

## COPD 急性加重期不同临床表型相关性分析\*

郭太平, 孟凡亮<sup>△</sup>

(安徽医科大学附属巢湖医院呼吸内科, 合肥 238000)

[摘要] 目的 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期患者不同表型相关指标的变化及其相关性。

方法 收集 90 例 COPD 急性加重期患者,慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)分级 I 级 20 例、II 级 25 例、III 级 25 例、IV 级 20 例,检测血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素(IL)-6、T 淋巴细胞亚群水平,分析不同分级之间上述指标的差异及其与慢性阻塞性肺疾病评估测试(CAT)评分和肺功能指标的相关性。结果 血清 hs-CRP、IL-6、CAT 评分随肺功能分级增加而增加( $P < 0.05$ ), $CD4^+$ 和  $CD4^+/CD8^+$ 随肺功能分级增加而降低( $P < 0.05$ )。hs-CRP、IL-6 与  $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、1 s 用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)、1 s 用力呼气容积占预计值百分比(FEV<sub>1</sub>%pred)、1 s 用力呼气容积占用力肺活量比值(FEV<sub>1</sub>/FVC)均呈负相关( $P < 0.01$ ); $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 与 FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>%pred、FEV<sub>1</sub>/FVC 均呈正相关( $P < 0.01$ );CAT 评分与 hs-CRP、IL-6 均呈正相关( $P < 0.01$ ),与  $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>%pred、FEV<sub>1</sub>/FVC 均呈负相关( $P < 0.01$ )。结论 血清 hs-CRP、IL-6、T 淋巴细胞亚群水平、CAT 评分与 COPD 急性加重期严重程度密切相关。

[关键词] 肺疾病,慢性阻塞性;C 反应蛋白质;白细胞介素 6;慢性阻塞性肺疾病评估测试量表;淋巴细胞亚群;呼吸功能试验

[中图分类号] R563.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)06-0976-04

## Analysis on correlation among different clinical phenotypes in acute exacerbation of COPD\*

GUO Taiping, MENG Fanliang<sup>△</sup>

(Department of Respiratory Medicine, Affiliated Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 238000, China)

[Abstract] Objective To investigate the changes and correlation of different phenotypic related indicators in the patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD).

**Methods** Ninety patients with AECOPD were collected, including 20 cases of class I, 25 cases of class II, 25 cases of class III and 20 cases of class IV according to the GOLD classification. The levels of serum hs-CRP, IL-6 and T-lymphocyte subsets were measured. The differences of above indicators among different classes and their correlations with CAT scores and lung function indicators were analyzed. **Results** The serum hs-CRP and IL-6 levels and CAT scores were increased with the lung function grade increase ( $P < 0.05$ ), and  $CD4^+$  and  $CD4^+/CD8^+$  were decreased with the lung function grade increase ( $P < 0.05$ ). The levels of serum hs-CRP and IL-6 were negatively correlated with  $CD4^+$ ,  $CD4^+/CD8^+$ , FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>% pred and FEV<sub>1</sub>/FVC ( $P < 0.01$ );  $CD4^+$  and  $CD4^+/CD8^+$  were positively correlated with FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>% pred and FEV<sub>1</sub>/FVC ( $P < 0.01$ ); the CAT score was positively correlated with hs-CRP and IL-6 ( $P < 0.01$ ), and negatively correlated with  $CD4^+$ ,  $CD4^+/CD8^+$ , FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>%pred and FEV<sub>1</sub>/FVC ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Serum hs-CRP, IL-6, T-lymphocyte subsets levels and CAT scores are closely related to the severity of AECOPD.

[Key words] pulmonary disease, chronic obstructive; C-reactive protein; interleukin-6; COPD assessment test; lymphocyte subsets; respiratory function tests

慢性阻塞性肺疾病(COPD)发病率和病死率高,预计到 2020 年成为世界第三大死亡原因。COPD 是一种异质性疾病,不同患者的病理生理、影像学改变、临床表现、病情进展、治疗反应和预后均有很大差异,可分为与易感因素、呼吸生理、临床表现、影像学 and 合并症相关的多种表型,能够反映疾病特征和严重程度的差异,其中肺功能表型和全身炎症反应表型是重要

的 COPD 相关表型<sup>[1]</sup>。虽然目前肺功能是评估 COPD 严重程度的主要指标,但不能全面反映 COPD 的异质性,探讨多种表型之间的相关性对于指导表型特异性治疗和判断预后具有重要意义。炎症机制和自身免疫机制与 COPD 的发生、发展有关,多种炎症介质如白细胞介素(IL)-6、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)异常表达和炎症细胞浸润在 COPD 气道炎症和全身

炎症的发生、发展中起重要作用<sup>[2-3]</sup>。研究发现, COPD 患者气道、肺实质及肺血管均有 T 淋巴细胞浸润, COPD 患者免疫功能紊乱<sup>[4-5]</sup>。COPD 肺功能持续不可逆地恶化, 严重影响患者的生活质量, 慢性阻塞性肺疾病评估测试(CAT)是评估 COPD 患者生活质量和病情严重程度的重要工具, 在欧美国家广泛应用, 但国内关于 CAT 评分与炎症和免疫等多项指标间的综合分析甚少<sup>[6]</sup>。目前 COPD 全身炎症反应和自身免疫紊乱与 COPD 严重程度和临床表现之间的关系尚未完全明确。本文通过研究 COPD 急性加重期不同分级患者 hs-CRP、IL-6 与 T 淋巴细胞亚群水平的变化及其与 CAT 评分和肺功能的相关性, 探讨上述指标在 COPD 急性加重期病情评估中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2017 年 9 月至 2018 年 4 月因 COPD 急性加重入住本院呼吸内科的患者 90 例, 其中男 66 例, 女 24 例, 年龄 52~87 岁, 平均(72.5±7.7)岁, 体质指数(BMI)15.22~29.52 kg/m<sup>2</sup>, 平均(21.65±3.53)kg/m<sup>2</sup>, 吸烟指数 515(0, 800), 均符合中华医学会呼吸病学分会 2013 年修订的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》的诊断标准和分期定义<sup>[7]</sup>。排除标准:(1)合并哮喘、肺结核、支气管扩张、肺间质纤维化等其他慢性肺疾病;(2)合并严重的心、肝、肾疾病;(3)恶性肿瘤;(4)自身免疫性疾病;(5)肺外感染性疾病;(6)近 1 个月内接受过全身激素治疗者(口服或静脉注射治疗)。按慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)分级分为 4 组, I 级 20 例、II 级 25 例、III 级 25 例、IV 级 20 例。各组年龄、性别比例、BMI、吸烟指数比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性, 见表 1。本研究经伦理委员会批准, 患者及家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 受试对象入院次日空腹采集肘静

脉血 4 mL, 静置 30 min, 4 000 r/min 离心 5 min, 分离血清, -20 °C 保存备检。血清 hs-CRP 采用免疫比浊法检测, 试剂盒由上海酶联生物科技有限公司生产; IL-6 采用上转发光法检测, 试剂盒由北京热景生物技术股份有限公司生产; T 淋巴细胞亚群采用流式细胞术检测, 包括 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, 流式细胞仪为美国 BD FACSCanto™ II 型, 采用配套试剂, 操作均按试剂盒说明书进行。

1.2.2 CAT 评分 采用 CAT 量表, 由患者在入院当天独立对各项项目进行评分, 量表包含咳嗽、咳痰、胸闷、爬坡或爬一层楼的感觉、家务活动、外出信心、睡眠质量、精力 8 个项目, 总分 40 分, 0~10 分为轻微影响患者, 11~20 分为中等影响患者, 21~30 分为严重影响患者, 31~40 分为非常严重影响患者。

1.2.3 肺功能 患者入院次日行肺功能检查, 均由同一位医师测定, 采用德国耶格肺功能仪, 检测指标包括 1 s 用力呼气容积(FEV1)、1 s 用力呼气容积占预计值百分比(FEV1%pred)、1 s 用力呼气容积占用肺活量比值(FEV1/FVC)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行分析。计量资料符合正态分布以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间均数比较采用  $F$  检验; 组间两两比较, 方差齐时采用 SNK- $q$  检验, 方差不齐时采用 Tamhane's  $T_2$  检验。不符合正态分布者以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, 多组间均数比较采用 K-W 检验。计数资料以例数表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。正态分布数据采用 Pearson 相关分析, 非正态分布数据采用 Spearman 相关分析。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CAT 评分、hs-CRP、IL-6、肺功能比较 不同 GOLD 分级 CAT 评分、hs-CRP、IL-6 随 GOLD 分级增加而增加, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 肺功能指标 FEV1、FEV1%pred、FEV1/FVC 随 GOLD 分级增加而降低, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 见表 2。

表 1 不同 GOLD 分级性别比例、年龄、BMI、吸烟指数比较

GOLD 分级	n	男/女(n/n)	年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	吸烟指数[M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]
I 级	20	14/6	70.65±8.02	21.84±3.87	363(0, 600)
II 级	25	19/6	74.12±6.90	21.50±3.64	560(0, 1 000)
III 级	25	20/5	73.00±7.09	21.63±3.26	612(150, 800)
IV 级	20	13/7	71.85±9.12	21.69±3.62	490(0, 800)
$\chi^2/F$		1.483	0.827	0.034	2.775
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 2 不同 GOLD 分级 CAT 评分、hs-CRP、IL-6、肺功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

GOLD 分级	n	CAT 评分(分)	hs-CRP(mg/L)	IL-6(pg/mL)	FEV1(L)	FEV1%pred(%)	FEV1/FVC(%)
I 级	20	16.40±3.00	52.66±21.59	36.08±11.62	1.92±0.53	88.83±4.07	63.54±4.47
II 级	25	22.40±3.40*	80.16±21.09*	44.58±11.71*	1.50±0.39*	67.40±5.12*	53.40±5.65*
III 级	25	26.90±3.70*#	107.43±24.41*#	57.38±12.48*#	0.96±0.20*#	42.63±4.11*#	46.14±4.57*#
IV 级	20	32.10±4.30*#△	135.35±28.74*#△	74.54±15.71*#△	0.50±0.11*#△	23.43±3.76*#△	36.69±4.32*#△

\*:  $P<0.05$ , 与 I 级比较; #:  $P<0.05$ , 与 II 级比较; △:  $P<0.05$ , 与 III 级比较

表 3 不同 GOLD 分级 T 淋巴细胞亚群比较( $\bar{x}\pm s$ )

GOLD 分级	n	T(%)	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD8 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
I 级	20	58.35±12.25	38.73±7.78	25.58±5.55	1.53±0.19
II 级	25	59.46±10.17	35.29±5.97	27.95±5.62	1.28±0.16*
III 级	25	61.87±14.28	30.89±6.82*#	29.90±7.46	1.05±0.13*#
IV 级	20	64.80±12.74	24.23±6.57*#△	30.88±11.04	0.82±0.16*#△

\*:  $P<0.05$ , 与 I 级比较; #:  $P<0.05$ , 与 II 级比较; △:  $P<0.05$ , 与 III 级比较

**2.2 T 淋巴细胞亚群比较** 不同 GOLD 分级 T、CD8<sup>+</sup> 差异无统计学意义( $P>0.05$ ); IV 级 CD4<sup>+</sup> 低于其他 3 级, III 级 CD4<sup>+</sup> 低于 I 级和 II 级, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), I 级和 II 级 CD4<sup>+</sup> 差异无统计学意义( $P>0.05$ ); CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 随 GOLD 分级增加而降低, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 见表 3。

**2.3 相关性分析** hs-CRP 与 IL-6 呈正相关( $r=0.563, P<0.01$ ); hs-CRP、IL-6 与 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 均呈负相关(hs-CRP:  $r=-0.498, -0.654$ ; IL-6:  $r=-0.457, -0.598, P<0.01$ ); hs-CRP、IL-6 与 FEV1、FEV1% pred、FEV1/FVC 均呈负相关(hs-CRP:  $r=-0.694, -0.770, -0.732$ ; IL-6:  $r=-0.641, -0.694, -0.631, P<0.01$ ); CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 与 FEV1、FEV1% pred、FEV1/FVC 均呈正相关(CD4<sup>+</sup>:  $r=0.624, 0.602, 0.508$ ; CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>:  $r=0.738, 0.825, 0.812, P<0.01$ ); CAT 评分与 hs-CRP、IL-6 均呈正相关( $r=0.605, 0.596, P<0.01$ ), 与 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、FEV1、FEV1% pred、FEV1/FVC 均呈负相关( $r=-0.501, -0.722, -0.652, -0.812, -0.775, P<0.01$ )。

### 3 讨论

COPD 作为一种高度异质性疾病, 表型分类标准尚不统一, 各表型之间存在交互影响机制, 单纯根据病理生理、临床表现、易感因素的表型分类不能全面地反映 COPD 的异质性, 探讨不同表型特异性指标之间的相关性, 有助于多维评估 COPD 患者的全身状态, 更好地指导个体化治疗<sup>[8]</sup>。全身炎症反应表型是重要的 COPD 表型之一。COPD 炎症并不局限于气道和肺实质, 而是表现为全身炎症反应异常激活, CRP、IL-8、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  和瘦素等循环细胞因子增加<sup>[9]</sup>。研究发现全身炎症反应在 COPD 病程中持续渐进发展, 血清 IL-6 和 CRP 水平升高可预测 COPD 患者的病死率<sup>[10]</sup>。EMAMI 等<sup>[11]</sup>研究发现, 稳定期 COPD 患者血清 IL-6 和 CRP 随 GOLD 分级升高而升高, IL-6 与 FEV1 和 FEV1/FVC 呈正相关。RUBINI 等<sup>[12]</sup>认为, IL-6 在诱导气道阻力增加中具有致因作用, IL-6 通过促进胶原聚集、抑制细胞外基质分解和刺激成纤维细胞增殖参与 COPD 气道重塑。本研究结果显示血清 hs-CRP、IL-6 水平与气流受限程度呈正相关, 推测炎症因子高表达可促进 COPD 患者的气道黏液高分泌和气道重塑, 从而促使肺功能恶化, 检测血清 IL-6、hs-CRP 水平可反

映急性加重期炎症程度。

COPD 患者稳定期和急性加重期免疫功能均低下, 诱发反复呼吸道感染致气道重塑和气流阻塞, 促使 COPD 渐进性恶化。正常免疫功能的维持与 T 细胞亚群的分布密切相关, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值的相对稳定性是维持正常免疫功能的重要因素。本研究结果显示细胞免疫功能与气流受限程度呈负相关, 推测 CD4<sup>+</sup> T 细胞的减少可导致辅助抗体生成和辅助淋巴细胞作用的降低, 而 CD8<sup>+</sup> T 细胞的增加可导致抗体生成的抑制, T 淋巴细胞免疫功能失衡, 呼吸道防御能力下降, 患者易反复感染导致 COPD 恶化; 同时炎症因子水平与细胞免疫功能呈负相关, 提示炎症介质和细胞免疫存在交叉影响机制, 共同促进 COPD 的发生与发展。

随着对 COPD 的认识越来越深入, 从以前单纯强调肺功能分级, 到现在更全面的综合急性发作次数和主观症状进行病情评估, 更有利于针对特异表型的个体化治疗<sup>[13]</sup>。肺功能可反映气流受限的严重程度, FEV1 快速下降与高住院率和高病死率密切相关, 以肺功能为代表的生理学指标变化是一种独特的 COPD 表型<sup>[14]</sup>, 但就个体用药而言, 仅肺功能指标并不能完全反映 COPD 患者的总体情况, 不能单独用于指导 COPD 的治疗。2011 年 GOLD 使用 CAT 评分作为评估 COPD 临床症状的工具, 为 COPD 临床症状和生存质量的评估提供了客观和可靠的基础。GHOBADI 等<sup>[15]</sup>发现稳定期血清 IL-6 水平与 GOLD 分级和 CAT 评分均呈正相关, 炎症标志物的增加与生活质量的降低和缺氧程度有关。本研究结果显示 CAT 评分与肺通气指标呈负相关, 与炎症因子水平呈正相关, 推测可能是 COPD 患者体力活动的减少增加了炎症因子如 CRP、IL-6 和纤维蛋白原等的表达<sup>[16]</sup>; 同时 CAT 评分与细胞免疫功能呈负相关, 提示患者生存质量的下降与全身炎症反应和细胞免疫功能的下降密切相关。因此包括 CAT 评分、肺功能指标、炎症和细胞免疫水平的多种表型相关因子的综合评估有助于判断 COPD 急性加重期病情严重程度, 对指导个体化治疗和判断预后具有重要意义。

### 参考文献

- [1] CAROLAN B J, SUTHERLAND E R. Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: recent advances[J]. J Allergy Clin Immunol, 2013,

- 131(3):627-634.
- [2] HACIEVLIYAGIL S S, MUTLU L C, TEMEL I. Airway inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease patients and healthy smokers[J]. Niger J Clin Pract, 2013, 16(1):76-81.
- [3] BARNES P J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138(1):16-27.
- [4] STEFANSKA A M, WALSH P T. Chronic obstructive pulmonary disease: evidence for an autoimmune component[J]. Cell Mol Immunol, 2009, 6(2):81-86.
- [5] ZHU X, GADGIL A S, GIVELBER R, et al. Peripheral T cell functions correlate with the severity of chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Immunol, 2009, 182(5):3270-3277.
- [6] KARLOH M, ROCHA S, PIZZICHINI M M, et al. Is the COPD Assessment Test sensitive for differentiating COPD patients from active smokers and nonsmokers without lung function impairment? A population-based study[J]. J Bras Pneumol, 2018, 44(3):213-219.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4):255-264.
- [8] MIRAVITLLES M, SOLER-CATALUNA J J, CALLE M, et al. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice[J]. Eur Respir J, 2013, 41(6):1252-1256.
- [9] MOY M L, TEYLAN M, DANILACK V A, et al. An index of daily step count and systemic inflammation predicts clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Ann Am Thorac Soc, 2014, 11(2):149-157.
- [10] CELLI B R, LOCANTORE N, YATES J, et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(10):1065-1072.
- [11] EMAMI A M. Role of Serum Interleukin 6, Albumin and C-Reactive Protein in COPD Patients[J]. Tanaffos, 2015, 14(2):134-140.
- [12] RUBINI A. Interleukin-6 and lung inflammation: evidence for a causative role in inducing respiratory system resistance increments [J]. Inflamm Allergy Drug Targets, 2013, 12(5):315-321.
- [13] GARCIA-SIDRO P, NAVAL E, MARTINEZ RIVERA C, et al. The CAT (COPD Assessment Test) questionnaire as a predictor of the evolution of severe COPD exacerbation[J]. Respir Med, 2015, 109(12):1546-1552.
- [14] NISHIMURA M, MAKITA H, NAGAI K, et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(1):44-52.
- [15] GHOBADI H, ASLANI M R, HOSSEINIAN A. The correlation of serum brain natriuretic peptide and interleukin-6 with quality of life using the chronic obstructive pulmonary disease assessment test[J]. Med Princ Pract, 2017, 26(6):509-515.
- [16] WATZ H, WASCHKI B, KIRSTEN A, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD[J]. Chest, 2009, 136(4):1039-1046.

(收稿日期:2018-10-18 修回日期:2018-12-26)

(上接第 975 页)

- Syst Rev, 2016, 12:CD005384.
- [8] MANLEY B J. Nasal High-flow therapy for preterm infants: review of neonatal trial data[J]. Clin Perinatol, 2016, 43(4):673-691.
- [9] KADIVAR M M, MOSAYEBI Z, RAZI N, et al. High flow nasal cannulae versus nasal continuous positive airway pressure in neonates with respiratory distress syndrome managed with INSURE method: A randomized clinical trial[J]. Iran J Med Sci, 2016, 41(6):494-500.
- [10] FINER N N, CARLO W A, DUARA S, et al. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Delivery room continuous positive airway pressure/positive end-expiratory pressure in extremely low birth weight infants: a feasibility trial [J]. Pediatrics, 2004, 114:651-657.
- [11] COLAIZY T T, YOUNIS U M, BELL E F, et al. Nasal high-frequency ventilation for premature infants[J]. Acta Paediatr, 2008, 97(11):1518-1522.
- [12] NULL D J, CREZEE K, BLEAK T. Noninvasive respiratory support during transportation [J]. Clin Perinatol, 2016, 43(4):741-754.
- [13] 王陈红, 施丽萍, 马晓路, 等. 无创高频振荡通气模式在极低出生体重儿呼吸支持中的应用[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(3):177-181.
- [14] ESQUINAS A M, CARLO W A. Non-invasive high-frequency oscillatory ventilation (n-HFOV). Thoughts about a benchmark[J]. Pediatr Pulmonol, 2013, 48(12):1250-1251.
- [15] MUKERJI A, FINELLI M, BELIK J. Nasal high-frequency oscillation for lung carbon dioxide clearance in the newborn[J]. Neonatology, 2013, 103(3):161-165.
- [16] FISCHER H S, BOHLIN K, BUHRER C, et al. Nasal high-frequency oscillation ventilation in neonates: a survey in five European countries[J]. Eur J Pediatr, 2015, 174(4):465-471.

(收稿日期:2018-10-26 修回日期:2018-12-18)