

吉林大学研究生立顶教材

内科学 进展

主编 王江滨



吉林大学出版社
JILIN UNIVERSITY PRESS

内科学进展

吉林大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

内科学进展 / 王江滨主编. —长春: 吉林大学出版社,
2006.8

ISBN 7-5601-3492-0

I . 内… II . 王… III . 内科学—研究生—教材
IV . R5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 102226 号

内 科 学 进 展

主编 王江滨

责任编辑、责任校对: 陈 铮

封面设计: 张沐沉

吉林大学出版社出版
(长春市明德路 421 号)

吉林大学出版社发行
吉林农业大学印刷厂印刷

开本: 787×1092 毫米 1/16

2006 年 8 月第 1 版

印张: 34.5

2006 年 8 月第 1 次印刷

字数: 787 千字

印数: 1—1000 册

ISBN 7-5601-3492-0

定价: 50.00 元

《内科学进展》编写人员

主 编 王江滨

副主编 王冠军 牛俊奇

编 委 (以姓氏笔画为序)

马忠森 于建勋 王文志 王育珊

朴云峰 毕黎琦 迟宝荣 李淑梅

李 薇 苗里宁 杨 萍 张凤春

张 捷 高长斌 葛焕琦

编写者名单

(以姓氏笔画为序)

马忠森	于建勋	王文志	尹永杰	王江滨
王 玥	王育珊	王冠军	牛俊奇	王美霞
田梅梅	齐 月	朴云峰	邢 玥	孙 健
刘 斌	毕黎琦	刘德新	迟宝荣	李树岩
李淑梅	李 薇	林玉梅	苗里宁	杨俊玲
杨 萍	陈星海	张凤春	张云霞	姜兴权
张 林	赵建军	张 捷	张曼影	荣 磊
高长斌	郭嘉隆	焦 健	葛焕琦	

学术秘书 徐 杰 郭宏华

前 言

探讨适合于临床医学高层次专业人才培养方式是我国自 1998 年开始试行临床医学专业学位教育改革以来的热点问题，全国各高校均给予了极大关注，并进行了有益的尝试，但至今尚无统编的临床医学专业研究生规划教材。吉林大学白求恩医学部各临床医学院自开展临床医学专业学位教育以来，一直在努力探索临床医学专业学位教育的有效模式，并通过强化二级学科临床实际工作能力的训练，不断拓宽学生的临床思维能力及医疗技术水平，为培养高层次临床医学专业人才进行了有益的探索。然而，如何遵循高层次人才培养规律，准确理解临床医学专业学位的培养要求和特色，坚持理论教学与临床能力培训并重原则，在打好坚实理论基础的同时加强临床能力的培养，仍是临床医学研究生教育改革中需要解决的问题。

由我校内科学专业全体博士研究生指导教师及部分专业学科带头人编写的这部《内科学进展》，无论在教材内容还是在体系构建上都充分注意突出研究生教育特点，尽量反映当今内科学各系统疾病诊治最新进展；同时注意对同一热点问题的不同观点、理论以及探索方法加以介绍，并引入某些新兴学科、边缘学科、交叉学科的相关知识，列出推荐阅读资料，以鼓励研究生通过知识的交叉和融合，开拓视野，发现新的契合点，并学会运用新的研究方法和手段探索新的研究领域。

由于本教材编写的内容体现和代表着我校内科学各专业导师们的研究方向及优势，因此，除可作为临床医学专业研究生理论教材外，也是临床医师培训、临床继续医学教育及考研人员的良好参考书。编写过程中承蒙吉林大学研究生院的大力支持以及参加编写的各位专家的鼎力合作，在此一并表示衷心感谢。

由于本教材是吉林大学白求恩医学部第一部面向临床医学研究生的内科学理论教材，且医学发展又日新月异，因此各章节所论述的某些观点和认识难免存在不尽完善之处，敬请各位在本教材的使用过程中提出宝贵意见，以有助于在未来修订中加以改正，使其能更适合临床医学专业学位教育的需要。此外，由于患者个体差异和现代医药的迅速发展，对药物的认识也不断深入，本教材中提到的药物使用剂量不断变化，因此在选择治疗方案时，还要参照药物的具体说明，本书不负法律责任。

王江滨 王冠军 牛俊奇

2006 年 6 月

目 录

第一篇 呼吸系统疾病

- 第一章 慢性阻塞性肺疾病的诊断治疗进展 (3)
- 第二章 弥漫性间质性肺疾病的研究现状与展望 (13)
- 第三章 肺癌早期诊断研究进展 (22)
- 第四章 肺栓塞的病因与临床研究现状 (28)

第二篇 心血管系统疾病

- 第一章 动脉粥样硬化发病机制研究进展 (41)
- 第二章 高血压发病机制研究进展 (53)
- 第三章 急性冠状动脉综合征治疗进展 (63)
- 第四章 抗心律失常药物治疗进展 (67)
- 第五章 慢性心力衰竭的临床评价和治疗对策 (75)
- 第六章 舒张性心力衰竭 (81)
- 第七章 调脂治疗的新建议 (86)

第三篇 消化系统疾病

- 第一章 酒精性肝病研究进展 (101)
- 第二章 非酒精性脂肪性肝病 (107)
- 第三章 自身免疫性肝病中的重叠综合征 (113)
- 第四章 自身免疫性肝炎的研究进展 (119)
- 第五章 原发性胆汁性肝硬化的临床及病理特点 (125)
- 第六章 药物性肝病研究进展 (129)
- 第七章 原发性肝癌的发病机制及治疗进展 (135)
- 第八章 黄疸的分类及其鉴别诊断 (141)
- 第九章 肝干细胞研究现状及临床应用前景 (147)
- 第十章 幽门螺杆菌根除治疗的失败原因 (153)
- 第十一章 胃食管反流与支气管哮喘 (158)
- 第十二章 超声内镜在消化系统疾病诊断及治疗中的价值 (163)

第四篇 泌尿系统疾病

- 第一章 肾移植后免疫抑制剂的应用 (171)

第五篇 血液和造血系统疾病

- 第一章 血小板结构和功能研究进展 (177)
- 第二章 贫血的诊断思路及实验室检查 (182)

第三章	多发性骨髓瘤的治疗现状和展望	(186)
第四章	白血病发病机制新进展	(203)
第五章	急性白血病的化疗现状	(209)
第六章	CD34 ⁺ 造血干细胞的研究进展及临床应用	(212)
第七章	造血干细胞移植的现状与展望	(217)
第八章	干细胞与再生医学的基础和进展	(225)
第六篇 内分泌和代谢疾病		
第一章	“葡萄糖耐量低减”及其干预治疗进展	(235)
第二章	2型糖尿病的病因和发病机制研究进展	(241)
第三章	2型糖尿病口服药物治疗进展	(245)
第四章	1型糖尿病的免疫治疗进展	(250)
第五章	肥胖与胰岛素抵抗	(253)
第六章	不同碘摄入量与甲状腺疾病的关系	(258)
第七章	自身免疫性多发内分泌腺体病综合征	(265)
第七篇 肿瘤		
第一章	肿瘤发病机制研究进展	(271)
第二章	肿瘤转移机制研究进展	(282)
第三章	肿瘤生物学标志研究进展	(292)
第四章	肿瘤多药耐药机制及其逆转治疗策略进展	(302)
第五章	恶性肿瘤靶向治疗研究进展	(313)
第六章	肿瘤基因治疗进展	(327)
第八篇 风湿性疾病		
第一章	强直性脊柱炎发病机理研究进展	(337)
第二章	强直性脊柱炎药物治疗进展	(341)
第三章	狼疮性肾炎的治疗和预后研究进展	(345)
第九篇 感染性疾病		
第一章	感染病的过去、现在和未来	(355)
第二章	慢性无症状 HBsAg/HBV 阳性者的诊断及处理	(362)
第三章	乙型肝炎病毒 S 基因区研究进展	(377)
第四章	阿德福韦 (ADV) 治疗慢性乙型肝炎的新进展	(385)
第五章	病毒性肝炎的肝外自身免疫现象	(390)
第六章	合并自身免疫现象的丙型肝炎与自身免疫性肝炎的鉴别及 干扰素治疗诱导的自身免疫现象	(395)
第七章	丙型肝炎治疗进展	(400)
第八章	丙型肝炎治疗的若干影响因素	(413)
第九章	HCV 基因型与抗病毒治疗方案的选择	(419)
第十章	HLA 与 HCV 感染及抗病毒治疗的关系	(423)
第十一章	SARS 的研究进展和讨论	(428)

第十二章 SARS 的实验室诊断及疫苗研制现状	(435)
第十篇 急救医学	
第一章 心肺脑复苏的临床进展 (一)	
——复苏相关基础理论的研究进展	(443)
第二章 心肺脑复苏的临床进展 (二)	
——心肺复苏的临床救治技术与方法进展	(448)
第三章 心肺脑复苏的临床进展 (三)	
——对心肺复苏抢救药物的选择评价	(456)
第四章 心肺脑复苏的临床进展 (四)	
——脑复苏缺血-再灌注损伤的防治	(463)
第五章 机械通气的临床进展	(468)
第六章 急性呼吸窘迫综合征诊治进展	(476)
第七章 多器官功能障碍综合征研究进展	(488)
第八章 危重病人营养支持、代谢调节的新进展	(499)
第十一篇 循证医学和医学伦理学	
第一章 循证医学	(511)
第二章 医学伦理学	(519)
常用缩略词英文-中文索引	(532)

第一篇

呼吸系统疾病

第一章 慢性阻塞性肺疾病的诊断治疗进展

慢性阻塞性肺疾病是一种危害大、诊断不及时及疗效差的慢性疾病。早期缺少典型症状,患者常等到出现气促才引起重视,但此时已失去了最佳的治疗时机。为此我国专家组建议 COPD (chronic obstructive pulmonary Disease, COPD) 的防治战略应前移,即临床应把重点放在早期诊断、早期防治上。

为了引起国际社会和世界各国政府及卫生部门重视,规范现有的诊治方案,联合国世界卫生组织和美国国家卫生院共同组织了《慢性阻塞性肺疾病全球倡议》委员会(简称 GOLD),并公布了“COPD 的诊断、治疗和预防的全球策略”工作报告。为了使我国 COPD 防治工作与国际接轨,我国呼吸病专业组修订并发表了《中国 COPD 诊治指南》。为了加深对这两个文件理解,故以这两个文件精神为基础内容,联系国内外最新进展,适当地加以展开。

一、慢性阻塞性肺疾病定义

COPD 在国外文献已广泛使用了几十年,对 COPD 定义的理解,国内外学者间一直存在分歧。为了便于学术交流,中华医学会呼吸病分会 COPD 学组在 1997 年《COPD 诊治规范》草案中确定了具有气流阻塞特征的慢性支气管炎或(和)肺气肿为 COPD 的定义。而目前正在推广执行的 COPD 定义则是 2002 年厦门会议参照 GOLD 有关内容制定的定义。

《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》的定义: COPD 是一种具有气流受限特征的疾病,气流受限不完全可逆、呈进行性发展,与肺部对有害气体或有害颗粒的异常炎症反应有关。

GOLD 专题工作报告规定,慢性咳嗽、咳痰常先于气流受阻存在多年,并不是全部具有咳嗽、咳痰症状者都会发展成为 COPD。部分患者可仅有气道气流受限而无慢性咳嗽、咳痰症状。

我国 COPD 诊治指南明确指出,如患者仅为慢性支气管炎和/或肺气肿,并无气流受限时则不能诊断 COPD。只有咳嗽、咳痰症状的慢性支气管炎应视为 COPD 高危期。

二、慢性阻塞性肺疾病流行病学

患病率：1990 年全世界 COPD 的患病率，男性为 9.34‰、女性为 7.33‰。1992 年我国北部及中部地区农村 COPD 患病率约占 15 岁以上人口的 3%。

死亡率：目前 COPD 在世界主要死亡原因中排列第四位，预计在未来的 20 年中死亡率将会进一步增加。

三、危险因素

引起 COPD 危险因素包括个体易感因素及环境因素。

1. 个体因素

遗传因素在 COPD 发病中的作用逐渐得到重视，由于 COPD 是多种遗传易感基因与复杂的环境因素相互作用的结果，使得许多研究结果重复性差。目前除了 α_1 -AT 是比较肯定的 COPD 发生发展的高风险因子外，其他遗传易感因子仍需进一步研究。肺的发育与妊娠过程中发育进程、出生体重和儿童期接触的环境因素有关。哮喘和气道高反应也被认为是 COPD 形成的个体因素。

2. 环境因素

吸烟是 COPD 重要发病因素，吸烟能使支气管上皮纤毛变短、不规则、纤毛运动障碍，局部抵抗力降低，削弱肺泡吞噬细胞的吞噬、灭菌作用，又能引起支气管痉挛，增加气道阻力。吸烟能产生某些氧自由基、NO 等多种氧化剂，这些氧化剂可使支气管黏膜蛋白酶抑制剂（bronchial mucous proteinase inhibitor, BMPI）失活而导致慢性支气管炎发生。此外氧自由基直接降解肺基质组分。吸烟可破坏表面活性物质系统的完整性，促使肺泡过度扩张和破坏，进一步导致肺气肿。

3. 职业粉尘和化学刺激物

当已经有气道损伤（因特殊职业接触、吸烟和哮喘）的情况下，接触微粒物质、刺激物、有机粉尘和致敏原就会引起气道高反应性。当接触职业粉尘和化学刺激物的浓度过大、时间过长时，也可以对支气管黏膜产生刺激、使气道功能受损和细胞毒性作用。

4. 室内外的空气污染

城市严重空气污染对已有心肺疾患的人是有害的，特别是空气中的烟尘和二氧化硫，化学气体氯、氧化氮含量增多时都会对气道产生损害，使 COPD 急性发作增加，除此之外烹调时产生的大量油烟和燃料产生的烟尘也是不可忽视的危险因素。

5. 感染

感染在 COPD 发病中作用一直有争论。儿童期严重的呼吸系统感染与成年期的肺功能下降和呼吸道的症状的增加有关。流行病学研究已经表明，儿童时期下呼吸道感染可能是引起哮喘及成人后发生 COPD 的危险因素。在 COPD 小气道病变的发生中，细菌感

染可能没有直接作用。有迹象表明病毒及衣原体参与 COPD 发病的某些环节。支气管上皮细胞是腺病毒感染的主要靶细胞,许多研究证明在 COPD 稳定期确实存在腺病毒的持续或潜在感染,并在 COPD 气道阻塞起到特殊作用。肺炎衣原体是一种重要的呼吸道病原体,可以引起纤毛运动停滞,参与了 COPD 的发病及病理过程,细菌(肺炎链球菌、流杆嗜血杆菌)是 COPD 的急性发作主要致病菌。

6. 社会经济地位

COPD 发病与患者社会经济地位相关。这也许与室内外空气污染的程度不同、营养状况或其他和社会经济地位等差异有一定内在的联系。

7. 其他

老年防御功能衰退、自主神经功能障碍、寒冷气候环境也是一些相互制约的危险因素。

四、发病机制

COPD 的特征是累及气道及肺血管的慢性炎症。巨噬细胞、T 淋巴细胞(主要是 CD8⁺ 细胞)和嗜中性粒细胞在肺的不同部位浸润增加。活化的炎症细胞释放各种炎性介质,包括白三烯 B₄ (leukotriene B₄, LTB₄)、白介素 8 (IL8)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF α),以及其他可以直接引起肺组织损伤和/或维持中性粒细胞性炎症的细胞因子。除了炎症之外,蛋白酶和抗蛋白酶的失衡、氧化剂和抗氧化剂失衡和免疫失衡等在发病中也起到重要作用。

1. 蛋白酶和抗蛋白酶失衡学说

(1) 参与降解肺组织的主要是中性粒细胞弹性蛋白酶 (NE), NE 可被 α 1-AT 所抑制。(2) 蛋白酶/抗蛋白酶系统失衡:其一是遗传性的 α 1-AT 缺乏,是基因突变的结果。其二是功能性 α 1-AT 缺乏(亦称获得性 α 1-AT 缺乏),是吸烟等因素造成氧化剂趋化大量炎性细胞在呼吸道聚集,释放超负荷的蛋白酶,导致 α 1-AT 相对不足。其三是蛋白酶分泌亢进,是中性粒细胞释放的 NE 量超出 α 1-AT 控制,结果导致 NE 对弹性蛋白分解。

2. 氧化剂和抗氧化剂失衡假说

氧化剂过多进入体内或者抗氧化剂相对不足都可形成氧化应激。氧化应激能导致抗蛋白酶失活、气腔上皮损伤、黏液分泌过多。移行入肺的中性粒细胞增多,释放炎性介质增多,导致气道损伤。

3. 免疫失衡和炎症假说

(1) α 1-AT 缺乏可导致 C3、C5 增高引起的非特异炎症;肺组织被降解的非特异炎症反应也是因 α 1-AT 缺乏介导所致。(2) COPD 患者血清补体 (C3、C4) 水平下降,局部补体 C3 水平的降低可破坏局部防御机制,从而继发感染。

4. M 受体亚型比例失常假说

胆碱能神经是调节气道平滑肌收缩和黏液分泌的主要神经,也是气道反应性增高的

重要因素。肺内存在三种毒蕈碱受体 MR1、MR2 和 MR3。当 MR 总量减少, MR2 ↓、MR1 ↑、MR3 ↑ 时能产生气流受阻。

五、病理学

COPD 特征性病理学改变存在于中央气道、外周气道、肺实质和肺血管系统。

在外周气道(即内径小于 2mm 的小支气管和细支气管)内,可见慢性炎症引起的气道壁损伤和修复。并可见到修复过程中遗留的气道壁结构重塑,胶原含量增加及瘢痕组织形成。由此造成气道狭窄和阻塞。

肺实质破坏的典型表现为小叶中央型肺气肿,病变较轻时破坏发生在肺的上部区域。在病变广泛严重时则累及范围广,有毛细血管床的破坏。

COPD 的肺血管改变是以血管壁增厚为特征,经历血管内膜增厚、平滑肌增生、血管壁炎症细胞浸润和蛋白多糖及胶原物质沉积。

六、病理生理

与 COPD 的典型的病理特征相对应, COPD 也有典型的病理生理学改变。其中包括黏液腺过度分泌、纤毛功能异常、气流受限、肺部过度充气、气体交换功能失调和肺动脉高压。

慢性咳嗽是黏液高分泌和纤毛功能受损的早期症状。而气流受限才是 COPD 的典型病理生理标志性改变。

COPD 病变不断进展,外周气道也发生阻塞,肺实质破坏及肺血管受累。结果气体交换能力减弱,相继产生低血氧症、高碳酸血症、肺动脉高压。在肺血管结构重塑过程中有血管内皮生长因子、成纤维生成因子以及内皮素 1 参与。

七、临床表现

1. 病史

①基本都有长期重度吸烟史。②职业性或环境有害物质接触史。③发年年龄、好发季节及反复呼吸道感染史。④COPD 家族聚集发病倾向史。⑤既往曾患过慢性肺原性心脏病、右心功能不全及慢性呼衰病史。

2. 症状

①慢性咳嗽:多为首发症状,初期咳嗽呈间歇性,晨起较重,以后发展整天都可咳嗽。②咯痰:咳嗽后通常咯少量黏液性痰。合并感染时痰量增多,常有脓性痰。③气短或呼吸困难:该症状是 COPD 的标志性症状,早期多在劳力后出现。后发展到渐进性、

持续气短。④喘息和胸闷：该症状并不是特异症状。

3. 体征

①多数呈桶状胸、重症可见辅助呼吸肌参与的强迫体位呼吸运动。呼气动作时间延长。口唇紫绀等缺氧的体征。②胸部叩诊为过清音、心浊音界缩小、肺肝浊音界降低。③听诊呼气延长、呼吸音减弱、心音遥远。

八、实验室检查及特殊检查

1. 肺功能检查

肺功能检查是判断气流受限的客观指标。

气流阻塞可以通过第一秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV₁) 和 FEV₁ 与肺活量 (VC) 或用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 的比值减少来确定。FEV₁/FVC 是轻度 COPD 的一项敏感指标。FEV₁ 占预计值的百分比是中、重度气流受限的良好指标。

吸入支气管舒张剂后 FEV₁ < 80% 预计值, 且 FEV₁/FVC < 70% 者即可确定为不能完全可逆的气流受限。

气流受限可导致肺过度充气, 使得肺总量 (total lung capacity, TLC)、功能残气量 (functional residual capacity, FRC) 和残气容积 (residual volume, RV) 增高, 肺活量减低。

FEV₁、FEV₁/FVC 检查对 COPD 的诊断、严重程度分级和分级治疗都有指导意义。

2. 胸部 X 线检查

胸部 X 线影像学可为肺气肿的诊断提供确切依据。COPD 早期 X 线能显示肺过度充气 (肺容积增大、肺野透亮度增高、横膈位置低平、肋骨走向变平), 肺大疱征象 (直径大于 1 cm 的透亮区、周围被头发丝样线状影所包绕) 等。

3. 胸部 CT 检查

一般不作为常规检查, 有的疑难病历则需借助高分辨 CT (high-resolution-CT, HRCT) 鉴别诊断。HRCT 对辨别小叶中央型或全小叶型肺气肿及确定肺大疱的大小和数量有很高的敏感性和特异性。对预计肺大疱切除或外科减容手术等的效果有一定价值。

CT 功能成像是肺气肿的早期和定量诊断、形态和功能并重的评价指标, 已成为对 COPD 病情和预后的研究热点。CT 肺功能成像通过计算机显示气体潴留, 从而反应肺气肿的存在, 并且可以反映整体及局部的功能情况。以前研究显示各图像像素指数 (PI) 与肺功能 (pulmonary function, PFT) 参数 (FEV₁ 占预计值、FEV₁/FVC 占预计值等) 存在很好的相关性。

4. 血气分析检查

早期阶段 COPD 无高碳酸血症的表现, 随着病程进展会相继出现低氧血症、高碳酸血症。当 FEV₁ < 40% 预计值时应做血气检查, 因为 FEV₁ < 1 L 时高碳酸血症就已经很明显了。

九、诊 断

对于有咳嗽、咯痰或气促的症状和/或有危险因素接触史的患者应考虑 COPD 诊断。但需通过肺功能检查证实气道确实存在不完全可逆性气流受限才能明确诊断。

不完全可逆性气流受限是诊断 COPD 必备条件,肺功能检查是诊断 COPD 的金标准。用支气管舒张剂后 $FEV_1 < 80\%$ 预计值及 $FEV_1/FVC < 70\%$ 可确定为不完全可逆性气流受限。

当无法进行肺功能检查时,应使用其他尽可能的手段来诊断 COPD。如异常气促和用力呼气时间延长等。

COPD 早期轻度气流受限时可有或者无临床症状。此时胸部 X 线检查有助于确定肺过充气的程度及与其他肺部疾病鉴别。

必须指出 COPD 需排除包括可导致不可逆性气流受限的其他肺疾病,如支气管扩张、肺囊性纤维化、肺结核,除非这些病与 COPD 重叠存在。

仅有慢性咳嗽、咯痰而无气流受限的慢性支气管炎不能诊断 COPD,可视为 COPD 的高危期。

十、鉴别诊断

从不完全性气流受限角度 COPD 应与支气管哮喘、支气管扩张、充血性心力衰竭、肺结核等鉴别。临床有时与支气管哮喘鉴别有一定困难。支气管哮喘时气流受限多为可逆性。一般多早年起病,常伴有其他过敏性疾病。对鉴别确实困难的必要时作支气管激发试验、支气管舒张试验和(或)PEF 昼夜变异率来进行鉴别。偶有患者两种疾病重叠存在。

十一、严重程度分级

COPD 严重程度分级是基于气流受限程度。气流受限指标是 COPD 诊断指标,同时也反映病理改变的严重程度。由于 FEV_1 下降与气流受限有很好的相关性,故 FEV_1 的变化是严重程度分级的主要依据。此外还应考虑临床症状及合并症的严重程度。

由于 FEV_1 下降与 COPD 严重程度和预后有很好的相关关系。故依据 FEV_1 下降程度为指标将 COPD 分 I、II、III 级。目前国际上对轻、中、重程度 FEV_1 下降程度还不统一,美国 GOLD 倡议选择 50% 和 35% 作为轻、中、重 COPD 界限。而欧洲呼吸病学会的 COPD 诊治规范是选择 70% 和 50% 来作为轻、中、重度的指标。我国《指南》则是选择 90% 和 30% 为轻、中、重指标。具体分级如下:

0 级(高危):具备 COPD 危险因素,有慢咳嗽、咯痰症状。肺功能在正常范围。