

DOI: 10.12235/E20210690

文章编号: 1007-1989 (2022) 09-0013-07

论著

隧道法内镜黏膜下肿物切除术治疗食管上段 黏膜下肿瘤的疗效及影响因素分析*

刘凯鹏, 李德亮, 贺德志, 刘丹, 赵丽霞, 郑庆芬, 王盟, 刘冰熔

(郑州大学第一附属医院 消化内科, 河南 郑州 450052)

摘要: 目的 探索隧道法内镜黏膜下肿物切除术 (STER) 治疗起源于固有肌层 (MP) 的食管上段黏膜下肿瘤 (SMT) 的疗效及影响因素。**方法** 回顾性分析该院采用 STER 治疗的, 起源于 MP 的 41 例食管上段 SMT 患者的临床资料。**结果** 病变距门齿 22.0 (20.0, 23.0) cm, 病变直径 1.5 (1.2, 3.0) cm, 长隧道 STER (隧道长度 ≥ 3.0 cm) 切除 15 例 (36.6%), 短隧道 STER (隧道长度 < 3.0 cm) 切除 26 例 (63.4%), 平均手术时间 60.0 (34.0, 93.0) min。肿瘤整块切除率 80.5% (33/41)。术中 3 例 (7.3%) 出现并发症。其中, 隧道黏膜损伤 2 例 (4.9%), 大出血 1 例 (2.4%)。术后皮下气肿 4 例 (9.8%), 高热 3 例 (7.3%), 均通过保守治疗好转, 术后住院时间 6.0 (4.5, 7.0) d。肿瘤长径 ≥ 3.0 cm 组与肿瘤长径 < 3.0 cm 组比较, 手术时间长 ($P = 0.000$), 术后并发症多 ($P = 0.014$), 整块切除率低 ($P = 0.036$)。短隧道组与长隧道组的肿瘤大小、肿瘤形状、手术时间、术中并发症、整块切除率、术后并发症和术后住院时间比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。病理诊断为平滑肌瘤 39 例, 神经鞘瘤 2 例。术后随访 (34.2 ± 18.7) 个月, 均无肿瘤复发, 无食管狭窄发生。**结论** STER 治疗起源于 MP 的食管上段 SMT 是安全有效的, 尤其适用于长径 < 3.0 cm 的食管 SMT。短隧道 STER 治疗食管上段 SMT 的安全性也得到了初步证实。

关键词: 隧道法内镜黏膜下肿物切除术; 固有肌层; 食管; 黏膜下肿瘤; 短隧道; 长隧道

中图分类号: R735.1

Efficacy of submucosal tunnel endoscopic resection for upper esophagus submucosal tumors and influencing factors*

Kai-peng Liu, De-liang Li, De-zhi He, Dan Liu, Li-xia Zhao, Qing-fen Zheng, Meng Wang, Bing-rong Liu
(Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University,
Zhengzhou, Henan 450052, China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy of submucosal tunnel endoscopic resection (STER) for upper esophagus submucosal tumors (SMT) originating from muscularis propria (MP) layer and the influencing factors. **Methods** Retrospectively analyzed the clinical data of 41 cases of upper esophagus SMT originating from MP layer treated with STER. **Results** The lesion was located 22.0 (20.0, 23.0) cm from the incisor and the length diameter was 1.5 (1.2, 3.0) cm. 15 cases (36.6%) underwent the long tunnel STER (tunnel length ≥ 3.0 cm), and 26 cases (63.4%) underwent the short tunnel STER (tunnel length < 3.0 cm). The operation time was 60.0 (34.0, 93.0) min, and the en bloc resection rate was 80.5% (33/41). There were 3 cases (7.3%) of intraoperative complications,

收稿日期: 2021-11-16

* 基金项目: 河南省高等学校重点科研项目计划 (No: 20A320081)

[通信作者] 刘冰熔, E-mail: fccliubr@zzu.edu.cn; Tel: 15713815559

[作者简介] 共同第一作者李德亮

including 2 cases (4.9%) of tunnel mucosal injury and 1 case (2.4%) of major bleeding. There were 4 cases (9.8%) of postoperative subcutaneous emphysema, 3 case (7.3%) of hyperthermia, all of which recovered through conservative treatment, and the postoperative hospital stay was 6.0 (4.5, 7.0) d. The operative time ($P = 0.000$) in the tumor length diameter ≥ 3.0 cm group was longer than that in the tumor length diameter < 3.0 cm group, the postoperative complications ($P = 0.014$) was more than that in the tumor length diameter < 3.0 cm group, and the en bloc whole resection rate ($P = 0.036$) in the tumor length diameter ≥ 3.0 cm group was lower than that in the tumor length diameter < 3.0 cm group. The difference of tumor size, tumor shape, operative time, intraoperative complications, en bloc resection rate, postoperative complications and postoperative hospital stay between the long tunnel STER group and short tunnel STER group were not statistically significant ($P > 0.05$). Pathology was diagnosed as leiomyomas in 39 cases and schwannomas in 2 cases. There was no tumor recurrence at the postoperative follow-up (34.2 ± 18.7) months, and no esophageal stricture occurred. **Conclusion** STER is safe and effective in treating upper esophagus SMT originating from MP layer without serious complications, especially for SMT with a length diameter < 3.0 cm. The safety and efficacy of short-tunnel STER for upper esophagus SMT have also been initially confirmed.

Keywords: submucosal tunnel endoscopic resection; muscularis propria; esophagus; submucosal tumor; short tunnel; long tunnel

食管黏膜下肿瘤 (submucosal tumor, SMT) 是一种间叶源性肿瘤, 小于 3.0 cm 的 SMT 通常认为是良性肿瘤, 但有一部分仍然具有一定的恶性潜能^[1]。近年来, 多种内镜下治疗方法被用于治疗食管 SMT。其中, 隧道法内镜黏膜下肿物切除术 (submucosal tunnel endoscopic resection, STER) 受到越来越多的关注^[2]。由于食管上段与咽喉部相连, 并且与主动脉弓及其重要分支毗邻, STER 治疗食管上段 SMT 难度较大。目前, 系统评价 STER 治疗起源于固有肌层 (muscularis propria, MP) 的食管上段 SMT 疗效的研究较少。因此, 本研究尝试探索 STER 治疗起源于 MP 的食管上段 SMT 的疗效及影响因素。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2016 年 5 月—2021 年 6 月郑州大学第一附属医院消化内科采用 STER 治疗的, 起源于 MP 的 41 例食管上段 SMT 患者的临床资料。其中, 男 17 例, 女 24 例, 平均年龄 (52.5 ± 10.9) 岁。临床症状表现为: 进食哽噎感 6 例, 胸骨后不适 8 例, 呃逆 6 例, 胸部不适 15 例, 因体检发现 6 例。纳入标准: ①病灶距门齿 15.0~24.0 cm, 即位于食管上段; ②超声内镜证实肿瘤起源于 MP; ③通过 STER 切除病变, 病历及随访资料完整。排除标准: ①术前麻醉评估为不可耐受手术; ②患者出院后失去随访。

1.2 内镜下治疗

1.2.1 术前准备 术前行胸部 CT 评估病灶大小及周围情况, 禁食水 8 h。建立静脉通路, 给予全身麻醉和气管插管, 取左侧卧位; 内镜连接 CO₂ 气泵。所有 STER 均由 4 名经验丰富的内镜医生 (完成内镜下治疗超过 500 例) 完成。

1.2.2 STER 步骤 对肿瘤进行准确定位, 用超声内镜评估病变起源及周围情况后, 根据肿瘤位置, 在距肿瘤口侧 1.0~5.0 cm 处行黏膜下注射, 使局部黏膜隆起, 并在此处以 HOOK 刀做纵行切口, 用 IT 刀分离黏膜下层至瘤体处, 形成一黏膜下隧道, 再用 HOOK 刀及 IT 刀逐渐剥离瘤体, 注意避免损伤食管黏膜层, 以圈套器取出瘤体, 再次进镜观察创面, 采用电凝钳充分止血, 止血夹夹闭黏膜切口处。见图 1。

1.3 术后处理

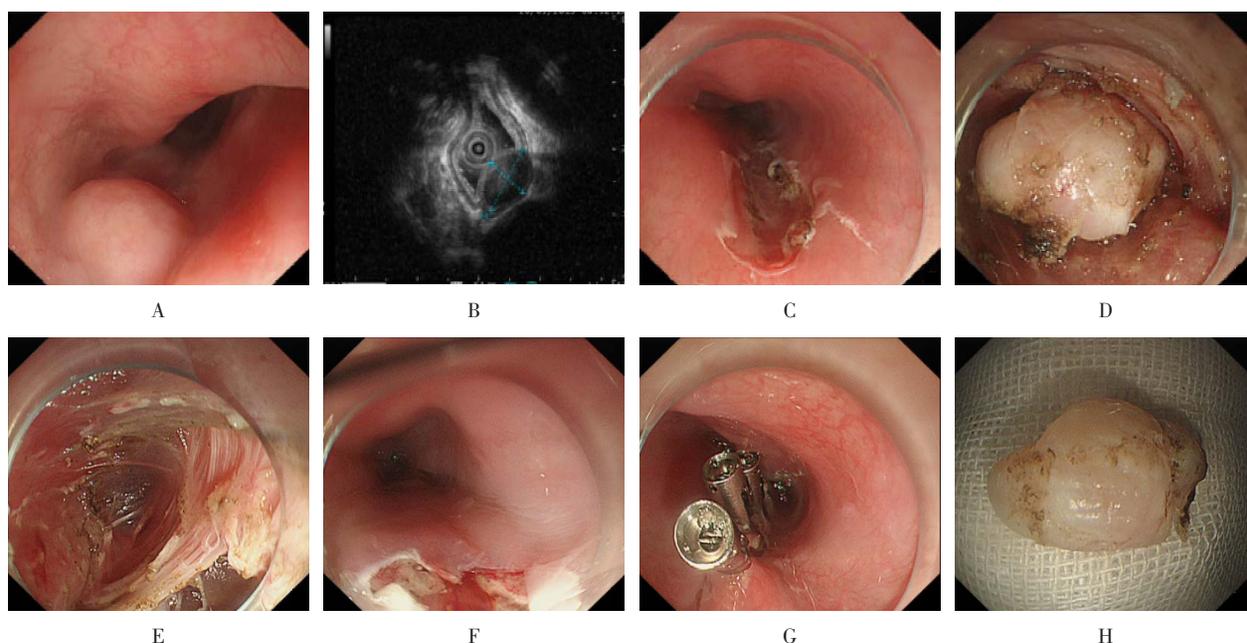
术后常规禁食 24~48 h, 静脉给予预防性抗感染及营养支持, 必要时给予食管减压。密切观察患者有无并发症发生, 如: 皮下气肿和高热 ($\geq 39^\circ\text{C}$), 必要时复查胸部 CT 或胃镜。

1.4 随访

出院后常规建议术后 3、6 和 12 个月复查胃镜和胸部 CT, 以观察有无食管狭窄以及有无肿瘤复发。如无肿瘤复发, 随后每 1 年进行 1 次胃镜随访。

1.5 相关指标定义

长隧道 STER 为黏膜下隧道 ≥ 3.0 cm; 短隧道 STER 为黏膜下隧道 < 3.0 cm。术中并发症为术中发



A:距门齿22 cm处发现一半球型隆起;B:超声内镜示病变起源于MP,横切面为10.3 mm×6.3 mm;C:距病变2.0 cm处纵行切开黏膜作为隧道入口;D:完整剥离病变;E:病变剥离后的黏膜下隧道;F:病变表面黏膜完整;G:夹闭黏膜下隧道入口;H:切除后病变

图1 STER过程

Fig.1 STER procedure

生隧道黏膜损伤、大出血和(或)穿孔。整块切除为内镜下一次性完整切除病变。

1.6 统计学方法

选用SPSS 25.0统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的计量资料用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,行Wilcoxon秩和检验。计数资料以例(%)表示,行 χ^2 检验、连续校正 χ^2 检验或Fisher确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病变特征

病变距门齿22.0(20.0, 23.0) cm,病变直径1.5(1.2, 3.0) cm。内镜下病变表面黏膜光滑,无糜烂或溃疡。超声内镜下均呈低回声,起源于MP。其中,病变形状规则(圆形或椭圆形)34例(82.9%),形状不规则7例(17.1%)。

2.2 手术情况

所有病变均通过STER成功切除。其中,长隧道STER 15例(36.6%),短隧道STER 26例(63.4%),平均手术时间60.0(34.0, 93.0) min。38例

(92.7%)采用钛夹夹闭隧道入口,使用钛夹3~17枚,平均6.0(5.0, 6.3)枚;2例(4.9%)隧道入口采用止血夹联合尼龙绳对吻缝合;1例(2.4%)放置长10.0 cm全覆膜支架一个。术中3例(7.3%)出现并发症。其中,隧道黏膜损伤2例(4.9%),大出血1例(2.4%)。肿瘤整块切除率80.5%(33/41)。术后皮下气肿4例(9.8%),高热3例(7.3%),均通过保守治疗好转。术后住院时间6.0(4.5, 7.0) d。

2.3 肿瘤大小对STER治疗食管上段SMT的疗效影响

肿瘤长径 ≥ 3.0 cm组手术时间较肿瘤长径 < 3.0 cm组长($P = 0.000$),术后并发症较肿瘤长径 < 3.0 cm组多($P = 0.014$),整块切除率较肿瘤长径 < 3.0 cm组低($P = 0.036$);两组患者肿瘤形状、隧道长度、术中并发症和术后住院时间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.4 肿瘤形状对STER治疗食管上段SMT的疗效影响

肿瘤形状不规则组手术时间较肿瘤形状规则组明显延长($P = 0.030$),术后住院时间较肿瘤形状规则组增加($P = 0.012$);但肿瘤大小、隧道长度、术中并发症、整块切除率和术后并发症比较,差异均无统

计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.5 黏膜下隧道长度对 STER 治疗食管上段 SMT 的疗效影响

长隧道组与短隧道组肿瘤大小、肿瘤形状、手术时间、术中并发症、整块切除率、术后并发症和术后住院时间比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

见表 3。

2.6 术后病理及随访情况

术后病理诊断为平滑肌瘤 39 例, 神经鞘瘤 2 例。术后随访 (34.2 ± 18.7) 个月, 随访期间无肿瘤复发, 无食管狭窄发生。术后 18 个月可见隧道入口瘢痕样改变。见图 2。

表 1 肿瘤大小对 STER 治疗食管上段 SMT 的疗效影响

Table 1 Tumor size on the efficacy of STER for upper esophagus SMT

组别	肿瘤形状/例		隧道长度/例		手术时间/min
	不规则	规则	长	短	
肿瘤长径 < 3.0 cm 组 ($n = 30$)	3	27	11	19	40.0(30.0, 61.3)
肿瘤长径 \geq 3.0 cm 组 ($n = 11$)	4	7	4	7	110.0(75.0, 145.0)
Z/ χ^2 值	2.31 ¹⁾		/		-3.91 ³⁾
P 值	0.129		1.000 ²⁾		0.000

组别	术中并发症/例		整块切除率 例(%)		术后住院时间/d	术后并发症/例	
	是	否	是	否		是	否
肿瘤长径 < 3.0 cm 组 ($n = 30$)	1	29	27(90.0)	3(10.0)	5.0(4.0, 7.0)	2	28
肿瘤长径 \geq 3.0 cm 组 ($n = 11$)	2	9	6(54.5)	5(45.5)	7.0(5.0, 8.0)	5	6
Z/ χ^2 值	/		4.38 ¹⁾		-1.08 ³⁾	6.03 ¹⁾	
P 值	0.170 ²⁾		0.036		0.282	0.014	

注: 1) 为 χ^2 值; 2) 为 Fisher 确切概率法; 3) 为 Z 值

表 2 肿瘤形状对 STER 治疗食管上段 SMT 的疗效影响

Table 2 Tumor shape on the efficacy of STER for upper esophagus SMT

组别	肿瘤长径/例		隧道长度/例		手术时间/min
	\geq 3.0 cm	< 3.0 cm	长	短	
肿瘤形状不规则组 ($n = 7$)	4	3	4	3	115.0(50.0, 145.0)
肿瘤形状规则组 ($n = 34$)	7	27	11	23	55.0(32.3, 76.3)
Z/ χ^2 值	2.31 ¹⁾		0.66 ¹⁾		-2.17 ²⁾
P 值	0.129		0.418		0.030

组别	术中并发症/例		整块切除率 例(%)		术后住院时间/d	术后并发症/例	
	是	否	是	否		是	否
肿瘤形状不规则组 ($n = 7$)	1	6	4(57.1)	3(42.2)	8.0(6.0, 9.0)	1	6
肿瘤形状规则组 ($n = 34$)	2	32	29(85.3)	5(14.7)	5.0(4.0, 7.0)	6	28
Z/ χ^2 值	/		1.41 ¹⁾		-2.50 ²⁾	0.00 ¹⁾	
P 值	0.439 ³⁾		0.235		0.012	1.000	

注: 1) 为 χ^2 值; 2) 为 Z 值; 3) 为 Fisher 确切概率法

表3 黏膜下隧道长度对STER治疗食管上段SMT的疗效影响

Table 3 Submucosal tunnel length on the efficacy of STER for upper esophagus SMT

组别	肿瘤形状/例		肿瘤长径/例		手术时间/min
	不规则	规则	≥ 3.0 cm	< 3.0 cm	
短隧道组(n = 26)	3	23	7	19	45.5(33.0, 76.3)
长隧道组(n = 15)	4	11	4	11	65.0(35.0, 115.0)
Z/ χ^2 值	0.66		0.00		-0.94 [†]
P值	0.418		1.000		0.349

组别	术中并发症/例		整块切除率 例(%)		术后住院时间/d	术后并发症/例	
	是	否	是	否		是	否
短隧道组(n = 26)	1	25	20(76.9)	6(23.1)	5.5(5.0, 7.0)	3	23
长隧道组(n = 15)	2	13	13(86.7)	2(13.3)	6.0(4.0, 7.0)	4	11
Z/ χ^2 值	0.25		0.12		-0.59 [†]	0.66	
P值	0.616		0.727		0.554	0.418	

注: †为Z值



图2 STER术后18个月复查胃镜

Fig.2 Gastroscopy was reexamined 18 months later
STER

3 讨论

3.1 食管SMT治疗现状

食管SMT以平滑肌瘤最为常见,部分患者会出现非特异性症状,如:胸骨后不适和反酸烧心,大的平滑肌瘤(长径 ≥ 5.0 cm)会导致吞咽困难,甚至压迫周围器官^[3-4]。另外,一些食管SMT,如:颗粒细胞瘤和间质瘤,有一定的恶性潜能。随着内镜技术的普及,食管SMT的检出率不断提高。当SMT长径大于3.0 cm和(或)病变表面溃疡时,恶性潜能更大,需要定期随访或手术切除^[5]。但终生随访会增加患者的经济负担和心理压力,也会使依从性差的患者延误治疗。因此,早期内镜下切除食管SMT是值得推荐

的。目前,各种内镜下治疗方法已被用于治疗食管SMT。其中,STER因可以保持食管黏膜完整性,降低胸膜感染的发生率,受到越来越多的认可。

3.2 STER治疗食管上段SMT

食管上段管壁薄,特别是环咽肌下三角区的管壁,因其缺乏纵行肌束而最为薄弱,并且与主动脉弓及其重要分支毗邻^[6]。此外,气管插管气囊对食管的压迫也增加了黏膜下隧道建立的难度。有研究^[7]认为,STER治疗食管上段SMT是相对适应证。本研究中,3例(7.3%)患者出现术中并发症,均在内镜下及时处理;2例出现隧道黏膜损伤,均给予止血夹夹闭隧道黏膜损伤处;1例术中出现大出血,立即给予电凝血管断端,成功镜下止血。本研究中,肿瘤的整块切除率为80.5%(33/41),这比LÜ等^[8]报道的STER治疗上消化道SMT的整块切除率(91.5%~96.7%)要低。8例非整块切除的病变术后病理均为平滑肌瘤,且在随访期间未见肿瘤复发。

3.3 相关并发症

气体相关并发症是最常见的术后并发症,发生率为4.3%~29.9%,通常通过触摸皮肤来确定^[8-9]。本研究中,4例(9.8%)患者出现皮下气肿。其中,1例伴发热,胸骨后疼痛,CT提示:纵隔少量积气与胸腔积液,经抗感染后体温恢复正常,纵隔积气与胸腔

积液吸收,皮下气肿均自行吸收。本研究中,8例(19.5%)患者术后诉咽部不适,不伴发热和皮下气肿,恢复流食后,无吞咽困难或进食哽噎感发生,1~3 d后症状消失。笔者考虑原因为:内镜镜身在咽部反复进退会导致患者术后咽部不适;当隧道入口靠近食管入口时,封闭隧道入口的钛夹也会引起咽部不适,但症状均可自行消失。因此,本研究未将咽部不适纳入STER术后并发症。

本研究中,有1例病变呈横向生长,占管壁3/4周径,为避免患者术后出现食管狭窄,放置全覆膜支架9 d,在随访的30个月中未见食管狭窄发生。笔者以往的研究^[10]显示,黏膜缺失是术后食管狭窄发生的重要因素。这提示:对于占管壁3/4周径的病变,在STER保留食管黏膜的基础上,术后放置临时全覆膜支架可以有效避免出现食管狭窄。但仍需更多的病例来证实。

3.4 STER的安全性

本研究进一步分析了肿瘤大小和肿瘤形状对于STER治疗食管上段SMT的影响。当肿瘤长径 ≥ 3.0 cm时,STER的手术时间及术后并发症增加,整块切除率降低。另外,肿瘤形状不规则也增加了手术时间和术后住院时间,但术中并发症、整块切除率和术后并发症比较,差异均无统计学意义。考虑到黏膜下隧道的空间有限,STER尤其适用于长径 < 3.0 cm的食管SMT。

STER通常需建立3.0~5.0 cm长的黏膜下隧道。由于食管上段与咽喉部相连,笔者尝试缩短黏膜下隧道的长度来提高STER的成功率,从而降低了手术难度。本研究将病例分为长隧道组和短隧道组,两组的肿瘤大小和肿瘤形状比较,差异均无统计学意义,经分析,短隧道组与长隧道组的手术时间、术中并发症、整块切除率和术后并发症比较,差异均无统计学意义。本研究初步证实了短隧道STER治疗食管上段SMT是安全有效的。

3.5 笔者的建议

为减少STER治疗食管上段SMT并发症的发生,笔者提出以下建议:①术前充分评估,了解肿瘤起源以及周围血管情况,以在术中避开大血管;②根据肿

瘤距门齿位置,选择合适的黏膜下隧道长度,以降低手术操作难度,提高STER成功率;③术中应谨慎送水,防止术中发生反流误吸;④术中应尽可能保留食管黏膜,预防术后狭窄的发生^[10];⑤当肿瘤长径 ≥ 3.0 cm时,术中操作应更加谨慎,术后密切观察并及时发现有无并发症发生。

3.6 本研究的不足

本研究中,STER治疗食管上段SMT的手术均由4名经验丰富的内镜医师完成,这可能存在一定的选择偏倚。STER治疗食管上段SMT手术难度大,对于经验缺乏的内镜医师来说,还需要进一步的学习,并在经验丰富的内镜医师指导下开展治疗。本研究属于单中心回顾性研究,样本量偏小,下一步将扩大样本量展开研究。

综上所述,STER治疗起源于MP的食管上段SMT是安全有效的,无严重并发症发生,尤其适用于长径 < 3.0 cm的食管SMT。与此同时,本研究初步证实了短隧道STER治疗食管上段SMT的安全性和有效性。

参 考 文 献 :

- [1] PONSANG L G, KISS K, HANSEN M B. Classification of submucosal tumors in the gastrointestinal tract[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(24): 3311-3315.
- [2] 徐美东,姚礼庆,周平红,等.经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术治疗源于固有肌层的上消化道黏膜下肿瘤初探[J]. *中华消化内镜杂志*, 2011, 28(11): 606-610.
- [2] XU M D, YAO L Q, ZHOU P H, et al. Submucosal tunneling endoscopic resection for upper gastrointestinal submucosal tumors originating from muscularis propria layer[J]. *Chinese Journal of Digestive Endoscopy*, 2011, 28(11): 606-610. Chinese
- [3] CHEN X, XI Y, WANG H, et al. Minimally invasive surgery for giant esophageal leiomyoma: a case report & review of the literatures[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(1): E26-E31.
- [4] GANDHI A, DHARAMSI S, BAPAYE H, et al. Subepithelial tunneling endoscopic resection with intratunnel morcellation for a giant esophageal leiomyoma[J]. *Endoscopy*, 2022, 54(7): E364-E365.
- [5] YANG Z, GAO Y, FAN X T, et al. A multivariate prediction model for high malignancy potential gastric GI stromal tumors before endoscopic resection[J]. *Gastrointest Endosc*, 2020, 91(4):

- 813-822.
- [6] OEZCELIK A, DEMEESTER S R. General anatomy of the esophagus[J]. Thorac Surg Clin, 2011, 21(2): 289-297.
- [7] 周平红, 李全林. 规范开展隧道内镜外科手术[J]. 医学与哲学, 2016, 37(6): 11-13.
- [7] ZHOU P H, LI Q L. Standardization of tunnel endoscopic surgery[J]. Medicine & Philosophy, 2016, 37(6): 11-13. Chinese
- [8] LÜ X H, WANG C H, XIE Y, et al. Efficacy and safety of submucosal tunneling endoscopic resection for upper gastrointestinal submucosal tumors: a systematic review and Meta-analysis[J]. Surg Endosc, 2017, 31(1): 49-63.
- [9] LI P W, MA B, GONG S L, et al. Endoscopic submucosal tunnel dissection for superficial esophageal neoplastic lesions: a Meta-analysis[J]. Surg Endosc, 2020, 34(3): 1214-1223.
- [10] LIU B R, LIU D, YANG W Y, et al. Mucosal loss as a critical factor

in esophageal stricture formation after mucosal resection: a pilot experiment in a porcine model[J]. Surg Endosc, 2020, 34(2): 551-556.

(彭薇 编辑)

本文引用格式:

刘凯鹏, 李德亮, 贺德志, 等. 隧道法内镜黏膜下肿物切除术治疗食管上段黏膜下肿瘤的疗效及影响因素分析[J]. 中国内镜杂志, 2022, 28(9): 13-19.

LIU K P, LI D L, HE D Z, et al. Efficacy of submucosal tunnel endoscopic resection for upper esophagus submucosal tumors and influencing factors[J]. China Journal of Endoscopy, 2022, 28(9): 13-19. Chinese