

论 著

MRI平扫结合体素内不相干运动(IVIM)成像在食管胃结合部腺癌术前T分期及病理分化程度的诊断价值*

1. 郑州大学人民医院(河南省人民医院) (河南 郑州 450003)

2. 阜外华中心血管病医院 (河南 郑州 451450)

3. 河南省胸科医院 (河南 郑州 450008)

刘圆圆¹ 史大鹏¹ 窦社伟¹
鲍学斌¹ 刘月华² 李琳琳³
朱绍成¹

【摘要】目的 探讨MRI平扫与体素内不相干运动模型(IVIM)对食管胃结合部腺癌术前T分期及病理分化程度评估的诊断价值。**方法** 前瞻性研究经内镜证实为食管胃结合部癌,且最终行手术治疗获得病理结果的47例患者的临床和影像资料。所有患者术前一周内行MRI平扫及IVIM成像检查。将IVIM原始图像传至GE AW 4.6后处理工作站。手动勾画感兴趣区(ROI),计算表观扩散系数(ADC)、真实扩散系数(D)、灌注相关扩散系数(D*)和灌注分数(f)。MRI平扫结合IVIM与手术病理T分期的结果一致性分析采用Kappa检验。**结果** 47例患者MRI平扫结合IVIM术前T分期准确率分别为:T1期71.43%,T2期75.00%,T3期88.24%,T4期93.33%,总体准确率为85.11%。食管胃结合部腺癌不同病理分级间的ADC值与D值差异均有统计学意义($P<0.05$),D*及f值差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** MRI平扫结合IVIM检查对食管胃结合部腺癌术前T分期及病理分化程度的评估具有重要临床指导意义。

【关键词】 食管胃结合部腺癌; 磁共振成像; 体素内不相干运动

【中图分类号】 R655.4; R322.4+4

【文献标识码】 A

【基金项目】 河南省医学科技攻关计划省部共建项目(SBGJ201868); 河南省科技攻关计划项目(182102311176)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2019.04.036

通讯作者: 朱绍成

The Diagnostic Value of MRI Routine Sequence Combined with IVIM in Preoperative T Staging and Different Degrees Differentiation of Esophagogastric Junction Adenocarcinoma*

LIU Yuan-yuan, SHI Aa-peng, DOU She-wei, et al., Department of Radiology, Zhengzhou University People's Hospital (People's Hospital of Henan Province), Zhengzhou 450003, Henan Province, China

[Abstract] Objective To prospectively determine the diagnostic performance of 3.0T magnetic resonance imaging (MRI) routine sequence combined with intravoxel incoherent motion (IVIM) models in diagnosis of preoperative T staging and differentiating the pathological differentiated grade of esophagogastric junction adenocarcinoma.

Methods Prospective study of 47 cases of patients with newly diagnosed adenocarcinoma of esophagogastric junction confirmed by electronic digestive tract endoscopy and surgical pathology results. All patients received conventional MRI plain scan and IVIM examination one weeks before operation. The images of IVIM were imported into the GE AW 4.6 workstation. Freehand ROI was used to cover the whole tumor volume, ADC, D, D* and f was calculated. Kappa consistency test was used to assess the consistency of T staging between the two methods. **Results** The accuracy of 3.0T magnetic resonance imaging (MRI) routine sequence combined with IVIM-DWI MRI for T stages was 85.77%, 71.43% for T1, 75% for T2, 88.24% for T3 and 93.33% for T4 and respectively. The ADC and D values had significant difference among the different histologic grade of AEGs ($P<0.05$), while the D* and f values had no difference ($P>0.05$). **Conclusion** 3.0T magnetic resonance imaging (MRI) routine sequence combined with intravoxel incoherent motion (IVIM) models has great significance for preoperative assessment of T staging and differentiating the pathological of esophagogastric junction adenocarcinoma.

[Key words] Esophagogastric Junction Adenocarcinoma; MRI; IVIM

近年来,与食管癌和胃癌的发生率逐年下降相比较,食管胃结合部腺癌(Adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG)的发病率、病死率却呈上升趋势^[1-3]。以往对食管胃结合部肿瘤的定义比较模糊,2010年国际抗癌联盟将其单独列出作为一种特殊类型的肿瘤^[3]。食管胃结合部腺癌患者早期症状不明显,就诊时多属于中晚期,5年生存率仅为9%-25%^[4]。研究表明肿瘤分期及分化程度与患者治疗方案的选择及预后明显相关,因此,术前准确的分期及分化程度的评估对临床治疗方案的选择及患者预后评估有着重要意义^[5-7]。内镜及常规CT检查常用于AEG术前诊断,但是内镜检查属于有创检查,且探测范围小,操作复杂,检测结果易受操作者经验影响^[8];常规CT软组织分辨率低,具有电离辐射损伤,且其缺乏功能成像方法,在食管胃结合部腺癌术前分期及分级诊断中应用受限^[9]。MRI成像具有软组织分辨率高、无辐射损伤等优势,可多角度、多方位及多参数成像^[10],基于体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion, IVIM)成像可以通过定量参数分别评价组织的扩散系数及微血管灌注情况,进而反映肿瘤的分化程度^[11-12]。基于此,本文拟探讨MRI常规平扫及IVIM定量参数术前评估食管胃结合部腺癌T分期及病理分化程度的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为前瞻性研究,经河南省人民医院伦理委员会批准[2018伦审(69)号],所有纳入研究对象均签署知情同意书。收集本院胃肠外科2017年12月至2018年11月经内镜证实为食管胃结合部癌80例患者临床及影像资料。受试者纳入标准:(1)手术病理证实为食管胃结合部腺癌;(2)无术前治疗史;(3)1周内行MRI检查;(4)图像质量符合诊断要求。受试者排除标准:(1)磁共振检查禁忌症:体内有金属植入物、带有心脏起搏器等;(2)手术病理结果证实为鳞癌;(3)图像质量差,无法清晰显示病灶者。最终纳入患者47例,男36例,女11例,年龄40~78岁,平均 (66.15 ± 7.83) 岁;其中T1 7例,T2 8例,T3 17例,T4 15例;高分化11例,中分化19例,低分化17例。

1.2 检查方法 受试者检查前3天内避免服用重金属药物,禁饮食6~12h,检查前饮用800~1000ml纯净水。采用美国GE Discovery 750 3.0 T MR扫描仪,8通道体部线圈,呼吸门控触发。患者取平卧位,足先进,于扫描前训练患者的呼吸。

常规扫描序列包括:轴位T2 WI和T2WI fs序列采用快速自旋回波序列(FSE),序列参数为:TR 8000ms,TE 109ms,层厚4mm,层间距0.5mm,FOV 400mm×400mm,矩阵320×320,激励次数2.5;常规序列扫描时间约为4min。IVIM序列扫描,扫描参数为TR 3750ms,TE 78.5ms,层厚4mm,层间距0.5mm,FOV 400mm×360mm;采用12个b值进行扫描,由低到高分别为0,20,50,80,100,150,200,400,

600,800,1000,1200s/mm²,其所对应的激励次数分别为2,2,2,2,2,2,2,4,6,8,10,IVIM序列扫描时间约为10min。

1.3 图像分析 将IVIM数据传至GE AW 4.6工作站进行后处理。ADC值采用单指数模型计算,其计算公式为: $S_b/S_0 = \exp(-b \times ADC)$ 。其中 S_b 、 S_0 分别为 $b \neq 0$ 和 $b=0$ 时信号强度。IVIM参数值计算采用双指数模型,所得参数值包括真实扩散系数(D)、灌注相关扩散系数(D*)和灌注分数(f),其计算公式为: $S_b/S_0 = f \times \exp(-b \times D^*) + (1-f) \exp(-b \times D)$ 。由两名经验丰富的腹部影像诊断医师(R1,R2)独立、盲法进行数据分析。ROI的选取在DWI($b=600s/mm^2$)图像上手动勾画,选取肿瘤组织相邻三个最大层面,尽量包全肿瘤实性部分同时避开血管、坏死部分。ROI的形态、大小和位置在ADC、D、D*和f参数图上保持一致。

由两名高年资诊断医师采用盲法阅片,分别从病灶部位、胃壁厚度、各序列信号特点、浸润程度等方面进行分析,对资料进行T分期评价,医师之间意见不统一时经讨论达成一致。

1.4 病理学检查及图像分析 所有食管胃结合部癌手术切除标本均进行病理分析。标本经充分固定、石蜡包埋后获得病理切片,由一名具有丰富经验的病理诊断医师参照消化系统肿瘤病理学和遗传学标准进行病理分析^[13],将肿瘤分为高分化、中分化、低分化(无未分化病例);并进行肿瘤局部浸润程度(T分期)分析。

1.5 统计学方法 采用SPSS 22.0软件包进行统计学分析,将MRI常规平扫联合IVIM术前T分期

结果与术后病理结果进行Kappa一致性检验。 $0.75 \leq Kappa \leq 1$ 认为两者一致性较好, $0.4 \leq Kappa < 0.75$ 认为两者一致性一般, $-1 \leq Kappa < 0.4$ 认为两者一致性较差。对IVIM所有数据先行正态性检验和方差齐性检验,正态分布的资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。采用Kruskal-Wallis H检验比较不同病理分级间IVIM各定量参数的差异,两两比较采用多重比较的成对比较。Spearman秩相关用于评价各参数值与肿瘤病理分级间的相关性。组内相关系数(ICC,intraclass correlation coefficient)和Bland-Altman图用于分析两名医师测量各参数值间的一致性。受试者工作特征(ROC)曲线评价各参数诊断低分化食管胃结合部腺癌的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MRI对食管胃结合部腺癌T分期评估 MRI常规平扫联合IVIM检查T分期与手术病理结果对照显示40例一致,7例不一致。T1期的准确率为71.43%,T2期为75.00%,T3期为88.24%,T4期为93.33%,总体准确率为85.11%,食管胃结合部腺癌患者MRI与手术病理T分期结果一致性较好($Kappa=0.788$)(表1)。

2.2 食管胃结合部腺癌不同病理分级间IVIM各参数比较 AEG不同病理分级间ADC与D值差异有统计学意义(均 $P < 0.005$),随着病理分级的降低,ADC和D值降低;不同病理分级间D*和f值差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)(表2)。

2.3 IVIM各参数鉴别低分化食管胃结合部腺癌的诊断效能 医师1所测量D值、ADC值、D*值、

f值鉴别低分化AEG的ROC曲线下面积分别为0.904, 0.844, 0.610, 0.657。医师2所测量D值, ADC值、D*值、f值鉴别低分化AEG的ROC曲线下面积分别为0.894, 0.843, 0.611, 0.592; ADC与D值曲线下面积均高于D*和f值(均 $P < 0.05$) (表3)。

2.4 IVIM各参数与AEG病理分级的相关性

ADC及D值与AEG病理分级均呈负相关, ADC值两名医师间测量相关系数分别为-0.659和-0.648, D值相关系数分别为-0.808和-0.783, 均 $P < 0.001$ 。D*及f值与病理分级不具有相关性, 均 $P > 0.05$ 。

表1 47例食管胃结合部腺癌患者术前MRI+IVIM术前T分期与手术病理结果的比较

病理T分期	MRI常规平扫+IVIM分期				MRI评估T分期的准确性 (%)
	T1	T2	T3	T4	
T1	5	1	1	0	71.43
T2	0	6	2	0	75.00
T3	0	0	15	2	88.24
T4	0	0	1	14	93.33

注: IVIM: 体素内不相干运动成像

表2 食管胃结合部腺癌患者不同病理分化程度间IVIM定量参数值比较

参数	观察者	病理分级			P值
		低分化 (n=11)	中分化 (n=19)	高分化 (n=17)	
ADC ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	R1	1.285 $\pm$ 0.178	1.504 $\pm$ 0.199	1.827 $\pm$ 0.332	<0.001
	R2	1.286 $\pm$ 0.210	1.515 $\pm$ 0.208	1.818 $\pm$ 0.350	<0.001
D ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	R1	0.917 $\pm$ 0.202	1.168 $\pm$ 0.105	1.472 $\pm$ 0.140	<0.001
	R2	0.961 $\pm$ 0.191	1.161 $\pm$ 0.122	1.536 $\pm$ 0.222	<0.001
D* ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	R1	15.521 $\pm$ 7.313	16.154 $\pm$ 7.619	20.623 $\pm$ 5.245	0.084
	R2	15.560 $\pm$ 7.289	16.034 $\pm$ 7.210	20.381 $\pm$ 5.977	0.151
f (%)	R1	0.269 $\pm$ 0.080	0.269 $\pm$ 0.080	0.269 $\pm$ 0.080	0.215
	R2	0.289 $\pm$ 0.0674	0.290 $\pm$ 0.0674	0.324 $\pm$ 0.113	0.252

注: ADC: 表观扩散系数, D: 真实扩散系数, D*: 灌注相关扩散系数, f: 灌注分数

表3 ADC、D、D*、f诊断低分化食管胃结合部腺癌的价值

参数	观察者	AUC	最佳截断值	约登指数	灵敏度 (%)	特异度 (%)
ADC	R1	0.844	1.425	0.557	73.33	82.35
	R2	0.843	1.388	0.565	80.00	76.47
D	R1	0.904	0.966	0.765	100	76.47
	R2	0.894	1.050	0.724	90.00	82.35
D*	R1	0.610	14.885	0.288	70.00	58.82
	R2	0.611	14.700	0.229	70.00	52.29
f	R1	0.657	0.358	0.400	40.00	100.00
	R2	0.592	0.374	0.233	23.33	100.00

注: ADC: 表观扩散系数, D: 真实扩散系数, D*: 灌注相关扩散系数, f: 灌注分数

2.5 观察者间一致性检验

两名观察者分别测量47个AEGs的ADC、D、D*和f值, 其ICC值分别为0.886、0.911、和0.825, 两名观察者间测量一致性较好。Bland-Altman图显示绝大部分点位于95%一致性界限内, 数据分布范围窄, 一致性好(图2)。

3 讨论

目前, 食管胃结合部腺癌发病率逐年上升, 五年生存率比较低, 因此术前准确分期及病理分级评估对于患者治疗方案的决定及预后评估起着重要的作用^[1-4]。

MRI软组织分辨率高, 且无电离辐射, 近年来由于MRI扫描速度明显提高及呼吸门控技术等的应用, 使其在空腔脏器上的应用成为可能。

食管胃结合部腺癌病灶在T2WI及T2WI fs序列上呈等或稍高信号, IVIM-DWI上呈明显高信号。关于MRI对食管胃结合癌的T分期准确率报道均有较大差异, 本研究结果显示, MRI常规序列联合IVIM-DWI对食管胃结合部腺癌术前T分期的诊断准确率为85.11%, MRI与手术病理T分期结果一致性较好(Kappa=0.788), 与既往研究结果类似^[15]。MRI成像对T1期食管胃结合腺癌分辨率较低, 对T3、T4期食管胃结合癌临床价值较高, 可能与T1期肿瘤较小且局限于黏膜层, 在T2WI上与正常黏膜两者均呈高信号, 难以区分有关^[16]。IVIM-DWI可通过检测水分子微观扩散状态的改变间接反应组织结构及细胞密度等信息, 肿瘤组织具有生长致密, 核浆比高等特点, 使得组织内部水分子的自由扩散运动明显受限, 因此在肿瘤组织DWI上表现出明显高信号^[12]。杨英等^[19]研究结果表明, 3.0T MRI普通平扫联合DWI对乳腺癌筛查的灵敏度和特异度分别为84.62%及97.87%, 诊断效能优于3.0T MRI普通平扫。因此, MRI常规平扫联合IVIM对于食管胃结合部腺癌术前T分期具有一定指导意义。

肿瘤病理分级与预后关系密切, 准确的术前病理分级对患者预后评估至关重要^[2-4]。传统DWI基于单指数模型计算得出的ADC值可反映组织中水分子的扩散, 但该模型忽略了组织中血液微循环灌注的影响。IVIM则采用多b值扫描、双指数模型拟合, 可通过不同的定量参数分别评价组织的扩

散系数及组织微血管灌注,因此能更好反映肿瘤异质性^[5-6]。国外研究者已将IVIM应用于评价慢性脑缺血、肝纤维化等方面,也有报道将IVIM技术应用于恶性肿瘤的评价,如乳腺癌等^[18]。本研究结果显示,食管胃结合部腺癌不同病理分化程度间ADC及D值差异有统计学意义,ADC及D值与食管胃结合部腺癌的病理分级呈负相关。ADC及D值主要反映肿瘤组织水分子扩散,随着病理分级程度增加,肿瘤细胞分裂程度增加,肿瘤细胞数量明显增多、细胞外间隙减少,水分子运动受限^[5-6],ADC及D值相应减低。

本研究结果显示灌注相关参数D*及f值在不同食管胃结合部腺癌病理分级间差异无统计学意义。理论上D*及f值反映肿瘤微血管灌注情况,有助于评估肿瘤的病理分化程度。然而在本研究中不同病理分级间D*及f值差异并无

统计学意义,可能与肿瘤所处位置不同而相应供血血管不同,造成结果有所影响有个。对于近食管下段的食管胃结合部腺癌主要由胃左动脉及膈下动脉供血,而近胃端食管胃结合部腺癌主要由胃短动脉供血,血管压力受血管腔径及距心脏距离的影响,进而直接影响肿瘤的灌注。Sun^[17]的研究亦显示了D*和f由于诊断效率低、重现性差,不能用于评估直肠癌的肿瘤分化程度的评估,与我们的结果一致。

本研究还存在一定局限性:1、本研究中仅47例患者入组,各组样本例数偏少;2、MRI平扫联合IVIM对食管胃结合部腺癌术前T分期评估结果没有与MRI平扫结果进行对照。下一步我们将继续搜集数据进一步完善实验。

综上所述,3.0T MRI常规平扫联合IVIM-DWI对食管胃结合部腺癌术前T分期评估与手术病理结

果一致性良好,且IVIM-DWI定量参数ADC值及D值对食管胃结合部腺癌术前病理分化程度的评估具有重要指导意义。

参考文献

- [1] Ajani JA, Barthelemy JS, Bentrem DJ, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2011, 9(8): 830-887.
- [2] 杨宏, 武爱文, 季加孚, 等. 食管胃结合部腺癌471例Siewert分型临床研究[J]. 中国实用外科杂志, 2012, 32(4): 310-315.
- [3] Sehdev A, Catenacci DV. Gastroesophageal cancer: focus on epidemiology, classification, and staging[J]. Discov Med, 2013, 16(87): 103-111.
- [4] Dong H, Guo H, Xie L, et al. The metastasis-associated gene MTA3, a component of the Mi-2/NuRD transcriptional repression complex, predicts prognosis of gastroesophageal junction adenocarcinoma[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e62986.
- [5] Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders[J]. Radiology, 1986, 161: 401-407.
- [6] Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging[J]. Radiology, 1988, 168(2): 497-505.
- [7] Granata V, Fusco R, Catalano O, et al. Early Assessment of Colorectal Cancer Patients with Liver Metastases Treated with Antiangiogenic Drugs: The

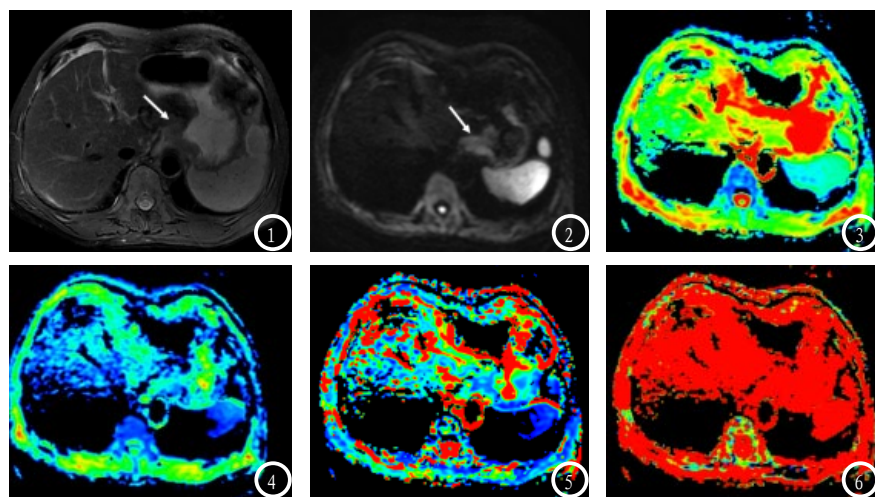


图1-6 患者男, 63岁, 低分化、T4期食管胃结合部腺癌患者; 图1 常规T2压脂图像, 病灶呈等或稍高信号; 图2 DWI图像 ($b=600s/mm^2$), 病灶呈稍高信号; 图3 ADC值图 ($ADC=1.48 \times 10^{-3} mm^2/s$); 图4 D值图 ($ADC_{slow}=0.73 \times 10^{-3} mm^2/s$); 图5 D*值图 ($ADC_{fast}=5.06 \times 10^{-3} mm^2/s$); 图6 f图 ($f=0.541$)。

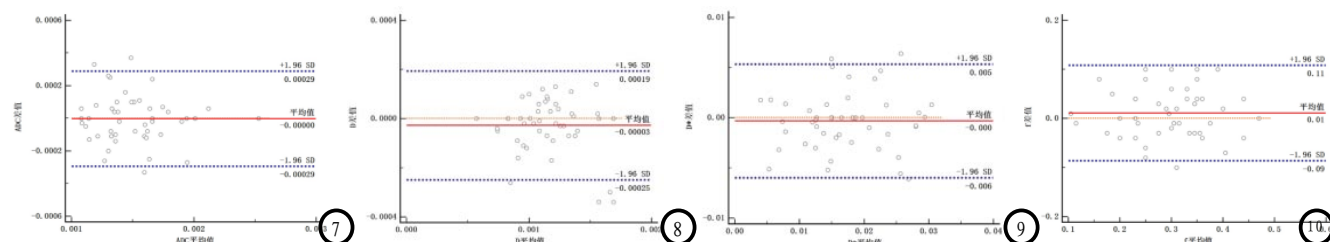


图7-10 两名医师间测量病灶可重复性Bland-Altman图, 实线为两名医师测量各参数值差值的平均值, 虚线表示各参数值差值的95%一致性区间, 绝大多数病灶其各参数值的差值在一致性界限内, 表明两名医师间一致性良好。

- Role of Intravoxel Incoherent Motion in Diffusion-Weighted Imaging[J]. PLoS One, 2015, 10: e0142876.
- [8] van Zoonen M, van Oijen MG, van Leeuwen MS, et al. Low impact of staging EUS for determining surgical resectability in esophageal cancer[J]. Surg Endosc, 2012, 26(10): 2828-2834.
- [9] Subasinghe D, Samarasekera DN. A study comparing endoscopic ultrasound (EUS) and computed tomography (CT) in staging oesophageal cancer and their role in clinical decision making[J]. J Gastrointest Cancer, 2010, 41(1): 38-42.
- [10] Yamada I, Hikishima K, Miyasaka N, et al. Esophageal carcinoma: ex vivo evaluation with diffusion-tensor MR imaging and tractography at 7 T[J]. Radiology, 2014, 272(1): 164-173.
- [11] 许晓雯, 王培军, 马亮, 等. 3.0T MRI扩散加权成像及灌注加权成像在肾脏良恶性肿瘤鉴别诊断中的价值[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(3): 200-204.
- [12] 董海波, 王高燕, 李亚迪. 多b值扩散加权成像在乳腺良恶性病变诊断中的应用价值分析[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(3): 203-207.
- [13] Rice TW, Ishwaran H, Ferguson MK, et al. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: an eighth edition staging primer[J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(1): 36-42.
- [14] Wang, C K, Kuo, Y T, Liu, G C, et al. Dynamic contrast-enhanced subtraction and delayed MRI of gastric tumors: radiologic-pathologic correlation[J]. J Comput Assist Tomogr, 2000V24N6: 872-877.
- [15] 耿晓丹, 于丽娟, 陈慕楠, 等. MRI平扫结合DWI在胃癌术前T分期及淋巴结转移上的价值[J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(7): 629-634.
- [16] 叶泳松, 陈棣华, 蒋光愉, 等. 食管癌分期的MRI评估[J]. 临床放射学杂志, 2006, 25(9): 828-832.
- [17] Sun H, Xu Y, Xu Q, Shi K, Wang W. Rectal cancer: Short-term reproducibility of intravoxel incoherent motion parameters in 3.0T magnetic resonance imaging[J]. Medicine, 2017, 96: e6866.
- [18] 孙瑞红, 尹化斌. 基于体素内不相干运动的扩散加权成像在乳腺肿瘤中的应用进展[J]. 中华放射学杂志, 2017, 51(8): 633-635.
- [19] 杨英, 许卫, 戎冬冬, 等. 3.0T MRI普通平扫联合DWI对乳腺癌筛查的初步探讨[J]. 实用放射学杂志, 2012, 28(12): 1895-1901.

(本文编辑: 刘龙平)

【收稿日期】2019-01-28

(上接第 61 页)

- [6] 李虹, 李一丹, 魏丽群, 等. 经食管超声心动图与双源CT诊断心房颤动患者左心耳血栓及相关临床资料分析[J]. 中国医学影像技术, 2016, 32(12): 1871-1875.
- [7] 杜先锋, 储慧民, 何斌, 等. 心房颤动合并血栓栓塞事件患者的左心耳流速及收缩功能分析[J]. 心脑血管病防治, 2015, 15(2): 129-130.
- [8] 郑桂安, 林春艺, 翁兰, 等. 左心耳体积对心房颤动导管射频消融术后复发的预测价值[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(11): 924-929.
- [9] 孙兰兰, 吕秀章, 李一丹, 等. 实时三维经食管超声心动图定量心房颤动患者左心耳口大小的临床研究[J]. 中国超声医学杂志, 2016, 32(11): 990-993.
- [10] 张丽丽, 石琳, 祝安慧, 等. 64排螺旋CT与经食道超声对房颤患者左房血栓的检测[J]. 中国心血管杂志, 2016, 21(1): 42-45.

(本文编辑: 刘龙平)

【收稿日期】2018-07-03