

· 论著 ·

重症急性胰腺炎血浆 D-二聚体变化的临床研究

吴红军 李荣霞 李毅 于学忠

【摘要】目的 探讨重症急性胰腺炎(SAP)患者早期血浆 D-二聚体变化与病情严重程度之间的关系。**方法** 采用前瞻性研究方法,检测 2010 年 2 月至 2011 年 6 月 32 例 SAP 住院患者入院即刻以及 24、48、72 h 血浆 D-二聚体水平和其他实验室检测指标,并记录 Ranson 评分;分析血浆 D-二聚体水平与各项实验室检测指标、Ranson 评分是否存在相关性,并分析 D-二聚体水平与病情严重程度之间的关系。**结果** ①SAP 患者入院后各时间点血浆 D-二聚体水平和实验室检测指标均无明显变化。②SAP 患者入院后各时间点血浆 D-二聚体水平与白细胞计数(WBC)、血肌酐、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)均呈显著正相关,与红细胞比容(Hct)、白蛋白和血钙水平均呈显著负相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);入院 48 h 血浆 D-二聚体水平与 Ranson 评分呈显著正相关($r = 0.729, P = 0.001$)。③胰腺 CT 分级 D、E 级的 SAP 患者 D-二聚体水平(mg/L)显著高于 B、C 级($1.18 \pm 0.02, 1.23 \pm 0.01$ 比 $0.90 \pm 0.02, 0.93 \pm 0.01$, 均 $P < 0.05$)。④SAP 并发多器官功能衰竭(MOF)患者入院 24 h、48 h 血浆 D-二聚体水平显著高于非 MOF 者(24 h: 1.26 ± 0.02 比 0.93 ± 0.02 , 48 h: 1.25 ± 0.02 比 0.93 ± 0.02 , 均 $P < 0.05$)。**结论** SAP 患者血浆 D-二聚体水平显著升高,且与病情严重程度明显相关;入院即刻单次血浆 D-二聚体水平可以很好地反映病情程度。

【关键词】 D-二聚体; 胰腺炎,急性,重症

Plasma D-dimer changes and prognostic implication in severe acute pancreatitis WU Hong-jun, LI Rong-xia, LI Yi, YU Xue-zhong. Department of Emergency Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

Corresponding author: LI Yi, Email: billiyi@yahoo.com

【Abstract】Objective To study the role of plasma D-dimer in human severe acute pancreatitis (SAP) and its relationship with disease severity. **Methods** A prospective study was performed. From February 2010 to June 2011, plasma concentration of D-dimer and the results of other routine laboratory tests were measured in 32 SAP inpatients at admission immediately and 24, 48, 72 hours after admission. Ranson scores were also recorded. The relationship between plasma concentration of D-dimer and the results of other routine laboratory tests, Ranson scores were analyzed, and so did the relationship between plasma concentration of D-dimer and severity of patient's condition. **Results** ① There were no obvious changes for plasma concentration of D-dimer and the results of other routine laboratory index in 32 SAP inpatients at each time points after admission. ② Plasma concentration of D-dimer of SAP was positively related to white blood count (WBC), creatinine (Cr), prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) and negatively related to hematocrit (Hct), albumin and calcium ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Plasma concentration of D-dimer of SAP at 48 hours after admission had positive relationship with Ranson scores ($r = 0.729, P = 0.001$). ③ Plasma concentration of D-dimer (mg/L) of SAP inpatients in CT grade D, E stage were significantly higher than that in CT grade B, C stage ($1.18 \pm 0.02, 1.23 \pm 0.01$ vs. $0.90 \pm 0.02, 0.93 \pm 0.01$, all $P < 0.05$). ④ Plasma concentration of D-dimer of SAP in inpatients with multiple organ failure (MOF) at 24 hours and 48 hours were significantly higher than that in inpatients without MOF (24 hours: 1.26 ± 0.02 vs. 0.93 ± 0.02 , 48 hours: 1.25 ± 0.02 vs. 0.93 ± 0.02 , both $P < 0.05$). **Conclusion** Plasma concentration of the D-dimer is significantly increased in SAP patients, and is related to the severity. The first plasma concentration of D-dimer of SAP after admission can well reflect severity of patient's condition.

【Key words】 D-dimer; Severe acute pancreatitis

急性胰腺炎(AP)为胰腺本身的可逆性炎症,可累及胰周组织和(或)远处的胰外器官系统,是急诊临床工作中常见疾病之一。尽管多数 AP 为自限性疾病,其中大多数为轻症 AP(MAP),但大约 15% ~

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.11.006

作者单位:100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院急诊科(吴红军现在华中科技大学同济医学院附属协和医院急诊科工作,李荣霞现在青海省人民医院急诊内科工作)

通信作者:李毅,Email:billiyi@yahoo.com

22%的患者可能出现局部并发症或不同程度器官功能衰竭而发展成为重症 AP(SAP),甚至死亡^[1]。而且,SAP 病变进展快,早期即可出现休克、呼吸衰竭、肾衰竭、多器官功能衰竭(MOF)等并发症,早期诊断、早期治疗是降低病死率、改善预后的关键^[2],极早判断病情及其预后甚为重要。虽然有 Ranson 等判断预后的评分,但其项目繁多,部分项目不易实施,尤其不适合急诊科的工作特点。因此,需要寻找

一个方便可行的检测指标来判断预后。有研究证实,AP 时凝血系统发挥了重要的作用^[3-4]。SAP 患者常处于高凝状态,消耗大量凝血因子,从而发生继发性纤溶亢进,乃至弥散性血管内凝血(DIC)。

D-二聚体是交联纤维蛋白在纤溶酶降解下产生的血浆纤维蛋白降解产物(FDP)中的一个片段,是一种特异性降解产物,能准确反映体内纤溶状态。本研究中通过观察 32 例 SAP 患者早期血浆中 D-二聚体水平的动态变化,以期明确 D-二聚体与 SAP 病情严重程度的关系,为获得简单、快捷的 SAP 急诊判断指标及其监测方法提供依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象纳入及排除标准:采用前瞻性研究,选择 2010 年 2 月至 2011 年 6 月在北京协和医院住院的 SAP 患者 32 例,AP 的诊断需满足以下 3 条中的 2 条:①具有 AP 特征性腹痛;②血清淀粉酶和(或)脂肪酶 \geq 正常参考值上限 3 倍;③AP 特征性 CT 表现。SAP 的诊断标准参照亚特兰大标准^[5]。胰腺 CT 分级标准参照文献^[5]。排除心、肝、肾等器质性疾病者。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有检测获得患者或家属知情同意。

1.2 一般情况:男性 22 例,女性 10 例;年龄 19~85 岁;患者均在发病 72 h 内入院;胆源性 14 例,酒精性 5 例,脂源性 7 例,妊娠性 1 例,其他 5 例;并发胰腺囊肿 4 例,肝功能不全 18 例,休克 3 例,呼吸衰竭 15 例,肾衰竭 8 例,MOF 16 例;死亡 1 例。

1.3 检测指标及方法:全部患者于入院即刻及 24、48、72 h 测定白细胞计数(WBC)、红细胞比容(Hct)、白蛋白、血钙、血肌酐、甘油三酯(TG)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、D-二聚体、纤维蛋白原(Fbg)及 Ranson 评分,血浆 D-二聚体水平采用免疫学乳胶比浊法测定;同时对患者进行胰腺 CT 分级,A 级最轻,E 级最重。

1.4 统计学方法:应用 SPSS 11.0 软件,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验、方差分析、相关性分析及多因素 logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为

差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验室检测指标(表 1):32 例 SAP 患者入院后不同时间点各项实验室检测指标比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。Ranson 评分平均(4.09 \pm 0.94)分。

2.2 D-二聚体与各实验室检测指标之间的相关性(表 2):32 例患者入院后各时间点血浆 D-二聚体水平与 WBC、血肌酐、PT、APTT 均呈显著正相关,与 Hct、白蛋白和血钙呈显著负相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 2 32 例重症急性胰腺炎患者入院后不同时间点血浆 D-二聚体与检测指标的相关性

检测指标	入院即刻		入院 24 h		入院 48 h		入院 72 h	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
WBC	0.445	0.001	0.463	0.001	0.455	0.001	0.460	0.001
Hct	-0.379	0.001	-0.411	0.001	-0.407	0.001	-0.392	0.001
白蛋白	-0.366	0.001	-0.364	0.001	-0.369	0.001	-0.344	0.001
血钙	-0.489	0.010	-0.499	0.010	-0.472	0.010	-0.462	0.010
血肌酐	0.324	0.001	0.351	0.001	0.349	0.001	0.311	0.001
PT	0.587	0.001	0.616	0.001	0.593	0.001	0.580	0.001
APTT	0.668	0.001	0.693	0.001	0.677	0.001	0.671	0.001

注:WBC:白细胞计数,Hct:红细胞比容,PT:凝血酶原时间,APTT:活化部分凝血活酶时间

2.3 D-二聚体与胰腺 CT 分级的关系(表 3):CT 分级 D、E 级患者血浆 D-二聚体水平均显著高于 B、C 级患者(均 $P < 0.05$),D、E 级患者间血浆 D-二聚体水平无明显差异($P > 0.05$),分析其结果可能与病例数少有关。提示 SAP 时病情越严重,血浆 D-二聚体升高越明显,也表明血浆 D-二聚体水平与 SAP 病情严重程度显著相关。

表 3 不同胰腺 CT 分级重症急性胰腺炎患者血浆 D-二聚体水平比较($\bar{x} \pm s$)

胰腺 CT 分级	例数	D-二聚体(mg/L)
B 级	2	0.90 \pm 0.02
C 级	9	0.93 \pm 0.01
D 级	16	1.18 \pm 0.02 ^{ab}
E 级	5	1.23 \pm 0.01 ^{ab}

注:与 CT 分级 B 级比较,^a $P < 0.05$;与 CT 分级 C 级比较,^b $P < 0.05$

表 1 32 例重症急性胰腺炎患者入院后不同时间点各项实验室指标变化($\bar{x} \pm s$)

时间	WBC ($\times 10^9/L$)	Hct	白蛋白 (g/L)	血钙 (mmol/L)	血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	TG (mmol/L)	PT (s)	APTT (s)	D-二聚体 (mg/L)	Fbg (g/L)
入院即刻	14.47 \pm 6.35	0.35 \pm 0.04	23.67 \pm 4.48	1.95 \pm 0.27	168.98 \pm 23.66	4.57 \pm 2.34	12.69 \pm 1.41	44.74 \pm 7.34	0.96 \pm 0.02	5.02 \pm 1.34
入院 24 h	10.62 \pm 3.91	0.34 \pm 0.03	26.86 \pm 6.72	2.01 \pm 0.16	174.66 \pm 24.78	4.56 \pm 2.36	13.00 \pm 1.15	44.14 \pm 7.02	1.11 \pm 0.02	4.98 \pm 1.30
入院 48 h	10.27 \pm 2.91	0.34 \pm 0.03	33.62 \pm 14.75	2.01 \pm 0.25	172.05 \pm 25.42	4.77 \pm 2.33	13.58 \pm 1.67	43.23 \pm 6.93	1.10 \pm 0.02	5.15 \pm 1.46
入院 72 h	9.00 \pm 4.13	0.34 \pm 0.01	29.43 \pm 6.75	2.05 \pm 0.27	170.31 \pm 22.47	4.70 \pm 2.98	14.08 \pm 1.23	42.71 \pm 7.02	1.00 \pm 0.02	5.08 \pm 1.29

注:WBC:白细胞计数,Hct:红细胞比容,TG:甘油三酯,PT:凝血酶原时间,APTT:活化部分凝血活酶时间,Fbg:纤维蛋白原

2.4 患者入院 48 h 血浆 D-二聚体及各实验室检测指标与 Ranson 评分的相关性(表 4):Ranson 评分与血浆 D-二聚体水平呈显著正相关($P<0.01$),表明 SAP 病情越严重,D-二聚体水平越高。Ranson 评分与 WBC、血肌酐、PT、APTT 呈显著正相关,与 Hct、白蛋白和血钙水平呈显著负相关(均 $P<0.01$)。

表 4 32 例重症急性胰腺炎患者入院 48 h 血浆 D-二聚体水平及检测指标与 Ranson 评分的相关性

检测指标	r 值	P 值
WBC 与 Ranson 评分	0.321	0.003
Hct 与 Ranson 评分	-2.263	0.001
白蛋白与 Ranson 评分	-0.318	0.001
血钙与 Ranson 评分	-0.392	0.000
血肌酐与 Ranson 评分	0.421	0.001
PT 与 Ranson 评分	0.425	0.001
APTT 与 Ranson 评分	0.583	0.001
D-二聚体与 Ranson 评分	0.729	0.001

注:WBC:白细胞计数,Hct:红细胞比容,PT:凝血酶原时间,APTT:活化部分凝血活酶时间

2.5 SAP 时是否出现呼吸衰竭、肝功能不全及 MOF 与血浆 D-二聚体水平的关系(表 5):SAP 时出现呼吸衰竭、肝功能不全及 MOF 患者血浆 D-二聚体水平分别高于相应 SAP 时未发生器官衰竭者,其中出现 MOF 患者入院 24 h、48 h 血浆 D-二聚体水平较未出现 MOF 患者明显升高(均 $P<0.05$)。提示血浆 D-二聚体水平与 SAP 病情严重程度显著相关。

表 5 不同器官功能分组重症急性胰腺炎患者血浆 D-二聚体水平的动态变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	D-二聚体(mg/L)			
		入院即刻	入院 24 h	入院 48 h	入院 72 h
呼吸衰竭组	15	0.98 ± 0.02	1.11 ± 0.02	1.11 ± 0.01	0.98 ± 0.02
非呼吸衰竭组	17	0.86 ± 0.02	1.00 ± 0.02	1.00 ± 0.02	0.93 ± 0.02
肝功能不全组	18	1.00 ± 0.02	1.12 ± 0.02	1.12 ± 0.02	0.98 ± 0.02
非肝功能不全组	14	0.81 ± 0.02	1.01 ± 0.02	1.00 ± 0.02	0.94 ± 0.02
MOF 组	16	1.00 ± 0.02	1.26 ± 0.02	1.25 ± 0.02	1.00 ± 0.02
非 MOF 组	16	0.83 ± 0.02	0.93 ± 0.02 ^a	0.93 ± 0.02 ^a	0.93 ± 0.02

注:MOF:多器官功能衰竭;与 MOF 组比较,^a $P<0.05$

3 讨论

AP 可分为 MAP 和 SAP,二者的治疗不完全一样,预后也完全不同,其发生发展过程中有一个重要病理生理变化就是常伴随凝血系统激活,其变化能预测 AP 的严重性和预后^[3-4,6]。D-二聚体是机体高凝状态及纤溶亢进平衡的分子标志物。孔浩等^[7]研究表明,SAP 患者 D-二聚体水平与急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、Ranson 评分等相关,与患者的病情严重程度相关;

但其研究缺陷是没有进行 D-二聚体的系列分析。李舒丹等^[8]研究表明,SAP 比 MAP 患者 D-二聚体水平高,且血浆 D-二聚体水平与病情严重程度密切相关,但该研究同样没有进行系列的 D-二聚体分析。Ke 等^[9]虽然进行了 0、24、48 h 的 D-二聚体水平测定,但是并没有进行 3 个时间点之间的数值对比分析。Salomone 等^[10]对 AP 患者进行了入院后连续 8 d 的 D-二聚体水平测定,结果显示各时间点间无差异。而 Kong 等^[11]动态测定 AP 患者 1、4、7 d 的 D-二聚体水平发现,4 d 时其水平达峰值,7 d 则已经下降;对 SAP 与 MAP 进行对比发现,1 d、4 d D-二聚体有明显差异,而 7 d 时则无差异。本研究中对 32 例不同病因、不同器官衰竭程度的 SAP 患者入院即刻及 24、48、72 h D-二聚体水平进行了测定,结果显示各时间点间 D-二聚体水平无明显差异,且 D-二聚体水平与 WBC、血肌酐、PT、APTT 呈显著正相关,与 Hct、白蛋白和血钙呈显著负相关,与 Salomone 等^[10]报道的结果基本一致。

SAP 时,D-二聚体的异常表示全身多处器官受累,其与病情严重程度有关,甚至与预后有显著相关性。本研究显示,患者入院 24 h 内血浆 D-二聚体水平达正常参考值 2 倍以上,同时结合其他临床指标可考虑 SAP,此结果与 Salomone 等^[10]报道的发病 24 h 内 D-二聚体水平升高 4 倍提示 SAP 较为一致。所造成的差异可能与病例选择、患者就诊时间、种族差异等原因有关。

SAP 患者血浆 D-二聚体水平升高说明机体在 SAP 时存在凝血和纤溶障碍,可能进展为“DIC 前状态”,甚至进展为 DIC^[10]。Salomone 等^[10]报道,MAP 和 SAP 患者血浆 D-二聚体分别约为健康对照组的 1.5 倍和 7.0 倍,表明 D-二聚体水平可以反映病情严重程度。本研究结果显示,血浆 D-二聚体水平与胰腺 CT 分级具有相关性,CT 分级越重,血浆 D-二聚体水平越高,与 Radenkovic 等^[12]研究的结果一致。本研究还发现,入院 48 h 血浆 D-二聚体水平与 Ranson 评分呈显著正相关,表明 SAP 病情越重,血浆 D-二聚体水平越高,与孔浩等^[7]和李舒丹等^[8]研究结果一致。同时本研究也发现,SAP 时出现呼吸衰竭、肝功能不全及 MOF 的患者血浆 D-二聚体水平分别高于相应 SAP 时未发生器官衰竭者,其中出现 MOF 与未出现 MOF 的患者入院 24 h 和 48 h 血浆 D-二聚体水平有显著差异。提示血浆 D-二聚体水平与 SAP 病情严重程度显著相关,能反映 SAP 患者的预后。

齐洛生等^[13]研究表明,低 Hct、低血钙是影响 SAP 预后的危险因素。本研究也发现,D-二聚体、WBC、Hct、血钙、肾功能等指标与 Ranson 评分相关。表明这些临床常规检查项目对于 SAP 的病情判读均有一定的意义。本研究发现,SAP 时 PT、APTT 和 Fbg 水平升高,证实了 SAP 患者伴有凝血和纤溶系统异常,且血浆 D-二聚体水平与 PT、APTT 均呈正相关,从另一个方面证明了凝血功能异常在 SAP 发病机制中具有重要作用。

本研究中死亡的 1 例患者为 78 岁男性,在入院 72 h 内血浆 D-二聚体一直处于较高水平,最高达正常参考值 3 倍以上,胰腺 CT 分级 D 级,Ranson 评分 4 分,病情很快进展至 MOF,包括出现呼吸衰竭、肝功能不全、肾功能不全、凝血功能障碍,并发肠梗阻、脓毒症及感染性休克,直至死亡。证实了上述研究的结论,即 AP 时血浆 D-二聚体水平与患者病情严重程度密切相关,能反映 SAP 患者的预后。

综上所述,血浆 D-二聚体水平可以作为 SAP 时病情严重程度有效、方便的评估指标;入院即刻的单次血浆 D-二聚体水平可以说明病变严重程度,其水平高于正常参考值上限的 2 倍以上有利于病情的判断。建议对 SAP 患者可常规于入院后尽早测定血浆 D-二聚体水平,从而评估患者病情。

参考文献

- [1] Büchler MW, Gloor B, Müller CA, et al. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg*, 2000, 232: 619-626.
- [2] 张建智. 重症急性胰腺炎治疗方法及其并发症临床探讨. *中国危重病急救医学*, 2006, 18: 188-189.

- [3] Yamaguchi H, Weidenbach H, Lührs H, et al. Combined treatment with C1 esterase inhibitor and antithrombin III improves survival in severe acute experimental pancreatitis. *Gut*, 1997, 40: 531-535.
- [4] Ottesen LH, Bladbjerg EM, Osman M, et al. Protein C activation during the initial phase of experimental acute pancreatitis in the rabbit. *Dig Surg*, 1999, 16: 486-495.
- [5] Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg*, 1993, 128: 586-590.
- [6] Lindstrom O, Kylanpaa L, Mentula C, et al. Upregulated but insufficient generation of activated protein C is associated with development of multiorgan failure in severe acute pancreatitis. *Crit Care*, 2006, 10: R16.
- [7] 孔浩, 丁震, 朱先超, 等. 急性胰腺炎患者血浆 D-二聚体变化与病情相关性研究. *中华内科杂志*, 2007, 46: 1011-1013.
- [8] 李舒丹, 张啸, 张筱凤. 重症急性胰腺炎患者血浆中 D-二聚体及凝血功能变化研究. *中华消化杂志*, 2006, 26: 412-413.
- [9] Ke L, Ni HB, Tong ZH, et al. D-dimer as a marker of severity in patients with severe acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2012, 19: 259-265.
- [10] Salomone T, Tosi P, Palareti G, et al. Coagulative disorders in human acute pancreatitis: role for the D-dimer. *Pancreas*, 2003, 26: 111-116.
- [11] Kong H, Ding Z, Zhu XC, et al. D-dimer change in human acute pancreatitis as determined by serumal triglyceride. *Pancreas*, 2011, 40: 1103-1106.
- [12] Radenkovic D, Bajec D, Ivancevic N, et al. D-dimer in acute pancreatitis: a new approach for an early assessment of organ failure. *Pancreas*, 2009, 38: 655-660.
- [13] 齐洛生, 杨宏富, 孙荣青, 等. 影响重症急性胰腺炎预后的危险因素分析. *中国危重病急救医学*, 2010, 22: 557-558.

(收稿日期: 2012-09-03)

(本文编辑: 李银平)

· 科研新闻速递 ·

利用自体肝细胞与异体支架组建嵌合体肝的移植

有研究者提出,在猪身上培养可供人使用的肝脏可以改善人类肝移植供肝严重短缺的困境,使肝移植手术能在缺乏肝脏捐赠者的情况下开展。为了探索这一难题,日本研究人员首先利用荧光素酶转基因或荧光素酶/ β 半乳糖苷酶(luciferase/LacZ)转基因大鼠的肝细胞移植到 20~30 日龄的尿激酶型纤溶酶原激活物/严重联合免疫缺陷小鼠(UPA/SCID 鼠)体内($n=40$)复制出大鼠肝细胞源性嵌合体肝,然后将嵌合体肝移植到野生型 Lewis 大鼠($n=30$)和血清白蛋白缺乏症大鼠($n=10$)体内,移植后动物随机分为 3 组:应用他克莫司联合或不联合环磷酰胺进行免疫抑制治疗,以及不进行免疫抑制治疗。利用体内生物成像技术和彩色多普勒超声技术追踪移植器官存活情况 4~6 个月,同时监测 4 个月血清白蛋白缺乏症大鼠的白蛋白合成情况;此外,对一些移植入大鼠体内的嵌合体肝进行包括 Ki67 在内的组织学分析。结果显示:与无免疫抑制治疗大鼠比较,两种免疫抑制治疗方案均能显著改善移植肝脏的存活和嵌合体肝的排斥反应;血清白蛋白缺乏症大鼠白蛋白合成能维持 4 个月,同时彩色多普勒超声检查显示,移植肝的血流开放能维持 6 个月;Ki67 的染色分析还显示移植入大鼠体内的嵌合体肝具有再生潜力。该研究展现了通过组织工程技术培育的嵌合体肝具有成为一种替代移植植物以取代人类捐献器官的潜力。

喻文,编译自《Ann Surg》,2012-06-11(电子版);胡森,审校