

氟哌噻吨美利曲辛治疗感觉敏感性膀胱过度活动症的疗效研究^{*}

俞江^{1,2} 王博² 吕婷婷¹ 顾寅璐¹ 方伟林¹ 蒋晨¹ 吕坚伟¹

[摘要] 目的:探讨氟哌噻吨美利曲辛治疗感觉敏感性膀胱过度活动症(OAB)的临床疗效。方法:2019 年 7 月~2019 年 12 月门诊就诊的 OAB 患者中,选取临床以时刻尿意感为主要症状、尿动力检查膀胱初始尿意容量<150 mL 且无明显逼尿肌过度活动的女性 OAB 患者 72 例,随机分为氟哌噻吨美利曲辛试验组 36 例和托特罗定对照组 36 例,试验组每天口服氟哌噻吨美利曲辛 1 片(含氟哌噻吨 0.5 mg 和美利曲辛 10 mg),对照组每天口服托特罗定缓释片 4 mg,两组治疗周期均为 12 周,每组患者治疗前后分别评估 24 h 排尿日记、OABSS 评分、OAB-V8 评分、生活质量 QOL 评分以及尿动力检查,分析比较两组的临床疗效及安全性。结果:试验组和对照组在治疗前患者 OABSS 评分、OAB-V8 评分以及尿动力检测膀胱初始尿意容量差异均无统计学意义($P>0.05$);试验组和对照组治疗 12 周后 OABSS 评分分别为 (4.3 ± 1.9) 分和 (4.8 ± 2.1) 分($P>0.05$)、OAB-V8 评分分别为 (9.3 ± 4.9) 分和 (11.6 ± 4.7) 分($P<0.05$)、尿动力膀胱初始尿意容量分别为 (165.5 ± 31.8) mL 和 (129.0 ± 33.6) mL($P<0.01$);试验组和对照组的治療有效率分别为 86.1%(31/36)和 63.8%(23/36)($P<0.05$)。两组患者均未出现严重不良反应。结论:氟哌噻吨美利曲辛治疗感觉敏感性 OAB 的疗效优于托特罗定,且安全性好,为感觉敏感性 OAB 的临床治疗提供了新的思路。

[关键词] 感觉敏感性;膀胱过度活动症;氟哌噻吨美利曲辛;托特罗定

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2020.12.009

[中图分类号] R694 **[文献标志码]** A

Study on the efficacy of flupentixol melitracen in the treatment of hypersensitive overactive bladder syndrome

YU Jiang^{1,2} WANG Bo² LV Tingting¹ GU Yinjun¹ FANG Weilin¹
JIANG Chen¹ LV Jianwei¹

(¹Department of Urology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200127, China; ²Department of Urology, Suzhou Kowloon Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine)

Corresponding author: LV Jianwei, E-mail: jvwass@126.com

Abstract Objective: To explore the efficacy of flupentixol melitracen on female hypersensitivity overactive bladder syndrome (OAB). **Method:** From July 2019 to December 2019, a total of 72 outpatient patients were chosen and randomly divided into an experimental group and a control group when the following conditions were met: patients complained of persistent micturition desire and urodynamics showed increased bladder sensation without detrusor overactivity. Thirty-six cases in experimental group were treated with flupentixol melitracen (flupentixol 0.5mg and melitracen 10mg) orally once daily, while 36 cases in control group were treated with tolterodine 4mg once daily. Voiding diary, OABSS score, OAB-V8 score, QOL and urodynamics were assessed for each group after 12 weeks. **Result:** The OABSS, OAB-V8 and the volume of first sense of filling period between two groups showed no difference ($P>0.05$) before therapy. Twelve weeks later, OABSS of experimental group and control group were (4.3 ± 1.9) and (4.8 ± 2.1) , respectively ($P>0.05$). OAB-V8 of the two groups were (9.3 ± 4.9) and (11.6 ± 4.7) , respectively ($P<0.05$). First sense volume of filling period was (165.5 ± 31.8) ml in the experimental group and (129.0 ± 33.6) ml in the control group ($P<0.01$). The effective rate was 86.1% (31/36) in the experimental group and 63.8% (23/36) in the control group ($P<0.05$). There was no severely adverse reactions. **Conclusion:** This study revealed flupentixol melitracen had better efficacy than tolterodine in the treatment of female hypersensitivity OAB. Our findings provide a new approach to the treatment of hypersensitivity OAB

^{*}基金项目:上海市综合医院中西医结合专项建设项目(No:ZHYY-ZXYJHZX-201601);上海市卫生和计划生育委员会科研课题项目(No:201840114)

¹上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿外科(上海,200127)

²上海交通大学医学院附属苏州九龙医院泌尿外科

通信作者:吕坚伟, E-mail: jvwass@126.com

and has good security.

Key words hypersensitivity; overactive bladder; flupentixol melitracen; tolterodine

膀胱过度活动症(overactive bladder, OAB)是一种以尿急为特征的症候群,常伴有尿频、夜尿甚至尿失禁。成年女性 OAB 发病率可达 12-16%^[1-2],最近的流行病学调查提示亚洲人群 OAB 现患病率可达 15.1%^[3]。托特罗定等 M 受体阻滞剂作为中华医学会泌尿分会(CUA)指南推荐的一线药物对大部分患者有效,仍有不少治疗效果欠佳的 OAB 患者。此类患者可能存在膀胱感觉敏感、精神心理、慢性炎症等多方面因素^[4-6],有时单纯通过 M 受体阻滞剂抑制逼尿肌活动难以取得良好效果。我们尝试应用氟哌噻吨美利曲辛治疗感觉敏感性的 OAB 患者,取得了较好疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2019 年 7 月~2019 年 12 月在上海交通大学附属仁济医院泌尿外科就诊的怀疑 OAB 的女性患者经详细询问病史,行尿常规、尿培养和泌尿系超声检查,排除泌尿道感染、结石、梗阻、神经源性膀胱、肿瘤及畸形等其他疾病,同时使用汉密尔顿焦虑量表及抑郁自评量表排除精神疾病引起的排尿症状。确诊为 OAB 后,选取主要临床症状表现为随膀胱充盈而出现时刻有尿意感觉的患者,行尿动力检查,进一步筛选出膀胱感觉过度敏感的女性 OAB 患者 72 例。具体入组标准参考 OAB 指南^[7]、OAB 尿动力分型^[8]及既往文献^[9],需符合以下条件:①主要症状为随膀胱充盈较早出现并渐加重的尿意感,无尿失禁;②尿动力首次膀胱充盈感<150 mL^[10];③尿动力检查未见明显逼尿肌过度活动。72 例入组患者随机分为氟哌噻吨美利曲辛治疗试验组 36 例和托特罗定治疗对照组 36 例。患者均知晓本研究,并签署知情同意书,所有临床操作均符合我院伦理委员会的各项规定。

1.2 治疗方法

两组患者均在生活方式干预、膀胱训练基础上给予药物治疗。试验组给予氟哌噻吨美利曲辛片

1 片(含氟哌噻吨 0.5 mg 和美利曲辛 10 mg)/d,口服;对照组给予托特罗定缓释片 1 片(4 mg)/d,口服。两组治疗周期均为 12 周。

1.3 观察指标

所有患者治疗前后均给予 24 h 排尿日记、OAB-V8 评分、生活质量 QOL 评分、OABSS 评分和尿动力学检查。记录用药期间的不良事件。判断总体临床效果:①显著疗效:OAB-V8 评分下降>2/3;②无效:OAB-V8 评分下降<1/3;③有效:OAB-V8 评分下降介于无效和显著疗效之间。治疗有效率=(OAB-V8 评分改善≥1/3 的患者数÷患者总数)×100%。

1.4 统计学方法

应用 SPSS22.0 软件进行统计分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两均数间比较采用 *t* 检验。多个样本率的比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

本研究纳入患者年龄 26~69 岁,平均(48.1±10.5)岁,病程 6 个月~16 年,平均(3.3±2.9)年,治疗前两组患者年龄、病史、24 h 排尿次数、OABSS 评分、OAB-V8 评分、QOL 评分以及尿动力检测膀胱初始尿意容量差异均无统计学意义。

治疗 12 周后,试验组有效率为 86.1%(31/36),高于对照组的 63.8%(23/36)($P < 0.05$)。治疗后两组患者 24 h 排尿次数、OABSS、OAB-V8、QOL 评分较治疗前均有改善($P < 0.05$)。治疗后两组间的 OAB-V8、QOL 评分的差异有统计学意义($P < 0.05$),进一步分析发现 OAB-V8 中的不适尿意感单项评分试验组改善明显优于对照组($P < 0.01$)(表 1)。两组患者治疗前后储尿期尿动力检测指标比较(表 2)提示治疗后试验组初始尿意感时膀胱容量的改善程度明显高于对照组($P < 0.01$)。

表 1 两组感觉敏感性 OAB 患者治疗前后的相关评分比较

$\bar{x} \pm s$

组别		24 h 排尿次数	OABSS 评分/分	OAB-V8 评分/分	不适的尿意感评分/分	QOL 评分/分
试验组	治疗前	14.3±3.5	7.8±1.8	19.3±5.6	3.7±0.8	4.8±0.6
	治疗后	9.6±3.9 ¹⁾	4.3±1.9 ¹⁾	9.3±4.9 ¹⁾	1.5±0.7 ¹⁾	2.1±0.8 ¹⁾
对照组	治疗前	14.5±3.3	7.9±1.5	19.3±5.5	3.5±1.0	4.6±1.0
	治疗后	10.6±3.5 ¹⁾	4.8±2.1 ¹⁾	11.6±4.7 ¹⁾²⁾	2.7±1.2 ¹⁾³⁾	2.9±1.0 ¹⁾²⁾

与本组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$,与试验组比较,²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$ 。

表 2 两组感觉敏感性 OAB 患者治疗前后尿动力检测指标比较

 $\bar{x} \pm s$

组别		初始尿意感时的膀胱容量/mL	膀胱最大容量/mL	顺应性/(mL · cmH ₂ O ⁻¹)
试验组	治疗前	120.7 ± 23.4	348.3 ± 91.2	63.1 ± 25.7
	治疗后	165.5 ± 31.8 ¹⁾	382.6 ± 78.2	79.7 ± 32.2
对照组	治疗前	117.2 ± 29.4	332.1 ± 102.3	60.6 ± 37.2
	治疗后	129.0 ± 33.6 ¹⁾²⁾	369.6 ± 98.3	74.8 ± 38.6

与本组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$; 与试验组比较,²⁾ $P < 0.01$ 。

2.2 不良反应

两组患者药物治疗期间总体耐受性良好,试验组出现轻微头晕 2 例;对照组出现便秘 1 例,口干 2 例。两组患者均无排尿困难及严重不良反应情况发生。

3 讨论

2002 年,国际尿控协会定义 OAB 为以尿急为特征,常伴有尿频和夜尿增多,伴或不伴急迫性尿失禁的症候群。目前临床常用的 M 受体阻滞剂通过抑制逼尿肌过度活动,对大部分患者有效,但仍存在不少治疗效果欠佳的病例。OAB 的发病机制被认为与以下因素有关:①逼尿肌不稳定和储尿期逼尿肌异常收缩;②膀胱感觉过敏,即在较小的膀胱容量时便出现排尿欲;③尿道及盆底肌功能异常;④其他原因,如精神心理因素,激素代谢失调等。我们在临床治疗中,也发现一部分患者接受 M 受体阻断剂治疗效果不佳,甚至部分患者虽然 24 h 排尿次数减少,但时刻存在着耻骨上区和尿道口的坠胀和尿意感,严重影响了生活质量。

近年来随着对 OAB 发病机制理解的加深,逼尿肌过度活动以外的因素得到重视。膀胱感觉增加、慢性炎症、精神心理等多种因素参与可能是 M 受体阻滞剂治疗效果不佳的原因^[4-6]。以上说明我们在药物治疗方面需要新的思路,在患者选择方面也要加以区分。首先,门诊时我们重视对患者的问诊。目前国际上有区分 2 种不同尿急症状的呼声^[11-12],一种为突然出现难以控制的尿急迫感,可呈现为“全”或“无”的症状,如同开关一样,严重时出现尿失禁;另一种尿急感为随膀胱容量增加而较早出现的时刻尿意感,可以一定程度延迟排尿。国际上流行的 OAB-V8 和 OAB-q 两种评分表都有“尿急不适想排尿”和“有些预兆或突发尿急和难以控制的尿急迫”两种不同表述^[13-14]。国内文献中最常用的 OABSS 表格中,尿急的表达仅有“突然想解小便难以忍受的现象”,往往难以区分这两种不同的尿急症状。在临床治疗中我们发现以“耻骨上区和尿道口的时刻尿意感”为主诉的膀胱感觉敏感的 OAB 患者并不在少数。结合患者症状特征、文

献报道^[4,11]和尿动力检查我们考虑这种憋胀不适的时刻尿意感更多地与膀胱感觉敏感性增加有关。因此我们建议在评估这类感觉敏感性 OAB 患者时应用 OAB-V8 评分表可能更为合适。

在尿动力检查方面,本研究的人组患者参照了 OAB 的尿动力学分型方法。①没有逼尿肌无意识收缩;②有逼尿肌无意识收缩,患者知道但能中止;③有逼尿肌无意识收缩,患者知道且不能中止但收缩括约肌;④逼尿肌收缩但患者不知道,并且不能中止收缩^[8]。I 型患者的症状和尿动力特征被认为与膀胱感觉敏感的因素有关。国内也有学者对 OAB 根据尿动力检查分型来预判应用 M 受体阻滞剂治疗的效果^[15]。在本研究中,我们结合症状和尿动力学检查,以尿动力检查初始尿意时的膀胱容量 < 150 mL 且无明显逼尿肌过度活动^[8-10]作为筛选出膀胱感觉敏感性 OAB 患者的参考依据。

托特罗定等 M 受体阻滞剂通过竞争性结合逼尿肌 M 受体,阻止其与乙酰胆碱的结合来抑制逼尿肌过度活动,是 OAB 指南推荐的一线用药^[7],也是许多 OAB 相关研究的标准治疗方案和新治疗方法的对照治疗用药。正常人和 OAB 患者的排尿都需要从感觉到运动多个环节的参与,感觉敏感性 OAB 患者的症状的发生也有 M 受体兴奋的因素参与。我们查阅文献并未有明确 M 受体兴奋或抑制在感觉敏感性 OAB 中作用的相关报道,但参考 OAB 尿动力学分型,尿意和尿急迫感明显的患者中,存在逼尿肌兴奋的患者占 44%~85%^[8,15]。我们认为 M 受体阻滞剂可以降低膀胱感觉敏感的可能机制包括:M 受体影响膀胱感觉传入如减低 A-δ 和 C 纤维活动性^[16]和 M 受体阻断剂可通过影响前额叶皮层从而降低 OAB 患者的膀胱感觉敏感^[17]。但总体来说,M 受体阻滞剂的作用还是以抑制逼尿肌过度活动为主,大部分研究认为其在感觉敏感性 OAB 中的作用低于逼尿肌过度活动为主的 OAB 患者^[9,15]。

根据文献报道,抗抑郁药被认为对缓解 OAB 症状有一定的作用^[18-19]。氟哌噻吨美利曲辛是一种抗抑郁药,有观点认为 OAB 膀胱感觉敏感与中

枢致敏有关,抗抑郁药及普瑞巴林等药物能够抑制中枢致敏^[20]。氟哌噻吨美利曲辛由多巴胺 D₂ 受体阻滞剂氟哌噻吨和抗抑郁药美利曲辛组成,具有缓解躯体化症状和精神心理因素的作用。此外,美利曲辛可以增加突触前的去甲肾上腺素和 5-羟色胺浓度^[21-22],其中 5-羟色胺浓度增加可以降低膀胱的感觉^[23-24],而去甲肾上腺素能够兴奋 β 受体,激动 β 受体特别是 β_3 受体有增加储尿期逼尿肌稳定性的作用。最近有文献报道 β_3 受体激动有影响膀胱感觉的可能^[25]。其他三环类抗抑郁药如丙咪嗪,度洛西丁也有类似的作用^[18]。本研究对感觉敏感性 OAB 应用氟哌噻吨美利曲辛治疗,治疗 12 周后患者排尿次数、OABSS 评分、OAB-V8 评分等指标均有改善,进一步分析发现试验组 OAB-V8 评分和生活质量 QOL 评分的改善程度高于对照组 ($P < 0.05$),OAB-V8 中的不适尿意感单项评分明显高于对照组 ($P < 0.01$)。研究中我们用汉密尔顿焦虑量表及抑郁自评量表排除精神疾病引起的排尿症状,证实了氟哌噻吨美利曲辛是通过精神因素以外的途径对感觉敏感性 OAB 起到较好的作用。此外,试验组治疗后初始感觉时的膀胱容量由 (120.7 ± 23.4) mL 增加为 (165.5 ± 31.8) mL,明显高于对照组 ($P < 0.01$),从尿动力客观数据角度证实了氟哌噻吨美利曲辛对感觉敏感性 OAB 患者的疗效。

本研究探究了应用氟哌噻吨美利曲辛治疗膀胱敏感性 OAB 患者的初步疗效,为此类 OAB 患者提供了新的治疗思路。但本研究例数尚少,随访时间较短,期待将来大样本和长期的研究随访数据。

[参考文献]

- 1 Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States[J]. *World J Urol*, 2003, 20(6): 327-336.
- 2 Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study[J]. *Eur Urol*, 2006, 50(6): 1306-1314.
- 3 Yee CH, Chan CK, Teoh JYC, et al. Survey on prevalence of lower urinary tract symptoms in an Asian population[J]. *Hong Kong Med J*, 2019, 25(1): 13-20.
- 4 Osamu Y, Kazuya H, Masanori N, et al. Defining Overactive Bladder as Hypersensitivity[J]. *Neurourol Urodyn*, 2007, 26(6 Suppl): 904-907.
- 5 Reynolds WS, Mock S, Zhang X, et al. Somatic syndromes and chronic pain in women with overactive bladder[J]. *Neurourol Urodyn*, 2017, 36(4): 1113-1118.
- 6 Liu HT, Jiang YH, Kuo HC. Increased serum adipokines implicate chronic inflammation in the pathogenesis of overactive bladder syndrome refractory to antimuscarinic therapy[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76706.
- 7 王东文. 膀胱过度活动症诊断治疗指南. 见: 那彦群. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 330-339.
- 8 Flisser AJ, Walmsley K, Blaivas JG. Urodynamic classification of patients with symptoms of overactive bladder[J]. *J Urol*, 2003, 169(2): 529-533.
- 9 诸靖宇, 徐智慧, 黄邦高, 等. 辣椒素类似物膀胱灌注联合阿米替林治疗感觉敏感型膀胱过度活动症疗效分析[J]. *浙江医学*, 2010, 32(7): 1104-1105.
- 10 金锡御, 宋波. 临床尿动力学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 60.
- 11 Blaivas JG, Panagopoulos G, Weiss JP, et al. Two Types of Urgency[J]. *Neurourol Urodyn*, 2009, 28(3): 188-190.
- 12 Herrewegh AGM, Vrijens DMJ, Marcelissen TAT, et al. Bladder sensations in male and female overactive bladder patients compared to healthy volunteers: a sensation-related bladder diary evaluation[J]. *Scand J Urol*, 2019, 53(4): 255-260.
- 13 Basra RK, Cortes E, Khullar V, et al. A comparison study of two lower urinary tract symptoms screening tools in clinical practice: the B-SAQ and OAB-V8 questionnaires[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2012, 32(7): 666-671.
- 14 Malde S, Kelly SI, Saad S, et al. Case-finding tools for the diagnosis of OAB in women: A narrative review[J]. *Neurourol Urodyn*, 2020, 39(1): 13-24.
- 15 王涛, 张维宇, 胡浩, 等. 女性膀胱过度活动症的尿动力学分型及临床意义[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2019, 40(6): 449-455.
- 16 Laet KD, Wachter SD, Wyndaele JJ. Systemic oxybutylin decreases afferent activity of the pelvic nerve of the rat: new insights into the working mechanism of antimuscarinics[J]. *Neurourol Urodyn*, 2006, 25(2): 156-161.
- 17 Sakakibara, Tateno F, Yano M, et al. Tolterodine activates the prefrontal cortex during bladder filling in OAB patients: a real-time NIRS-urodynamics study[J]. *Neurourol Urodyn*, 2014, 33(7): 1110-1115.
- 18 Steers WD, Herschorn S, Kreder KJ, et al. Duloxetine compared with placebo for treating women with symptoms of overactive bladder[J]. *BJU Int*, 2007, 100(2): 337-345.
- 19 Abraham N, Goldman HB. An update on the pharmacotherapy for lower urinary tract dysfunction[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(1): 79-93.
- 20 Reynolds WS, Dmochowski R, Wein A, et al. Does central sensitization help explain idiopathic overactive blad-

- der? [J]. *Nat Rev Urol*, 2016, 13(8): 481—491.
- 21 Qin L, Qin J, Yang Q, et al. Efficacy and safety of pinaverium bromide combined with flupentixol-melitracen for diarrhea-type irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(2): e14064.
- 22 Redaelli M, Ricatti MJ, Simonetto M, et al. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors improve micturition control in mice [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0121883.
- 23 Schwen Z1, Matsuta Y, Shen B, et al. Involvement of 5-HT3 receptors in pudendal inhibition of bladder overactivity in cats [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 305(5): F663—671.
- 24 Khaled SM, Elhilali M. Role of 5-HT receptors in treatment of overactive bladder [J]. *Drugs Today (Barc)*, 2003, 39(8): 599—607.
- 25 Kummeling MTM, Egberts J, Elzevier HW, et al. Exploratory analysis of the effect of mirabegron on urodynamic sensation parameters and urethral pressure variations [J]. *Int Urogynecol J*, 2020 [Epub ahead of print].
(收稿日期: 2020-04-18)
-
- (上接第 974 页)
- 10 Giusti G, Lisa A. Massive migration of embolization coils inside the renal pelvis. A rare complication that can be approached through percutaneous surgery [J]. *Cent European J Urol*, 2018, 71(4): 467—469.
- 11 刘卓, 江弘炆, 刘夏铭, 等. 输尿管硬镜辅助的可视化输尿管通道鞘放置方法的初步应用 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2018, 33(7): 528—531.
- 12 Zhu C, Liang Q, Liu Y, et al. Kidney injury in response to crystallization of calcium oxalate leads to rearrangement of the intrarenal T cell receptor delta immune repertoire [J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 278.
- 13 但超, 王黎, 姚启盛, 等. 可视化穿刺经皮肾镜在儿童肾结石中的临床应用 [J]. *临床外科杂志*, 2019, 27(9): 794—797.
- 14 周可义, 赵春利, 杨文增, 等. 超声引导下可视化穿刺设备联合输尿管软镜在治疗肾下盏结石中的临床应用 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2017, 38(3): 196—200.
- 15 林艳君, 姜庆, 于圣杰, 等. 三维可视化技术在经皮肾镜碎石术治疗老年鹿角形肾结石中的应用 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(6): 1372—1374.
- 16 周可义, 连文峰, 魏若晶, 等. 两种标准双通道穿刺在经皮肾镜取石术治疗肾多发结石中的应用比较 [J]. *中国内镜杂志*, 2019, 25(7): 60—64.
(收稿日期: 2020-04-08)