

儿茶酚抑素对慢性收缩性心力衰竭患者的预后预测价值及影响因素分析

王玲玲¹, 陈 伟^{2△}

(1. 广西壮族自治区桂林市妇女儿童医院心血管内科 541001;

2. 广西壮族自治区桂林市人民医院心血管内科 541002)

[摘要] **目的** 探讨血浆儿茶酚抑素(CST)对慢性收缩性心力衰竭患者预后的预测价值及影响因素分析。**方法** 回顾性调查分析 2009~2013 年住院治疗的 352 例慢性收缩性心力衰竭患者临床资料,根据 CST 浓度四分位数间距分为,≤60.24、60.25~76.57、76.58~86.33、≥86.34 ng/L 共 4 个亚组(各 88 例),比较各亚组的血压、心功能、血生化及肾功能指标,并采用 Spearman 分析 CST 与以上指标的相关性。根据患者随访生存情况分为死亡组和存活组,采用单因素和多因素 Cox 生存分析评价 CST 预测总体预后价值及不同 CST 水平的死亡风险。**结果** CST 不同亚组的年龄、性别、BMI、红细胞计数、红细胞体积、血红蛋白、清蛋白、总胆红素、血肌酐、血尿素氮、尿酸及病因的差异均无统计学意义($P>0.05$),NYHA 分级、收缩压、舒张压、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、N 端前脑钠肽(NT-proBNP)、左室舒张末期径(LVEDD)及右室舒张末期径(RVEDD)随 CST 浓度升高而明显增加,左室射血分数(LVEF)随 CST 浓度升高而降低($P<0.05$);hs-CRP、NT-proBNP、LVEDD 及 RVEDD 与 CST 浓度呈正相关,LVEF 与 CST 浓度呈负相关,相关系数分别为 $r=0.452, 0.571, 0.536, 0.473, -0.357$;以 CST≤60.24 ng/L 为参照,60.25~76.57、76.58~86.33、≥86.34 ng/L 亚组的总死亡风险分别升高 1.471、1.767 和 7.822 倍;Cox 生存分析显示慢性收缩性心力衰竭预后的因素有 NYHA 分级、LVEF、心律失常、房室扩大、心力衰竭病史及 CST。**结论** 慢性收缩性心力衰竭患者总病死率与血浆 CST 有关,CST 升高增加总死亡风险,为影响此类患者预后的独立因素,但评价 CST 预后价值需考虑病因因素。

[关键词] 血浆儿茶酚抑素;心力衰竭,收缩性;预后**[中图分类号]** R541**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)33-4651-04

Predictive value of plasma catestatin and its influence factors for prognosis of patients with chronic systolic heart failure

Wang Lingling¹, Chen Wei^{2△}

(1. Department of Cardiology, Guilin Women's and Children's Hospital, Guilin, Guangxi 541001, China;

2. Department of Cardiology, Guilin People's Hospital, Guilin, Guangxi, 541002, China)

[Abstract] **Objective** To explore the predictive value of plasma catestatin (CST) and its influence factors for prognosis of patients with chronic systolic heart failure. **Methods** In a retrospective study, the clinical data of 352 chronic systolic heart failure patients were collected from our hospital 2009 to 2013. The patients were categorized into 4 groups ($n=88$) according to CST (ng/L) quartile: ≤60.24, 60.25-76.57, 76.58-86.33 and ≥86.34 ng/L. Blood pressure, heart function, blood biochemical index and renal function were compared among groups as well as the correlation with CST by Spearman correlation. According to the survival situation of follow-up, the patients were assigned into death and survival groups. The predictive value of CST for the prognosis of chronic systolic heart failure patients were analyzed by univariate and multivariate Cox survival analysis. **Results** Age, sex, body mass index, red blood cell count, red blood cell volume, hemoglobin, albumin, total bilirubin, serum creatinine, blood urea nitrogen, uric acid and pathogeny among 4 groups had no statistical significance ($P>0.05$). Patients with higher CST levels were more likely to had higher NYHA classification, systolic pressure, diastolic pressure, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), plasma N-terminal proBNP (NT-proBNP), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) and right ventricular end-diastolic diameter (RVEDD), and had a lower left ventricular ejection fraction (LVEF) (all $P<0.05$). The CST was positively correlated with hs-CRP, NT-proBNP, LVEDD and RVEDD ($r=0.452, 0.571, 0.536, 0.473$) and negatively correlated with LVEF ($r=-0.357$). Taken CST≤60.24 ng/L for reference, the risks of death for groups of 60.25-76.57, 76.58-86.33 and ≥86.34 ng/L increased by 1.471, 1.767 and 7.822, respectively. The Cox survival analysis showed that NYHA classification, LVEF, cardiac arrhythmia, atrial enlargement, heart failure history and CST were independent prognostic factors. **Conclusion** The mortality of patients with chronic systolic heart failure was associated with plasma CST. Elevated CST increased total mortality risk and were independent prognostic factors of these patients, but the evaluation of the prognostic value of CST etiology factors should be considered.

[Key words] plasma catestatin; heart failure, systolic; prognosis

随着我国老龄化加快,一些常见老年病(如心力衰竭、冠心病、心肌梗死等)的发病率升高,且发病年龄日趋年轻化^[1]。同时,慢性收缩性心力衰竭是心脏疾病终末期,严重影响患者生活质量,甚至可导致死亡^[2-3]。获取较好预后对于评价慢性收

缩性心力衰竭的救治工作意义重大,但其预后受多种因素影响,故应研究影响慢性收缩性心力衰竭预后的因素。儿茶酚抑素(CST)是一种心血管活性肽,在体内结构和功能较为稳定,可降低交感神经活动,研究提示 CST 对心肌梗死发生心力

衰竭有较好的预测价值^[4]。血浆 CST 水平在不同病因心力衰竭患者中存在差异,但目前其对慢性收缩性心力衰竭预后的预测价值尚不清楚。故本研究分析血浆 CST 对慢性收缩性心力衰竭患者预后的预测价值及相关因素分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集桂林市妇女儿童医院 2009~2013 年收治的慢性收缩性心力衰竭患者 352 例,其中男 204 例,女 148 例,年龄 43~81 岁,平均(65.6±12.7)岁;NYHA 分级:Ⅱ级 130 例,Ⅲ级 122 例,Ⅳ级 100 例;心力衰竭病史(3.3±1.1)年,BMI(22.6±3.6)kg/m²;病因诊断:冠心病 119 例,心肌病 82 例,高血压 76 例,瓣膜病 53 例,其他 22 例。所有患者均给予利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、地高辛、吸氧等常规治疗,接受 ACEI 者 225 例,β受体阻断剂者 237 例,血管紧张素受体阻滞剂(ARB)者 112 例,地高辛者 219 例,利尿剂者 315 例。入选标准:(1)左室射血分数(LVEF)≤50%,心功能为Ⅱ~Ⅳ级;(2)静息心率大于或等于 65 次/min;(3)签署知情同意书;(4)治疗依从性较好。排除标准:(1)未完成相应治疗方案者;(2)先天性心脏及心脏开放手术史;(3)使用免疫抑制剂;(4)严重肝肾功能及甲状腺功能异常;(5)Ⅱ度以上房室传导阻滞;(6)对常规心力衰竭药物存在 2 种以上过敏者;(7)未完成随访者。

1.2 CST 检测 于入院 24 h 内清晨空腹抽取患者肘静脉血 2 mL,置于含 EDTA 的抗凝管中,以 3 000 r/min 离心 10 min,分离血浆后置于低温冰箱内保存,采用 ELISA 法及配套试剂盒检测血浆中 CST 水平,整个操作过程严格按照试剂盒说明书。试剂盒购自美国 RD 公司, MK3 型酶标仪购自芬兰雷博公司。

1.3 基线资料调查 (1)记录患者年龄、性别、BMI、入院时 NYHA 分级、收缩压、舒张压;(2)于入院 24 h 内分析血生化及实验室指标:血浆超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、N 末端 B 型尿钠肽(NT-proBNP)、血红蛋白、清蛋白、总胆红素、血肌酐、血尿素氮、尿酸、红细胞计数及红细胞体积;(3)询问患者心力衰竭病史、心律失常等;(4)入院 24 h 内给患者心电图检查,记录 QRS 间期及 QTc 间期;(5)入院 48 h 内给予超声心动图检查,记录左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDD)及右室舒张末期内径(RVEDD);(6)记录治疗期间的用药情况。

1.4 随访 患者出院后进行随访,随访的形式为电话或门诊,随访时间截止至 2014 年 5 月,随访内容为患者预后(存活或死亡),同时记录死亡原因,排除交通事故、意外死亡等非健康死亡。

1.5 评价指标 根据 CST 浓度四分位数间距分为 4 个亚组,分析总体、不同预后及 CST 亚组的基线资料情况,分析血浆 CST 浓度与常见指标的相关性及死亡分析,同时分析影响慢性收缩性心力衰竭预后的因素。

1.6 统计学处理 采用 SPSS16.0 版软件处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以率表示,多组比较采用方差分析,两两比较采用 SNK 法,采用单因素分析和 Logistic 回归分析,检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CST 不同亚组的基线资料情况 352 例慢性收缩性心力衰竭患者的 CST 水平为 76.57(60.25~86.33)ng/L,分为≤60.24、60.25~76.57、76.58~86.33、≥86.34 ng/L 共 4 个亚组(各 88 例)。CST 不同亚组的年龄、性别、BMI、红细胞计数、

红细胞体积、血红蛋白、清蛋白、总胆红素、血肌酐、血尿素氮、尿酸及病因的差异均无统计学意义($P>0.05$)。NYHA 分级、收缩压、舒张压、hs-CRP、NT-proBNP、LVEDD 及 RVEDD 随 CST 浓度升高而明显增加,LVEF 随 CST 浓度升高而降低($P<0.05$),hs-CRP、NT-proBNP、LVEDD 及 RVEDD 与 CST 浓度呈正相关($r=0.452,0.571,0.536,0.473$),LVEF 与 CST 浓度呈负相关($r=-0.357$)。见表 1。

表 1 CST 不同亚组的基线资料情况($n=88$,ng/L)

指标	≤60.24	60.25~76.57	76.58~86.33	≥86.34
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	64.4±14.3	63.8±13.7	66.2±12.5	68.2±15.8
男性[n(%)]	51(57.9)	49(55.7)	52(59.1)	52(59.1)
NYHA Ⅲ~Ⅳ [n(%)]	43(48.9)	55(62.5)	61(69.3)	71(80.7)
BMI ($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	22.8±3.4	23.1±4.5	22.5±3.6	22.6±4.2
收缩压 ($\bar{x} \pm s$,mm Hg)	119.8±7.5	125.3±8.3	129.7±9.9	136.4±10.3
舒张压 ($\bar{x} \pm s$,mm Hg)	78.8±2.7	82.3±4.6	84.7±5.8	87.4±4.3
hs-CRP($\bar{x} \pm s$,mg/L)	1.5±0.3	2.2±0.5	3.5±0.7	4.7±0.9
NT-proBNP ($\bar{x} \pm s$,pg/mL)	2 015±59	2 548±64	2 956±112	3 756±133
红细胞计数 ($\bar{x} \pm s$,10 ¹² /L)	4.1±0.6	4.2±0.3	4.1±0.6	4.1±0.4
红细胞体积 ($\bar{x} \pm s$,fL)	92.8±7.5	90.1±8.6	91.5±9.3	92.6±6.7
血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$,g/L)	129.2±11.4	126.5±10.5	127.5±10.2	125.6±9.6
清蛋白 ($\bar{x} \pm s$,g/L)	39.6±4.8	37.8±5.1	38.2±6.4	37.6±4.5
总胆红素 ($\bar{x} \pm s$,μmol/L)	15.6±2.6	16.8±2.7	18.2±3.0	17.5±3.1
血肌酐 ($\bar{x} \pm s$,μmol/L)	84.1±5.7	86.5±6.6	87.5±7.2	87.4±10.3
血尿素氮 ($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	6.2±0.8	6.5±0.9	6.7±0.5	6.5±0.7
尿酸 ($\bar{x} \pm s$,μmol/L)	376.0±26.8	386.5±32.4	374.3±34.8	392.8±27.5
LVEDD ($\bar{x} \pm s$,mm)	49.0±3.2	52.5±4.1	55.6±3.8	57.8±5.5
RVEDD ($\bar{x} \pm s$,mm)	30.5±1.4	31.5±0.9	32.6±1.7	35.2±1.6
LVEF ($\bar{x} \pm s$,%)	35.5±1.1	33.4±1.5	31.6±1.2	30.2±0.9
心率 ($\bar{x} \pm s$,次/min)	76.5±12.0	78.5±11.6	81.6±12.5	74.9±11.3

续表 1 CST 不同亚组的基线资料情况(n=88,ng/L)

指标	≤60.24	60.25~76.57	76.58~86.33	≥86.34
病因[n(%)]				
冠心病	26(29.5)	34(38.6)	27(30.7)	32(36.4)
心肌病	19(21.6)	23(26.1)	21(23.9)	19(21.6)
高血压	22(25.0)	15(17.0)	18(20.5)	21(23.9)
瓣膜病	15(17.0)	12(13.6)	15(17.0)	11(12.5)
其他	6(6.8)	4(4.5)	7(8.0)	5(5.7)

2.2 全组患者的预后情况 截止至 2013 年 12 月,352 例患者中有 285 例(80.9%)存活,67 例(19.1%)死亡;死亡与存活的 NYHA 分级、收缩压、舒张压、LVEDD、RVEDD、LVEF、心力衰竭病史、QRS 间期及 QTc 间期的差异均有统计学意义(P<0.05),见表 2。

2.3 影响慢性收缩性心力衰竭预后的单因素分析 单因素分析表明:随访存活和死亡在年龄、NYHA 分级、LVEF、冠心病、瓣膜病、房室大小、CST、心律失常、NT-proBNP 及心力衰竭病史的分布差异有统计学意义(P<0.01),见表 3。

表 2 总体及不同预后的基线资料情况

指标	总数(n=352)	存活(n=265)	死亡(n=67)
年龄(̄x±s,岁)	65.6±12.7	62.8±11.8	66.5±14.2
男性[n(%)]	204(58.0)	166(58.2)	38(56.7)
NYHA III~IV[n(%)]	230(65.7)	175(61.4)	55(82.1)
BMI(̄x±s,kg/m ²)	22.6±3.6	23.1±4.2	22.0±3.3
收缩压(̄x±s,mm Hg)	129.8±11.2	117.8±9.3	141.7±14.6
舒张压(̄x±s,mm Hg)	82.8±5.7	82.3±6.5	92.4±7.3
LVEDD(̄x±s,mm)	53.0±6.4	49.6±5.2	58.3±4.9
RVEDD(̄x±s,mm)	32.4±2.2	30.5±0.8	36.4±2.0
左室射血分数(̄x±s,%)	33.6±1.7	36.4±2.1	30.2±1.8
心率(̄x±s,次/min)	77.4±9.3	80.2±11.6	76.5±13.2
心力衰竭病史(̄x±s,年)	3.3±1.1	2.1±0.8	4.5±1.6
QRS 间期(̄x±s,ms)	105.5±2.1	101.2±1.7	109.5±4.8
QTc 间期(̄x±s,ms)	426.5±5.2	421.4±4.8	435.6±6.0
用药类型[n(%)]			
ACEI	225(63.9)	180(63.2)	45(67.2)
β受体阻断剂	237(67.3)	195(68.4)	42(62.7)
ARB	112(31.8)	90(31.6)	22(19.6)
地高辛	219(62.2)	174(61.1)	45(67.2)
利尿剂	315(89.5)	255(89.5)	60(89.6)
病因[n(%)]			
冠心病	119(33.8)	94(33.0)	25(37.3)
心肌病	82(23.3)	65(22.8)	17(25.4)
高血压	76(21.6)	63(22.1)	13(19.4)
瓣膜病	53(15.1)	45(15.8)	8(11.9)
其他	22(6.3)	18(6.3)	4(6.0)

收缩性心力衰竭预后的因素有 NYHA 分级、LVEF、心律失常、房室扩大、心力衰竭病史及 CST,且以 CST≤60.24 ng/L 为参照,60.25~76.57、76.58~86.33、≥86.34 ng/L 亚组的总死亡风险分别升高 1.471、1.767 和 7.822 倍,见表 4。

表 3 影响慢性收缩性心力衰竭预后的单因素分析(n)

参数	总数	存活	死亡	χ ²	P	OR	95%CI
性别				0.052	0.820	1.065	0.622~1.822
男	204	166	38				
女	148	119	29				
年龄(岁)				15.743	0.000	3.632	1.865~7.705
≤60	138	126	12				
>60	214	159	55				
NYHA 分级				56.494	0.000	7.823	4.368~14.012
II+III	252	229	23				
IV	100	56	44				
病因诊断							
冠心病	119	97	22	0.035	0.852	1.055	0.599~1.858
心肌病	82	66	16	0.016	0.099	0.961	0.514~1.795
高血压	76	58	18	1.360	0.244	0.696	0.377~1.283
瓣膜病	53	45	8	0.628	0.428	1.383	0.619~3.090
其他	22	19	3	0.444	0.505	1.524	0.438~5.307
LVEF(%)				33.655	0.000	7.160	3.417~15.003
>35	159	150	9				
≤35	193	135	58				
房室大小				16.539	0.000	4.500	2.071~9.780
扩大	236	177	59				
正常	116	108	8				
CST(ng/L)				28.789	0.000		
≤60.24	88	83	5			1.000	
60.25~76.57	88	67	14			3.469	1.189~10.119
76.58~86.33	88	66	15			3.773	1.304~10.917
≥86.34	88	55	33			9.960	3.663~27.085
心律失常				55.928	0.000	0.124	0.068~0.255
有	69	34	35				
无	283	251	32				
NT-proBNP (pg/mL)				0.148	0.701	1.120	0.628~1.999
≤2 000	112	92	20				
>2 000	240	193	47				
心力衰竭病史(年)				41.319	0.000	11.138	4.666~26.592
≤2	155	149	6				
>2	197	136	61				
用药类型							
ACEI	225	180	45	0.378	0.539	0.838	0.477~1.473
β受体阻断剂	237	195	42	0.811	0.368	1.290	0.741~2.245
ARB	112	90	22	0.040	0.842	0.944	0.535~1.666
地高辛	219	174	45	0.862	0.353	0.766	0.437~1.345
利尿剂	315	255	60	0.000	0.985	0.922	0.416~2.366

2.4 影响慢性收缩性心力衰竭预后的多因素分析 影响慢性

表 4 影响慢性收缩性心力衰竭预后的 Cox 多变量分析

变量	β	Wald χ^2	P	OR	95%CI
NYHA 分级	1.137	35.271	0.000	6.117	3.859~12.648
LVEF	0.655	24.408	0.000	5.281	3.436~14.209
心律失常	0.792	39.129	0.000	0.142	0.057~0.262
房室扩大	1.281	12.564	0.003	3.348	1.862~8.915
心力衰竭病史	1.620	30.233	0.000	10.725	3.471~19.074
CST(ng/L)					
≤60.24				1.000	
60.25~76.57	0.856	10.126	0.000	2.471	1.253~9.208
76.58~86.33	1.273	4.720	0.001	2.767	1.374~10.856
≥86.34	0.812	11.258	0.000	8.822	3.328~25.530

3 讨论

慢性收缩性心力衰竭是多种心血管疾病的终末期,发病率较高,部分患者的治疗效果不理想^[5],即使是同种治疗方案的预后也不同,故影响慢性收缩性心力衰竭预后的因素较多,因此探讨其影响因素有重要的意义,同时探讨对该类心力衰竭预后具有预测价值的生化指标,有利于把握病情,对其作出积极防治,避免不良心脏事件的发生,此类研究在国内较为少见。

CST 为嗜铬颗粒蛋白 A 的酶切产物,最早发现于 1997 年,其基因序列在不哺乳动物体内较为保守,具有较高稳定性,通过特异性抑制 CST 分泌,从而降低交感活性,达到调节心脏功能^[6-7]。慢性收缩性心力衰竭为进行性病变,其长期高负荷状态可引起心肌损伤,诱发心肌梗死、炎症反应及心室重构等,同时心力衰竭可引起交感激活,引起 CST 释放增多,而 CST 对心肌有直接毒性作用,进一步加剧心力衰竭症状^[8]。此外,心力衰竭过程中伴有血流动力学改变,促进病情恶化^[9-10]。以上均提示 CST 水平与心力衰竭病情有关,但其能否用于预后预测尚不清楚。

本研究发现,不同 CST 水平间的心力衰竭重要指标存在差异,NYHA 分级、收缩压、舒张压、hs-CRP、NT-proBNP、LVEDD 及 RVEDD 随 CST 浓度升高而明显增加,LVEF 随 CST 浓度升高而降低($P < 0.05$),且进一步分析发现以上指标水平与 CST 有相关性,hs-CRP、NT-proBNP、LVEDD 及 RVEDD 与 CST 浓度呈正相关,LVEF 与 CST 浓度呈负相关,相关系数分别为 0.452、0.571、0.536、0.473、-0.357。以上提示 CST 水平与心力衰竭症状的关系密切,主要与心力衰竭导致交感神经过度激活有关^[4,10]。此外,有研究指出,CST 比 NE 的稳定性更好,不受药物、饮食及应激的影响,有较好的前景。

本研究将 CST 纳入影响心力衰竭预后因素的分析发现,以 CST ≤ 60.24 ng/L 为参照,60.25~76.57、76.58~86.33、

≥86.34 ng/L 亚组的总死亡风险分别升高 1.471、1.767 和 7.822 倍,提示随着 CST 水平的升高,慢性收缩性心力衰竭患者预后不良的风险升高,总病死率与 CST 间存在 J 型分布。此外,NYHA 分级、LVEF、心律失常、房室扩大及心力衰竭病史也亦是影响预后的因素,而 CST 与以上指标有关,一方面表明 CST 增加与较长心力衰竭病史、较高 NT-proBNP 水平、房室扩大及较低 LVEF 有关,另一方面多种因素间存在相互作用,而不是独立起效,在临床治疗中综合考虑。

综上所述,慢性收缩性心力衰竭患者总病死率与血浆 CST 有关,CST 升高增加总死亡风险,为影响此类患者预后的独立因素,但评价 CST 预后价值需考虑病因因素。

参考文献

- [1] 肖智勇,张后民,张冬梅,等.缺血性心力衰竭患者血清 IL-18 水平变化及相关机制的研究[J].重庆医学,2013,42(28):3417-3418,3419.
- [2] Kobayashi S,Susa T,Tanaka T,et al.Low-dose β -blocker in combination with milrinone safely improves cardiac function and eliminates pulsus alternans in patients with acute decompensated heart failure[J].Circ J,2012,76(7):1646-1653.
- [3] 高妍,高建平.心力衰竭的药物疗法研究进展[J].重庆医学,2013,42(24):2918-2920.
- [4] 王洁,孟磊,丁文惠,等.急性 ST 段抬高心肌梗死患者血浆儿茶酚抑素水平的动态演变及临床意义[J].中国循环杂志,2013,28(7):506-510.
- [5] 于胜波,崔红营,秦牧,等.慢性收缩性心力衰竭患者红细胞分布宽度对预后的预测价值及相关因素分析[J].中华心血管病杂志,2012,40(3):237-242.
- [6] 李华波,陈世健,胡建华,等.儿茶酚抑素对慢性心力衰竭大鼠室性心律失常的影响[J].中国病理生理杂志,2013,29(12):2128-2132.
- [7] 刘琳,丁文惠,唐朝枢,等.儿茶酚抑素的心血管作用[J].生理科学进展,2009,40(4):325-328.
- [8] 赵壮琴,王卫淑,裴志强,等.儿茶酚抑素对大鼠离体血管环张力的影响[J].中国药物与临床,2013,13(3):308-310.
- [9] 叶有文.心力衰竭患者血浆脑利钠肽水平与无创血流动力学监测的相关性[J].中国老年学杂志,2011,31(4):578-580.
- [10] 余海峰,施慧飞,赵梅霖,等.老年尿毒症合并心力衰竭患者血流动力学改变[J].中华老年医学杂志,2012,31(5):390-392.

(收稿日期:2015-07-07 修回日期:2015-08-02)

欢迎投稿

欢迎订阅