

文章编号: 1002-1566(2008)04-0748-07

多元协方差分析用于艾滋病疗法的选择

桂文林 潘庆年

(广东惠州学院数学系, 广东 惠州 516007)

摘要: 目的: 优化 HAART 药物治疗方案, 提高治疗效果, 为广大患者和医生选择艾滋病的疗法提供科学的依据。方法: 以 CD4 细胞数的增加值作为体现治疗效果的因变量, 治疗时间和初始治疗 CD4 细胞数为协变量, 通过四组疗法分组进行多元协方差分析。结果: 患者治疗效果的差异主要是由于治疗方法和治疗时间以及初始治疗 cd4 值的差异所致; 四种疗法的疗效总体上差异显著, 满足完备性条件和显著性条件的疗法疗效优劣顺序是: $M4 > M2 \approx M3 \approx M1$ 。结论: 多元协方差分析用于艾滋病疗法的选择对实际工作有积极的指导意义。

关键词: 艾滋病; 多元协方差分析; SPSS

中图分类号: R195.4, C812

文献标识码: A

The Analysis of Multiple Covariance Uses in AIDS Therapy Choice

GUI Wen-lin PAN Qing-nian

(Math Dept Huizhou University, Guangdong Huizhou 516007, China)

Abstract: Objective: Optimizes the HAART medicine plan, enhances the curative effect, provide the science basis for the general patients and doctor to choose the method curing AIDS. Methods Carries on multiple analysis of covariance by the CD4 cell number increase in value as the dependent variable, the treatment time and initial CD4 cell number as covariate variable, therapy as grouping variable. Results: The patient curative effect difference mainly because of the therapy and the treatment time as well as initial CD4 cell number in difference; the four kinds of treatment curative effect difference is notable as a whole. Therapy curative effect quality order is $M4 > M2 \approx M3 \approx M1$, when satisfies the complete and significance condition. Conclusion: It is both necessary and practical to apply multiple analysis of covariance to AIDS therapy choice.

Key words: AIDS, multiple analysis of covariance, SPSS

0 引言

据联合国艾滋病规划署统计, 从 1981 年美国发现首例艾滋病至今, 全世界约有 5600 万艾滋病患者和 HIV 感染者, 并已造成 1390 万人死亡, 每天新增感染者 16000 例。艾滋病已成为威胁全人类的重大传染病。

自 1987 年 3 月第一种抗艾滋病病毒药物齐多夫定 (AZT) 问世以来, 已通过美国食品与药物管理局 (FDA) 批准用于艾滋病临床治疗的药物达 4 大类 27 种, 包括核苷类逆转录酶抑制剂 (NRTI)、非核苷类逆转录酶抑制剂 (NNRTI)、蛋白酶抑制剂 (PI) 和融合抑制剂 (Fusion Inhibitors)。HIV/AIDS 患者的抗病毒治疗

方案也从最初的 AZT 单药治疗, 过渡到 AZT、去羟肌苷 (ddI)、司他夫定 (D4T)、拉米夫定 (3TC) 的二联组合治疗, 到现在的高效抗逆转录病毒治疗 (HAART), 走过了 18 年的历程 [1]。

自 1996 年 HART 用于临床以来, 艾滋病的发病率和死亡率明显下降, 患者的免疫功能得到重建, 生存质量得到显著改善。但 HAART 只能控制 HIV 的活动复制, 不能将感染者体内的病毒完全清除, 需长期或终身服药。同时, 药物毒副作用、耐药性、依从性等问题也限制了其应用。为了克服它存在的弱点, 研究者们致力于可能更安全、有效的治疗性疫苗的研究, 以期能够代替 HAART。但就目前的研究进展来看, 疫苗距其真正投入临床应用还需一段时间, HAART 仍是目前和今后一段时间内艾滋病最主要和最有效的治疗手段 [1]。为了尽量减少 HAART 药物的毒副作用和耐药突变, 优化治疗方案, 提高疗效, 何时开始进行抗病毒治疗 [2]、选择哪种治疗方案显得尤为重要。

18 年来, 艾滋病的抗病毒治疗已取得了明显进展, 尤其是 1995 年 PI 类药物和 HAART 治疗出现后, 药物的组合方案变得更加多样化和合理化。本文以美国艾滋病医疗试验机构 ACTG 临床试验小组 193A 研究的一组实验数据为样本, 研究了多元协方差分析模型在艾滋病治疗方案选择上的应用。

1 数据和数据处理

1.1 CD4+T 淋巴细胞

T 淋巴细胞是白血球细胞, 在免疫系统中扮演重要的角色。人体内有二种主要的 T 淋巴细胞, 其中 CD4 代表 T 辅助细胞而 CD8 代表 T 抑制细胞和 T 杀伤细胞。CD4+T 淋巴细胞是 HIV 感染的主要靶细胞, 而其本身又是免疫反应的中心细胞; CD8+T 淋巴细胞是免疫反应的效应细胞。正常人的 CD4+T 淋巴细胞约占总的 T 淋巴细胞的 65%, CD8+T 淋巴细胞约占 35%。人体感染了 HIV 后, 涉及的主要病理过程就是免疫系统的损害, 主要表现为: CD4+T 淋巴细胞的丢失, 绝对数量的减少, 同时 CD8+T 淋巴细胞数量增加, CD4 和 CD8 的比例失调。因此 CD4+T 淋巴细胞记数作为直接测定免疫功能的方法, 是提供 HIV 感染病人免疫系统损害状况最明确的指标。同时, 它也是临床上确定病程进展, 疾病分期和治疗时机, 判断治疗效果和合并症的最重要指标。美国 CDC1993 年修订的青年或成人艾滋病监测病例分类及扩大的诊断标准, 如表 1 所示。

表 1 青年或成人艾滋病监测病例分类及扩大的诊断标准 (1993)

序号	时期	时期表示	CD4 绝对数	CD4 百分率
1	无症状感染	A1、A2	$\geq 500/mm^3$	$\geq 29\%$
2	有症状感染	B1、B2	$200 - 499/mm^3$	14-28%
3	艾滋病发病	A3、B3、C1-3	$< 200/mm^3$	$< 14\%$

影响 CD4 细胞数的因素有季节、昼夜差、某些并发症和皮质醇类药物等, 而

性别、成人年龄、紧张、生理性应激和妊娠对 CD4 的细胞数影响不大。如果进行 HAART, CD4+T 淋巴细胞在病程的不同阶段可有不同程度的增加。

1.2 数据的来源

数据来自于一个对艾滋病病人随机、双盲的研究, 共有患者 1313 名。这些患者的免疫力受到极大的限制, 要求 CD4 计数 (记作 cd4) 小于或等于 500 细胞/立方毫米。这与 1998 年美国卫生与公共服务部 (DHHS) 联合美国疾病预防控制中心 (CDC) 推出的第一部关于 HAART 应用治疗指南中的规定相一致。在艾滋病临床试验小组的 193A 研究中, 患者被随机地和 HIV-1 逆转录酶抑制剂的双重或三重随机组合相对应。具体的, 患者可能会随机地接受四种疗法中的一种。四种疗法的日用药分别为: 600mg zidovudine (齐多夫定) 或 400mg didanosine (去羟基苷), 这两种药按月轮换使用; 600 mg zidovudine 加 2.25 mg zalcitabine (扎西他滨); 600 mg zidovudine 加 400 mg didanosine; 600 mg zidovudine 加 400 mg didanosine, 再加 400 mg nevirapine (奈韦拉平) [3]。实验提供了各患者的 $\log(\text{cd4}/10+1)$ 数据, 还包括与之相应的年龄、治疗时间和治疗方法。

1.3 数据的处理

试验中 CD4 数量的测定在预定的期初, 并以八周为一个周期。没有按规定时间测量, 使得 CD4 数据并不均衡, 患者死亡或放弃治疗也带来了数据的缺失。对于治疗少于三次 (包括三次) 的患者, 一般认为他们提供的样本数据不能准确反映治疗效果的变化趋势, 应首先剔除。正常成人的 CD4 细胞在每立方毫米 500 个到 1600 个, 我们只取 CD4 细胞在每立方毫米 10 个到 600 个之间的患者。原来 1313 名患者的 5036 组数据剩下了 725 名患者的 3177 组数据, 前 2 名患者的数据如表 2 所示 [4]。

表 2 ACTG 临床试验小组 193A 研究前 2 名患者的数据

ID	疗法	年龄 (岁)	时间 (周)	$\text{Log}(\text{cd4}/10+1)$	$d\text{Log}(\text{cd4}/10+1)$	cd4(个)	dcd4(个)
1	2	36.4271	0.00000	3.1355	0.0000	220	000
1	2	36.4271	7.57140	3.0445	-0.0910	200	-020
1	2	36.4271	15.5714	2.7726	-0.3629	150	-070
1	2	36.4271	23.5714	2.8332	-0.3023	160	-060
1	2	36.4271	32.5714	3.2189	0.0834	240	020
1	2	36.4271	40.0000	3.0445	-0.0910	200	-020
2	4	47.8467	0.00000	3.0681	0.0000	205	000
2	4	47.8467	8.00000	3.8918	0.8237	480	275
2	4	47.8467	16.0000	3.9703	0.9022	520	315
2	4	47.8467	23.0000	3.6109	0.5428	360	155
2	4	47.8467	30.7143	3.3322	0.2641	270	065
2	4	47.8467	39.0000	3.0910	0.0229	210	005
...

说明: 表 2 中 dcd4 和 $d\text{Log}(\text{cd4}/10+1)$ 分别为患者各个治疗时间相对开始治疗时的 cd4 和 $\text{Log}(\text{cd4}/10+1)$ 的增加值, $\text{Log}(\text{cd4}/10+1)$ 和 $d\text{Log}(\text{cd4}/10+1)$ 单位为 $\text{Log}(\text{个}/10)$ 。原始资料来源于美国艾滋病临床试验小组 193A 研究。

2 协方差分析模型

协方差分析 (ANCOVA) 将线性回归与方差分析结合起来, 通过把与结果变量 (因变量) 呈直线关系的自变量 (协变量) 化成相等即剔除自变量的影响后, 检验两个或多个修正均数间有无差别的方法^[5]. 若试验中影响结果变量的协变量不止一个 (两个或以上), 则属于多元协方差分析.

2.1 单个协变量模型和参数估计

假设 Y_{ij} 表示第 i 组的第 j 个观察样本的因变量, X_{ij} 为同个样本的协变量, \bar{X}, \bar{Y} 表示它们的全部样本均值, τ_i 是第 i 种分组效应. 模型满足条件: 随机误差项 $\varepsilon_{ij} \sim NID(0, \sigma^2)$, 各观察变量间相互独立; X_{ij} 不受分组 τ_i 的影响; Y 和 X 之间存在线性关系, 各组线性回归系数 β_i 相等. 协方差分析模型^[6]表示为:

$$Y_{ij} = \mu + \tau_i + \beta(X_{ij} - \bar{X}) + \varepsilon_{ij}, \quad i = 1, 2, 3, \dots, r; \quad j = 1, 2, 3, \dots, n_i.$$

模型的参数估计为:

$$\begin{aligned} \hat{\mu} &= \bar{Y}, \quad \hat{\tau}_i = \bar{Y}_i - \bar{Y} - \hat{\beta}(\bar{X}_i - \bar{X}), \\ \hat{\beta} &= \sum \sum (Y_{ij} - \bar{Y}_i)(X_{ij} - \bar{X}_i) / \sum \sum (X_{ij} - \bar{X}_i)^2. \end{aligned}$$

2.2 模型的假设检验

调整因协变量水平的差异带来的各组差异后, 我们比较各组边际均值以检验各组本身的差异. 检验的原假设为 $H_0: \tau_1 = \tau_2 = \dots = \tau_r = 0$, 检验的统计量服从 $F(r-1, n_T - r - 1)$ 分布^[7], 记作:

$$F = \frac{SSTR|X/(r-1)}{SSE/(n_T - r - 1)} = \frac{\sum \sum (r'_{ij} - r_{Tj})^2 / (r-1)}{\sum \sum (Y_{ij} - r'_{ij}) / (n_T - r - 1)},$$

其中, $SSTR$ 为组间剩余变异, 自由度为 $r-1$; SSE 表示组内剩余变异, 自由度为 $n_T - r - 1$, 其中 $n_T = n_1 + n_2 + \dots + n_r$ 为总样本数. r'_{ij} 和 r_{Tj} 分别为实测点对应的各组回归线和总回归线的估计值.

协变量 X 对因变量 Y 的影响系数 β 检验的原假设为 $H_0: \beta = 0$, 统计量服从 $F(1, n_T - r - 1)$ 分布:

$$F = \frac{SSX/1}{SSE/(n_T - r - 1)} = \frac{\hat{\beta}^2 \sum \sum (X_{ij} - \bar{X}_i)^2 / 1}{\sum \sum (Y_{ij} - r'_{ij}) / (n_T - r - 1)}.$$

2.3 调整均值估计和比较

根据模型得到协变量 X 取平均值时, 各组调整后因变量 Y 的期望值估计和它的方差依次为^[8]

$$\hat{\mu}_i = \hat{\mu} + \hat{\tau}_i = \bar{Y}_i - \hat{\beta}(\bar{X}_i - \bar{X}), \quad \hat{\delta}_i^2 = \hat{\sigma}^2 [1/n + (\bar{X}_i - \bar{X})^2 / \sum \sum (X_{ij} - \bar{X}_i)^2].$$

协变量调整后各组因变量 Y 的期望值的成对比较估计和它的方差依次为

$$\hat{\mu}_i - \hat{\mu}_{i^*} = \bar{Y}_i - \bar{Y}_{i^*} - \hat{\beta}(\bar{X}_i - \bar{X}_{i^*}), \quad \hat{\delta}_i^2 = \hat{\delta}^2[2/n + (\bar{X}_i - \bar{X}_{i^*})^2 / \sum \sum (X_{ij} - \bar{X}_i)^2].$$

3 多元协方差分析用于疗法选择

1.1 的分析表明, cd4 是体现治疗效果的主要变量。进行 HAART 时,cd4 在病程的不同阶段可有不同程度的增加, cd4 值体现了同一患者不同治疗时间的疗效。由于患者个体间的差异和初始治疗时间的不同, 用不同患者的 cd4 值度量治疗效果缺乏可比性。因此, 我们将同一患者各个治疗时间的 cd4 值和开始治疗时的 cd4 值相减得各个治疗时间的 cd4 增加值 (记作 dcd4), 作为体现该时刻治疗效果的指标。治疗初始时刻的 dcd4 值为 0 与无治疗效果相对应, 如表 2 所示。体现治疗效果的 cd4 增加值除了受治疗方法的影响外, 还受治疗时间以及患者本身身体状况的影响。患者本身身体状况我们用开始治疗时的 cd4 值体现, 记作 cd40。

我们使用 SPSS13.0 统计软件中的协方差分析菜单 Analyze → General Linear Model → Univariate 来实现 [9]。因变量为 dcd4 值, 分组变量为疗法 $M = 1, 2, 3, 4$, 协变量取患者治疗时间 T 和开始治疗时的 cd4 值。按疗法分组的 dcd4/10 数据描述统计结果如表 3 所示。

表 3 按 4 种疗法分组的 dcd4/10 数据描述统计结果

疗法	均值	标准差	样本量
1	-4.061108	12.4872877	925
2	-3.141398	12.9575450	767
3	-3.281731	12.1755651	742
4	0.758373	13.1700975	689
总体	-2.586776	12.8085230	3123

其中, 疗法 4 的单元均值为 0.758373 大于 0, 表明该疗法使得 cd4 增加, 疗效显著。其他三种疗法的单元均值小于 0, 表明患者 cd4 减少, 但这并不意味着治疗没有效果甚至疗效为负。因为治疗可能减缓了 cd4 的减少, 使 CD4 细胞的数量趋于稳定的状态。

方差齐次性检验的结果如表 4 所示, 与 F 值 2.279 相对应的 P 值 0.077 大于 0.05 表明, 应接受各组因变量的方差相等的原假设。因此, 满足进行协方差分析的条件。

表 4 方差齐次性 Levene 检验

F 值	自由度 1	自由度 2	P 值
2.279	3	3119	0.077

说明: H_0 : 各组因变量的方差相等

表 5 为方差分析的结果 [10], 从显著性概率 (P) 看, 疗法的显著性概率是 0.000, 小于 0.001。协变量效应由协变量决定, 其中治疗时间的显著性概率为 0.000 小于

0.001; 患者初始治疗 cd4 值的显著性概率是 0.000, 小于 0.001. 因此可以得出结论, 患者治疗效果的差异主要是由于治疗方法和治疗时间以及初始治疗 cd4 值的差异所致.

表 5 艾滋病疗法选择多元协方差分析结果

方差来源	偏差平方和 (III)	自由度	均方差	F 值	P 值
截距	52114.747	0001	52114.747	415.642	0.000
疗法	3471.3510	0003	1157.1170	9.22900	0.000
时间	18864.759	0001	18864.759	150.456	0.000
cd40	92078.915	0001	92078.915	734.377	0.000
处理	121368.96	0005	24273.793	193.596	0.000
误差	390820.92	3117	125.38400		
总体	533087.17	3123			

说明: cd40 为患者开始治疗时的 cd4 值

当治疗时间协变量的值固定在 16.217 周, 初始 cd4 值固定在 219.592 个时, 表 6 是按疗法分组估计出的 dcd4 边际均值、它的标准误和 95% 的置信区间. 据此, 从剔除治疗时间和初始 cd4 值协变量影响的 dcd4 边际均值的大小可以初步判断四种疗法的治疗效果的排列顺序是 $M4 \succ M2 \succ M3 \succ M1$.

表 6 剔除治疗时间和初始 cd4 值后四组疗法边际 dcd4 估计

疗法	均值	标准误	95% 的置信区间	
			下界	上界
1.00	-3.372	0.369	-4.096	-2.648
2.00	-2.902	0.404	-3.695	-2.109
3.00	-3.116	0.411	-3.923	-2.310
4.00	-0.612	0.430	-1.454	0.231

表 7 修正治疗时间后四组疗法 dcd4 边际均值的成对比较和检验

M_i	M_j	均值差	标准误	P 值	95% 的置信区间	
					下界	上界
1	2	-0.470	0.547	1.000	-1.914	0.974
	3	-0.255	0.552	1.000	-1.713	1.202
	4	-2.760	0.569	0.000	-4.262	-1.258
2	3	0.215	0.577	1.000	-1.307	1.737
	4	-2.290	0.591	0.001	-3.850	-0.730
3	4	-2.505	0.596	0.000	-4.077	-0.933

说明: P 值小于 1, 大于 0. 表中 P 值为 0.000 和 1.000 分别由非常小接近于 0 和非常大接近于 1 的检验 P 值四舍五入得到.

表 7 是修正治疗时间和初始治疗 cd4 值协变量后四组疗法 dcd4 边际均值的成对比较和检验结果. 由疗法一和其他三种疗法的比较得到: 疗法一和疗法二均值之差为 -0.470, 对应的显著性概率 (P) 为 1.000, 远大于 0.05, 说明两种疗法无显著差异, 记作: $M2 \approx M1$. 疗法一和疗法三的均值之差为 -0.255, 对应的显著性概率为 1.000, 大于 0.05, 说明两种疗法无显著差异, 记作 $M3 \approx M1$. 疗法一和

疗法四之间的均值之差为 -2.760, 对应的显著性概率为 0.000, 小于 0.01, 说明两种疗法有显著的差异, 记作 $M4 \succ M1$, 综合得到 $M4 \succ M1 \approx M2 \approx M3$; 由疗法二和其他三种疗法的比较同理得出, $M1 \approx M2$, $M3 \approx M2$, $M4 \succ M2$, 综合得到 $M4 \succ M2 \approx M1 \approx M3$; 由疗法三和其他三种疗法的比较同理得出, $M4 \succ M3$, $M4 \succ M2$, $M4 \succ M1$. 总之, 在显著性水平为 0.01 的情况下, 得出满足完备性条件和显著性条件的结论是: $M4 \succ M1 \approx M2 \approx M3$.

表 8 四种疗法修正 dcd4 均值间比较的 F 检验

	偏差平方和	自由度	均方差	F 值	P 值
对比	3471.35	3	1157.11	9.229	0.000
误差	3.908E5	3117	125.38		

表 8 是四种疗法修正 dcd4 均值间比较的 F 检验结果, 它是基于边际均值估计的线性独立成对比较得到。检验结果显示, $F=20.816$, 它对应的显著性概率为 0.000 小于 0.05, 说明四种疗法的疗效总体上有显著的差异。

4 结论

经过上述研究我们得出如下结论: CD4 细胞数增加值为因变量, 四种疗法为分组变量, 协变量取患者治疗时间和开始治疗时的 CD4 细胞数的多元协方差分析结果表明, 患者治疗效果的差异主要是由于治疗方法和治疗时间以及初始治疗 cd4 值的差异所致; 从剔除治疗时间和初始 cd4 值协变量影响的 dcd4 边际均值的大小可以初步判断四种疗法的治疗效果排列顺序是 $M4 \succ M2 \succ M3 \succ M1$; 四组疗法 dcd4 边际均值的成对比较和检验结果表明, 四种疗法的疗效总体上有显著的差异, 在 0.01 的显著性水平下, 满足完备性条件和显著性条件的疗法优劣顺序是: $M4 \succ M1 \approx M2 \approx M3$. 可见, 协方差分析用于艾滋病疗法的选择对实际工作有积极的指导意义。

[参考文献]

[1] 李太生. 2005 年临床医学进展回归 - 艾滋病治疗 [J]. 临床医学进展 (网络版), 2006, (3).

[2] 石美娟. ARIMA 模型在上海市全社会固定资产投资预测中的应用 [J]. 数理统计与管理, 2005, 24(1): 69-74.

[3] G arrett M Fitzmaurice, James Ware & Nan Laird. Applied Longitudinal Analysis [M]. Wiley, John& Sons, Incorporated-January, 2004: 250-300.

[4] 易丹辉. 数据分析与 EVIEWS 应用 [M]. 北京: 中国统计出版社, 2002, 10: 106-130.

[5] Damodar N Gujarati. Basic Econometrics [M]. 北京: 中国人民大学出版社, 1996: 731-739.

[6] 娄冬华. 引入协变量比较药物的效果 [J]. 数理医药学杂志, 2000, 13(1): 66-67.

[7] 李丽霞, 郜艳晖, 张瑛. 哑变量在统计分析中的应用 [J]. 数理医药学杂志, 2006, 19(1): 51-53.

[8] 余红梅, 王彤等. 协方差分析思想教学讨论 - 剩余平方和再分解 [J]. 中国卫生统计, 2001, 18(2): 116-118.

[9] 余建英, 何旭宏. 数据统计分析与 SPSS 应用 [M]. 北京: 人民邮电出版社, 2003, 4.

[10] 卢纹岱. SPSS for Windows 统计分析 [M]. 北京: 电子工业出版社, 2003, 2: 219-222.

多元协方差分析用于艾滋病疗法的选择

作者: [桂文林](#), [潘庆年](#), [GUI Wen-lin](#), [PAN Qing-nian](#)
作者单位: [广东惠州学院数学系, 广东, 惠州, 516007](#)
刊名: [数理统计与管理](#) [ISTIC](#) [PKU](#) [CSSCI](#)
英文刊名: [APPLICATION OF STATISTICS AND MANAGEMENT](#)
年, 卷(期): 2008, 27 (4)
引用次数: 1次

参考文献(10条)

1. [李太生](#) [2005年临床医学进展回归-艾滋病治疗](#) 2006 (3)
2. [石美娟](#) [ARIMA模型在上海市全社会固定资产投资预测中的应用](#) [期刊论文] - [数理统计与管理](#) 2005 (1)
3. [Garrett M Fitzmaurice](#), [James Ware](#), [Nan Laird](#) [Applied Longitudinal Analysis](#) 2004
4. [易丹辉](#) [数据分析与EViews应用](#) 2002
5. [Damodar N Gujarati](#) [Basic Econometrics](#) 1996
6. [娄冬华](#) [引入协变量比较药物的效果](#) [期刊论文] - [数理医药学杂志](#) 2000 (1)
7. [李丽霞](#), [邵艳晖](#), [张瑛](#) [哑变量在统计分析中的应用](#) [期刊论文] - [数理医药学杂志](#) 2006 (1)
8. [余红梅](#), [王彤](#), [何大卫](#) [协方差分析基本思想教学讨论——剩余平方和再分解](#) [期刊论文] - [中国卫生统计](#) 2001 (2)
9. [余建英](#), [何旭宏](#) [数据统计分析与SPSS应用](#) 2003
10. [卢纹岱](#) [SPSS for Windows统计分析](#) 2003

相似文献(0条)

引证文献(1条)

1. [苑延华](#) [单向分类协方差分析及其应用](#) [期刊论文] - [黑龙江科技学院学报](#) 2009 (4)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_sljtjygl200804024.aspx

下载时间: 2010年4月29日