

· 论 著 ·

## 甲状腺素及甲状腺内注射地塞米松治疗伴亚临床甲减的桥本甲状腺炎

顾明君, 吴文雅, 方 瑾, 李 翔, 刘春宏, 刘志民

(第二军医大学长征医院内分泌科, 上海 200003)

**[摘要]** 目的: 口服左旋甲状腺素钠(LT<sub>4</sub>)联合甲状腺内注射地塞米松磷酸钠治疗伴亚临床甲减(SCH)的桥本甲状腺炎(HT)。方法: 294例伴SCH的HT患者随机分为2组( $n=147$ ): (1)左旋甲状腺素钠组(LT组): 口服LT<sub>4</sub>维持血清游离甲状腺素(FT<sub>4</sub>)和促甲状腺激素(STSH)在正常参考值范围共20周; (2)地塞米松组(DX组): 除同LT组处理外, 甲状腺内注射地塞米松磷酸钠注射液(5 mg, 每周1次×8次, 以后每2周1次×4次, 共12次)。2组于治疗前及治疗后第6、12、18及24个月随访, 检查症状、甲状腺肿、FT<sub>4</sub>、游离三碘甲状腺原氨酸(FT<sub>3</sub>)、STSH、抗甲状腺球蛋白抗体(TGA b)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、皮质醇、促肾上腺皮质激素(ACTH), 以出现临床甲减(OVH)作为研究终点。结果: LT组147例中, 3例(2%)退出, 垂体甲状腺轴功能38例(26%)转为正常, 9例(6.25%)转为OVH, 97例仍为SCH; DX组147例中2例(1.4%)退出, 68例(47%)转为正常, 2例(1.38%)转为OVH, 75例仍为SCH。HT患者由SCH进展为OVH, DX组相对危险度减少78%, 绝对危险度减少为4.87%, 防止1例OVH需治疗人数为21; HT患者由SCH逆转为正常垂体甲状腺轴功能, DX组相对获益增加率为81%, 绝对获益增加率为21%, 逆转1例SCH需治疗人数为5。DX组在缩小甲状腺肿、降低甲状腺自身抗体滴度及改善颈部外观及压迫症状等方面均优于LT组( $P < 0.05$ )。结论: 口服LT<sub>4</sub>联合甲状腺内注射地塞米松磷酸钠预防HT患者由SCH进展为OVH及逆转为正常垂体甲状腺轴功能明显优于单用LT<sub>4</sub>。

**[关键词]** 桥本甲状腺炎; 亚临床甲状腺功能减退; 地塞米松; 左旋甲状腺素; 甲状腺内注射

**[中图分类号]** R 581.4

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2004)09-0977-04

### Effect of oral levothyroxine plus intrathyroidal injection of dexamethasone on conversion of subclinical hypothyroidism caused by Hashimoto thyroiditis

GU Ming-Jun, WU Wen-Ya, FANG Jin, LI Xiang, LU Chun-Hong, LU Zhi-Min (Department of Endocrinology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

**[ABSTRACT]** **Objective:** To evaluate the effect of oral levothyroxine plus intrathyroidal injection of dexamethasone on conversion of subclinical hypothyroidism caused by Hashimoto thyroiditis. **Methods:** In a 2-year prospective study, 294 subjects with Hashimoto thyroiditis were randomly divided into 2 groups. Subjects in levothyroxine group (147 cases) were treated with oral levothyroxine sodium for 20 weeks to maintain normal levels of free T<sub>4</sub>, free T<sub>3</sub> and sensitive TSH in serum. Subjects in dexamethasone group (147 cases) were treated with oral levothyroxine plus intrathyroidal injection of dexamethasone (5 mg, once per week for 8 weeks and then once every 2 weeks for another 8 weeks). Serum FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>, STSH and other parameters were evaluated every 6 months for 2 years. Primary end point was the time of overt hypothyroidism onset. **Results:** Of 147 levothyroxine-treated patients, 98% completed treatment, compared with 99% in levothyroxine plus dexamethasone injected recipients. At the end of the study, the cumulative incidence of overt hypothyroidism was 6.25% with levothyroxine and 1.38% with levothyroxine plus dexamethasone, corresponding to a relative risk reduction of 78% and the number needed to treat of 21. The cumulative incidence with conversion to normal pituitary-thyroid function was 26% in levothyroxine group and 47% in levothyroxine plus dexamethasone group, corresponding to a relative benefit increase of 81% and the number needed to treat of 5. Levothyroxine plus dexamethasone therapy proved more effective in shrinking goiter and improving pressure symptom and cosmetic symptom on neck and reducing titres of thyroid autoantibodies in serum. No major side effects occurred in both groups. **Conclusion:** Levothyroxine plus dexamethasone therapy greatly reduces the incidence of overt hypothyroidism, which may be associated with levothyroxine replacement therapy caused thyroid follicle cell rest and dexamethasone therapy caused autoimmunity.

**[KEY WORDS]** Hashimoto thyroiditis; subclinical hypothyroidism; dexamethasone; levothyroxine; intrathyroidal injection

[A cad J Sec M il M ed U niv, 2004, 25(9): 977-980]

\* 亚临床甲减(subclinical hypothyroidism, SCH)是桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)发展过程中的一个重要中间阶段, 其后果主要是发展为

\* [基金项目] 国家自然科学基金(39770701)。

[作者简介] 顾明君(1962-), 男(汉族), 博士, 副教授, 硕士生导师

\* Corresponding author. E-mail: Gumingjun62117@sina.com



临床甲减(overt hypothyroidism, OVH)和对心脏的影响。因此,如何防止SCH发展为OVH,甚至使其恢复到正常垂体甲状腺轴功能状态值得进一步探讨。本课题组设计口服左旋甲状腺素替代治疗使甲状腺滤泡休养生息,结合甲状腺内注射地塞米松抑制自身免疫,以达到保护甲状腺滤泡的作用。

### 1 资料和方法

1.1 研究对象 临床确诊的伴SCH的HT患者294例入选本研究。入选标准为:女性,年龄30~55岁;体检甲状腺肿II度或II度以上,并经B超证实甲状腺肿为弥漫性肿大且无结节;血清抗甲状腺球蛋白抗体(TGA b)和抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOA b)滴度2周内2次检测分别>50%和>45%,血清游离甲状腺素(FT<sub>4</sub>)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT<sub>3</sub>)水平2周内2次检测均在正常参考值范围,敏感的促甲状腺激素(STSH)均高于正常参考值上限;甲状腺细针抽吸细胞学检查符合HT。排除标准包括:有精神和心理方面异常表现或病史者;妊娠或计划于2年内妊娠者;产后1年内;有缺血性心脏病史或心电图有心肌缺血改变;有肾上腺皮质功能异常;有严重肝、肾等脏器疾病者;对左旋甲状腺素钠(LT<sub>4</sub>)或地塞米松磷酸钠过敏或其他禁忌证;研究医师认为不适合参加及不符合入选标准者。入选者随机(区组数为4)分为左旋甲状腺素组(LT组, n=147)和地塞米松组(DX组, n=147)。

1.2 方法 所有受试者忌食高碘食物及含碘药物,其他饮食及生活习惯如常。LT组口服LT<sub>4</sub>,开始25 μg/d,并根据血清FT<sub>4</sub>及STSH水平并参考临床表现(如心率)调整剂量,维持FT<sub>4</sub>和STSH在正常参考范围(如服药后有心动过速,口服美托洛尔12.5~25 mg),服药20周后停药观察。DX组处理与LT组相同,同时甲状腺内注射地塞米松磷酸钠,每次5 mg,每周1次,8周后每2周1次,共12次。

受试者于试验开始前及结束时进行全面临床检查,主要包括自身免疫性甲状腺病家族史,患者对颈部压迫症状及外观改变的评分,甲状腺B超测量,血清FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、STSH、TPOA b、TGA b、葡萄糖、皮质醇(F)、促肾上腺皮质激素(ACTH)水平、肝肾功能、血尿常规及心电图。过夜空腹(上午8:00~9:00时)采取肘静脉血作血液各参数检测。研究期间前20周每4周随访1次,检查STSH和FT<sub>4</sub>,调整LT<sub>4</sub>剂量。于开始治疗后第6、12、18及24个月各随访1次,检查FT<sub>4</sub>和STSH。判断垂体甲状腺功能状态,随访中进展为OVH作为研究终点,否则继续停药观

察,至2年末进行评定。FT<sub>4</sub>(顺序饱和法)、FT<sub>3</sub>(顺序饱和法)和STSH(夹心法)采用ACCESS全自动微粒子化学发光免疫分析系统检测,正常参考值范围分别为FT<sub>4</sub>7.5~21.1 pmol·L<sup>-1</sup>、FT<sub>3</sub>3.67~10.34 pmol·L<sup>-1</sup>和STSH 0.34~5.60 mIU·L<sup>-1</sup>。TGA b、TPOA b、F及ACTH采用放免法测定,药盒购自上海生物制品研究所,正常参考范围TPOA b<20%, TGA b<30%, F 280~720 nmol·L<sup>-1</sup>, ACTH 3~12 pmol·L<sup>-1</sup>。甲状腺体积由专人应用同一台B超仪测量,甲状腺体积=0.52×长×宽×厚。化验及检查人员采用盲法检测。颈部压迫症状及外观患者满意度调查采用统一问卷,每一症状均按无、轻度、中度、重度四度划分,分别计为1、2、3、4分。

垂体甲状腺轴功能状态的定义: SCH是指STSH高于正常参考值上限,同时FT<sub>4</sub>正常。OVH是指STSH高于正常参考值上限,同时FT<sub>4</sub>低于正常参考值下限。垂体甲状腺轴功能正常定义为STSH及FT<sub>4</sub>、FT<sub>3</sub>均正常。

1.3 统计学处理 样本量根据我们的临床经验设α=0.05, β=0.10, LT组OVH发生率为5% (p<sub>1</sub>), DX组为2.5% (p<sub>2</sub>), 平均发生率为3.75% (p)。按公式每组样本n={1.96[2p(1-p)]<sup>1/2</sup>+1.28[p<sub>1</sub>(1-p<sub>1</sub>)-p<sub>2</sub>(1-p<sub>2</sub>)]<sup>1/2</sup>}/(p<sub>1</sub>+p<sub>2</sub>)<sup>2</sup>=129, 实际每组样本量为147。数据以x̄±s表示, 均数比较采用配对或成组t检验, SCH转归率的比较采用χ<sup>2</sup>检验。

### 2 结果

2.1 一般资料 随访过程中294例中5例退出,占1.7%。LT组147例中3例因甲状腺肿无缩小退出,DX组147例中1例因诊断为乳房癌退出,1例因用药后失眠、烦躁退出,共289例完成全程试验。未见明显不良反应,耐受性好。治疗前两组年龄(岁)[LT vs DX: (42±8) vs (42±8)]、自身免疫性甲状腺病家族史阳性率(LT vs DX: 35% vs 35%)、甲状腺肿病程(年)[3.8±4.2) vs (3.8±4.9)]、甲状腺体积、血清FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、STSH、TPOA b、TGA b、血糖、F、ACTH均可比(P>0.05), 肝肾功能、血尿常规及心电图均正常。

2.2 两组治疗前后各项指标的改变 见表1。两组治疗前血清FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>正常, STSH升高, 治疗后FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>升高, STSH下降(P<0.05); DX组TSH下降更明显(P<0.05)。两组治疗前血清TPOA b、TGA b水平均增高, 治疗后明显下降(P<0.05); DX组下降更明显(P<0.05)。两组治疗前甲状腺腺

显增大,治疗后缩小( $P < 0.05$ );DX组缩小更明显( $P < 0.05$ )。两组治疗前自我评价甲状腺肿不影响外观,无压迫症状者LT组分别为40、20人;DX组分别为41、22人。治疗后LT组为59、21人,DX组为92、40人。颈部外观积分下降( $P < 0.05$ )及压迫症状积分均下降( $P < 0.05$ ),DX组积分下降更明显( $P < 0.05$ )。两组治疗前后血糖、皮质醇和ACTH水平无明显变化。

表1 两组垂体甲状腺轴激素和其他指标的变化

Tab 1 Changes of pituitary-thyroid axis hormones and other parameters in 2 groups

Parameters	Time points	$(\bar{x} \pm s)$	
		LT (n=144)	DX (n=145)
FT <sub>3</sub> ( $\text{ng}/\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	beginning	8.42 ± 1.90	8.40 ± 2.12
	end	7.52 ± 2.03*	7.84 ± 2.12*
FT <sub>4</sub> ( $\text{ng}/\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	beginning	10.07 ± 2.16	10.12 ± 2.14
	end	14.86 ± 3.94*	16.02 ± 3.83*
STSH( $\text{u}/\text{mIU} \cdot \text{L}^{-1}$ )	beginning	16.43 ± 5.72	16.92 ± 7.30
	end	9.20 ± 5.14*	7.11 ± 4.83*
TPOAb(%)	beginning	55.6 ± 13.2	55.8 ± 12.9
	end	40.8 ± 11.2*	34.6 ± 9.4*
TGA b(%)	beginning	62.4 ± 15.6	63.0 ± 16.2
	end	48.9 ± 13.9*	26.2 ± 12.4*
Thyroid volume( $\text{V}/\text{cm}^3$ )	beginning	38.2 ± 5.8	38.6 ± 6.4
	end	28.4 ± 5.9*	14.5 ± 5.9*
Glucose( $\text{ng}/\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	beginning	4.2 ± 0.6	4.2 ± 0.5
	end	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.7
Cortisol( $\text{ng}/\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	beginning	610 ± 88	620 ± 84
	end	615 ± 92	618 ± 94
ACTH( $\text{ng}/\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	beginning	4.8 ± 3.2	4.9 ± 2.9
	end	4.9 ± 2.9	4.8 ± 3.0
Pressure symptom(score)	beginning	1.95 ± 0.75	1.98 ± 0.77
	end	1.64 ± 0.68*	1.36 ± 0.51*
Cosmetic symptom(score)	beginning	2.24 ± 0.90	2.26 ± 0.74
	end	1.80 ± 0.82*	1.38 ± 0.59*

\*  $P < 0.05$  vs beginning of study;  $P < 0.05$  vs LT group

### 2.3 维持垂体甲状腺轴功能正常所需LT<sub>4</sub>剂量

两组平均替代剂量均为65  $\mu\text{g}/\text{d}$ (25~100  $\mu\text{g}/\text{d}$ )。

2.4 亚临床甲减的转归<sup>[1]</sup> 由SCH转为OVH的累积发生率,LT组为6.25%(95%CI为2.81%~10.91%),DX组为1.38%(95%CI为0.13%~3.93%);与LT组比较DX组相对危险度为22%(1.38%/6.25%),相对危险度减少78%,绝对危险度减少4.87%,防止1例临床甲减发生需要治疗人数为21。由SCH转为正常垂体甲状腺轴功能的累积发生率LT组和DX组分别为26%(95%CI为19%~34%)和47%(95%CI为39%~55%);与LT组比较,DX组相对获益率为181%,相对获益增加率为81%,绝对获益增加率为21%,逆转1例SCH需要治疗人数为5。

## 3 讨论

桥本甲状腺炎是一种器官特异性自身免疫病,甲状腺是免疫损害的主要靶器官,伴SCH的HT患者每年约有5%转化为OVH,SCH一旦转化为OVH,预示甲状腺滤泡有了进一步损害,病情发展到了一个新的阶段<sup>[2]</sup>。

如何防止SCH转化为OVH?目前,对于伴甲状腺肿、血清TPOAb和TGA b阳性及SCH的HT患者,一般给予LT<sub>4</sub>替代治疗<sup>[3]</sup>。LT<sub>4</sub>治疗的好处包括可以预防SCH进展为OVH及防止SCH、OVH相关的合并症;改善血脂谱,并因此降低心血管原因死亡的危险;可以逆转轻度甲减的症状包括精神和认知的异常。应用外源性LT<sub>4</sub>替代治疗,不仅补充了体内甲状腺激素的不足,我们推测还可使甲状腺滤泡得以休养生息,轻度受损的滤泡得以恢复正常;正常滤泡的过度代偿得以避免,从而防止损害的发生。加之休息状态的甲状腺滤泡对损害的敏感性降低,故能防止甲状腺快速衰竭。研究表明,单用LT<sub>4</sub>替代治疗20周,可使55%(79/144)的SCH患者恢复正常垂体甲状腺轴功能。停药后这一保护作用逐渐减弱,但至2年末仍有26%(38/144)垂体甲状腺轴功能维持正常。LT<sub>4</sub>的替代剂量从25~100  $\mu\text{g}/\text{d}$ ,平均替代剂量65  $\mu\text{g}/\text{d}$ ,95%的患者所用剂量75  $\mu\text{g}/\text{d}$ ,为了避免过度治疗带来的危险如医源性甲亢、骨质减少、心房纤颤,应监测垂体甲状腺轴功能,STSH是一个很好的指标。研究提示SCH的LT<sub>4</sub>替代治疗,部分患者不需要持续长期服药。因此,应在治疗一段时间后进行停药试验及随访,以决定是否需LT<sub>4</sub>长期替代。对于LT<sub>4</sub>替代引起的心动过速可给予 $\beta$ 受体阻滞剂。

然而LT<sub>4</sub>替代治疗并非直接针对自身免疫这一治病环节。考虑到口服糖皮质激素或其他免疫剂的风险,故不推荐长期口服这些药物治疗HT。我们在给予LT<sub>4</sub>替代治疗的同时,采用间断甲状腺内注射地塞米松,因局部药物浓度和作用增强避免了糖皮质激素连续全身用药的不良反应,弥补了LT<sub>4</sub>对甲状腺自身免疫抑制作用较弱的不足。地塞米松通过抗炎和免疫抑制作用,减轻了免疫炎症对甲状腺组织的损害,强化了LT<sub>4</sub>替代治疗对甲状腺滤泡的保护作用<sup>[4,5]</sup>。每周1次甲状腺内注射地塞米松5 mg,两叶双点注射。根据预试验,每周1次其疗效与每周2次相似,完成8次注射后肿大甲状腺几乎均有明显缩小,改为每2周1次并逐渐停用,可防止较快停用地塞米松引起甲状腺肿反跳。研究表明联合

应用LT<sub>4</sub>替代和地塞米松甲状腺内注射治疗,对于防止SCH转为OVH,逆转SCH为正常均明显优于单用LT<sub>4</sub>替代者,DX组TPOAb、TGA<sub>b</sub>水平下降及甲状腺肿缩小也均较单用LT<sub>4</sub>组明显,这些结果也支持上述的观点。甲状腺注射地塞米松虽然耐受性好,不良反应少,但仍应注意其安全性,应逐渐延长给药间隔至停用,防止突然停药后出现反跳如甲状腺肿再次增大。停药后反跳者仍可再次治疗。用药期间应监测血糖,防止诱发和加重潜在的糖尿病。由于地塞米松能抑制TSH及阻止T<sub>4</sub>向T<sub>3</sub>转化,因此用药期间应监测垂体甲状腺轴功能。

我们认为对HT患者于SCH期进行LT<sub>4</sub>替代和地塞米松甲状腺内注射治疗是恰当的。因为该期从功能方面推测甲状腺滤泡受损尚不严重,处于代偿阶段,但储备能力已明显降低,由于这一阶段轻度受损和正常的滤泡均需代偿,全力以赴合成足够的甲状腺激素以满足机体的需要,TSH的刺激使滤泡处于功能活跃状态,推测这些甲状腺滤泡对损害的敏感性增加。处于SCH阶段的患者,部分患者进展为OVH,部分患者逆转为正常,处于不稳定的过渡阶段,其转归取决于自身免疫反应对甲状腺滤泡的损害程度及机体的修复功能,至少部分患者免疫损害占有一定优势。因此在此阶段进行LT<sub>4</sub>替代和甲状腺内注射地塞米松治疗可保护甲状腺滤泡,延缓或阻止SCH向OVH转化,增加或加快SCH向正常转化。早期干预的良好效果与HT早期以炎症为主的组织学改变也是一致的。由于HT后期甲状腺以滤泡破坏和纤维化为主,此时开始干预治疗其效

果可能不如早期好。

本研究的不足之处在于对患者的碘代谢情况缺乏了解。研究表明碘的摄入量是影响桥本甲状腺炎转归的一个重要因素,高碘饮食或含碘药物可促进临床甲减的发生和发展<sup>[6]</sup>。

[参考文献]

[1] 刘关键 临床科研中的统计学方法的正确应用[A]. 见: 史宗道 主编 循证口腔医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003. 144-154

[2] 白耀 慢性淋巴细胞性甲状腺炎[A]. 见: 白耀 主编 甲状腺病学[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2003. 308-317

[3] 顾明君 亚临床甲减[A]. 见: 梅长林, 李兆申, 朱榭 主编 内科学教程[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003. 1186-1187

[4] 顾明君 甲状腺内注射地塞米松治疗伴明显甲状腺肿的桥本甲状腺炎[A]. 见: 梅长林, 李兆申, 朱榭 主编 内科学教程[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003. 1196

[5] 陆福履, 王胜军, 许化溪, 等 地塞米松治疗小鼠实验性自身免疫性甲状腺炎的研究[J]. 上海免疫学杂志, 1998, 18(1): 41-45

Lu FL, Wang SJ, Xu HX, et al. Study on the treatment of experimental autoimmune thyroiditis in mice by dexamethasone [J]. *Shanghai Mianyixue Zazhi (J Shanghai Immun)*, 1998, 18(1): 41-45.

[6] 单忠艳, 腾卫平, 李玉姝, 等 碘致甲状腺功能减退症的流行病学对比研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2001, 17(2): 71-74

Shan ZY, Teng WP, Li YS, et al. Comparative epidemiologic study on the prevalence of iodine-induced hypothyroidism [J]. *Zhonghua Neifemidaixie Zazhi (Chin J Endocrinol Metab)*, 2001, 17(2): 71-74

[收稿日期] 2004-04-19

[修回日期] 2004-06-15

[本文编辑] 尹茶

(上接第973页)

2 讨论 原始神经外胚层瘤是一种罕见的由神经嵴衍生的恶性肿瘤,分为中枢型和外周型两类。本病在1942年由Stout首次报道。近年来,随着免疫组化、电子显微镜技术的发展,对本病的认识逐渐深入,报道逐渐增加。

总结国内外文献可知:外周型原始神经外胚层瘤多发生于青少年男性,年龄6~65岁,可发生于多种组织和器官,如骨骼、肺、纵膈、肝、结肠、直肠、肾、肾上腺、膀胱、子宫、卵巢、睾丸、阴茎、阴道以及皮肤等均有报道,其中发生于膀胱的不超过6例。其病理特点主要有:(1)光镜下组织细胞形态属小圆细胞恶性肿瘤,并伴有Homer-Wright菊形团的排列;(2)免疫组化至少要有2种以上的神经性标记阳性;(3)电子显微镜检查证实细胞内含有神经内分泌颗粒。其临床表现因肿瘤发生部位不同而各异,主要表现为短期内异常增大的肿块

以及其压迫与破坏邻近器官所致的症状。CT多表现为囊实混合性占位。本病最终确诊仍有赖于穿刺活检及术后病理。外周型原始神经外胚层瘤的主要治疗措施是尽早明确诊断,及时手术切除,术后辅以局部放疗及全身化疗,密切随访肿瘤的复发和转移情况。本病预后较差,自然病程2年左右,死亡的主要原因是肿瘤转移至肺、骨、肝等器官。

本例患者为青年男性,主要表现为盆腔巨大肿块及压迫膀胱、直肠引起的症状。术中见肿瘤侵袭膀胱左侧壁肌层,考虑本病恶性程度极高及患者生存质量,故未行全膀胱切除术。术中辅以蒸馏水、5-FU冲洗,术后拟辅以放、化疗,具体治疗效果尚须待进一步随访。

[收稿日期] 2004-02-08

[修回日期] 2004-04-16

[本文编辑] 尹茶