

· 临床研究 ·

探究围绝经期亚临床甲状腺功能减退症患者的糖脂代谢、骨密度的变化

干异* 杨成会 游泽丽

凉山彝族自治州第一人民医院内分泌科, 四川 西昌 615000

中图分类号: R582.2 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 09-1298-05

摘要: **目的** 探讨围绝经期亚临床甲状腺功能减退症(SCH)患者糖脂代谢、骨密度(BMD)的变化。**方法** 选取2016年1月至2018年8月在医院内分泌专科就诊的围绝经期SCH患者120例为研究组,另选取同期至我院体检中心体检的围绝经期健康女性120名为对照组。采集2组受试人员空腹静脉血,检测并对比血清促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)水平;检测并对比2组受试者口服糖耐量及C肽(CP)释放试验中空腹血糖(FPG)、服糖1h后血糖(PBG1h)、服糖2h后血糖(PBG2h)水平及各时刻点C肽释放量(CP0h、CP1h、CP2h);检测并对比2组受试者腰椎L₂₋₄、髌部总体、左股骨颈、左股骨大转子骨密度(BMD)水平,采用Pearson相关性分析法评价TSH水平与糖脂代谢、BMD变化的关系。**结果** 研究组TSH、TC、TG、LDL、CP0h、CP1h、CP2h、FPG、PBG1h、PBG2h水平均明显高于对照组,且差异有统计学意义($P<0.05$);研究组HDL、腰椎L₂₋₄、髌部总体、左股骨颈、左股骨大转子BMD水平均明显低于对照组,且差异有统计学意义($P<0.05$);研究组患者血清TSH水平与血清TC、TG、LDL、FPG、PBG1h、PBG2h、CP0h、CP1h、CP2h水平呈显著正相关($P<0.05$),研究组患者血清TSH水平与血清HDL、腰椎L₂₋₄、髌部总体、左股骨颈、左股骨大转子BMD水平呈显著负相关($P<0.05$)。**结论** 围绝经期SCH患者糖脂代谢紊乱,BMD降低,且SCH水平与糖脂代谢、BMD有紧密关系。

关键词: 围绝经期;亚临床甲状腺功能减退;糖脂代谢;骨密度

The changes in glycolipid metabolism and bone mineral density in perimenopausal patients with subclinical hypothyroidism

GAN Yi*, YANG Chenghui, YOU Zeli

Department of Endocrinology, the First People's Hospital of Liangshan Yi Autonomous Prefecture, Xichang 615000, Sichuan, China

* Corresponding author: GAN Yi, Email: 527466291@qq.com

Abstract: Objective To investigate the changes of glycolipid metabolism and bone mineral density (BMD) in patients with subclinical hypothyroidism (SCH). **Methods** A total of 120 patients with perimenopausal SCH who were admitted to the endocrinology department of our hospital from January 2016 to August 2018 were enrolled as the study group. One hundred and twenty perimenopausal healthy women who were admitted to the physical examination center of our hospital at the same period were selected as the control group. Fasting venous blood was collected from the subjects of the two groups. TSH, FT₃, FT₄, TC, TG, HDL, and LDL were detected and compared. Oral glucose tolerance and CP release test in patients of the two groups were detected. BMD of the lumbar vertebrae L2-4, total hip, left femoral neck, and left greater trochanter was examined. Pearson correlation analysis was used to evaluate the relationship among TSH level, glucose and lipid metabolism, and BMD. **Results** The levels of TSH, TC, TG, LDL, CP0, CP1h, CP2h, FPG, PBG1h, and PBG2h in the study group were significantly higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). HDL and BMD of the lumbar vertebra L2-4, total hip, left femoral neck, and left greater trochanter in the study group were significantly lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The serum level of TSH was significantly positively correlated with serum levels of TC, TG, LDL, FPG, PBG1h, PBG2h, CP0, CP1h, and CP2h ($P<0.05$). Serum TSH level in the study group was negatively correlated with serum HDL and BMD of the lumbar vertebrae L2-4, total hip, left femoral neck, and left greater trochanter BMD.

* 通信作者: 干异, Email: 527466291@qq.com

($P<0.05$). **Conclusion** The perimenopausal SCH patients have disordered glycolipid metabolism and decreased BMD. The SCH level is closely related to glycolipid metabolism and BMD.

Key words: perimenopausal; subclinical hypothyroidism; glycolipid metabolism; bone mineral density

亚临床甲状腺功能减退症 (subclinical hypothyroidism, SCH) 是常见的亚临床内分泌疾病, 临床中是以血液中促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 分泌升高而游离甲状腺激素水平正常为特征的一种疾病^[1]。临床调查发现, SCH 男女发病比例约 1:2.7, 成年女性中 SCH 发病率约 7%, 且随年龄增长其发病率显著增加, 60 岁时可达 18%^[2]。围绝经期妇女由于生殖功能衰退, 性激素合成及分泌减少, 进而产生一系列生理甚至是病理性改变, 且该时期女性有较高的 SCH 发生风险。既往研究表明^[3-4], SCH 与糖尿病^[3]、动脉粥样硬化、骨质疏松症^[4]的发生均有一定关系, 但 SCH 对围绝经期女性糖脂代谢及骨密度 (bone mineral density, BMD) 的影响目前鲜有报道。鉴于此, 本研究通过检测围绝经期 SCH 患者糖脂代谢及 BMD 变化并探讨其变化的临床意义。

1 材料和方法

1.1 一般资料

选取我院 2016 年 1 月至 2018 年 8 月在我院内内分泌专科门诊就诊的围绝经期 SCH 患者 120 例为研究组, 其中年龄 42~55 岁, 平均 (48.5±5.1) 岁, SCH 病程 1~8 年, 平均 (4.2±1.3) 年, 平均 BMI 指数 (体质量/身高²) (24.4±3.8) kg/m², 促卵泡生成激素 (follicle stimulating hormone, FSH) (28.20±4.17) IU/L, 促黄体生成激素 (luteinizing hormone, LH) (25.44±4.63) IU/L。另选取同期至我院体检中心体检的围绝经期甲状腺功能正常的健康女性 120 名为对照组, 年龄 42~55 岁, 平均 (47.9±4.5) 岁, 平均 BMI 指数 (24.6±4.2) kg/m², FSH (15.12±3.70) IU/L, LH (17.31±4.16) IU/L。2 组性别、年龄、BMI 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究经医院伦理研究委员会审核通过。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: ①对照组为正常健康志愿者, 甲状腺功能正常: 血清 TSH、FT₃、FT₄ 均正常 (参考范围: 0.54~4.78 mU/L, 3.5~6.5 pmol/L, 11.5~22.7 pmol/L), 无严重身体疾病者; ②研究组符合 SCH 诊断标准^[5]: 血清 TSH>4.78 mU/L, 血清 FT₃、FT₄ 正常; ③均处于围绝经期: 45 岁左右至停经后 12 个月

内, 包括从接近绝经出现与绝经有关的内分泌、生物学和临床特征起至最后 1 次月经后 1 年; ④3 个月内未曾服用激素类或影响钙磷代谢类药物者; ⑤受试者均签署知情同意书。排除标准: ①既往颅脑损伤或感染史者; ②患甲状腺肿瘤或既往有甲状腺手术史者; ③排除存在其他可能影响糖脂代谢相关疾病的患者; ④合并严重心脑血管疾病、糖尿病、肝肾功能障碍者; ⑤既往精神病史者。

1.3 方法

①甲状腺功能及血脂参数检测: 收集 2 组受试者空腹静脉血 5 mL, 静置分层后, 3 000 r/min 离心 8 min, 收集上层血清, 应用 Cobas E602 型电化学发光分析仪 (罗氏) 及其配套试剂, 检测甲状腺功能水平: 血清 TSH、FT₃、FT₄; 血脂水平: 总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 水平。②口服糖耐量、C 肽 (connection peptide, CP) 释放试验: 试验前 2 组受试者每日摄入碳水化合物多于 0.25 kg, 试验前禁食 10 h, 统一于早晨 7:00 采集空腹静脉血 1 mL, 立即口服 75 g 无水葡萄糖开始计时, 在 1 h、2 h 时各采集静脉血 1 mL, 应用 Advantage II 型快速血糖仪 (罗氏优越) 检测空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、服糖后 1 h 血糖 (postprandial blood glucose-1 h, PBG1h)、2 h 血糖 (PBG2h), 应用 ACCESS 2 化学发光分析仪 (美国贝克曼) 检测空腹、服糖后 1 h、服糖后 2 h CP 释放量 (CP0h、CP1h、CP2h)。③ BMD 检测: 采用 DCS-600EXV 双能 X 线 BMD 测定仪 (日立阿洛卡) 检测 2 组受试者正位腰椎 2~4 (Lumbar 2-4, L₂₋₄)、髌部总体、左股骨颈、左股骨大转子 BMD。

观察指标血清 TSH、FT₃、FT₄ 水平比较; 血脂参数对比; 血糖及 CP 变化对比; BMD 变化对比; 研究组血清 TSH 水平与血脂、血糖、CP、BMD 相关性分析。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 22.0 统计工具对数据分析处理, 计量资料采用均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 并采用 *t* 检验; 采用 Pearson 相关性分析 TSH 水平与糖脂代谢、BMD 变化的相关性。 $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者甲状腺相关指标情况

2 组受试者血清 FT₃、FT₄ 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),研究组血清 TSH 水平与对照组相比比较高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 血清 TSH、FT₃、FT₄ 水平比较

Table 1 Comparison among serum TSH, FT₃, and FT₄

组别	例数	TSH/(mU/L)	FT ₃ /(pmol/L)	FT ₄ /(pmol/L)
研究组	120	4.86±0.44	4.27±0.48	16.71±4.17
对照组	120	3.37±0.38	4.32±0.31	17.20±3.22
<i>t</i> 值	-	5.332	1.223	2.112
<i>P</i> 值	-	0.013	0.984	0.063

2.2 两组患者血脂水平情况

血脂参数对比,研究组 TC、TG、LDL 水平均显著高于对照组($P<0.05$),研究组 HDL 水平显著低于对照组($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患者血糖水平情况

血糖及 C 肽变化对比,研究组 FPG、PBG1h、PBG2h 水平、CP0h、CP1h、CP2h 水平均明显高于对照组,且差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组患者 BMD 变化情况

BMD 变化对比,研究组腰椎 L₂₋₄、髌部总体、左股骨颈、左股骨大转子 BMD 水平均明显低于对照组,且差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 2 血脂参数对比 (mmol/L)

Table 2 Comparison among glycolipid indexes (mmol/L)

组别	例数	TC	TG	HDL	LDL
研究组	120	5.48±1.01	1.64±0.13	1.22±0.12	3.07±0.30
对照组	120	4.60±0.94	1.31±0.15	1.35±0.14	2.78±0.21
<i>t</i> 值	-	4.848	5.002	4.323	4.982
<i>P</i> 值	-	0.025	0.038	0.041	0.020

表 3 血糖及 CP 变化对比

Table 3 Comparison between serum glucose level and the change of CP

组别	例数	血糖 (mmol/L)			CP 释放 (μg/L)		
		FPG	PBG1h	PBG2h	CP0h	CP1h	CP2h
研究组	120	5.87±0.63	11.08±1.12	8.31±0.92	1.97±0.28	5.56±0.87	5.07±0.81
对照组	120	5.01±0.58	8.67±0.90	6.23±0.63	1.60±0.32	5.08±0.77	4.39±0.75
<i>t</i> 值	-	6.002	7.229	6.267	6.949	7.002	5.784
<i>P</i> 值	-	0.005	0.001	0.003	0.002	0.002	0.011

表 4 BMD 变化对比 (g/cm²)

Table 4 Comparison of BMD changes (g/cm²)

组别	例数	腰椎 L ₂₋₄	髌部总体	左股骨颈	左股骨大转子
研究组	120	0.85±0.08	0.88±0.08	0.83±0.07	0.82±0.08
对照组	120	1.08±0.13	0.97±0.09	0.90±0.08	0.87±0.09
<i>t</i> 值	-	5.002	4.183	4.378	4.235
<i>P</i> 值	-	0.038	0.049	0.044	0.048

2.5 相关性分析情况

研究组血清 TSH 水平与血脂、血糖、C 肽、BMD 相关性分析经 Pearson 相关性分析,研究组患者血清 TSH 水平与血清 TC、TG、LDL、FPG、PBG1h、PBG2h、CP0h、CP1h、CP2h 水平呈显著正相关($r=0.332、0.545、0.790、0.853、0.523、0.380、0.420、0.428、0.556$, $P=0.011、0.003、0.000、0.000、0.010、0.012、0.008、0.001、0.002$),研究组患者血清 TSH 水平与血清 HDL、腰椎 L₂₋₄、髌部总体、左股骨颈、左股骨大转子 BMD 水平呈显著负相关($r=-$

$-0.771、-0.410、-0.772、-0.357、-0.431$, $P=0.032、0.002、0.000、0.001、0.004$)。

3 讨论

SCH 发病机制是由甲状腺炎、碘摄入过量等引起甲状腺功能障碍而使甲状腺素 (thyroid hormone, TH) 释放量减少,进而负反馈调节促甲状腺素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 的分泌,使 TSH 升高,刺激甲状腺发生代偿性 TH 分泌增多,因此 SCH 表现为 TSH 轻微升高而 TH 水平正常^[6]。研

究证实,骨代谢相关细胞表面有 TSH 表达受体,甲状腺功能障碍可引起骨骼代谢异常^[7]。另有研究发现,TH 是一种胰岛素对抗激素,其合成及分泌异常可导致胰岛功能相应改变,进而影响机体糖脂代谢^[8]。SCH 患者 TSH 高于正常水平,同时由于患者处于围绝经期,其体内雌激素合成及分泌减少可减弱对下丘脑-垂体-卵巢轴的负反馈调节,而使 FSH 水平进一步增加,可能导致围绝经期 SCH 进展为甲状腺功能减退症^[9]。因此,研究围绝经期 SCH 患者糖脂代谢及 BMD 的变化有重要临床意义。

本研究发现,研究组患者血清 TSH、TC、TG、LDL 水平显著高于对照组($P<0.05$),血清 HDL 水平显著低于对照组($P<0.05$),且经 Pearson 相关性分析研究组血清 TSH 水平与血清 TC、TG、LDL 水平呈显著正相关($P<0.05$),血清 TSH 水平与血清 HDL 水平呈显著负相关($P<0.05$),说明围绝经期 SCH 患者血脂水平异常,且血清 TSH 水平升高可能是血脂紊乱的危险因素。研究发现,载脂蛋白的合成及脂质代谢相关酶的活性与雌激素水平关系密切,雌激素对心血管具有保护作用^[10]。动物实验研究发现,通过调控 TH 受体的表达,可改变小鼠体内脂肪含量^[11],说明 TH 水平的变化对机体脂质代谢有影响。处于围绝经期的 SCH 患者由于雌激素水平降低,脂质代谢速度减慢,同时,甲状腺功能发生障碍,进一步降低脂质代谢速度,血脂参数 TC、TG、HDL、LDL 升高^[12]。研究发现,机体 TSH 水平长期处于较高水平可能引起血脂紊乱,加速血管钙化,增加机体动脉粥样硬化发生风险^[13]。因此,SCH 可对围绝经期妇女血脂代谢产生不良影响。

本研究发现,研究组患者血清 CP0h、CP1h、CP2h、FPG、PBG1h、PBG2h 水平显著高于对照组($P<0.05$),研究组血清 TSH 水平与上述指标呈显著正相关($P<0.05$),说明围绝经期 SCH 患者血糖代谢减慢,CP 释放增多,且血清 TSH 水平升高可能是导致血糖升高的危险因素。机体中的前体胰岛素原可分解为胰岛素及 CP,由于 CP 未经过首过效应代谢,检测血清 C 肽水平较直接检测胰岛素更能确切反映胰岛 β 细胞功能。既往研究表明,生理状态下体内胰岛素水平与胰岛素对抗激素水平共同维持血糖稳定,TSH 作为胰岛素对抗激素,其水平升高使血糖利用率降低,机体代偿性地分泌过多胰岛素,C 肽释放量随之增加^[14]。SCH 患者由于甲状腺功能障碍,TSH 升高,导致胃肠道对葡萄糖的消化吸收减慢,FPG、PBG1h、PBG2h 升高,低水平 TSH 刺激

下丘脑-垂体轴,胰岛代偿性分泌前体胰岛素原,进而导致血清胰岛素和 C 肽释放增加,降低机体对葡萄糖的吸收和利用效率,增加血糖升高风险。

此外,本研究中,研究组患者腰椎 L₂₋₄、髌部总体、左股骨颈、左股骨大转子 BMD 水平显著低于对照组($P<0.05$),研究组血清 TSH 水平与上述指标呈显著负相关($P<0.05$),说明围绝经期 SCH 患者 BMD 降低,且血清 TSH 水平升高可能是导致 BMD 降低的危险因素。目前国内外关于 SCH 对 BMD 变化的影响报道尚未统一,梁杰等^[15]对维吾尔族人研究发现,SCH 老年患者 BMD 与同龄本族人差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究关于 SCH 对 BMD 的影响与徐金玲等^[16]的研究结果相似,在其研究中,40 岁以上甲状腺功能减退或 SCH 女性患者较同年年龄健康人群髌部骨折风险显著增加。分析上述研究结果不一致的原因有^[17],①甲状腺分泌多种激素直接调控骨代谢,TH 可与成骨及破骨细胞表面表达 TH 受体结合增强细胞效应;TSH 通过神经系统调控生长因子等间接调控 BMD;SCH 患者 TH 水平较低,骨代谢减缓,BMD 降低;②SCH 患者由于甲状腺分泌激素异常导致血脂代谢异常,如机体中成骨细胞增殖、磷酸盐矿化作用等多种生理过程被氧化的脂质抑制,从而间接影响 BMD。围绝经期 SCH 患者可能使骨折发生风险增加,分析其原因,可能由于围绝经期体内雌激素分泌减少,破骨细胞功能增强,骨代谢加快,导致骨形成过程延长、骨量丢失,进而引起 BMD 降低^[18];另外,长期 TSH 升高可能影响生长激素的分泌,使生长激素作用减弱进而可能引起骨折^[19]。由于 SCH 患者表现为 TSH 轻度升高,可抑制破骨细胞功能,而处于围绝经期女性由于激素水平下降,导致骨量丢失量进一步增加^[20],因此,处于围绝经期 SCH 患者体内高水平 TSH 与低水平雌激素共同影响机体 BMD 变化。

综上所述,围绝经期 SCH 患者血脂代谢异常,血糖代谢减慢,C 肽释放增多,BMD 降低,且 SCH 水平与围绝经期妇女糖脂代谢及 BMD 有紧密关系。临床中应密切观察围绝经期 SCH 患者糖脂代谢及 BMD 变化,对避免因异常变化而引起相关并发症发生有重要临床意义。

【参考文献】

- [1] 王耀立,王明华,魏军平. 160 例亚临床甲状腺功能减退症患者临床特点初步分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(2): 238-241.

- [2] Chang CH, Yeh YC, Caffrey JL, et al. Metabolic syndrome is associated with an increased incidence of subclinical hypothyroidism-A Cohort Study [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 6754-6757.
- [3] 彭静, 刘煜, 曹真真. 亚临床甲状腺功能减退症对糖尿病血管并发症的影响 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2017, 37 (1): 23-26.
- [4] Kumar BS, Ravisankar A, Mohan A, et al. Effect of oral hypoglycaemic agents on bone metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus & occurrence of osteoporosis [J]. *Indian J Med Res*, 2015, 141 (4): 431-437.
- [5] 张海清, 赵家军. 亚临床甲状腺功能减退症 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2009, 29 (4): 285-287.
- [6] Cheserek MJ, Wu GR, Ntazinda A, et al. Association between thyroid hormones, lipids and oxidative stress markers in subclinical hypothyroidism [J]. *J Med Biochem*, 2015, 34 (3): 323-331.
- [7] 陈国芳, 刘超. 促甲状腺素在骨代谢中的作用 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2015, 31 (6): 555-557.
- [8] Ferrannini E, Iervasi G, Cobb J, et al. Insulin resistance and normal thyroid hormone levels: prospective study and metabolomic analysis [J]. *Am J Physiol Endoc Metab*, 2017, 312 (5): E429-E436.
- [9] 阿依古扎丽·艾麦提, 玛依热·吐尔洪, 穆拉迪力·约麦尔, 等. 维吾尔异常黏液质型 POF 病证与西医 POF 大鼠模型激素水平及下丘脑-垂体-卵巢轴组织病理学变化 [J]. *新疆医科大学学报*, 2017, 40 (5): 683-688.
- [10] 王佳丹, 张巧, 时立新, 等. 亚临床甲状腺功能减退症居民血清 25 羟维生素 D 水平及心血管危险因素的变化情况 [J]. *中国全科医学*, 2016, 19 (22): 2671-2675.
- [11] Galeeva A, Treuter E, Tuohimaa P, et al. Comparative distribution of the mammalian mediator subunit thyroid hormone receptor-associated protein (TRAP220) mRNA in developing and adult rodent brain [J]. *Eur J Neurosci*, 2015, 16 (4): 671-683.
- [12] 叶文春, 方向明, 王玉容, 等. 亚临床甲状腺功能减退症患者促甲状腺素水平与血脂的关系研究 [J]. *华西医学*, 2015, 30 (5): 846-849.
- [13] Adamarczuk-Janczysyn M, Zdrojowy-Wełna A, Rogala N, et al. Evaluation of selected atherosclerosis risk factors in women with subclinical hypothyroidism treated with L-thyroxine [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2016, 25 (3): 457-463.
- [14] 张小平, 赵家宁, 余海珍, 等. POGS 合并亚临床甲状腺功能减退症患者激素和糖脂水平的变化 [J]. *山西医科大学学报*, 2015, 46 (9): 920-923.
- [15] 梁杰, 孙喜凤, 崔蕴文, 等. 维吾尔族、汉族老年人群亚临床甲状腺功能减退症与骨质疏松的相关性研究 [J]. *中国临床保健杂志*, 2014, 17 (4): 343-345.
- [16] 徐金玲, 向光大, 赵林双, 等. 亚临床甲状腺功能异常与骨折风险相关性的 meta 分析 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33 (2): 103-110.
- [17] von Roemeling CA, Marlow LA, Pinkerton AB, et al. Aberrant lipid metabolism in anaplastic thyroidcarcinoma reveals stearoyl CoA desaturase 1 as a novel therapeutic target [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (5): 697-709.
- [18] 何飞, 吴勇, 周艳. Notch 信号促进核因子 κ B 受体活化因子配体诱导的破骨细胞分化的体外研究 [J]. *华西口腔医学杂志*, 2015, 33 (1): 25-28.
- [19] 仝巧. 甲状腺功能减退症与垂体发育相关性分析 [J]. *社区医学杂志*, 2016, 14 (22): 26-27.
- [20] Abdi F, Alimoradi Z, Haqi P, et al. Effects of phytoestrogens on bonemineral density during the menopause transition: a systematic review of randomized, controlled trials [J]. *Climacteric*, 2016, 19 (6): 535-545.

(收稿日期: 2019-01-21; 修回日期: 2019-03-25)