·心脏介入 Cardiac intervention·

急性心肌梗死患者药物洗脱支架植入后光学相干层析成像研究

张文俐、朱政斌、杜 润、朱劲舟、刘慧竹、张瑞岩

【摘要】目的 采用光学相干层析成像(OCT)技术观察急性心肌梗死(AMI)患者药物洗脱支架(DES)植入1年后血管内膜增生及支架小梁覆盖程度,并与稳定型心绞痛(SA)患者作比较。方法 人选2011年3月至2012年7月因冠心病接受 DES 植人术治疗患者39例,其中 AMI 患者16例,SA 患者23例。术后1年复查冠状动脉造影和OCT检查,测定新生内膜厚度、面积、容积、支架小梁覆盖及贴壁比率。结果 OCT测定结果显示,AMI组与SA组相比,平均新生内膜厚度(66.8 mm±20.7 mm对121.6 mm±135.7 mm,P=0.022)、新生内膜容量比率(5.66%±3.18%对11.88%±8.22%,P=0.005)、新生内膜>100 μm截面数比率(22.56%±23.99%对40.14%±30.01%,P=0.034)和支架小梁总体覆盖率(93.42%±7.03%对89.27%±6.40%,P=0.007)均明显较低。结论 AMI患者植入DES后内膜修复情况不佳,内膜增生及支架小梁覆盖率较差。

【关键词】 急性心肌梗死;稳定型心绞痛;药物洗脱支架;光学相干层析成像中图分类号:R528.1 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2015)-04-0287-05

Assessment of vascular healing with optical coherence tomography in patients with acute myocardial infarction after receiving drug-eluting stent implantation ZHANG Wen-li, ZHU Zheng-bin, DU Run, ZHU Jin-zhou, LIU Hui-zhu, ZHANG Rui-yan. Department of Cardiology, Affiliated Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

Corresponding author: ZHANG Rui-yan, E-mail: zhangruiyan@263.net

[Abstract] Objective By using optical coherence tomography (OCT) to evaluate the vascular neointimal hyperplasia and the stent strut coverage degree in patients with acute myocardial infarction (AMI) and in patients with stable angina (SA) one year after receiving drug-eluting stent (DES) implantation, and to compare the clinical results between the two groups. Methods A total of 39 patients, who received DES implantation due to coronary heart disease, including AMI (n=16, AMI group) and SA (n=23, SA group), during the period from March 2011 to July 2012, were enrolled in this study. One year after DES implantation, coronary angiography and OCT reexaminations were performed in all patients. The neointimal hyperplasia (NIH) thickness, NIH area, NIH volume, strut coverage and apposition rate were determined with OCT. The results were compared between the two groups. Results OCT measuring results showed that the mean NIH thickness of AMI group and SA group was (66.8±20.7) mm and (121.6±135.7) mm respectively (P=0.022); the NIH volume ratio were 5.66%±3.18% and 11.88%±8.22% respectively (P= 0.005); the percentage of cross-section with NIH thickness over 100 µm was 22.56%±23.99% and 40.14%± 30.01% respectively (P=0.034); and the percentage of overall stent strut coverage was 89.27% ±6.40% and $93.42\%\pm7.03\%$ respectively (P=0.007). All the above mentioned data of AMI group were obviously lower than those of SA group. Conclusion After DES implantation, the intimal repair, intimal hyperplasia and stent strut coverage in AMI patients are poorer.(J Intervent Radiol, 2015, 24: 287-291)

[Key words] acute myocardial infarction; stable angina; drug-eluting stent; optical coherence tomography

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2015.04.003

作者单位: 200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院心内科

通信作者: 张瑞岩 E-mail: zhangruiyan@263.net

临床研究显示,与稳定型心绞痛(SA)患者相 比,急性冠状动脉综合征(ACS)患者支架植入术后 心血管事件及血栓事件明显增加[1]。尸检研究发现 ACS 患者存在支架小梁未覆盖、纤维蛋白沉积及炎 性反应明显[2]。近年血管内成像技术不断革新,光学 相干层析成像(OCT)技术特有的高分辨率(10~ 15 μm)可用于精确分析药物洗脱支架(DES)植入 术后血管修复,如内膜增生、支架贴壁不良(ISA)及 内膜增生形态等情况。精确评估支架小梁覆盖程 度,可作为预测支架血栓形成及决定 DES 植入术后 双联抗血小板应用最佳时间的依据。目前 OCT 技术 对血管修复情况的分析大多集中于不同类型支架 植入后数据比较研究,对急性心肌梗死(AMI)患者 和 SA 患者 DES 植入后数据的比较研究仍然不足。 为此,我们采用 OCT 技术比较分析 AMI 患者和 SA 患者 DES 植入后内膜增生及 ISA, 为后续抗血小板 治疗提供可靠依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集上海交通大学医学院附属瑞金医院 2011 年 3 月至 2012 年 7 月因冠心病接受介入治疗并于 1年后再次住院复查并接受冠状动脉造影及 OCT 检测患者的临床特征、造影表现及住院治疗情况, 同时评估患者冠状动脉病变情况。排除标准:①未 经治疗的左主干病变:②曾接受冠状动脉搭桥手 术:③OCT 检查前接受过球囊预扩张:④小血管、分 叉病变,扭曲或严重狭窄病变:⑤超出 OCT 技术范 围的血管病变(距离主干近端开口 10 mm 内或血管 直径≥3.4 mm); ⑥OCT 检测前血流动力学不稳定 (严重 AMI、充血性心力衰竭或射血分数≤35%);⑦ 严重肾功能不全;⑧ OCT 图像质量差。通过筛选共 入选患者 39 例, 其中 SA 患者 23 例, AMI 患者 16 例。AMI 定义依据缺血性胸痛病史、典型心电图表 现及心肌酶谱升高,SA 多表现为劳力性心绞痛,病 情稳定无进展。

1.2 方法

1.2.1 冠状动脉造影及介入治疗 采用美国通用公司 Innova 2100 - IQ 型 DSA 造影机,以标准 Judkins 法行选择性定量冠状动脉造影。根据标准手术程序、血管直径 1:1.1~1.2 比例植入 DES,所有患者均经比 DES 直径大 0.25~0.5 mm 的后扩张球囊,以 12~18 atm 压力扩张 10 s 以上。手术成功标准定义为残余狭窄<20%,TIMI 血流分级为 3 级。

1.2.2 OCT 图像获取及分析 通过桡动脉途径引入 6 F 导引导管,采用美国 St.Jude 医疗公司 C7XR 型 血管内 OCT 系统,将 OCT 导管伸入支架远端 5 mm 以远,自动回撤速度设定在 20 mm/s;获取 OCT 图 像过程中为清除管内血液,使用对比剂进行持续冲 刷。利用 LightLab 图像分析软件对 OCT 数据进行定 量分析。分析前需先进行 Z 偏移校准,对支架段血 管每隔 1.0 mm(5 个截面)进行测量分析;测量内容 包括基础信息、支架小梁信息,所有目测标准的定 义均依据 2012 年美国心脏病学会 OCT 专家共识[3]。 基础信息,即对每个截面半自动采集的基础信息, 包括支架直径、管腔直径、管腔面积、支架面积、管 腔体积、支架体积、内膜增生面积、内膜增生体积 等;支架小梁信息,即从每个横截面角度及总体支 架小梁角度进行目测分析、观察支架小梁内膜覆 盖、贴壁情况。覆盖支架小梁定义:支架小梁腔面可 见内膜完全覆盖;ISA 定义:支架小梁表面与血管腔 面之间距离超过一定数值,该数值因支架种类不同 而异(支架小梁厚度+聚合物厚度+OCT 分辨率),分 别为 Firebird[™] 支架≥130 μm, Firebird 2[™] 支架 ≥113 µm, Xience-V[™] 支架≥108 µm, Excel[™] 支架 ≥154 µm。血管分叉处的非贴壁支架小梁虽纳入支 架小梁覆盖分析范围,但在ISA分析中予以除外。 1.2.3 统计学分析 采用 SPSS 20.0 软件进行统计 学分析。各组间连续变量的两组间比较用双尾 t 检 验,非参数检验用 Mann-Whitney U 检验法,多组间 比较用最小显著性差异 ANOVA 法, 非参数检验用 Kruskal-Wallis ANOVA 法,各组数据以均数±标准 差表示。比较计数资料用卡方检验或 Fisher 精确概 率检验,各组数据均以数量(百分数)表示。采用二 元 Logistic 多因素回归分析研究内膜贴壁不良、内 膜覆盖情况等危险因素,同时绘制感受性曲线评估 敏感性和特异性。P<0.05 视为有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床基线特征

与 SA 组相比, AMI 组吸烟患者较多, 左心室射血分数较低, 肌酸激酶较高。两组患者年龄、性别、体重指数、2 型糖尿病者比率、高血压者比率、高血脂者比率及各项实验室指标均未见明显差异。

2.2 定量冠状动脉造影

DES 植人术后 1 年定量冠状动脉造影显示,两组患者晚期支架内管腔丢失、节段内管腔丢失均无明显差异(*P*>0.05),SA 组患者植入 Xience-V™ 支架

较多(34.3%对 0%, P=0.004)(表 1)。

表 1 定量冠状动脉造影结果

化工 尼里尼 (
项目	SA 组 23 例 31 支架	AMI 组 16 例 20 支架		
支架长度/mm	26.32±6.70	29.05±6.76		
支架直径/mm	2.97±0.45	3.03 ± 0.37		
长病变(例/%)	17/54.8	15/75.0		
支架植人后最小管腔直径/mm				
支架内	2.29±0.61	2.32±0.43		
节段内	2.16±0.51	2.10±0.57		
参考血管直径	2.77±0.57	2.70 ± 0.74		
随访时最小管腔直径/mm				
支架内	2.24±0.71	2.29 ± 0.38		
节段内	2.10±0.66	2.22±0.35		
参考血管直径	2.94±0.74	2.89 ± 0.45		
晚期管腔直径丢失/mm				
支架内	0.11±0.73	-0.05 ± 0.50		
节段内	0.13±0.77	-0.18 ± 0.62		
二次造影再狭窄(例/%)	1/3.2	1/5		
支架类型				
Firebird 2™(例/%)	8/25.8	9/45		
Firebird™(例/%)	4/12.9	3/15		
Excel™(例/%)	8/25.8	8/4		
Xience-V™(例/%)	11/34.3*	0/0		

注:*与 AMI 患者相比, P=0.004

2.3 OCT 定量测定

OCT 定量测定显示,两组患者平均管腔面积、平均支架面积、平均新生内膜面积、最小新生内膜面积和最大贴壁不良面积相似,平均新生内膜厚度在 AMI 组明显低于 SA 组 (66.8 mm±20.7 mm 对 121.6 mm±135.7 mm, *P*=0.022);容积测定显示,两组

贴壁不良容量并无明显差异,但新生内膜容量比率 在 AMI 组明显低于 SA 组(5.66±3.18%对 11.88± 8.22%, *P*=0.005)(表 2)。

表 2 OCT 定量测量结果

W = Odf/CE/WE-HAI				
项目	SA 组 23 例 31 支架	AMI 组 16 例 20 支架	<i>P</i> 值	
病变长度/mm	26.47±7.03	28.53±7.12		
平均管腔面积/mm²	5.61±2.17	6.25±1.50		
最小管腔面积/mm²	3.92 ± 1.82	4.59±1.51		
平均支架面积/mm²	6.15±2.22	6.58±1.57		
最小支架面积/mm²	4.65 ± 2.02	4.91±1.55		
平均新生内膜厚度/μm	121.6±135.7	66.8±20.7	0.022^{*}	
平均新生内膜面积/mm ²	0.71±0.56	0.44 ± 0.20		
最小新生内膜面积/mm2	0.16±0.21	0.10±0.06		
最大贴壁不良面积/mm2	1.00±2.51	0.63±0.98		
贴壁不良容量/mm³	4.04±13.11	2.81±5.33		
贴壁不良容量比率/%	4.41±13.59	1.67±2.94		
管腔容量/mm³	156.51±84.23	185.31±77.66		
支架容量/mm³	172.71±90.11	195.09±81.33		
新生内膜容量/mm³	18.64±15.90	12.57±6.59		
新生内膜容量比率/%	11.88±8.22	5.66±3.18	0.005^{*}	

注:*有统计学意义

支架小梁覆盖及贴壁情况显示,AMI 组任意未覆盖支架小梁截面比率高于 SA 组(41.59 \pm 17.94% 对 28.06 \pm 22.91%,P=0.014),新生内膜>100 μ m 截面数比率明显低于 SA 组(22.56 \pm 23.99%对 40.14 \pm 30.01%,P=0.034); AMI 组支架小梁总体覆盖率明显低于 SA 组(93.42 \pm 7.03%对 89.27 \pm 6.40%,P=0.007);两组支架小梁贴壁情况未见明显差异(表3)。

表3 OCT 定量测定支架小梁覆盖及贴壁情况

参数	SA 组 31 支架 825 截面 8358 小梁	AMI 组 20 支架 582 截面 5258 小梁	P 值
任意未覆盖支架小梁截面比率/%	28.06±22.91	41.59±17.94	0.014*
未覆盖支架小梁比率超 0.3 截面比率/%	7.25±11.47	10.77±12.00	
任意贴壁不良支架小梁截面比率/%	6.87±18.19	8.42±13.61	
内膜>100 μm 截面比率/%	40.14±30.01	22.56±23.99	0.034^{*}
支架小梁内膜覆盖率/%	93.42±7.03	89.27±6.40	0.007^{*}
支架小梁未覆盖率/%	6.48±7.09	10.73±6.39	0.006^{*}
最长未覆盖长度/mm	2.46±2.36	2.95±1.83	
支架小梁贴壁良好比率/%	95.73±11.20	95.90±6.02	
支架小梁贴壁不良比率/%	3.47±10.98	3.39±5.76	
覆盖比率/%	21.20±37.55	31.00±39.33	
未覆盖比率/%	7.74±20.56	14.00±23.71	
最长未贴壁长度/mm	1.48±3.98	1.64±3.09	
分叉处未贴壁小梁比率/%	0.80±0.85	0.71±0.80	

注:*有统计学意义

单因素回归分析显示,不同支架植入后任意未 覆盖支架小梁截面、内膜>100 μm 截面、任意贴壁 不良小梁截面比率间差异均无明显统计学意义 (P值均>0.05)。

3 讨论

既往研究显示,ACS 是晚期支架内血栓形成的独立危险因素[4]。研究证实,晚期支架内血栓形成与

OCT 检测的支架小梁未覆盖程度及血管内超声 (IVUS)检测的血管正性重构相关^[5]。OCT 检测未覆盖支架的临床意义及其与冠心病病变类型的关系并未充分证实。Gonzalo 等^[6]在支架植入6个月 OCT 研究中证实,ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者 ISA 及支架未覆盖率均较 SA 患者高。Kim 等^[7]在不同类型支架植入9个月 OCT 研究中证实,支架小梁未覆盖率在 ACS 患者中明显较高。Raeber 等^[8]在支架植

人术后 5 年 OCT 研究中证实, ACS 患者尤其是 AMI 患者支架未覆盖率较 SA 患者高, ISA 发生率也较高。上述各不同随访期的研究均表明, DES 植人后血管修复应答与患者冠心病病变类型相关, AMI 患者内膜覆盖率及支架贴壁较差。

目前关于 DES 植入后内膜覆盖不全的机制并 不明确,冠心病病变类型、支架药物及其药代动力 学、支架设计等均可能起着重要作用。我们推断,病 变类型不同所致内膜覆盖不全的可能机制在于:① 与内膜下斑块形态相关。ACS病变多以大的含有脂 质核心和血栓的脂质湖为主,而 SA 病变多由纤维 组织和钙化组织构成[9]。由于 DES 药物的疏水性, 其与富含脂质的斑块之间具有高亲和力,在 DES 嵌 入斑块中可以保持较长时间,这些区域多无血管分 布,难以吸引迁移增殖的细胞[10]。② 血栓负荷可能 延缓 DES 药物的冲刷作用,血栓不断摄取药物,其 浓度增加后可延迟平滑肌细胞增殖和内皮修复[11]。 Gonzalo 等[6]在为期 6 个月 OCT 随访研究中发现, 支架未覆盖总概率为 76.6%, STEMI 患者支架小梁 未覆盖率明显较高(P=0.04),同时未覆盖支架也较 为分散,表现为未覆盖支架小梁截面比率较高; STEMI 患者新生内膜分布并不均匀,可能与支架植 入处斑块的离心程度及组成成分相关。Takano 等[12] 在一项为期2年OCT随访研究中发现,81%患者支 架未覆盖。本研究显示,排除不同支架影响后 OCT 测得的 1~2 年随访期内支架小梁未覆盖率为 90.2%, 其中 83.9%为 SA 患者,100%为 AMI 患者; 内膜增生厚度及新生内膜容积率在 AMI 组最低; AMI 组支架未覆盖率明显高于 SA 组, 且未覆盖支 架较为分散,表现为未覆盖支架小梁截面比率较 高。结果提示, AMI 患者病变血管植入 DES 后血管 内膜修复作用较 SA 患者延迟, 符合既往病理研究 结果[10]。

冠心病病变类型、支架药物、聚合物、支架设计等均可能影响 ISA。心肌梗死患者晚期获得性 ISA的一个重要原因是血栓溶解^[13]。脂质核的大小亦起到一定作用,支架植入破裂的斑块、小梁嵌入坏死核后内膜修复应答过程,也是 ACS 患者晚期获得性 ISA 的重要原因之一^[14]。Hong 等^[15]报道在 6 个月随访期间 IVUS 测得的 DES 植入后晚期 ISA 发生率为 31.8%,Gonzalo 等^[6]报道 6 个月随访期间 OCT 测得的 DES 植入后晚期 ISA 发生率为 31.8%,基本 发生率为 75%,其中 STEMI 患者 ISA 发生率较 SA 患者高,无论是支架小梁总体 ISA 比率(P=0.001),还是 ISA 支架小梁截

面比率。有多项 IVUS 研究报道 DES 植入后 ISA 与 远期随访中的临床事件并不相关[15-17]。亦有 IVUS 研 究报道提示 ISA 与随后出现的血栓形成可能相 关[13,18]。事实证明,OCT与IVUS相比常可检出ISA, 尽管大多数 ISA 患者在远期随访中并未经历临床 事件[19]。此外,多项 OCT 研究提示,并非所有血栓形 成患者均会出现 ISA[20]。这提示 OCT 评估 ISA、血栓 形成及临床事件之间关系,有待进一步商榷。本研 究显示,1~2 年随访期内 OCT 测得 DES 植入后晚期 ISA 发生率为 64.7%, 其中 71%为 SA 患者,45%为 AMI 患者,有血栓形成的 AMI 患者均发生 ISA,而 有血栓形成的 SA 患者中 16.1%未发生 ISA;两组支 架小梁贴壁不良比率、任意贴壁不良支架小梁截面 比率之差异,无明显统计学意义。以上研究提示,本 组总体 ISA 发生率较高,两组间 ISA 虽未见明显差 异,但在血栓形成患者中 AMI 患者 ISA 发生率较 高;OCT 检测显示的血栓与临床事件的关系,目前 尚不明确。

本研究样本量较小,缺乏 DES 植入术后即刻 OCT 资料,仍存在一定局限性。虽然不同支架对病变的作用目前未见明显差异,但仍需要考虑药物、支架的影响因素。

综上所述,DES 植入后血管修复应答过程受冠心病病变类型影响,AMI 患者内膜修复情况较 SA 患者差。

[参考文献]

- [1] 丁雪燕,刘夙璇,秦永文. 冠状动脉西罗莫司洗脱支架植人术后晚期及超晚期支架内血栓形成的临床研究[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 1023-1027.
- [2] Farb A, Burke AP, Kolodgie FD, et al. Pathological mechanisms of fatal late coronary stent thrombosis in humans[J]. Circulation, 2003, 108: 1701-1706.
- [3] Tearney GJ, Regar E, Akasaka TA, et al. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies a report from the international working group for intravascular optical coherence tomography standardization and validation [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59: 1058-1072.
- [4] Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus - eluting and paclitaxel eluting stents in routine clinical practice: data from a large twoinstitutional cohort study[J]. Lancet, 2007, 369: 667-678.
- [5] Guagliumi G, Sirbu V, Musumeci G, et al. Examination of the in vivo mechanisms of late drug-eluting stent thrombosis: findings from optical coherence tomography and intravascular ultrasound

- imaging[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2012, 5: 12-20.
- [6] Gonzalo N, Barlis P, Serruys PW, et al. Incomplete stent apposition and delayed tissue coverage are more frequent in Drug-Eluting stents implanted during primary percutaneous coronary intervention for ST-Segment elevation myocardial infarction than in Drug-Eluting stents implanted for stable/unstable angina insights from optical coherence tomography[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2009, 2: 445-452.
- [7] Kim JS, Fan CY, Choi D, et al. Different patterns of neointimal coverage between acute coronary syndrome and stable angina after various types of drug-eluting stents implantation; 9-month follow-up optical coherence tomography study [J]. Int J Cardiol, 2011, 146: 341-346.
- [8] Raeber L, Zanchin T, Baumgartner S, et al. Differential healing response attributed to culprit lesions of patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery after implantation of drug-eluting stents: An optical coherence tomography study [J]. Int J Cardiol, 2014, 173: 259-267.
- [9] Narula J, Nakano M, Virmani R, et al. Histopathologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and noninvasive detection of vulnerable plaques[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61: 1041-1051.
- [10] Nakazawa G, Finn AV, Joner M, et al. Delayed arterial healing and increased late stent thrombosis at culprit sites after drugeluting stent placement for acute myocardial infarction patients -An autopsy study[J]. Circulation, 2008, 118: 1138-1145.
- [11] Hwang CW, Levin AD, Jonas M, et al. Thrombosis modulates arterial drug distribution for drug-eluting stents [J]. Circulation, 2005, 111: 1619-1626.
- [12] Takano M, Yamamoto M, Inami S, et al. Long-term follow-up evaluation after sirolimus-eluting stent implantation by optical coherence tomography: do uncovered struts persist? [J]. J Am

- Coll Cardiol, 2008, 51: 968-969
- [13] Cook S, Wenaweser P, Togni M, et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation [J]. Circulation, 2007, 115: 2426-2434.
- [14] Finn AV, Nakazawa G, Ladich E, et al. Does underlying plaque morphology play a role in vessel healing after drug-eluting stent implantation?[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2008, 1: 485-488.
- [15] Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. Late stent malapposition after drug-eluting stent implantation-An intravascular ultrasound analysis with long-term follow-up[J]. Circulation, 2006, 113: 414-419.
- [16] Degertekin M, Serruys PW, Tanabe K, et al. Long-term follow-up of incomplete stent apposition in patients who received sirolimuseluting stent for de novo coronary lesions. An intravascular ultrasound analysis[J]. Circulation, 2003, 108: 2747-2750.
- [17] Tanabe K, Serruys PW, Degertekin M, et al. Incomplete stent apposition after implantation of paclitaxel-eluting stents or bare metal stents-Insights from the randomized TAXUS II trial [J]. Circulation, 2005, 111: 900-905.
- [18] Alfonso Manterola F, Suarez A, Perez-Vizcayno M, et al. Intravascular ultrasound findings during episodes of drug-eluting stent thrombosis[J]. Eur Heart J, 2007, 28: 673-674.
- [19] Xie Y, Takano M, Murakami D, et al. Comparison of neointimal coverage by optical coherence tomography of a sirolimus-eluting stent versus a bare-metal stent three months after implantation [J]. Am J Cardiol, 2008, 102: 27-31.
- [20] Schinkel AF, Barlis P, van Beusekom HM, et al. Images in intervention. Optical coherence tomography findings in very late (4 years) paclitaxel-eluting stent thrombosis[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2008, 1: 449-451.

(收稿日期:2014-09-16) (本文编辑:边 信)