

脓毒症弥散性血管内凝血的量化诊断研究进展

罗丽丽 梅恒 胡豫

华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所, 武汉 430022

基金项目: 国家自然科学基金(81873434)

通信作者: 梅恒, Email: hmei@hust.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.05.016

Progress in quantitative diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation

Luo Lili, Mei Heng, Hu Yu

Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Mei Heng, Email: dr_huyu@126.com

脓毒症是世界范围内的重大健康问题^[1]。弥散性血管内凝血(DIC)是继发于多种疾病基础上的获得性临床综合征,以血管内广泛凝血激活和微血栓形成为特征,严重时可导致危及生命的器官功能衰竭^[2]。脓毒症是最常见的DIC基础疾病,30%~50%的脓毒症患者并发DIC,约占DIC患者总数的50%,而伴发DIC可使脓毒症死亡率加倍^[3]。早发现、早诊断、早治疗可改善脓毒症DIC患者的预后。任何单一的临床表现或实验室检查都不具备足够的灵敏性和特异性来诊断或排除DIC。目前,DIC的诊断仍无金标准,国际上推荐采用积分系统对DIC进行早期诊断和分型诊断,从而指导治疗和评估预后。目前存在多种积分系统,给临床医生的应用带来一定困扰。笔者简单介绍各个积分系统的特点及应用价值,为临床医师的选择提供一定的参考。

一、JMHW、ISTH、JAAM 积分系统

既往国际上应用较为权威的积分系统主要有以下三个:日本卫生福利部(JMHW)积分系统,国际血栓与止血协会(ISTH)显性DIC积分系统,日本急诊医学学会(JAAM)积分系统。

JMHW积分系统^[4]建于1983年,是第一个基于临床特征和实验室指标建立的DIC诊断积分系统。在该积分系统中,基础疾病和典型临床表现出血、器官功能衰竭可各计一分;纳入的实验室指标有血小板计数、凝血酶原时间比、纤维蛋白/纤维蛋白原降解产物(FDP)和纤维蛋白原。根据不同的截断值范围赋予不同的积分权重;基础疾病为非血液系统疾病时, ≥ 7 分则诊断为DIC,由于血液疾病的特殊性,出血、血小板计数不计分,故诊断血液病继发DIC时 ≥ 4 分即可。

2001年,ISTH重新定义了DIC,强调了微血管体系损伤在其病理过程中的重要性,并提出了便捷的显性DIC积分系统,其参考JMHW积分系统建立并进行了调整,将基础疾病视为必要条件,以D-二聚体代替FDP作为纤维蛋白相关标志物并增加了权重,而血小板计数的积分截断值和权重均有

一定下调^[2]。

JMHW积分系统和ISTH积分系统着重的是凝血方面的改变,而炎症与凝血系统密切相关,炎症风暴在脓毒症相关DIC的病理过程中非常关键。2006年,JAAM在一项前瞻性研究中提出了JAAM积分系统^[5],将血小板计数动态变化和全身炎症反应综合征(SIRS)标准首次纳入积分系统,能更好地反映凝血和炎症的变化;此外,还发现积分系统中是否有纤维蛋白原项目对DIC预后没有影响,剔除该积分反而可提高DIC的总体诊断率和早期识别率。

多项临床研究对这几个积分系统的诊断价值进行了比较,显示JAAM积分系统的诊断率显著高于ISTH和JMHW积分系统,而且ISTH和JMHW积分系统诊断的DIC几乎全部可以被JAAM诊断为DIC,且部分可以被JAAM早期诊断为DIC^[5-9]。在这三个积分系统中,JAAM积分系统对死亡的敏感性较高(80%),但是特异性极低(33.2%);ISTH和JMHW对死亡的特异性相对较高(71.4%、64.9%),但是敏感性较差(50.4%、51.3%)^[8]。

JAAM积分系统主要应用于脓毒症并发DIC的诊断,随着脓毒症定义及诊断标准的改变,SIRS标准不再适用于脓毒症的诊断,鉴于抗凝治疗在脓毒症DIC治疗中的重要地位,Toshiaki的团队将抗凝血酶活性代替SIRS标准纳入JAAM积分系统中,在一项纳入819例脓毒症患者的回顾性研究中,证实改良的JAAM与JAAM在DIC诊断率(86.2%对86.2%)和死亡敏感性上非常接近(34.6%对34.8%),对于脓毒症DIC的诊断和治疗具有一定指导意义^[10]。为了进一步提高JAAM积分系统对脓毒症DIC患者的死亡敏感性,Yutaka团队在一项小型前瞻性研究中,对脓毒症患者预后进行了多因素回归分析,发现蛋白C活性及纤溶酶原激活物抑制剂对死亡有较高的预测价值,故将其整合入JAAM积分系统中,整合后的JAAM积分系统对死亡的诊断效能明显提高(敏感性84.6%,特异性80.3%)^[11]。

二、JSTH分型积分系统

凝血、纤溶分子标志物的研究揭示了不同基础疾病继发的DIC病理过程存在较大差异,根据凝血系统与纤溶系统的平衡状况,四种不同病理类型的DIC被提出^[11]:①出血型(纤溶亢进程度大于凝血激活),主要见于血液肿瘤继发的DIC;②大出血型(纤溶亢进和凝血激活程度相当,程度均强烈),主要见于病理产科继发的DIC;③器官功能衰竭型(凝血激活程度显著强于纤溶程度,最常见于脓毒症相关DIC);④隐匿性DIC(凝血激活及纤溶程度平衡,均不明显)。2016年,JSTH提议制定不同分型的积分系统,分别为造血障碍型、感染型、基础型,这几种类型的积分系统不适用于病理产科和新生儿相关DIC^[12]。当怀疑患者有DIC时,若有造血障碍疾病,则使用造血障碍型积分系统;若无造血障碍疾病且有感染,则应用感染型积分系统;若既不存在造血障碍也不存在感染,则应用基础型积分系统^[12]。JSTH分型积分系统不再将基础疾病和临床表现纳入积分项,基础型在JMHW的基础上增加了血小板计数动态下降积分项,若血小板计数动态下降 $\geq 30\%$ 则额外积1分,另外增加了分子标志物积分项,AT活性 $\leq 70\%$ 积1分,凝血酶抗凝血酶原复合物或可溶性纤维蛋白或凝血酶原片段1+2超过参考范围上限2倍则积1分,肝功能衰竭达到Child-Pugh B或C则减3分,总分 ≥ 6 分则诊断为DIC;造血障碍型则摒弃血小板积分项,其余积分项和积分规则与基础型相同,总分 ≥ 4 分诊断为DIC;感染型在基础型的基础上剔除了纤维蛋白原积分项,其余与基础型相同,总分 ≥ 6 分诊断为DIC^[12]。JSTH分型积分系统的诊断效能和预后价值尚需循证医学证据。

三、中国DIC诊断积分系统(CDSS)

JAAM改良积分系统以及JSTH分型积分系统均纳入了特殊分子标志物,目前,这些分子标志物的检测在日本医疗机构普遍推广,但在中国等发展中国家的大多数医疗机构没有相应的检验设备完成相应的检测。既往,中国的临床医生主要靠专家共识对DIC进行定性诊断,国际上常用的DIC积分系统在中国并没有被广泛采用。为了提高中国临床医师DIC诊断的及时性和准确性,2015年,武汉协和和医院血液病研究所借鉴国际主流积分系统,基于回顾性数据分析,提出了CDSS积分系统^[13]。该积分系统根据基础疾病不同,通过纳入临床表现和常规出凝血筛查实验,制定两种不同的积分规则:①在诊断非血液病继发DIC时,积分项有基础疾病、典型临床表现(不明原因的出血与器官功能衰竭)、APTT或PT延长、D-二聚体、纤维蛋白原、血小板计数及血小板动态变化,总分 ≥ 7 分诊断为DIC;②在诊断血液病继发DIC时,为了提高特异性,出血临床表现不计分,血小板计数阈值及积分权重下调,总分 ≥ 4 分诊断为DIC。随后,一项多中心、前瞻性临床研究比较了CDSS、JMHW和ISTH积分系统的诊断效能和预后价值,CDSS诊断的DIC与JMHW(或ISTH)诊断的DIC有约80%的重合率^[14]。在诊断非血液疾病继发DIC时,CDSS的诊断率(40.0%)稍高于JMHW(36.0%)和ISTH积分系统(35.7%),且CDSS具有最高的死亡敏感性

(CDSS 81.2%,JMHW 74.3%,ISTH 71.3%, $P < 0.05$)和较高的死亡特异性(CDSS 77.3%对JMHW 78.0%, $P < 0.05$;CDSS 77.3%对ISTH 75.1%, $P > 0.05$),CDSS具有最大ROC曲线下面积(CDSS 0.782,JMHW 0.761,ISTH 0.743)和最高的死亡OR值(CDSS 14.1,JMHW 11.4,ISTH 8.6)^[14]。在诊断血液病继发DIC时,CDSS的诊断率是最低的(CDSS 58.5%,JMHW 72.4%,ISTH 71.5%, $P < 0.05$),CDSS具有较差的死亡敏感性(CDSS 75.0%对JMHW 85.9%, $P < 0.05$;CDSS 75.0%对ISTH 82.6%, $P > 0.05$),具有相对高的死亡特异性(CDSS 48.1%,JMHW 32.9%,ISTH 32.9%, $P < 0.05$),CDSS具有最大ROC曲线下面积(CDSS 0.621,JMHW 0.594,ISTH 0.578)和相对高的死亡OR值(CDSS 3.1,JMHW 3.2,ISTH 2.5)^[14]。与JMHW和ISTH积分系统相比,CDSS兼顾了敏感性和特异性。在预后更差的非血液病继发DIC中,CDSS有最优的死亡敏感性;在预后相对较好的血液病继发DIC中,CDSS具有最优的死亡特异性。综上,CDSS具有较优的综合诊断和预后价值,但仍有进一步提高的空间。在同一项研究中,我们进一步将非血液疾病继发DIC分为感染相关DIC和非感染相关DIC两类,然后将CDSS与JMHW、ISTH和JAAM的应用价值进行比较^[15]。在感染相关DIC的诊断上,JAAM积分系统具有最高的死亡敏感性(93.5%)和最差的死亡特异性(32.8%),而CDSS具有较高的敏感性(80.4%)和适当的特异性(65.6%),JMHW与CDSS类似(敏感性77.6%,特异性69.5%),综合诊断效能优于JAAM和ISTH(敏感性71.0%,特异性68.7);而在非感染相关DIC的诊断上,CDSS的死亡敏感性(73.1%)和特异性(78.4%)最为均衡,JMHW和ISTH敏感性较差(65.6%、64.5%)而特异性稍高(81.2%、80.5%),JAAM敏感性较高(84.9%)而特异性最差(44.5%)^[15]。尽管CDSS没有纳入特殊分子标志物,也没有明确提出分型诊断的概念,但其在JSTH划分的三类DIC中,兼顾了敏感性和特异性,具有较好的诊断效能和预后价值。在基础型和感染型DIC中,CDSS综合应用价值与JMHW相似,优于ISTH和JAAM,而在造血障碍型DIC中,CDSS优于JMHW和ISTH,JAAM标准不适用于该类型DIC的诊断。因此,在分子标志物检测尚未普及的国家或地区,CDSS具有推广应用的价值。

四、SAC标准及SIC积分系统

美国一个研究团队仅利用国际标准化比值(INR)和血小板计数制定了脓毒症相关凝血病(SAC)标准,将脓毒症凝血紊乱分为轻、中、重三级,存在SAC及其SAC程度是脓症患者住院期间死亡的独立危险因素^[16]。SAC-DIC的诊断率及死亡率与ISTH非常类似,但是SAC仅采用了2个常规检测项目,因此,在紧急情况下或基层医院,SAC标准是一个可选择的便捷工具^[17]。

第三版脓毒症国际共识中其被定义为“由感染引起的失控宿主反应所致的危及生命的器官功能衰竭”,在当前研究及理解的基础上,2017年,ISTH的DIC分会提出了脓毒症诱发凝血病(SIC)积分系统。SIC积分系统利用序贯器官功能

衰竭评估(SOFA)来诊断器官功能衰竭的情况,反映有无脓毒症的存在,而不用判断脓毒症的严重程度,当SOFA评分 ≥ 2 分时在SIC标准中均积2分^[18]。在脓毒症DIC中,血小板计数下降及凝血酶原时间延长与其预后密切相关;另一方面,纤溶系统被过度抑制,因此,低纤维蛋白原血症是不常见的,纤维蛋白相关产物的升高也与疾病的严重程度无关^[19]。综合考虑,SIC积分系统仅由血小板数量、凝血酶原时间比值及SOFA积分三项指标构成^[18]。在一项纳入了409例脓毒症患者(抗凝血酶活性小于70%且接受抗凝血酶治疗)的研究中,在开始治疗前(第1天),SIC标准的DIC诊断率显著高于JAAM积分系统,而在后续的第2、4、7天,两者的诊断率没有差异,提示SIC积分系统较JAAM积分系统能更早地诊断DIC;且在第一天SIC积分系统对死亡的特异性高于JAAM积分系统(15.8%对9.2%, $P < 0.05$),但是在第2、4、7天两者诊断的DIC对死亡的特异性没有明显差异,值得注意的是,两者诊断的DIC对死亡的敏感性没有差异(78%~93.5%)^[20]。以上结果表明,与JAAM积分系统相比,SIC积分系统不仅能更早地诊断DIC,且预后预测价值更好;同时,SIC标准纳入积分项目更少,且适应脓毒症观念的改变,故更适用于脓毒症DIC患者的诊断。与此同时,另一项纳入了322例脓毒症DIC患者(抗凝血酶活性小于70%且接受抗凝血酶治疗)的研究中对SIC标准与ISTH积分系统进行了比较,在治疗开始前,ISTH积分系统和SIC标准的DIC诊断重合率达98.7%;被ISTH积分系统在第2、4天诊断的DIC患者中,93.9%能更早地被SIC标准确诊^[21]。在治疗前,SIC标准的死亡敏感性显著高于JAAM积分系统(86.8%对64.5%, $P < 0.05$),在随后的第2、4、7天SIC标准的死亡敏感性依然高于JAAM积分系统(96.1%对92.3%,84.4%对67.1%,57.7%对50.0%, $P < 0.05$),但是SIC标准的死亡特异性在治疗前以及随后的观察期内均低于JAAM积分系统^[21]。在一项多中心回顾性研究中,SIC标准和JAAM积分系统的DIC诊断率相似,均接近ISTH积分系统的两倍;而在三个积分系统各自诊断的DIC中,疾病严重程度和死亡人数却是相近的,提示SIC标准和JAAM积分系统的死亡敏感性远高于ISTH积分系统^[17]。该研究发现抗凝治疗(比如抗凝血酶、可溶性血栓调节蛋白、肝素等)在不伴凝血病脓毒症患者中并不能降低死亡率,但可显著改善伴凝血病脓毒症患者(满足SIC、JAAM、ISTH或SAC即可)的预后^[17]。鉴于以上研究结果,权威专家及组织提出“两步法”来诊断脓毒症DIC,第一步利用SIC标准来尽早识别DIC并给予抗凝治疗,随后利用ISTH积分系统进行下一步判断,同时兼顾敏感性和特异性,合理指导治疗^[18]。

五、其他诊断方法

血栓弹力图(TEG)能够动态监测整个凝血过程,可对凝血、纤溶、血小板功能等进行全面检测。ISTH积分系统诊断的显性DIC在TEG中通常表现出低凝状态,而非DIC患者多表现为高凝状态^[22],TEG的低凝状态与脓毒症患者死亡风险增加密切相关^[23-24]。这从另一个角度佐证了ISTH积分系

统在早期诊断DIC的能力欠佳。目前,TEG是从定性的角度判断患者的凝血紊乱情况,在应用时具有一定的主观性,未来更多的研究或许可以着手TEG如何利用参数来定量判断DIC状态并指导治疗。

随着脓毒症DIC发病机制的深入研究,越来越多的分子标志物(高迁移率族蛋白、中性粒细胞胞外诱捕网、血浆核小体、组胺、游离DNA等)被发现对DIC具有一定的诊断价值^[25-28],但目前很难进行推广应用。

六、结语

DIC是脓毒症最严重的并发症之一,预后极差,早期诊断并及时治疗能有效改善该类患者的预后。量化诊断标准或积分系统是国际上推荐的主流诊断方法,了解、熟悉不同积分系统在DIC早期诊断及分型诊断的优缺点可指导临床工作者的选择策略。

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation [J]. Thromb Haemost, 2001, 86(5): 1327-1330.
- [3] Umemura Y, Yamakawa K, Kiguchi T, et al. Design and evaluation of new unified criteria for disseminated intravascular coagulation based on the Japanese Association for Acute Medicine Criteria [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2016, 22(2): 153-160. DOI: 10.1177/1076029615591169.
- [4] Kobayashi N, Maekawa T, Takada M, et al. Criteria for diagnosis of DIC based on the analysis of clinical and laboratory findings in 345 DIC patients collected by the Research Committee on DIC in Japan [J]. Bibl Haematol, 1983, (49): 265-275. DOI: 10.1159/000408467.
- [5] Gando S, Iba T, Eguchi Y, et al. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria [J]. Crit Care Med, 2006, 34(3): 625-631. DOI: 10.1097/01.ccm.0000202209.42491.38.
- [6] Gando S, Saitoh D, Ogura H, et al. Natural history of disseminated intravascular coagulation diagnosed based on the newly established diagnostic criteria for critically ill patients: results of a multicenter, prospective survey [J]. Crit Care Med, 2008, 36(1): 145-150. DOI: 10.1097/01.CCM.0000295317.97245.2D.
- [7] Gando S, Saitoh D, Ogura H, et al. Disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnosed based on the Japanese Association for Acute Medicine criteria is a dependent continuum to overt DIC in patients with sepsis [J]. Thromb Res, 2009, 123(5): 715-718. DOI: 10.1016/j.thromres.2008.07.006.
- [8] Takemitsu T, Wada H, Hatada T, et al. Prospective evaluation of

- three different diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation [J]. *Thromb Haemost*, 2011, 105 (1): 40-44. DOI: 10.1160/TH10-05-0293.
- [9] Gando S, Saitoh D, Ogura H, et al. A multicenter, prospective validation study of the Japanese Association for Acute Medicine disseminated intravascular coagulation scoring system in patients with severe sepsis [J]. *Crit Care*, 2013, 17 (3): R111. DOI: 10.1186/cc12783.
- [10] Iba T, Di Nisio M, Thachil J, et al. Revision of the Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnostic criteria using antithrombin activity [J]. *Crit Care*, 2016, 20: 287. DOI: 10.1186/s13054-016-1468-1.
- [11] Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y, et al. Disseminated intravascular coagulation: testing and diagnosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 436: 130-134. DOI: 10.1016/j.cca.2014.04.020.
- [12] Asakura H, Takahashi H, Uchiyama T, et al. Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis [J]. *Thromb J*, 2016, 14: 42. DOI: 10.1186/s12959-016-0117-x.
- [13] Wang M, Kou H, Deng J, et al. Retrospective evaluation of new chinese diagnostic scoring system for disseminated intravascular coagulation [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (6): e0129170. DOI: 10.1371/journal.pone.0129170.
- [14] Luo L, Wu Y, Niu T, et al. A multicenter, prospective evaluation of the Chinese Society of Thrombosis and Hemostasis Scoring System for disseminated intravascular coagulation [J]. *Thromb Res*, 2019, 173: 131-140. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.11.022.
- [15] Wu Y, Luo L, Niu T, et al. Evaluation of the new Chinese Disseminated Intravascular Coagulation Scoring System in critically ill patients: A multicenter prospective study [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9057. DOI: 10.1038/s41598-017-09190-5.
- [16] Lyons PG, Micek ST, Hampton N, et al. Sepsis-associated coagulopathy severity predicts hospital mortality [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(5): 736-742. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002997.
- [17] Yamakawa K, Yoshimura J, Ito T, et al. External validation of the two newly proposed criteria for assessing coagulopathy in sepsis [J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119 (2): 203-212. DOI: 10.1055/s-0038-1676610.
- [18] Iba T, Levy JH, Warkentin TE, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation [J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17(11): 1989-1994. DOI: 10.1111/jth.14578.
- [19] Iba T, Di Nisio M, Thachil J, et al. A proposal of the modification of Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis (JSTH) disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnostic criteria for sepsis-associated DIC [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24 (3): 439-445. DOI: 10.1177/1076029617720069.
- [20] Iba T, Arakawa M, Levy JH, et al. Sepsis-induced coagulopathy and Japanese association for acute medicine DIC in coagulopathic patients with decreased antithrombin and treated by antithrombin [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24 (7): 1020-1026. DOI: 10.1177/1076029618770273.
- [21] Iba T, Arakawa M, Di Nisio M, et al. Newly proposed sepsis-induced coagulopathy precedes international society on thrombosis and haemostasis overt- disseminated intravascular coagulation and predicts high mortality [J]. *J Intensive Care Med*, 2018, 1: 885066618773679. DOI: 10.1177/0885066618773679.
- [22] Sivula M, Pettilä V, Niemi TT, et al. Thromboelastometry in patients with severe sepsis and disseminated intravascular coagulation [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2009, 20 (6): 419-426. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32832a76e1.
- [23] Haase N, Ostrowski SR, Wetterslev J, et al. Thromboelastography in patients with severe sepsis: a prospective cohort study [J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41 (1): 77-85. DOI: 10.1007/s00134-014-3552-9.
- [24] Müller MC, Meijers JC, Vroom MB, et al. Utility of thromboelastography and/or thromboelastometry in adults with sepsis: a systematic review [J]. *Crit Care*, 2014, 18 (1): R30. DOI: 10.1186/cc13721.
- [25] Koyama K, MaDOIwa S, Nunomiya S, et al. Combination of thrombin- antithrombin complex, plasminogen activator inhibitor- 1, and protein C activity for early identification of severe coagulopathy in initial phase of sepsis: a prospective observational study [J]. *Crit Care*, 2014, 18 (1): R13. DOI: 10.1186/cc13190.
- [26] Iba T, Ito T, Maruyama I, et al. Potential diagnostic markers for disseminated intravascular coagulation of sepsis [J]. *Blood Rev*, 2016, 30(2): 149-155. DOI: 10.1016/j.blre.2015.10.002.
- [27] Alhamdi Y, Toh CH. Recent advances in pathophysiology of disseminated intravascular coagulation: the role of circulating histones and neutrophil extracellular traps [J]. *F1000Res*, 2017, 6: 2143. DOI: 10.12688/f1000research.12498.1.
- [28] Mei H, Jiang Y, Luo L, et al. Evaluation the combined diagnostic value of TAT, PIC, tPAIC, and sTM in disseminated intravascular coagulation: A multi- center prospective observational study [J]. *Thromb Res*, 2019, 173: 20-26. DOI: 10.1016/j.thromres. 2018.11.010.

(收稿日期:2019-10-22)

(本文编辑:徐茂强)