

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.05.017

论著·临床

# 血清 CHIT1、Apelin-13 水平对老年创伤性骨折患者延迟愈合的预测价值

阿布都黑力力·买买提艾力,王健,艾克热木江·艾尔肯,吕青



基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(2021D01C426)

作者单位:830011 乌鲁木齐,新疆医科大学第五附属医院骨科

通信作者:阿布都黑力力·买买提艾力,E-mail:angji04266886@163.com

**【摘要】目的** 探究血清几丁质酶 1(CHIT1)、血管紧张素 II 型受体相关蛋白内源性配体 13(Apelin-13)水平对老年创伤性骨折患者延迟愈合的预测价值。**方法** 选取 2020 年 4 月—2023 年 4 月新疆医科大学第五附属医院骨科收治老年创伤性骨折患者 102 例,根据愈合状况分为延迟愈合组 34 例和正常愈合组 68 例。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 CHIT1、Apelin-13 水平;多因素 Logistic 回归分析创伤性骨折患者延迟愈合的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CHIT1、Apelin-13 对创伤性骨折患者延迟愈合的预测价值。**结果** 与正常愈合组比较,延迟愈合组患者血清 CHIT1 水平升高,Apelin-13 水平降低( $t/P=10.905/ < 0.001, 6.497/ < 0.001$ );多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 CHIT1 高水平是创伤性骨折患者延迟愈合的危险因素[ $OR(95\% CI)=2.263(1.351 \sim 3.789)$ ],而 Apelin-13 高水平是其保护因素[ $OR(95\% CI)=0.685(0.552 \sim 0.850)$ ];血清 CHIT1、Apelin-13 及二者联合对创伤性骨折患者延迟愈合预测的曲线下面积(AUC)分别为 0.865、0.803、0.921,二者联合优于各自单独预测效能( $Z/P=7.788/ < 0.001, 3.161/0.002$ )。**结论** 老年创伤性骨折延迟愈合患者血清中 CHIT1 呈高表达,Apelin-13 呈低表达,二者对创伤性骨折患者延迟愈合具有一定的预测价值。

**【关键词】** 创伤性骨折;延迟愈合;几丁质酶 1;血管紧张素 II 型受体相关蛋白内源性配体 13;预测价值;老年人**【中图分类号】** R683 **【文献标识码】** A

## Predictive value of serum CHIT1 and Apelin-13 levels for delayed healing in elderly patients with traumatic fracture

Abdu Heili-Maimaiti Aili, Wang Jian, Aike Re Mujiang Aierken, Lyu Qing. Department of Orthopedic, The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang Province, Urumqi 830011, China

Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2021D01C426)

Corresponding author: Abdu Heili-Maimaiti Aili, E-mail: angji04266886@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the predictive value of serum levels of chitinase 1 (CHIT1) and angiotensin II receptor-like 1 endogenous ligand 13 (Apelin-13) for delayed healing in traumatic fracture patients. **Methods** A total of 102 elderly patients with traumatic fracture admitted to the Department of Orthopedics of the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from April 2020 to April 2023 were selected. They were separated into a delayed healing group (34 cases) and a normal healing group (68 cases) based on their healing status. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to detect the levels of CHIT1 and Apelin-13 in serum; Multivariate Logistic regression was used to analyze the factors affecting delayed healing in patients with traumatic fractures. receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the predictive value of CHIT1 and Apelin-13 in serum for delayed healing in patients with traumatic fractures. **Results** Compared with the normal healing group, the delayed healing group showed an obvious increase in serum CHIT1 level and an obvious decrease in Apelin-13 level ( $t/P=10.905/ < 0.001, 6.497/ < 0.001$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that the high level of CHIT1 [ $OR(95\% CI)=2.263(1.351 \sim 3.789)$ ] and the high level of Apelin-13 [ $OR(95\% CI)=0.685(0.552 \sim 0.850)$ ] were the influencing factors for delayed healing in patients with traumatic fractures. ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of the combination of the two in predicting delayed healing in traumatic fracture patients was higher than AUC predicted by CHIT1 and Apelin-13 alone ( $Z=7.788, P < 0.001; Z=3.161, P=0.002$ ). **Conclusion** CHIT1 is highly expressed in the serum of elderly patients with delayed healing of traumatic fractures, while Apelin-13 is lowly expressed. Both have certain predictive value for delayed healing of traumatic fracture patients.

**【Key words】** Traumatic fractures; Delayed healing; Chitinase 1; Angiotensin II receptor-like 1 endogenous ligand 13; Prediction; Elderly

创伤性骨折患者延迟愈合的发生率为 5% ~ 10%,严重影响患者的生活质量<sup>[1]</sup>。因此寻找与延迟愈合相关的生物学标志物对延迟愈合的预测有一定的临床价值。几丁质酶 1 (CHIT1) 是由关节软骨细胞、滑膜细胞和巨噬细胞分泌的糖蛋白<sup>[2]</sup>。类风湿性关节炎患者血清和滑液中 CHIT1 水平升高,是类风湿性关节炎的候选自身抗原,对细胞响应和应对环境变化十分重要<sup>[3]</sup>。血管紧张素 II 1 型受体相关蛋白内源性配体 13 (Apelin-13) 参与免疫功能调节以及骨骼的生长发育,对神经损伤具有保护作用<sup>[4]</sup>。以往的研究表明,Apelin-13 是治疗骨质疏松症的潜在治疗靶点<sup>[5-6]</sup>。在前人研究中发现 CHIT1、Apelin-13 与骨骼疾病相关,而未发现二者与创伤性骨折患者延迟愈合之间的关系。因此,本次研究通过检测老年创伤性骨折患者血清中 CHIT1、Apelin-13 水平,以期为老年创伤性骨折患者延迟愈合的预测提供临床数据支持,报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 4 月—2023 年 4 月新疆医科大学第五附属医院骨科收治老年创伤性骨折患者 102 例,根据愈合状况<sup>[7]</sup>分为延迟愈合组(34 例)和正常愈合组(68 例)。本研究已经获得医院伦理委员会批准(2020-01294),患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①所有患者均经过 X 线检测确诊为创伤性骨折;②延迟愈合的诊断符合正常愈合时间(4 个月内)未完全愈合<sup>[7]</sup>;③年龄 > 65 岁。(2)排除标准:①病理性骨折患者;②心脏、肾脏、肝脏功能异常患者;③慢性疾病患者;④免疫性疾病患者;⑤传染性疾病患者;⑥无法交流患者。

### 1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料搜集:收集研究对象的性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、骨折原因、骨折部位、骨折类型、骨折 AO 分型、ASA 分级等。

1.3.2 血清 CHIT1、Apelin-13 水平检测:患者入院当日抽取空腹肘静脉血 10 ml,离心留取上清液(血清)放置于 -80℃ 冰箱内待用。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 CHIT1、Apelin-13 水平,试剂盒分别为 FT-T3410(购自上海梵态生物科技有限公司)和 JL13565-48T(购自江莱生物科技有限公司),采用酶标仪(型号:CS-F200,购自湖南中瑞互信医疗科技有限公司)检测在 450 nm 下的吸光值,计算表达水平。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计处理。符合正态分布且方差齐的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以

频数或率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;多因素 Logistic 回归分析创伤性骨折患者延迟愈合的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CHIT1、Apelin-13 预测创伤性骨折患者延迟愈合的价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组临床资料比较 2 组患者性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、骨折原因、骨折部位、骨折类型、骨折 AO 分型等比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),延迟愈合组 ASA III ~ IV 级比例高于正常愈合组( $P < 0.01$ ),见表 1。

表 1 正常愈合组与延迟愈合组骨折患者临床资料比较  
Tab. 1 Comparison of clinical data between normal healing group and delayed healing group patients

资料	正常愈合组 ( <i>n</i> = 68)	延迟愈合组 ( <i>n</i> = 34)	$\chi^2/t$ 值	<i>P</i> 值	
性别[例(%)]	男	35(51.47)	18(52.94)	0.020	0.889
	女	33(48.53)	16(47.06)		
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	72.60 ± 7.48	72.60 ± 7.53	<0.001	1.000	
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	22.18 ± 2.29	22.14 ± 2.30	0.083	0.934	
吸烟史[例(%)]	42(61.76)	20(58.82)	0.082	0.774	
饮酒史[例(%)]	45(66.18)	22(64.71)	0.022	0.883	
骨折原因 [例(%)]	车祸伤	20(29.41)	9(26.47)	0.185	0.980
	坠落伤	18(26.47)	10(29.41)		
	摔伤	17(25.00)	8(23.53)		
骨折部位 [例(%)]	砸伤	13(19.12)	7(20.59)	0.091	0.955
	上肢	22(32.35)	10(29.41)		
	下肢	25(36.77)	13(38.24)		
骨折类型 [例(%)]	脊柱	21(30.88)	11(32.35)	0.020	0.888
	闭合性	37(54.41)	18(52.94)		
骨折 AO 分型 [例(%)]	开放性	31(45.59)	16(47.06)	0.202	0.904
	A 型	18(26.47)	8(23.53)		
ASA 分级 [例(%)]	B 型	40(58.82)	20(58.82)	47.653	<0.001
	C 型	10(14.71)	6(17.65)		
	II 级	64(94.12)	10(29.41)		
	III ~ IV 级	4(5.88)	24(70.59)		

2.2 2 组血清 CHIT1、Apelin-13 水平比较 与正常愈合组比较,延迟愈合组患者血清 CHIT1 水平升高,Apelin-13 水平降低( $P < 0.01$ ),见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析血清 CHIT1、Apelin-13 水平对老年创伤性骨折患者延迟愈合的影响 以创伤性骨折患者是否发生延迟愈合为因变量(延迟愈合 = 1,正常愈合 = 0),以 CHIT1、Apelin-13 水平(均为实测值)作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,CHIT1 高水平是创伤性骨折患者延迟愈合的危险因素,而 Apelin-13 高水平是其保护因素( $P < 0.01$ ),见表 3。

表 2 正常愈合组与延迟愈合组骨折患者血清 CHIT1、Apelin-13 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$ )

Tab. 2 Comparison of serum CHIT1 and Apelin-13 levels between the normal healing group and the delayed healing group

组别	例数	CHIT1	Apelin-13
正常愈合组	68	3.98 ± 0.40	15.87 ± 1.68
延迟愈合组	34	5.05 ± 0.58	13.68 ± 1.44
t 值		10.905	6.497
P 值		<0.001	<0.001

表 3 多因素 Logistic 回归分析创伤性骨折患者延迟愈合的影响因素

Tab. 3 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of delayed healing in patients with traumatic fractures

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR(95% CI)
高 CHIT1	0.817	0.263	9.643	0.002	2.263(1.351 ~ 3.789)
高 Apelin-13	-0.378	0.110	11.830	0.001	0.685(0.552 ~ 0.850)

2.4 ROC 曲线分析血清 CHIT1、Apelin-13 预测创伤性骨折患者延迟愈合的价值 绘制 ROC 曲线并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 CHIT1、Apelin-13 及二者联合对创伤性骨折患者延迟愈合预测的 AUC 分别为 0.865、0.803、0.921,二者联合优于各自单独预测效能( $Z/P=7.788/ <0.001$ 、 $3.161/0.002$ ),见表 4、图 1。

表 4 血清 CHIT1、Apelin-13 预测创伤性骨折患者延迟愈合的价值比较

Tab. 4 Comparison of serum CHIT1 and Apelin-13 in predicting delayed healing in patients with traumatic fractures

变量	Cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
CHIT1	>4.22 μg/L	0.865	0.783 ~ 0.925	0.882	0.735	0.617
Apelin-13	<14.86 μg/L	0.803	0.713 ~ 0.875	0.824	0.691	0.515
二者联合		0.921	0.850 ~ 0.965	0.912	0.647	0.559

### 3 讨论

随着社会老龄化进程加快,创伤性骨折患者日益增多,患者的生理功能老化,其发生延迟愈合的可能性增大,对患者预防难度加大<sup>[8]</sup>。延迟愈合是在常规骨折愈合时间内未达到愈合标准,尤其发生在老年患者中,会造成创伤性骨折患者钙流失,增加反复手术风险,影响患者的身心健康<sup>[9]</sup>。因此,寻找与创伤性骨折患者延迟愈合相关的生物学指标有重要的临床价值。

CHIT1 来源于戈谢病患者组织中异常富含脂质的

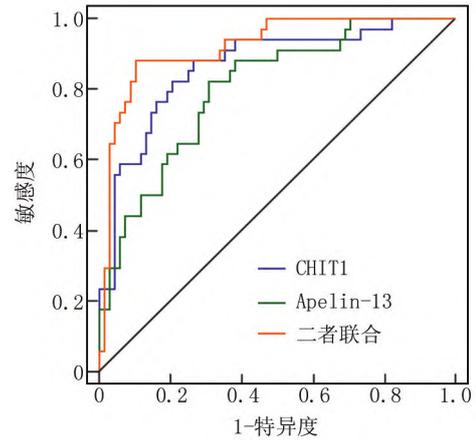


图 1 血清 CHIT1、Apelin-13 预测创伤性骨折患者延迟愈合的价值 ROC 曲线分析

Fig. 1 ROC curve analysis of serum CHIT1 and Apelin-13 in predicting delayed healing in patients with traumatic fractures

巨噬细胞,其与疾病症状密切相关,可用于监测治疗效果<sup>[10-11]</sup>。据推测,戈谢病的细胞改变产生了促炎环境,通过增强单核细胞分化为破骨细胞和促进破骨细胞吸收活性,导致骨破坏<sup>[12]</sup>。CHIT1 与破骨细胞生成过程以及 MMP9 消化骨基质密切相关<sup>[13]</sup>。研究表明 CHIT1 可作为肌萎缩侧索硬化症的诊断生物标志物<sup>[14]</sup>。骨髓瘤患者血清 CHIT1 浓度升高会加重骨破坏,并且与骨吸收活性的增加有关,可加速骨病的进展<sup>[15]</sup>。CHIT1 与溶骨性病变之间存在相关性<sup>[16]</sup>。本结果表明,延迟愈合组患者血清 CHIT1 水平与正常愈合组比较升高,提示 CHIT1 水平与延迟愈合的发生有关联,与以往研究结果一致,CHIT1 水平能够影响骨破坏进展<sup>[15]</sup>,推测 CHIT1 浓度升高与骨吸收活性的增加有关,会加重骨破坏,从而延迟骨折愈合。

Apelin 在包括骨髓组织在内的多种组织中表达,是脂肪细胞分泌的内源性脂肪因子<sup>[17]</sup>。Apelin-13 及其焦谷氨酸修饰形式 Pyr-Apelin-13 是亚型中与其受体结合最活跃的类型<sup>[18]</sup>。Apelin-13 对多个器官具有保护作用<sup>[19]</sup>。研究表明,Apelin-13 通过促进成骨细胞增殖和抑制细胞凋亡发挥骨保护作用<sup>[20]</sup>。Apelin 在骨髓基质细胞中的过表达增强了大鼠的矿化功能,促进了胫骨截骨术后的愈合<sup>[21]</sup>。此外,Apelin-13 通过激活 NMDA 受体和减少自由基来抑制细胞死亡,从而发挥骨保护作用<sup>[22]</sup>。Apelin-13 缺失会改变皮质骨的几何形状、有机骨基质,表明 Apelin-13 可能在调节骨稳态中发挥作用<sup>[23]</sup>。本研究表明,与正常愈合组比较,延迟愈合组患者血清中 Apelin-13 水平显著降低,与以往研究有相似处,Apelin-13 在骨细胞发生过程中

发挥重要的作用<sup>[20]</sup>,表明 Apelin-13 参与延迟愈合的发生,在骨愈合过程中起保护作用。

多因素 Logistic 回归分析显示,CHIT1 高水平、Apelin-13 低水平是影响创伤性骨折患者延迟愈合的因素,表明 CHIT1、Apelin-13 能够反映创伤性骨折患者延迟愈合的风险,CHIT1 高水平、Apelin-13 低水平可增加创伤性骨折患者延迟愈合的发生风险。CHIT1、Apelin-13 预测延迟愈合的敏感度分别为 0.882、0.824,二者联合检测的敏感度为 0.912,二者联合预测延迟愈合的 AUC 高于单独预测的 AUC 值,进一步表明 CHIT1、Apelin-13 参与创伤性骨折患者延迟愈合的发生,可用于老年骨折延迟愈合早期预测。

综上所述,创伤性骨折延迟愈合患者血清中 CHIT1 呈高表达,Apelin-13 呈低表达,二者对创伤性骨折患者延迟愈合的预测有一定价值,是创伤性骨折患者延迟愈合的影响因素。由于本研究样本量有限,且延迟愈合的机制较为复杂,后续将加大样本量以及设计基础实验进行深入探究,已完善研究内容。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

阿布都黑力力·买买提艾力:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;王健:分析试验数据,论文审核;艾克热木江·艾尔肯:实施研究过程,资料搜集整理;吕青:进行统计学分析

**参考文献**

- [1] 李祥泽,孟纯阳,卜宪敏,等. 创伤性脑外伤促进骨折愈合中的干细胞,细胞因子,激素,神经肽及基因[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(19):1-25.
- [2] 张又之,梁泽容,肖娟,等. 糖尿病肾脏疾病患者血清几丁质酶 1, 鸢尾素水平变化及影响因素的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(6):2-10. DOI:10.3969/j.issn.1006-6187.2023.06.002.
- [3] 黎昌江,陈方安,洪娟,等. 血清 CHIT1, Ephrin-A1, MSTN 与糖尿病视网膜病变发生的相关性及其对患者预后的评估价值[J]. 中国中医眼科杂志, 2022, 32(9):697-702. DOI:10.13444/j.cnki.zgzykzz.2022.09.005.
- [4] 刘卿,王笑,谷成旭,等. Apelin 可促进脊髓损伤大鼠运动和脊髓形态的修复[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(11):1744-1749.
- [5] 张爱萍,刘爱华,惠文鹏. 血清 LCN2, Apelin-13 水平对老年男性骨质疏松预测价值[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(3):587-591. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2023.03.022.
- [6] 范晓霞,姚勇利,胡耀嘉,等. 利拉鲁肽联合阿法骨化醇治疗老年 2 型糖尿病合并骨质疏松的疗效及对骨保护蛋白, Apelin-13 的效果观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(5):341-344. DOI:10.3969/j.issn.1006-6187.2020.05.005.
- [7] 刘建恒,张里程,唐佩福,等. 骨折延迟愈合和不愈合的诊治现状[J]. 中华外科杂志, 2015, 4(6):464-467. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2015.06.015.
- [8] 钟远鸣,罗满,唐福波,等. 骨质疏松性胸腰椎骨折 MRI STIR 黑色线性信号与外力程度的关系[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(9):1400-1404. DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2512.

- [9] 江智恒,梁昌强,王瑞烈. 锁定加压钢板内固定治疗对创伤性四肢骨折患者平均骨折愈合时间及切口愈合的影响[J]. 中外医疗, 2022, 41(30):52-55. DOI:10.16662/j.cnki.1674-0742.2022.30.052.
- [10] Steinacker P, Verde F, Fang L, et al. Chitotriosidase (CHIT1) is increased in microglia and macrophages in spinal cord of amyotrophic lateral sclerosis and cerebrospinal fluid levels correlate with disease severity and progression[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018, 89(3):239-247. DOI:10.1136/jnnp-2017-317138.
- [11] Trehan SK, Zambrana L, Jo JE, et al. An alternative macrophage activation pathway regulator, chit1, may provide a serum and synovial fluid biomarker of periprosthetic osteolysis[J]. HSS J, 2018, 14(2):148-152. DOI:10.1007/s11420-017-9598-9.
- [12] Adelino TER, Martins GG, Gomes AAA, et al. Biochemical and molecular chitotriosidase profiles in patients with gaucher disease type 1 in minas gerais, brazil; New mutation in CHIT1 gene[J]. JIMD Rep, 2013, 9(2):85-91. DOI:10.1007/8904\_2012\_184.
- [13] Tibullo D, Di Rosa M, Giallongo C, et al. Bortezomib modulates CHIT1 and YKL40 in monocyte-derived osteoclast and in myeloma cells[J]. Front Pharmacol, 2015, 14(6):226-236. DOI:10.3389/fphar.2015.00226.
- [14] Yang X, Ji Y, Wang W, et al. Amyotrophic lateral sclerosis; Molecular mechanisms, biomarkers, and therapeutic strategies[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(7):1012-1020. DOI:10.1007/s12035-017-0532-4.
- [15] 庄顺红,胡慧仙,何芳,等. 多发性骨髓瘤患者血清中白细胞介素-6 和白细胞介素-8 水平与患者 Mayo 分层及肾功能损伤的关系[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(2):5-13. DOI:CNKI:SUN:ZWJZ.0.2020-02-025.
- [16] 吕浩,袁婷,金铮,等. CHIT1 作为免疫治疗长生存生物标志物的研究[J]. 免疫学杂志, 2023, 39(5):420-426. DOI:10.13431/j.cnki.immunol.j.20230054.
- [17] 王萍,邵丽燕,江政松,等. 脂肪因子 Apelin 与 asprosin 在糖尿病肾病中的表达及临床意义[J]. 医疗装备, 2023, 36(1):45-46. DOI:10.3969/j.issn.1002-2376.2023.01.013.
- [18] Wang W, Mckinnie SMK, Farhan M. Angiotensin-converting enzyme 2 metabolizes and partially inactivates Pyr-Apelin-13 and Apelin-17; Physiological effects in the cardiovascular system[J]. Hypertension, 2016, 68(2):365-375. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.
- [19] 吴光勇,李亮,廖达光,等. Apelin-13 对大鼠局灶性脑缺血-再灌注损伤的保护作用[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(9):5-11.
- [20] 张磊屹. Apelin 通过作用于成骨细胞的增殖和凋亡抑制大鼠增龄过程中的骨丢失[D]. 长沙:中南大学, 2011.
- [21] 侯婧瑛,汪蕾,钟婷婷,等. apelin 干预骨髓间充质干细胞在缺血缺氧条件下的生存和血管再生[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(1):7. DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2017.01.002.
- [22] 杨维维,马健,马士新,等. Apelin-13 通过调节活性氧水平抑制脂多糖诱导的内皮细胞凋亡的机制研究[J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(10):996-999. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.10.019.
- [23] Han XF, Zhang XX, Liu KM, et al. Apelin-13 deficiency alters cortical bone geometry, organic bone matrix, and inhibits Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. Gen Comp Endocrinol, 2018, 267:29-35. DOI:10.1016/j.ygcn.2018.05.024.

(收稿日期:2023-12-20)