

中国药房

CHINA PHARMACY

ZHONGGUO YAOFANG

® ISSN 1001-0408

CN 50-1055/R

CODEN ZYHAA4

2013年3月第24卷第10期

2013 Mar.Vol.24 No.10



中国科技核心期刊

中国科技论文统计源期刊

中国科学引文数据库来源期刊

RCCSE中国核心学术期刊

第三届国家期刊奖获奖期刊

CA、AJ、IPA、IC、UPD、CSA 收录期刊



我们共同拥抱健康

Let's all embrace the health

谋医药之永远自给
医学之逐日昌明
分担建国复兴工作
——始建于1939



中国医院协会 主办
中国药房杂志社





中国药房®

(ZHONGGUO YAOFANG)

2013年3月第24卷第10期

周刊 第二周刊(药房与临床) 1990年1月创刊 2013年3月第24卷第10期 总第424期 2013年3月13日出版

目次

·药物经济学·

多元贝叶斯回归模型框架下绘制成本-效果可接受曲线 彭娟, 骆福添 (865)

·用药分析·

武汉地区32家医院2009—2011年碳青霉烯类药利用分析 张冬林, 刘东 (868)

专项整治前后我院抗菌药物应用情况调查 张钰宣, 梅丹, 闫世方 (870)

黑龙江地区61家医院2011年抗菌药物应用品种分析 高远, 赵海军, 董鹏达, 杨丽杰, 马满玲 (874)

综合干预措施对我院注射用抗菌药物应用的效果评价 马国辉, 邢颖, 甄健存 (876)

南京地区35家医院2009—2011年常用喹诺酮类药利用分析 王陆军, 刘慧, 彭婕, 方芸 (879)

某二级医院住院患者2010—2012年抗菌药物使用强度分析 郑佳昶, 冯立, 王慧容 (882)

3个阶段心血管介入诊疗手术预防用抗菌药物干预分析 杨秀萍, 吴军, 吴峥嵘 (885)

上海地区119家医院2009—2011年头孢菌素类药利用分析 石卫峰, 归成, 李晓宇, 刘皋林 (888)

专项整治前后某三级甲等医院I类切口手术患者围术期预防用抗菌药物分析 史大宁, 秦利荣 (891)

·临床药学·

我院2009—2011年铜绿假单胞菌与耐甲氧西林金黄色葡萄球菌对常用抗菌药物的耐药性变迁情况研究

..... 李兴德, 宋沧桑, 杨艳 (894)

我院2005—2011年肺炎克雷伯菌的临床分布与耐药性分析 贾秀芹, 陈建忠, 庞峰, 李艳华, 赵岐刚 (898)

我院2011年新生儿血源性感染凝固酶阴性葡萄球菌菌种分布及耐药性分析 张海琼, 俞小珍 (901)

我院治疗药物监测全程质量控制体系初建和持续改进体会 程丽静, 马俊, 李倩, 赵冠人, 冯端浩 (903)

氨糖美辛肠溶片在健康受试者体内的生物等效性研究 黄天文, 文隽, 李艳, 潘文, 雷宇 (905)

左乙拉西坦片在健康人体内的生物等效性研究 何小爱, 刘智, 朱刚直 (907)

LC-MS/MS法测定氨氯地平血药浓度及其片剂的生物等效性研究

..... 张丽娜, 刘曼, 杨漫, 杜爱华, 张娅楠, 张丹, 韩静, 王晓琳, 刘会臣 (910)

LC-MS/MS法测定人血浆中苯海拉明血药浓度及其制剂的生物等效性研究

..... 刘世军, 曹若明, 崔晔, 孙克明, 刘宪勇, 张敏, 郑慧敏 (913)

辛伐他汀在年轻健康受试者中的群体药动学研究 朱立勤, 章袁, 季双敏, 庄艳楠, 陈敬国 (915)

·药物配伍·

注射用间苯三酚与6种常用输液的配伍稳定性考察 刘光斌, 赵丽萍, 姜芳宁, 谢六生, 张玉叶, 张莉莉 (918)

·药物与临床·

右美托咪定在乳腺癌前哨淋巴结活检术中的临床应用 甘建辉, 史金麟, 胡万宁, 叶玉军 (921)

国产与进口拉坦前列素治疗难治性青光眼的疗效比较 周敏, 刘玉静, 孙建楠 (923)

依达拉奉注射液用于下肢皮肤撕脱伤患者清创术后的疗效观察 刘晓玲, 王明仲, 洪学军, 丁楠楠, 廉凯 (925)

林可霉素联合肝素钠封管在预防ICU中心静脉导管感染中的作用 廖益萍, 宋于康 (927)

·不良反应监测·

497例β-内酰胺类抗生素致不良反应分析 赵婷, 赵鸿昆, 李林春, 李朝阳, 梁承武 (929)

我院同一药品多发药品不良反应/事件报告分析 葛云 (931)

碳青霉烯类抗菌药物致不良反应文献分析 赵媛媛, 王屏, 银洪汝 (933)

·综述讲座·

降低非留体抗炎药致胃肠道不良反应的方法研究进展 甄细娥, 王宽, 宗鸣, 蒋蕾, 高赛男, 陈淑欣, 李森 (935)

某二级医院住院患者2010—2012年抗菌药物使用强度分析

郑佳映^{1*}, 冯立^{2#}, 王慧容³ (1. 西南大学医院药剂科, 重庆 400715; 2. 重庆职业病防治院, 重庆 400067; 3. 重庆市第十三人民医院, 重庆 400053)

中图分类号 R969.3; R978.1; R287

文献标志码 C

文章编号 1001-0408(2013)10-0882-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.10.07

摘要 目的: 了解某二级医院住院患者2010—2012年抗菌药物的使用强度(AUD)。方法: 从该院药库计算机管理软件系统中查询2010—2012年抗菌药物的应用情况, 对各种抗菌药物的AUD等数据进行统计、分析。结果: 该院住院患者各年度抗菌药物的AUD分别为71.25、68.78、62.95 DDDs/100人/天, 呈稳步下降趋势。其中, 青霉素类和第1、2代头孢菌素类的AUD均逐年降低, 而大环内酯类、氨基糖苷类、硝基咪唑类的AUD则逐年上升, 尤其是第3、4代头孢菌素类和其他 β -内酰胺类的AUD增长迅速。结论: 该院抗菌药物应用仍存在一些问題, 特别是第3、4代头孢菌素的AUD增加过快, 医院管理部门需进一步加强其临床应用监管。

关键词 抗菌药物; 使用强度; 用药频度

AUD of Antibacterials in the Inpatients from a Secondary Hospital from 2010 to 2012

ZHENG Jia-yi¹, FENG Li², WANG Hui-rong³ (1. Dept. of Pharmacy, Southwest University Hospital, Chongqing 400715, China; 2. Chongqing Occupational Disease Prevention and Control Center, Chongqing 400067, China; 3. Chongqing Thirteenth People's Hospital, Chongqing 400053, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the AUD of antibacterials in the inpatients from a secondary hospital during 2010—2012. METHODS: The application of antibacterials in the hospital during 2010—2012 was inquired from management software system, and AUD of antibacterials was analyzed statistically. RESULTS: AUD of antibacterials by the hospitalized patients in three years were 71.25, 68.78 and 62.95 DDDs/100 persons/day, in decreasing manner. AUD of penicillin and first and second-generation cephalosporin decreased year by year, while that of macrolide, aminoglycoside and nitroimidazole increased year by year, especially that of third and fourth-generation cephalosporin and other β -lactams increased quickly. CONCLUSIONS: There are some problems about use of antibacterials in the hospital; it is urgent for our hospital to tighten monitoring on the use of antibacterials because AUD of third and fourth-generation cephalosporin increase too fast.

KEY WORDS Antibacterials; AUD; DDDs

参考文献

- [1] 李秀敏. 氟喹诺酮类药的进展与临床应用评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2003, 3(2): 83.
- [2] 姚丽, 郝巧娥, 徐敏. 2008—2010年氟喹诺酮类抗菌药物应用分析[J]. 北方药学, 2011, 8(7): 75.
- [3] 蔡卓倩, 陆基宗. 喹诺酮类抗生素的新进展和临床应用[J]. 药品评价, 2006, 3(3): 220.
- [4] 闻群. 2009年我院喹诺酮类药临床应用与不良反应分析[J]. 海峡药学, 2011, 23(5): 230.
- [5] 黄广泰, 谭少华. 2006—2008年广州地区20家医院喹诺酮类药的利用分析[J]. 国际医药卫生导报, 2009, 15(22): 118.
- [6] 张顺国, 毛五妹, 徐敏弘. 长江流域6城市156家医院2000—2003年喹诺酮类药利用分析[J]. 中国药房, 2005, 16(2): 118.
- [7] 倪文升, 李安良. 药物化学[M]. 北京: 高等教育出版社, 1999: 545—553.
- [8] 杨帆, 焦红梅, 张要元, 等. 左氧氟沙星治疗细菌性感染70例[J]. 中国新药与临床杂志, 1998, 17(6): 69.
- [9] 陈敏玲. 上海地区81家医院2006—2008年喹诺酮类抗菌药物利用分析[J]. 中国药房, 2009, 20(32): 2492.
- [10] 徐平, 宋卫东, 皮佳俐, 等. 莫西沙星序贯治疗社区获得性肺炎住院患者疗效观察[J]. 中国感染与化疗杂志, 2011, 11(5): 335.
- [11] 赵方允, 宋沧桑, 马驰. 加替沙星不良反应的中文文献分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2008, 8(2): 147.
- [12] 汪复. 氟喹诺酮类药物临床应用进展[J]. 中华内科杂志, 2002, 38(1): 65.
- [13] 黄艳飞. 莫西沙星临床应用进展[J]. 中国医疗前沿, 2011, 6(22): 69.
- [14] 谢燕萍. 喹诺酮类药物研究进展[J]. 临床合理用药, 2012, 5(1A): 143.
- [15] 梅友健. 新型高效广谱抗菌药物: 妥美沙星[J]. 安徽医药, 2010, 14(2): 229.

(收稿日期: 2012-06-11 修回日期: 2013-01-14)

* 主管药师。研究方向: 医院药学、临床药学、药品不良反应监测。电话: 023-68252265。E-mail: lesliczj921@tom.com

通信作者: 主管药师。研究方向: 药物制剂、临床药学、职业病药物防治。电话: 023-62922713。E-mail: fenli2644@sina.com

抗菌药物是目前临床应用广泛、品种最多、消耗量最大的一类药^[1],其不合理应用不仅会增加不良反应和相关药源性疾病的发生率,而且会导致细菌耐药,严重威胁人类的生命健康。因抗菌药物滥用引起的耐药问题已被世界卫生组织(WHO)列为世界七大公共卫生问题之一。合理应用抗菌药物可有效降低医疗成本,减轻患者的经济负担,减少耐药菌产生和药源性疾病的发生^[2]。为此,卫生部决定于2011—2013年在全国范围内开展抗菌药物临床应用专项整治活动。某院是一家二级综合医院,为了积极配合卫生部于2011年开始的抗菌药物专项整治工作,相关管理部门提出必须按照《抗菌药物临床应用管理办法》^[3],严格把握药品供需的发展趋势,加强抗菌药物的临床合理应用监管。现笔者对该院2010—2012年各类抗菌药物的使用浓度(AUD)及其变化趋势与不合理用药情况进行统计、分析,旨在为下一步抗菌药物专项整治工作的开展提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

从该院药库计算机管理软件系统中查询2010—2012年住院患者口服及肠道外给予抗菌药物的各品种出库数量、销售金额,并进行统计、分析。抗结核药、抗寄生虫药、抗病毒药及其他局部应用抗菌药物不在本次统计范围之内。

1.2 方法

采用WHO推荐的限定日剂量(DDD)方法,参照《卫生部抗菌药物临床应用监测网药品字典及DDD值》确定每种抗菌药物的DDD值^[4],未列出的品种参考药品说明书并结合临床用药习惯综合确定。用药频度(DDDs)=某药的年消耗量/DDD值。抗菌药物AUD以平均每日每100张床位所消耗的DDD数表示,即DDD/100人/天, $AUD = (DDDs / \text{用药总人数}) \times 100$ 。

2 结果

根据《国家处方集》,结合重庆市卫生局公布的2012年版《重庆市抗菌药物临床应用分级管理目录》^[5],将该院应用的抗菌药物分为青霉素类、头孢菌素类、其他β-内酰胺类、大环内酯类、喹诺酮类、氨基糖苷类、硝基咪唑类、林可酰胺类、抗真菌类共9个大类,其中头孢菌素又分为第1、2、3、4代,并分别对其进行统计(2012年版《重庆市抗菌药物临床应用分级管理目录》将第3、4代头孢菌素列为1类管理)。

2.1 各年度各类抗菌药物的AUD统计

自开展专项整治工作以来,该院限定了抗菌药物品种及品规,由原来的68种106个品规调整为35个品种72个品规,并且对特殊使用级抗菌药物限定了处方权限。各年度各类抗菌药物的AUD统计见表1。

表1 各年度各类抗菌药物的AUD统计(DDDs/100人/天)
Tab 1 AUD of antibacterials during 2010—2012(DDDs/100 persons/day)

抗菌药物种类	2010年		2011年		2012年	
	AUD	排序	AUD	排序	AUD	排序
青霉素类	8.08	6	7.43	5	5.24	5
第1代头孢菌素	11.85	2	5.8	6	3.63	9
第2代头孢菌素	10.85	3	7.73	4	6.24	3
第3、4代头孢菌素	13.17	1	12.48	2	15.14	1
其他β-内酰胺类	10.57	4	13.76	1	13.17	2
大环内酯类	2.17	8	3.32	8	4.01	8
喹诺酮类	9.04	5	11.21	3	4.93	6
氨基糖苷类	2.35	7	2.67	9	5.62	4
硝基咪唑类	2.11	9	4.29	7	4.46	7
抗真菌类	0.03	11	0	11	0.46	10
林可酰胺类	1.03	10	0.19	10	0.05	11
合计	71.25		68.78		62.95	

由表1可见,该院住院患者抗菌药物的总AUD自2010年以来呈逐年下降趋势,与卫生部统计的2005—2007年全国医院抗菌药物的AUD均值为85.10、76.2、78.40 DDDs/100人/天比较^[6]明显要低。表明该院的抗菌药物专项整治工作已初见成效,但离卫生部规定的控制在40 DDDs/100人/天以下的要求还有一定差距。

具体到各类抗菌药物,青霉素类和第1、2代头孢菌素类的AUD均逐年降低,而大环内酯类、氨基糖苷类、硝基咪唑类的AUD则逐年上升。被列为限制使用级和特殊使用级的第3、4代头孢菌素类和其他β-内酰胺类,是近年来该院AUD增加最快的药物。第3、4代头孢菌素类2011年的AUD排名下降至第2位,2010、2012年分别为全年AUD最高的药物,2012年更是高达15.14 DDDs/100人/天。其他β-内酰胺类的AUD在2011、2012年分别列全年的第1、2位。说明该院住院患者抗菌药物的应用情况还存在不合理因素,而且形势较为严峻。下一步的整治重点应该主要针对这2类抗菌药物进行。

2.2 各年度DDDs排序前15位的抗菌药物及DDC统计

各年度DDDs排序前15位的抗菌药物及DDC统计见表2。

表2 各年度DDDs排序前15位的抗菌药物及DDC统计
Tab 2 Top 15 antibacterials in the list of DDDs and their DDC during 2010—2012

序号	2010年			2011年			2012年		
	药品名称	DDDs	DDC,元	药品名称	DDDs	DDC,元	药品名称	DDDs	DDC,元
1	左氧氟沙星	3 348	27.64	氨曲南	3 083	281.30	头孢甲肟	3 268	169.11
2	氨曲南	1 922	287.00	左氧氟沙星	2 260	8.03	头孢西丁	1 570	250.48
3	头孢替唑	1 702	212.35	头孢甲肟	1 963	199.61	氨曲南	1 537	246.20
4	头孢吡肟	1 378	121.88	头孢克洛	1 934	11.51	头孢克洛	1 222	12.77
5	头孢克洛	1 303	14.20	头孢西丁	1 707	237.29	庆大霉素	967	0.88
6	头孢唑肟/舒巴坦	1 158	78.91	头孢替唑	1 399	218.08	阿莫西林	614	1.80
7	阿莫西林	1 148	1.35	阿莫西林	1 379	1.39	左氧氟沙星	593	6.21
8	头孢唑肟	1 125	33.35	头孢匹胺	669	180.41	头孢匹胺	473	179.40
9	头孢唑肟林	1 027	168.41	庆大霉素	653	0.75	头孢替唑	408	171.33
10	氨苄西林/丙磺舒	592	17.83	氨苄西林/丙磺舒	600	14.68	奥硝唑	364	61.44
11	头孢西丁	422	240.03	阿奇霉素	586	118.04	阿奇霉素	348	41.11
12	阿奇霉素	412	17.92	头孢吡肟	423	20.39	头孢唑肟/舒巴坦	317	42.90
13	庆大霉素	335	10.06	头孢唑肟/舒巴坦	415	59.06	头孢吡肟	294	103.86
14	加替沙星	304	95.20	甲硝唑	396	5.16	氨苄西林/丙磺舒	198	19.19
15	克林霉素	195	94.66	头孢拉定	259	3.91	红霉素	175	7.91

由表2可见, DDDs排序前15位的抗菌药物各年度变化不大, 且该院用药途径以静脉给药为主, 其中其他 β -内酰胺类药曲南一直排在前3位, 喹诺酮类只保留了左氧氟沙星1种, 大环内酯类只有阿奇霉素和红霉素, 氨基糖苷类只有庆大霉素在临床应用, 其余大部分均为 β -内酰胺类, 这也反映出该院用药不尽合理。从2011年开始, 该院对住院严重感染患者进行可能致病菌培养和药物敏感性试验。根据该院已测得的数据结果, 发现金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌对青霉素G及大多数第1、2代头孢菌素的耐药率均超过了50%; 肠杆菌对氨基曲南的耐药率低于5.5%, 对含有酶抑制剂的头孢哌酮/舒巴坦保持较好的敏感性, 耐药率低于15%。

2.3 各年度各科室抗菌药物的AUD统计

各年度各科室抗菌药物的AUD统计见表3。

表3 各年度各科室抗菌药物的AUD统计
Tab 3 AUD of antibacterials in each department during 2010-2012

序号	科室	抗菌药物AUD, DDDs/100人/天		
		2010年	2011年	2012年
1	心脑血管内科	18.45	17.20	17.83
2	呼吸内科	17.15	16.72	14.34
3	普外科	12.86	12.51	10.03
4	肝胆外科	9.36	8.01	8.04
5	五官科	10.53	10.18	7.83
6	皮肤科	1.56	1.45	1.75
7	康复科	1.34	2.64	3.13

由表3可见, 3年来该院各科室抗菌药物的AUD分布变化不明显, 内科系统的AUD一直保持较高, 可能是由于该院内科患者多以老年慢性多发病为主, 医师多以经验性、预防性用药为目的, 这是造成抗菌药物不合理应用的主要原因。鉴于这种情况, 笔者建议应进一步加强对该院内科系统抗菌药物的应用管理, 对内科应用特殊限制级抗菌药物必须进行微生物检测和细菌敏感性试验, 禁止医师经验性用药。另外, 有6种抗菌药物的DDC超过了100元, 有2种超过了200元, 说明该院住院患者药品费用中抗菌药物费用比例较高, 医师偏爱应用价格昂贵的药物, 需要引起重视。

3 讨论

AUD是2011年4月卫生部在全国抗菌药物临床应用专项整治活动中首次提出的控制项目, 要求各级医疗机构力争将医院抗菌药物的使用强度(AUD)控制在40 DDDs/100人/天之内。该指标可监测住院人群暴露于抗菌药物的广度、强度, 其结果不受药品销售价格、每日剂量不同、用量不同、用药次数不同而无法比较的影响, 能够实现不同科室、不同医院、不同地区甚至不同国家的用药情况对比, 可为各医院限制抗菌药物滥用提供可量化方案。

经统计表明, 该院抗菌药物的AUD总体呈下降趋势, 2011年比2010年下降了3.47%, 从2011年开展专项整治工作至今, AUD下降比例达到了8.48%。

由表1可见, 该院青霉素类的AUD逐年下降, 特别是近年来大量应用的青霉素、 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂已基本未在临床应用。青霉素类在临床已应用很长时间, 某些细菌对其耐药性很高, 如青霉素对绝大部分葡萄球菌耐药, 肺炎链球菌也出现大量耐药菌株, 使其临床应用受限。

DDDs排名前15位的抗菌药物中, 头孢菌素类约占一半。该类的优点是抗菌谱广、品种多、杀菌力强、耐青霉素酶、毒

性低、过敏反应较青霉素少见, 因此深受临床医师青睐, 应用相当广泛。由表1可见, 早期应用广泛的第1代头孢菌素的AUD逐年下降, 从2010年的第2位下降到2012年的第9位, 这与近年来第1代头孢菌素产生了大量耐药菌株有关。第2代头孢菌素的AUD也有所下降, 但排名较稳定, 此类抗菌药物对大多数革兰阳性(G^+)菌、革兰阴性(G^-)菌有效, 广泛应用于临床各类感染, 排名较合理。

第3、4代头孢菌素特别是近年来新上市的头孢甲酚、头孢吡肟的AUD增加迅速, 这可能是由于该类药应用时间短、耐药菌株少、抗菌谱广, 对大部分细菌产生的 β -内酰胺酶稳定, 临床疗效确切。但大量应用势必会导致细菌耐药性的快速发展和多重耐药菌株的过早出现, 造成超广谱 β -内酰胺酶的产生。且该类药DDC偏高, 会增加患者的经济负担, 应引起重视。

其他 β -内酰胺类药氨基曲南的AUD一直排在前列, 可能是由于该药不需皮试、应用方便, 临床大量应用。但其应用范围较窄, 只对 G^- 菌敏感, 应用多为不合理用药, 大量应用易造成耐药菌株的快速产生, 因此应在有明确细菌培养和药物敏感性试验结果的情况下选用。按照《抗菌药物临床应用管理办法》, 第3、4代头孢菌素和其他 β -内酰胺类多为限制级使用, 临床应用必须有明确的指征。该院规定应用上述抗菌药物的患者应进行微生物检测和细菌敏感性试验, 并且开展细菌耐药监测工作, 定期发布细菌耐药信息。

从本次统计结果看, 该院喹诺酮类的AUD明显下降, 品种单一。以前广泛应用的氟喹诺酮类药如加替沙星、帕珠沙星等已基本不用, 现在临床只保留了疗效确切、毒副作用较低、价格便宜的左氧氟沙星。由于左氧氟沙星特殊的作用机制, 与其他抗菌药物间无交叉耐药性, 不需皮试, 应用方便, 曾一度达到了滥用的程度, 造成其耐药率已达到60%~70%^[1], 对大部分致病菌无效。从全国其他地区和医院情况分析, 此类抗菌药物的应用都呈下降趋势^[8]。

综上所述, 该院抗菌药物的应用仍存在一些问題, 尤其是第3、4代头孢菌素的AUD增加过快。医院管理部门应根据该院的致病菌谱、细菌药物敏感性试验结果等状况, 进一步加强其临床应用监管力度, 以规范临床医师合理用药。

参考文献

- [1] 郭澄, 张剑萍, 华雪蔚. 从处方分析探讨“全国抗菌药物临床应用专项整治活动”的必要性[J]. 中国药房, 2012, 23(2): 97.
- [2] 胡宝荣, 哈力. 我院2008—2010年抗菌药物使用与细菌耐药性分析[J]. 中国药房, 2011, 22(42): 48.
- [3] 卫生部. 抗菌药物临床应用管理办法[S]. 2012-08-01.
- [4] 卫生部. 卫生部抗菌药物临床应用监测网抗菌药物分类及规定日剂量(DDD)值[S]. 2011-08-26.
- [5] 重庆市卫生局. 重庆市抗菌药物临床应用分级管理目录: 2012年版[S]. 2012-07-31.
- [6] 杜德才, 周书明, 沈爱宗. 医院抗菌药物使用强度分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(6): 848.
- [7] 史桂玲, 张惠娟, 孙秀颖. 我院住院患者2008—2010年抗菌药物使用强度分析[J]. 中国药房, 2012, 23(6): 510.
- [8] 钟皎, 严子禾, 赵文艳. 我院细菌耐药性调查及与抗菌药物使用强度的相关性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2011, 36(2): 160.

(收稿日期: 2012-03-31 修回日期: 2013-01-04)