定诊断;①+③很可能诊断;①+②可能诊断。同时应排除恶性肿瘤(如淋巴瘤)、结缔组织病(如干燥综合征)及其他与 IgG4-RD 类似的疾病[4]。纳入标准:怀疑 IgG4-RD,有血清学 IgG4 及/或病理学检查结果的患者。排除标准:病理学证实非 IgG4-RD 的患者。

1.2 方法

统计患者基本信息(性别、年龄)、首发症状、累及器官、血清 IgG4 水平、影像学表现、病理诊断、治疗及疗效;回顾分析 IgG4 水平升高对诊断 IgG4-RD 的临床意义。

1.3 统计学分析

根据统计资料分布类型,临床资料、血清学检查结果采用描述性统计分析,连续性资料若符合正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 表示,若不符合正态分布以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示。2 组间正态分布数据比较采用 t 检验,非正态分布数据比较采用 Mann-Whitney U 检验。多组间正态分布数据比较采用单因素方差分析,多样本间的两两比较采用 LSD-t 检验,非正态分布资料采用 Kruskal-Wallis 秩和检验。计数资料统计描述采用率、构成比、相对比表示,计数资料组间比较采用卡方检验。相关性分析采用 Pearson's 或者 Spearman 相关性分析。所有统计资料用 SPSS 22.0 进行分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例基本信息

符合入选条件的共 33 例患者,其中男性 18 例,年龄 26~77(51.4±13.8)岁;女性 15 例,年龄 33~78(54.6±11.6)岁。参考 2011 年 IgG4-RD 综合诊断标准[3],结合临床表现、实验室检查、病理及免疫组织化学染色、治疗疗效等资料,IgG4 升高、最终病理排除 4 例非 IgG4-RD。29 例诊断 IgG4-RD,男性 18 例,年龄 26~77(51.4±13.8)岁;女性 11 例,年龄 18~78(50.3±15.7)岁;男∶女=1.64∶1。其中 3 例确诊、很可能诊断 2 例、可能诊断 24 例。

2.2 首发症状

29 例患者中,首发症状表现为颌下腺肿大 7 例,咳嗽 5 例,气促 4 例,多浆膜腔积液 4 例,多发淋巴结肿大 3 例,黄疸 3 例,眼肿胀 2 例,腹痛、腹胀 2 例,腰痛 1 例,多发皮损 1 例,右下唇包块、右乳包块、颈部包块各 1 例,发热 1 例,贫血 1 例。

2.3 累及器官

诊断 IgG-RD 患者受累器官及与国内外研究的比较见表 1。29 例 IgG-RD 患者淋巴结受累最常见,多为多发淋巴结肿大,其次为颌下腺肿大及肺脏受累(肺部斑片、结节或肿块、支气管壁增厚),肝脏(表现为黄疸、门脉高压)、泪腺/眼睑(泪腺增大、眼睑肿胀)、胸膜(胸水)、心包膜(心包积液)、胰腺(肿胀、占位)、皮肤(包块)、胆道(梗阻)、腮腺(肿大)、肾脏、乳腺(包块)均可受累。

2.4 实验室检查

2.4.1 血清 IgG4 水平 3 例确诊 IgG4-RD 患者血清 IgG4 介于 323~2 000 mg/dL(正常参考值:5~154 mg/dL);2 例很可能诊断 IgG4-RD 患者血清 IgG4 介于 57.3~70.7 mg/dL;24 例可能诊断 IgG4-RD 患者血清 IgG4 介于 168~1 910(715±570)mg/dL。4 例非 IgG4-RD 患者血清 IgG4 介于 233~896 mg/dL。

2.4.2 血清 IgG 水平 29 例患者中,13 例检测了血清 IgG,其中 7 例 IgG 升高(正常参考值:782~1 680 mg/dL),2 例很可能诊断 IgG4-RD 患者血清 IgG4、IgG 均处于正常参考范围,4 例非 IgG4-RD 患者血清 IgG 也处于正常参考范围。

表 1 29 例 IgG-RD 患者器官受累情况及国内外研究比较[例(%)]

受累器官	本研究	张盼盼等[5]	INOUE等[6]	WALLACE等[7]	EBBO等[8]
淋巴结	8(29.6)	195(56.4)	34(14.0)	34(27.2)	19(76.0)
颌下腺	6(22.2)	182(52.6)		35(28.0)	
肺	6(22.2)	97(28.0)	13(5.5)	22(17.6)	8(32.0)
肝脏	5(18.5)				
泪腺/眼睑	3(11.1)	161(46.5)	53(23.0)	28(22.4)	
胸膜/胸水	3(11.1)	21(6.1)			
胰腺	2(7.4)	133(38.4)	142(60.0)	24(19.2)	13(52.0)
心包膜	2(7.4)	4(1.2)		2(1.6)	
皮肤	2(7.4)	22(6.4)		2(1.6)	
胆道	1(3.7)	88(25.4)	13(5.5)	12(9.6)	8(32.0)
腮腺	1(3.7)	75(21.7)	34(14.5)	21(16.8)	
肾脏	1(3.7)	24(6.9)	54(23.0)	15(2.8)	11(44.0)
乳腺	1(3.7)				

2.5 病理结果

①3 例确诊病例中,2 例免疫组化染色 IgG(+),阳性细胞热点区 IgG4(+)约 50 个/HPF,IgG4(+)/IgG(+)≥30%;1 例确诊 IgG4 相关性肾小管间质肾炎,CD138 间质浆细胞(+),IgG4 散在浆细胞(+)。②2 例很可能诊断 IgG4-RD,病理组织均有淋巴细胞、浆细胞浸润及纤维组织增生。免疫组化 IgG(+)、IgG4(+),但未报告 IgG4(+)与 IgG(+)比值。③可能诊断 IgG4-RD 24 例,8 例病理无典型 IgG4-RD 病理描述,16 例无病理结果。④IgG4 升高、最终病理提示非 IgG4-RD 4 例,1 例 ANCA 核周型阳性、最终诊断"ANCA 相关性血管炎肾损害伴亚急性肾小管间质",1 例确诊淋巴瘤,2 例为结核性渗出性多浆膜腔积液。

2.6 治疗及治疗后疗效

确诊 IgG4-RD 3 例中,1 例予糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗,1 例单用糖皮质激素,1 例予随访观察。很可能诊断 2 例因主要表现为颈部淋巴结肿大,症状轻微,未予治疗。可能诊断 24 例中 4 例予激素联合免疫抑制剂(吗替麦考酚酯、甲氨蝶呤片、硫唑嘌呤)治疗,3 例单用糖皮质激素,1 例单用免疫抑制剂,16 例予随访观察。10 例患者治疗后均反应良好,病灶缩小和/或 IgG4 降低。

2.7 典型病例

患者,男性,62 岁,以"咳嗽、咳少量黄黏痰、痰中带少量鲜红色血丝伴活动后明显气促"为主要临床表现,当地医院胸部 CT 提示"右侧大量胸腔积液,右肺压缩性不张,右肺门区见不规则形软组织影,双肺多发大小不等结节影;纵隔内多发肿大淋巴结;心包积液",考虑"晚期肺癌",为明确诊治来我院。患者既往有高血压、脑梗死。吸烟史 40 余年,吸烟指数 20 包年;偶饮酒。家族史无特殊。入院查体:心率 109 次/min,呼吸 20 次/min,血压 152/106 mmHg,血氧饱和度(SO_2)98%,呼吸稍促,右侧胸腔积液体征,余查体正常。

入院后行胸腔穿刺提示胸水为渗出性,CEA 正常,X-Pert 阴性。2 次胸膜活检,第 1 次病理示:纤维组织增生,轻度慢性炎;第 2 次病理示:肉芽肿性炎(图 1),免疫组化提示 IgG(-)、IgG4(-)。胸水脱落细胞学检查见较多炎性细胞及散在间皮细胞,未见肿瘤细胞。胸水引流后查胸腹部 CT(2019 年 10 月 10 日)示:右肺中下叶实变不张,右肺门区强化不均;双侧颈部 4 区、双侧锁骨上、双肺门、纵隔、膈上、肝门部及腹膜后多发淋巴结肿大;右侧胸腔、叶间裂积液。纤支镜检查示:双侧支气管吸出较多分泌物,右主支气管黏膜粗糙不平,右亚隆突增粗,右上叶开口及各段支气管黏膜均显粗糙不平,右上各段支气管开口均显缩小,于右上后段行黏膜刷检,未见癌细胞、分枝杆菌检测阴性;于右上叶活检,病理示黏膜慢性炎。多肿瘤标志物(-);T-Spot 阴性;血清 IgG4 264 mg/dL;ANCA 谱、ANCA、ACE、自身抗体谱 15 项、BALF G 试验均阴性。

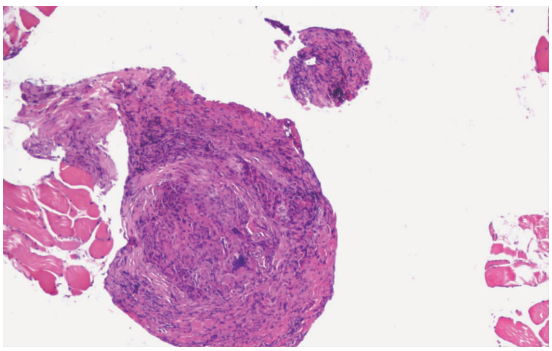
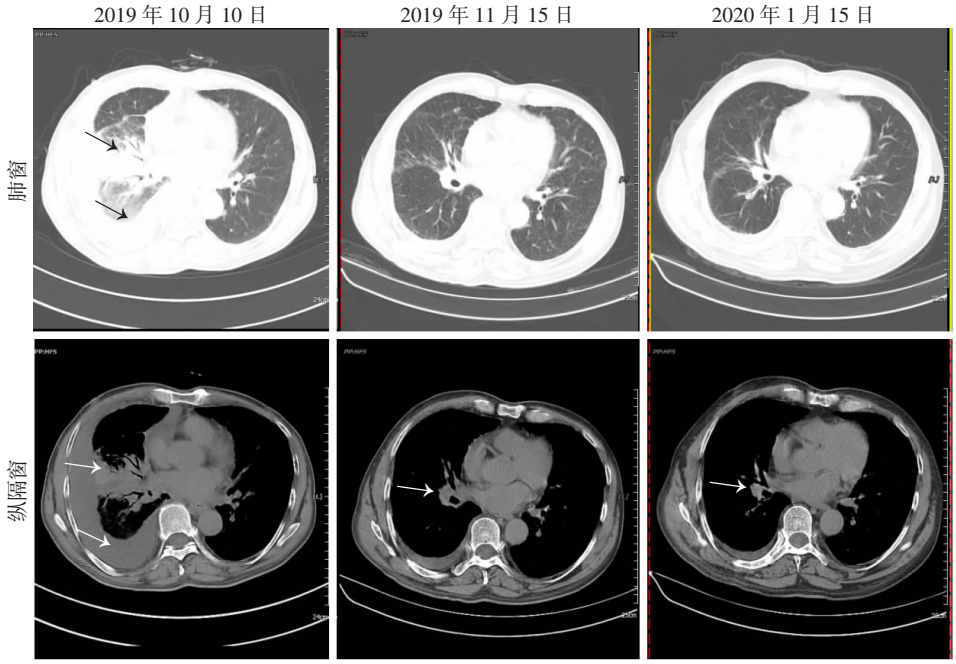


图 1 胸膜组织细胞染色观察 (HE×20)

根据 2011 年日本发布的 IgG4-RD 综合分类标准,本病例诊断 IgG4-RD 肺浸润可能,拟行肺穿刺活检明确,患者拒绝,遂予"醋酸泼尼松片(强的松)40 mg 口服 qd"诊断性治疗 1 个月,复查胸部 CT(2019 年 11 月 15 日)示:双肺病灶较前明显减少、吸收,右侧胸腔积液较前吸收减少,纵隔及双肺门淋巴结较前有所减小。后逐渐减量至 10 mg qd 维持,3 个月后复查病灶基本吸收完全(图 2)。停药随访至今,无特殊不适。

本病例通过排除其他疾病、实验室检查及诊断性治疗后诊断"IgG4-RLD"。胸膜组织病理免疫组化提示 IgG(-)、IgG4(-),考虑可能跟病理取材较少且局限有关。



箭头示 IgG4-RD 肺浸润病灶

图 2 不同时间点的胸部 CT 扫描显示病变的变化

3 讨论

IgG4-RD 是一种慢性自身免疫介导的炎症性系统性疾病,2018 年 5 月 11 日,IgG4-RD 被列入国家卫生健康委员会等 5 部门联合制定的《第一批罕见病目录》。其组织病理特点为 IgG4(+)浆细胞浸润、席纹状纤维化、闭塞性脉管炎及嗜酸性粒细胞浸润[1],可累及腺体、眼眶、鼻窦、腹膜后、胰腺、胆管、肺、肾、肝、淋巴结,甚至血管、脑垂体、皮肤等多器官[9-10]。早期临床表现无特异性,随着疾病进展,临床表现与受累器官或组织相关,同时可有局部压迫症状及相应部位功能障碍。

IgG4 是 IgG 4 个亚型之一,正常人静脉血中 IgG4 仅占 IgG 1%~7%。病原体感染导致抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC)表面 Toll 样受体(Toll-likereceptor, TLR)和 NOD 样受体(nucleotide-binding oligomerization domain-likereceptor, NLR)激活可能是 IgG4-RD 发生的启动因素[11]。APC 表面的模式识别受体激活后,促进 B 细胞活化和 IgG4 产生,同时进行抗原呈递,促进 $CD4^+$ T 细胞激活,分化并产生 IL-4、IL-5、IL-13、IL-21 等细胞因子,进一步促进 B 细胞活化、转化为浆细胞,产生 IgG4 并促进 Ig 类别转换[12-13]。炎症状态下蛋白酶激活,可将 IgG 裂解为 Fab 和 $F(ab')_2$ 片段,$IgG4(ab')_2$ 片段与抗铰链区抗体特异性结合形成免疫复合物,激活补体系统。另因 IgG4 重链脯氨酸改变为丝氨酸,导致其重链非共价键连接不紧密,二硫键功能不完善,且 IgG4 结合 Fc 受体能力弱,可导致半个分子脱落后与其他 IgG4 分子的一半进行重组,妨碍了 IgG4 与抗原的交联反应,抑制了免疫复合物沉积和中性粒细胞产生 IL-8,最终抑制固有免疫反应。IgG4 通过 Fc-Fc 相互作用和 IgG 的 Fc 段结合,作为一种自身抗体和体内抗原进行反应,导致疾病的发生[14-15]。一系列免疫反应最终导致组织器官内 IgG4(+)的浆细胞浸润。

本研究通过回顾分析 2010 年 1 月至 2020 年 11 月我院 IgG4-RD 临床资料,依据上述综合诊断标准,确诊、可能性大和可能的患者分别占 10.3%、6.9%和 82.8%。部分诊断可能 IgG4-RD 病理结果显示无明显 IgG4、IgG 浸润,或 Ig[3]与 IgG(+)比值较低,考虑可能跟取材组织较局限、不能代表全部有关;另部分患者未行活检,与症状轻微患者拒绝有创检查、受累组织获取困难等有关。

本研究结果显示,IgG4-RD 男性多发,男∶女=1.64∶1,其中中老年(大于 40 岁)占 89.7%,与其他报道基本一致[7]。29 例患者中有 5 例肝脏受累,而 2017 年发表的一篇包括 346 例 IgG4 相关性疾病病例分析[5]及其他国外研究[7-8]均未见肝脏受累报道。受累器官中淋巴结、肺脏比例高于 INOUE 等[6]及

WALLACE 等[7]研究,低于 EBBO 等[8]研究,而泪腺/眼睑、胰腺、胆道、肾脏受累比例均低于 INOUE、WALLACE、EBBO 等研究。提示 IgG4-RD 器官受累存在种族差异,与张盼盼等[5]研究结果一致。另外,首发症状有咳嗽、气促、多浆膜腔积液、多发淋巴结肿大、黄疸、腹痛、腹胀、皮损、发热等,无明显特异性。29 例 IgG4-RD,血清 IgG4 升高比例为 93.1%,IgG 升高比例为 53.8%,约 6.9% IgG4-RD 血清 IgG4 处于正常范围;与我国 2017 年一项大样本研究结果一致[5]。推测初诊 IgG4-RD 血清 IgG4 水平可能跟机体细胞及体液免疫、蛋白水平等有关。另有部分患者血清 IgG4 升高,但最终病理证实非 IgG4-RD(ANCA 相关血管炎、淋巴瘤、结核性多浆膜腔积液)。提示 IgG4-RD 的诊断需要结合临床症状、影像学表现、实验室检查及病理结果,但均无特异性。29 例 IgG4-RD 中,19 例予随访观察,10 例予糖皮质激素和/或免疫抑制剂治疗,均反应良好,病灶缩小,IgG4 降低,预后得到改善。

综上所述,IgG4-RD 中老年男性好发,可累及多器官,有不同首发症状及临床表现。血清 IgG4 水平是 IgG4-RD 诊断的重要参考指标,约 93%患者血清 IgG4 高于正常参考范围;但即使血清 IgG4 升高,诊断 IgG4-RD 也需排除肿瘤性疾病、血管炎、感染性疾病、Castleman 病及其他结缔组织病等。另外,即使血清 IgG4 处于正常范围,也不能完全排除 IgG4-RD。IgG4-RD 为一种罕见病,需要各科临床医师共同关注,提高对 IgG4-RD 的认识水平,做到早期诊断,避免漏诊和误诊,改善预后。

参考文献:

[1] KAMISAWA T, ZEN Y, PILLAI S, *et al*. IgG4-related disease[J]. Lancet, 2015, 385(9976): 1460-1471. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60720-0.

[2] KATABATHINA V S, KHALIL S, SHIN S, *et al*. Immunoglobulin G4-related disease: recent advances in pathogenesis and imaging findings[J]. Radiologic Clinics North America, 2016, 54(3): 535-551. DOI:10.1016/j.rcl.2015.12.010.

[3] UMEHARA H, OKAZAKI K, MASAKI Y, *et al*. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011[J]. Mod Rheumatol, 2012, 22(1): 21-30. DOI: 10.1007/s10165-011-0571-z.

[4] KHOSROSHAHI A, WALLACE Z S, CROWE J L, *et al*. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease[J]. Arthr Rheumatol, 2015, 67(7): 1688-1699. DOI: 10.1002/art.39132.

[5] 张盼盼, 赵继志, 张文. IgG4 相关性疾病 346 例临床特征分析[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(9): 644-649. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.09.005.
ZHANG P P, ZHAO J Z, ZHANG W. The clinical characteristics of 346 patients with IgG4-related disease[J]. Chin J Intern Med, 2017, 56(9): 644-649. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.09.005.

[6] INOUE D, YOSHIDA K, YONEDA N, *et al*. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(15): e680. DOI: 10.1097/md.0000000000000680.

[7] WALLACE Z S, DESHPANDE V, MATTOO H, *et al*. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients[J]. Arthr Rheumatol, 2015, 67(9): 2466-2475. DOI:10.1002/art.39205.

[8] EBBO M, DANIEL L, PAVIC M, *et al*. IgG4-related systemic disease[J]. Medicine, 2012, 91(1): 49-56.

[9] CHEUK W, CHAN J K. IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity[J]. Adv Anat Pathol, 2010, 17(5): 303-332. DOI: 10.1097/pap.0b013e3181ee63ce.

[10] MARITATI F, PEYRONEL F, VAGLIO A. IgG4-related disease: a clinical perspective[J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59(suppl 3): iii123-iii131. DOI: 10.1093/rheumatology/kez667.

[11] TOMOHIRO W, KOUHEI Y, SAORI F, *et al*. Activation of Toll-like receptors and NOD-like receptors is involved in enhanced IgG4 responses in autoimmune pancreatitis[J]. Arthr Rheumatol, 2011, 64(3): 914-924. DOI:10.1002/art.33386.

[12] AKIYAMA M, YASUOKA H, YAMAOKA K, *et al*. Enhanced IgG4 production by follicular helper 2 T cells and the involvement of follicular helper 1 T cells in the pathogenesis of IgG4-related disease[J]. Arthr Res Ther, 2016, 18: 167. DOI: 10.1186/s13075-016-1064-4.

[13] MAEHARA T, MORIYAMA M, NAKASHIMA H, *et al*. Interleukin-21 contributes to germinal centre formation and immunoglobulin G4 production in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease[J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(12): 2011-2019. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201477.

[14] RISPENS T, OOIEVAAR-DE HEER P, VERMEULEN E, *et al*. Human IgG4 binds to IgG4 and conformationally altered IgG1 *via* Fc-Fc interactions[J]. J Immunol, 2009, 182(7): 4275-4281. DOI: 10.4049/jimmunol.0804338.

[15] RISPENS T, OOIJEVAAR-DE HEER P, BENDE O, *et al*. Mechanism of immunoglobulin G4 fab-arm exchange[J]. J Am Chem Soc, 2011, 133(26): 10302-10311. DOI: 10.1021/ja203638y.

(**收稿**:2021-04-18;**修回**:2021-07-04)

(编辑 邓强庭)