

创伤性脑损伤患者低尿酸血症发生原因及与疾病预后的关系

李可^{1,2}, 李洪春^{1,2*}

(1. 徐州医科大学附属医院检验科, 江苏 徐州 221002; 2. 徐州医科大学医学技术学院, 江苏 徐州 221004)

摘要:目的 研究创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)患者发生低尿酸血症原因及与预后的关系。方法 选择徐州医科大学附属医院2018年6月—2019年12月符合条件的104例TBI患者,根据尿酸水平和预后情况,分为低尿酸血症组($n=52$)和非低尿酸血症组($n=52$),预后良好组($n=48$)和预后不良组($n=56$)。收集患者的影像学、实验室指标等临床资料,并记录患者Glasgow昏迷评分(GCS)和Glasgow预后评分(GOS)作为评价疾病严重程度和预后的标准。结果 低尿酸血症组女性比例、GCS评分明显高于非低尿酸血症组,蛛网膜下腔出血(SAH)比例明显低于非低尿酸血症组($P<0.05$)。预后良好组低尿酸血症发生率、GCS评分、白蛋白(ALB)水平等明显高于预后不良组,年龄明显低于预后不良组($P<0.05$)。由年龄、低尿酸血症、入院GCS评分、ALB以及四者联合预测预后不良的ROC曲线下面积分别为0.690、0.674、0.690、0.615、0.815(P 均 <0.05)。结论 性别、SAH、GCS评分是TBI患者发生低尿酸血症的独立影响因素,低尿酸血症是TBI预后的保护因素,可用于预测TBI患者的预后。

关键词:创伤性脑损伤;低尿酸血症;氧化应激;预后

中图分类号:R446.1 文献标志码:A 文章编号:2096-3882(2021)04-0300-06

DOI:10.3969/j.issn.2096-3882.2021.04.014

Analysis of the causes of hypouricemia and its relationship with prognosis in patients with traumatic brain injury

LI Ke^{1,2}, LI Hongchun^{1,2*}

(1. Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China;
2. School of Medical Technology, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004)

Abstract: Objective To access the causes of hypouricemia and its relationship with prognosis in patients with traumatic brain injury (TBI). **Methods** A total of 104 TBI patients who were admitted in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from June 2018 to December 2019 were enrolled. According to their uric acid levels, they were divided into two groups ($n=52$): a hypouricemia group and a control group. According to their prognosis, they were divided into two groups: a good prognosis group ($n=48$) and a poor prognosis group ($n=56$). Their imaging and laboratory data were collected, and their Glasgow coma score and Glasgow prognostic score were recorded as the criteria for evaluating the severity and prognosis of the disease. **Results** The hypouricemia group presented remarkable increases in female percentage and GCS score as well as decreases in the percentage of subarachnoid hemorrhage (SAH), compared with the non-hypouricemia group ($P<0.05$). The good prognosis group showed remarkable increases in the incidence of hypouricemia, GCS score and albumin level, as well as decreases in age, compared with the poor prognosis group ($P<0.05$). The areas under the ROC curve to predict poor prognosis was 0.690 for age, 0.674 for hypouricemia, 0.690 for GCS score at admission, 0.615 for albumin and 0.815 for the combination of the above four factors ($P<0.05$). **Conclusions** Sex, SAH and GCS score are the independent influencing factors of hypouricemia in patients with TBI. Hypouricemia is a protective factor for the prognosis of TBI and can be used to predict the prognosis of TBI patients.

Key words: traumatic brain injury; hypouricemia; oxidative stress; prognosis

每年全世界大约有6 900万人患有各种原因的创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI),我国TBI

致死率较高,约12.99/10万人,接近美国^[1]。鉴于TBI的高致死率和高致残率,对TBI预后的研究越

来越多。TBI 的损伤机制十分复杂,包括直接损伤和间接损伤。前者由外力直接造成,后者由 TBI 后兴奋性神经递质释放,氧化自由基的产生,铁的蓄积等病理过程造成^[2-4]。间接损伤的复杂性导致 TBI 不同结局,对伤后生活造成不同程度影响。故在 TBI 初期明确疾病损伤程度从而预测疾病预后具有重要意义。尿酸作为实验室常规检测项目,具有清除自由基、抑制脂质过氧化和 DNA 损伤的作用^[5]。已有众多研究证实其在神经系统疾病中具有保护作用,如延缓阿尔兹海默病病程进展^[6]。在对 TBI 患者的连续生化检测中发现,尿酸常在短时间内急剧下降。为探讨尿酸变化的临床意义,结合 TBI 后时间依赖的氧化应激水平变化^[7],本研究旨在探讨 TBI 患者短期低尿酸血症的发生原因及与预后的关系。

1 资料和方法

1.1 研究对象 选取徐州医科大学附属医院 2018 年 6 月—2019 年 12 月符合条件的 TBI 患者,根据是否发生低尿酸血症(入院的前 3 d 任意一次尿酸检测 $< 119 \mu\text{mol/L}$)分为低尿酸血症组和非低尿酸血症组,根据患者出院时 Glasgow 预后评分(GOS)分为预后良好组和预后不良组。收集患者的影像学、实验室指标等临床资料。本研究通过徐州医科大学附属医院医学伦理委员会审批(XYFY2021-JS003-08),并取得患者知情同意。

纳入标准:①经临床及影像学明确诊断为 TBI;②伤后 12 h 内入院;③年龄 12 ~ 85 岁。排除标准:①既往有颅脑损伤、脑梗死、多发性硬化等可能影响尿酸水平的神经系统疾病;②既往有痛风病史,和/或服用别嘌呤醇;③合并 1 项或多项严重基础疾病,如冠心病、肾功能不全、肝硬化等;④合并有其他外伤,如多发性肋骨骨折、股骨骨折等。

本研究共收集 104 例临床资料,男 72 例,女 32 例;其中低尿酸血症组 52 例,非低尿酸血症组 52 例。低尿酸血症组男性 29 例,女性 23 例,平均年龄 (48.04 ± 15.31) 岁;非低尿酸血症组男性 43 例,女性 9 例,平均年龄 (57.38 ± 17.69) 岁。

1.2 检测指标 Glasgow 昏迷评分(GCS)在入院时依据患者运动、语言、睁眼反应完成;GOS 评分于患者出院当天完成,本研究中评分 4 ~ 5 分为预后好(预后良好组, $n = 48$),1 ~ 3 分为预后差(预后不良组, $n = 56$)。其中首次尿酸及其他实验室指标均为入院后 12 h 内测定,第 2 及第 3 次尿酸为住院第 2

和第 3 日空腹测定。低尿酸血症诊断标准为 3 次尿酸检测任意一次尿酸水平 $< 119 \mu\text{mol/L}$ 。甘露醇剂量为前 3 日平均剂量,尿量为前 3 日平均尿量。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 26.0 对数据进行统计分析。计量资料符合正态分布的采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。不符合正态分布的资料均采用中位数(四分位数)表示,组间比较采用 Mann - Whitney U 检验。计数资料用百分比表示,无序分类资料组间比较采用 χ^2 检验;有序分类资料组间比较采用 Mann - Whitney U 检验。采用 Logistic 回归分析筛选影响低尿酸血症和预后不良的相关因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响 TBI 患者低尿酸血症发生因素分析

2.1.1 低尿酸血症组和非低尿酸血症组临床特征比较 表 1 可见:低尿酸血症组女性患者比例明显高于非低尿酸血症组,蛛网膜下腔出血比例明显低于非低尿酸血症组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。2 组患者甘露醇剂量、尿量差异无统计学意义($P > 0.05$),低尿酸血症组年龄明显低于非低尿酸血症组,入院 GCS 评分明显高于非低尿酸血症组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.1.2 低尿酸血症组和非低尿酸血症组实验室检测指标比较 2 组患者白蛋白(ALB)、血红蛋白(HGB)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)水平经独立样本 t 检验结果显示差异无统计学意义($P > 0.05$),低尿酸血症组患者肌酐(CREA)水平明显低于非低尿酸血症组($P < 0.05$)。见表 2。

2.1.3 影响低尿酸血症的 Logistic 回归分析 以患者是否发生低尿酸血症为因变量(是 = 1,否 = 0),以单因素分析有统计学意义的指标为自变量,采用条件向前法建立二元 Logistic 回归模型。结果显示:女性、蛛网膜下腔出血、入院 GCS 评分在模型中有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。其中女性、入院 GCS 评分均为影响患者发生低尿酸血症的危险因素,即女性发生低尿酸血症的风险比男性高 3.511 倍;入院 GCS 评分每增加 1 分,患者发生低尿酸血症的风险增加 0.172 倍。蛛网膜下腔出血为影响患者发生低尿酸血症的保护因素,蛛网膜下腔出血患者发生低尿酸血症的风险比非蛛网膜下腔出血患者低 0.828 倍。

表1 2组患者临床特征比较[$n=52$,例(%)]

临床特征	非低尿酸血症组	低尿酸血症组	$t/Z/\chi^2$	P
性别			8.847	0.003
男	43(82.7)	29(55.8)		
女	9(17.3)	23(44.2)		
年龄			-2.280	0.023
<40岁	10(19.2)	9(17.3)		
40~<60岁	16(30.8)	33(63.5)		
≥60岁	26(50.2)	10(19.2)		
手术	43(82.7)	40(76.9)	0.537	0.464
硬膜外血肿	27(51.9)	33(63.5)	1.418	0.234
硬膜下血肿	28(53.8)	33(63.5)	0.991	0.319
蛛网膜下腔出血	44(84.6)	29(55.8)	10.340	0.001
脑挫伤	38(73.1)	32(61.5)	1.573	0.210
入院 GCS 评分	4.00(3.00,7.75)	6.00(3.00,13.25)	-2.472	0.013
维生素 C	26(50.0)	28(53.8)	0.154	0.695
依达拉奉	17(32.7)	22(42.3)	1.026	0.311
神经节苷脂	10(19.2)	15(28.8)	1.316	0.251
甘露醇剂量	300.00(150.00,450.00)	300.00(250.00,450.00)	-1.313	0.189
尿量	2000.00(1480.00,2845.00)	1962.50(1405.00,2652.50)	-0.774	0.439

表2 2组患者实验室检测指标比较($n=52, \bar{x} \pm s$)

实验室指标	非低尿酸血症组	低尿酸血症组	t/Z	P
ALB(g/L)	36.05 ± 9.89	35.3 ± 8.68	0.410	0.683
HGB(g/L)	117.38 ± 26.08	116.87 ± 22.85	0.108	0.914
PT(s)	12.76 ± 2.21	12.16 ± 1.12	1.746	0.085
APTT(s)	28.17 ± 5.48	27.16 ± 3.45	1.125	0.263
CREA($\mu\text{mol/L}$)	58.21 ± 15.13	51.37 ± 15.08	2.312	0.023

表3 影响低尿酸血症的 Logistic 回归分析

因素	B	SE	Wald χ^2	P	OR(95% CI)
女性	1.507	0.516	8.517	0.004	4.511(1.640~12.409)
蛛网膜下腔出血	-1.761	0.532	10.944	0.001	0.172(0.061~0.488)
入院 GCS 评分	0.159	0.059	7.257	0.007	1.172(1.044~1.316)
常量	-1.733	0.829	4.366	0.037	—

2.2 影响患者预后不良的因素分析

2.2.1 预后不良组和预后良好组临床特征比较

表4可见:预后不良组低尿酸血症百分比明显低于预后良好组,脑挫伤百分比明显高于预后良好组(P

<0.05)。经 Mann-Whitney U 检验,预后不良组年龄明显高于预后良好组,入院 GCS 评分明显低于预后良好组(P <0.05)。

表4 2组患者临床特征比较

临床特征	预后良好组(<i>n</i> = 48)	预后不良组(<i>n</i> = 56)	<i>t</i> / <i>Z</i> / χ^2	<i>P</i>
性别			1.896	0.169
男	30(62.5)	42(75.0)		
女	18(37.5)	14(25.0)		
年龄			-3.611	<0.001
<40岁	13(27.1)	6(10.7)		
40~<60岁	27(56.3)	22(39.3)		
≥60岁	8(16.7)	28(50.0)		
硬膜外血肿	25(52.1)	35(62.5)	1.149	0.284
硬膜下血肿	28(58.3)	33(58.9)	0.004	0.951
蛛网膜下腔出血	31(64.6)	42(75.0)	1.340	0.247
脑挫伤	27(56.3)	43(76.8)	4.953	0.026
低尿酸血症	33(68.8)	19(33.9)	12.536	<0.001
入院 GCS 评分	7.00(3.25,14.00)	4.00(3.00,6.00)	-3.400	0.001

2.2.2 预后不良组和预后良好组实验室检测指标比较 预后不良组患者 CREA 水平明显高于预后良

好组,ALB 水平明显低于预后良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

表5 2组患者实验室指标比较

实验室指标	预后良好组(<i>n</i> = 48)	预后不良组(<i>n</i> = 56)	<i>t</i> / <i>Z</i>	<i>P</i>
ALB(g/L)	37.78 ± 8.41	33.87 ± 9.66	2.185	0.031
HGB(g/L)	121.75 ± 20.83	113.16 ± 26.63	1.844	0.068
PT(s)	12.28 ± 1.34	12.63 ± 2.07	1.038	0.302
CREA(μ mol/L)	51.35 ± 15.13	57.73 ± 15.18	2.140	0.035

2.2.3 影响预后不良的 Logistic 回归分析 以患者是否预后不良为因变量(是 = 1,否 = 0),以单因素分析有统计学意义的指标为自变量(包括年龄、脑挫伤、低尿酸血症、入院 GCS 评分、ALB、CREA),采用条件向前法建立二元 Logistic 回归模型。结果显示:年龄、低尿酸血症、入院 GCS 评分、ALB 在模型中有统计学意义($P < 0.05$)。见表6。其中年龄为影响患者发生预后不良的危险因素,即年龄每增加一个等级,患者发生预后不良的风险增加 1.491 倍。低尿酸血症、入院 GCS 评分、ALB 是影响患者发生

预后不良的保护因素,即低尿酸血症患者发生预后不良的风险比非低尿酸血症患者低 0.717 倍;入院 GCS 每增加 1 分,患者发生预后不良的风险降低 0.152 倍;ALB 每增加一个单位,患者发生预后不良的风险降低 0.055 倍。

2.2.4 年龄、低尿酸血症、入院 GCS 评分、ALB 预测预后不良的 ROC 曲线分析 年龄、低尿酸血症、入院 GCS 评分、ALB 以及四者联合预测预后不良的曲线下面积分别为 0.690、0.674、0.713、0.799,四者联合预测预后不良的价值最高。见表7、图1。

表6 影响预后不良的 Logistic 回归分析

因素	B	SE	Wald χ^2	P	OR(95% CI)
年龄	0.913	0.348	6.874	0.009	2.491(1.259~4.927)
低尿酸血症	-1.263	0.478	6.979	0.008	0.283(0.111~0.722)
入院 GCS 评分	-0.165	0.063	6.805	0.009	0.848(0.749~0.96)
ALB	-0.057	0.026	4.778	0.029	0.945(0.898~0.994)
常量	1.971	1.325	2.212	0.137	—

表7 年龄、低尿酸血症、入院 GCS 评分预测低尿酸血症的 ROC 曲线

参数	年龄	低尿酸血症	入院 GCS 评分	ALB	四指标联合
AUC	0.690	0.674	0.690	0.615	0.815
95% CI	0.588~0.792	0.569~0.779	0.585~0.794	0.507~0.772	0.732~0.897
P	0.001	0.002	0.001	0.045	<0.001
阈值	—	—	6	29.15	0.6135
灵敏度	50.0	68.8	71.4	33.9	66.1
特异度	83.3	69.1	66.7	87.5	87.5

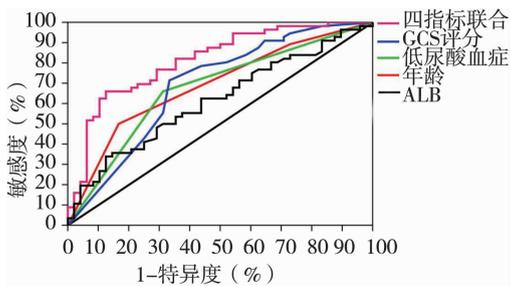


图1 年龄、低尿酸血症、GCS 评分、ALB 预测低尿酸血症的 ROC 曲线

3 讨论

虽然 TBI 的间接损伤机制复杂多样,但由于大脑耗氧量高,发生 TBI 时因缺血、缺氧产生自由基较多。另一方面,大脑内存在大量多不饱和脂肪酸(PUFA),易受氧化自由基攻击,故而氧化应激在 TBI 的间接损伤中占有重要地位^[8]。但机体也同时存在多种生理性的抗氧化剂,尿酸是其中之一,占据人体 60% 的抗氧化性能。早期尿酸水平的变化可能反映了机体对抗氧化应激的过程。

本研究为了阐明尿酸变化的意义,首次探讨低尿酸血症发生原因及与 TBI 短期预后的关系。研究表明,女性、GCS 评分越高,无蛛网膜下腔出血的 TBI 患者更易发生低尿酸血症。

研究显示,性别因素对影响 TBI 预后具有显著差异,雌激素和孕酮介导的神经保护作用与其对激素

受体的信号转导、抗氧化能力、脑血流量和代谢的影响以及对谷氨酸兴奋性毒性的介导等有关^[9]。在面对 TBI 后兴奋性毒性或缺血性损伤时,女性受到的氧化损伤小于男性^[10]。这表明,在面对氧化应激时,女性展现更好的抗氧化能力。在本研究中,女性较男性更易发生低尿酸血症,猜测尿酸与雌激素在 TBI 的保护中可能具有协同作用,需进一步研究证实。

本研究表明,合并蛛网膜下腔出血的 TBI 患者低尿酸血症发生率低,血尿酸水平高。既往研究发现,非创伤性蛛网膜下腔出血患者血尿酸水平升高,且与脑微循环时间(MCCT)呈正相关^[11]。因此,我们认为,TBI 合并蛛网膜下腔出血后,脑血管痉挛导致微循环障碍阻碍了外周尿酸向中枢转运,故而血清尿酸维持在较高的水平。

临床上用 GCS 评分描述 TBI 的严重程度,GCS 评分越低,TBI 越严重。在本研究中,GCS 评分越高,低尿酸血症发生率越高,这可能是由于严重的 TBI 患者虽然氧化应激水平更高^[12-13],但可能同时也削弱了对外周尿酸的动员能力,故而低尿酸血症发生率低,血尿酸水平维持在较高水平。

目前,基于新开发的实验室指标,如 NSE、S100B、Tau 蛋白等,针对 TBI 预后建立了众多模型^[14]。近年来,应用常规实验室项目,诸如血红蛋白、凝血功能、肌酐等评价 TBI 预后的研究较多^[15]。

无论建立何种模型,必然将年龄、性别等基本临床特征纳入考虑范围。在本研究中,TBI患者的影像学特征、年龄、血红蛋白、凝血功能、肌酐与预后并未展现出相关性,可能是由于病例资料选择的差异和预后时间点的不同造成的。本研究结果提示:ALB与TBI预后展现了良好预测效能,ALB越高,预后越好,这与以往的观点一致^[16]。TBI患者ALB降低受应激消耗增加,失血丢失,摄入减少等因素的综合影响。此外,本研究结果显示:年龄、低尿酸血症、GCS评分、ALB是TBI预后的独立影响因素,四者联合预测效能较好。其中,年龄和GCS评分与TBI的预后相关性早已得到证实。年龄越大,预后越差,这与以往的研究结果一致^[17]。GCS作为疾病严重程度评分,与TBI预后关系毋庸置疑。

TBI患者能否在疾病初期消耗尿酸反映了机体应对氧化应激的能力。TBI氧化损伤发生在较短时间内,抗氧化物质能及时参与氧化应激对疾病的预后具有重要意义。尿酸作为一个强大的抗氧化剂在TBI的氧化应激中大量消耗,本研究证实了这一点。在对TBI短期预后分析中,低尿酸血症的发生与疾病良好预后有关。这可能为尿酸治疗TBI提供参考依据,虽然在应用外源性尿酸治疗脑卒中时,未发现有显著益处,且目前尚无尿酸类药物治疗TBI的临床试验,但至少提示,相比通过外源性药物增加尿酸含量,促使生理性的外周血尿酸进入中枢可能比外源性的尿酸治疗TBI更有优势。

总之,本文首次论述了TBI患者低尿酸血症的发生原因以及与疾病短期预后的关系,为治疗TBI提供了新的角度和理论依据,需要大规模临床试验予以验证。本实验也存在不足之处,如纳入病例较少,可能存在统计误差。没有实验依据验证TBI期间尿酸是如何向中枢转运的,且单中心研究,可能存在地域偏差。

参考文献:

[1] Cheng P, Yin P, Ning P, et al. Trends in traumatic brain injury mortality in China, 2006–2013: a population-based longitudinal study[J/OL]. *PLoS Med*, 2017, 14(7): e1002332.

[2] Dorsett CR, McGuire JL, DePasquale EA, et al. Glutamate neurotransmission in rodent models of traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(2): 263–272.

[3] Zhang L, Wang H, Zhou X, et al. Role of mitochondrial calcium uniporter-mediated Ca^{2+} and iron accumulation in traumatic

brain injury[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 2995–3009.

[4] O'Connell KM, Littleton-Kearney MT. The role of free radicals in traumatic brain injury[J]. *Biol Res Nurs*, 2013, 15(3): 253–263.

[5] Stinefelt B, Leonard SS, Blemings KP, et al. Free radical scavenging, DNA protection, and inhibition of lipid peroxidation mediated by uric acid. [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2005, 35(1): 37–45.

[6] Du N, Xu DH, Hou X, et al. Inverse association between serum uric acid levels and Alzheimer's disease risk[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(4): 2594–2599.

[7] Miyamoto K, Ohtaki H, Dohi K, et al. Therapeutic time window for edaravone treatment of traumatic brain injury in mice[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 379206.

[8] Anthonymuthu TS, Kenny EM, Amoscatto AA, et al. Global assessment of oxidized free fatty acids in brain reveals an enzymatic predominance to oxidative signaling after trauma[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(10 pt b): 2601–2613.

[9] Brotfain E, Gruenbaum SE, Boyko M, et al. Neuroprotection by estrogen and progesterone in traumatic brain injury and spinal cord injury[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2016, 14(6): 641–653.

[10] Wagner AK, Bayir H, Ren D, et al. Relationships between cerebrospinal fluid markers of excitotoxicity, ischemia, and oxidative damage after severe TBI: the impact of gender, age, and hypothermia. [J]. *J Neurotrauma*, 2004, 21(2): 125–136.

[11] 刘庆新,肖新兴,陈刚,等.蛛网膜下腔出血患者血尿酸水平与脑微循环时间的相关性研究[J]. *中国全科医学*, 2014, 17(27): 3186–3188.

[12] Hohl A, Gullo JDS, Silva CCP, et al. Plasma levels of oxidative stress biomarkers and hospital mortality in severe head injury: a multivariate analysis[J/OL]. *J Crit Care*, 2012, 27(5): 523.

[13] Wang KK, Yang Z, Zhu T, et al. An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2018, 18(2): 165–180.

[14] Dolmans RGF, Hulsbergen AFC, Gormley WB, et al. Routine blood tests for severe traumatic brain injury: can they predict outcomes? [J/OL]. *World Neurosurg*, 2020, 136: e60–e67.

[15] Chen D, Bao L, Lu SQ, et al. Serum albumin and prealbumin predict the poor outcome of traumatic brain injury[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e93167.

[16] Erlebach R, Pagnamenta A, Klinzing S, et al. Age-related outcome of patients after traumatic brain injury: a single-center observation[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2017, 83(11): 1169–1177.

[17] Chamorro A, Amaro S, Castellanos M, et al. Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke (URICO-ICTUS): a randomised, double-blind phase 2b/3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(5): 453–460.

收稿日期:2020-12-23 修回日期:2021-04-10

本文编辑:王卿