DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.14.014 文章编号: 1005-8982(2016)14-0072-05

心脏手术术后血栓弹力图与凝血试验的关系及应用

胡容,李涓,孔富娇,邹望远,程智刚(中南大学湘雅医院 麻醉科,湖南 长沙 410008)

摘要:目的 探讨心脏瓣膜手术患者术后血栓弹力图(TEG)各参数与常规凝血试验各指标的相关性,评价两种方法在心脏外科手术围手术期的应用价值。方法 选择 98 例择期行瓣膜手术的心脏外科手术患者,所有患者于手术结束时进行血栓弹力图(TEG)检测、常规凝血试验和血常规检测血小板(PLT)计数。分析患者 TEG检测中 R 反应时间、K 值、 α 角、最大振幅(MA)与凝血试验中凝血酶原时间(PT)、国际标准比值(INR)、活化部分凝血时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)及 PLT 之间的相关关系。结果 R 时间与 PT、INR、K 值呈显著正相关,与 α 角呈显著负相关;K 值与 PT、INR、APTT 呈显著正相关,与 α 从MA 呈显著负相关; α 角与 PT、INR、APTT 显著负相关,与 MA 显著正相关,与 APTT 显著负相关; α 的与 PT、INR、APTT 显著负相关,在患者凝血功能异常主要表现为血小板数量减少,PT、INR、APTT、TT 延长,FIB 降低,R 时间延长,MA 降低。结论 心脏瓣膜手术术后 TEG 指标与凝血试验检测指标之间存在明显相关关系,两者对患者术后凝血功能监测都具有重要作用。心脏瓣膜手术术后患者凝血功能异常主要表现为血小板数量和功能降低,凝血因子减少,纤维蛋白原降低。

关键词: 血栓弹力图;凝血试验;体外循环;心脏手术

中图分类号: R654.1

文献标识码: B

Correlations between thromboelastography and coagulation tests in patients undergoing cardiac surgery

Rong Hu, Juan Li, Fu-jiao Kong, Wang-yuan Zou, Zhi-gang Cheng (Department of Anesthesiology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China)

Abstract: Objective To investigate the correlations and consistency between thromboelastography (TEG) and routine coagulation tests in patients undergoing cardiac valve surgery and to evaluate the application value of the two methods. Methods TEG, routine coagulation tests and platelet count (PLT) were performed in 98 patients after cardiac valve surgery. The correlations and consistency of R time, K value, alpha angle and maximum amplitude (MA) in TEG, and prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT) and fibrinogen (FIB) in coagulation tests and PLT were tested. Results R time was positively correlated to PT, INR and K value, but negatively correlated to α angle. K value was positively correlated to PT, INR and APTT, but negatively correlated to α angle and MA. α angle was negatively correlated to PT, INR and APTT, but positively correlated to MA. MA was positively correlated to PLT, while negatively correlated to APTT. The coagulation dysfunction in the patients after cardiac valve surgery was mainly manifested as the decrease of PLT and FIB with the prolonged PT, INR, APTT, TT and R time, and the decrease of MA. Conclusions There is a significant correlation between TEG and coagulation tests in patients undergoing cardiac valve surgery, which has an important effect upon coagulation function monitoring. The coagulation dysfunction in patients after cardiac valve surgery is mainly manifested as decreased platelet number, coagulation factors and fibrinogen.

Keywords: thromboelastography; coagulation test; cardiopulmonary bypass; cardiac surgery

心脏外科手术患者由于术前抗血小板药物及术中抗凝药物的使用,且体外循环容易诱发全身炎症反应,激活、消耗和稀释凝血因子、血小板;同时,术中低体温、酸中毒、大量输血输液、手术创伤、肝素残留等均可导致和加剧凝血功能紊乱¹¹,导致异常出血或血栓形成等并发症。常规的凝血试验是临床中用于检测凝血功能的常用手段,不能反映凝血的动态变化。血栓弹力图(Thromboekstography,TEG)能提供从血凝块开始形成到出现纤溶的连续、定量信息,可以全面反映机体的凝血功能和纤溶能力¹²⁻³。本研究通过对比心脏瓣膜手术后患者 TEG 与凝血试验指标间的相互关系,探讨 TEG 与凝血试验的相关性,为心脏外科手术围术期凝血功能障碍早期诊断和治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 9 月 -2016 年 2 月于中南大学湘雅医院心脏外科收治的拟行瓣膜手术的成年患者 98 例作为观察对象。所有患者术前凝血功能及血小板计数正常,均接受体外循环下心脏直视瓣膜置换手术,患者的美国麻醉协会麻醉分级(ASA)分级为 I ~ III 级。排除下列患者:合并原发性血液系统疾病、严重肝肾功能不全、先天性心脏病或恶性肿瘤的患者;1 周内存在抗凝剂使用史者。

1.2 仪器与设备

TEG® 5000 血栓弹力图仪:配套高岭土激活剂、凝血激活检测试剂盒、维蛋白原活性功能检测试剂盒、血小板聚集功能检测试剂盒等(美国 Haemonetics 公司),ACLTOP 全自动血凝分析仪:配套定标品、质控品及试剂(美国 Beckman Coulter 公司),LH750 全自动血液分析仪:配套定标品、质控品及试剂(美国 Beckman Coulter 公司)。

1.3 麻醉及体外循环管理

所有患者采用 Philips MP30 监护仪监测无创血压(non-invasive blood pressure,NIBP)、心电图(electrocardiography,ECG)、心率(heart rate,HR)、脉搏血氧饱和度(saturation of pulse oxygen,SpO $_2$)及呼吸末二氧化碳 CO $_2$ 浓度。采用咪唑安定、舒芬太尼、维库溴铵和依托咪酯常规快速诱导后气管插管,术中采用静吸复合麻醉维持。桡动脉穿刺置管并监测有创血压,右颈内静脉穿刺放置中心静脉导管。肝素 3 mg/kg 静脉注射,激活凝血时间(activated clotting

time, ACT)>480 s 作为转机指标开始体外循环转流。 林格氏液与聚明胶肽 1:2 的比例预充, STOCKERT S5 型体外循环机,连接膜式氧合器,以非搏动性模式进行灌注。转流中以 2.2 ~ 2.5 L/(m²·min)灌注流量进行灌注,以 40% ~ 70%氧浓度, 1.5 ~ 2.5 L/min 氧流量进行氧合,通过动脉血气分析调整氧流量和浓度,根据血气分析维持电解质酸碱平衡。转流中维持 MAP 在 40 ~ 80 mmHg, Hct 在 0.18 ~ 0.25,鼻咽温度 30 ~ 32℃,直肠温度 30 ~ 33℃。降温及复温阶段力求缓慢,降温速度为 <1℃/min,复温速度 <0.3℃/min。各项指标达标后结束体外循环。停机后以鱼精蛋白:肝素比例 1:1 使用鱼精蛋白中和肝素。回收体外循环管路中血液回输。

待体外循环管路中血液回输完毕,于手术结束时 采集 15 ml 静脉血进行 TEG 检测、凝血试验和血常 规检测血小板数量。

1.4 观察指标

1.4.1 一般指标 记录患者年龄、性别、体重、体外循环时间、置换瓣膜类型等。

1.4.2 TEG 检测、凝血试验监测及血小板计数 TEG 观察的指标包括 R 反应时间(开始检测血液标 本至纤维蛋白形成之间的时间)、K值(凝血开始至血 栓弹力图振幅达到 20 mm 时所用的时间)、 α -Angle (血凝块形成至血栓弹力图曲线弧度最大值的交点 作切线与水平线的夹角,反映血凝块的形成速率)、MA 值(TEG 形成的最大振幅,反映了正在形成的血凝 块的最大强度或硬度及血凝块形成的稳定性)。凝血 试验观察的指标有凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、国际标准比值(international normalized ratio, INR)、活化部分凝血时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间 (thrombin time, TT)、纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)。同时采集静脉 血行血常规血小板(blood platelet, PLT)计数。分析 患者 TEG 检测指标与凝血试验中指标及 PLT 之间 的相关关系。对存在相关关系的指标间,通过直线回 归计算其回归曲线。

1.4.3 心脏手术术后凝血功能异常的具体表现 统计所有患者 TEG 检测、凝血试验监测及血小板计数结果中出现异常值的例数,对比观察心脏手术患者术后凝血功能异常的表现特征。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,计数资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。相关性分析、 χ^2 检验中, P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般结果

共有 98 例患者进入最后的研究,其中男性 52 例,女性 46 例;平均年龄为(51.52±9.30)岁,平均体重为(56.12±9.30)kg,平均体外循环时间为(96.2±28.5)min;手术类型中主动脉瓣置换、二尖瓣置换或成型、三尖瓣置换或成型及双瓣置换分别为 21 例、47 例、2 例和 30 例。

2.2 TEG、凝血试验及血小板计数各参数间的相关 关系

所有 98 例患者的 PLT、PT、INR、APTT、TT、FIB、R、K、α 和 MA 值见表 1。

通过相关性分析发现,R 时间与 PT、INR、K 值显著正相关,与 α 角显著负相关; K 值与 PT、INR、APTT 显著正相关,与 α 、MA 显著负相关; α 与 PT、INR、APTT 显著负相关,与 MA 显著正相关; MA 与 PLT 显著正相关,与 APTT 显著负相关。见表 1。

将具有相关关系的指标间进行回归分析,具体 回归曲线详见表 2。

2.3 心脏手术术后凝血功能异常的表现

心脏瓣膜手术术后患者血小板减少 22 例。凝血试验中以 PT、INR、APTT、TT 延长的患者较多,偶有

APTT 和 TT 缩短的患者,同时有 32 例患者 FIB 降低,4 例患者 FIB 升高。TEG 表现方面,R 时间低于标准值 3 例,35 例高于标准值,出现 R 时间延长;K 值延长出现在 3 例患者中;α 角减小出现 5 例,增大 1 例;MA 中低于标准值的患者较多,达 35 例,见表 3。

表 1 TEG、凝血试验及血小板计数

组别	$(\bar{x} \pm s)$	标准值	
PLT/(×10 ⁹ /L)	136.7 ± 53.5	100~300	
PT/s	15.42 ± 1.43	100~16.0	
INR	1.23 ± 0.12	0.8~1.2	
APTT/s	33.49 ± 5.57	25.0~43.0	
TT/s	17.73 ± 3.66	14.0~21.00	
FIB/(g/L)	2.61 ± 1.32	2.0~4.0	
R/min	7.35 ± 2.15	4.0~8.0	
K/min	2.46 ± 0.80	1.0~4.0	
α/(°)	58.72 ± 7.62	47.0~74.0	
MA/mm	57.57 ± 7.03	55~73	

注:PLT: 血小板数量,PT: 凝血酶原时间,INR: 凝血酶原时间国际标准比值,APTT:活化部分凝血时间,TT: 凝血酶时间,FIB: 纤维蛋白原,R: 反应时间,K: K 值, α : α 角,MA: 最大振幅

表 2 TEG、凝血试验及血小板计数及其相互关系

相关指标	相关系数(r)	P值	R ²	F值	回归方程
R PT	0.479	0.000	0.229	28.58	$R=0.723 \times PT-0.379$
R INR	0.439	0.000	0.193	22.89	R=7.782 × INR-2.207
RK	0.355	0.000	0.126	13.88	$R=0.960 \times K+4.990$
R α	-0.423	0.000	0.179	20.89	R=-0.120 $\times \alpha$ +14.375
K PT	0.280	0.005	0.078	8.173	$K=0.156 \times PT+0.048$
K INR	0.248	0.014	0.061	6.267	$K=0.625 \times INR+0.465$
K APTT	0.291	0.004	0.085	8.905	$K=0.042 \times APTT+1.065$
Κ α	-0.981	0.000	0.963	2478.485	$K=-0.103\times \alpha +8.495$
K MA	-0.727	0.000	0.529	107.809	$K = -0.083 \times MA + 7.213$
α PT	-0.278	0.006	0.077	8.059	$\alpha = -1.485 \times PT + 81.618$
α INR	-0.246	0.015	0.061	6.192	α =-15.432 × INR+77.680
α APTT	-0.272	0.007	0.074	7.659	α =-0.371 × APTT+71.161
α MA	0.718	0.000	0.515	102.045	$\alpha = 0.778 \times \text{MA+}13.935$
MA PLT	0.256	0.011	0.066	6.737	$MA = 0.034 \times PLT + 52.974$
MA APTT	-0.252	0.012	0.063	6.508	$MA = -0.18 \times APTT + 68.215$

注:PLT:血小板数量,PT:凝血酶原时间,INR:凝血酶原时间国际标准比值,APTT:活化部分凝血时间,TT:凝血酶时间,FIB:纤维蛋白原,R:R 反应时间,K:K 值, α : α 角,MA:最大振幅

表 3 心脏手术术后凝血功能异常表现 例(%)

组别	标准值	<标准值	> 标准值
PLT/(×10 ⁹ /L)	100~300	22(22.4)	0(0)
PT/s	10.0~16.0	0(0)	29(29.6)
INR	0.8~1.2	0(0)	63(64.3)
APTT/s	25.0~43.0	3(3.1)	5(5.1)
TT/s	14.0~21.00	2(2.0)	11(11.2)
FIB/(g/L)	2.0~4.0	32(32.7)	4(4.1)
R/min	4.0~8.0	3(3.1)	35(35.7)
K/min	1.0~4.0	0(0)	4(4.1)
α/(°)	47.0~74.0	5(5.1)	1(1.0)
MA/mm	55~73	35(35.7)	0(0)

注:PLT:血小板数量,PT:凝血酶原时间,INR:凝血酶原时间国际标准比值,APTT:活化部分凝血时间,TT:凝血酶时间,FIB:纤维蛋白原,R:R 反应时间,K:K 值, α : α 角,MA:最大振幅

3 讨论

心脏手术术后出血及凝血功能障碍对患者的预 后具有重要影响,动态、全面掌握心脏手术患者术后 凝血功能对保障患者生命安全及指导合理输血具有 重要意义。研究表明异体输血能增加患者术后感染、 急性肾功能衰竭、血栓形成的发生率[4-5],系统评价 显示大量异体输血是术后并发症及死亡率增高的独 立危险因素[6]。可靠、快速、实时的监测凝血功能,对 围术期合理用血意义非凡。而凝血试验常规监测 PT、INR、APTT、TT 和 FIB 等,时效性较差。TEG 根据 凝血过程中凝血块的黏弹性变化绘制出图像, 反映 全血的凝血功能和纤溶能力,全面准确反映机体凝 血与纤溶之间的平衡关系[2]。R时间主要与凝血因子 数量及抗凝剂有关;K值、α角主要与纤维蛋白原 相关;MA 值主要取决于血小板的质和量,可直接反 映血小板功能。本研究发现,R时间与PT、INR、K显 著正相关,与 α 显著负相关; K 值与 PT、INR、APTT 显著正相关,与 α 、MA 显著负相关; α 与 PT、INR、 APTT 显著负相关,与 MA 显著正相关; MA 与 PLT 显著正相关,与 APTT 显著负相关。

同时本研究发现,在所有纳入研究的 98 例心脏手术术后患者中,凝血功能检测结果异常表现如下:血小板减少 22 例;凝血试验中以 PT、INR、APTT、TT 延长和 FIB 减少为主要异常表现;TEG 表现方面,35 例患者出现 R 时间延长,MA 值缩短的患者达 35 例。回顾性研究发现体外循环心血管手术术后,34.1%的患者出现 TEG 异常,原因主要集中于血小

板功能减低(25.9%)、肝素残留(18.3%)、纤维蛋白原不足(14.8%)和凝血因子不足(6.1%)[□]。这些异常结果显示,心脏术后患者凝血功能异常的可能主要以血小板减少、血小板功能降低、凝血因子缺乏和纤维蛋白原降低有关。

体外循环管路与血液接触后,人工材料吸附的血 浆蛋白成为血栓形成的刺激物并导致连锁反应¹⁸。体 外循环激活补体系统、内源性凝血系统、外源性凝血 系统及纤溶系统¹⁹,这些系统不同程度的激活可以导 致凝血、抗凝血、纤溶系统的多样化改变。凝血因子、 纤维蛋白和血小板的消耗可以激活纤溶系统, 破坏 机体凝血系统、抗凝系统和纤溶系统及抗纤溶系统 之间的动态平衡[10]。体外循环导致血液系统各组分, 如血小板、红细胞、单核细胞、淋巴细胞以及血管内皮 细胞等的激活,其中最明显的是血小板的活化[11]。血 小板因异物出现黏附、聚集和脱颗粒产生消耗,同时 机械性破坏、血液稀释、低温、肝素 - 鱼精蛋白复合 物和肝素残余抑制血小板功能,引起术后血小板数量 减少。有研究采用肝素酶杯与普通杯 TEG 比较后发 现,消除肝素残余的影响后 MA 依旧处于明显降低的 水平,表明体外循环后血小板数量明显减少的同时功 能也受到严重损伤[12]。体外循环后血小板的形态结 构、功能和数量均发生明显改变,是造成术后出血的 主要因素之一[13]。TEG 可反映体外循环易发生凝血 功能紊乱的心脏手术患者血小板功能[14]。本研究中, 有 22.4%的患者出现血小板数量减少,35.7%的患者 出现 MA 的降低,以上说明体外循环后患者血小板数 量和功能均出现了损失。

R时间代表凝血酶等凝血因子激活、纤维蛋白生成需要的时间。R时间主要反映的是凝血因子的质与量。多个研究发现,R时间与PT、APTT、TT等凝血指标相关^[15-16]。本研究显示,R时间与PT、INR相关,心脏术后 35.7%的患者出现R时间的延长,这些都显示心脏手术体外循环后凝血因子出现降低,导致凝血功能紊乱。K值反映血凝块开始形成时血小板和纤维蛋白之间的相互作用,主要反映纤维蛋白原的功能。本研究发现,其与PT、INR、APTT、α、MA相关,心脏术后患者K值的变化并无严重异常。MA值是血小板和纤维蛋白结合后血凝块的最大强度。MA值主要受纤维蛋白原及血小板两个因素的影响,其中血小板的贡献约为80%,纤维蛋白原约占20%,血小板计数和功能的异常均会影响到MA值。本研究发现,MA值与PLT数量及APTT显著相关,与K值、

α 角相关,心脏术后 35.7%的患者出现 MA 的明显 下降,这与 PLT 数量减少和功能受损相关。

目前,TEG的临床应用已广泛涉及到凝血功能 监测、血栓风险预测及临床输血指导等^{ITI}。肝移植术 中 TEG 指标和常规凝血监测指标间存在明显相关 性 ¹⁸¹。证据表明,TEG 能有效的指导外伤患者的复 苏,减少血液制品的使用,改善外伤患者的临床预 后¹⁹⁻²⁰¹。应用 TEG 能够减少术中血小板和冷沉淀的 输注,同时降低输血相关并发症的发生,TEG 与直接 输注血制品比较是信价比更高的措施。此外 TEG 可 全面评估肝素剂量、出血风险等,并且能全面反映肝 素对凝血因子、血小板聚集功能的抑制作用。研究认 为,与凝血试验比较,TEG 可为心脏外科手术术后早 期输血提供更有效参考信息,从而纠正并预防术后凝 血障碍^[21]。

综上所述,笔者认为心脏瓣膜手术患者术后 TEG 指标与凝血试验之间存在明显相关关系,两者 从不同角度反映机体血小板、凝血因子、纤维蛋白原 等的功能,对监测患者术后凝血功能监测具有重要 作用。心脏瓣膜手术患者术后凝血功能异常主要表 现为血小板数量和功能降低,凝血因子减少,纤维蛋 白原降低。

参考文献:

- [1] JOHANSSON P I, SOLBECK S, GENET G, et al. Coagulopathy and hemostatic monitoring in cardiac surgery: an update[J]. Scand Cardiovasc J, 2012, 46(4): 194–202.
- [2] POMMERENING M J, GOODMAN M D, FARLEY D L, et al. Early diagnosis of clinically significant hyperfibrinolysis using thrombelastography velocity curves[J]. J Am Coll Surg, 2014, 219(6): 1157-1166.
- [3] CHEN A, TERUYA J. Global hemostasis testing thromboelastography: old technology, new applications[J]. Clin Lab Med, 2009, 29(2): 391-407.
- [4] TAYLOR R W, O'BRIEN J, TROTTIER S J, et al. Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients[J]. Crit Care Med, 2006, 34(9): 2302-2308, 2309.
- [5] WHITE M, BARRON J, GORNBEIN J, et al. Are red blood cell transfusions associated with nosocomial infections in pediatric intensive care units[J]. Pediatr Crit Care Med, 2010, 11(4): 464-468.
- [6] MARIK P E, CORWIN H L. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature[J].

- Crit Care Med, 2008, 36(9): 2667-2674.
- [7] 纪宏文, 马丽, 高旭蓉, 等. 血栓弹力图在体外循环心血管手术的应用[J]. 中国体外循环杂志, 2011, 9(3): 170-172, 181.
- [8] ZHAO J, YANG J, LIU J, et al. Effects of pulsatile and non-pulsatile perfusion on cerebral regional oxygen saturation and endothelin-1 in tetralogy of fallot infants[J]. Artif Organs, 2011, 35 (3): E54-E58.
- [9] ANASTASIADIS K, CHALVATZOULIS O, ANTONITSIS P, et al. Use of minimized extracorporeal circulation system in noncoronary and valve cardiac surgical procedures-a case series[J]. Artif Organs, 2011, 35(10): 960-963.
- [10] ANASTASIADIS K, WESTABY S, ANTONITSIS P, et al. Minimal extracorporeal circulation circuit standby for "off-pump" left ventricular assist device implantation [J]. Artif Organs,2010,34 (12):1156-1158.
- [11] CAMBONI D, PHILIPP A, HIRT S, et al. Possibilities and limitations of a miniaturized long-term extracorporeal life support system as bridge to transplantation in a case with biventricular heart failure[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2009, 8(1): 168-170.
- [12] 王仕刚, 倪虹, 龚庆成. 用血栓弹力图评价体外循环中凝血功能的改变[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2003, 19(5): 272-274.
- [13] KOFIDIS T, BARAKI H, SINGH H, et al. The minimized extracorporeal circulation system causes less inflammation and organ damage[J]. Perfusion, 2008, 23(3): 147-151.
- [14] WELSH K J, PADILLA A, DASGUPTA A, et al. Thromboelastography is a suboptimal test for determination of the underlying cause of bleeding associated with cardiopulmonary bypass and may not predict a hypercoagulable state[J]. Am J Clin Pathol, 2014, 142(4): 492-497.
- [15] 戚均超,王兴木,陈惠鸿. 胆囊结石患者围术期血栓弹力图与常规凝血试验相关性分析[J].医学研究杂志,2014, 43(10):146-148.
- [16] 马学斌, 马骢, 杨明, 等. TEG 血栓弹力图同常规凝血试验的相 关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(24): 3335-3336.
- [17] SONG J G, JEONG S M, JUN I G, et al. Five-minute parameter of thromboelastometry is sufficient to detect thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia in patients undergoing liver transplantation[J]. Br J Anaesth, 2014, 112(2): 290-297.
- [18] 李兵,姜一新,张宇,等. 肝移植术中血栓弹力图和常规凝血监测指标相关性研究[J]. 临床麻醉学杂志, 2011, 27(4): 340-342.
- [19] BRAZZEL C. Thromboelastography-guided transfusion Therapy in the trauma patient[J]. AANA J, 2013, 81(2): 127-132.
- [20] TAPIA N M, CHANG A, NORMAN M, et al. TEG-guided resuscitation is superior to standardized MTP resuscitation in massively transfused penetrating trauma patients[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2013, 74(2): 378-385, 385-386.
- [21] 施乾坤, 章淬, 肖继来, 等. 血栓弹力图在心脏外科术后早期输血 液制品的价值分析[J]. 血栓与止血学, 2015, 21(6): 348-350.

(张蕾 编辑)