



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

IL-6/CTRP3对急性脑梗死出血性转化的预测价值

沈茹, 张丽梅, 李曙光

引用本文:

沈茹, 张丽梅, 李曙光. IL-6/CTRP3对急性脑梗死出血性转化的预测价值[J]. 中国临床医学, 2020, 27(4): 603-607.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201494>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

非瓣膜性房颤脑梗死无症状性出血转化患者抗栓治疗疗效分析

Study on anticoagulant treatment of asymptomatic hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke with non-valve atrial fibrillation

中国临床医学. 2020, 27(2): 263-268 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20192088>

合并乙型肝炎病毒感染对弥漫大B细胞淋巴瘤患者血清TNF- α 、sIL-2r、IL-6及IL-10水平的影响

Effects of hepatitis B virus infection on the serum levels of TNF- α , sIL-2r, IL-6, and IL-10 in patients with diffuse large B cell lymphoma

中国临床医学. 2017, 24(3): 343-347 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170298>

基于单中心的冠状动脉慢血流危险因素分析及其与炎症反应的相关性

Risk factors of coronary slow flow and its correlation with inflammatory response based on single clinical center in China

中国临床医学. 2018, 25(2): 194-198 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180136>

血液透析串联血液灌流与血液透析滤过疗效对比

Differences of therapeutic efficacy between hemoperfusion associated with hemodialysis and hemodiafiltration

中国临床医学. 2016, 23(5): 613-617 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20160690>

小檗碱通过Toll样受体减轻高脂诱导的大鼠肾损害

Berberine alleviate the renal damage induced by high fat diet and it may related to the toll-like receptors

中国临床医学. 2018, 25(6): 900-904 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180264>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201494

IL-6/CTRP3 对急性脑梗死出血性转化的预测价值

沈 茹, 张丽梅, 李曙光*

安徽省亳州市人民医院神经内科, 亳州 236800

[摘要] **目的:** 本研究通过检测急性脑梗死患者血清中炎症因子的变化, 探讨血清炎症因子在脑梗死出血转化(hemorrhagic transformation, HT)过程中的作用, 进而为 HT 的预测及治疗提供理论基础。**方法:** 回顾性分析 2015 年 1 月至 2020 年 1 月我院神经内科收治的急性脑梗死患者相关临床资料, 根据是否发生 HT 将患者分为 HT 组和非 HT 组。收集两组患者详细资料、影像学检查结果及检测血清炎症因子水平。比较两组患者临床资料、炎症因子差异, 将各项资料纳入至 logistic 回归, 分析 HT 发生的危险因素。**结果:** 最终纳入 HT 组患者 31 例, 非 HT 组患者 71 例, HT 组中美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分明显高于非 HT 组, HT 组中白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、TNF- α 水平明显高于非 HT 组, 而肿瘤坏死因子相关蛋白 3(CTRP3)水平明显低于非 HT 组。IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 与 NIHSS 评分正相关, CTRP3 与 NIHSS 评分呈负相关。logistic 回归发现 IL-6、TNF- α 及梗死面积均为 HT 的危险因素, 而 CTRP3 为保护因素。进一步发现 IL-6/CTRP3 的 AUC、特异性及敏感性分别为 0.91、0.89、0.96, 其预测 HT 的可靠性明显高于其他变量。**结论:** 炎症因子在 HT 发生中发挥重要作用, 而众多危险因素中, IL-6/CTRP3 预测 HT 的可靠性明显高于其他变量。

[关键词] 急性脑梗死; 出血转化; IL-6; CTRP3**[中图分类号]** R 743.33 **[文献标志码]** A

Prediction of hemorrhagic transformation in acute cerebral infarction by IL-6/CTRP3

SHEN Ru, ZHANG Li-mei, LI Shu-guang*

Department of Neurology, Bozhou People's Hospital, Bozhou 236800, Anhui, China

[Abstract] **Objective:** To provide theoretical basis for the prediction and treatment of hemorrhage transformation (HT), we detected the changes of inflammatory cytokines in serum of patients with acute cerebral infarction and explored the role of inflammatory cytokines in cerebral infarction HT process. **Methods:** We retrospectively analyzed the clinical data of patients with acute cerebral infarction admitted to the Department of Neurology in our hospital from January 2015 to January 2020. The patients were divided into HT group and non-HT group according to the occurrence of HT. The demographical and imaging data, and the inflammatory factors in serum of patients in both groups were analyzed. The logistic regression was used to analyze the risk factors for HT. **Results:** Finally, 31 patients were included in the HT group and 71 patients in the non-HT group. The NIHSS score in the HT group was significantly higher than that in the non-HT group. The IL-1 β , IL-6, and TNF- α serum levels in the HT group were significantly higher than those in the non-HT group, while the CTRP3 level was significantly lower than that in the non-HT group. The IL-1 β , IL-6, and TNF- α levels were positively correlated with NIHSS score, while CTRP3 level was negatively correlated with NIHSS score. The logistic regression showed that IL-6, TNF- α , and infarct size were all risk factors for HT, while CTRP3 was a protective factor. Furthermore, the AUC, specificity, and sensitivity of IL-6/CTRP3 were 0.91, 0.89, and 0.96, respectively, indicating that the reliability of IL-6/CTRP3 in predicting HT was significantly higher than other variables. **Conclusions:** Inflammatory factors play an important role in the development of HT, and the reliability of IL-6/CTRP3 in the prediction of HT was significantly higher than other variables.

[Key Words] acute cerebral infarction; hemorrhagic transformation; IL-6; CTRP3

脑梗死出血性转化(hemorrhagic transformation, HT)是指急性脑梗死患者的梗死病灶及其周围区域出现继发出血。缺血性脑卒中患者中, HT 是一种常见并发症, 其发生率为 10%~

40%^[1-4], HT 发生后会进一步加重神经功能缺损, 严重影响脑梗死患者预后, 造成严重的家庭及社会负担。

有研究表明, 缺血性脑卒中发生后会

[收稿日期] 2020-06-28**[接受日期]** 2020-07-26**[作者简介]** 沈 茹, 主治医师. E-mail: byshenru@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 0558-5675812, E-mail: bylisg@163.com

反应,众多炎症因子会对血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)造成损伤,是导致 HT 发生的重要因素。近年来越来越多的研究表明缺血性脑卒中引起的炎症反应对临床预后及预测 HT 的发生有重要价值^[5-8]。而目前尚无预测 HT 的可靠指标。本研究通过检测患者血清中炎症因子的变化,探讨血清炎症因子在 HT 过程中的作用,进而为 HT 的预测及治疗提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2015 年 1 月至 2020 年 1 月我院神经内科收治的急性脑梗死患者相关临床资料,脑梗死的诊断依据为中国急性脑梗死后出血转化诊治共识 2019^[9],出血转化是指急性脑梗死后缺血区血管重新恢复血流灌注导致的出血,包括自然发生的出血(自发性出血转化)和采取干预措施后(包括溶栓、取栓和抗凝等)的出血(继发性/治疗性出血转化),定义为:脑梗死后首次头颅 CT/MRI 未发现出血,而再次头颅 CT/MRI 检查时发现颅内出血。病例纳入标准:(1)急性脑梗死患者,神经定位体征明确;(2)年龄 18~75 岁;(3)患者发病 24 h 内入院,并且患者为首次发病;(4)患者或家属知情同意。排除标准:(1)首次头颅影像学检查证实为单纯出血患者;(2)有凝血因子缺乏或功能异常病变者;(3)有传染性疾病史或现症感染;(4)合并严重的心肝肾功能衰竭及肿瘤等。所有诊治均获得本院伦理学委员会许可,并获得患者知情同意。

1.2 研究方案 发病 24 h 内行头颅 CT 或 MRI,根据是否发生脑梗死出血转化将患者分为 HT 组和非 HT 组。收集两组患者详细资料,包括年龄、性别、BMI、吸烟史、高血压病史、糖尿病史、神经功能缺损程度(NHSS 评分)及影像学检查结果,包括梗死部位及梗死面积。患者入院后即采集肘静脉血,检测炎症因子,包括 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、CTRP3。比较两组患者临床资料、炎症因子差异,将各项资料纳入至脑梗死出血转化发生的危险因素进行 logistic 回归分析,得出脑梗死出血转化的独立性危险因素。

1.3 炎症因子检测 血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、CTRP3 的检测方法:所有患者入院后即接受血清炎症因子水平检测。空腹、静息、卧位状态下抽取外周静脉血,共 3 mL 置于真空抗凝管中,ELISA 法检测血液标本中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、CTRP3 水平,方法如下:血液标本 3 mL,3 000 r/min 离心 10 min,

分离血清,4℃保存备用,利用美国贝克曼库尔特有限公司生产的 AU5800 型全自动生化分析仪对血清炎症因子进行检测。测定试剂盒均购自北京艾媚丽生物科技有限公司。

1.4 梗死灶分型标准 根据 Adama 分型标准,大梗死灶定义为:梗死面积>3 cm²或累及 2 个及以上大动脉供血区;小梗死灶定义为:梗死面积≤3.0 cm²且累及 1 个小动脉分支供血区^[10-11]。

1.5 统计学处理 采用 SAS 8.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较采用独立样本 t 检验。计数资料以频数和(或)构成比表示,采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Spearman 相关分析法。为进一步分析造成 HT 的危险因素,将两组有差异的变量进行 logistic 回归分析,并计算各危险因素的 ROC 曲线下面积(AUC)、特异度、敏感度。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 两组患者基本资料分析 最终纳入 HT 组患者 31 例,纳入非 HT 组患者 71 例,两组性别、年龄、BMI、吸烟史、高血压病史、糖尿病史、梗死部位、脑梗死发病到采血时间间隔无明显差异。HT 组中 NIHSS 评分(21.7 $\pm$ 11.2)分,非 HT 组中 NIHSS 评分(13.4 $\pm$ 5.2)分,HT 组中 NIHSS 评分明显高于非 NIHSS 评分($P<0.05$)。HT 组中大面积梗死灶有 22 例(71.0%),明显高于非 HT 组(17 例,23.9%, $P<0.05$),见表 1。

表 1 患者基本临床资料比较

指标	HT 组 ($n=31$)	非 HT 组 ($n=71$)	P 值
年龄(岁)	54.4 $\pm$ 11.6	56.1 $\pm$ 13.9	0.55
性别 $n(\%)$			0.80
男性	17(54.8)	37(52.1)	
女性	14(45.2)	34(47.9)	
BMI(kg/m ²)	25.1 $\pm$ 6.3	26.2 $\pm$ 7.1	0.46
吸烟史 $n(\%)$	9(29.0)	21(29.6)	0.96
高血压病 $n(\%)$	12(38.7)	29(40.9)	0.84
糖尿病 $n(\%)$	15(48.4)	33(46.5)	0.86
NIHSS 评分(分)	21.7 $\pm$ 11.2	13.4 $\pm$ 5.2	<0.01
采血时间(h)	2.9 $\pm$ 1.8	3.1 $\pm$ 1.9	0.62
梗死部位			0.44
皮层 $n(\%)$	17(54.8)	33(46.5)	
皮层下 $n(\%)$	14(45.2)	38(53.5)	
梗死面积			<0.01
大面积 $n(\%)$	22(71.0)	17(23.9)	
小面积 $n(\%)$	9(29.0)	54(76.1)	

2.2 两组血清炎症因子水平比较 HT 组中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、CTRP3 浓度水平分别为 (78.9 $\pm$ 10.9) pg/mL、(45.6 $\pm$ 11.2) ng/mL、(71.9 $\pm$ 12.1) ng/mL、(213.5 $\pm$ 61.8) ng/mL。非 HT 组中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、CTRP3 浓度水平分别为 (21.2 $\pm$ 8.9) pg/mL、(11.3 $\pm$ 7.8) ng/mL、(19.6 $\pm$ 8.9) ng/mL、(411.2 $\pm$ 75.8) ng/mL。HT 组中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平明显高于非 HT 组,而 CTRP3 水平明显低于非 HT 组($P<0.01$),见表 2。

表 2 两组患者血清炎症因子水平比较

炎症因子	HT 组 (n=31)	非 HT 组 (n=71)	P 值
IL-1 β (pg/mL)	78.9 $\pm$ 10.9	21.2 $\pm$ 8.9	<0.01
IL-6(ng/mL)	45.6 $\pm$ 11.2	11.3 $\pm$ 7.8	<0.01
TNF- α (ng/mL)	71.9 $\pm$ 12.1	19.6 $\pm$ 8.9	<0.01
CTRP3(ng/mL)	213.5 $\pm$ 61.8	411.2 $\pm$ 75.8	<0.01

进一步分析以上炎症因子与 NIHSS 评分的相关性,IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 与 NIHSS 评分正相关,CTRP3 与 NIHSS 评分负相关(图 1)。

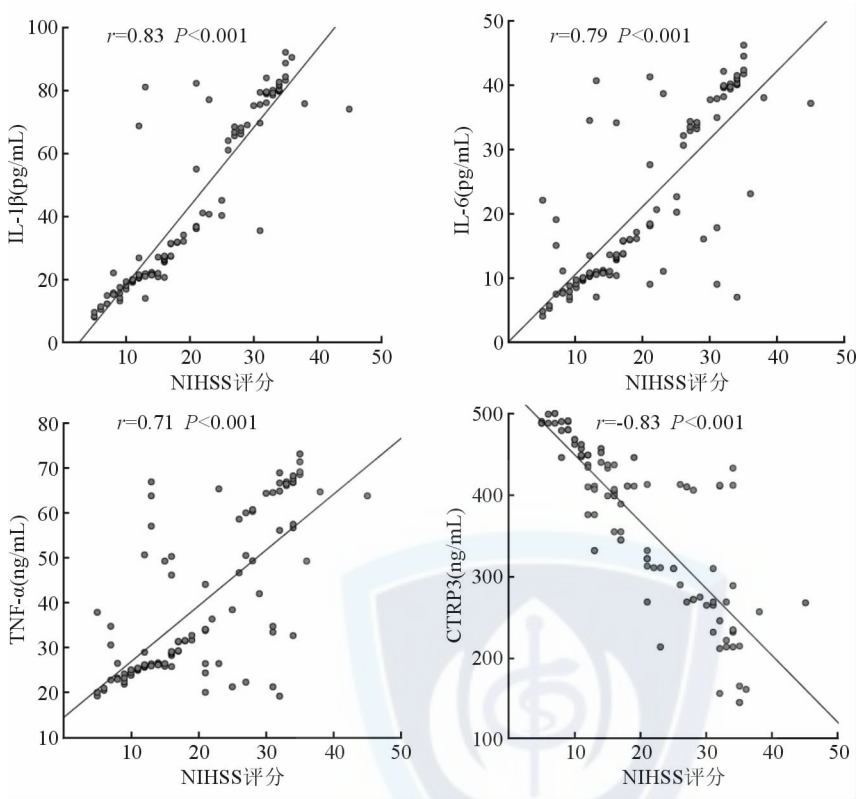


图 1 炎症因子与 NIHSS 评分的相关性

2.3 关于 HT 的 logistic 回归 两组中炎症因子及梗死面积均有明显差异,将以上因素纳入 logistic 回归,发现 IL-6 (OR=1.63, $P<0.01$), TNF- α (OR=1.30, $P<0.01$) 及梗死面积 (OR=1.05, $P=0.015$) 均为 HT 的危险因素,而 CTRP3 (OR=0.09, $P=0.022$) 为保护因素(表 3)。

表 3 脑梗死出血性转化的独立危险因素
多因素 logistic 回归分析

变量	OR	95%CI	P 值
IL-6	1.63	0.45~5.68	<0.01
TNF- α	1.30	1.04~2.13	<0.01
CTRP3	0.09	0.01~0.74	0.022
梗死面积	1.05	0.31~3.59	0.015

分别计算以上变量及 IL-6/CTRP3、TNF- α /CTRP3 的 ROC 曲线下面积、特异度、敏感度。计算发现以上变量均可有效预测 HT 的发生(表 4),其中 IL-6/CTRP3 的 AUC、特异性及敏感性分别为 0.91、0.89、0.96,其预测 HT 的可靠性明显高于其他变量(图 2)。

表 4 不同预测指标的 ROC 曲线

变量	AUC	P 值	特异性	敏感性
IL-6	0.79	0.002	0.81	0.72
TNF- α	0.84	0.008	0.74	0.85
CTRP3	0.87	0.005	0.76	0.81
IL-6/CTRP3	0.91	0.012	0.89	0.96
TNF- α /CTRP3	0.89	0.017	0.86	0.95
梗死面积	0.78	0.029	0.71	0.82

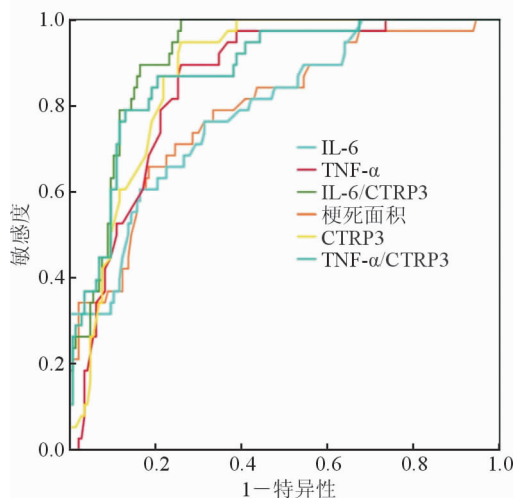


图2 各变量的ROC曲线

3 讨论

当前,炎症反应在急性脑梗死生理、病理中的作用越来越受到重视。HT过程中,脑血管梗阻导致大脑组织缺血、缺氧,从而诱发级联炎症反应,并加重脑损伤。由于大量炎症因子陆续释放,导致血管功能的过度活化,炎症反应使血管通透性增加,最终导致破裂出血^[12-17]。HT是缺血性脑卒中的一种常见并发症,出血既可在梗死区内,也可在远隔梗死区的部位发生,根据神经功能恶化的表现,HT可分为症状性与非症状性颅内出血。临床中发现即使是无症状性HT,也会严重影响患者的预后,对患者及家庭造成难以估量的打击,而有效地预防HT可以明显改善患者的预后,明显减轻家庭及社会的负担。然而,临床上仅仅根据有无症状对HT进行分型并不能有效地反映HT的病理生理学及发病机制。而目前仍缺少早期预测HT的指标。因此对HT的早期防治及治疗造成了很大困难,对后期的治疗也形成了障碍。

已有研究证实氧化应激及炎症反应在HT的发生起重要作用。脑梗死发作后的缺血期及缺血再灌注期均可以促进炎症因子的产生和聚集,而炎症因子可明显降低谷胱甘肽的水平,进一步加剧氧化应激反应,从而形成正反馈,造成局部的炎症瀑布。进一步的研究表明氧化应激产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)或炎症因子等均可以破坏血脑屏障,造成其通透性增加,从而在HT发生扮演重要角色。有关分子机制研究表明氧化应激可以激活NF- κ B、AP-1等信号通路,从而增加MMP9的表达及影响DNA修复酶,触发凋亡通路

活化,促进内皮细胞凋亡,增加血脑屏障通透性^[12,18-19]。TNF- α 、IL-1和IL-6等炎症因子可以通过一系列炎症信号途径促进MMPs分泌,而MMPs可以加速溶解细胞外基质,损伤血脑屏障,从而使炎症细胞及炎症因子的外渗,使局部产生更多炎性介质,形成的正反馈会对血脑屏障造成严重破坏,从而形成了HT的结构基础^[20-22]。本研究分析了炎症因子与HT发生的相关性,发现IL-1 β 、IL-6及TNF- α 与NIHSS评分呈正相关,logistic回归发现IL-6、TNF- α 及梗死面积均为HT的危险因素,且可有效预测HT的发生。

有研究^[23]表明CTRP3在免疫调控、心血管、内分泌等疾病发生中有重要的作用。众多CTRP3中,受到关注最多的是CTRP3,急性冠脉综合征患者血清中CTRP3浓度较健康对照组明显降低,表明CTRP3在急性冠脉综合征发病过程中发挥重要作用,提示CTRP3水平可作为急性冠脉综合征的潜在预测因子。同时有研究表明CTRP3可以通过减少巨噬细胞中多种促炎细胞因子达到改善动脉粥样硬化的目的^[24-25]。综合以上论述,CTRP3可以通过对抗炎症反应,对心脑血管起调节与保护作用。本研究发现CTRP3与NIHSS评分呈负相关,logistic回归发现CTRP3为HT的保护因素。进一步分析了IL-6/CTRP3、TNF- α /CTRP3对HT的预测作用,发现IL-6/CTRP3的AUC、特异性及敏感性明显优于其他变量,是预测HT的可靠性指标。

综上所述,本研究发现炎症因子在HT发生中发挥重要作用,而众多危险因素中,IL-6/CTRP3预测HT的可靠性明显高于其他变量。

参考文献

- [1] ZHANG J, YANG Y, SUN H, et al. Hemorrhagic transformation after cerebral infarction: current concepts and challenges[J]. Ann Transl Med, 2014,2(8):81.
- [2] NG G J L, QUEK A M L, CHEUNG C, et al. Stroke biomarkers in clinical practice: A critical appraisal [J]. Neurochem Int, 2017,107:11-22.
- [3] LI Y, ZHONG W, JIANG Z, et al. New progress in the approaches for blood-brain barrier protection in acute ischemic stroke[J]. Brain Res Bull, 2019,144:46-57.
- [4] ÁLVAREZ-SABÍN J, MAISTERRA O, SANTAMARINA E, et al. Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke[J]. Lancet Neurol, 2013,12(7):689-705.
- [5] PARK S Y, KIM J, KIM O J, et al. Predictive value of

- circulating interleukin-6 and heart-type fatty acid binding protein for three months clinical outcome in acute cerebral infarction: multiple blood markers profiling study[J]. Crit Care, 2013,17(2):R45.
- [6] MCCOLL B W, ROTHWELL N J, ALLAN S M. Systemic inflammation alters the kinetics of cerebrovascular tight junction disruption after experimental stroke in mice[J]. J Neurosci, 2008,28(38):9451-9462.
- [7] CHEN F, WANG W, DING H, et al. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist exendin-4 ameliorates warfarin-associated hemorrhagic transformation after cerebral ischemia[J]. J Neuroinflammation, 2016,13(1):204.
- [8] CAI Y, LIU X, CHEN W, et al. TGF- β 1 prevents blood-brain barrier damage and hemorrhagic transformation after thrombolysis in rats[J]. Exp Neurol, 2015,266:120-126.
- [9] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性脑梗死后出血转化诊治共识 2019[J]. 中华神经科杂志, 2019,52(4):252-265.
- [10] 肖春月. 急性脑梗死后出血性转化 45 例临床分析[J]. 中国临床医生杂志, 2015,43(4):50-52.
- [11] 刘 斌, 丁长青, 罗 慧, 等. 16 例急性脑梗死出血性转化的临床及影像学分析[J]. 中国现代医生, 2018,56(19):5-8,12.
- [12] 王继升, 姜 宇, 徐建红, 等. 血清炎症因子与急性脑梗死出血性转化的相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019,17(2):277-279.
- [13] 孙 凡, 刘 恒, 付慧霄, 等. 急性脑梗死后出血转化的危险因素[J]. 中国老年学杂志, 2019,39(17):4163-4165.
- [14] ZHANG J, WU Y, GAO Z. Correlations of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), and insulin resistance with cerebral infarction in hypertensive patients[J]. Med Sci Monit, 2019,25:1506-1511.
- [15] ZHANG J, WANG H, YANG S, et al. Comparison of lipid profiles and inflammation in pre- and post-menopausal women with cerebral infarction and the role of atorvastatin in such populations[J]. Lipids Health Dis, 2018,17(1):20.
- [16] LAMBERTSEN K L, BIBER K, FINSEN B. Inflammatory cytokines in experimental and human stroke[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2012,32(9):1677-1698.
- [17] CHEN Y, HUANG W, LI Z, et al. The effect of acupuncture on the expression of inflammatory factors TNF- α , IL-6, IL-1 and CRP in cerebral infarction: A protocol of systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2019,98(24):e15408.
- [18] 张贵臣. 脑梗死患者血清 hs-CRP、IL-17、IL-6 水平及与 NIHSS 评分的相关性[J]. 检验医学与临床, 2020,17(6):834-837.
- [19] KALELA A, PÖNNIÖ M, KOIVU T A, et al. Association of serum sialic acid and MMP-9 with lipids and inflammatory markers[J]. Eur J Clin Invest, 2000,30(2):99-104.
- [20] KUYVENHOVEN J P, MOLENAAR I Q, VERSPAGET H W, et al. Plasma MMP-2 and MMP-9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 during human orthotopic liver transplantation. The effect of aprotinin and the relation to ischemia/reperfusion injury[J]. Thromb Haemost, 2004,91(3):506-513.
- [21] WATTERS O, O'CONNOR J J. A role for tumor necrosis factor- α in ischemia and ischemic preconditioning [J]. J Neuroinflammation, 2011,8:87.
- [22] PERRY B C, SOLTYS D, TOLEDO A H, et al. Tumor necrosis factor- α in liver ischemia/reperfusion injury[J]. J Invest Surg, 2011,24(4):178-188.
- [23] YAN Z, ZHAO J, GAN L, et al. CTRP3 is a novel biomarker for diabetic retinopathy and inhibits HGHL-induced VCAM-1 expression in an AMPK-dependent manner [J]. PLoS One, 2017,12(6):e0178253.
- [24] JUNG T W, HONG H C, HWANG H J, et al. C1q/TNF-Related Protein 9 (CTRP9) attenuates hepatic steatosis via the autophagy-mediated inhibition of endoplasmic reticulum stress[J]. Mol Cell Endocrinol, 2015,417:131-140.
- [25] 高喜斌, 高亚军, 刘 强. 血清 CTRP3、CTRP9 在急性脑梗死患者中的表达及诊断价值研究[J]. 中国现代医学杂志, 2020,30(8):90-93.

[本文编辑] 廖晓瑜, 贾泽军