

新型冠状病毒肺炎的 CT 检查与核酸检测对比

邱世香^{1,3} 魏剑林² 胡鸿³ 赵佳² 魏欣³ 廖远国³

蒲嘉琪³ 李亚^{1,3} 刘康⁴ 宋桂芹⁵ 钟立明³

- (1. 川北医学院医学影像学院, 四川 南充 637000; 2. 南充市中心医院·川北医学院第二临床医学院医学检验科, 四川 南充 637000;
3. 南充市中心医院·川北医学院第二临床医学院介入放射科, 四川 南充 637000;
4. 南充市中心医院·川北医学院第二临床医学院组织工程与干细胞研究所, 四川 南充 637000;
5. 川北医学院基础医学院, 四川 南充 637000)

【摘要】目的 探讨计算机断层扫描(CT)与病毒核酸检测在2019新型冠状病毒肺炎(COVID-19)诊断及疗效评判中的应用价值。**方法** 纳入南充市中心医院确诊并收治的18例COVID-19患者行。将患者核酸检测结果、CT检查结果及CT表现进行汇总,分析其在COVID-19诊断及疗效评判中的应用价值。**结果** 18例确诊病例中,首诊核酸检测和胸部CT检查中,核酸阳性14例(71.78%),阴性4例;胸部CT有肺炎表现15例(83.33%),无肺炎表现3例,两者比较差异无统计学意义($P>0.05$)。但第二次及第三次复查时,核酸检测阳性率与CT检查阳性率差异有统计学意义(P 均<0.05)。核酸检测阳性病例中,均在胸部CT上有病毒肺炎表现。CT表现为胸膜下区域见片状、絮状、结节状的渗出影,往往以双下肺为主,病灶中以磨玻璃密度影(GGO)为主要表现,危重症者GGO大片融合及网格状改变,亦有典型的“白肺”征象。**结论** CT检查不仅在早期临床诊断中占有重要地位,在疗效的评判中也是不可替代的。因此有机的结合核酸检测及CT检查,普及胸部CT检查对COVID-19疑似患者的筛查,能够实现COVID-19防治的早发现,可有效的控制疫情的蔓延。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎;CT扫描;核酸检测;COVID-19;诊断

【中图分类号】 R563.1;R816.4 **【文献标志码】** A **doi:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2020. 05. 004

Comparative analysis of COVID-19 with CT and nucleic acid detection

QIU Shixiang^{1,3}, WEI Jianlin², HU Hong³, ZHAO Jia², WEI Xin³, LIAO Yuanguo³, PU Jiaqin³, LI Ya^{1,3}, LIU Kang⁴, SONG Guiqin⁵, ZHONG Liming³

(1. School of Medical Imaging, North Sichuan Medical College, Nanchong 63700, Sichuan, China;

2. Department of Medical Laboratory, Nanchong Central Hospital, The Second Clinical College of North Sichuan Medical College, Nanchong 63700, Sichuan, China;

3. Department of Interventional Radiology, Nanchong Central Hospital, The Second Clinical College of North Sichuan Medical College, Nanchong 63700, Sichuan, China;

4. Institute of Tissue Engineering and Stem Cell Research, Nanchong Central Hospital, The Second Clinical College of North Sichuan Medical College, Nanchong 63700, Sichuan, China;

5. School of Basic Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong 63700, Sichuan, China)

【Abstract】Objective To explore computed tomography (CT) and viral nucleic acid detection in the diagnosis and curative effect evaluation of 2019 new coronavirus pneumonia (COVID-19). **Methods** 18 patients with COVID-19 were selected. The results of nucleic acid detection, CT examination and CT manifestations were analyzed. **Results** In the 18 confirmed cases, the nucleic acid of throat swab and chest CT were detected. The positive result of nucleic acid detection was in 14 cases, while 4 cases were negative in the first detection. Similarly, 15 cases with positive results and 3 cases with negative results for the first time of CT scan were found. In the nucleic acid positive cases, all cases had imaging features of pneumonia on CT. Flake, flocculent and nodular exudative shadows in the subpleural region imaging features of pneumonia were found in the image of CT, which distributed mainly in bilateral lower lungs. In the lesions, GGO is the main manifestation. In seriously ill patients, there are large fusion and grid like changes of GGO, as well as typical "

white lung" signs. **Conclusion** CT not only plays an important role in early clinical diagnosis, but also in the evaluation of curative effect. Therefore, organic combination of nucleic acid detection and CT examination, and popularization of chest CT examination for the screening of suspected patients with COVID-19 can achieve the early detection, which will contribute to the control of COVID-19 epidemic.

【Key words】 COVID-19; CT scanning; Nucleic acid detection; Diagnosis

自 2019 年 12 月以来,我国湖北省武汉市陆续出现了多起原因不明的肺炎,随后疫情逐渐向国内各个省份播散^[1-2]。截止 2020 年 3 月 3 日,国家卫生健康委员会发布的数据表明,累计确诊病例已有 80270 例,死亡例数高达 2981 例^[3]。同时,很快在国外的许多国家也发现相同病例,例如韩国、日本、意大利、美国、泰国、伊朗等^[4-8]。该肺炎 2020 年 1 月 7 日确定为冠状病毒感染,2020 年 2 月 11 日世界卫生组织(WHO)正式将其命名为 2019 冠状病毒病(Corona Virus Disease 2019,COVID-19)。目前 COVID-19 的传播途径主要是呼吸道飞沫及密切接触,在相对密闭的环境中长时间暴露于高浓度的气溶胶环境下可能有气溶胶传播的风险。传染源主要是 COVID-19 患者或一些无症状感染者,人群普遍易感。目前南充市确诊 39 例,其中我院作为新型冠状病毒肺炎定点救治机构,已收治 18 例确诊为新型冠状病毒肺炎的患者。核酸检测是诊断病毒感染的金标准,但往往阳性率较低。CT 检查在 COVID-19 的早期诊断中体现出了重要性,胸部 CT 检查已成为 COVID-19 筛查的必

选项目,并且将胸部 CT 检查纳入第五版《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》中^[9]。本文纳入南充市中心医院确诊的 18 例患者,分析其胸部 CT 表现及核酸检测的结果,探讨两种辅助检查在 COVID-19 诊断及疗效评判中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2020 年 1 月 22 日~2020 年 2 月 29 日期间在南充市新型冠状病毒肺炎定点救治医疗机构南充市中心医院收治并确诊的 COVID-19 患者 18 例,其中男 9 例,女 9 例,年龄 10~68 岁,平均 (48.89 ± 14.18) 岁。10 例有武汉居住史或者发病前 14 天内曾到过武汉,8 例有与 COVID-19 确诊者密切接触史。就诊时患者多以咳嗽、发热等症状为主,少有腹泻、头痛、肌肉酸痛等症状。无症状患者多因与 COVID-19 有过密切接触史,核酸检测阳性而就诊。分析患者的流行病史、症状、体征、CT 检查及核酸检测结果。按我国 COVID-19 诊疗方案(第七版)标准对患者进行疾病严重程度分级,分为轻型、普通型、重型、危重型^[10]。患者基本特征,见表 1、表 2。

表 1 一般情况及流行病学资料 [$\bar{x} \pm s, n(\times 10^{-2})$]

Table 1 General information and epidemiological data

分型	n	年龄	性别比例(男/女)	武汉居住或逗留史	与 COVID-19 确诊者密切接触史
轻型	2	20 ± 14.14	1/1	1(50.00)	1(50.00)
普通型	14	47.46 ± 12.88	7/7	6(42.86)	8(57.14)
重型	1	—	—	—	1(100.00)
危重型	1	—	—	1(100.00)	—

表 2 新冠肺炎患者临床症状

Table 2 Clinical symptoms of novel coronavirus pneumonia

分型	n	咳嗽	发热	头痛	咽痛	肌肉痛	腹胀	腹泻	无症状
全部	18	6	8	4	2	1	1	1	5
轻型	2	—	—	1	—	—	—	—	1
普通型	14	6	6	3	2	1	1	1	4
重型	1	1	1	—	—	—	—	—	—
危重型	1	1	1	—	—	—	—	—	—

1.2 方法 所有疑似患者均首诊同步进行胸部 CT 检查和呼吸道标本咽拭子核酸检测。胸部 CT 检查:采用美国 GE64 排 128 层螺旋 CT 扫描仪进行扫描。体位:患者取仰卧位,双手上举。扫描范围从肺尖扫描到肺底,扫描参数为:管电压 120 kV,管电流 210 mA,扫描时间为 2s,层间距为 1.0 mm,层厚为 1 mm。

扫描前对患者进行呼吸指导训练,保证患者做到用力吸气后屏气再后进行扫描。核酸检测:用荧光定量聚合酶链式反应(RT-PCR)的方法检测呼吸道咽拭子中的新型冠状病毒。

1.3 病例分析 追溯病例中胸部 CT 上的影像学表现以及核酸检测结果,并将两者进行对比分析。

1.4 统计学分析 运用 SPSS 25.0 统计软件进行统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以例数和率(%)表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 核酸检测与 CT 检查结果比较 18 例确诊病例中,均进行胸部 CT 检查和呼吸道标本咽拭子核酸检

测。首次检查时核酸检测结果的阳性率为 77.78%，胸部 CT 检查的阳性率为 83.33%，两者比较差异无统计学意义($P>0.05$)。第二次复查时，核酸检测结果的阳性率为 50%，而 CT 检查的阳性率为 88.89%，两者比较差异有统计学意义($P<0.05$)。第三次复查时，核酸检测结果的阳性率为 27.78%，CT 检查的阳性率为 88.89%，两者比较差异有统计学意义($P<0.05$)，见表 3。

表 3 核酸检测与胸部 CT 检查结果 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 3 Results of nucleic acid test and chest CT

检查次数	核酸检测			胸部 CT 检查	
	阳性	弱阳性	阴性	阳性	阴性
第一次	14(77.78)	4(22.22)	0(0.00)	15(83.33)	3(16.67)
第二次	9(50.00)	2(11.11)	7(38.89)	16(88.89) ^①	2(11.11)
第三次	5(27.78)	1(5.56)	12(66.67)	16(88.89) ^①	2(11.11)

注：核酸检测与 CT 检查比较，^① $P<0.05$

2.2 CT 表现

2.2.1 病灶的分布 18 例病例中，CT 检查表现出有病变的共 16 例，其中病灶广泛分布于双侧肺野的有 14 例，仅累及单侧肺野的 2 例，均在右肺。其中各个肺叶均有受累的 8 例，双肺上叶受累的 13 例，双肺下叶受累的 15 例，见表 4。

表 4 病变分布情况 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 4 Distribution of lesions

	单侧肺	双侧肺
上叶	2(12.5)	13(81.25)
中叶	1(6.25)	8(50.00)
下叶	0(0.00)	15(87.5)

2.2.2 病灶的位置 本研究纳入的病例，病灶在胸部 CT 上大都位于以远离肺门的外周区域，部分病灶邻近胸膜，会引起胸部牵拉；其中病灶最常见的位置是下叶后基底段。一位典型的 COVID-19 患者的胸部 CT 表现(男性，47 岁)，见图 1。

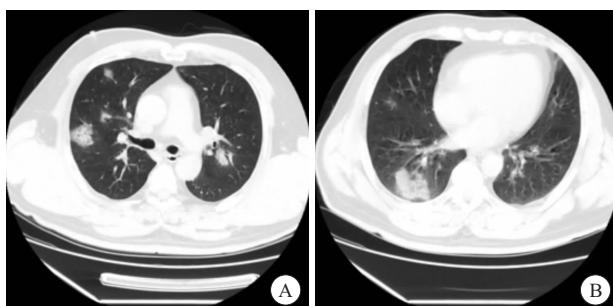


图 1 痘灶的位置

Figure 1 Location of focus

注：A. 双肺多发邻近胸膜下的实变影，伴细小支气管扩张；B. 右肺下叶背段胸膜下见实变影，伴细小支气管扩张

2.2.3 痘灶的密度 在 CT 表现为阳性的病例中，病灶密度以磨玻璃改变最为多见，有 15 例(93.75%)均出现磨玻璃影，在出现磨玻璃密度影的病例中有 2 例表现为血管增粗的改变；5 例(32.5%)出现现实影，5 例(32.5%)在片状渗出灶内因密度不均匀而成细网状改变，1 例的大片渗出性病灶呈现马赛克征。绝大部分病灶均在肺窗上能够清楚显示，但是在纵隔窗不显示或者显示范围较纵隔窗上明显缩小，见图 2。

2.2.4 痘灶的形态 CT 表现为阳性的 16 例患者中，病灶的形态大概可以分为以下几种：①片状密度增高影：16 例(100%)见片状影，其中 11 例见斑片状影(68.75%)，4 例有团片状影(25%)，大片状影 4 例(25%)。②结节状密度增高影：3 例(18.75%)出现结节影，均与片状影同时出现，未发现单发结节影。③网格影：5 例(32.5%)出现网格影，与大片状影一起出现。

2.2.5 痘情演变 18 例病例中，有 16 例患者的 CT 检查为阳性，其中 8 例属于早期的影像表现：病灶范围一般较小，单个病灶不跨肺段分布，以局灶性 GGO 为主，密度浅淡，边界清晰。6 例属于进展期的表现：病灶跨段分布、较大范围 GGO、混合磨玻璃实变影及

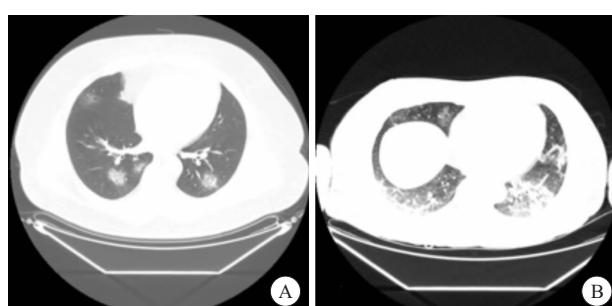


图 2 痘灶的密度

Figure 2 Density of focus

注：A. 双肺下叶散在磨玻璃密度结节，边界欠清；B. 双肺下叶多发大片状实变影，伴细小支气管扩张；C. 右肺下叶后段见片状密度增高影，病灶内小叶间隔增厚，呈网格状改变；D. 双肺上叶多发大片状实变影，病灶内密度不均，呈“马赛克”征

实变影。仅 2 例为重症期的表现:跨肺段分布的大片状实变影,其内见细小支气管扩张或网格影,或因灌注不均匀呈现“马赛克”征,边界欠清。随着患者入院治疗后,复查 CT 发现病灶表现为在前期基础上病灶

范围缩小、密度变淡,出现特征性索条影。一例重症患者(女性,47 岁)病程中病灶的 CT 表现演变过程,见图 3。

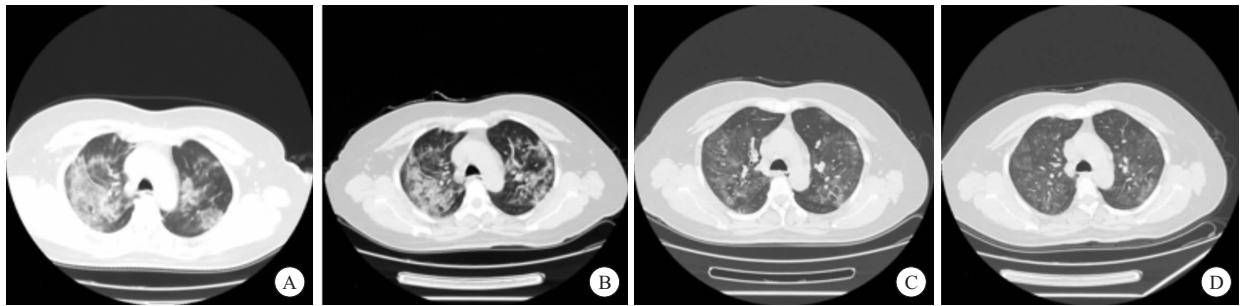


图 3 病变演变

Figure 3 Variation of lesions

注:A.首次CT检查:双肺上叶多发大片状实变影,病灶内密度不均,呈“马赛克”征;B.入院后第3天复查CT:双肺上叶多发大片状实变影,部分实变,病灶较前进展;C.入院10天后复查CT:双肺上叶散在片状密度增高影及纤维条索影,病灶较前吸收;D.入院后15天,双肺上叶散在片状密度增高影及纤维条索影,病灶较前明显吸收

3 讨论

新型冠状病毒肺炎的病原体是一种 β 属冠状病毒,WHO 将其命名为 2019-nCOV,国际病毒分类委员会将其命名为 SARSr-COV-2。基因测序结果显示,该病毒的基因序列特征不同于严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARSr-COV)和中东呼吸综合征相关冠状病毒(MERSr-COV)病毒,与蝙蝠携带的 SARS 样冠状病毒(Bat-SL-CoV ZC45)高度同源,相似比例高达 85% 以上^[11-14]。由 SARSr-COV-2 病毒引起的 COVID-19 是一种传染性很强的传染病,能够通过呼吸道飞沫、密切接触等多种方式传播,传染源为 COVID-19 患者或者无症状感染者,而且人群普遍易感。本研究纳入的病例中 55.56% 的都有武汉居住或逗留史,由于密切接触确诊 COVID-19 而患病的约占 44.44%;大部分病例均是在 14 天内发病,一般是 3~7 天,仅有 1 例潜伏期较长,在与 COVID-19 确诊者密切接触 20 多天后发病。本研究中发病年龄为 10~68 岁,大部分病例在 30~50 岁之间,无性别差异,这很符合人群普遍易感这一特征。

本研究纳入的病例以咳嗽、发热为主要症状的患者较多见,而腹泻、腹胀、乏力等症狀为主要症狀的少见,并且存在相当一部分的无症状感染者^[15-16]。在第七版《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》中 COVID-19 的确诊标准为符合下列三项之一:①实时荧光定量 PCR 检测病毒核酸阳性。②病毒基因测序与已知的新型冠状病毒高度同源。③血清新型冠状病毒特异性 IgM 抗体和 IgG 抗体阳性;血清新型冠状病毒特异性 IgG 抗体由阴性转为阳性或恢复期较急性期 4 倍及以上

上升高^[10]。在本次研究的确诊病例中,首次核酸检测为阳性的病例约占 77.78%,这可能目前临床应用中标本采集操作不符合规范、标本运送流程不完善、核酸检测试剂盒灵敏度参差不齐等多种因素有关,导致核酸检测结果往往会出现假阴性。因此需要严格把控核酸检测标本的采集、运输等流程,根据 WHO 实验室检查指南^[17]的推荐,上呼吸道和下呼吸道同时采集标本为首选,而第七版《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》推荐首选鼻咽作为采集部位。由于该肺炎的潜伏期较长,而 SARSr-COV-2 在体外分离培养实验中,96 小时就能在人体呼吸道上皮细胞中检测到,所以会出现许多无症状感染者。但无症状感染者往往胸部 CT 表现都比较轻,甚至是 CT 表现正常,在本研究中就有两例轻型患者从确诊到解除医学隔离,多次复查 CT 都未发现明显异常。

本研究中发现首诊胸部 CT 检查有阳性发现的 15 例,占 83.33%;呈阴性的仅 3 例,占 16.67%,其中 1 例在第三天复查时便出现了病灶。随着病情的演变,在复查时核酸检测的阳性率减低,阴性率上升,而 CT 检查阳性率上升;这可能与治疗后病毒复制量减低,而病理改变恢复较慢有关。但需要重视的是患者出院后仍不可大意,有必要定期进行核酸检测及 CT 复查,本研究纳入的病例中及有一例患者出院后再复查核酸检测阳性。本研究的结果提示,CT 检查的首诊阳性率仍然要高于核酸检测,虽然无统计学意义,但 CT 检查与核酸检测相互补充,能够辅助 COVID-19 的诊断。在疫情爆发的特殊时期,虽然荧光 RT-PCR 核酸检测是目前 COVID-19 确诊的金标准,但是

由于目前检测时间长、假阴性率高等缺点,严重阻碍了大范围疑似人群的快速普检分诊,导致许多 COVID-19 患者被漏诊,造成疫情更大范围的传播。与之相反,目前 CT 检查有普及程度较高、检查时间短等优势,因此胸部 CT 检查成为目前筛查 COVID-19 的重要影像学检查手段,尤其是高分辨率 CT 扫描^[18-19]。冯毅等^[20]研究发现,CT 检查结果阳性的时间要早于核酸检测阳性。新型冠状病毒肺炎在 CT 上表现为散在分布于远离肺门的胸膜下区域见片状、絮状、结节状的渗出影,以双下肺为主,尤其是双肺下叶背段;早期病灶以局限于单个肺段的磨玻璃密度为主,随着病程进展,病灶范围逐渐扩大,呈现实变影、斑片影,严重者可有呈“蝶翼征”。在疾病恢复期,病灶在 CT 上表现为密度浅淡的渗出影,部分严重的病例可出现纤维条索灶。影像表现与病理学改变密切相关。其病理基础是肺间质改变,肺小叶间隔、支气管血管周围间质、肺小叶中心间质等出现水肿、增厚。细支气管炎继续发展,累及肺泡时,肺泡表面大量纤维蛋白渗出,形成“透明膜”,甚至是实变。病灶吸收期,渗出改变基本上能够完全吸收、消散,一些重症患者可出现肺间质纤维化,故而 CT 上表现为纤维条索影^[21]。

对于 COVID-19 最有效的控制疫情传播的办法就是“早发现、早隔离、早治疗”。目前尚未研究出有效针对 COVID-19 的疫苗,研究表明新型冠状病毒通过其外壳刺突起侵犯 II 型肺泡上皮细胞,作用的受体为血管紧张素转化酶 2(ACE2),COVID-19 通过 S 蛋白结合在 ACE2 上,这可能疫苗研究的一个方向^[22-25]。但值得重视的是 ACE2 广泛分布于人体的各个器官,例如心脏、肝脏、肺、脾脏、肾脏、睾丸、角膜等,因此 COVID-19 尚可能存在其他致病机制。近期就有一例合并肾脏、睾丸多器官损害的 COVID-19 临床病例的报道^[26]。

4 结论与启示

本文结果提示,核酸检测虽然是诊断 COVID-19 的金标准,但存在成本较高、试剂盒短缺、假阴性率高等瑕疵,为了避免漏诊,我们建议应该加强核酸检测流程的规范,培训临床一线工作者正确采集标本的操作,提升对核酸检测的认知。CT 检查在临床前期的筛查、诊断及监测治疗效果中均具有不可替代的作用,尤其是 HRCT 对于检出病灶非常敏感。因此把握好 CT 检查的时机,将其与核酸检测联合运用到 COVID-19 的诊断及疗效的判断中,对 COVID-19 的防控与诊治均具有重要意义。

【参考文献】

[1] 中华预防医学会新型冠状病毒肺炎防控专家组. 新型冠状病毒

- 肺炎流行病学特征最新认识[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2):139-144.
- [2] ZHU N, ZHANG D, WANG W, et al. A novel corona virus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. N Engl J Med, 2020, 382:727-33.
- [3] JF, YUAN S, KOK K, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster[J]. The Lancet, 2020, 395(10223):514-523.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版)的通知[EB/OL]. (2020-02-08)[2020-02-08]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7652m/202002/41c3142b38b84ec4a748e60773cf9d4f.shtml>.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知[EB/OL]. (2020-03-04)[2020-03-04] <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [6] PERLMAN S. Another Decade, Another Coronavirus[J]. N Engl J Med, 2020, 382(8):760-762.
- [7] CHAN J F, KOK K H, ZHU Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan[J]. Emerg Microbes Infect, 2020, 9(1):221-236.
- [8] J CHEN. Pathogenicity and Transmissibility of 2019-nCoV-A Quick Overview and Comparison with Other Emerging Viruses [J]. Microbes and Infection, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.01.016>.
- [9] LU R, ZHAO X, LI J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding[J]. Lancet, 2020, 395(10224):565-574.
- [10] DA WEI WANG, BO HU, CHANG HU, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA, 2020, 323(7):1585-1591. doi:10.1001/jama.2020.1585.
- [11] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395(10223):497-506.
- [12] World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus(2019-nCoV) in suspected human cases[EB/OL]. (2020-02-07). [2020-02-21].
- [13] JUN XIONG PANG, MIN XIAN WANG, IAN YI HAN ANG, et al. Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review[J]. J. Clin Med, 2020, 9, 623.
- [14] 汪翊, 刘曦娇, 宋彬, 等. 新型冠状病毒肺炎胸部 CT 影像表现[J]. 西部医学, 2020, 32(4):469-476.
- [15] 冯毅, 袁连方, 郑冲霄, 等. CT 与核酸检测在新型冠状病毒肺炎诊断中的应用[J]. 广东医学, 2020, 3, 41(5):1-4.
- [16] 李红军, 徐海波. 新型冠状病毒感染的肺炎影像学诊断指南(2020 第一版)[J]. 医学新知, 2020, 30(1):22-34.
- [17] TIAN S H W, NIU L, LIU H, et al. Pulmonary Pathology of Early Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer[J]. J Thorac Oncol, 2020, 27. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.

(下转第 646 页)