

极低出生体重儿红细胞输注的危险因素分析

段灵¹ 陈萍¹ 胡红兵¹

[摘要] 目的:确立极低出生体重儿红细胞输注的独立危险因素,并探讨独立危险因素数量与红细胞输注发生率之间的关系。方法:对 2020 年 6 月至 2021 年 3 月在华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院住院治疗的出生体重 ≤ 1500 g 的患儿进行回顾性分析,根据有无红细胞输注,将患儿分为输血组和非输血组。比较 2 组的临床资料、检查结果、临床并发症和住院期间的治疗措施,以确定红细胞输注的危险因素,并分析极低出生体重儿输血危险因素数量与红细胞输注发生率的关系。结果:70 例极低出生体重儿中,44 例接受红细胞输注,输注率为 62.9%,输血组与非输血组比较,患儿的出生体重、住院身长、住院天数、妊娠天数、妊娠并发症总数以及 5 min Apgar 评分 < 7 分、机械通气、肺出血、支气管肺发育不良、脓毒血症、颅内出血、住院天数 > 40 d 的例数差异有统计学意义,多因素二元 logistic 回归分析表明,机械通气、5 min Apgar 评分 < 7 分和妊娠并发症是极低出生体重儿红细胞输注的独立临床预测因素,极低出生体重儿输血危险因素数量与红细胞输注发生率的关系呈正相关。结论:新生儿成熟度和临床严重程度相关的临床特征与极低出生体重儿红细胞输注显著相关,随着极低出生体重儿危险因素数量的增加,输注红细胞的可能性增加。

[关键词] 极低出生体重儿;红细胞输注;危险因素;回顾性分析

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.12.006

[中图分类号] R555 **[文献标志码]** A

Analysis of risk factors associated with red blood cell transfusion in very low birth weight infants

DUAN Ling CHEN Ping HU Hongbing

(Department of Blood Transfusion, Wuhan Children's Hospital [Wuhan Maternal and Child Health Hospital] Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430000, China)

Corresponding author: HU Hongbing, E-mail: whfesx@163.com

Abstract Objective: To determine independent risk factors of red blood cell (RBC) transfusion in very low birth weight (VLBW) infants and explore the association between the number of RBC transfusion risk factors in VLBW infants with morbidity of RBC transfusion. **Methods:** VLBW infants with birth weight ≤ 1500 g admitted to our hospital from June 2020 to March 2021 were retrospectively analyzed, the infants were divided into the blood transfusion group and the non-blood transfusion group according to RBC transfusion status. The clinical data, examination results, clinical complications and treatment measures during hospitalization were compared between the two groups to determine risk factors of RBC transfusion, and then, the association between the number of RBC transfusion risk factors in VLBW infants with morbidity of RBC transfusion were analyzed. **Results:** Of 70 VLBW infants enrolled, 44 received RBC transfusion with the RBC transfusion rate of 62.9%, compared with VLBW infants in non-transfusion group, the general data of birth weight, height in hospitalization, hospitalization day, gestational day, the total number of pregnancy complications, Apgar score at 5 minutes < 7 , mechanical ventilation, pulmonary hemorrhage, BPD, sepsis, IVH, hospitalization day > 40 days had significant difference in VLBW infants in transfusion group, multivariate binary logistic regression analysis showed that mechanical ventilation, Apgar score at 5 minute < 7 and pregnancy complications were independent clinical predictors for RBC transfusion in VLBW infants and there was a positive relationship between morbidity of RBC transfusion and the number of RBC transfusion risk factors in VLBW infants. **Conclusion:** The clinical characteristics related to neonatal maturity and clinical severity were significantly associated with the indication for RBC transfusion in VLBW infants and the possibility of RBC transfusion increased with the increase of the number of risk factors in VLBW infants.

Key words very low birth weight infants; red blood cell transfusion; risk factors; retrospective analysis

¹ 华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(武汉市妇幼保健院)输血科(武汉,430000)

通信作者:胡红兵,E-mail:whfesx@163.com

在过去 20 年中,由于医疗技术和新生儿护理取得了长足的进步,使得极低出生体重儿的存活率在世界范围内均有所提高^[1],然而,由于极低出生体重儿的血液系统、呼吸系统和免疫系统发育不成熟,导致其出现贫血、血小板减少、颅内出血、早产儿视网膜病变和中枢神经系统感染的风险更高^[2-4]。其中,贫血是新生儿期常见的并发症之一,生理上早产儿红细胞寿命短,其红细胞生存周期仅 40~60 d,促红细胞生成素产生不足且活性低下是贫血发生的主要原因;临床上频繁的实验室检查导致的医源性失血、围产期并发症、心肺疾病、脓毒血症和胎儿及新生儿溶血病导致贫血出现的时间更早,贫血程度更严重^[5-6]。红细胞输注是纠正贫血的主要治疗手段,国内报道显示极低出生体重儿的输血率高达 80%~89%,并且约 90% 的超低出生体重儿接受至少 1 次的输血治疗^[7];国外对早产儿的回顾性队列研究表明 65%~87% 的极低出生体重儿在住院期间至少接受一次红细胞输注^[8-9]。尽管红细胞输注被认为是安全的,但越来越多的研究表明,红细胞输注可能导致输血不良反应,其中,感染性风险(如 HIV 或丙型肝炎)、急性溶血性输血反应、输血相关急性肺损伤、输血相关循环超负荷可导致医疗系统的额外成本负担和严重的临床症状,甚至导致患儿死亡^[10-12]。同时,有研究表明输血可能会增加新生儿小肠结肠炎、颅内出血、支气管肺发育不良、脓毒血症、早产儿视网膜病变等并发症的发生或死亡风险^[13]。

因此,对于新生儿科和输血科医生来说,早期通过合适的临床预测因子来识别需要红细胞输注的极低出生体重儿,以最大限度地减少红细胞输注从而减少极低出生体重儿对异体红细胞的暴露,是非常重要的。本研究的目的是评估极低出生体重儿红细胞输注的频率和确立其独立危险因素,并确定极低出生体重儿红细胞输注危险因素数量与红细胞输注发病率之间的关联。

1 对象与方法

1.1 对象

2020 年 6 月至 2021 年 3 月,以我院新生儿重症监护室住院治疗的极低出生体重儿(出生体重 \leq 1500 g)70 例为研究对象,其中男 35 例,女 35 例;排除标准:①出生体重 $>$ 1500 g;②电子病历不完整;③接受换血治疗;④有危及生命的先天性异常;⑤监护人要求出院或放弃治疗。根据研究对象住院期间是否输注了红细胞,将患儿分为输血组和非输血组。

1.2 红细胞输注指征

极低出生体重儿红细胞输注的指征包括血红蛋白水平和患儿的临床症状^[14]。我院极低出生体重儿红细胞输注的血红蛋白水平的阈值见表 1;临

床状况包括:①严重贫血或(和)出生时低血容量性休克;②单次失血 \geq 总血容量的 10%;③临床症状,如面色苍白、进食困难、呼吸困难、呼吸暂停、心动过速和体重无增加等。红细胞的输注量为 15~20 mL/kg。

表 1 极低出生体重儿红细胞输注的血红蛋白水平阈值

日龄	标本类型	呼吸支持	无呼吸支持
1~7 d	毛细血管采血	≤ 115	≤ 100
	大血管采血	≤ 104	≤ 90
8~14 d	毛细血管采血	≤ 100	≤ 85
	大血管采血	≤ 90	≤ 77
≥ 15 d	毛细血管采血	≤ 85	≤ 75
	大血管采血	≤ 77	≤ 68

1.3 临床资料收集

收集所有入选患儿的围产期和产后特征,包括母亲的临床和产科病史、患儿性别、胎龄、分娩方式、出生体重、住院身高、住院天数、小于胎龄儿、家庭地址、1 min 和 5 min 的 Apgar 评分、脓毒血症、肺出血、呼吸暂停、颅内出血、新生儿小肠结肠炎、肺支气管发育不良、机械通气和肠外营养等。妊娠并发症包括妊娠期高血压、糖尿病、贫血、感染、甲状腺功能不全、先兆子痫、子痫、前置胎盘、胎膜早破等。

1.4 相关并发症诊断标准

脓毒血症的诊断基于中华医学会儿科学分会新生儿学组,中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会最新版本的专家共识^[14];小于胎龄儿定义为中国新生儿出生体重低于胎龄和性别特异性平均出生体重标准的第 10 百分位以下^[15];肺出血的诊断标准:2003 年中华医学会儿科学分会新生儿学组制定的《新生儿肺出血的诊断与治疗方》^[16];在住院期间,至少有一次头部超声或 MRI 阳性诊断为颅内出血^[17];肺支气管发育不良定义为 28 d 需要氧气(氧浓度 $>$ 21%)^[18];新生儿小肠结肠炎的诊断基于临床症状及影像学检查。

1.5 统计学处理

使用 SPSS 20.0 统计软件进行数据处理。计量资料采用 Kolmogorov-Smirnov 检验或 Shapiro-Wilk 检验,以确定其是否为正态分布,正态分布数据以 $\bar{X} \pm S$ 表示,差异采用独立样本 t 检验,非正态分布的数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,差异通过 Mann-Whitney U 检验进行比较。计数资料组间差异用 χ^2 检验进行比较。使用单因素二元 logistic 回归分析计算各预测因子的 P 值、OR 和 95% CI,再使用多因素二元 logistic 回归分析确定最终预测因子,并计算各预测因子调整后的 OR

和 95%CI。确定预测因子后,进行多因素二元 logistic 回归分析,以评估临床预测因子数量与极低出生体重儿红细胞输注发病率的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

70 例患儿其中 44 例输注红细胞(输血组),红细胞输注率为 62.9%,26 例未输注红细胞(非输血组)。输血组患儿的出生体重、住院身长、怀孕天数均显著低于非输血组(均 $P < 0.05$),而住院天数显著高于非输血组($P < 0.05$)。2 组患儿在妊娠并发症总数、5 min Apgar 评分 < 7 分、肺出血、肺支气

管发育不良、脓毒血症、颅内出血、机械通气、住院天数 > 40 d 等方面比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。2 组患儿的基本特征见表 2。

2.2 极低出生体重儿红细胞输注的相关危险因素分析

通过单因素分析,筛选出出生体重、住院身长、怀孕天数、住院时间、妊娠期并发症、5 min Apgar 评分 < 7 分、机械通气以及住院天数 > 40 d 等预测因子进入多因素二元 logistic 回归分析,确立机械通气、5 min Apgar 评分 < 7 分和妊娠并发症是极低出生体重儿红细胞输注的独立临床预测因素,见表 3。

表 2 输血组和非输血组患儿基本情况

项目	总例数	输血组	非输血组	P
出生体重/g	1 268.71±187.52	1 221.82±197.06	1 348.08±140.86	0.006
住院身长/cm	40.74±5.67	38.81±2.76	44.00±7.61	<0.001
住院天数/d	43.00±22.09	52.68±21.11	26.62±11.68	<0.001
怀孕天数/d	211.44±14.45	208.90±13.73	216.62±14.43	0.020
1 min Apgar 评分/分	7.0(5.0,8.0)	7.0(5.0,8.0)	7.0(5.75,8.0)	0.134
5 min Apgar 评分/分	8.0(7.0,9.0)	8.0(6.0,9.0)	8.0(7.75,9.0)	0.199
性别(男/女)/例	35/35	22/22	13/13	1.000
居住地址(城市/农村)/例	37/33	24/20	13/13	0.713
生产方式(剖宫产/顺产)/例	44/26	26/18	18/8	0.396
怀孕胎数(单胎/双胎)/例	52/18	31/13	21/5	0.340
怀孕方式(自然/人工辅助)/例	62/8	37/7	25/1	0.125
孕产史(是/否)/例	39/31	24/20	15/11	0.798
妊娠并发症(是/否)/例	35/35	27/17	8/18	0.013
小于胎龄儿(是/否)/例	24/46	17/27	7/19	0.318
1 min Apgar 评分 < 7 (是/否)/例	28/42	21/23	7/19	0.137
5 min Apgar 评分 < 7 (是/否)/例	21/49	18/26	3/23	0.010
呼吸暂停(是/否)/例	34/36	24/20	10/16	0.193
机械通气(是/否)/例	53/17	41/3	12/14	<0.001
肺出血(是/否)/例	6/64	6/38	0/26	0.049
肺支气管发育不良(是/否)/例	40/30	30/14	10/16	0.015
脓毒血症(是/否)/例	11/59	10/34	1/25	0.036
新生儿小肠结肠炎(是/否)/例	11/59	8/36	3/23	0.461
颅内出血(是/否)/例	22/48	20/24	2/24	0.001
肠外营养(是/否)/例	65/5	41/3	24/2	0.891
住院天数 > 40 d(是/否)/例	35/35	30/14	5/21	0.001

表 3 极低出生体重儿红细胞输注预测因子的单因素及多因素二元 logistic 回归分析

项目	单因素分析			多因素分析		
	P	OR	95%CI	P	OR	95%CI
出生体重	0.010	1.005	1.001~1.008			
住院身长	<0.001	1.432	1.177~1.741			
怀孕天数	0.026	1.042	1.005~1.081			
住院时间	<0.001	0.903	0.859~0.949			
妊娠并发症	0.015	0.280	0.100~0.784	0.044	0.262	0.069~1.000
5 min Apgar 评分 < 7 分	0.015	0.188	0.049~0.723	0.025	0.162	0.033~0.793
机械通气	<0.001	0.063	0.015~0.255	0.013	0.136	0.028~0.653
住院天数 > 40 d	<0.001	0.111	0.035~0.356			

2.3 极低出生体重儿红细胞输注的相关危险因素分析

表 4 显示,在输血组有 0、1、2 和 3 个独立临床预测因子的极低出生体重儿总数分别为 3、8、16 和 17,与 0 个临床预测因子的极低出生体重儿比较,有 1、2 和 3 个独立临床预测因子患儿的总数差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),极低出生体重儿的红细胞输注发生率与独立临床预测因子数量呈正相关,见图 1。

表 4 2 组间临床预测因子的数量 例

临床预测因子的个数	输血组	非输血组	合计
0	3	15	18
1	8	7	15
2	16	2	18
3	17	2	19

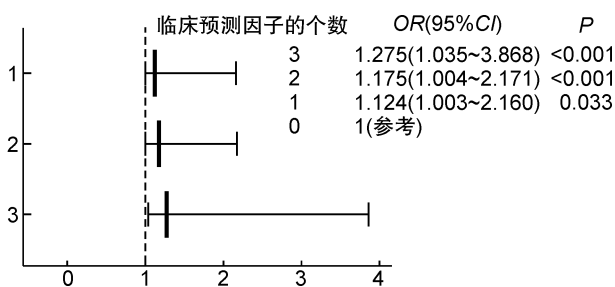


图 1 红细胞输注发生率与独立临床预测因子数量的关系

3 讨论

本研究中 62.9% 的极低出生体重儿输注了红细胞,结果与之前的研究有所不同。韩国的 Lee 等^[19]研究了 250 例极低出生体重儿,结果表明红细胞输注率为 43.6%,而加拿大 Keir 等^[20]的研究中,高达 82.0% 的极低出生体重儿在住院期间至少接受了一次红细胞输注。造成这种差异的原因除了样本量和人种外,另一个原因是不同研究组采用了不同的输血策略。在极低出生体重儿中,限制性输血策略是否能比宽松性输血策略更有效地限制红细胞输血而不增加发病率和死亡率,这一点存在争议。虽然限制红细胞输注可减少铁超载和输注不良事件,但低血红蛋白水平可能导致慢性贫血性低氧血症相关的疾病。在欧洲 36 个 NICU 针对超低出生体重儿进行的随机临床试验表明,宽松性输血策略并不能提高 24 个月的存活率和神经认知结果^[21],此外,宽松性输血策略可能导致潜在的血液资源浪费。因此,对于极低出生体重儿,仍需通过大样本、不同种族的研究,以形成既有临床疗效,又适合本国国情的血液资源储备和分布的输血策略。

本研究发现输血组患儿的出生体重、妊娠天数

和住院身长显著降低,和以往研究结果一致。徐春彩等^[22]对 150 例极低出生体重儿的回顾性对照研究显示,与非输血组比较,输血组的胎龄、出生体重更小;Liao 等^[23]对 60 例胎龄 < 28 周的超低出生体重儿回顾性分析也表明,输血组的胎龄和出生体重均低于非输血组。出生体重、妊娠天数和住院身长都是反映患儿成熟度的指标,虽然极低出生体重儿出血性贫血的原因和机制尚未阐明,但成熟度低的极低出生体重儿的早期脐带夹闭、红细胞寿命短和胃肠道喂养不耐受的发生率较高,这些都是可能导致贫血并输注红细胞的原因。

5 min Apgar 评分 < 7 分是极低出生体重儿红细胞输注的独立预测因子之一,与 dos Santos 等^[24]对巴西 16 家医院的 4283 例极低出生体重儿的前瞻性队列研究结果相同(OR 2.472, 95% CI 2.055~2.973, $P < 0.001$)。Apgar 评分是一种评估新生儿临床状况的快速评分系统,反映了新生儿在 1 个时间点的生理状况,会受到创伤、胎龄、先天畸形和观察者间的变异性在内的众多因素的影响,但 5 min Apgar 评分较低是脑病的迹象,且是发生脑瘫的独立危险因素^[25],而 5 min Apgar 评分 < 7 分与输注红细胞之间的关系目前研究较少,仍需进一步探讨。妊娠并发症也是极低出生体重儿红细胞输注的独立预测因子,本研究也与此前的研究结果不一致, Lee 等^[19]研究和 Liao 等^[23]的回顾性分析均显示妊娠并发症包括胎膜早破、子痫前期、糖尿病等在输血组和非输血组之间无显著差异。本研究关注的是产妇是否出现了妊娠并发症,并且妊娠并发症包括高血压、甲状腺功能减退、胎盘早剥、生殖道感染、羊水流量异常和胎儿窘迫被证实是早产儿成熟度较低的危险因素^[26],因此新生儿低成熟度与红细胞输注是相关的。本研究中,机械通气也与红细胞输注相关,与以往研究相同^[24,27],接受机械通气的患者是病情最严重的患者需要支持以改善氧合,而红细胞输注通过增强携氧能力改善呼吸暂停和间歇性缺氧。此外,独立预测因素的数量与红细胞输注的发生率之间呈正相关,可能的原因为从本研究中分析获得的 3 个临床预测因子都与极低出生体重儿较低的成熟度和较重的病情相关。之前研究证实,妊娠期高血压和有创通气持续状态是极低出生体重儿宫外生长迟缓的独立危险因素^[28]。5 min Apgar 评分 < 6 分,需要机械通气是影响极低出生体重儿死亡率的重要高危因素^[29],危险因素的增加可能表明患儿是处于更严重的疾病阶段。需要更多的治疗,如氧疗、采血等。

综上所述,极低出生体重儿 5 min Apgar 评分 < 7 分,妊娠并发症和机械通气可以预测其输注红细胞的可能,并且随着危险因素的增加,输注红细胞的可能性更大。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 高琦,蒋海燕,刘利军. 极低/超低出生体重儿高危因素分析研究现状[J]. 包头医学院学报,2019,35(9):125-127,130.
- [2] Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, et al. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009 [J]. *Pediatrics*, 2012, 129(6):1019-1026.
- [3] Lee HC, Liu J, Profit J, et al. Survival Without Major Morbidity Among Very Low Birth Weight Infants in California [J]. *Pediatrics*, 2020, 146(1):e20193865.
- [4] 付晶,刘芳. 早产儿支气管肺发育不良研究进展[J]. 临床误诊误治,2018,31(3):107-111.
- [5] 王晓璐. 极低出生体重儿贫血的研究进展[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志,2017,22(6):331-334.
- [6] Lopriore E. Updates in Red Blood Cell and Platelet Transfusions in Preterm Neonates [J]. *Am J Perinatol*, 2019, 36(S 02):S37-S40.
- [7] 彭华,童笑梅. 医源性失血与早产儿贫血的发生及需要输血的相关性研究[J]. 中国新生儿科杂志,2008,23(4):197-200.
- [8] Ringer SA, Richardson DK, Sacher RA, et al. Variations in transfusion practice in neonatal intensive care [J]. *Pediatrics*, 1998, 101(2):194-200.
- [9] Maier RF, Sonntag J, Walka MM, et al. Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000 g [J]. *J Pediatr*, 2000, 136(2):220-224.
- [10] 王星,王雅茹,李亭,王晓卫,李萌. 233 例儿童非传染性输血不良反应相关因素分析[J]. 临床血液学杂志,2021,34(6):399-402.
- [11] 何丽苇,王顺,陈会欣. 某三甲医院输血不良反应回顾性分析[J]. 临床血液学杂志,2018,31(12):904-906.
- [12] 甘珊,王佳,段灵,等. 儿童输血相关过敏性休克的临床病例分析[J]. 中国输血杂志,2020,33(12):1264-1267.
- [13] Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants [J]. *J Pediatr*, 2006, 149(3):301-307.
- [14] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019 年版) [J]. 中华儿科杂志,2019,57(4):252-257.
- [15] Dai L, Deng C, Li Y, et al. Population-based birth weight reference percentiles for Chinese twins [J]. *Ann Med*, 2017, 49(6):470-478.
- [16] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿肺出血的诊断与治疗[J]. 现代实用医学,2003,6(15):395-395.
- [17] Tan AP, Svrckova P, Cowan F, et al. Intracranial hemorrhage in neonates: A review of etiologies, patterns and predicted clinical outcomes [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2018, 22(4):690-717.
- [18] Hasan SU, Potenziato J, Konduri GG, et al. Effect of Inhaled Nitric Oxide on Survival Without Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Pediatr*, 2017, 171(11):1081-1089.
- [19] Lee EY, Kim SS, Park GY, et al. Effect of red blood cell transfusion on short-term outcomes in very low birth weight infants [J]. *Clin Exp Pediatr*, 2020, 63(2):56-62.
- [20] Keir AK, Yang J, Harrison A, et al. Temporal changes in blood product usage in preterm neonates born at less than 30 weeks' gestation in Canada [J]. *Transfusion*, 2015, 55(6):1340-1346.
- [21] Franz AR, Engel C, Bassler D, et al. Effects of Liberal vs Restrictive Transfusion Thresholds on Survival and Neurocognitive Outcomes in Extremely Low-Birth-Weight Infants: The ETTNO Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2020, 324(6):560-570.
- [22] 徐春彩,朱佳骏,朱以琳,等. 极低出生体质量儿输血相关危险因素分析[J]. 临床儿科杂志,2017,35(9):641-644.
- [23] Liao Z, Zhao X, Rao H, et al. Analysis of correlative risk factors for blood transfusion therapy for extremely low birth weight infants and extreme preterm infants [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(7):8179-8185.
- [24] dos Santos AM, Guinsburg R, de Almeida MF, et al. Factors associated with red blood cell transfusions in very-low-birth-weight preterm infants in Brazilian neonatal units [J]. *BMC Pediatr*, 2015, 15:113.
- [25] Lie KK, Grøholt EK, Eskild A. Association of cerebral palsy with Apgar score in low and normal birthweight infants: population based cohort study [J]. *BMJ*, 2010, 341:c4990.
- [26] Liu W, Liu Q, Liu W, et al. Maternal risk factors and pregnancy complications associated with low birth weight neonates in preterm birth [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(9):3196-3202.
- [27] Kovatis KZ, Di Fiore JM, Martin RJ, et al. Effect of Blood Transfusions on Intermittent Hypoxic Episodes in a Prospective Study of Very Low Birth Weight Infants [J]. *J Pediatr*, 2020, 222:65-70.
- [28] 极低出生体重儿宫外生长发育迟缓危险因素的多中心研究[J]. 中华儿科杂志,2020,58(8):653-660.
- [29] Nayeri F, Dalili H, Nili F, et al. Risk factors for neonatal mortality among very low birth weight neonates [J]. *Acta Med Iran*, 2013, 51(5):297-302.

(收稿日期:2022-06-08)