

妊娠 11~13⁺⁶ 周子宫动脉多普勒参数对低危人群不良妊娠结局的预测价值

孟凡会 王 慧 曾 敏 龚晓萍 王海飞 王冠杰 曹云云

摘要 目的 建立妊娠 11~13⁺⁶ 周子宫动脉多普勒参数在低危人群的正常参考值,同时评估其对不良妊娠结局的预测价值。**方法** 收集 2019 年 6 月至 2021 年 6 月于我院行产前超声检查的妊娠 11~13⁺⁶ 周孕妇,根据妊娠结局分为正常妊娠结局组和不良妊娠结局组。收集两侧子宫动脉多普勒参数包括搏动指数、阻力指数、是否有舒张早期切迹,以及孕妇基本临床资料和胎儿出生信息,比较两组上述参数的差异;分析两侧子宫动脉多普勒参数的变化情况。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各参数预测不良妊娠结局的效能。**结果** 最终纳入 800 例孕妇,包括正常妊娠结局组 740 例和不良妊娠结局组 60 例。两组孕妇体质量指数(BMI)、分娩孕周和胎儿出生体质量比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。随着孕周的增加,两侧子宫动脉平均搏动指数(mPI)、平均阻力指数(mRI)和两侧舒张早期切迹检出率均呈逐渐下降趋势。ROC 曲线分析显示,mPI、mRI 及两侧舒张早期切迹预测妊娠结局的曲线下面积(AUC)分别为 0.542、0.574、0.521,三者联合应用预测不良妊娠结局的 AUC 为 0.648;孕妇 BMI、年龄、mPI、mRI 及两侧舒张早期切迹联合应用预测不良妊娠结局的 AUC 为 0.751。**结论** 建立了低危人群在妊娠 11~13⁺⁶ 周子宫动脉多普勒参数的正常参考值范围。在妊娠 11~13⁺⁶ 周单纯应用子宫动脉多普勒参数预测不良妊娠结局的价值有限,子宫动脉参数联合临床相关指标可提高对不良妊娠结局的预测价值。

关键词 超声检查;多普勒;孕早期;子宫动脉;妊娠结局

[中图法分类号]R445.1

[文献标识码]A

Value of uterine artery Doppler parameters at the gestation of 11~13⁺⁶ weeks in predicting adverse pregnancy outcomes in low risk population

MENG Fanhui, WANG Hui, ZENG Min, GONG Xiaoping, WANG Haifei, WANG Guanjie, CAO Yunyun
Department of Ultrasound, the International Peace Maternity and Child Health Hospital, School of Medicine,
Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China

ABSTRACT Objective To establish the normal reference values of uterine artery Doppler parameters at the gestation of 11~13⁺⁶ weeks in low risk population, and to evaluate the predictive value for adverse pregnancy outcomes.**Methods** Pregnant women with 11~13⁺⁶ gestational weeks underwent prenatal ultrasound examination in our hospital from June 2019 to June 2021 were collected and divided into normal pregnancy outcome group and adverse pregnancy outcome group according to pregnancy outcome. The Doppler parameters of bilateral uterine artery including pulsatility index, resistance index, early diastolic notch and basic clinical data of pregnant women and fetal birth information were collected. The differences of the above parameters between the two groups were compared, the changes of the Doppler parameters of the bilateral uterine arteries were analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the efficacy of each parameter in predicting the adverse pregnancy outcome.**Results** A total of 800 pregnant women were involved in this study, including 740 cases in the normal pregnancy outcome group and 60 cases in the adverse pregnancy outcome group. There were statistically significant differences in maternal

基金项目:上海交通大学医工交叉基金项目(ZH2018QNA35、YG2021QN140)

作者单位:200030 上海市,上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院超声科 上海市胚胎源性疾病重点实验室 上海交通大学医学院出生缺陷与罕见病临床研究院

通讯作者:曹云云, Email: muziyun123456@163.com

body mass index (BMI), gestational age at delivery and fetal birth weight between the two groups (all $P < 0.05$). With the increase of gestational age, the mean pulsatility index (mPI), mean resistance index (mRI) and the detection rate of bilateral early diastolic notch of uterine arteries gradually decreased. ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of mPI, mRI and bilateral early diastolic notch for predicting pregnancy outcome were 0.542, 0.574 and 0.521, respectively, and the AUC of the combination of the three parameters for adverse predicting adverse pregnancy outcome was 0.648. The AUC of combined application of maternal BMI, age, mPI, mRI and bilateral early diastolic notch for predicting adverse pregnancy outcome was 0.751. **Conclusion** The normal reference range of uterine artery Doppler parameters are established in the low risk population at the gestation of 11~13⁺6 weeks. There is limited value in using only uterine artery Doppler parameters to predict pregnancy outcomes at 11~13⁺6 gestational weeks, and the combination of uterine arterial clinical related indicators can improve the predictive value of adverse pregnancy outcomes.

KEY WORDS Ultrasonography, Doppler; First trimester; Uterine artery; Pregnancy outcome

子宫动脉多普勒超声检查可间接评估妊娠期子宫、胎盘血液循环的变化。有研究^[1-3]报道母体子宫动脉与胎盘的血流灌注密切相关, 子宫动脉血流阻力降低越早提示胎盘血液循环形成越好, 而子宫动脉血流晚正常化可使子宫、胎盘血液循环仍处于高阻力状态, 导致广泛的血管内皮细胞损伤, 前列腺素₂、一氧化氮等扩血管物质合成减少, 内皮素合成增加, 促进血管痉挛, 与妊娠期高血压疾病、胎儿生长受限 (fetal growth restriction, FGR) 等不良妊娠结局的发生发展密切相关。通过多普勒超声检测子宫动脉的相关参数可以评估血管阻力的大小, 间接反映子宫、胎盘的灌注情况。子宫动脉多普勒参数在不同孕期可作为预测子痫前期、子痫、FGR、胎盘早剥和死产等不良妊娠结局的指标之一^[4-6]。本研究建立了低危人群在妊娠 11~13⁺6 周子宫动脉多普勒参数的正常参考值范围, 评估其在预测不良妊娠结局中的临床价值, 旨在探讨低危人群中子宫动脉多普勒参数与不良妊娠结局的关系。

资料与方法

一、研究对象

前瞻性收集 2019 年 6 月至 2021 年 6 月于我院建档并于妊娠 11~13⁺6 周行产前超声检查的孕妇。纳入标准: ①单胎妊娠; ②超声检查资料完整; ③随访至妊娠结局, 孕妇基本临床资料及胎儿出生信息完整。排除标准: ①年龄 < 18 岁或 > 40 岁; ②体质指数 (body mass index, BMI) > 30 kg/m²; ③子宫畸形、双胎或多胎妊娠、糖尿病、慢性高血压病史; ④有用药史 (包括阿司匹林、肝素等)、不良孕产史 (包括复发性流产史、妊娠期高血压史、死胎史、FGR、胎儿畸形史); ⑤新生儿结构畸形。本研究经我院医学伦理委员会批准, 入选

者均知情同意。

二、仪器与方法

1. 超声检查: 使用 GE Voluson E 8、E 10 彩色多普勒超声诊断仪, 4C-D 和 C1-5 经腹部探头, 频率分别为 3~5 MHz 和 1~5 MHz。受检者取平卧位, 常规经腹超声测量胎儿的头臀径、胎心率及颈项透明层厚度, 再测量母体两侧子宫动脉多普勒参数。首先获得子宫矢状切面, 确定宫颈管, 然后横向移动探头直到清晰显示宫颈旁血管丛, 打开彩色多普勒模式, 并在子宫动脉向颅侧转动以上升至子宫体时对其进行识别; 于子宫动脉分支到弓状动脉之前的点进行测量。调节声束角度与血流方向尽可能平行, 校正角度 < 30°, 以每幅图像至少显示 5 个心动周期获取血流频谱, 计算搏动指数 (pulsatility index, PI)、阻力指数 (resistance index, RI) 及两侧子宫动脉平均搏动指数 (mean pulsatility index, mPI)、平均阻力指数 (mean resistance index, mRI)^[7], 观察是否有舒张早期切迹。以上操作均由同一经验丰富的超声医师完成。

2. 分组: 根据妊娠结局分为正常妊娠结局组和不良妊娠结局组。本研究不良妊娠结局定义为^[6,8-10]: 妊娠期高血压疾病 (包括妊娠期高血压、子痫前期、子痫)、FGR (出生体质量 < 同胎龄应有体质量的第 10 百分位数以下)、死胎、胎盘早剥。

3. 临床资料收集: 包括孕妇年龄、BMI、子宫动脉检测孕周、生育史, 以及胎儿出生信息 (分娩方式、性别、出生体质量及出生孕周等)。

三、统计学处理

应用 MedCalc 15.8 统计软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 或相应百分位数表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以例或率表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。正常妊娠结局组与不良妊娠结局组按照孕周进行 4:1

匹配随机抽取样本,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析各参数预测不良妊娠结局的效能,计算曲线下面积(area under curve, AUC)、敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值及其 95% 可信区间(confidence interval, CI)。多参数联合应用的诊断效能应用 SPSS 25.0 软件进行二分类 Logistic 回归分析,计算出概率值,并将其再纳入 ROC 曲线进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究最终入组 800 例孕妇,其中正常妊娠结局组 740 例(92.50%),不良妊娠结局组 60 例(7.50%),包括死胎 2 例(0.25%)、妊娠期高血压 32 例(4.00%)、重度子痫前期 14 例(1.75%)、子痫前期 10 例(1.25%)、早发型子痫合并 FGR 2 例(0.25%)。

一、两组临床资料比较

两组孕妇 BMI 和胎儿出生孕周、出生体质量比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),其余参数比较

差异均无统计学意义。见表 1。

二、正常妊娠结局孕子宫动脉多普勒参数在妊娠 11~13⁺ 周分布趋势

正常妊娠结局孕妇两侧子宫动脉 PI、RI 及 mPI、mRI 在妊娠 11~13⁺ 周的参考值见表 2。随着孕周的增加,PI、RI 均呈逐渐下降趋势;妊娠 11~11⁺ 周时 mPI、mRI 分别为 1.69、0.76,妊娠 12~12⁺ 周时 mPI、mRI 分别为 1.61、0.75,妊娠 13~13⁺ 周时 mPI、mRI 分别为 1.56、0.74。见图 1。

两侧子宫动脉均无舒张早期切迹的检出率随着孕周的增加逐渐增高,妊娠 11~11⁺ 周、12~12⁺ 周、13~13⁺ 周的检出率分别为 11.76%、18.91%、31.82%;一侧子宫动脉有舒张早期切迹在妊娠 13~13⁺ 周的检出率最高(22.73%),妊娠 11~11⁺ 周次之(13.73%),妊娠 12~12⁺ 周最低(11.64%);两侧子宫动脉均有舒张早期切迹的检出率随着孕周的增加逐渐降低,妊娠 11~11⁺ 周、12~12⁺ 周、13~13⁺ 周的检出率分别为 74.51%、69.45%、45.45%。见表 3。

表 1 两组临床资料比较

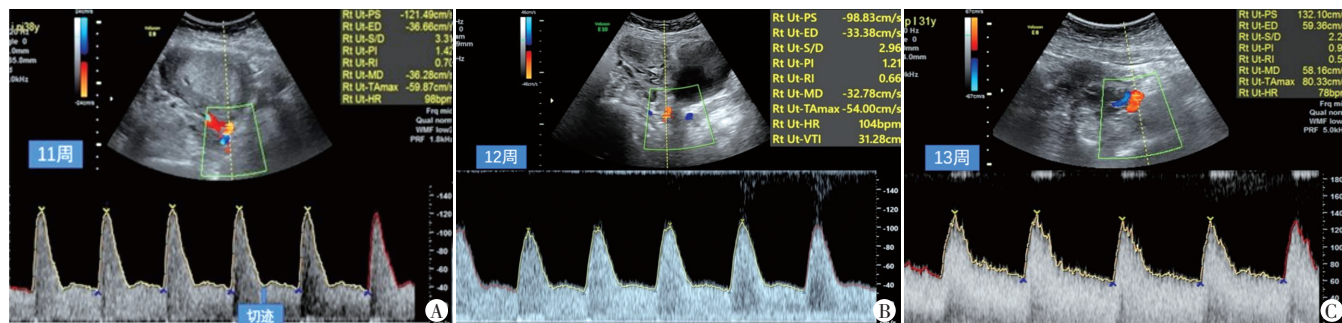
组别	孕妇年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	子宫动脉检测孕周(周)	有生育史(例)	自然妊娠(例)	胎儿出生孕周(周)	胎儿出生体质量(g)
正常妊娠结局组(740)	30.83±3.71	20.73±3.87	12.22±0.55	208	708	39.19±1.08	3392.04±404.12
不良妊娠结局组(60)	30.73±4.19	22.83±3.10	12.26±0.51	10	54	37.22±4.44	2982.83±896.84
P 值	0.892	0.004	0.708	0.206	0.163	<0.001	0.852

BMI:体质量指数

表 2 正常妊娠结局孕妇不同孕周子宫动脉 PI 及 RI 的参考值

参数	孕 11~11 ⁺ 周(102 例)						孕 12~12 ⁺ 周(550 例)						孕 13~13 ⁺ 周(88 例)					
	5th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	25th	50th	75th	90th	95th
L-PI	1.13	1.39	1.61	2.03	2.28	2.32	0.93	1.29	1.60	1.86	2.24	2.39	0.96	1.20	1.45	1.74	2.15	2.40
R-PI	1.13	1.44	1.68	1.94	2.34	2.45	0.98	1.30	1.62	1.92	2.22	2.34	1.01	1.29	1.47	1.79	2.02	2.19
mPI	1.18	1.44	1.69	1.99	2.21	2.34	1.03	1.38	1.61	1.87	2.13	2.27	1.03	1.33	1.56	1.69	1.98	2.14
L-RI	0.64	0.71	0.75	0.83	0.85	0.87	0.57	0.68	0.75	0.79	0.84	0.86	0.57	0.66	0.70	0.78	0.84	0.89
R-RI	0.61	0.71	0.76	0.81	0.84	0.86	0.59	0.68	0.75	0.80	0.83	0.86	0.60	0.68	0.74	0.78	0.82	0.83
mRI	0.64	0.73	0.76	0.81	0.84	0.85	0.61	0.69	0.75	0.79	0.83	0.84	0.61	0.69	0.74	0.76	0.81	0.85

L-PI:左侧子宫动脉搏动指数;R-PI:右侧子宫动脉搏动指数;L-RI:左侧子宫动脉阻力指数;R-RI:右侧子宫动脉阻力指数;mPI:两侧子宫动脉平均搏动指数;mRI:两侧子宫动脉平均阻力指数



A: 孕 11 周, 子宫动脉 PI 为 1.42, RI 为 0.70; B: 孕 12 周, 子宫动脉 PI 为 1.21, RI 为 0.66; C: 孕 13 周, 子宫动脉 PI 为 0.91, RI 为 0.55

图 1 正常妊娠结局孕妇不同孕周子宫动脉多普勒超声图像

表3 正常妊娠结局孕妇不同孕周子宫动脉舒张早期切迹检出情况 例(%)

孕周	无切迹	一侧有切迹	两侧有切迹
妊娠11~11 ⁺ 6周(102)	12(11.76)	14(13.73)	76(74.51)
妊娠12~12 ⁺ 6周(550)	104(18.91)	64(11.64)	382(69.45)
妊娠13~13 ⁺ 6周(88)	28(31.82)	20(22.73)	40(45.45)
合计	144(31.82)	98(13.24)	498(67.30)

三、两组子宫动脉多普勒参数比较

两组 mPI、mRI 及舒张早期切迹比较,差异均无统计学意义。见表4。

表4 两组子宫动脉多普勒参数比较

组别	mPI	mRI	舒张早期切迹(例)		
			无	一侧有	两侧有
正常妊娠结局组	1.60±0.37	0.74±0.07	144	98	498
不良妊娠结局组	1.61±0.44	0.76±0.07	12	10	38
P值	0.478	0.212	0.856		

mPI:平均搏动指数;mRI:平均阻力指数

四、ROC 曲线分析

mPI、mRI 及两侧舒张早期切迹单独预测不良妊娠结局的 AUC 分别为 0.542、0.574、0.521,三者联合应用预测妊娠结局的 AUC 为 0.648, BMI、年龄、mPI、mRI

及两侧舒张早期切迹联合应用预测妊娠结局的 AUC 为 0.751。见图 2,3 和表 5。

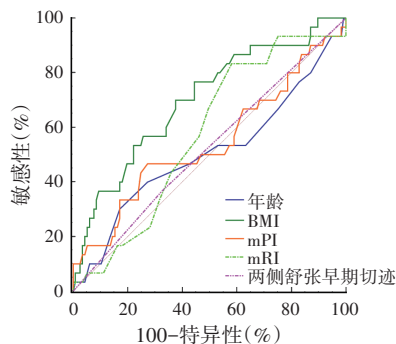


图2 年龄、BMI、mPI、mRI 及两侧舒张早期切迹单独应用预测不良妊娠结局的 ROC 曲线图

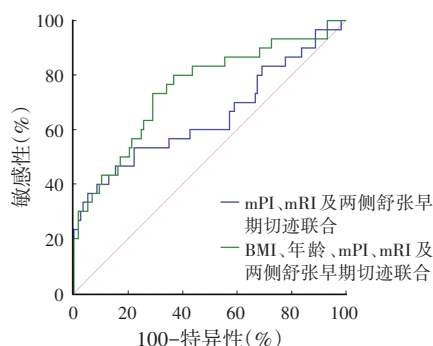


图3 多指标联合应用预测不良妊娠结局的 ROC 曲线图

表5 不同参数单独及联合应用预测妊娠结局的诊断效能

参数	截断值	AUC	敏感性(%)	特异性(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
年龄	30.00岁	0.505	30.00	82.91	31.00	82.20
BMI	21.48 kg/m ²	0.699	70.00	62.39	32.30	89.00
mPI	1.45	0.542	46.67	72.65	30.40	84.20
mRI	0.73	0.574	83.33	41.88	26.90	90.70
两侧舒张早期切迹	-	0.521	36.67	67.52	22.40	80.60
mPI、mRI 及两侧舒张早期切迹联合	-	0.648	36.67	94.87	64.70	85.40
BMI、年龄、mPI、mRI 及两侧舒张早期切迹联合	-	0.751	73.33	70.94	39.30	91.20

AUC:曲线下面积;CI:可信区间

讨 论

本研究建立了妊娠 11~13⁺6 周低危人群子宫动脉多普勒参数的正常参考值,分析了子宫动脉舒张早期切迹的检出率,结果提示随着孕周的增加,子宫动脉的 PI、RI 及两侧舒张早期切迹检出率均呈逐渐下降趋势,与文献^[9]报道基本相符合。该文献中两侧子宫动脉舒张早期切迹检出率为 46.3%,而本研究为 67.3%,二者不同的原因可能与超声仪器或检查途径不同有关,本研究所有病例均为经腹超声检查,而上述文献中是经腹和经阴道超声检查相结合。

本研究中妊娠期高血压、子痫前期、重度子痫前期、早发型子痫合并 FGR 及死胎的发生率分别为

4.00%、1.25%、1.75%、0.25% 及 0.25%,不良妊娠结局发生率为 7.50%,ROC 曲线分析表明,子宫动脉的单一指标(mPI、mRI 及两侧舒张早期切迹)对不良妊娠结局的预测价值均较低(AUC 均<0.7),而将孕妇 BMI 和年龄与子宫动脉多普勒参数联合应用可将 AUC 提高至 0.751。相关研究^[10-13]报道子痫前期的发生率约 3.40%~8.21%,早发型子痫前期的发生率约 1.0%~1.6%,重度子痫前期的发生率约 1.8%,妊娠期高血压的发生率约 2.2%;Audibert 等^[13]单独应用 mPI 在孕早期预测初产妇发生子痫前期、重度子痫和早发型子痫的诊断效能均较低(AUC 均<0.7),而联合实验室指标胎盘生长因子、抑制素 A、妊娠相关血浆蛋白 A 预测子痫前期、重度子痫和早发型子痫的 AUC 为 0.81~0.99,

敏感性分别为40.0%、54.5%和100%。另有文献^[14-15]报道在孕早期(妊娠11~13⁺6周)或孕中期(妊娠18~24周)单独应用mPI或舒张早期切迹预测FGR的诊断效能均较低(AUC均<0.7),且其预测子痫前期的AUC高于FGR。李晓菲等^[16]报道在妊娠11~13⁺6周子宫动脉舒张早期切迹组和无切迹组中妊娠期高血压疾病的检出率分别为8.3%、5.5%,不良妊娠结局发生率分别为13.1%、8.2%,妊娠期高血压组子宫动脉mPI及mRI均高于正常组(均 $P<0.05$)。李百玲等^[17]报道妊娠期高血压疾病组在妊娠11~13⁺6周中子宫动脉两侧及一侧舒张早期切迹检出率分别为39.47%、28.95%,妊娠期高血压疾病合并FGR组检出率分别为41.18%、44.12%。上述研究报道中对于子宫动脉相关参数联合其他临床指标或实验室指标预测不良妊娠结局的诊断效能均高于子宫动脉单一参数,本研究结果与之基本相符,但关于不良妊娠结局发生率及子宫动脉舒张早期切迹的检出率与本研究结果存在差异,分析其原因可能与子宫动脉检查途径、排除标准、纳入标准、样本量的不同及不良妊娠结局的定义不同等一系列因素有关。

综上所述,本研究建立了低危人群在妊娠11~13⁺6周子宫动脉多普勒参数的正常参考值范围。在妊娠11~13⁺6周单纯应用子宫动脉多普勒参数预测不良妊娠结局的价值有限,子宫动脉参数联合临床相关指标可提高对不良妊娠结局的预测价值。但由于本研究不良妊娠结局组的样本量较少,未将子痫、子痫前期、FGR等进行分层研究,同时研究主要针对低危人群,未纳入高危人群,后续将进一步扩大样本量,并对人群及不良妊娠结局进行分层,深入研究子宫动脉多普勒参数对其的预测价值,以期临床提供更多的参考依据,减少不良妊娠结局的发生。

参考文献

- [1] Song WL, Zhao YH, Shi SJ, et al. First trimester Doppler velocimetry of the uterine artery ipsilateral to the placenta improves ability to predict early-onset preeclampsia [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(16): e15193.
- [2] Celik OY, Obut M, Keles A, et al. Outcomes of pregnancies diagnosed with circumvallate placenta, and use of uterine artery pulsatility index and maternal serum alpha-fetoprotein for prediction of adverse outcomes [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2021, 262(1): 57-61.
- [3] Lu Y, Wu Y, Yang L, et al. Uterine artery Doppler velocimetry at mid-term gestation as a potential predictive factor for the resolution of placenta previa at the end of third trimester of pregnancy [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2020, 46(6): 883-889.
- [4] McLaughlin K, Hobson SR, Chandran AR, et al. Circulating maternal placental growth factor responses to low-molecular-weight heparin in pregnant patients at risk of placental dysfunction [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 226(2S): S1145-S1156.
- [5] Audette MC, Kingdom JC. Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2018, 23(2): 119-125.
- [6] Adekanmi AJ, Roberts A, Akinmoladun JA, et al. Uterine and umbilical artery Doppler in women with pre-eclampsia and their pregnancy outcomes [J]. *Niger Postgrad Med J*, 2019, 26(2): 106-112.
- [7] Bhide A, Acharya G, Baschat A, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): use of Doppler velocimetry in obstetrics [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2021, 58(2): 331-339.
- [8] Pedrosa MA, Palmer KR, Hodges RJ, et al. Uterine artery Doppler in screening for preeclampsia and fetal growth restriction [J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2018, 40(5): 287-293.
- [9] Gómez O, Figueras F, Fernández S, et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008, 32(2): 128-132.
- [10] Tianthong W, Phupong V. Serum hypoxia-inducible factor-1 α and uterine artery Doppler ultrasound during the first trimester for prediction of preeclampsia [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 6674.
- [11] Soongsatitanon A, Phupong V. Prediction of preeclampsia using first trimester placental protein 13 and uterine artery Doppler [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(22): 4412-4417.
- [12] Mendoza M, Tur H, Garcia-Manau P, et al. Cut-off values for Gaussian first-trimester screening for early-onset preeclampsia with maternal history, biochemical markers and uterine artery Doppler [J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2021, 50(1): 101827.
- [13] Audibert F, Boucoiran I, An N, et al. Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 203(4): 3831-3838.
- [14] He B, Hu C, Zhou Y. First-trimester screening for fetal growth restriction using Doppler color flow analysis of the uterine artery and serum PAPP-A levels in unselected pregnancies [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(23): 3857-3861.
- [15] Jones SL, Aviram A, Porto L, et al. Uterine artery Doppler to predict growth restriction in cases of abnormal first trimester analytes [J]. *Placenta*, 2021, 106(1): 22-24.
- [16] 李晓菲, 吴青青, 马玉庆, 等. 妊娠早期子宫动脉血流频谱与不良妊娠结局的相关性研究 [J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2011, 8(4): 786-793.
- [17] 李百玲, 侯丽颖, 王婷, 等. 子宫动脉频谱对妊娠期高血压疾病合并胎儿生长受限的诊断价值研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(23): 4599-4602.

(收稿日期:2022-05-08)