

儿童期 失明的预防



世界卫生组织



人民卫生出版社

儿童期失明的预防

世界卫生组织 编

闵晓华 译

人 民 卫 生 出 版 社



世界卫生组织委托中华人民共和国
卫生部由人民卫生出版社出版本书中文版



图书在版编目(CIP)数据

儿童期失明的预防/世界卫生组织编;闵晓华译.-北京:人民卫生出版社,1996

ISBN 7-117-02621-9

I. 儿… I. ①世… ②闵… III. ①小儿疾病;眼病-盲-预防(卫生)②儿童-视力保护 N. R779.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(96)第 23082 号

©世界卫生组织 1992

根据《世界版权公约》第二号协议书规定,世界卫生组织出版物享有版权保护。保留版权。

本书中所用的名称和资料,特别是涉及任何国家、领土、城市或地区或其当局的合法地位,或涉及国境线或边界线的划分的内容,均不代表世界卫生组织秘书处的任何观点。

文中如提到一些公司或一些工厂的产品,并不意味着比其他未提及的同类公司或产品优先得到世界卫生组织的承认或推荐。除错误和遗漏外,所有专利产品名称的字头均大写,以示区别。

印度排版

英国印刷

91/9088-Macmillan/Clays/GCW5800

儿童期失明的预防

世界卫生组织 编

闵晓华 译

人民卫生出版社出版发行

(100050 北京市崇文区天坛西里 10 号)

人民卫生出版社印刷厂印刷

新华书店经销

1000×1400 32开本 $1\frac{3}{8}$ 印张 4插页 43千字

1997年3月第1版 1997年3月第1版第1次印刷
印数,00 001—1 000

ISBN 7-117-02621-9/R·2622 定价:11.00元

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

序 言

目前，全世界约有 150 万盲童，由于失明严重危害了这些儿童的发育和教育。尽管事实上有许多导致婴儿和儿童失明的疾病可被防治，但估计每年仍有 50 万新患盲童。这一问题在发展中国家大量存在。这些受害儿童的预期寿命大为缩短。随着知识的进步和新技术的开发，有可能采取新的预防措施，因而儿童期失明对发达国家也是一个挑战。

在儿童失明这个领域中经过两个非政府机构 Christoffel Blindenmission (德国) 和 Sight Savers (英国) 的合作——由 WHO 召开了一个全球性儿童防盲会议，该会由在伦敦的国际眼科卫生中心主持，于 1990 年 5 月 29 日～6 月 1 日召开。这个会议的参加者见附录 1。本书是以这次会议所介绍和讨论的内容为基础编写的。谨对上述两个组织为促进这次会议得以召开及在本书的出版中给予的大力支持致以诚挚的感谢。书中的彩色照片除涉及到沙眼外，由国际眼科卫生中心提供，这些均取得在英格兰 Low Cost, St Albans 的教学帮助会的同意。

引 言

视觉作为感觉器官的一个重要部分，是儿童在成长阶段能够得到全面发展的基础。在人生的前几年中，丧失视觉不仅影响患病的儿童，同时对其家庭、社区在教育、经济和社会心理方面也带来深远的影响。失明儿童还具有较高的预期死亡率。

传统上，防盲项目更多的是把注意力放在对成人的失明上。这主要是由于侧重于成人晚期的与年龄相关的疾病，如老年性白内障导致的失明，但部分原因也是因对各种类型儿童失明缺乏有效预防和控制技术所致。营养性失明则常常被排除在防盲项目之外。

随着过去 10 年来在临床和基础医学研究中所取得的知识提高和理论的更新，目前对许多儿童期的潜在性失明已能予以预防或有效的治疗。此外，在儿童的生存领域的全球性倡议正在不断地获得成功，而且将在近年中继续进行。因此现在更多地着眼于发病率，特别是对儿童伤残的预防。这已由国际首创防止可避免伤残组织 (IMPACT) 所阐明，并受到许多国际非政府机构在这个领域中的承诺和发挥其作用。

目 录

序言	(Ⅱ)
引言	(Ⅳ)
1. 儿童期失明的发病率和流行病学.....	(1)
定义	(1)
发病率	(1)
病因	(2)
2. 儿童期失明的原因和目前的控制措施.....	(4)
出生前期的失明原因	(4)
新生儿期的失明原因	(7)
儿童期的失明原因	(10)
3. 预防策略.....	(18)
4. 行动的主要领域.....	(23)
资料、教育和信息	(23)
习俗的改变	(23)
人类资源的开发	(23)
加强基础设施	(23)
适宜的技术	(24)
立法	(24)
评估	(24)
研究	(24)
5. 非政府机构的相互协作及其作用.....	(25)
6. 下一步行动的主要领域.....	(27)
数据综合	(27)
营养不良性失明	(27)

与麻疹有关的失明	(27)
角膜病损所致的失明	(27)
传统的眼睛保健	(28)
新生儿眼炎	(28)
先天性风疹综合征	(28)
先天性白内障和青光眼	(28)
遗传性失明	(28)
眼外伤	(28)
早产儿视网膜病变	(29)
视力的康复	(29)
在预防儿童失明中非政府机构的合作	(29)
流行病学调查	(29)
参考文献	(30)
词汇表	(31)
附录 1. WHO 预防儿童期失明会议	(32)
附录 2. 严重早产儿视网膜病变的筛查	(35)

1. 儿童期失明的发病率和流行病学

定义

儿童期失明是指年龄在 16 岁以下,其较好一侧眼在正常视觉灵敏度低于 3/60 (距离为 3m),或视野范围低于 10° ⁽¹⁾。

因此,有严重视觉障碍的儿童(在具有正确视觉灵敏度较好一侧眼为 3/60 或更好,但不超过 6/60),尽管不属于上述定义的失明范围内,但仍需对其进行不可忽视的特殊教育。

有的儿童因外伤、弱视或其他原因导致单眼失明,因其另一只眼具有良好的视力,故不纳入失明之列。

发病率

由于存在下列四种主要原因其已知数据只作为低估数目:

- 发达国家的盲人登记数据常常不完全,尽管盲童可能确实比成人失明少;

- 在非洲和亚洲的基础人群调查往往得不到在校盲童的数目;

- 儿童期的某些失明情况与其高死亡率有关,例如维生素 A 缺乏症、染色体畸形、未成熟儿和因风疹所致的多种伤残。在发展中国家盲童比正常儿童有更高的死亡率。

- 有多种障碍,包括视力伤残的儿童常不作为盲童登记或至少当其年幼时未被登记。

在已知的有限数据基础上,对全世界的盲童做了一个保守的估计数字,见表 1。

表 1 全世界的盲童数目

地区	0~15 岁人口数 (百万, 1989 年)	失明发 病率 (%)	盲童的估 计数目
非洲	240	1.1	264000
拉丁美洲	130	0.6	78000
北美、欧洲、日本、大洋洲、 前苏联	240	0.3	72000
亚洲	1200	0.9	1080000
总计	1810		1494000

病因

儿童期失明可按病因学观点简单进行下列分类：

- 妊娠期影响因素，如遗传性疾病；
- 宫内影响因素，如风疹；
- 围生期影响因素，如早产儿视网膜病；
- 儿童期影响因素，如维生素 A 缺乏。

在任何一个社区的盲童的主要病因取决于人们的社会经济状况和卫生保健服务水平。

赤贫和卫生保健欠缺的社区

在非洲和亚洲多数地区及拉丁美洲、加勒比海诸岛的某些偏僻地区，所有盲童中 50%~70% 的角膜有多个瘢痕。其主要致病因素是维生素 A 缺乏，这常与严重的蛋白能量营养不良、麻疹和因腹泻所致的营养吸收不良有关。其他病因包括传统眼科医药和新生儿淋球菌性眼炎。其发病率可大于儿童的 1%，且在這些儿童中死亡率高。

社会经济发展和卫生保健居于中等水平的社区

在这些地区，儿童常对麻疹获得了免疫力，营养不良亦不常见。很少见到角膜瘢痕，而先天性白内障和先天性青光眼成为儿童失明的主要病因，且与先天性风疹综合征有关。目前这种情况见于拉丁美洲的大部分地区，亦可能常见于东欧、非洲和亚洲经济较发达的地区。盲童的发病率大约为儿童的 0.5%。

卫生保健服务发展健全的地区

在这些地区，由于计划免疫的结果，麻疹或风疹所致的失明不常见。不会发生营养不良。在儿童中极少见到致盲的角膜瘢痕，先天性白内障常常为家族性的。失明的主要原因为视网膜和视神经的遗传性疾病以及早产儿视网膜病，后者见于在产后病房接受过监护的极低出生体重儿。盲童的发病率大约为 0.25%。这些地区位于北美、澳大利亚、西欧、日本、新西兰和发展中国家的某些大城市。

小的或偏远的社区

在实行封闭式通婚习俗的社区,遗传性疾病是儿童期失明的主要原因。这种情况常发生于一些小的岛国特别是在东地中海地区一些国家和有特定少数民族或宗教传统的一些社区。

值得注意的是儿童期失明的发病和病因,存在着广泛的地区性差异,在很大程度上取决于卫生服务水平。进一步讲,必须承认对儿童期失明的流行和发生情况仅有极少的确切数据,故在作预测时应注意到这一点。前面列举的各种原因,常常导致对这个问题的严重程度估计过低。

儿童期失明的定义在此不包括有严重弱视的患儿,这些患儿也需要进行特殊的教育,严重弱视的儿童数目相当于失明儿童数。

2. 儿童期失明的原因和目前的控制措施

婴儿期失明多是由于妊娠和产前发生的疾病所致。而年龄较大的儿童失明常见的原因是营养不良、感染、肿瘤、创伤、神经变性疾病和中毒性/代谢性疾病。

出生前期的失明原因

通常，在工业化国家约 50% (30%~70%) 的盲童目前已得到证实 (见表 2)。从预防的观点，目前主要可分为以下两组病因：

- 遗传因素：为欧洲儿童失明的主要原因；
- 非遗传因素：除发达国家外，风疹和弓形体宫内感染已被证实。其他的非遗传因素包括巨细胞病毒感染，有的系因先天性白内障和先天性青光眼，其他的先天性畸形（无眼畸形、小眼畸形、眼部分裂开症）和因吸烟、酗酒以及可能因吸入环境毒素所致的宫内中毒。

遗传因素

有关盲童的产前和遗传性病因因素资料了解甚少，且主要来源于发达国家。因遗传导致的失明障碍通常是一组基因畸形，遗传性视网膜营养不良和眼萎缩在发达国家常见，同时小眼畸形、先天性白内障、先天性青光眼、视网膜胚细胞瘤和白化病也很严重。

表 2 不同国家儿童出生前或遗传性失明的构成比

国家和地区	年份	数据来源	产前因素所致失明 (%) ^a	遗传性失明 (%) ^a
非洲				
马拉维	1977	儿童调查	31	—
尼日利亚	1979	盲人学校	26	—
坦桑尼亚	1978	盲人学校	16	—
平均			25	—
美洲				
阿根廷	1990	医院	49	—
智利	1974	盲人学校	67	—

2. 儿童期失明的原因和目前的控制措施

续表

国家和地区	年份	数据来源	产前因素所致失明 (%) [*]	遗传性失明 (%) [*]
牙买加	1988	盲人学校	72	—
乌拉圭	1986	盲人学校	51	—
平均			60	—
东地中海				
塞浦路斯	1972	盲人学校	82	79
黎巴嫩	1975	盲人学校	69	68
沙特阿拉伯	1985	盲人学校	59	57
平均			70	70
欧洲				
荷兰	1975	视力伤残机构或学校	62	45
挪威	1990	盲人登记	68	29
土耳其	1989	盲人学校	60	—
英格兰	1986	盲人登记	—	50
英格兰	1988	盲人登记	—	50
苏格兰	1987	盲人学校	—	48
平均			65	45
西太平洋				
日本	1985	盲人学校	—	73

* 未能得到数据

遗传性视网膜营养不良 包括 Leber 先天性黑蒙、典型的视网膜炎色素沉着症的发病早期、与其他综合征有关的色素性视网膜病变和视锥、视锥-视网膜杆和黄斑营养不良。

遗传性眼萎缩常常是常染色体显性遗传，且多在青少年发病。

小眼畸形 可能单独发生或为某复杂的综合征的一个部分。这也可能与普通的或囊性的葡萄膜裂开有关。小眼畸形和无眼畸形可以发生在同一个家庭，故常常应该从遗传方面一起考虑。

先天性白内障 在地中海盆地最多见，且在一些热带国家比在北欧多见。在不同国家其病因不一。例如在欧洲和北美，有半数的先天性白内障是由于遗传决定的，然而在其他国家因风疹所致者占有更高比例。双眼先天性白内障使视力受到极大影响，在出生后头几个月中可经外科手术治疗，囊内白内障摘除术在儿童是不可行的，但是简单的冲洗和抽吸囊内摘除术可获满意效果。有的外科医师发现，如果摘除晶体可能有一些并发症，则可应用一种特殊的器械（玻璃体）。若出现弱视时，要紧的是使无晶体情况得以迅速纠正。

先天性青光眼 在某些社区被认为是由于遗传所致，尽管在发达国家

家族性遗传性疾病并不常见。因此可能有潜在的并非家族遗传性疾病，而只有当受累的婴儿出生时其障碍才被诊断。尽管有必要局部用药，先天性青光眼也可经外科治疗。

视网膜胚细胞瘤 早期发现检查作为防盲措施的一部分。通常认为视网膜胚细胞瘤在非洲和亚洲一些国家的发生率高于欧洲和美洲，且在这些国家其病情更加严重。处理是早期检查和治疗，通常是眼球摘除。在有条件的地方并能及早诊断时，可行放射治疗。

白化病 是失明的一种不常见的病因，但却是导致视力障碍的重要因素。

目前在工业化国家对单基因疾病的控制措施包括对携带异常基因新生儿的筛查、潜在的携带者父母的筛查、基因的鉴定及对有或无选择性流产者进行产前诊断。这些方法常常费时，或需要先进的技术，某些社会在伦理上对之也许还不能接受。

常染色体隐性遗传性疾病在塞浦路斯和黎巴嫩以单基因疾病所占比例较高，其原因可能是近亲婚配。在土耳其所有婚配者的 20% 是在同一家族内，其相应的因素在巴基斯坦西北部可高达 80%。已知近亲结婚有很高的常染色隐性遗传性疾病的危险。

尽管对急性遗传性眼病的基因检查尚无确切证据提示其有无任何区别，但这对个别家庭而言是极为重要的。

非遗传性原因

胚胎对环境影响具有敏感性，这些影响对孕妇并无危害，但可使尚未出生的胎儿发生严重畸形。这些影响包括风疹病毒、离子辐射和酒精。

先天性风疹综合征 (CRS) 在全世界均有发生，见于其母亲在妊娠前 20 周内感染过风疹病毒的婴儿。在这些无免疫的母亲中，病毒可通过胎盘导致胎儿各个系统和眼的畸形。包括先天性心脏病、耳聋、小头畸形、白内障、小眼畸形、青光眼和视网膜病。在有风疹感染流行的社区，CRS 同样是失明和其他儿童伤残的重要原因。许多有 CRS 的儿童有多种伤残，因此其在出生后头五年中死亡率高。

CRS 和其眼的表现，即儿童的失明可通过选择性地对所有生育期的妇女加强风疹病的免疫力而得以预防。主动免疫于自然感染后获得，并可能获得终身免疫。许多免疫策略已经试图获取这种物质，然而迄今为止，尚无任何一种方法获得完全成功。

• 在年龄为 10~15 岁的女孩中的一项免疫策略，在澳大利亚、英国和一些其他欧洲国家，对过去发现的生育期抗风疹病毒抗体阴性的妇女采用

选择性免疫措施。但不利的是病毒在儿童、未受到保护的男子和年轻妇女中一直保持着自然的循环。

· 另一途径于正在开始实行的项目中,对所有 12 个月的儿童接种麻疹、腮腺炎、风疹联合疫苗(MMR),对所有年龄在 12 岁以下的儿童给予风疹的免疫。其基本原理是阻断风疹病毒在小儿中的传播,从而使易感妇女接触病毒的可能性减少。这个策略已在加拿大和美国采用。从 80 年代早期,美国的风疹和 CRS 的发病已显著下降。

为了消除 CRS,采用多渠道方式效果可能更好,以确保阻断其传播和保护高危人群两个方面。然而,在发展中国家应用风疹疫苗有两个问题。第一,少数发展中国家曾报道他们有一个 CRS 的问题;第二,除非风疹疫苗覆盖率至少达到 80%,否则对年幼的儿童采用风疹疫苗可能会使其 CRS 的发生率急剧增加,这是因为估计有更多的接近生育年龄的妇女尚未获得免疫之故。普通的风疹疫苗只有当其免疫覆盖率高而且能持续时才是适宜的。

对 CRS 患儿早期诊断并将其安排到专门的先天性白内障或先天性青光眼治疗中心,可使 CRS 患儿视力恢复或防止将来视力丧失。

在发达国家婴儿出生时的失明中,单纯的或与中枢神经系统改变有关的视神经发育不全可能占有重要比例。这主要与母亲饮酒、糖尿病和妊娠期应用某些药物有关。可是这些情况在发展中国家报道很少。

宫内感染 作为新生儿失明和中枢神经系统损害的一个原因,在极为贫困、缺乏卫生和营养的条件下发生率较高。由风疹、弓形体或巨细胞病毒所致的宫内感染可导致各种眼的畸形,或与脑病及视神经萎缩所致的失明有关。

由母亲传给胎儿的人类免疫缺陷病毒(HIV)将会使其在儿童期自身对各种病毒性疾病在眼部尤其是视网膜的易感性增加。

新生儿期的失明原因

在产前和新生儿时期(出生和出生后头四周),有三组主要的致盲原因:产伤、新生儿眼炎和早产儿视网膜病。

产伤

从 70 年代初,在发达国家由于产科技术得以改善,生产和分娩时的物理性创伤已不常见。然而在发展中国家,产伤仍然是引起中枢神经系统损害所致视力障碍的一个重要因素。比如,已经注意到在南太平洋一些岛国,由于产伤所致颅内出血的发生率有所增加,这是预防措施受到忽略的一个

领域。

以组织缺血和/或出血所致的生化改变为特征的分娩时,窒息是另一个严重脑损伤的潜在因素。出生过程中的窒息在过去被视为失明的一个主要原因。尽管分娩时的损害可能导致皮质和白质损伤,导致脑瘫和皮质盲。最近基于流行病学研究的发现,表明这不再是儿童失明的常见原因。

新生儿眼炎

新生儿眼炎(ON)⁽²⁾是指在出生后头四周内发生的化脓性结膜炎、奈瑟淋球菌和沙眼衣原体是常见的两种致病原,而前者被更加引起关注的原因是因为其具有潜在的致盲因素。一些轻型结膜炎病例则是由其他不同类型微生物所引起的。

新生儿可因分娩时经过母亲已感染致病原的产道而使其眼部感染。多在出生后3天内表现出症状。大约30%未经治疗的患淋球菌性眼炎的新生儿将发展为严重的眼并发症,这些并发症常可导致失明。因此新生儿眼炎是一种眼的急症,应尽可能迅速地予以诊断和治疗。

ON在全世界范围内广泛分布,虽然在不同国家其发生率有很大的差异。在已建立良好的产前保健的国家ON发生率降低,在这些国家中仅局限于产前范围,尤其是对新生儿眼的预防作为通常的措施,因此ON是一个极为重要问题,是新生儿发生眼病及新生儿失明的重要原因。

对ON的控制有三个主要策略:通过对已感染的父母进行产前治疗以预防疾病,出生时的预防和对新生儿临床疾病的治疗。

预防ON的最好方法是在产前保健计划中对已感染的母亲进行诊断和治疗。如做不到这一点,则应鼓励应用一般的眼病预防法;包括在出生后立即清理婴儿眼睛,局部一次性用药。1%四环素眼膏和1%硝酸银眼药水有极好的预防效果。四环素具有廉价、副作用少的优点,而硝酸银已很古老、药源缺乏,还有可能导致化学性结膜炎和偶尔致角膜损害。

对新生儿急性ON的治疗一定要及时、彻底。在世界各地的考察表明,淋球菌感染已对青霉素存在抗药性。其治疗至少包括系统地应用抗生素,选用头孢噻肟三嗪(Ceftriaxone)或卡那霉素,轻柔、频繁地对眼睛进行清洗后再用1%四环素眼膏。传统的助产士、接生人员必须接受过预防和处理这种感染的培训。更进一步,对有ON婴儿的父母亲应建议做性传播性疾病的检查。

早产儿视网膜病

早产儿视网膜病 (ROP) 是导致早产婴儿的一种潜在性失明情况。本病早在 40 年代被首次报道, 最初称之为晶体后视网膜纤维增生症。在过去 10 年中发现其发生主要与早产儿出生后的高浓度吸氧有关。在其后的一个时期, 随着用氧浓度的降低, 尽管 ROP 的发生率明显下降, 但却未像所期望的那样被完全消除。进而言之, 如若取消氧疗, 则婴儿的发病率和死亡率将会令人难以接受的升高。

自此以后, 对新生儿的管理, 尤其是对提高早产婴儿的存活率已有了许多改进。最近的研究表明, 尽管对氧的应用有密切监测, 严重的急性 ROP 的发生率、更重要的是其瘢痕后遗症所致的视力障碍仍然正在增加 (故称之为第二次流行)。这次流行是由于早产婴儿的存活率有所增加, 这些婴儿有高度危险性, 他们是因 ROP 而致失明的唯一对象。

出生低体重和胎龄小者, ROP 发生率高。目前报道在其幸存者中的发生率依次为: 急性 ROP, 50%~85% (出生体重<1000g)、35%~60% (出生体重<1500g); 瘢痕性 ROP 为 4%~15% (出生体重<1000g)、1.5%~9.0% (出生体重<1500g)。ROP 的国际分类法^(3,4)已经被批准在各中心之间进行比较, 尽管其方法不同, 通过多次检查和随访观察已报道的发生率仍存在影响。

有关 ROP 的病因学在许多方面了解甚少, 在精心的新生儿护理下而得以恢复的婴儿中仍有 ROP 发生。已经证明无氧气浓度监测或持续的氧疗无论是对 ROP 的发生率或其严重程度及诱因均有影响。毋庸置疑, 在较大的早产儿中 ROP 的下降是由于密切监测氧气应用的结果。已经提出的许多高危因素中, 经分析有少数被证实不具有决定性重要意义。近来研究了视力的可能作用, 总结近年来的认识现状表明, ROP 是不能被完全预防的, 考虑与早产儿的必然性和其他产前问题以及其治疗有关。可能因伦理观念不同而减弱对本病的注意力。

对这种情况的自然历史, 最近研究已经从理论和实践上提供了饶有兴趣的见解。由于视网膜病变的发生和严重程度受到新生儿本身的影响, 所以其发生的时间和最后的结局更多的取决于婴儿发育的阶段。因此, 后者更为重要, 在较小的且常患疾病的患儿中比较多见, 而与氧疗的关系不太密切。急性 ROP 发生于与胎龄有关的一个狭小范围内, 在 31 周以前和 44 周以后很少发生。在这个孕龄后, 1 度或 2 度急性 ROP (指仅在前面的无血管视网膜和后面的多血管视网膜之间仅有一条明显的分界线或嵴) 不会导致失明, 3 度和 4 度 (血管纤维增生、视网膜剥脱) 则有主要的利害关系。

2度的视网膜病变开始于1区或2区；而3度多发生在34~42孕周之间（见图1和附录2）。

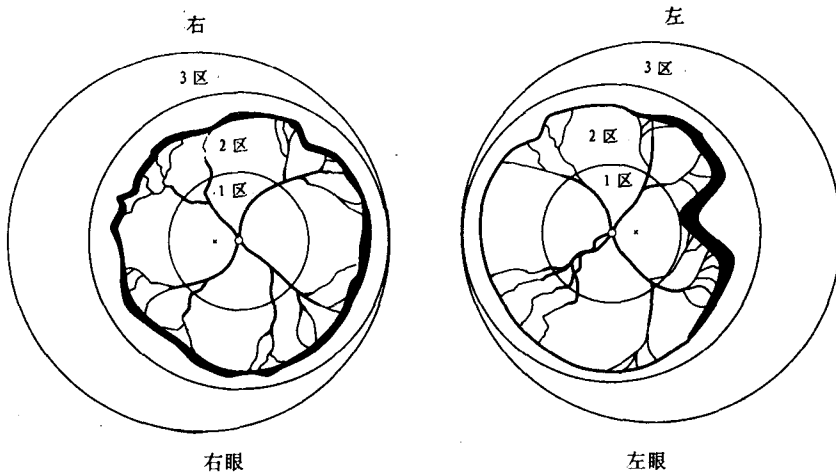


图1. 早产儿视网膜病

右眼：约在11点钟见2区内有3度ROP改变。

左眼：约在4点钟见2区内有3度ROP改变。

大约30年前，推测ROP是由眼科学家来鉴定的。通过观察视网膜动脉，可指导对严重疾病的预防。由于许多原因证明并不是这样，许多年来眼科学家的作用仅仅在于鉴定，由于他们既不能弄清这种情况的影响因素，也不能提供有效的治疗。这种认识在1988年被ROP冷冻治疗中心的研究结果所改变，他们报告对3度以上的疾病应用冷冻治疗，可使其不良结局明显减少⁽⁵⁾。这个发现被以后的文章证实，从而首次使ROP进入到眼科学家的治疗学领域。

对ROP的筛查是非常重要的，对此虽然还不是公认的策略，但很明显地表明这是一个重要的问题。首先应确定筛查的目的和对象。其次应考虑由于这种检查耗时，需要有经验的专家评议和不能委托给年轻的眼科人员。以全世界为基础，潜在性致盲的ROP相当少见，而且由于眼科技能可在短期内提供，对ROP的筛查应尽可能地简单、快速。筛查严重的ROP适宜的指南见附录2。

儿童期的失明原因

干眼病

对全世界维生素A缺乏症的范围已在临床调查的基础上得到估计⁽⁶⁾。