

## 不同时间窗脑梗死溶栓后颅内出血及对预后的影响

陈娟<sup>1)</sup>, 白青科<sup>1)</sup>, 赵振国<sup>2)</sup>, 赵晓晖<sup>1)</sup>, 隋海晶<sup>2)</sup>, 杨娟<sup>1)</sup>, 沈健<sup>1)</sup>, 陆练军<sup>1)</sup>, 周媛<sup>1)</sup>

(1) 上海市浦东新区人民医院神经内科; 2) 放射科, 上海 201299)

**[摘要]** **目的** 探讨不同发病时间窗超急性期脑梗死患者接受重组组织型纤溶酶原激活剂 (rt-PA) 静脉溶栓后颅内出血情况及对预后的影响. **方法** 对 135 例急性期脑梗死患者经过多模式 MRI 筛选后 rt-PA 静脉溶栓治疗, 分为 <4.5 h、4.5~6 h 和 6~12 h 3 组, 观察 3 组患者在溶栓后颅内出血情况, 以及对预后的影响. **结果** 3 组时间窗患者在溶栓后颅内出血转化的情况差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 溶栓后颅内出血情况与基线 NIHSS 评分有相关性, 6~12 h 组病例在溶栓后血浆 Fbg 水平降低 ( $P < 0.05$ ). **结论** 基线 NIHSS 评分高者行 rt-PA 溶栓治疗易发生出血转化, 对于发病时间较长、并且基线 Fbg 水平偏低的患者, 为减少溶栓后出血的风险, 应慎重溶栓.

**[关键词]** 脑梗死; 静脉溶栓; 磁共振; 颅内出血转化; 扩大时间窗

**[中图分类号]** R743.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 05 - 0074 - 04

## Effects of Intravenous Thrombolysis in Different Time Windows on the Intracranial Hemorrhage and Prognosis of Acute Ischemic Stroke

CHEN Juan<sup>1)</sup>, BAI Qing-ke<sup>1)</sup>, ZHAO Zhen-guo<sup>2)</sup>, ZHAO Xiao-hui<sup>1)</sup>, SUI Hai-jing<sup>2)</sup>, YANG Juan<sup>1)</sup>, SHEN Jian<sup>1)</sup>, LU Lian-jun<sup>1)</sup>, ZHOU Yuan<sup>1)</sup>

(1) Dept. of Neurology and Radiology; 2) Dept. of Radiology, Pudong People's Hospital, Shanghai 201299, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the effect of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) in different time windows on the intracranial hemorrhage and prognosis of patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** 135 AIS patients received intravenous rt-PA within 12 hours of symptom onset. The patients were divided into < 4.5 h, 4.5 h-6 h and 6 h-12 h of three groups by the start time of thrombolytic therapy. The changes of intracranial hemorrhage in patients were observed, and the effects on the prognosis in the three groups were assessed using statistical tests. **Results** There were no significant differences in the changes of intracranial hemorrhage between these three groups of patients after thrombolysis transformation ( $P > 0.05$ ). Risk of intracerebral hemorrhage was closely correlated with scores of NHISS. Fibrinogen level decreased in 24 h after thrombolysis in the group of 6 h-12 h ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Multi-modality MRI-based intravenous thrombolytic therapy to an expanded time window of thrombolysis has no significant effect on the transformation of intracranial hemorrhage. rt-PA treated patients with high scores of NHISS had an increased risk of intracerebral hemorrhage. Fibrinogen levels have obvious changes after treatment in the group of prolonged intravenous thrombolytic therapy. The findings suggest that the thrombolytic treatment should be done carefully, especially in patients with long onset time and low baseline fibrinogen level, in order to reduce the risk of bleeding after thrombolysis.

**[Key words]** Acute ischemic stroke; Intravenous thrombolytic; Multi-modality MRI; Intracranial hemorrhage; Expanded time window

**[基金项目]** 上海市浦东新区卫生系统优秀青年医学人才培养基金 (PWRq2013-06); 上海市浦东新区科技发展基金创新资金 (PKJ2010-Y28)

**[作者简介]** 陈娟 (1979~), 女, 湖北襄阳市人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事神经内科临床工作.

缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 即脑梗死是严重危害人类健康的疾病,是目前导致人类死亡和致残的主要疾病之一。重组组织型纤溶酶原激活剂 (recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA) 是目前治疗急性脑梗死最有效的药物,时间窗内 (4.5 h 以内) 静脉使用 rt-PA 溶栓是唯一被证实可以减少 AIS 生存患者残疾率的治疗方法<sup>[1,2]</sup>。溶栓治疗后三大并发症为出血、再灌注损伤和血管再闭塞,其中颅内出血的风险是最危险的并发症<sup>[3,4]</sup>。对于超过时间窗的病例,进行静脉溶栓治疗是否会增加颅内出血的风险,目前的研究还很少。本课题组在多模式磁共振指导下对不同时间段的 AIS 患者进行溶栓治疗,研究不同时间发病时间窗溶栓后的颅内出血转化及其对患者预后的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

病例收集来自于上海市浦东新区人民医院 2010 年 6 月至 2013 年 6 月神经内科的住院患者,均为发病 12 h 以内的经头颅 MR 确实的 AIS 患者,根据发病时间窗 (发病至静脉使用 rt-PA 的时间) 的不同将病例分为标准时间窗 4.5 h 内和扩大时间窗 4.5~6 h、6~12 h。

### 1.2 入组标准

(1) 年龄 18~80 岁; (2) 症状符合缺血性脑卒中的诊断,并具有可评估的神经功能缺损; (3) 卒中症状或体征出现从发病到治疗的时间在 12 h 以内; (4) 首次发病或既往卒中未遗留明显后遗症; (5) 美国国立卫生院神经功能评分 (NIHSS) 4~24 分; (6) 患者家属签署知情同意书。

### 1.3 排除标准

(1) CT 检查发现高密度病灶 (出血); (2) 昏迷或严重的卒中症状 (NIHSS > 25 分); (3) 卒中症状在溶栓前迅速好转; (4) 6 周内曾有卒中史; (5) 发病初有癫痫发作; (6) 实验室检查提示血小板计数  $< 100 \times 10^9/L$ , 红细胞压积  $< 25\%$ ; (7) 难以控制的高血压和高血糖 [血压  $> 180/110$  mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)、血糖  $> 22.2$  mmol/L]; (8) 有严重肝肾功能障碍,肌酐超过正常范围; (9) 基线 MRI 发现患者有血-脑屏障破坏,严重的白质疏松或有微出血情况; (10) 患者在口服抗凝药物,国际标准化比值 (INR)  $> 1.5$ ; (11) 既往有脑出血、肿瘤、蛛网膜下腔出血、动静脉畸形或动脉瘤病史; (12) 近期内 (30 d 内) 有过手术、实

质性脏器的活检、腰穿、外伤 (包括头外伤), 内脏损伤或溃疡者; (13) 出血性视网膜病或其他出血性眼部病变。

## 1.4 研究方法

**1.4.1 影像学检查** 疑似 AIS 病例在急诊头颅 CT 平扫检查提示阴性后通过绿色通道,在最短时间内进行多模式 MRI 检查。图像采用 GE Advantage Windows 工作站进行分析, DWI 高信号而 T2WI 未见明显高信号者提示为超急性期脑梗死。

**1.4.2 溶栓方法** 根据中国《临床应用重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗缺血性卒中专家共识》, rt-PA 使用剂量为 0.9 mg/kg, 最大剂量为 90 mg。其中总剂量的 10% 于 1 min 内静脉推注, 剩余的 90% 以输液泵静点, 持续 1 h 以上滴完。溶栓患者注意控制高血压及高血糖, 溶栓治疗 24 h 内不使用抗凝药及抗血小板聚集药物, 24 h 后 CT 复查无出血者给予抗血小板药物<sup>[5]</sup>。

**1.4.3 观察指标** (1) 记录溶栓前基线和溶栓后 24 h、7 d 的 NIHSS 评分; (2) 溶栓前基线、溶栓后 24 h 及 7 d 的头颅 CT 与 MR 评价, 病情变化者随时进行 CT 检查; (3) 溶栓后颅内出血转化的分为 HI-1、HI-2 和 PH-1、PH-2 两类 4 型。神经功能恶化、并且溶栓后 NIHSS 评分超过基线时 4 分以上的脑出血定义为症状性脑出血 (sICH); (4) 在溶栓治疗前基线、治疗开始后 24 h 检测血浆纤维蛋白原 (Fbg) 的变化。

## 1.5 统计学方法

所有检测数据均采用 SPSS 统计软件进行计算、分析, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两样本均数间的比较采用独立样本的 *t* 检验; 计数资料组间比较行  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

本研究共收集急性期脑梗死病例 135 例, 其中发病  $< 4.5$  h 的有 72 例, 男 54 例 (75%), 女 18 例 (25%), 平均 (57.85  $\pm$  10.15) 岁; 4.5~6 h 的 30 例, 男 21 例 (71%), 女 9 例 (29%), 平均 (60  $\pm$  9.51) 岁; 6~12 h 为 33 例, 男 24 例 (73%), 女 9 例 (27%), 平均 (59  $\pm$  9.15) 岁, 3 组患者在性别、年龄的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。不同时间窗的病例溶栓后颅内出血转化例数分别为: 11 例 ( $< 4.5$  h)、5 例 (4.5~6 h) 及 6 例 (6~12 h), 结果显示 3 组病例在溶栓后颅内

出血转化情况差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1.

## 2.2 溶栓后颅内出血转化分型

入组的 135 例病例均按照急性期脑梗死溶栓流程给予 rt-PA 溶栓治疗,溶栓后出现颅内出血转化的患者共 22 例,出血率 16.50%,症状性脑出血即 sICH 病例共有 6 例,无 HI-1 型,有 1 例为 HI-2 型 (<4.5 h 组)、3 例为 PH-1 型 (3 组各 1 例)、2 例为 PH-2 型 (<4.5 h 组和 4.5~6 h 组各 1 例),sICH 病例占有入组病例的 4.44%,所有出血病例的 27.27%.因 sICH 而死亡的患者有 2 例 (均为 PH-2 型),占有入组病例的 1.48%,所有出血病例的 9%,占 sICH 病例的 33%,见表 2.

## 2.3 溶栓后颅内出血相关危险因素

所有病例中在溶栓后出现颅内出血转化的共 22 例,溶栓后的 NIHSS 评分较溶栓前降低,这些病例在溶栓前后的神经功能评分结果显示基线 NIHSS 评分较高、超过 10 分的病例在溶栓后脑出血发生率高 ( $P < 0.05$ ),见表 3.

表 1 3 组病例溶栓后出血情况列表 (n)

Tab. 1 Hemorrhage cases in three groups after thrombolysis (n)

	无出血转化	出血转化	合计
<4.5 h 组	61	11	72
4.5~6 h 组	25	5	30
6~12 h 组	27	6	33
合计	113	22	135

表 2 溶栓后颅内出血转化分型 (n)

Tab. 2 Type of hemorrhage after thrombolysis (n)

组别	HI-1	HI-2	PH-1	PH-2	合计
<4.5 h 组	4	4	2	1	11
4.5~6 h 组	2	1	1	1	5
6~12 h 组	2	1	2	1	6
合计	8	6	5	3	22

表 3 溶栓后颅内出血转化分型 (分)

Tab. 3 NIHSS of different intracranial hemorrhage (point)

NIHSS 评分	HI-1	HI-2	PH-1	PH-2
基线	10.78	12	16.33	16
溶栓后 24 h	3.11	4.5	6.33	4.25*

与基线比较, \* $P < 0.05$ .

## 2.4 溶栓后血浆纤维蛋白原的变化

<4.5 h 和 4.5~6 h 2 组病例在溶栓后 24 h 血浆纤维蛋白原变化无显著差异,6~12 h 组病例在

溶栓后 24 h 时检测血浆纤维蛋白原水平较基线时显著下降 ( $P < 0.05$ ),见表 4.

表 4 静脉溶栓 24 h 后血浆纤维蛋白原的改变 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 4 Changes of fibrinogen in 24 h after thrombolysis ( $\bar{x} \pm s$ )

检测时间	<4.5 h 组	4.5~6 h 组	6~12 h 组
基线	2.65 ± 0.06	2.98 ± 0.12	2.77 ± 0.39
溶栓后 24 h	2.59 ± 0.79	2.69 ± 0.53	2.19 ± 0.31*

与基线水平比较, \* $P < 0.01$ .

## 3 讨论

1995 年美国国立神经病和卒中研究所 (the national institute of neurological disorders and stroke, NINDS) 的研究首次证实在发病 3 h 内静脉使用 rt-PA 溶栓治疗符合适应症的 AIS 患者是安全而有效的<sup>[1]</sup>.2008 年发表的 ECASS-3 研究显示:在 821 例发病 3~4.5 h 患者中,rt-PA 静脉溶栓增加了 AIS 患者的良好预后率,此项研究的结果将溶栓治疗时间窗延长到 4.5 h<sup>[6,7]</sup>.在 AIS 的治疗中,发病时间窗是溶栓的关键,由于多种因素的限制,实际能在 4.5 h 之内接受溶栓治疗的患者比例仍然极其有限<sup>[8]</sup>,因而,溶栓治疗时间窗的延长能使更多患者获益.目前已经建立了一些可以预测 rt-PA 静脉溶栓后出血风险的有关量表,并且已有报道表明,对于发病超过时间窗的病例,经过 MRI 筛选后再进行 rt-PA 溶栓治疗,此类病例颅内出血发生率显著降低<sup>[9]</sup>.这是由于脑梗死后缺血半暗带的存在因人而异,发病时间不确切 (如醒后卒中) 或部分发病 4.5~12 h 的部分病例在经过 MRI 证实仍然有可能为 AIS,少数病例甚至可以到 24 h 或更长<sup>[10,11]</sup>.本研究对于入组的发病在 12 h 以内的 135 例病例,即使超过了标准时间窗,只要急诊 CT 未显示急性期脑梗死病灶,均于溶栓前通过多模式磁共振的筛选,剔除了磁共振证实存在血-脑屏障破坏、严重的白质疏松或有微出血等病例,经 MRI 确实有缺血半暗带存在的、在同样的溶栓标准流程下进行 rt-PA 静脉溶栓治疗,研究结果显示 3 组患者在溶栓后颅内出血的转化率上无显著性差异,提示在经过多模式的 MRI 筛选后的溶栓治疗,扩大时间窗的病例在溶栓后颅内出血风险相对于标准时间窗组并无显著增加.

临床研究显示 rt-PA 治疗 AIS 最为严重的不良反应为颅内出血,颅内出血分为症状性及 sICH,或者根据影像学分为 HI 和 PH 两类 4 型<sup>[12]</sup>: (1)

出血梗死1型(HI-1),即梗死边缘的小斑片状出血;(2)出血梗死2型(HI-2),即梗死区域内融合的斑片状出血,无明显占位效应;(3)脑实质血肿1型(PH-1),即血肿体积 $\leq 30\%$ 梗死体积伴轻微的占位效应;(4)脑实质血肿2型(PH-2),及血肿体积 $>30\%$ 梗死体积伴明显的占位效应,或梗死外出血.神经功能恶化超过NIHSS评分4分的脑出血定义为sICH.不同的出血类型对预后也有着不同的影响.本研究观察到在经过多模式MRI筛选后的发病12h内的AIS病例,rt-PA静脉溶栓后颅内出血转化率为16.50%,溶栓后的颅内出血转化类型主要以HI为主,对患者的预后影响不大、甚至可能提示了早期血管再通以及更好预后.溶栓后死亡导致不良预后(包括死亡)的主要为PH型,本研究中2例死亡病例均为脑实质血肿、sICH.

在发病3h内接受溶栓治疗的研究中,已有报道显示基线NIHSS评分 $\leq 10$ 分的病例溶栓后发生sICH的比例为3%,而基线NIHSS评分 $> 20$ 分该比例上升至8%<sup>[13]</sup>.目前预测rt-PA静脉溶栓后颅内出血风险的有关量表中提到NIHSS评分是PH的独立预测因素,基线时的NIHSS评分每增加1分,溶栓后PH风险增高1.35倍<sup>[14]</sup>.尤其当NIHSS $> 20$ 是发生sICH的危险因素.本研究同样发现溶栓前基线NIHSS评分较高的患者在溶栓后颅内出血转化率亦较高.NIHSS评分高的患者多为颅内梗死面积较大的病例,同时所并存神经功能缺失也较为严重.目前在超急性期脑梗死溶栓治疗的入排标准中,临床研究已将基线NIHSS $> 25$ 分和大面积梗死早期影像学征象视为严重卒中标准而排除在rt-PA静脉溶栓指征之外.

在AIS的溶栓治疗中,如何预测溶栓治疗后颅内出血的风险是至关重要的.对溶栓治疗的前期的研究中,已建立部分预测rt-PA溶栓治疗后颅内出血风险的相关量表(溶栓后出血(HAT评分)、卒中安全治疗及症状性颅内出血风险(SITS)评分和SEDAN评分),然而由于缺乏前瞻性研究、目前并不建议用这些量表作为排除溶栓的工具.基于溶栓药物rt-PA的作用原理,本研究同时关注了溶栓前后血浆纤维蛋白原的变化情况,结果显示,在对于扩大时间窗(6~12h)组病例溶栓治疗后,rt-PA溶栓后24h时血浆纤维蛋白原水平较基线时显著下降,然而标准时间窗( $< 4.5$ h)和4.5~6h2组病例在溶栓前后血浆纤维蛋白原无显著变化,提示发病超过6h的AIS在rt-PA静脉溶栓治疗对血浆纤维蛋白原水平的影响更为明显.当血浆纤维蛋

白原含量 $< 1.0$ g/L时溶栓治疗出血的危险将大大增加,这是溶栓药物引起出血意外的最主要原因,已被定为出血风险的危险指标<sup>[15]</sup>.本研究的结果将为扩大时间窗的溶栓治疗中如何降低颅内出血风险提供实验室依据.

综上所述,本研究得出提示:(1)通过多模式磁共振筛选后的溶栓治疗中,即使超过标准时间窗的病例,溶栓的治疗也是积极、有效的;(2)不同时间窗脑梗死患者溶栓后颅内出血转化率无显著差异,基线NIHSS评分较高的患者溶栓后颅内出血转化的几率有所增加,若出血转化为HI型、对预后的影响不大;(3)对于超过6h的超急性期脑梗死患者、若基线血浆纤维蛋白原水平较低,应警惕溶栓后颅内出血转化的风险.

#### [参考文献]

- [1] The National Institute of Neurological Disorder and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 1995, 333(24): 1 581 - 1 587.
- [2] The NINDS rt-PA Stroke Study Group. Generalized efficacy of rt-PA for acute stroke subgroup analysis of the NINDS t-PA stroke trial [J]. Stroke, 1997, 28 (11): 2 119 - 2 125.
- [3] WANG X, TSUJI K, LEE S R, et al. Mechanisms of hemorrhagic transformation after tissue plasminogen activator reperfusion therapy for ischemic stroke [J]. Stroke, 2004, 35(suppl 1): 2 726 - 2 730.
- [4] 国家“九五”攻关课题协作组. 急性脑梗死(6h以内)静脉溶栓治疗[J]. 中风与神经疾病杂志, 2001, 18(5): 259 - 261.
- [5] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊疗指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊疗指南2010[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146 - 153.
- [6] HACKE W, KASTE M, BLUHMKI E, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke [J]. N Engl J Med, 2008, 359(13): 1 317.
- [7] NANDAVAR S, ALASTAIR M B, MICHAEL D H, et al. Thrombolysis at 3-4.5 hours after acute ischemic stroke onset-evidence from the Canadian alteplase for stroke effectiveness study (CASES) registry[J]. Cerebrovasc Dis, 2011; 31(3): 223 - 228.
- [8] KENT D M, RUTHAZER R, SELKER H P. Are some patients likely to benefit from recombinant tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke even beyond 3 hours from symptom onset [J]. Stroke, 2003, 34 (2): 464 - 467.

(下转第84页)

- scopic myomectomy with uterine artery ligation: review article and comparative analysis[J]. *J Gynecol Endosc Surg*, 2011, 2(1):3 – 10.
- [7] JI Y, LU X, ZHONG Q, et al. Transcriptional profiling of mouse uterus at pre-implantation stage under VEGF repression[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e57 287.
- [8] BUTORI N, TIXIER H, FILIPUZZI L, et al. Interest of uterine artery embolization with gelatin sponge particles prior to myomectomy for large and/or multiple fibroids[J]. *Eur J Radiol*, 2011, 79(1):1 – 6.
- [9] MALARTIC C, MOREL O, FARGEAUDOU Y, et al. Conservative two-step procedure including uterine artery embolization with embosphere and surgical myomectomy for the treatment of multiple fibroids: preliminary experience [J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(1):1 – 5.
- [10] CHANG W C, HUANG P S, WANG P H, et al. Comparison of laparoscopic myomectomy using in situ morcellation with and without uterine artery ligation for treatment of symptomatic myomas [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2012, 19(6):715 – 721.
- [11] CHANG K M, CHEN M J, LEE M H, et al. Fertility and pregnancy outcomes after uterine artery occlusion with or without myomectomy [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2012, 51(3):331 – 335.
- [12] MANYONDA I T, BRATBY M, HORST J S, et al. Uterine artery embolization versus myomectomy: impact on quality of life—results of the FUME (Fibroids of the Uterus: Myomectomy versus Embolization) Trial[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2012, 35(3):530 – 536.
- (2014 – 02 – 03 收稿)

(上接第 77 页)

- [9] 王伊龙, 廖晓凌, 王拥军. 扩大溶栓时间窗的神经影像策略研究进展[J]. *中国卒中杂志*, 2006, 1(6):443.
- [10] DONNAN G A, HOWELLS D W, MARKUS R, et al. Can the time window for administration of thrombolytics in stroke be increased[J]. *CNS Drugs*, 2003, 17(14):995 – 1 011.
- [11] LEE K R, BLUHMKI E, VON K M, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials[J]. *Lancet*, 2010, 375(9 727):1 695 – 1 703.
- [12] HACKE W, KASTE M, FIESCHI C, et al. For the second european-australasian acute stroke study investigators. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute hemispheric stroke (ECASS II)[J]. *Lancet*, 1998, 352(9 136):1 245 – 1 251.
- [13] TANNE D, KASNER S E, DEMCHUK A M, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA stroke survey[J]. *Circulation*, 2002, 105(14):1 679 – 1 685.
- [14] 郭义坤, 李焰生. 急性脑梗死患者重组组织型纤溶酶原激活物静脉溶栓后出血 [J]. *国际脑血管病杂志*, 2010, 18(2):113 – 118.
- [15] 符桂民, 马西, 纪卫东, 等. 血浆纤维蛋白原单位聚合功能测定及应用[J]. *中华血液学杂志*, 1994, 15(9):489 – 490.
- (2014 – 02 – 14 收稿)