

低分子肝素钠与普通肝素钠治疗劳力性热射病非显性弥散性血管内凝血的比较研究

李玉堂 郭春文 刘辉 元智昊 林辉 王雁 闫红

【摘要】 目的 观察低分子肝素钠(LMWHS)治疗劳力性热射病(EHS)非显性弥散性血管内凝血(DIC)患者的疗效。方法 采用前瞻性随机对照临床试验(RCT),选择2012年4月至2014年11月解放军第一八〇医院重症医学科住院治疗的EHS非显性DIC患者36例,按随机数字表法分为肝素钠组(20例)和LMWHS组(16例)。所有患者入院后均接受集束化治疗,包括迅速降温、积极的液体复苏、维护器官功能(呼吸机辅助呼吸、酌情血液净化)、补充凝血底物抗凝等。肝素钠组加用肝素钠注射液12 500 U,24 h持续静脉泵入,共5 d;LMWHS组加用希弗全2 500 U,皮下注射,每日2次,共5 d。比较两组患者DIC发生率、出血发生率及病死率;观察治疗前后两组患者血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)和D-二聚体的变化情况。结果 LMWHS组与肝素钠组DIC发生率、病死率比较差异无统计学意义(31.2%比30.0%, $\chi^2=0.007$, $P=0.936$;6.2%比5.0%, $\chi^2=0.026$, $P=0.871$);LMWHS组治疗后出血发生率明显低于肝素钠组(12.5%比45.0%, $\chi^2=4.425$, $P=0.035$)。LMWHS组和肝素钠组治疗后PLT均较治疗前明显升高($\times 10^9/L$: 140.5 ± 17.5 比 110.5 ± 16.5 , 152.6 ± 21.5 比 120.0 ± 20.0 ,均 $P < 0.05$),D-二聚体较治疗前明显降低(mg/L: 0.5 ± 0.1 比 3.2 ± 1.2 , 0.6 ± 0.2 比 4.4 ± 1.8 ,均 $P < 0.05$);肝素钠组治疗后APTT较治疗前明显延长(s: 75.3 ± 10.6 比 44.1 ± 8.2 , $P < 0.05$),而LMWHS组治疗后APTT无明显变化(s: 38.6 ± 5.5 比 42.1 ± 8.4 , $P > 0.05$);两组治疗前后PT、Fib均无明显变化。结论 LMWHS阻止EHS非显性DIC向DIC发展的疗效与肝素钠相当,但LMWHS治疗后患者出血发生率低,更为安全。

【关键词】 低分子肝素钠; 肝素钠; 热射病,劳力性; 中暑,重症; 弥散性血管内凝血,非显性

Comparison of the effect of low molecular weight heparin sodium and that of heparin sodium on pre-disseminated intravascular coagulation stage in patients suffering from exertional heat stroke Li Yutang*, Guo Chunwen, Liu Hui, Yuan Zhihao, Lin Hui, Wang Yan, Yan Hong. * Department of Critical Care Medicine, 180th Hospital of Chinese PLA, Quanzhou 362000, Fujian, China

Corresponding author: Yan Hong, Email: yanhong1964@163.com

【Abstract】 Objective To study the effect of low molecular weight heparin sodium (LMWHS) therapy for exertional heat stroke (EHS) patients with pre-disseminated intravascular coagulation (pre-DIC). **Methods** A prospective randomized controlled trial (RCT) was conducted. Thirty-six patients with EHS with pre-DIC admitted to Department of Critical Care Medicine of 180th Hospital of Chinese PLA from April 2012 to November 2014 were divided into heparin sodium group ($n = 20$) and LMWHS group ($n = 16$) in accordance with the random number table. All patients received bundle treatment after being admitted to the hospital, including rapid cooling, fluid resuscitation, organ support (mechanical ventilation, hemopurification if necessary), supplement of pro-coagulation factors, etc. The patients in heparin sodium group were treated with continuous heparin sodium 12 500 U throughout 24 hours with intravenous pump for 5 days, and the patients in LMWHS group were given LMWHS 2 500 U subcutaneously, twice a day for 5 days. The incidence of DIC, incidence of bleeding and mortality of two groups were compared. The platelet count (PLT), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (Fib) and D-dimer of each patient between pre and post treatment times were compared. **Results** No significant difference was found in the incidence of DIC and mortality between LMWHS group and heparin sodium group (31.2% vs. 30.0%, $\chi^2 = 0.007$, $P = 0.936$; 6.2% vs. 5.0%, $\chi^2 = 0.026$, $P = 0.871$). Incidence of bleeding during treatment in LMWHS group was significantly lower than that in heparin sodium group (12.5% vs. 45.0%, $\chi^2 = 4.425$, $P = 0.035$). After treatment,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.08.006

基金项目:国家自然科学基金(81441059)

作者单位:362000 福建泉州,解放军第一八〇医院重症医学科(李玉堂、郭春文、元智昊、林辉、王雁、闫红);100853 北京,解放军总医院重症医学科(刘辉)

通讯作者:闫红, Email: yanhong1964@163.com

PLT in both LMWHS group and heparin sodium group was significantly increased compared with that before treatment ($\times 10^9/L$: 140.5 ± 17.5 vs. 110.5 ± 16.5 , 152.6 ± 21.5 vs. 120.0 ± 20.0 , both $P < 0.05$) and D-dimer was significantly decreased (mg/L: 0.5 ± 0.1 vs. 3.2 ± 1.2 , 0.6 ± 0.2 vs. 4.4 ± 1.8 , both $P < 0.05$). APTT after treatment in heparin sodium group was significantly prolonged compared with that before treatment (s: 75.3 ± 10.6 vs. 44.1 ± 8.2 , $P < 0.05$) while no change in APTT was found in LMWHS group (s: 38.6 ± 5.5 vs. 42.1 ± 8.4 , $P > 0.05$). No significant difference was found in PT and Fib between pre and post treatment in all the patients. **Conclusion** When LMWHS was applied in EHS patients in pre-DIC stage, it could not only prevent DIC as efficiently as heparin sodium, but also results in lower incidence of bleeding. So LMWHS is safer.

【Key words】 Low molecular weight heparin sodium; Heparin sodium; Exertional heat stroke; Severe heat stroke; Pre-disseminated intravascular coagulation

劳力性热射病(EHS)为中暑的最严重类型,指在高温、高湿环境中患者体温调节失代偿,体内热量高度蓄积,引发的多器官功能受损、弥散性血管内凝血(DIC),从而导致多器官功能衰竭(MOF)。EHS经常发生于军事训练人员及从事高强度野外作业人员,如得不到及时有效的治疗,病死率可高达30%~50%^[1-3],即使存活者也有发生神经系统后遗症的风险^[4]。凝血功能障碍与EHS患者病情严重程度以及预后密切相关^[5],尽早识别非显性DIC,阻止凝血过度活化,中断DIC的病理过程是阻止多器官功能进一步损伤以及改善预后的关键^[6-7]。研究表明,小剂量肝素钠可有效防止非显性DIC向DIC发展^[8-10];低分子肝素钠(LMWHS)治疗热射病并发DIC的疗效与肝素钠相当,且更安全^[11],但LMWHS治疗热射病非显性DIC的疗效与安全性如何尚未见报道。本研究采用前瞻性随机对照研究方法,观察LMWHS治疗EHS非显性DIC患者的疗效,报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择:选择2012年4月至2014年11月本院重症医学科住院的EHS非显性DIC患者。

排除标准:严重感染;脑卒中;中毒;严重肝病;脾功能亢进;免疫结缔组织病;恶性肿瘤;血液病;使用作用于人体凝血系统药物的患者。

剔除标准:因经济原因放弃治疗的患者。

本研究符合医学伦理学标准,获得医院伦理委员会批准,所有治疗均经患者或家属知情同意。

1.2 诊断标准:① EHS诊断标准:根据原国家卫生部颁布的《职业性中暑诊断标准》^[12]:在高温环境中突然发病,体温高达40℃以上,疾病早期有大量出汗、继之无汗,伴皮肤干热及不同程度的意识障碍等。② 非显性DIC诊断标准:按照2001年国际血栓止血学会DIC专业委员会提出的人类非显性DIC诊断标准^[13]:血小板计数(PLT) $>100 \times 10^9/L$,凝

血酶原时间(PT)延长 <3 s,除了血浆缺乏可溶性纤维蛋白或纤维蛋白降解产物外,血浆纤维蛋白原(Fib) >1.0 g/L。D-二聚体增高1倍以上,血栓弹力图提示凝血亢进。

1.3 分组及治疗方法:将入选患者按照随机数字表法分为肝素钠组和LMWHS组。所有患者于入科后均接受集束化治疗:① 迅速降温^[14]:入科4h内迅速将患者肛温降至 (35.0 ± 0.5) ℃;② 积极液体复苏^[15]:复苏目标参考感染性休克治疗指南,中心静脉压(CVP)8~12 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),平均动脉压(MAP) >65 mmHg,中心静脉血氧饱和度(ScvO₂) >0.70 ,尿量 >0.5 mL·kg⁻¹·h⁻¹;③ 根据病情积极补充凝血底物;④ 器官功能维护,如呼吸机辅助呼吸、血液净化治疗;⑤ 抗凝方案:参考DIC治疗中国专家共识^[16]。肝素钠组加用肝素钠注射液(南京新百药业有限公司)12 500 U,24 h持续静脉泵入,共5 d;LMWHS组加用希弗全(意大利阿尔法韦士曼制药公司,每支4 250 U)2 500 U,皮下注射,每日2次,共5 d。

1.4 观察指标及方法:记录两组患者DIC发生率、出血发生率(皮肤瘀血瘀斑、器官出血)及病死率;每日早晚监测患者PLT、PT、活化部分凝血活酶时间(APTT)、Fib和D-二聚体,观察治疗前后PLT及各凝血指标的变化情况。

1.5 统计学处理:用SPSS 19.0软件进行统计学分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入患者一般情况(表1):共入选EHS非显性DIC患者36例,肝素钠组20例,LMWHS组16例。两组患者性别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),说明两组资料均衡,具有可比性。

2.2 两组患者 DIC 发生率、出血发生率和病死率比较(表1);两组患者 DIC 发生率、病死率差异无统计学意义(均 $P > 0.05$); LMWHS 组出血发生率明显低于肝素钠组($P < 0.05$)。LMWHS 组出血主要表现为皮肤瘀点;肝素钠组不仅有皮肤瘀点,还包括器官出血,如消化道出血 3 例,泌尿道出血 2 例。可见 LMWHS 在防止非显性 DIC 向 DIC 发展以及改善病死率方面与肝素有相似效果,但出血的不良反明显减少。

2.3 两组患者治疗前后 PLT 及凝血指标变化比较(表2):两组患者治疗后 PT、Fib 均较治疗前无明显变化(均 $P > 0.05$), PLT 较治疗前明显升高, D-二聚体较治疗前显著下降(均 $P < 0.05$)。LMWHS 组治疗前后 APTT 无明显变化($P > 0.05$);肝素钠组治疗后 APTT 较治疗前明显延长,且明显长于 LMWHS 组(均 $P < 0.05$)。

3 讨论

3.1 早抗凝是 EHS 治疗的重要一环: EHS 病情重,进展快,患者病死率高达 50%。其病理生理改变为大量体液丢失致低血容量休克,导致全身组织器官灌注不足,细胞能量代谢障碍,细胞膜以及细胞器发生一系列变化;另外,热损伤导致调控凋亡相关基因 Bcl-2、Bax 的表达,血管内皮损伤、细胞凋亡^[17-18],导致多器官功能障碍综合征(MODS)。热射病的治疗策略应遵循“九早一禁”原则,即早降温、早插管、早镇静、早扩容、早血滤、早补凝、早抗凝、早肠内营养、早免疫调理、禁手术^[19]。影响 EHS 预后的危险因素包括: DIC、急性肾损伤(AKI)、横纹肌溶解、肝功能障碍、休克、心律失常、意识障碍,其中 DIC 与 AKI 为影响预后的主要危险因素^[7]。连续性肾脏替代治疗(CRRT)在清除肌红蛋白和炎性介质、治疗 AKI 及维护器官功能方面作用明显^[20-21],临床已广泛应用。在 DIC 方面,由于 EHS 病情进展快,凝血功能障碍出现早,甚至为热射病的首发症状^[22],以及临床医师对 DIC 的认识不足,“早补凝”虽得到充分的应用,而“早抗凝”在 EHS 治疗中的应用较

表 1 不同治疗方法两组劳力性热射病非显性 DIC 患者基线资料及 DIC 发生率、出血发生率和病死率的比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)	DIC 发生率 [% (例)]	出血发生率 [% (例)]	病死率 [% (例)]
		男性	女性					
肝素钠组	20	16	4	28.3 ± 11.5	17.6 ± 3.6	30.0 (6)	45.0 (9)	5.0 (1)
LMWHS 组	16	13	3	27.5 ± 10.5	18.5 ± 4.5	31.2 (5)	12.5 (2)	6.2 (1)
检验值		$\chi^2 = 0.009$		$t = 1.348$	$t = 1.227$	$\chi^2 = 0.007$	$\chi^2 = 4.425$	$\chi^2 = 0.026$
P 值		0.925		0.823	0.733	0.936	0.035	0.871

注: DIC 为弥散性血管内凝血, LMWHS 为低分子肝素钠, APACHE II 为急性生理学与健康状况评分系统 II

表 2 不同治疗方法两组劳力性热射病非显性 DIC 患者治疗前后 PLT 及凝血指标变化的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	PLT ($\times 10^9/L$)	PT (s)	APTT (s)	Fib (g/L)	D-二聚体 (mg/L)
肝素钠组	治疗前	20	120.0 ± 20.0	13.2 ± 2.6	44.1 ± 8.2	1.8 ± 0.5	4.4 ± 1.8
	治疗后	20	152.6 ± 21.5 ^a	12.8 ± 1.5	75.3 ± 10.6 ^a	2.3 ± 0.4	0.6 ± 0.2 ^a
LMWHS 组	治疗前	16	110.5 ± 16.5	14.2 ± 1.9	42.1 ± 8.4	1.5 ± 0.3	3.2 ± 1.2
	治疗后	16	140.5 ± 17.5 ^a	13.6 ± 1.4	38.6 ± 5.5 ^b	2.2 ± 0.4	0.5 ± 0.1 ^a

注: DIC 为弥散性血管内凝血, PLT 为血小板计数, LMWHS 为低分子肝素钠, PT 为凝血酶原时间, APTT 为活化部分凝血活酶时间, Fib 为纤维蛋白原;与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$;与肝素钠组治疗后比较, ^b $P < 0.05$

少。随着对 DIC 与 EHS 认识的不断深入,早期发现 DIC、阻断 DIC 的病理过程与改善 EHS 的预后密切相关^[6,23],得到越来越多的研究与重视。

3.2 早期发现与积极阻断非显性 DIC 向 DIC 的进展^[8]:前 DIC 期是指在 DIC 基础疾病存在的前提下,体内与凝血及纤溶过程有关的各系统或血液流变学发生一系列病理变化,但尚未出现典型的 DIC 症状或尚未达到 DIC 确诊标准的一种亚临床状态,也被称为非显性 DIC。在这一阶段,凝血因子的消耗仍可由肝脏合成来补充,因此又被称为“代偿期 DIC”,其病理特点是血液呈高凝状态,凝血因子及血小板并不降低^[24-25]。目前对 EHS 的凝血紊乱仍不能做到及早诊断和处理,主要是由于非显性 DIC 过程在疾病发生发展中容易被忽略。本研究入选对象均处于前 DIC 期,存在 DIC 基础疾病 EHS,血管内皮受损,凝血系统被激活,血栓弹力图提示血液呈现高凝状态,但暂无广泛微血栓形成,血小板、凝血因子未见明显消耗。在积极消除原发病的同时,我们采用肝素阻断非显性 DIC,对改善 EHS 的预后、降低病死率极为重要。

3.3 LMWHS 较肝素钠的出血风险小:肝素是一种天然黏多糖,能与血中抗凝血酶形成肝素抗凝血酶复合物,作用于凝血活酶,并阻止 F VIII、F IX、F XI、F XII 凝血因子的活化,抑制血小板释放二磷酸腺苷(ADP)、血小板因子 III 而影响血小板聚集,从而产生

强大的抗凝作用^[26]。但肝素半衰期短,极易引起出血,从而限制了其在临床的使用^[27]。LMWHS是由普通肝素酶解或化学降解得到的低分子碎片,较少引起血小板减少及功能障碍,因此,肝素诱导性血小板减少症的发生率低^[28]。LMWHS的分子长度大多比18个单糖的长度短,所以其抗凝血酶的作用远低于其抗FXa的作用。肝素强大的抗凝血酶作用是引起出血的主要原因,而LMWHS主要通过抗FXa作用而达到抗凝、减少出血的^[29]。可见,LMWHS的抗凝效果与肝素相似,而出血风险较肝素明显减少。

本研究应用LMWHS治疗EHS非显性DIC,及时阻止其向DIC发展。结果显示,LMWHS组DIC发生率为31.2%,疗效与肝素钠组相当;治疗过程中出血发生率明显低于肝素钠组;治疗后PLT与D-二聚体明显改善,APTT无明显变化,无须监测APTT。可见LMWHS早期抗凝治疗EHS非显性DIC疗效好、安全性高,值得推广。

参考文献

[1] Hemmelgarn C, Gannon K. Heatstroke: thermoregulation, pathophysiology, and predisposing factors [J]. *Compend Contin Educ Vet*, 2013, 35 (7): E4.
 [2] Stacey M, Woods D, Ross D, et al. Heat illness in military populations: asking the right questions for research [J]. *J R Army Med Corps*, 2014, 160 (2): 121-124.
 [3] 纪筠,周飞虎,宋青. 军事训练导致的劳力型热射病的预防和治疗[J]. *中国当代医药*, 2014, (25): 193-196.
 [4] 李莉,刘志锋,古正涛,等. 重症中暑中枢神经系统病变机制的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (9): 570-572.
 [5] 潘志国,邵玉,刘亚楠,等. 重症中暑患者入院早期凝血功能指标与预后的关系[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (12): 725-728.
 [6] 陈洁坤,宋青,周飞虎. 凝血功能对重症劳力性热射病预后的影响及治疗策略[J]. *临床误诊误治*, 2014, 27 (4): 52-55.
 [7] 赵佳佳,周京江,胡婕,等. 影响劳力性热射病预后的危险因素分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (9): 515-518.
 [8] 姜海明,胡业佳,孙斌,等. 小剂量肝素干预治疗热射病非显性DIC患者的临床观察[J]. *中国临床实用医学*, 2010, 4 (12): 103-104.
 [9] 王栋范. 小剂量肝素治疗急性白血病前DIC的疗效及安全性[J]. *中国医药指南*, 2014, 12 (10): 35-36.

[10] 吕长俊,刘晓立,王晓芝,等. 小剂量肝素干预治疗对脓毒症前DIC期患者预后的影响[J]. *山东医药*, 2009, 49 (45): 19-21.
 [11] 朱红胜,林富禄,刘君,等. 达肝素钠治疗热射病并发弥散性血管内凝血疗效观察[J]. *人民军医*, 2011, 54 (9): 748-749.
 [12] 中华人民共和国卫生部. 职业性中暑诊断标准 (GBZ 41-2002) [S]. 北京:法律出版社, 2002: 5-6.
 [13] Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation [J]. *Thromb Haemost*, 2001, 86 (5): 1327-1330.
 [14] 刘辉,宋青,周飞虎,等. 亚低温在劳力型热射病治疗中的应用[J]. *解放军医学杂志*, 2010, 35 (9): 1148-1150.
 [15] 中华医学会重症医学分会. 成人严重感染与感染性休克血流动力学监测与支持指南[J]. *中华危重病急救医学志*, 2007, 16 (2): 121-126.
 [16] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 弥散性血管内凝血诊断与治疗中国专家共识 (2012年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33 (11): 978-979.
 [17] 殷宗宝,计超,向群,等. 血必净注射液对中暑大鼠血管内皮细胞功能的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21 (5): 360-363.
 [18] 李莉,古正涛,刘志锋,等. 活性氧调控 Bcl-2、Bax 表达参与热打击后人脐静脉内皮细胞凋亡的研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (7): 458-463.
 [19] 陈瑶,宋青,康红军,等. 热射病并发多脏器功能不全 2 例报道 [J]. *中国当代医药*, 2012, 19 (13): 140-142.
 [20] 林明霞. 1 例重症劳力性热射病继发多种严重并发症患者的护理体会 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2013, 20 (4): 209.
 [21] 王震,李建军,董化江,等. 连续性肾脏替代治疗对热射病合并多器官功能障碍综合征的价值 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2013, 20 (4): 216-219.
 [22] 朱蔚,刘素芝. 以弥散性血管内凝血为首发症状的热射病 1 例 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2005, 12 (1): 53.
 [23] 王全顺,周飞虎,潘亮,等. 劳力性热射病并发弥散性血管内凝血的治疗 [J]. *临床血液学杂志*, 2012, 25 (3): 153-156.
 [24] 刘伟,柴家科. 弥漫性血管内凝血研究现状 [J]. *中华损伤与修复杂志 (电子版)*, 2011, 6 (3): 447-453.
 [25] 车晋伟,胡森. 危重患者弥散性血管内凝血评分标准的前瞻性研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2006, 18 (4): 215.
 [26] Robertson MS. Heparin: the cheap alternative for immunomodulation in sepsis? [J]. *Crit Care Resusc*, 2006, 8 (3): 235-238.
 [27] 赵巧华. 小剂量肝素治疗急性白血病前DIC 46例临床分析 [J]. *医学综述*, 2008, 14 (23): 3666-3667.
 [28] Saba HI, Morelli GA. The pathogenesis and management of disseminated intravascular coagulation [J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2006, 4 (12): 919-926.
 [29] 秦淑辉,肖文良. 低分子肝素在冠状动脉介入治疗中的应用 [J]. *河北医药*, 2011, 33 (24): 3789-3790.

(收稿日期: 2015-03-16)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

积极血管内降温治疗可成功控制中暑相关的多器官功能障碍

中暑是一种危及生命的状态,需要立即开始快速有效的降温治疗。日本学者报道了一个通过初始血管内降温成功治疗严重中暑患者的案例。患者男性,39岁,在炎热潮湿环境中1d后出现意识障碍。初步检查患者格拉斯哥昏迷评分为6分,体温40.7℃,随即进行了气管插管和液体复苏。医生将一个冷却导管插入患者血管内,并在到达医院32min内通过血管内球囊导管系统积极降温。患者核心温度在17min后降至38.8℃,平均降温速度为0.10℃/min。进一步检查显示,患者出现肝功能受损和肾功能衰竭。在住院期间,患者血流动力学稳定,无需使用血管活性药物。入院2d后拔除冷却导管,未出现导管相关的出血、感染或血栓形成,血、尿细菌培养均呈阴性。患者3d后拔除气管插管,5d后出院,无并发症或后遗症。该报道提示,在治疗中暑时要尽可能迅速给予降温处理,且应提供心血管支持。在严重中暑合并多器官功能障碍的患者,初始积极的血管内降温是必要的。

喻文,罗红敏,编译自《Am J Emerg Med》,2015,33(1): 124. e5-7