

非 HIV 人群中结核性脑膜炎和隐球菌性脑膜炎 鉴别诊断列线图模型的开发和验证

赵帝¹, 石晓丹¹, 谢真², 费笑非¹, 赵钢²

1. 空军军医大学西京医院神经内科, 陕西 西安 710032

2. 西北大学生命科学与医学院, 陕西 西安 710069

摘要:目的 研究和开发针对非人类免疫缺陷病毒(HIV)人群中结核性脑膜炎和隐球菌性脑膜炎鉴别诊断的列线图模型,并对模型进行验证。方法 回顾性收集西京医院神经内科收治的292名结核性脑膜炎和隐球菌性脑膜炎患者的临床资料,根据入院时间将240名患者纳入训练组,52名患者纳入验证组。对训练组患者进行单因素和多因素分析,筛选鉴别两种脑膜炎的差异因子。利用R软件构建鉴别诊断列线图模型,并对模型进行验证。在训练组和验证组中绘制ROC曲线和校准曲线对模型进行评价。结果 单因素和多因素分析后发现,患者年龄、发热、自身免疫性疾病、脑脊液初压、脑脊液白细胞计数、脑脊液糖含量是鉴别结核性脑膜炎与隐球菌性脑膜炎的差异因子($P<0.05$)。模型灵敏度为80%,特异度为76.47%。列线图模型ROC曲线下面积在训练组和验证组中分别为0.853和0.897,模型区分度和校准度较好。结论 在非HIV人群中结核性脑膜炎与隐球菌性脑膜炎的鉴别诊断列线图模型,对于基层医院进行脑膜炎的早期诊断和治疗具有一定的临床应用价值。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(2): 103-109]

关键词:结核性脑膜炎;隐球菌性脑膜炎;诊断模型;列线图;人类免疫缺陷病毒

中图分类号:R512.3

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.02.001

Development and validation of a nomogram model for the differential diagnosis of tuberculous meningitis and cryptococcal meningitis in the human immunodeficiency virus-negative population

ZHAO Di¹, SHI Xiao-Dan¹, XIE Zhen², FEI Xiao-Fei¹, ZHAO Gang²

1. Department of Neurology, Xijing Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China

2. The College of Life Sciences and Medicine, Northwest University, Xi'an, Shaanxi 710069, China

Corresponding author: ZHAO Gang, Email: zhaogang@fmmu.edu.cn

Abstract: **Objective** To develop and validate a nomogram model for the differential diagnosis of tuberculous meningitis and cryptococcal meningitis in the human immunodeficiency virus (HIV)-negative population. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 292 patients with tuberculous meningitis or cryptococcal meningitis who were admitted to Department of Neurology, Xijing Hospital, and according to the time of admission, the patients were divided into training group with 240 patients and validation group with 52 patients. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed for the patients in the training group to screen out independent differential factors between the two types of meningitis. R software was used to establish a nomogram for differential diagnosis, and then the model was validated in the validation group. The receiver operating characteristic (ROC) curve and calibration curve were plotted to evaluate the model in the two groups. **Results** The univariate and multivariate logistic regression analyses showed that age, pyrexia, au-

基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划资助项目(2019JQ-251)

收稿日期:2020-11-17;修回日期:2021-04-02

作者简介:赵帝(1991-),男,硕士研究生,研究方向:颅内感染与免疫。

通信作者:赵钢(1960-),博士,主任医师,研究方向:人工智能、颅内感染与免疫。Email:zhaogang@fmmu.edu.cn。

toimmune disease, initial pressure of cerebrospinal fluid, white blood cell count in cerebrospinal fluid, and glucose content of cerebrospinal fluid were independent differential factors for the differential diagnosis of tuberculous meningitis and cryptococcal meningitis ($P<0.05$). This model had a sensitivity of 80% and a specificity of 76.47%. The nomogram model had an area under the ROC curve of 0.853 in the training group and 0.897 in the validation group, and the model showed good differentiation and calibration. **Conclusions** The nomogram model used for the differential diagnosis of tuberculous meningitis and cryptococcal meningitis in the non-HIV population has a certain clinical value in the early diagnosis and treatment of meningitis in primary hospitals. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(2): 103-109]

Keywords: tuberculous meningitis; cryptococcal meningitis; diagnostic model; nomogram; human immunodeficiency virus

脑膜炎是一种常见的中枢神经系统感染性疾病,发展中国家高发,具有很高的致死、致残率^[1-2]。有研究表明,早期诊断和及时治疗是降低脑膜炎病死率,减少患者神经系统后遗症最重要的手段^[3]。结核性脑膜炎(tuberculous meningitis, TBM)和隐球菌性脑膜炎(cryptococcal meningitis, CM)是两种常见的慢性脑膜炎^[4-5]。这两种脑膜炎临床特征、神经影像学 and 脑脊液变化相近,但治疗方法不同,极易发生误诊。临床医生难以在疾病发病的初期对两种脑膜炎实现快速准确的鉴别诊断。

TBM 与 CM 的诊断金标准是病原学检测。主要方法有病原体培养和染色。但病原微生物培养周期长,不利于疾病早期、快速诊断。涂片染色阳性率低,且容易受到污染^[6-7]。近年来,随着二代基因测序技术(next generation sequencing technology, NGS)的发展,可以实现脑脊液病原微生物快速检测,但 NGS 费用昂贵,不利于向基层推广^[8]。

TBM 与 CM 常好发于人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)阳性人群中,已有相关研究比较分析两种脑膜炎在 HIV 阳性人群中的临床特征并构建临床预测模型^[9-10]。利用临床预测模型实现在 HIV 人群中,TBM 与 CM 的早期快速诊断。但是,关于 HIV 阴性人群中的 TBM 与 CM 的临床资料数据较少,故本研究回顾性分析了西京医院 2008 年 6 月到 2019 年 12 月的 HIV 阴性患者中 TBM 和 CM 的临床数据资料,筛选独立差异因子,构建鉴别诊断模型,并进行模型验证。

1 对象和方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2008 年 6 月至 2019 年 12 月空军军医大学附属西京医院神经内科收治的结核性脑膜炎和隐球菌性患者临床病历资料。

纳入标准:①患者年龄 ≥ 18 周岁;②入院后有脑影像学检查结果(CT/MRI);③入院后行腰椎穿刺术,并进行脑脊液检查;④隐球菌性脑膜炎患者病原体检测阳性;⑤结核性脑膜炎患者病原体培养或者抗酸染色阳性或者满足以下临床诊断条件之一:A. 胸片与活动性肺结核一致或有其他肺外结核的临床证据支持;B. 患者抗结核治疗有

较好的疗效。

排除标准:①HIV 阳性患者;②近 1 个月内有颅脑外伤或者颅脑手术病史;③混合感染;④病历缺失、临床资料不全的患者。

1.2 研究方法

纳入研究的患者临床资料由 2 名具有 2 年以上临床经验的神经内科医生共同采集完成。对收集的患者临床资料进行双人的核对和录入,以确保数据的准确性。采集信息如下:①患者基线资料(性别、年龄、临床症状或体征等);②血液指标(血常规、血钠、白蛋白等);③脑脊液指标(常规、生化、培养等);④患者神经影像学资料(CT/MRI)。

1.3 统计学方法

本研究统计分析使用 SPSS (版本 26.0) 和 R 软件(版本:3.63; <https://www.R-project.org>)。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,偏态分布计量资料以中位数(四分位数) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,正态分布计量资料单因素分析采用 t 检验,偏态分布计量资料单因素分析用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数和百分率 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。从单因素分析中选出有意义($P<0.05$)的变量进行多变量 Logistic 回归,利用逐步向前法(LR)进行变量筛选,选出独立差异因子,最终建立回归方程。基于纳入方程预测因子的回归系数建立列线图的诊断模型,根据最大约登指数选择最佳截断点。在验证集中对模型进行验证。绘制训练集和验证集的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(area under the curve, AUC)评价模型区分度,AUC $\geq 90\%$,则模型区分能力好;70% \leq AUC $< 90\%$,则模型区分能力较好;50% \leq AUC $< 70\%$,模型区分能力一般;AUC $< 50\%$,模型区分能力较差。绘制训练集和验证集校准曲线图(calibration plot)评价模型校准度。

2 结果

2.1 病例基本情况

研究回顾性分析了 2008 年 10 月—2019 年 10 月西京医院收治的结核性脑膜炎和隐球菌性脑膜炎患者,共计纳入研究对象 292 例。将患者按照入院时间划分为模型训练组和验证组。2008 年 10 月—2017 年 10 月入院患者

为训练组,共240例。训练组中共有48例隐球菌性脑膜炎,192例结核性脑膜炎。2017年10月—2019年12月入院患者为验证组。验证组患者共52例,其中患隐球菌性

脑膜炎17例,结核性脑膜炎35例。将训练组和验证组数据进行基线数据比较,两组临床资料基线水平基本一致。见表1。

表1 训练组和验证组患者临床资料比较

指标	训练组(n=240)	验证组(n=52)	χ^2/Z 值	P 值
男	141(58.8)	36(69.2)	1.967	0.161
年龄 ≥ 60 岁	29(12.1)	12(23.1)	4.280	0.039
临床特征				
发热	177(73.8)	35(67.3)	0.892	0.345
头痛	213(88.8)	44(84.6)	0.693	0.405
呕吐	115(47.9)	22(42.3)	0.540	0.462
咳嗽	11(4.6)	2(3.8)	<0.001	1.000
盗汗	14(5.8)	3(5.8)	<0.001	1.000
癫痫	26(10.8)	2(3.8)	3.051	0.081
视物不清	48(20.0)	4(7.7)	4.423	0.035
听力异常	7(2.9)	4(7.7)	1.533	0.216
颈项强直	130(54.2)	16(31.4)	8.742	0.003
GCS 评分 <15 分	31(12.9)	10(12.9)	1.412	0.235
共患病				
自身免疫性疾病	11(4.6)	12(23.1)	20.145	<0.001
高血压	29(12.1)	7(13.5)	0.075	0.784
糖尿病	9(3.8)	2(3.8)	0.001	0.974
神经影像学(CT/MRI)				
脑积水	18(7.5)	6(11.5)	0.466	0.495
脑水肿	8(3.3)	4(7.7)	1.103	0.294
脱髓鞘	36(15)	11(21.2)	1.198	0.274
炎症	59(24.6)	11(21.2)	0.276	0.599
脑膜强化	30(12.5)	7(13.5)	0.036	0.85
脑脊液				
初压 >180 mmH ₂ O	159(66.3)	24(46.2)	7.378	0.007
白细胞(/mm ³)	102.5(38.0, 244.0)	103.5(32.0, 250.5)	-0.366	0.714
蛋白(g/L)	1.00(0.58, 1.60)	0.93(0.60, 1.27)	-0.137	0.891
糖(mmol/L)	2.38(1.60, 2.94)	2.32(1.50, 3.01)	-0.595	0.552
氯(mmol/L)	114.8(108.65, 120.48)	116.8(111.80, 122.50)	-2.083	0.037
血清				
白细胞计数($\times 10^9/L$)	7.03(5.19, 8.95)	7.28(5.93, 10.01)	-1.427	0.154
血小板($10^9/L$)	216.5(166.25, 264.00)	232(168.00, 297.00)	-0.639	0.523
钠(mmol/L)	135.75(130.75, 140.08)	138(132.90, 141.90)	-1.628	0.104
白蛋白(g/L)	40(37.425, 42.780)	39.7(36.400, 42.700)	-0.491	0.623

2.2 TBM组与CM组单因素和多因素分析

将纳入训练组的患者临床指标进行单因素分析,结果显示:患者年龄、发热、自身免疫性疾病、脑脊液初压、脑脊液白细胞计数、脑脊液蛋白、脑脊液糖、血小板、白蛋白和脱髓鞘10个变量比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

将10个变量纳入多因素 Logistic 回归分析中,结果发现,年龄($OR=0.245$, 95%CI: 0.089~0.671)、发热($OR=3.164$, 95%CI: 1.380~7.256)、自身免疫性疾病($OR=0.023$, 95%CI: 0.004~0.120)、脑脊液初压($OR=0.247$, 95%CI:

0.247~0.094)、脑脊液白细胞计数($OR=1.007$, 95%CI: 1.003~1.012)、脑脊液糖含量($OR=1.836$, 95%CI: 1.189~2.834)是鉴别结核性脑膜炎与隐球菌性脑膜炎的差异因子。见图1。

2.3 建立和验证区分TBM与CM的列线图预测模型

利用R软件(3.6.3)根据筛选出的差异因子,构建用于区分结核性脑膜炎和隐球菌性脑膜炎的列线图预测模型(图2)。根据列线图我们可以依照患者入院时的检查结果获得每个预测指标的分值,计算每个预测指标的分值总和记为总分,以总分对应风险轴上的概率点,即为

表2 结核性脑膜炎(TBM)与隐球菌性脑膜炎(CM)单因素分析

变量	结核性脑膜炎组(n=192)	隐球菌性脑膜炎组(n=48)	χ^2/Z 值	P 值
男	110(57.3)	31(64.6)	0.842	0.359
年龄 ≥ 60 岁	15(7.8)	14(29.2)	16.483	<0.001
临床症状和体征				
发热	150(78.1)	27(56.3)	9.492	0.020
头痛	169(88.0)	44(91.7)	0.511	0.475
呕吐	94(81.7)	21(23.0)	0.417	0.518
咳嗽	11(5.7)	0(0)	2.882	0.09
盗汗	12(6.3)	2(4.3)	0.303	0.582
癫痫	21(10.9)	5(10.4)	0.011	0.917
视物不清	34(17.7)	14(29.2)	3.151	0.076
听力受损	4(2.1)	3(6.3)	2.354	0.125
颈项强直	108(56.3)	22(45.8)	1.678	0.195
GCS评分 <15 分	22(11.5)	8(16.7)	0.75	0.386
共患病				
自身免疫性疾病	3(1.6)	8(16.7)	16.72	<0.001
高血压	20(10.4)	9(18.8)	2.51	0.133
糖尿病	6(3.1)	3(6.3)	0.354	0.552
神经影像学(CT/MRI)				
脑积水	15(7.8)	3(6.3)	0.004	0.095
水肿	4(2.1)	4(8.3)	2.918	0.088
脱髓鞘	24(12.5)	12(25.0)	4.706	0.03
炎症	47(24.5)	12(25.4)	0.006	0.094
脑膜强化	3(6.3)	27(14.1)	2.143	0.143
脑脊液				
初压 >180 mmH ₂ O	119(62.0)	40(83.3)	7.831	0.005
白细胞(/mm ³)	124.5(50.25, 295.75)	49(17.75, 112.75)	-4.265	<0.001
蛋白(g/L)	1.0(0.60, 1.60)	0.695(0.40, 1.11)	-2.904	0.004
糖(mmol/L)	2.44(1.705, 3.00)	1.83(1.11, 2.78)	-2.448	0.014
氯(mmol/L)	114.7(108.30, 120.28)	116.3(111.02, 121.73)	-1.452	0.147
血清				
白细胞计数($\times 10^9/L$)	7.10(5.31, 9.19)	6.76(4.79, 8.28)	-1.407	0.159
血小板($10^9/L$)	191(146.00, 258.75)	130(119.00, 144.00)	-2.158	0.031
血NA(mmol/L)	135.85(130.08, 140.00)	135.30(129.93, 141.30)	-0.606	0.545
白蛋白(g/L)	40.25(38.13, 43.58)	37.80(35.13, 41.28)	-2.589	0.010

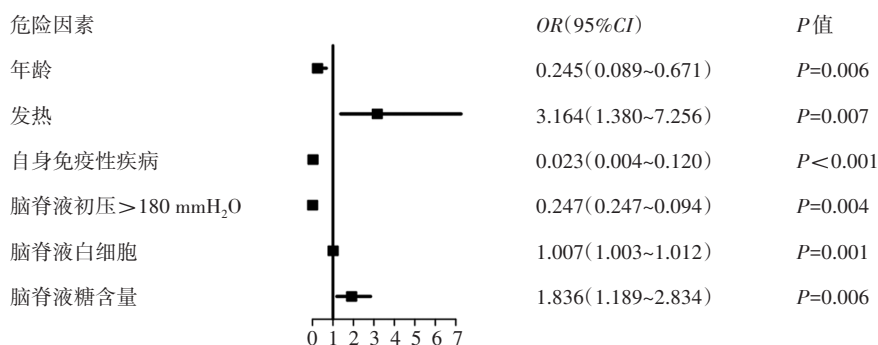


图1 多因素 Logistic 分析的结核性脑膜炎(TBM)与隐球菌性脑膜炎(CM)差异因子

模型预测概率。根据约登指数的最大值,列线图诊断模型的最佳截断点为 76.72%。当预测概率大于等于 76.72%,则列线图模型诊断为结核性脑膜炎。当预测概

率小于 76.72%,则列线图模型诊断为隐球菌性脑膜炎。用 2017 年 10 月—2019 年 12 月入院的 52 例患者作为验证组对模型进行验证,35 例 TBM 患者中列线图模型诊

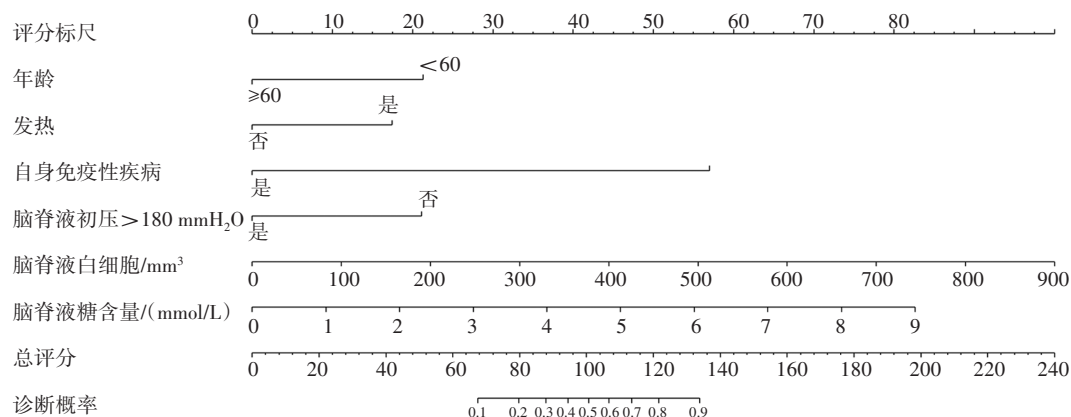


图2 CM与TBM的鉴别诊断列线图模型

断正确 28 例, 17 例 CM 诊断正确 13 例, 诊断准确率为 78.85%。

2.4 模型指标评价

训练组 ROC 曲线 (图 3), AUC 为 0.853 (95%CI: 0.795~0.911), 列线图模型在训练组中具有良好区分度。绘制校准图 (图 4), 模型在训练集中具有良好区分度。在验证集中, ROC 曲线如图 5, AUC 为 0.897 (95%CI: 0.811~0.984), 校准图 (图 6), 列线图模型在验证集中仍具有良好的校准度和区分度。列线图模型的模型参数如表 3 所示, 模型灵敏度 80%、特异度 76.47%、阳性预告值 87.5%、阴性预告值分别为 61.9%。

3 讨论

结核性脑膜炎与隐球菌性脑膜炎是两种常见的慢性

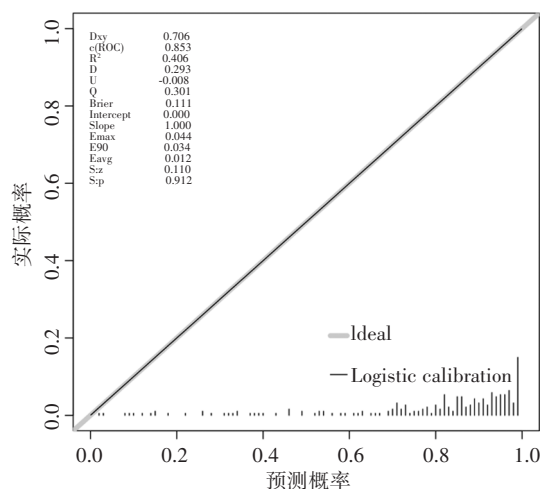


图4 训练组校准图

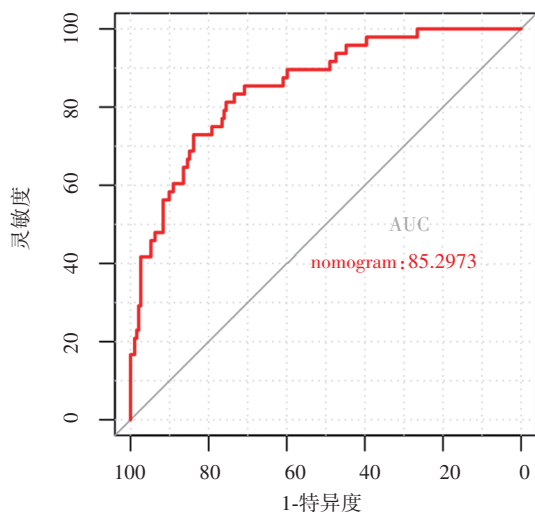


图3 训练组 ROC 曲线

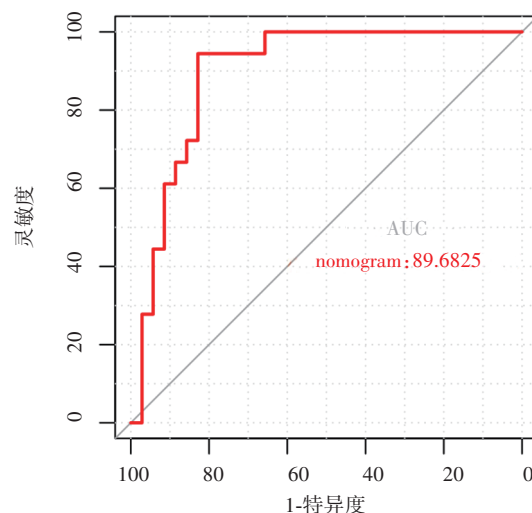


图5 验证组 ROC 曲线

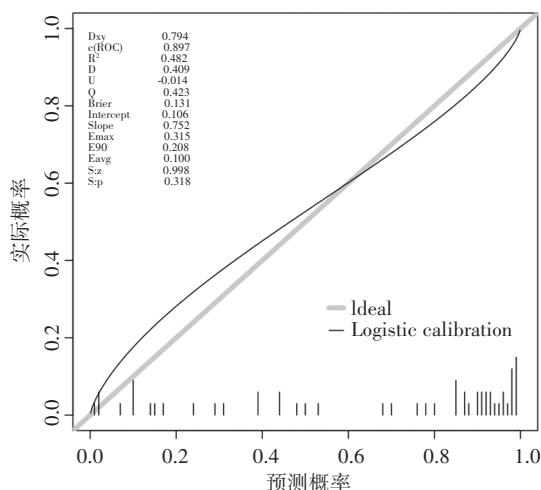


图6 验证组校准图

表3 列线图模型参数统计表

模型参数	数值
最佳截断点	76.71%
灵敏度	80.00%
特异度	76.47%
阳性预告值	87.50%
阴性预告值	61.90%
阳性似然比	3.40
阴性似然比	0.26

脑膜炎,临床上难以鉴别,易误诊。本研究通过回顾性分析西京医院2008年—2019年收治的结核性脑膜炎和隐球菌性脑膜炎患者临床病历资料,筛选常用临床数据指标实现在非HIV人群中两种脑膜炎鉴别诊断的列线图模型,并在验证组对模型进行了验证。在验证集中,模型灵敏度为80%,特异度为76.47%。模型在训练集和验证集中均表现出了良好的区分度和校准度。

通过比较分析训练组中的结核性脑膜炎和隐球菌性脑膜炎患者的临床症状体征、神经影像学、血液和脑脊液实验室结果,并筛选出了年龄、发热、自身免疫性疾病、脑脊液初压、脑脊液白细胞计数、脑脊液糖含量等6个差异因子。在神经影像学上,隐球菌性脑膜炎患者相比于结核性脑膜炎患者更易出现脱髓鞘改变^[11]。与以往研究相一致,结核性脑膜炎相比于隐球菌性脑膜炎患者更易出现发热的症状,脑脊液白细胞计数更高^[10]。表明结核性脑膜炎在入院早期更易出现急性炎症反应,且以嗜中性粒细胞升高为主^[12]。虽然结核性脑膜炎与隐球菌性脑膜炎是HIV人群中常见的机会致病菌,但根据国内一项3698例隐球菌病例的回顾性研究中表明,隐球菌患者中仅有15.74%的患者合并的HIV感染,17%的患者没有合并基础疾病^[13]。隐球菌性脑膜炎相比于结核性脑膜炎患者年龄更大,更易合并自身免疫性疾病^[14]。表明隐球菌性脑膜炎患者更易出现在免疫基础较差的人群中。同时,

隐球菌性脑膜炎患者脑脊液初压、糖含量更高。脑脊液初压高也是隐球菌性脑膜炎患者预后差的危险因素之一^[11, 15]。

2010年,Cohen等^[9]开发了一种在HIV阳性人群中区分CM和TBM的评分系统。该评分系统纳入了脑脊液白细胞计数、颈项强直、脑脊液初压、GCS评分和体温等5个差异变量,构建逻辑回顾模型,模型灵敏度为83%和特异度为79%。该模型采用非洲撒哈拉以南的脑膜炎患者临床资料进行建模,该地区HIV发病率高,卫生条件较差,采用常用临床指标构建预测模型,有利于基层医生快速诊断。模型纳入结核性脑膜炎46例,隐球菌性脑膜炎112例。与本研究相比,该模型基于HIV人群,纳入隐球菌性脑膜炎病例数较多。但该研究未对模型进行校准度评价,同时该研究没有用外部数据进行模型验证,这导致了该模型泛化能力降低。

本研究具有一定的局限性:①本研究为单中心回顾性研究,列线图模型需要外院数据进行前瞻性验证;②部分建模采用的结核性脑膜炎患者数据为临床诊断,缺乏病原学诊断依据作为金标准;③该模型仅适用于HIV阴性患者。

综上所述,本研究通过患者年龄、发热、自身免疫性疾病、脑脊液初压、脑脊液白细胞计数、脑脊液糖含量等6个独立差异因子,构建结核性脑膜炎与隐球菌性脑膜炎的鉴别诊断列线图模型,该模型具有良好的区分度和校准度,具有临床应用价值,可为基层医院怀疑结核或隐球菌感染时,提供较为可靠的初步诊断结果和初步用药依据从而有效降低误诊率。

参 考 文 献

- [1] Goldberg DW, Tenforde MW, Mitchell HK, et al. Neurological sequelae of adult meningitis in Africa: a systematic literature review[J]. Open Forum Infect Dis, 2018, 5(1): ofx246.
- [2] Lee HG, William T, Menon J, et al. Tuberculous meningitis is a major cause of mortality and morbidity in adults with central nervous system infections in Kota Kinabalu, Sabah, Malaysia: an observational study[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16: 296.
- [3] Ziai WC, Lewin JJ 3rd. Update in the diagnosis and management of central nervous system infections[J]. Neurol Clin, 2008, 26(2): 427-468.
- [4] Pyrgos V, Seitz AE, Steiner CA, et al. Epidemiology of cryptococcal meningitis in the US: 1997-2009[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e56269.
- [5] Christensen AS, Andersen AB, Thomsen VO, et al. Tuberculous meningitis in Denmark: a review of 50 cases[J]. BMC Infect Dis, 2011, 11: 47.
- [6] Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin In-

- fect Dis, 2010, 50(3): 291-322.
- [7] Thwaites GE, van Toorn R, Schoeman J. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(10): 999-1010.
- [8] van Zeggeren IE, Edridge AWD, van de Beek D, et al. Diagnostic accuracy of VIDISCA-NGS in patients with suspected central nervous system infections[J]. Clin Microbiol Infect, 2021, 27(4): 631.e7-631.e12.
- [9] Cohen DB, Zijlstra EE, Mukaka M, et al. Diagnosis of cryptococcal and tuberculous meningitis in a resource-limited African setting[J]. Trop Med Int Health, 2010, 15(8): 910-917.
- [10] Qu JY, Zhou TY, Zhong CJ, et al. Comparison of clinical features and prognostic factors in HIV-negative adults with cryptococcal meningitis and tuberculous meningitis: a retrospective study[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 51.
- [11] Xu XG, Pan WH, Bi XL, et al. Comparison of clinical features in patients with persistent and nonpersistent cryptococcal meningitis: twelve years of clinical experience in four centers in China [J]. CNS Neurosci Ther, 2013, 19(8): 625-631.
- [12] 李朝阳,赵之晗,冯国栋,等. 结核性脑膜炎和疱疹病毒脑膜脑炎脑脊液细胞学检查的特点分析[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2018, 45(6): 551-555.
- [13] Chen YC, Che FB, Chen JH, et al. Cryptococcosis in China (1985-2010): review of cases from Chinese database[J]. Mycopathologia, 2012, 173(5-6): 329-335.
- [14] Pourghesari B, Khan N, Best D, et al. The cytomegalovirus-specific CD4⁺ T-cell response expands with age and markedly alters the CD4⁺ T-cell repertoire[J]. J Virol, 2007, 81(14): 7759-7765.
- [15] Lessells RJ, Mutevedzi PC, Heller T, et al. Poor long-term outcomes for cryptococcal meningitis in rural South Africa[J]. S Afr Med J, 2011, 101(4): 251-252.

责任编辑:龚学民