

## 健脾清肠法改善化疗致结直肠癌患者肠屏障功能障碍的临床观察\*

付晓伶, 张彦博, 周荣耀<sup>△</sup>, 王文海

(上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203)

**摘要:** **目的** 观察健脾清肠法改善化疗致结直肠癌患者肠黏膜屏障功能障碍的临床疗效, 并探讨可能作用机制。**方法** 采用随机同期对照原则, 将 82 例患者分成空白对照组 26 例(予单纯化疗)、培菲康组 26 例(予培菲康联合化疗)和中药组 30 例(予健脾清肠方药联合化疗), 经治疗 2 个月, 分别于治疗前后对结直肠癌患者予 KPS 行为状态评分, 中医证候总积分和单项症状积分, 并检测血浆内毒素含量和尿乳果糖/甘露醇排泄率。**结果** 中药组治疗后患者 KPS 评分显著高于对照组( $P<0.05$ ), 其改善脾虚湿热证有效率为 83.33%, 显著高于对照组( $P<0.05$ )。健脾清肠方药对“大便溏薄”、“腹痛”、“纳呆”、“肠鸣”、“倦怠乏力”、“面色萎黄”症状改善明显( $P<0.05$ ), 而空白对照组和培菲康组症状出现不同程度加重。对“大便溏薄”、症状改善与培菲康组作用相近( $P>0.05$ ), 中药组治疗后血浆内毒素含量、尿乳果糖/甘露醇排泄率均显著降低( $P<0.05$ ); 且与培菲康组作用相近( $P>0.05$ )。**结论** 具有健脾清肠功效的中药能修复结直肠癌患者肠黏膜屏障损伤和改善脾虚湿热证的临床症状, 提高生活质量。其可能机制主要是通过降低血内毒素含量和尿乳果糖/甘露醇比值, 从而减少肠黏膜屏障通透性改变, 改善肠屏障功能障碍。

**关键词:** 健脾清肠法; 肠屏障功能障碍; 脾虚湿热证; 结直肠癌; 化疗

**中图分类号:** R273 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2014)03-0051-06

化疗已成为目前结直肠癌患者抗复发转移的主要治疗手段。但是, 对结直肠癌患者给予频繁化疗, 并未明显延长患者的生存期和无病进展期, 反而更易导致肠黏膜屏障功能破坏, 临床多出现恶心、呕吐、腹泻, 黏膜坏死、脱落、便血等不良反应, 严重影响结直肠癌患者的生活质量及预后, 以致于限制化疗药物在临床上的广泛应用<sup>[1]</sup>。因此, 保护肠屏障功能成为治疗结直肠癌患者的关键措施。中医应用具有健脾益气, 清肠化湿等功效的方药治疗肠屏障功能障碍的研究日益深入, 其促进修复、调节免疫和菌群紊乱的疗效肯定<sup>[2]</sup>。本研究旨在前瞻性观察具有健脾清肠功效的方药治疗结直肠癌患者化疗后肠黏膜屏障损害的临床疗效, 初步探讨其作用机制, 为进一步扩大该方在临床应用提供一定的实验依据。

### 1 临床资料

#### 1.1 研究对象

病例选自 2010 年 7 月 1 日-2012 年 3 月 1 日

期间在上海中医药大学附属曙光医院肿瘤科门诊及病房就诊的结直肠癌患者。

#### 1.2 诊断标准

##### 1.2.1 结直肠癌诊断及分期

有明确的细胞学和手术病理学确诊的结直肠癌。参照 2010 年 NCCN(美国国立综合癌症网络)结直肠癌指南中更新的第七版 AJCC(美国肿瘤联合会)分期标准对结直肠癌患者进行疾病分期<sup>[3-4]</sup>。

##### 1.2.2 肠屏障功能障碍诊断依据

根据中华医学会消化病学分会制定的诊断依据如下<sup>[5-7]</sup>: ①患者存在可能导致肠屏障功能障碍的危重疾病; ②在原发病基础上出现腹痛、腹胀、腹泻或便秘或消化道出血, 不能耐受食物等症状以及肠鸣音减弱或消失等体征(需要排除麻醉和药物引起的肠鸣音变化); ③血浆内毒素水平增高(ELISA 法 $>55.34\text{EU/L}$ ); ④通透性增加(高效液相色谱分析 L/M $>0.178$ )或肠低灌注(尿液 24h IFABP ELISA 法 $>17\text{ng}$ ); ⑤血腹水培养细菌阳性而无其它明确的

\* 基金项目: 上海市卫生局科研项目(20139173); 上海市教委科研项目(2013JW045)

收稿日期: 2014-03-21

作者简介: 付晓伶(1978-), 女, 黑龙江齐齐哈尔人, 主治医师, 研究方向: 中医药防治大肠癌临床研究。

<sup>△</sup>通信作者: 周荣耀, E-mail: zhoury1357@hotmail.com

感染病灶。综上所述,①+②为诊断所必须条件;①+②+③+④或①+②+⑤项可基本确诊,具备①+②+③可作为拟诊病例。

### 1.2.3 中医证候

本研究参照《上海市中医病证诊疗常规第二版》、《中药新药临床研究指导原则》并结合本课题组临床实践经验,归纳结直肠癌化疗后患者脾虚湿热证的证候特点<sup>[8-9]</sup>。湿热蕴结证主证:①腹部阵痛,便中夹血;②里急后重,肛门灼热,大便稀澹;③舌质红,苔黄腻。次证:①神疲乏力;②纳呆;③面色萎黄;④脉滑数。具备主证1项,兼具次证2项,即可确诊。

### 1.3 纳入标准

①全部病例均经细胞学 and 手术病理学确诊为结直肠癌患者,3个月内已行4次以上化疗;②临床症状为腹泻、腹痛、便秘等,诊断符合肠屏障功能障碍的患者,性别不限,年龄18~75岁;③患者一般情况好,KPS评分>60分,预计生存期>3个月;④中医辨证为脾虚湿热证;⑤所有研究对象2周内未使用过微生态活菌制剂;⑥自愿接受本研究计划观察,能随访,依从性好。

### 1.4 排除标准和脱落标准

①年龄在18岁以下,75岁以上者。②诊断不明的不纳入观察范围。③观察期间病情进展,危及生命。④孕妇和哺乳妇女除外。精神异常,癫痫患者除外。⑤未行检测者。患者失访。⑥中医辨证非脾虚湿热证。

### 1.5 病例来源一般资料

根据上述标准,共纳入经病理确诊,已接受至少4次化疗的结直肠癌患者86例,根据随访结果,剔除脱落病例4例,实际观察患者82例,采用非随机同期对照的试验设计方案,将患者分成空白对照组26例,培菲康组26例,固肠方组30例。空白对照组男性15例,女性11例;中位年龄(53.6±9.1)岁;腺癌17例,粘液腺癌7例,未分化癌2例;II期患者12例,III期患者9例,IV期患者5例。培菲康组男性16例,女性10例;中位年龄(55.3±7.8)岁;腺癌16例,粘液腺癌8例,未分化癌2例;II期患者10例,III期患者11例,IV期患者5例。固肠方组男性17例,女性13例;中位年龄(52.4±8.3)岁;腺癌21例,粘液腺癌6例,未分化癌3例;II期患者10例,III期患者12例,IV期患者8例。化疗期

间出现的不良反应予以对症处理。3组在性别、年龄、疾病分期方面均无显著差异( $P>0.05$ )。

## 2 研究方法

### 2.1 分组及给药

采用随机、同期对照的试验设计研究,空白对照组给予单纯化疗,化疗方案(CF 200mg d1-d5, 5-FU 500mg d1-d5, L-OHP 200mg d1),3周后重复。培菲康组在化疗同时给予培菲康(上海信谊制药有限公司,生产批号:04720101018),420 mg/次,每日2次,温开水溶解后口服,1个月为1个疗程,连服2个疗程。

中药组在化疗基础上加减具有健脾清肠功效的方药(其方药组成:党参9g,黄芪15g,白术9g,茯苓9g,甘草6g,煨葛根15g,黄芩9g,黄连9g。功效:健脾益气化湿清热;由曙光医院中草药房提供并按标准流程煎煮制备,每日1剂,水煎液封装为2袋,160mL/袋),每次口服1袋,分早晚2次口服,连服1个月为1个疗程,均治疗2个疗程后观察疗效。

### 2.2 合并用药

除研究用药外,治疗期间禁止使用其它影响与治疗组和对照组药物疗效相同或相近的中药和西药,但可根据患者的病情需要,给予化疗期间必需的对症处理及营养支持疗法,并进行相应的记录。

本研究要求患者在随访时必须将正在服用的所有药物带来,以检查患者的合并用药。合并疾病所必须继续服用的药物,或其他治疗必须在研究病历记录药名(或其它疗法名)、用量、使用次数和时间等,以便总结时加以分析和报告。

## 3 观察指标

### 3.1 生存质量

参照KPS评分标准<sup>[10]</sup>进行评估。

### 3.2 临床证候

参照《中药新药治疗结直肠癌的临床指导原则》、《上海市中医病证诊疗常规》中结直肠癌中医证候评分标准进行临床辨证以及证候评分<sup>[7-8]</sup>,分别观察患者的腹胀、腹痛、恶心呕吐、纳呆、神疲乏力等证候,按无、轻、中、重分别用(-)、(+)、(++)、(+++)表示,以无(-)为0分、轻(+)为1分、中(++)为2分、重(+++)为3分进行评分,并累计积分。

疗效标准<sup>[9]</sup>:治疗后脾虚湿热证的临床证候积分值下降 $\geq 2/3$ 为明显改善;治疗后临床证候积分

值下降 $\geq 1/3$ ,但 $< 2/3$ 为部分改善;治疗后临床证候积分值下降 $< 1/3$ 为无改善。

### 3.3 血浆内毒素、尿甘露醇/乳果糖排泄率检测

#### 3.3.1 血浆中内毒素含量测定

按《中国药典》2010年版二部附录XI E“细菌内毒素检查法”方法2光度测定法中动态浊度法规定进行<sup>[11]</sup>,取样本0.1mL加入等量鲎试剂进行测试,1h自动判读,以标准曲线直线方程计算结果。正常人的血浆内毒素标准曲线: $\text{Log}(y)=2.97-0.18 \times \text{log}(x)$ ;  $R^2=0.995$ ; 正常人血浆内毒素参考范围为0.001-0.004<sup>[12]</sup>。

#### 3.3.2 尿乳果糖/甘露醇含量测定

样品经稀释、净化、过滤后进行色谱分析,以氢氧化钠-乙酸钠梯度淋洗液为流动相,流速1.0 mL/min,采用Carbopac PA1(250×4mm)阴离子交换柱分离,脉冲积分安培检测器(PAD)检测,外标法定量<sup>[13]</sup>。正常人的尿乳果糖/甘露醇含量比值的参考范围0.020~0.032<sup>[14]</sup>。

## 4 统计学处理

采用SPSS16.0统计软件系统处理,数据以均数 $\pm$ 标准差( $M \pm SD$ )表示;采用配对 $t$ 检验、wilcoxon秩和检验分析治疗前后差异,Kruskal-Wallis、Mann-Whitney秩和检验等分析偏正态分布的各组组间差异。

## 5 结果

### 5.1 随访结果

根据随访结果,纳入86例患者中,有4患者失访,其中有2例在随访期内出现死亡。固肠方组1例,培菲康组1例,空白对照组2例,未能得到随访结果。其余患者随访时间从1个月至21个月不等,其中有82例随访时间在3个月以上。其中有35例患者经影像学或细胞学证实疾病进展,固肠方组II-III期患者有10例,分别为腹水检查证实复发,肋骨转移,腹腔转移各2例;IV期患者4例出现死亡;培菲康组II-III期患者有10例分别为CT证实肺转移2例,腹腔复发1例,肝转移2例,IV期患者3例出现肝、肺病灶较前明显增大;2例肠梗阻发生。空白对照组II-III期患者有15例分别为CT证实肺转移3例,腹腔复发2例,肝转移2例,IV期患者4例出现肝、肺病灶较前明显增大;4例出现肠梗阻。

### 5.2 对生存质量的影响

采用配对 $t$ 检验比较各组患者治疗前后均数,

经2个月治疗,空白对照组和培菲康组治疗后KPS评分分值显著降低( $P < 0.05$ ),差异有统计学意义;中药组治疗后KPS分值有升高趋势( $P > 0.05$ ),差异无统计学意义,提示中药组在改变结直肠癌患者KPS评分方面具有优势,健脾清肠治法有提高患者生活质量的作用(见表1)。

表1 各组患者KPS评分变化情况( $M \pm SD$ )

组别	例数	治疗前	治疗后
空白对照组	26	66.923 $\pm$ 6.794	61.154 $\pm$ 9.931*
培菲康组	26	68.077 $\pm$ 6.939	64.231 $\pm$ 8.567
中药组	30	69.667 $\pm$ 6.687	70.667 $\pm$ 7.849*

注:治疗前后比较,\* $P < 0.05$ 。

### 5.3 各组治疗前后脾虚湿热证候总积分的变化

入院时各组患者中医症状总积分经统计学分析, $P > 0.05$ ,无显著性差异,具有可比性(见表2)。采用配对 $t$ 检验比较各组患者治疗前后均数,经2个月治疗,空白对照组和培菲康组治疗后中医症状总积分分值出现不同程度升高( $P < 0.05$ ),中药组治疗后总积分显著下降( $P < 0.05$ ),差异有统计学意义,提示中药组能明显改善结直肠癌患者脾虚湿热证的临床症状。

表2 各组结直肠癌患者治疗前后中医症状总积分比较( $M \pm SD$ )

组别	例数	治疗前症状积分	治疗后症状积分
空白对照组	26	21.12 $\pm$ 8.80	37.46 $\pm$ 13.60
培菲康组	26	21.96 $\pm$ 9.00	26.19 $\pm$ 9.88*
中药组	30	20.77 $\pm$ 11.14	13.30 $\pm$ 8.05**

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ 。与空白对照组比较,\*\* $P < 0.05$ 。

### 5.4 各组临床疗效比较

中药组治疗后明显改善14例,部分改善11例,无改善5例;培菲康组明显改善8例,部分改善10例,无改善8例;空白对照组明显改善2例,部分改善8例,无改善16例;经统计学处理,Kruskal-Wallis秩和检验比较3组中医证候疗效,卡方统计, $\chi^2=25.849$ , $P=0.000$ ( $P < 0.05$ ),差异有统计学意义,再用Mann-Whitney秩和检验对两组两两比较,与对照组比较,培菲康组和中药组总有效率显著提高, $P < 0.05$ ;与培菲康组比较,中药组有效率虽有显著提高,但 $P > 0.05$ ,无显著性差异。提示培菲康和具有健脾清肠功效的中药均具改善患者的临床证候,且疗效相当(见表3)。



表3 各组反复化疗后的结直肠癌患者中医证候改善情况比较

组别	例数	明显改善	部分改善	无改善	总有效率/%
空白对照组	26	2	8	16	38.46
培菲康组	26	8	10	8	69.23*
中药组	30	14	11	5	83.33* <sup>△</sup>

★与空白对照组比较有显著性差异( $P<0.05$ );<sup>△</sup>与培菲康组比较有显著性差异( $P<0.05$ )

5.5 各组治疗前后单项中医症状积分比较

各组患者治疗前中医单项症状积分经统计学分

析, $P>0.05$ ,无显著性差异,各组具有可比性(见表4)。

因上述症状数据不符合正态分布,故经 wilcoxon 秩和检验统计分析,中药组治疗后“大便溏薄”、“腹痛”、“纳呆”、“肠鸣”、“倦怠乏力”、“面色萎黄”等症状明显改善( $P<0.05$ ),有显著性差异。而空白对照组和培菲康组症状出现不同程度加重。对大便溏薄症状,健脾清肠中药和培菲康均能明显改善,且疗效相似( $P>0.05$ )。表明健脾清肠方药对“大便溏薄”、“腹痛”、“纳呆”、“肠鸣”、“倦怠乏力”、“面色萎黄”症状改善的疗效显著。

表4 各组结直肠癌患者治疗前后单项症状积分比较(M±SD)

症状	空白对照组	培菲康对照组	中药组
腹部疼痛	1.46±0.86	2.04±1.08*	1.50±0.91
大便黏液脓血	0.38±0.50	1.81±1.10*	0.58±0.58
肛灼热里急后重	0.54±0.51	2.04±1.08*	0.35±0.49
纳呆	0.85±0.68	2.19±0.69*	0.85±0.73
肠鸣	1.27±0.83	2.27±0.83*	1.38±0.85
大便溏薄	1.54±0.95	2.23±0.86*	1.58±0.99
倦怠乏力	1.92±0.89	2.69±0.55*	1.73±0.78
面色萎黄	0.81±0.69	2.08±0.89*	0.85±0.73
腰膝酸软	0.88±0.59	2.23±0.86*	0.85±0.73
大便燥结	1.46±0.86	1.54±0.91	1.50±0.91
脱肛下坠	1.46±0.86	1.65±0.89*	1.58±0.86

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与培菲康组比较,<sup>△</sup> $P>0.05$ 。

5.6 各组治疗前后肠黏膜屏障功能障碍变化

5.6.1 各组患者治疗前后血内毒素比较

入组前经反复化疗后肠黏膜屏障损伤的结直肠癌患者均出现不同程度的内毒素血症,各组间患者的血内毒素含量差异无统计学意义( $P>0.05$ ),3组具有可比性(见表5)。

经2个月治疗后各组患者内毒素含量均出现不同程度的下降,尤其是与空白对照组相比,中药组和培菲康组血浆内毒素含量变化明显( $P<0.05$ );

表5 各组结直肠癌患者治疗后血浆内毒素含量变化(M±SD) 单位:EU/mL

组别	例数	血浆内毒素治疗前后差值
空白对照组	26	0.917±0.601
培菲康组	26	-0.109±0.171*
中药组	30	-0.124±0.145* <sup>△</sup>

注:与空白对照组比较,\* $P<0.05$ ;与培菲康组比较,<sup>△</sup> $P>0.05$ 。

中药组和培菲康组相比,两者内毒素含量变化相近( $P>0.05$ );见表5。提示健脾清肠治法和培菲康均可明显降低肠黏膜屏障损伤的结直肠癌患者血浆内毒素含量。

5.6.2 各组患者尿乳果糖/甘露醇比值比较

入组前经反复化疗后肠黏膜屏障损伤的结直肠癌患者均出现不同程度的肠通透性增加,各组间患者的尿乳果糖/甘露醇比值差异无统计学意义( $P>0.05$ )。3组具有可比性(见表6)。

表6 各组患者治疗前后尿乳果糖/甘露醇比值变化(M±SD)

组别	例数	尿 L/M 比值治疗前后差值
空白对照组	26	0.425±0.347
培菲康组	26	-0.062±0.265*
中药组	30	-0.296±0.229* <sup>△</sup>

注:与空白对照组比较,\* $P<0.05$ ;与培菲康组比较,<sup>△</sup> $P>0.05$ 。

经2个月治疗后各组患者尿乳果糖/甘露醇比值均出现不同程度的下降,与空白对照组相比,中药组和培菲康组尿乳果糖/甘露醇比值变化明显( $P < 0.05$ );中药组和培菲康组相比,两者尿乳果糖/甘露醇比值变化相近( $P > 0.05$ ),见表6。提示健脾清肠方药和培菲康均可明显降低肠黏膜屏障损伤的结直肠癌患者尿乳果糖/甘露醇比值含量,改善肠通透性。

## 6 讨论

化疗药物对结直肠癌患者的肠屏障具有破坏作用,减少肠黏膜有效吸收面积引起营养物质吸收障碍和不同程度的腹泻。临症以腹痛、腹胀、大便稀溏或秘结、里急后重、纳食欠佳等脾虚湿热证为主,类似中医的“泄泻”,“腹痛”,“便血”等疾病。血内毒素和尿乳果糖/甘露醇排泄率是评价肠黏膜屏障损伤程度最常用的指标。本研究发现,结直肠癌患者化疗后L/M比值较正常人L/M(0.020-0.032)<sup>[13]</sup>显著增高,血浆内毒素含量较正常人(0.001-0.004)<sup>[12]</sup>明显增高,表明可能与多次化疗导致肠黏膜损伤,黏膜上皮水肿,上皮细胞膜及细胞间连接断裂,细胞坏死或凋亡,导致肠通透性增加,内毒素进入血循环,肠屏障功能受损害。研究<sup>[14]</sup>证实,化疗时肠屏障功能障碍的发生与化疗药物、剂量及化疗频率有关,亦与患者疾病分期相关。目前,广泛应用培菲康调节肠道菌群失调。其对肠屏障功能的保护机制有4个方面<sup>[15]</sup>:①定植拮抗作用,维持肠内菌群平衡,抑制致病菌繁殖;②促进肠紧密连接相关蛋白表达;③改善肠道免疫功能;④形成生物屏障,改善菌群失调。

近年来,中医药治疗肠黏膜损伤的相关机理研究日益增多。文献<sup>[16-18]</sup>显示,化疗致肠屏障功能障碍虽证型各异,但肠间多有积滞,所以临床治疗多遵循腑病“六腑以通为用”之说<sup>[19]</sup>和“通补兼施”的理论<sup>[20-21]</sup>。本文提出健脾清肠法治疗反复多周期化疗致结直肠癌肠屏障功能障碍的主要组方依据:一是结合中医理论与现代医学对肠屏障功能障碍疾病的多角度研究;二是对结直肠癌常用西医治疗现状分析;三是根据实际临床观察及总结。基于上述认识,本研究应用了科室长期使用的具有健脾益气、清肠化湿功效的自拟方药进行临床研究,全方由党参9g,黄芪15g,白术9g,茯苓9g,甘草6g,煨葛根15g,黄芩9g,黄连9g八味中药组成。分析该方的配伍组成,除外四君子汤为中医健脾之良方外,

黄芩、黄连有清胃肠湿热的作用,葛根有解肌、升阳止泻的作用,三药合奏,共同发挥中医治法中的“通”法和“清”法,本方通补兼施,寓清于补,补益为本方之大法,并蕴含中医“通补兼施”的核心思想。本研究发现,治疗后培菲康组和中药组治疗后内毒素变化与尿L/M比值变化较治疗前明显降低,且趋势具有一致性、同向性的特点,故提示:健脾清肠方药与培菲康均能改善肠屏障功能障碍。与空白对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。即以四君子汤为代表的健脾理气药物配合清热化湿之剂如葛根芩连汤类服用后能明显改善患者肠屏障功能障碍的症状如泄泻便秘交作、腹痛腹胀、便血、里急后重等。该结果与文献<sup>[22-24]</sup>报道一致。笔者认为,化疗后肠黏膜屏障损伤发病机制主要有2方面:第一,化疗使患者肠道细菌感染的易感性大大增加,引起肠黏膜的感染性炎症,最终导致肠功能紊乱的症状;第二,化疗药物可引起肠黏膜的非感染性炎症,主要是化学性炎症,它主要通过外周神经致敏的机制导致肠功能紊乱的症状。

总之,以中医“通补兼施”理论为指导,辨证论治为核心,应用健脾清肠为主的中医综合治疗能明显改善多周期化疗致结直肠癌患者肠屏障功能障碍,减轻患者临床症状,提高患者生活质量。其可能机制主要是通过明显降低血内毒素含量,和尿乳果糖/甘露醇比值,从而减少肠黏膜屏障通透性改变,改善肠屏障功能障碍。目前,其机制仍需要动物实验研究不断探索和论证。

## 参考文献:

- [1] 蒙焯. 化疗药物对肠黏膜屏障的损伤及其防治[J]. 医学综述, 2012, 18(9): 1325-1327.
- [2] 华永庆, 段金彪, 钱大玮, 等. 胃肠道系统功能评价技术体系的建立及其在中药配伍禁忌研究中的应用[J]. 世界科学技术, 2012, 14(3): 1553-1561.
- [3] Stephen BE, David RB, Carolyn CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual[J]. Berlin: Springer, 2010, 14(7): 143-164.
- [4] 刘荫华, 徐玲, 姚宏伟. 2010 结直肠癌诊治观点科学解读[J]. 中国实用外科杂志, 2010, 30(9): 763-768.
- [5] 郭传勇, 王兴鹏. 加强肠道屏障功能障碍的临床诊治研究[J]. 上海医学, 2010, 33(1): 98-99.
- [6] 中华医学会消化病学分会. 肠屏障功能障碍临床诊治建议[J]. 中华消化杂志, 2006, 26(9): 620.
- [7] 黄晓曦, 王兴鹏, 吴恺, 等. 肠屏障功能障碍临床评估指标建立的初步研究[J]. 中华消化杂志, 2006, 28(8): 519-