

云香十五味丸联合塞来昔布胶囊治疗膝骨关节炎的疗效观察

孟利娜¹, 乌云毕力格², 白瑞蓉¹, 霍宇军¹, 刘梅¹, 刘洋^{1*}

1. 鄂尔多斯市中心医院 药剂科, 内蒙古 鄂尔多斯 017000

2. 鄂尔多斯市中心医院 蒙医科, 内蒙古 鄂尔多斯 017000

摘要: **目的** 研究云香十五味丸联合塞来昔布胶囊对膝骨关节炎患者的临床疗效。**方法** 选择2018年1月—2019年6月就诊于鄂尔多斯市中心医院的200例膝骨关节炎患者作为研究对象。对照组口服塞来昔布胶囊, 0.2 g/次, 1次/d。观察组在对照组基础上临睡前口服云香十五味丸, 10粒/次, 1次/d。两组均治疗3个月。治疗2周、1个月、3个月后, 两组患者VAS积分均明显降低 ($P < 0.05$)。治疗1个月后, 治疗组患者的VAS评分明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者不同时间疼痛程度、僵硬程度、生活困难程度积分及WOMAC总分均明显降低 ($P < 0.05$)。治疗2周, 观察组患者晨起僵硬及WOMAC总分明显低于对照组; 治疗1个月, 观察组各项目积分及WOMAC总分均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗3个月, TESS评分变化较小, 差异不具有统计学意义。**结论** 云香十五味丸联合塞来昔布胶囊能有效减轻膝骨关节炎患者疼痛, 改善关节功能, 具有一定的临床推广价值。

关键词: 云香十五味丸; 塞来昔布胶囊; 膝骨关节炎; 疼痛评分; 关节功能评分

中图分类号: R913 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2021) 01-0137-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.01.019

Effect observation on Yunxiang Shiwu Pills combined with Celecoxib Capsules in treatment of knee osteoarthritis

MENG Lina¹, WUYUN Bilige², BAI Ruirong¹, HUO Yujun¹, LIU Mei¹, LIU Yang¹

1. Department of Pharmacy, Ordos Central Hospital, Ordos 017000, China

2. Department of Mongolian, Ordos Central Hospital, Ordos 017000, China

Abstract: **Objective** To study the clinical effectiveness of Yunxiang Shiwu Pills combined with Celecoxib Capsules in treatment of knee osteoarthritis. **Methods** A total of 200 patients with knee osteoarthritis who visited Ordos Central Hospital from January 2018 to June 2019 were selected as the study subjects. Patients in the control group were *po* administered with Celecoxib Capsules, 0.2 g/time, once daily. Patients in the observation group were *po* administered Yunxiang Shiwu Pills on the basis of control group, 10 pills/time, once daily. Both groups were treated for 3 months. After treatment, the changes of VAS, WOMAC, and TESS between two groups of patients before and, 2 weeks, 1 month, and 3 months after treatment were compared. **Results** After 2 weeks, 1 month and 3 months of treatment, VAS scores of patients in two groups were significantly reduced ($P < 0.05$). After 1 month of treatment, VAS score of patients in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the pain degree, stiffness degree, life difficulty score, and WOMAC total score of two groups were significantly reduced at different times ($P < 0.05$). Two weeks after treatment, morning stiffness and WOMAC score in the observation group were significantly lower than those in the control group. One month after treatment, the scores of each item and WOMAC in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). TESS score changed little after 3 months of treatment, and the difference was not statistically significant. **Conclusion** Yunxiang Shiwu Pills combined with Celecoxib Capsules can effectively alleviate the pain and improve the joint function of patients with knee osteoarthritis, which has certain clinical promotion value.

Key words: Yunxiang Shiwu Pills; Celecoxib Capsules; knee osteoarthritis; VAS score; WOMAC score

膝骨关节炎是一种关节退行性病变。通过系 2.5 亿, 且随着人口老龄化加剧, 患病率仍在不断升高, 我国患病率已经达 18.4%^[1-2]。该疾病致残率较

收稿日期: 2020-09-15

基金项目: 鄂尔多斯市中心医院院级课题(EY2017009)

第一作者: 孟利娜(1985—), 女, 河北人, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学实验研究。E-mail: mln19850709@163.com

*通信作者: 刘洋(1987—), 男, 内蒙古人, 硕士, 研究方向为临床药学科研究。E-mail: lycaoyuanfeng@163.com

高,世界卫生组织调查,全球约4 340万患者因该疾病导致残疾,且呈逐年递增趋势^[3]。患者生活质量受到严重影响,给社会、经济、医保带来巨大压力。目前西医的治疗方法以针对性治疗为主,并未对疾病的发展过程起到减缓的作用。云香十五味丸属蒙医药经典验方之一,具有抗炎、镇痛、消肿、抗氧化等作用,但起效较慢^[4];塞来昔布可快速减轻膝骨关节炎患者疼痛,且消化道不良反应较轻^[5]。本研究拟探讨云香十五味丸联合塞来昔布胶囊对膝骨关节炎患者的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2018年1月—2019年6月就诊于鄂尔多斯市中心医院的200例膝骨关节炎患者作为研究对象。其中男77例,女123例;年龄56~81岁,平均(67.88±10.78)岁。

1.2 纳入标准及排除标准

纳入标准:(1)符合《膝骨关节炎诊治标准》^[6]的相关诊断标准;(2)符合《蒙医病症诊断疗效标准》^[7]及《中国医学百科全书》(蒙医学)^[8]有关规定;(3)对所选药物无禁忌症;(4)体质量指数(BMI)<30;(5)患者自愿参与本研究,签订知情同意书。

排除标准:(1)患者为高度过敏体质者;(2)对所选药物有禁忌症;(3)患有其他可能影响疗效评定的疾病,如消化道溃疡;(4)超重者;(5)不愿接受本次研究者。

1.3 分组与治疗方法

按照随机分组、同期对照的原则,将患者分为对照组和观察组,每组100例。对照组男41例,女59例;年龄56~81岁,平均年龄(68.45±11.02)岁;观察组:男36例,女64例,年龄57~80岁,平均年龄(67.31±10.54)岁。两组患者的性别、年龄比较差异无统计学意义,具有可比性。

膝骨关节炎基本治疗包括保暖、避免受寒;适当活动,减少关节的剧烈运动;避免长时间下蹲及站立等。对照组口服塞来昔布胶囊(Pfizer Pharmaceuticals LLC,国药准字J20120063,规格:0.2 g/粒,生产批号:S91264),0.2 g/次,1次/d。观察组在对照组基础上临睡前口服云香十五味丸(内蒙古乌兰浩特中蒙制药有限公司,国药准字Z15020473,规格:0.2 g/10粒,生产批号:170648),10粒/次,1次/d。两组均治疗3个月。

1.4 观察指标

1.4.1 疼痛评估 采用VAS视觉评分量表评估膝骨关节炎患者的疼痛情况,无痛为0分,轻微疼痛

为1~3分,中等疼痛为4~6分,重度疼痛为7~10分,让患者圈出最能代表其疼痛程度的数字^[9]。

1.4.2 关节结构和功能评估 采用骨关节炎指数(WOMAC)评分量表从疼痛、僵硬、关节功能3个方面24个项目来评估下肢关节的结构和功能,无为0分,轻微为1分,中等为2分,严重为3分,非常严重为4分^[10]。

1.4.3 副反应评估 采用副反应量表(TESS)从行为毒性、化验、神经系统、植物神经系统、心血管系统等6个方面35个项目来评估药物不良反应,无该项症状为0分,极轻或可疑为1分,轻度为2分,中度为3分,重度为4分^[11]。

1.5 统计学分析

使用SPSS 24.0软件对数据进行统计处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两两比较采用独立样本 t 检验;计数资料用构成比表示。

2 结果

2.1 两组患者VAS评分比较

治疗2周、1个月、3个月,两组患者VAS积分均明显降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。且治疗1个月、3个月,治疗组患者的VAS评分明显低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组患者VAS评分对比

Table 1 Comparison of VAS score between two groups

组别	n/例	VAS评分			
		治疗前	治疗2周	治疗1个月	治疗3个月
对照	100	4.91±0.80	4.19±0.73*	3.26±0.55*	2.45±0.54*
观察	100	4.93±0.88	4.14±0.67*	3.01±0.62**	2.15±0.58**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group in the same period

2.2 两组患者WOMAC积分比较

治疗后,两组不同时间疼痛程度、僵硬程度、生活困难程度积分及WOMAC总积分均明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗2周,观察组患者晨起僵硬及WOMAC总积分明显低于对照组;治疗1个月、3个月,观察组各项目积分及WOMAC总积分均明显低于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组TESS评分比较

治疗3个月,两组TESS评分变化较小,差异不具有统计学意义,见表3。

2.4 两组患者不良反应发生率比较

治疗3个月期间,共有12例患者发生轻微不良反应,其中对照组8例,治疗组4例,主要为恶心呕吐、便秘、腹泻等,差异不具有统计学意义,见表4。

表2 两组 WOMAC 评分对比 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of the WOMAC scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	疼痛程度评分	僵硬程度评分	生活困难程度评分	总积分
对照	100	治疗前	8.26±1.29	3.22±0.71	38.30±2.42	49.77±3.07
		治疗2周	7.29±0.10*	3.08±0.72	30.89±1.95*	41.26±2.32*
		治疗1个月	5.30±1.04*	2.51±0.63*	26.89±1.95*	34.69±2.27*
		治疗3个月	3.51±0.86*	2.22±0.46*	22.81±1.81*	28.54±2.13*
观察	100	治疗前	8.36±1.27	3.31±0.74	38.84±2.86	50.52±3.36
		治疗2周	7.13±1.17*	2.81±0.82 [#]	30.33±1.99*	40.27±2.59 [#]
		治疗1个月	4.95±0.84 [#]	2.14±0.57 [#]	22.21±1.81 [#]	29.29±2.36 [#]
		治疗3个月	2.99±0.85 [#]	1.53±0.60 [#]	17.55±1.78 [#]	22.07±2.20 [#]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: $^{\#}P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; $^{\#}P < 0.05$ vs control group in the same period表3 两组 TESS 评分对比 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of TESS score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	TESS 评分			
		治疗前	治疗2周	治疗1个月	治疗3个月
对照	100	0.88±0.97	1.10±1.04	1.16±1.10	1.12±1.07
观察	100	0.99±1.02	1.01±0.98	0.93±0.98	0.86±0.96

表4 两组患者不良反应发生率对比

Table 4 Comparison of adverse reaction between two groups

组别	n/例	失眠/例	恶心呕吐/例	便秘/例	腹泻/例	皮肤症状/例	发生率/%
对照	100	1	2	2	1	2	8.00
观察	100	1	2	0	0	1	4.00

3 讨论

膝骨关节炎是临床上常见疾病之一,随着人口老龄化加重,就业压力增加,膝骨关节炎发病率逐年升高,不仅增加患病家庭的经济负担,同时降低患者的生活质量,严重者关节变形导致无法行走。因鄂尔多斯地处内蒙古西部地区,地广人稀,农牧区较多,牧民长年累月从事繁重的体力劳动,且户外活动保暖工作无法得到保障等原因,造成该地区膝骨关节炎患者相对较多,程度较重,严重影响生活质量。目前针对膝骨关节炎的治疗方法有药物治疗、针灸、推拿、理疗、手术等方法,国内外指南推荐最有效的治疗是药物与非药物结合的方法^[12-18]。因此,减轻患者关节疼痛、延缓关节病程进展,是临床治疗膝骨关节炎的关键。

云香十五味丸是蒙医用于治疗风湿性关节炎的经典验方,具有燥“协日乌素”,消“粘”,消肿、止痛等功效,对风湿性关节炎、颈椎病、神经性皮炎、痤疮等有较好疗效^[19]。膝骨关节炎主要以关节疼

痛及活动受限为特征,其中关节炎、关节疼痛属“协日乌素”范畴;红肿热痛、功能障碍等属“粘”^[20],因此,选用云香十五味丸用于膝骨关节炎的治疗。但蒙医起效相对较慢,尤其对于中重度疼痛患者,在缓解疼痛方面具有一定的滞后性,因此需联合其他药物进行治疗。塞来昔布胶囊是一种新型非甾体抗炎药,主要通过抑制前列腺素(PGE)的生成起到抗炎的作用,可以显著降低患者关节液炎症因子白细胞介素(IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 及PGE2的水平,达到治疗关节炎的目的^[21-22]。同时可以选择性抑制环氧合酶(COX)-2,选择性强,安全性好,是批准用于类风湿性关节炎(RA)和骨关节炎(OA)的一线药物^[23],具有良好的抗炎、镇痛作用,服用后3 h可达最高血药浓度,起效快,可迅速缓解患者疼痛,被广泛用于骨关节炎的治疗。多项研究显示^[24-25],塞来昔布胶囊与中药制剂联合可以有效减轻膝骨关节炎患者中医症状积分,减轻疼痛,改善关节肿胀和炎症反应。因此,本研究探讨云香十

五味丸联合塞来昔布胶囊治疗膝骨关节炎的临床效果。

VAS是临床用于评估患者疼痛的一种常用方法,此评估方法操作简单,结果客观^[9]。WOMAC是用于评估疼痛、僵硬、生活困难程度的一种常用评估量表,目前广泛用于膝骨关节炎患者的评估^[26]。Seifeldein等^[27]研究表明,膝骨关节炎的严重程度与WOMAC评分表现出良好的相关性。

在本研究中,两组患者治疗后VAS积分、WOMAC总积分、疼痛积分、僵硬功能积分、生活困难程度积分显著降低,且观察组患者治疗后VAS积分WOMAC总积分、疼痛积分、僵硬功能积分、生活困难程度积分明显低于对照组($P<0.05$),提示两组患者疼痛及关节功能明显改善,且观察组患者改善程度优于对照组,说明云香十五味丸联合塞来昔布胶囊可显著减轻患者疼痛,改善关节功能,延缓病程进展。两组发生不良反应均相对较轻,主要为恶心呕吐、便秘、腹泻、失眠及皮疹,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。观察组未发生便秘现象,可能与云香十五味丸中含有清热解毒功效的沉香有关。刘洋洋等^[28]研究发现,沉香能显著增加小鼠的肠推动作用、胃排空作用。提示云香十五味丸联合塞来昔布胶囊治疗膝骨关节炎效果优于单纯塞来昔布治疗组,且安全性高,具有临床应用价值。

综上所述,云香十五味丸联合塞来昔布胶囊可以有效减轻膝骨关节炎患者的疼痛症状,改善患者的关节功能,延缓关节变形的发展进程,且不良反应发生率低,有利于提高生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Vos T, Flaxman A D, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet*, 2012, 380 (9859): 2163-2196.
- [2] 潘丁. 人膝骨关节炎滑液蛋白质组学研究及国人骨关节炎流行病学Meta分析 [D]. 长沙: 中南大学, 2014.
Pan D. Synovial proteomic research on human knee osteoarthritis and Meta analysis of the osteoarthritic epidemiology in China [D]. Changsha: Central South University, 2014.
- [3] World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update [G]. Geneva: World Health Organization, 2008: 35.
- [4] 包桂兰, 赵中华, 王玉莹, 等. 云香十五味丸的药理作用研究 [J]. *北方药学*, 2006, 3(1): 21-22.
Bao G L, Zhao Z H, Wang Y Y, et al. Pharmacologic Research of Yunxiang-15weiwan [J]. *J North Pharm*, 2006, 3(1): 21-22.
- [5] 陈付艳, 周鑫. 痹祺胶囊联合塞来昔布治疗膝骨性关节炎的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(7): 1341-1344.
Chen F Y, Zhou X. Clinical study on Biqi Capsules combined with celecoxib in treatment of knee osteoarthritis [J]. *Drugs Clinic*, 2017, 32(7): 1341-1344.
- [6] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 膝骨关节炎诊断标准 [J]. *中华骨科杂志*, 2018, 38(12): 705-715.
Orthopaedic Committee of Chinese Medical Association of Joint Surgery Committee of Orthopedics. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Osteoarthritis [J]. *Chin J Orthopaedics*, 2018, 38(12): 705-715.
- [7] 乌兰. 蒙医病症诊断疗效标准 [M]. 北京: 民族出版社, 2007: 420-421.
Wu L. *Criteria of Diagnosis and Therapeutic effect of Diseases and Symptoms in Mongolian medicine* [M]. Beijing: National Publishing House, 2007: 420-421.
- [8] 中文百科全书编辑委员会. 中国医学百科全书(蒙医学) [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1992.
Editorial Committee of the Encyclopedia of Chinese. *Medical Encyclopedia of China (Mongolian Medicine)* [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 1992.
- [9] 严广斌. 视觉模拟评分法 [J]. *中华关节外科杂志: 电子版*, 2014(2): 34.
Yan G B. Visual analog scale method [J]. *Chin J Joint Surg: Electronic Ed*, 2014(2): 34.
- [10] Bellamy N, Buchanan W W, Goldsmith C H, et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee [J]. *J Rheumatol*, 1988, 15(12): 1833-1840.
- [11] 张明园. 副反应量表(TESS) [J]. *上海精神医学*, 1984, 2(2): 77-80.
Zhang M Y. Treatment Emergent Symptom Scale (TESS) [J]. *Shanghai Arch Psych*, 1984, 2(2): 77-80.
- [12] Bruyère O, Cooper C, Pelletier J P, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2016, 45(4 Suppl): S3-S11.

- [13] Hochberg M C, Altman R D, April K T, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(4): 465-474.
- [14] Jevsevar D S. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition [J]. J Am Acad Orthop Surg, 2013, 21(9): 571-576.
- [15] Fernandes L, Hagen K B, Bijlsma J W, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(7): 1125-1135.
- [16] Zhang W, Moskowitz R W, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2008, 16(2): 137-162.
- [17] Brosseau L, Wells G A, Tugwell P, et al. Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for the management of osteoarthritis in adults who are obese or overweight [J]. Phys Ther, 2011, 91(6): 843-861.
- [18] 陈卫衡, 刘献祥, 童培建, 等. 膝关节炎中医诊疗专家共识(2015年版) [J]. 中医正骨, 2015, 27(7): 4-5.
- Chen W H, Liu X X, Tong P J, et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Knee Osteoarthritis in Traditional Chinese Medicine (2020 Edition) [J]. J Tradit Chin Orthop Trauma, 2015, 27(7): 4-5.
- [19] 那仁满都拉, 董秋梅. 蒙药嘎日迪-15味丸研究进展 [J]. 中国医药, 2017, 12(5): 791-795.
- Naren Mandula, Dong Q M. Research progress of Mongolian medicine Garidi-15 pills [J]. Chin Med, 2017, 12(5): 791-795.
- [20] 包根小. 蒙医治疗膝关节骨性关节炎的临床观察 [J]. 心血管外科杂志: 电子版, 2017, 6(4): 359-360.
- Bao G X. Clinical observation of Mongolian medicine in treating knee osteoarthritis [J]. J Cardiovasc Surg: Electronic Ed, 2017, 6(4): 359-360.
- [21] 何玉祥, 冯文涛, 李松伦, 等. 复方倍他米松联合塞来昔布治疗膝关节骨性关节炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(6): 1839-1842.
- He Y X, Feng W T, Li S L, et al. Clinical study on compound betamethasone combined with celecoxib in treatment of knee osteoarthritis [J]. Drugs Clin, 2019, 34(6): 1839-1842.
- [22] 赵雪玲, 徐国良. 塞来昔布治疗膝关节骨关节炎的作用机制及安全性 [J]. 临床合理用药, 2019, 12(28): 36-37, 39.
- Zhao X L, Xu G L. Study on the mechanism and safety of celecoxib in the treatment of knee osteoarthritis [J]. Chin J Clin Rat Drug Use, 2019, 12(28): 36-37, 39.
- [23] Krasselt M, Baerwald C. Celecoxib for the treatment of musculoskeletal arthritis [J]. Expert Opin Pharmacother, 2019, 20(14): 1689-1702.
- [24] 周 滢, 舒承倩, 唐 欣, 等. 补肾散寒通络汤联合艾灸及塞来昔布治疗膝骨关节炎的临床观察 [J]. 中国药房, 2017, 28(26): 3653-3656.
- Zhou Y, Shu C Q, Tang X, et al. Clinical observation of Bushen Sanhan Tongluo Decoction combined with moxibustion and celecoxib in the treatment of knee osteoarthritis [J]. China Pharmacy, 2017, 28(26): 3653-3656.
- [25] 仲跻申, 张 立, 姚宏明. 独活寄生汤联合塞来昔布治疗膝骨关节炎临床观察 [J]. 风湿病与关节炎, 2016, 5(1): 11-13.
- Zhong J S, Zhang L, Yao H M. Clinical observation on the treatment of knee osteoarthritis with Duhuo Jisheng Tang combined with celecoxib [J]. Rheumatism Arthritis, 2016, 5(1): 11-13.
- [26] Copsey B, Thompson J Y, Vadher K, et al. Problems persist in reporting of methods and results for the WOMAC measure in hip and knee osteoarthritis trials [J]. Qual Life Res, 2019, 28(2): 335-343.
- [27] Seifeldin G S, Haseib A, Hassan H A, et al. Correlation of knee ultrasonography and Western Ontario and McMaster University (WOMAC) osteoarthritis index in primary knee osteoarthritis [J]. Egypt J Radiol Nucl Med, 2019, 50: 28.
- [28] 刘洋洋, 王 帅, 周 岳, 等. “通体结香技术”所产沉香提取物对胃肠动力及胃溃疡的作用 [J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(6): 1076-1081.
- Liu Y Y, Wang S, Zhou Y, et al. Effect of agarwood extracts produced by the whole-tree agarwood-inducing technique on gastrointestinal motility and gastric ulcer [J]. J Int Pharm Res, 2016, 43(6): 1076-1081.

[责任编辑 高源]