

左西孟旦注射液联合比索洛尔对老年慢性心力衰竭患者血清 cTnT 和 IGF-1 水平的影响*

郭浩, 闫娜, 王莹忠, 宋延彬**

(延安大学附属医院 心内科, 陕西 延安 716000)

[摘要] **目的:** 探讨左西孟旦注射液联合比索洛尔对老年慢性心力衰竭(CHF)患者血清心肌肌钙蛋白(cTnT)及类胰岛素增长因子(IGF-1)水平的影响。**方法:** 78例老年CHF患者随机分为对照组及联合治疗组,对照组采用比索洛尔治疗,联合治疗组采用比索洛尔联合左西孟旦治疗,2周为1疗程;于治疗前及治疗1个疗程时,检查2组患者左室舒张末内径(LVEDD)、左室收缩末内径(LVESD)及左心室射血分数(LVEF),测定血清中cTnT、IGF-1、脂质过氧化物酶(LPO)、血清丙二醛(MDA)、总抗氧化态(TAS)、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及白细胞介素-6(IL-6)水平。**结果:** 治疗前,2组患者LVEDD、LVESD、LVEF及血清cTnT、IGF-1、TAS、MDA、LPO、CRP、TNF- α 、IL-6水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组患者LVEDD、LVESD及血清cTnT、MDA、LPO、CRP、TNF- α 、IL-6水平较治疗前显著降低,联合治疗组更明显,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,2组患者LVEF及血清IGF-1、TAS水平较治疗前显著升高,联合治疗组更明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:** 左西孟旦注射液联合比索洛尔能够有效的改善老年CHF患者的心脏功能,其机制可能与cTnT水平降低及IGF-1水平升高有关。

[关键词] 慢性心力衰竭;老年患者;左西孟旦;比索洛尔;心肌肌钙蛋白;类胰岛素增长因子;心脏功能;氧化应激;炎性因子

[中图分类号] R541.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2019)10-1223-05

DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.10.022

Effects of Levosimendan Injection Combined with Bisoprolol on Serum cTnT and IGF-1 Levels in Elderly Patients with Chronic Heart Failure

GUO Hao, YAN Na, WANG Yingzhong, SONG Yanbin

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of levosimendan injection combined with bisoprolol on serum levels of cardiac troponin (cTnT) and insulin-like growth factors (IGF-1) in elderly patients with chronic heart failure (CHF). **Methods:** 78 cases of elderly patients with CHF were randomly divided into the control group (treated with bisoprolol) and combined treatment group (treated with bisoprolol and levosimendan), with a course of treatment of 2 weeks. Before and after one course of treat, examine the 2 groups of patients with left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end-systolic diameter (LVESD) and left ventricular ejection fraction (LVEF), the determination of levels with serum cTnT, IGF-1, lipid peroxidase (LPO), malondialdehyde (MDA), total antioxidant status (TAS), C-reative protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6). **Results:** Before treatment, the levels of LVEDD, LVESD, LVEF and serum

*[基金项目]陕西省重点研发计划(Grant No. 2018SF-116)

** 通信作者 E-mail:592331246@qq.com

网络出版时间:2019-10-22 网络出版地址:<http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20191022.2308.022.html>

cTnT, IGF-1, TAS, MDA, LPO, CRP, TNF- α and IL-6 were compared between two groups. The difference was not statically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of LVEDD, LVESD, LVEF and serum cTnT, IGF-1, TAS, MDA, LPO, CRP, TNF- α and IL-6 in two groups were significantly lower than that before treatment, which was more significantly in the combined treatment group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of LVEF, serum ICF-1 and TAS in two groups were significantly higher than that before treatment, which was more significantly in the combined treatment group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The levosimendan injection combined with bisoprolol can effectively improve cardiac function in elderly CHF patients, and the mechanism may be related to decreased cTnT level and increased ICF-1 level. **[Key words]** chronic heart failure; elderly patients; levosimendan; bisoprolol; cardiac troponin; insulin-like growth factor; cardiac function; oxidative stress; inflammatory factor

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是临床心内科中发病率最高、病情最严重的疾病之一,是各类心脏疾病发展到终末时的心功能状态,对患者的生命安全及生活质量产生十分严重的不良影响,在临床拥有较高的死亡率^[1-3]。比索洛尔是一种 β 受体阻滞剂,能够抑制交感神经活性,可使心脏收缩力得到有效改善,但又使心率得到有效降低^[4-5];比索洛尔还能够调节 β 受体水平提高心肌对神经类物质的敏感性,使得心肌收缩力得到提高;同时还能够延长心肌冠状动脉的舒张及充盈时间,降低心率,防止出现严重的心律失常现象,降低发生严重性心血管不良事件的风险^[6-7]。左西孟旦属于一种钙离子增敏剂,是临床中最常用的一种正性肌力类药物,能有效改善外周循环、肺循环及冠状动脉血流^[8-9];目前尚未见两种药物联合应用对老年慢性心衰患者心脏功能及血清心肌肌钙蛋白 (cTnT) 及类胰岛素增长因子 (IGF-1) 水平影响的报道,本研究采用左西孟旦联合比索洛尔对老年 CHF 患者进行治疗,观察治疗后患者心脏功能、血清 cTnT 及 IGF-1 水平变化,报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 1 月 - 2018 年 5 月收治的老年 CHF 患者 78 例,随机均分为对照组和联合治疗组。纳入标准:符合 CHF 诊断标准,年龄 > 60 岁,心功能分级范围 III ~ IV 级,患者及家属均知情并签署同意知情书。排除合并恶性肿瘤、对本次研究药物过敏、合并严重脏器功能障碍、合并内分泌系统疾病、合并血液系统疾病,排除合并肥厚性或限制性心肌及心包疾病、器质性心脏疾病及严重心律失常者。

对照组 60 ~ 87 岁、平均 (71.8 ± 9.8) 岁,男 21 例、女 18 例,平均病程 (1.1 ± 0.6) 年;联合治疗组 62 ~ 85 岁、平均 (72.5 ± 9.7) 岁,男 19 例、女 20 例,平均病程 (1.4 ± 0.9) 年。2 组 CHF 患者的一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性;该研究得到医院伦理委员会的批准。

1.2 方法

2 组患者均给予常规的对症治疗,对照组给予比索洛尔 [默克制药 (江苏) 有限公司生产,国药准字 J20170042] 治疗,初始用量为 1.25 mg/次 、 1 次/d ,2 周后待患者适应后剂量翻倍,治疗过程中随时根据患者的血压及心率调整用量^[10]。联合治疗组给予比索洛尔联合左西孟旦注射液 (成都圣诺生物制药有限公司生产,国药准字 H20110104) 治疗,左西孟旦初始用量 $10 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$, 10 min 内缓慢注射,然后再以 $0.1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 给予静注,待患者适应后以 $0.2 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 持续静注 24 h ,治疗过程中随时根据患者的血压及心率变化来调整药物用量^[11-12],比索洛尔给药方法及剂量与对照组相同。2 组患者均连续治疗 2 周为 1 个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 心脏功能指标 于治疗前及治疗 1 个疗程时,使用全自动彩色超声诊断仪 (北京中西远大科技有限公司生产,型号 M191918) 检查 2 组 CHF 患者左室舒张末期径 (LVEDD)、左室收缩末期径 (LVESD) 及左心室射血分数 (LVEF)。

1.3.2 血清学指标 于治疗前及治疗 1 个疗程时,抽取 2 组 CHF 患者空腹静脉血 3 mL , 3000 r/min 离心机 10 min ,收集血清 4°C 冷藏待检。应用酶联免疫法测定血清 cTnT、IGF-1、脂质过氧化物酶 (LPO)、丙二醛 (MDA) 及总抗氧化态 (TAS) 水平,试剂盒购自华美生物;应用化学发光法测定 C

反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)及白细胞介素-6(IL-6)水平,试剂盒购自透景生命公司。

1.4 统计学方法

数据使用 SPSS 19 软件(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)分析,计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两两比较采用 *t* 检验;计数资料用率(%)表示,数据比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 治疗前后两组 CHF 患者 LVEDD、LVESD 及 LVEF 比较($\bar{x} \pm s$)
Tab. 1 Comparison of LVEDD, LVESD and LVEF between two groups of CHF patients before and after treatment

心脏功能指标	对照组		联合治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
LVEDD(mm)	68.3 ± 9.7	59.7 ± 11.3 ⁽¹⁾	68.4 ± 10.2	51.6 ± 12.6 ⁽¹⁾⁽²⁾
LVESD(mm)	58.4 ± 8.7	50.9 ± 10.1 ⁽¹⁾	58.3 ± 9.3	54.2 ± 11.5 ⁽¹⁾⁽²⁾
LVEF(%)	31.2 ± 4.3	35.8 ± 5.4 ⁽¹⁾	31.3 ± 3.9	39.7 ± 6.1 ⁽¹⁾⁽²⁾

注: ⁽¹⁾同组治疗前比较, $P < 0.05$; ⁽²⁾对照组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

2.2 血清 cTNT、IGF-1、TAS、MDA、LPO、CRP、TNF-α 及 IL-6 水平

治疗前,2 组患者血清 cTNT、IGF-1、TAS、MDA、LPO、CRP、TNF-α、及 IL-6 水平比较,差异无统计学

2 结果

2.1 LVEDD、LVESD 及 LVEF

治疗前,2 组患者 LVEDD、LVESD 及 LVEF 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2 组患者 LVEDD 及 LVESD 较治疗前显著降低, LVEF 较治疗前显著升高,且联合治疗组变化更显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

意义($P > 0.05$);治疗后,2 组患者 cTNT、MDA、LPO、CRP、TNF-α、及 IL-6 水平显著低于治疗前, ICF-1 及 TAS 水平显著高于治疗前,联合治疗组变化更显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 治疗前后两组 CHF 患者血清 cTNT、IGF-1 水平及部分氧化应激、炎症因子水平($\bar{x} \pm s$)
Tab. 2 Serum cTnT and IGF-1 levels and some levels of oxidative stress and inflammatory factors in two groups of CHF patients before and after treatment

血清学指标	对照组		联合治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
cTNT(ng/L)	90.7 ± 19.8	78.3 ± 17.9 ⁽¹⁾	90.6 ± 18.7	65.9 ± 14.8 ⁽¹⁾⁽²⁾
ICF-1(μg/L)	112.8 ± 11.9	120.8 ± 12.8 ⁽¹⁾	113.7 ± 9.7	137.9 ± 16.9 ⁽¹⁾⁽²⁾
TAS(mmol/L)	1.0 ± 0.3	1.2 ± 0.4 ⁽¹⁾	1.0 ± 0.2	1.5 ± 0.3 ⁽¹⁾⁽²⁾
MDA(mmol/L)	2.6 ± 0.7	2.3 ± 0.4 ⁽¹⁾	2.6 ± 0.6	2.0 ± 0.3 ⁽¹⁾⁽²⁾
LPO(mmol/L)	6.9 ± 0.8	5.5 ± 0.5 ⁽¹⁾	6.8 ± 0.9	4.1 ± 0.3 ⁽¹⁾⁽²⁾
CRP(mg/L)	38.4 ± 5.9	22.4 ± 3.8 ⁽¹⁾	38.7 ± 6.1	17.6 ± 2.7 ⁽¹⁾⁽²⁾
TNF-α(ng/L)	34.8 ± 4.2	19.8 ± 2.8 ⁽¹⁾	33.9 ± 5.1	11.7 ± 1.4 ⁽¹⁾⁽²⁾
IL-6(ng/L)	27.9 ± 3.9	13.7 ± 3.1 ⁽¹⁾	27.8 ± 4.3	9.6 ± 2.1 ⁽¹⁾⁽²⁾

注: ⁽¹⁾同组治疗前比较, $P < 0.05$; ⁽¹⁾对照组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

本研究结果显示,治疗前,2 组患者 LVEDD、LVESD、LVEF 及血清 cTNT、IGF-1、TAS、MDA、LPO、CRP、TNF-α、IL-6 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2 组患者 LVEDD、LVESD 及血清 cTNT、MDA、LPO、CRP、TNF-α、IL-6 水平较治疗前显著降低,联合治疗组更明显,差异有统计

学意义($P < 0.05$);治疗后,2 组患者 LVEF 及血清 ICF-1、TAS 水平较治疗前显著升高,联合治疗组更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

比索洛尔是一种 β 受体阻滞剂,能够抑制机体中的交感神经活性,使得心脏收缩力得到有效改善、心率得到有效降低^[4-5];还能够调节 β 受体水平,从而提高心肌对神经类物质的敏感性,使得心肌收缩力得到提高,改善 LVEF 水平;能够延长心肌冠状动脉的舒张及充盈时间,降低心率,防止出

现严重的心律失常现象,降低发生严重性心血管不良事件的风险^[6-7]。左西孟旦属于一种钙离子增敏剂,是临床中最常用的一种正性肌力类药物,能有效改善外周循环、肺循环及冠状动脉血流^[13-15]。其作用机制为左西孟旦能与心肌细肌丝中的肌钙蛋白 C 末端氨基酸氨基相结合,从而增加肌钙蛋白 C 跟 Ca^{2+} 复合物的稳定性,提高心肌收缩力^[16-17]。同时,左西孟旦能够根据心肌细胞中的 Ca^{2+} 水平高低而改变其亲和力,在舒张期作用比较弱,收缩期作用比较强,可有效减轻或防止对舒张功能所造成的损害^[18-19]。左西孟旦还能够使得血管平滑肌中的三磷酸腺苷敏感性钾通道得到有效开放,从而扩张相关组织的血管,减轻心脏负荷^[20-21]。同时促使机体合成一氧化氮(NO),内皮细胞中的精氨酸通过一氧化氮合酶(NOS)的催化作用而生成 NO;生理条件下可有效抑制血小板聚集及黏附、扩张血管、防止形成血栓,从而达到改善血运,降低梗死面积的目的;左西孟旦主要通过调节 NOS 水平来控制动脉血量^[22-23]。左西孟旦具有抗心肌细胞凋亡、抗氧化及抗炎作用。心肌细胞凋亡、炎症因子及氧化应激在患者整个心肌重塑的过程当中具有十分重要的作用,心肌重塑又是致使患者心力衰竭病情不断发生进展的病理基础^[24-25]。而左西孟旦能有效降低 CHF 患者血清中的 MDA、TNF- α 及 IL-6 水平,减少可溶性凋亡相关信号因子的 Fas/Fas 配体,进而发挥其抗心肌细胞凋亡、抗氧化及抗炎作用。

综上所述,应用左西孟旦注射液联合比索洛尔对老年 CHF 患者进行治疗,能有效改善患者的心功能,其机制可能与 cTNT 水平降低及 ICF-1 水平升高有关。

4 参考文献

- [1] 蒋芳萍,宁靓,杨波. 比索洛尔联合常规三联疗法对风湿性心脏瓣膜病合并慢性心力衰竭患者疗效及相关指标的影响[J]. 中国药房, 2016, 27(18): 2511-2513.
- [2] JORSAL A, KISTORP C, HOLMAGER P, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. European Journal of Heart Failure, 2017, 19(1): 69-77.
- [3] 姚宏英,杨勇,洪涛,等. 比索洛尔、依那普利及螺内酯三联疗法对风湿性心脏瓣膜病合并慢性心力衰竭患者 LVEF、LVEDD 以及 LVESD 的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(16): 3944-3945.
- [4] ALPER A B, CAMPBELL R C, ANKER S D, et al. A propensity-matched study of low serum potassium and mortality in older adults with chronic heart failure[J]. International Journal of Cardiology, 2016, 137(1): 1-8.
- [5] 王保才,葛振伟,程兆云,等. 左西孟旦治疗急性失代偿心力衰竭疗效及对患者 BNP、CRP、IL-6 水平的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(20): 2081-2084.
- [6] 刘力名,彭锦,乔鲁军,等. 左西孟旦用于严重脓毒血症和脓毒性休克并发心力衰竭患者的 Meta 分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(24): 5549-5553.
- [7] 欧伟根,蔡洪流. 左西孟旦注射液治疗慢性阻塞性肺疾病伴心功能不全的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(16): 1527-1530.
- [8] ZANNAD F, DEFERRARI G M, TUINENBURG A E, et al. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the neural cardiac therapy for heart failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial[J]. European Heart Journal, 2016, 36(7): 425-433.
- [9] 董庆峰,赵冬,周维,等. 左西孟旦治疗慢性心力衰竭患者疗效及其对 cTNT 和 IGF-1 等细胞因子水平的影响[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(4): 332-335.
- [10] TORRE-AMIONE G, ANKER S D, BOURGE R C, et al. Results of a non-specific immunomodulation therapy in chronic heart failure (ACCLAIM trial): a placebo-controlled randomised trial [J]. Lancet, 2016, 371(9608): 228-236.
- [11] 游如旭,刘金玉,张玉,等. 应用 Markov 模型对厄贝沙坦和比索洛尔治疗高血压伴心衰的长期药物经济学评价[J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(24): 2209-2213.
- [12] 岳荣铮,李巧,余雯雯,等. 美托洛尔或阿罗洛尔控制不佳的慢性肾脏病合并高血压患者换用富马酸比索洛尔的疗效[J]. 中华高血压杂志, 2016(7): 670-673.
- [13] ABRAHAM W T, STEVENSON L W, BOURGE R C, et al. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. [J]. Lancet, 2016, 387(17): 453-461.
- [14] 张慧,李丹丹,付振虹. 不同心功能水平的扩张型心肌病患者应用左西孟旦疗效研究[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(2): 153-155.
- [15] 李永梅,梅霞,郑向清,等. 左西孟旦治疗失代偿心力衰竭合并肾功能不全患者的疗效观察[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(8): 897-900.

[16]徐伟俊, 周长勇, 祝丽萍, 等. 参附注射液联合左西孟旦治疗老年慢性顽固性心力衰竭的临床观察[J]. 中国中医急症, 2016, 25(10):1970-1972.

[17]李文霞, 许云, 皇甫卫忠. 左西孟旦注射液对慢性心力衰竭患者血浆 NT-proBNP、尾加压素水平的影响[J]. 疑难病杂志, 2012, 11(8):583-585.

[18]ZEMPLIC G, BUNC M, YAZDANBAKHS A P, et al. Levosimendan improves renal function in patients with advanced chronic heart failure awaiting cardiac transplantation[J]. Journal of Cardiac Failure, 2007, 13(6):417-421.

[19]ADAMOPOULOS S, PARISSIS J T, ILIODROMITIS E K, et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on inflammatory and apoptotic pathways in acutely decompensated chronic heart failure[J]. American Journal of Cardiology, 2006, 98(1):102-106.

[20]李伟华, 曹莉芳, 姜威峰, 等. 应用 cTnT 和 NT-proBNP 水平综合评价左西孟旦治疗老年慢性心力衰竭的疗效[J]. 空军医学杂志, 2016, 32(2):102-105.

[21]郭敏军, 刘荣, 梁子敬. 静脉注射左西孟旦治疗重度失代偿性心力衰竭患者的疗效[J]. 心血管康复医学杂志, 2016, 25(6):609-612.

[22]ORTIS B, VILLANI A, OLDANI M, et al. Intermittent levosimendan infusions in advanced heart failure: a real world experience[J]. Journal of International Medical Research, 2017, 45(1):361-371.

[23]雷莉, 袁宇峰. 左西孟旦辅助治疗对老年慢性心力衰竭患者神经内分泌激素及细胞因子的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(21):2921-2924.

[24]NAJJAR E, STALHBERG M, HAGE C, et al. Haemodynamic effects of levosimendan in advanced but stable chronic heart failure[J]. Esc Heart Failure, 2018, 5(3):342-351.

[25]宋维鹏, 国强华, 贾红丹, 等. 左西孟旦对老年急性心肌梗死合并心衰患者心功能及 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平的影响[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(12):1264-1266.

(2019-07-08 收稿, 2019-10-07 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 张文龙

(上接第 1222 页)

[12]景芳婷, 胡春艳, 陶蓉, 等. 腹腔镜卵巢囊肿剥除术中超声刀、缝合止血法对患者卵巢功能、血流动力学及并发症的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(7):81-84.

[13]杨伟, 李琴, 李佳, 等. 卵巢早衰与卵巢储备功能下降的相关因素分析[J]. 宁夏医学杂志, 2015, 37(4):327-329.

[14]袁翀英. 影响卵巢早衰及卵巢储备功能下降的临床相关因素[J]. 中外女性健康研究, 2016, (8):209.

[15]左归丸对免疫性卵巢早衰小鼠血清性激素及 IL-6、IL-17 水平的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2018, 43(8):909-912.

[16]任国丽. 腹腔镜卵巢囊肿剔除术中应用不同止血方法对卵巢功能的临床影响对比分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2016, 34(S1):97-98.

[17]李双平, 马喜岗, 魏万鹏, 等. 舒芬太尼复合丙泊酚靶控输注麻醉对卵巢囊肿患者腹腔镜手术中血流动力学的影响[J]. 国外医学医学地理分册, 2018, 39(2):153-155.

[18]韦丽华. 腹腔镜下良性卵巢肿瘤手术方式对卵巢功能影响的观察[J]. 中外女性健康研究, 2018(3):197-198.

[19]郎月华, 楼彩虹, 李云, 等. 腹腔镜下卵巢子宫内膜异位囊肿剔除术中 3 种止血方式对术后卵巢功能的影响[J]. 中华全科医学, 2017, 15(12):2089-2092.

[20]王俊芳, 张琴, 逯霞, 等. 腹腔镜卵巢良性肿瘤剔除术中止血方式对女性月经及性激素水平的影响[J]. 中国基层医药, 2014, 21(18):2816-2818.

(2019-07-01 收稿, 2019-09-25 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 张文龙