

• 实验研究 Experimental research •

肝癌介入治疗后血清缺氧诱导因子和血管内皮生长因子含量变化对预后的影响

管清龙, 纪卫政, 任伟新, 顾俊鹏

【摘要】 目的 探讨肝癌肝动脉灌注化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)治疗后血清中缺氧诱导因子(HIF)-1 α 、血管内皮生长因子(VEGF)的含量变化对预后的影响。**方法** 2007 年 1 月—2012 年 1 月对 60 例肝癌患者行 TACE 治疗, 另选 20 名正常人作为对照组, 检测患者术前、术后血清 HIF-1 α VEGF 含量。采用 Cox 回归模型分析 KPS 评分、Child-Pugh 分级、门脉癌栓、血管侵犯及 BCLC 分期等因素对生存期的影响。采用 Kaplan-Meier 法分析术后血清中 HIF-1 α VEGF 含量变化对预后的影响。**结果** 60 例患者 TACE 术前 HIF-1 α 和 VEGF 含量分别为(175.7 ± 62.2)pg/ml 和(346.6 ± 134.6)pg/ml, 明显高于对照组的(15.1 ± 5.07)pg/ml 和(49.9 ± 11.2)pg/ml, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。术后第 1 天血清 HIF-1 α 含量明显高于术前[(603.1 ± 166.6)pg/ml 比(175.7 ± 62.2)pg/ml, $P < 0.01$]。VEGF 含量与术前相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后 1 周血清 HIF-1 α 、VEGF 含量分别为(210.7 ± 61.5)pg/ml 和(300.1 ± 82.6)pg/ml, 较术前明显下降($P < 0.05$); 术后 1 个月下降更明显[分别为(146.8 ± 50.6)pg/ml 和(244.8 ± 54.5)pg/ml, $P < 0.001$]。Cox 回归分析证实 KPS 评分、Child-Pugh 分级、门脉癌栓、肝内外转移、血管侵犯等因素中, 回归系数对风险度有重要相关性。Kaplan-Meier 分析显示, 术后血清 HIF-1 α 、VEGF 含量高低对评估预后有指导意义。**结论** 肝癌患者行 TACE 治疗后血清 HIF-1 α 和 VEGF 含量变化对预后较大的影响。

【关键词】 肝癌; 肝动脉灌注化疗栓塞术; 血管内皮生长因子; 缺氧诱导因子-1 α

中图分类号: R735.7 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2014)-02-0142-05

The influence of serum HIF-1 α and VEGF content on the prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after TACE GUAN Qing-long, JI Wei-zheng, REN Wei-xin, GU Jun-peng. Department of Interventional Radiology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Wulumuqi 830054, China

Corresponding author: REN Wei-xin, E-mail: rwx1031@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the influence of serum hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) and vascular endothelial growth factor (VEGF) expression levels on the prognosis in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) after transarterial chemoembolization (TACE). **Methods** During the period from Jan. 2007 to Jan. 2012, TACE was carried out in 60 patients with HCC (study group), and twenty healthy volunteers were involved in this study as control group. Using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), the serum HIF-1 α and VEGF levels were determined in patients both before and after TACE. By using Cox regression analysis, the KPS score, Child-Pugh classification, the portal vein tumor thrombus, vascular invasion and BCLC staging, these possible factors influencing the survival time, were analyzed. The influence of serum HIF-1 α and VEGF levels on the prognosis was analyzed by using Kaplan-Meier method. **Results** Before TACE, the serum HIF-1 α and VEGF contents in the study group were (175.7 ± 62.2) pg/ml and (346.6 ± 134.6) pg/ml respectively, which were significantly higher than those in the control group, which were (15.1 ± 5.07) pg/ml and (49.9 ± 11.2) pg/ml respectively. The difference was statistically significant ($P < 0.001$). One day after TACE, the serum HIF-1 α content was (603.1 ± 166.6) pg/ml, which was distinctly higher than

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2014.02.014

作者单位: 830054 乌鲁木齐 新疆医科大学第一附属医院介入放射科

通信作者: 任伟新 E-mail: rwx1031@163.com

preoperative (175.7 ± 62.2) pg/ml. The difference was statistically significant ($P < 0.01$). No significant difference in VEGF content existed between preoperative value and postoperative one ($P > 0.05$). One week after TACE, the HIF-1 α and VEGF levels significantly decreased to (210.7 ± 61.5) pg/ml and (300.1 ± 82.6) pg/ml respectively ($P < 0.05$). At one month after TACE, the HIF-1 α and VEGF levels dropped more dramatically to (146.8 ± 50.6) pg/ml and (244.8 ± 54.5) pg/ml respectively ($P < 0.001$). Cox regression analysis indicated that KPS score, Child-Pugh classification, the presence of portal vein tumor thrombus, hepatic and extra-hepatic metastases and vascular invasion were the important factors influencing the survival time. Kanplan - Meier analysis showed that postoperative serum HIF - 1 α and VEGF levels had guiding significance in evaluating prognosis. **Conclusion** The changes of serum HIF-1 α and VEGF levels after TACE in patients with HCC will greatly influence the prognosis. (J Intervent Radiol, 2014, 23: 142-146)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; transarterial chemoembolization; vascular endothelial growth factor; hypoxia-inducible factor-1 α

肝癌是最常见的恶性肿瘤之一,我国肝癌的死亡率位居各种恶性肿瘤的第 2 位。肝癌缺少首发症状,发现时患者多处于中晚期,常不能手术根治,5 年生存率远低于 5%。近年来,随着影像设备的不断发展、微创技术水平的提高,在大型设备数字减影(DSA)机应用下,对不能手术切除的肝癌可采用肝动脉灌注化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)治疗,现已认为其是标准姑息性治疗晚期肝癌的主要方法^[1-3]。TACE 治疗的目的是减少、阻断肿瘤血供,使肿瘤缺血、缺氧坏死。相关研究认为,缺氧诱导因子(HIF)-1 α 作为氧平衡调节的重要因子,影响肿瘤基因和细胞的合成和表达,对肿瘤复发、转移等起重要作用,诱导血管内皮生长因子(VEGF) 基因转录,使 VEGF mRNA 稳定性增加,VEGF 及受体表达上调,通过癌细胞和内皮细胞之间相互影响、双向旁分泌促进血管生成^[4]。目前,对于 TACE 治疗后,肝癌患者血清 HIF-1 α 、VEGF 含量变化对预后的预测尚少见报道。本文通过检测 60 例 TACE 患者治疗前、后血清中 HIF-1 α 、VEGF 的含量变化及分析相关因素的生存曲线,评估对预后的影响,为肝癌介入术后的预后评估提供新思路。

1 材料与方法

1.1 一般资料

2007 年 1 月—2012 年 1 月选择 60 例肝癌患者行 TACE 治疗,其中男性 33 例,女性 27 例;年龄 27 ~ 78 岁(中位年龄 54 岁)。Child-Pugh 分级 A 级 21 例, B 级 35 例, C 级 4 例。巴塞罗那临床分期诊断标准(Barcelona clinic liver cancer, BCLC)分级: 0 级 11 例, A 级 22 例, B 级 27 例。甲胎蛋白(AFP) > 400 μ g/L 45 例, \leq 400 μ g/L 15 例。肿瘤长径 > 5 cm

34 例, \leq 5 cm 26 例;单发 31 例,多发 29 例。有门脉癌栓 12 例。KPS 评分: 100 分 52 例, 90 ~ 99 分 8 例。血管侵犯 17 例。乙型肝炎病毒(HBV)阳性 38 例,丙型肝炎病毒(HCV)阳性 14 例,其他 8 例。选择 20 例正常人作为对照组,检测治疗前、后血清中 VEGF、HIF-1 α 含量。

1.1.1 纳入标准 ① 经 CT、超声或两种以上影像学诊断确诊;② 病理确诊;③ 符合 BCLC 标准;④ 凝血功能正常。

1.1.2 排除标准 ① KPS 评分 < 90 分;② 腹水(中 ~ 大量);③ 凝血异常;④ 转氨酶升高大于正常值 3 倍以上。

1.2 治疗方案

患者取仰卧位,常规消毒铺巾后,右侧腹股沟处股动脉处局部麻醉,置入导管后,“冒烟”示在动脉内,将导管置于腹腔干内造影示肝内多发异常肿瘤染色,超选择肿瘤供血动脉给予药物灌注化疗,根据肿瘤大小再给予碘油等混合乳剂栓塞治疗。治疗完毕后,肝内碘油沉积良好,异常肿瘤染色基本消失。

1.3 血清 HIF-1 α 、VEGF 含量检测

在术前、术后 1 d、1 周、1 个月时,采集清晨空腹外周静脉血液 4 ml,置无菌管中,静置 30 ~ 60 min, 3 000 g 离心 15 min,离心后取血清置于 -80℃冰箱待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 HIF-1 α 、VEGF 含量,按说明书操作,全自动酶标仪 450 nm 波长处测吸光度(A)值,进行双孔检测,获得标本血清中 HIF-1 α 、VEGF 的含量。

1.4 计算血清 HIF-1 α 、VEGF 中位值

测出术前、术后血清 HIF-1 α 、VEGF 含量,计算术后 1 d 和 1 周的血清 HIF-1 α 、VEGF 中位值,根据

中位值划分血清 HIF-1 α 、VEGF 含量的高低,评价其含量对预后的影响。

1.5 多因素分析

根据影像学、实验室检查及随访情况,对相关临床数据进行分类及统计,对常见影响肝癌预后的因素进行分析,如 KPS 评分、Child-Pugh 分级、门脉癌栓、血管侵犯、肝内外转移等因素对生存时间的影响。

1.6 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行分析。用 Log-Rank 等级检验进行比较,以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。用 Cox 回归模型分析对 KPS 评分、Child-Pugh 分级、门脉癌栓、血管侵犯、肝内外转移等因素对生存时间的影响。用 Kaplan-Meier 分析 TACE 术后血清 HIF-1 α 、VEGF 含量对预后的生存曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

60 例患者中,因不能行手术切除而首次行 TACE 治疗 33 例,27 例为术后再次复发,基本行 2 ~ 3 次 TACE 术,平均治疗间隔时间为 1 ~ 6 个月。47 例在 TACE 治疗 1 个月后病灶内碘油沉积良好,病灶内未见肿瘤血供;所有患者基本情况满足:KPS 评分 ≥ 90 分。

2.1 治疗前、后血清 HIF-1 α 、VEGF 含量变化

60 例患者治疗前、后血清 HIF-1 α 、VEGF 含量呈现不同的变化。TACE 组患者术前 HIF-1 α 、VEGF 含量明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.001$)。与术前相比,TACE 组患者术后第 1 天血清内 HIF-1 α 含量明显升高($P < 0.001$),而血清 VEGF 含量与术前相比差异无统计学意义($P > 0.05$);术后 1 周和 1 个月时血清内 HIF-1 α 、VEGF 含量明显下降($P < 0.05$,表 1)。

表 2 肝癌患者术前、术后血清 HIF-1 α 、VEGF 含量

组别	HIF-1 α (pg/ml)	VEGF(pg/ml)
对照组	15.1 \pm 5.07	49.9 \pm 11.2
TACE 组		
术前 1 d	175.7 \pm 62.2 ^a	346.6 \pm 134.6 ^a
术后 1 d	603.1 \pm 166.6 ^b	353.1 \pm 60.2
术后 1 周	210.7 \pm 61.5 ^b	300.1 \pm 82.6 ^b
术后 1 个月	146.8 \pm 50.6 ^b	244.8 \pm 54.5 ^b

与对照组相比 ^a $P < 0.05$,与术前相比 ^b $P < 0.05$

2.2 术后血清 HIF-1 α 、VEGF 含量与临床特点关系

肝癌患者 TACE 术后不同时间血清 HIF-1 α 、VEGF 含量指标与门脉癌栓、Child-Pugh 分级、KPS 评分、BCLC 分期及血管侵犯等相关($P < 0.05$);而

与年龄、AFP 含量、肝炎及肿瘤大小等无相关性($P > 0.05$,表 2)。

表 2 术后血清 HIF-1 α 、VEGF 含量与临床特点的关系

相关因素	例数	HIF-1 α (pg/ml) 术后 1 d	P 值	VEGF(pg/ml) 术后 1 周	P 值
门脉癌栓			0.025		0.000
有	12	698.8 \pm 205.4		376.5 \pm 62.6	
无	48	579.4 \pm 148.3		281.0 \pm 76.1	
Child-Pugh 分级			0.000		0.000
A	21	487.3 \pm 147.1		250.5 \pm 70.4	
B	35	664.8 \pm 131.0		316.5 \pm 74.5	
C	4	720.6 \pm 197.0		393.1 \pm 48.7	
Kps 评分			0.000		0.001
100 分	52	568.8 \pm 151.2		286.9 \pm 74.4	
≥ 90 分	8	825.5 \pm 46.7		385.7 \pm 86.7	
血管侵犯			0.005		0.000
有	17	696.8 \pm 150.7		391.2 \pm 29.1	
无	43	566.0 \pm 159.3		264.0 \pm 67.7	
肝炎			0.697		0.301
HBV	38	594.2 \pm 154.7		288.6 \pm 77.5	
HCV	14	588.7 \pm 173.0		311.0 \pm 93.4	
其他	8	540.7 \pm 160.2		335.3 \pm 85.1	
AFP 含量(g/L)			0.397		0.807
≤ 400	45	613.7 \pm 168.6		301.6 \pm 84.9	
> 400	15	571.2 \pm 161.9		295.5 \pm 78.0	
肿瘤大小			0.970		0.359
> 5 cm	34	603.8 \pm 171.9		291.4 \pm 76.5	
≤ 5 cm	26	602.1 \pm 162.9		311.4 \pm 90.3	
年龄			0.220		0.875
> 60 岁	36	624.7 \pm 173.9		298.7 \pm 78.4	
≤ 60 岁	24	570.5 \pm 152.9		302.1 \pm 90.3	
BCLC 分期			0.002		0.000
0 期	11	450.7 \pm 72.8		209.1 \pm 23.3	
A 期	22	615.3 \pm 190.5		297.9 \pm 86.6	
B 期	27	655.1 \pm 166.6		338.9 \pm 64.5	

2.3 相关因素对生存时间的影响

经 Log-rank 检验,本组患者中位生存时间为 36 个月,5 年累积生存率为 43.3%。Cox 回归分析回归系数对风险度的变化,发现肝癌合并门脉癌栓及血管侵犯者的生存时间短于无门脉癌栓及血管侵犯者,同时不同的分级、分期及评分标准对生存时间有较大影响,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 血清内 HIF-1 α 、VEGF 变化对生存时间的影响

肝癌患者在 TACE 治疗后,血清内 HIF-1 α 、VEGF 含量与肝癌伴有门脉癌栓、Child-Pugh 分级、KPS 评分、BCLC 分期及血管侵犯等因素有明显相关性。按术后 1d、1 周血清 HIF-1 α 、VEGF 含量中位值(HIF-1 α = 588.2 pg/ml,VEGF = 296.3 pg/ml)为界划分高值或低值,经 Kaplan-Meier 分析预后的生存曲线,发现血清内 HIF-1 α 、VEGF 的含量高于中位值,其 5 年生存率较差,表明术后血清 HIF-1 α 、VEGF 含量的高低对预后有明显影响($P < 0.05$,图

表 3 Cox 回归分析多因素对生存时间的影响

参数	B	SE	Wald	df	sig.	Exp(B)	95.0%CI 用于 Exp(B)	
							下限	上限
门脉癌栓	1.298	0.618	4.417	1	0.036	3.663	1.091	12.293
Child-Pugh 分级								
A 级			7.994	2	0.018			
B 级	3.953	1.446	7.470	1	0.006	52.072	3.059	886.311
C 级	4.269	1.968	6.708	1	0.001	75.295	4.799	984.344
KPS 评分	1.396	0.601	5.386	1	0.020	4.038	1.242	13.125
血管侵犯	1.150	0.516	4.977	1	0.026	3.160	1.150	8.681
BCLC 分期								
0 期			6.301	2	0.043			
A 期	1.257	0.548	5.264	1	0.022	3.515	1.201	10.287
B 期	1.310	0.853	4.396	1	0.038	3.527	1.024	12.128

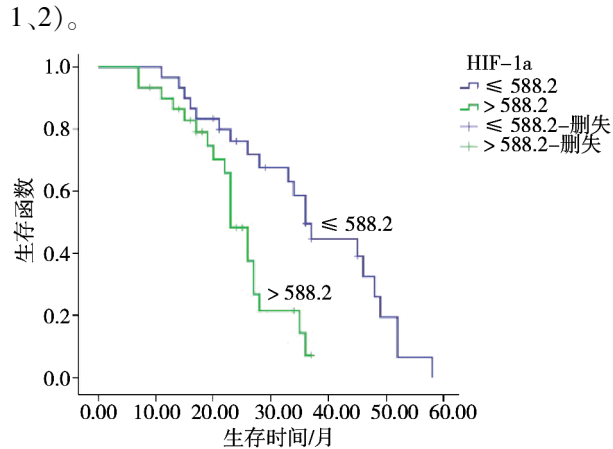


图 1 术后血清 HIF-1α 含量高低对生存时间的影响

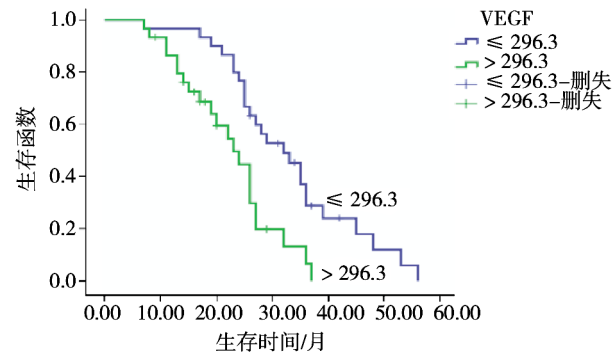


图 2 术后血清 VEGF 含量高低对生存时间的影响

3 讨论

肝癌血供的 75% ~ 80%来自于肝动脉,TACE 阻断供血动脉后,导致肿瘤组织缺氧。在缺氧状态下,HIF-1α 是调节细胞内氧代谢的关键因子之一,通过诱导多种血管生长因子表达刺激新生血管发生,促进肿瘤生长,其中以 VEGF 最为明显^[5-6]。Ryan 等^[7]发现在恶性肿瘤中 HIF-1α 水平高,可能是因为组织氧浓度降低,导致 HIF-1α 的表达增高。同时有文献报道,血清 HIF-1α、VEGF 含量变化主要是术后癌细胞缺氧、坏死^[8-10],促使 HIF-1α 释放,诱导

VEGF 表达,促进癌组织生长、浸润、转移,因此,在缺氧状态下 VEGF 诱导新生血管的形成,可作为对肿瘤经 TACE 治疗后预测预后的一项重要指标。国内有文献报道,TACE 术后肝细胞从缺氧到肿瘤新生血管生成过程中血清 HIF-1α、VEGF 含量会发生较大变化^[11],由于 VEGF 诱导血管的生长晚于 HIF-1α 的变化,根据本文所得患者的基本数据发现,与术前相比,术后 1 d 的 HIF-1α 含量达到高峰 ($P < 0.001$),而血清 VEGF 含量无差异 ($P > 0.05$);术后 1 周 VEGF 含量较术前明显下降 ($P < 0.05$)。TACE 治疗后血清 HIF-1α、VEGF 含量变化主要因为栓塞后病灶组织缺血、缺氧,术后急性诱导 HIF-1α 的快速表达与释放,随着肿瘤组织缺血、缺氧,肿瘤细胞坏死及肿瘤对氧耐受性增加,术后 1 周血清 VEGF 含量较术后 1 d 变化较大,表明肿瘤新生血管生成。因此,测量血清 HIF-1α、VEGF 含量变化可作为介入术后评估疗效的良好指标。

肝癌生长依赖新生血管生成,病灶 > 0.5 mm 时诱导血管内皮细胞增殖。有研究证实 VEGF 有自分泌功能,能刺激癌细胞扩增,促使肿瘤新生血管生长加快,同时观察到癌组织 VEGF 呈高表达状态,与肿瘤进展及转移明显相关^[12-13]。文献报道在许多动物及人类肿瘤细胞中 VEGF 均呈高表达,且 VEGF 的表达还可作为预后的一项预测指标。本研究对肝癌的 Child-Pugh 分级、KPS 评分、BCLC 分期及伴有门脉癌栓、血管侵犯等因素进行分析,发现不同的分级、评分及分期 HIF-1α、VEGF 含量在 TACE 术后有不同变化 ($P < 0.05$);同时伴有门脉癌栓、血管侵犯者血清 HIF-1α、VEGF 含量明显高于无伴有门脉癌栓及血管侵犯者 ($P < 0.05$);而与年龄、AFP 含量、肝炎及肿瘤大小等对预后的影响差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。多因素分析发现血清 HIF-1α、VEGF 含量变化对预后起重要作用。本研究

证实肿瘤供血动脉栓塞后,组织缺氧,诱导 HIF-1 α 产生,经过细胞一系列的反应,促使 VEGF 表达增强。本研究通过 COX 回归模型观察 TACE 术后回归系数对风险度的影响,发现主要相关因素在 5 年累计生存时间呈不同变化,肝癌合并门脉癌栓及血管侵犯者的生存时间较无门脉癌栓及血管侵犯者差,同时不同的分级、分期及评分标准对生存时间有较大影响,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

有文献报道,对 TACE 治疗患者术前血清 VEGF 含量进行分析,得出中位值(VEGF = 285 $\mu\text{g/L}$),根据中位值分阴性、阳性,根据分组情况证实血清 VEGF 含量高于中位值,其预后较差^[14]。在 TACE 治疗后,是否可以在缺氧状态下使 HIF-1 α 表达下调,增加组织对缺氧的耐受性,使 VEGF 表达减少,减少肿瘤新生血管形成,是否可以根据 HIF-1 α 表达高低提出参考值,对预后进行预测仍有待进一步研究。本文尝试性提出 TACE 术后中位值概念,期望能在 TACE 术后按血清 HIF-1 α 、VEGF 含量变化对预后进行有效预测。本文不足之处是病例数较少,尚需扩大样本进行临床分析及研究。

[参 考 文 献]

- [1] Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Kulik LM, et al. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comprehensive imaging and survival analysis in a 172 - patient cohort [J]. Radiology, 2010, 255: 955 - 965.
- [2] Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma [J]. Gastroenterology, 2004, 127 (5 Suppl): S179 - 188.
- [3] Bruix J, Sherman M. American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update [J]. Hepatology, 2011, 53: 1020 - 1022.
- [4] Mathonnet M, Descottes B, Valleix D, et al. Quantitative analysis using ELISA of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in human colorectal Cancer, liver metastasis of colorectal Cancer and hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12: 3782 - 3783.
- [5] Zhong H, De Marzo AM, Laughner E, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1 α in common human cancers and their metastases[J]. Cancer Res, 1999, 59: 5830 - 5835.
- [6] Cao D, Hou M, Guan YS, et al. Expression of HIF-1 α and VEGF in colorectal cancer: association with clinical outcomes and prognostic implications[J]. BMC Cancer, 2009, 9: 432.
- [7] Ryan HE, Poloni M, McNulty W, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α is a positive factor in solid tumor growth[J]. Cancer Res, 2000, 60: 4010 - 4015.
- [8] 黄清玲, 郑大利, 张 声, 等. 原发性肝癌中结构型一氧化氮合酶 mRNA 的表达及其意义 [J]. 中华肿瘤杂志, 2003, 25: 250 - 254.
- [9] 郑延波, 徐 克. 缺氧诱导因子-1 α 在兔 VX2 肝癌模型 TACE 术后的表达及其临床意义 [J]. 介入放射学杂志, 2007, 16: 334 - 338.
- [10] Zagzag D, Zhong HJ, Scalzitti JM, et al. Expression of hypoxia-inducible factor 1 α in brain tumors: association with angiogenesis, invasion, and progression[J]. Cancer, 2000, 88: 2606 - 2618.
- [11] 肖恩华, 李锦清, 黄洁夫. 术前经动脉化疗栓塞对肝癌细胞增殖的影响[J]. 介入放射学杂志, 2004, 13: 31 - 34.
- [12] Liu Y, Poon RT, Li Q, et al. Both antiangiogenesis - and angiogenesis - independent effects are responsible for hepatocellular carcinoma growth arrest by tyrosine kinase inhibitor PTK787/ZK222584[J]. Cancer Res, 2005, 65: 3691 - 3699.
- [13] Zhao J, Hu J, Cai J, et al. Vascular endothelial growth factor expression in serum of patients with hepatocellular carcinoma[J]. Chin Med J(Engl), 2003, 116: 772 - 776.
- [14] Guo JH, Zhu X, Li XT, et al. Impact of serum vascular endothelial growth factor on prognosis in patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization[J]. Chin J Cancer Res, 2012, 24: 36 - 43.

(收稿日期:2013-06-02)

(本文编辑:侯虹鲁)