

两种人工肝对HBV相关慢加急性肝功能衰竭疗效和细胞因子的影响

陈月桥¹, 农桂东², 梁潇月¹, 凌春萍¹ (1.广西中医药大学第一附属医院 肝病科, 南宁 530023; 2.广西田东县中医院 肝病科, 广西 田东 531500)

摘要: 目的 探讨两种非生物型人工肝对HBV相关慢加急性肝功能衰竭患者的临床疗效及细胞因子的影响。方法 选取2012年12月至2015年4月广西中医药大学第一附属医院住院的97例乙型肝炎相关慢加急性肝功能衰竭患者, 分为血浆置换(PE)组50例、血浆置换联合持续血液滤过(PEF)组47例。比较两组患者治疗前、治疗后的肝功能、血氨、血肌酐、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6、白细胞介素-10等指标的变化。结果 ①治疗后两组患者临床症状均有不同程度的改善, PEF组好转率为76.5% (36/47), 高于PE组的56.0% (28/50), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.578, P = 0.032$); ②与治疗前比较, 治疗后PE组和PEF组TBil ($t = 3.746, 3.826; P = 0.000, 0.000$)、ALT ($t = 5.123, 4.881; P = 0.000, 0.000$)、AMMO ($t = 2.802, 6.996; P = 0.006, 0.000$)、INR ($t = 1.996, 2.038; P = 0.049, 0.044$)、Cr ($t = 2.187, 4.802; P = 0.031, 0.000$)均显著降低, ALB显著升高 ($t = 2.300, 3.065; P = 0.024, 0.003$), 差异有统计学意义; 治疗后两组间比较, PEF组AMMO和Cr下降更多, 差异有统计学意义 ($t = 2.111, 2.152; P = 0.037, 0.034$); ③与PEF治疗后比较, PEF组TNF- α 、IL-6、IL-10水平较低, 差异有统计学意义 ($t = 2.012, 2.234, 2.339; P = 0.047, 0.027, 0.021$)。结论 PE更适用于乙型肝炎相关慢加急性肝功能衰竭的早期治疗; 而PEF不仅可以明显改善该类患者的肝功能和凝血功能, 在清除血氨、血肌酐和炎性因子方面疗效更优, 更适合中期肝衰竭的治疗。

关键词: 人工肝; 肝炎, 乙型; 慢加急性肝功能衰竭; 细胞因子

Effects of two artificial liver support systems on clinical effect and cytokines in patients with acute-on-chronic liver failure associated with hepatitis B virus infection

CHEN Yue-qiao¹, NONG Gui-Dong², LIANG Xiao-Yue¹, LING Chun-Ping¹ (1. Department of Hepatology, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China; 2. Department of Hepatology, Tiandong Chinese medicine hospital, Tiandong 531500, Guangxi Province, China)

Abstract: Objective To investigate the influence of two non-biological artificial liver on cytokines and clinical effect of patients with hepatitis B related acute-on-chronic liver failure. **Methods** Total of 97 chronic hepatitis B patients with acute-on-chronic liver failure in the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine from December 2012 to April 2015 were selected and divided into PE group (50 cases) and PEF group (47 cases). The liver function, blood ammonia, serum creatinine, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and interleukin-10 were detected and compared between the two groups before and after treatment. **Results** ①The clinical symptoms improved in different degree in two groups, the recovery rate of PEF group (76.5%) was higher than that of PE group (56%), the difference was statistically significant ($\chi^2 = 4.578, P = 0.032$). ②Compared with before treatment, TBil ($t = 3.746, 3.826; P = 0.000, 0.000$), ALT ($t = 5.123, 4.881; P = 0.000, 0.000$), AMMO ($t = 2.802, 6.996; P = 0.006, 0.000$), INR ($t = 1.996, 2.038; P = 0.049, 0.044$) and Cr ($t = 2.187, 4.802; P = 0.031, 0.000$) decreased and ALB ($t = 2.300, 3.065; P = 0.024, 0.003$) increased

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2015.04.020

基金项目: 国家“十二五”传染病重大科技专项(2012ZX10005005-001-002); 2013年广西自然科学基金课题(2013GXNSFB019138); 2014年广西高校高水平创新团队及卓越学者项目资助。

通讯作者: 农桂东 Email: 791497113@qq.com

significantly after treatment in both groups. After treatment, the levels of AMMO and Cr in PE and FEF group decreased significantly, and there were statistical difference ($t = 2.111, 2.152, P = 0.037, 0.034$). ③After treatment, compared with PEF group, the levels of TNF- α , IL-10 and IL-6 were much lower in PE group, the difference was statistically significant ($t = 2.012, 2.234, 2.339, P = 0.047, 0.027, 0.021$). **Conclusions** PE was more suitable for the early treatment in patients with acute-on-chronic liver failure associated with hepatitis B virus infection. PEF was more suitable for the treatment of middle liver failure, because it can not only obviously improve the hepatic function and coagulation function, but also reduce the blood ammonia, creatinine and inflammatory cytokines.

Key words: Artificial liver; Hepatitis B virus; Acute-on-chronic liver failure; Cytokine

慢加急性肝功能衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 是指在慢性肝病基础上, 4周内发生的急性或亚急性肝功能失代偿的临床症候群。在我国, 乙型肝炎是引起ACLF最常见的病因之一^[1]。虽然, 肝移植是治疗ACLF最有效的方法, 但因肝脏供体资源相对匮乏, 严重限制了其临床应用。因此人工肝支持系统 (artificial liver support system, ALSS) 仍是ACLF的重要治疗手段。不同ALSS适用范围存在差异, 本文就两种常用的ALSS治疗方法进行了比较。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性分析2012年12月至2015年4月广西中医药大学第一附属医院肝病治疗中心住院的97例HBV相关ACLF患者, 有慢性乙型肝炎病史, 诊断符合2012年版中华医学会肝病学会制订的有关ACLF的标准^[1], 其中男89例, 女9例, 年龄25~64岁, 平均年龄 (35.6 ± 4.4) 岁。将患者分为血浆置换 (PE) 组50例、血浆置换联合持续血液滤过 (PEF) 组47例。所有病例治疗前总胆红素 (total bilirubin, TBil)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、白蛋白 (albumin, ALB)、国际标准化比率 (international normalized ratio, INR)、血氨 (plasma ammonia, AMMO) 和血肌酐 (serum creatinine, Cr) 等指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 纳入与排除标准 参考ACLF的诊断标准^[1]: ①有慢性乙型肝炎病史, HBV DNA阳性, 短期内急性或亚急性起病, 出现极度乏力和明显的消化道症状; ②黄疸迅速加深, 血清TBil > 10倍正常值上限或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$; ③出血倾向明显, PTA $\leq 40\%$ (或INR ≥ 1.5), 并排除其他原因者; ④失代偿性腹水; ⑤伴或不伴有肝性脑病。排除标准: ①急性、亚急性和慢性肝功能衰竭; ②严重活动性出血或并发DIC者; ③对治疗过程中所用

血制品或药品如血浆、肝素和鱼精蛋白等高度过敏者; ④循环功能衰竭者; ⑤心脑血管死非稳定期者; ⑥孕妇。

1.3 方法

1.3.1 内科综合治疗 两组均给予相同的内科综合治疗。如卧床休息、补充能量及维生素, 给予护肝降酶退黄等药物输注, 血浆白蛋白等营养支持治疗, 抗病毒药物选用恩替卡韦片 (0.5 mg/d, 正大天晴药业); 出现肝性脑病、腹水、肝肾综合征、上消化道出血、感染等并发症给予相应的处理。

1.3.2 PE组 患者行右侧股静脉单针双腔置管术, 建立体外循环通路, 持续心电监护。采用WLXGX-888型人工肝支持系统和WL-20S型血浆分离器, 肝素负荷剂量10~25 mg, 保持INR在1.5~2.5, 治疗过程中根据过敏情况加用地塞米松异丙嗪抗过敏, 治疗后常规应用10%葡萄糖酸钙预防低钙血症。置换液用新鲜冰冻血浆或新鲜血浆, 2500~3500 ml/次, 血流速度80~100 ml/min, 治疗时间2~4小时/次, 治疗间隔时间3~5天, 50例患者共行PE治疗110次, 平均2.2次/例。

1.3.3 PEF组 血浆置换过程同PE组, PE结束后随即进入持续性血液透析滤过, 采用瑞典金宝公司AV600S血液透析过滤器, 透析液流速为10~20 ml/(kg·h)置换液流速为6~15ml/(kg·h), 每次治疗6~8小时, 治疗间隔时间3~5天, 47例患者共行PE治疗95次, 平均2.0次/例。

1.4 观察指标 观察治疗前后患者精神状况、食欲减退和腹胀、尿量减少等症状以及体征的改善情况。所有患者均于治疗前及治疗后次日清晨空腹抽取静脉血5 ml, 3000 r/min离心10分钟分离血清, 应用美国雅培CI8200型全自动生化分析仪及配套的试剂检测肝功能、肾功能、血氨、电解质; 日本东亚CA50型自动血凝仪检测凝血指标; 赛默飞FC型酶标仪ELISA法检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白

细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-10 (IL-10); 记录人工肝治疗后患者的不良反应。

1.5 疗效标准 ①临床治愈标准: 乏力、纳差、腹胀、尿少、出血倾向和肝性脑病等临床症状消失; 黄疸消退, 肝脏恢复正常大小; 肝功能指标基本恢复正常; 凝血时间国际标准化比值 (INR) 恢复正常; ②临床好转标准: 乏力纳差腹胀出血倾向等临床症状明显好转, 肝性脑病消失; 黄疸腹水等体征明显好转; 肝功能指标明显好转, TBil降至正常值5倍以下, INR < 1.6, 治愈及好转者判为治疗有效; ③无效: 治疗后症状体征无明显好转甚至出现恶化, 肝功能指标无明显改善甚至恶化。

1.6 统计学处理 应用SPSS 17.0数据处理软件, 计数资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 符合正态分布者组内比较用配对 t 检验, 两组间比较采用两独立样本 t 检验, 多组组间比较采用单因素方差分析, 疗效比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两种ALSS的临床疗效比较 经治疗后两组患者临床症状均有不同程度的改善, 如腹胀减轻、食欲增加、乏力改善、尿量增多、腹水及水肿减退、意识转清等。PE组50例患者中病情好转28例

(56.0%), 病情加重自动出院20例 (40.0%), 死亡2例 (4.0%); PEF组47例患者中病情好转36例 (76.5%), 病情危重自动出院10例 (21.3%), 死亡1例 (2.2%)。PEF组好转率高于PE组 ($\chi^2 = 4.578, P = 0.032$)。

2.2 两种ALSS的生物化学指标和凝血功能比较 治疗前PE组和PEF组各项指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与治疗前比较, 治疗后PE组和PEF组患者TBil ($t = 3.746, 3.826; P = 0.000, 0.000$)、ALT ($t = 5.123, 4.881; P = 0.000, 0.000$)、AMMO ($t = 2.802, 6.996; P = 0.006, 0.000$)、INR ($t = 1.996, 2.038; P = 0.049, 0.044$)、Cr ($t = 2.187, 4.802; P = 0.031, 0.000$)均显著降低, ALB显著升高 ($t = 2.300, 3.065; P = 0.024, 0.003$), 差异有统计学意义; 治疗后两组间比较, TBil、ALT、ALB、INR差异无统计学意义 ($t = 0.435, 0.796, 1.003, 0.545; P = 0.665, 0.428, 0.318, 0.587$), 但PEF组AMMO和Cr下降更多, 差异有统计学意义 ($t = 2.111, 2.152; P = 0.037, 0.034$), 见表1。

2.3 两种ALSS治疗前后的细胞因子比较 与治疗前比较, PE组和PEF组治疗后TNF- α 、IL-6、IL-10均降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后

表1 97例HBV相关ACLF患者两种ALSS模式治疗前后生物化学指标及凝血功能的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		TBil ($\mu\text{mol/L}$)	ALT (IU/L)	ALB (g/L)	AMMO (mmol/L)	INR	Cr ($\mu\text{mol/L}$)
PE组 (n=50)	治疗前	415.3 \pm 165.3	521.2 \pm 195.6	27.1 \pm 6.5	94.2 \pm 32.9	1.7 \pm 0.7	152.5 \pm 82.4
	治疗后	282.2 \pm 189.2	328.5 \pm 180.2	30.0 \pm 6.1	73.8 \pm 39.6	1.4 \pm 0.8	112.8 \pm 98.4
	t 值	3.746	5.123	2.300	2.802	1.996	2.187
	P 值	0.000	0.000	0.024	0.006	0.049	0.031
PEF组 (n=47)	治疗前	402.2 \pm 150.5	536.4 \pm 186.8	26.9 \pm 6.6	97.5 \pm 27.6	1.8 \pm 0.9	155.2 \pm 90.7
	治疗后	265.3 \pm 193.7	356.8 \pm 169.5	31.4 \pm 7.6	59.5 \pm 25.0	1.5 \pm 1.0	75.5 \pm 68.7
	t 值	3.826	4.881	3.065	6.996	2.038	4.802
	P 值	0.000	0.000	0.003	0.000	0.044	0.000

注: PEF组与PE组治疗后相比, AMMO: $t = 2.111, P = 0.037$; Cr: $t = 2.152, P = 0.034$ 。

表2 97例HBV相关ACLF患者两种ALSS模式治疗前后细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	TNF- α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-10 (pg/ml)
PE组 (n=50)	治疗前	376.3 \pm 135.5	244.2 \pm 120.5	226.2 \pm 116.2
	治疗后	292.2 \pm 129.2	158.5 \pm 93.2	157.2 \pm 107.4
	t 值	3.176	3.978	3.083
	P 值	0.002	0.000	0.003
PEF组 (n=47)	治疗前	402.2 \pm 150.5	236.4 \pm 110.8	250.5 \pm 125.6
	治疗后	225.3 \pm 193.7	116.8 \pm 89.5	108.4 \pm 97.4
	t 值	4.944	5.757	6.129
	P 值	0.000	0.000	0.000

注: PEF组与PE组治疗后比较, TNF- α : $t = 2.012, P = 0.047$; IL-6: $t = 2.234, P = 0.027$; IL-10: $t = 2.339, P = 0.021$

两组比较, PEF组TNF- α 、IL-6、IL-10水平较低, 差异有统计学意义 ($t = 2.012, 2.234, 2.339; P = 0.047, 0.027, 0.021$), 见表2。

2.4 两组不良反应比较 PE组患者治疗过程中, 3例发生过敏性荨麻疹, 1例发生低血压, 不良反应发生率8.0%; PEF组2例发生过敏性荨麻疹, 2例发生低血压, 不良反应发生率8.5%, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.077, P = 0.781$)。

3 讨论

HBV相关ACLF发病的确切机制, 较一致的观点认为由于慢性HBV感染导致肝组织长期处于炎症状态, 一方面HBV可直接或间接损伤肝细胞, 使肝脏解毒能力下降, 导致内毒素血症, 加重肝脏损伤; 另一方面HBV或内毒素刺激又可进一步促进肝内库普弗细胞、单核巨噬细胞等活化增殖并释放TNF- α 、IL等细胞因子或补体, 并激活由多种细胞因子介导的信号转导通路从而诱导肝细胞凋亡、坏死。炎症细胞因子在ACLF发病机制中的作用不容忽视, 较早的Wasmuth等^[2]在检测ACLF患者TNF- α 、IL-6、IL-10等免疫细胞因子后发现ACLF患者表现出与重症脓毒血症相类似的免疫抑制状态, 证实了发生在ACLF患者中的这种脓毒血症样免疫麻痹造成其死亡。最近的研究^[3,4]也证实了细胞因子TNF- α 、IL-6、IFN- γ 等和肝功能衰竭发病机制的密切联系。这种肝内炎症、免疫损伤、血流动力学异常、全身炎症反应综合征的多重打击式的发病机制最终加速了肝组织的坏死, 使得ACLF的病死率高达50%以上^[5]。

肝移植术虽然是终末期肝病包括ACLF的有效治疗方法, 但相对ACLF较高的发病人群和高昂的手术治疗费用仍远不能够满足临床需要。ALSS是通过体外装置模拟肝脏的解毒和代谢功能, 代替衰竭的肝脏清除机体内的有毒物质, 并补充所需物质、改善内环境, 从而为肝功能恢复创造条件或为肝移植争取时间的治疗方法。具体可分为生物型人工肝、非生物型人工肝、混合型人工肝3种^[6]。虽然生物型人工肝和混合型人工肝的研究获得了令人鼓舞的进展, 成为今后人工肝的发展方向, 但是如何获得理想的肝细胞来源一直是其临床应用的瓶颈, 现有数据表明尚不能明显提高肝衰竭的生存率^[7]。总的来说, 非生物型人工肝仍然是目前ALSS的主要治疗手段。

PE是国内临床应用最多的非生物型人工肝治

疗方法之一, 其工作原理是采用正常人的血浆或血浆替代品与肝功能衰竭患者的血浆进行置换, 从而达到清除患者体内毒素, 补充必需的凝血物质、白蛋白及调节免疫的效果^[8]。Xu等^[9]用PE技术对171例慢加急性肝功能衰竭患者进行了研究, 发现PE能明显降低患者总胆红素水平和凝血酶原时间等, 与本研究结果一致。程芝香等^[10]对7个RCT, 9个CCT合计1632例肝衰竭患者进行了meta分析, 发现PE可提高早期和中期肝衰竭治疗的有效率[早期: $OR = 4.78, 95\%CI (1.87, 12.23)$; 中期: $OR = 4.43, 95\%CI (1.77, 11.08)$], 但对晚期肝功能衰竭无明显疗效 [$OR = 1.61, 95\%CI (0.35, 7.38)$]。徐磊等^[11]的研究也发现, MELD-Na > 50者3个月时病死率无明显降低, 提示该评分区间患者行血浆置换疗效欠佳。

彭蕾等^[12]进一步提出ACLF由于早期或早中期肝细胞坏死速度相对较慢, PE可为患者提供一个适合肝细胞修复较好的内环境, 而对于中期和中晚期患者, 因有大块坏死程度较重的肝细胞, 同时会发生全身炎症反应综合征和持续的内毒素血症, 单用PE则效果较差。而PEF是在血浆置换的基础上联合了血液持续滤过的治疗方式, 可吸附、清除和调整血浆中促炎介质或细胞因子, 从而恢复促炎与抑炎免疫反应的平衡状态, 有利于减轻器官功能损害, 鲍云慧等^[13]的研究弥补了PE资料的不足, 更适合中期的患者。吴李贤等^[14]研究表明, PEF治疗ACLF中期有效率为61.9%, 晚期为33.3%; 高于彭蕾等^[12]报道的中期为57%, 晚期为11%。本研究中也发现PEF组在改善患者血氨、血肌酐方面疗效良好且优于PE组, 和王美梅等^[15]的报道一致。并且, 本研究还发现在清除TNF- α 、IL-6、IL-10方面PEF组更优于PE组, 由于清除细胞因子和内毒素对阻止或延缓肝功能衰竭进展从而改善预后有着十分重要的意义^[16], 提示PEF更适合于中期或者中晚期ACLF患者。虽然生物型人工肝和混合型人工肝是今后ALSS的发展方向, 但在目前条件下, 非生物型人工肝仍是主要的治疗手段, 正确区分ACLF的分期、选择合适的治疗方法十分重要, 值得进一步探讨。

参考文献

- [1] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南2012年版[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21: 177-183.

- [2] Wssmuth HE, Kunz D, Yagmur E, et al. Patients with acute-on-chronic liver failure display 'sepsis-like' immune paralysis[J]. J Hepatol, 2005,42:195-201.
- [3] Chastre A, Belanger M, Beaulacne E, et al. Inflammatory cascades driven by tumor necrosis factor-alpha play a major role in the progression of acute liver failure and its neurological complications[J]. PLoS One, 2012,7:e49670.
- [4] 李宁, 陈明泉, 李谦, 等. 慢加急性肝衰竭患者Toll样受体3触发后DC分泌细胞因子的变化[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2012,4:5-9.
- [5] Liu Q. Role of cytokines in the pathophysiology of acute-on-chronic liver failure[J/CD]. Blood Purif, 2009,28:331-341.
- [6] 王英杰. 人工肝在肝衰竭中的应用与评价[J]. 实用肝脏病杂志, 2013,16:20-21.
- [7] 李红琴. 生物人工肝应用及开发[J]. 世界临床药物, 2012,33:559-562.
- [8] 周家杰, 吴启文. 血浆置换联合抗病毒药物治疗慢性乙型重型肝炎的疗效及预后分析[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012,6:509-511.
- [9] Xu X, Liu X, Ling Q, et al. Artificial liver support system combined with liver transplantation in the treatment of patients with acute-on-chronic liver failure[J]. PLoS One, 2013,8:58738.
- [10] 程芝灵, 孙桂香, 林辉. 血浆置换治疗肝衰竭临床疗效和安全性的Meta分析[J]. 中国循证医学杂志, 2015,15:664-671.
- [11] 徐磊, 方志雄, 黄求, 等. 血浆置换术治疗终末期肝病短期疗效的MELD-Na分析[J]. 当代医学, 2015,21:1-2.
- [12] 彭蕾, 叶珺, 郜玉峰. 血浆置换对慢性重型肝炎的疗效分析[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014,8:2416-2419.
- [13] 鲍云慧, 刘艳清. 血浆置换联合连续肾脏替代疗法治疗妊娠晚期合并暴发性急性胰腺炎伴重度高脂血症1例[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2011,3:16-18.
- [14] 吴李贤, 叶一农, 何宏亮, 等. 血浆置换联合持续性血液透析治疗肝衰竭的疗效分析[J]. 热带医学杂志, 2014,14:481-484.
- [15] 王美梅, 鲁占彪. 血浆置换联合连续性血液过滤治疗重型肝炎的临床研究的研究[J]. 中国实用医药, 2015,10:114-115.
- [16] 张良杰, 陈慧娟, 赵守松. 血浆置换对肝衰竭患者细胞因子表达的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2015,31:578-581.

收稿日期: 2015-07-12

· 读者 · 作者 · 编者 ·

中国肝脏病杂志(电子版)表格规范

文内表格的设置应有助于简洁、明了、直观地表达结果。若表中的内容简单, 仅少数几个统计数字, 用简洁文字可表达清楚的, 可删去表格, 选用文字描述; 若文字叙述冗长繁琐, 而用表格表达便于理解, 则建议作者选用表格。表、图、文字描述三者之间应无重复。

表格设计的基本原则是重点突出、简单明了, 主谓分明、层次清楚, 结构完整、有自明性。自明性即只看表, 不阅读正文, 即可理解统计或对比的意义。

表格一律采用三线表, 即以表顶线、表头线、表底线3条横线为基本线条构架的表。每个表均应有序号和表题, 居中排印在表的上方。表的序号一律用阿拉伯数字。全文只有一个表时, 表序号为“表1”。表题说明表的内容, 应简明扼要, 突出中心。

表头由主语横标目和谓语纵标目组成, 表明表格内的项目。所谓主语、谓语, 是根据表格所要表达的内容划分的。被研究的事物主要标志, 或者说是分组标志, 一般作为主语; 而各类统计指标, 一般作为谓语。主语一般安排在表的左侧, 谓语一般安排在表的右侧。尽量避免主谓语倒置, 影响表格的表达效果。

本刊编辑部