

# 大剂量阿托伐他汀对急性冠状动脉综合症的调脂及抗炎作用

董少红, 温隽珉, 罗林杰, 陈科奇, 梁新剑, 李宜富, 刘华东, 陈焕展, 黄志昕

(暨南大学医学院附属第二医院 深圳市人民医院心内科, 广东省深圳市 518026)

[关键词] 内科学; 急性冠状动脉综合征; 经皮冠状动脉介入治疗; 阿托伐他汀; 超敏 C 反应蛋白; 基质金属蛋白酶 9

[摘要] 目的 探讨 40 mg/d 阿托伐他汀对急性冠状动脉综合征行经皮冠状动脉介入治疗术后患者的调脂及抗炎作用。方法 将 92 例急性冠状动脉综合征行经皮冠状动脉介入治疗术后患者随机均分为两组, 对照组给予阿托伐他汀 10 mg/d, 试验组给予阿托伐他汀 40 mg/d, 用药后 4、12、24 周检测两组患者血脂、血清中超敏 C 反应蛋白和基质金属蛋白酶 9 浓度, 对比两组调脂及抗炎作用差异。结果 用药后 12 周, 试验组患者血清总胆固醇较对照组显著降低( $P < 0.05$ ); 用药后 24 周, 试验组患者血清总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇均较对照组显著降低( $P < 0.01$ )。④用药后 12 周, 试验组患者血清基质金属蛋白酶 9 较对照组显著降低( $P < 0.01$ ); 用药后 24 周, 试验组患者血清超敏 C 反应蛋白较对照组显著降低( $P < 0.05$ )。④降脂强度与病人的血清超敏 C 反应蛋白和基质金属蛋白酶 9 的浓度下降趋势呈线性正相关。随访期内两组心脏事件发生率无统计学差异( $P > 0.05$ )。结论 服用阿托伐他汀 40 mg/d 安全可靠。④服用阿托伐他汀 40 mg/d 可显著提高急性冠状动脉综合征患者行经皮冠状动脉介入治疗术后血脂达标率。④服用阿托伐他汀 40 mg/d 对炎症因子血清基质金属蛋白酶 9 和血清超敏 C 反应蛋白具有更强抑制作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## The Effect of 40 mg/d Atorvastatin on Patients with Acute Coronary Syndromes

DONG Shao-Hong, WEN Jun-Min, LUO Lin-Jie, CHEN Ke-Qi, LIANG Xin-Jian, LI Yi-Fu, LIU Hua-Dong, CHEN Huan-Zhan, and HUANG Zhi-Xin

(Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Medical College of Jinan University, Shenzhen 518026, China)

[KEY WORDS] Acute Coronary Syndromes; Percutaneous Coronary Intervention; Atorvastatin; Ultrasensitive C-Reactive Protein; Matrix Metalloproteinase-9

[ABSTRACT] Aim To observe the lipoprotein regulation effect and the reaction of inflammatory infactors of 40 mg/d and 10 mg/d atorvastatin on patients with acute coronary syndromes (ACS) after percutaneous coronary intervention (PCI). Methods

92 patients with ACS after PCI were randomly divided into two groups: control group (atorvastatin 10 mg/d) and trial group (atorvastatin 40 mg/d). Serum concentration of ultrasensitive C-reactive protein (Usc-CRP) and matrix metalloproteinases-9 (MMP-9) were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) to analyse the difference between two groups. Results

Serum total cholesterol (TC) in trial group was lower than that in control group at 12th week ( $P < 0.05$ ), and serum TC and low density lipoprotein cholesterol (LDLC) in trial group were lower than those in control group at 24th week ( $P < 0.01$ ).

Serum concentration of MMP-9 in trial group was lower than that in control group at 12th week ( $P < 0.01$ ). Moreover, serum concentration of Usc-CRP in trial group was also lower than that in control group at 24th week ( $P < 0.05$ ). The bivariate correlation analysis showed there were linear dependence association between the decline of serum concentration of Usc-CRP and MMP-9 vs TC and LDLC. There was no significant difference of the patients' recurrent coronary artery events between the two groups.

Conclusion Atorvastatin 40 mg/d was safe on Chinese patients. ④Atorvastatin 40 mg/d increased the rate of reaching the lipoprotein regulation goal. ④There were linear dependence association between the decline of serum concentration of Usc-CRP, MMP-9 and the level of TC, LDLC.

阿托伐他汀类药物不仅能够降低冠心病患者血脂水平, 而且具有抗缺血、改善内皮舒张功能、降低粘附分子表达、抑制平滑肌细胞(smooth muscle cell,

SMC) 增生和移行及降低血小板聚集等多向性效应<sup>[1-3]</sup>。本研究通过观察大剂量(40 mg/d)与常规剂量(10 mg/d)阿托伐他汀对急性冠状动脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)行经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)后的调脂效果及用药前后患者血清超敏 C 反应蛋白(ultrasensitive C-reactive protein, Usc-CRP)和基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinases-9, MMP-9)的浓度变化, 来探

[收稿日期] 2005-07-20

[修回日期] 2006-06-26

[作者简介] 董少红, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病的诊断和治疗以及心血管疾病的介入诊断和治疗, E-mail 为 dsh266@medmail.com.cn。温隽珉, 硕士, 主治医师, 从事心内科临床工作。罗林杰, 学士, 主任医师, 从事心内科临床及介入诊疗工作。

讨阿托伐他汀调脂和抗炎作用相关性。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

入选标准: 冠状动脉造影(angiographic, CAG)确诊为 ACS[包括不稳定型心绞痛和急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)]并行 PCI 术的患者, 知情同意后入选。④排除标准: 其他炎症性疾病和肝、肾功能不全患者, 随访期间发生其他炎症性疾病和严重肝、肾功能不全者也予排除。④停药警戒线: 血清总胆固醇(total cholesterol, TC) < 2.6 mmol/L; 服药期间, 出现肌痛同时血清肌酸激酶(creatine kinase, CK)  $\geq$  正常高值 5 倍、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)  $\geq$  正常高值 3 倍、肌酐  $\geq$  221  $\mu$ mol/L 等严重副作用需停药。

### 1.2 试验分组及处理

本研究为随机前瞻性对照研究。取 2004 年 1 月至 10 月暨南大学医学院附属第二医院(即深圳市人民医院)心血管内科重症监护病房收治的 92 例符合入选标准患者, 随机均分为两组: 对照组患者服用常规剂量阿托伐他汀(10 mg/d), 试验组患者服用大剂量阿托伐他汀(40 mg/d)。阿托伐他汀由辉瑞公司提供, 商品名为立普妥。患者入院后按常规处理, 包括给予抗血小板、硝酸酯类、血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)及  $\beta$  受体阻滞剂等药物治疗, 建立随访档案, 专科专人随诊, 用药前(PCI 术后)和随诊期间监测患者血脂、肝肾功能、CK, 记录患者用药后依从性及药物相关不良反应, 随访期为 24 周。

### 1.3 血清超敏 C 反应蛋白和基质金属蛋白酶 9 的检测

用药前及用药后 4 周、12 周、24 周取患者血清, 3 000 r/min 离心 5 min, 分离血清后-80℃冰箱保存, 收齐标本后统一用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清 MMP-9 和 U<sub>s</sub>-CRP 浓度。MMP-9 ELISA 检测试剂盒为美国 R&D Systems 公司产品, U<sub>s</sub>-CRP ELISA 检测试剂盒由美国 Diagnostic Systems Laboratories 公司生产。

### 1.4 统计学分析

本试验中血脂和炎症因子浓度为计量资料, 用  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 SPSS12.0 统计学软件对其进行两样本间 *t* 检验, 相关分析采用 Pearson 线性相关分析,  $P < 0.05$  为差异有显著性。

## 2 结果

### 2.1 服药安全性比较

对照组在用药第 1 周因严重肝损害(ALT 升高  $\geq$  3 倍)停药 2 例, 失访 1 例; 试验组在用药第 1 周和第 4 周因严重肝损害(ALT 升高  $\geq$  3 倍和/或血肌酐升高  $\geq$  221  $\mu$ mol/L)停药 3 例, 不能依从 1 例。故最终用于统计学处理的对照组和试验组分别为 43 例、42 例。用药 1 周时试验组有 19 例患者检测出 ALT 升高 < 3 倍, 而对照组仅有 9 例, 随用药时间延长, 多数患者 ALT 回落, 至用药后 24 周, 试验组和对照组 ALT 升高 < 3 倍患者分别为 1 例和 3 例, 差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。两组患者在服药 2 周内均有少数表现出胃肠道不适、精神症状(易激、失眠、烦躁), 随服药时间延长症状自行消失。观察期内未发现有肌酸磷酸激酶升高  $\geq$  5 倍患者。

### 2.2 血脂水平变化

两组患者服用阿托伐他汀 4 周、12 周、24 周时分别检测血脂水平, 结果发现试验组患者随用药时间延长, TC、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)均呈逐渐下降趋势, 而高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)呈逐渐升高趋势。用药后 12 周, 试验组患者 TC 值较对照组显著降低 ( $P < 0.05$ ); 用药后 24 周, 试验组患者 TC 和 LDLC 均较对照组显著降低 ( $P < 0.01$ )。见表 1。

表 1. 两组患者用药前后血脂水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

分 组	TC	TG	HDLC	LDLC
对照组				
用药前	4.78 $\pm$ 1.14	1.50 $\pm$ 1.06	1.01 $\pm$ 0.27	2.59 $\pm$ 0.80
用药后 4 周	4.18 $\pm$ 0.72	1.42 $\pm$ 0.67	1.06 $\pm$ 0.24	2.32 $\pm$ 0.55
用药后 12 周	4.19 $\pm$ 0.78	1.44 $\pm$ 0.71	1.05 $\pm$ 0.25	2.23 $\pm$ 0.55
用药后 24 周	4.25 $\pm$ 0.82	1.41 $\pm$ 0.55	1.07 $\pm$ 0.16	2.33 $\pm$ 0.53
试验组				
用药前	4.92 $\pm$ 1.05	1.44 $\pm$ 0.64	1.03 $\pm$ 0.21	2.71 $\pm$ 0.75
用药后 4 周	4.00 $\pm$ 0.91	1.33 $\pm$ 0.60	1.06 $\pm$ 0.18	2.17 $\pm$ 0.63
用药后 12 周	3.85 $\pm$ 0.79 <sup>a</sup>	1.37 $\pm$ 0.46	1.08 $\pm$ 0.16	2.05 $\pm$ 0.55
用药后 24 周	3.77 $\pm$ 0.69 <sup>b</sup>	1.28 $\pm$ 0.42	1.11 $\pm$ 0.18	1.91 $\pm$ 0.54 <sup>b</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与对照组用药后 12 周比较; b 为  $P < 0.01$ , 与对照组用药后 24 周比较。

### 2.3 血清超敏 C 反应蛋白和基质金属蛋白酶 9 测定结果

用药前及用药后 4 周、12 周、24 周 ELISA 法检测两组患者血清 MMP-9 和 U<sub>s</sub>-CRP 浓度, 结果发现两组患者用药后血清 MMP-9 和 U<sub>s</sub>-CRP 均呈下降趋

势。12 周时试验组患者血清 MMP-9 较对照组显著降低 ( $P < 0.01$ ); 用药后 24 周, 试验组患者血清 U $\alpha$ -CRP 较对照组显著降低 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2. 两组用药前后血清超敏 C 反应蛋白和基质金属蛋白酶 9 浓度比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分 组		MMP-9 ( $\mu\text{g/L}$ )	U $\alpha$ -CRP (mg/L)
对照组	用药前	438 $\pm$ 321	24.2 $\pm$ 25.1
	用药后 4 周	223 $\pm$ 236	16.8 $\pm$ 19.6
	用药后 12 周	120 $\pm$ 122	12.9 $\pm$ 15.6
	用药后 24 周	154 $\pm$ 185	10.8 $\pm$ 11.0
试验组	用药前	456 $\pm$ 400	22.1 $\pm$ 24.1
	用药后 4 周	228 $\pm$ 247	17.3 $\pm$ 19.2
	用药后 12 周	71.9 $\pm$ 53.2 <sup>a</sup>	7.9 $\pm$ 10.1
	用药后 24 周	113 $\pm$ 157	6.2 $\pm$ 4.6 <sup>b</sup>

a 为  $P < 0.01$ , 与对照组用药后 12 周比较; b 为  $P < 0.05$ , 与对照组用药后 24 周比较。

#### 2.4 基质金属蛋白酶 9、超敏 C 反应蛋白与血脂变化的相关性

基质金属蛋白酶 9(MMP-9) 与 TC 及 LDLC 均呈线性正相关( $r$  分别为 0.893, 0.916,  $P < 0.01$ )。U $\alpha$ -CRP 与 TC 及 LDLC 亦均呈线性正相关( $r$  分别为 0.863, 0.879,  $P < 0.01$ )。

#### 2.5 心血管事件再发情况

随访 24 周内对照组和试验组再发心血管事件(包括心绞痛、AMI、死于心脏事件、发现支架内严重再狭窄)分别为 5 例和 7 例, 差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。对于再发心绞痛、AMI、支架内严重再狭窄的患者进行再次 PCI 术治疗, 均挽救了生命。

### 3 讨论

调脂治疗是冠心病二级预防的一项重要内容, 但根据 Frolkis 等<sup>[4]</sup> 在美国的调查显示: 冠心病患者即使是使用他汀类药物, 其 LDLC 的达标率也远低于临床目标, 主要原因是所用药物剂量偏小。相对而言, 国内患者使用调脂药物剂量更小, 导致调脂疗效难以达标。本研究中对大剂量(40 mg/d)阿托伐他汀与国内常规用量(10 mg/d)阿托伐他汀在 ACS 行 PCI 术后患者中的疗效, 结果发现 40 mg/d 阿托伐他汀组患者随用药时间延长, TC、TG、LDLC 均呈逐渐下降趋势, 而 HDLC 呈逐渐升高趋势; 用药后患者 TC 和 LDLC 均较对照组显著降低 ( $P < 0.05$ )。说明 ACS 行 PCI 术后患者服用 40 mg/d 阿托伐他汀能更有效调节血脂, 提高此类冠心病患者调

脂治疗达标率。

另据研究报道, 易损斑块破裂和介入干预后的血管重构与免疫炎症反应密切相关, 斑块损伤后, 侵入局部的巨噬细胞和 SMC 受刺激分泌 MMP(主要为 MMP-9) 降解内皮细胞外基质使纤维帽变薄是导致血管出现正性重构的重要原因, 而血管正性重构是预测冠心病患者发生心脏事件的独立因素。此外, MMP-9 还可加速不稳定性斑块破裂, 并与介入术后发生血管再狭窄相关<sup>[5-7]</sup>。最新报道辛伐他汀可抑制 SMC 分泌 MMP-9<sup>[8]</sup>, 目前尚没有关于强效降脂治疗对介入术后 MMP-9 影响的报道。本研究检测了用药前后两组患者血清中 MMP-9 和 U $\alpha$ -CRP 的浓度变化, 结果发现患者用药后血清 MMP-9 和 U $\alpha$ -CRP 均呈下降趋势, 12 周时试验组患者血清 MMP-9 较对照组显著降低 ( $P < 0.01$ ); 用药后 24 周, 试验组患者血清 U $\alpha$ -CRP 较对照组显著降低 ( $P < 0.05$ )。提示 ACS 发作时立即给予大剂量阿托伐他汀可使血清 MMP-9 下降, 因而对其所致血管内皮和 SMC 损伤、血管重构、受损斑块破裂等不良作用具有一定抑制效应。用药 24 周 MMP-9 血清浓度有所回升且试验组和对照组相比无统计学差异, 推测 MMP-9 分泌高峰发生在 ACS 急性期, 此时使用大剂量调脂药物对抑制 MMP-9 分泌或许更加有效。U $\alpha$ -CRP 在用药后表现出持续下降趋势, 且两组 MMP-9 和 U $\alpha$ -CRP 浓度下降与 TC 和 LDLC 浓度下降均呈线性正相关, 提示降脂强度与易损斑块炎症稳定性相关, 因而 ACS 患者尽早服用大剂量他汀类药物有助于稳定易损斑块, 进一步减少冠状动脉事件发生。

本研究试验组患者调脂达标率增高, 但两组间再发心脏事件率差异无显著性, 这与 MIRACL 研究中<sup>[9]</sup> ACS 患者接受阿托伐他汀 80 mg/d 治疗, 降低了最初 16 周的复发性缺血事件及大部分需再入院的症状性缺血事件有一定差异。推测与本研究以下因素有关: ①随访期短; ②样本量偏少; ③入选病例的罪犯冠状动脉血管、严重狭窄的其他冠状动脉都先行了良好的重建术, 而 MIRACL 研究是选择急性非 Q 波心肌梗死且未介入干预的病例; ④斑块轻度炎症反应不一定引发临床终点事件。本研究试验组 1 例 2 型糖尿病患者, 虽然 TC 降至 2.0 mmol/L, LDLC 降至 1.1 mmol/L, 但仍在 12 周时再发 AMI, CAG 发现支架内再狭窄和新的冠状动脉重度狭窄, 需再次干预治疗, 提示强烈的降脂治疗可能对支架内再狭窄作用不大。冠状动脉粥样斑块病变进展还有血脂以外的促进因素, 特别是糖尿病, 慢性高血糖不但促进冠状动脉粥样斑块病变进展, 还减少慢性缺血

区侧支循环。不过 Tyagi 等<sup>[10]</sup> 和李熙芹等<sup>[11]</sup> 报告, PCI 术后再狭窄与冠状动脉内皮细胞的 MMP 表达有关, 他汀类通过此途径抑制平滑肌增殖、迁移以及基质形成, 可能减少再狭窄。

本研究成功观察了国内 ACS 行 PCI 术后患者服用 40 mg/d 阿托伐他汀的调脂及抗炎疗效, 结果证实患者服用大剂量阿托伐他汀安全可靠, 这与刘志福等<sup>[12]</sup> 研究结果一致。大剂量阿托伐他汀具有更强的降脂疗效, 对炎症因子 MMP-9、U<sub>s</sub>-CRP 具有更强抑制作用。本试验尚存在观察病例数较少、随访时间较短、检测的炎症因子种类较少等一系列亟待改善的问题, 目前正在增加观察病例数, 争取多中心合作, 同时进一步筛选增加炎症因子, 以便更客观地评价他汀类药物对冠状动脉粥样硬化易损斑块的治疗作用。

#### [参考文献]

- [1] Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statin: implications for cardiovascular event reduction [J]. *JAMA*, 1998, **279** (20): 1 643-650
- [2] Cleeman JJ. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel) [J]. *JAMA*, 2001, **285** (19): 2

486-497

- [3] Rauch U, Osende JJ, Chesebro JH. Statins and cardiovascular diseases: the multiple effects of lipid-lowering therapy by statins [J]. *Atherosclerosis*, 2000, **153** (1): 181-189
- [4] Frolkis JP, Pearce GL, Nambi V. Statins do not meet expectations for lowering low-density lipoprotein cholesterol levels when used in clinical practice [J]. *Am J Med*, 2002, **113** (8): 625-629
- [5] Porter KE, Turner NA. Statins for the prevention of vein graft stenosis: a role for inhibition of matrix metalloproteinase-9 [J]. *Biochem Soc Trans*, 2002, **30** (2): 120-126
- [6] Loboda A, Jazwa A, Jozkowicz A, Molema G. Angiogenic transcriptome of human microvascular endothelial cells: effect of hypoxia, modulation by atorvastatin [J]. *Vascul Pharmacol*, 2006, **44** (4): 206-214
- [7] 吴健, 陈倩. 阿托伐他汀对不稳定型心绞痛患者血管内皮舒张功能的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (3): 367-369
- [8] Tziakas DN, Chalikias GK, Parissis JJ, Hatzinikolaou EI, Tripsiannis GA, Papadopolou EG, et al. Serum profiles of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor in patients with acute coronary syndromes: the effects of short-term atorvastatin administration [J]. *Int J Cardiol*, 2004, **94** (2): 269-277
- [9] Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2001, **285** (13): 171 1-1718
- [10] Tyagi SC, Meyer L, Schmaltz RA, Reddy HK. Proteinases and restenosis in the human coronary artery: extracellular matrix production exceeds the expression of proteolytic activity [J]. *Atherosclerosis*, 1995, **116** (1): 43-57
- [11] 李熙芹, 陈白玉, 刘启明. 氟伐他汀对血管球囊损伤后 MMP-9 和 TIMP-2 表达的影响[J]. *中国医师杂志*, 2004, **3** (1): 68-70
- [12] 刘志福, 杨光, 梁英. 阿托伐他汀强化治疗 ACS 的疗效、安全及其对纤溶系统的影响[J]. *山东医药*, 2004, **44** (2): 40-41

(此文编辑 许雪梅)

#### 读者·作者·编者

### 关于汉字文稿中名词术语使用英文缩写词的规定

当一个多汉字的名词术语在汉字文稿中反复出现时, 作者往往喜欢用一个英文缩写词来代替; 这样做, 既节省篇幅, 又避免繁琐重复, 为多数期刊所称颂, 我刊亦不例外。然而在编辑工作中发现, 由于受作者层次和参考文献种类等因素的影响, 在使用名词术语的英文缩写时存在以下问题:

同一个英文名词术语, 译成的汉文不同, 如 derived 这个词, 有的译成源性, 有的译为衍化, 还有的译成衍生; ④缩写不规范, 英文字母的大小写不一致, 如载脂蛋白 (apolipoprotein) 缩写为 apo 已不规范, 而它却有 Apo 和 apo 两种写法; ⑤用法不当, 有的用在文题中, 有的用作关键词, 有的名词术语仅两三个汉字, 为图方便, 个别作者也用缩写词来代替; 而且, 第一次出现时, 没有汉英对照, 只有缩写, 这是极不应该的。有鉴于此, 为求统一, 我刊对汉字文稿中名词术语使用英文缩写词来代替作如下规定, 请遵照执行。

1 名词术语在 3 个 (含 3 个) 汉字内, 一律使用汉文; 多于 3 个汉字的, 才可使用英文缩写词; 如胆固醇、脂蛋白、内皮素、高血压、糖尿病、再狭窄等, 都只能用汉字; 但冠心病、肺心病

等例外。

2 文题、摘要、关键词、正文中的各层次标题、插图和表格标题中的名词术语, 不得使用英文缩写词来代替。

3 段首的名词术语需用缩写词时, 为了阅读方便, 可在缩写词左右加圆括号, 左半圆括号之前写出汉字名词术语全称。

4 第一次使用英文缩写词来代替名词术语时, 必须按照下列格式来写: 汉文全称 (英文全称, 缩写词)。如极低密度脂蛋白胆固醇 (very low density lipoprotein cholesterol, VLDLC)、动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 等。

5 英文缩写词在汉字文稿中不用复数。

6 书写时缩写词字母之间不用连字符; 若词末有数字, 可在数字与左邻字母之间加连字符 (用半字线), 如 II-1。

7 名词术语的英文缩写词不移行。

8 汉字文稿中不宜过多使用英文缩写词, 我刊规定文献综述可用 4~6 个, 其它文稿限 4 个内。

以上规定请共同遵照执行。

(胡必利起草、修订)