

· 临床研究 ·

玻璃体腔注射康柏西普辅助玻璃体切割术治疗严重增生性糖尿病视网膜病变的临床效果

王萍 陈松

天津医科大学眼科临床学院 天津市眼科医院 300020

通信作者:陈松, Email: chensong9999@126.com

【摘要】 目的 观察术前玻璃体腔注射康柏西普辅助玻璃体切割术治疗严重增生性糖尿病视网膜病变(PDR)的临床效果。**方法** 采用非随机对照研究设计。收集2015年1月至2016年6月就诊于天津市眼科医院的57例严重PDR患者的临床资料。根据患者意愿分为康柏西普联合玻璃体切割术组和单纯玻璃体切割术组。康柏西普联合玻璃体切割术组30例30眼患者均于玻璃体腔注射康柏西普,3~4d后行23G玻璃体切割术,27例30眼行单纯23G玻璃体切割术作为对照。主要观察指标包括手术时间、使用电凝止血的眼数、术后最佳矫正视力(BCVA)及术后并发症情况。**结果** 康柏西普联合玻璃体切割术组平均手术时间为(95.4±15.8)min,短于单纯玻璃体切割术组的(107.0±11.3)min,差异有统计学意义($t = -3.28, P = 0.00$)。康柏西普联合玻璃体切割术组使用眼内电凝止血者的比例16.67%(5/30),明显低于单纯玻璃体切割术组的43.33%(13/30),差异有统计学意义($\chi^2 = 5.08, P = 0.02$)。2个组患者不同时间点术后视力总体比较,差异均有统计学意义($F_{\text{分组}} = 0.59, P = 0.45; F_{\text{时间}} = 61.80, P < 0.01$)。康柏西普联合玻璃体切割术组术后平均BCVA(LogMAR视力)为0.95±0.46,较术前的1.37±0.45明显提高,差异有统计学意义($t = 5.62, P < 0.01$)。单纯玻璃体切割术组术后平均BCVA(LogMAR视力)为1.03±0.53,较术前的1.46±0.50明显提高,差异有统计学意义($t = 5.50, P < 0.01$)。2个组术后平均BCVA比较,差异无统计学意义($t = -0.673, P = 0.500$)。康柏西普联合玻璃体切割术组术后并发症的发病率为20%(6/30),明显低于单纯玻璃体切割术组为50%(15/30),差异有统计学意义($\chi^2 = 5.93, P = 0.02$)。**结论** 与单纯玻璃体切割术组相比,玻璃体腔注射康柏西普辅助玻璃体切割术治疗严重PDR能缩短手术时间、减少术中出血,更有利于提高患者视力、减少术后并发症的发生。

【关键词】 增生性糖尿病视网膜病变; 玻璃体切割术; 抗血管内皮生长因子/康柏西普; 玻璃体腔注射
DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.10.011

Efficacy of vitrectomy assisted by intravitreal conbercept injection for the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy

Wang Ping, Chen Song

Clinical College of Ophthalmology of Tianjin Medical University, Tianjin Eye Hospital, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Chen Song, Email: chensong9999@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy of preoperative intravitreal conbercept injection (IVC) before pars plana vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy (PDR). **Methods** A non-randomized controlled study was adopted. Fifty-seven severe PDR patients were collected in Tianjin Eye Hospital from January 2015 to June 2016. The patients were divided into two groups, 30 eyes in the preoperative IVC group, and 30 eyes in the simple PPV group (control group). Operation time, intraoperative bleeding, LogMAR BCVA and complications were compared. This study protocol was approved by Ethic Committee of Tianjin Eye Hospital (No. TJYYLL-2015-14) and this study followed the Declaration of Helsinki. **Results** The average operation duration was (95.4±15.8) minutes in the preoperative IVC group, which were significantly shorter than (107.0±11.3) minutes in the control group, with a significant difference between them ($t = -3.28, P = 0.00$). The incidence of endodiathermy was lower in the preoperative IVC group (16.67%, 5/30) than that in the control group (43.33%, 13/30), with a significant difference between them ($\chi^2 = 5.08, P = 0.02$). The mean BCVAs were significantly different among the two groups of different time points ($F_{\text{group}} = 0.59, P = 0.45; F_{\text{time}} = 61.80, P < 0.01$). The mean postoperative LogMAR BCVA was 0.95±0.46 in the preoperative IVC group, which was improved compared with the preoperative results (1.37±0.45), the difference was statistically significant ($t = 5.62, P < 0.01$). The mean postoperative LogMAR BCVA was 1.03±0.53 in the control group, which was improved compared with the preoperative results (1.46±0.50), the difference was statistically significant ($t = 5.50, P = 0.00$). There was no significant difference between the mean postoperative BCVA of two groups ($t = -0.673, P = 0.500$). The number of postoperative complication was reported in

6 eyes (20%) in the preoperative IVC group, while 15 eyes (50%) were reported in the control group, the difference was statistically significant ($\chi^2=5.93, P=0.02$). **Conclusions** Compared with vitrectomy, vitrectomy assisted by intravitreal conbercept injection for severe PDR can shorten the operation time, reduce the intraoperative bleeding, improve the visual acuity and reduce the incidence of postoperative complications.

[**Key words**] Proliferative diabetic retinopathy; Vitrectomy; Anti-vascular endothelial growth factor/Conbercept; Intravitreal injection

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.10.011

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是常见的糖尿病并发症。临床上将 DR 分为非增生性糖尿病视网膜病变 (non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR) 和增生性糖尿病视网膜病变

(proliferative diabetic retinopathy, PDR)。糖尿病性黄斑水肿、难以吸收的玻璃体积血以及纤维血管增生所引起的牵拉性视网膜脱离是糖尿病致盲的主要原因^[1]。手术技术和器械在不断改进,但术中剥离纤维血管膜导致的出血会延长手术时间,升高手术失败率、视网膜损伤及术后再出血等并发症的发生率^[2]。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 在 PDR 形成中起到关键作用^[3]。近年来,玻璃体腔注射抗 VEGF 药物用于 PDR 患者围手术期的治疗越来越多,是国内外学者研究的热点^[4-5]。玻璃体腔注射抗 VEGF 药物能降低眼内 VEGF 浓度,降低术中出血的发生率^[6]。康柏西普 (conbercept) 作为新一代抗 VEGF 药物,被广泛应用于伴有新生血管的玻璃体视网膜病变的治疗。本研究旨在观察术前玻璃体腔注射康柏西普辅助玻璃体切割术治疗严重 PDR 的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用非随机对照研究设计。纳入 2015 年 1 月至 2016 年 4 月于天津市眼科医院就诊的严重 PDR 患者 57 例 60 眼。根据患者意愿,分为康柏西普联合玻璃体切割术组和单纯玻璃体切割术组。纳入标准:参照中国 2014 年 DR 分期标准^[7],以确诊为 V ~ VI 期的 DR 为严重 PDR。排除标准:(1) 血糖或血压控制欠佳者;(2) 严重肝功能或肾功能不全者;(3) 有视网膜激光光凝治疗史者;(4) 有其他可能对研究结果产生影响的眼科及全身疾病者。2 个组患者性别构成比、年龄、糖尿病病程、DR 分期及术前平均 LogMAR BCVA

表 1 2 个组患者基线资料比较

组别	性别构成比 (男/女, n/n) ^a	年龄 (mean±SD, 岁) ^b	糖尿病病程 (mean±SD, 年) ^b	DR 分期 (V 期/V 期, n/n) ^a	术前平均 BCVA (mean±SD, LogMAR) ^b
康柏西普联合玻璃体切割术组	16/14	47.6±9.6	7.9±4.8	20/10	1.37±0.45
单纯玻璃体切割术组	17/10	52.2±11.5	8.6±5.24	19/11	1.46±0.50
t/ χ^2 值	0.54	-1.71	-0.49	0.07	-0.71
P 值	0.46	0.09	0.63	0.79	0.48

注:DR:糖尿病视网膜病变;BCVA:最佳矫正视力(a: χ^2 检验;b:独立样本 t 检验)

比较,差异均无统计学意义(均 $P<0.05$) (表 1)。本研究经天津市眼科医院伦理委员批准(批文号:No. TJYYLL-2015-14),并遵循赫尔辛基宣言。术前患者及监护人知悉试验的目的及风险,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 术前检查 将国际标准对数视力表结果转换为最小分辨角对数 LogMAR,光感转换为 LogMAR 视力 2.60,手动转换为 LogMAR 视力 2.30,数指转换为 LogMAR 视力 1.85^[8]。术前行验光、裂隙灯显微镜、眼压、间接检眼镜、B 型超声等相关眼部检查。

1.2.2 手术步骤 2 个组患者均由同一医师完成手术。康柏西普联合玻璃体切割术组患者均于玻璃体腔注射 0.05 ml 康柏西普(成都康弘生物科技有限公司)。注药后给予抗生素滴眼液点眼,持续 3~4 d 后行玻璃体切割术。单纯玻璃体切割术组仅行玻璃体切割术。2 个组均行 23G 常规标准扁平部三通道玻璃体切割术。常规消毒麻醉后建立巩膜通道,尽可能彻底清除前后部及基底部的玻璃体,眼内镊及玻璃体切割头切除纤维血管膜,对活动性出血点使用眼内电凝止血。行气液交换、全视网膜光凝及巩膜外冷冻解除视网膜牵拉并封闭视网膜裂孔,于玻璃体腔内填充黏度为 5 700 cs 的硅油(美国博士伦公司)。根据术后眼底恢复情况择期行硅油取出术,合并白内障者,联合行白内障超声乳化摘出术及人工晶状体植入术。

1.2.3 观察指标 记录 2 个组手术时间及术中电凝使用情况。手术时间指单纯玻璃体切割术的时间,不包括玻璃体腔注射康柏西普、视网膜光凝及灌注硅油。所有患者随访 6~15 个月,平均(9.0±2.5)个月。记录患者末次随访时的 BCVA。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计分析。观察指标的定量资料经 W 检验,符合正态分布,以 mean±SD 表示,定性资料用频数百分比表示。使用电凝止血的眼数、术后并发症发生的眼数比较采用 χ^2 检验,平均手术时间的比较采用 *t* 检验。手术前后视力的比较采用两因素方差分析,多重比较采用 SNK-*q* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 个组患者手术时间及使用电凝止血眼数的比较

康柏西普联合玻璃体切割术组平均手术时间为 (95.4±15.8) min,明显短于单纯玻璃体切割术组的 (107.0±11.3) min,差异有统计学意义 ($t = -3.28, P = 0.00$)。康柏西普联合玻璃体切割术组使用眼内电凝止血者的比例为 16.67% (5/30),明显低于单纯玻璃体切割术组的 43.33% (13/30),差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.08, P = 0.02$)。

2.2 2 个组患者术后视力比较

2 个组患者手术前后视力总体比较,差异均有统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 0.59, P = 0.45; F_{\text{时间}} = 61.80, P < 0.01; F_{\text{交互作用}} = 0.00, P = 1.00$)。康柏西普联合玻璃体切割术组术后平均 BCVA (LogMAR 视力) 为 0.95±0.46,较术前的 1.37±0.45 明显提高,差异有统计学意义 ($t = 5.62, P = 0.00$),其中 BCVA 提高 1 行或以上者 24 眼,占 80%;不变者 5 眼,占 16.67%;下降 1 行或以上者 1 眼,占 3.33%。

单纯玻璃体切割术组术后平均 BCVA (LogMAR 视力) 为 1.03±0.53,较术前的 1.46±0.50 明显提高,差异有统计学意义 ($t = 5.50, P = 0.00$),其中 BCVA 提高 1 行或以上者 24 眼,占 80%;不变者 4 眼,占 13.33%;下降 1 行或以上者 2 眼,占 6.67%。2 个组术后平均 BCVA 比较,差异无统计学意义 ($t = -0.673, P = 0.500$) (表 2)。

表 2 2 个组手术前后平均 BCVA 比较 (mean±SD, LogMAR)

组别	眼数	术前视力	术后末次随访视力
康柏西普联合玻璃体切割术组	30	1.37±0.45	0.95±0.46 ^a
单纯玻璃体切割术组	30	1.46±0.50	1.03±0.53 ^a

注: $F_{\text{分组}} = 0.59, P = 0.45; F_{\text{时间}} = 61.80, P < 0.01; F_{\text{交互作用}} = 0.00, P = 1.00$ 。与各自组内术前视力比较, ^a $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, SNK-*q* 检验) BCVA:最佳矫正视力

表 3 2 个组患者术后并发症情况比较 (n/%)

组别	眼数	术后并发症	硅油入前房	一过性高血压	玻璃体再出血	NVG	黄斑水肿
康柏西普联合玻璃体切割术组	30	6/20.00	1/3.33	5/16.67	2/6.67	0/0.00	0/0.00
单纯玻璃体切割术组	30	15/50.00	0/0.00	10/33.33	4/13.33	2/6.67	2/6.67
χ^2 值		5.93	1.02	2.22	0.74	2.07	2.07
<i>P</i> 值		0.02	0.31	0.14	0.39	0.15	0.15

注: NVG: 新生血管性青光眼 (χ^2 检验)

2.3 2 个组患者术后并发症发生情况比较

康柏西普联合玻璃体切割术组术后并发症的发生率为 20% (6/30),玻璃体切割术组为 50% (15/30),差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.93, P = 0.02$)。康柏西普联合玻璃体切割术组中出现硅油入前房者 1 眼,一过性高血压者 5 眼,玻璃体再出血者 2 眼;单纯玻璃体切割术 (neovascular glaucoma, NVG) 组中出现一过性高血压者 8 眼,玻璃体再出血者 4 眼,新生血管性青光眼者 2 眼,黄斑水肿者 2 眼 (表 3)。随访中未发现视网膜脱离、眼内炎及与药物相关的眼部或全身不良反应。

3 讨论

VEGF 是选择性的血管生成因子,能促进内皮细胞有丝分裂,并能影响新生血管的病理及生理形成过程,在 PDR 形成中起关键作用^[3]。玻璃体切割术中视网膜出血是 PDR 患者常见的并发症,影响手术视野,且在止血时易出现新的视网膜裂孔或加大原有视网膜裂孔,甚至会因出血难以控制而影响手术预后,因此减少术中出血可提高手术成功率^[9]。术前玻璃体腔注射抗 VEGF 药物,可降低玻璃体腔内 VEGF 水平,有效减少新生血管,易于剥除视网膜前增生膜,减少术中出血,良好的手术视野即可降低手术难度,减少医源性视网膜裂的发生,缩短手术时间以降低机械损伤和光损伤^[10-11]。研究表明术前 7 d 玻璃体腔注射抗 VEGF 药物会加重纤维血管膜纤维化,导致与视网膜粘连更加紧密,加大了手术难度^[12];术前 3~4 d 行玻璃体腔注射抗 VEGF 药物能降低手术难度和减少并发症^[13],因此本研究中选择玻璃体腔注射康柏西普后 3~4 d 行玻璃体切割术。本研究结果发现,康柏西普联合玻璃体切割术组的手术时间较单纯玻璃体切割术组明显缩短,术中出血的发生率降低,术后并发症有所减少,与 Yang 等^[14] 研究相似。

Funatsu 等^[15] 指出增加血管通透性因素,包括 VEGF 和白细胞介素-6 能促进 NVG 的发展。彻底切割包含 VEGF 的玻璃体有助于减少术后虹膜红变和 NVG 的发生率。全视网膜光凝是治疗 NVG 重要手段^[16]。全视网膜光凝可通过破坏缺氧的视网膜,去除

维持新生血管存在的因子来源,增加脉络膜对视网膜的供氧,刺激视网膜色素上皮释放新生血管抑制因子,从而抑制新生血管的形成。玻璃体腔注射康柏西普能减少术中出血,为术者提供良好视野,使玻璃体切割更彻底且视网膜光凝更充分,也能直接抑制 VEGF,降低虹膜红变及 NVG 的发生率。Yang 等^[14]观察到玻璃体腔注射康柏西普后出现一过性高眼压,未特殊处理即可恢复,无虹膜红变发生。

康柏西普则是中国自主研发的一类新药,作用于多靶点 VEGF-A、VEGF-B 和胎盘生长因子,其可竞争性抑制 VEGF 与受体的结合,阻止 VEGF 家族受体的激活,从而抑制内皮细胞增生和血管新生;康博西普具有与 VEGF 亲和力高、药效持久的特点,其价格也有明显优势^[17]。最新的康柏西普 III 期临床试验结果表明,初始 3 个月,每月给药 1 次,绝大部分视网膜病变患者视力明显提高^[18]。Su 等^[2]研究发现,玻璃体腔注射康柏西普能有效抑制 PDR 患者视网膜新生血管的生长和蔓延,减少渗出,降低术后再出血风险。Xu 等^[19]研究发现,玻璃体腔注射康柏西普能抑制视网膜血管渗出,减轻糖尿病黄斑水肿,并改善患者视力。本研究中发现,康柏西普联合玻璃体切割术组较单纯玻璃体切割术组发生玻璃体再出血、NVG 及黄斑水肿的发生率降低。因抗 VEGF 药物有血管收缩致视网膜缺血的可能,抗 VEGF 药物的使用应根据经验作充分评估,对于 1 型糖尿病患者、年轻患者、新生血管膜广泛黏连活跃者、伴虹膜红变或 NVG 者可酌情使用;对于 PDR 合并陈旧性视网膜脱离、视网膜血管闭塞者则慎用。

综上所述,与单纯玻璃体切割术相比,玻璃体腔注射康柏西普辅助玻璃体切割术治疗严重 PDR 安全、有效,可缩短手术时间、减少术中出血、更有利于提高视力、减少术后并发症的发生。康柏西普用于治疗 PDR 的时间尚短,仍需大样本量、长期的随访研究来证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy [J]. *Lancet*, 2010, 376(9735): 124-136. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62124-3.
- [2] Su L, Ren X, Wei H, et al. Intravitreal conbercept (KH902) for surgical treatment of severe proliferative diabetic retinopathy [J]. *Retina*, 2016, 36(5): 938-943. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000900.
- [3] van Geest RJ, Lesnik-Oberstein SY, Tan HS, et al. A shift in the balance of vascular endothelial growth factor and connective tissue growth factor by bevacizumab causes the angiofibrotic switch in proliferative diabetic retinopathy [J]. *Br J Ophthalmol*, 2012, 96(4): 587-590. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-301005.
- [4] Smith JM, Steel DH. Anti-vascular endothelial growth factor for prevention of postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy [J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (8): CD008214 [2018-12-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26250103>. DOI: 10.1002/14651858.CD008214.pub3.
- [5] 解正高,陈放,朱俊,等. Ranibizumab 辅助的 23G 玻璃体切割术治疗严重增生性糖尿病视网膜病变的疗效及安全性评价 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2015, 33(12): 1113-1117. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.12.013.
- [6] Xie ZG, Chen F, Zhu J, et al. Therapeutic effect and safety of 23G pars plana vitrectomy assisted by ranibizumab for severe proliferative diabetic retinopathy [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2015, 33(12): 1113-1117. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.12.013.
- [7] Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(7): 1388-1398. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.03.053.
- [8] 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南 (2014 年) [J]. *中华眼科杂志*, 2014, 50(11): 851-865. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2014.11.014.
- [9] Holladay JT. Proper method for calculating average visual acuity [J]. *J Refract Surg*, 1997, 13(4): 388-391.
- [10] Ribeiro JA, Messias A, de Almeida FP, et al. The effect of intravitreal ranibizumab on intraoperative bleeding during pars plana vitrectomy for diabetic traction retinal detachment [J]. *Br J Ophthalmol*, 2011, 95(9): 1337-1339. DOI: 10.1136/bjo.2010.195693.
- [11] Kohno R, Hata Y, Mochizuki Y, et al. Histopathology of neovascular tissue from eyes with proliferative diabetic retinopathy after intravitreal bevacizumab injection [J]. *Am J Ophthalmol*, 2010, 150(2): 223-229. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.03.016.
- [12] Ahn J, Woo SJ, Chung H, et al. The effect of adjunctive intravitreal bevacizumab for preventing postvitrectomy hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(11): 2218-2226. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.03.036.
- [13] Ishikawa K, Honda S, Tsukahara Y, et al. Preferable use of intravitreal bevacizumab as a pretreatment of vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy [J]. *Eye (Lond)*, 2009, 23(1): 108-111. DOI: 10.1038/sj.eye.6702983.
- [14] Modarres M, Nazari H, Falavarjani KG, et al. Intravitreal injection of bevacizumab before vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2009, 19(5): 848-852.
- [15] Yang X, Xu J, Wang R, et al. A randomized controlled trial of conbercept pretreatment before vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy [J/OL]. *J Ophthalmol*, 2016, 2016: 2473234 [2019-03-21]. <https://www.hindawi.com/journals/joph/2016/2473234/>. DOI: 10.1155/2016/2473234.
- [16] Funatsu H, Yamashita H, Noma H, et al. Risk evaluation of outcome of vitreous surgery for proliferative diabetic retinopathy based on vitreous level of vascular endothelial growth factor and angiotensin II [J]. *Br J Ophthalmol*, 2004, 88(8): 1064-1068. DOI: 10.1136/bjo.2003.032656.
- [17] Wilkinson-Berka JL, Miller AG. Update on the treatment of diabetic retinopathy [J]. *Sci World J*, 2008, 8: 98-120. DOI: 10.1100/tsw.2008.25.
- [18] Wang Q, Li T, Wu Z, et al. Novel VEGF decoy receptor fusion protein conbercept targeting multiple VEGF isoforms provide remarkable anti-angiogenesis effect *in vivo* [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70544 [2019-04-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3741282/pdf/pone.0070544.pdf>. DOI: 10.1371/journal.pone.0070544.
- [19] Li X, Xu G, Wang Y, et al. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration: results from a 12-month randomized phase 2 study: AURORA study [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(9): 1740-1747. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.03.026.
- [20] Xu Y, Rong A, Bi Y, et al. Intravitreal conbercept injection with and without grid laser photocoagulation in the treatment of diffuse diabetic macular edema in real-life clinical practice [J/OL]. *J Ophthalmol*, 2016, 2016: 2143082 [2019-04-21]. <https://www.hindawi.com/journals/joph/2016/2143082/>. DOI: 10.1155/2016/2143082.

(收稿日期: 2018-12-20 修回日期: 2019-08-26)

(本文编辑: 杜娟)