

普罗布考对主动脉粥样斑块形成及 血栓调节蛋白的影响

赵水平¹, 洪绍彩^{1,2}, 邓平¹, 吴智鸿¹

(1. 中南大学湘雅二医院心内科, 湖南省长沙市 410011; 2. 武警广西总队医院心内科, 广西壮族自治区南宁市 530003)

[关键词] 病理学与病理生理学; 普罗布考降低可溶性血栓调节蛋白; 酶联免疫吸附法; 普罗布考; 动脉粥样硬化; 高胆固醇血症; 血栓调节蛋白

[摘要] 目的 观察普罗布考对动脉粥样硬化斑块形成及可溶性血栓调节蛋白的影响。方法 将新西兰大白兔给予高胆固醇饮食 8 周后随机分为淀粉组、普罗布考组(给予普罗布考每天 500 mg/kg)和对照组。第 14 周末处死动物进行主动脉病理学检测, 酶联免疫吸附法测定可溶性血栓调节蛋白浓度。结果 高胆固醇饮食 8 周后, 总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平较 0 周时明显升高, 普罗布考干预 6 周后胆固醇水平显著小于淀粉组($P < 0.05$), 较 8 周时明显降低($P < 0.01$)。高胆固醇饮食 14 周后淀粉组主动脉可见明显的斑块形成, 普罗布考组斑块面积虽较对照组增厚, 但显著小于淀粉组($51.54\% \pm 8.32\%$ 比 $84.81\% \pm 9.35\%$, $P < 0.01$); 淀粉组主动脉内膜较对照组显著增厚, 普罗布考组主动脉内膜厚度虽较对照组厚, 但显著小于淀粉组(0.58 ± 0.17 mm 比 1.62 ± 0.18 mm, $P < 0.01$)。正常饮食兔的可溶性血栓调节蛋白水平很低(0.65 ± 0.25 $\mu\text{g/L}$), 高胆固醇饮食后逐渐升高, 与淀粉组比较普罗布考干预 6 周后可溶性血栓调节蛋白水平显著降低(4.31 ± 1.45 $\mu\text{g/L}$ 比 9.82 ± 1.55 $\mu\text{g/L}$, $P < 0.01$); 血浆可溶性血栓调节蛋白水平与动脉粥样硬化斑块的面积呈正相关($r = 0.72$, $P = 0.008$)。结论 普罗布考延缓动脉粥样硬化斑块的形成作用可能与其降脂及降低可溶性血栓调节蛋白水平, 保护内皮功能有关。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Effects of Probucol on the Plaques Formation of Aorta and the Soluble Thrombomodulin in Hypercholesterolemic Rabbits

ZHAO Shui-Ping¹, HONG Shao-Cai^{1,2}, DENG Ping¹, and WU Zhi-Hong¹

(1. Department of Cardiology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011; 2. Department of Cardiology, Guangxi Provincial Corps Hospital, Chinese People's Armed Police Forces, Nanning 530003, China)

[KEY WORDS] Probucol; Atherosclerosis; Enzyme-Link Immunosorbent Assay; Hypercholesterolemia; Thrombomodulin; Plaque Formation; Endothelium

[ABSTRACT] **Aim** To explore the effects of probucol on the plaques formation of aorta and soluble thrombomodulin in hypercholesterolemic rabbits. **Methods** 16 male New Zealand white rabbits were fed with 1% cholesterol, 7.5% protein, 8% lard diet for 8 weeks, and then were randomly divided into two groups. Starch group ($n = 8$): maintained cholesterol and starch (500 mg/kg everyday) diet for 6 weeks; probucol group ($n = 8$): the same cholesterol diet supplemented with (500 mg/kg everyday) probucol for 6 weeks; and control group ($n = 8$) was fed with normal diet for 14 weeks. The soluble thrombomodulin concentrations were detected by enzyme-link immunosorbent assay, and the histopathological changes of the aortas were detected at the end of the study. **Results** Compared with control group, rabbits fed with high cholesterol diet showed higher levels of serum total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol, all of which were significantly reduced by probucol treatment. There were atherosclerotic lesions in aortas in starch group as compared with control group. The areas of the plaque ($51.54\% \pm 8.32\%$) and the intima thickness (0.58 ± 0.17 mm) of the aorta were ameliorated in probucol group as compared with starch group ($84.81\% \pm 9.35\%$, 1.62 ± 0.18 mm, respectively). The base concentrations of soluble thrombomodulin in the three groups were very low. The levels of sTM were significantly increased after 10 weeks of high cholesterol diet in starch group, and probucol significantly reduced the level of soluble thrombomodulin (3.25 ± 0.52 $\mu\text{g/L}$) as compared with starch group (7.56 ± 0.62 $\mu\text{g/L}$) at the end of the study. The concentration of soluble thrombomodulin was positively associated with the plaques areas of aorta ($r = 0.72$, $P = 0.008$). **Conclusions** Probucol decreased the plasma cholesterol and soluble thrombomodulin concentrations and protected the endothelial function, which may inhibit the formation of plaques of aortas in cholesterolemic rabbits.

[收稿日期] 2005-08-29

[修回日期] 2006-04-11

[作者简介] 赵水平, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事血脂与动脉粥样硬化研究, 联系电话为 0731-5295806, E-mail 为 zhaosp@med-mail.com.cn. 通讯作者洪绍彩, 博士, 副主任医师, 研究方向为血脂与动脉粥样硬化, 联系电话为 0771-3841932, E-mail 为 hongshaocai@yahoo.com.cn. 邓平, 博士研究生, 研究方向为血脂与动脉粥样硬化, E-mail 为 dengping2115@yahoo.com.cn.

血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)是一种分布于静脉、动脉和毛细血管内皮细胞表面的质膜蛋白,血管内皮损伤时血栓调节蛋白可释放到血液成为可溶性血栓调节蛋白(soluble TM, sTM),Blann等^[1]认为sTM是血管内皮损伤的重要参数。普罗布考是一类作用独特的抗动脉粥样硬化药物,国外临床研究表明普罗布考可明显改善血管内皮功能^[2,3],推测其抗动脉粥样硬化作用与改善内皮功能有关。本研究通过建立高胆固醇血症兔模型,观察普罗布考对动脉粥样斑块形成和sTM的影响,探讨普罗布考抗动脉粥样硬化的机制。

1 材料和方法

1.1 材料

24只雄性新西兰大白兔购自中南大学湘雅二医院医学实验动物中心,血脂测试试剂盒由日本第一株式会社提供。普罗布考原粉由河北承德颈复康药业集团提供,sTM测试试剂盒为原装进口美国Marketin公司产品。

1.2 高胆固醇血症兔模型的建立和普罗布考干预

选取24只3月龄、 2.5 ± 0.5 kg的新西兰大白兔(清洁级动物),单笼饲养1周后,记录体重并进行基线血脂和可溶性血栓调节蛋白测定。随机选择16只兔给予高胆固醇饮食,其余8只正常饮食。高胆固醇饮食配方参照余艳辉等^[4]报道,具体如下:1%胆固醇、7.5%蛋黄粉、8%猪油,余为正常粗颗粒饲料。每兔每天进食120 g高胆固醇饲料,自由饮水。第8周末再次称体重并测量血脂和sTM水平。第9周开始将高胆固醇饮食兔随机分为2组,其中普罗布考组($n=8$)在高胆固醇饮食基础上给予普罗布考(每天500 mg/kg),淀粉组($n=8$)在高胆固醇饮食基础上给予淀粉(每天500 mg/kg)。此后每2周抽血1次,测定sTM水平,第14周末在深麻醉状态下处死动物。

1.3 血脂和脂蛋白的测定

测定饲养前、第8周和第14周末的血脂水平。采用酶法测定血浆总胆固醇(total cholesterol, TC)和甘油三酯(triglyceride, TG),即通过特殊氧化酶使底物生成过氧化氢,再通过过氧化酶与其结合成生色团,产生的颜色与分析的量成正比,然后采用比色法来测定生色团的生成量。

采用化学遮蔽法测定高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)和低密度

脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平,本测定法由2种试剂组成,利用一种特殊的表面活性剂,这种表面活性剂只溶解HDL或LDL^[5]。以上各指标在日立7600-020全自动生物化学仪上测定,由检验科专人负责,批间和批内变异系数控制在5.5%和3.5%以内。

1.4 主动脉斑块染色

将主动脉从根部分离至髂动脉分叉处离断,并纵行剖开,取升主动脉近端1.5 cm,放入4%多聚甲醛溶液中固定4 h后,经梯度酒精脱水,二甲苯透明,石蜡包埋切片,切片厚5 μ m,连续切片。行HE染色作组织病理学诊断,测定主动脉内膜厚度。主动脉其余部分行苏丹Ⅲ染色,参照文献[6,7]进行,由有经验的病理科医师采用高清晰度北航病理图像分析系统测定主动脉脂纹脂斑和粥样斑块的最大横截面积,计算其占主动脉总面积的比例。

1.5 测定血浆可溶性血栓调节蛋白的含量

所有血浆标本置于-70℃冰箱保存。标本收集齐后采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)分别测定0周、8周、10周、12周和14周血浆中sTM水平,检测灵敏度为1 ng/L。严格按照试剂盒和酶标仪说明书提示的步骤进行操作,批内变异系数和批间变异系数均<10%,每份样品均设复孔。

1.6 统计学处理

所有试验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,输入SPSS10.0统计软件包进行统计分析,对主要指标进行正态性检验,治疗前后的比较采用配对资料 t 检验,采用one-way ANOVA分析来进行3组间比较,两变量之间的关系采用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 普罗布考对血脂和体重的影响

对照组血脂水平很低,高胆固醇饮食8周后,血浆TC、HDLC和LDLC较0周时显著升高($P < 0.01$)。继续高胆固醇饮食至14周时淀粉组血浆胆固醇水平仍较高,但与8周时比较差异无显著性,而普罗布考组胆固醇水平较8周时明显降低($P < 0.01$)。与淀粉组比较,普罗布考组血浆胆固醇水平显著降低($P < 0.05$)。3组兔体重均有所增加,但组间比较差异无显著性。普罗布考对甘油三酯水平无明显影响(表1)。

表 1. 各组动物体重和血脂水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	<i>n</i>	总胆固醇 (mmol/L)	LDLC (mmol/L)	HDLC (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	体重 (kg)
对照组	8					
0 周		0.87 ± 0.43	0.28 ± 0.24	0.53 ± 0.21	0.89 ± 0.64	2.55 ± 0.48 ^a
8 周		0.88 ± 0.31 ^d	0.30 ± 0.25 ^d	0.56 ± 0.25 ^d	0.96 ± 0.48 ^c	3.01 ± 0.41
14 周		0.96 ± 0.50 ^d	0.34 ± 0.35 ^d	0.52 ± 0.20 ^d	1.10 ± 0.34	2.98 ± 0.43
淀粉组	8					
0 周		0.80 ± 0.24 ^b	0.22 ± 0.18 ^b	0.52 ± 0.24 ^a	0.77 ± 0.32 ^a	2.45 ± 0.50 ^a
8 周		27.65 ± 0.71	23.23 ± 3.33	2.27 ± 1.36	1.64 ± 1.45	3.04 ± 0.39
14 周		26.73 ± 1.33 ^a	22.52 ± 3.24 ^a	1.86 ± 0.27	1.89 ± 1.48	3.09 ± 0.35
普罗布考组	8					
0 周		0.82 ± 0.23 ^b	0.22 ± 0.18 ^b	0.51 ± 0.23 ^b	0.74 ± 0.19 ^a	2.52 ± 0.38 ^a
8 周		25.75 ± 4.47	22.56 ± 4.80	2.05 ± 0.99	1.56 ± 1.38	3.08 ± 0.38
14 周		18.63 ± 2.34 ^{ac}	17.53 ± 2.73 ^{ac}	0.95 ± 0.18 ^{bc}	2.03 ± 1.80	3.01 ± 0.33

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与 8 周时比较; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与淀粉组比较。

2.2 病理学检查

肉眼观察可见对照组主动脉内膜光滑、白色、平坦, 未见明显苏丹Ⅲ着色区。淀粉组主动脉内膜苏丹Ⅲ染色显示阳性区广泛, 有明显粥样斑块形成, 呈灰黄色颗粒状、息肉状、不规则或椭圆形, 或互相融合成条索状与动脉纵轴平行。普罗布考治疗 6 周后可见斑块面积显著少于淀粉组(图 1)。病变以主动脉弓段最明显, 胸段次之, 腹主动脉少见。

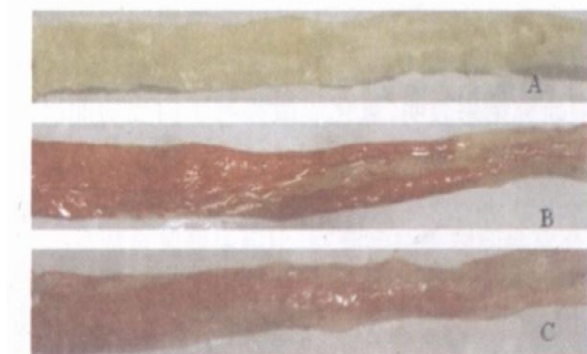


图 1. 3 组兔主动脉苏丹Ⅲ染色(1×) A 为对照组; B 为淀粉组; C 为普罗布考组。红色区为粥样硬化脂纹和斑块。

光镜检查见对照组主动脉内皮呈梳状排列, 管壁薄, 各层结构正常。淀粉组内膜明显比对照组增厚 (1.62 ± 0.18 mm 比 0.02 ± 0.01 mm, $P < 0.01$), 内膜表面内皮细胞肿胀或脱落并有大量泡沫细胞蓄积。普罗布考组内膜厚度虽大于对照组, 但显著小于淀粉组 (0.58 ± 0.17 mm 比 1.62 ± 0.28 mm, $P < 0.05$) (图 2)。

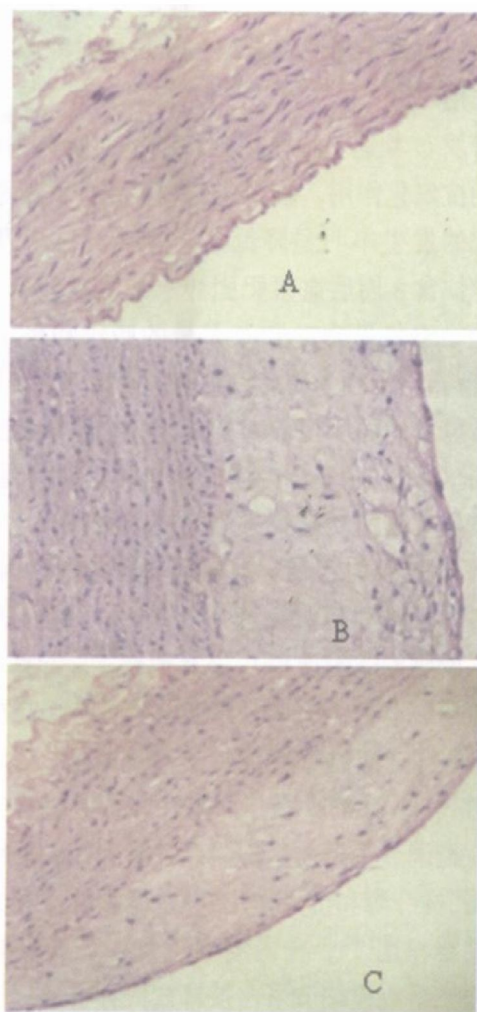


图 2. 3 组兔主动脉切片 HE 染色(10×40) A 为对照组; B 为淀粉组; C 为普罗布考组。

2.3 各组兔血浆可溶性血栓调节蛋白水平的比较

3 组兔血浆基础 sTM 水平很低, 组间比较差异无显著性。高胆固醇饮食 8 周后 sTM 水平有升高趋势, 但与基础值比较无统计学差异。淀粉组第 10 周时 sTM 开始明显升高 ($P < 0.05$), 至第 14 周时达最

高水平; 普罗布考治疗 4 周后即可明显降低血浆 sTM 水平 ($P < 0.05$), 第 14 周时普罗布考组血浆 sTM 水平显著低于淀粉组 ($P < 0.01$) (表 2)。血浆 sTM 水平与主动脉斑块面积呈正相关 ($r = 0.72$, $P = 0.008$)。

表 2. 各组兔血浆可溶性血栓调节蛋白水平的比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

分 组	<i>n</i>	0 周	8 周	10 周	12 周	14 周
对照组	8	0.51 \pm 0.22	0.58 \pm 0.24	0.54 \pm 0.26	0.58 \pm 0.21	0.61 \pm 0.25
淀粉组	8	0.51 \pm 0.20	0.62 \pm 0.25	1.64 \pm 0.33 ^a	4.32 \pm 0.43 ^b	7.56 \pm 0.62 ^b
普罗布考组	8	0.50 \pm 0.26	0.59 \pm 0.28	1.06 \pm 0.32	2.02 \pm 0.43 ^{ac}	3.25 \pm 0.52 ^{ac}

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与 0 周时比较; c 为 $P < 0.01$, 与淀粉组比较。

3 讨论

动脉粥样硬化的发病机制十分复杂, 但血管内皮功能的损伤可能是中心环节。血管内皮功能损伤后体内的凝血系统激活, 血液处于促凝状态, 易形成血栓, 从而导致临床心血管事件的发生^[9]。现已证明, 调脂、抗氧化和抗炎症等药物均具有抗动脉粥样硬化作用^[10]。

普罗布考是一种作用独特的降血脂药物, 具有强大的抗氧化作用。临床研究观察到普罗布考可使冠心病的发生率明显降低^[11]。本研究结果发现高胆固醇饮食 8 周后血浆胆固醇水平明显升高, 至 14 周时淀粉组可见主动脉有大量的脂纹和斑块的形成, 普罗布考干预 6 周后血浆胆固醇含量明显降低, 主动脉斑块的面积虽较对照组增多, 但与淀粉组比较则明显减少, 主动脉内膜厚度也明显减轻, 证明普罗布考具有延缓动脉粥样硬化斑块形成的作用, 更长时间的治疗可能使斑块消退。这一作用可能与普罗布考的降脂和抗氧化作用有关^[12-14], 也可能通过抑制平滑肌细胞的增殖^[15]或其他途径而起作用。

血栓调节蛋白有两种形式, 一是跨膜存在于内皮细胞表面, 使血管壁保持抗凝的状态; 二是以可溶性形式 (即 sTM) 存在于血浆和尿中。正常生理情况下血栓调节蛋白通过抑制血栓素和细胞的粘附而起抗凝、抗纤溶和抗炎作用, 在动脉粥样硬化的过程中起重要作用^[16]。在内皮细胞发生炎症等病理过程或损伤后血栓调节蛋白被释放入血并表现为 sTM 抗原, 因此 sTM 是血管内皮细胞损伤的重要标志物之一^[1]。目前对于 sTM 的生理作用尚不清楚, 但最近的研究表明, sTM 与冠心病之间存在着密切关系, 可作为动脉粥样硬化易患性的一个预测指标^[17], 而且与心血管药物有一定的关系^[18]。本研

究结果发现对照组 sTM 的含量很低, 高胆固醇饮食 8 周后, 淀粉组血浆胆固醇已经明显升高, 但 sTM 至第 10 周时才明显升高, 实验结束时达峰值, 而且斑块面积和 sTM 水平呈正相关, 这些结果提示高胆固醇水平可损伤血管内皮^[10], 促进动脉粥样硬化的形成。普罗布考干预 6 周后可明显降低血浆胆固醇和 sTM 含量, 同时使斑块面积和主动脉内膜厚度明显减少, 提示普罗布考确实具有保护血管内皮功能的作用^[2], 有可能通过影响凝血功能、防止血栓的形成而减少心血管事件的发生。

普罗布考降低 sTM 可能与以下因素有关: ①降脂作用, 由于高胆固醇血症是内皮损伤的重要因素^[10], 普罗布考的降脂作用使内皮的损伤减轻, 国外的临床研究结果也表明, 他汀类降脂药物使高脂血症患者的血浆 sTM 水平降低^[19]; ④抗氧化作用, 目前研究结果表明, 氧化应激参与了内皮功能损伤的病理过程^[13, 20], 普罗布考通过其抗氧化作用保护血管内皮功能已经得到多个研究的证实^[2, 3]; ④直接促进血管再内皮化作用, Lau 等^[21]通过球囊损伤兔主动脉模型发现, 普罗布考可促进高胆固醇饮食兔损伤的主动脉内皮再生, 使损伤的血管内膜再内皮化, 改善血管内皮功能; 其他机制, 普罗布考可通过其他生物学上的作用保护次氯酸所致的内皮损伤^[3]。

本研究结果表明, 降脂及抗氧化药物普罗布考具有保护内皮功能、抑制血栓形成和延缓动脉粥样硬化形成的作用。如普罗布考对人体也产生相同的作用, 则普罗布考的应用将为冠心病的预防及治疗开辟广阔的前景。

[参考文献]

[1] Blann AD, Taberner DA. A reliable marker of endothelial cell dysfunction:

- does it exist[J]. *Br J Haematol*, 1995, **90** (2): 224-228
- [2] Tagawa T, Urabe Y, Kimura Y, Suzuki S, Ono H, Takeda K. Long-term treatment with probucol improves endothelial function in patients with coronary artery disease[J]. *Hypertens Res*, 2004, **27** (5): 311-318
- [3] Witting PK, Wu BJ, Raftery M, Southwell-keely P, Stocker R. Probucol protects against hypochlorite-induced endothelial dysfunction. Identification of a novel pathway of probucol oxidation to a biologically active intermediate[J]. *J Biol Chem*, 2005, **280** (16): 15 612-618
- [4] 余艳辉, 瞿湘萍, 李智, 郭兆贵. 免高脂蛋白血症模型建立及动脉粥样硬化斑块形成的方法学[J]. *中国药理学通报*, 1998, **14** (5): 473-474
- [5] 张学军, 贾敬年, 葛雅青, 刘建栋. 两种直接法测定 HDLC 试剂盒的可靠性评价[J]. *上海医学检验杂志*, 1999, **14** (4): 232-235
- [6] 王双, 杨永宗, 唐雅玲, 唐朝克, 易光辉. 化合物 48/80 对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠主动脉斑块的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (3): 292-296
- [7] 严鹏科, 廖端芳, 涂剑, 王蓉蓉, 唐朝克, 万载杨, 等. 细胞质膜小凹/小凹蛋白 1 在实验性动脉粥样硬化小鼠血管壁中的表达变化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (3): 301-304
- [8] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s[J]. *Nature*, 1993, **362** (6423): 801-809
- [9] Badimon L, Martinez-Gonzalez J. Endothelium and vascular protection: an update[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2002, **55** (Supl 1): 17-26
- [10] van Oostrom AJ, van Wijk J, Cabezas MC. Lipidemia, inflammation and atherosclerosis: novel opportunities in the understanding and treatment of atherosclerosis. *Drugs*, 2004, **64** (suppl 2): 19-41
- [11] Tardif JC, Cote G, Lesperance J, Bourassa M, Lambert J, Doucet S, et al. Probucol and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. Multivitamins and Probucol Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1997, **337** (6): 365-372
- [12] Lankin VZ, Tikhaze AK, Kononova GG, Tutunov VS, Medvedeva NV, Kotkina TI, et al. Intensification of free radical oxidation of low-density lipoproteins in the plasma of patients with ischemic heart disease receiving beta-hydroxy-beta-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor cerivastatin and inhibition of low-density lipoprotein peroxidation with antioxidant probucol[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2002, **134** (1): 39-42
- [13] Tardif JC. Antioxidants and atherosclerosis: emerging drug therapies[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2005, **7** (1): 71-77
- [14] Leite PF, Liberman M, Sandoli de Brito F, Laurindo FR. Redox processes underlying the vascular repair reaction[J]. *World J Surg*, 2004, **28** (3): 331-336
- [15] Deng YM, Wu BJ, Witting PK, Stocker R. Probucol protects against smooth muscle cell proliferation by upregulating heme oxygenase 1[J]. *Circulation*, 2004, **110** (13): 1 855-860
- [16] Hanly AM, Hayanga A, Winter DC, Bouchier-Hayes DJ. Thrombomodulin: tumor biology and prognostic implications[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2005, **31** (3): 217-220
- [17] Salomaa V, Matei C, Aleksic N, Sansores-Garcia L, Folsom AR, Juneja H, et al. Soluble thrombomodulin as a predictor of incident coronary heart disease and symptomless carotid artery atherosclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: A case-cohort study[J]. *Lancet*, 1999, **353** (9166): 1 729-734
- [18] Kushiya F, Wada H, Ooi K, Sakurai Y, Sakaguchi A, Noda M, et al. Effects of atorvastatin on serum lipids, lipoproteins, and hemostasis[J]. *Am J Hematol*, 2005, **78** (1): 1-6
- [19] Malyszko J, Malyszko JS, Hryszko T, Brzosko S, Mysliwiec M. Simvastatin and markers of endothelial function in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis[J]. *Int J Tissue React*, 2002, **24** (3): 111-115
- [20] Schulze PC, Lee RT. Oxidative stress and atherosclerosis[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2005, **7** (3): 242-248
- [21] Lau AK, Leichtweis SB, Hume P, Mashima R, Hou JY, Chaufour X, et al. Probucol promotes functional reendothelialization in balloon-injured rabbit aortas. *Circulation*, 2003, **107** (15): 2 031-036
- (此文编辑 朱雯霞)