

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2021.18.006

不孕症中医临床试验病例报告表设计思路

高敬书¹, 王宇¹, 朱梦一², 杨新鸣¹, 吴效科^{1,3}✉

1. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江省哈尔滨市和平路 26 号, 150040; 2. 黑龙江中医药大学; 3. 黑龙江省医院

[摘要] 临床试验中病例报告表(CRF)的设计会直接影响临床试验的数据收集与整个试验质量。基于多项多中心、大样本中医不孕症临床试验经验,提出中医不孕症临床试验CRF设计需体现记录内容与研究方案的一致性,还需反映女性妊娠与生产阶段的特殊生理与病理特点以及中医干预的特异性。针对不孕症这一疾病,临床试验CRF设计中需要明确孕产相关名词的定义,需重视收集试验中主要事件的时间节点,应设置随访版块以获得受试者终点结局和孕产期的安全性指标,还应分阶段、分人群地进行不良事件信息的采集。同时,CRF的设计还应参考国内外不同临床试验报告标准或规范的要求,充分、全面地收集针刺、中药复方等中医特色干预措施的细节及不良事件相关信息。

[关键词] 不孕症; 中医临床试验; 病例报告表; 报告标准

近年来,随着国家对中医药科研资助力度的逐步加大^[1],中医药国际化取得了明显的成果^[2-3]。临床研究质量主要取决于研究方案、研究质量控制以及数据收集与统计^[4]。病例报告表(case report form, CRF)作为临床试验中获取研究资料的重要手段^[5],是影响试验质量的重要一环,表格设计的优劣直接影响试验进行的顺畅性及数据收集的质量,进而影响数据统计工作的进行。人用药物注册技术要求国际协调会(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)在药物临床试验指南中指出,CRF是临床试验中按照临床试验方案记录每位受试者全部信息的、一种印刷的、可视的或电子版的文件^[6]。在临床试验中,CRF的重要性仅次于研究方案^[7]。CRF中数据收集的质量直接关系到数据核查与统计的难易及工作量。目前,CRF设计存在数据重复收集、同类数据收集格式不统一、指标描述不明确等问题,使得数据差异增加,影响临床试验质量^[8]。黑龙江中医药大学附属第一医院妇科团队目前已经组织实施了多

项中医药治疗妇科疾病的多中心大样本的临床试验^[9-10],积累了一定的不孕症临床试验实施经验^[11-14],本文梳理中医药治疗不孕症CRF设计思路并总结经验,以期为中医科研工作者提供参考。

1 不孕症临床试验CRF的特异性

不孕症临床试验的整个过程不仅涉及患者本身,更重要的是孕产过程涉及母婴生殖健康。一些不孕症临床试验选择“排卵率”“受孕率”或“持续妊娠率”等孕产过程中间临床指标作为主要结局,具有一定的局限性。2014年IMPRINT(improving the reporting of clinical trials of infertility treatments)共识^[15]的发表,将不孕症临床试验报告标准规范中规定不孕症的临床试验应选择“活产率”作为主要结局。除此之外,还需要收集患者的各项数据,如受试者分娩时的体重、胎位、孕期增重,以及新生儿体重、身长、头围等,此外还应随访受试者整个孕期以及新生儿的情况。

1.1 CRF中需要明确孕产相关定义

在CRF中应使用国际通用的医学名词描述或者界定妇女在孕产过程中出现的各种不同的病理生理状态,如“受孕”“流产”“妊娠”等。在CRF中,针对这些口语中易混淆的词语应给出明确定义并进行规范。比如临床标准用语“受孕”是指女性

基金项目:国家重点研发计划(2019YFC1709500);黑龙江省教育厅2017年度黑龙江省普通本科高等学校青年创新人才计划(UN-PYSCT-2017226)

✉ 通讯作者:xiaokewu2002@vip.sina.com, (0451) 82130094

患者血清人绒毛膜促性腺激素(HCG)值升高的生理状态,而“妊娠”是指受孕女性在B超下能见到宫内胎心搏动的生理状态^[16],但在日常口语中“怀孕”“受孕”或者“妊娠”3个词语指代的意思差异并不大,所以在CRF中要避免口语化使用类似词语,以防止用词随意导致数据分类错误采集,而造成统计错误。

1.2 CRF需收集试验中主要事件的时间节点

不孕症临床试验在统计阶段通常需要描绘疗效时间或者疗效时间依赖关系曲线,如描述随时间变化的患者累积活产率,目的是探索随时间变化患者累积活产率的变化特点,这有助于精准定位干预措施疗效的靶点。所以每个患者发生孕产相关事件的时间节点尤其重要,在CRF中应当重点对这些时间信息进行收集与记录,在CRF设计上则须按照专业逻辑理清这些时间节点并将其在CRF中准确地反映出来。

1.3 CRF中设置随访版块以获得试验终点结局和受试者孕产期安全性指标

不孕症的临床试验中,患者受孕后会减少与医生之间访视的次数,随后则主要由专职随访人员通过电话或者其他通讯方式随访受试者获得患者信息。CRF中应注重设置随访版块,尤其是孕产阶段随访内容要依据临床孕产生理病理发生发展阶段的特点进行设置,如在妊娠中晚期应重点关注妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、羊水过多、羊水过少等事件有无发生,产后则应关注有无产褥感染、产后子宫复旧不良,以及有无产后头痛、腹痛、身痛、关节痛等症状,并设置新生儿相关信息采集的部分。不孕症的妊娠随访不仅可以得到试验的主要结局指标,也可以明确受试者以及胎儿在整个孕期的情况,这些信息是判断干预措施有效性与安全性的重要依据^[12, 17]。

1.4 CRF应分阶段、分人群进行不良事件信息收集

1.4.1 分阶段 受试者不同阶段发生的特异性不良事件是有区别的。比如服用促排卵药物期间会有卵巢过度刺激综合征;妊娠期可能出现妊娠期糖尿病、妊娠期高血压等疾病;分娩后会出现乳腺炎或者产后感染。所以不良事件的观察也需要按照受试者孕产过程临床特点进行分期,一般可分为干预期间、妊娠早期、妊娠中晚期、产后4个阶段。

1.4.2 分人群 由于不孕症临床试验治疗目标与受试者生育过程的特异性,参与试验的人群除了受试者也包括受试者配偶及胎儿和新生儿。所以该类临床试验不良事件的收集目标人群也应包括以上人群,如受试者因为促排卵方案出现卵巢过度刺激综合征、多胎妊娠等不良事件,胎儿或者新生儿的不良事件主要包括发育畸形和新生儿疾病等,涉及配偶的不良事件主要包括因配合患者治疗不孕症的心理不良状态等^[15]。

基于不孕症不良事件的不同孕产阶段差异性与人群差异性,CRF中需要按照这些特点设计不良事件的列表。一是提醒研究人员有针对性地收集不同人群、各个孕产阶段的不良事件,同时也在很大程度上方便了后期统计,有助于判断干预措施相关的(严重)不良事件具体发生在哪类受试者或哪个孕产阶段,即精准定位干预措施的生殖发育毒性的产生时间和影响人群。另外考虑到不孕症试验随访期比较长,患者在不同阶段都有可能发生多于1件的不良事件,故应在不同阶段设置多于1件不良事件的填写位置。

1.5 根据统计要求在CRF中设置“附加”变量,并尽量减少重复变量

不孕症临床试验中孕产相关的临床结局指标比较复杂,判断不孕症治疗措施是否有效的最有力证据是活产率,而其他次要结局指标如周期排卵率、受孕率、(单/双胎)妊娠率、(单/双胎)活产率、排卵率、妊娠丢失等时间节点清晰的中间指标也应被报道^[15]。这些“率”(衍生变量)的统计,全部来自CRF中收集的相应变量指标。比如,“受孕率”是受孕患者与所有受试者人数的比值,而受试者是否受孕要根据试验过程中患者血清人绒毛膜促性腺激素HCG值的高低判断,而各个分中心由于HCG检测试剂的不同导致“HCG阳性值”也会不同,如果只设置“HCG”具体数值填写空位,而不设置“是否受孕”这个“附加”变量,无疑会增加数据核查及统计难度,影响对“受孕率”的统计。在不孕症临床试验中一般会有几个干预周期,在干预过程中会多次对受试者是否“受孕”这一变量进行判断,在治疗结束的登记部分也会出现该变量的记录,这就增加了同一变量前后填写不一致的逻辑错误发生的可能性,而每一个变量重复出现的次数越多,则逻辑错误也容易增加。孕产相关数据变量

本就复杂,因此CRF中变量设置时要在满足数据统计的前提下尽量避免重复,以免给最后数据统计带来麻烦。对于不可避免的重叠变量,应设置最少的重复次数,并通过试验过程中的自查等方式减少逻辑错误。

2 不孕症临床试验CRF数据收集功能的中医干预特异性

中医临床试验的特征之一即为干预措施,主要包括中药干预、针刺干预、推拿干预、按摩干预或者其中几种干预联合的干预措施。中医临床试验CRF的“治疗期”板块需要详细全面地收集中医干预措施信息。近20年来,中医药研究者制定出一系列适用于中医药临床研究相关报告标准规范,这些规范包括中药复方干预(CONSORT extension for Chinese herbal medicine formulas, CONSORT CHM Formula)^[18]、针刺干预(standards for reporting interventions in clinical trials of acupuncture, STRICTA 2010)^[19]等临床研究的报告标准规范。这些标准规范中明确规定了中医药干预需要报告的内容,CRF在设计内容时也需要考虑这些规范。另外,CRF设计应遵循研究方案需求并反映方案的研究内容,不收集冗余信息(数据管理除外)。CRF中结局指标首先根据研究方案确定,在此基础上应结合“孕

产”的生理、病理特点选择,如不孕症临床试验中的排卵、受孕、妊娠、活产、妊娠丢失等妊娠结局相关指标,以及HCG、孕酮水平等与妊娠结局关系密切的指标,以求更精准、充分地评价试验结果。

2.1 针刺干预试验CRF设置

根据STRICTA 2010报告标准^[19],针刺干预试验的CRF应设置有关针刺干预的详细记录,如针刺类型、针刺穴位、进针深度、得气情况、留针时长、针具选择、针灸师背景等^[20]。针刺联合多西拉敏维生素B6缓释片治疗妊娠呕吐的2×2析因试验(NVPAet)是目前我们正在进行的一项涉及针刺干预的临床试验,在该项目CRF设置上,我们结合STRICTA 2010标准,对针刺干预的具体实施的日期、受试者应治疗次数、实际治疗次数、是否有缺失、缺失次数、针刺刺激方式(如手针刺刺激或电针刺刺激)、留针时间、针具类型、治疗单元数、治疗单元的频数和持续时间等设置了进行详细记录板块,见表1。

2.2 中药复方干预试验CRF设置

根据CONSORT CHM Formula报告标准^[18],中药干预试验CRF应设置包括受试者选择标准,即纳入与排除标准;受试者基本特征,如身高、体

表1 根据针刺临床试验报告标准(STRICTA 2010)设置针刺干预NVPAet试验病例报告表

章节/主题	STRICTA 2010扩展内容 ^[19]	NVPAet-CRF具体体现
针刺细节	2a) 每一受试对象每一治疗单元用针的数目(需要时用均数和范围表示)	针刺日期 是否针刺 1. 针刺应治疗总次数: _____次 2. 针刺实际治疗总次数: _____次 3. 缺失次数: _____次
	2b) 使用的穴位名称(单侧/双侧)(如无标准名称则说明位置)	采用半固定针刺方案(见方案)
	2c) 进针的深度,采用指定的计量单位,或特定的组织层面	(已在研究方案中说明,CRF中不再体现)
	2d) 引发的机体反应(如得气或肌肉抽搐反应)	(已在研究方案中说明,CRF中不再体现)治疗期间不良事件登记表
	2e) 针刺刺激方式(如手工行针刺刺激和电刺激)	(已在研究方案中说明,CRF中不再体现)
	2f) 留针时间	针刺时间
	2g) 针具类型(直径、长度和生产厂家或材质)	(已在研究方案中说明,CRF中不再体现)
	3a) 治疗单元数	次数
治疗方案	3b) 治疗单元的频数和持续时间	针刺时间
	5) 对参与研究的针灸师的描述(资质或从业部门、从事针刺实践时间、其他相关经历)	研究助手全名: _____ 研究者全名: _____
对照或对照干预	6b) 精确地描述对照或对照措施。如果采用假针刺或其他任何一种类似针刺对照,按照上述条目1到3详细描述	(已在研究方案中说明,CRF中不再体现)

注: STRICTA, 针刺临床试验报告标准; NVPAet, 针刺联合多西拉敏治疗妊娠呕吐的临床试验。

重、中医证型及证型判断标准等；试验过程中干预措施的细节，如是否存在合并用药、不良事件、试验中断及具体原因，详细记录事件发生时间、原因以及结局^[20]。中药复方与微粉化黄体酮对先兆流产妇女活产的影响（CHOPIT）是我们目前进行的另一项临床试验，采用中药复方为干预方式之一，该项目的 CRF 设计结合了 CONSORT CHM Formula 报告标准^[18]，设置了受试者基本特征包括身高、体重、BMI、血压、脉搏、中医证型，见表 2。

2.3 针对不同中医干预措施的不良事件 CRF 设置

能否正确采集不良事件将直接影响临床试验干预方式的安全性评价结果^[21]。在中医临床试验中，CRF 内容中还应对中医干预方式设置更具针对性的不良事件记录板块。

以针刺为干预方式的临床试验中，常见不良反应包括针刺过程中出现的晕针、弯针、断针，以及施针部位局部疼痛、出血、血肿、瘀斑等^[22-23]。妊娠相关临床研究中，针刺常见不良反应还包括味

觉改变、头痛、肢体沉重、困倦、汗多等^[24]。

干预方式为中药复方的临床试验中，不良反应首要累及肝肾、其次为胃肠道、免疫系统、造血系统、生殖系统和皮肤等^[25]。也有研究显示中草药仍是引起药物性肝损伤的因素之一^[26]。此外一项研究妊娠常用中药生殖毒性的动物实验发现，妊娠期常用中药对小鼠胚胎的发育存在一定影响，但对于人体的影响仍不明确，更需要临床试验中详细记录不良事件，以提供依据^[20]。

因此，在设置不良事件采集部分 CRF 时，可设置不良事件列表及登记表，一方面可减少研究者漏报不良事件的情况发生，同时也帮助研究者更规范记录不良事件^[27]。不良事件列表可根据干预措施的特征来设置，比如中药容易出现的皮肤过敏、胃肠道反应；针刺容易造成的胃肠交感神经刺激症状，或者皮肤瘀斑和针眼的恢复期刺痒感等。登记表则应尽可能详细记录不良事件的细节，如发生日期、发生原因、采用了何种干预措施、干预开始及

表 2 根据中药复方临床随机对照试验报告规范（CONSORT CHM Formula）设置中药复方干预试验 CRF

主题	CONSORT CHM Formula 扩展内容 ^[18]	CHOPIT-CRF 具体体现
受试者	4a) 如招募特定中医证型的受试者，应详细说明其诊断标准、纳入和排除标准。须使用公认的诊断标准，或提供参考出处，使读者能查阅详细解释	受试者中医证型诊断为： ≤肾虚型： 主症：阴道少量出血，色暗淡，质薄；小腹坠痛，腰痛；两膝酸软。 次症：头晕耳鸣，夜尿频多，或曾屡有堕胎。 舌脉：舌质淡，苔白，脉沉细滑。 □脾肾两虚型： 主症：阴道少量出血，色淡；腰痛；食欲不振，大便溏泻。 次症：腹胀，头晕耳鸣，神疲肢倦。 舌脉：舌质淡，苔薄白，脉细缓略滑。 □肾虚血热型： 主症：阴道少量出血，色鲜红或深红；腰痛或小腹下坠；口咽干燥。 次症：两膝酸软，夜尿频多，心烦少寐，手足心热，小便短黄，大便便秘。 舌脉：舌质红，苔黄或苔薄，脉滑数或脉滑细数。 □肾虚血瘀型： 主症：阴道少量出血，色暗红；腰痛；或有妊娠外伤史。 次症：精神倦怠，小腹刺痛，耳鸣头晕。 舌脉：舌暗红，苔薄白，脉涩或细滑。 □气血虚弱型： 主症：阴道少量出血，色淡红，质清稀；小腹坠痛或伴腰痛；神疲肢倦。 次症：心悸气短，面色无华或萎黄。 舌脉：舌质淡，苔薄白，脉细缓滑。
结局指标	6a) 详细报告与中医证候相关的结局指标	治疗结束访问，再次评估患者中医证型，证型评估标准与基线访问一致。
结果	13b) 随机分组后，各组脱落和被剔除的例数，并说明原因*	排除标准： 7. 针对此次先兆流产服用与研究药物相同或相近的保胎类中药和/或孕激素时长>1 周 □是□否

注：CONSORT CHM Formula，中药复方临床随机对照试验报告规范；*，非 CONSORT CHM Formula 的拓展内容，但在 CRF 设计时对这一项有体现。

结束时间、是否与试验干预措施相关、以及事件最终结局。

3 小结

优化 CRF 的数据收集的功能是为了更精确、更全面、更便捷地收集临床试验的信息,以验证干预措施的有效性和安全性,是为试验统计阶段工作的顺利进行打好基础。不孕症临床试验由于其临床结局指标复杂,随访周期长,患者信息量大的特点,优化 CRF 的功能不仅可提高研究者的工作效率,也为高质量试验数据的收集提供保障。

参考文献

- [1] 廖鹏,乔冠华,金鑫,等. “双一流”中医院校科研基金资助现状与竞争力研究[J]. 中医杂志, 2019, 60(19): 1651-1656.
- [2] LIU Z, LIU Y, XU HL, et al. Effect of electroacupuncture on urinary leakage among women with stress urinary incontinence: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2017, 317(24): 2493-2501.
- [3] 中华人民共和国科学技术部. “重大新药创制”科技重大专项新闻发布会[EB/OL]. (2019-08-01)[2020-06-01]. <http://www.most.gov.cn/xinwzx/xwzx/twzb/fbh19073101/index.htm>.
- [4] 何丽云,刘保延,梁志伟,等. 临床研究中数据管理及其质量评价[J]. 中国新药与临床杂志, 2005, 24(11): 916-919.
- [5] 万霞,杨红,刘建平. 临床试验中病例报告表的设计[J]. 中医杂志, 2007, 48(10): 885-887.
- [6] U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). E6 (R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6(R1) [EB/OL]. (2018-08-24) [2021-08-10]. <https://www.fda.gov/media/93884/download>.
- [7] 卜擎燕,熊宁宁,邹建东. 从临床研究数据管理角度设计病例报告表[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(5): 339-343.
- [8] BELLARY S, KRISHNANKUTTY B, LATHA MS. Basics of case report form designing in clinical research[J]. Perspect Clin Res, 2014, 5(4): 159-166.
- [9] WU XK, STENER VE, KUANG HY, et al. Effect of acupuncture and clomiphene in Chinese women with polycystic ovary syndrome a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2017, 317(24): 2502-2514.
- [10] WU XK, WANG YY, LIU JP, et al. Letrozole, berberine, or a combination for infertility in Chinese women with polycystic ovary syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2015, 386: S70-S70. doi: 10.1016/j.fertnstert. 2016. 05. 022.
- [11] 高敬书,吴效科,马红丽,等. 大型不孕症临床试验的质量控制与方案依从性事件[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(8): 3666-3670.
- [12] 高敬书,于佳瑞,吴效科,等. 不孕症临床试验妊娠随访质量提升策略[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(8): 3471-3476.
- [13] 高敬书,王宇,蔡汪宇,等. 不孕症大型临床试验的数据核查策略[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(11): 4997-5000.
- [14] 高敬书,王桂媛,刘松江,等. 中医临床试验数据收集的短板与对策[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(10): 3881-3883.
- [15] Harbin Consensus Conference Workshop Group. Improving the reporting of clinical trials of infertility treatments (IMPRINT): modifying the CONSORT statement [J]. Hum Reprod, 2014, 29(10): 2075-2082.
- [16] LEGRO RS, BRZYSKI RG, DIAMOND MP, et al. Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome [J]. N Engl J Med, 2014, 371(2): 119-129.
- [17] 高敬书,沈文娟,王桂媛. 不孕症临床试验产科结局的追踪策略[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(11): 3996-3998.
- [18] CHENG CW, WU TX, SHANG HC, et al. CONSORT extension for Chinese herbal medicine formulas 2017: recommendations, explanation, and elaboration (simplified Chinese version) [J]. Ann Intern Med, 2017, 167(2): W21-W34.
- [19] MACPHERSON H, ALTMAN DG, HAMMERSCHLAG R, et al. Revised Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture (STRICTA): extending the CONSORT statement [J]. PLoS Med, 2010, 7(6): e1000261.
- [20] WANG CC, LI L, TANG LY, et al. Safety evaluation of commonly used Chinese herbal medicines during pregnancy in mice [J]. Hum Reprod, 2012, 27(8): 2448-2456.
- [21] 张正付,李萌,燕娟,等. 药物临床试验中不良事件的案例收集与评判[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(23): 3957-3961.
- [22] BIRCH S, ALRAEK T, NORHEIM AJ. Acupuncture

- Adverse Events in China: A Glimpse of Historical and Contextual Aspects [J]. *J Altern Complement Med*, 2013, 19(10):845-850.
- [23] HE WJ, ZHAO X, LI YQ, et al. Adverse events following acupuncture: a systematic review of the Chinese literature for the years 1956–2010 [J]. *J Altern Complement Med*, 2012, 18(10): 892–901.
- [24] CLARKSON CE, O'MAHONY D, JONES DE. Adverse event reporting in studies of penetrating acupuncture during pregnancy: a systematic review [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2015, 94(5): 453–464.
- [25] 岑小波, 韩玲. 中药新药非临床安全性研究和评价的思考 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2016, 30(12): 1343–1358.
- [26] 宋芳娇, 翟庆慧, 贺庆娟, 等. 2820 例药物性肝损伤临床分析 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28(11): 954–958.
- [27] IOANNIDIS JP, EVANS SJ, GÖTZSCHE PC, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement [J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141(10): 781–788.

The Design of Case Report Form of Traditional Chinese Medicine Clinical Trials in Infertility

GAO Jingshu¹, WANG Yu¹, ZHU Mengyi², YANG Xinming¹, WU Xiaoke^{1,3}

1. First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, 150040; 2. Heilongjiang University of Chinese Medicine; 3. Heilongjiang Provincial Hospital

ABSTRACT The quality of case report form (CRF) in clinical trials directly affects the quality of the research data, even the clinical trials. Based on the experience of conducting several multi-center large-sample traditional Chinese medicine (TCM) clinical trials in fertility, this paper proposed that CRF of TCM clinical trials in infertility should be designed following the consistency principle between recorded content and research protocol; moreover, the specific physiological and pathological characteristics during pregnancy and childbirth as well as the specificity of TCM interventions should be reflected. Regarding infertility clinical trials, pregnancy and childbirth-related terms should be defined when designing the CRF, and major events at important timepoints should be collected; the follow-up part should be set to obtain the end-point outcomes and safety indicators related to pregnancy and childbirth; and the adverse events should be collected by different stages and for different population. Additionally, national and international reporting standards or specifications of clinical trials should be referred to, thus developing a qualified CRF to collect the details of TCM interventions such as acupuncture and Chinese herbal formulas as well as adverse events in a thorough and systematic way.

Keywords infertility; traditional Chinese medicine clinical trials; case report form; reporting standard

(收稿日期: 2020-06-06; 修回日期: 2021-06-28)

[编辑: 柴倩云]