

· 全科医学论著 ·

血清及脑脊液胱抑素 C 与吉兰-巴雷综合征相关性的临床分析

孙翠梅, 路屹, 张儒, 马博, 谢静

蚌埠医学院第一附属医院神经内科, 安徽 蚌埠 233004

摘要:目的 探讨胱抑素 C (CysC) 与吉兰-巴雷综合征 (GBS) 的临床相关性, 比较血清和脑脊液中 CysC 值在 GBS 中的变化以及 CysC 含量变化与 GBS 病情轻重的关系。方法 收集蚌埠医学院第一附属医院 2015 年 12 月—2018 年 2 月收治的 GBS 患者 30 例作为 GBS 组, 收集同期骨科、普外科因局麻手术需行椎管麻醉的患者 30 例作为对照组, 收集 2 组血清及脑脊液 CysC 值及其他临床资料。结果 ①GBS 组与对照组脑脊液 CysC 比较, 差异无统计学意义 ($P=0.450$)。②2 组血清 CysC 比较, GBS 组较对照组升高, 差异有统计学意义 ($P=0.005$); GBS 组轻度与重度血清 CysC 比较, 重度组较轻度组明显升高, 差异有统计学意义 ($P=0.012$)。③血清 CysC 与 GBS 患者 Hughes 评分呈正相关 ($r=0.759, P<0.001$), 脑脊液 CysC 与 GBS 患者 Hughes 评分不相关 ($P>0.05$)。④GBS 患者 Hughes 评分与年龄、血清 CysC、脑脊液蛋白呈正相关, 与前驱事件呈负相关, 与脑脊液 CysC 及性别不相关。⑤以 Hughes 评分为因变量, 以前驱事件、血清 CysC、脑脊液蛋白、年龄为自变量, 结果发现血清 CysC、脑脊液蛋白是 Hughes 评分的危险因素。结论 血清 CysC 或许可以作为 GBS 患者病情严重程度的评价指标; 血清 CysC 与脑脊液蛋白是 GBS 患者肢体瘫痪的危险因素。

关键词: 吉兰-巴雷综合征; 胱抑素 C; Hughes 评分

中图分类号: R745 R446.11 R446.14 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2019)02-0205-04

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000640

Clinical analysis of the relationship between the level of cystatin C in serum and cerebrospinal fluid with Guillain-Barré syndrome

SUN Cui-mei, LU Yi, ZHANG Ru, et al.

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233004, China

Abstract: Objective To investigate clinical relevance between the level of the serum cystatin C (CysC) and Guillain-Barré syndrome (GBS), and the discrepancy in the levels of CysC between serum and cerebrospinal fluid (CSF) in patients with GBS. **Methods** Total 30 cases of GBS in our department from December 2015 to February 2018 were collected as GBS group, while other 30 patients undergoing spinal anesthesia were collected from Orthopedics department and General surgical department as the control group. The levels of CysC in serum and cerebrospinal fluid and other clinical data were collected in the two groups. **Results** ①There was no statistically difference in the levels of CysC in the cerebrospinal fluid between the two groups, $P=0.450$. ②The level of serum CysC in the GBS group was higher when compared with the control group ($P=0.005$); The level of serum CysC in patients with severe GBS increased significantly as compared with the patients with mild GBS, the difference was statistically significant ($P=0.012$). ③There was a positive correlation between serum CysC level and Hughes score in GBS patients ($r=0.759, P<0.001$), however, there was no correlation between CSF CysC level and Hughes score in GBS patients ($P>0.05$). ④The Hughes score of GBS patients was positively correlated with age, serum CysC and cerebrospinal fluid protein, and negatively with the precursor events, but not with the level of CSF CysC and sex. ⑤Taking Hughes score as the dependent variable, taking precursor events, serum CysC, cerebrospinal fluid protein and age as independent variables, we found that the levels of serum CysC and cerebrospinal fluid protein were risk factors of Hughes score. **Conclusion** Serum CysC may be used as an indicator of the severity of GBS patients; the levels of serum CysC and cerebrospinal fluid protein are the risk factors of limb paralysis in GBS patients.

Key words: Guillain-Barré syndrome; Cystatin C; Hughes score

吉兰-巴雷综合征 (Guillain-Barré syndrome, GBS) 是神经内科常见的周围神经病之一, GBS 确切病因尚不明确, 临床及流行病学显示发病可能与感染有关, 常见的病原菌有空肠弯曲杆菌、巨细胞病毒、E-B 病毒等, 全球年发病率为 (0.81 ~ 1.89)/10 万人, 男性多

于女性^[1], 尽管大部分患者经过治疗及一定时间的康复, 神经功能基本恢复, 但仍有一部分患者会遗留肢体瘫痪、感觉障碍等后遗症 (约 10% 左右), 甚至有些患者会因为本病的并发症而死亡^[2]。胱抑素 C (cystatin C, CysC) 是内源性的半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 在体内可以恒定持续的表达, 广泛存在于血液、脑脊液、唾液、尿液等体液中, 其中以脑脊液中含量最高, 简单易

基金项目: 安徽省教育厅一般项目 (KJ2015B119by)

通信作者: 路屹, E-mail: 546881036@qq.com

得,而且费用低廉。离体研究发现,向细胞培养液中补充一定浓度的外源性 CysC,可提高应激状态下的细胞活力,同时降低细胞毒性,起到神经保护作用。另有实验指出,将 CysC 注入大鼠海马区,使局部 CysC 浓度过高,起到神经毒性的作用^[3]。GBS 部分患者可检测到与髓鞘相关的抗体如 IgG、IgM、神经节苷脂 GM1,患者的周围血中存在致敏的淋巴细胞,这些致敏的细胞在体外可破坏髓鞘^[4]。因此,在患者患病早期分析其体液主要指标对预测病情发展趋势、阐明神经系统免疫介导性脱髓鞘或轴索损害性疾病的发病机制,对治疗以及降低病死率均有重要的指导意义。有关研究已经发现 CysC 在 GBS 脑脊液中的变化,但对于吉兰-巴雷综合征的影响有待于进一步研究。本研究通过对血清及脑脊液 CysC 的比较分析,探讨血清及脑脊液 CysC 在吉兰-巴雷综合征的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集蚌埠医学院第一附属医院 2015 年 12 月—2018 年 2 月收治的 30 例 GBS 患者作为 GBS 组。患者均符合 2010 年中国吉兰-巴雷综合征诊断指南:①急性起病的、对称性的四肢弛缓性瘫痪;②伴或不伴有双侧第Ⅶ或Ⅸ、X 颅神经麻痹;③CSF 有蛋白-细胞分离现象;④神经电生理检查有神经传导速度的减慢。其中男性 19 例,女性 11 例;年龄 15~78 岁,平均年龄(50.3±15.7)岁。对照组为同期骨科、普外科因局麻手术需行椎管麻醉的患者,共 30 例,脑脊液中蛋白含量均<0.45 g/L,细胞总数<10×10⁶/L,且排除了各种基础疾病及新陈代谢性疾病。其中男性 14 例,女性 16 例;年龄 18~75 岁,平均年龄(50.27±15.7)岁。2 组患者性别、年龄差异无统计学意义,具有可比性。本研究通过医学伦理委员会批准,均征得患者与其家属同意。

1.2 检查方法 对照组患者于住院后第 2 天、GBS 组患者病程 2 周时清晨抽取空腹静脉血约 2 mL,将其离心 5 min(3 000 r/min,离心半径为 117 mm),并储存于-80℃冰箱中等待检验。应用免疫比浊法检测标本血清 CysC 水平,并详细记录相关的信息。对照组于入院第 2 天、GBS 组患者病程 2 周时行腰椎穿刺检查,留取脑脊液标本 6 mL,行脑脊液 CysC、常规、蛋白检测。

1.3 Hughes 评分 GBS 组神经功能缺损评分均采用 Hughes 评分方法^[5],0 分:正常;1 分:症状体征轻微,可一般体力劳动;2 分:能独立行走 5 m,不能从事体力劳动;3 分:需借助拐杖或依靠其他支持行走 5 m;4 分:卧床;5 分:需要辅助通气;6 分:死亡。轻度组 0~3 分,共 16 例,重度组 4~6 分,共 14 例。所有患者的评分均由神经内科同一名医师完成。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计学软件进行

统计处理,计量资料经检验为正态分布,且方差齐性者用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较使用 *t* 检验;不符合正态分布者以中位数(*P*₂₅, *P*₇₅)描述,比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。相关性分析采用 Spearman 分析,分别做血清及脑脊液 CysC 与 Hughes 评分的相关性分析、GBS 患者 Hughes 评分与各个影响因素的相关性分析,然后筛选出有相关性的危险因素作为自变量,以 Hughes 评分为因变量,行多元回归分析,得出 GBS 患者肢体瘫痪的危险因素。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者血清及脑脊液 CysC 比较 GBS 组与对照组脑脊液 CysC 比较差异无统计学意义(*P*>0.05),GBS 组血清 CysC 高于对照组(*P*=0.005),见表 1。GBS 组重度患者血清 CysC 较轻度患者明显增高[(1.05±0.31) mg/L vs. (0.98±0.49) mg/L, *t*=2.930, *P*=0.012]。由此可见,GBS 组血清 CysC 较对照组升高,且重度组较轻度组升高。

表 1 2 组研究对象的血清及脑脊液 CysC 比较(mg/L)

组别	例数	血清 CysC	脑脊液 CysC
GBS 组	30	0.99(1.11)	3.15(3.64)
对照组	30	0.75(0.92)	3.20(4.23)
Z 值		-0.760	-2.834
P 值		0.005	0.450

2.2 Hughes 评分与血清及脑脊液 CysC 相关性分析 GBS 组患者血清 CysC 与 Hughes 评分之间呈正相关(*r*=0.759, *P*<0.001),GBS 患者脑脊液 CysC 与 Hughes 评分之间不相关(*r*=0.247, *P*>0.05)。

2.3 Hughes 评分与 GBS 各危险因素的 Spearman 秩相关分析 GBS 患者 Hughes 评分与年龄、血清 CysC、脑脊液蛋白呈正相关,与前驱事件呈负相关,与脑脊液 CysC 及性别不相关,见表 2。

表 2 GBS 组 Hughes 评分与 GBS 各危险因素的 Spearman 秩相关分析

GBS 危险因素	Hughes 评分相关系数	P 值
年龄	0.372	0.043
血清 CysC	0.562	0.001
脑脊液 CysC	0.339	0.067
前驱事件	-0.554	0.002
性别	0.186	0.333
脑脊液蛋白	0.372	0.043

2.4 Hughes 评分与各影响因素的多元回归分析 以 Hughes 评分为因变量,纳入单因素分析中有意义的影响因素(包括前驱事件、血清 CysC、脑脊液蛋白、年龄)为自变量,结果发现血清 CysC、脑脊液蛋白是 Hughes 评分的危险因素,见表 3。

3 讨论

近年来研究表明,胱抑素 C 不仅能反映及评估肾

脏病变,而且在神经系统疾病中也有一定的意义,是脑梗死独立危险因素并且能够影响患者预后^[6]。脑梗死等脑部疾病患者中血清胱抑素 C 水平明显升高,而脑脊液中胱抑素 C 水平则显著下降^[7]。脑脊液中的 CysC 是反映神经系统炎症状态的一个指标^[8]。

表3 GBS 组 Hughes 评分与各影响因素的多元回归分析

因素	B	SE	B'	t 值	P 值
常量	2.460	1.218		2.020	0.056
血清 CysC	0.712	0.337	0.302	2.111	0.046
脑脊液蛋白	0.022	0.010	0.270	2.129	0.045
前驱事件	-3.313	0.342	-0.129	-0.915	0.370
年龄	0.018	0.010	0.237	1.792	0.086

目前研究 GBS 与脑脊液 CysC 的不多,且尚未达成一致性的结论。王家驹等^[9]研究发现脑脊液 CysC 在 GBS 组与对照组间也有降低,但差异无统计学意义。脑脊液 CysC 含量在神经系统疾病中可能会因为疾病受累部位的不同而有所不同,在脑实质受累的疾病中表现出明显下降的趋势,而在非脑实质受累的疾病中下降不明显甚至处于升高趋势^[10]。GBS 典型的病理生理特征是周围神经系统中神经根及神经干表现为急性炎性水肿的征象,神经根的病变可能会导致血-脑屏障的破坏。周围神经在受到内外致病因素的损伤和刺激以后,其代谢产物和组织成分可通过血-脑屏障和血-神经屏障,使血液中及脑脊液中相应的成分发生改变^[11]。GBS 患者血-脑屏障破坏发生率约为 70%^[12]。王晓科^[11]发现 GBS 组及病毒性脑膜炎组血-脑屏障破坏程度明显高于头痛组。血-脑屏障破坏,大量炎性物质及免疫球蛋白进入脑内,加重中枢神经系统免疫反应及炎性浸润,导致病情加重。因此脑脊液 CysC 降低普遍解释为病理改变引起血-脑屏障破坏,导致脑脊液中的 CysC 进入血液引起的。脑脊液中的 CysC 较血清中高出 5 倍左右,两侧的浓度梯度导致脑脊液 CysC 进入血液。由此可推断脑脊液胱抑素 C 水平的高低可间接反映血-脑屏障破坏程度。本实验结果显示,GBS 组脑脊液 CysC 与对照组差异无统计学意义,与王家驹的研究结果一致。但是影响结果的原因有很多,也可能是一些累及中枢神经系统的特殊类型的 GBS 影响了整个研究结果,由于没有具体分型,未来仍需大样本分型研究来验证。脑脊液 CysC 参与多种神经系统疾病的病理过程,包括脑梗死、阿尔兹海默病、脑出血、糖尿病周围神经病等,很可能也参与了 GBS 的病理过程,国内外的有关研究已经发现了在 GBS 中脑脊液 CysC 的低水平表达,且 GBS 各种亚型及变异也可能会影响实验的结果,未来大样本的研究及亚型分类可能更有助于发现两者之间的关系。

血液难以直接接触周围神经系统,但是脑脊液的循环与更新却来源于与血液成分的交流,那么周围神

经系统疾病在全身的表现自然能够通过血液成分得到体现,所以血液中一些成分测定对于动态观察及认识周围神经系统疾病具有十分重要的参考价值。有研究表明,血清 CysC 在糖尿病周围神经病患者中的水平显著高于单纯糖尿病患者及健康志愿者^[13],血清 CysC 的水平可以预测周围神经损伤的程度。本研究表明 GBS 组血清胱抑素 C 较对照组明显升高,且与肢体残疾程度呈正相关。血清 CysC 升高说明该物质可能参与 GBS 的病理过程,具体机制暂不明确,原因可能有:①与疾病应激反应相关,如 ADH、肾素血管紧张素分泌合成亢进,使肾血流量较前减少,肾小球滤过率相应的出现下降,直接引起胱抑素 C 的排出减少,最终致使血清胱抑素 C 浓度升高;②有可能是血-脑屏障或者血-神经屏障受损,导致脑内 CysC 外流引起;③CysC 在病理状态下会被大量的释放,血清 CysC 参与调节半胱氨酸蛋白酶活性,参与调节炎症反应的过程^[14],主要影响中性粒细胞的迁移、吞噬作用及趋化作用,而 GBS 发病过程中存在炎症反应机制。GBS 患者血清 CysC 越高,表明炎症反应越重,神经根炎症反应及水肿就越重,肢体瘫痪相应的就加重,但是确切的原因还需要进一步结合其他炎症因子一起研究。近期一项大样本研究^[15]发现,约 10% 的 GBS 患者出现腱反射亢进或正常的表现,并且在 BBE 及 MFS 中部分患者存在磁共振的异常表现,同时也记录到异常的脑电图活动,所以在 GBS 的定位已经不仅仅局限在周围神经及神经根,还有一些累及中枢神经系统的亚型和变异型。本研究发现血清 CysC 水平越高 GBS 肢体瘫痪越重,反映出血清 CysC 越高脑部病变可能就越重,未来可以结合 3.0 T 磁共振及临床表现来证实 GBS 可能存在中枢神经系统病变。岳红梅^[16]通过研究中青年动脉硬化性脑梗死与血清 CysC 的相关性时发现,CysC 水平随着脑梗死面积增大而升高,大梗死灶的 CysC 水平较小梗死灶更高,差异均有统计学意义,这说明血清 CysC 能够反映脑梗死患者脑部病变的大小。本研究通过多元回归分析 Hughes 评分与 GBS 各影响因素的关系,发现血清 CysC 与脑脊液蛋白是 GBS 患者肢体瘫痪的危险因素,且 Hughes 评分与脑脊液蛋白与血清 CysC 水平呈正相关,提示血清 CysC 可能与脑脊液蛋白共同作用。

脑脊液出现蛋白-细胞分离现象是 GBS 的典型特征之一,即脑脊液蛋白水平升高而细胞数正常,这一实验指标在 GBS 的诊断过程中发挥着非常重要的作用。大量研究表明脑脊液蛋白含量随着发病时间的改变而改变,一般 GBS 发病前几天,脑脊液蛋白可正常,前 3

d 阳性率约为 50% ,2~3 周达到高峰,发病 2 周时,阳性率可达 90% 左右^[17]。有研究表明脑脊液蛋白水平与周围神经髓鞘损伤程度呈正相关^[18],且蛋白水平高是预后差的一个危险因素,病例报告发现预后良好的病例多是蛋白水平正常的。本研究发现脑脊液蛋白是 GBS 患者肢体瘫痪的危险因素之一,这与现有研究一致。脑脊液蛋白水平高可间接反映神经根免疫反应重,而且表明神经根水肿较明显。神经根水肿导致根袖吸收蛋白障碍,是引起脑脊液蛋白增高的原因,也有研究表明脑脊液蛋白的升高与自身免疫反应导致髓鞘破坏、抗原抗体复合物、补体沉积有关^[1]。杨红等^[19]研究发现 GBS 患者脑脊液蛋白水平与面神经瘫痪呈正相关,而面神经瘫痪与患者的免疫反应有关。由此说明脑脊液蛋白越高,全身的免疫反应可能越重,神经根的水肿越明显,进而导致肢体瘫痪的加重。另外脑脊液蛋白升高还可能与血脑屏障破坏有关,血脑屏障破坏后大量的炎症物质及免疫蛋白物质进入脑内,加重神经免疫及炎性浸润,进一步加重病情。

本研究发现血清 CysC 与 GBS 肢体严重程度呈正相关,血清 CysC 或许可以成为 GBS 患者病情严重程度的评价指标,血清 CysC 与脑脊液蛋白是 GBS 患者肢体残疾的危险因素,但未来仍需要大样本研究加以验证。

参考文献

[1] VAN DEN BERG B, WALGAARD C, DRENTHE J, et al. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis [J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(8) :469-482.

[2] 贾建平, 陈生弟. 神经病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 350-353.

[3] UCIBIOR A, GOLEBIEWSKA D, ADAMCZYK A, et al. The renal effects of vanadate exposure: potential biomarkers and oxidative stress as a mechanism of functional renal disorders-preliminary studies [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:740105.

[4] 蒋伟明, 王敏, 芦伟. 儿童格林-巴利综合征研究进展 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(2) :219-221.

[5] VERMA R, CHAUDHARI T S, RAUT T P, et al. Clinico-electrophysi-

ological profile and predictors of functional outcome in Guillain-Barré syndrome (GBS) [J]. *J Neurol Sci*, 2013, 335(1-2) :105-111.

[6] 王峰. 血清胱抑素 C 与急性脑梗死的相关性分析研究 [D]. 芜湖: 皖南医学院, 2017.

[7] 张娟. 血清与脑脊液胱抑素 C 测定在脑梗死中的临床意义 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(47) :117, 125.

[8] 郁迪, 刘向祎. 脑脊液胱抑素 C 对视神经炎的诊断价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(11) :1293-1296.

[9] 王家骊, 王廷杰, 孙良丽, 等. 吉兰-巴雷综合征脑脊液胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 及常规指标检测的临床价值 [J]. *中华临床医师杂志 (电子版)*, 2013, 7(20) :9050-9055.

[10] NAGAMINE S, FUJIWARA Y, SHIMIZU T, et al. Association of ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-L1 in cerebrospinal fluid with clinical severity in a cohort of patients with Guillain-Barré syndrome [J]. *Neurol Sci*, 2015, 36(6) :921-926.

[11] 王晓科. 吉兰-巴雷综合征脑脊液及血清蛋白标志物的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2012.

[12] GONZALEZ-QUEVEDO A, CARRIERA R F, O' FARRILL Z L, et al. An appraisal of blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction during the course of Guillain Barré syndrome [J]. *Neurol India*, 2009, 57(3) :288-294.

[13] 陈兰英. 血清胱抑素 C 与 2 型糖尿病周围神经病变的相关性 [D]. 杭州: 浙江大学, 2014.

[14] 周书怡, 耿道颖. 扩散成像技术在臂丛神经病变的应用研究进展 [J]. *国际医学放射学杂志*, 2015, 38(2) :115-117.

[15] 韩彤立, 杨欣英. 专家评述: 吉兰-巴雷综合征谱系疾病的诊断 [J]. *中华实用儿科临床*, 2016, 31(12) :884-886.

[16] 岳红梅. 中青年动脉粥样硬化性脑梗塞与血清胱抑素 C 的相关性研究 [D]. 济南: 山东大学, 2014.

[17] SAHIN S, CINAR N, KARSIDAG S. Are cerebrospinal fluid protein levels and plasma neutrophil/lymphocyte ratio associated with prognosis of Guillain Barre syndrome [J]. *Neurol Int*, 2017, 9(2) :7032.

[18] 王敏, 周招华, 邓仕标, 等. 吉兰-巴雷综合征患者脑脊液蛋白水平与周围神经髓鞘损伤的相关性分析 [J]. *上海交通大学学报 (医学版)*, 2017, 37(10) :1372-1375.

[19] 杨红, 汤可娜, 仲星星, 等. 吉兰-巴雷综合征脑脊液蛋白与面神经瘫痪的相关性 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2016, 42(3) :141-144.

(本文编辑: 代莹莹) 收稿日期: 2018-05-16

(上接第 192 页)

[8] 孙振涛, 王宁, 曹亚楠, 等. 肢体远隔缺血预处理减轻单肺通气时患者的肺损伤 [J]. *重庆医学*, 2017, 46(6) :764-766.

[9] 程鹤鹏, 李扬, 李晓东, 等. 脾脏远隔缺血预处理对兔肾脏缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *中华实验外科杂志*, 2016, 33(2) :460-462.

[10] 吴娜, 范树信, 宋达琳. 缺血后处理对心肌缺血再灌注损伤过程中内质网应激的影响 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2016, 30(11) :1068-1070.

[11] 杨丽静, 王古岩, 郑哲, 等. 远隔缺血预处理联合后处理对心脏移植术患者心肌损伤的影响 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2016, 36(8) :918-921.

[12] 张谢卓, 闫斌, 刘利国, 等. 缺血预处理对止血带诱发肢体缺血再灌注损伤大鼠血浆内皮素的影响 [J]. *山东医药*, 2016, 56(29) :21-23.

[13] 许垚, 丁峰. 缺血预处理在急性肾损伤中的应用进展 [J]. *实用医学杂志*, 2017, 18(21) :3507-3510.

[14] 李霞, 龙小菊, 胡衍辉, 等. 肢体远隔缺血预处理对肝脏手术中血清 TNF-α 和 HMGB1 水平的影响 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2015, 10(12) :1193-1195.

[15] 张行健, 刘忠忠, 肖琦, 等. 供体缺血预处理对肝移植临床疗效的系统评价 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2017, 23(3) :149-153.

(本文编辑: 谢飞凤) 收稿日期: 2018-03-05