

DOI 10.3969/J. ISSN. 1007-6611. 2010. 09. 019

吡柔比星与丝裂霉素 C 比较膀胱灌注预防膀胱肿瘤复发有效性及安全性的 meta 分析

唐良友, 何庆鑫, 胡 轩, 张雁钢* (山西医科大学第一临床医学院泌尿外科, 太原 030001; * 通讯作者, E-mail: urozy@163.com)

摘要: 目的 评价吡柔比星与丝裂霉素 C 膀胱灌注预防膀胱肿瘤复发的有效性和安全性。方法 遵循循证医学的原则, 运用 Cochrane 系统评价的方法, 采用计算机检索 1988-01~2009-12 期间 MEDLINE, EMBASE, Cochrane 图书馆, CNKI, CBM2 disc 等文献资料库, 以及 5 临床泌尿外科杂志 6、5 中华泌尿外科杂志 6、5 现代泌尿外科杂志 6 三种杂志。纳入吡柔比星与丝裂霉素 C 膀胱灌注预防膀胱肿瘤复发有效性和安全性的随机对照试验。由 2 名评价者共同评价所纳入文献的研究质量, 对符合纳入标准的研究采用 RevMan 4.2 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 14 个符合要求的 RCT 研究, 共包括 1196 例患者; 所纳入的研究根据随机方法、分配隐藏、盲法、退出或失访、意向性分析和基线情况的描述对纳入研究进行质量评分, 结果质量均为 B 级。Meta 分析结果显示: 膀胱灌注吡柔比星, 随访 2 年时膀胱癌复发率与丝裂霉素 C 比较, $OR = 0.44, P < 0.05$, 两组比较差异有统计学意义; 膀胱灌注吡柔比星后出现膀胱刺激症状与丝裂霉素 C 比较, $OR = 0.96, P > 0.05$, 尚不能认为两组差异有统计学意义; 膀胱灌注吡柔比星后出现血尿与丝裂霉素 C 比较, $OR = 0.66, P > 0.05$, 尚不能认为两组差异有统计学意义。结论 本研究结果显示膀胱癌术后推荐使用吡柔比星膀胱灌注预防膀胱肿瘤复发, 效果好, 副反应小。

关键词: 膀胱肿瘤; 吡柔比星; 丝裂霉素 C; meta 分析

中图分类号: R 737.14 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-6611(2010)09-0824-06

Efficiency and safety of pirarubicin and mitomycinC bladder irrigation in prevention of recurrence of bladder tumor: a meta analysis

TANG Liangyou, HE Qingxin, HU Xuan, ZHANG Yanyang* (Dept of Urology, First Clinical Medical College Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; * Corresponding author, E-mail: urozy@163.com)

Abstract Objective To evaluate the effectiveness and safety of pirarubicin and mitomycinC bladder irrigation in prevention of recurrence of bladder tumor. Methods The randomized controlled trials of pirarubicin and mitomycinC bladder irrigation in prevention of recurrence of bladder tumor were enrolled by searching the database such as MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library and CNKI from January 1988 to December 2009. The quality of the included trials was evaluated by two estimators. And a meta analysis was conducted on homogeneous studies. Results A total of fourteen studies (1196 patients) on pirarubicin bladder irrigation were included. In terms of randomization, allocation concealment and blinding, patients quit or best intention to treat (ITT) analysis and group baseline, all the studies were graded B. The meta analysis results showed that there was significant difference in recurrence rate after followed up for 2 years between pirarubicin bladder irrigation and mitomycin C ($OR = 0.44, P < 0.05$), but not in irritation sign of bladder ($OR = 0.96, P > 0.05$) and hematuria at the end of the event ($OR = 0.66, P > 0.05$). Conclusion The results indicate that bladder irrigation of pirarubicin is better than mitomycin C in prevention of recurrence of bladder tumor with less side effects.

Key words: bladder tumor; pirarubicin; mitomycin C; meta analysis

膀胱肿瘤是泌尿系统中最常见的肿瘤, 上皮肿瘤约占膀胱肿瘤 95% 以上^[1], 绝大多数为恶性移行细胞癌, 文献报道浅表性膀胱癌术后 1 年复发率为 50% - 70%, 其中约 10% 恶性程度增加^[2]。因此如何降低术后复发率至关重要。术后膀胱内灌注化疗药物, 可消除残余癌灶及原位癌, 降低和延缓肿瘤复发, 防止肿瘤发生浸润, 从而提高患者生存率及生活质量^[3,4]。丝裂霉素 C (MMC) 为抗生素类抗癌药物, 用于膀胱灌注时, 可形成局部高浓度药液, 使癌细胞变性坏死, 从而杀死癌细胞, 而正常膀胱黏膜对

该药具有抗药性, 因此, 其不良反应较小。

吡柔比星 (THP) 是半合成的蒽环类抗肿瘤抗生素。研究发现, 膀胱灌注吡柔比星可以更快的速度进入细胞内, 从而更有效地杀灭肿瘤细胞。由于作用时间较短, 减少或减轻了副反应的发生。目前关于这方面的研究病例数量少, 结果不一致。为此, 本研究运用 Meta 分析的方法对吡柔比星与丝裂霉素 C 的有效性和安全性进行分析。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入研究类型 本研究仅纳入随机对照临床试验 (randomized controlled trials RCT), 无论其是否采用分配隐藏或采用盲法进行处理。

1.1.2 纳入研究对象¹ 1988-2009年间国内外正式刊物已公开发表的文献;^o 有明确的研究开展时间和地点; » 结果报道有详细的研究数据; ¼ 涉及 THP 与 MMC 膀胱灌注预防膀胱癌复发的比较性研究; ½ THP 与 MMC 均为术后惟一辅助治疗, 未接受其他可能影响终末事件的治疗 (如其他化疗药物治疗)。由于外文关于吡柔比星与丝裂霉素 C 等的比较性研究较少, 本研究没有外文合格文献纳入。

1.1.3 排除标准¹ 无具体数据报道;^o 重复研究; » 仅报道 THP 治疗而没有对照的文献; ¼ 动物实验及细胞组织研究。

1.1.4 测量指标¹ 膀胱癌术后 2 年膀胱癌复发率;^o 膀胱刺激征的情况; » 血尿的情况。

1.2 临床试验收集方法

1.2.1 检索词策略 英文: bladder cancer, pirarubicin, mitomycin C; 中文: 膀胱癌, 吡柔比星, 丝裂霉素 C。

1.2.2 计算机检索 检索 1988-2009 年 MED2 LNE, EMBASE, CNKI, CBM disc 以及与膀胱肿瘤相关的三种杂志: 5 临床泌尿外科杂志 6、5 中华泌尿外科杂志 6、5 现代泌尿外科杂志 6。

1.2.3 其他检索 采用 Google 等搜索引擎在网上查找相关文献, 追查已纳入文献的参考文献。

1.3 原始文献的筛选方法 分别按照预先设计的表格提取资料, 由两名评价员独立选择研究和进行质量评价。如遇意见不一致时, 采用双方协商解决或请教专家来解决, 对于缺乏的资料尽量与原作者联系予以补充。

对原始文献的具体筛选方法如下: 第一步, 初筛, 即逐篇阅读文献题目和摘要, 剔出明显不符合纳入标准的文献及合并重复或一稿多投的文献。筛查重点为吡柔比星膀胱灌注预防膀胱肿瘤复发的随机对照临床试验。第二步, 进一步查找初筛拟纳入文献的原文。第三步, 逐篇详细阅读原文, 根据纳入、排除标准确定最后纳入本研究的文献。

1.4 文献的质量评价 根据 Cochrane 系统评价体系中关于评价文献质量的随机方法、盲法、分配隐藏、退出或失访、意向性分析和基线情况的描述对纳入研究进行质量评价。

基于以上标准将纳入的研究分为 3 个等级: A 级 (低度偏倚), 上述所有的评价指标均正确; B 级 (中度偏倚), 上述评价标准中有一项或一项以上的指标未描述; C 级 (高度偏倚), 上述评价标准中有一项或一项以上的指标使用不正确或未使用。

1.5 资料提取包括以下内容

1.5.1 纳入研究的一般信息 文献编号, 文献题目, 作者及联系方式, 原始文献出处, 研究地点。

1.5.2 患者的一般信息 国籍, 种族, 治疗地点, 平均年龄或年龄范围, 性别, 是否随访及随访时间, 肿瘤分期等。

1.5.3 纳入研究的质量评估 随机方法、随机隐藏方法、盲法、退出或失访、意向性分析和基线情况。

1.5.4 结局指标 术后 2 年膀胱癌复发率, 出现膀胱刺激征的情况, 出现血尿的情况。

1.6 资料分析 采用 Cochrane 系统评价软件 Rev2 Man4 2 对所提取的相关资料进行 Meta 分析。对计数资料采用比值比 (OR) 作为疗效分析的统计量; 对计量资料采用加权均数差 (WMD) 作为疗效分析的统计量, 各效应量均用 95% 可信区间 (95% CI) 表示。对所纳入的研究根据临床是否具有同质性进行亚组分析, 并且采用 V^2 检验来分析各研究结果间的统计学异质性。当亚组内各研究之间存在统计学同质性 ($P > 0.1, I^2 < 50%$) 时, 采用固定效应模型进行 meta 分析, 如各研究之间存在统计学异质性 ($P < 0.1, I^2 > 50%$) 时, 则采用随机效应模型进行 meta 分析, 最后计算合并结果。

2 结果

2.1 检索结果 据本研究制定的检索策略共检索到相关文献 157 篇。通过阅读文章题目和摘要, 从中筛选出 26 篇拟纳入的膀胱癌术后使用吡柔比星的研究。再通过详细阅读全文, 根据本研究的纳入、排除标准, 排除了其中的 12 个不符合要求的研究。其中 1 个研究为重复发表, 2 篇为 meta 分析, 9 个研究为非随机对照试验。最后纳入 14 个随机对照研究^[5-18]。

2.2 纳入研究的特点 最后纳入本研究的 14 篇文献中, 各自纳入的膀胱癌术后患者人数为 52-145 例不等, 共计 1 196 例, 其中吡柔比星组的患者 604 例, 丝裂霉素 C 组患者 592 例。

2.3 测量指标 纳入的研究记录了术后 2 年膀胱癌复发率及膀胱刺激征、血尿的发生率。

2.4 纳入研究的质量评价 纳入最后研究的 14

篇^[5-18]文献均为随机对照试验;所有纳入研究的14篇文献均未采用分配隐藏和盲法进行处理;纳入本研究的12篇文献中没有失访,2篇文献失访2例,未描述意向性分析;各研究中患者的依从性好,试验

组和对照组的基线相似性均较好,见表1。

纳入研究的质量评价:对所纳入研究文献的质量分级均为B级,见表2。

表1 纳入研究的一般特征

Tab 1 Material characteristics of included Studies

纳入研究	年份	例数		平均年龄/岁	男/女	随访时间/月	Ta/Tis	T1	T2	观察指标
		THP	MMC							
毛书明 ^[5]	2001	48	36	58	60/24	20	14	60	10	肿瘤复发率,膀胱刺激征,血尿
宋希双 ^[6]	2004	26	26	53	57/29	20	-	-	-	肿瘤复发率
宋亚林 ^[7]	2005	72	60	60	-	24	0	81	40	肿瘤复发率
徐峰 ^[8]	2005	31	45	56	66/10	24	6	42	28	肿瘤复发率,膀胱刺激征
张会清 ^[9]	2006	40	36	55	-	24	16	60	0	肿瘤复发率,膀胱刺激征
陈涤平 ^[10]	2008	48	41	56	-	24	-	-	-	肿瘤复发率,膀胱刺激征,血尿
张朝华 ^[11]	2009	30	32	-	52/10	18	35	27	0	肿瘤复发率,膀胱刺激征
赵勇斌 ^[12]	2009	39	44	68	64/19	28	56	16	10	肿瘤复发率
郑红岗 ^[13]	2009	36	32	65	60/8	25	0	41	13	肿瘤复发率,血尿
盛旭俊 ^[14]	2003	40	60	65	-	24	-	-	-	肿瘤复发率
朱峰 ^[15]	2008	75	70	56	-	20	0	118	22	肿瘤复发率
王莲萍 ^[16]	2009	42	38	-	-	24	-	-	-	肿瘤复发率,膀胱刺激征,血尿
丘少鹏 ^[17]	2003	43	43	53	60/26	24	40	44	2	肿瘤复发率,膀胱刺激征
马文杰 ^[18]	2009	34	29	63	-	42	-	-	-	膀胱刺激征,血尿

/ - 0未描述

表2 纳入研究质量评价

Tab 2 Quality of included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	失访	意向性分析	基线比较	等级
毛书明 2001	是	否	否	无	-	相似	B
宋希双 2004	是	否	否	无	-	相似	B
宋亚林 2005	是	否	否	有	未采用	相似	B
徐峰 2005	是	否	否	无	-	相似	B
张会清 2006	是	否	否	无	-	相似	B
陈涤平 2008	是	否	否	无	-	相似	B
张朝华 2009	是	否	否	无	-	相似	B
赵勇斌 2009	是	否	否	有	未采用	相似	B
郑红岗 2009	是	否	否	无	-	相似	B
盛旭俊 2003	是	否	否	无	-	相似	B
朱峰 2008	是	否	否	无	-	相似	B
王莲萍 2009	是	否	否	无	-	相似	B
丘少鹏 2003	是	否	否	无	-	相似	B
马文杰 2009	是	否	否	无	-	相似	B

/ - 0未描述

2.5 纳入研究患者肿瘤分期同质性分析 纳入研究中有9篇^[5,7-9,11-13,15,17]文献报道了各组的肿瘤

分期(Ta或Tis, T1, T2), 对其进行亚组及总体分析。异质性检验: Ta亚组, T1亚组, T2亚组, 均为P>

0.05 尚不能认为各研究间患者肿瘤分期中各亚组差异有统计学意义; 总体分析, $P > 0.05$ 尚不能认为各研究间患者总体差异有统计学意义。因此, 各研究间患者肿瘤分期较一致。

2.6 meta分析结果

2.6.1 膀胱灌注吡柔比星与丝裂霉素 C膀胱癌复

发率的比较 13项研究^[5-17]描述了膀胱癌复发率的情况。异质性检验, $P < 0.05$ 表明研究间的效应量是同质的, 采用固定效应模型。结果显示: 膀胱癌术后膀胱灌注吡柔比星与丝裂霉素 C比较, 随访 2 年膀胱癌复发率的 OR 值为 0.44, 95% CI 为 0.32-0.61, $P < 0.05$ 差异有统计学意义, 见图 1。

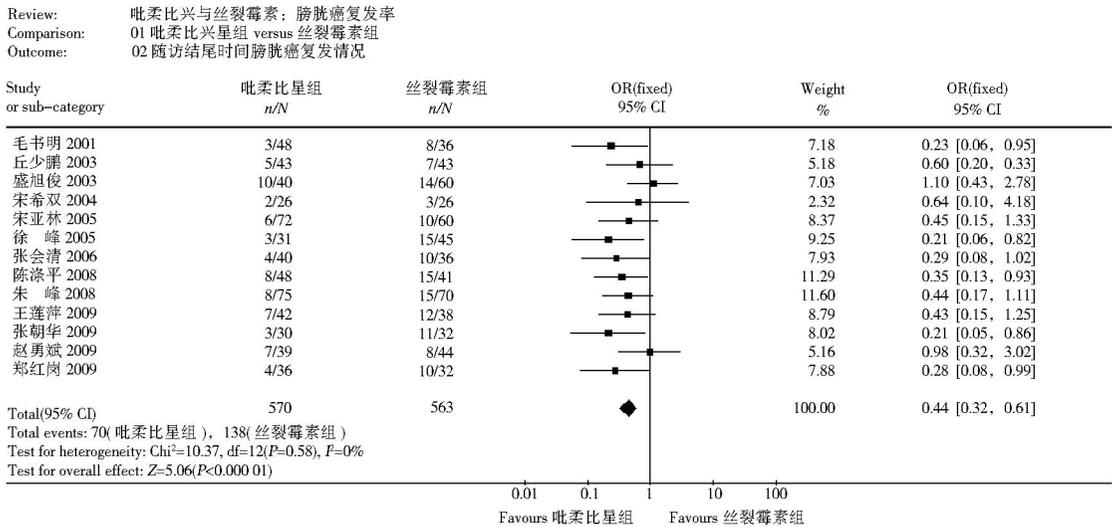


图 1 膀胱灌注吡柔比星与丝裂霉素 C膀胱癌复发率的比较
 Fig 1 Comparison of recurrence rate between THP and MMC

2.6.2 膀胱灌注吡柔比星与丝裂霉素 C膀胱刺激症状比较 有 8项研究^[5, 8-11, 16-18]描述了膀胱灌注化疗药物后出现膀胱刺激征的情况。异质性检验, $P < 0.05$ 表明研究间的效应量有异质性, 采用随机

效应模型。综合 8项研究结果显示: 膀胱癌术后膀胱灌注吡柔比星后出现膀胱刺激症状较丝裂霉素 C 低, 其 OR 值为 0.96, 95% CI 0.46- 2.07, $P > 0.05$ 尚不能认为差异有统计学意义, 见图 2。

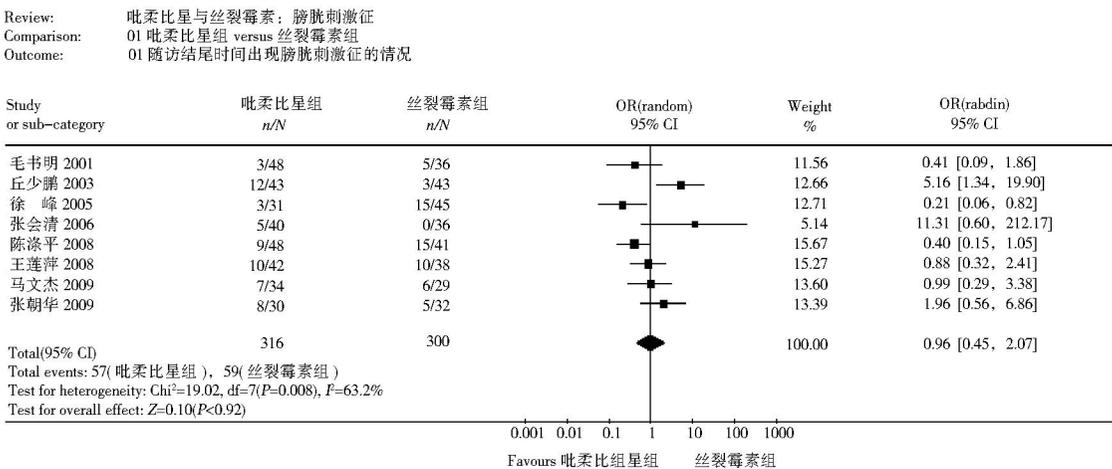


图 2 膀胱灌注吡柔比星与丝裂霉素 C副反应膀胱刺激症状比较
 Fig 2 Comparison of irritation sign of bladder between THP and MMC

2.6.3 膀胱灌注吡柔比星与丝裂霉素 C 血尿比较
 有 5 项研究^[5 10 13 16 18]描述了膀胱灌注化疗药物后出现血尿的情况。异质性检验, $P > 0.05$ 表明研究间的效应量是同质的, 采用固定效应模型。综合

5 项研究结果显示: 膀胱癌术后膀胱灌注吡柔比星后出现血尿的现象与丝裂霉素 C 相似。其 OR 值为 0.66, 95% CI 0.29- 1.51, $P > 0.05$ 尚不能认为差异有统计学意义, 见图 3。

Review: 吡柔比星与丝裂霉素: 血尿
 Comparison: 01 吡柔比星组 versus 丝裂霉素组
 Outcome: 02 随访结束时出现血尿的情况

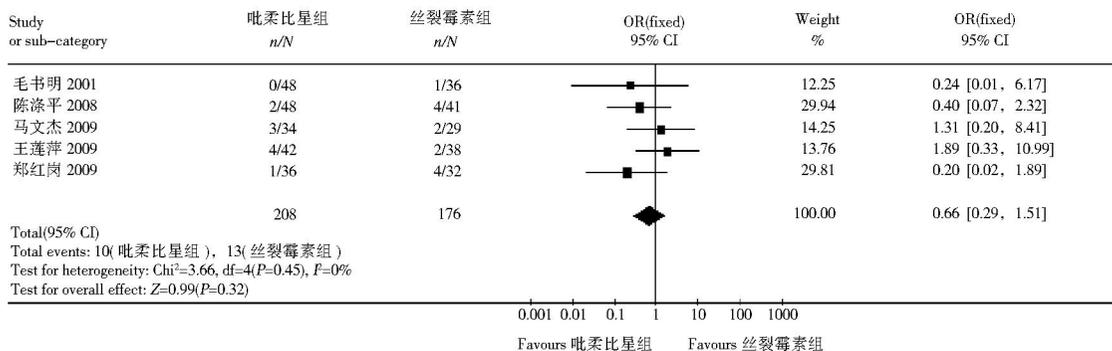


图 3 膀胱灌注吡柔比星与丝裂霉素 C 副反应血尿比较

Fig 3 Comparison of hematuria between THP and MMC

3 讨论

3.1 膀胱灌注吡柔比星与丝裂霉素 C 膀胱癌复发率的比较
 对浅表性膀胱癌患者采用 TUR2B 和膀胱部分切除术, 但术后约 50% - 70% 的患者于 1- 2 年内复发, 膀胱灌注是预防膀胱移行细胞癌术后复发的有效方法。临床上用于膀胱灌注预防肿瘤复发的化疗药物种类繁多。但临床上没有较统一的治疗依据。吡柔比星是人工合成的新一代蒽环类抗癌药物, 已广泛应用于临床, 疗效可观, 副作用较小。而丝裂霉素 C 也是临床上常用的抗肿瘤药物, 用于预防膀胱肿瘤复发作用尚可。本研究所纳入的 13 个 RCT^[5- 17] 的结果显示, 膀胱癌术后膀胱灌注吡柔比星, 随访 2 年膀胱癌复发率与丝裂霉素 C 比较, 其 OR 值为 0.44, 95% CI 0.32- 0.61, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。吡柔比星预防膀胱肿瘤复发效果优于丝裂霉素 C。

3.2 膀胱灌注吡柔比星与丝裂霉素 C 副反应膀胱刺激症状比较
 膀胱癌术后常规应用化疗药物能预防或推迟膀胱肿瘤复发。临床上应用的药物种类繁多, 但部分药物因明显的副作用, 如肝肾功能受损、心肌毒性导致患者不能继续治疗。而各种药物最常出现的是尿频、尿急、尿痛即膀胱刺激征, 甚至出现化学性膀胱炎。本研究纳入 8 个随机对照试验^[5 8- 11 16- 18]。其结果显示, 吡柔比星膀胱灌注出现膀胱刺激征的

情况与丝裂霉素 C 相比, 其 OR 值为 0.96, 95% CI 0.46- 2.07, $P > 0.05$ 尚不能认为差异有统计学意义。说明吡柔比星膀胱灌注出现膀胱刺激征与丝裂霉素 C 相似。但在临床灌注过程中出现上述不良反应时, 应及时处理, 副反应明显时应及时停止化疗, 适当对症处理, 减少不良反应发生, 将患者的痛苦减到最小。

3.3 膀胱灌注吡柔比星与丝裂霉素 C 副反应血尿比较
 血尿是膀胱灌注化疗药物常见的副反应之一, 也是衡量药物安全性的重要参考指标。本研究纳入 5 个随机对照试验^[5 10 13 16 18]。其结果显示, 吡柔比星膀胱灌注出现血尿的情况与丝裂霉素 C 相比, 其 OR 值为 0.66, 95% CI 0.29- 1.51, $P > 0.05$ 尚不能认为差异有统计学意义。说明吡柔比星膀胱灌注出现血尿与丝裂霉素 C 相似。

3.4 纳入研究的局限性
 本系统评价所纳入研究的质量评分均为 B 级。但通过阅读全文可以看出文献的实际质量大多较高, 各研究中患者的依从性以及试验组与对照组基线的相似性均较好。12 个研究没有失访或丢失, 2 个研究失访 2 人, 为采用意向性分析。但由于药物应用的地区差异的限制, 所有纳入的文献均以中文的形式书写和发表。

3.5 本系统评价的局限性
 从方法学可以看出, 本系统评价的文献搜集全面, 纳入的所有研究实际质

量较好,因此结果的可信度较高,可以作为膀胱肿瘤术后应用化疗药物的参考。但是由于纳入文献的原因,部分文献病例数量较小,且研究质量可进一步提高。因此在使用本研究结论时应予以充分的注意。上述不足之处有待于更多地开展设计严谨的相关RCT研究,以便为将来进一步深入研究提供坚实可靠的证据。

综上所述,本研究结果显示: 1 膀胱癌术后膀胱灌注吡柔比星,随访 2年肿瘤复发率较丝裂霉素 C低; 2 出现膀胱刺激征机率与丝裂霉素 C相似; 3 血尿出现机率与丝裂霉素 C相似。

由此,我们得出以下结论: 膀胱肿瘤术后吡柔比星膀胱灌注预防膀胱肿瘤复发,其效果好,副反应小。

参考文献:

- [1] 吴阶平. 吴阶平泌尿外科学 [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2004 965.
- [2] H eney NM, Ahmed S, Flanagan M J, et al Superficial bladder cancer progression and recurrence [J. J Uro] 1983, 130 1083.
- [3] 叶敏, 舒畅, 马邦一, 等. 吡柔比星诱导膀胱癌细胞凋亡的实验研究及预防膀胱癌术后的复发的效果 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2002 23(1): 16- 18.
- [4] 瞿连喜, 金建军, 王继功. 米托蒽醌灌注预防膀胱癌术后复发的疗效观察 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2002 23(3): 167- 168.
- [5] 毛书明, 任君凯, 任潇毅. THP与MMC膀胱灌注预防膀胱癌术后复发的疗效观察 [J]. 中国肿瘤临床, 2001 28(10): 789 - 790.
- [6] 宋希双, 王建伯, 薛军. 吡柔比星和丝裂霉素 C膀胱灌注预防膀胱肿瘤复发的临床研究 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2004, 11(2): 168- 170.
- [7] 宋亚林, 刘玉强. 吡柔比星与卡介苗世丝裂霉素膀胱灌注治疗浅表性膀胱癌的疗效对比观察 [J]. 肿瘤防治杂志, 2005, 12(6): 459- 460.

- [8] 徐峰, 汪泓, 郝宝金. 吡柔比星、丝裂霉素 C膀胱灌注预防膀胱癌术后复发的疗效观察 [J]. 临床外科杂志 2005 13(12): 795.
- [9] 张会清, 王光辉. 吡柔比星膀胱灌注预防浅表膀胱肿瘤复发的临床研究 [J]. 中国医师杂志, 2006, 8(12): 1718- 1719.
- [10] 陈涤平, 张宇. 三种不同化疗药物膀胱灌注预防浅表性膀胱癌术后复发的疗效比较 [J]. 现代泌尿外科杂志, 2008 13(2): 121- 123.
- [11] 张朝华, 彭洪涛, 秦洪, 等. 吡柔比星膀胱灌注防治浅表性膀胱癌术后复发 30例 [J]. 中国药业, 2009 18(3): 48- 49.
- [12] 赵勇斌, 徐克海, 王成刚, 等. 膀胱移行细胞癌术后应用丝裂霉素和吡柔比星做膀胱灌注的疗效观察 [J]. 临床医学, 2009 29(3): 24- 25.
- [13] 郑红岗, 段中琪. 吡柔比星与丝裂霉素膀胱灌注预防膀胱肿瘤术后复发的临床分析 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2009 12(4): 599- 600.
- [14] 盛旭俊, 叶敏, 陈建华, 等. 吡柔比星与丝裂霉素膀胱灌注预防浅表膀胱癌术后复发的疗效及副作用比较 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2003 18(12): 761- 762.
- [15] 朱峰, 张艳, 李建昌, 等. 吡柔比星与丝裂霉素膀胱灌注预防浅表性膀胱癌术后复发的疗效对比 [J]. 中国医药, 2008, 3(12): 788- 789.
- [16] 王莲萍, 邓纲, 周金玉. 吡柔比星和丝裂霉素 C膀胱灌注预防膀胱癌术后复发疗效观察 [J]. 中国高等医学教育, 2009 (11): 124- 125.
- [17] 丘少鹏, 李晓飞, 孙祥宙. 吡柔比星和丝裂霉素膀胱灌注预防膀胱癌复发 [J]. 中山大学学报: 医学科学, 2003 24(B03): 113- 114.
- [18] 马文杰, 邵谭, 双卫兵, 等. 吡柔比星单次膀胱灌注预防非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌术后复发的随机对照研究 [J]. 肿瘤研究与临床, 2009 21(4): 270- 271.

作者简介: 唐良友, 男, 1985- 01生, 在读硕士, E2mail tan2gl@163.com.

[收稿日期: 2010- 05- 17]