

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00679

POEMS 综合症的误诊分析与早期诊断

管剑龙*, 谢伟林, 韩星海, 戴生明, 赵东宝

第二军医大学长海医院风湿免疫科, 上海 200433

[摘要] 目的: 研究 POEMS 综合症的误诊原因和早期诊断线索。方法: 回顾分析第二军医大学长海医院近 10 年来 26 例 POEMS 综合征住院患者的临床及实验室资料。结果: 本组 26 例 POEMS 综合征误诊率 100%。误诊医院数(3.31±0.97)所、误诊科室(3.31±0.93)个、误诊时间(19.42±10.86)个月、误诊疾病共计 18 病种。首发症状包括周围神经炎 21 例(80.8%)、下肢水肿 22 例(84.6%)和消瘦 8 例(30.8%)。典型临床特征包括周围神经炎 26 例(100%)和器官肿大 24 例(92.3%), 新发现子宫肥大 2 例、肾上腺肥大 1 例和胃壁肥厚酷似晚期胃癌 1 例。甲状腺功能减退 20 例(76.9%)、阳痿 60% (6/10)、皮肤色素沉着 24 例(92.3%)和皮肤硬化 17 例(65.4%)。单克隆浆细胞增生的证据达 81.8%(18/22), 血清免疫电泳 M 蛋白阳性 63.6%(14/22), 血清蛋白电泳 M 蛋白阳性 2 例(9.1%), 尿液免疫电泳 M 蛋白阳性 1 例, 胃壁活组织免疫组化 λ 轻链阳性 1 例。淋巴结活检 8 例, 诊断为 Castleman 病 3 例, 另 5 例淋巴细胞浸润, 3 例伴有浆细胞增生。神经活检 4 例均有轴索变性, 1 例伴有髓鞘变性。骨髓活检 5 例中浆细胞增多者 2 例和骨髓瘤 1 例。放射性核素骨扫描显示放射性吸收增高占 62.5%(10/16), 在骨扫描引导下骨骼穿刺查见异常浆细胞 2 例。结论: POEMS 综合症的误诊极为常见, 周围神经炎、下肢水肿和消瘦是 POEMS 综合征常见的早期临床特征, 熟悉其病情演变规律, 通过多种途径寻找 M-蛋白的证据, 将有助于 POEMS 综合症的早期诊断。

[关键词] POEMS 综合征; 误诊; 早期诊断

[中图分类号] R 551 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)06-0679-05

Misdiagnosis analysis of POEMS syndrome and its early diagnosis

GUAN Jian-long*, XIE Wei-lin, HAN Xing-hai, DAI Sheng-ming, ZHAO Dong-bao

Department of Rheumatology and Immunology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[ABSTRACT] **Objective:** To study the causes of misdiagnosis of patients with POEMS syndrome and to discuss the clues for its early diagnosis. **Methods:** The clinical and laboratory data of 26 inpatients with POEMS syndrome, who were treated in Changhai hospital over the last decade, were retrospectively analyzed. **Results:** The misdiagnosis rate of our group was 100%. The misdiagnosis was made in (3.31±0.97) hospitals and in (3.31±0.93) clinical departments; the misdiagnosis period was (19.42±10.86) months and it had been misdiagnosed as 18 other diseases. The initial symptoms included polyneuropathy in 21 (80.8%) cases, edema of lower extremity in 22 (84.6%) cases, and body weight loss in 8 (30.8%) cases. The typical clinical symptoms included polyneuropathy in 26 (100%) cases and organomegaly in 24 (92.3%). Two cases had newly-identified uterine hypertrophy, one had adrenal gland hypertrophy, and one had gastric wall thickening mimicking advanced gastric cancer. Hypothyroidism, impotence, skin pigmentation and sclerosis occurred in 76.9% (20/26), 60% (6/10), 92.3% (24/26) and 65.4% (17/26) cases, respectively. Monoclonal plasma cell proliferation was documented in 18 (81.8%); M proteins were positive in 14 (63.6%) cases by serum immunofixation, and only 2 (9.1%) cases also positive by serum protein electrophoresis. One patient was positive of M protein by urine immunofixation and one had abnormal infiltration of plasma cells in the gastric wall. Lymph node biopsy were performed in 8 patients and 3 were found to have Castleman disease; the other 5 cases had lymphocyte infiltration, with 3 complicated with plasma cell proliferation. Nerve biopsy in 4 cases all revealed axonal degeneration and one patient complicated with demyelination. Bone marrow biopsy in 5 cases revealed plasmacytosis in 2 cases and myeloma in one. Excessive radioactivity resorption was found in 10 of the 16 cases (62.5%) and abnormal plasma cells were detected in 2 cases by bone aspiration guided by radioisotope bone scan. **Conclusion:** Misdiagnosis of POEMS syndrome is very

[收稿日期] 2007-12-23 **[接受日期]** 2008-02-25

[作者简介] 管剑龙, 副教授、副主任医师, 硕士生导师. E-mail: guanjianlong@medmail.com.cn

* 通讯作者 (Corresponding author). Tel: 021-25074698, E-mail: guanjianlong@medmail.com.cn

common. Polyneuropathy, edema of lower extremity and body weight loss are the common early symptoms of POEMS syndrome. Early diagnosis can be made by having an intimate knowledge of the progression of the disease and by detecting M protein through various approaches.

[KEY WORDS] POEMS syndrome; diagnostic errors; early diagnosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(6): 679-683]

POEMS 综合征是一种较为罕见的多系统受累的临床症候群,以多发性周围神经炎和浆细胞单克隆增生为主要特征,但临床表现复杂多样,发病机制不明。1956年 Crow 和 1969年 Fukase 等先后进行描述,曾称为 Crow-Fukase 综合征^[1-2]。1980年 Bardwick 等^[3]提出 POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes) 综合征的名称。1986年国内报道首例 POEMS 综合征^[4]以来,相关个案报告越来越多^[5-6]。本研究收集我院近 10 年确诊的 26 例 POEMS 综合征的临床资料,重点分析该病的误诊情况,探讨其早期临床特征及早期诊断的线索。

1 资料和方法

1.1 病例来源 以 Crow-Fukase 综合征和 POEMS 综合征^[7]检索第二军医大学长海医院 1997 年 1 月至 2007 年 6 月病案数据库,共检索到 26 例 POEMS 综合征。其中,男 10 例(38.5%),女 16 例(61.5%),平均年龄(47.78±11.79)岁。平均病程(35.62±26.26)个月,平均住院日(26.32±16.32)d,26 例患者共住院 53 次。

1.2 诊断标准 参照 Dispenzieri 等^[8]诊断标准。主要标准:感觉运动性周围神经病和(或)单克隆浆细胞增生性疾病。次要标准:骨骼损害、巨大淋巴结增生症(Castleman 病)、器官肿大(脾、肝或淋巴结)、内分泌病(肾上腺、甲状腺、垂体、性腺、甲状旁腺和胰腺)、水肿(外周性水肿、腹水及胸水)、皮肤改变(色素沉着、多毛症、多血质、血管瘤和白甲)及视乳头水肿。需符合 2 条主要标准及至少 1 条次要标准;或 1 条主要诊断标准和至少 3 条次要标准。

1.3 统计学处理 计数资料以百分比表示,连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,统计软件采用 SPSS 11.0。

2 结果

2.1 POEMS 综合征的误诊情况分析 本组 26 例 POEMS 综合征误诊率 100%。确诊之前平均就诊(3.31±0.97)所医院,(3.31±0.93)个临床科室,每例平均住院次数(2.19±0.98)次,误诊时间平均(19.42±10.86)个月。误诊病种比较分散,分布于医院常设的 10 个临床科室,误诊疾病共计 18 种,每

种(1.89±0.90)例次,共 38 例次(表 1)。

表 1 POEMS 综合征 26 例常见的误诊疾病

Tab 1 Misdiagnosis category of 26 patients with POEMS syndrome

| Clinical division | Misdiagnosed as | Episode |
|-------------------|--|---------|
| Neurology | Peripheral neuritis | 4 |
| | Guillain-barre syndrome | 3 |
| | Cerebral thrombosis | 2 |
| Orthopedics | Prolapse of intervertebral disc | 2 |
| Oncology | Bone metastases | 4 |
| Hematology | Multiple myeloma | 3 |
| Respiratory | Tuberculous pleurisy | 2 |
| Cardiology | Tuberculous pericarditis | 2 |
| | Rheumatic heart disease | 1 |
| | Restrictive cardiomyopathy | 1 |
| Rheumatology | Congestive cardiac failure | 2 |
| | Gout | 2 |
| | Systemic lupus erythematosus | 2 |
| Nephrology | Systemic scleroderma | 2 |
| | Glomerular nephritis | 2 |
| Endocrinology | Nephrotic syndrome | 1 |
| | Subacute thyroiditis | 2 |
| General surgery | Inferior vena caval obstruction syndrome | 1 |
| Total | | 38 |

2.2 POEMS 综合征的突出首发症状 本组 26 例 POEMS 综合征以下肢感觉运动性周围神经炎起病者 21 例(80.8%),表现为下肢麻木和下肢疼痛各 20 例次,下肢无力 21 例次;双下肢水肿 22 例(84.6%);消瘦发病者 8 例。首发症状为发热、晕厥、胸腔积液或腹腔积液者各 3 例;以阳痿、男乳房发育、皮肤色素沉着、关节痛、慢性腹泻和蛋白尿为首发症状者各 2 例。

2.3 POEMS 综合征临床特征的演变 本组 26 例 POEMS 综合征患者确诊时符合 Dispenzieri 等^[8]诊断标准 2 条主要标准和 1 条以上次要标准者 17 例(65.4%),符合 1 条主要诊断标准和 3 条以上次要标准者 9 例(34.6%)。随着病程的进展,从首发症状逐渐演变出 POEMS 的典型临床特征。(1)多发性周围神经病变(P):发展为下肢对称性麻木、疼痛、无力以及膝腱反射减弱或消失均为 100%。而视物模糊、视力下降、视野改变则较少见,但眼底检查显示视乳头水肿者达 60.0%(9/15)。12 例行腰穿检查,颅内压增高 5 例(41.7%),脑脊液蛋白增高 10 例(83.3%),白细胞轻度增高 2 例(16.7%)。26 例

患者行心电图均表现为神经源性损害,其中5例伴有肌源性损害。(2)器官肿大(O):26例 POEMS 综合征中24例具有器官肿大(92.3%),其中肝肿大16例(61.5%)、脾肿大23例(88.5%)、淋巴结肿大14例(53.8%)。发现子宫肥大2例,双侧肾上腺肥大1例,另有1例胃镜下显示胃窦和胃大弯后壁占位、浸润性病变酷似晚期胃癌,超声胃镜进一步检查:胃壁结构层次消失侵犯至浆膜层,呈低密度回声增厚,提示胃壁浸润性病变1例(图1)。(3)内分泌异常(E):主要有阳痿60%(6/10)、男性乳房发育50%(5/10)、睾酮减低100%(10/10);甲状腺功能减退亦较多见,占76.9%(20/26);本组 POEMS 综合征患者中,女性占16例,年龄 ≥ 50 岁绝经者10例,6例年龄 < 50 岁,月经紊乱2例(33.3%);脑垂体和肾上腺功能低下者较少。(4)皮肤改变(S):以皮肤色素沉着最为突出(24例),占92.3%,多伴有皮肤硬化65.4%(17/26)。(5)非 POEMS 传统的临床特征:水负荷过多,突出表现为双下肢水肿25例(96.1%),双足下垂时伴有发绀尤为典型;重者伴有胸腔积液14例(61.5%)、腹腔积液11例(42.3%)、心包积液10例(38.5%)和腹壁广泛水肿增厚8例(30.8%)。消瘦也比较常见达69.2%。骨骼损害占46.2%,X线平片显示骨密度增高或硬化,但常无临床症状。其他临床特征包括发热(38.5%)、关节痛(61.5%)、慢性腹泻(23.1%)、杵状变(15.4%)、肺动脉高压(3.8%)及血小板增多症(7.7%)、贫血(38.5%)、红细胞增多症(3.8%)。实验室检查显示,抗核抗体阳性3例(11.5%),其他自身抗体检查均为阴性;红细胞沉降率增快、C反应蛋白增高、低钙血症、低蛋白血症、血清肌酐增高等偶尔可见。

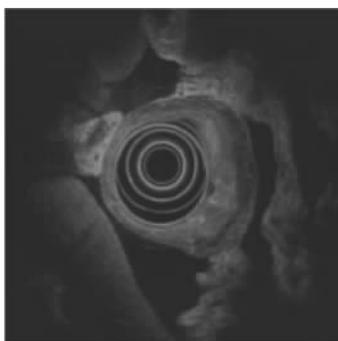


图1 POEMS 综合征超声胃镜下胃壁浸润性病变图像
Fig 1 Ultrasonic gastroscopy shows imaging of gastric wall infiltration lesion in a POEMS syndrome patient

2.4 单克隆浆细胞增生(M)的依据 本研究对22例患者进行了单克隆浆细胞增生的相关检查,其中,18例(81.8%)找到了相关的依据。血清免疫固定电泳M蛋白阳性率63.6%(14/22),同时血清蛋白电泳M蛋白阳性2例(9.1%),14例M蛋白阳性者中包括 λ 型12例(IgA型10例,IgG型2例),IgA型 κ 链和单纯IgG重链各1例。其余4例单克隆浆细胞增生的证据包括尿液免疫电泳M蛋白阳性1例(IgG型 λ 链)。12例行骨髓细胞学检查:浆细胞比例 $> 2\%$ 者7例(58.3%),平均 $(2.88 \pm 2.26)\%$ 。

2.5 活组织检查 本组26例 POEMS 综合征行淋巴结活检8例,其中,病理诊断为Castleman病3例,另5例病理表现为淋巴组织炎性细胞浸润,以成熟淋巴细胞为主,3例伴有浆细胞增生。神经活检4例均有轴索变性,其中1例伴有髓鞘变性。骨髓活检5例,浆细胞增多者2例、浆细胞形态和比例正常者2例、骨髓瘤1例。放射性核素骨扫描16例,其中,10例放射性吸收增高,主要分布在脊柱、颅骨、胸骨、骨盆和四肢骨骺端(图2),6例放射性正常。2例患者在放射性核素骨扫描提示下,于胸椎棘突和左肩峰处穿刺查见浆细胞异常增生。超声胃镜显示胃壁浸润性病变,似晚期胃癌特征1例,活组织检查证实为慢性炎症、浆细胞异常浸润(图3)。

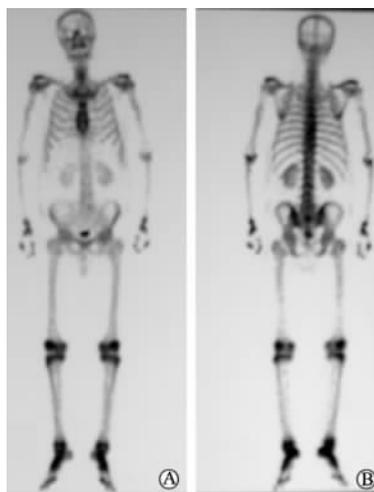


图2 POEMS 综合征全身骨骼放射性核素扫描图像
Fig 2 Radionuclide scanning imaging of total body skeleton in a POEMS syndrome patient
A: Anterior view; B: Posterior view

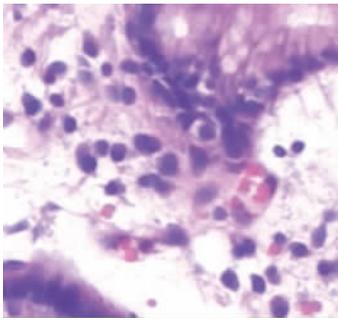


图3 POEMS综合征胃黏膜活检显微镜下图像

Fig 3 Microscopic imaging of gastric mucosa biopsy in a POEMS syndrome patient

Original magnification: $\times 400$

3 讨论

POEMS综合征属于少见病,临床表现复杂,极易误诊^[5-9]。本组POEMS综合征全部有误诊经历,需要经过平均 (3.31 ± 0.97) 所医院的 (3.31 ± 0.93) 个临床科室诊治,平均历时 (19.42 ± 10.86) 个月才能确诊。误诊病种繁多分散,涉及10个科室的18种疾病。结果提示,POEMS综合征的误诊极为常见,临床医生应普遍提高对该少见综合征的认识。

临床医生要学会通过常见病认识少见病,透过容易诊治的疾病诊断疑难病和众多的少见临床综合征^[5]。对POEMS综合征而言,应重视其突出的首发症状,下肢感觉运动性周围神经病变相关症状就是最典型的起病形式,伴有双下肢水肿者更应高度怀疑;伴有消瘦、发热、晕厥、胸腔积液、腹腔积液、阳痿、男乳房发育、皮肤色素沉着、关节痛、慢性腹泻和蛋白尿等较少见首发症状者,往往显示疾病状况十分复杂,难以用常见病解释的,应该考虑POEMS综合征的可能。随着病情的进展,肝肿大、脾肿大或(和)淋巴结肿大逐渐呈现;内分泌异常多见,男性以阳痿、乳房女性化为特点、女性以甲状腺功能减退为特点,本病发病年龄平均达 (47.78 ± 11.79) 岁,月经紊乱和阳痿的临床意义不大,而检测睾酮或甲状腺激素水平明显减低则更具有支持意义^[10]。皮肤色素沉着尤为突出,特别伴有皮肤硬化者是一个明显的提示。水负荷过多早期表现为双下肢水肿、双足下垂发绀尤为典型。晚期全身广泛水肿,以多浆膜腔积液(胸腔、腹腔、心包、腹壁、阴囊等)为特征,其中,腹水多为慢性过程,易误诊为肝硬化伴顽固性腹水^[11]。临床医生通过提高对POEMS综合征早期特征性变化的感性认识,熟悉其病情演变规律,结合有目标的相关实验室检查,希望能提高POEMS综合征的早期诊断率,改善目前的普遍误诊现象。

POEMS综合征是单克隆浆细胞增生性病变, λ 轻链与神经鞘膜的磷脂结合引起脱髓鞘病变等病理变化,但并不是所有的患者都能够找到相关依据^[5]。M蛋白是一种小分子蛋白,本实验显示,血清蛋白电泳M蛋白阳性率很低(9.1%),加做血清免疫固定电泳M蛋白阳性率可达63.6%,与国外报道相近^[8]。单克隆浆细胞增生呈灶性分布,单次骨髓细胞学检查常找不到增生的浆细胞,部分患者浆细胞不分泌M蛋白或常规电泳中M蛋白峰隐匿难辨,小分子M蛋白还可能通过肾脏排泄而难以检出。鉴于上述因素应该寻求新的诊断方法以明确浆细胞单克隆增生的证据:(1)单次骨髓穿刺活检确诊的可能性较小,POEMS的骨髓象特征是浆细胞局灶性轻微增多,应该反复多部位骨髓穿刺,最好在X线及核素扫描提示下穿刺活检。(2)通过多种组织(骨髓、淋巴结、神经、骨骼)等免疫组化染色来确诊,皮肤色素沉着过度的区域活检可以发现淋巴浆细胞样细胞浸润,还可发现形似脑回或肾小球的血管瘤组织,颇具特异性^[12-15]。采用细针抽吸溶骨性病灶可以发现浆细胞瘤,抽吸淋巴结可见多形性成熟淋巴细胞浸润,毛细血管增殖、变异和玻璃样变^[16]。神经活检主要表现为神经内膜免疫球蛋白沉积、脱髓鞘病变、恶性浆细胞浸润,神经超微结构的变化结合免疫病理学和血清球蛋白异常对POEMS综合征的诊断具有决定性意义^[17-18]。(3)POEMS综合征胃肠道受累是一种新奇的临床表现^[9],本研究在胃壁活组织检查中找到浆细胞单克隆增生的证据实属少见;本研究还在核素扫描提示下,定位骨骼穿刺找到证据;另外,加做尿液免疫固定电泳也会增加找到浆细胞增生的机会。以上说明了通过多种途径寻找M蛋白的重要性和可能性。

(志谢 本研究在阅读病理图片、判断电泳条带和分析胃镜图像过程中分别得到第二军医大学长海医院病理科郑建明副教授、检验科张建荣副主任技师、消化科李淑德教授和金震东教授的大力协助和指导,特此致谢!)

[参考文献]

- [1] Crow R S. Peripheral neuritis in myelomatosis[J]. Br Med J, 1956,12:802-804.
- [2] Fukase M, Kakimatsu T, Nishitani H. Report of a case of solitary plasmacytoma in the abdomen presenting with polyneuropathy and endocrinological disorders[J]. Clin Neurol, 1969,9:657.
- [3] Bardwick P A, Zvaifler N J, Gill G N, Newman D, Greenway G D, Resnick D L. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy.

- organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature[J]. *Medicine*(Baltimore), 1980, 59: 311-322.
- [4] 蔡柏嵩, 许文兵. 第 98 例: 多发性神经病变伴阳痿、水肿、全身淋巴结病[J]. *中华内科杂志*, 1986, 25: 570-572.
- [5] 中国人民解放军总医院肾科. 第 191 例: 多神经炎、器官肿大、阳痿、高 γ 球蛋白血症、皮肤色素沉着、蛋白尿[J]. *中华内科杂志*, 1994, 33: 571-573.
- [6] 陈 风. POEMS 综合征误诊为多发性神经炎一例[J]. *临床内科杂志*, 2006, 23: 123.
- [7] Lagueny A, Bouillot S, Vital C, Ferrer X, Larrieu J M, Vital A. POEMS syndrome (or Crow-Fukase syndrome) [J]. *Rev Neurol*(Paris), 2004, 160: 285-295.
- [8] Dispenzieri A, Kyle R A, Lacy M Q, Rajkumar S V, Therneau T M, Larson D R, et al. POEMS syndrome: definition and long-term outcome[J]. *Blood*, 2003, 101: 2496-2506.
- [9] Dogan S, Beyazit Y, Shorbagi A, Köklü S, Ustunel S, Guler N, et al. Gastrointestinal involvement in POEMS syndrome a novel clinical manifestation[J]. *Postgrad Med J*, 2005, 81: e12.
- [10] Gandhi G Y, Basu R, Dispenzieri A, Basu A, Montori V M, Brennan M D. Endocrinopathy in POEMS syndrome: the Mayo Clinic experience[J]. *Mayo Clin Proc*, 2007, 82: 836-842.
- [11] 郑建铭, 陈 澍, 章婉琴, 潘孝彰, 朱浩翔, 蒋卫民. POEMS 综合征误诊为肝硬化伴顽固性腹水 1 例[J]. *中华肝脏病杂志*, 2007, 15: 626-627.
- [12] Colaco S M, Miller T, Ruben B S, Fogarty P F, Fox L P. IgM-lambda paraproteinemia with associated cutaneous lymphoplasmacytic infiltrate in a patient who meets diagnostic criteria for POEMS syndrome[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2008, 58: 671-675.
- [13] Chan P T, Lee K C, Chong L Y, Lo K K, Cheung Y F. Glomeruloid haemangioma with cerebriform morphology in a patient with POEMS syndrome[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2006, 31: 775-777.
- [14] Phillips J A, Dixon J E, Richardson J B, Fabre V C, Callen J P. Glomeruloid hemangioma leading to a diagnosis of POEMS syndrome[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2006, 55: 149-152.
- [15] Weimer T, Norton A, Gutmann L. Glomeruloid hemangiomas: a marker for POEMS[J]. *Neurology*, 2006, 66: 453-454.
- [16] Owens C L, Weir E G, Ali S Z. Cytopathologic findings in "POEMS" syndrome associated with Castleman disease[J]. *Diagn Cytopathol*, 2007, 35: 512-515.
- [17] Lozeron P, Adams D. Monoclonal gammopathy and neuropathy [J]. *Curr Opin Neurol*, 2007, 20: 536-541.
- [18] Vallat J M, Magy L, Richard L, Sturtz F, Couratier P. Contribution of electron microscopy to the study of neuropathies associated with an IgG monoclonal paraproteinemia[J]. *Micron*, 2008, 39: 61-70.

[本文编辑] 曹 静

• 消 息 •

WHO 基因合成与表达合作中心在我校正式揭牌

2008年5月23日下午,WHO基因合成与表达合作中心揭牌仪式在我校隆重举行。受世界卫生组织委托,霍华德·恩格斯博士出席本次活动。中国科学院院士、厦门大学唐崇惕教授,中国科学院院士、国家人类基因组南方中心执行主任赵国屏教授,中国疾病预防控制中心寄生虫病研究所所长汤林华研究员,总后卫生部科训局彭东平局长,总后司令部外事局黄冬萍副局长,上海市卫生局科教处唐仲进处长等应邀出席揭牌仪式。

此次在我校批准建立的合作中心以病原生物学教研室为依托,是我校历史上第一个通过正规评审程序并注册成立的国际合作机构,充分体现了世界卫生组织、军地上级机关和兄弟单位对第二军医大学的支持和信任。合作中心成立2年多来,我校严格遵照WHO的管理章程,大力加强中心建设。一是健全了各项管理制度,实施了科学的运行机制;二是改善了中心实验室的设施和条件,全新的合作中心今年年底即将落成;三是投入专项经费,购置了关键仪器设备;四是配齐配强了人才队伍;五是开展疟疾疫苗研制等热带病的研究,取得了重要进展;六是开展了积极有效的对外交流合作,成功举办了“国际寄生虫与媒介生物学”大会。与此同时,合作中心所在的学科被评为国家和上海市重点建设学科,中心主任潘卫庆教授成为国家“973”首席科学家。通过合作中心的建设,促进了学科建设、人才培养以及对外交流合作。