

肠道节细胞神经瘤 9 例临床病理学分析*

王锐¹ 李琴² 姜勇¹ 吴立雪³

(1. 四川大学华西医院病理科, 四川 成都 610041; 2. 成都市第五人民医院, 四川 成都 610041;

3. 四川大学华西第四医院病理科, 四川 成都 610041)

【摘要】 目的 探讨肠道节细胞神经瘤(GNs)的临床病理学特征。方法 回顾性分析四川大学华西医院病理科 2008 年 9 月—2021 年 9 月经病理诊断为肠道 GNs 病例的临床病理学特征并复习相关文献。结果 9 例肠道 GNs 患者, 男性 5 例, 女性 4 例, 中位年龄 53 岁(21~64 岁)。其中息肉样节细胞神经瘤(PG)6 例, 节细胞神经瘤性息肉病(GP)1 例伴管状腺瘤, 弥漫性节细胞神经瘤病(DG)2 例, 其中 1 例伴神经鞘瘤。镜下 GNs 由神经节细胞和梭形 Schwann 细胞构成, 免疫组织化学神经节细胞表达神经元特异性烯醇化酶(NSE)、突触素(Syn)、S-100 蛋白、神经元特异核蛋白(NeuN)、神经丝蛋白(NF); 梭形 Schwann 细胞表达 S-100 蛋白、神经丝蛋白(NF); Ki-67 增殖指数<1%。9 例肠道 GNs 均未合并遗传性综合征。结论 肠道 GNs 是一种分化成熟的良性神经源性肿瘤, 可分为 3 个亚型: PG、GP 及 DG, 各亚型临床病理特征略有不同, 预后较好, 但应密切随访。

【关键词】 肠道; 节细胞神经瘤; 临床病理分析; 遗传性综合征

【中图分类号】 R735.3 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2024.11.009

Clinicopathological analysis of nine cases of ganglioneuromas of the intestine

WANG Rui¹, LI Qin², JIANG Yong¹, WU Lixue³

(1. Department of Pathology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;

2. Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu 610041, China;

3. Department of Pathology, West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinicopathologic features of intestinal ganglioneuromas (GNs). **Methods** To retrospectively analyze the clinicopathological features of the cases diagnosed as intestinal GNs by pathology in the Department of Pathology, West China Hospital, Sichuan University, from September 2008 to September 2021 and review the relevant literature. **Results** Nine patients with intestinal GNs, five males and four females, with a median age of 53 years (21~64 years). There were 6 cases of polypoid ganglioneuroma (PG), 1 case of ganglioneuromatous polyposis (GP) with tubular adenoma, 2 cases of diffuse ganglioneuromatosis (DG), and 2 cases of diffuse ganglioneuromatosis (DG), 1 of which was associated with a Neurosheath tumor. Microscopically, ganglioneuromas were composed of ganglion cells and spindle-shaped Schwann cells. Immunohistochemically, ganglion cells expressed neuron-specific enolase (NSE), synaptophysin(Syn), S-100 protein, neuron-specific nuclear protein (NeuN), and neurofilament protein (NF); spindle Schwann cells express S-100 protein and neurofilament protein (NF); and Ki-67 proliferation index was <1%. 9 cases of intestinal GNs were not combined with hereditary syndromes. **Conclusion** Intestinal GNs are maturely differentiated benign neurogenic tumors, which can be divided into three subtypes: PG, GP and DG. Each subtype has slightly different clinicopathological features and has a better prognosis, but should be closely followed up.

【Key words】 Intestinal; Ganglion cell neuroma; Clinicopathologic analysis; Hereditary syndromes

基金项目: 四川大学华西医院学科卓越发展 1·3·5 工程临床研究孵化项目资助(2020HXFH024)

通讯作者: 姜勇, 主任医师, E-mail: jiangyong73@scu.edu.cn

引用本文: 王锐, 李琴, 姜勇, 等. 肠道节细胞神经瘤 9 例临床病理学分析[J]. 西部医学, 2024, 36(11): 1606-1609, 1614. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2024.11.009

节细胞神经瘤(Ganglioneuromas, GNs)是来自原始神经嵴的良性肿瘤, 由相对成熟的神经节细胞、梭形 Schwann 细胞构成, 属于神经外胚层肿瘤^[1]。GNs 可发生在自主神经的任何位置, 好发于后纵隔、腹膜后、肾上腺, 而发生于胃肠道者罕见, 可伴发多发性内

分泌肿瘤综合征 II B 型 (Multiple endocrine neoplasia type II B, MEN II B)、神经纤维瘤病 1 型 (Neurofibromatosis type 1, NF1)、Cowden 综合征 (Cowden's syndrome)、家族性腺瘤性息肉病 (Familial adenomatous polyposis, FAP)、结节性硬化症等^[1]。Shekitka 等^[2]将胃肠道 GNs 分为 3 类: 息肉样节细胞神经瘤 (Polypoid ganglioneuroma, PG)、节细胞神经瘤性息肉病 (Ganglioneuromatous polyposis, GP)、弥漫性节细胞神经瘤病 (Diffuse ganglioneuromatosis, DG)。目前国内外肠道 GNs 仅有少量大宗报道^[2-4], 国内多为个案报道, 本研究复习华西医院 13 年存档资料, 报道 9 例肠道 GNs 临床病理学特征, 探讨其与遗传性综合征的关系, 旨在帮助病理医师提高对其的认识。

1 资料与方法

1.1 病例资料 收集 2008 年 9 月—2021 年 9 月四川大学华西医院病理科诊断的 9 例 (2 例外院会诊) 肠道 GNs 患者的临床资料并电话随访。肠道 GNs 的诊断经由两名高年资病理医师复核确认。

1.2 方法 标本均经 10% 中性福尔马林液固定, 常规脱水, 石蜡包埋, HE 染色, 镜下观察。免疫组织化学染色采用 EnVision 两步法, 一抗神经元特异性烯醇化酶 (Neuron-Specific Enolase, NSE)、突触素 (Synaptophysin, Syn)、上皮细胞膜抗原 (Epithelial Membrane Antigen, EMA)、神经丝蛋白 (Neurofilament

protein, NF)、嗜铬粒素 A (Chromogranin A, CgA)、胶质纤维酸性蛋白 (Glial Fibrillary Acidic Protein, GFAP)、CD34、平滑肌肌动蛋白 (Smooth Muscle Actin, SMA)、广谱细胞角蛋白 (Cytokeratin Pan, CK-pan) 均购自北京中杉金桥生物技术有限公司; 结蛋白、神经元特异核蛋白 (Neuron-specific nuclear protein, NeuN)、S-100 蛋白、CD117、DOG1、Ki-67 均购自福州迈新生物技术开发有限公司。具体操作严格按试剂盒说明书进行。

2 结果

2.1 临床特征 男性 5 例, 女性 4 例, 年龄 21~64 岁, 中位年龄 53 岁。按 Shekitka 等^[2]分类标准分类如下, ①PG: 6 例, 含结直肠 5 例, 十二指肠乳头 1 例。临床表现为腹痛、腹泻、便血等。内镜表现均为单发的有蒂或无蒂息肉, 直径 0.2~1 cm。②GP: 1 例, 临床表现为腹痛。内镜表现为横结肠到肛门散在的有蒂或无蒂息肉, 直径 0.1~2.2 cm。③DG: 2 例。1 例因便血、疼痛就诊。肉眼见粘膜面散在数十枚息肉样肿物, 直径 0.8~5.2 cm, 弥漫分布, 呈串珠样改变。另 1 例因右下腹痛、便血, CT 示回肠远端软组织结节, 考虑“胃肠道间质瘤?”入院, 肉眼见粘膜面 3 个隆起性肿物, 直径 2~2.3 cm, 高出粘膜面 0.8~1.3 cm。8 例获得随访资料, 随访时间 13~117 个月, 平均 66 个月, 患者均无复发, 均不伴随综合征。见表 1。

表 1 肠道 GNs 的临床病理资料
Table 1 Clinicopathologic profile of intestinal GNs

病例	年龄 (岁)	性别	部位	直径 (cm)	标本类型	病理类型	症状	伴随疾病	随访 (月)	随访结果 (复发、合并综合征)
例 1	44	女	直肠	1	ESD ^①	PG	腹泻	无	93	无
例 2 (会诊)	53	男	十二指肠乳头	1	手术	PG	腹痛	无	—	失访
例 3 (会诊)	46	女	乙状结肠	0.3	活检	PG	腹胀	无	39	无
例 4	38	男	横结肠	0.2	活检	PG	腹泻	无	59	无
例 5	21	男	降结肠	0.3	活检	PG	便血	无	61	无
例 6	64	女	直肠	0.2	活检	PG	体检发现	无	13	无
例 7	64	男	左半结肠	0.1~2.2	活检	GP	腹痛	管状腺瘤	74	无
例 8	54	男	升、横、降结肠	0.8~5.2	手术	DG	便血、腹痛	神经鞘瘤	117	无
例 9	54	女	回肠	2~2.3	手术	DG	腹痛、便血	无	73	无

注: ①ESD (Endoscopic Submucosal Dissection): 内镜黏膜下剥离术; “—” 表示失访。

2.2 病理特征 ①PG: 镜下可见黏膜下层增生的梭形 Schwann 细胞和少量成簇的神经节细胞呈巢团状分布, 推挤周边组织形成相对清楚的境界 (图 1A); 或弥漫散在于黏膜层及黏膜下层, 固有腺体数量减少 (图 1B)。高倍镜下: 梭形细胞呈束状增生, 胞质丰富、弱嗜酸性, 核细长呈波浪状或胖梭形、一端尖细。神经节细胞体积大, 圆形或锥形, 胞质丰富、呈嗜双色, 核卵圆形、常偏心分布、空泡状、核仁明显, 核分裂象

不易见 (图 1C)。例 2 黏膜下层可见异位之胰腺组织及束状增生的梭形细胞, 灶性区域可见散在神经节细胞 (图 1D)。②GP: 镜下可见肿瘤在黏膜层及黏膜下层分布, 镜下形态与 PG 相似。另有两枚息肉镜检为管状腺瘤。③DG: 1 例肿瘤弥漫散在于黏膜下层、固有肌层浅层; 其结肠浆膜下另见 >30 个的直径 0.1~1.5 cm 由无髓神经纤维构成的神经鞘瘤结节。1 例可见肿瘤细胞弥漫散在于黏膜下层至浆膜层之间 (图

1E), 导致固有肌层结构紊乱(图 1F)。DG 镜下形态类似于 PG。

2.3 免疫组织化学染色 9 例神经节细胞 NSE(图 1G)、Syn(图 1H)、S-100 蛋白(图 1I)、NF 均为阳性,

其中 3 例节细胞 NeuN 阳性; Schwann 细胞 9 例 S-100 蛋白(图 1I)、NF 均阳性; 神经鞘瘤 S-100 阳性; Ki-67 增殖指数 < 1%; CK-pan、GFAP、CgA、CD34、CD117、DOG-1、EMA、SMA、结蛋白均为阴性。

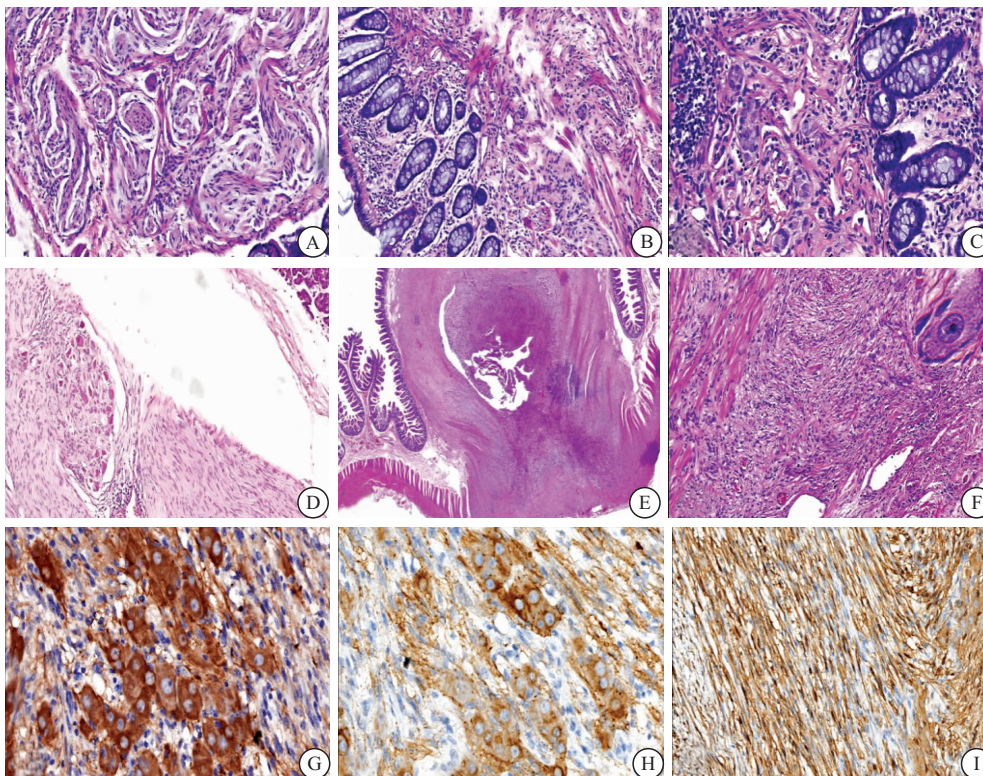


图 1 肠道 GNs 的镜下形态

Figure 1 Microscopic morphology of intestinal GNs

注: A. 黏膜下层增生的梭形 Schwann 细胞和少量的节细胞呈巢团状分布(HE 154×); B. Schwann 细胞和节细胞散在于黏膜层及黏膜下层, 固有腺体数量减少(HE 135×); C. 散在于梭形细胞间的神经节细胞(HE 252×); D. 十二指肠乳头部黏膜下层见梭形细胞, 灶性区域可见散在节细胞; 另可见少量异位之胰腺组织(HE 126×); E. Schwann 细胞和节细胞弥漫散在于黏膜下层至浆膜层之间(HE 10×); F. 肿瘤细胞散在于固有肌层导致其结构紊乱(HE 130×), 右上插图显示神经节细胞; G. 神经节细胞 NSE 阳性(EnVision 法 320×); H. 神经节细胞 Syn 阳性(EnVision 法 326×); I. Schwann 细胞和节细胞 S-100 均阳性(EnVision 法 200×)。

3 讨论

GNs 起源于原始神经嵴, 为分化成熟的良性肿瘤。Dahl 等^[5]认为 GNs 是真正的胚胎性肿瘤, 因为神经节细胞是从保留未分化的神经成分(原始神经嵴)迁移到正常或异常位置的神经节细胞。GNs 可发生在自主神经的任何位置, 好发于腹膜后、肾上腺, 而发生于胃肠道者罕见。

本研究中肠道 GNs 患者无明显的性别差异。肠道 GNs 的临床症状多表现为腹痛、腹泻、便血, 偶有肠梗阻, 这些症状与肿瘤所在的部位、大小相关。但一部分病例并无明显的临床症状, 多是在常规体检、术中或尸检时偶然发现。其发病部位以结直肠最常见, 也可见于小肠、胃及阑尾, 罕见于十二指肠。本研究中 1 例 GNs 位于十二指肠乳头部, 这是自 1957 年 Dahl 等^[5]首次报告位于十二指肠的 GNs 以来的第 6

例报道^[5-7]。十二指肠 GNs 通常位于十二指肠的第 2 或第 3 部分, 尤其好发于壶腹部, 临床多表现为空腹痛和腹胀, 进食后症状可缓解。本研究中这例与文献报道^[5-7]无明显差异。

Shekitka 等^[2]将其收集的 43 例肠道 GNs 分为三大类: PG(28 例)、GP(7 例)、DG(8 例)。本研究与其报道的肠道 GNs 各亚型比例相一致。PG 是肠道 GNs 中最常见的一种亚型。内镜下 PG 多为单发的有蒂或无蒂息肉, 偶可多发, 直径通常 < 2 cm, 但也有文献报道过 5 cm 大小的单发 PG^[8]。肿瘤通常局限于黏膜层或黏膜下层, 边界清楚。其组织学类型可以细分为神经纤维瘤型、幼年性息肉型和混合型。本研究 6 例 PG 均为神经纤维瘤型。GP 为多发(一般 > 20 个)的有蒂或无蒂息肉, 直径 < 2.2 cm, 临床容易误诊为 FAP。单个肿瘤镜下形态与 PG 相似。少数 GP 患

者肢端或脸部可见多发性脂肪瘤或皮赘,或合并肠系膜过多症^[2]。DG 在肠镜下通常表现为边界不清的节段性粘膜息肉状隆起(直径>2.2 cm)或肠壁弥漫性增厚所致肠壁僵硬及肠腔狭窄^[9]。目前文献^[10]报道 DG 结节状隆起最大径为 17 cm。根据 DG 镜下累及范围可将其进一步分为黏膜型(mucosal)和透壁型(transmural)。黏膜型一般累及黏膜层、黏膜下层,故易形成息肉样隆起;透壁型通常累及肠壁全层,肿瘤细胞散在于固有肌层,常导致肠壁弥漫增厚,本组 DG 黏膜型和透壁型各 1 例。

肠道 GNs 的病理诊断要点是在梭形 Schwann 细胞的背景下查见成熟的神经节细胞,当神经节细胞难以找寻时应广泛取材,免疫组化有助于识别。组织学上,肠道 GNs 需要与以下疾病相鉴别:①节细胞性副神经节瘤(即复合型神经内分泌肿瘤):几乎均发生于十二指肠降部,其也含有节细胞和梭形 Schwann 细胞,故极易与肠道 GNs 相混淆。但节细胞性副神经节瘤还可见器官样结构的神经内分泌肿瘤细胞成分^[9],故可鉴别。本研究例 2 虽位于十二指肠乳头部,但经镜下仔细查找,未见神经内分泌肿瘤细胞成分。②神经鞘瘤:消化道的神经鞘瘤多见于胃,肿瘤细胞长梭形,周围可见淋巴细胞套,缺乏节细胞。③神经纤维瘤:病变由 Schwann 细胞及纤维母细胞组成,无节细胞。④胃肠道间质瘤:好发于胃,梭形细胞肿瘤缺乏节细胞,免疫组化 DOG-1、CD117、CD34 阳性,易于鉴别。

PG 通常与遗传性综合征无关。GP 与 DG 可继发于 MEN II B、NF1、Cowden 综合征等遗传性综合征。MEN II B 是由 *RET* 原癌基因错义突变引起的常染色体显性遗传病,其特征是甲状腺髓样癌,黏膜神经瘤及胃肠道 GNs 等^[11-12]。NF1 是由位于 17 号染色体上的基因突变引起的常染色体显性遗传病,以皮肤黏膜神经纤维瘤,皮肤牛奶咖啡斑,结肠息肉等为特征^[13-14]。Cowden 综合征又称为多发性错构瘤综合征,是由 *PTEN* 抑癌基因突变引起的一种常染色体显性遗传病,以皮肤黏膜病变,非髓样甲状腺癌,胃肠道多发错构瘤性息肉等为特征^[15]。截止到随访时间,本组 1 例 GP 和 2 例 DG 患者均未出现相关的综合征,3 例患者均无复发。

目前尚未见肠道 GNs 恶变的报道,GP、DG 偶可与结肠腺瘤、腺癌相伴发^[16-17],本组 GP 伴发管状腺瘤。Kanter 等^[17]认为 GP 是一种癌前病变,可能与结肠腺癌有关,但是这种联系存在争议,GNs 和恶性肿瘤之间的联系尚不明确^[13, 18]。另本组 1 例 DG 伴发神经鞘瘤,相关文献^[9]提示 DG 周围异常增生的神经

组织可作为继发肿瘤的基础。目前肠道 GNs 的发病机制尚不清楚。PG 由于较小的体积而被认为是一种错构瘤或迷离瘤^[2]。

4 结论

GNs 是分化成熟的良性神经源性肿瘤,预后良好。PG 行内镜下息肉切除即可,GP 亦可通过内镜切除治愈。GP 预后介于 PG 和 DG 之间。DG 虽与周围分界不清、弥漫生长,但通过手术完整切除病变肠段后,预后较好。GP 与 DG 通常继发于 MEN II B 等综合征,因此需要筛查潜在的遗传性综合征并密切随访。

【参考文献】

- [1] ABRAHAM G, PRAKASH S R. Solitary Colonic Ganglioneuroma: A Rare Incidental Finding of Hematochezia[J]. Case Rep Gastrointest Med, 2015, 2015: 794985.
- [2] SHEKITKA K M, SOBIN L H. Ganglioneuromas of the gastrointestinal tract. Relation to Von Recklinghausen disease and other multiple tumor syndromes[J]. Am J Surg Pathol, 1994, 18(3): 250-257.
- [3] DAMORE E S, MANIVEL J C, PETTINATO G, et al. Intestinal ganglioneuromatosis: mucosal and transmural types. A clinicopathologic and immunohistochemical study of six cases [J]. Hum Pathol, 1991, 22(3): 276-286.
- [4] 何毅辉, 黄海建, 陈志忠, 等. 胃肠道节细胞神经瘤 6 例临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(5): 542-546.
- [5] DAHL E V, WAUGH J M, DAHLIN D C. Gastrointestinal ganglioneuromas; brief review with report of a duodenal ganglioneuroma[J]. Am J Pathol, 1957, 33(5): 953-965.
- [6] JIANG C F, WU C S, NG K W, et al. Ganglioneuroma of the duodenum. Report of a case and literature review[J]. Dig Dis Sci, 1993, 38(8): 1554-1557.
- [7] DHALI A, RAY S, DHALI G K, et al. Duodenal Ganglioneuroma: A Rare Tumor Causing Upper Gastrointestinal Bleed[J]. Surg J (N Y), 2021, 7(3): e255-e258.
- [8] 徐正水, 程华, 应家祺, 等. 直肠节细胞神经瘤一例报道[J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(10): 1308-1309.
- [9] 王仁庆, 吴鸿雁, 樊祥山, 等. 成人肠道弥漫性节细胞神经瘤病 2 例[J]. 中华病理学杂志, 2022, 51(2): 141-143.
- [10] 杨文婷. 横结肠节细胞神经瘤 1 例[J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(10): 1253-1254.
- [11] KRAMPITZ G W, NORTON J A. *RET* gene mutations (genotype and phenotype) of multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma[J]. Cancer, 2014, 120(13): 1920-1931.
- [12] WELLS S A J R, PACINI F, ROBINSON B G, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(8): 3149-3164.

- [19] MEERS S, BAILLY B, VANDE BROEK I, *et al.* Real-world data confirming the efficacy and safety of decitabine in acute myeloid leukaemia-results from a retrospective Belgian registry study[J]. *Acta Clin Belg*, 2021, 76(2): 98-105.
- [20] BOCCHIA M, CANDONI A, BORLENGHI E, *et al.* Real-world experience with decitabine as a first-line treatment in 306 elderly acute myeloid leukaemia patients unfit for intensive chemotherapy[J]. *Hematol Oncol*, 2019, 37(4): 447-455.
- [21] QIN T, YOUSSEF E M, JELINEK J, *et al.* Effect of cytarabine and decitabine in combination in human leukemic cell lines [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(14): 4225-4232.
- [22] 李晨莹. 高三尖杉酯碱治疗急性髓细胞白血病的 DNA 表观基因组相关分子机制[D]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- [23] GAO L, ZHANG Y, WANG S, *et al.* Effect of rhG-CSF Combined With Decitabine Prophylaxis on Relapse of Patients With High-Risk MRD-Negative AML After HSCT: An Open-Label, Multicenter, Randomized Controlled Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(36): 4249-4259.
- [24] KANTARJIAN H, ISSA J P, ROSENFELD C S, *et al.* Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes; Results of a phase III randomized study[J]. *Cancer*, 2006, 106(8): 1794-1803.
- [25] STEENSMA D P, BAER M R, SLACK J L, *et al.* Multicenter study of decitabine administered daily for 5 days every 4 weeks to adults with myelodysplastic syndromes; the alternative dosing for outpatient treatment (ADOPT) trial[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(23): 3842-3848.
- [26] FENG R, ZHANG S, LI J T, *et al.* Low-dose decitabine for previously untreated acute myeloid leukemia ineligible for intensive chemotherapy aged 65? years or older; a prospective study based on comprehensive geriatric assessment[J]. *Ther Adv Hematol*, 2023, 14: 20406207231208979.
- [27] HUANG J, HONG M, ZHU Y, *et al.* Decitabine in combination with G-CSF, low-dose cytarabine and aclarubicin is as effective as standard dose chemotherapy in the induction treatment for patients aged from 55 to 69 years old with newly diagnosed acute myeloid leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(11): 2570-2579.

(收稿日期: 2024-02-28; 修回日期: 2024-09-08; 编辑: 刘灵敏)

(上接第 1609 页)

- [13] LU C, QIU Y, LU X, *et al.* Synchronous diffuse ganglioneuromatosis and multiple schwannomas of the colon: A case report and literature review[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(3): 733-736.
- [14] THWAY K, FISHER C. Diffuse ganglioneuromatosis in small intestine associated with neurofibromatosis type 1[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2009, 13(1): 50-54.
- [15] TRUFANT J W, GREENE L, COOK D L, *et al.* Colonic ganglioneuromatous polyposis and metastatic adenocarcinoma in the setting of Cowden syndrome: a case report and literature review [J]. *Hum Pathol*, 2012, 43(4): 601-604.
- [16] SHOUSHA S, SMITH P A. Colonic ganglioneuroma. Report of a case in a patient with neurofibromatosis, multiple colonic adenomas and adenocarcinoma [J]. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*, 1981, 392(1): 105-109.
- [17] KANTER A S, HYMAN N H, LI S C. Ganglioneuromatous polyposis: a premalignant condition. Report of a case and review of the literature[J]. *Dis Colon Rectum*, 2001, 44(4): 591-593.
- [18] CHAN O T, HAGHIGHI P. Hamartomatous polyps of the colon: ganglioneuromatous, stromal, and lipomatous [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2006, 130(10): 1561-1566.

(收稿日期: 2023-09-09; 修回日期: 2024-08-04; 编辑: 刘灵敏)