

◆ 生殖泌尿影像学

Assessment of renal cortex blood flow with arterial spin labeling MRI in patients with type 2 diabetes

LIU Bo¹, LIANG Minglong¹, ZHANG Jiuquan¹, XIE Bing¹, PAN Hang², ZUO Panli³, WANG Jian^{1*}

(1. Department of Radiology, 2. Department of Endocrine, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China; 3. Magnetic Resonance Collaboration, Siemens Healthcare Northeast Asia, Beijing 100102, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the value of arterial spin labeling (ASL) MRI in evaluation of renal cortex perfusion in patients with type 2 diabetes. **Methods** Fifty patients with type 2 diabetes were enrolled and divided into simple diabetes (SD) group ($n=25$) and diabetes kidney disease (DKD) group ($n=25$) according to suffering from DKD or not. Based on estimated glomerular filtration rate (eGFR), DKD group were further divided into mild disease subgroup ($n=11$, $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml}/[\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2]$) and moderate-severe disease subgroup ($n=14$, $\text{eGFR} < 60 \text{ ml}/[\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2]$). Twenty-five healthy volunteers were recruited as control group at the same time. ASL MRI were performed on all participants. The cortical renal blood flow (RBF) of bilateral kidneys were measured by 2 radiologists. The consistency between 2 radiologists was analyzed. Statistical analysis were conducted to analysis the differences in cortical RBF among different groups. Correlation analysis were performed to evaluate the relationship between RBF and eGFR in type 2 diabetes patients. **Results** Cortical RBF values measured by two radiologists showed high consistency (all $\text{ICC} > 0.90$). There was significant difference in cortical RBF among control group ($[269.71 \pm 33.28] \text{ ml}/[100 \text{ g} \cdot \text{min}]$), SD group ($[258.52 \pm 42.30] \text{ ml}/[100 \text{ g} \cdot \text{min}]$), mild disease group ($[242.86 \pm 56.86] \text{ ml}/[100 \text{ g} \cdot \text{min}]$) and moderate-severe disease group ($[173.39 \pm 27.16] \text{ ml}/[100 \text{ g} \cdot \text{min}]$; $F=20.66$, $P < 0.01$). Moreover, the RBF in moderate-severe disease group was significantly lower than those in other groups (all $P < 0.01$). And no significant differences of RBF was found among the remainder groups ($P=0.064$, 0.320). RBF in type 2 diabetes patients was positively correlated to eGFR ($r=0.646$, $P < 0.001$). **Conclusion** ASL MRI is a valuable tool to quantitatively assess the renal perfusion in patients with type 2 diabetes mellitus, which can provide potential imaging indicator as RBF for the functional evaluation of kidney.

[Key words] Diabetes mellitus, type 2; Diabetes complications; Magnetic resonance imaging; Arterial spin labeling
DOI:10.13929/j.1003-3289.201608105

动脉自旋标记 MRI 评估 2 型糖尿病患者肾皮质灌注水平

刘 波¹, 梁明龙¹, 张久权¹, 谢 兵¹, 潘 航², 左盼莉³, 王 健^{1*}

(1. 第三军医大学西南医院放射科, 2. 内分泌科, 重庆 400038; 3. 西门子医疗东北亚 MR 科研合作部, 北京 100102)

[摘要] **目的** 探讨应用动脉自旋标记(ASL)MRI 评价 2 型糖尿病患者肾皮质灌注水平的价值。**方法** 前瞻性收集 50 例 2 型糖尿病患者, 根据是否患糖尿病肾病(DKD)分为单纯糖尿病(SD)组(25 例)和 DKD 组(25 例)。依据估算肾小球滤过率(eGFR)将 DKD 组分为轻度 DKD 亚组 [$\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$], 11 例] 和中重度 DKD 亚组 [$\text{eGFR} <$

[基金项目] 国家自然科学基金(81471647)。

[第一作者] 刘波(1987—), 男, 重庆人, 在读硕士, 医师。研究方向: 功能磁共振成像。E-mail: liu906@foxmail.com

[通信作者] 王健, 第三军医大学西南医院放射科, 400038。E-mail: wangjian_811@yahoo.com

[收稿日期] 2016-08-24 **[修回日期]** 2017-03-09

60 ml/(min · 1.73m²), 14 例]。同期选取 25 名年龄和性别相匹配的健康志愿者作为正常对照组。对所有受试者均行 ASL MR 扫描。由 2 名医师测量双肾皮质血流量(RBF), 分析 2 名医师测量结果的一致性, 比较各组间肾皮质 RBF 值的差异, 并评价糖尿病患者肾皮质 RBF 与 eGFR 的相关性。**结果** 2 名医师对肾皮质 RBF 值测量结果的一致性较高(ICC 均>0.90)。SD 组[(258.52±42.30)ml/(100 g · min)]、轻度 DKD 亚组[(242.86±56.86)ml/(100 g · min)]、中重度 DKD 亚组[(173.39±27.16)ml/(100 g · min)]及正常对照组[(269.71±33.28)ml/(100 g · min)]间肾皮质 RBF 值差异有统计学意义($F=20.66, P<0.01$); 两两比较显示, 中重度 DKD 亚组肾皮质 RBF 值明显低于其他 3 组(P 均<0.01), 轻度 DKD 亚组、SD 组与正常对照组肾皮质 RBF 值差异无统计学意义($P=0.064, 0.320$)。2 型糖尿病患者肾皮质 RBF 值与 eGFR 值呈正相关($r=0.646, P<0.001$)。**结论** ASL MRI 可用于定量评估糖尿病患者的肾皮质灌注水平, RBF 值可作为判断 2 型糖尿病患者肾功能的影像学指标。

【关键词】 糖尿病, 2 型; 糖尿病并发症; 磁共振成像; 动脉自旋标记

【中图分类号】 R692.6; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-3289(2017)05-0747-05

糖尿病肾病(diabetic kidneydisease, DKD)为糖尿病引起的慢性肾病, 常伴有肾实质灌注减低、缺氧, 最终表现为间质纤维化, 是引起终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的首要原因^[1]。临床评价肾脏皮质灌注水平的常用方法主要是超声微泡造影、增强 CT 及肾图。动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)MRI 技术通过血液中水分子进行成像, 具有无创、无辐射等优点, 为评价肾功能提供了新方法。本研究应用 ASL MRI 技术评估肾皮质血流量(renal blood flow, RBF)情况, 从而探讨血流灌注参数评估糖尿病肾脏滤过功能的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 10 月—2016 年 11 月我院门诊和住院收治的糖尿病患者 50 例, 其中男 28 例, 女 22 例, 年龄 45~75 岁, 平均(59.1±9.8)岁。25 例为单纯糖尿病(simple diabetes, SD)患者(SD 组), 不伴 DKD, 男 14 例, 女 11 例; 另 25 例为 DKD 患者(DKD 组), 包括轻度 DKD 患者 11 例(轻度 DKD 亚组; 男 6 例, 女 5 例)、中重度 DKD 患者 14 例(中重度 DKD 亚组; 男 8 例, 女 6 例)。纳入标准^[2]: ①2 型糖尿病; ②大量蛋白尿[尿白蛋白肌酐比值(urinary albumin creatinine ratio, UACR)≥300 mg/g]; ③DKD 患者均为糖尿病视网膜病变伴任何一期慢性肾脏病; ④轻度 DKD 亚组估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)≥60 ml/(min · 1.73m²); ⑤中重度 DKD 亚组 eGFR<60 ml/(min · 1.73m²)。排除标准: ①合并 DKD 外的其他急性或慢性肾病; ②肾动脉狭窄或 1 个月内服用肾毒性药物; ③MR 检查禁忌证。同期招募 25 名性别和年龄相匹配的健康志愿者作为正常对照组, 男 12 例, 女 13 例。排除标准: ①患有泌尿系统疾病、高血压、内分泌或代谢性疾病; ②近 1 个月内服用影响血管活性或具有肾毒

性的药物; ③MR 检查禁忌证。本研究经我院医学伦理审查委员会批准。MR 检查前所有受试者均签署知情同意书。

1.2 临床资料采集 MR 检查前记录患者年龄、性别、身高、体质等基本资料, 计算体质指数(body mass index, BMI)。于 MR 检查当日留取受试者晨尿、静脉血液标本, 测量尿微量白蛋白(microalbuminuria, MAU)、UACR、血肌酐(serum creatinine, SCr)、血尿素(blood urea nitrogen, Bun)、血红蛋白(hemoglobin, Hgb)等血生化指标。依据中国人简化肾脏病膳食改善公式(modification of diet in renal disease, MDRD)^[3]计算 eGFR: $eGFR [ml/(min \cdot 1.73 m^2)] = 175 \times \text{血清肌酐}(SCr)^{-1.234} \times \text{年龄}^{-0.179}$ (女性×0.79)。

1.3 MR 检查 采用 Siemens Magnetom Trio 3.0T 超导 MR 扫描仪, 8 通道体部相控阵线圈。MR 检查前 10 h 禁食水, 检查时受试者取仰卧位, 行双肾常规 MR 及呼吸门控触发的 ASL MR 扫描。常规扫描序列包括: 轴位 T1WI、T2WI 和冠状位脂肪抑制 T2WI, 以评估肾脏的解剖形态结构, 排除器质性病变。沿肾脏长轴斜矢状位对双侧肾脏进行 ASL MR 扫描, 采集未反转的 M₀ 图像后, 在屏气状态下采用相同分辨率修饰的 look-locker 反转恢复序列(modified look-locker inversion recovery, MOLLI)采集同层面的 T1 图像; 最后采用血流敏感交替反转恢复-真实快速成像稳态自由进动(flow sensitive alternating inversion recovery-true fast imaging in steady precession, FAIR-TrueFISP)序列^[4]进行 ASL 扫描, 扫描参数: TR 4.48 ms, TE 2.24 ms, TI 1 200 ms, 翻转角 70°, 体素大小 2.3 mm×2.3 mm×5.0 mm, FOV 300 mm×300 mm, 层厚 5.0 mm, 无间距, 重复次数 12 次。

1.4 图像分析 将 M₀ 图像、T1 图像、标记像与未标记像导入 Matlab R2013a 软件(Mathworks Inc, Natick,

MA, USA), 通过公式 $RBF = \frac{\lambda}{2\alpha TI} \frac{\Delta M(TI)}{M_0} \exp(\frac{M(TI)}{TI})$ 计算获得双侧肾脏 RBF 图。其中, λ 为血液中水分子组成系数, $\lambda = 80 \text{ ml}/100 \text{ g}$; α 为反转效率, $\alpha = 1$; TI 为反转时间; ΔM 为标记像与未标记像的纵向磁化矢量差值; M_0 为平衡磁化强度; $T1$ 为纵向弛豫时间。

采用 ImageJ 软件(National Institutes of Health, USA)处理 RBF 图像, 在每个肾脏上极、中部、下极肾皮质分别放置 3 个圆形 ROI, 共 9 个 ROI, 根据皮质厚度的差异, ROI 的面积为 $4 \sim 15 \text{ mm}^2$, 获得 RBF 值。由 2 名高年资影像医师独立对数据进行分析, 取平均值作为最终测量值。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计分析软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。对 SD 组、DKD 组及正常对照组双侧肾脏 RBF 值分别进行正态性检验, 满足正态分布后, 采用组内相关系数(interclass correlation coefficient, ICC)对 2 名医师测量结果的一致性进行评估, $ICC < 0.40$ 为一致差, $0.40 \leq ICC < 0.75$ 为一致性中等, $ICC \geq 0.75$ 为一致性好。采用配对样本 t 检验比较双侧肾脏 RBF 值, 如双侧肾脏间差异无统计学意义则取其平均值作为该组 RBF 值进行后续统计分析。多组间年龄、实

实验室检查、RBF 的比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD 法。患者性别比较采用 χ^2 检验。糖尿病患者肾皮质 RBF 值与 eGFR 的相关性采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

各组受试者年龄、性别差异无统计学意义 ($P = 0.23, 0.93$), 各组间 BMI、MAU、UACR、SCr、Bun、Hgb、eGFR 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), 见表 1。

2.1 一致性分析 2 名医师对 SD 组、DKD 组及正常对照组肾皮质 RBF 值测量一致性均较高 (ICC 均 > 0.90), 见表 2。

2.2 肾皮质 RBF 值比较 SD 组、轻度 DKD 亚组、中重度 DKD 亚组及正常对照组中, 左侧与右侧肾脏间 RBF 值差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。各组肾皮质 RBF 值分别为: SD 组 (258.52 ± 42.30) $\text{ml}/(100 \text{ g} \cdot \text{min})$ 、轻度 DKD 亚组 (242.86 ± 56.86) $\text{ml}/(100 \text{ g} \cdot \text{min})$ 、中重度 DKD 亚组 (173.39 ± 27.16) $\text{ml}/(100 \text{ g} \cdot \text{min})$ 、正常对照组 (269.71 ± 33.28) $\text{ml}/(100 \text{ g} \cdot \text{min})$ 。SD 组、轻度 DKD 亚组、中重度 DKD 亚组及正常对照组间肾皮质 RBF 值差异有统计学意义 ($F = 20.66, P < 0.01$); 中重度 DKD 亚组肾皮质

表 1 各组受试者临床资料比较

组别	年龄 (岁)	BMI (kg/m^2)	实验室检查					
			MAU (mg/dl)	UACR (mg/gCr)	SCr ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	Bun (mmol/L)	Hgb (g/L)	eGFR [$\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]
SD 组	59.7 ± 8.6	24.28 ± 2.56	1.51 ± 1.13	11.87 ± 7.53	67.81 ± 17.24	6.01 ± 1.88	134.92 ± 15.94	118.30 ± 30.71
轻度 DKD 亚组	56.5 ± 10.1	25.57 ± 2.52	29.90 ± 10.38	157.65 ± 43.06	113.12 ± 41.31	6.53 ± 2.90	124.52 ± 15.32	80.73 ± 21.00
中重度 DKD 亚组	60.1 ± 11.6	26.74 ± 3.61	332.21 ± 105.21	141.00 ± 1987.15	130.01 ± 35.61	8.64 ± 3.15	109.13 ± 20.89	42.27 ± 12.39
正常对照组	55.1 ± 7.7	24.72 ± 3.37	3.48 ± 2.62	9.46 ± 10.41	72.48 ± 15.13	5.47 ± 1.16	144.38 ± 14.46	101.25 ± 16.79
P 值	0.23	0.04	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.02	< 0.01

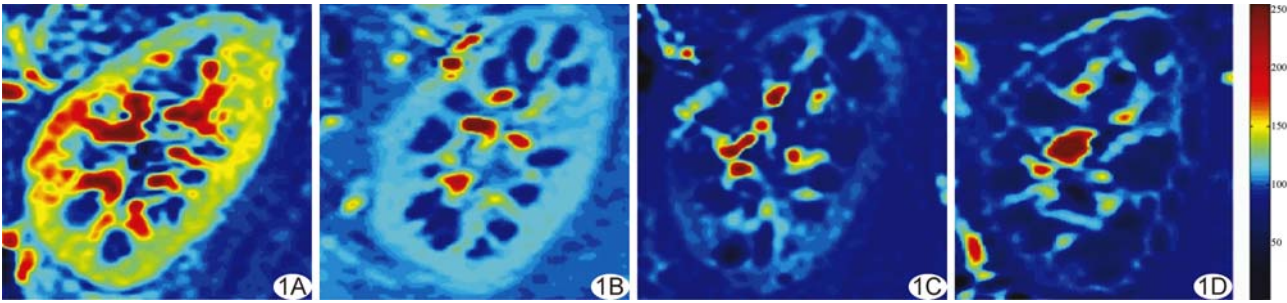


图 1 各组 ASL MR 图像 A. 正常对照组受试者, RBF 值为 $292.71 \text{ ml}/(100 \text{ g} \cdot \text{min})$; B. SD 组患者, RBF 值为 $244.93 \text{ ml}/(100 \text{ g} \cdot \text{min})$; C. 轻度 DKD 亚组患者, RBF 值为 $190.88 \text{ ml}/(100 \text{ g} \cdot \text{min})$; D. 中重度 DKD 亚组患者, RBF 值为 $137.94 \text{ ml}/(100 \text{ g} \cdot \text{min})$

RBF 值较其他 3 组均明显减低 (P 均 <0.01 , 图 1), DKD 轻度组、SD 组与正常对照组间肾皮质 RBF 值差异无统计学意义 ($P=0.064, 0.320$)。

2.3 相关性分析 糖尿病患者肾皮质 RBF 值与 eGFR 呈正相关 ($r=0.646, P<0.001$), 见图 2。

表 2 各组肾皮质 RBF 值测量结果的一致性

组别	RBF 值 [ml/(100 g·min)]		ICC
	医师 1	医师 2	
SD 组			
左肾	265.34±71.51	261.57±56.24	0.95
右肾	254.95±64.09	249.36±72.92	0.93
DKD 组			
左肾	187.56±69.71	196.67±62.77	0.92
右肾	198.57±74.97	212.27±80.38	0.91
正常对照组			
左肾	282.26±46.71	267.72±66.76	0.94
右肾	257.28±43.23	270.52±55.01	0.94

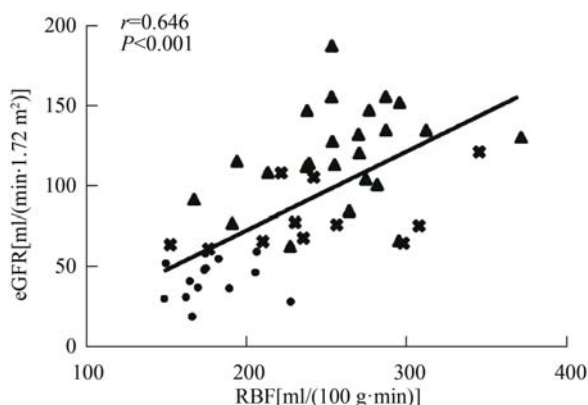


图 2 糖尿病患者 RBF 值与 eGFR 值的相关性分析 eGFR 与 RBF 呈正相关 (▲:SD 组; ✕:轻度 DKD 亚组; ●:中重度 DKD 亚组)

3 讨论

早期糖尿病持续性高血糖导致肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 升高, 高滤过、高灌注状态使大血管内皮受损^[5], 进展至晚期可出现肾小球硬化、间质纤维化, RBF、GFR 降低。肾脏灌注与肾功能联系紧密, 可通过肾脏灌注的变化来评估肾脏滤过功能的改变。多数肾单位分布于皮质, 因此本研究选择肾皮质区域研究灌注与滤过的关系。

本研究对比糖尿病患者与正常人群肾皮质血流情况, 发现中重度 DKD 亚组肾皮质 RBF 值低于正常对照组、SD 组及轻度 DKD 亚组, 且 RBF 值与 eGFR 值呈正相关, 提示肾皮质 RBF 值可在一定程度上反映肾

滤过功能的变化。分析原因可能为长期高血糖和糖基化终末产物生成激活白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1)、肿瘤生长因子 β (tumor growth factor- β , TGF- β) 等细胞因子和炎症介质, 最终肾小球细胞外基质、纤维连接蛋白增生, 造成肾小球硬化^[6]、肾微小动脉透明样变及粥样硬化, 从而激活肾素血管紧张素系统, 组织缺氧激活缺氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF) 进一步促进纤维化^[7]。上述代谢异常、血流动力学改变和内分泌变化相互作用、相互影响, 形成恶性循环致皮质灌注进行性降低。

本研究中, 轻度 DKD 亚组、SD 组与正常对照组间肾皮质 RBF 值比较差异无统计学意义 (P 均 >0.05), 但 DKD 轻度组 RBF 值较正常对照组已呈现出减低趋势 ($P=0.064$)。主要原因与肾脏具有强大的功能储备有关, 疾病早期肾脏启动自身调节稳态机制, 包括肾素-血管紧张素系统、血管肌源性调节以维持肾脏灌注^[8]。本研究 SD 组灌注代偿性增高, 表现为 eGFR 值增高而皮质 RBF 值却无明显变化, 这种不同步的改变是由于高灌注状态下皮质增生, 导致单位体积内皮质 RBF 值并不会出现明显变化, 而本研究中 RBF 值反映的正是 ROI 内平均血流量。长期高灌注、高 GFR 状态可导致肾功能受损^[9], 随糖尿病病情的加重逐渐进展至 DKD 早期, 代偿机制受损及血管阻力进一步增高^[10], 表现为 eGFR 值下降的同时 RBF 值降低, 但健存肾单位仍可部分代偿, 使轻度 DKD 患者灌注维持在较低水平。

既往肾灌注研究多采用多层螺旋 CT 增强扫描、MRI 动态对比增强, 在检查时需注射对比剂, 存在过敏及对比剂肾病 (contrast induced nephropathy, CIN) 风险, 糖尿病患者总体 CIN 患病率约 5.7%~29.4%^[11], 且糖尿病患者伴发肾功能不全风险高于糖尿病肾功能正常者。ASL 是一种以水分子作为内源性对比剂的检查方法, 有利于消除 CIN 发生的可能性, 为评估糖尿病患者及肾功能不全患者肾血流情况提供了新的方法。通过 ASL MRI 血流敏感交替反转恢复 (flow-sensitive alternating inversion recovery, FAIR) 序列, 反转标记层内的血液中的水分子, 经过合理的反转恢复时间, 同层面标记与未标记血液的信号强度差值即为组织的血流灌注值^[12]。

本研究的不足: ①缺乏金标准与 RBF 值的比较, 仅间接反映肾脏的灌注状态, 但既往研究^[13-14]显示采用 ASL MRI 所得 RBF 值与常用方法所得的灌注值具有较好的相关性; ② ASL 序列仅能扫描单层图像,

不能获取整个肾脏皮质灌注信息;③样本量有限,未按照 DKD 临床分期将分组进一步细化。有待今后扩大样本量进一步深入的研究。

综上所述,ASL MRI 是一种无创、安全、可用于定量评估糖尿病肾脏灌注水平的功能影像学检查手段,RBF 值可作为临床判断 2 型糖尿病患者肾脏功能的一个影像学评价指标。

[参考文献]

- [1] National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. Am J Kidney Dis, 2012, 60(5):850-886.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版). 中国糖尿病杂志, 2014, 6(11):792-801.
- [3] Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(10):2937-2944.
- [4] Martirosian P, Klose U, Mader I, et al. FAIR true-FISP perfusion imaging of the kidneys. Magn Reson Med, 2004, 51(2):353-361.
- [5] 李宏亮, 余叶蓉. 2 型糖尿病患者血管内皮细胞功能异常及其机理研究. 中华糖尿病杂志, 2004, 12(2):146-148.
- [6] Fukami K, Ueda S, Yamagishi S, et al. AGEs activate mesangial TGF- β -Smad signaling via an angiotensin II type I receptor interaction. Kidney Int, 2004, 66(6):2137-2147.
- [7] Higgins DF, Kimura K, Bernhardt WM, et al. Hypoxia promotes fibrogenesis in vivo via HIF-1 stimulation of epithelial-to-mesenchymal transition. J Clin Invest, 2007, 117(12):3810-3820.
- [8] Just A. Mechanisms of renal blood flow autoregulation: Dynamics and contributions. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2007, 292(1):R1-R17.
- [9] Magee GM, Bilous RW, Cardwell CR, et al. Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A meta-analysis. Diabetologia, 2009, 52(4):691-697.
- [10] 姬冰, 刘明辉, 谢娟娟. 超声动态评估组织灌注技术评价糖尿病患者肾脏皮质血流灌注. 中国医学影像技术, 2011, 27(2):353-356.
- [11] Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. Circulation, 2002, 105(19):2259-2264.
- [12] Artz NS, Wentland AL, Sadowski EA, et al. Comparing kidney perfusion using noncontrast arterial spin labeling MRI and microsphere methods in an interventional swine model. Invest Radiol, 2011, 46(2):124-131.
- [13] Fenchel M, Martirosian P, Langanke J, et al. Perfusion MR imaging with FAIR true FISP spin labeling in patients with and without renal artery stenosis: Initial experience. Radiology, 2006, 238(3):1013-1021.
- [14] He X, Aghayev A, Gumus S, et al. Estimation of single-kidney glomerular filtration rate without exogenous contrast agent. Magn Reson Med, 2014, 71(1):257-266.

《实用传染病影像学》已出版

《实用传染病影像学》中文、英文版,约 215 万字,约 3000 幅图片,被人民卫生出版社及全球著名施普林格出版社(Springer)分别以中文和英文文字出版,全球发行。李宏军教授遵循感染病循证医学诊疗的原则,采取因果验证,整合国内外 230 余位专家教授学术资源,编纂而成,获得国家卫生部出版基金资助及获评国家西医参考书“走出去”规划项目用书。该书在国内外率先完整系统构建了传染病(共 51 种)医学影像学的相关疾病谱系,揭示了传染病影像学临床应用理论体系,梳理了技术规范 and 诊断路径,丰富和发展了医学影像学科的理论内涵,为感染与传染病影像学的进一步发展奠定了基础。

全国各大书店有售。

