

文章编号 1006-8147(2017)02-0161-03

论著

急性心肌梗死患者胰岛素抵抗与冠状动脉病变关系的初步研究

卢姿瑾^{1,2}, 王伟²

(1.天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2.泰达国际心血管病医院心血管内科, 天津 300457)

摘要 目的:探讨急性心肌梗死患者胰岛素抵抗与冠状动脉病变的关系。方法:纳入接受直接经皮冠状动脉支架置入术(PCI)的急性心肌梗死患者153例,分别检测其甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、同型半胱氨酸(HCY)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、肌酐水平,应用SYNTAX积分、罪犯血管、病变支数、支架长度及直径评价冠脉病变情况,分析胰岛素抵抗与冠脉病变的相关性。结果:胰岛素抵抗患者体质指数(BMI)、TC、TG、LDL、HCY、hs-CRP、FPG、FINS、冠脉支架长度、SYNTAX积分、高血压患病率、吸烟构成比均高于敏感患者,差异有统计学意义;在年龄、肌酐、高密度脂蛋白、性别构成比、糖尿病患病率及罪犯血管、病变支数、支架直径方面差异无统计学意义;各因素在不同胰岛素抵抗程度方面亦无明显差异。Pearson线性相关及多因素线性回归分析显示,BMI、TG、TC、LDL、CRP、FPG、FINS、SYNTAX积分与胰岛素抵抗指数HOMA-IR呈显著正相关,BMI、TG、LDL、CRP是影响胰岛素抵抗指数的主要因素。结论:胰岛素抵抗加重急性心肌梗死患者冠脉血管病变范围及程度。

关键词 急性心肌梗死;胰岛素抵抗;冠状动脉病变;SYNTAX积分

中图分类号 R543.3

文献标志码 A

Relationship of insulin resistance and coronary artery disease in patients with acute myocardial infarction

LU Zi-jin^{1,2}, WANG Wei²

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine Teda International Cardiovascular Hospital, Tianjin 300457, China)

Abstract Objective: To study the relationship of insulin resistance and coronary artery disease in acute myocardial infarction (AMI).

Methods: According to the HOMA-IR, 153 patients with AMI accepted PCI, were divided into insulin resistance group and sensitive group. Triglyceride (TG), cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL), high-density lipoprotein cholesterol (HDL), homocysteine (HCY), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), fasting glucose (FPG), fasting insulin (FINS), creatinine were detected, coronary artery lesions were evaluated by the SYNTAX integral, and the criminal vascular and lesion counts, stent length and diameter were recorded. And the correlation between insulin resistance and above factors were analyzed. **Results:** For insulin resistance patients, BMI, TG, TC, LDL, HCY, hs-CRP, FPG, FINS, stent length, SYNTAX score, hypertension prevalence, smoking were higher, and differences were statistically significant. Differences in age, creatinine, HDL, sex, diabetes prevalence and criminals vascular, lesion counts, diameter had no statistical significance. Factors with different degree showed no significant differences. Pearson correlation analysis and multi-factor stepwise linear regression analysis showed that BMI, TC, TG, LDL, CRP, FPG, FINS, SYNTAX integral and HOMA-IR were significantly positively correlated, and BMI, TG, LDL, CRP were the main influencing factors. **Conclusion:** Insulin resistance can aggravate the range and degree of coronary vascular lesion.

Key words acute myocardial infarction; insulin resistance; coronary artery disease; SYNTAX score

冠心病是严重威胁人类健康的杀手之一,急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)尤为明显,近年来,我国AMI发病率持续升高,且患者呈现年轻化趋势^[1-2]。冠心病发病机制复杂,研究表明胰岛素抵抗(IR)可加速动脉粥样硬化斑块形成,是冠心病发病的一个独立危险因素^[3]。既往有研究显示在按胰岛素抵抗轻中重分层,分析不同层面人群心

血管疾病事件发生差别时,发现在胰岛素抵抗最严重的一组健康非糖尿病人群中心血管疾病的发生率最高达18%,中度组8%,而最轻组则为零,这说明胰岛素抵抗是冠心病的强力预测因素^[4],胰岛素抵抗对冠心病的影响机制复杂多样,本研究旨在就胰岛素抵抗与冠状动脉病变的关系做一简单初步探讨。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集2015年10月-2016年5月

作者简介 卢姿瑾(1989-),女,硕士在读,研究方向:心血管内科;通信作者:王伟, E-mail:15332097893@163.com。

在泰达国际心血管病医院胸痛中心就诊,符合入选标准的 153 例急性心肌梗死患者作为研究对象,其中男性 112 例,女性 41 例,年龄 26~89 岁,平均年龄(61.62±10.90)岁,合并高血压患者 91 例,糖尿病患者 34 例,吸烟患者 83 例。所有患者均符合入选标准。

入选标准:(1)符合急性 ST 段心肌梗死诊断标准;(2)发病 12 h 内拟行直接 PCI 的患者;急性心肌梗死的诊断参照 2010 年《中国急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》。排除标准:(1)发病时间>12 h;(2)近期有重大手术、外伤、出血性疾病、脑血管意外和血小板减少症;(3)严重肝肾或内分泌及自身免疫性疾病;(4)近期感染性疾病;(5)恶性肿瘤。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料的收集 所有入组患者于入院即刻采集基本病史:年龄、性别、身高、体质量、高血压、糖尿病、吸烟史,计算体质指数(BMI),于次日清晨或晨起(零点以后入院)抽取外周静脉血,测定肌酐、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、同型半胱氨酸(HCY)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS),分析胰岛素抵抗与以上因素的相关性。

1.2.2 胰岛素抵抗计算方法及分组 采用自我平衡模型分析(HOMA)指数(IRI)评价胰岛素抵抗^[9],即 $IRI = [\text{空腹血糖}(\text{mmol/L}) \times \text{空腹胰岛素}(\text{U/L})] \div 22.5$ 。根据胰岛素抵抗指数对入选患者进行分组,以 $IRI \geq 2.69$ 定义为胰岛素抵抗, $IRI < 2.69$ 定义为胰岛素敏感。应用 SPSS 19.0 软件采用三分位数法将胰岛素

抵抗患者分为轻、中、重度 3 组。

1.2.3 冠状动脉病变的评估及积分 采用 Juskins 法多体位投照进行冠脉造影,结果由至少 2 位有经验的心导管医师进行判定,冠状动脉造影结果应用 SYNTAX 积分评估冠脉狭窄程度,即:按冠状动脉分布优势、病变数目、每处病变累及的血管段及每处病变的不良特征计算积分,并记录罪犯血管、冠脉病变支数及所应用支架的直径、长度:(1)将罪犯血管分为前降支、回旋支、右冠病变,分支血管病变归属于相应的主干血管;(2)将冠脉病变累及血管数量分为单支和多支病变,左主干病变属于多支病变。

1.3 统计学方法 所有试验数据采用 SPSS 19.0 版软件作统计处理,数值变量两组间比较采用 *t* 检验,多组比较采用方差分析,多组间两两比较采用最小显著差异检验法(LSD 检验),计数资料组间比较采用 χ^2 检验,采用 Pearson 线性相关、多因素线性回归分析胰岛素抵抗的临床特征,显著性检验水准以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料、相关生化指标及冠脉病变的比较 不同组别一般资料、相关生化指标及冠脉病变的比较结果显示,胰岛素抵抗组患者 BMI、TC、TG、LDL、hs-CRP、HCY、FPG、FINS、SYNTAX 积分,冠脉支架长度、高血压患病率、吸烟构成比均高于胰岛素敏感患者,差异有统计学意义,而在年龄、肌酐、高密度脂蛋白、冠脉支架直径、罪犯血管部位、冠脉病变支数、性别构成比及糖尿病患病率方面差异无统计学意义,在不同胰岛素抵抗程度的比较中,各因素亦无明显差异(表 1)。

表 1 一般资料、生化指标及冠状动脉病变情况的比较

Tab 1 Comparison of general datas, relevantly biochemical indexes and coronary artery disease

分组	<i>n</i>	BMI/(kg/m ²)	年龄/岁	肌酐/ (μmol/L)	TC/ (mmol/L)	TG/ (mmol/L)	HDL/ (mmol/L)	LDL/ (mmol/L)	CRP/ (mg/L)	HCY/ (μmol/L)	FPG/ (mmol/L)	FINS/ (U/L)
胰岛素敏感	67	21.32±2.29 [*]	61.39±12.52	71.00±183.47	3.93±1.19 [*]	1.21±0.69 [*]	1.15±0.47	2.66±1.15 [*]	4.40±3.15 [#]	10.78±7.58 [#]	6.16±1.16 [*]	5.83±2.08 [*]
胰岛素抵抗	86	23.19±3.50	61.80±9.51	69.94±22.61	4.75±1.09	2.15±2.45	1.04±0.35	3.04±1.01	6.42±6.74	13.56±8.06	8.24±2.57	16.00±9.71
轻度抵抗	29	22.16±2.58	62.90±10.81	69.03±20.70	4.90±1.21	2.44±3.85	1.00±0.32	3.25±1.20	6.64±8.46	14.99±8.82	7.82±2.15	9.41±2.33
中度抵抗	29	24.11±3.28	61.21±7.78	69.72±15.03	4.70±1.12	1.84±1.38	1.10±0.35	2.74±0.79	5.60±5.91	13.69±9.64	7.73±2.25	13.76±3.63
重度抵抗	28	23.32±4.31	61.29±10.61	71.11±30.46	4.66±0.94	2.17±1.22	1.03±0.37	3.14±0.96	6.64±5.70	11.95±4.74	9.21±3.04	25.14±11.79

分组	<i>n</i>	性别/ (M/F)	高血压/ <i>n</i> (%)	糖尿病/ <i>n</i> (%)	吸烟/ <i>n</i> (%)	SYNTAX 积分	支架长度/ mm	支架直径/ mm	LAD/ <i>n</i> (%)	LCX/ <i>n</i> (%)	RCA/ <i>n</i> (%)	单支/ <i>n</i> (%)	多支/ <i>n</i> (%)
胰岛素敏感	67	53/14	27(42.2) [*]	19(28.4)	24(35.8) [*]	13.70±8.15 [*]	28.61±12.94 [#]	3.13±0.41	24(35.8)	23(34.3)	20(29.9)	22(32.8)	45(67.2)
胰岛素抵抗	86	59/27	59(66.3)	15(17.4)	59(68.6)	18.05±7.13	33.51±14.48	3.29±2.42	29(33.7)	27(31.4)	30(34.9)	23(26.7)	63(73.3)
轻度抵抗	29	21/8	21(72.4)	9(31.0)	18(62.1)	16.57±6.93	32.90±12.53	3.85±4.11	9(31.0)	6(20.7)	14(48.3)	9(31.0)	20(69.0)
中度抵抗	29	23/6	16(55.2)	3(10.3)	21(72.4)	17.48±7.84	33.28±16.01	3.02±0.53	5(17.2)	4(13.8)	20(69.0)	6(20.7)	23(79.3)
重度抵抗	28	15/13	22(78.6)	3(10.7)	20(71.4)	16.29±6.65	29.07±10.86	2.98±0.41	10(35.7)	7(25.0)	11(39.3)	8(28.6)	20(71.4)

胰岛素抵抗组与胰岛素敏感组比较, ^{*} $P < 0.01$, [#] $P < 0.05$

2.2 急性心肌梗死患者胰岛素抵抗的 Pearson 线性相关、多因素线性回归分析 将 HOMA-IR 与相关危险因素做 Pearson 线性相关,结果显示: BMI、TC、TG、LDL、CRP、FPG、FINS、SYNTAX 积分与胰岛素抵抗指数 HOMA-IR 呈显著正相关,进一步多因素逐步线性回归分析显示, BMI、TG、LDL、CRP 对胰岛素抵抗指数影响最明显(表 2)。

表 2 急性心肌梗死患者 HOMA-IR 的多因素逐步线性回归分析

Tab 2 HOMA - IR of multi-factor stepwise linear regression in patients with acute myocardial infarction

指标	B	Std.Error	Beta	t	sig
(Constant)	-2.879	1.936	-	-1.487	0.139
TG	0.328	0.129	0.196	2.547	0.012
CRP	0.112	0.045	0.191	2.512	0.013
BMI	0.185	0.079	0.180	2.348	0.020
LDL	0.482	0.230	0.161	2.093	0.038

3 讨论

胰岛素抵抗是指各种原因使胰岛素促进葡萄糖摄取和利用的效率下降,机体为将血糖控制在正常水平,代偿性分泌过多胰岛素,进而导致高胰岛素血症。胰岛素在生理浓度范围内对血管起重要的调节作用,如刺激血管内皮细胞产生一氧化氮,致血管扩张,增加血流,促进骨骼肌对葡萄糖的利用等。但胰岛素升高时可通过减低肝糖储备,减轻外周组织对葡萄糖的摄取,促进脂肪细胞分解释放大量脂肪酸,促进机体释放去甲肾上腺素,增加交感神经活性等机制,导致高脂、高糖、高血压等一系列代谢综合征问题^[6],而其糖毒性、脂毒性、炎症反应又会引起血管内皮损伤。近年来随着对胰岛素抵抗研究的不断深入,越来越多的学者认为胰岛素抵抗可以促进肥胖、代谢异常和血管损伤^[7]。胰岛素抵抗是高血脂、高血压、肥胖、高血糖等多种危险因素的“共同土壤”,急性心肌梗死作为与高血脂、高血压、肥胖、高血糖等危险因素密切相关的慢性疾病,其发生发展与胰岛素抵抗密切相关^[8]。

从上世纪 30 年代 Himsworth 提出胰岛素抵抗的概念,经历 70 年代葡萄糖钳夹技术测定胰岛素的发展^[9],到 21 世纪初发现胰岛素作用的靶细胞,再到目前胰岛素通过一氧化氮和内皮素作用于血管内皮细胞这一重大突破,现在作为胰岛素受体的内皮细胞将冠状动脉疾病与胰岛素抵抗之间的关系紧紧联系在一起。研究表明,胰岛素每升高 1 单位,将会增加 5.4% 的心血管疾病发病风险。胰岛素是如何对血管产生影响的呢? 分析其机制可能为:胰岛素抵抗时,机体通过炎症反应^[10]、氧化应激、游

离脂肪酸在血管内皮细胞的异位沉积、平滑肌迁移等机制,使胰岛素受体依赖的磷脂酰肌醇 3-激酶活性降低,NO 合成及释放下降,从而导致内皮功能障碍,出现血管舒张剂和收缩剂、生长因子和抑制因子、促动脉粥样硬化因素和抗动脉粥样硬化因素之间的平衡部分或完全丧失,从而进一步加重粥样硬化损伤^[11]。此外,胰岛素抵抗患者血液纤溶能力明显下降,血小板聚集增多,纤溶物质和其他前体物质的增多,均会加重冠状动脉粥样硬化的发生发展^[12]。因此,众多研究均发现,胰岛素抵抗患者,其冠脉血管病变以多支病变,弥漫性病变及小血管病变为主。本研究应用 SYNTAX 积分、冠脉病变支数、支架直径、支架长度综合评估冠脉病变,较全面地反映血管病变的范围及严重程度,研究结果显示胰岛素抵抗患者冠脉支架长度、SYNTAX 积分显著高于胰岛素敏感患者,提示在急性心肌梗死患者冠脉病变仍以弥漫性的严重病变为主。但在胰岛素抵抗不同程度的研究中,以上因素均未见明显差别,分析原因可能和入选病例数目相对较少、地域局限性有关,在今后的研究中扩大样本量,多区域纳入研究对象,可能会得到有意义的阳性结果,此为本研究日后发展的基点之一。

综上所述,胰岛素抵抗可加重急性心肌梗死患者冠脉血管病变范围及程度,且在这部分患者中存在更为严重的高血脂、高血压、肥胖现象。既往有研究表明,胰岛素抵抗在心肌梗死急性期普遍存在,是急性心肌梗死患者住院期间死亡的独立危险因素^[13],可加重患者不良事件的发生率^[14],因此,胰岛素抵抗与急性心肌梗死患者住院、随访期间发生心脏事件及长期预后的关系具体如何,是日后本研究发展的另一基点之一。胰岛素抵抗可能通过其糖毒性、脂毒性、高血压、炎症反应等途径影响冠脉血管病变,因此,积极控制急性心肌梗死患者体质量、高血压、高血脂、高血糖等危险因素,有效控制炎症反应有望减轻患者胰岛素抵抗程度,进而有望改善急性心肌梗死患者的长期预后。

参考文献:

- [1] 高阅春,何继强,姜腾勇,等.冠心病患者冠状动脉病变严重程度与冠心病危险因素的相关分析[J].中国循证杂志,2012,27(3):178
- [2] 杨伟宪,杨铮,窦克非,等.217 例青年冠心病患者临床特点分析[J].中国循环杂志,2014,29(5):339
- [3] Lee E Y, Yang H K, Lee J, et al. Triglyceride glucose index, a marker of insulin resistance, is associated with coronary artery stenosis in asymptomatic subjects with type 2 diabetes[J]. Lipids Health Dis, 2016,15(1):155

率小于非糖尿病母亲婴儿;糖尿病母亲婴儿组表现为随着胎龄的增加,睡眠周期出现率逐渐增加,提示糖尿病母亲婴儿脑功能发育落后于非糖尿病母亲婴儿,虽糖尿病母亲婴儿随着胎龄的增加,脑发育有所改善,但仍落后于相同胎龄的非糖尿病母亲婴儿。

aEEG的下边界反应患儿脑电波幅的高低,波谱带宽度则反应患儿脑电波谱的变异性,亦是对脑功能的反映。本研究发现相同胎龄的糖尿病母亲婴儿下边缘振幅值均小于非糖尿病母亲婴儿;相同胎龄的糖尿病母亲婴儿波谱带的宽度均大于非糖尿病母亲婴儿,提示糖尿病母亲婴儿脑发育落后于非糖尿病母亲婴儿。

总之,虽然糖尿病母亲婴儿表现为随着胎龄的增加,脑发育逐渐趋于成熟,但糖尿病母亲婴儿与相同胎龄非糖尿病母亲婴儿相比,aEEG连续电压出现率、睡眠周期出现率、下边缘振幅值均较低,波谱带的宽度较高,提示糖尿病母亲婴儿脑发育较非糖尿病母亲婴儿落后。因此除对孕期严格控制血糖外,对出生的糖尿病母亲婴儿实施脑功能的检测并适时干预、避免后遗症同样至关重要。aEEG作为新生儿脑功能监护的新兴方式,具有无创、经济、简便、易判别等特点,可早期评估新生儿脑成熟度,对早期诊断、预测脑发育异常的新生儿预后等方面具有重要意义。

参考文献:

- [1] 甘斌,杨树杰,易海英,等.糖尿病母亲婴儿脑损伤高危因素分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2014,28(12):1246
- [2] 王华,张巍.糖尿病母亲婴儿的研究现状[J].中国新生儿杂志,2009,24:378
- [3] 王秀霞,张艳格,卢艳,等.振幅整合脑电图在新生儿科应用的研究进展[J].脑与神经疾病杂志,2012,20(2):159
- [4] 刘登礼,庄德义,邵晓梅,等.早产儿振幅整合脑电图的影响因素[J].实用儿科临床杂志,2012,27(14):1111
- [5] Burdjalov V F, Baumgart S, Spitzer A R, et al. 2003 Cerebral function monitoring: a new scoring system for the evaluation of brain maturation in neonates [J]. Pediatrics, 2003, 112(4): 855
- [6] Griesmaier E, Santuari E, Edlinger M, et al. Differences in the maturation of amplitude-integrated EEG signals in male and female preterm infants [J]. Neonatology, 2014, 105(3): 175
- [7] 程国强,胡勇,庄德义,等.振幅整合脑电图监测不同胎龄早产儿宫外环境下脑发育的多中心观察性研究[J].中国循证儿科杂志,2015,10(2):108
- [8] 施亿赞,程国强,邵肖梅,等.正常足月新生儿振幅整合脑电图特点的多中心研究[J].中国循证儿科杂志,2009,4(6):514
- [9] 张云峰,周丛乐,张丹丹,等.基于振幅整合脑电图和样本熵评价不同孕龄新生儿脑成熟度发育规律[J].中国循证儿科杂志,2010,5(4):288
- [10] Griesmaier E, Enot D P, Bachmann M, et al. Systematic characterization of amplitude-integrated EEG signals for monitoring the preterm brain [J]. Pediatric Res, 2013, 73(2): 226
- [11] 陈凯星,杨佳丽,邓明映,等.糖尿病母亲对新生儿脑发育的影响[J].实用临床医学,2011,12(2):72
- [12] 陈晓霞,周丛乐,王红梅,等.糖尿病母亲婴儿脑发育状况的研究[J].中华围产医学杂志,2005,8(5):300
- [13] 陈宝昌,戴兰芬,张晶,等.妊娠期糖尿病对新生儿脐血抵抗素水平及胰岛素抵抗的影响[J].山东医药,2014,51(1):14
- [14] Negrate C A, Montenegro Junior R M, Von Kosters L M, et al. Insulin analogues in the treatment of diabetes in pregnancy [J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2012, 56(7): 405
- [15] 宋晓平,张艳梅.妊娠期糖尿病对母婴结局影响分析[J].中国妇幼保健,2013,28(5):767
- [16] 慈春燕,李文,卢宪梅.早产儿早期振幅整合脑电图特点的分析[J].山东大学学报,2012,50(9):109
- [17] 郭志梅,刘芳,鲍丽莎.早产儿108例振幅整合脑电图特点分析[J].中国实用儿科学杂志,2014,29(4):293
- [18] 刘晓燕,吴逊.临床脑电图学[M].北京:人民卫生出版社,2006:541-541

(2016-05-09 收稿)

(上接第163页)

- [4] 楚新梅,何秉贤,戴晓燕,等.冠心病住院患者不同胰岛素抵抗水平下多种危险因素对比研究[J].中国循环杂志,2015,30(2):116
- [5] Ryoo J H, Hong H P, Park S K, et al. The risk for insulin resistance according to the degree of non-alcoholic fatty liver disease in Korean men [J]. J Korean Med Sci, 2016, 31(11): 1761
- [6] 陈素峰,夏骏,单志明,等.男性代谢综合征患者中组织缺氧与胰岛素抵抗的相关性研究 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(8): 652
- [7] 周南南,林文基,孙竹.冠心病患者胰岛素抵抗与血脂水平的相关性分析[J].临床和实验医学杂志,2012,11(12):916
- [8] 赵静雅,鲁广秀,徐高磊,等.长期酒精暴露引起小鼠胰岛素抵抗-神经酰胺的可能作用[J].解剖学报,2013,44(6):748
- [9] Vos R C, van Avendonk M J, Jansen H, et al. Insulin monotherapy compared with the addition of oral glucose-lowering agents to insulin for people with type 2 diabetes already on insulin therapy and inadequate glycaemic control [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 9: D6992
- [10] 王菊菊,卢圣锋,于美玲.炎症与胰岛素抵抗及针灸的调节作用[J].中国老年学杂志,2016,36(2):472
- [11] 李金梁,杨兆颖,陈海军,等.瑞舒伐他汀改善胰岛素抵抗的内皮细胞功能的研究[J].中国医刊,2015(10):56
- [12] 戈吉祥,高华,孙萍.冠心病患者胰岛素抵抗状态的研究[J].医学综述,2011,17(15):2373
- [13] 于彩霞.胰岛素强化治疗对应激性高血糖急性心肌梗死预后影响的研究[J].人民军医,2013(1):60
- [14] Xie J, Cui K, Hao H, et al. Acute hyperglycemia suppresses left ventricular diastolic function and inhibits autophagic flux in mice under prohypertrophic stimulation [J]. Cardiovasc Diabetol, 2016, 15(1): 136

(2016-08-03 收稿)