

慢性高原病脑的 MR 灌注加权成像评价

包圆圆, 鲍海华

(青海大学附属医院影像中心, 青海 西宁 810001)

摘要:目的 探讨慢性高原病(CMS)患者脑灰质、白质血流动力学变化。方法 共纳入 14 例 CMS 患者和 12 例健康高原志愿者,行常规 MRI 扫描及 PWI 扫描,通过相应后处理,得到不同脑灰质核团及额叶白质的相关血流动力学参数,并比较 2 组各数值的差异。结果 CMS 患者脑灰质、白质的相对脑血流量(rCBF)[CMS 胼胝体压部 rCBF(40.57±18.89) mL·100 g⁻¹·min⁻¹,正常 rCBF(64.56±18.55) mL·100 g⁻¹·min⁻¹]较正常组减小(P<0.05);而且平均通过时间(MTT)及达峰时间(TTP)[CMS 胼胝体压部 MTT(6.63±1.95) s,正常 MTT(4.80±2.17) s;CMS 胼胝体压部 TTP(26.86±4.67) s,正常 TTP(23.17±3.01) s]延长(P<0.05)。结论 CMS 患者脑内可能存在侧支循环代偿;CMS 患者脑血流动力学较正常组存在差异;MR PWI 是一种诊断 CMS 的重要方法。

关键词:慢性高原病;脑;灌注加权成像

DOI:10.3969/j.issn.1002-1671.2019.07.004

中图分类号:R135.6;R322.81;R445.2 **文献标志码:**A **文章编号:**1002-1671(2019)07-1042-05

Evaluation of MR perfusion weighted imaging of the brain chronic mountain sickness

BAO Yuan, BAO Haihua

(Imaging Center, the Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001, China)

Abstract; Objective To investigate the hemodynamic changes of the gray matter and white matter in patients with chronic mountain sickness (CMS). **Methods** 14 CMS patients and 12 healthy volunteers were recruited in this study. All of them were performed by routine MRI and perfusion weighted imaging (PWI) scans. After the appropriate post-processing, the relevant hemodynamic parameters of different gray matter nuclei and white matter of frontal lobe were obtained, and the difference of each value between the two groups was compared. **Results** The relative cerebral blood flow (rCBF) decreased in the brain gray matter and white matter in CMS patients when compared with normal group (P<0.05) [rCBF of the splenium of the corpus callosum was (40.57±18.89) mL·100 g⁻¹·min⁻¹ for CMS patients, and (64.56±18.55) mL·100 g⁻¹·min⁻¹ for normal group], and at the same time, mean transit time (MTT) and time to peak (TTP) were both prolonged (P<0.05) [MTT of the splenium of the corpus callosum was (6.63±1.95) s for CMS patients, and (4.80±2.17) s for normal group; TTP of the splenium of the corpus callosum was (26.86±4.67) s for CMS patients, and (23.17±3.01) s for normal group]. **Conclusion** Collateral circulation may exist in CMS patients' brain. There are cerebral hemodynamic differences between CMS patients and healthy volunteers. MR PWI is an important way for diagnosis of CMS.

Key words: chronic mountain sickness; brain; perfusion weighted imaging

慢性高原病(chronic mountain sickness, CMS)严重影响着高原居民的健康,常引起全身其他各个脏器的损伤,尤其是对心、脑、肾脏等重要脏器的损伤较为严重。该病属于全身系统性疾病,而脑对缺氧极为敏感,因此本研究采用 3.0T MR 灌注加权成像(perfusion weighted imaging, PWI)技术了解 CMS 患者脑血流动力学的变化情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 11 月至 2018 年 4 月在青海大学附属医院就诊的 CMS 患者资料,根据 CMS 的青海标准^[1],即成年男性血红蛋白≥21 g/dL,成年女性血红蛋白≥19 g/dL;CMS 排除标准:(1)肺气肿、支气管炎、支气管扩张、肺泡纤维变性、肺癌等;(2)慢性呼吸功能紊乱者或某些慢性病变而引起的低氧血症,并导致继发性红细胞增多的患者;(3)居住在海拔低于 2 500 m 地区的人群。正常高原健康志愿者标准:以往无任何心脑血管疾病、颅内未见明显病变,体格检查无明显阳性体征,血常规、尿常规等相关实验室检查都正常。本研究共纳入 CMS 患者 14 例,年龄 25~

作者简介:包圆圆(1993-),女,四川省广安市人,在读硕士。研究方向:中枢神经系统疾病。

通信作者:鲍海华, E-mail: baohelen2@sina.com

基金项目:青海省科技厅科技计划项目(2017-SF-158);国家自然科学基金项目(81060117)。

63 岁,平均(45.89±7.01)岁,招募高原正常志愿者 12 例,年龄 21~65 岁,平均(42.56±11.91)岁,行常规 MRI 扫描脑实质未见明显异常后,立即行 PWI 扫描;所有受试者均签署知情同意书。

1.2 检查方法 采用 Philips 3.0T MR 成像仪,标准头颅 8 通道相控阵线圈。PWI 扫描采集使用场回波(field echo, FE)-EPI 序列,扫描参数:TR 2 000 ms, TE 30 ms,反转角 75°,层厚 4 mm,层间距 1 mm,层数 40, FOV 224 mm×224 mm,扫描覆盖全脑,总时间 1 min 18 s。所有序列扫描均由同 1 名高级职称影像技师操作完成。由专业护理人员留置 20 号留置针,以 4 mL/s 注射流率经高压注射器快速静脉团注钆双胺注射液,并在团注对比剂的同时快速扫描,对比剂剂量 0.1 mmol/kg,总剂量约 10~15 mL。

1.3 图像分析及处理 将原始 PWI 数据传输至 Philips Extended MR Work Space 2.6.3.2 工作站,得到灌注伪彩图,再对原始图像运用动脉输出函数进行拟合,得到大脑中动脉的灌注参数,然后选取 ROI,大小范围约 15~30 mm²,在选取 ROI 时避开血管及脑沟、裂。采集脑各 ROI 区的相关参数,主要包括双侧额叶白质、双侧尾状核、胼胝体压部、双侧背侧丘脑及双侧海马区域的相应灌注参数。

1.4 统计学分析 采用 SPSS21.0 统计软件对数据进行正态性检验,经检验两样本均符合正态分布,对 2 组颅内相同双侧灰白质部位的参数进行平均后采用独立样本的 *t* 检验。

2 结果

2.1 CMS 患者及正常志愿者脑灌注图像伪彩图 (图 1,2)及后处理灌注曲线图(图 3,4)。

2.2 脑部 PWI 参数及统计结果 CMS 患者脑灰质中,几乎所有的部位平均通过时间(mean transit time, MTT)及达峰时间(time to peak, TTP)延长均有意义($P<0.05$);胼胝体压部所有灌注数据均有意义($P<0.05$);额叶白质则是相对脑血流量(relative cerebral blood flow, rCBF)及 TTP 有意义($P<0.05$)(表 1)。

3 讨论

3.1 MR PWI 的特点 MR PWI 是利用“首过效应”采用快速回波成像技术研究脑血流灌注变化,将组织对比剂浓度的变化转变为弛豫时间的变化,利用示踪剂血流动力学的原理,最后通过时间-浓度曲线算法算出各部位灌注参数值[相对脑血容量(relative cerebral blood volume, rCBV)、rCBF、MTT、TTP],提供血流灌注信息^[2-3]。灌注一般有 3 种方法,即 MR 动态磁敏感对比成像、动态增强扫描和 MR 动脉自旋标记成像。

3.2 CMS 的特点 CMS 是指长期生活在海拔 2 500 m 以上的高原居民,对高原低氧环境失去习服而导致的一系列临床症状,如头晕、头痛、气喘和/或心悸、失眠、乏力、注意力不集中、健忘等,但主要表现为红细胞增多(女性血红蛋白≥19 g/dL,男性血红蛋白≥21 g/dL)。在青海举办的第六届国际高原医学大会上确立了 CMS 的定义^[1]。调查发现,男性的发病率明显高于女

表 1 脑灰质、白质相应灌注参数($\bar{x}\pm s$)

	<i>n</i>	rCBF(mL·100 g ⁻¹ ·min ⁻¹)	rCBV(mL/100 g)	MTT(s)	TTP(s)
额叶白质					
CMS 组	14	49.90±17.69*	4.98±1.43	6.22±1.32	27.79±2.97**
正常组	12	65.73±15.58	5.92±2.31	5.33±2.19	22.17±4.20
胼胝体压部					
CMS 组	14	40.57±18.89*	3.73±1.55*	6.63±1.95*	26.86±4.67*
正常组	12	64.56±18.55	6.38±4.24	4.80±2.17	23.17±3.01
海马					
CMS 组	14	54.99±22.03	5.84±2.78	6.57±2.11*	26.29±3.58*
正常组	12	54.93±7.85	4.81±2.42	4.81±2.02	21.50±3.30
背侧丘脑					
CMS 组	14	94.65±36.18	7.89±2.86	5.52±1.73*	26.21±3.26**
正常组	12	114.66±26.72	7.58±3.89	3.91±1.80	21.42±3.53
尾状核					
CMS 组	14	79.82±26.68	7.39±2.16	5.83±1.41*	25.35±3.18**
正常组	12	92.64±29.20	6.23±3.41	3.93±1.97	20.67±3.23

注:*, $P<0.05$; **, $P<0.01$

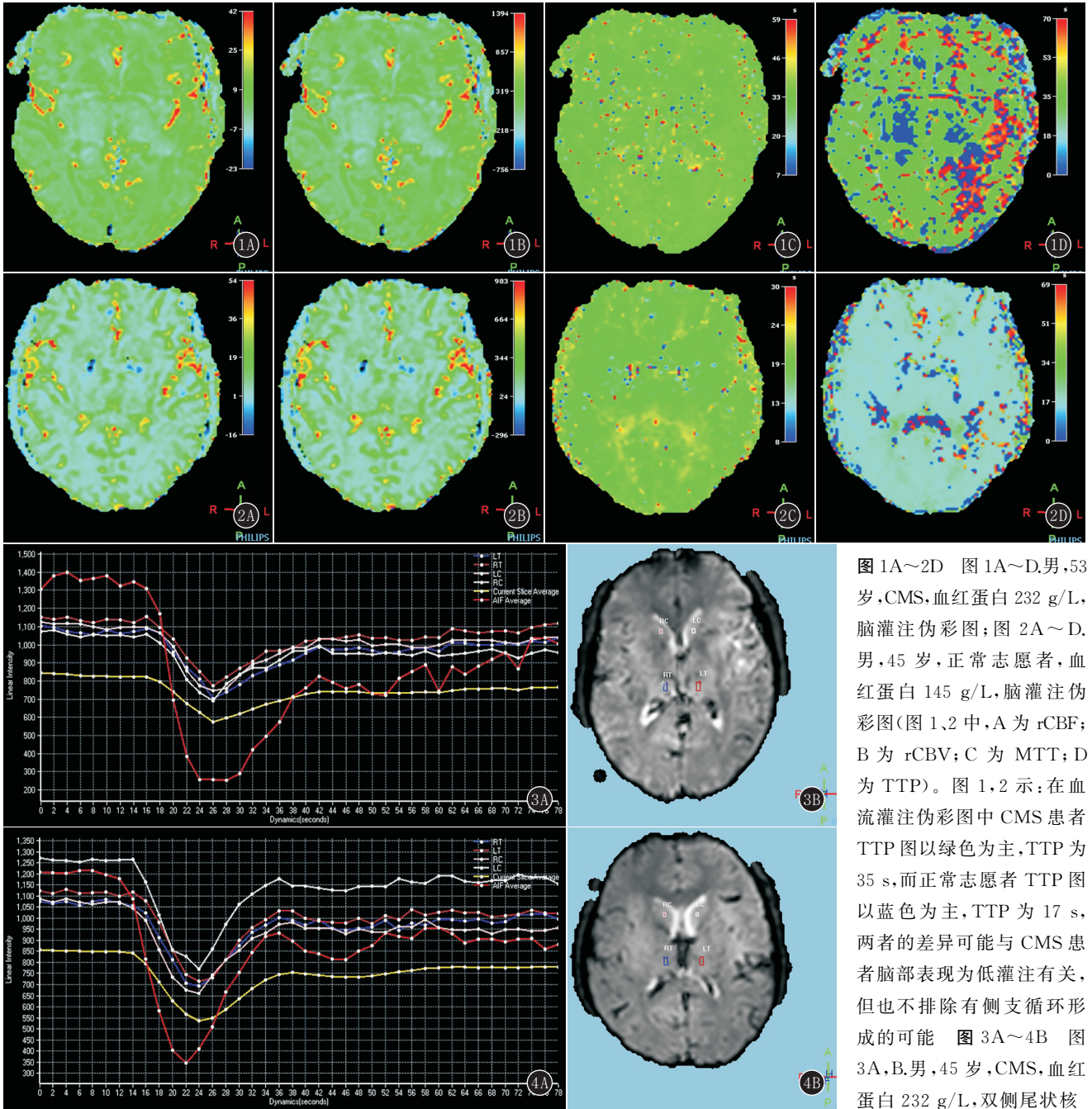


图 1A~2D 图 1A~D.男,53 岁,CMS,血红蛋白 232 g/L,脑灌注伪彩图;图 2A~D.男,45 岁,正常志愿者,血红蛋白 145 g/L,脑灌注伪彩图(图 1,2 中,A 为 rCBF; B 为 rCBV; C 为 MTT; D 为 TTP)。图 1,2 示:在血流灌注伪彩图中 CMS 患者 TTP 图以绿色为主,TTP 为 35 s,而正常志愿者 TTP 图以蓝色为主,TTP 为 17 s,两者的差异可能与 CMS 患者脑部表现为低灌注有关,但也不排除有侧支循环形成的可能 图 3A~4B 图 3A,B.男,45 岁,CMS,血红蛋白 232 g/L,双侧尾状核

头及背侧丘脑参数及 TIC;图 4A,B.男,27 岁,正常志愿者,血红蛋白 157 g/L,双侧尾状核头、背侧丘脑参数及 TIC。图 3,4 示:rCBF 图红线表示大脑中动脉灌注曲线,黄线代表当前层面平均灌注曲线,其余 4 条较为一致的曲线则为 ROI 的灌注曲线。灌注曲线图显示不管是大脑中动脉、基底节区层面的平均灌注曲线还是 ROI 的曲线,两者首过增强后,基线水平较增强前均有所降低,但 CMS 患者所有灌注曲线变化幅度均较正常者平坦,推测可能与脑内灰质核团的低灌注有关

性。因此本研究为消除性别差异,全部选取男性为研究对象。当人体进入高原后,高原的低氧环境会刺激人体细胞低氧诱导因子(hypoxia inducible factors, HIFs)表达增加,激活下游的红细胞生成素(erythropoietin, EPO)基因合成和分泌增多,促进红细胞生成增加,从而引起红细胞量增加,这是机体在低氧环境下的代偿性反应,有利于改善机体的供氧。如果红细胞增生过度,血液的黏滞度增高,血流速度缓慢,而影响

组织的供氧进而加重组织的缺氧,更有甚者导致 CMS^[4]。

3.3 MR PWI 脑血流动力学评价 PWI 获得灌注的参数有以下几个:rCBF、rCBV、MTT、TTP。通过以上这些参数可以获得关于脑血流灌注的具体情况:①侧支循环信息,MTT 延长,rCBV 增加或尚可;②灌注不足,MTT 明显延长,rCBV 减少,rCBF 明显减少;③过度灌注信息,rCBV 和 rCBF 明显增加;④血流再灌

注信息, MTT 缩短或正常, rCBV 增加, rCBF 正常或轻度增加^[5]。

3.4 CMS 脑血流动力学分析 CMS 患者血液黏滞度增高因而血流缓慢, 导致 rCBF 降低, 在脑灰质、白质均有统计学意义, 表明这些部位都处于缺血缺氧状态, 但是 rCBV 大多无统计学意义, 仅胼胝体压部有意义, 可能与样本量不足或者胼胝体压部对缺氧更敏感有关。上述参数分析中 MTT 延长, rCBV 增加或尚可, 可提示侧支循环的形成, 而在本研究得出的结论中, MTT 延长且有统计学意义, 部分数据 rCBV 有意义, 可能提示 CMS 患者颅内侧支循环形成。

3.5 CMS 患者脑灌注评估 虽然王芳芳等^[6]研究发现高原原居者在高海拔生活 1 年后脑灰质、白质未发现显著性差异, 但国外研究结果显示脑灰质存在显著性差异(2 年后), 推测 CMS 患者脑灰质、白质较正常人存在差异。国外研究结果脑灰质改变与本研究结果中 CMS 患者脑灰质灌注参数较正常人存在差异相符。Koenig 等^[7]认为 TTP 的延长是侧支循环建立或血流速度减慢 2 方面的原因, 但高培毅等^[8]认为 TTP 延长的最主要原因可能为血流速度的减慢。CMS 患者由于血红蛋白增加, 血液黏滞度升高, 因而血流速度缓慢, TTP 值较正常组延长且有统计学意义, 但也不排除 CMS 患者有侧支循环建立的情况。CMS 患者脑组织缺氧, 而灰质较白质更敏感^[9], 因而在选取 ROI 时, 多选取灰质核团。研究发现, 居住在高原的居民脑血流量较正常平原居民低 20%, Hoiland 等、Ainslie 等通过对长期生活在海拔 4 300 m 的秘鲁土著居民研究发现, 左右大脑的平均动脉-静脉氧含量差异为 (7.9±1) vol%, 相比于海平面的平均动脉-静脉氧含量差异为 6.5 vol%, 高于海平面约 20%, 这表明高原居民脑血流量较正常平原居民低约 20%^[10-11]。本研究示 CMS 患者额叶白质 rCBF 下降及 TTP 延长较正常组有统计学意义, 相应 rCBV 及 MTT 无统计学意义, 而灰质核团 MTT 均有意义, 推测可能与白质对缺血缺氧没有灰质核团敏感有关。此外, 胼胝体压部 rCBF、rCBV 均较正常组减小且 MTT 及 TTP 延长, 说明胼胝体压部对缺氧非常敏感, 该结论与 Maa 等^[12]阻性睡眠呼吸暂停综合征患者胼胝体存在改变的结论相符。邓文友^[13]研究表明, CMS 患者尾状核头的平均峰度值及 ADC 值差异, 提示局部基底节结构的扩散及微循环灌注均发生改变。Rimoldi 等^[14]研究发现长期居住在高原地区的儿童, 执行能力及记忆能力等学习能力有不同程度的下降; 而本研究中, 海马、背侧丘脑及尾状核 rCBF、rCBV 较正常组变化均无统计意义, 但 MTT 及 TTP 均延长有统计学意义,

因而表明以上部位也缺氧, 推测该部位功能有不同程度的受损。

综上所述, CMS 患者不管是深部灰质核团还是白质灌注情况均较正常高原人群有不同程度的改变, CMS 患者正是因为缺氧而导致血红蛋白浓度的变化, 使大脑血流的氧运输发生改变, 因而导致了脑部血流动力学的改变, 进而导致脑微结构及功能等各方面的改变。而脑 MR PWI 能够提供脑微循环方面的信息, 先于脑微结构发生变之前就能提供脑部血流动力学方面的信息, 而且还能提供侧支循环等方面的信息, 因而对 CMS 的进一步研究诊断及治疗各方面都有重要的意义。

参考文献:

- [1] 国际高原医学会慢性高原病专家小组. 慢性高原病青海诊断标准 [J]. 青海医学院学报, 2005, 26(1): 3-5. DOI: 10.13452/j.cnki.jqmc.2005.01.002.
- [2] 戴建平, 沈慧聪, 李少武. 磁共振脉冲序列在中枢神经系统中的应用(二) [J]. 磁共振成像, 2010, 1(4): 305-310. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8034.2010.03.013.
- [3] LEÓN-VELARDE F, MAGGIORINI M, REEVES J T, et al. Consensus statement on chronic and subacute high altitude disease [J]. High Alt Med Biol, 2005, 6(2): 147-157. DOI: 10.1089/ham.2005.6.147.
- [4] 格日力, 欧珠罗布, 柳君泽, 等. 高原医学 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2015: 46-169.
- [5] 王 静, 周宏伟, 孔博玉, 等. 应用 MR 弥散和灌注技术分析大脑中动脉狭窄供血区血流状况的比较 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2011, 37(2): 351-356, 封 3. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7717.2008.05.019.
- [6] 王芳芳, 鲍海华, 孔德民, 等. 平原正常成人脑的高海拔适应性改变: 静息态 fMRI 研究 [J]. 实用放射学杂志, 2017, 33(1): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2017.01.001.
- [7] KOENIG M, KRAUS M, THEEK C, et al. Quantitative assessment of the ischemic brain by mean of perfusion related parameters derived from perfusion CT [J]. Stroke, 2001, 32(2): 431-437. DOI: 10.1007/s00266-008-9235-6.
- [8] 高培毅. 脑梗死前期脑局部低灌注的 CT 灌注成像表现及分期 [J]. 中国卒中杂志, 2008, 3(2): 114-119. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2008.02.008.
- [9] 王铎尧, 鲍海华, 赵希鹏, 等. 慢性高原病脑部 MSCT 表现与血流动力学研究 [J]. 实用放射学杂志, 2011, 27(3): 322-326. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2011.03.003.
- [10] HOILAND R L, BAIN A R, RIEGER M G, et al. Hypoxemia, oxygen content, and the regulation of cerebral blood flow [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2016, 310(5): R398-R413. DOI: 10.1152/ajpregu.00270.2015.
- [11] AINSLIE P N, SUBUDHI A W. Cerebral blood flow at high altitude [J]. High Alt Med Biol, 2014, 15(2): 133-140. DOI: 10.1089/ham.2013.1138.
- [12] MAA E H. Hypobaric hypoxic cerebral insults; the neurological consequences of going higher [J]. NeuroRehabilitation, 2010, 26(1): 73-84. DOI: 10.3233/NRE-2010-0537.

素 B1 缺乏引起的,好发于嗜酒者。MRI 表现为对称性发病,累及范围广,好发于丘脑、乳头体、四叠体及中脑导水管周围灰质,增强检查以乳头体强化最具特征性。Wilson 病^[13]是一种铜代谢异常的常染色体隐性遗传病,主要累及豆状核、尾状核、丘脑及小脑齿状核。典型 MRI 表现为双侧豆状核对称性长 T₁、长 T₂ 信号,俗称“熊猫眼征”。(3) 感染性疾病,许多病毒性脑炎涉及丘脑,包括乙脑、西尼罗河脑炎、朊蛋白病等。临床表现各异,需通过腰穿、病原学及影像学检查鉴别。克-雅氏病^[14]是一种由于朊病毒蛋白在神经元中积累引起的神经退行性疾病。MRI 表现为脑内多发 DWI 高信号,主要累及皮质和基底核,亦可累及丘脑枕部表现为对称性 DWI 高信号(即“曲棍球棒”征),晚期进展为弥漫性皮质萎缩。(4) 原发性肿瘤,双侧丘脑弥漫性低级别星形细胞瘤(WHO II 级)罕见, MRI 表现为双侧丘脑肿胀,伴明显的占位效应,增强检查病灶无明显强化。可见, MRI 检查有助于 Percheron 动脉梗死与其他双侧丘脑病变的鉴别诊断。

随着 Percheron 动脉梗死的报道越来越多,发现其临床表现具有广泛性、非特异性,早期诊断较为困难。临床表现为突发意识障碍的患者,需考虑到 Percheron 动脉梗死可能。Percheron 动脉梗死累及范围局限,特征性 MRI 表现为双侧丘脑旁正中区对称性 DWI 高信号、ADC 低信号,伴或不伴丘脑前部和中脑病变(“V”字征)。DWI-FLAIR 不匹配提示临床可行相应溶栓治疗,及时挽救可逆性的脑损伤,从而改善患者预后。

综上所述,结合患者的影像学检查,尤其是 MRI 技术可帮助明确 Percheron 动脉梗死的诊断,从而为临床治疗及预后提供依据。

参考文献:

- [1] LAZZARO N A, WRIGHT B, CASTILLO M, et al. Artery of percheron infarction; imaging patterns and clinical spectrum[J]. AJNR, 2010, 31(7): 1283-1289. DOI: 10.3174/ajnr.A2044.
- [2] PERCHERON G. The anatomy of the arterial supply of the human

thalamus and its use for the interpretation of the thalamic vascular pathology[J]. Z Neurol, 1973, 205(1): 1-13. DOI: 10.1007/BF00315956.

- [3] LAMOT U, RIBARIC I, POPOVIC K S. Artery of Percheron infarction: review of literature with a case report[J]. Radiol Oncol, 2015, 49(2): 141-146. DOI: 10.2478/raon-2014-0037.
- [4] 毕崇凤, 钱海蓉, 王小兵, 等. Percheron 动脉梗死的临床及影像学表现 2 例报告并文献复习[J]. 北京医学, 2016, 38(3): 214-217. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2016.3.007.
- [5] XU Z, SUN L, DUAN Y, et al. Assessment of Percheron infarction in images and clinical findings[J]. J Neurol Sci, 2017, 383: 87-92. DOI: 10.1016/j.jns.2017.10.033.
- [6] 王树庆, 韦 骏. CT、MRI 诊断 Percheron 动脉综合征(附 4 例报告)[J]. 实用放射学杂志, 2016, 32(4): 648-650. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2016.04.051.
- [7] 付 洁, 刘永刚, 李经伦, 等. Percheron 动脉梗死的临床和影像学特征[J]. 国际脑血管病杂志, 2015, 23(4): 265-269. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2015.04.006.
- [8] 李 慧, 郎文娟, 孙元元, 等. Percheron 动脉闭塞所致双侧丘脑梗死 9 例临床分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(7): 639-641.
- [9] EMERIAU S, SERRE I, TOUBAS O, et al. Can diffusion-weighted imaging-fluid-attenuated inversion recovery mismatch (positive diffusion-weighted imaging/negative fluid-attenuated inversion recovery) at 3 Tesla identify patients with stroke at < 4.5 hours? [J]. Stroke, 2013, 44(6): 1647-1651. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001001.
- [10] 刘姣姣, 汪永飞, 肖蓓蕾, 等. Percheron 动脉梗死二例[J]. 脑与神经疾病杂志, 2018, 26(6): 375-379. DOI: CNKI: SUN: LYSJ.0.2018-06-011.
- [11] 卢 璐. 丘脑静脉性梗死的临床和影像学分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(24): 53-55. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2016.24.026.
- [12] 高 平, 谢宝君, 李 光, 等. MRI 对 Wernicke 脑病的临床诊断价值[J]. 放射学实践, 2014, 29(1): 45-48. DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2014.01.015.
- [13] 卢 琦, 王安琴, 张春芸, 等. 常规 MRI 和 DKI 技术诊断肝豆状核变性疾病的对比研究[J]. 放射学实践, 2018, 33(4): 369-372. DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.04.009.
- [14] 黄承芳, 金红花, 杨 卫, 等. 散发性克-雅氏病一例[J]. 放射学实践, 2015, 30(12): 1235-1236. DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2015.12.019.

(收稿日期: 2018-11-18; 修回日期: 2019-01-23)

(上接第 1045 页)

- [13] 邓文友. DKI 联合 DWI 对不同程度慢性高原病大脑灰白质的研究[D]. 西宁: 青海大学, 2017.
- [14] RIMOLDI S F, REXHAJ E, DUPLAIN H, et al. Acute and chronic

altitude-induced cognitive dysfunction in children and adolescent [J]. J Pediatr, 2016, 169: 238-243. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.10.009.

(收稿日期: 2018-05-16; 修回日期: 2018-12-07)