

· 学术交流 ·

74例重症肌无力危象的临床分析

黄玲 王磊 徐芳 张琛 殷春立 尹世敏

100088 北京, 全军脑卒中医疗救治研究中心 火箭军特色医学中心神经内科

通信作者: 尹世敏, Email: yin_shi_min@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.05.011

【摘要】目的 探讨重症肌无力危象患者的临床特点和预后。**方法** 回顾74例第一次发生肌无力危象的重症肌无力患者的一般资料, 分析Osserman分型、危象发生时间、危象前特点、危象持续时间, 评价重症肌无力危象治疗效果及预后。**结果** 伴胸腺瘤的重症肌无力危象患者45例, 占60.81%, 非胸腺瘤患者29例, 占39.19%。60.81%(45/74)的肌无力危象发生在重症肌无力起病的1年之内, 胸腺切除术后6个月内发生危象的比例为76.00%(38/50)。呼吸费力和吞咽费力(24/74)是出现危象前最显著的特征, 其次为胸腺手术后(11/74)、感染(9/74)、激素相关(7/74)。所有危象患者中Osserman分型ⅡB型所占比例最高, 为45.95%(34/74)。重症肌无力危象患者的插管时间为15(7, 30)d, 44.60%(33/74)的危象患者需要丙种免疫球蛋白和(或)血浆置换联合甲泼尼龙冲击治疗。肌无力危象最常见的并发症为肺部感染(32/74, 43.24%), 反复气管插管最严重的并发症为支气管扩张伴出血、气胸。随访2~10年, 17例患者出现再次或多次危象, 死亡率为9.46%(7/74)。**结论** 伴胸腺瘤的重症肌无力患者较不伴胸腺瘤患者出现肌无力危象的比例更高。重症肌无力危象治疗困难, 需要多种免疫抑制剂联合治疗。胸腺切除后的半年内, 仍然是肌无力危象发生的高峰。肌无力危象并发症、反复危象、胸腺瘤转移是患者死亡的主要原因。

【关键词】 胸腺切除术; 重症肌无力危象; 预后

Clinical analysis of 74 cases of myasthenic crisis Huang Ling, Wang Lei, Xu Fang, Zhang Chen, Yin Chunli, Yin Shimin

PLA Stroke Care and Research Center, Department of Neurology, PLA Rocket Characteristic Medical Center, Beijing 100088, China

Corresponding author: Yin Shimin, Email: yin_shi_min@126.com

【Abstract】Objectives To explore the clinical features and prognosis of patients with myasthenic crisis (MC). **Methods** The general data of 74 first-time MC patients with myasthenia gravis (MG) were reviewed for Osserman classification, time of crisis, pre-crisis characteristics, duration of the crisis, and effectiveness and prognosis evaluation of the MC treatment. **Results** MC patients with thymoma accounted for 60.81% of

- [6] Wang J, Guo WJ, Zhang L, et al. The development and validation of Huaxi emotional-distress index (HEI): A Chinese questionnaire for screening depression and anxiety in non-psychiatric clinical settings[J]. Compr Psychiatry, 2017, 76: 87-97. DOI: 10.1016/j.comppsy.2017.04.001.
- [7] 孟宪东, 高猛, 李涛, 等. 华西心情指数量表在护理人员中应用的信度与效度研究[J]. 中国护理管理, 2017, 17(3): 310-312. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2017.03.007.
- Meng XD, Gao M, Li T, et al. Reliability and validity of the Huaxi Emotional-Distress Index in nurses[J]. Chinese Nursing Management, 2017, 17(3): 310-312.
- [8] 王旭, 孟宪东, 余建英, 等. 华西心情指数量表与病人健康问卷应用于护理人群抑郁筛查的信效度比较[J]. 成都医学院学报, 2018, 13(3): 359-363. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2257.2018.03.029.
- Wang X, Meng XD, Yu JY, et al. Comparison of the Reliability and Validity Between HEI and PHQ-9 in Screening the Depression of Nursing Population[J]. Journal of Chengdu Medical College, 2018, 13(3): 359-363.
- [9] Jones PS, Lee JW, Phillips LR, et al. An adaptation of Brislin's translation model for cross-cultural research[J]. Nurs Res, 2001, 50(5): 300-304. DOI: 10.1097/00006199-200109000-00008.

(收稿日期: 2019-03-02)

(本文编辑: 戚红丹)

all participants, and non-thymoma patients accounted for 39.19%. 60.81% (45/74) of MC patients' first MC occurred within 1 year since MG onset, and 76.00% (38/50) of all MC cases occurred within 6 months after thymectomy accounted. Dyspnea and dysphagia (24/74) were the most prominent characteristics before the onset of MC, followed by thymic surgery (11/74), infection (9/74), and hormone-related factors (7/74). Among all MCs, 45.95% are Osserman type IIB, accounting for the highest percentage across all types. The intubation time of MC patients is 15(7, 30)days. 44.60% (33/74) of MC patients required gamma globulin and/or plasma exchange combined with methylprednisolone. The most common complication of MC was the pulmonary infection (32/74), accounting for 43.24% of all cases. The most serious complications of repeated tracheal intubation were bronchiectasis with hemorrhage and pneumothorax. After 2-10 years of follow-up, 17 patients had multiple crises after the first MC, with a mortality rate of 9.46% (7/74). **Conclusions** MG patients with thymoma have a higher likelihood of MC than those without thymoma. Treatment of MC is difficult and requires multiple immunosuppressive combination therapy. MC is most likely to occur until six months after thymectomy. MC complications, repeated crises, and thymoma metastasis are the leading causes of death in patients.

【Key words】 Thymectomy; Myasthenic crisis; Prognosis

重症肌无力危象(myasthenic crisis, MC)是重症肌无力(myasthenia gravis, MG)在病程中突然出现的、严重威胁患者生命的并发症,主要表现为呼吸肌严重受累,出现呼吸衰竭,需无创或气管插管呼吸机辅助通气的一种急症,是MG死亡的主要因素。既往研究显示,15%~20%的MG患者病程中至少经历过一次MC^[1-2],给MG患者的心理、生理、经济造成了极大的负担。随着医疗救治水平的提高,MC的病死率由既往报道的50%降至目前的3%~8%^[3]。本文回顾火箭军特色医学中心2008年1月至2018年12月收治的MC患者74例,分析其临床特点和预后,以期为MC的预防、治疗提供临床指导。

一、资料与方法

1. 一般资料: 2008年1月至2018年12月在我中心神经内科住院期间第一次发生MC的MG患者74例。其中男41例,女33例;入院年龄10~90岁,平均年龄(43.46±16.06)岁;病程0.5~204个月, $M(P_{25}, P_{75})$ 为7.5(3, 37)个月;初发新诊断病例24例,胸腺切除术后、不规则免疫抑制剂治疗或治疗后加重病例50例。MC诊断标准^[4]: (1)确诊为MG的患者出现呼吸衰竭,表现为患者感觉极度呼吸困难、口唇及指甲紫绀、呼吸三凹征、动脉血氧分压(PaO_2) < 50 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或动脉二氧化碳分压($PaCO_2$) > 60 mmHg,需无创或有创呼吸机辅助呼吸;(2)MG胸腺切除术后,需要延迟拔管及机械通气超过48 h;(3)患者不是在低氧环境,无严重的心肺疾病,无成人呼吸窘迫综合征。

2. 临床特点、MG分型和胸腺情况: MG发病年龄在2~86岁,平均(41.18±16.16)岁,中位40.5岁。第一次发生MC的发病高峰在30~60岁,占66.22%

(49/74)。60.81%(45/74)的患者MC发生在MG起病的1年之内,14.86%(11/74)发生在1~3年,10.81%(8/74)发生在3~6年,6年以后肌无力危象的发生率为13.51%(10/74)。74例患者MC出现时间见表1。

呼吸困难和吞咽费力是首次出现MC前最常见的表现(24/74),其次为胸腺手术(11/74)、感染(9/74)、激素相关(7/74)、术后咳痰费力(7/74)、腹泻或便秘(3/74)、放疗相关(2/74),分娩、劳累、精神刺激、饮酒各1例,无诱发因素7例。

所有首次危象患者中,合并有胸腺瘤复发或转移4例,胃癌术后、睾丸癌术后、乳腺癌术后病史各1例,高血压病12例,陈旧性脑梗死10例,糖尿病3例,乙型病毒性肝炎2例,产褥期1例,干燥综合征、肺纤维化各1例。

入院时按改良的Osserman分型进行MG分型^[5]: I型(眼肌型)2例,II A型(轻度全身型)2例,II B型(中度全身型)34例,III型(急性重症型)15例,IV型(迟发重症型)21例。

依据胸腺手术病理或胸部CT结果,伴胸腺瘤的MC患者45例,占60.81%。19例未进行胸腺切除,其中胸部CT未见异常7例、纵膈增宽9例、增生1例、胸腺瘤2例。55例患者在MG病程中进行了胸腺摘除,胸腺病理分型^[6]: A型(髓质型)1例,AB型(混合型)4例,B1型(器官样型)12例,B2型(皮质型)13例,B3型(鳞状上皮样胸腺瘤)13例;胸腺增生8例,胸腺萎缩4例。55例患者中有5例在术前出现危象,50例患者在胸腺切除术后当天至术后的16年出现危象,其中22.00%(11/50)术后当天出现危象,16.00%(8/50)术后1周发生危象,50例患者胸腺切除术后MC出现时间见表2。4例在术后6~16年发生危象的患者均证均实为胸腺瘤复发或转移。

3. 治疗方法: 所有MC患者均给予无创或有创机械呼吸机辅助支持、免疫抑制剂治疗及并发症的对症支持治疗, 包括大剂量甲泼尼龙(methylprednisolone, MP)冲击、丙种免疫球蛋白静脉注射(intravenous immunoglobulin, IVIg)、血浆置换(plasma exchange, PE), 依据病情给予溴吡斯的明180~360 mg/d, 分3~4次口服; 同时给予环磷酰胺静滴或硫唑嘌呤片口服, 或依据血药浓度口服环孢素、他克莫司、吗替麦考酚酯等治疗。55例使用IVIg, 其中4例使用IVIg 2次以上; 42例使用大剂量MP冲击; 22例行PE, 以上免疫抑制均未用者2例。因为拔管困难, 有5.41%(2/74)的患者使用MP+PE联合治疗或IVIg+PE联合治疗, 16.22%(12/74)使用了MP+IVIg+PE联合治疗, 22.97%(17/74)使用了MP+IVIg联合治疗。单纯使用PE 6例、MP 10例、IVIg 23例。74例患者MP、IVIg、PE使用情况见表3。

表1 74例重症肌无力患者危象出现时间

出现时间	例数	百分比(%)
MG发病1个月内	9	12.16
MG发病1~2个月	7	9.46
MG发病2~6个月	20	27.03
MG发病6个月~1年	9	12.16
MG发病1~2年	5	6.76
MG发病2~3年	6	8.11
MG发病3~6年	8	10.81
MG发病6~17年	10	13.51

表2 50例重症肌无力胸腺切除患者术后危象出现时间

术后MC出现时间	例数	百分比(%)
术后当天	11	22.00
术后1个月内	16	32.00
术后1~2个月	8	16.00
术后2~6个月	3	6.00
术后6个月~1年	4	8.00
术后1~4年	4	8.00
术后6~16年	4	8.00

表3 74例重症肌无力患者MP、IVIg、PE使用情况

用药情况	例数	百分比(%)
IVIg+PE	2	2.70
MP+PE	2	2.70
MP+IVIg+PE	12	16.22
MP+IVIg	17	22.97
IVIg	23	31.08
MP	10	13.51
PE	6	8.11
以上均未用	2	2.70

二、结果

74例患者的危象持续时间3~147 d, 插管时间为15(7, 30)d。22.97%(17/74)的患者在7 d内拔管或停止无创呼吸机辅助呼吸, 24.32%(18/74)在7~15 d拔管, 27.03%(20/74)在15~30 d内拔管, 13.51%(10/74)在30~60 d内拔管。气管插管最常见的并发症为肺部感染(32/74), 占43.24%, 最严重的并发症为支气管扩张伴发气胸、出血。

74例患者在给予呼吸支持、免疫抑制剂治疗后, 2例死亡, 3例佩戴无创呼吸机出院, 余69例均拔除气管插管出院。在2~10年的随访期间, 反复发生危象17例(共43次)。其中发生2次危象12例, 3次2例, 4次2例, 5次1例。所有危象均为肌无力危象, 未发现胆碱能危象和反拗危象。74例患者中, 死亡7例, 占9.46%。2例在第一次危象时死亡, 1例死于危象后心肺复苏并发缺血缺氧性脑病、癫痫持续状态, 1例死于胸腺瘤转移、肺部感染、支气管扩张、肺部出血; 余5例在第一次危象后的1.5~5年中死亡, 1例为10岁儿童, 先后5次危象, 最终死于MC; 1例4次危象后难以拔管并发支气管扩张、气胸, 死于急性左心衰竭; 1例因合并肺纤维化、反复肺部感染死亡; 1例因胸腺瘤转移放弃治疗死亡; 1例25岁患者因反复MC 3次, 出现严重抑郁症状而自杀死亡。

讨论 MC是MG在临床上最为危急的并发症之一, 若不及时采取救治措施可危及患者生命, 目前MC仍然是MG患者死亡的主要原因之一^[3]。MC患者病情重、变化快、特点复杂、治疗困难、花费巨大, 因此如何减少MC的发生对于MG患者意义重大。关于胸腺切除手术与MC发生的相关性是目目前MG研究的一个热点^[7], 但是对于出现MC患者病程与危象的关系、救治效果、预后却鲜为被关注。我们在临床工作中发现, 随着治疗观念的转变, MC和病程的关系与既往的报道有很大的差异。文献报道20%的MC发生在MG确诊后的第1年, 而本研究结果显示MG起病的1年之内出现MC的比例达到60.8%。分析原因, 认为主要是由于MG患者胸腺切除观点的改变和术后对MG的相关治疗重视程度不够。长期以来, MG患者是否进行胸腺切除一直是研究热点。近年普遍认为胸腺异常介导了MG发病过程中的自身免疫过程, 是MG患者的主要病因, 因此, 胸腺切除术被认为是治疗MG的重要方法^[5, 8]。对这一观点的认可, 使大部分胸部CT结果显示胸腺异常的MG患者, 在MG发病的初期就进行了胸腺切除,

本研究中最早者在确诊MG的半个月后就进行了胸腺切除手术治疗,而术后出现危象且脱机困难。另外,本研究中在胸腺切除术后6个月内发生危象的比例占76.00%(38/50),而这部分患者发生危象的原因却未被重视。人们在关注胸腺切除后带来肌无力症状好转的同时,却忽略了术后短期内出现MC的风险。胸腺切除术仅单纯去除了抗乙酰胆碱受体抗体的发源地,可明显降低抗乙酰胆碱受体抗体水平从而缓解肌无力症状,而术中激活的致敏T细胞定居于脾、淋巴结等二级淋巴器官,并在术后产生自体免疫反应,术后外周的T淋巴细胞短期内仍可产生抗乙酰胆碱受体抗体,另外麻醉、创伤应激、术后气道管理和手术本身均可导致症状加重,诱发MC的发生,所以患者术后6个月内病情波动较大^[9]。研究结果显示,胸腺切除术后危象的患者为14.86%(11/50),与文献报道的11.5%~18.2%类似^[10]。但是,胸腺切除术后6个月内发生危象的比例高达76.00%(38/50)。因此,如何减少胸腺切除术后的短期危象发生率,是临床面临的一个巨大挑战。74例患者中,有4例发生危象后脱机困难,在危象持续的30~90d后进行了胸腺切除,之后症状逐渐好转,在术后15~37d拔管。回顾国内外文献,也有类似病例的个案报道^[11-12],并且有学者对于出现危象患者手术时机的选择也提出了疑问,到底危象中手术能否获益,或是等病情稳定后再进一步手术^[10]。尽管目前对此尚无结论,但是综上所述可以看出,是否手术、手术的时机,及术后获益风险仍然是值得探讨的课题。

回顾本研究,74例患者发生危象前最突出的特征是呼吸困难和吞咽费力、胸腺手术、感染,与文献报道一致,但是有7例(9.46%)在大剂量MP冲击后的第2~5天出现MC,其中1例入院诊断为II A型,6例II B型。虽然指南一再强调糖皮质激素是治疗MG的一线药物之首^[5,8],但是大剂量糖皮质激素冲击早期抑制神经肌肉接头传递功能,对乙酰胆碱受体离子通道的阻滞作用,导致肌无力症状加重,诱发MC。国内研究显示,激素冲击治疗后69.49%(41/59)的患者在治疗第4~10天时肌无力症状明显加重,27.11%(16/59)的患者会出现MC^[13]。因此,对于中重度全身型MG患者,糖皮质激素的使用需谨慎。研究显示,Osserman分型越晚的患者越容易发生MC^[1],本研究结果与此一致,II B型所占比例最高(45.95%),其次为III型(20.27%)、IV型(28.38%)。分析原因,可能是II B型及以上患者均有吞咽等

延髓肌受累,更易出现呛咳而并发感染,从而诱发MC。一般认为I型、II A型MG患者未累及咽喉肌及呼吸肌,发生危象的可能性小,但是本研究中4例入院诊断I型、II A型的患者,在住院期间发生了MC,回顾这些病例发现,这4例患者有着共同的特点:病程短、进展快,发病半个月至4个月累及呼吸肌;伴有胸腺瘤,术后病理均为胸腺瘤B3型,且均在术后至术后1个半月出现危象。这也再次验证了伴胸腺瘤B3型的MG病情发展快、病情重、术后MC发生比例高的特点^[9]。既往研究显示合并胸腺瘤且伴有延髓症状的患者更易发生MC^[1],本研究结果显示,伴胸腺瘤的MG患者较非胸腺瘤患者发生MC的比例更高,占60.81%。而在所有合并胸腺瘤的患者中,有4例是在胸腺瘤术后的6~16年出现危象,行胸部CT均提示胸腺瘤复发。因此对于胸腺瘤切除后多年再次出现MC的患者需警惕肿瘤复发。

对于MC后的治疗,指南建议首选IVIg或PE^[5,8],而本研究,仅有39.19%(29/74)的患者在使用IVIg或PE后的3~62d拔管,而43.24%(32/74)的患者在使用IVIg和(或)PE后不能拔管,糖皮质激素冲击治疗后症状才逐渐好转,最终拔管。其中有2例在多次IVIg、PE、糖皮质激素冲击后症状不能缓解,最后行手术切除胸腺,术后症状缓解,病理分型分别为B2和B3型。所有患者插管的平均时间为15(7, 30)d,而长期插管带来的并发症最常见的是肺部感染,1例患者出现了气道狭窄,2例患者因为长期或反复插管并发支气管扩张最终死亡。在2~10年的随访中,有22.97%的患者再次或多次出现危象,而反复插管给患者造成了极大的心理伤害,其中1例患者因此出现严重抑郁症状而自杀死亡。MG患者的情绪问题已受到国内外医者的重视,国外文献报道,MG患者的焦虑抑郁发生率高达为43.75%和27.50%^[14],但是目前对于伴发焦虑、抑郁MG的药物治疗研究较少,MG患者抗焦虑、抑郁药物的选择目前无指导性的推荐。如何改善MG患者的情绪问题,避免类似悲剧的发生,提高患者生存质量值得进一步研究。

综上所述,呼吸或吞咽费力、胸腺手术、感染、激素治疗仍是肌无力危象最常见的诱发因素。伴有胸腺异常的患者胸腺切除术后的半年内需要积极免疫抑制治疗,以预防肌无力危象的发生。对于肌无力危象持续时间长或反复危象的患者,各种肺部并发症的早期预防及积极的心理干预,对于改善患者预后,具有重要意义。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 试验设计、数据分析、解释、搜集、整理为黄玲、王磊、徐芳、张琛、殷春立、尹世敏, 论文撰写、修订为黄玲

参 考 文 献

- [1] 刘宇, 束余声. 胸腺切除术后发生肌无力危象危险因素的Meta分析[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2015, 31(11): 660-664. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-4497.2015.011.006.
Liu Y, Shu YS. Risk factors of myasthenic crisis after thymectomy: a meta analysis[J]. Chin J Thoracic Cardiovasc Surg, 2015, 31(11): 660-664.
- [2] Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis[J]. Neurohospitalist, 2011, 1(1): 16-22. DOI: 10.1177/1941875210382918.
- [3] Van Berkel MA, Twilla JD, England BS. Emergency Department Management of a Myasthenia Gravis Patient with Community-Acquired Pneumonia: Does Initial Antibiotic Choice Lead to Cure or Crisis[J]. J Emerg Med, 2016, 50(2): 281-285. DOI: 10.1016/j.jemermed.2015.04.019.
- [4] 谭兰, 刘敏, 王雁, 等. 重症肌无力病人危象82例临床分析[J]. 中华神经科杂志, 2002, 35(2): 93-95. DOI: 10.3760/j.issn: 1006-7876.2002.02.009.
Tan L, Liu M, Wang Y, et al. Clinical analysis of 82 patients with myasthenic crisis[J]. Chin J Neurol, 2002, 35(2): 93-95.
- [5] 中国免疫学会神经免疫学分会中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 中国重症肌无力诊断和治疗指南2015 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 11(48): 934-940. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.11.002.
- [6] Detterbeck FC. Clinical value of the WHO classification system of thymoma[J]. Ann Thorac Surg, 2006, 81(6): 2328-2334. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.11.067.
- [7] 李云飞, 李永坤, 汪银洲, 等. 重症肌无力患者胸腺切除术围手术期重症肌无力危象的危险因素分析[J]. 临床神经病学杂志, 2017, 30(1): 16-19. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1648.2017.01.006.
Li YF, Li YK, Wang YZ, et al. Analysis of risk factors of myasthenia gravis crisis in myasthenia gravis patients during perioperative period for thymectomy [J]. J Clin Neurol, 2017, 30(1): 16-19.
- [8] Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary [J]. Neurology, 2016, 87(4): 419-425. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002790.
- [9] 黄玲, 王磊, 尹世敏, 等. 伴胸腺瘤的重症肌无力95例临床分析[J]. 疑难病杂志, 2015, 14(8): 853-855. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2015.08.024.
- [10] Zhang J, Liu L, Wang G, et al. Whether Thymoma Patients in Myasthenia Crisis Could Benefit from Immediate Resection of Tumor Compared with Selective Surgery after Stabilization of MC [J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2019, 25(1): 64-65. DOI: 10.5761/atcs.lte.18-00161.
- [11] Onuki T, Ueda S, Otsu S, et al. Thymectomy during Myasthenic Crisis under Artificial Respiration [J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2018, 7: 1-4. DOI: 10.5761/atcs.cr.17-00176.
- [12] 王如文, 李昆昆, 邓波, 等. 重症肌无力危象的防治现状及展望 [J]. 中华胸心血管外科杂志, 2017, 33(3): 129-132. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-4497.2017.03.001.
Wen RW, Li KK, Deng B, et al. Current opinion of diagnosis and treatment of myasthenic crisis [J]. Chin J Thoracic Cardiovasc Surg, 2017, 33(3): 129-132.
- [13] 王英鹏, 陈萍, 李尊波, 等. 糖皮质激素冲击治疗诱发重症肌无力危象临床特点和危险因素分析 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14(10): 883-888. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.10.011.
Wang YP, Chen P, Li ZB, et al. Clinical features and risk factors for myasthenia gravis crisis after impact therapy of glucocorticoid [J]. Chin J Contemp Neurol Neurosurg, 2014, 14(10): 883-888.
- [14] Braz NFT, Rocha NP, Vieira LM. Muscle strength and psychiatric symptoms influence health-related quality of life in patients with myasthenia gravis [J]. J Clin Neurosci, 2018, 50: 41-44. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.01.011.

(收稿日期: 2019-03-03)

(本文编辑: 赵金鑫)