

不同剂量盐酸羟考酮对患者自主呼吸及意识的影响

于翠萍,范婷,王培

(清华大学玉泉医院麻醉科,北京 100040)

摘要 目的 评价不同剂量盐酸羟考酮对患者自主呼吸及意识的影响,为其临床应用提供理论依据。方法 60 例择期手术患者,按羟考酮的不同剂量随机均分 3 组,分别为羟考酮 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组(P1 组), $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组(P2 组), $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组(P3 组)。3 组记录注药前即刻(t_0)及注药后 1~15 min 内(每分钟记录一次)患者呼吸频率(RR)、呼气末 CO_2 分压(PETCO_2)、脉搏血氧饱和度(SpO_2)和脑电双频指数(BIS)的变化,并进行警觉/镇静观察评分(OAA/S),同时观察各组患者注药后的不良反应。结果 注药 10 min 内,与注药前数值比较,P1 组 RR、 SpO_2 、 PETCO_2 、BIS 及 OAA/S 变化差异无统计学意义($P>0.05$),P1 组无患者出现呼吸抑制;P2 组的 RR 变化差异有统计学意义($P<0.05$),BIS 虽然有下降但均大于 85, SpO_2 、 PETCO_2 及 OAA/S 变化差异无统计学意义($P>0.05$),P2 组有 3 例出现呼吸频率 $<10 \text{ 次} \cdot \text{min}^{-1}$,但 SpO_2 均大于 94%;P3 组的 RR、 SpO_2 、 PETCO_2 、BIS 及 OAA/S 变化差异有统计学意义($P<0.05$),P3 组有 12 例出现呼吸频率 $<10 \text{ 次} \cdot \text{min}^{-1}$,同时有 8 例 $\text{SpO}_2<94\%$ 。随剂量增加,呼吸抑制例数增加,且差异有统计学意义($P<0.05$)。注药 15 min 后,与注药前数值比较,P1 组、P2 组的 RR、 SpO_2 、 PETCO_2 、BIS 及 OAA/S 变化差异无统计学意义($P>0.05$),P3 组 RR 与注药前比较差异有统计学意义($P<0.05$),P3 组的 SpO_2 、 PETCO_2 、BIS 及 OAA/S 变化差异无统计学意义($P>0.05$)。P1 组、P2 组患者均未出现胸壁僵直、恶心呕吐、呛咳等不良反应,P3 组有 3 例患者用药后 5 min 诉恶心;2 例诉前胸皮肤瘙痒但未见皮肤潮红。结论 随剂量增加,盐酸羟考酮对患者呼吸及意识的影响逐渐加重;剂量为 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时对呼吸及意识无明显影响;剂量为 $0.1, 0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时用药后 5~10 min,呼吸抑制最明显及镇静作用最强。用药 15 min 后, $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组基本恢复至用药前水平; $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组呼吸频率仍低于用药前水平。

关键词 羟考酮;盐酸;呼吸抑制;镇静

中图分类号 R971.2;R969.4

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)08-0905-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.08.015

Effects of Different Doses of Oxycodone Hydrochloride on Spontaneous Breathing and Consciousness Level of Patients

YU Cuiping, FAN Ting, WANG Pei (Department of Anesthesiology, Yuquan Hospital, Tsinghua University Beijing 100049, China)

ABSTRACT **Objective** To assess the effects of different doses of oxycodone hydrochloride on spontaneous breathing and consciousness level of patients, so as to provide theoretical basis for its clinical application. Sixty patients undergoing elective surgery were randomly divided into 3 groups: $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ oxycodone group (group P1), $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ oxycodone group (group P2), $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ oxycodone group (group P3). Changes of respiratory rate (RR), end tidal carbon dioxide partial pressure (PETCO_2), saturation of blood oxygen (SpO_2) and bispectral index (BIS) were recorded in patients before injection (t_0) and 1~15 min after injection (once per min); the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (OAA/S) were recorded. At the same time, the adverse reactions were observed after drug injection in each group. **Results** In 10 min after injection there were no significant differences in the RR, SpO_2 , PETCO_2 , BIS and OAA/S in group P1 as compared with those before injection ($P>0.05$). The patients had no respiratory depression in group P1. In group P2, RR had a significant decrease ($P<0.05$), BIS had decreased but were greater than 85; there were no significant differences in the SpO_2 , PETCO_2 and OAA/S ($P>0.05$). The P2 group had 3 cases with respiratory frequency <10 per min, but SpO_2 were all greater than 94%. In group P3, there were significant differences in the RR, SpO_2 , PETCO_2 , BIS and OAA/S ($P<0.05$). The P3 group had 12 cases of respiratory frequency <10 per min, at the same time there were 8 patients with SpO_2 less than 94%. With the increasing dose, the frequency of respiratory inhibition increased, and there were statistical differences ($P<0.05$). In 15 min after injection, RR, SpO_2 , PETCO_2 , BIS and OAA/S were not significantly different in group P1 and P2 as compared with those before injection ($P>0.05$). In group P3, RR was significantly different after injection ($P<0.05$). There were no significant differences in the SpO_2 , PETCO_2 , BIS and OAA/S in group P3 after injection ($P>0.05$). No patients complained with chest wall stiffness, nausea and vomiting, cough and other adverse reactions in group P1 and P2. In group P3, three patients had nausea 5 min after injection, two patients complained of chest skin itching but no skin flushing. **Conclusion** With the increasing dose, effect of oxycodone hydrochloride on breathing and consciousness level of patients gradually increased. Injection of oxycodone hydrochloride $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ had no obvious effect on breathing and consciousness. After injection of oxycodone hydrochloride 0.1 and $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ for 5 to 10 min, respiration inhibition and sedative effect were the most obvious. Fifteen min after injection, the $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ dose group recovered to the level before, the respiratory rate of the $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ dose group was still lower than that before the injection.

KEY WORDS Oxycodone hydrochloride; Respiration inhibition; Sedation

盐酸羟考酮是纯阿片 μ 和 κ 受体激动药,其药理作用部位主要是中枢神经系统和平滑肌^[1]。是目前临床上唯一可使用的阿片双受体激动药,该药起效快,阿片类药物不良反应较轻,不仅对伤害性疼痛,也对内脏痛和神经病理性疼痛有较好的治疗作用^[2]。羟考酮与阿片 μ 受体亲和力为吗啡的 1/5~1/10,也与 κ 受体结合而发挥镇痛作用。有研究认为 κ 受体兴奋可产生镇痛和减轻内脏痛作用,但不引起精神欣快、胃肠道蠕动抑制和呼吸抑制作用^[3]。目前多数研究观察的是羟考酮术后镇痛的有效性和安全性^[4-5],而有关羟考酮呼吸抑制的研究较少^[6]。笔者观察了不同剂量羟考酮对患者自主呼吸及意识的影响,从而为该药的临床安全应用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择清华大学玉泉医院 2015 年 11 月—2016 年 4 月择期全身麻醉下行手术的患者 60 例,ASA I 或 II 级,年龄 18~60 岁,体质量 45~75 kg,体重指数(BMI) $18.5 \sim 25 \text{ kg} \cdot (\text{cm}^2)^{-1}$ 。神志清楚, Mallapatti 分级 1 或 2 级,术前均无明显循环、呼吸系统疾病,无明显肝肾功能障碍,无镇痛药或镇静药、抗抑郁药长期使用史,无酒精滥用史;近期无镇吐药和抗瘙痒药物服药史。所有患者均签署知情同意,并由该院伦理委员会批准。按照手术时间顺序将患者编号为 1~60,随机分为 3 组,每组 20 例,根据 CHANG 等^[6]的研究确定每组盐酸羟考酮剂量。分别给予盐酸羟考酮注射液 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (P1 组), $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (P2 组), $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (P3 组)。

1.2 治疗方法 考虑到部分患者将出现呼吸抑制,研究在气管插管全麻前 15 min 内进行,随后进入常规的全麻诱导过程。所有患者术前常规禁食、禁饮 8 h,不用术前药物。入室后自主呼吸室内空气。监测无创血压(BP)、心率(HR)、脉搏血氧饱和度(SpO_2)和脑电双频指数(BIS),患者鼻腔内置入细导管连接呼气末二氧化碳监测仪监测患者的呼吸频率(RR)和呼气末 CO_2 分压(PETCO_2)。不吸氧状态下记录各数据基础值。开放前臂外周静脉。盐酸羟考酮注射液(萌蒂制

药有限公司生产,规格:1 mL:10 mg,批准文号:国药准字 BJ940)用 0.9% 氯化钠注射液稀释至 $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,各组均经静脉缓慢推注,时间为 1 min。P1 组给予盐酸羟考酮注射液 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$;P2 组给予盐酸羟考酮注射液 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$;P3 组给予盐酸羟考酮注射液 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

1.3 观察指标 记录注药前即刻(t_0)、注药后 1~15 min 内[每分钟记录 1 次, t_1 :注药 10 min 内最低(高)值, t_2 :注药后 15 min]RR、 PETCO_2 、 SpO_2 及 BIS 的变化,并进行警觉/镇静观察评分(OAA/S)。同时观察 3 组患者注药后的不良反应(胸壁僵直、呼吸抑制、恶心呕吐、呛咳、皮肤瘙痒或皮肤潮红)。OAA/S 镇静评级标准为:5 级,对正常语调的呼名反应迅速;4 级,对正常语调的呼名反应冷淡;3 级,仅对大声或反复呼名有反应;2 级,仅对轻度的摇推肩膀或头部有反应;1 级,对轻度推摇无反应;0 级,对挤压斜方肌无反应。呼吸抑制的标准:RR<10 次 $\cdot \text{min}^{-1}$ 或 $\text{SpO}_2 \leq 92\%$ ^[7]。观察过程中符合上述两个标准单独或同时出现皆判为出现呼吸抑制。若出现呼吸抑制,提醒患者深呼吸并给予面罩吸氧 $5 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$,必要时行辅助呼吸。若出现严重意外,如胸壁僵直立即麻醉诱导行气管插管。

1.4 统计学方法 采用 SPSS19.0 版统计学软件进行分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用配对 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者一般资料比较 3 组患者年龄、体质量、性别差异无统计学意义。见表 1。

2.2 3 组患者不同时间点呼吸状态的比较 注药 10 min 内,与注药前数值比较,P1 组的 RR 变化不显著,P2、P3 组 RR 有显著下降($P < 0.05$),且 P3 组下降程度较 P2 大;P1 组、P2 组的 SpO_2 变化不显著($P > 0.05$),P3 组的 SpO_2 显著下降($P < 0.05$),最低降至 70%;P1 组、P2 组的 PETCO_2 变化不显著($P > 0.05$),P3 组的 PETCO_2 显著升高($P < 0.05$)。注药 15 min 时,与注药前数值比较,P1 组、P2 组的 RR 变化不显著,P3

表 1 3 组患者一般资料比较

Tab.1 Comparison of baseline data among three groups of patients

组别	例数	性别		年龄/ 岁	体质量/ kg	BMI/ [$\text{kg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$]
		男/例	女/例			
P1 组	20	10	10	47.5 \pm 6.5	60.5 \pm 10.6	21.5 \pm 3.3
P2 组	20	8	12	44.9 \pm 8.7	63.1 \pm 9.9	22.1 \pm 2.9
P3 组	20	9	11	46.0 \pm 8.2	61.4 \pm 10.1	23.6 \pm 2.4

组 RR 与注药前比仍有下降 ($P<0.05$); P1 组、P2 组、P3 组的 SpO_2 、 $PETCO_2$ 与注药前比较变化差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

表 2 3 组患者注药前后不同时间点 RR、 SpO_2 及 $PETCO_2$ 的比较

Tab.2 Comparison of RR, SpO_2 and $PETCO_2$ among three groups of patients at different time points before and after drug injection

组别与时间	RR/ (次·min ⁻¹)	SpO_2 / %	$PETCO_2$ / kPa
	$\bar{x}\pm s, n=20$		
P1 组			
t ₀	17.6±1.2	98.8±1.2	5.12±0.33
t ₁	16.2±2.1	97.3±2.3	5.25±0.43
t ₂	16.6±2.4	97.8±2.6	5.13±0.40
P2 组			
t ₀	17.8±1.6	98.6±1.8	5.20±0.24
t ₁	13.1±2.6 ^{*1}	94.7±5.5	5.55±0.47
t ₂	15.7±2.2	95.6±6.9	5.40±0.36
P3 组			
t ₀	17.1±1.3	98.4±1.9	5.13±0.25
t ₁	11.6±3.1 ^{*1}	86.1±5.6 ^{*1}	6.13±0.61 ^{*1}
t ₂	13.8±2.5 ^{*1*2}	92.1±3.5 ^{*1*2}	5.49±0.49 ^{*2}

与同组 t₀ 比较, ^{*1} $P<0.05$; 与 P1 组同时时间点比较, ^{*2} $P<0.05$
Compared with t₀ at the same group, ^{*1} $P<0.05$; compared with
P1 group at the same time group, ^{*2} $P<0.05$

2.3 3 组发生呼吸抑制情况比较 注药 10 min 内, P1 组无患者出现呼吸抑制; P2 组有 3 例出现呼吸频率<10 次·min⁻¹, 但 SpO_2 均大于 94%; P3 组有 12 例出现呼吸频率<10 次·min⁻¹, 同时有 8 例 SpO_2 小于 94%。随剂量增加, 呼吸抑制例数增加, 且有差异有统计学意义 ($P<0.05$)。注药 15 min 时, P1 组、P2 组无患者出现呼吸抑制; P3 组有 5 例呼吸频率<10 次·min⁻¹, 其中有 3 例 SpO_2 小于 94%。P1、P3 组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

2.4 3 组 BIS 及镇静评分 (OAA/S) 比较 注药 10 min 内, 与注药前数值比较, P1 组的 BIS 无显著性变化; P2 组虽有下降但均大于 85; P3 组 BIS 有显著下降 ($P<$

0.05), 最低降至 65。P1 组、P2 组的 OAA/S 变化不显著 ($P>0.05$); P3 组的 OAA/S 显著下降 ($P<0.05$)。注药后 15 min, 与注药前数值比较, P1、P2、P3 组的 BIS、OAA/S 变化不显著 ($P>0.05$)。见表 4。

表 3 3 组患者呼吸抑制发生率比较

Tab.3 Comparison of the incidence of respiratory depression among three groups of patients

组别	例数	t ₁		t ₂		χ^2	P
		例	%	例	%		
P1 组	20	0	0.0	0	0.0
P2 组	20	3	15.0	0	0.0	3.243	0.231
P3 组	20	12	60.0	5	25.0	5.013	0.054
χ^2			20.800		10.909		
P			0.000		0.004		

表 4 3 组患者 BIS 及镇静评分 (OAA/S) 比较

Tab.4 Comparison of BIS and OAA/S among three groups of patients

组别与时间	BIS	OAA/S
P1 组		
t ₀	95.4±0.8	5.0±0.0
t ₁	92.2±1.5 ^{*1}	5.0±0.0
t ₂	93.1±1.2 ^{*2}	5.0±0.0
P2 组		
t ₀	95.1±0.6	5.0±0.0
t ₁	89.8±1.5 ^{*1}	4.8±0.4
t ₂	93.0±1.3 ^{*1*2}	4.9±0.3
P3 组		
t ₀	94.9±0.7	5.0±0.0
t ₁	83.5±5.5 ^{*1}	3.5±0.7 ^{*1}
t ₂	91.1±1.5 ^{*1*2}	4.6±0.5 ^{*1*2}

与同组 t₀ 比较, ^{*1} $P<0.05$; 与 P1 组同时时间点比较, ^{*2} $P<0.05$
Compared with t₀ in the same group, ^{*1} $P<0.05$; compared with
P1 group at the same time point, ^{*2} $P<0.05$

2.5 3 组患者不良反应比较 P1 组、P2 组患者均未出现胸壁僵直、恶心呕吐、呛咳的症状。P3 组有 3 例患者在用药后 5 min 诉恶心, 未行特殊处理, 15 min 后恶心明显减轻; 2 例诉前胸皮肤瘙痒但未见皮肤潮红, 未行特殊处理, 15 min 后瘙痒明显缓解。出现不良反应的 5 例患者用量均大于 10 mg。

3 讨论

呼吸抑制是阿片类药物最主要的不良反应, 虽然部分临床研究表明盐酸羟考酮呼吸抑制作用较轻具有较高的安全性^[8], 但 CHANG 等^[6]研究表明羟考酮产生剂量依赖性的呼吸抑制。羟考酮注射液静脉注射后

收稿日期 2016-06-07 修回日期 2016-08-04
作者简介 于翠萍 (1981-), 女, 山东淄博人, 主治医师, 硕士, 主要研究方向: 小儿神经外科麻醉。电话: 010-88257755-6245, E-mail: ziboycp@126.com。
通信作者 范婷 (1973-), 女, 吉林吉林人, 副主任医师, 硕士, 主要研究方向: 小儿麻醉、麻醉深度、术后认知功能障碍。电话: 010-88257755-6245, E-mail: 13681100715@163.com。

2~3 min 即可观察到药效反应,且 5 min 达峰值^[9]。本研究发 现静注羟考酮注射液后患者最低 RR 及最低 SpO₂ 的出现时间多在给药后 5~8 min,并呈现先降后升的特点。因此,笔者将其对呼吸影响的观察期定为给药后 15 min。OLKKOLA 等^[10]研究表明静脉注射 0.1 mg·kg⁻¹羟考酮后,最小平均通气率和呼气末最大平均二氧化碳浓度均发生在应用羟考酮的 8 min 内,与笔者的观察结果一致。笔者把羟考酮按不同剂量分为 P1 组、P2 组、P3 组,结果显示羟考酮静脉注射对呼吸的抑制有剂量依赖性。盐酸羟考酮 0.05 mg·kg⁻¹组对 RR、SpO₂ 及 PETCO₂ 无明显影响;0.1 mg·kg⁻¹组可减慢 RR,但 15 min 时可恢复至用药前,对 SpO₂ 及 PETCO₂ 无明显影响;0.2 mg·kg⁻¹组对患者 RR、SpO₂ 及 PETCO₂ 均有明显影响,用药后 15 min 时 SpO₂ 及 PETCO₂ 恢复至用药前但 RR 仍慢于用药前。因此低于 0.1 mg·kg⁻¹羟考酮对患者呼吸影响较小。吴周全等^[4]研究发现在关腹前给予 0.1 mg·kg⁻¹羟考酮既能提供良好的镇痛效果,又不影响患者的苏醒。

BIS 是目前以脑电来判断镇静水平和监测麻醉深度较为准确的一种方法。一般认为 BIS 值 85~100 为正常状态,65~85 为镇静状态,40~65 为麻醉状态,低于 40 可能呈现爆发抑制。GAJRAJ 等^[11]研究中以对言语指令无反应为意识消失标准时,意识存在的 BIS 值:85±8,意识消失的 BIS 值:67±10。本研究结果显示:盐酸羟考酮 0.05 mg·kg⁻¹组及 0.1 mg·kg⁻¹组给药前后 BIS 变化不显著,OAA/S 评分大多为 4~5 分;盐酸羟考酮 0.2 mg·kg⁻¹组给药后 10 min 内 BIS 下降明显,最低降至 65。OAA/S 评分多为 3~4 分,镇静作用较大。但给药后 15 min BIS 大多恢复至 85 以上,OAA/S 评分多为 4~5 分。

3 组不良反应中发生最多的是一过性呼吸抑制,其次为恶心和皮肤瘙痒。主要出现于盐酸羟考酮 0.2 mg·kg⁻¹的患者中,但在用药后 15 min,多数不良反应可明显减轻。这与以往报道一致。HAO 等^[12]对疼痛患者静脉注射盐酸羟考酮注射液后的药动学研究发 现,单次静脉注射盐酸羟考酮 10 mg 时未出现严重不良反应。

综上所述,随剂量增大,盐酸羟考酮对患者呼吸及意识的影响逐渐加重;剂量为 0.05 mg·kg⁻¹时对呼吸及意识无明显影响;剂量为 0.1、0.2 mg·kg⁻¹时用药后 5~10 min,呼吸抑制最明显及镇静作用最强。用药后 15 min,0.1 mg·kg⁻¹基本恢复至用药前水平;0.2 mg·kg⁻¹呼吸频率仍低于用药前水平。

参考文献

- [1] 许幸,吴新民,薛张纲,等.盐酸羟考酮注射液用于全身麻醉者术后镇痛的有效性和安全性:前瞻性随机盲法多中心阳性对照临床研究[J].中华麻醉学杂志,2013,33(3):269-274.
- [2] 徐建国.盐酸羟考酮的药理学和临床应用[J].临床麻醉学杂志,2014,30(5):511-513.
- [3] STAAHL C,DIMCEVSKI G,ANDERSEN S D,et al.Different effect of opioids in patients with chronic pancreatitis:an experimental pain study[J].Scand J Gastroenterol,2007,42(3):383-390.
- [4] 吴周全,邹志清,陈勇.不同剂量羟考酮对腹部手术后急性疼痛的抑制作用[J].临床麻醉学杂志,2015,31(2):161-163.
- [5] 许幸,吴新民,薛张纲,等.盐酸羟考酮注射液用于全麻患者术后镇痛的有效性和安全性:前瞻性、随机、盲法、多中心、阳性对照临床研究[J].中华麻醉学杂志,2013,33(3):269-274.
- [6] CHANG S,MANEY K,PHILLIPS J,et al.A comparison of the respiratory effects of oxycodone versus morphine: a randomised, double-blind, placebo-controlled investigation[J].Anaesthesia,2010,65(10):1007-1012.
- [7] DERRODE N,LEBRUN F,LEVON J C,et al.Influence of peroperative post operative pain after major abdominal surgery: sufentanil TCI versus remifentanil TCI. A randomized,controlled study[J].Br J Anaesth,2003,91(6):842-849.
- [8] KALSO E,POYHIA R,ONNELA P,et al.Intravenous morphine and oxycodone for pain after abdominal surgery[J].Acta Anaesthesiol Scand,1991,35(7):642-646.
- [9] 刘玉明,姚志雄,王金叶.羟考酮注射液的药理作用及临床应用[J].海峡药学,2015,27(4):115-118.
- [10] OLKKOLA K T,HAMUNEN K,SEPPALA T,et al.Pharmacokinetics and ventilatory effects of intravenous oxycodone in postoperative children (see comments) [J].Brit J Clin Pharm,1994,38(1):71-76.
- [11] GAJRAJ R J,DOI M,MANTZARIDIS H,et al.Analysis of the EEG bispectrum, auditory evoked potentials and the EEG powers spectrum during repeated transitions from consciousness to unconsciousness [J].Br J Anaesth,1998,80:46-52.
- [12] HAO G T,ZHOU H Y,GAO H Z,et al. Pharmacokinetics of oxycodone hydrochloride and three of its metabolites after intravenous administration in Chinese patients with pain[J].Pharm Rep,2014,66(1):153-158.