

超声鉴别儿童颅面部朗格汉斯细胞组织细胞增生症与骨淋巴瘤的临床价值

种静敏 王 玉 胡艳秀 卫 鑫 贾立群 王晓曼

摘 要 **目的** 探讨超声鉴别儿童颅面部朗格汉斯细胞组织细胞增生症(LCH)与骨淋巴瘤的临床应用价值。**方法** 选取我院经病理证实的颅面部LCH患儿30例(LCH组)和骨淋巴瘤患儿46例(淋巴瘤组),应用超声观察两组病灶数量、最大径、内部液化、骨质破坏情况(骨缺损、骨性强回声)、病灶内血流及有无周围淋巴结,并比较上述超声征象的差异。应用二元Logistic回归分析筛选鉴别诊断颅面部LCH与骨淋巴瘤的独立影响因素,并建立联合诊断模型。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各超声征象及联合诊断模型鉴别LCH与骨淋巴瘤的诊断效能;采用校准曲线评估预测概率与实际概率间的拟合优度,Bootstrap自助抽样法对其校准度进行内部验证。**结果** 两组病灶数量、骨缺损、骨性强回声、内部液化、病灶内血流情况比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。二元Logistic回归分析显示,病灶数量、骨缺损、骨性强回声均为鉴别诊断LCH与骨淋巴瘤的独立影响因素(均 $P<0.05$)。建立联合诊断模型为:Logit(P)= $-0.583+2.122\times$ 病灶数量 $-3.413\times$ 骨缺损 $+4.407\times$ 骨性强回声。ROC曲线分析显示,病灶数量、骨缺损、骨性强回声鉴别LCH与骨淋巴瘤的曲线下面积(AUC)分别为0.637、0.728、0.846,联合诊断模型的AUC为0.940,高于各超声征象单独诊断,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。联合诊断模型的校准曲线与标准曲线贴合良好;内部验证结果显示,联合诊断模型的AUC为0.927。**结论** 超声有助于儿童颅面部LCH与骨淋巴瘤的鉴别诊断,基于各超声征象建立的联合诊断模型可显著提高诊断效能,具有重要临床应用价值。

关键词 超声检查;骨淋巴瘤;朗格汉斯细胞组织细胞增生症;儿童
[中图分类号]R445.1 [文献标识码]A

Clinical value of ultrasound in the differential diagnosis of craniofacial Langerhans cell tissue hyperplasia and bone lymphoma in children

CHONG Jingmin, WANG Yu, HU Yanxiu, WEI Xin, JIA Liqun, WANG Xiaoman

Department of Ultrasound, Beijing Children's Hospital of Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China

ABSTRACT **Objective** To investigate the clinical application value of ultrasound in the differential diagnosis of craniofacial Langerhans cell histiocytosis(LCH)and bone lymphoma in children.**Methods** A total of 30 children with craniofacial LCH(LCH group) and 46 children with craniofacial bone lymphoma(bone lymphoma group) confirmed by pathology in our hospital were selected.The difference between the two groups of sonographic characteristics, including lesion number, maximum diameter, internal liquefaction, bone damage(bone defect and osseous hyper echogenicity), blood flow and presence or absence of peripheral lymph nodes was compared.The independent influencing factors for differentiating craniofacial LCH from bone lymphoma were selected by binary Logistic regression analysis, then the combined diagnostic model was established. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic efficiency of each ultrasound sign and combined diagnostic model in differentiating LCH from bone lymphoma.The calibration curve was used to evaluate the goodness of fit between the predicted probability and the actual probability, and the calibration degree was internally verified by Bootstrap self-sampling method.**Results** There were significant differences in lesion number, bone defect, osseous hyper echogenicity,

internal liquefaction, blood flow between two groups (all $P < 0.05$). Binary Logistic regression analysis showed that lesions number, bone defect, osseous hyper echogenicity were independent influencing factors for differentiating LCH from bone lymphoma (all $P < 0.05$). The combined diagnostic model was established as follows: $\text{Logit}(P) = -0.583 + 2.122 \times \text{lesion number} - 3.413 \times \text{bone defect} + 4.407 \times \text{osseous hyper echogenicity}$. ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of lesion number, bone defect, and osseous hyper echogenicity for differentiating LCH from bone lymphoma were 0.637, 0.728, and 0.846, respectively. AUC of combined diagnostic model was 0.940, which was higher than that of single diagnosis of each ultrasound sign, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The calibration curve showed that the calibration curve of the combined diagnostic model fits well with the standard curve. Internal validation results showed that the AUC of combined diagnostic model was 0.927. **Conclusion** Ultrasound is helpful for the differential diagnosis of craniofacial LCH and bone lymphoma in children. The combined diagnostic model based on each ultrasound sign could further improve the diagnostic value, and has important clinical application value.

KEY WORDS Ultrasonography; Bone lymphoma; Langerhans cell histiocytosis; Children

朗格汉斯细胞组织细胞增生症 (Langerhans cell histiocytosis, LCH) 是一种起源于髓系树突状细胞前体细胞且具有免疫调节异常和肿瘤性增殖双重特征的罕见疾病。该病发病率约为百万分之 5, 好发于儿童, 主要浸润部位包括骨骼、皮肤和垂体, 其中骨骼系统受累居首位^[1-2], 颅面骨病灶占比高达 80.5%^[3-4]。淋巴瘤是儿童第 3 位常见的恶性肿瘤, 约 20% 的患儿可出现骨骼侵犯, 且可累及全身各处骨骼, 尸检中检出率达 80%, 初诊误诊率为 34%~90%^[5]。骨淋巴瘤分为原发性骨淋巴瘤和继发性骨淋巴瘤, 前者以四肢长骨、脊椎和盆骨最为常见^[6], 后者以颅面骨多见^[7]。临床上骨淋巴瘤及 LCH 患儿首发症状多为颅面部包块, 常以软组织包块和/或肿痛就诊, 影像学表现多样且无特异性。LCH 和骨淋巴瘤均为侵袭性骨病变, 但治疗方案完全不同, LCH 治疗采用分型、分级而分治, 局限于单一部位、单系统的患儿仅需局部切除或临床观察 (该病具有自限性倾向^[8]); 而淋巴瘤一经确诊应依据临床分期和病理分型采用不同化疗方案, 一般不采用手术治疗, 手术仅用于临床活检或去除影响患儿功能的局部病灶。准确鉴别 LCH 与骨淋巴瘤可避免不必要的手术, 尽早制定最佳治疗方案。超声具有无辐射、操作简便等优势, 在评估浅表病灶方面具有独特优势, 已成为儿科疾病的首选检查方法。本研究旨在探讨超声鉴别儿童颅面部 LCH 与骨淋巴瘤的临床应用价值。

资料与方法

一、研究对象

选取 2016 年 1 月至 2022 年 12 月我院经病理证实的颅面部骨淋巴瘤患儿 46 例 (淋巴瘤组) 和 LCH 患儿 30 例 (LCH 组), 淋巴瘤组男 35 例, 女 11 例, 年龄 1~

15 岁, 中位年龄 5.00 (3.00, 9.25) 岁, 单发 15 例, 多发 31 例; LCH 组男 12 例, 女 18 例, 年龄 8 个月~9 岁, 中位年龄 2.50 (1.45, 7.00) 岁, 单发 18 例, 多发 12 例。纳入标准: ①首发症状均为颅面部软组织包块和/或肿痛, 累及颅面骨; ②术前均行超声检查, 且病理结果完整; ③均为首次超声检查, 且图像清晰; ④多发病灶患儿选取最大病灶进行分析。排除标准: ①非颅面部骨病灶; ②治疗后复发病例。本研究经我院医学伦理委员会批准 (伦审号: [2023]-E-098-R), 因回顾性研究故免除患儿家属知情同意。

二、仪器与方法

使用 Philips iU 22 和日立 Ascend 彩色多普勒超声诊断仪, L12-5 探头, 频率 5~12 MHz; L74M 探头, 频率 5~13 MHz。患儿取平卧位, 使用二维超声对其颅面部病灶及周围进行扫查, 配合不佳者给予 10% 水合氯醛镇静, 记录病灶数量 (单发/多发)、最大径、内部液化、骨质破坏情况 (骨缺损、骨性强回声) 及有无周围淋巴结; CDFI 观察病灶内血流情况并进行 Adler 半定量血流分级。以上操作均由 2 名具有 5 年以上工作经验的超声医师完成, 如诊断结果不一致, 经高年资超声医师会诊协商一致。由于仅从超声图像中难以界定死骨与病灶内钙化, 故将二者合并定义为骨性强回声, 分为密集或稀疏 (密集定义为骨性强回声多, 或聚集成片, 伴明显声影; 稀疏定义为点状、小片状骨性强回声, 声影可不明显, 散在分布)。Adler 半定量血流分级标准^[9]: 0 级, 未见血流; 1 级, 1~2 个点状或细棒状血流; 2 级, 3~4 个点状或 1 个较长血管; 3 级, 5 个以上点状或 2 个较长血管。本研究将 0~1 级归为少量血流, 2~3 级归为丰富血流。

三、统计学处理

应用 SPSS 23.0、R 3.6.1、MedCalc 15.2.2 统计软件,

计量资料先行 Shapiro-Wilk 检验,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以频数或率表示,采用秩和检验。应用二元 Logistic 回归分析筛选鉴别诊断颅面部 LCH 与骨淋巴瘤的独立影响因素,并建立联合诊断模型。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各超声征象及联合诊断模型鉴别 LCH 与骨淋巴瘤的诊断效能;采用校准曲线评估预测概率与实际概率间的拟合优度,Bootstrap 自助抽样法(500 次)对其校准度进行内部验证;曲线下面

积(AUC)比较采用 Delong 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组一般资料及超声征象比较

两组患儿年龄、病灶数量、骨缺损、骨性强回声、内部液化、血流情况比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);病灶最大径和有无周围淋巴结比较差异均无统计学意义。见表 1 和图 1、2。

表 1 LCH 组与淋巴瘤组一般资料及超声征象比较

组别	男/女 (例)	年龄(岁)	病灶数量(例)		骨缺损(例)		骨性强回声(例)		最大径 (cm)	内部液化 (例)	血流(例)		周围淋巴结(例)	
			单发	多发	有	无	密集	稀疏			丰富	少量	有	无
LCH 组(30)	12/18	2.50(1.45, 7.00)	18	12	28	2	6	24	3.6(2.6, 4.5)	7	13	17	10	20
淋巴瘤组(46)	35/11	5.00(3.00, 9.25)	15	31	22	24	41	5	3.9(3.1, 5.0)	1	35	11	23	23
χ^2/Z 值	2.227	2.993	5.545		16.707		36.774		-0.951	8.632	8.372		2.053	
P 值	0.136	0.030	0.019		<0.001		<0.001		0.341	0.003	0.004		0.152	

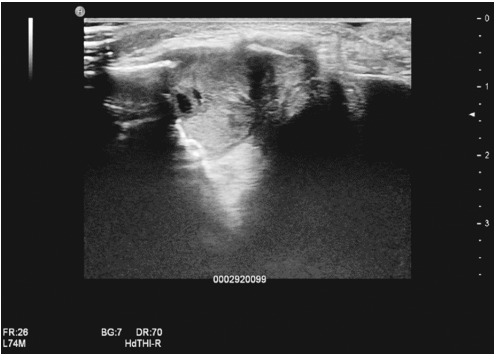


图 1 LCH 组患儿(女, 2 岁)声像图示左眶壁骨外形不完整,骨破坏形成骨缺损,边缘清晰、光整,低回声包块填充其中,死骨位于原骨质走行区

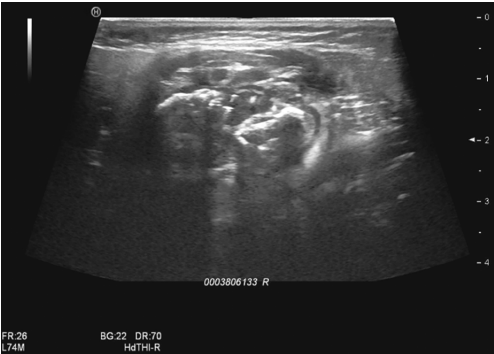


图 2 淋巴瘤组患儿(女, 3 岁)声像图示右下颌骨外形不完整,骨质明显缺损,边缘多不清晰、不光整,较多骨性强回声呈杂乱分布

二、二元 Logistic 回归分析及联合诊断模型的建立

将两组比较差异有统计学意义的一般资料和超声征象纳入二元 Logistic 回归分析,结果显示病灶数量、骨缺损、骨性强回声均为鉴别诊断颅面部 LCH 与骨淋巴瘤的独立影响因素(均 $P<0.05$)。见表 2。建立

联合诊断模型为: $\text{Logit}(P) = -0.583 + 2.122 \times \text{病灶数量} - 3.413 \times \text{骨缺损} + 4.407 \times \text{骨性强回声}$ 。

表 2 二元 Logistic 回归分析

变量	回归系数	OR 值(95% 可信区间)	P 值
病灶数量	2.122	8.345(1.362~51.139)	0.022
骨缺损	-3.413	0.033(0.003~0.339)	0.004
骨性强回声	4.407	82.006(10.819~621.59)	<0.001
常数项	-0.583	12.589(-)	0.030

三、联合诊断模型的效能分析及验证

病灶数量、骨缺损、骨性强回声鉴别 LCH 与淋巴瘤的 AUC 分别为 0.637(95% 可信区间: 0.519~0.744)、0.728(95% 可信区间: 0.613~0.823)、0.846(95% 可信区间: 0.745~0.918), 联合诊断模型的灵敏度为 100%, 特异度为 80.00%, 准确率为 94.74%, AUC 为 0.940(95% 可信区间: 0.861~0.981), 其 AUC 高于各超声征象单独诊断, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见图 3。

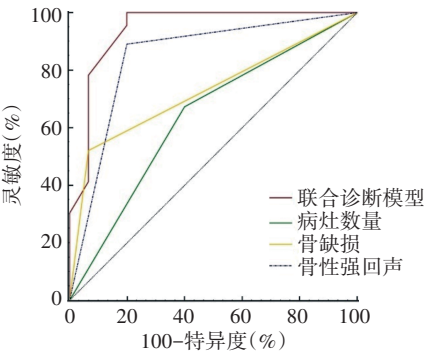


图 3 各超声征象及联合诊断模型鉴别颅面部 LCH 与骨淋巴瘤的 ROC 曲线图

校准曲线显示,联合诊断模型预测概率的平均绝对误差为 0.071,校准曲线与标准曲线贴合良好。见图 4。采用 Bootstrap 自助抽样法对样本重复自助抽样 500 次进行内部验证, AUC 为 0.927(95% 可信区间: 0.839~1.000)。

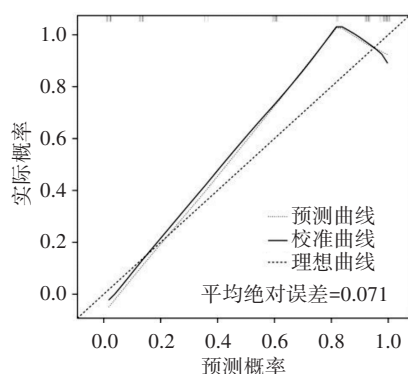


图4 联合诊断模型的校准曲线图

讨 论

LCH 又称组织细胞增生症 X、非脂质网状内皮细胞增生症,是一种组织细胞过度增殖及聚集的疾病,多见于儿童^[10]。淋巴瘤是起源于淋巴结和其他器官淋巴组织的一种恶性肿瘤,发病率仅次于白血病和脑瘤。儿童淋巴瘤恶性程度高,治疗方法多为放化疗、骨髓移植。尽管 LCH 也需依据分型、分级选择不同的化疗方案,但其预后及远期疗效均优于具有高度侵袭性的恶性淋巴瘤^[11]。LCH 和淋巴瘤侵袭颅面部时常表现出相似的临床症状,且超声显示为相似的溶骨性骨质破坏。目前 LCH 和淋巴瘤骨质破坏的相关影像学方法多与 CT 相关。对二者的鉴别,尤其是超声表现的异同鲜有报道。基于此,本研究尝试寻找超声鉴别二者的有效征象,探讨其临床应用价值。

LCH 多见于 4 岁以下婴幼儿,淋巴瘤多见于学龄期儿童,本研究中 LCH 组和淋巴瘤组患儿中位年龄分别为 2.50(1.45, 7.00) 岁和 5.00(3.00, 9.25) 岁,差异有统计学意义($P=0.030$)。但两组患儿年龄范围存在重叠,提示年龄对两种疾病的鉴别诊断具有局限。LCH 可侵犯全身多系统、多器官,以骨骼病变最为常见,单发多见^[10],但朗格汉细胞可因抗原或受病理刺激有高度迁移性,因此病灶也可呈多发。Arkader 等^[11]研究纳入 79 例 LCH,其中单发 45 例,多发 34 例。本研究 LCH 组中单发 18 例,多发 12 例,与上述文献报道结果相似。儿童淋巴瘤侵袭性高,进展快,常累及骨骼,大多病灶呈多发。本研究 LCH 组与淋巴瘤组病灶数量比

较差异有统计学意义($P=0.019$),且 Logistic 回归分析显示病灶数量为鉴别诊断颅面部 LCH 与骨淋巴瘤的独立影响因素($OR=2.122, P=0.022$),提示多发病灶倾向骨淋巴瘤,而单发病灶则更倾向 LCH。但 ROC 曲线分析显示以此超声征象进行鉴别诊断效能较低(AUC 为 0.637),需进一步探讨更有效的超声征象。

临床上 LCH 部分病灶可发生出血、坏死,内部出现液化,若观察到病灶内囊性液区有助于 LCH 的诊断。Liu 等^[12]和吕传凯等^[4]研究报道儿童 LCH 中,出现液化者分别为 2 例(13.3%)和 9 例(25.7%),而杨琴等^[13]研究报道儿童 LCH 出现液化者为 17 例(65.4%),分析液化占比偏高的原因可能与后者研究仅纳入颅骨病例有关。本研究 LCH 组出现液化者 7 例,占比约 23.3%,与吕佳凯等^[4]研究结果相似。浅表淋巴瘤液化少见^[14-15],出现液化者多见于盆腹腔等处较大瘤灶,因瘤灶中心供血不足所致。本研究淋巴瘤组中仅见 1 例,首诊时误诊为化脓性炎症。两组内部液化占比比较差异有统计学意义($P=0.003$),但可能由于淋巴瘤组样本量较少,二元 Logistic 回归分析显示内部液化并非 LCH 与骨淋巴瘤鉴别诊断的独立影响因素,关于该超声征象的临床价值尚待今后累积样本量进一步研究。LCH 病理过程分为 3 个阶段^[16]:朗格汉斯细胞聚齐期、肉芽肿期及退缩期;血流丰富可能提示病灶处于聚齐期或肉芽肿期,细胞增殖活跃^[12];而退缩期以纤维结缔组织增生、纤维化为主,血流稀疏。本研究 LCH 组中血流丰富 13 例,稀疏 17 例,与 Liu 等^[12]研究结果相似。本研究淋巴瘤组中血流丰富患儿占比高,约 76.1%(35/46),两组血流情况比较差异有统计学意义($P=0.004$),但 Logistic 回归分析显示其并非鉴别诊断的独立影响因素,提示以血流情况鉴别 LCH 与淋巴瘤的价值尚待进一步探讨。

LCH 的侵袭性较强,骨质破坏更加严重,其超声表现多为骨质缺损明显,边缘清晰、光整,可呈阶梯形或喇叭口形的“穿孔样”改变^[2,12];淋巴瘤骨质破坏部分表现为骨密质和骨松质的完全缺失,呈“穿凿样”,部分仅表现为骨密质不同程度的破坏,对应的超声表现分别为骨质完全缺损和骨皮质不连续、不光整^[14]。分析原因可能与瘤细胞转移方式相关,经骨髓转移的瘤细胞自内向外蔓延,当发现包块时说明该处病灶已处于中晚期,骨破坏较彻底呈完全缺损状;经淋巴或血行转移的瘤细胞侵蚀自外向内,因此早期出现骨皮质不光整,中晚期才出现完全骨质缺损。本研究结果显示 LCH 组与淋巴瘤组骨缺损占比比较差异有统计

学意义($P<0.001$),提示 LCH 骨缺损较淋巴瘤更为常见。二元 Logistic 回归分析显示骨缺损为 LCH 与骨淋巴瘤鉴别诊断的保护因素($OR=0.033, P=0.004$),表明骨缺损越严重越倾向 LCH。朗格汉斯细胞吞噬功能较弱,纤维愈合修复过程中往往出现骨质增生^[4,17],故其所对应的骨性强回声数量相对较少,多分布于病灶边缘或原骨质破坏走行区^[4];淋巴瘤骨破坏周围碎骨多且相对杂乱,少数瘤灶内还可出现瘤骨,可能与瘤细胞侵蚀程度不同步及病灶部位骨质情况、瘤细胞在不同部位的数量有关。本研究结果显示 LCH 组与淋巴瘤组骨性强回声占比比较差异有统计学意义($P<0.001$),二元 Logistic 回归分析显示骨性强回声为 LCH 与骨淋巴瘤鉴别诊断的危险因素($OR=82.006, P<0.001$),提示在骨破坏程度上 LCH 更严重。

本研究 ROC 曲线分析显示,病灶数量和骨缺损鉴别 LCH 与淋巴瘤的诊断效能均较低(AUC 分别为 0.637 和 0.728)。理论上淋巴瘤作为恶性肿瘤,病灶数量应更多,范围更广,程度更重,但考虑到颅面部位置外露,病灶容易早期显现,导致淋巴瘤与 LCH 表现重叠,因此仅凭理论上的溶骨性骨破坏表现作为诊断依据不完全可靠。骨性强回声对应的死骨、碎骨、残存骨的数量具有间接提示作用,骨性强回声稀疏的 LCH 骨破坏相对缓慢且程度较轻,符合其作为良性病变的病理特点;而骨性强回声密集的恶性淋巴瘤骨破坏进展相对较快且程度较严重,因此具有更高的诊断效能(AUC 为 0.846)。本研究进一步基于上述超声征象建立联合诊断模型,结果发现该模型 AUC 为 0.940,高于各超声征象单独诊断(均 $P<0.05$);校准曲线和内部验证显示,该模型具有满意的校准度,为临床鉴别儿童颅面部 LCH 与骨淋巴瘤开拓了新思路。

本研究的局限性:①为单中心、回顾性研究,样本量小,且未进行外部验证;②仅纳入颅面部病灶进行分析,尚未探讨是否适用于四肢长骨;③未进一步分析不同亚型淋巴瘤,其与 LCH 是否存在更多的鉴别要点需进一步研究。今后需行多中心、大样本前瞻性研究,并进行外部验证。

综上所述,超声有助于儿童颅面部 LCH 与骨淋巴瘤的鉴别诊断,基于各超声征象建立的联合诊断模型可显著提高诊断效能,具有重要临床应用价值。

参考文献

- [1] 牟东云,张艳金,杨舟,等.骨朗格汉斯组织细胞增生症诊断难点分析[J].中国肿瘤临床,2022,49(11):558-563.
- [2] Zhang Q, Zhao X, Chen W, et al. Ultrasound-assisted diagnosis of Langerhans cell hyperplasia of the sternum: a case report[J]. Radiol Case Rep, 2021, 16(6): 1535-1538.
- [3] Ong AA, Rosi-Schumacher M, Pizzuto M. Langerhans cell histiocytosis of the skull[J]. Ear Nose Throat J, 2021, 100(4): 219-221.
- [4] 吕传凯,王晓曼,贾立群,等.儿童朗格汉斯细胞组织细胞增生症骨骼系统受累超声诊断价值[J].中国超声医学杂志,2021,37(5): 506-508.
- [5] 孙海林.儿童恶性淋巴瘤 CT 表现[J].中国医刊,2012,47(2): 12-16.
- [6] 冯强强,李新彤,钱占华,等.四肢原发性骨淋巴瘤的临床及影像分析[J].中国骨与关节杂志,2022,11(3): 169-173.
- [7] 夏宾,朱景瑞,窦国胜.骨淋巴瘤影像学诊断与鉴别诊断[J].中国实用医刊,2017,44(4): 90-92.
- [8] 汤波,洪晓冬,池垚,等.儿童颅骨嗜酸性肉芽肿 9 例超声表现[J].中国乡村医药,2022,29(1): 58.
- [9] 张佳琦,曹军英.动态血流量定量分析在乳腺肿块良恶性鉴别中的应用价值[J].中国医疗设备,2023,38(4): 91-95.
- [10] Reisi N, Raeissi P, Harati Khalilabad T, et al. Unusual sites of bone involvement in Langerhans cell histiocytosis: a systematic review of the literature[J]. Orphanet J Rare Dis, 2021, 16(1): 1.
- [11] Arkader A, Glotzbecker M, Hosalkar HS, et al. Primary musculoskeletal Langerhans cell histiocytosis in children: an analysis for a 3-decade period[J]. J Pediatr Orthop, 2021, 29(2): 201-207.
- [12] Liu L, Lin Z, Wang R, et al. Ultrasonographic analysis of Langerhans cell histiocytosis in children: a report of 55 cases[J]. J Int Med Res, 2022, 50(9): 3000605221126378.
- [13] 杨琴,邓倾,孙莹,等.颅骨嗜酸性肉芽肿的临床特征及高频超声表现[J].中国超声医学杂志,2018,34(2): 97-100.
- [14] 罗爱琴.儿童浅表器官结外淋巴瘤的超声诊断及病理特征分析[J].国际医药卫生导报,2019,25(5): 770-772.
- [15] Aydos U, Ünal ER, Özçelik M, et al. Texture features of primary tumor on 18F-FDG PET images in non-small cell lung cancer: the relationship between imaging and histopathological parameters [J]. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed), 2021, 40(6): 343-350.
- [16] 邢菲,孙娜娜,刘希胜.朗格汉斯细胞组织细胞增生症的影像学诊断及病理学特征[J].实用放射学杂志,2019,35(8): 1294-1298.
- [17] 张玲,胡桂周,唐浩,等.骨朗格汉斯组织细胞增生症的影像学分析[J].放射学实践,2013,28(8): 882-885.

(收稿日期:2023-07-12)