

奥美拉唑治疗胃溃疡出血的临床效果分析

张树仁

(白山市中心医院, 吉林 白山 134300)

摘要: **目的** 分析奥美拉唑治疗胃溃疡出血的临床效果。**方法** 选择我院2021年1月至2021年12月收治的50例胃溃疡出血患者, 随机分为研究组和对照组, 各25例。研究组采取奥美拉唑治疗, 对照组则接受法莫替丁治疗。对比两组治疗后的临床疗效、不良反应、远期疗效、炎症因子和临床症状缓解时间、凝血指标和出血控制情况、幽门螺旋杆菌清除残余率。**结果** 研究组的TNF- α 、IL-6和IL-8均明显低于对照组 ($P<0.05$); 研究组的胃部疼痛、腹胀、恶心和呕血症状缓解时间明显快于对照组 ($P<0.05$); 研究组的治疗总有效率为92.00%, 明显高于对照组的68.00% ($P<0.05$); 研究组止血时间短于对照组, 院内出血再发率为16.00%, 明显低于对照组的40.00%, 离院6个月再入院率为12.00%, 明显低于对照组的36.00% ($P<0.05$); 研究组总不良反应总发生率为16.00%, 略低于对照组的28.00% ($P>0.05$); 研究组的D-D和TT均明显低于对照组, FIB明显高于对照组, 组间差异显著 ($P<0.05$); 研究组治疗后的幽门螺旋杆菌清除残余率为8.00%, 明显低于对照组的32.00% ($P<0.05$)。**结论** 给予胃溃疡患者奥美拉唑治疗, 可尽早改善出血症状, 减轻炎症反应, 提升临床疗效, 且不会引起较大规模的不良反应, 可选择性较高, 值得临床应用。

关键词: 奥美拉唑; 胃溃疡; 胃出血; 炎症反应; 临床疗效

中图分类号: R573.1

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.93.005

Clinical Effect of Omeprazole on Gastric Ulcer Bleeding

ZHANG Shu-ren

(Baishan Central Hospital, Baishan, Jilin, China)

ABSTRACT: Objective To analyze the clinical effect of omeprazole on gastric ulcer bleeding. **Methods** Fifty patients with gastric ulcer bleeding admitted to our hospital from January 2021 to December 2021 were randomly divided into the study group and the control group, 25 patients in each group. The study group was treated with omeprazole, while the control group was treated with famotidine. The clinical efficacy, adverse reactions, long-term efficacy, time of remission of inflammatory factors and clinical symptoms, coagulation indicators, bleeding control, and residual clearance rate of *Helicobacter pylori* were compared between the two groups after treatment. **Results** TNF- α , IL-6 and IL-8 in the study group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$); The remission time of stomach pain, abdominal distension, nausea and hematemesis in the study group was significantly faster than that in the control group ($P<0.05$); The total effective rate of the study group was 92.00%, which was significantly higher than that of the control group 68.00% ($P<0.05$); The hemostatic time of the study group was shorter than that of the control group, the recurrence rate of hospital hemorrhage was 16.00%, significantly lower than that of the control group (40.00%), and the readmission rate after 6 months of hospitalization was 12.00%, significantly lower than that of the control group 36.00% ($P<0.05$); The total incidence of adverse reactions in the study group was 16.00%, slightly lower than 28.00% in the control group ($P>0.05$); D-D and TT in the study group were significantly lower than those in the control group, and FIB was significantly higher than that in the control group, with significant differences between groups ($P<0.05$); The clearance rate of *Helicobacter pylori* in the study group after treatment was 8.00%, which was significantly lower than that in the control group 32.00% ($P<0.05$). **Conclusion** Omeprazole treatment for gastric ulcer patients can improve bleeding symptoms, reduce inflammatory reaction, improve clinical efficacy as soon as possible, and will not cause large-scale adverse reactions. It can be highly selective and is worth clinical application.

KEY WORDS: Omeprazole; Gastric ulcer; Gastric bleeding; Inflammatory reaction; Clinical efficacy

0 引言

消化道疾病在日常生活中较为常见。其中的胃溃疡，指的是发生于胃内壁黏膜组织的溃疡。目前，在论及引起胃溃疡的发病原因方面，临床普遍认为幽门螺旋杆菌感染是主要影响因素之一。幽门螺旋杆菌与消化道疾病的发生与病情严重程度密切相关，伴随病程的进展，可持续损伤胃溃疡患者的胃组织黏膜，不断增大溃疡面积，促使胃粘膜萎缩变薄，显露血管，在经食物的影响下，即可发生摩擦并引起溃疡部分出血。胃溃疡出血以呕血、恶心及胃部疼痛等为临床症状，一旦发生可对患者的进食和生活质量带来不良影响。且随着出血症状的持续，可引起大出血和休克，加大生命安全风险。针对胃溃疡出血的治疗，临床主要以尽早改善出血和降低炎性感染反应，同时促进溃疡创面愈合、维持良好的胃粘膜生态环境为主。在可用以治疗该病的药物中，法莫替丁属于组胺H₂受体拮抗，其可通过抑制胃酸来控制胃粘膜的受损程度，进而改善出血，实现治疗目标。近些年来，质子泵抑制剂在治疗消化道疾病方面，取得了显著的应用反馈。其中的奥美拉唑被诸多研究指出，在维持良好胃生态环境、改善胃溃疡出血临床症状、提升用药体验方面均有着较为可观的应用价值^[1-2]。但当下关于奥美拉唑作用于胃溃疡止血药效方面的报道较少。本次研究选择我院2021年1月至2021年12月收治的50例胃溃疡出血患者为研究对象，同时选择奥美拉唑和法莫替丁，旨在探究奥美拉唑作用于胃溃疡止血及综合疗效方面有何实际应用价值，现将研究结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

选择我院2021年1月至2021年12月收治的50例胃溃疡出血患者，随机分为研究组和对照组，各25例。其中，研究组男14例，女11

例，年龄45~58岁，平均(51.50±5.14)岁。对照组男13例，女12例，年龄46~57岁，平均(51.50±5.12)岁。本次研究获得医院伦理会的审核与批准。两组患者的一般资料经过对比无统计学差异($P>0.05$)，可比较。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准：①经临床症状和专科检查确诊为胃溃疡出血^[3]；②首次发作出血；③对本次研究药物耐受；④临床资料完整，可接受随访；⑤对研究内容获悉，且自愿加入，签署知情同意书；⑥认知清晰，可配合治疗。

排除标准：①精神障碍；②对本次研究药物过敏者；③妊娠或者哺乳期患者；④合并消化道肿瘤者；⑤合并肝脏、肾脏和心功能障碍者；⑥不接受随访者；⑦合并免疫和凝血功能障碍者；⑧治疗依从性较差者。

剔除标准：①治疗中途自主退出实验者；②病情恶化转至手术治疗者。

1.3 方法

两组在入院后均接受补液治疗，给予其水电解质纠正、维持血容量等基础抗感染治疗。

对照组接受法莫替丁片[生产企业：安斯泰来制药(中国)有限公司；批准文号：国药准字H20033425；规格：10 mg]，指导患者口服，1次20 mg(1次1片)，1日2次，分早、晚餐后或睡前服。以2周为1个疗程，连续治疗4个疗程。

研究组则采用奥美拉唑肠溶片(生产企业：山东新时代药业有限公司；批准文号：国药准字H20044871；规格：10 mg)，口服，1次20 mg(1次1粒)，1日1~2次。叮嘱患者每日晨起吞服或早晚各1次，治疗疗程与对照组一致。

1.4 观察指标

①炎症因子检测。治疗前后，抽取两组患者的静脉血4 mL，离心分离后，以酶联免疫吸附法测定白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)和白细胞介素-8(Interleukin-8, IL-8)，以及肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)。以全自动凝血分析仪检测纤维

蛋白原 (Fibrinogen, FIB)、D-二聚体 (D-Dimer, D-D) 和凝血酶时间 (Thrombin time, TT)。

②临床疗效。于治疗4个疗程后评估两组患者的临床治疗效果,将疗效划分为三个评分等级。显效:经治疗后,临床症状消失,经内镜检查显示胃溃疡创面愈合,无炎症反应;有效:临床症状消失,经内镜检查显示胃溃疡创面愈合较之治疗前愈合面积 $\geq 50\%$,炎症反应下降;无效:治疗前后临床症状与内镜检查结果无变化,炎症反应上升,病情有进展趋势。治疗总有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

③记录两组临床症状缓解时间。

④记录两组入院基础治疗到止血时间,统计在院出血发生率及离院6个月再入院率。

⑤记录两组在治疗期间发生的不良反应及不良反应总发生率。不良反应总发生率=不良反应合计例数/总例数 $\times 100\%$ 。

⑥治疗前后,检测两组患者的幽门螺旋杆

菌阳性率,对比清除残余率。

1.5 统计学分析

采用SPSS 21.0分析,计量资料符合正态分布,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,经 t 检验,计数资料经 χ^2 检验,以(%)表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后炎症因子改善程度对比

治疗前,两组患者的TNF- α 、IL-6和IL-8,对比无统计学差异($P > 0.05$);治疗后,研究组的TNF- α 、IL-6和IL-8均明显低于对照组,对比有统计学差异($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组患者治疗后临床症状缓解时间对比

研究组的胃部疼痛、腹胀、恶心和呕血症状缓解时间明显快于对照组,对比有统计学差异($P < 0.05$),见表2。

表1 两组患者治疗前后炎症因子改善程度对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α (ng/L)		IL-6 (pg/mL)		IL-8 (pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组 (n=25)	49.35 \pm 12.43	21.65 \pm 5.42 [*]	85.67 \pm 11.34	55.67 \pm 9.42 [*]	65.78 \pm 7.64	45.67 \pm 5.33 [*]
对照组 (n=25)	49.43 \pm 12.54	30.75 \pm 5.43 [*]	85.63 \pm 11.45	69.43 \pm 10.43 [*]	65.87 \pm 7.53	57.65 \pm 6.53 [*]
<i>t</i>	0.027	3.599	0.012	4.895	0.042	7.106
<i>P</i>	0.982	0.000	0.990	0.000	0.967	0.000

注:^{*} $P < 0.05$ 说明组内治疗前后对比有统计学意义。

表2 两组患者治疗后临床症状缓解时间对比 ($\bar{x} \pm s, d$)

组别	例数	胃部疼痛	腹胀	恶心	呕血
研究组	25	1.11 \pm 0.12	0.98 \pm 0.11	0.99 \pm 0.21	1.24 \pm 0.34
对照组	25	1.90 \pm 0.23	1.43 \pm 0.21	1.56 \pm 0.34	2.18 \pm 0.45
<i>t</i>		15.226	9.491	7.132	8.333
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 两组临床治疗有效率对比

研究组的治疗总有效率为92.00%,明显高于对照组的68.00%,对比有统计学差异($P < 0.05$),见表3。

表3 两组临床治疗有效率对比 [n(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
研究组	25	16 (64.00)	7 (28.00)	2 (8.00)	23 (92.00)
对照组	25	11 (44.00)	6 (24.00)	8 (32.00)	17 (68.00)
χ^2					4.500
<i>P</i>					0.034

2.4 两组患者临床治疗指标对比

研究组止血时间短于对照组,院内出血再发率为16.00%,明显低于对照组的40.00%,离院6个月再入院率为12.00%,明显低于对照组的36.00%,对比有统计学差异($P < 0.05$),见

表4。

表 4 两组患者临床治疗指标对比 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	例数	止血时间(d)	出血再发率	离院 6 个月再入院率
研究组	25	1.15 ± 0.12	4 (16.00)	3 (12.00)
对照组	25	1.74 ± 0.24	10 (40.00)	9 (36.00)
t/χ^2		10.944	5.094	3.947
P		0.000	0.024	0.047

2.5 两组患者治疗期间不良反应发生情况对比

研究组不良反应总发生率为16.00%，低于对照组的28.00%，对比无统计学差异 ($P>0.05$)，见表5。

表 5 两组患者治疗期间不良反应发生情况对比 [$n(\%)$]

组别	例数	腹泻	腹胀	口干	恶心呕吐	便秘	总发生
研究组	25	1 (4.00)	2 (8.00)	0 (0)	1 (4.00)	0 (0)	4 (16.00)
对照组	25	1 (4.00)	2 (8.00)	2 (8.00)	1 (4.00)	1 (4.00)	7 (28.00)
χ^2							2.599
P							0.107

表 6 两组患者治疗前后凝血指标改善程度对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	D-D (mg/L)		TT (s)		FIB (g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组 ($n=25$)	1.77 ± 0.23	0.54 ± 0.04*	17.43 ± 2.12	12.66 ± 1.21*	1.40 ± 0.12	3.24 ± 0.11*
对照组 ($n=25$)	1.78 ± 0.34	0.88 ± 0.21*	17.65 ± 2.34	15.67 ± 1.54*	1.45 ± 0.32	2.87 ± 0.43*
t	0.122	16.661	0.718	15.884	1.527	3.154
P	0.904	0.000	0.473	0.000	0.128	0.002

注：* $P<0.05$ 说明组内治疗前后对比有统计学意义。

表 7 两组患者治疗前后幽门螺旋杆菌清除残余状况对比 [$n(\%)$]

组别	例数	治疗前	治疗后
研究组	25	18 (72.00)	2 (8.00)
对照组	25	17 (68.00)	8 (32.00)
χ^2		0.095	4.500
P		0.758	0.033

3 讨论

引起胃溃疡的两大主要诱因分别为幽门螺旋杆菌感染和长期服用非甾体类抗炎药。此外，家族遗传和十二指肠-胃反流等也是可引发

2.6 两组患者治疗前后凝血指标改善程度对比

治疗前，两组患者的D-D、TT和FIB，对比无统计学差异 ($P>0.05$)；治疗后，研究组的D-D和TT均明显低于对照组，FIB明显高于对照组，对比有统计学差异 ($P<0.05$)，见表6。

2.7 两组患者治疗前后幽门螺旋杆菌清除残余状况对比

研究组治疗后的幽门螺旋杆菌清除残余率为8.00%，明显低于对照组的32.00%，对比有统计学差异 ($P<0.05$)，见表7。

胃溃疡的常见因素。胃溃疡患者需要尽早接受治疗，否则很容易经感染的持续影响，引发出血、穿孔等恶性事件，提升治疗难度和身心受损风险。在胃内壁黏膜的损伤和胃酸大量分泌的影响下，经胃酸腐蚀胃壁，导致溃疡逐渐向深层次发展，引起血管损伤，发生胃溃疡出血。考虑到胃溃疡出血主要为小动脉腐蚀、破损，而小动脉自行止血的可能性比较小。因此，在溃疡病情干扰、炎症反应和凝血系统受到阻碍的联合作用下，需要临床积极介入有效治疗，尽早止血并修复破损的胃粘膜组织。目前，可针对胃溃疡出血的临床治疗方式较多，无论是手术还是非手术治疗，均可实现治疗目的。在药物治疗方

面,常见的有抑酸药、质子泵抑制剂和胃黏膜保护药及止血药物等。近些年来,抑酸药物不断更新换代,其中的质子泵抑制剂,是继H₂受体拮抗剂之后研发出的新一代抑酸药物。既往有研究报道,质子泵抑制剂中的奥美拉唑,因其有着显著疗效和较高的安全性,是当下针对胃溃疡出血治疗的首选药物之一^[4]。

TNF- α 属于促炎因子,可参与免疫炎症反应,是一种多效性的系统性炎症反应介质。TNF- α 的调节失调与多种病理状况有关,经判定该指标水平可反映机体感染程度。在幽门螺旋杆菌的感染影响下,可导致胃粘膜受到大量的炎症细胞浸润,该组织可表达出高炎症反应,并促使TNF- α 活性增强。机体T淋巴细胞根据功能差异可划分为TH₁和TH₂细胞,经TH₂可分泌IL-6和IL-8。其中的IL-6,在启动自身的多效性方面,可从膜结合型的IL-6R(mIL-6R)、循环中的可溶性IL-6R(sIL-6R)和糖蛋白gp130结合来完成,其表达可受到淋巴、单核和巨噬以及肝脏细胞的影响。IL-6在健康机体中可检出的含量很低,但在幽门螺旋杆菌的影响下,其在炎症初期与胃内壁黏膜的病变中合成后,顺应血流途径,进入肝脏,导致进行急性蛋白SAA产生,加重炎症反应。此外,IL-6还可以通过调控血清中铁和锌的转运蛋白,来参与血清铁和锌水平的调节,干扰机体免疫。在IL-6到达骨髓时,其往往会引起巨核细胞成熟,从而导致血小板的大量释放。经血小板的大量释放下,可引起毛细血管的脆性增加,较低的血小板无法聚集成血小板栓,无法顺利堵住胃酸分泌影响的小动脉缺口,无法释放肾上腺素和5-羟色胺等具有收缩血管作用的物质,从而促使血液无法凝固,导致出血症状的持续。IL-8水平高升可反映机体感染,高水平的IL-8同样可干扰血小板的运行。D-D和TT及FIB是可反映机体凝血状态的重要指标。D-D是人体交联纤维蛋白的特殊降解产物,该指标经炎症影响的异常水平会导致凝血功能障碍,

与FIB的共同合作,可影响TT的正常表达。本次研究选用的奥美拉唑,可直接对胃黏膜壁细胞上的H⁺-K⁺-ATP酶发挥抑制效果,进而诱导胃酸分泌减少。在胃酸得到有效控制和减少的时候,胃组织的酸碱度可升高,其可刺激纤维蛋白凝块,引动血小板聚集,以此来实现止血目的。此外,还有利于预控和干扰血凝块被消化与溶解,可发挥较为长远的止血药效。

本次研究结果表明,经采用奥美拉唑治疗的研究组的TNF- α 、IL-6和IL-8均明显低于对照组,且D-D和TT均明显低于对照组,FIB明显高于对照组,差异显著($P<0.05$)。两组的差异可说明,奥美拉唑在治疗胃溃疡出血方面,可发挥降低炎症反应作用,改善凝血受损状况,利于止血和控制病情进展。对比两组患者的临床症状时间和治疗总有效率。研究组的胃部疼痛、腹胀、恶心和呕血症状缓解时间明显快于对照组($P<0.05$),该组的治疗总有效率为92.00%,明显高于对照组的68.00%($P<0.05$)。两组的差异可说明,奥美拉唑在快速缓解胃溃疡出血症状和提升临床疗效方面,比法莫替丁更具有应用优势。董欣^[5]的研究指出,在常规用药的基础上,增加奥美拉唑,应用于胃溃疡合并胃出血的临床治疗中,有助于尽快消解胃部疼痛,不会对胃动力产生不利影响,可有效维持血运的正常,且不良反应发生率较低。杨春霞^[6]的研究表明,给予胃溃疡出血患者奥美拉唑治疗,在促使患者尽早正常进食与缩短住院耗时、提升临床疗效方面,均有显著效用。奥美拉唑经过肝脏内CYP3A4途径来完成代谢,结合该代谢途径的低代谢率,有利于维持药效的持久和稳定,有助于在给予胃溃疡出血患者短期疗效的同时,为其长期抗出血和抗感染打下良好基础。

在细胞的整体代谢过程中,凋亡属于程序性死亡的过程,从细胞学的角度来看,机体在予以自我保护的途径中,往往会采取自噬来作为一种免疫防御机制。幽门螺旋杆菌感染



引起的细胞凋亡和异常自噬是引起炎症的重要因素。房群等^[7]的研究表明,经检测幽门螺旋杆菌感染患者的胃黏膜上皮细胞,可发现其GAS5的表达水平较低,但经介入奥美拉唑后,可大幅度地提升幽门螺旋杆菌感染的胃黏膜上皮细胞中GAS5的表达高度,从GAS5着手抑制来改善其表达,有助于让奥美拉唑更好地发挥对胃黏膜上皮细胞活力和自噬途径及炎症反应的影响,同时降低miR-221-3p对胃黏膜上皮组织细胞的持续干扰,利于减轻感染程度,维持溃疡创面修复进程。另外,作为趋化因子的IL-8在经刺激后,可发挥炎症反应的重要介质影响,在胃溃疡出血患者中表现出水平的持续高升,进而促使致炎性细胞大量聚集,经其影响释放的炎性因子不仅会影响治疗效果,还会进一步破坏胃黏膜上皮细胞,拖延黏膜愈合的进度^[8]。对比两组的出血控制和不良反应及幽门螺旋杆菌清除效果,得出研究组的止血时间短于对照组,院内出血再发率为16.00%,明显低于对照组的40.00%,离院6个月再入院率为12.00%,明显低于对照组的36.00% ($P < 0.05$)。对比两组的幽门螺旋杆菌清除残余率可看出研究组的幽门螺旋杆菌清除残余率为8.00%,明显低于对照组的32.00% ($P < 0.05$)。两组的差异可说明:针对胃溃疡出血患者,采取奥美拉唑进行治疗,一方面,可提升经幽门螺旋杆菌感染影响的胃黏膜上皮细胞活力,调节控制细胞的凋亡和自噬,来降低IL-8、IL-6及其他炎性因子的影响,持续保护胃黏膜上皮细胞。另一方面,在保护胃黏膜上皮细胞的基础上,结合较长的药效机制,有助于持续降低胃酸的分泌及对胃黏膜的侵蚀,可为胃黏膜的自行修复提供良好的环境。安全有效的用药模式一直是临床重视的用药原则,本次研究中,研究组的不良反应总发生率为16.00%,略低于对照组的28.00% ($P > 0.05$)。从两组的对比可看出,奥美拉唑虽不会引起大概率的不良反应发生,但经用药后腹泻等依旧

是可影响患者治疗体验与依从性的客观因素。故本次研究认为,在选择奥美拉唑时,应当充分考虑剂量,进行合适的增减,积极做好基础治疗工作,预防不良反应的大规模发生。

综上所述,针对胃溃疡出血患者,尽早诊断并接受有效的治疗,有利于控制病情的进展,及时中止出血对胃粘膜组织和机体的不良影响。在选择治疗药物时,考虑奥美拉唑,在低不良反应和持续稳定的药效下,有利于实现安全和高效的治疗介入,较快缓解临床症状,控制出血情形的进一步恶化,消除降低幽门螺旋杆菌对胃粘膜细胞的损伤。但本次研究所纳入的样本量较少,后续还有望扩充样本量开展深入探讨。

参考文献

- [1] 尹袁英,高莉莎,刘燕,等.益生菌辅助基于艾司奥美拉唑的四联方案治疗Hp阳性胃溃疡的疗效及对肠道菌群的影响分析[J].河北医学,2022,28(9):1498-1502.
- [2] 王磊.艾司奥美拉唑镁治疗消化性溃疡合并Hp感染及对患者血清与胃液IL-6、IL-8的影响[J].数理医药学杂志,2022,35(9):1393-1395.
- [3] 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会.急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2018年,杭州)[J].中华医学杂志,2019,99(8):571-578.
- [4] 范红光.大剂量奥美拉唑治疗老年胃溃疡合并出血患者止血后再出血的临床疗效分析[J].中国实用医药,2022,17(15):132-134.
- [5] 董欣.奥美拉唑联合铝碳酸镁治疗胃溃疡合并胃出血患者的临床效果及安全性探讨[J].中国现代药物应用,2021,15(23):105-107.
- [6] 杨春霞.奥美拉唑联合铝碳酸镁治疗胃溃疡合并胃出血患者的临床效果及安全性评价[J].中国医药指南,2021,19(23):26-27,30.
- [7] 房群,王丽宁.奥美拉唑对Hp感染人胃黏膜上皮细胞增殖、凋亡、自噬及炎症的影响及机制研究[J].毒理学杂志,2022,36(3):231-236,242.
- [8] 潘启龙.艾司奥美拉唑联合康复新液对胃溃疡出血患者胃溃疡黏膜愈合质量的影响[J].航空航天医学杂志,2021,32(11):1347-1349.