

43 例局限性小细胞肺癌术后预后分析

黄鲁众 张晓晔 崔国元 李雪娇 李婷婷

摘要 目的 对术后的局限性小细胞肺癌(SCLC)可能影响中位总体生存期(OS)的相关因素进行统计,分析其与预后的关系。**方法** 收集笔者医院肿瘤科 2010 年 1 月~2014 年 10 月收治的术后局限性 SCLC 患者,共 43 例。统计纳入患者的临床资料,包括性别、年龄、肿瘤位置、肿瘤最大直径、区域淋巴结转移、术前 NSE 水平、钠离子水平、D-二聚体水平和术后治疗方法等。采用电话形式进行随访,采用 *Kaplan-Meier* 曲线进行单因素生存分析,生存率比较采用 *Log-rank* 检验;将有统计学意义的变量,进入 *COX* 比例风险模型进行多因素生存分析。**结果** 患者中位 OS 是 20.0 个月。由单因素分析显示,肿瘤最大直径($\chi^2 = 6.345, P = 0.042$),术前 NSE 水平($\chi^2 = 4.441, P = 0.035$)以及术后治疗方法($\chi^2 = 8.793, P = 0.012$)对患者的中位 OS 有影响。多因素分析得出,术前 NSE 升高($OR = 2.638$)、术后未采取化疗±放疗($OR = 1.938$)是独立危险因素。**结论** 在行手术治疗的局限性 SCLC 患者中,术前 NSE 升高,术后未治疗预后较差。在临床诊治中,应结合患者的具体情况,给予合适的综合治疗。

关键词 局限性小细胞肺癌 危险因素 预后分析 综合治疗

中图分类号 R734

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.05.022

Prognosis Analysis in 43 Patients with Limited Stage Small Cell Lung Cancer after Surgery. Huang Luzhong, Zhang Xiaoye, Cui Guoyuan, et al. The Fourth Oncology Department in Shengjing Hospital of China Medical University, Liaoning 110020, China

Abstract Objective To count up related factors which may influencing the median overall survival time of limited stage SCLC after surgery, and analyse the relationship between the factors and prognosis. **Methods** Totally 43 patients with limited stage SCLC after surgery who were treated in oncology department of our hospital from January 2010 to October 2014 were collected. Clinical data including gender, age, tumor position, maximum tumor diameter, regional lymph node metastasis, NSE, Na^+ , D-dimer level before surgery and treatment after surgery were analyzed. Follow up was performed by telephone, and the *Kaplan-Meier* curves were used to conduct univariate survival analysis, while survival rate was compared with *Log-rank* test; and the statistically significant variables were conducted multivariate survival analysis with *COX* proportional hazard model. **Results** The median survival time was 20.0 months. The univariate analysis showed that maximum tumor diameter($\chi^2 = 6.345, P = 0.042$), NSE level before surgery($\chi^2 = 4.441, P = 0.035$) and treatment after surgery($\chi^2 = 8.793, P = 0.012$) were related to survival time. The multivariate analysis showed that raised NSE level before surgery($OR = 2.638$) and no treatment after surgery($OR = 1.938$) were independent risk factors. **Conclusion** Limited stage SCLC patients after surgery with raised NSE level before surgery and without treatment after surgery had poor prognosis. In clinical practice, we should combine with the specific circumstances of patients, and give a right and comprehensive treatment.

Key words Limited stage small cell lung cancer; Risk factor; Prognosis analysis; Comprehensive treatment

小细胞肺癌(SCLC)约占肺癌总数的 15%~20%,其中只有约 20%的患者确诊时属于局限性,而在这部分患者中只有少数能够接受手术治疗^[1]。然而单纯的外科治疗效果并不理想,患者复发时间与总体生存期均较短。20 世纪 80 年代,随着化疗药物的不断研究,患者的生存期得到明显延长,化疗已经成为 SCLC 最基础的治疗手段^[2,3]。本研究对术后的局

限期 SCLC 可能影响中位总体生存期(OS)的相关因素进行统计,分析其与预后的关系,并得出独立的预后危险因素。

资料与方法

1. 一般资料:研究对象来源于笔者医院肿瘤科 2010 年 1 月~2014 年 10 月收治的术后局限性 SCLC 患者。纳入及排除标准:①术后病理确诊为 SCLC;②分期采用美国退伍军人医院肺癌研究小组制定的标准(局限性指病变局限于一侧胸腔且能被纳入 1 个放射治疗野,广泛期指病变超出局限性范围);局限性经肺 CT、腹部增强 CT、脑增强 MR、ECT 和彩色超声等确定;③排除同时存在或可能存在其他病理分型的

基金项目:辽宁省自然科学基金资助项目(2104021032)

作者单位:110020 沈阳,中国医科大学附属盛京医院第四肿瘤科

通讯作者:张晓晔,主任医师,教授,博士生导师,电子信箱:zh_yd

@126.com

患者;④排除随访时间不足 3 个月失访的患者。共纳入 43 例患者,其中,男性 32 例,女性 11 例;确诊年龄 40 岁以下 3 例,41 ~ 60 岁 23 例,>60 岁 17 例;肿瘤位于左肺 21 例,右肺 22 例;肿瘤最大直径 <3cm、3 ~ 7cm、>7cm 分别为 26、14、3 例;区域淋巴结 N₀、N₁、N₂ 分别为 11、12、20 例;术前 NSE 正常 21 例,升高 22 例;术前钠离子正常 41 例,下降 2 例;术前 D - 二聚体正常 37 例,升高 6 例;术后不治疗 7 例,化疗 18 例,化疗联合放疗 18 例。

2. 研究方法:统计患者的临床资料,包括性别、病理确诊时年龄、肿瘤位置、肿瘤最大直径、区域淋巴结转移、术前 NSE 水平、钠离子水平、D - 二聚体水平和术后治疗方法等。其中,肿瘤最大直径包括 <3cm、3 ~ 7cm 和 >7cm;区域淋巴结转移包括 N₀(无区域淋巴结转移)、N₁(同侧支气管周围、肺门淋巴结转移)、N₂(同侧纵膈、隆突下淋巴结转移);N₃(同侧斜角肌或锁骨上淋巴结转移);术后治疗方法包括不治疗(不采取治疗或治疗中断)、化疗(超过 4 个周期)和化疗联合放疗(不包括后期采取的转移灶放疗)。采用电话形式进行随访(住院患者在院观察),生存期定义为自术后病理确诊局限期 SCLC 时开始,至死亡或随访截止(包含随访时间超过 3 个月的失访患者),生存期以月为单位。本研究随访开始日期为 2010 年 1 月,截止日期为 2015 年 6 月 30 日。

3. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 进行统计分析,采用 *Kaplan - Meier* 曲线进行单因素生存分析,生存率比较采用 *Log - rank* 检验;将有统计学意义的变量,进入 *COX* 比例风险模型进行多因素生存分析,得出独立的预后危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 纳入患者中位 OS:43 例患者中,有 21 例死亡,22 例删失(2 例失访,20 例随访截止时存活)。患者中位 OS 为 20.0 个月(图 1),95% CI:9.903 ~ 30.030;1、2、3 年生存率分别为 84.6%、46.1%、27.9%。

2. 纳入患者中位 OS 的相关因素分析:本研究对纳入患者进行单因素生存分析结果显示,患者中位 OS 与肿瘤最大径($\chi^2 = 6.345, P = 0.042$)、术前 NSE 是否升高($\chi^2 = 4.441, P = 0.035$)、术后治疗方法($\chi^2 = 8.793, P = 0.012$)有关;而与性别($\chi^2 = 1.260, P = 0.262$)、确诊年龄($\chi^2 = 4.543, P = 0.103$)、肿瘤位置($\chi^2 = 0.006, P = 0.939$)、区域淋巴结转移($\chi^2 = 1.714, P = 0.424$)、术前钠离子是否下降($\chi^2 = 0.310,$

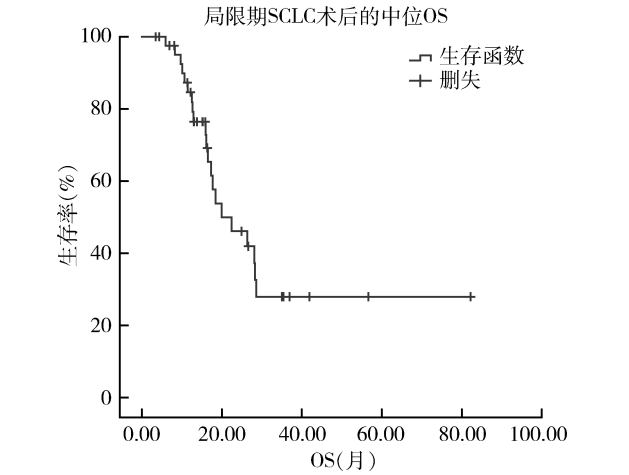


图 1 局限期 SCLC 术后的中位 OS(月)

$P = 0.578$)、术前 D - 二聚体水平是否升高($\chi^2 = 0.208, P = 0.649$)无关。详见表 1。

表 1 患者中位 OS 的相关因素分析

项目	n	中位 OS(月)	χ^2	P
性别			1.260	0.262
男性	32	26.4		
女性	11	17.3		
年龄(岁)			4.543	0.103
≤40	3	-		
41 ~ 60	23	26.4		
>60	17	17.3		
肿瘤位置			0.006	0.939
左肺	21	18.4		
右肺	22	20.0		
肿瘤最大直径(cm)			6.345	0.042
<3	26	20.0		
3 ~ 7	14	28.1		
>7	3	11.5		
区域淋巴结转移			1.714	0.424
N ₀	11	-		
N ₁	12	26.4		
N ₂	20	17.7		
术前 NSE 水平			4.441	0.035
正常	21	28.6		
升高	22	17.3		
术前钠离子水平			0.310	0.578
正常	41	22.4		
下降	2	16.5		
术前 D - 二聚体水平			0.208	0.649
正常	37	22.4		
上升	6	17.3		
术后治疗方法			8.793	0.012
无治疗	7	17.3		
化疗	18	22.4		
化疗联合放疗	18	28.1		

其中,肿瘤最大直径(图2) <3cm 组与 3~7cm 组患者中位 OS 分别为 20.0 个月和 28.1 个月,经两两比较, <3cm 组与 3~7cm 组中位 OS 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.317, P = 0.573$); >7cm 组中位 OS 短于 <3cm 组($\chi^2 = 5.100, P = 0.024$)和 3~7cm 组($\chi^2 = 5.119, P = 0.024$);术前 NSE 水平(图3)正常的患者较升高的患者,中位 OS 明显延长(28.6 个月 vs 17.3 个月);术后治疗(图4)采用单纯化疗与化疗联合放疗的患者中位 OS 分别为 22.4 和 28.1 个月,经两两比较,化疗组与化疗联合放疗组中位 OS 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.000, P = 0.996$);不治疗组中位 OS 短于化疗组($\chi^2 = 4.747, P = 0.029$)和化疗联合放疗组($\chi^2 = 7.591, P = 0.006$)。

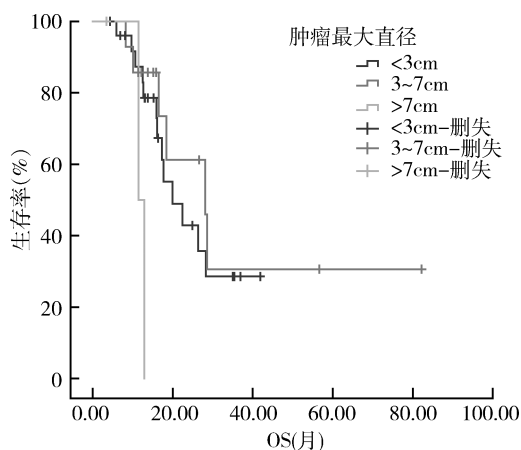


图2 不同肿瘤最大直径患者的中位 OS

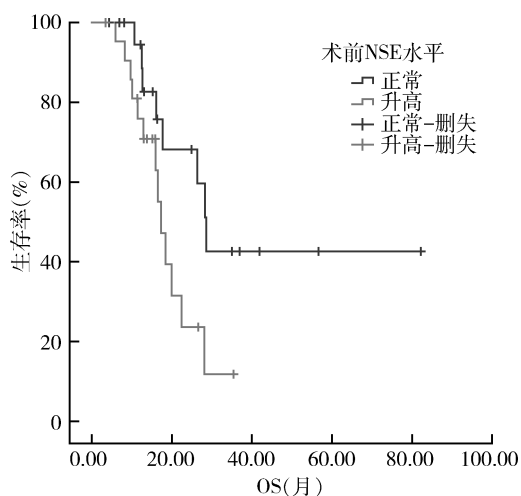


图3 有无 NSE 水平升高患者的中位 OS

3. 纳入患者中位 OS 的多因素分析:将结果2 中有统计学意义的3 个单因素相关变量,即肿瘤最大径、术前 NSE 水平和术后治疗方法,进入 COX 比例

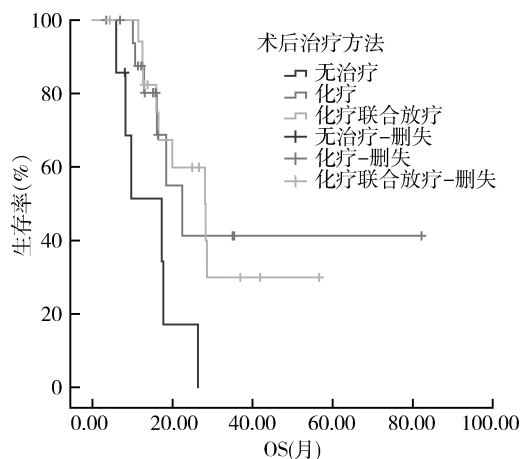


图4 不同术后治疗方法患者的中位 OS

风险模型进行多因素生存分析(表2),结果显示,术前 NSE 水平和术后辅助治疗是影响局限性 SCLC 术后中位 OS 的独立相关因素。其中,术前 NSE 升高、术后未采取化疗 ± 放疗等辅助治疗的患者预后较差,对应的危险度分别为 2.638、1.938 (取 0.516 的倒数)。

表2 患者中位 OS 的多因素分析

项目	B	SE	Wald	P	OR
术前 NSE 水平	正常				
	升高	0.970	0.463	4.398	0.036
	无治疗				
术后治疗方法	化疗	-0.662	0.333	4.389	0.036
	化疗联合放疗				0.516

讨 论

SCLC 是一种神经内分泌肿瘤,是肺癌中恶性程度最高的类型^[2-4]。其生物学特征主要为:倍增时间短,分化程度差,较早发生浸润和远处转移,对化放疗敏感,OS 短,总体预后差^[3]。SCLC 的治疗水平,在近 30 多年处于平台期,仅在同步放化疗和全脑预防性放疗方面取得了一些进展,目前 SCLC 初治时的分期、规范的治疗依然是获得满意疗效的关键^[4-9]。

本研究纳入 43 例术后的局限性 SCLC 患者,得出 OS 为 20.0 个月,1、2、3 年生存率分别为 84.6%、46.1%、27.9%;与国内外大多数报道得到的数据相近,例如苏景伟等^[6]纳入 158 例局限性 SCLC,得出手术 ± 化疗组 OS 为 33 个月,1、3 年生存率分别为 79.0% 和 54.4%;Ploenes 等^[7]纳入 29 例术后局限性

SCLC, 得出 OS 为 20.7 个月, 1、2 年生存率分别为 45.38% 和 15.15% 等。

本研究单因素分析显示, (1) 患者中位 OS 与性别、确诊年龄、肿瘤位置、区域淋巴结转移、术前钠离子是否下降、术前 D-二聚体水平是否升高无关。(2) 肿瘤最大直径 $\leq 7\text{cm}$ 组患者术后中位 OS 要长于 $> 7\text{cm}$ 组患者。目前, SCLC 分期多采用美国退伍军人医院肺癌研究小组制定的标准, 而 TNM 分期标准应用较少, 一般在手术治疗前可用于评价^[10]。2007 年国际肺癌组织肺癌分期项目对 8088 例行 TNM 分期的 SCLC 的预后进行回顾性研究, 得出生存与肿瘤直径和区域淋巴结转移均明显相关^[1,11]。本研究显示预后与区域淋巴结转移(N)无关, 而且 $T_1 (< 3\text{cm})$ 与 $T_2 (3 \sim 7\text{cm})$ 预后差异不显著, 主要可能与纳入数据较少有关。(3) 术前 NSE 水平正常的患者中位 OS 长于升高的患者。NSE 是检测 SCLC 首选标志物, 临床上多用于评估 SCLC 患者预后情况以及治疗有效性^[12]。本研究结果还显示, 术前 NSE 升高的患者疾病进展 16 例中有 14 例(87.5%) NSE 再次出现升高, 而术前 NSE 正常患者疾病进展 11 例中有 4 例(36.4%) 出现 NSE 升高, 差异有统计学意义($P = 0.019$)。(4) 术后治疗采用单纯化疗与化疗 + 放疗的患者的中位 OS, 均长于未治疗的患者, 但在化疗基础上联合放疗, 患者无法从中明显获益, 这可能与手术 + 化疗控制病灶以及转移灶已有显著疗效, 一定程度上掩盖了放疗的作用; 另外, 本研究还显示术后未进行辅助治疗的无治疗组, 其无进展 OS(9.7 个月) 较术后化疗组(15.2 个月) 和化疗联合放疗组(15.3 个月) 明显缩短, 而后两组同样没有统计学差异。有研究证实, SCLC 患者在化疗基础上联合胸部放疗可以提高生存期; 但对于术后的 SCLC 患者, 在化疗基础上联合放疗是否可以提高生存期, 目前仍缺乏大样本临床研究证实^[13,14]。

本研究对有统计学意义的相关因素进行多因素分析结果显示, 术前 NSE 升高和术后未进行辅助治疗是影响局限期 SCLC 术后预后的独立危险因素。其中, 术前 NSE 升高患者的危险度是未升高的 2.638 倍, 术后未进行辅助治疗的患者的危险度是采取化疗 ± 放疗的 1.938 倍。因此, 术后给予积极的化放疗, 是提高术后生存率的关键^[15,16]。本研究收集了笔者医院肿瘤科近 5 年的术后的局限期 SCLC 患者, 共 48 例, 根据入组标准, 纳入 43 例; 样本量仍较少, 主要因为局限期 SCLC 以化疗为

主, 仅有少数能够接受手术治疗^[4]。随访过程中, 有 2 例(4.7%) 患者失访; 随访截止时, 20 例(46.5%) 患者仍存活, 故删失数据较多, 这在一定程度上对结果可能产生一定的影响^[17]。因此, 本研究还会继续收集相关患者, 延长随访时间, 得出更可靠的结果。

综上所述, 对于行手术治疗的局限期 SCLC 患者, 肿瘤最大直径 $> 7\text{cm}$, 术前 NSE 升高以及术后未进行辅助治疗的患者预后较差。其中, 术前 NSE 升高和术后未进行辅助治疗是影响局限期 SCLC 术后预后的独立危险因素。在临床诊治中, 应结合患者的具体情况, 给予合适的综合治疗, 从而提高患者生存期, 改善患者的生活质量^[5,18]。

参考文献

- 柳影, 朱晶, 刘显红, 等. 91 例小细胞肺癌预后的回顾性多因素分析 [J]. 中国肺癌杂志, 2014, 17(8): 588-595
- Rodriguez E, Lilenbaum RC. Small cell lung cancer: past, present, and future [J]. Curr Oncol Rep, 2010, 12(5): 327-334
- van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruysscher DK. Small-cell lung cancer [J]. Lancet, 2011, 378(9804): 1741-1755
- Stamatis G. Neuroendocrine tumors of the lung: the role of surgery in small cell lung cancer [J]. Thorac Surg Clin, 2014, 24(3): 313-326
- de Hoyos A, DeCamp MM. Surgery for small cell lung cancer [J]. Thorac Surg Clin, 2014, 24(4): 399-409
- 苏景伟, 祝淑叔, 刘志坤, 等. 局限期小细胞肺癌 158 例预后因素分析 [J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(1): 26-31
- Ploenes T, Osei-Agyemang T, Krohn A, et al. Surgical treatment of early stage small cell lung cancer [J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2012, 20(6): 694-698
- Lee J, Lee J, Choi J, et al. Early treatment volume reduction rate as a prognostic factor in patients treated with chemoradiotherapy for limited stage small cell lung cancer [J]. Radiat Oncol J, 2015, 33(2): 117-125
- Massarelli E, Papadimitrakopoulou Y, Welsh J, et al. Immunotherapy in lung cancer [J]. Transl Lung Cancer Res, 2014, 3(1): 53-63
- Sanchez de Cos Escuin J. Diagnosis and treatment of neuroendocrine lung tumors [J]. Arch Bronconeumol, 2014, 50(9): 392-396
- Vallieres E, Shepherd FA, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2009, 4(9): 1049-1059
- Harmsma M, Schutte B, Ramaekers FC. Serum markers in small cell lung cancer: opportunities for improvement [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1836(2): 255-272

均未发现心肌损伤现象。

本研究结果表明,此纳米压电芯片具有较好的延展性和弯曲性,可满足在生物柔性组织环境内无损害且正常工作的生物相容性要求。研究提示,柔性可植入纳米压电设备为收集体内能源提供了新的思路与方法,为解决植入式医疗设备能源问题开辟了新途径,有望替代电池成为植入式医疗设备的新能源。

参考文献

- Esquivel JP, Sabaté N, Tarancón A, *et al.* Hybrid polymer electrolyte membrane for silicon – based micro fuel cells integration[J]. J Micro-mech Microeng, 2009, 19(6):065006
- Leung G, Smith L, Lau J, *et al.* Carbon – ionogel supercapacitors for integrated microelectronics [J]. Nanotechnology, 2015, 27(3):035204
- Rutkauskas M, Farrell C, Dorrer C, *et al.* High – resolution subsurface microscopy of cmos integrated circuits using radially polarized light[J]. Optics letters, 2015, 40(23):5502 – 5505
- Jung JJ, Kim IS, Jeong JH, *et al.* Cardiac resynchronization therapy using a dual chamber pacemaker in patients with severe left ventricular dysfunction and a left bundle branch block[J]. Korean J Thoracic Cardiovas Surg, 2013, 46(4):289 – 292
- Hughey AB, Desai N, Baman TS, *et al.* Heart rhythm society members' views on pacemaker and implantable cardioverter – defibrillator reuse[J]. Pac Clin Electrophysiol, 2014, 37(8):969 – 977
- McCrossan B, d'Udekem Y, Davis AM, *et al.* Successful implantation of a dual – chamber pacemaker in an elbw infant for long qt syndrome[J]. Cardiol Young, 2014;1 – 3
- Kempa M, Budrejko S, Piepiorka M, *et al.* Safety and effectiveness of transvenous extraction of pacemaker and implantable cardioverter – defibrillator leads in patients under or over 80 years of age[J]. Kardiologia Polska, 2013, 71(2):130 – 135
- Buechner A, Dyballa KH, Hehrmann P, *et al.* Advanced beamformers for cochlear implant users: acute measurement of speech perception in challenging listening conditions[J]. PLoS One, 2014, 9(4):e95542
- Sherr JL, Hermann JM, Campbell F, *et al.* Use of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes and its impact on metabolic control: Comparison of results from three large, transatlantic paediatric registries[J]. Diabetologia, 2016, 59(1):87 – 91

- Tourret J, Cluzel P, Tostivint I, *et al.* Central venous stenosis as a complication of ipsilateral haemodialysis fistula and pacemaker[J]. Nephrol Dialysis Transplantation, 2005, 20(5):997 – 1001
- Thomas R, Christopher DJ, Roy A, *et al.* Chylothorax following innominate vein thrombosis: A rare complication of transvenous pacemaker implantation[J]. Respi Int Rev Thorac Dis, 2005, 72(5):546 – 548
- Poole JE, Gleva MJ, Mela T, *et al.* Complication rates associated with pacemaker or implantable cardioverter – defibrillator generator replacements and upgrade procedures: results from the replace registry[J]. Circulation, 2010, 122(16):1553 – 1561
- Schweg M, Stockburger M, Schulze C, *et al.* Clinical, anatomical, and technical risk factors for postoperative pacemaker or defibrillator lead perforation with particular focus on myocardial thickness[J]. Pac Clin Electrophysiol, 2014, 37(10):1291 – 1296
- Paradiso JA, Starner T. Energy scavenging for mobile and wireless electronics[J]. Pervasive Comput, 2005, 4(1):18 – 27
- Sodano HA. Comparison of piezoelectric energy harvesting devices for recharging batteries[J]. Intell Mat Syst Str, 2005, 16(10):799 – 807
- Qi Y, Kim J, Nguyen TD, *et al.* Enhanced piezoelectricity and stretchability in energy harvesting devices fabricated from buckled pzt ribbons[J]. Nano Lett, 2011, 11(3):1331 – 1336
- Anton SR, Sodano HA. A review of power harvesting using piezoelectric materials (2003 – 2006) [J]. Smart Mat Str 2007, 16(3):R1 – R21
- Feng X, Yang BD, Liu Y, *et al.* Stretchable ferroelectric nanoribbons with wavy configurations on elastomeric substrates[J]. ACS Nano, 2011, 5(4):3326 – 3332
- Chen H, Feng X, Chen Y. Slip zone model for interfacial failures of stiff film/soft substrate composite system in flexible electronics[J]. Mech Mat, 2014, 79:35 – 44
- Chen Y, Lu B, Ou D, *et al.* Mechanics of flexible and stretchable piezoelectrics for energy harvesting[J]. Sci China Phys Mech Astron, 2015, 58(9):1 – 13
- Lu B, Chen Y, Ou D, *et al.* Ultra – flexible piezoelectric devices integrated with heart to harvest the biomechanical energy[J]. Sci Rep, 2015, 5:16065
- 张巍, 王龙飞, 戎天华, 等. 柔性可延展能量收集装置的心脏表面缝合实验研究[J]. 医学研究杂志, 2015, 44(7):29 – 33

(收稿日期:2016 – 01 – 06)

(修回日期:2016 – 01 – 11)

(接第 97 页)

- Lu H, Fang L, Wang X, *et al.* A meta – analysis of randomized controlled trials comparing early and late concurrent thoracic radiotherapy with etoposide and cisplatin/carboplatin chemotherapy for limited – disease small – cell lung cancer [J]. Mol Clin Oncol, 2014, 2(5):805 – 810
- 龙洪清, 谢丛华, 袁响林. 局限期小细胞肺癌化疗联合放疗疗效分析 [J]. 湖北科技学院学报:医学版, 2013, 27(2):98 – 100
- Morabito A, Carillio G, Daniele G, *et al.* Treatment of small cell lung

cancer [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2014, 91(3):257 – 270

- Baltayiannis N, Chandrinou M, Anagnostopoulos D, *et al.* Lung cancer surgery: an up to date [J]. J Thorac Dis, 2013, 5(Suppl4):425 – 439
- 陈雯, 陈昂, 夏英华, 等. 样本量及删失率对生存分析模型有效性和偏倚性的影响 [J]. 中国卫生统计, 2013, 30(1):5 – 8
- Kuo YH, Lin ZZ, Yang YY, *et al.* Survival of patients with small cell lung carcinoma in Taiwan [J]. Oncology, 2012, 82(1):19 – 24

(收稿日期:2015 – 10 – 16)

(修回日期:2015 – 11 – 03)