

- hydroxyvitamin D3 in prostate cancer[J]. *Mol Cell Cancer Ther*, 2002, 1(9):667
- 3 Pan L, Matloob AF, Du J, *et al*. Vitamin D stimulates apoptosis in gastric cancer cell in synergy with trichostatinA/sodium butyrate-induced and 5-aza-2-deoxycytidine-induced PTEN upregulation[J]. *FEBS*, 2010, 277(4):989-999
 - 4 Mann JR, DuBois RN. Cyclooxygenase-2 and gastrointestinal cancer[J]. *Cancer J*, 2004, 10(3):145-152
 - 5 Temraz S, Mukherji D, Shamseddine A. Potential targets for colorectal cancer prevention[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(9):17279-17303
 - 6 Greenspan EJ, Madigan JP, Boardman LA, *et al*. Ibuprofen inhibits activation of nuclear β -catenin in human colon adenomas and induces the phosphorylation of GSK-3 β [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4(1):161-171
 - 7 Liu H, Huang P, Xu X, *et al*. Anticancer effect of celecoxib via COX-2 dependent and independent mechanisms in human gastric cancer cells[J]. *Dig Dis Sci*, 2009, 54(7):1418-1424
 - 8 Nakagawa K, Kawaura A, Kato S, *et al*. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D(3) is a preventive factor in the metastasis of lung cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2005, 26(2):429-440
 - 9 Gavrilov V, Steiner M, Shany S. The combined treatment of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ and a non-steroid anti-inflammatory drug is highly effective in suppressing prostate cancer cell line (LNCaP) growth[J]. *Anticancer Res*, 2005, 25(5):3425-3429
 - 10 Gramoun A, Shorey S, Bashutski JD, *et al*. Effects of vitamin D, a novel therapeutic in trial for metastatic bone tumors, on osteoclast function invitro[J]. *J Cell Biochem*, 2007, 102(2):341-352
 - 11 Pelczynska M, Wietrzyk J, Jamszewicz I, *et al*. Correlation between VDR expression and antiproliferative activity of vitamin D₃ compounds in combination with cytostatics[J]. *Anticancer Res*, 2005, 25(3B):2235-2240
 - 12 Ting HJ, Hsu J, Bao BY, *et al*. Docetaxel-induced growth inhibition and apoptosis in androgen independent prostate cancer cells are enhanced by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃[J]. *Cancer Lett*, 2007, 247(1):122-129
 - 13 Palanivel K, Kanimozhi V, Kadalmani B, *et al*. Verrucarin A, a protein synthesis inhibitor, induces growth inhibition and apoptosis in breast cancer cell lines MDA-MB-231 and T47D[J]. *Biotechnol Lett*, 2013, 35(9):1395-1403
 - 14 Lu HF, Sue CC, Yu CS, *et al*. Diallyl disulfide induced apoptosis undergo caspase-3 activity in human bladder cancer T24 cells Food[J]. *Chem Toxicol*, 2004, 42(10):1543-1552
 - 15 Pan L, Matloob AF, Du J, *et al*. Vitamin D stimulates apoptosis in gastric cancer cell in synergy with trichostatinA/sodium butyrate-induced and 5-aza-2-deoxycytidine-induced PTEN upregulation[J]. *FEBS*, 2010, 277(4):989-999

(收稿日期:2013-08-28)

(修回日期:2013-09-12)

重症急性胰腺炎入院后 72h 内的液体复苏

陈万洲 叶连敏 陈水洁 潘景业

摘要 目的 探讨重症急性胰腺炎(SAP)早期液体量对患者预后的影响。方法 采用回顾性队列研究设计,收集笔者医院 2007 年 8 月~2013 年 6 月同期入院的 50 例 SAP 患者,根据患者第 1 个 24h 接受的液体不同分为两组。A 组:<6.0L 和 B 组:>6.0L,其他治疗方法不变。然后统计其住院时间、入住 ICU 时间、机械通气情况、每 24h 的总液体摄入量、APACHE II 评分、HCT、HR、血压和脉搏。计算患者机械通气情况、并发症的发生率、病死率和治愈率。**结果** B 组较 A 组第 1 个 24h 液体量(6516.2 ± 441.8 vs 3746.5 ± 992.4 ml)、72h 总液体量(14577.2 ± 1711.2 vs 13807.9 ± 2639.3 ml)及 72h 总尿量(8112.2 ± 2167.6 vs 4489.1 ± 903.8 ml)增加($P < 0.05$),但 72h 正平衡液体量(6465.1 ± 3451.9 vs 8598.8 ± 2880.3 ml)、第 2 个 24h 液体量(3945.6 ± 915.0 vs 4556.9 ± 1121.7 ml)、第 3 个 24h 液体量(4115.4 ± 870.7 vs 4784.5 ± 1025.6 ml)反而减少($P < 0.05$)。虽然两组都达到了液体复苏目标,但 72h 后 A 组较 B 组 APACHE II 评分(12.67 ± 3.98 vs 8.10 ± 2.61 分)更高($P < 0.05$),住院时间(36.30 ± 22.65 vs 20.85 ± 11.90 天)、ICU 时间(1.65 ± 5.50 vs 7.20 ± 12.08 天)更长($P < 0.05$),呼吸功能不全发生率(18% vs 6%)、假性囊肿发生率(17% vs 4%)、病死率(7% vs 0)更高($P < 0.05$)。此外,在机械通气发生率(10% vs 2%)和机械通气时间(4.73 ± 8.85 vs 1.40 ± 4.87 天)方面未见明显差异($P > 0.05$)。**结论** 对于重症急性胰腺炎,推荐应在 24h 内给予不少于 6L 的液体。

关键词 重症急性胰腺炎 早期液体复苏 大剂量的液体复苏

[中图分类号] R576

[文献标识码] A

Fluid Resuscitation of Severe Acute Pancreatitis in 72h after Admission. Chen Wanzhou, Ye Lianmin, Chen Shuijie, Pan Jingye. *The*

作者单位:325000 温州医科大学附属第一医院

通讯作者:潘景业,电子信箱:panjingye@wzhospital.cn

First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To study the influence of early fluid resuscitation on the outcome of patients admitted to the hospital with severe acute pancreatitis (SAP). **Methods** The data of 50 patients admitted to our hospital with severe acute pancreatitis (SAP) from August 2007 ~ June 2013 were analyzed retrospectively. Patients were divided into two groups according to resuscitation fluid amount in the first 24h of admission. Group A received <6.0L, and Group B received >6.0L, and other treatment remained the same. The primary outcomes were duration of hospitalization, duration of ICU, conditions of mechanical ventilation, total amount of fluid administered per 24h after admission, the APACHE II score per 24h, HCT per 24h, Mean HR per 24h, Mean blood pressure per 24h and pulse per 24h. And then the frequency of complications and death were measured. **Results** Compared to group A, group B had a greater fluid amount in the first 24h after admission (6516.2 ± 441.8 vs 3746.5 ± 992.4ml, $P < 0.05$), in the 72h after admission (14577.2 ± 1711.2 vs 13807.9 ± 2639.3ml, $P < 0.05$). And so did total urine output in the 72h after admission (8112.2 ± 2167.6 vs 4489.1 ± 903.8ml, $P < 0.05$). However, unlike group A, in the 72h after admission positive - balance of fluid amount (6465.1 ± 3451.9 vs 8598.8 ± 2880.3ml), in the second 24h after admission of fluid amount (3945.6 ± 915.0 vs 4556.9 ± 1121.7ml), in the third 24h after admission of fluid amount (4115.4 ± 870.7 vs 4784.5 ± 1025.6ml) group B had decreased ($P < 0.05$). Although both groups reached the goal of early fluid resuscitation, in the 72h after admission, group A comparing to group B in the APACHE II score (12.67 ± 3.98 vs 8.10 ± 2.61) were higher, in the duration of hospitalization (36.30 ± 22.65 vs 20.85 ± 11.90d) and in the duration of ICU (1.65 ± 5.50 vs 7.20 ± 12.08d) were longer, in the incidence of respiratory insufficiency (18% vs 6%) and in the incidence of pseudocyst (17% vs 4%) and death (7% vs 0) were higher ($P < 0.05$). In addition, the incidence of mechanical ventilation (10% vs 2%) and mechanical ventilation time (4.73 ± 8.85 vs 1.40 ± 4.87d) had not significant differences ($P > 0.05$). **Conclusion** For severe acute pancreatitis, it should be given not less than 6L fluid in the first 24h after admission by our recommended.

Key words Severe acute pancreatitis; Early fluid resuscitation; Aggressive fluid resuscitation

急性胰腺炎是一种常见的潜在的致命的急性炎症过程伴有高度可变性的临床进程^[1]。大多数急性胰腺炎的临床表现是轻症的。然而,仍有 10% ~ 20% 的急性胰腺炎患者会发展成重症急性胰腺炎,伴有 SIRS、单一或多个器官衰竭及胰腺坏死,导致住院时间延长,并发症和病死率升高^[2]。对于重症急性胰腺炎患者,临床医生及时大量液体复苏是很重要的^[3]。这可以减少并发症和病死率,同时也被最近的临床指南和相关研究所支持^[4~6]。本实验通过回顾笔者医院收治的 50 例重症急性胰腺炎患者分析入院后前 72h 液体复苏情况,报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:(1)入选条件:选取 2007 年 8 月 ~ 2013 年 6 月笔者医院收治的 SAP 患者,所有患者均符合 2012 年修改的亚特兰大重症急性胰腺炎诊断治疗标准^[7]。(2)排除标准:除外有妊娠、慢性心脏病、安装心脏起搏器、慢性肾衰竭及病史资料不完整的 SAP 患者。
2. 治疗方法和分组:回顾笔者医院收住的重症急性胰腺炎患者,根据患者第 1 个 24h 接受的液体不同分为两组,A 组: < 6.0L 和 B 组: > 6.0L。两组均按 SAP 相同的常规治疗手段(胰酶抑制、胃肠减压、预防性抗生素、疏通肠道等)。液体复苏目标达到以下两项以上:尿量 > 0.5ml/(kg · h),平均动脉压 (MAP) ≥ 65mmHg,心率 < 120 次/分、血细胞比容 < 0.44(表 1)。
3. 观测指标:记录 3 组患者住院时间、入住 ICU 时间、机械通气情况、每 24h 的总液体入量、APACHE II 评分、HCT、

表 1 病人的基本情况

项目	A (n = 30)	B (n = 20)
年龄 (岁)	52.83 ± 11.24	50.70 ± 10.53
男性	16 (53.33)	12 (60.00)
体重 (kg)	67.03 ± 9.46	70.48 ± 10.29
入院时 HCT	0.434 ± 0.059	0.446 ± 0.098
入院时 APACHE II	10.00 ± 2.36	10.30 ± 1.13
病因 [n (%)]		
胆源性	18 (60.00)	12 (60.00)
酒精性	3 (10.00)	3 (15.00)
其他	9 (30.00)	5 (25.00)

P 均 > 0.05

HR、血压和脉搏。计算患者机械通气情况、并发症的发生率、病死率和治愈率。

4. 统计学方法:应用统计学软件 SPSS 20.0,所有计量资料均用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用方差检验、卡方或秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

B 组较 A 组第 1 个 24h 液体量、72h 总液体量及 72h 总尿量增加 ($P < 0.05$),但 72h 正平衡液体量、第 2 个 24h 液体量、第 3 个 24h 液体量反而减少 ($P < 0.05$,表 2)。

虽然两组都达到了液体复苏目标,但 72h 后 A 组较 B 组 APACHE II 评分更高 ($P < 0.05$),住院时间、ICU 时间更长 ($P < 0.05$),并发症发生率、病死率

更高($P < 0.05$)。此外,在机械通气发生率和机械通气时间方面未见明显差异($P > 0.05$,表3)。

表2 入院前后3天患者液体量、尿量及正平衡量情况			
项目	A($n = 30$)	B($n = 20$)	P
液体量(ml)			
第1个24h	3746.53 ± 992.4	6516.2 ± 441.8	<0.05
第2个24h	4556.9 ± 1121.7	3945.6 ± 915.0	<0.05
第3个24h	4784.5 ± 1025.6	4115.4 ± 870.7	<0.05
72h总液体量	13807.9 ± 2639.3	14577.2 ± 1711.2	<0.05
第1天液体量与总液体量的比值			
尿量(ml)	0.287 ± 0.051	0.452 ± 0.052	<0.05
第1个24h	1042.9 ± 311.7	1266.7 ± 280.5	<0.05
第2个24h	1636.8 ± 462.2	3099.3 ± 1073.1	<0.05
			$P1 < 0.05$
第3个24h	1809.4 ± 621.8	3746.1 ± 983.6	<0.05
			$P2 < 0.05$
72h总尿量	4489.1 ± 903.8	8112.2 ± 2167.6	<0.05
液体正平衡量(ml)			
第1个24h	2703.6 ± 1029.4	5249.5 ± 529.3	<0.05
第2个24h	2920.1 ± 1265.4	846.3 ± 1784.1	<0.05
第3个24h	2975.1 ± 1218.7	369.3 ± 1561.6	<0.05
72h总正平衡量(ml)	8598.8 ± 2880.3	6465.1 ± 3451.9	<0.05

$P1$ 指各组第2个24h与第1个24h尿量的 P 值。 $P2$ 指各组第3个24h与第2个24h尿量的 P 值

讨 论

急性胰腺炎一般由胰酶活化开始,导致胰腺自我消化和免疫系统释放炎症反应介质^[2]。炎症反应刚开始位于损伤部位,这时是一种胰腺局部及外周的炎症,常伴随着代偿性抗炎反应综合征(CARS)。局部保护性反应失代偿导致局部炎症反应介质扩大并进展,释放进入循环系统,导致全身炎症反应综合征(SIRS)^[8]。随着组织液增加和微循环损伤,全身炎症反应综合征(SIRS)导致多器官功能不全,进而发展为发生率高达47%的多器官衰竭。另一方面,过度的代偿性抗炎反应综合征(CARS)导致免疫系统功能不全,增加感染的易感性。此外,一种免疫失调存在于急性胰腺炎患者,以HLA-DR表达减少为显著表现^[9,10]。

过度表达的炎症介质如肿瘤坏死因子(TNF)、白介素-6、8(IL-6、8)在SIRS中会损伤微循环的内皮细胞同时增加毛细血管通透性和液体渗出,导致毛细血管渗漏^[11]。大量的第3间隙液体渗出是血流动力学不稳定的最主要原因,它可以引起低血压和器官低灌注,从而导致多器官衰竭和主要的系统并发症^[12]。低血压是由系统炎症反应综合征导致的深度的血管内屏障通透性增加的结果,与炎症前提反应放大相

表3 APACHE II评分、HCT、住院时间、入住ICU时间、机械通气情况以及并发症等情况

项目	A($n = 30$)	B($n = 20$)	P
APACHE II评分			
第1个24h	13.20 ± 3.42	12.60 ± 1.23	>0.05
第2个24h	13.17 ± 4.40	9.20 ± 3.53	<0.05
			$P3 > 0.05$,
			$P4 < 0.05$
第3个24h	12.67 ± 3.98	8.10 ± 2.61	<0.05
			$P5 > 0.05$,
			$P6 > 0.05$
HCT变化			
第1个24h	0.408 ± 0.061	0.381 ± 0.053	>0.05
			$P7 > 0.05$ 、
			$P8 < 0.05$
第2个24h	0.367 ± 0.054	0.376 ± 0.055	>0.05
			$P9 < 0.05$ 、
			$P10 > 0.05$
第3个24h	0.345 ± 0.046	0.374 ± 0.072	>0.05
			$P11$ 、 $P12 > 0.05$
平均动脉压变化(mmHg)			
第1个24h	67.03 ± 11.22	77.95 ± 5.77	<0.05
第1个24h	70.23 ± 8.10	71.55 ± 4.42	>0.05
第1个24h	69.47 ± 8.20	71.65 ± 4.00	>0.05
心率平均值变化(次/分)			
第1个24h	118.60 ± 7.53	105.30 ± 9.18	<0.05
第1个24h	117.53 ± 7.39	102.45 ± 8.41	<0.05
第1个24h	116.43 ± 5.59	102.70 ± 8.53	<0.05
住院时间(d)	36.30 ± 22.65	20.85 ± 11.90	<0.05
ICU时间(d)	7.20 ± 12.08	1.65 ± 5.50	<0.05
机械通气发生率(%)	10	2	>0.05
机械通气时间(d)	4.73 ± 8.85	1.40 ± 4.87	>0.05
并发症(n)			
呼吸功能不全	18	6	<0.05
假性囊肿	17	4	<0.05
病死率(%)	7	0	<0.05

$P3$ 、 $P4$ 分别是A、B组第2个24h APACHE II评分值与第1个A-PACHE II评分值的 P 值。 $P5$ 、 $P6$ 分别是A、B两组第3个24h A-PACHE II评分值与第2个APACHE II评分值的 P 值。 $P7$ 、 $P8$ 分别是A、B两组第1个24h HCT值与入院时HCT值的 P 值。 $P9$ 、 $P10$ 分别是A、B两组第2个24h HCT值与第1个24h HCT值的 P 值。 $P11$ 、 $P12$ 分别是A、B两组第3个24h HCT值与第2个24h HCT值HCT值的 P 值

关^[13]。此外,小肠的微循环的紊乱将导致小肠缺血再灌注损伤的同时会导致小肠屏障的损害,这将导致小肠细菌移位和加强白细胞活化以及炎症因子释放。如果微循环失调不能在早期阻止,这将会扩大同时形成正反馈。因此,过多的炎症介质将进一步损伤远处的器官并导致相应的多器官衰竭。同时,肠道细菌移位会导致严重的感染^[11]。

静脉液体复苏支持胰腺微循环是必须的,在急性胰腺炎病理生理学方面改变动脉和毛细血管复杂网

络的灌注情况起到重要作用。回应胰腺损伤,多种炎症介质前体和血管活性物质是继发释放入血的,导致毛细血管渗漏,血压升高和微血栓形成。大量液体复苏被认为有助于阻止这种病理反应通过维持血窦的灌注,导致改善氧供和胰腺微循环^[14]。这种微小的缺血和再灌注损伤可以调节疾病的进程,与伴随的炎症反应有关。为了最小化或至少降低这种缺血再灌注损伤,需要使用大量的液体在起始复苏阶段^[13]。有效的重症急性胰腺炎的液体复苏的目的不仅是补偿血容量的不足,同时可以稳定血管渗漏,平息炎症反应和维持小肠屏障功能^[11]。因此,急性胰腺炎的管理指南支持大量液体复苏以阻止由低血压和较差的微循环导致的重症急性胰腺炎或坏死的胰腺炎^[4,15]。起始大量液体复苏和序贯的液体管理可以补充和维持适当的血容量,改善胰腺炎对远隔器官如肾和肺的影响,静脉液体复苏可以改善急性胰腺炎结局^[9,14,15]。

然而,大量快速输液又将导致全身水肿加重、腹腔压力进一步增高,影响肺泡气体交换而加重呼吸功能不全和组织缺氧,甚至会导致 ARDS 和心功能不全的发生等。对液体复苏进行适度的管理和监测是合理的。意识状态、血压、脉搏和呼吸频率、氧饱和度、红细胞压积、体温和每小时尿量通常成为重要的监测内容。由于缺乏临床证据的支持,液体复苏仅基于专家观点和动物模型数据。目前大多数专家推荐在起始 48h 内可以给予超过 250 ~ 300ml/h 的液体^[14]。因此,笔者在本次实验中把 6L 作为临界值分为两组。在这个实验中,两组的基本情况未见明显不同(表 1)。从表 3 中虽然两组 HCT 不存在差异,但不难发现 B 组较 A 组相比在第 1 个 24h 的 HCT 便获得有统计学意义的下降,更多的患者在第 1 个 24h 就获得了心率以及平均动脉压方面的达标,由此可以得出 B 组较 A 组患者更多更早的达到了液体复苏。从表 2 中可以发现虽然 B 组较 A 组在第 1 个 24h 液体量及 72h 总液体量显著增加($P < 0.05$),但在第 2 个 24h、第 3 个 24h 液体量明显减少($P < 0.05$),这就说明了相比 A 组,B 组患者由于第 1 个 24h 输入大量的液体更早的达到了液体复苏目标,减少了第 2 个、第 3 个 24h 的液体输入。因此,B 组较 A 组更早的打断了 SIRS 持续,液体渗漏相应减少。正如本实验的结果,入院前 72h 的液体渗漏更少(6465.1 ± 3451.9 vs 8598.8 ± 2880.3),差异具有统计学意义($P < 0.05$),入院 72h 后 APACHE II 评分更低(8.10 ± 2.61 vs 12.67 ± 3.98),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

最后,虽然两组在机械通气发生率及机械通气时间方面不存在差异,但 B 组较 A 组住院时间、ICU 时间明显缩短($P < 0.05$),并发症及病死率明显降低($P < 0.05$)。这都要归因于经过 72h 的液体复苏后 APACHE II 评分更低,液体渗漏更少。此外,第 1 天液体量与总液体量的比值(0.452 ± 0.052 vs 0.287 ± 0.051)有统计学差异($P < 0.05$),Gardner 等^[14]认为重症急性胰腺炎患者在 24h 内接受没有超过 72h 总液体量的 1/3 比超过 1/3 有更高的病死率。这些都说明了 B 组治疗的有效性,因此对于重症急性胰腺炎,推荐应在 24h 内给予不少于 6L 的液体。

参考文献

- Zilvinas D, Antanas G, Juozas P, *et al.* Value of the different prognostic systems and biological markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis [J]. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2010, 45 (7-8): 959-970
- Muddana V, Whitcomb D, Papachristou G, Current management and novel insights in acute pancreatitis [J]. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*, 2009, 3 (4): 435-444
- Dimagno MJ, Wamsteker EJ, Debenedet AT, Advances in managing acute pancreatitis [J]. *Medicine Reports*, 2009, 1 (1): 59
- Pezzilli R, Zerbi A, Di Carlo V, *et al.* Practical guidelines for acute pancreatitis [J]. *Pancreatology*, 2010, 10 (5): 523-535
- Hirota M, Takada T, Kitamura N, *et al.* Fundamental and intensive care of acute pancreatitis [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2010, 17 (1): 45-52
- Loveday BP, Srinivasa S, Vather R, *et al.* High quantity and variable quality of guidelines for acute pancreatitis: a systematic review [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105 (7): 1466-1476
- Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, *et al.* The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited [J]. *British Journal of Surgery*, 2008, 95 (1): 6-21
- Kylänpää MJ, Repo H, Puolakkainen PA. Inflammation and immunosuppression in severe acute pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16 (23): 2867-2872
- Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, *et al.* The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review [J]. *Surgery*, 2009, 146 (1): 72-81
- Rupjiyoti T, Santhi SV. Early management of severe acute pancreatitis [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2011, 13 (2): 123-130
- Zhao G, Zhang J, Wu H, *et al.* Effects of different resuscitation fluid on severe acute pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19 (13): 2044-2052
- Stimac D, Poropat G. Rational therapy of acute pancreatitis [J]. *Dig Dis*, 2010, 28 (2): 310-316
- Andersson R, Sward A, Tingstedt B, *et al.* Treatment of acute pancreatitis: focus on medical care [J]. *Drugs*, 2009, 69 (5): 505-514
- Gardner TB, Vege SS, Chari ST, *et al.* Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality [J]. *Pancreatology*, 2009, 9 (6): 770-776
- Hayden P, Wyncoll D. Severe acute pancreatitis [J]. *Curr Anaesth Crit Care*, 2008, 19 (1): 1-7 (收稿日期: 2013-07-26) (修回日期: 2013-08-26)