

# 肥胖相关脂代谢异常与子痫前期的研究进展

郭晓蒙 蒋荣珍

**摘 要** 子痫前期是妊娠期特发疾病,病因与发病机制复杂,尚未完全阐明,可能与母体内环境异常、滋养细胞侵入障碍或胎盘发育异常有关。肥胖是子痫前期发病的高危因素,近期研究表明,脂质作为肥胖者代谢紊乱因素之一,可能通过调节母体内环境与胎盘功能,参与子痫前期发生、发展。

**关键词** 肥胖 脂代谢异常 子痫前期 胎盘缺血缺氧

**中图分类号** R714.252

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.08.039

子痫前期(preeclampsia, PE)是一种妊娠期特发疾病,可累及肾脏、肝脏、脑等全身多系统,临床上主要表现为妊娠 20 周后新发高血压和蛋白尿,重者可伴母体脏器功能不全或胎儿并发症。PE 发病机制复杂,目前尚未完全阐明,胎盘缺血、缺氧可能在其中发挥关键作用。肥胖或高 BMI 是 PE 发病的高危因素,脂代谢异常是肥胖的代谢特点,近期研究表明,脂代谢异常可能通过改变母体内环境,影响滋养细胞侵入功能与胎盘发育过程,在 PE 发病机制中发挥重要作用,该作用的阐明有助于了解 PE 发生、发展机制,并为 PE 的防治提供靶点。现将脂代谢异常与 PE 发病关系的研究进展综述如下。

## 一、子痫前期病因与发病机制

PE 至今病因不明,多数研究者认为是母体、胎盘、胎儿综合作用的结果,并提出了子宫螺旋小动脉重铸不足、炎症免疫过度激活、血管内皮细胞受损等多种学说。危险因素较多,高血压、糖尿病、肥胖、PE 史、高龄(>40 岁)、初产、多胎妊娠、避孕药的应用及心血管疾病均与其密切相关<sup>[1]</sup>。发病机制尚未完全阐明,多支持两阶段假说:①滋养层细胞侵入功能缺陷致子宫螺旋小动脉重铸不足,无法由高阻力低流量转变为低阻力高流量,与正常妊娠比较,胎盘灌流下降;②胎盘缺血、缺氧,释放多种生物活性因子(如 sFlt-1、TNF $\alpha$ 、AT1-AA、sEng 等)进入母体血液循

环,通过多种异常免疫及炎性反应,致内皮细胞和血管功能障碍,从而出现高血压、蛋白尿等临床症状<sup>[2]</sup>。

## 二、肥胖相关脂代谢异常与子痫前期临床研究

目前大量流行病学研究表明,孕前肥胖及孕期体重过度增加,与 PE 呈显著正相关,尤其是轻度 PE 及晚发型 PE<sup>[2,3]</sup>。而对于肥胖定义,因体质差异,WHO、亚洲、国内有所不同,本文主要采用 WHO 标准,即 BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ 。肥胖影响 PE 的途径尚不明确,有研究指出它可能通过相关代谢因素作用于 PE 发病机制的各个阶段,引起细胞滋养层细胞功能障碍和胎盘缺血,增加缺血、缺氧诱导的胎盘因子的释放和增强内皮对胎盘因子的敏感度<sup>[2]</sup>。近年来研究发现,BMI 与 PE 间为 U 型关系( $P < 0.006$ ),当 BMI $\approx 23\text{kg/m}^2$  时,PE 发病风险最低(2%),体重过轻、过重发病风险均高于此,然而既往研究多表明产妇产前体重过低与早产、低体重儿等有关,未显示低 BMI 加重 PE 风险,故低 BMI 与 PE 相关性有待于深入研究<sup>[4,5]</sup>。

肥胖者血脂异常概率增加。一项来自吉林省的人群横断面研究发现,BMI 水平与高脂血症显著相关,随着 BMI 增加,高脂血症发病风险上升。正常妊娠期间,血脂谱本就发生复杂变化:磷脂、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和甘油三酯(TG)等因雌激素刺激和胰岛素抵抗而增加,便于母体供能及增加胎儿葡萄糖和氨基酸供给,并参与胎儿细胞增殖和生长发育。不同于正常妊娠的生理性高脂血症,肥胖者孕早期即伴 TC、TG、LDL 异常升高,HDL 降低,及脂肪酸代谢异常<sup>[6]</sup>。前瞻性队列研究将入组孕妇按孕前 BMI 进行分层(正常:18.5~24.9 $\text{kg/m}^2$ ,超重:25.0~29.9 $\text{kg/m}^2$ ,肥胖: $\geq 30\text{kg/m}^2$ )并测定血脂水平,结果同样显

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81570444);上海市卫生和计划生育委员会第四轮公共卫生行动计划重点学科建设计划项目(15GWZK0701);上海市科技创新行动计划项目(17411950602)

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院、上海市危重孕产妇会诊抢救中心、妇产科研究所

通讯作者:蒋荣珍,主任医师,电子信箱:jianrz@163.com

示肥胖和超重孕妇同正常孕妇比较, TC、TG 和 LDL - C 较高, HDL - C 较低, 且在后续随访中发现, 孕前 BMI 同孕期血脂变化率相关, 这提示孕前肥胖和超重影响着血脂代谢<sup>[7]</sup>。

脂质紊乱是 PE 多种高危因素的生化特征, 也常是 PE 的生化特征, 提示脂代谢异常与 PE 发病关系密切。Gallos 等<sup>[8]</sup>的 Meta 分析发现, 高水平 TG (尤其是孕中期测量结果) 与 PE 相关并先于 PE, 之后有文献报道 TG 与 PE 严重程度有关。为进一步探究 PE 与各脂质成分的关系, Spracklen 等<sup>[9]</sup>对 2013 年 7 月前的研究进行综合, 结果显示 PE 患者 TC、TG、non - HDL - C 孕期明显升高, HDL - C 孕晚期则较低; 且在对 TC 的分析中, 发现 BMI 不能作为其异质性来源, 这提示血脂可能不以肥胖为基础直接影响 PE 发病风险。接下来研究者又从 TC、TG、LDL - C、HDL - C 的遗传易感性角度进行分析, 确定 HDL - C 水平降低和 PE 风险增加差异有统计学意义<sup>[10]</sup>。ATP 结合盒转运体 A1 (ABCA1) 参与胆固醇逆向转运和清除, 从而影响血脂谱, 相较未孕女性、正常孕妇和 SGA 孕妇, PE 孕妇血清 ABCA1 水平明显降低, 这也从侧面反映了 PE 同血脂异常的相关性<sup>[11]</sup>。此外, 有研究发现孕前期 HDL - C 和高 TG 女性, 孕期 PE 和 GDM 发生率增加, 这一发现可能有助于对孕妇进行早期筛查并干预<sup>[12]</sup>。

### 三、肥胖相关脂代谢异常与子病前期发病机制研究

1. 导致机体异常氧化应激, 加重血管炎症反应: 根据发病时间不同, 以 34 周为界, 可将 PE 分为早发型和晚发型。目前认为, 两者病因学有所不同, 前者趋向于胎盘异常, 后者则与母体代谢环境有关, 而脂肪因子分泌增加常伴代谢环境异常; 脂肪组织不仅是 TG 贮存库, 还是一个能够合成分泌各种激素和炎症因子 (TNF -  $\alpha$ 、IL、MCP - 1 等) 的内分泌器官, 兼具代谢和免疫功能。由于脂肪增加伴随着体内细胞因子和趋化因子水平的上升, 相较正常女性, 肥胖女性很可能在孕前就处于一个亚临床血管内皮细胞炎症状态<sup>[2]</sup>。

有研究表明, 女性中性粒细胞浸润血管、血管炎症、血压同 BMI 呈显著正相关<sup>[13]</sup>。对肥胖症和 PE 患者的进一步对照发现, 两者的全身脉管系统均存在中性粒细胞浸润及 MPO 增多, 这提示 PE 患者同肥胖者类似, 存在过量的脂肪堆积或脂质过氧化, 从而活化炎症细胞, 生成过量的 MPO; 浸润的中性粒细胞吞

噬体中含 MPO - 过氧化氢 - 氯化物体系, 可释放至胞外形成有毒物质, 损伤正常血管, 加重血管炎, 这有助于解释蛋白尿的发生; MPO 又可通过降低血管扩张剂 NO 的生物利用度介导高血压, 临床观察发现, 此作用在氧化应激状态下最强, 同时, PE 与氧化应激有关, 因此 MPO 可能是引起 PE 高血压的原因之一<sup>[14]</sup>。综上所述, 脂代谢异常导致的炎症状态很有可能伴随着基线血管功能障碍, 使其对体内外各种有害刺激敏感度增加, 从而使母体更易发生内皮功能障碍和高血压。

2. 促进胎盘因子释放, 影响胎盘血管生成, 降低胎盘血流量: 胎盘缺血、缺氧并释放胎盘因子在 PE 发病机制中发挥关键作用, 有证据表明, 脂质异常会加重胎盘缺血、缺氧。动物实验结果显示, 给予长期高脂饮食, 并根据体重是否增加分为肥胖倾向组与肥胖抵抗组, 结果发现两组子宫血流量均减少, 但只有第一组胎盘血流量减少, 病理可见梗死、钙化, 这同时也是 PE 患者缺血性胎盘的病理特征。ApoE ( - / - ) 小鼠妊娠期出现高血压和蛋白尿, 可用它作为 PE 模型, 与野生型比较, 它的胎盘脂肪沉积、血清 sFlt - 1 水平升高、绒毛间质水肿和坏死更为明显<sup>[15]</sup>。另外, 在对来自肥胖和正常体重产妇的胎盘进行组织学分析时发现, 前者非分支型血管生成增加, 这也会导致胎盘血供减少。

在对 PE 患者胎盘因子的测定中发现, 随着孕周的增加, BMI 与 sFlt - 1 水平呈正相关, 且肥胖者 PIGF 水平更低, 这提示脂代谢异常可能促进了胎盘因子 sFlt - 1 的释放<sup>[16]</sup>。另外, 脂肪组织本身也有可能释放 sFlt - 1, 从而与胎盘源性 sFlt - 1 共同发挥作用<sup>[2]</sup>, 结合并猝灭 VEGF 和 PIGF, 发挥抗血管生成作用, 同时减少 NOS 的活化, 降低 NO 水平, 使血管收缩, 外周阻力增加, 进一步减少血供, 致胎盘发育障碍, 促进 PE 发生<sup>[2,16]</sup>。

3. 脂质过氧化增强, 激活胎盘血管炎症反应: 母体肥胖可导致胎盘脂毒性环境、氧化应激、炎症激活、血管生成调节因子减少状态, 进而导致血管内皮细胞炎症反应, 但其具体分子机制不明。有研究发现, 肥胖患者脂质沉积增加, 通过影响多种基因转录, 如激活炎症通路 (MAPK - JNK、NF -  $\kappa$ B、FOXO4 等信号通路) 和下游介质 (HIF - 1 $\alpha$  和 VEGF - A), 最终诱导胎盘炎症环境<sup>[17]</sup>。

另有研究发现, Toll 样受体 (TLR) 在胎盘炎症中可能发挥着重要作用。TLR 是与固有免疫相关的一

类膜结合模式识别信号受体,与 PAMP 结合后,启动信号转导,发挥免疫效应。Thompson 等<sup>[18]</sup>以雌性大鼠为实验对象,给予高脂饮食,结果显示,同低脂饮食组相比,前者内脏脂肪含量、血 TG、非酯化脂肪酸水平显著增加,胎盘迷路区 TLR-2 和 TLR-4 表达增加,同时伴 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的 mRNA 水平升高,这提示脂代谢异常因素可能通过激活 TLR 介导胎盘炎症。进一步研究发现,滋养细胞表面的 TLR4 与胎盘炎症的放大密切相关<sup>[19]</sup>。高迁移率族蛋白 1 (HMGB1) 是 TLR4 的新型配体,在 PE 患者胎盘中含量增加,胎盘缺血、缺氧时,滋养层细胞释放 HMGB1,故推测它可通过自分泌方式同 TLR4 结合,激活炎症反应,加重滋养细胞功能缺陷;同时肥胖患者脂肪组织也可释放 HMGB1,同缺氧滋养层 HMGB1 协同作用,这表明 TLR4-HMGB1 可能是肥胖放大炎症机制增加 PE 风险的途径之一<sup>[16]</sup>。

Altmae 等<sup>[20]</sup>对肥胖孕妇胎盘研究发现,局部存在炎症和免疫应答、脂质代谢、血管生成等转录组异常,其中糖皮质激素受体信号转导途径及 CCL2、FSTL3、IGFBP1、MMP12、PRG2、PRL、QSOX1、SERPINE2、TAC3 基因的失调可能对胎盘血管炎性反应具有重要调控作用。而 Mitsuya 等<sup>[21]</sup>进一步对比了肥胖者和正常者胎盘绒毛组织的 DNA 基因组,发现在整个基因组中 DNA 甲基化区域增加 21%,羟甲基化减少 31%,提示胎盘部位 DNA 甲基化异常可能与肥胖者妊娠并发症风险增加有关。

4. 导致胎盘滋养细胞氧化损伤,参与 PE 发病:线粒体可产生活性氧(ROS),并富含易受过氧化作用影响的不饱和脂肪酸,是氧化应激和脂质过氧化的重要来源。研究发现,PE 患者胎盘滋养细胞线粒体活性异常,可产生过量 ROS,导致氧化应激和脂质过氧化;同时滋养细胞也易受 ROS 攻击,发生结构和功能的改变,而肥胖患者脂质过氧化状态可加重这一病理过程<sup>[22]</sup>。研究发现,孕前即存在肥胖的女性,胎盘线粒体呼吸链酶活性降低,超重和肥胖女性的胎盘绒毛组织 ROS 产生量分别增加 6 和 14 倍,同时,肥胖孕妇胎盘组织 ATP 产生明显减少,表明线粒体功能下降,最终导致胎盘功能障碍,ATP 产生减少可能与胎盘线粒体 DNA 受损、线粒体含量减少以及线粒体复合物 I~IV 的表达降低有关<sup>[22,23]</sup>。

滋养细胞内脂肪酸代谢障碍导致脂肪酸过度堆积与胎盘线粒体功能异常也有一定关系。研究发现,长链 3-羟基酰基辅酶 A 脱氢酶(LCHAD)是线粒体

基质内长链脂肪酸  $\beta$  氧化的重要限速酶,LCHAD 基因缺陷或 LCHAD 表达及活性降低可能与 PE 发病有关;长链游离脂肪酸对滋养细胞 LCHAD 基因启动子区(主要-899 位点)具有较大的甲基化修饰作用,LCHAD 基因启动子区过度甲基化,影响 LCHAD 表达,从而影响滋养细胞线粒体脂肪酸氧化供能,导致胎盘功能障碍、PE 的病理生理过程<sup>[24]</sup>。

#### 四、展 望

综上所述,胎盘缺血、缺氧并释放胎盘因子在 PE 发病机制中发挥着关键作用,孕妇超重或孕期体重增长过快,导致体内脂肪堆积,伴发脂代谢异常,加重胎盘局部包括血管与滋养细胞的炎性反应,增加 PE 发病风险,加速 PE 发病病理过程。对肥胖相关脂代谢异常参与 PE 发病具体分子与调控机制的进一步研究与阐明,将有助于指导孕妇健康生活方式,改变孕期体重增长方式,改善体脂异常堆积与血管内皮细胞及胎盘滋养细胞炎症反应,降低 PE 发病风险,延缓疾病进展。

#### 参考文献

- Al-Jameil N, Aziz Khan F, Fareed Khan M, *et al.* A brief overview of preeclampsia [J]. J Clin Med Res, 2014, 6(1): 1-7
- Spradley FT, Palei AC, Granger JP. Increased risk for the development of preeclampsia in obese pregnancies: weighing in on the mechanisms [J]. Am J Physiol Regulat Integrat Comparat Physiol, 2015, 309(11): R1326-1343
- Sohlberg S, Stephansson O, Cnattingius S, *et al.* Maternal body mass index, height, and risks of preeclampsia [J]. Am J Hyperten, 2012, 25(1): 120-125
- Kosinska-Kaczynska K, Wielgos M. Do normal-weight women pregnant with twins are at the lowest risk of developing preeclampsia? [J]. J Maternal Fetal Neonat Med, 2017, 30(2): 191-193
- Rahman MM, Abe SK, Kanda M, *et al.* Maternal body mass index and risk of birth and maternal health outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and Meta-analysis [J]. Obesit Rev, 2015, 16(9): 758-770
- Scifres CM, Catov JM, Simhan HN. The impact of maternal obesity and gestational weight gain on early and mid-pregnancy lipid profiles [J]. Obesity (Silver Spring, Md), 2014, 22(3): 932-938
- Farias DR, Franco-Sena AB, Vilela A, *et al.* Lipid changes throughout pregnancy according to pre-pregnancy BMI: results from a prospective cohort [J]. BJOG, 2016, 123(4): 570-578
- Gallos ID, Sivakumar K, Kilby MD, *et al.* Pre-eclampsia is associated with, and preceded by, hypertriglyceridaemia: a Meta-analysis [J]. BJOG, 2013, 120(11): 1321-1332
- Spracklen CN, Smith CJ, Saftlas AF, *et al.* Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: a Meta-analysis [J]. Am J Epidemiol, 2014, 180(4): 346-358

(下转第 181 页)

- file of vitiligo in China: a community – based study in six cities [J]. *Acta Derm Venereol*, 2013, 93(1): 62 – 65
- 4 宋树玲. 白癜风发病机制和治疗方法新进展[J]. *中国实用医药*, 2018, 13(5): 193 – 194
  - 5 Cockayne SE, Messenger AG, Gawkrödger DJ. Vitiligo treated with topical corti – costeroids: children with head and neck involvement respond well [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2002, 46: 964 – 965
  - 6 蔡亚文, 袁定芬. 308nm 准分子光治疗 170 例白癜风临床疗效与安全性的分析[J]. *应用激光*, 2016, 3: 369 – 372
  - 7 Zhang Z, Xu SX, Zhang FY, *et al.* The analysis of genetics and associated autoimmune diseases in Chinese vitiligo patients [J]. *Arch Dermatol Res*, 2009, 301: 167 – 173
  - 8 Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, *et al.* Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2012, 25(3): E1 – 13
  - 9 Le Duff F, Fontas E, Giaccherio D, *et al.* 308 – nm excimer lamp vs. 308 – nm excimer laser for treating vitiligo: a randomi – zed study [J]. *Br J Dermatol*, 2010, 163: 188 – 192
  - 10 Patel NS, Paghdal KV, Cohen GF. Advanced treatment modalities for vitiligo [J]. *Dermatol Surg*, 2012, 38: 381 – 391
  - 11 Felsten LM, Alikhan A, Petronic – Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview Part II: treatment options and approach to treatment [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2011, 65: 493 – 514
  - 12 Lahiri K, Malakar S. The concept of stability of vitiligo: a reappraisal

- [J]. *Indian J Dermatol*, 2012, 57(2): 83 – 89
- 13 Lahiri K, Malakar S, Sarma N, *et al.* Repigmentation of vitiligo with punch grafting and narrow – band UV – B (311 nm) – – a prospective study [J]. *Int J Dermatol*, 2006, 45: 649 – 655
  - 14 Behl PN, Azad O, Kak R, *et al.* Autologous thin Thierschs Grafts in vitiligo: Experience of 8000 cases 50000 grafts (1959 – 98) with modified technique in 198 cases in the year 1997 – 98 [J]. *Indian J Derm Venereol Leprol*, 1999, 65: 117 – 121
  - 15 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组. 白癜风诊疗共识(2014 版)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2014, 1: 69 – 71
  - 16 Van Geel N, Ongenae K, De Mil M, *et al.* Double – blind placebo – controlled study of autologous transplanted epidermal cell suspensions for repigmenting vitiligo [J]. *Arch Dermatol*, 2004, 140: 1203 – 1208
  - 17 Chen YF, Yang PY, Hu DN, *et al.* Treatment of vitiligo by transplantation of cultured pure melanocyte suspension: analysis of 120 cases [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2004, 51: 68 – 74
  - 18 Gauthier Y, Benzekri L. Non – cultured epidermal suspension in vitiligo: from laboratory to clinic [J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2012, 78: 59e63i
  - 19 Alhadidi N, Griffith JL, Aljamal MS, *et al.* Role of recipient – site preparation techniques and post – operative wound dressing in the surgical management of vitiligo [J]. *J Cutan Aesthet Surg*, 2015, 8(2): 79 – 87

(收稿日期: 2018 – 11 – 04)

(修回日期: 2018 – 11 – 20)

(上接第 177 页)

- 10 Spracklen CN, Saftlas AF, Triche EW, *et al.* Genetic predisposition to dyslipidemia and risk of preeclampsia [J]. *Ame J Hypert*, 2015, 28(7): 915 – 923
- 11 Liu L, Zhang M, Min X, *et al.* Low serum levels of ABCA1, an ATP – binding Cassette transporter, are predictive of preeclampsia [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2015, 236(2): 89 – 95
- 12 Baumfeld Y, Novack L, Wiznitzer A, *et al.* Pre – conception dyslipidemia is associated with development of preeclampsia and gestational diabetes mellitus [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0139164
- 13 Shah TJ, Leik CE, Walsh SW. Neutrophil infiltration and systemic vascular inflammation in obese women [J]. *Reprod Sci*, 2010, 17(2): 116 – 124
- 14 Shukla J, Walsh SW. Neutrophil release of myeloperoxidase in systemic vasculature of obese women may put them at risk for preeclampsia [J]. *Reprodu Sci*, 2015, 22(3): 300 – 307
- 15 Sun W, Cui B, Hong F, *et al.* Establishment of ApoE – knockout mouse model of preeclampsia and relevant mechanisms [J]. *Exp Therapeut Med*, 2016, 12(4): 2634 – 2638
- 16 Spradley FT. Metabolic abnormalities and obesity’s impact on the risk for developing preeclampsia [J]. *Am J Physiol Regulat Integrati Comparat Physiol*, 2017, 312(1): R5 – R12
- 17 Saben J, Lindsey F, Zhong Y, *et al.* Maternal obesity is associated with a lipotoxic placental environment [J]. *Placenta*, 2014, 35(3): 171 – 177

- 18 Thompson JA, Hardigan TA, Carrillo – Sepulveda MA, *et al.* The contribution of Toll – like receptors to placental inflammation in diet – induced maternal obesity [J]. *Placenta*, 2015, 36(10): 1204 – 1206
- 19 Yang X, Li M, Haghiac M, *et al.* Causal relationship between obesity – related traits and TLR4 – driven responses at the maternal – fetal interface [J]. *Diabetologia*, 2016, 59(11): 2459 – 2466
- 20 Altmae S, Segura MT, Esteban FJ, *et al.* Maternal pre – pregnancy obesity is associated with altered placental transcriptome [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169223
- 21 Mitsuya K, Parker AN, Liu L, *et al.* Alterations in the placental methylome with maternal obesity and evidence for metabolic regulation [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0186115
- 22 Mele J, Muralimanoharan S, Maloyan A, *et al.* Impaired mitochondrial function in human placenta with increased maternal adiposity [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 307(5): E419 – 425
- 23 Hastie R, Lapps M. The effect of pre – existing maternal obesity and diabetes on placental mitochondrial content and electron transport chain activity [J]. *Placenta*, 2014, 35(9): 673 – 683
- 24 Meng R, Yang Z, Wang H, *et al.* Study on the methylation of LCHAD gene promoter region in mitochondria of trophoblast cells incubated with long – chain fatty acids [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2015, 95(29): 2387 – 2392

(收稿日期: 2018 – 11 – 01)

(修回日期: 2018 – 11 – 19)