

某院 2006—2008 年临床主要病原菌分布及耐药性变迁

戴 镛, 杨丽华, 龚作炯

(武汉大学人民医院, 湖北 武汉 430060)

[摘要] **目的** 分析某院 2006—2008 年临床主要病原菌的分布及对常用抗菌药物的耐药性变迁。**方法** 常规分离、培养并鉴定细菌, 采用纸片扩散法对细菌进行药敏试验。**结果** 共分离病原菌 3 499 株, 其中革兰阳性(G⁺)菌 844 株(24.12%), 革兰阴性(G⁻)菌 2 655 株(75.88%)。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)检出率为 60.29%(208/345); 肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗生素仍然高度敏感, 大肠埃希菌和克雷伯菌属中产超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)株检出率分别为 45.23%(403/891)和 38.92%(130/334); 铜绿假单胞菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率较高, 分别为 41.06%和 34.52%, 不动杆菌属细菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率相对较低, 分别为 15.52%和 31.90%。**结论** 该院临床分离的病原菌中, MRSA 与产 ESBLs 菌检出率较高; 加强细菌耐药性监测有助于临床医生合理选择抗菌药物, 防止耐药菌株的流行与传播。

[关键词] 病原菌; 抗菌药物; 抗药性; 微生物; 合理用药

[中图分类号] R969.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2010)05-0346-05

Distribution and change in drug resistance of clinical isolates in a hospital from 2006 to 2008

DAI Kai, YANG Li-hua, GONG Zuo-jiong (Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the distribution and change in drug resistance of clinical isolates in a hospital from 2006 to 2008. **Methods** Bacteria were isolated and identified by routine methods, antimicrobial susceptibility test was carried out by Kirby-Bauer method. **Results** A total of 3 499 clinical isolates were collected, gram-positive and -negative bacteria accounted for 24.12% (844 strains) and 75.88% (2 655 strains) respectively. 60.29% (208/345) of *Staphylococcus aureus* isolates were identified as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Isolates of *Enterobacteriaceae* were still highly sensitive to carbapenem antibiotics. ESBLs-producing strains accounted for 45.23% (403/891) in *Escherichia coli* and 38.92% (130/334) in *Klebsiella spp.* respectively; *Pseudomonas aeruginosa* isolates showed relatively higher resistant rates to imipenem and meropenem, which was 41.06% and 34.52% respectively, *Acinetobacter spp.* isolates showed relatively lower resistant rates to imipenem and meropenem, which was 15.52% and 31.90% respectively. **Conclusion** The prevalence of MRSA and ESBLs-producing strains is high; surveillance of antimicrobial resistance can help clinicians use antimicrobial agents rationally and control the transmission of drug-resistant strains.

[Key words] pathogen; antimicrobial agent; drug resistance, microbial; rational use of drug

[Chin Infect Control, 2010, 9(5): 346-350]

随着临床各类抗菌药物的广泛使用, 各种病原菌对抗菌药物的耐药率不断上升。细菌耐药严重影响着人类的健康, 已成为临床治疗的重点和难点。为指导临床合理使用抗菌药物, 减少细菌耐药的产

生和传播, 笔者对本院 2006—2008 年临床分离病原菌的耐药性监测结果进行分析总结, 现报告如下。

[收稿日期] 2010-04-08

[作者简介] 戴镛(1978-), 男(汉族), 湖北省武汉市人, 主治医师, 主要从事感染性疾病研究。

[通讯作者] 戴镛 E-mail: daikai@126.com

1 材料与方法

1.1 菌株来源 2006 年 1 月—2008 年 12 月,收集本院临床各类送检标本分离的 3 499 株病原菌,剔除同一患者相同部位的重复菌株,按统一的方案进行抗菌药物敏感性试验。

1.2 标准质控菌株 金黄色葡萄球菌 ATCC 25923、铜绿假单胞菌 ATCC 27853、大肠埃希菌 ATCC 25922、肺炎克雷伯菌 ATCC 700603、粪肠球菌 ATCC 29212 和肺炎链球菌 ATCC 49619,均购自国家卫生部临床检验中心。

1.3 细菌鉴定及药敏试验 细菌鉴定采用法国生物梅里埃公司 VITEK32 型全自动细菌鉴定药敏分析系统进行,药敏试验采用纸片扩散法,严格按照美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)2005 版标准进行操作和判断。

1.4 超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的确证 采用头孢硝噻吩纸片法检测 β -内酰胺酶,以 NCCLS 推荐的双纸片协同试验筛选法和酶抑制剂增强试验筛选并确证出产 ESBLs 菌株;采用头孢西丁药敏纸片鉴定 MRSA,同时作阳性和阴性对照,根据 NCCLS 推荐的标准判定结果。

1.5 统计分析 采用世界卫生组织(WHO)细菌耐药监测中心推荐的细菌耐药统计软件 WHONET 5.4 进行数据的统计分析,耐药率间的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 标本来源 3 499 株病原菌分离自临床各类送检标本,标本来源依次为呼吸道分泌物(46.87%)、尿液(21.95%)、血液(11.66%)、伤口分泌物(6.92%)、引流液(3.92%)、胸(腹)腔积液(3.86%)、脑脊液(2.60%)及其他标本(2.22%)。

2.2 病原菌分布 3 499 株病原菌(送检阳性率 23.56%)中,革兰阳性(G^+)菌 844 株(24.12%),革兰阴性(G^-)菌 2 655 株(75.88%)。3 年中, G^+ 菌的检出株数依次为 221、260、363 株,前 3 位病原菌分别为金黄色葡萄球菌(345 株,占 40.88%)、肠球菌属(227 株,占 26.90%)、凝固酶阴性葡萄球菌(176 株,占 20.85%); G^- 菌的检出株数依次为 726、864、1 065 株,前 3 位病原菌分别为大肠埃希菌(891 株,占 33.56%)、铜绿假单胞菌(733 株,占 27.61%)、克雷伯菌属(334 株,占 12.58%)。病原菌分布见表 1。

表 1 3 499 株病原菌的分布[株数,构成比(%)]

Table 1 Distribution of 3 499 strains of pathogens[strains, constitutional ratio(%)]

病原菌	2006 年	2007 年	2008 年	合计
金黄色葡萄球菌	82(8.66)	106(9.43)	157(10.99)	345(9.86)
凝固酶阴性葡萄球菌	65(6.86)	44(3.91)	67(4.69)	176(5.03)
链球菌属	19(2.01)	33(2.94)	44(3.08)	96(2.74)
肠球菌属	55(5.81)	77(6.85)	95(6.65)	227(6.49)
大肠埃希菌	261(27.56)	293(26.07)	337(23.60)	891(25.46)
铜绿假单胞菌	164(17.32)	248(22.06)	321(22.48)	733(20.95)
克雷伯菌属	99(10.45)	108(9.61)	127(8.90)	334(9.55)
不动杆菌属	56(5.91)	60(5.34)	116(8.13)	232(6.63)
肠杆菌属	73(7.71)	69(6.14)	40(2.80)	182(5.20)
变形杆菌属	15(1.58)	14(1.24)	20(1.40)	49(1.40)
嗜麦芽窄食单胞菌	28(2.96)	39(3.47)	54(3.78)	121(3.46)
其他 G^- 菌	30(3.17)	33(2.94)	50(3.50)	113(3.23)
合计	947(100.00)	1 124(100.00)	1 428(100.00)	3 499(100.00)

2.3 主要临床分离菌对常用抗菌药物的耐药率

2.3.1 金黄色葡萄球菌耐药率 345 株金黄色葡萄球菌中,MRSA 208 株(60.29%),其检出数逐年升高,依次为 50、59、99 株,药敏结果见表 2。表 2 显示,所有分离的金黄色葡萄球菌中未发现利奈唑

胺、万古霉素和替考拉宁的耐药株,与对甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌(MSSA)相比,MRSA 对多数抗菌药物的耐药率较高;除青霉素外,MSSA 对氯霉素、四环素、环丙沙星、复方磺胺甲噁唑、庆大霉素等药物都比较敏感。

表 2 金黄色葡萄球菌对抗菌药物的耐药率(%)

Table 2 Antimicrobial resistant rates of *Staphylococcus aureus* (%)

抗菌药物	MRSA (n = 208)						MSSA (n = 137)					
	2006 年	2007 年	2008 年	总耐药率	χ^2	P	2006 年	2007 年	2008 年	总耐药率	χ^2	P
	(n = 50)	(n = 59)	(n = 99)				(n = 32)	(n = 47)	(n = 58)			
利奈唑胺	-	0.00	0.00	0.00			-	0.00	0.00	0.00		
万古霉素	0.00	0.00	0.00	0.00			0.00	0.00	0.00	0.00		
替考拉宁	0.00	0.00	0.00	0.00			0.00	0.00	0.00	0.00		
苯唑西林	100.00	100.00	100.00	100.00			0.00	0.00	0.00	0.00		
头孢西丁	100.00	100.00	98.99	99.52			0.00	0.00	0.00	0.00		
环丙沙星	98.00	93.22	90.91	93.27			15.63	10.64	22.41	16.79		
庆大霉素	72.00	81.36	34.34	56.73*	39.538	0.000	3.13	14.89	27.59	17.52*	8.881	0.012
四环素	84.00	84.75	90.91	87.50			9.38	14.89	18.97	15.33		
复方磺胺甲噁唑	30.00	72.88	12.12	33.65*	61.518	0.000	31.25	17.02	8.62	16.79*	7.562	0.023
氯霉素	4.00	6.78	9.09	7.21	-		9.38	19.15	12.07	13.87		
克林霉素	68.00	57.63	78.79	70.19*	8.063	0.018	31.25	38.30	43.10	38.69		
红霉素	70.00	64.41	94.95	80.29*	26.193	0.000	50.00	68.09	67.24	63.50		
青霉素 G	100.00	100.00	100.00	100.00			87.50	93.62	96.55	93.43		

* 3 年间耐药率比较, 差异有显著性

2.3.2 肠杆菌科主要细菌耐药率 见表 3 和表 4。产 ESBLs 菌株在大肠埃希菌和克雷伯菌属中的比率分别为 45.23%(403/891)及 38.92%(130/334), 2008 年其检出率明显升高。产 ESBLs 菌株对 β -内酰胺类、氨基糖苷类和喹诺酮类抗菌药物的耐药率

均高于非产 ESBLs 菌株。头孢噻肟、头孢他啶、头孢吡肟和氨曲南对非产 ESBLs 菌株仍具有较高的抗菌活性。大肠埃希菌和克雷伯菌属对碳青霉烯类抗菌药物仍然高度敏感, 对头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦的敏感率也相对较高。

表 3 大肠埃希菌对抗菌药物的耐药率(%)

Table 3 Antimicrobial resistant rates of *Escherichia coli* (%)

抗菌药物	大肠埃希菌产 ESBLs 株 (n = 403)						大肠埃希菌非产 ESBLs 株 (n = 488)					
	2006 年	2007 年	2008 年	总耐药率	χ^2	P	2006 年	2007 年	2008 年	总耐药率	χ^2	P
	(n = 95)	(n = 131)	(n = 177)				(n = 166)	(n = 162)	(n = 160)			
亚胺培南	0.00	0.00	0.00	0.00			0.00	0.00	0.00	0.00		
美罗培南	0.00	0.00	0.00	0.00			0.00	0.00	0.00	0.00		
头孢吡肟	100.00	100.00	100.00	100.00			2.41	5.56	16.25	7.99*	23.182	0.000
头孢哌酮/舒巴坦	17.89	9.92	7.34	10.67*	7.332	0.026	10.24	5.56	4.38	6.76		
哌拉西林/他唑巴坦	15.79	8.40	5.65	8.93*	7.882	0.019	13.25	5.56	5.00	7.99*	9.504	0.009
头孢他啶	100.00	100.00	100.00	100.00			4.22	8.64	11.88	8.20*	6.414	0.040
氨曲南	100.00	100.00	100.00	100.00			9.64	9.26	21.88	13.52*	14.203	0.001
阿米卡星	8.42	16.03	16.38	14.39			0.00	9.26	5.63	4.92		
头孢西丁	27.37	15.27	17.51	19.11			15.66	14.20	18.75	16.19		
阿莫西林/克拉维酸	27.37	25.19	21.47	24.07			14.46	19.14	39.38	24.18*	30.957	0.000
头孢噻肟	100.00	100.00	100.00	100.00			17.47	26.54	27.50	23.77		
环丙沙星	77.89	74.81	-	76.11			42.77	26.54	-	34.76		
庆大霉素	64.21	64.12	69.49	66.50			29.52	41.36	43.13	37.91*	7.633	0.022
左氧氟沙星	70.53	74.81	73.45	73.20			41.57	42.59	46.25	43.44		
头孢呋辛	100.00	100.00	100.00	100.00			28.92	49.38	34.38	37.50*	15.646	0.000
哌拉西林	100.00	91.60	-	95.13			54.82	50.00	-	52.44		
头孢唑林	100.00	100.00	100.00	100.00			36.75	52.47	37.50	42.21*	10.476	0.005
复方磺胺甲噁唑	97.89	96.18	96.61	96.77			72.89	80.25	62.50	71.93*	12.672	0.002
氨苄西林	100.00	100.00	100.00	100.00			83.73	84.57	86.88	85.04		

* 3 年间耐药率比较, 差异有显著性

表 4 克雷伯菌属对抗菌药物的耐药率(%)

Table 4 Antimicrobial resistant rates of *Klebsiella spp.* (%)

抗菌药物	克雷伯菌属产 ESBLs 株 (n = 130)						克雷伯菌属非产 ESBLs 株 (n = 204)					
	2006 年	2007 年	2008 年	总耐药率	χ^2	P	2006 年	2007 年	2008 年	总耐药率	χ^2	P
	(n = 36)	(n = 35)	(n = 59)				(n = 63)	(n = 73)	(n = 68)			
亚胺培南	0.00	0.00	0.00	0.00			0.00	0.00	0.00	0.00		
美罗培南	0.00	0.00	0.00	0.00			0.00	0.00	0.00	0.00		
头孢吡肟	100.00	100.00	47.46	76.15			4.76	4.11	13.24	7.35		
头孢哌酮/舒巴坦	27.78	14.29	5.08	13.85*	9.660	0.008	11.11	0.00	5.88	5.39		
哌拉西林/他唑巴坦	16.67	28.57	28.81	25.38			26.98	5.48	17.65	16.18*	11.696	0.003
头孢他啶	100.00	100.00	40.68	73.08			9.52	6.85	17.65	11.27		
氨曲南	100.00	100.00	86.44	93.85			15.87	9.59	25.00	16.67*	6.061	0.048
阿米卡星	47.22	25.71	37.29	36.92			11.11	12.33	22.06	15.20		
头孢西丁	52.78	25.71	30.51	35.38*	6.808	0.033	19.05	17.81	32.35	23.04		
阿莫西林/克拉维酸	50.00	42.86	40.68	43.85			17.46	15.07	36.76	23.04*	10.946	0.004
头孢噻肟	100.00	100.00	91.53	96.15			9.52	12.33	20.59	14.22		
庆大霉素	75.00	82.86	72.88	76.15			19.05	34.25	38.24	30.88*	6.243	0.044
左氧氟沙星	22.22	34.29	42.37	34.62			7.94	23.29	25.00	19.12*	7.436	0.024
头孢呋辛	100.00	100.00	98.31	99.23			30.16	39.73	39.71	36.76		
头孢唑林	100.00	100.00	100.00	100.00			34.92	47.95	39.71	41.18		
复方磺胺甲噁唑	100.00	100.00	96.61	98.46			68.25	68.49	51.47	62.75		
氨基西林	100.00	100.00	100.00	100.00			98.41	100.00	100.00	99.51		

* 3 年间耐药率比较, 差异有显著性

2.3.3 非发酵 G⁻ 杆菌耐药率 非发酵 G⁻ 杆菌中共分离出铜绿假单胞菌 733 株, 其检出数和占总临床分离菌的构成比呈逐年升高趋势; 该菌对大多数抗菌药物的耐药率也逐年升高, 3 个年度的耐药率比较, 除复方磺胺甲噁唑外, 差异均有显著性, 2008 年其对抗菌药物的耐药率均 > 30%, 其中对亚胺培

南和美罗培南的耐药率分别达到了 55.45% 和 41.43%。不动杆菌属中主要为鲍曼不动杆菌; 不动杆菌属对亚胺培南和头孢哌酮/舒巴坦的耐药率相对较低, 对其余抗菌药物的耐药率均 > 30%。详见表 5。

表 5 铜绿假单胞菌和不动杆菌属对抗菌药物的耐药率(%)

Table 5 Antimicrobial resistant rates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter spp.* (%)

抗菌药物	铜绿假单胞菌 (n = 733)						不动杆菌属 (n = 232)					
	2006 年	2007 年	2008 年	总耐药率	χ^2	P	2006 年	2007 年	2008 年	总耐药率	χ^2	P
	(n = 164)	(n = 248)	(n = 321)				(n = 56)	(n = 60)	(n = 116)			
阿米卡星	17.07	24.19	35.51	27.56*	20.615	0.000	32.14	35.00	67.24	50.43*	26.321	0.000
头孢吡肟	14.02	25.00	33.64	26.33*	21.884	0.000	30.36	33.33	56.90	44.40*	14.788	0.001
头孢哌酮/舒巴坦	20.73	26.21	31.78	27.42*	6.929	0.031	30.36	15.00	5.17	13.79*	20.245	0.000
头孢他啶	19.51	26.21	32.40	27.42*	9.334	0.009	37.50	41.67	68.10	53.88*	19.092	0.000
哌拉西林/他唑巴坦	21.34	32.66	49.84	37.65*	41.542	0.000	39.29	48.33	60.34	52.16*	7.186	0.028
氨曲南	21.95	35.09	46.42	37.11*	28.501	0.000	73.21	46.67	79.31	69.40*	20.349	0.000
亚胺培南	17.68	37.90	55.45	41.06*	65.525	0.000	8.93	13.33	19.83	15.52		
哌拉西林	26.22	39.92	54.52	43.25*	37.104	0.000	41.07	56.67	81.03	65.09*	29.068	0.000
美罗培南	10.98	41.13	41.43	34.52*	51.802	0.000	25.00	16.67	43.10	31.90*	14.340	0.001
左氧氟沙星	29.88	47.58	50.47	44.88*	19.702	0.000	37.50	38.33	63.79	50.86*	15.530	0.000
环丙沙星	22.56	52.82	-	40.78*	37.435	0.000	41.07	31.67	-	36.21		
庆大霉素	48.17	54.84	63.55	57.16*	11.313	0.003	42.86	56.67	79.31	64.66*	24.221	0.000
头孢噻肟	51.22	68.55	61.68	61.66*	12.540	0.002	39.29	46.67	73.28	58.19*	22.352	0.000
复方磺胺甲噁唑	92.68	98.79	-	96.36			57.14	63.33	83.62	71.98*	16.131	0.000

* 3 年间耐药率比较, 差异有显著性

3 讨论

我院 2006—2008 年共分离病原菌 3 499 株,其分离菌总数有逐年增加的趋势,这表明临床医生越来越重视病原学检查,标本送检意识有所提高。分离率占前 5 位的病原菌分别为大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、克雷伯菌属和不动杆菌属,与本地区其他医院的报道^[1]基本一致。

本研究显示 G⁻ 菌株仍然是我院感染的主要病原菌,G⁺ 菌株在整个临床分离菌中所占比例不高,但是检出数和在细菌性感染病原中所占的比例呈逐年增高趋势,耐药性也越来越严重,而且从全球范围看,耐药的 G⁺ 球菌在重症感染中越来越常见^[2]。MRSA 在金黄色葡萄球菌中的检出率 3 年分别为 60.98%、55.66%和 63.06%,与《2007 年中国 CHINET 葡萄球菌属耐药性监测》报道的平均检出率^[3]接近。

大肠埃希菌和克雷伯菌属是临床上最常见的肠杆菌科细菌,是引起呼吸道和泌尿系统感染的主要病原菌,其耐药的主要机制是产生 ESBLs,导致细菌对 β-内酰胺类抗生素耐药^[4]。我院产 ESBLs 菌株在大肠埃希菌和克雷伯菌属中的检出率逐年上升,3 年总的检出率分别为 45.23%和 38.92%,这可能与近年来临床上三代头孢菌素的大量使用有关。此类菌株对 β-内酰胺类、氨基糖苷类和喹诺酮类抗菌药物的耐药率均高于非产 ESBLs 菌株,尚未发现大肠埃希菌和克雷伯菌属对碳青霉烯类耐药,因此可以选择亚胺培南或美罗培南作为治疗此类细菌所导致严重感染的首选药物。大肠埃希菌对头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、阿米卡星和头孢西丁的耐药率相对较低,均 <30%,而克雷伯菌属只对头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦的耐药率 <30%,说明临床上对于此类病原菌的感染可考虑首先选用含酶抑制剂的复合抗生素。

由于广谱抗菌药物、免疫抑制剂的广泛应用以及侵袭性诊断和治疗措施的不断开展,非发酵 G⁻ 杆菌,尤其是铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和嗜麦芽窄食单胞菌日益增多,其耐药性也异常复杂,给临床的抗感染治疗带来了很大挑战。铜绿假单胞菌的环境适应能力很强,很容易在医院内各种潮湿环境中

生存,是医院感染最常见的病原菌之一,其耐药的主要机制有细菌外膜通透性低、存在“外排泵”和产生各种水解酶等^[5]。本研究显示,铜绿假单胞菌对各类抗菌药物的耐药率均处于较高水平,逐年升高非常明显,其中对亚胺培南和美罗培南的耐药率 2008 年分别达到了 55.45%和 41.43%;耐药率相对较低的抗菌药物有阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦、头孢吡肟和头孢他啶,提示临床上针对铜绿假单胞菌导致的严重感染可考虑选择联合应用 β-内酰胺类抗假单胞菌药与氨基糖苷类(如阿米卡星)或氟喹诺酮类药物;此外还检测到了泛耐药的铜绿假单胞菌。不动杆菌属细菌的生存力很强,常规的消毒剂只能抑制其生长而不能对其彻底杀灭^[6],因此是医院感染的重要机会病原菌,近年来成为研究的热点。本资料中不动杆菌属细菌对头孢哌酮/舒巴坦和亚胺培南的耐药率比较低,提示可选择此类抗菌药物治疗不动杆菌属细菌感染。

细菌耐药已成为临床工作中面临的严峻问题,我们应该进一步加强对于细菌耐药性的监测与分析,严格掌握抗菌药物应用的指征和疗程,提高病原学送检率并根据药敏试验结果选择合适的抗菌药物治疗,同时加强医院感染管理工作以防止耐药菌株的流行和传播。

[参考文献]

- [1] 简翠,孙自镛,李丽,等. 2007 年武汉同济医院细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志,2009,9(1): 42-47.
- [2] Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, et al. Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat [J]. Lancet, 2006, 368(9538): 874-885.
- [3] 朱德妹,胡付品,汪复,等. 2007 年中国 CHINET 葡萄球菌属耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志,2009,9(3): 168-174.
- [4] 张芳,李玉敏,崔琴,等. 产 ESBLs 大肠埃希菌的检出与耐药趋势分析 [J]. 中国感染控制杂志,2009,8(3): 195-197.
- [5] Peterson L R. Squeezing the antibiotic balloon: the impact of antimicrobial classes on emerging resistance [J]. Clin Microbiol Infect, 2005, 11(Suppl 5): 4-16.
- [6] 史俊艳,张小江,徐英春,等. 2007 年中国 CHINET 鲍曼不动杆菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志,2009,9(3): 196-200.