

# 急性白血病患者化疗后骨髓抑制期血浆凝血因子XIII水平及其对出血事件的影响

王艳芝<sup>1</sup> 谭榜云<sup>2</sup> 李琳<sup>2</sup> 李子坚<sup>1</sup>

<sup>1</sup>兰州大学第一医院血液科 730000; <sup>2</sup>兰州大学第一医院检验科 730000

通信作者:李子坚, Email: lizijian@live.com

**【摘要】目的** 探讨急性白血病患者化疗后骨髓抑制期外周血凝血因子XIII(FXIII)浓度与出血事件的关系。**方法** 纳入2017年8月至2018年3月期间55例 $PLT < 50 \times 10^9/L$ 的化疗后骨髓抑制期急性白血病患者(非急性早幼粒细胞性急性髓系白血病35例,急性淋巴细胞白血病20例),以35例非血液疾病患者作为对照组。用ELISA方法检测外周血FXIII浓度,分析急性白血病患者化疗后骨髓抑制期外周血FXIII水平与出血事件的关系。**结果** 急性白血病患者化疗后骨髓抑制期FXIII水平明显低于对照组( $P < 0.001$ ),FXIII水平与出血评分呈负相关(Spearman相关系数为-0.761)。当FXIII浓度的临界值为103.9  $\mu g/L$ 时,诊断化疗后骨髓抑制期急性白血病患者出血的敏感性为0.939,特异性为0.909。**结论** 化疗后骨髓抑制期急性白血病患者外周血FXIII水平减低,且与出血事件及严重程度呈负相关,是急性白血病化疗后骨髓抑制期患者出血的独立影响因素之一。

**【关键词】** 急性白血病; 骨髓抑制; 凝血因子XIII; 出血事件

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.01.011

## Reduction of FXIII during myelosuppression in acute leukemia after chemotherapy and adverse relation with bleeding events

Wang Yanzhi<sup>1</sup>, Tan Bangyun<sup>2</sup>, Li Lin<sup>2</sup>, Li Zijian<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology, First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; <sup>2</sup>Department of Laboratory, First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: Li Zijian, Email: lizijian@live.com

**【Abstract】Objective** To explore the relationship between plasma coagulation factor XIII (FXIII) and bleeding events. **Methods** A total of 55 cases of acute leukemia (AL) at the myelosuppression phase after chemotherapy hospitalized in our hospital from August 2017 to March 2018 were enrolled, with 35 normal controls. The concentration of plasma coagulation factor XIII (FXIII) was detected by ELISA to determine the relationship between the plasma FXIII levels in AL patients at the myelosuppression phase after chemotherapy with bleeding events. **Results** The level of FXIII in AL patients at the myelosuppression phase after chemotherapy was significantly lower than that in controls ( $P < 0.001$ ). The level of FXIII was inversely related with the bleeding severity (the Spearman correlation coefficient -0.761). Given the diagnosis cut-off point of FXIII concentration as 103.9  $\mu g/L$ , the sensitivity of diagnosing bleeding in AL patients at the myelosuppression phase after chemotherapy was 0.939, and the specificity 0.909. **Conclusion** AL patients at the myelosuppression phase after chemotherapy had low level of plasma FXIII, and patients with lower plasma FXIII associated with higher incidence and severity of bleeding. FXIII level was an independent influencing factor of bleeding in AL patients at the myelosuppression phase after chemotherapy.

**【Key words】** Acute leukemia; Myelosuppression; Coagulation factor XIII; Bleeding event

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.01.011

化疗后骨髓抑制期是急性白血病患者出血事件的高发期,血小板减少是引起急性白血病化疗后骨髓抑制期患者出血的主要原因之一<sup>[1-2]</sup>。急性白血病患者化疗后骨髓抑制期的出血症状与血小板计数并不完全平行,有些患者在 $PLT < 10 \times 10^9/L$ 时

无明显出血症状,而有些患者在血小板水平相对较高时即出现严重出血,故考虑除了血小板水平外,急性白血病化疗后骨髓抑制期的出血可能受到其他因素影响。明确这些因素,可综合考虑调整预防性血小板输注适应证,减少不必要的血小板输注,

也可以对出血风险较高的患者进行更为积极的干预。

凝血因子XIII(FXIII)是一种转谷氨酰胺酶,在血浆中以A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>异源四聚体的形式存在<sup>[3]</sup>。FXIII的A亚基主要由源自骨髓的细胞(如血小板、吞噬细胞、单个核细胞)形成,FXIII活性位点和钙结合位点均位于A亚基,B亚基仅在肝脏和肾脏中合成,作为A亚基的载体蛋白,稳定它们在循环中的结构<sup>[3]</sup>。FXIII促进纤维蛋白单体交联,增加血凝块的强度及稳定性而止血,且有抗纤溶作用<sup>[3-4]</sup>。FXIII缺陷时,纤维蛋白交联障碍,降低血栓强度和稳定性,并降低血凝块抗纤溶作用,导致特征性的迟发性出血症状<sup>[5]</sup>。本研究用ELISA方法检测化疗后骨髓抑制期(PLT < 50 × 10<sup>9</sup>/L)急性白血病患者血浆FXIII水平并分析与出血事件的相关性。

## 病例与方法

1. 病例:选取2017年8月至2018年3月期间在我院住院治疗的55例化疗后达到完全缓解、PLT < 50 × 10<sup>9</sup>/L的Ⅲ度以上骨髓抑制期急性白血病患者,急性白血病诊断分型采用WHO(2016)标准<sup>[6]</sup>。其中急性髓系白血病(不含急性早幼粒细胞白血病)35例,急性淋巴细胞白血病20例。以目前未报道存在FXIII缺陷、血小板计数和凝血功能正常的非血液系统疾病患者35例作为对照组。所有患者均在留取血样前签署知情同意书。急性白血病患者和对照组患者均无肝脏和肾脏疾病史及肝肾功能异常、心脑血管疾病、传染性疾病史及家族血栓病史;2周内没有抗凝或抗血小板药物(氯吡格雷、阿司匹林)应用史和手术史。急性白血病及对照组在性别、年龄等人口学特征方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ ) (表1)。首先比较急性白血病与对照组FXIII之间有无差异,进一步分析血小板计数、APTT、PT、FXIII对化疗后骨髓抑制期急性白血病患者出血发生率及严重程度的影响。因临床上伴发热、感染、出血性疾病等合并症时,血小板计数低于20 × 10<sup>9</sup>/L者需要输注血小板<sup>[7-8]</sup>,以PLT 20 × 10<sup>9</sup>/L对患者进行分层。一般情况下FXIII浓度低于正常水平的5%即可引起出血<sup>[9]</sup>,故以正常值的5%为界值,将FXIII浓度 ≤ 45.58 μg/L定义为FXIII低浓度,FXIII浓度 > 45.58 μg/L定义为FXIII高浓度。

2. ELISA方法检测外周血FXIII浓度:采集急性白血病患者及对照组患者外周血3 ml(枸橼酸钠抗

凝),1 000 × g离心15 min沉淀细胞成分及血小板,留取上层乏血小板血浆(PLT < 1 × 10<sup>9</sup>/L),用ELISA方法检测FXIII浓度(江莱生物JL14033-48T试剂盒)。

3. 评价指标:出血严重性分级按照《原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)》<sup>[10]</sup>出血评分系统进行。

4. 统计学处理:所有统计分析均在SPSS 22.0统计软件上进行,非正态分布资料用“中位数(范围)”表示,非正态分布采用秩和检验,率的比较采用卡方检验,多因素相关性采用Logistic回归分析,相关性分析采用Spearman相关性分析。用ROC曲线法分析FXIII对化疗后骨髓抑制期急性白血病出血的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 急性白血病患者与对照组基本信息:急性白血病组及对照组在性别、年龄等人口学特征方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表1。

表1 急性白血病患者和对照组的基本信息

组别	例数	性别[例(%),男/女]	年龄[岁,M(范围)]
急性白血病	55	30(54.5)/25(45.5)	42(3~65)
对照组	35	20(57.1)/15(42.9)	40(4~75)
统计量		0.058	2.729
P值		0.809	0.099

2. 急性白血病患者与对照组FXIII浓度的比较:急性白血病化疗后骨髓抑制期患者的FXIII浓度显著低于对照组( $P < 0.001$ ) (图1)。

3. 急性白血病化疗后骨髓抑制期患者出血影响因素的单因素及多因素分析:将急性白血病患者出血评分0分定义为无出血患者,1~8分定义为出血患者,为明确FXIII、血小板计数、APTT、PT对出血事件发生率的影响,对两组间的出血原因进行分析。出血患者的血浆FXIII浓度显著低于无出血患者( $P < 0.001$ ),两组间血小板数量分布亦有差异( $P < 0.05$ ),两组间的APTT延长率、PT延长率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表2。采用二元Logistic回归分析的方法,以患者是否出血作因变量(0 = 否,1 = 是),将以上单因素分析中 $P < 0.25$ 的影响因素纳入自变量,分别为FXIII浓度(低浓度 = 1,高浓度 = 0)、血小板计数(≤ 20 × 10<sup>9</sup>/L = 1, > 20 × 10<sup>9</sup>/L = 0)、APTT(延长 = 1,未延长 = 0)、PT(延长 = 1,未延长 = 0)、感染(感染 = 1,无感染 = 0)。结果显示FXIII

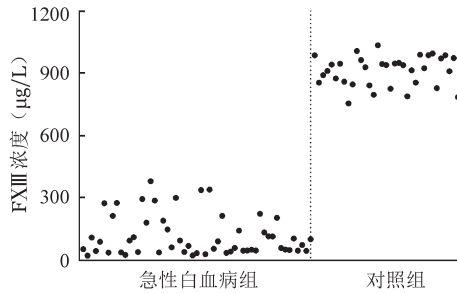


图1 急性白血病患者与对照组的外周血凝血因子Ⅷ(FⅧ)浓度

水平是影响出血的独立相关危险因素( $P=0.004$ ) (表3)。

4. 不同出血评分患者FⅧ浓度及血小板计数分析:对于本研究纳入的化疗后骨髓抑制期患者( $PLT < 50 \times 10^9/L$ ),不同出血评分患者外周血FⅧ浓度差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),而血小板计数差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。详见表4。

5. 在血小板输注阈值上下,不同出血评分间FⅧ浓度比较:为确定在不同血小板水平,FⅧ与出血严重程度间的关系,分别对血小板输注界值上下不同出血评分的患者FⅧ水平进行比较。由图2可看出以血小板输注界值( $20 \times 10^9/L$ )对患者进行分层后,同一分层组内不同出血严重性的患者之间FⅧ水平存在差异( $P < 0.05$ )。

6. FⅧ浓度与出血严重程度相关性分析:已知FⅧ是化疗后骨髓抑制期急性白血病患者出血相关独立危险因素,其浓度对出血分级有影响,为明确

表3 影响患者出血因素的Logistic分析

因素	OR	标准误	Walds值	P值
FⅧ浓度	0.941	0.021	8.226	0.004
PLT	197.526	2.965	3.179	0.075
APTT	9.914	2.041	1.264	0.261
PT	0.186	1.444	1.354	0.245
感染	1.964	1.185	0.325	0.569

表4 不同出血评分患者FⅧ浓度及血小板计数[M(范围)]

组别	例数	FⅧ浓度(μg/L)	PLT( $\times 10^9/L$ )
0分	22	209.4(23.2~381.0)	28(5~49)
1分	10	58.6(40.2~143.3) <sup>a</sup>	15(4~49)
2分	13	51.4(35.2~148.5) <sup>b</sup>	22(6~49)
3分	4	41.2(26.2~91.8) <sup>a</sup>	24(18~38)
5分	5	38.4(23.9~59.8) <sup>b</sup>	31(6~46)
8分	1	42.8	34
统计量		33.005	3.042
P值		< 0.001	0.694

注:与出血评分0分患者比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$

在化疗后骨髓抑制期患者中,FⅧ浓度和出血分级的相关性,故行相关性分析。结果提示:血浆FⅧ浓度高低与出血事件呈负相关(Spearman相关系数为-0.761)。

7. FⅧ诊断急性白血病化疗后骨髓抑制期患者出血的ROC曲线分析:FⅧ浓度对急性白血病骨髓抑制期出血的诊断临界值为103.9 μg/L,敏感性为0.939,特异性为0.909,Youden指数为1.848,FⅧ对

表2 影响急性白血病患者化疗后骨髓抑制期出血的单因素分析

因素	出血组(33例)	无出血组(22例)	统计量	P值
年龄[岁,M(范围)]	42.5(5~65)	39.5(3~64)	0.039	0.843
FⅧ浓度[μg/L,M(范围)]	47.6(23.9~148.5)	209.4(23.2~381.0)	29.195	0.001
PLT $\leq 20 \times 10^9/L$ [例(%)]	14(42.4)	3(13.6)	5.123	0.024
APTT延长[例(%)]	8(24.2)	2(9.1)	2.037	0.154
PT延长[例(%)]	8(24.2)	10(45.5)	2.698	0.110
感染[例(%)]	14(42.4)	6(27.3)	1.310	0.252

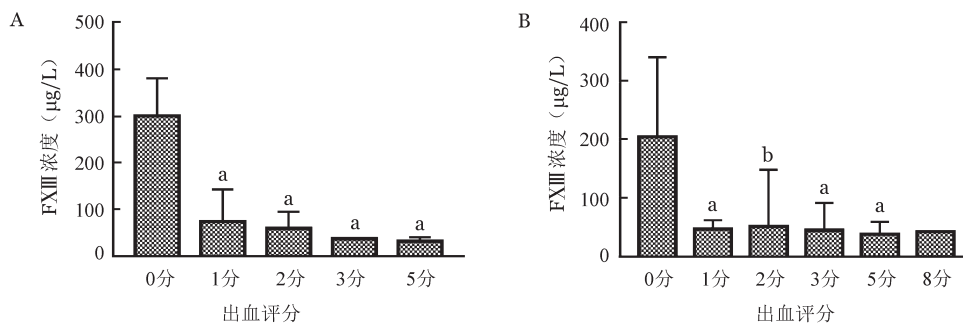


图2 不同出血评分血小板计数 $\leq 20 \times 10^9/L$ (A)、 $> 20 \times 10^9/L$ 患者(B)凝血因子Ⅷ(FⅧ)浓度(与出血评分0分患者比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$ )

判断急性白血病骨髓抑制期患者是否出血有较高的准确性(曲线下面积 = 0.933)和特异性( $P < 0.001$ ) (图3)。

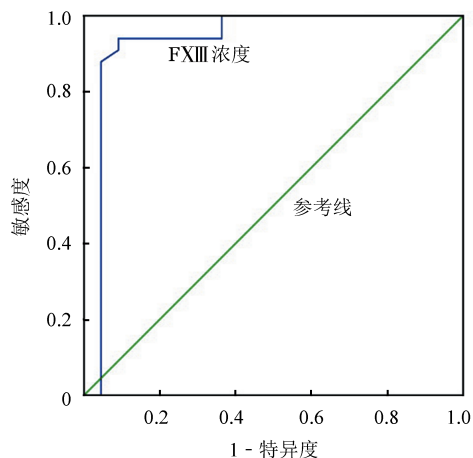


图3 外周血凝血因子Ⅷ浓度诊断急性白血病骨髓抑制期患者出血的ROC曲线

## 讨 论

急性白血病是一组异质性很强的恶性肿瘤,化疗是其主要的治疗方法,而化疗的主要副作用是骨髓抑制。在骨髓抑制期出血症状仍然是急性白血病患者面临的主要问题之一。可能的原因有年龄、感染、血小板、凝血因子异常及纤溶亢进等。目前认为化疗后骨髓抑制的患者主要因血小板减低出现不同程度的出血症状,严重者可能发生致命性出血,是巩固治疗阶段的急性白血病患者发生治疗相关死亡的主要原因之一。凝血功能异常在急性白血病尤其是急性早幼粒细胞白血病患者出血事件中起重要作用<sup>[11]</sup>,因此本组病例不包含急性早幼粒细胞白血病患者。虽然研究组患者的APTT、PT出现轻度延长的情况,但多无临床意义。出血相关单因素及多因素分析提示血小板、FⅧ浓度影响化疗后骨髓抑制期患者出血,但年龄、APTT、PT及感染对出血无影响。

血小板减少可引起不同程度出血,在急性白血病化疗后骨髓抑制期的血小板减少,是这一时期引起出血的重要原因,甚至导致内脏或颅内大出血等并发症而危及生命。目前,对于这一时期的出血主要以血小板替代支持治疗为主,但是血小板本身寿命较短,往往需要多次输注,并且其来源受献血员影响较大。另外在实际工作中,血小板计数、凝血功能筛查等并不能系统而精确地评估急性白血病化疗后骨髓抑制患者的出血风险<sup>[12]</sup>,提示对于骨髓抑制期的患者出血存在血小板和凝血功能筛查所

能反映的凝血功能异常之外的影响因素。

本研究提示化疗后骨髓抑制期患者血小板减低可影响出血,但根据出血严重性进行分组后,发现不同出血评分间的患者血小板计数无显著差异,提示血小板水平可影响患者的出血和严重性,但并不存在严格的线性关系,在化疗后骨髓抑制期的患者中,除血小板计数,还存在其他影响出血的因素,并且这种因素不能被常规的凝血功能筛查所反映(PT、APTT、TT以及血小板计数)。

FⅧ在凝血级联的终末期发挥重要作用,参与纤维蛋白的交联并发挥局部的抗纤溶作用,上述常规的凝血功能筛查不能反映其状态。并且由于其活性单位A主要由骨髓单核细胞合成,在骨髓抑制期可能存在合成不足,但是目前没有检索到相关的研究报道。已经有研究发现,在未缓解的急性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤和弥漫性肺泡横纹肌肉瘤等肿瘤中存在着血浆FⅧ减低及相关出血<sup>[13-16]</sup>。本研究表明化疗后骨髓抑制期急性白血病患者血浆FⅧ浓度显著低于对照组,且FⅧ浓度水平是出血的相关独立危险因素。我们研究了血浆FⅧ浓度水平对化疗后骨髓抑制期急性白血病患者出血事件的影响,发现FⅧ高浓度患者出血事件发生率和严重程度明显低于较低浓度患者,按血小板输注阈值( $20 \times 10^9/L$ )对患者进行分层,在血小板输注阈值上和阈值下患者中,FⅧ浓度与出血分级负相关(图2),提示患者血浆FⅧ浓度高低与出血事件呈负相关(Spearman相关系数为-0.761),可作为完全缓解的急性白血病化疗后骨髓抑制期出血事件的独立预测因素。通过ROC曲线分析FⅧ浓度对化疗后骨髓抑制期急性白血病患者出血的临床诊断价值,结果表明FⅧ对判断这种情况下患者是否有出血有一定的临床诊断价值( $P < 0.001$ ),提示FⅧ浓度 $\leq 103.9 \mu g/L$ 的化疗后骨髓抑制期患者发生严重出血的风险更高。虽然FⅧ的水平低于正常值的5%时,患者即可以有不同程度的出血表现<sup>[17]</sup>,但血浆FⅧ提高到正常10%即可止血,超过10%的水平才能显著减少出血风险,这是在未合并其他凝血异常的情况下,如我们选择的病例中合并血小板减少的情况下可能需要更高水平的FⅧ<sup>[18]</sup>。而 $103.9 \mu g/L$ 与对照组的10%水平 $91.2 \mu g/L$ 接近。即一般情况下FⅧ水平低于正常值的5%时引起出血,但10%水平以下如合并其他出血因素时亦有出血风险。

急性白血病患者化疗后骨髓抑制期会出现FⅧ

水平降低且发生出血,故应积极治疗。FⅢ替代治疗目前主要有新鲜冰冻血浆、FⅢ浓缩物<sup>[19-20]</sup>。相对于血小板,血浆更易获得且具有较长的半衰期,储存时间也较血小板长。对化疗后骨髓抑制期的急性白血病患者,可以在对血小板水平进行监测的同时,进行FⅢ水平的监测,FⅢ替代治疗(如新鲜冰冻血浆)可能对减少血小板输注和减轻出血症状有作用。

综上所述,FⅢ在凝血过程的最后阶段起止血作用,FⅢ对化疗后骨髓抑制期急性白血病患者出血诊断有一定的价值。在化疗后骨髓抑制期急性白血病患者中水平明显减低,且其水平与出血严重程度呈负相关,是独立的出血事件的预测因子,对于血小板减低时的出血,即使在凝血功能筛查正常时,检测FⅢ水平以及相应的FⅢ替代治疗(冰冻血浆或FⅢ浓缩物)可能具有重要的临床意义。另外,由于本研究纳入患者有限,后续研究可增加样本量,并增加化疗前、化疗后及骨髓抑制恢复后的多个时间点的急性白血病患者血浆FⅢ水平检测,明确化疗本身对FⅢ的影响,以及临床意义。更为重要的是,FⅢ水平监测以及FⅢ替代治疗对于急性白血病化疗后骨髓抑制期出血事件的影响尚需更加深入的研究。

#### 参考文献

- [1] Comont T, Tavitian S, Bardiaux L, et al. Platelet transfusion refractoriness in patients with acute myeloid leukemia treated by intensive chemotherapy [J]. *Leuk Res*, 2017, 61: 62-67. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.08.015.
- [2] Qian X, Wen-jun L. Platelet changes in acute leukemia [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67 (3): 1473-1479. DOI: 10.1007/s12013-013-9648-y.
- [3] Schroeder V, Kohler HP. Factor XIII: Structure and Function [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2016, 42 (4): 422-428. DOI: 10.1055/s-0036-1571341.
- [4] Schroeder V, Kohler HP. New developments in the area of factor XIII [J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11 (2):234-244. DOI: 10.1111/jth.12074.
- [5] Fogarty H, Byrne M, O'Connell NM, et al. Acquired factor XIII deficiency: an uncommon but easily missed cause of severe bleeding [J]. *Ir Med J*, 2018, 111 (5): 757.
- [6] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127 (20): 2391-2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- [7] Naidech AM, Liebling SM, Rosenberg NF, et al. Early platelet transfusion improves platelet activity and may improve outcomes after intracerebral hemorrhage [J]. *Neurocrit Care*, 2012, 16(1): 82-87. DOI: 10.1007/s12028-011-9619-3.
- [8] 陈麟凤, 潘继春, 冯倩, 等. 26045例血小板输注效果的影响因素分析研究 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23 (4): 1081-1086. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2015.04.034.
- [9] Menegatti M, Palla R, Boscarino M, et al. Minimal factor XIII activity level to prevent major spontaneous bleeds [J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(9): 1728-1736. DOI: 10.1111/jth.13772.
- [10] 中华医学会血液学分会止血与血栓学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(2): 89-93. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.02.001.
- [11] Kwaan HC. The unique hemostatic dysfunction in acute promyelocytic leukemia [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2014, 40 (3): 332-336. DOI: 10.1055/s-0034-1370792.
- [12] 陈冠伊, 欧阳锡林, 吴靖辉, 等. 血栓弹力图与常规凝血四项评价临床患者凝血功能的对比研究 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23 (2): 546-551. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2015.02.049.
- [13] Wiegering V, Andres O, Schlegel PG, et al. Hyperfibrinolysis and acquired factor XIII deficiency in newly diagnosed pediatric malignancies [J]. *Haematologica*, 2013, 98 (8): e90-91. DOI: 10.3324/haematol.2013.089045.
- [14] Shi DY, Wang SJ. Advances of Coagulation Factor XIII [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130 (2): 219-223. DOI: 10.4103/0366-6999.198007.
- [15] 石大雨, 王书杰, 赵永强, 等. 急性髓系白血病患者凝血因子Ⅲ表达和活性研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39 (10): 859-861. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.10.014.
- [16] Dorgalaleh A, Rashidpanah J. Blood coagulation factor XIII and factor XIII deficiency [J]. *Blood Rev*, 2016, 30 (6): 461-475. DOI: 10.1016/j.blre.2016.06.002.
- [17] Castaman G. Prophylaxis of bleeding episodes and surgical interventions in patients with rare inherited coagulation disorders [J]. *Blood Transfus*, 2008, 6 Suppl 2: s39-44.
- [18] Hoffman R, Benz Jr EJ, Silberstein LE, et al. Hematology: basic principles and practice [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48: 1144. DOI:10.1038/bmt.2013.77.
- [19] Franchini M, Marano G, Pupella S, et al. Rare congenital bleeding disorders [J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6 (17): 331. DOI: 10.21037/atm.2018.08.34.
- [20] Carcao M, Altisent C, Castaman G, et al. Recombinant FXIII (rFXIII-A2) Prophylaxis Prevents Bleeding and Allows for Surgery in Patients with Congenital FXIII A-Subunit Deficiency [J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118 (3): 451-460. DOI: 10.1055/s-0038-1624581.

(收稿日期:2019-04-02)

(本文编辑:徐茂强)