

· 论著 ·

PNU282987 对致死性烧伤休克犬器官功能和存活率的影响

杜明华 胡泉 罗红敏 林志龙 马丽 王欢 胡森

【摘要】 目的 研究 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7nAChR$)激动剂 PNU282987 对致死性烧伤休克犬器官功能和存活率的影响。**方法** 成年雄性 Beagle 犬 12 只,按完全随机数字表法分为单纯烧伤组和 PNU282987 组(PNU 组),每组 6 只。采用凝固汽油燃烧法造成 50%总体表面积Ⅲ度烧伤休克模型,PNU 组于伤后静脉泵入 PNU282987 0.38 mg/kg;单纯烧伤组给予等量生理盐水。于伤前和伤后 0.5、2、4、8、12、24 h,在非麻醉状态下测定平均动脉压(MAP)及血浆肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、丙氨酸转氨酶(ALT)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)的变化,并记录伤后 24 h 存活率。**结果** 两组犬伤后 MAP 明显降低;伤后 4 h 起 PNU 组 MAP 显著高于单纯烧伤组,于 24 h 时恢复至伤前水平的 83.6%;而单纯烧伤组 MAP 呈进行性降低,直至死亡。PNU 组伤后各时间点血浆 TNF- α 水平均显著低于单纯烧伤组。单纯烧伤组伤后 ALT(U/L)、Cr(μ mol/L)、BUN(mmol/L)和 CK-MB(U/L)水平持续升高;而 PNU 组除 ALT 持续升高外,其余指标均呈先升高后下降趋势,且至 12 h 时 PNU 组上述指标均显著低于单纯烧伤组(ALT:51.2 $\pm$ 7.0 比 104.8 $\pm$ 7.4, Cr:42.7 $\pm$ 5.4 比 88.5 $\pm$ 4.8, BUN:4.9 $\pm$ 1.2 比 14.7 $\pm$ 1.4, CK-MB:564.0 $\pm$ 39.1 比 734.0 $\pm$ 35.9, 均 $P < 0.05$)。PNU 组伤后 24 h 存活率为 50% (3/6),显著高于单纯烧伤组 0(0/6)。**结论** PNU282987 能改善致死性烧伤休克犬 24 h 存活率,降低炎症因子水平,保护器官功能,具有潜在临床应用价值。

【关键词】 烧伤; 休克; $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体; 胆碱能激动剂; 犬

Effects of PNU282987 on organ function and survival in dogs with lethal burn shock DU Ming-hua, HU Quan, LUO Hong-min, LIN Zhi-long, MA Li, WANG Huan, HU Sen. Laboratory of Shock and Multiple Organ Dysfunction, Burn Institute, the First Hospital Affiliated to the Chinese PLA General Hospital, Beijing 100037, China
Corresponding author: HU Sen, Email: hs82080@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the effects of PNU282987, a $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist ($\alpha 7nAChR$), on organ function and survival rate in dogs with lethal burn shock. **Methods** Twelve adult male Beagle dogs were subjected to 50% total body surface area (TBSA) full-thickness flame injury, and then they were randomly divided into a burn group and a PNU282987 group (PNU group), each $n=6$. The dogs in PNU group received PNU282987 (0.38 mg/kg, venous pumping) and the dogs in burn group received equal amount of normal saline solution as the control group. The mean arterial pressure (MAP) and the plasma levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), alanine aminotransferase (ALT), MB isoenzyme of creatine kinase (CK-MB), creatinine (Cr), blood urea nitrogen (BUN) were continuously determined before and 0.5, 2, 4, 8, 12, 24 hours after burn. All the above measurements were performed with animals in conscious and cooperative state. At the end of 24-hours-period experiment, the survival rate was recorded. **Results** The MAP significantly decreased after burn compared with the baseline data before-injury. The level of MAP in PNU group were significantly higher than those of the burn group from 4 hours after burn, and it returned to 83.6% of baseline level at 24 hours. In contrast, those in the burn group progressively decreased with time till death. The plasma levels of TNF- α in PNU group were significantly lower than those of burn group at each time points post injury. The ALT (U/L), Cr (μ mol/L), BUN (mmol/L) and CK-MB (U/L) of the burn group increased persistently, while those of the PNU group increased at first and decreased subsequently except for ALT increased persistently, and they were all significantly lower than those of the burn group till to the time point of 12 hours (ALT: 51.2 $\pm$ 7.0 vs. 104.8 $\pm$ 7.4, Cr: 42.7 $\pm$ 5.4 vs. 88.5 $\pm$ 4.8, BUN: 4.9 $\pm$ 1.2 vs. 14.7 $\pm$ 1.4, CK-MB: 564.0 $\pm$ 39.1 vs. 734.0 $\pm$ 35.9, all $P < 0.05$). At the end of 24-hours-period experiment, the survival rate of the PNU group was 50% (3/6) and significantly higher than that of the burn group 0(0/6). **Conclusions** The results indicated that PNU282987 decrease the levels of inflammatory cytokine, improve the organ functions and increase 24-hour survival rate in dogs with lethal burn injury. And PNU282987 may have potential clinical application.

【Key words】 Burn; Shock; $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist; Cholinergic agonists; Dog

多器官功能障碍综合征(MODS)是大面积深度烧伤后最严重的并发症之一,其病死率高,救治困难,是目前烧伤外科研究热点之一;而过度的全身炎症反应是严重烧伤后并发多器官功能障碍的重要因素。目前,临床上主要通过激素来控制机体过度的炎症反应,但其疗效尚不明确,而且激素治疗常常伴发其他严重的并发症,因此,研究新的控制严重烧伤后过度炎症反应的有效药物具有十分重要的意义^[1]。胆碱能抗炎通路的发现为抗炎治疗提供了新的思路,其作用机制是通过兴奋机体自主神经系统,引起外周神经末梢释放乙酰胆碱并与免疫细胞上的 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nAChR)结合,激活细胞内相关信号转导通路,抑制促炎因子的释放,从而调节和对抗炎症反应。已有研究证明, $\alpha 7$ nAChR激动剂能显著抑制缺血/再灌注(I/R)、脓毒症和失血性休克时的炎症反应,显著改善器官功能^[2-4]。但目前少有关于兴奋胆碱能抗炎通路治疗烧伤休克的研究报告。本研究的目的是观察 $\alpha 7$ nAChR激动剂 PNU282987 对致死性烧伤休克犬器官功能、炎症因子及存活率的影响,为临床应用 PNU282987 治疗严重烧伤提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物:健康成年雄性 Beagle 犬 12 只,购自北京玛斯生物技术有限公司,合格证号:SCXK(京)20110003,清洁级,8 月龄,体重(10.0 ± 1.2) kg,身长(60 ± 3) cm。适应性饲养 1 周,禁食、禁饮 12 h。

1.2 模型制备和分组:参照本课题组前期研究的方法^[5]制备致死性烧伤休克动物模型。动物经氯胺酮(8 mg/kg) + 速眠新 II (0.1 mg/kg) 肌肉注射麻醉后,右颈总动脉置入脉搏指示连续心排量(PiCCO)的压力/温度导管监测平均动脉压(MAP),右颈外静脉置管给药、取血和输液,经颈外静脉导管输注 5% 葡萄糖溶液补充生理需要量,术后 24 h 动物血流动力学指标稳定后制作烧伤休克模型。制模前静脉注射 1% 丙泊酚 0.5 ml/kg 短效麻醉,在动物颈后、背部、臀部、胸腹两侧和整个前胸均匀涂抹 3% 凝固汽油,燃烧 30 s 造成总体表面积(TBSA)约(51.2 ± 2.6)% 的 III 度烧伤,将烧伤后动物按完全随机数字表法分为单纯烧伤组和 PNU282987 组(PNU 组),每组 6 只。PNU 组于伤后静脉匀速泵入 PNU282987 (美国 Sigma 公司) 0.38 mg/kg (溶于 10 ml 生理盐水中);单纯烧伤组伤后泵入等量生理盐水。

本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.3 观察指标及方法:①伤后 24 h 存活率;②MAP:

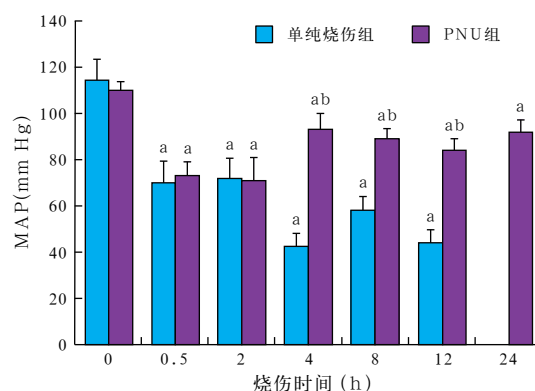
于伤前和伤后 0.5、2、4、8、12、24 h 测定;③肿瘤坏死因子- α (TNF- α):于伤前和伤后 4、8、12、24 h 取静脉血,离心 10 min 后取血浆,按照 TNF- α 试剂盒(美国 Bioscience 公司)说明书操作,用多功能酶标仪检测;④器官功能指标:于伤前和伤后 2、4、8、12、24 h 取静脉血,采用 7170 型全自动生化分析仪检测血浆丙氨酸转氨酶(ALT)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平。

1.4 统计学处理:采用 SPSS 15.0 软件分析和检验数据,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行组间方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 伤后 24 h 动物存活率:PNU 组伤后 24 h 动物存活率为 50%(3/6),其中 1 只犬于伤后 12 h 死亡,2 只于伤后 12 ~ 24 h 死亡;单纯烧伤组存活率为 0(0/6),其中 1 只犬于伤后 8 h 死亡,2 只于伤后 8 ~ 12 h 死亡,3 只于伤后 12 ~ 24 h 死亡。

2.2 MAP(图 1):两组动物伤后 MAP 均明显下降;PNU 组动物 MAP 于伤后 4 h 开始回升,伤后 24 h 恢复至伤前水平的 83.6%;单纯烧伤组动物 MAP 呈进行性降低,直至死亡。PNU 组伤后 4 h 起 MAP 显著高于单纯烧伤组(均 $P < 0.05$)。



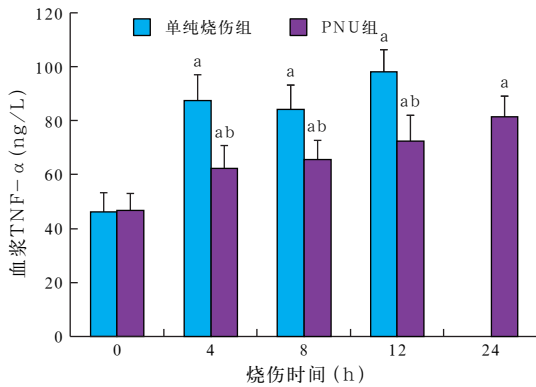
注:PNU: $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体激动剂 PNU282987, MAP:平均动脉压;与本组 0 h(烧伤前)比较,^a $P < 0.05$;

与单纯烧伤组比较,^b $P < 0.05$;1 mm Hg=0.133 kPa

图 1 单纯烧伤组和 PNU 组犬伤后各时间点 MAP 的变化

2.3 血浆 TNF- α 含量(图 2):两组动物伤后血浆 TNF- α 水平均持续升高,PNU 组各时间点 TNF- α 水平均显著低于单纯烧伤组(均 $P < 0.05$)。

2.4 器官功能指标(表 1):两组动物伤后血浆 ALT、Cr、BUN 和 CK-MB 水平均明显升高,其中单纯烧伤组持续升高;PNU 组除 ALT 持续升高外,其余指标均先升高后缓慢下降,但伤后 24 h 时仍显著



注:PNU:α7 烟碱型乙酰胆碱受体激动剂 PNU282987,

TNF-α:肿瘤坏死因子-α;与本组 0 h(烧伤前)比较,

^a*P*<0.05;与单纯烧伤组比较,^b*P*<0.05

图 2 单纯烧伤组和 PNU 组犬伤后各时间点血浆 TNF-α 的变化

高于伤前。PNU 组伤后 4、8、12 h 血浆 ALT、Cr 和 BUN 水平明显低于单纯烧伤组(均 *P*<0.05);伤后 4 h 血浆 CK-MB 水平高于单纯烧伤组,伤后 8 h、12 h 均低于单纯烧伤组(均 *P*<0.05)。

3 讨论

大量的临床及实验资料表明,严重烧伤能引起体内超量产生和释放一系列促炎因子如 TNF-α、白细胞介素(IL-1、IL-6)等,导致过度的全身炎症反应综合征(SIRS)或脓毒症,如不及时治疗进一步发展最终导致 MODS 甚至死亡^[6-8]。目前,临床上主要通过激素来控制机体过度的炎症反应,但激素治疗因有诸多副作用而存在争议,因此研究更安全有效的抗炎药物和治疗手段具有重要的临床意义。

胆碱能抗炎通路是近年来发现的中枢神经系统通过胆碱能神经及其递质调节或对抗全身性炎症反应的通路^[9],其中 α7nAChR 在抑制炎症反应中发挥至关重要的作用^[10]。本课题组近年来一直致力于研究更安全有效的抗炎药物和治疗手段^[11-12],胆碱能抗炎通路为本研究提供了新的研究方向。且前期研究已经证明,卡巴胆碱能与细胞膜上的 α7nAChR 结合并抑制细胞和组织中 TNF-α、IL-6 等促炎因子的生成,减轻组织水肿和机体过氧化损伤,从而改善肠 I/R、内毒素血症和脓毒症引起的器官功能损害^[2-3,13-17]。本实验进一步证明 α7nAChR 激动剂 PNU282987 能改善致死性烧伤休克犬器官功能及存活率,为胆碱能抗炎通路的临床应用提供了新的实验依据。

PNU282987 是一种特异性 α7nAChR 激动剂^[18],在兴奋胆碱能抗炎通路的研究中应用广泛。本研究

表 1 单纯烧伤组和 PNU 组犬伤后不同时间点血浆 ALT、Cr、

BUN、CK-MB 的变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	动物数	ALT(U/L)	Cr(μmol/L)	BUN(mmol/L)	CK-MB(U/L)
单纯烧伤组	0 h	6	33.5 ± 2.7	37.6 ± 5.9	3.4 ± 0.8	338.3 ± 14.8
	2 h	6	50.5 ± 4.7 ^a	42.5 ± 5.4 ^a	5.2 ± 1.5 ^a	537.0 ± 50.7 ^a
	4 h	6	57.4 ± 5.0 ^a	55.7 ± 7.1 ^a	7.5 ± 3.2 ^a	682.0 ± 44.1 ^a
	8 h	5	67.3 ± 10.6 ^a	59.1 ± 4.6 ^a	9.2 ± 3.8 ^a	652.0 ± 26.6 ^a
	12 h	3	104.8 ± 7.4 ^a	88.5 ± 4.8 ^a	14.7 ± 1.4 ^a	734.0 ± 35.9 ^a
PNU 组	0 h	6	33.0 ± 2.1	38.8 ± 5.4	3.5 ± 0.5	330.0 ± 58.3
	2 h	6	36.0 ± 3.4	41.2 ± 6.0	5.2 ± 1.0 ^a	427.0 ± 36.9 ^{ab}
	4 h	6	37.2 ± 7.2 ^a	47.0 ± 5.4 ^{ab}	5.3 ± 0.7 ^{ab}	825.0 ± 30.6 ^{ab}
	8 h	6	44.3 ± 5.1 ^{ab}	50.2 ± 7.6 ^{ab}	5.2 ± 1.2 ^{ab}	541.0 ± 54.9 ^{ab}
	12 h	5	51.2 ± 7.0 ^{ab}	42.7 ± 5.4 ^{ab}	4.9 ± 1.2 ^{ab}	564.0 ± 39.1 ^{ab}
	24 h	3	58.6 ± 5.1 ^a	42.0 ± 8.4 ^a	5.3 ± 1.0 ^a	358.0 ± 44.1

注:PNU:α7 烟碱型乙酰胆碱受体激动剂 PNU282987,ALT:丙氨酸转氨酶,Cr:肌

酐,BUN:尿素氮,CK-MB:肌酸激酶同工酶;与本组 0 h(烧伤前)比较,^a*P*<

0.05;与单纯烧伤组同期比较,^b*P*<0.05

结果显示,PNU282987 能显著降低烧伤后血浆 TNF-α 水平,特别是伤后 4 h 显著低于单纯烧伤组。烧伤后动物 MAP 显著下降,引起休克和不同程度的心、肝、肾等器官功能损害,单纯烧伤组动物 MAP 持续下降,而 PNU 组 2 h 后 MAP 回升,伤后 4 h 起各时间点显著高于单纯烧伤组;此外,PNU 组能降低烧伤后血浆 ALT、Cr、BUN 及 CK-MB 水平,发挥保护器官功能的作用,与 PNU282987 对炎症因子的抑制相一致。

综上,本实验结果证明,胆碱能 α7nAChR 激动剂 PNU282987 能显著抑制 50%TBSA 致死性烧伤休克犬全身炎症反应,提高 MAP,改善心、肝、肾等器官功能和存活率,具有潜在的临床应用价值,其作用机制仍需进一步研究。

参考文献

- [1] 盛志勇. 严重烧伤后多器官功能衰竭综合征的防治. 创伤外科杂志,2001,3:1-3.
- [2] 胡森,曹卫红,孙丹,等. 卡巴胆碱对肠部分缺血/再灌注损伤所致全身炎症反应和多器官功能障碍的影响. 中国危重病急救医学,2005,17:49-52.
- [3] 胡森,张立俭,白慧颖,等. 卡巴胆碱对脓毒症大鼠脏器炎症因子水平及功能损害的影响. 中国临床药理学杂志,2010,26:279-282.
- [4] Sun L, Zhang GF, Zhang X, et al. Combined administration of anisodamine and neostigmine produces anti-shock effects: involvement of α7 nicotinic acetylcholine receptors. Acta Pharmacol Sin,2012,33:761-766.
- [5] 车晋伟,胡森,耿世佳,等. 烧伤休克口服液体复苏动物模型的研究. 中华创伤杂志,2009,25:259-263.
- [6] Burdon D, Tiedje T, Pfeffer K, et al. The role of tumor necrosis factor in the development of multiple organ failure in a murine model. Crit Care Med,2000,28:1962-1967.

- [7] Murphey ED, Traber DL. Pretreatment with tumor necrosis factor- α attenuates arterial hypotension and mortality induced by endotoxin in pigs. *Crit Care Med*, 2000, 28: 2015–2021.
- [8] Mancilla J, García P, Dinarello CA. The interleukin-1 receptor antagonist can either reduce or enhance the lethality of *Klebsiella pneumoniae* sepsis in newborn rats. *Infect Immun*, 1993, 61: 926–932.
- [9] Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*, 2000, 405: 458–462.
- [10] Wang H, Yu M, Ochani M, et al. Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*, 2003, 421: 384–388.
- [11] 胡森, 侯经元, 李琳, 等. 丙戊酸对致死性失血性休克犬器官功能和预后的影响. *中国危重病急救医学*, 2011, 23: 471–474.
- [12] 胡森, 宋琪, 王磊, 等. 电针兴奋胆碱能抗炎通路对内毒素引起的细胞因子释放和脏器功能损害作用研究. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15: 205–208.
- [13] 胡森, 张立俭, 白慧颖, 等. 卡巴胆碱对脓毒症大鼠内脏组织缺血引起脂质过氧化损伤的作用研究. *中国危重病急救医学*, 2009, 21: 552–554.
- [14] 胡森, 杜颖, 车晋伟, 等. 卡巴胆碱对烧伤休克犬肠内补液时肠组织缺血 / 再灌注损伤的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2009, 16: 265–268.
- [15] Zhou G, Hu S, Lv Y, et al. Carbachol alleviates rat cytokine release and organ dysfunction induced by lipopolysaccharide. *J Trauma*, 2011, 71: 157–162.
- [16] Hu S, Che JW, Tian YJ, et al. Carbachol promotes gastrointestinal function during oral resuscitation of burn shock. *World J Gastroenterol*, 2011, 17: 1746–1752.
- [17] 胡森, 车晋伟, 包呈梅, 等. 卡巴胆碱对犬 50% 总体表面积烧伤口服补液时肺血管通透性和肺组织含水量的影响. *中国危重病急救医学*, 2009, 21: 286–289.
- [18] Bodnar AL, Cortes-Burgos LA, Cook KK, et al. Discovery and structure-activity relationship of quinuclidine benzamides as agonists of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors. *J Med Chem*, 2005, 48: 905–908.

(收稿日期: 2012-08-28)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

合生元能降低肠道致病性革兰阴性杆菌的数量

合生元改善肠道菌群及环境的机制尚不清楚, 为此日本研究人员进行了相关研究, 旨在阐明合生元降低肠道中致病菌数量的机制。研究对象为 47 例需要长期机械通气的肠内营养患者。研究人员按 2 : 1 的比例将患者随机分为合生元组 and 对照组; 合生元组患者接受为期 8 周的合生元治疗(乳酸菌、双歧杆菌和低聚半乳糖)。结果发现, 与对照组相比, 合生元组患者肠道中双歧杆菌和乳酸菌的数量增加了 100 倍, 乙酸浓度明显升高($\mu\text{mol/g}$: 71.1 ± 15.9 比 46.8 ± 24.1), 而 pH 值明显降低; 肠道中乙酸的浓度与双歧杆菌的数量成正比; 合生元治疗后肠道中革兰阴性杆菌的数量降至治疗前的 1/10, 并与双歧杆菌的数量成反比。此外, 与对照组相比, 合生元组下呼吸道铜绿假单胞杆菌的数量明显降低。因此, 研究人员认为合生元疗法能够通过增加肠道中乙酸的浓度来降低肠道中革兰阴性杆菌的数量。

罗红敏, 编译自《Dig Dis Sci》, 2012, 57: 2642–2649; 胡森, 审校

外周血中性粒细胞功能障碍与急性肝衰竭

急性肝衰竭(ALF)患者容易发生全身炎症反应以及脓毒症, 从而造成机体多个器官损害。英国研究人员进行了相关研究, 旨在了解 ALF 和亚急性肝衰竭(SALF)患者外周血中性粒细胞功能的变化情况。研究对象包括 15 例 ALF 患者、10 例 SALF 患者、11 例健康志愿者及 5 例脓毒症患者。从患者住院起, 每隔 3 ~ 4 d (直至患者死亡或肝移植或康复) 进行中性粒细胞的采集与分离, 用荧光标记的抗 CD16 及抗 CD11b 抗体对中性粒细胞亚型进行分析; 同时检测中性粒细胞的吞噬活性(NPA)、氧化爆发(OB)及患者的一般生理、生化、微生物学及炎症因子指标。结果发现, 与健康对照组相比, ALF 患者住院 1 d CD16 阳性中性粒细胞比例明显降低($P < 0.001$), SALF 患者住院 1 d NPA 明显降低($P < 0.01$); ALF 与 SALF 患者的 NPA 受损预示患者死亡风险增高($P = 0.01$), 而且脓毒症组患者 NAP 也有所降低。因此, 研究人员认为, ALF/SALF 患者外周血中性粒细胞的杀菌功能受损, 提示中性粒细胞功能是 ALF 的重要生物指标, 且其可能是 ALF 继发脓毒症的关键因素之一。

罗红敏, 编译自《Hepatology》, 2012-10-18(电子版); 胡森, 审校

肝右叶大部切除术患者术后死亡的预测标准

肝衰竭是肝大部切除术后的严重并发症, 其致死率极高。意大利研究人员进行了相关研究, 旨在评价 50/50 标准(术后 5 d 胆红素 $> 49.6 \mu\text{mol/L}$ 以及国际标准化比值 > 1.7) 和马伦标准(术后 1 ~ 7 d 内胆红素峰值 $> 119.7 \mu\text{mol/L}$) 预测肝右叶大部切除术后肝衰竭死亡的价值。结果发现, 患者院内病死率为 6.5% (11/170); 其中有 6 例患者死于肝衰竭, 1 例患者符合 50/50 标准, 而所有 6 例患者均符合马伦标准。多因素分析发现: 男性患者、丙型肝炎、肝细胞癌、术后胆红素 $> 119.7 \mu\text{mol/L}$ 和术后 1 d 丙氨酸转氨酶 $< 188 \text{ U/L}$ 与患者术后肝衰竭死亡相关。因此, 研究人员认为, 与 50/50 标准相比, 马伦标准预测肝右叶大部切除术后肝衰竭死亡的准确性更高, 丙型肝炎、肝细胞癌、术后胆红素 $> 119.7 \mu\text{mol/L}$ 和术后 1 d 丙氨酸转氨酶 $< 188 \text{ U/L}$ 可作为患者术后肝衰竭死亡的预测指标。

罗红敏, 编译自《Hepatobiliary Pancreat Dis Int》, 2012, 11: 507–512; 胡森, 审校