

两种人工肝方法治疗重型乙型肝炎的近期疗效对比分析*

何小凤, 罗玲, 袁春兰[△], 蒋祖莉

(重庆医科大学附属第二医院感染科, 重庆 400010)

[摘要] **目的** 探讨血浆置换(PE)与 PE 联合双重血浆分子吸附系统(PE+DPMAS)治疗重型乙型肝炎(SHB)的近期疗效。**方法** 回顾性分析 70 例 SHB 患者的临床资料,按照治疗方式不同分为 PE 组和 PE+DPMAS 组,比较两组患者治疗前、后的临床症状,肝功能、凝血功能、血常规、肾功能及电解质变化情况,以及终末期肝病模型(MELD)评分下降情况。**结果** 两组患者治疗后消化道症状都有所改善,肝性脑病级别降低,MELD 评分下降,两组患者近期有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,治疗后两组患者的血清总胆红素(TBIL)、丙氨酸转氨酶(ALT)、红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)、血小板(PLT)均下降($P<0.05$);PE+DPMAS 组的清蛋白(ALB)较治疗前下降, K^+ 、 Cl^- 升高($P<0.05$);PE 组凝血酶原活动度(PTA)、ALB 较治疗前升高,白细胞(WBC)下降($P<0.05$)。**结论** PE、PE+DPMAS 两种治疗方法治疗 SHB 均有效,PE+DPMAS 可减少血浆用量,改善血清 K^+ 、 Cl^- 水平;PE 在改善凝血功能及 ALB 水平方面效果优于 PE+DPMAS。

[关键词] 肝,人工;血浆置换;双重血浆分子吸附系统;重型乙型肝炎;治疗结果

[中图分类号] R512.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)18-2475-03

Comparative analysis on short-term efficacies of two kinds of artificial liver method in treating severe hepatitis B*

He Xiaofeng, Luo Ling, Yuan Chunlan[△], Jiang Zuli

(Department of Infectious Diseases, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the short-term efficacy of plasma exchange(PE), PE combined with double plasma molecule absorption system(PE+DPMAS) for treating severe hepatitis B(SHB). **Methods** The clinical data in 70 patients with SHB were retrospectively analyzed. The patients were divided into the PE group and PE+DPMAS group according to different treatment modes. The clinical symptoms, liver function, coagulation function, blood routine, renal function and electrolytes changes, score decrease of model for end-stage liver disease(MELD) before and after treatment were compared between the two groups. **Results** After treatment, the alimentary tract symptoms were improved, the grade of hepatic encephalopathy was reduced and MELD score was decreased, but there was no statistically significant difference in the short-term effective rate between the two groups($P>0.05$). After treatment ALT, TBIL, RBC, Hb and PLT in the two groups were decreased significantly($P<0.05$); the ALB level in the PE+DPMAS group was decreased, while K^+ and Cl^- were increased($P<0.05$); the PTA and ALB levels in the PE group were increased, while WBC was decreased in the PE group($P<0.05$). **Conclusion** The two kinds of treatment method PE and PE+DPMAS are effective in treating SHB. PE+DPMAS can reduce the plasma usage and improve serum K^+ 、 Cl^- levels; PE is superior to PE+DPMAS in the aspects of improving coagulation function and ALB level.

[Key words] liver, artificial; plasma exchange; plasma exchange combined with double plasma molecule absorption system; severe hepatitis B; treatment outcome

重型乙型肝炎(SHB)是多种原因引起的,以极度乏力、食欲缺乏、肝性脑病(HE)、严重凝血功能障碍、重度黄疸、腹腔积液等为表现的一组临床症候群,发病凶险、病程进展迅速、短时间内肝功能可急剧恶化,需及时进行有效的干预^[1]。血浆置换(PE)作为国内最常用的人工肝治疗方法能有效补充凝血因子和清蛋白(ALB),改善肝功能,但存在血浆需要量大、不良反应多,毒物清除缺少选择性等问题^[2]。而双重血浆分子吸附系统(DPMAS)能选择性去除胆红素、炎症介质、细胞因子、内毒素、活化补体等物质,为肝细胞的再生创造良好的微环境^[3]。因此,本科在单纯 PE 治疗的基础上,联合 DPMAS 治疗 SHB 患者,现就其近期疗效报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1—12 月在本院感染病科住院的 SHB 患者 40 例为 PE 组,其中男 33 例,女 7 例;年龄 22~72 岁,平均(47.80±12.57)岁;慢性 SHB 24 例,慢加急(亚急性)性 SHB 16 例;合并 II 期 HE 6 例,IV 期 1 例;终末期肝病模型(MELD)评分中位数为 27 分。选取 2015 年 10 月至 2016 年 6 月在本院住院治疗的 SHB 患者 30 例为 PE+DPMAS 组,其中男 28 例,女 2 例;年龄 25~66 岁,平均(46.62±9.05)岁;慢性 SHB 20 例,慢加急(亚急性)性 SHB 10 例;合并 II 期 HE 5 例;MELD 评分中位数为 25 分。入选病例均符合 2012 年版《肝衰竭诊治指南》的标准^[4]。两组患者的一般情况、病情等比

较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者均在常规内科治疗的基础上,采用 KM-8800 型 PE 装置进行 PE 或 PE+DPMAS 治疗,治疗前行深静脉置管。连接血液管路和血浆分离器,用生理盐水 2 000 mL 及 20 U/mL 的肝素稀释液预冲;患者取平卧位,心电图监护生命体征。将深静脉管的动静脉端分别与血液管路的动静脉端连接,建立血液循环通路;调节参数血液泵流速 100~120 mL/min,血浆泵速度 25~30 mL/min。首剂肝素 20.00 mg 静脉推注,后根据患者凝血酶原活性度(PTA)调整肝素维持量为 5.00~10.00 U·kg⁻¹·h⁻¹。术前常规应用异丙嗪 12.50 mg 肌内注射,静脉缓推葡萄糖酸钙 1.00 g 抗过敏。PE 组每次血浆置换量为 2 600 mL;PE+DPMAS 组为 1 000 mL。PE+DPMAS 组置换完成后开始为患者行血浆胆红素吸附及血浆灌流治疗,血浆处理量为 5.00 L 左右,最后两组患者均给予鱼精蛋白 20.00 mg 静脉推注中和肝素,回收血液,完成治疗。

1.2.2 观察指标 两组患者治疗前后乏力、食欲减退、腹胀、HE 等临床症状改善情况,肝功能、凝血功能、血常规、肾功能及电解质变化情况,包括丙氨酸转氨酶(ALT)、血清总胆红素(TBIL)、ALB、PTA、白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)、血小板(PLT)、钾(K⁺)、钠(Na⁺)、氯(Cl⁻)、尿素(BUN)、肌酐(Cr);MELD 评分。

1.2.3 疗效判定 临床治疗有效^[5]:(1)HE 级别降低;(2)消化道症状改善;(3)血清 TBIL 降低;(4)PTA 或国际化比值(INR)改善;(5)MELD 评分下降。治疗无效:未达到上述标准。

1.3 统计学处理 使用 SPSS22.0 软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料用中位数(M)表示,组内比较采用配对样本比较的 Wilcoxon 秩和检验,组间比较采用独立样本 Wilcoxon 秩和检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者基线指标比较 两组患者治疗前 ALT、TBIL 及 ALB 等指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 两组患者治疗效果比较 两组患者经治疗后,乏力、食欲减退、腹胀等消化道症状都有所改善;HE 级别降低,两组中 11

例 II 期 HE 患者经治疗后症状消失;PE 组的 1 例 IV 期 HE 患者转为 II 期;MELD 评分下降,TBIL 下降,PTA 升高。PE+DPMAS 组近期治疗有效率为 76.7%,PE 组为 87.5%。两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),两组患者治疗前后 MELD 评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患者治疗前、后生化指标比较 两组患者治疗后 TBIL、ALT 均降低($P<0.05$);PE+DPMAS 组 ALB 较治疗前下降($P<0.05$),PE 组升高($P<0.01$),组间下降幅度比较差异有统计学意义($P<0.01$);PE 组 PTA 较治疗前明显升高($P<0.01$),PE+DPMAS 组治疗前、后比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗后 RBC、Hb、PLT 均下降($P<0.05$),PE 组下降幅度明显大于 PE+DPMAS 组,PE 组 WBC 较前下降($P<0.01$);治疗前、后两组患者的 BUN、Cr、Na⁺ 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);PE+DPMAS 组 K⁺、Cl⁻ 升高($P<0.05$),见表 3。

表 1 两组患者基线指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	PE 组 (n=40)	PE+DPMAS 组 (n=30)	t	P
ALT(μ /L)	208.53±301.54	287.50±333.36	0.997	0.322
TBIL(mmol/L)	304.63±136.73	342.60±153.90	1.049	0.298
ALB(g/L)	28.63±2.67	29.89±2.72	1.862	0.067
PTA(%)	29.15±9.61	33.77±10.66	1.828	0.072
WBC($\times 10^9$ /L)	6.82±5.07	5.80±2.40	-0.951	0.345
RBC($\times 10^{12}$ /L)	3.48±0.67	3.72±0.54	1.524	0.133
Hb(g/L)	111.60±19.23	111.23±18.37	-0.078	0.938
K ⁺ (mmol/L)	3.68±0.68	3.57±0.62	-0.654	0.515
Na ⁺ (mmol/L)	131.94±9.96	135.68±3.49	1.838	0.071
Cl ⁻ (mmol/L)	96.27±9.36	99.31±4.82	1.730	0.081
BUN(mmol/L)	5.59±4.57	4.29±1.64	-1.640	0.107
Cr(μ mmol/L)	88.51±49.58	80.64±28.03	-0.735	0.465
PLT($\times 10^9$ /L)	78.53±41.76	93.92±47.12	1.391	0.169

表 2 两组患者治疗前后的 MELD 评分比较(M ,分)

组别	n	治疗前	治疗后	Z	P
PE+DPMAS 组	30	25	23	-2.054	0.031
PE 组	40	27	22	-5.504	0.000

表 3 两组患者治疗前后各生化指标比较($\bar{x}\pm s$)

指标	PE+DPMAS 组(n=30)		PE 组(n=40)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ALT(μ /L)	287.53±333.36	164.54±158.85 ^a	208.53±301.54	94.63±107.07 ^a
TBIL(mmol/L)	342.60±153.90	268.52±114.19 ^b	304.63±136.73	217.22±102.37 ^b
ALB(g/L)	29.89±2.72	28.35±2.37 ^a	28.63±2.67	30.93±1.88 ^{bd}
PTA(%)	33.77±10.66	36.38±15.64	29.15±9.61	41.52±11.01 ^{bd}
WBC($\times 10^9$ /L)	5.80±2.40	5.32±2.76	6.82±5.07	5.40±4.35 ^{bc}
RBC($\times 10^{12}$ /L)	3.72±0.54	3.47±0.55 ^b	3.48±0.67	2.96±0.61 ^{bd}

续表 3 两组患者治疗前后各生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	PE+DPMAS 组(n=30)		PE 组(n=40)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
Hb(g/L)	111.23±18.37	103.62±17.68 ^b	111.60±19.23	92.70±22.40 ^{bd}
K ⁺ (mmol/L)	3.57±0.62	3.83±0.42 ^a	3.68±0.68	3.52±0.79
Na ⁺ (mmol/L)	135.68±3.49	136.59±2.32	131.94±9.96	134.44±5.25
Cl ⁻ (mmol/L)	99.31±4.82	101.53±3.84 ^a	96.27±9.36	95.43±6.48
BUN(mmol/L)	4.29±1.64	4.25±1.71	5.59±4.57	5.44±4.23
Cr(μ mmol/L)	80.64±28.03	79.54±27.42	88.51±49.58	86.84±45.80
PLT($\times 10^9$ /L)	93.92±47.12	85.96±43.71 ^a	78.53±41.76	62.08±33.87 ^{bc}

a, P<0.05, b, P<0.01 同组治疗前比较; c, P<0.05, d, P<0.01, 与 PE+DPMAS 组治疗后比较。

3 讨 论

SHB 病因多, 发病机制复杂, 是临床治疗的难点之一。非生物型人工肝是目前主要的治疗手段, 对于其效果学者们也进行了大量的研究与探索^[6-7], 如何减少血浆用量, 最大效率的清除毒素成为目前实现肝功能替代的关键。

3.1 治疗效果分析 本研究发现两组患者近期治疗有效率比较差异无统计学意义(P>0.05), 说明两种治疗方案均有效。而 PE+DPMAS 联合治疗的优点在于血浆需要量少, 为更多 SHB 患者及时提供人工肝治疗创造了条件。治疗后两组患者的 MELD 评分也均下降, 在一定程度上改善了其短期预后, 对下一步治疗方式的选择有一定的指导意义^[8]。

3.2 对肝功及凝血功能的影响 本研究结果显示两种治疗方案均可有效降低 TBIL 及 ALT, 在改善 ALB、PTA 水平方面 PE 效果更佳。与李守娟等^[9] 研究结果不完全相同, 考虑其原因可能与本研究先行血浆置换术, 再行血浆胆红素吸附及灌流, 导致血浆胆红素吸附过程中非特异性吸附一些凝血因子及 ALB 有关^[10-11]。另外, 大量毒素以多聚体或与蛋白结合的形式存在, 清除毒素的同时 ALB 也丢失。且与单纯的胆红素吸附相比, DPMAS 清除率更高, 更易导致血清 ALB 的降低。而 PTA、ALB 是反映肝脏功能、判断病情和预后的重要指标^[12-13]。因此, 针对凝血功能差、ALB 低的患者可首选单纯 PE 治疗或注意 ALB 及凝血因子的补充。

3.3 对电解质的影响 研究中 PE 组治疗后 K⁺、Cl⁻ 下降, 而 PE+DPMAS 组较前升高(P<0.05), 说明 PE+DPMAS 组在改善电解质方面优于 PE 组, 与叶晓玲等^[14] 研究结果一致。而 SHB 患者在治疗过程中往往会出现电解质紊乱、水钠潴留、稀释性低钠、低氯、低钾血症, 且对低钠的纠正效果欠佳。何小峰等^[15] 的研究也表明, 低 K⁺、低 Na⁺、低 Cl⁻ 均会影响 PE 的治疗效果。因此, 对治疗前就存在低 K⁺、低 Na⁺、低 Cl⁻ 的患者建议选用 PE+DPMAS, 以免降低治疗效果或加重电解质紊乱。

3.4 对血常规的影响 两组患者经治疗后, RBC、Hb、PLT 均明显下降, PE 组下降幅度大于 PE+DPMAS 组(P<0.05)。这可能与血浆置换过程中, 血浆与血细胞分离不彻底, 导致血浆中包含较多的血细胞成分(尤其是 PLT) 丢失过多有关。同时, 目前所用的吸附材料以及血浆分离器的膜的生物相容性有限, 对血细胞会造成一定的破坏, 虽然目前没有出血、溶血等不良事件的发生。但为保证治疗的安全性, 针对 SHB 伴脾功能

亢进 PLT 低的这类患者, 宜选择 PE+DPMAS 治疗。

综上所述, 两种治疗均可有效降低 TBIL 及 ALT, 改善肝功能; PE+DPMAS 相比于单纯的 PE 治疗在改善凝血功能及 ALB 水平方面有所不足, 但可节约 1/2 的血浆, 改善血清 K⁺、Cl⁻ 水平, 有利于更多 SHB 患者及早进行人工肝治疗。因此, 对于不同的患者在选择人工肝治疗方式时应权衡利弊, 综合考虑, 实施个体化治疗, 达到最佳治疗目的。

参考文献

- [1] 刘凤华, 贺玉凯, 李庆芳, 等. 不同人工肝方法治疗乙型肝炎肝衰竭的疗效对比分析[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(19): 1871-1876.
- [2] 王永勤, 潘留兰, 贾胜男, 等. 人工肝支持系统临床应用的研究进展[J]. 吉林大学学报, 2014, 40(2): 460-464.
- [3] 苏春雄, 雷任国, 兰玲鲜, 等. 双重血浆分子吸附术治疗肝衰竭的疗效观察[J]. 广西医科大学学报, 2014, 31(5): 818-820.
- [4] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012 年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2013, 16(3): 210-216.
- [5] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 非生物型人工肝治疗肝衰竭的指南(2016 年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2016, 9(2): 97-103.
- [6] 曾敬科, 许飞, 温蕾, 等. 人工肝血浆置换治疗早中期肝衰竭的临床观察[J]. 赣南医学院学报, 2014, 34(1): 60-61.
- [7] 高萌, 傅云峰, 张亚男, 等. 重症肝炎患者血浆置换治疗的临床疗效观察[J]. 中国输血杂志, 2016, 29(1): 64-67.
- [8] 林志鹏. 终末期肝病模型评分系统预测人工肝治疗重型肝炎短期预后的价值[J]. 广东医学, 2015, 36(14): 2005-2008.
- [9] 李守娟, 王丽, 吴蓓. 双重血浆吸附联合血浆置换治疗重型乙型肝炎的临床观察[J]. 临床荟萃, 2015, 30(7): 781-784.
- [10] 章莉莎, 赵满芝, 许东. 少量血浆进行人工肝治疗慢加急性肝衰竭的探讨[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2015, 4(7): 87-91.
- [11] 杨杰, 王惠明, 杨聚, 等. 血浆置换与胆(下转第 2480 页)

3 讨 论

尿毒症患者由于肾脏功能受损,导致低钙血症及血磷升高,继而刺激甲状旁腺腺体增生,出现 SHPT。SHPT 表现为多系统损害的临床症状。随着透析技术的发展,透析患者的生存期明显延长,MD 合并 SHPT 的发病率也越来越高,文献报道有 10 年和 20 年血液透析史的肾衰竭患者中分别约有 15% 和 38% 的患者需要行手术方式治疗^[7],目前 PTX 被认为是一种安全有效的治疗慢性肾脏病合并严重 SHPT 的方法^[8]。

PTX 主要有 3 种:甲状旁腺次全切除术(subtotal parathyroidectomy, sPTX)、PTX+AT、甲状旁腺全切除术(total parathyroidectomy, tPTX)。切除甲状旁腺后,PTH 急剧下降,大量钙离子转移至骨骼,出现血钙下降,此期称为“骨饥饿期”,此时如不及时补钙或补钙量不足,必然会出现低钙血症甚至抽搐。目前 SHPT 的手术方式哪个更好尚无定论,一般认为 sPTX 有较高的复发风险^[9],tPTX 术后会出现长期低钙血症甚至难治性骨软化病,本课题组根据多年的经验,结合国内外相关文献总结,采用 PTX+AT 的手术方式,可以避免 tPTX 或 sPTX 的并发症^[10],术后监测血钙等变化,按既定方案及时补钙治疗,减少术后严重低钙血症发生及静脉补钙的时间,缩短了患者的住院时间。

有研究表明,甲状旁腺腺体大小与 PTH 的最大分泌呈正相关^[11],甲状旁腺的大小、质量与功能有相关性,“骨饥饿”的程度与术前 SHPT 骨病严重程度相关,而补钙总量与“骨饥饿”的程度有关^[12]。有研究指出尿毒症患者的骨骼对 iPTH 的反应性存在差异之处^[13],即使血 iPTH 处于相似水平,其 SHPT 骨病的严重程度亦可不同,对钙的需求也因而不同。本研究提示监测术后血钙水平,采用个体化补钙剂量,可减少或缩短术后静脉补钙的时间。

PTX+AT 能有效治疗尿毒症透析患者的严重 SHPT,明显缓解患者的骨痛、皮肤瘙痒、乏力等临床症状,可改善患者的生活质量。但大样本、长期的随访,仍有待进一步完善。

参考文献

[1] 姜姣姣,郝丽,卢文,等.慢性肾脏病矿物质-骨代谢异常发病率及治疗状况调查[J].中国骨质疏松杂志,2009,15(2):123-125.
[2] Sailba W, Ei HB. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment [J]. J Am Boerd Fam Med, 2009,22(5):574-581.

[3] Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011,6(4):913-921.
[4] 张树军,王长友,杨树兴,等.不同手术方式治疗继发性甲状旁腺功能亢进对肾性贫血的疗效观察[J].临床和实验医学杂志,2014,13(3):197-201.
[5] Fassbinder W, Brunner FP, Brynner H, et al. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe. XX, 1989[J]. Nephrol Dial Transplant, 1991,6 Suppl 1: 5-35.
[6] 毕智敏,余毅,王琰,等.甲状旁腺切除术治疗维持性透析患者继发性甲状旁腺功能亢进 15 例临床分析[J].中国血液净化,2014,13(12):832-834,850.
[7] 许楠,刘新杰,周冬仙,等.甲状旁腺全切除术治疗继发性甲状旁腺功能亢进症 35 例[J].暨南大学学报(自然科学与医学版),2014,35(2):182-185.
[8] Puccini M, Carpi A, Cupisti A, et al. Total parathyroidectomy without autotransplantation for the treatment of secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease: clinical and laboratory long-term follow-up [J]. Biomed Pharmacother, 2010,64(5):359-362.
[9] Neonakis E, Wheeler MH, Krishnan H, et al. Results of surgical treatment of renal hyperparathyroidism[J]. Arch Surg, 1995,130(6):643-648.
[10] 葛益飞,任海滨,刘佳,等.甲状旁腺全切除加前臂移植术治疗尿毒症继发性甲状旁腺功能亢进症[J].中华肾脏病杂志,2013,29(1):16-20.
[11] Mccarron DA, Muther RS, Lenfesty B, et al. Parathyroid function in persistent hyperparathyroidism: relationship to gland size[J]. Kidney Int, 1982,22(6):662-670.
[12] 李铭新,刘玲,薛骏,等.尿症患者甲状旁腺全切除加前臂移植术后钙的补充[J].中国血液净化,2011,10(3):140-142.
[13] Yasunaga G, Matsuo K, Yanagida T, et al. Early effects of parathyroidectomy on erythropoietin production in secondary hyperparathyroidism [J]. Am J Surg, 2002, 183(2):199-204.

(收稿日期:2017-02-02 修回日期:2017-03-26)

(上接第 2477 页)

红素吸附治疗肝衰竭的临床研究[J].中国血液净化,2010,9(11):624-626.
[12] 占国清,郑三菊,朱琳,等.365 例重型肝炎预后影响因素的临床分析[J].临床肝胆病杂志,2008,24(4):251-253.
[13] 罗玲,袁春兰,赖宁,等.重型肝炎预后因素分析与护理对策[J].世界华人消化杂志,2011,19(19):2061-2071.
[14] 叶晓玲,程书权,杨景毅,等.不同人工肝方法治疗亚急性

重型肝炎的疗效对比研究[J].重庆医学,2015,44(27):3775-3778.

[15] 何小峰,王继承,辛建兰.血浆置换治疗慢性重型肝炎 60 例临床分析[J].第三军医大学学报,2007,29(23):2289-2291.

(收稿日期:2017-01-03 修回日期:2017-03-07)