

# 《胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识2013更新》解读

范颖, 赵红, 谢雯(首都医科大学附属北京地坛医院 肝病中心, 北京 100015)

胆汁淤积性肝病是临床常见疾病, 近年来, 对该病的诊断治疗取得迅速进展。2009年《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》与《中国肝脏病杂志(电子版)》编辑部组织国内部分专家对相关资料进行整理分析, 形成了《胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识》, 对临床医师规范化诊断及治疗胆汁淤积性肝病起到一定作用。

胆汁淤积性肝病共同特征为胆汁淤积, 其临床表现各异, 具有其各自的诊断标准及治疗特殊性, 这一特性要求临床医师应在规范化基础上进行个体化治疗以达到最佳治疗效果。随着临床经验的积累及诊疗技术的开展, 2013年专家委员会对《共识》的部分内容进行更新。本文在已发表的胆汁淤积性肝病相关指南及共识2013的基础上, 结合临床实践中的常见问题进行解读。

## 1 关于胆汁淤积性肝病的诊断

**1.1 胆汁淤积性肝病的相关定义** 胆汁淤积性肝病是各种原因引起的胆汁形成、分泌和(或)胆汁排泄异常引起的肝脏病变<sup>[1]</sup>。从胆汁代谢异常发生部位可分为肝内胆汁淤积和肝外胆汁淤积。从病因上, 可分为肝细胞性胆汁淤积、胆管细胞性胆汁淤积及混合性胆汁淤积。从病程上, 当胆汁淤积持续超过6个月则定义为慢性胆汁淤积。从实验室检查方面, 建议AKP水平高于1.5倍正常值上限(ULN), 并且 $\gamma$ -GT水平高于3倍ULN可诊断胆汁淤积性肝病, 而其临床表现有不同程度的黄疸、乏力、皮肤瘙痒, 少数伴有脂肪泻等。

## 1.2 AKP、 $\gamma$ -GT在胆汁淤积性肝病诊断中的意义

**1.2.1 AKP与胆汁淤积性肝病** AKP广泛分布于人体各脏器官中, 其中以肝脏为最多, 其次为肾脏, 骨骼、肠、和胎盘等组织。在肝脏中AKP表达与肝细胞和胆管细胞的顶端, 并大量分泌于胆汁中。AKP为膜结合性酶, 在肝细胞内AKP与脂性酶紧密结合, 当肝脏受到损伤或者功能障碍时经淋巴道和肝窦进入血液, 同时由于肝内胆道胆汁排泄障碍, 反流入血而引起血清碱性磷酸酶明显升高。

**AKP升高的临床意义:** 成人(>15岁)正常值40~150 U/L; 血清AKP的升高是诊断肝脏疾病的标志。AKP明显增高(>3倍)主要见于肝内外胆汁淤积的相关疾病, 但轻微升高(2~3倍)则可见于多种肝病。AKP对凡能干扰肝血

流的肝内外疾病均甚敏感, 在部分胆道梗阻时AKP升高可大大早于其他试验的异常。除了肝胆疾病外, 一些骨骼疾病(如纤维性骨炎、佝偻病、骨转移癌)也会出现AKP升高。而肝脏AKP和骨AKP这两种同工酶在电泳图上的位置非常接近, 因此临床上对于两者的鉴别诊断比较困难, 通常需要通过测定其他与胆汁淤积相关的肝酶如GGT等评估是否来源于肝脏。

**1.2.2  $\gamma$ -GT与胆汁淤积性肝病** 健康人组织中的 $\gamma$ -GT主要存在于具有分泌和吸收作用的细胞胞膜和微粒体中, 在肾脏含量比较丰富, 此外在胰、肝、脾、肺、脑、肠、心脏、前列腺都有发现。在肝内主要分布于肝细胞浆和肝内胆管上皮中, 正常人血清中 $\gamma$ -GT主要来自肝脏。血清谷氨酰转移酶是肝和胆道等多种细胞所分泌的一种代谢酶。一般认为, 此酶在血清中的升高与胆道疾病或肝脏疾病有关。长期以来在临床上做为肝功能或肝、胆疾病的重要提示指标。成人肝 $\gamma$ -GT主要存在于肝小叶周边区, 该区富含胆管上皮细胞, 当肝内胆汁合成亢进或排出受阻时, 胆汁反流入血、胆管上皮细胞结构破坏或渗透性改变, 细胞膜中 $\gamma$ -GT释放, 导致血清中 $\gamma$ -GT升高。

**1.2.3  $\gamma$ -GT升高的临床意义** 大多数肝胆疾病 $\gamma$ -GT都会增高, 最主要见于肝癌、肝内外胆管阻塞和酒精性肝病。 $\gamma$ -GT存在多种同工酶, 但并没有发现与某种肝胆疾病存在明显相关性的同工酶谱。除了肝胆疾病, 甲亢、心肌梗死、胰腺炎、神经疾病、肾功能不全等都可出现 $\gamma$ -GT升高。因此用于鉴别肝胆疾病的临床价值是有限的。 $\gamma$ -GT的增高比其他肝脏酶出现更早, 持续时间更长, 在肝酶中敏感性最高, 但其特异性却比较低, 需与其它疾病鉴别诊断。

**1.2.4 EASL指南** EASL指南中明确指出在无症状胆汁淤积患者中, 早期的生物化学异常往往表现为血清碱性磷酸酶(AKP)和 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶( $\gamma$ -GT)水平升高, 建议对AKP > 1.5 × 正常上限(ULN)、 $\gamma$ -GT > 3 × ULN者进行进一步检查以明确诊断。目前国内肝内胆汁淤积的诊断基本上是直接引用欧洲指标, 尚无符合中国人临床诊断的AKP与 $\gamma$ -GT的诊断标准。AKP与 $\gamma$ -GT对胆汁淤积性肝病诊断的敏感性都很高, 但据资料分析看来各自的特异都不是很好, 是否可以单独使用作为胆淤诊断标准或者两者同时降低标准用于诊断值得临床探讨。

## 2 成人胆汁淤积性肝病的诊断流程<sup>[2,3]</sup>

(1)询问病史、既往史、家族史、药物治疗史和酒精摄入情况。

(2)体格检查。

(3)腹部超声、CT检查,以除外肝外胆管阻塞,必要时可行超声内窥镜(EUS)检查以评价远端是否存在胆道梗阻。

(4)磁共振胰胆管成像(MRCP)对于未能解释的胆汁淤积患者可以进行,诊断性内窥镜逆行胰胆管造影(ERCP)应该用于高度选择的病例,如果预期无治疗需要,MRCP或EUS应优先于ERCP,这是由于ERCP相关并发症的发生率和病死率高于EUS及MRCP。

(5)实验室检查包括肝功能、肝炎病毒血清学标志物检查以及筛查肝病自身抗体等。

(6)对于未能解释的肝内胆汁淤积或AMA阴性患者可考虑肝组织活检。

对胆汁淤积性肝病治疗的关键是病因的诊断,明确诊断后进行有效的个体化治疗,才能达到预期的效果。从《共识》的诊断流程中看到,虽然目前先进的临床检查手段不断地发展,使得疾病的确诊率及诊断的准确率明显升高,但针对临床综合征,病史询问及体格检查仍然被排在首要位置。病史询问中,肝外临床表现、既往史、家族史及用药史尤为重要。临床医师如能进行详细有效的病史收集,可以更有条理的安排检查,缩短确诊所需的时间,提高确诊率。

从流程中可看到,当实验室检查指标AKP、 $\gamma$ -GT和(或)结合胆红素异常,提示胆汁淤积时,除病史收集及查体外,其中,超声及CT检查是鉴别肝内、肝外胆汁淤积的一线无创性成像方法,肝外胆汁淤积则可表现为局部损伤及胆管扩张;对于慢性肝内胆汁淤积的成人则需要进行肝炎病毒血清学标志物检查以及筛查肝病自身抗体,常见病毒性肝炎、原发性胆汁性肝硬化等自身免疫疾病可由此明确;如上述检查仍未明确病因,则需要进一步进行磁共振胰胆管成像(MRCP)、超声内窥镜(EUS)、诊断性内窥镜逆行胰胆管造影(ERCP),必要时需要考虑肝组织活检术,进行病理检查。

## 3 胆汁淤积性肝病的治疗

首先需要强调针对导致胆汁淤积性肝病不同原因进行有针对性的治疗。对于基本病因明确的胆汁淤积性肝病,应予以根治或控制病因治疗。临床中,因感染导致的胆汁淤积应予以有效的抗感染治疗;因药物及酒精导致胆汁淤积应立即停止使用可疑药物及戒酒;各种病毒性肝炎导致胆汁淤积,则需进行有效的早期的抗病毒治疗,以达到控制病程进展的目标。肝外胆汁淤积性肝病常见病因有肿瘤及结石,因肿瘤所致的梗阻,形成胆汁淤积后可通过手术对肿瘤实施切除,不能切除的病例可内窥镜下进行支架植入等方式缓解梗阻;而结石导致的胆汁淤积,可通过ERCP和内窥镜下碎石或手术取石消除梗阻的方式以达到治愈的效果。共识中重点介绍了几种常见胆汁淤积性肝病的

治疗,并提出了相关的推荐意见,简单介绍如下。

**3.1 原发性胆汁性肝硬化的治疗** 原发性胆汁性肝硬化(PBC)是一种慢性胆汁淤积性疾病,病程呈进行性,可延续数十年。熊去氧胆酸(UDCA)在PBC治疗过程中的临床应用效果已被明确肯定,正确应用UDCA(13~15 mg/kg)不仅可显著改善PBC患者的肝脏生物化学参数,还可显著改善肝脏组织学,在提高长期生存率方面亦取得了良好效果。一般来说,病程越短的患者(如I、II期)对UDCA应答越好。评判对UDCA良好的生物化学应答标准是治疗1年时AKP较治疗前水平下降超过40%或恢复正常<sup>[4]</sup>,或治疗1年后血清胆红素水平 $\leq 17 \mu\text{mol/L}$ ,  $\text{AKP} \leq 3 \text{ ULN}$ 且 $\text{AST} \leq 2 \text{ ULN}$ <sup>[5]</sup>。对于如何治疗对UDCA生物化学应答欠佳的患者,目前还没有达成共识,数项探索性研究表明,布地奈德(6~9 mg/d)<sup>[6]</sup>联合UDCA治疗可进一步改善PBC患者的生物化学和组织学改变。此外,有研究表明对于早期的对UDCA应答不佳的PBC患者,联合应用苯扎贝特治疗可以改善胆汁淤积。另一项中国的研究表明联合应用非诺贝特治疗UDCA应答不佳的患者可以改善肝脏生物化学指标<sup>[7,8]</sup>。肝移植技术的开展,使更多的晚期患者得以延长生存时间。

### 相关推荐意见:

(1)PBC患者,包括无症状患者,应使用UDCA[13~15 mg/(kg·d)]长期治疗,这种生物化学应答应在治疗1年后评估。

(2)对于如何治疗对UDCA生物化学应答欠佳的患者,目前还未达成共识。

(3)除外其他原因,表现为血清胆红素水平超过6 mg/dl(103  $\mu\text{mol/L}$ )的疾病晚期患者或生活质量不能耐受的失代偿期肝硬化患者,或由于难治性腹水和自发性细菌性腹膜炎、反复静脉曲张破裂出血、肝性脑病或肝细胞癌而预期寿命短于1年的患者,应强烈建议行肝移植术。

**3.2 PBC-AIH重叠综合征的治疗** 关于PBC-AIH重叠综合征的标准化诊断标准仍未确定。一旦确诊PBC,就应当考虑是否存在PBC-AIH重叠综合征,因为对治疗方案存在重要影响,对PBC-AIH重叠综合征患者,联合应用UDCA和糖皮质激素是推荐治疗观点,另一可选方案为开始单独使用UDCA治疗,在一个适当的时间(如3个月时),如果未出现理想的生物化学应答,可以加用糖皮质激素。强的松使用的初始剂量为0.5 mg/(kg·d),直到ALT水平出现下降开始逐渐减量,一般总疗程应在6个月以上。对于需要长期治疗患者,应当考虑小剂量类固醇治疗。

其他一些免疫抑制剂,例如硫唑嘌呤,在重叠综合征患者缺乏观察数据,但是在AIH患者中的成功应用使其成为取代糖皮质激素长期免疫抑制治疗的一种很具吸引力的替代药物。对于糖皮质激素有抵抗的患者,其他免疫抑制剂如环孢素A的治疗作用也有报道。在使用UDCA治疗的患者出现了AIH(序贯重叠)时,免疫抑制剂治疗是必需的<sup>[9]</sup>。

### 相关推荐意见:

对PBC-AIH重叠综合征患者,联合应用UDCA和糖皮质激素是推荐治疗观点,对于需要长期治疗患者,应当考虑

小剂量类固醇治疗。

**3.3 原发性硬化性胆管炎的治疗** 原发性硬化性胆管炎(PSC)是一种慢性、胆汁淤积性肝脏疾病。其特点是胆管炎症性、纤维化性过程,肝内外胆管均可受累。目前尚无治疗PSC的有效药物。UDCA的应用对PSC患者的血清生物化学有一定改善作用,但对患者组织学进展和预后无显著改善作用,故治疗的主要目标为PSC的相关并发症,包括脂溶性维生素缺乏、骨质疏松、大胆管狭窄、胆管癌。

对于胆管严重狭窄的PSC患者进行内窥镜下气囊扩张或放置支架,可显著改善PSC患者的临床症状和生活质量。内窥镜和(或)经皮治疗效果不理想的显著狭窄患者如无肝硬化,建议行手术治疗。上述方面的治疗可以改善患者的生活质量甚至延长患者的生存时间,肝移植是终末期PSC惟一有效的治疗手段。

#### 相关推荐意见:

(1)有明显临床表现及血清学异常伴有进行性胆管扩张和(或)胆管炎的患者,建议行ERCP及内窥镜下治疗以解除或减轻狭窄。内窥镜下治疗无效患者如无肝硬化,建议行手术治疗。

(2)晚期PSC患者中可推荐肝移植治疗,而且在有胆管细胞不典型增生证据的患者或严重复发性细菌性胆管炎时都应当考虑。

**3.4 妊娠期肝内胆汁淤积症的治疗** 妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)为妊娠特有疾病,多为妊娠中后期(6~9个月)出现的胆汁淤积性肝病,以孕妇出现瘙痒、血清学表现为胆汁淤积、一般在分娩后2~3周消退为特征。治疗的目标是缓解瘙痒症状,降低血清总胆汁酸水平,改善肝功能,最终达到延长孕周,改善妊娠结局的目的。

常用药物主要包括UDCA应用后孕妇瘙痒、黄疸和血清肝功能检查均有所改善,妊娠中晚期使用安全性良好<sup>[9]</sup>;SAmE为目前中国SFDA唯一批准用于治疗妊娠期肝内胆汁淤积的药物,可以改善肝脏生物化学指标,亦可以降低剖宫产率,延长孕周等。两者亦可联合治疗。地塞米松在改善症状和生物化学指标、改善妊娠结局方面疗效不确切,应慎重应用,因其对胎儿及新生儿的不良影响,不作为ICP的首选治疗。

#### 相关推荐意见:

(1)UDCA、SAmE均可改善肝功能, SAmE亦可降低剖宫产率,延长孕周。

(2)地塞米松在改善症状和生物化学指标、改善妊娠结局方面疗效不确切,主要应用在妊娠34周前,估计在7天之内可能发生早产的ICP患者,或病情严重需计划终止妊娠的促胎肺成熟。

(3)强调治疗过程中加强胎儿监护,把握终止妊娠时机。

**3.5 药物性胆汁淤积性肝病的治疗** 药物既可引起肝细胞损伤,也可导致胆汁淤积,或两者同时存在,黄疸的出现提示预后不良<sup>[10]</sup>。明确造成胆汁淤积的药物后需立即停止应用所用药物,并避免使用属于同一生物化学家族的药物(以

防止有相关化学结构的药物间的交叉毒性反应)。同时应尽快清除和排泄体内药物。选择包括SAmE、UDCA、还原型谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱等具有明确疗效的药物,尽量简化治疗用药。对于免疫介导的药物性胆汁淤积,可以考虑使用皮质激素治疗。对于药物治疗效果欠佳、病情迁延不愈者,可以酌情考虑人工肝支持治疗<sup>[11]</sup>。

#### 相关推荐意见:

(1)治疗关键是停用和防止重新给予引起肝损伤的药物、属于同一生物化学家族的药物。

(2)简化用药,对于免疫介导的药物性胆汁淤积,可以考虑使用皮质激素治疗。

**3.6 各型病毒性肝炎所致胆汁淤积性肝病的治疗** 各型病毒性肝炎均可引起胆汁淤积型肝炎,8%~48%乙型肝炎病毒相关肝硬化患者存在胆汁淤积,肝内胆汁淤积可能提示疾病进展<sup>[12,13]</sup>。慢性丙型肝炎患者较少出现胆汁淤积,一旦出现,往往提示疾病进展。治疗方面首先强调针对病因进行治疗,即明确相关病原学后进行有效的积极的抗病毒治疗,在此基础上同时进行保肝、改善胆汁淤积治疗。除常规保肝药物外,可选择SAmE<sup>[14]</sup>、UDCA<sup>[15]</sup>、中药制剂,在排除禁忌证情况下,可短程使用肾上腺皮质激素,但要密切监测其不良反应。

#### 相关推荐意见:

(1)需重视病因治疗,同时可选用SAmE、UDCA以及中西医结合治疗。

(2)在排除禁忌证情况下,可短程使用肾上腺皮质激素,但要密切监测其不良反应。

**3.7 酒精性肝病合并胆汁淤积的治疗** 各型酒精性肝病均可发生胆汁淤积,大约25%慢性酒精性肝病合并肝内胆汁淤积,且往往提示预后不良<sup>[16]</sup>。Spahr等<sup>[17]</sup>研究显示,肝组织活检发现胆汁淤积是酒精性肝病3月生存率的独立预测因素。戒酒是酒精性肝病最主要的治疗措施,同时应重视营养支持治疗。常规药物治疗可选择多烯磷脂酰胆碱、甘草酸制剂、水飞蓟类<sup>[18]</sup>、腺苷蛋氨酸<sup>[19-22]</sup>。上述药物的抗氧化、抗感染、保护肝细胞膜及细胞器等作用,在临床应用中可改善肝脏生物化学指标。而针对已进展至酒精性肝硬化患者,需进行并发症的对症治疗。

合并胆汁淤积的重症病例<sup>[23,24]</sup>,如果MDF评分>32且排除胃肠道出血、细菌感染等激素禁忌证,推荐使用肾上腺皮质激素治疗。AASLD的酒精性肝病诊疗指南<sup>[16]</sup>中推荐的预后评估方法是Maddrey判别函数(maddrey discriminant function, MDF),  $MDF = 4.6 \times (\text{患者的凝血酶原时间} - \text{对照凝血酶原时间}) + \text{总胆红素}(\text{mg/dl})$ 。如果使用激素7天内黄疸无消退、提示无应答,应停用激素,避免不良反应发生。文献报道,激素治疗仅有50%患者获益<sup>[25]</sup>。对于MDF>54的重症患者激素治疗可能弊大于利,不推荐使用。

#### 相关推荐意见:

(1)戒酒是酒精性肝病最主要的治疗措施,多烯磷脂酰胆碱、甘草酸制剂、水飞蓟类、腺苷蛋氨酸为目前临床常用药物。



(2)合并胆汁淤积的重症病例,如果MDF评分 $> 32$ ,且排除胃肠道出血、细菌感染等激素禁忌证,推荐使用肾上腺皮质激素治疗。

#### 参考文献

- [1] Heathcote EJ. Diagnosis and management of cholestatic liver disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2007,5:776-782.
- [2] Chapman R, Fevery J, Kalloo A. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis[J]. Hepatology,2010,51:660-678.
- [3] Invernizzi P, Lleo A, Podda M. Interpreting serological tests in diagnosing autoimmune liver diseases[J]. Semin Liver Dis,2007,27:161-172.
- [4] Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid[J]. Gastroenterology,2006,130:715-720.
- [5] Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis[J]. Hepatology,2008,48:871-877.
- [6] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases[J]. J Hepatol,2009,51:237-267.
- [7] Honda A, Ikegami T, Nakamuta M, et al. Anticholestatic effects of bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis treated with ursodeoxycholic acid[J]. Hepatology,2012,57:1931-1941.
- [8] Han XF, Wang QX, Liu Y. Efficacy of fenofibrate in Chinese patients with primary biliary cirrhosis partially responding to ursodeoxycholic acid therapy[J]. J Dig Dis,2012,13:219-224.
- [9] Gurung V, Middleton P, Milan SJ, et al. Interventions for treating cholestasis in pregnancy[J]. Cochrane Database Syst Rev,2013, 24:CD000493.
- [10] Suk KT, Kim DJ. Drug-induced liver injury: present and future[J]. Clin Mol Hepatol,2012,18:249-257.
- [11] Chou JW, Yu CJ, Chuang PH, et al. Successful treatment of fosinopril-induced severe cholestatic jaundice with plasma exchange[J]. Ann Pharmacother,2008,42:1887-1892.
- [12] Peng CY, Chien RN, Liaw YF. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: benefits of antiviral therapy[J]. J Hepatol,2012,57:442-450.
- [13] Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B[J]. Hepatology,2009,49: S156-S165.
- [14] Xie W, Zhao H, Chen Y, et al. A retrospective, multi-Center, post-marketing observational study to evaluate the effectiveness of ademetionine 1, 4-butanedisulfonate injection treatment in Chinese patients with intrahepatic cholestasis caused by viral hepatitis[J]. Infect Int(Electro Edit),2013,2:71-80.
- [15] 张学凤, 郭辉. 熊去氧胆酸胶囊治疗老年戊型淤胆型肝炎的临床观察[J]. 中国老年保健医学,2008,6:62.
- [16] O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ, et al. Alcoholic liver disease[J]. Hepatology,2010,51:307-328.
- [17] Spahr L, Rubbia-Brandt L, Genevay M, et al. Early liver biopsy, intraparenchymal cholestasis, and prognosis in patients with alcoholic steatohepatitis[J]. BMC Gastroenterol,2011,11:115.
- [18] Barve A, Khan R, Marsano L. Treatment of alcoholic liver disease[J]. Ann Hepatol,2008,7:5-15.
- [19] Sykora P, Kharbanda KK, Crumm SE, et al. S-adenosyl-L-methionine co-administration prevents the ethanol-elicited dissociation of hepatic mitochondrial ribosomes in male rats[J]. Alcohol Clin Exp Res,2009,33:1-9.
- [20] Andringa KK, King AL, Eccleston HB, et al. Analysis of the liver mitochondrial proteome in response to ethanol and S-adenosylmethionine treatments: novel molecular targets of disease and hepatoprotection[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol,2010,298:G732-G745.
- [21] Mato JM, Camara J, Fernandez de Paz J, et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial[J]. J Hepatol,1999,30:1081-1089.
- [22] 马安林, 郭新珍, 刘霞, 等. 双环醇与多烯磷脂酰胆碱治疗酒精性肝病的疗效比较[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19:471-472.
- [23] 王菲, 王炳元. 糖皮质激素在重症酒精性肝炎治疗中的应用[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19:630-633.
- [24] Barve S, Joshi-Barve S, Song Z, et al. Interactions of cytokines, S-Adenosylmethionine, and S-Adenosylhomocysteine in alcohol-induced liver disease and immune suppression[J]. J Gastroenterol Hepatol,2006,21(Suppl 3):S38-S42.
- [25] Singal AK, Kamath PS, Gores GJ, et al. Alcoholic hepatitis: current challenges and future directions[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2013,6:[Epub ahead of print].

收稿日期: 2013-12-05