

下肢深静脉血栓清除后血栓后综合征的危险因素分析

韩松¹ 康涛¹ 徐前¹ 周跃¹ 陆耀良¹

[摘要] 目的:分析下肢深静脉血栓清除后血栓后综合征(post-thrombotic syndrome,PTS)的危险因素,并构建 PTS 的列线图(nomogram)预测模型。方法:选取 2019 年 10 月—2021 年 11 月太仓市第一人民医院接诊并治疗的 166 例下肢深静脉血栓患者为研究对象,根据 Villalta 评分将患者分为 PTS 组(48 例)和非 PTS 组(118 例)。比较两组患者的一般资料,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线实验分析有统计学意义的连续性变量的预测价值,采用 logistic 回归实验分析下肢深静脉血栓清除后 PTS 的危险因素,采用内部数据验证 nomogram 模型临床效能。结果:与非 PTS 组比较,PTS 组患者 BMI 较高、病程较长,血栓清除分级 I / II 级占比、静脉曲张占比较高,差异有统计学意义($P < 0.05$);BMI、病程的曲线下面积为 0.694、0.757,最佳截断值为 24.08 kg/m²、14 d;BMI(> 24.08 kg/m²)、病程(> 14 d)、血栓清除分级(I / II 级)、静脉曲张(是)是影响下肢深静脉血栓清除后 PTS 的危险因素($P < 0.05$);nomogram 模型预测下肢深静脉血栓清除后 PTS 的风险 C-index 为 0.880(0.822~0.939);模型预测下肢深静脉血栓清除后 PTS 的风险阈值 > 0.07 。结论: BMI(> 24.08 kg/m²)、病程(> 14 d)、血栓清除分级(I / II 级)、静脉曲张(是)是影响下肢深静脉血栓清除后 PTS 的危险因素,且基于以上变量构建的 nomogram 模型有较好的预测价值,尽早监测及早期预防,可以最大限度降低 PTS 的发生概率。

[关键词] 下肢深静脉血栓;血栓后综合征;危险因素;nomogram 预测模型

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2023.12.06

[中图分类号] R654.4 **[文献标志码]** A

Risk factors for post-thrombotic syndrome after removal of lower extremity deep vein thrombosis

HAN Song KANG Tao XU Qian ZHOU Yue LU Yaoliang

(Department of Vascular Surgery, Taicang First People's Hospital, Suzhou, Jiangsu, 215400, China)

Corresponding author: LU Yaoliang, E-mail: bright612@163.com

Abstract Objective: To analyse the risk factors for post-thrombotic syndrome(PTS) after removal of lower limb deep vein thrombosis and to construct a nomogram prediction model for PTS. **Methods:** One hundred and sixty-six patients with lower limb deep vein thrombosis who came to our hospital and were treated from October 2019 to November 2021 were selected for the study, and the patients were divided into PTS group($n = 48$) and no PTS group($n = 118$) according to Villalta score. The general data of the patients in the two groups were compared. The predictive value of statistically significant continuous variables was analysed by the receiver operating characteristic curve(ROC) test. The risk factors for PTS after removal of lower limb DVT were analysed by the logistic regression test. And the clinical efficacy of the nomogram model was verified using internal data. **Results:** Compared with the non-PTS group, patients in the PTS group had higher BMI, longer disease duration, higher percentage of thrombus clearance grade I / II, and higher percentage of varicose veins($P < 0.05$). The area under curve of BMI and disease duration were 0.694 and 0.757, and the best cut-off values were 24.08 kg/m² and 14 days. BMI(> 24.08 kg/m²), disease duration(> 14 days), thrombus clearance grade(grade I / II), and varicose veins(yes) were risk factors affecting post-thrombotic syndrome after lower extremity deep vein thrombosis clearance($P < 0.05$). The nomogram model predicted a risk C-index of 0.880(0.822—0.939) for post-thrombotic syndrome after lower extremity deep vein thrombosis clearance. The model predicted a risk threshold for post-thrombotic syndrome after lower extremity deep vein thrombosis clearance > 0.07 . **Conclusion:** BMI(> 24.08 kg/m²), disease duration(> 14 days), thrombus clearance grade(grade I / II), and varicose veins(yes) are risk factors affecting post-thrombotic syndrome after lower extremity deep vein thrombus clearance, and the nomogram model constructed based on the above variables have good predictive value. Early monitoring and early prevention minimize the probability of PTS to the maximum.

¹太仓市第一人民医院血管外科(江苏苏州,215400)

通信作者:陆耀良,E-mail:bright612@163.com

Key words lower limb deep vein thrombosis; post-thrombotic syndrome; risk factors; nomogram prediction model

下肢深静脉血栓是涉及较长期卧床、高龄、严重创伤患者的多发疾病,也是一种常见病,虽然急性期的抗凝溶栓治疗疗效较好,但仍然会有部分患者会出现血栓后综合征(post-thrombotic syndrome,PTS)^[1-2]。在临床上通常以下肢浅静脉曲张、水肿、皮脂硬化为主要表现,甚至还会形成溃疡,严重影响患者的生活质量^[3-4]。由于PTS通常存在长段病变,而且局部狭窄闭塞非常严重,有研究曾指出几项手术治疗效果较好,但均存在远期再堵塞率较高和远期治疗效果差的问题,所以一旦患者发展为PTS,其治疗手段是十分局限的,因此最有效的方式是从根源上降低PTS的发生率^[5-6]。目前临床上对该并发症的诊断方式非常匮乏,并没有合适的金标准,依旧是通过临床症状评分来进行评估^[7]。因此,确定PTS的关键危险因素并精准识别高危人群是目前问题的关键,但是PTS在发生发展过程中受多种危险因素的相互影响,所以影响因素还处于不断探索的阶段。此外,nomogram是一种综合分析多个变量来预测特定事件发生的图形,将复杂的回归方程转变为可视化的图形,使预测模型的结果更具有可读性,可以使用直观地评估单个患者的风险^[8]。因此本研究通过观察患者的基线资料确定影响PTS的危险因素,并构建nomogram预测模型,以期能够降低PTS的发生率,推动PTS防治管理工作的发展。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2019年10月—2021年11月在太仓市第一人民医院就诊并治疗的166例下肢深静脉血栓患者为研究对象。本研究经太仓市第一人民医院伦理委员会批准(No:KY-2023-501),患者及家属均知情同意。

纳入标准:①确诊为下肢深静脉血栓者;②初治患者,既往无下肢深静脉血栓病史;③均经过规范溶栓和抗凝治疗者;符合以上纳入标准者187例。

排除标准:①合并有血液系统疾病者(排除3例);②死亡病例(排除5例);③精神类疾病者(排除4例);④临床资料不完整者(排除9例)。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集患者临床资料包括:年龄、性别、BMI、糖尿病、高血压、病程、患肢、血栓清除分级、髂骨静脉血栓、合并肿瘤、小腿肌间血栓、静脉曲张。

1.2.2 判定PTS 进行为期一年的跟踪随访,根

据Villalta评分表^[9],统计PTS的发生率:0~4分:无PTS;5~14分:轻度PTS;15~33分或伴有溃疡患者:重度PTS。根据判定标准将患者分为PTS组(48例)和非PTS组(118例)。

1.2.3 治疗方法 根据《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)》^[10],予患者皮下注射100 IU/kg的低分子肝素抗凝,每12小时1次。对于急性髂股静脉血栓患者,采用80万U/d的尿激酶进行下肢静脉置管溶栓,维持3~5d(36例,21.69%);或应用经皮机械血栓清除术进行治疗(32例,19.28%)。对于合并髂静脉闭塞或狭窄患者(59例,35.54%),在血栓清除后行髂静脉球囊扩张和支架植入(狭窄超过50%)术。对于下肢水肿患者(39例,23.49%)给予口服柑橘黄酮片(爱脉朗)1.0/次,2次/d,并抬高患肢,疗程视肿胀消退情况而定,一般为20d。患者出院后穿弹力袜并继续口服利伐沙班,15 mg/次,2次/d,疗程为3周;后改为20 mg/次,1次/d,维持抗凝治疗12周以上。

1.2.4 血栓清除率标准 血栓清除率=(治疗前静脉通畅评分-治疗后静脉通畅评分)/治疗前静脉通畅评分×100%。血栓清除率>99%为Ⅲ级,血栓清除率在50%~99%为Ⅱ级,血栓清除率<50%为Ⅰ级。

1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0统计学软件对实验数据进行处理和统计分析。计量资料用 $\bar{X} \pm S$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料用例(%)表示,采用 χ^2 检验;采用Medcal软件对于单因素分析有意义的连续变量进行受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析,将单因素有差异的连续性变量根据最佳截断值转化为二分类变量,对影响因素采用logistic实验进行分析;模型构建、内部验证采用R版3.5.2相关软件包进行,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PTS组和非PTS组临床资料比较

两组患者的年龄、性别等一般资料进行比较,均差异无统计学意义($P > 0.05$);与非PTS组比较,PTS组患者BMI、病程较长,血栓清除分级Ⅰ/Ⅱ级占比、静脉曲张占比较高,两组差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 相关变量ROC曲线分析

BMI、病程的曲线下面积(area under curve, AUC)为0.694、0.757,最佳截断值为24.08 kg/

m²、14 d,见表 2、图 1。

2.3 logistic 回归分析

BMI(>24.08 kg/m²)、病程(>14 d)、血栓清除分级(I/II级)、静脉曲张(是)是影响下肢深静脉血栓清除后 PTS 的危险因素,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 构建下肢深静脉血栓清除后 PTS 的 nomogram 预测模型

将年龄、吸烟、糖尿病、糖化血红蛋白、尿酸等变量纳入模型,作为构建 nomogram 模型的预测因子,见图 2。

表 1 两组临床资料比较

项目	PTS 组(48 例)	非 PTS 组(118 例)	t/χ^2	$\bar{X} \pm S$ P
年龄/岁	60.50±2.20	60.20±2.80	0.724	0.470
性别/例(%)			1.802	0.180
男	23(47.92)	70(59.32)		
女	25(52.08)	48(40.68)		
BMI/(kg/m ²)	24.05±3.20	22.20±2.10	3.708	<0.001
糖尿病/例(%)			0.047	0.828
是	5(10.42)	11(9.32)		
否	43(89.58)	107(90.68)		
高血压/例(%)			0.179	0.672
是	15(31.25)	33(27.97)		
否	33(68.75)	85(72.03)		
病程/d	14.50±2.80	12.05±1.95	5.541	<0.001
患肢/例(%)			0.078	0.780
左侧	30(62.50)	71(60.17)		
右侧	18(37.50)	47(39.83)		
血栓清除分级/例(%)			13.178	<0.001
I/II级	27(56.25)	98(83.05)		
III级	21(43.75)	20(16.95)		
髂骨静脉血栓/例(%)			1.775	0.183
是	39(81.25)	105(88.98)		
否	9(18.75)	13(11.02)		
合并肿瘤/例(%)			0.024	0.878
是	4(8.33)	9(7.63)		
否	44(91.67)	109(92.37)		
小腿肌间血栓/例(%)			0.217	0.642
是	21(43.75)	47(39.83)		
否	27(56.25)	71(60.17)		
静脉曲张/例(%)			6.718	0.010
是	17(35.42)	20(16.95)		
否	31(64.58)	98(83.05)		
治疗方式/例(%)			0.336	0.953
下肢静脉置管溶栓	11(22.92)	25(21.19)		
经皮机械血栓清除术	10(20.83)	22(18.64)		
髂静脉球囊扩张和支架植入术	17(35.42)	42(35.59)		
柑橘黄酮片	10(20.83)	29(24.58)		

表 2 相关变量 ROC 曲线分析结果

变量	AUC	最佳截断值	Youden 指数	SE	95%CI	P	灵敏度/%	特异度/%
BMI	0.694	24.08 kg/m ²	0.443	0.053	0.617~0.763	<0.001	60.42	83.90
病程	0.757	14 d	0.365	0.042	0.685~0.820	<0.001	45.83	90.68

2.5 nomogram 模型校准曲线及 DCA 分析

内部验证结果显示, nomogram 模型预测下肢深静脉血栓清除后 PTS 的风险 C-index 为 0.880 (0.822~0.939)。校准曲线显示出了较好的观测值与预测值, 两者间具有一致性, 见图 3。DCA 结果显示, 模型预测下肢深静脉血栓清除后 PTS 的风险阈值 > 0.07, nomogram 模型提供临床净收益; 且模型的临床净收益均高于其他变量, 见图 4。

3 讨论

PTS 是下肢深静脉血栓最常见的并发症, 发病率较高, 且目前并无有效的治疗方法, 该并发症不仅会影响患者的身体健康, 对其家庭和患者的生活质量也有不利的影响^[11-12]。目前没有合适的治疗方式, 还是以降低发病率为主, 且也没有合适的指标可以监测 PTS, 而且评估依旧是根据临床评分为主, 研究认为 Villalta 评分可以评价 PTS 的严重程度^[13-14]。但是该评分也存在一定不足, 例如所采用的元素如症状及体征缺乏 PTS 特异性, 可能会导致 PTS 的过度诊断。因此, 亟须确定影响下肢深静脉血栓清除后 PTS 的危险因素, 目前虽有研究对其进行过分析, 但并没有针对其构建过预测模

型, 因此本研究重点分析患者的临床资料, 基于所得危险变量构建 nomogram 模型, 以期能够降 PTS 发病率。

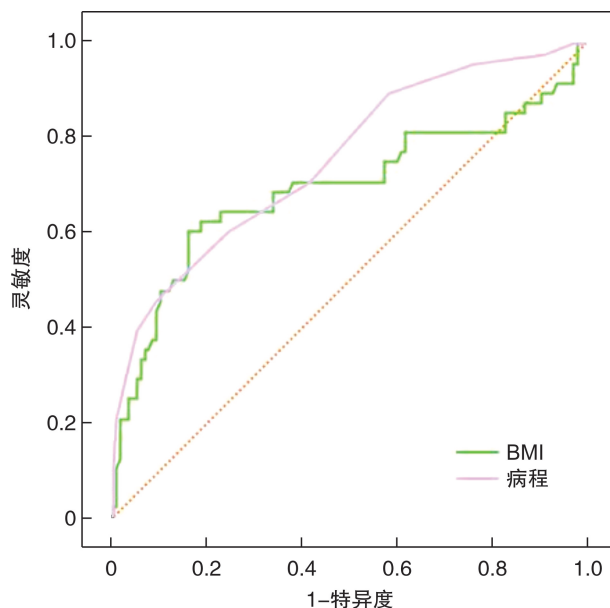


图 1 相关变量 ROC 曲线分析

表 3 影响下肢深静脉血栓清除后 PTS 的危险因素分析

模型	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
BMI(>24.08 kg/m ² vs. ≤24.08 kg/m ²)	0.505	0.157	10.346	<0.001	1.657	1.252~3.051
病程(>14 d vs. ≤14 d)	0.752	0.209	12.946	<0.001	2.122	1.589~3.541
血栓清除分级(I/II级 vs. III级)	0.358	0.112	10.217	<0.001	1.430	1.159~2.698
静脉曲张(是 vs. 否)	0.376	0.128	8.629	0.002	1.457	1.228~2.969

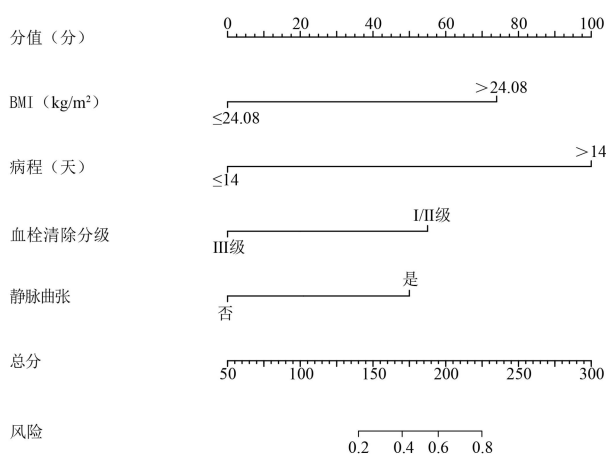


图 2 影响下肢深静脉血栓清除后 PTS 的 nomogram 模型

在本研究中, 首先针对患者的临床资料进行分析, 结果显示, 两组患者的年龄、性别等一般资料之间差异无统计学意义($P > 0.05$), 说明数据具有可比性, 具有较好的适用性和可靠性; 此外, 与非 PTS 组比较, PTS 组患者 BMI 较高, 病程较长, 血栓清

除分级 I/II 级占比、静脉曲张占比较高, 这说明 BMI、病程、血栓清除分级以及静脉曲张与 PTS 有一定的联系。研究指出, 高 BMI 是 PTS 的高危因素, 这可能是由于超重患者的高腹部压力, 因此下肢静脉回流受到影响。同时, 超重患者的下肢肌肉泵功能往往减弱, 进一步加重下肢静脉压, 导致 PTS 的发生^[15-16]。提示应控制患者的 BMI 水平, 对患肢予以积极的康复训练和饮食指导有助于预防 PTS 的发生。此外, 研究认为随着病程的进展, 静脉的长期狭窄或阻塞会导致静脉回流、瓣膜破裂和几乎不可避免的静脉高压, 从而导致 PTS; 而且病程时间是患者出现下肢肿胀等症状后到手术干预的时间, 说明血栓早期治疗效果较好, 血栓发病时间越长治疗效果越差, 更容易形成 PTS^[17-18]。因此临床中要重点关注病程较长的患者, 尽早预防。而在 ROC 分析中, 也显示 BMI 和病程对 PTS 有一定的预测价值。此外, 血栓清除率分级对 PTS 的发生也有一定的影响。许多研究认为, 早期清除血栓负荷可以使血管通畅, 减少 PTS 的发生。研

究人员认为尽可能有效、早期地清除血栓是 DVT 早期治愈和减少 PTS 发生的关键,因为血栓的长期存在会阻塞管腔,损坏静脉瓣膜和血管壁,导致血液回流受阻。因此,早期清除血栓可以减少 PTS 的发生^[19-20]。不仅如此,静脉曲张或许也是其发生的影响因素之一。可能是由于静脉曲张是静脉瓣膜功能不全的重要临床表现,下肢静脉反流持续存在致使静脉压增高,而继发下肢深静脉血栓后静脉瓣膜损伤将加重静脉高压,所以 PTS 发生率显著升高^[21-22]。因此早期积极预防和减缓下肢静脉曲张的进展可能对于缓解 PTS 发生的时间及严重程度上有积极的作用。

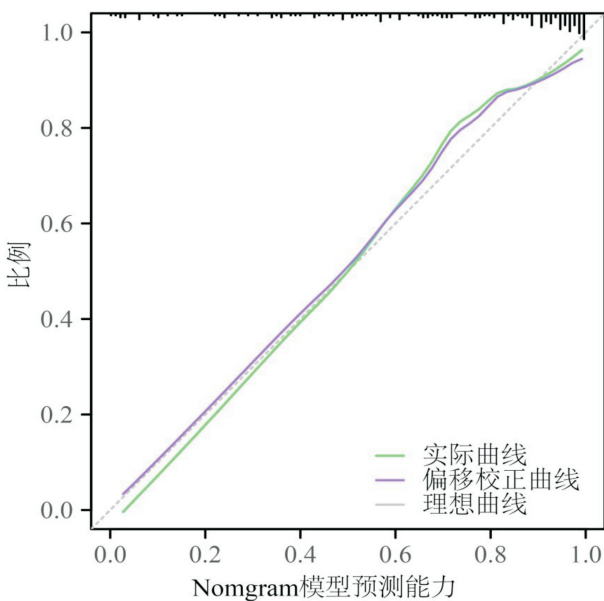


图 3 下肢深静脉血栓清除后 PTS 的 Nomogram 模型预测能力

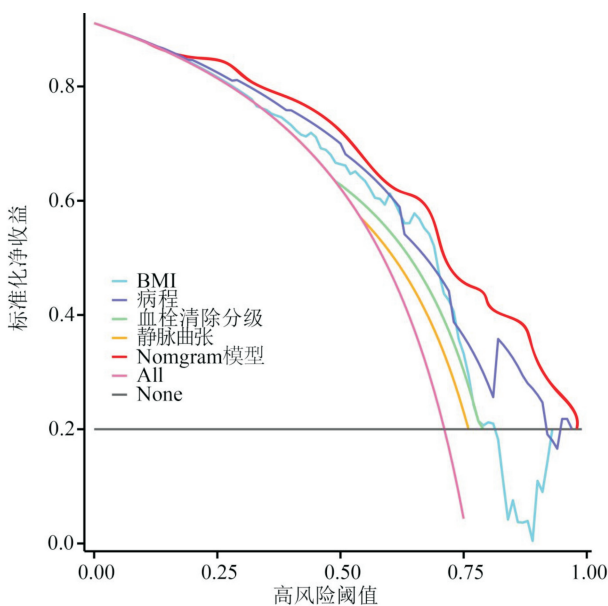


图 4 nomogram 模型及各预测因子的决策曲线分析

在本研究的 logistic 回归分析中发现 BMI($> 24.08 \text{ kg/m}^2$)、病程($> 14 \text{ d}$)、血栓清除分级(I/II级)、静脉曲张(是)是影响下肢深静脉血栓清除后 PTS 的危险因素。这与汪涛等^[23]的研究有一定的相似之处。此外,nomogram 目前广泛应用于癌症的预后,主要是因为 nomogram 可以将多因素影响下的生存预测分析方程转化为易于理解的数值图形,使预测模型的结果更具有可读性,方便对患者进行评估。其优点是回归分析的可视化,在这个模型中,可对癌症发生以及预后的危险因素给予不同分数获得的叠加分数,以综合预测风险,以评估风险,提前预测风险,采取预防措施降低疾病发生率并改善预后^[24-25]。所以本研究基于危险变量构建了预测模型,结果显示 nomogram 模型预测下肢深静脉血栓清除后 PTS 的风险 C-index 为 0.880 (0.822~0.939)。校准曲线显示出了较好的观测值与预测值,两者间具有一致性,且模型预测下肢深静脉血栓清除后 PTS 的风险阈值 > 0.07 。这说明本研究构建的模型是一种可靠、客观的工具,可量化 PTS 的发生风险。且可以帮助临床工作者尽快评估患者的不良风险因素,指导临床决策,对疾病进展意义重大。临床工作中,也较易获得上述危险因素,并进行简单的预估,将各个患者的风险分数具象化,从而使早期的高危人群得到更好的监测。

综上所述,BMI($> 24.08 \text{ kg/m}^2$)、病程($> 14 \text{ d}$)、血栓清除分级(I/II级)、静脉曲张(是)是影响下肢深静脉血栓清除后 PTS 的危险因素,且基于危险变量构建的模型有较好的预测价值、准确性和临床实用性。本研究可以尽早地制定出针对性的切实可行的预防干预策略,为降低下肢深静脉血栓清除后 PTS 提供临床依据。但本文纳入考虑的变量有一定的局限,可能存在一些影响因素超出了本研究的范围,其次,虽然多因素回归分析有助于减少结果的偏差,但是本研究中治疗方式的选择存在偏倚可能会对结果产生一定的影响,所以有待进一步探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 张杰,刘大方,赵辉,等左髂静脉压迫并发急性左髂股静脉血栓形成的综合治疗[J]. 中华普通外科杂志, 2020,35(2):120-123.
 [2] 邓亮. 静脉内置管溶栓联合下腔静脉滤器和单纯抗凝溶栓治疗下肢深静脉血栓的近期疗效[J]. 智慧健康, 2021,7(36):74-76.
 [3] Visonà A, Quere I, Mazzolai L, et al. Post-thrombotic syndrome[J]. Vasa, 2021, 50(5):331-340.
 [4] 孙明胜,孙聪睿,王盛兴,等. 髂静脉受压综合征腔内治疗的临床疗效[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2023,9(4):399-401,429.

- [5] 李晓强,冉峰. 提高血栓形成后综合征腔内治疗的远期效果[J]. 中华血管外科杂志, 2018, 3(4): 195-197.
- [6] Urbanek T, Labropoulos N. Can we predict and prevent the postthrombotic syndrome? [J]. *Vasa*, 2021, 50(1): 11-21.
- [7] 史振宇, 杨涛, 吴丹明. 下肢静脉阻塞性疾病相关指南与共识解读[J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42(12): 1364-1366.
- [8] Qiu P, Liu J, Wan F, et al. A predictive model for postthrombotic syndrome in proximal deep vein thrombosis patients [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(7): 558.
- [9] Ning J, Ma W, Fish J, et al. Biases of Villalta scale in classifying post-thrombotic syndrome in patients with pre-existing chronic venous disease [J]. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2020, 8(6): 1025-1030.
- [10] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J]. 中国血管外科杂志(电子版), 2017, 9(4): 250-257.
- [11] Li R, Yuan M, Cheng J, et al. Risk of post-thrombotic syndrome after deep vein thrombosis treated with rivaroxaban versus vitamin-K antagonists: A systematic review and meta-analysis [J]. *Thromb Res*, 2020, 196: 340-348.
- [12] Makris M, Pavord S. Most cases of Thrombosis and Thrombocytopenia Syndrome (TTS) post ChAdOx-1 nCov-19 are Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) [J]. *Lancet Reg Health Eur*, 2021, 12: 100274.
- [13] 张应战, 赵群, 蔡超, 等. 血管内支架治疗髂股静脉血栓形成后综合征的疗效分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(7): 933-936.
- [14] 张桂凌, 肖影, 张洁, 等. 基于医院的延续性护理模式对静脉血栓栓塞术后患者近期预后及遵医行为的影响[J]. 临床心身疾病杂志, 2023, 29(04): 146-151.
- [15] 杜鑫, 贾文斌, 刘唯棕, 等. 下肢深静脉血栓后综合征相关危险因素研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2021, 20(12): 936-939.
- [16] 汪涛, 范隆华, 刘坚军, 等. 下肢深静脉血栓后综合征患者中静脉支架的中期通畅率及高危因素回归分析[J]. 复旦学报(医学版), 2022, 49(03): 339-344.
- [17] 邢越, 徐国建, 朱峥嵘, 等. 介入手术与抗凝治疗急性下肢静脉血栓形成的疗效对比[J]. 岭南现代临床外科, 2021, 21(1): 126-129, 133.
- [18] 胡明, 覃晓, 杨晗, 等. 急性期与亚急性期下肢深静脉血栓治疗效果相关因素分析[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(5): 597-599.
- [19] 徐森, 张喜成, 陈兆雷, 等. 大腔导管手动抽吸和经皮机械血栓清除术治疗髂静脉闭塞继发髂股静脉血栓形成的比较[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(6): 663-669.
- [20] 叶琨, 万圣云, 丁洋. AngioJet 吸栓联合支架植入治疗急性下肢深静脉血栓形成合并髂静脉狭窄的短期疗效[J]. 中国血管外科杂志(电子版), 2020, 12(4): 314-318.
- [21] 王为华. 机械性血栓清除术对急性下肢深静脉血栓形成患者近远期治疗效果及临床预后的影响[J]. 中国实用医药, 2023, 18(10): 41-45.
- [22] 杜鑫, 贾文斌, 刘唯棕, 等. 下肢深静脉血栓后综合征相关危险因素研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2021, 20(12): 936-939.
- [23] 汪涛, 范隆华, 刘坚军, 等. 下肢深静脉血栓后综合征患者中静脉支架的中期通畅率及高危因素回归分析[J]. 复旦学报(医学版), 2022, 49(3): 339-344.
- [24] Lin Z, Mi B, Liu X, et al. nomogram for Predicting Deep Venous Thrombosis in Lower Extremity Fractures [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 9930524.
- [25] Xing Y, Tian Z, Jiang Y, et al. A practical nomogram based on systemic inflammatory markers for predicting portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis [J]. *Ann Med*, 2022, 54(1): 302-309.

(收稿日期: 2023-05-10)