

基于熵权 TOPSIS 法的药学干预对鸦胆子油乳注射液合理应用的影响[△]

周萌萌^{1*}, 徐海军^{2#}, 马鑫³, 李思光¹, 王苗苗¹, 王纪伟¹, 姚威¹, 唐长征¹(1. 亳州市中医院药学部, 安徽亳州 236800; 2. 亳州市中医院肿瘤科, 安徽亳州 236800; 3. 中国中医科学院广安门医院济南医院药学部, 济南 250012)

中图分类号 R969.3;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)04-0498-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.04.025



摘要 目的:探讨基于熵权逼近理想解排序法(TOPSIS)的药学干预对鸦胆子油乳注射液合理应用的影响,为临床合理用药提供依据。方法:参照药品说明书、相关书籍、指南制定评价标准草案,经向专家咨询,最终拟定鸦胆子油乳注射液合理应用评价标准。抽取干预前(2022年1—6月)、干预后(2022年7—12月)亳州市中医院使用鸦胆子油乳注射液的出院病历资料,分别为161、118份。利用熵权TOPSIS法对鸦胆子油乳注射液归档病历进行评价,计算每份病历与最优解的相对接近度(C_i), $C_i \geq 80\%$ 为用药合理, C_i 在60%~<80%为基本用药合理, $C_i < 60\%$ 为用药不合理。运用 χ^2 检验对干预前后的用药合理率进行对比分析。结果:干预前的161份病历中,10份病历的 $C_i \geq 80\%$,52份病历的 C_i 在60%~<80%,99份病历的 $C_i < 60\%$ 。干预后的118份病历中,45份病历的 $C_i \geq 80\%$,49份病历的 C_i 在60%~<80%,24份病历的 $C_i < 60\%$ 。与干预前比较,干预后在适应证、给药频次、给药浓度、用药疗程方面的合理率更高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:基于熵权TOPSIS法的药学干预可促进鸦胆子油乳注射液的临床合理应用。

关键词 鸦胆子油乳注射液; 药学干预; 逼近理想解排序法; 合理用药; 药物利用评价

Effects of Pharmacological Intervention Based on Entropy-Weighted TOPSIS Method on the Rational Application of Brucea Javanica Oil Emulsion Injection[△]

ZHOU Mengmeng¹, XU Haijun², MA Xin³, LI Siguang¹, WANG Miaomiao¹, WANG Jiwei¹, YAO Wei¹, TANG Changzheng¹(1. Dept. of Pharmacy, Bozhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Anhui Bozhou 236800, China; 2. Dept. of Oncology, Bozhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Anhui Bozhou 236800, China; 3. Dept. of Pharmacy, Jinan Hospital of Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Jinan 250012, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the effects of pharmaceutical intervention on rational use of Brucea javanica oil emulsion injection based on the entropy-weighted technique for order preference by similarity to ideal solution (TOPSIS) method. **METHODS:** According to drug instructions, related books and guidelines, the draft of the evaluation standard was formulated, and the evaluation standard for the rational application of Brucea javanica oil emulsion injection was finally formulated by consulting experts. Discharged medical records with Brucea javanica oil emulsion injection in Bozhou Hospital of Traditional Chinese Medicine before the intervention (161 cases, from Jan. to Jun. 2022) and after the intervention (118 cases, from Jul. to Dec. 2022) were collected. The entropy-weight TOPSIS method was used to evaluate the archived medical records of Brucea javanica oil emulsion injection. The relative proximity (C_i) between each medical record and the optimal solution was calculated. $C_i \geq 80\%$ was considered as rational drug use, 60% to <80% was considered as rational basic drug use, and <60% was considered as irrational drug use. χ^2 test was used to compare and analyze the rational rate of medication before and after intervention. **RESULTS:** Of 161 medical records before intervention, 10 medical records had $C_i \geq 80\%$, 52 medical records had C_i between 60% and <80%, and 99 cases had $C_i < 60\%$. Of the 118 medical records after intervention, 45 cases had $C_i \geq 80\%$, 49 cases had C_i between 60% and <80%, and 24 cases had $C_i < 60\%$. Compared with before intervention, the rational rate of indications, frequency of administration, concentration of medication and duration of medication were higher after intervention, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **CONCLUSIONS:** The entropy-weighted TOPSIS pharmaceutical intervention can promote the rational use of Brucea javanica oil emulsion injection and ensure the medication safety.

△ 基金项目:亳州市重点研发计划项目(No. bzzc2024076)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:330874367@qq.com

通信作者:主任中医师。研究方向:肿瘤中西医结合治疗。E-mail:xuhaijun30@163.com

中药注射剂是具有我国特色的剂型,改变了传统中药的给药方式,具有作用迅速、剂量准确、生物利用度高等特点,被临床广泛应用。鸦胆子油乳注射液主要被用于肺癌、肺癌脑转移及消化道肿瘤的治疗,具备中药安全性高、多靶点、整体调节等特点,作为中医肿瘤临床治疗中较为常见的药品,其在临床使用广泛^[1-2]。随着鸦胆子油乳注射液的广泛使用,临床用药监测发现存在不合理用药的情况。而对于鸦胆子油乳注射液,临床上没有完善的合理用药评价标准。逼近理想解排序法(TOPSIS)是根据所评价对象与理想化目标的接近度进行排序的方法,判断评价对象的优劣^[3-4]。熵值法与TOPSIS法相结合的综合评价方法即为熵权TOPSIS法,熵值法对各评价指标的相对权重进行计算,TOPSIS法综合评价用药合理性。本研究拟建立鸦胆子油乳注射液药物利用评价(DUE)标准,利用熵权TOPSIS法对鸦胆子油乳注射液的使用进行分析和干预,旨在为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用随机抽样的方法,从亳州市中医院(以下简称“我

院”)合理用药监测系统(PASS)中抽取干预前(2022年1—6月)、干预后(2022年7—12月)使用鸦胆子油乳注射液的出院归档病历资料。剔除退药未使用鸦胆子油乳注射液以及死亡病例。共抽取干预前病历161份,干预后病历118份。

1.2 方法

1.2.1 建立鸦胆子油乳注射液DUE标准:以鸦胆子油乳注射液(国药准字Z21020639,规格:每支装10 mL)的药品说明书为基础,结合《中华人民共和国药典·临床用药须知(中药成方制剂卷)》(2020年版)^[5]、《中药注射剂临床使用基本原则》^[6]、《中成药临床应用指导原则》^[7]、《中成药临床合理用药处方点评北京共识》^[8]和相关文献^[9-12],结合我院的实际情况,由2名临床药师初步拟定药物临床应用合理性评价标准,并咨询医院2名药学专家和3名临床专家,最终拟定了包含7个一级指标(适应证、用法与用量、联合用药、特殊人群用药、不良反应监测与处理、用药监测、处方医师权限)以及13个二级指标的鸦胆子油乳注射液DUE标准,见表1。

1.2.2 病历分值获取:根据制定的鸦胆子油乳注射液DUE标准,对抽取的病历进行分析。对评价结果赋值,完全合理,

表1 鸦胆子油乳注射液DUE标准细则

一级指标	二级指标	评价依据	评价结果
适应证	疾病诊断	①西医诊断:用于肺癌、肺癌脑转移及消化道肿瘤 ②中医辨证:用于“瘀热”“瘀毒”等实证。舌象表现为口唇紫暗,舌质暗或有瘀点瘀斑,苔薄,脉弦或涩弦	0:符合;1:不符合
用法用量	给药途径	静脉滴注	0:符合;1:不符合
	给药频次	1日1次	0:符合;1:不符合
	给药剂量	10~30 mL/d	0:符合;1:不符合
	静脉滴速	成人≤1 min 60滴 ^[13]	0:符合;1:不符合
	溶剂选择	0.9%氯化钠注射液	0:符合;1:不符合
	给药浓度	稀释倍数:1:8.33~25(药液:溶剂)	0:符合;1:不符合
联合用药	用药疗程	14~21 d,随后停药7 d后进入下一个疗程	0:符合;1:不符合;2:无法判断
	联合用药	①单独使用,不可与其他药物配伍后使用 ②合用药物换药时,应保持一定的时间间隔	0:符合①或②;1:不符合①和②
特殊人群用药	特殊人群用药	①肝功能、肾功能异常的患者应加强监护 ②初次使用中药注射剂的患者应加强监护 ③过敏体质者应加强监护 ④脾胃虚寒者,如确需使用,应加强监测 ⑤儿童、妊娠期妇女禁用	0:符合①和②和③和④和⑤; 1:不符合①或②或③或④或⑤
不良反应监测与处理	不良反应监测与处理	①无不良反应	0:符合①或②或③; 1:不符合①和②和③
		②发生轻微不良反应,降低滴注速度,密切观察,必要时停药处理 ③用过过敏反应或其他严重不良反应时,立即停止给药,及时救治并按不良反应监测规定处置	0:符合;1:不符合
用药监护	用药监护	用药过程中,密切观察用药反应,尤其是给药的前30 min内;用药后出现异常,立即停药并及时救治	0:符合;1:不符合
处方医师权限	处方医师权限	由中医师及“西学中”的医师开具	0:符合;1:不符合

赋予10分;完全不合理,赋予0分;对于个别无法评判的病历,根据相关情况由药事管理与药物治疗学委员会的3名以上专家讨论,最终确定赋予的分值,分值为2~8分。以用药疗程为例,1~7 d,得6分;>7~13/>21~28 d,得8分;>28 d,得0分。最终计算得出鸦胆子油乳注射液各指标总评分。

1.2.3 熵权法确定评价指标权重:利用熵权法对13个二级指标赋权,收集指标数据形成 m 行和 n 列的原始数据矩阵 $X = x_{mn}$,将原始数据矩阵同趋势化, x_{ij} 指第 i 个评价指标,关于 j 个指标变量的取值,见公式(1)。 P_{ij} 是进行正向化处理的新矩阵,见公式(2)。采用公式(3)定义熵 E_j ,为

第 j 列的熵值。通过公式(4)计算得到指标熵权 W_j ,为第 j 列的熵权。

$$X = \begin{bmatrix} x_{11} & x_{12} & \cdots & x_{1n} \\ x_{21} & x_{22} & \cdots & x_{2n} \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ x_{m1} & x_{m2} & \cdots & x_{mn} \end{bmatrix} \quad (1)$$

$$P_{ij} = \frac{x_{ij}}{\sum_{j=1}^n x_{ij}} \quad (2)$$

$$E_j = -k \sum_{j=1}^n P_{ij} \ln P_{ij} \quad (3)$$

$$W_i = (1 - E_i) \sum_{i=1}^m (1 - E_i) \quad (4)$$

1.2.4 不合理用药干预:自 2022 年 7 月起,依据鸦胆子油乳注射液 DUE 评价结果,根据不合理用药情况,采取药学干预措施。(1)用药监护,临床药师对相关科室的用药医嘱进行审核,将发现的不合理用药问题及时反馈至主管医师,并做好用药监护;(2)点评反馈及公示,将每月定期点评的问题,汇总不合理用药的原因,及时反馈至科主任,并在全院 OA 系统公示;(3)宣教,针对鸦胆子油乳注射液用药相关知识,对医护人员及患者进行宣传教育培训;(4)处方审核及点评,加大处方审核及点评力度,开展处方前置审核、处方事后点评。在点评结果反馈与公示的同时,将不合理用药的情况纳入绩效考核。

1.2.5 加权 TOPSIS 法的合理性评价:确定各评价指标在理想状态的最优方案(Z_{ij}^+)和最劣方案(Z_{ij}^-)。根据公式(5)计算出每个评价指标与最优方案的距离(D_i^+),根据公式(6)计算出每个评价指标的与最劣方案的距离(D_i^-)。再按照公式(7)计算出每份病历与最优解的相对接近度(C_i), C_i 在 0~1, C_i 越接近 1,提示评价质量高,用药越合理;反之, C_i 越接近 0,提示评价质量低,用药越不合理。根据 C_i 对结果进行合理性评价, $C_i \geq 80\%$ 为合理, C_i 在 60%~<80%为基本合理, $C_i < 60\%$ 为不合理^[14-15]。

$$D_i^+ = \sqrt{\sum_{j=1}^m [W_j(Z_{ij} - Z_{ij}^+)]^2} \quad (5)$$

$$D_i^- = \sqrt{\sum_{j=1}^m [W_j(Z_{ij} - Z_{ij}^-)]^2} \quad (6)$$

$$C_i = \frac{D_i^-}{(D_i^+ + D_i^-)} \quad (7)$$

1.3 统计学方法

基于熵权 TOPSIS 法的评价结果,分析干预前后的合理用药病历数量。采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析,采用 χ^2 检验比较计数资料结果。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 干预前后各二级指标的权重、最优方案和最劣方案比较

通过熵权法计算出干预前后 13 个二级指标的权重及每个指标最优方案和最劣方案。干预前,权重排序居前 5 位的为用药疗程、适应证、给药浓度、给药频次和静脉滴注速度,其权重依次为 0.531 29、0.129 27、0.070 82、0.066 17 和 0.052 41,见表 2;干预后,权重排序居前 5 位的为用药疗程、适应证、给药浓度、静脉滴注速度和溶剂选择,其权重依次为 0.551 20、0.138 57、0.058 35、0.058 35 和 0.058 35,见表 3。

2.2 干预前后病历合理性评价结果比较

干预前的 161 份病历中,合理病历为 10 份,基本合理病历为 52 份,不合理病历为 99 份。干预后的 118 份病历中,合理病历为 45 份,基本合理病历为 49 份,不合理病历为 24 份。干预后的各项评价指标的合理率较干预前均有所提升。干预前后,对合理、基本合理、不合理的病历数量进行比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 62.962, P < 0.05$)。

2.3 干预前后各评价指标合理性评价结果比较

干预前,鸦胆子油乳注射液临床应用的主要问题为用药疗程不适宜、适应证不适宜和给药浓度不适宜等。通过对不合理医嘱相关问题进行评价,采取一系列干预措施,干预后各指

表 2 干预前各指标的权重、最优方案和最劣方案

评价指标	权重(W_j)	最优方案(Z_{ij}^+)	最劣方案(Z_{ij}^-)
适应证	0.129 27	0.999 99	0.000 01
给药途径	0	0.500 00	0.500 00
给药频次	0.066 17	0.999 99	0.000 01
给药剂量	0.021 35	0.999 99	0.000 01
静脉滴注速度	0.052 41	0.999 99	0.000 01
溶剂选择	0.043 39	0.999 99	0.000 01
给药浓度	0.070 82	0.999 99	0.000 01
用药疗程	0.531 29	0.999 98	0.000 02
联合用药	0.030 08	0.999 99	0.000 01
特殊人群	0.008 46	0.999 99	0.000 01
不良反应	0.017 02	0.999 99	0.000 01
用药监护	0.012 73	0.999 99	0.000 01
处方权	0.017 02	0.999 99	0.000 01

表 3 干预后各指标的权重、最优方案和最劣方案

评价指标	权重(W_j)	最优方案(Z_{ij}^+)	最劣方案(Z_{ij}^-)
适应证	0.138 57	0.999 99	0.000 01
给药途径	0	0.500 00	0.500 00
给药频次	0.019 29	0.999 99	0.000 01
给药剂量	0.038 74	0.999 99	0.000 01
静脉滴注速度	0.058 35	0.999 99	0.000 01
溶剂选择	0.058 35	0.999 99	0.000 01
给药浓度	0.058 35	0.999 99	0.000 01
用药疗程	0.551 20	0.999 98	0.000 02
联合用药	0.019 29	0.999 99	0.000 01
特殊人群	0.019 29	0.999 99	0.000 01
不良反应	0.019 29	0.999 99	0.000 01
用药监护	0.019 29	0.999 99	0.000 01
处方权	0	0.500 00	0.500 00

标的不合理情况均有所改进。其中,在适应证、给药频次、给药浓度、用药疗程方面,干预后的合理率高于干预前,差异均有统计学意义($P < 0.05$),说明干预有效;但在给药剂量、静脉滴注速度、溶剂选择、联合用药、特殊人群、不良反应、用药监护、处方权方面,干预前后的合理率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

3 讨论

3.1 熵权 TOPSIS 法点评优势

随着近年来国家对中医药发展的大力支持,临床可选择的中药注射剂种类繁多。鸦胆子乳注射液因适应证广泛,在临床被广泛应用于肿瘤患者的治疗,目前临床使用金额偏高、不合理问题较多,对用药合理性影响较大。对于此类中药注射液的专项点评没有统一的规范,存在技术障碍。不同的评价人对病历的点评存在偏差,无法全面反映出用药问题。熵权 TOPSIS 法可通过客观方式确定权重,从评价对象与最优解、最劣解的接近程度分析指标整体情况。其分析结果不仅能对指标问题进行横向比较,还可针对病历评价展开整体分析,较为准确、客观且简明地发现并解决相关问题。

3.2 不合理用药分析

本研究结果显示,干预前后共 279 份使用鸦胆子油乳注射液的病历中, $C_i < 60\%$ 的不合理病历共 123 份(占 44.09%), $C_i \geq 60\%$ 的合理病历和 C_i 在 60%~<80%的基本合理的病历共 156 份(占 55.91%)。查看 C_i 偏小的病历发现,鸦胆子油乳注射液存在的主要问题有:(1)适应证不适宜。鸦胆子油乳注射液适应于肺癌、肺癌发生脑转移、消化道良性肿瘤及消化道恶性肿瘤患者。用药评价时发现存在适应证不适宜的情况,包括

表4 干预前后各评价指标合理性评价结果比较

评价指标	干预前(n=161)			干预后(n=118)			χ^2	P
	合理	不合理	合理率/%	合理	不合理	合理率/%		
适应证	133	28	82.61	108	10	91.53	7.742	0.006
给药途径	161	0	100.00	118	0	100.00	—	—
给药频次	146	15	90.68	117	1	99.15	9.035	0.003
给药剂量	156	5	96.89	116	2	98.31	0.554	0.703
静脉滴注速度	149	12	92.55	115	3	97.46	3.228	0.105
溶剂选择	151	10	93.79	115	3	97.46	2.063	0.249
给药浓度	145	16	90.06	115	3	97.46	5.868	0.015
用药疗程	77	84	47.83	98	20	83.05	36.136	<0.001
联合用药	154	7	95.65	117	1	99.15	2.996	0.144
特殊人群	159	2	98.76	117	1	99.15	0.100	1.000
不良反应	157	4	97.52	117	1	99.15	1.037	0.400
用药监护	158	3	98.14	117	1	99.15	0.497	0.640
处方权	157	4	97.52	118	0	100.00	2.974	0.140

注：“—”表示无相关数据。

用于一些妇科肿瘤、脑瘤的治疗。鸦胆子油的现代研究结果表明,其可直接抑制恶性肿瘤细胞遗传物质的合成,对细胞间期和分裂期均具有比较好的杀伤作用,还可促进细胞膜系统和线粒体变性,在肿瘤治疗中,不仅具有抗肿瘤作用,还可促进机体免疫,增加化疗敏感性^[16]。(2)用药疗程不适宜。药品说明书中未提及鸦胆子油乳注射液用药疗程的长短,参考其他抗肿瘤中成药,并咨询相关专家,将用药疗程标准制定为14~21 d。本研究结果显示,鸦胆子油乳注射液用药疗程最短为1 d,最长为36 d,患者存在用药疗程不足的情况。(3)给药浓度不适宜。鸦胆子油乳注射液的药品说明书中规定的用法与用量为1次10~30 mL,加0.9%氯化钠注射液250 mL,稀释后静脉滴注,1日1次。药物浓度过小,达不到抗肿瘤的效果;药物浓度过大,则易产生不良反应。(4)联合用药不适宜。临床存在选用葡萄糖注射液作为溶剂,再在其中加入胰岛素注射液的情况。根据《中成药临床应用指导原则》,中药注射剂严禁与其他药物混合输注,与其他药物联合应用时,用药之间要用0.9%氯化钠注射液冲管^[7]。(5)给药频次不适宜。临床存在1日多次给药的情况。鸦胆子油乳注射液10~30 mL,用溶剂稀释后,低浓度时为轻微细胞毒性,稍高浓度为轻度细胞毒性^[17],增加给药频次,细胞毒性加大,会增加发生不良反应的风险。(6)溶剂选择不适宜。临床存在选用5%葡萄糖注射液作为溶剂的情况。药品说明书建议的溶剂为0.9%氯化钠注射液,不宜选用其他溶剂。鸦胆子油乳的主要成分为油酸,糖能与酸发生酯化反应,影响其稳定性,故不宜用5%葡萄糖注射液作为溶剂,否则会增加药品不良反应发生风险。(7)静脉滴注速度不适宜。根据执行时间和溶剂剂量可计算出药物的静脉滴注速度,本研究评价的病历中存在滴注速度过快的情况。鸦胆子油乳注射液有全身过敏反应的风险,应缓慢滴注,注意做好用药监护^[9,18]。(8)处方权问题。可以开具中成药处方的医师,必须已取得中医类别医师资格并注册执业,且接受过中医学课程学习。其他医师,必须经过1年以上系统学习相关知识,并按要求考核合格后,遵照基本的辨证施治原则,才可开具中成药处方^[19]。西药类别的医师开具中成药处方不符合国家规定。

3.3 干预反馈

通过对鸦胆子油乳注射液不合理医嘱相关问题进行评价,采取了一系列干预措施。对病历进行点评发现,经过干预,在适应证、给药频次、用药疗程、溶剂选择、给药浓度等方面均有

所改进。在适应证、给药频次、给药浓度、用药疗程方面,干预后的合理率高于干预前,差异有统计学意义($P<0.05$),说明干预有效。但在给药剂量、静脉滴注速度、溶剂选择、联合用药、特殊人群、不良反应、用药监护、处方权的合理率方面,干预前后的差异无统计学意义($P>0.05$),说明以上问题仍需继续跟进,制定针对性的干预措施。例如,针对问题,继续加强临床合理用药培训,对于再三出现用药不合理的医师,由医务科联合药学部对其进行诫勉谈话,从而持续改进。

综上所述,本研究参考药品说明书及相关文献,由医院临床专家参与,制定了鸦胆子油乳注射液DUE标准,该标准在临床合理性应用评价中具有较好的权威性、实用性和可操作性。基于熵权TOPSIS法的合理用药评价方法对鸦胆子油乳注射液的用药问题及时干预,同时监测和分析医院药物的使用,有利于全方位地发现临床用药过程中存在的问题,从而为规范鸦胆子油乳注射液的临床合理应用提供参考。

参考文献

- [1] 廖鹏,郑星哈,赖春林,等. 鸦胆子油乳注射液辅助治疗大肠癌的Meta分析[J]. 医学信息, 2018, 31(21): 66-70.
- [2] 隋莲翠,戴学栋. 鸦胆子油乳注射液静脉给药长期毒性实验研究[J]. 海南医学, 2013, 24(9): 1261-1263.
- [3] 朱琳,杨蕊,姚杨,等. 基于加权TOPSIS法对注射用奥美拉唑钠专项点评方法的建立与应用[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(3): 366-372.
- [4] 孙博,刘勋,张二锋,等. 基于加权TOPSIS法的亚胺培南西司他丁药物利用评价[J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(12): 827-832.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 临床用药须知: 中成药方制剂卷[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2022: 130-131.
- [6] 国家卫生健康委. 关于进一步加强中药注射剂生产和临床使用管理的通知[EB/OL]. (2009-01-21)[2024-02-04]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s3585u/200901/2d2ca64750ab4c4aac96b2edff855fc2.shtml>.
- [7] 国家中医药管理局. 中成药临床应用指导原则[EB/OL]. (2010-06-30)[2024-02-04]. <http://www.natcm.gov.cn/yizhengsi/gongzuodongtai/2018-03-24/3071.html>.
- [8] 金锐,赵奎君,郭桂明,等. 中成药临床合理用药处方点评北京共识[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(5): 1049-1053.

(下转第507页)