

学術講演

膠質液と微小循環

小森万希子

東京女子医科大学東医療センター麻酔科

1. はじめに

ショック時には末梢循環は不良となり、血流速度が低下し、微小循環障害が起こる。微小循環とは細動脈、毛細血管、細静脈から構成され、血管系の90%以上を占め、体内の物質交換と体液循環の調節を行う重要な場である。微小循環障害が起こると、組織への栄養障害、酸素供給が絶たれ、臓器障害が起こる。微小循環を維持することで臓器障害の進展を阻止することができる。微小循環障害には血管径と血流速度の変化、白血球と血管内皮の接着、血小板と血管内皮の接着、血管透過性の変化、生理活性物質による血管への作用など一連の複雑な変化がある。ショック時の輸液療法の目的は血圧や心拍出量を保つだけでなく、微小循環を維持し、組織の血流と酸素化を保持することである。ショックによる多臓器不全を防止するには微小循環を維持することが重要である。外傷または手術などによる不測の出血性ショック時に晶質液、膠質液による輸液療法下に循環動態を維持しなければならない場合、出血量と同量の晶質液である乳酸リンゲル液を投与しても、血漿増量が間接的なので、その25%が作用するのみであり、残りの75%は組織間液に移行する¹⁾。したがって、循環血液量の40~50%以上の大量出血時に晶質液のみで対処する場合、出血量の4倍量の輸液量が必要とされる。するとこの際、組織間液への移行量の増大が顕著となり循環血液量の保持は完全とはならず、循環不全に陥る場合があり、微小循環は最初に犠牲になる。出血性ショックを含めた各種ショック時および手術侵襲時の輸液と微小循環について自験例および報告例を紹介する。

2. 急性大量出血時の輸液と微小循環 (自験例)²⁾ -膠質液と晶質液の比較-

我々が微小循環観察に用いているウサギ耳窓法は、直視下で同一血管の径と赤血球の移動速度を生体顕微鏡的に観察することが可能な方法である。このためいろいろな薬物の血管径の反応をリアルタイムに観察できる。我々は、家兎を用いて急性大量出血モデルを作製し、晶質液であるLactate Ringer (LR) で対処する場合と、膠質液で血漿増量剤として6% Hydroxyethyl starch (HES) (平均分子量69,000、血漿膠質浸透圧31.5mmHg)を用いた場合の、循環動態と微小循環動態について比較検討した。

(1) 実験方法

耳介に浅野ら³⁾の方法によりアクリル樹脂製透明窓(rabbit ear chamber, REC)を装着した体重3~4kgの家兎40羽を用いて、REC装着6週間後にRECに再生された微小血管の循環動態を観察した。RECを生体顕微鏡下に固定して、1/10,000秒のシャッター速度の顕微鏡用ビデオカメラ(ソニーDXC750)で記録、観察した。麻酔はペントバルビタール30mg/kgを静注後、気管挿管をし、イソフルランで維持した。換気は従量式人工呼吸器(アコマR100)を用いた。

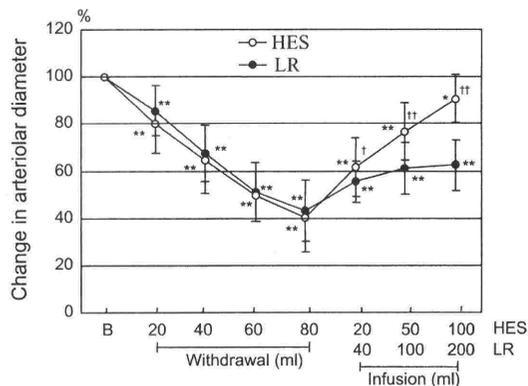
脱血方法は、脱血量を循環血液量の40~50%を目標として、1回の脱血量を20ml(循環血液量の10~13%)とし20ml/minの速度で4段階に分けて3分間隔で計80mlを脱血した。HES投与のHES群は脱血操作後、HESを20ml急速静注したのち、160ml/hr点滴静注し、総量100mlを静脈内に投与した。LR投与のLR群ではLRをHESと同様の方法で2倍量投与した。

測定項目は細動脈の血管径、血流速度ならびに血流量、心拍数、動脈圧、中心静脈圧、尿量、動脈血液ガス分析、電解質、ヘマトクリット値および血漿膠質浸透圧とした。血流速度はビデオカメラの画面を 1/60 秒の速度で再生し、赤血球の移動距離を 10 点測定して平均値を求めた。血流量は血流速度と血管の断面積の積より算出した。有意差検定は、Student t-test およびフィッシャーの直接確立法を用いた。

(2) 実験結果

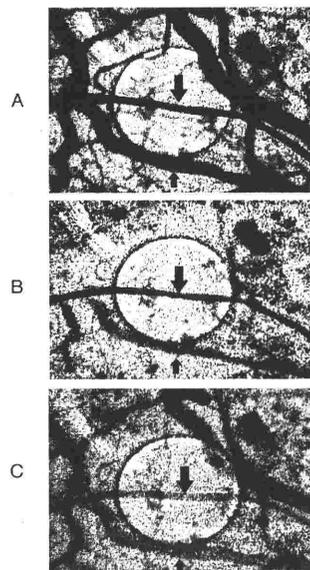
細動脈の血管径は脱血操作終了後、両群ともに減少し、HES 群では脱血前の 40.5 ± 14.8%、LR 群では 43.3 ± 13.1% となり有意差はなかったが、輸液終了後、LR 群の血管径は 62.6 ± 10.7% の回復に対し、HES 群は 90.8 ± 10.2% に回復し、血管径は HES 群で有意に上昇がみられた (p<0.005; Figure 1)。REC で観察した微小循環の写真を Figure 2 と Figure 3 に示した。血流速度と血流量も同様に脱血操作終了後、両群ともに減少し、輸液終了後に有意差がみられた (Figure 4, 5)。

Figure 1. Change in arteriolar diameter after blood withdrawal and infusion therapy²⁾.



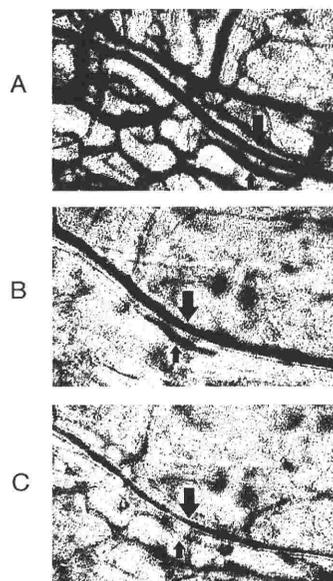
B: baseline, ●: LR group, ○: HES group, * P<0.005, ** P<0.001, vs. the baseline value, † P<0.05, †† P<0.005 vs. LR group.

Figure 2. Photographs of microvessels in the HES group²⁾



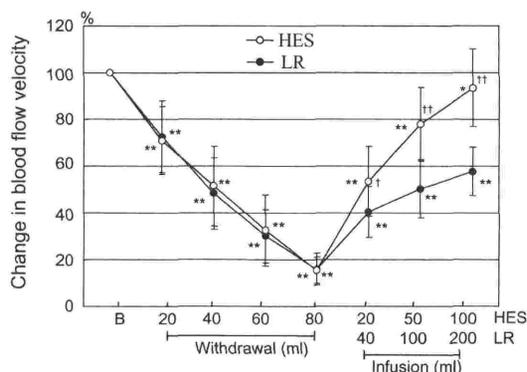
(A) before blood withdrawal, (B) after blood withdrawal, (C) after infusion therapy. The large and small arrows indicate an arteriole and a venule, respectively.

Figure 3. Photographs of microvessels in the LR group²⁾



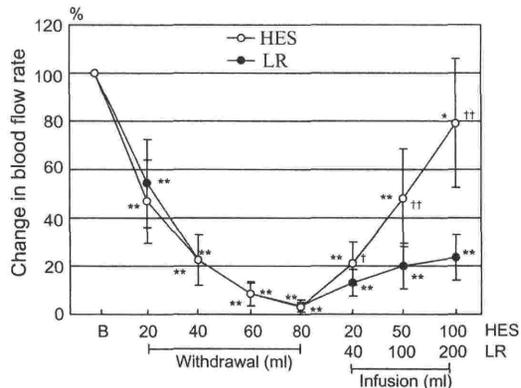
(A) before blood withdrawal, (B) after blood withdrawal, (C) after infusion therapy. The large and small arrows indicate an arteriole and a venule, respectively.

Figure 4. Change in blood flow velocity after blood withdrawal and infusion therapy²⁾



B: baseline, ●: LR group, ○: HES group,
 * P<0.05, ** P<0.001, vs. the baseline value,
 † P<0.01, †† P<0.005 vs. LR group.

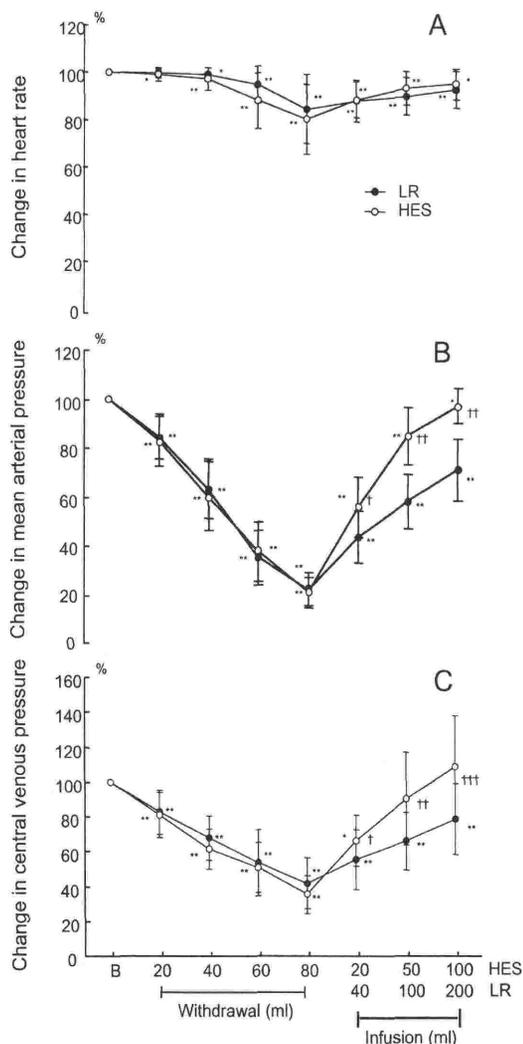
Figure 5. Change in blood flow rate after blood withdrawal and infusion therapy²⁾



B: baseline, ●: LR group, ○: HES group,
 * P<0.05, ** P<0.001, vs. the baseline value, †
 P<0.01, †† P<0.005 vs. LR group.

心拍数は両群間で有意差はなかった (Figure 6A)。平均血圧は脱血操作終了後、HES群では脱血前の $21.4 \pm 5.6\%$ 、LR群では $22.0 \pm 7.0\%$ となり有意差はなかったが、輸液終了後、LR群では $71.0 \pm 12.6\%$ 、HES群では $97.0 \pm 7.3\%$ の回復を認め、HES群で有意に上昇した ($p < 0.005$; Figure 6B)。中心静脈圧でも同様の有意差がみられた ($p < 0.001$; Figure 6C)。

Figure 6. Changes in heart rate, mean arterial pressure, and central venous pressure after blood withdrawal and infusion therapy²⁾



(A) Heart rate, (B) mean arterial pressure,
 (C) central venous pressure.

B: baseline, ●: LR group, ○: HES group, *
 P<0.005, ** P<0.001, vs. the baseline value, †
 P<0.05, †† P<0.005, ††† P<0.001 vs. LR group.

Table 1. Changes in colloid osmotic pressure, base excess, and hematocrit²⁾

Baseline	LR group (n=20)		Baseline	HES group(n=20)	
	after withdrawal	after infusion		after withdrawal	after infusion
16.7±2.55	11.2±2.34*	7.92±1.96*	16.9±3.70	12.4±3.00*	19.9±2.38*††
2.61±1.90	1.25±1.39*	-0.59±1.88**	2.84±0.98	1.18±1.12**	1.80±0.99*†
35.3±4.37	26.2±6.09*	20.3±3.15**	35.4±3.09	26.7±4.24*	16.7±7.15**

All data expressed as means±SD. COP, colloid osmotic pressure; BE, base excess; Hct, hematocrit. *

P<0.005, ** P<0.005, vs. the baseline value, † P<0.05, †† P<0.001, vs. LR group

血漿膠質浸透圧は脱血操作終了後、両群ともに同様に低下し、有意差はなかったが、輸液終了後、LR 群ではさらに 7.92 ± 1.96 mmHg に低下し、HES 群で 19.9 ± 2.38 mmHg に上昇し、HES 群で有意に上昇がみられた (p<0.001; Table 1)。Base excess (BE) は脱血操作終了後、両群ともに同様に低下し、有意差はなかったが、輸液終了後、LR 群ではさらに -0.59 ± 1.88 mmol/L に低下し、HES 群で 1.8 ± 0.99 mmol/L と上昇がみられ、HES 群で有意に上昇した (p<0.05; Table 1)。ヘマトクリット値(Hct) は脱血操作終了後、両群ともに同様に低下し、輸液終了後は、HES 群で LR 群より低下傾向がみられたが、両群間で有意差は認められなかった (Table 1)。尿量は輸液終了後、LR 群では 3.1 ± 2.9 ml/kg/h、HES 群では 6.4 ± 2.3 ml/kg/h で、HES 群で有意に多かった (p<0.01)。

(3) 考察

HES は LR に比し、1) 細動脈の血管径、血流速度、血流量は有意に保たれた、2) 血圧回復効果は速く、血圧保持作用が強かった、3) 中心静脈圧は速く回復した、4) 尿量は有意に多く得られた、5) 血漿膠質浸透圧は有意に保たれた、という知見が得られた。

出血性ショックの病態生理は、全身的に起こる微小循環不全といわれている。出血が生じ、循環血液量が不足して低血圧になると、圧受容体がこれを感知して生体防御反応を起こし、交感神経やアドレナリン系を興奮させ

末梢血管が収縮して、いわゆる微小循環不全が惹起される。一般にショック時の微小循環動態は、細動脈の収縮や消失、血流の停止状態であるといわれている。本実験は、両群ともに脱血量の増加に伴い、血圧の低下、中心静脈圧の低下が進行し循環不全の兆候を示した。両群で耳介の微小循環は第 1 回目の脱血後には血液希釈に伴い、血流良好となったが、その後、徐々に不良となり、LR 群での耳介の微小循環は輸液開始後もショック同様の変化を示したが、HES 群では輸液の開始で、耳介の細動脈、血流速度、血流量のすべてが有意に保持され、微小循環不全の状態には移行しなかった。今回使用した HES は分子量が約 7 万で、必要時間血中に留まりうるといわれており^{4) 5)}、循環血液量の保持効果で血圧は回復し、微小循環不全とはならなかったと考えられる。さらに失血後の代謝性アシドーシスが、HES 輸液後、改善に向かっていることも、微小循環が維持されていたことを裏付ける。

晶質液は輸液されると短時間で血管内と組織間液に 1:3 の割合で分布する¹⁾ので、晶質液のみで循環血液量を維持しようとする出血量の約 4 倍量が必要となる。そのため、体内総水分量の増加と低アルブミン血症を生じる。さらに、肺、臍に水やナトリウムの貯留が著しいという報告⁶⁾もあり、晶質液の大量輸液は肺水腫をきたす⁷⁾恐れもある。本実験でも出血量の 3 倍量の投与で肺水腫を来とし、循環不全となったために 2 倍投与とした。膠質液を用いる場合、ほぼ脱血量と等しい量か

1.5 倍位でよいという報告¹⁾がある。HES の輸液量は脱血量の 1.25 倍で血圧、中心静脈圧は脱血前の 90%以上に戻り、血圧維持のために必要な輸液量はほぼ脱血量と等しくてよいことが示唆された。注入速度については、必要量を数分以内にすべて投与すると、兎にとって相当高度な循環負荷になる。脱血モデルの輸液療法ではこれまで急速静注⁸⁾と点滴静注⁹⁾について報告があるが、我々は、予備実験の段階で、兎が生存可能な範囲で5分の1を急速静注し、残りを点滴静注することにした。

血漿膠質浸透圧は LR 群に比し、HES 群で有意に保たれた。今回使用した HES の浸透圧は血漿浸透圧に近似しているので、組織間質液を血管内に誘因することなく血漿増量効果をもたらした。さらに、血管外への早期移行も少ないので、体液バランスを崩さずに血圧の回復、循環血液量の保持ができた。しかし、代用血漿剤を大量投与すると、副作用として出血傾向を起こす¹⁰⁾といわれている。HES の投与量と凝固能検査値、臨床的出血傾向を検討した報告によると、許容使用量は 30ml/kg 程度としている。本実験でも HES の投与量は約 30ml/kg の投与で臨床使用範囲と考えられ、出血傾向の副作用は問題ないと思われた。

代用血漿剤の末梢循環に対する作用として、血液希釈により粘稠度を低下させ、血流量が増加することが考えられる。手術中出血に対する HES の投与で、腎臓の細小動脈が拡張的に働き腎血流が増加するという報告¹¹⁾がある。また、Silk¹²⁾は HES および dextran を直接腎動脈に投与すると、全身の循環動態を改善して腎血流が増す効果のほかに、これらの薬剤が直接腎血管拡張作用を持つことを示した。また、吉川¹³⁾らは代用血漿剤による血液の希釈後の臓器の血流分布を測定し、皮膚で血流増加を証明している。Helbeck¹⁴⁾らは、endotoxemia のネコのモデルで、systemic inflammatory response syndrome (SIRS) でも hypovolemia は小腸の血流や代謝を妨げる重要な因子であり、この時にも輸液管理として、膠質液は有用であると報告している。これらの微小循環の測定はいずれも電磁血流計、レーザードップラー血流計、同位体、プレチス

モグラフを用いた間接証明である。出血や hypovolemia による末梢血管変化を直接観察した報告は少なく、ラットやネコやブタの腸間膜動脈を使用した研究¹⁵⁾は、侵襲的である。我々は侵襲を加えることなく、リアルタイムに直視下で、血管径および血流速度を測定し、その維持により皮膚の末梢循環がよくなることを直接証明した。

尿量は LR 群に比し、HES 群で有意に多かった。ショック時に腎臓は最初に犠牲になる臓器である。大量出血時にも腎血流は低下する。HES の投与で、循環血液量を増加させ、腎血流が回復したことと、直接腎臓の細動脈を拡張して腎血流が良くなったことで、尿量が維持できたものと思われる。

輸血に伴う副作用には、頻度の高い血液製剤中の各種成分に対する抗体を原因とする非溶血性反応、アナフィラキシーや各種ウイルス感染症および最も重篤な移植片対宿主病 (GVHD) などがある。このような輸血副作用を回避することと、血液製剤の自給率の低さおよび医療コスト増大などから代用血漿製剤が見直されている。HES は大量出血の場合に血圧回復効果および微小循環改善効果を認め、輸血に伴う副作用の防止や輸血量の削減のために、輸血に替わって輸液を行う場合有用であると考えられる。

3. 大量出血時の輸液と微小循環の報告例

Funk ら¹⁶⁾はハムスターの dorsal skinfold window 法で大量出血時の輸液による違いを比較した。実験の結果、出血量と等量のデキストランの輸液で血圧、中心静脈圧、心拍数および毛細血管の血流速度、毛細血管の密度に変化なく、血圧、中心静脈圧、心拍数が維持できる出血量の4倍の LR で毛細血管の血流速度、毛細血管の密度は減少した。従って代用血漿剤は血行動態を安定させ、組織の灌流と酸素供給に優れていると報告した。Cabralles ら¹⁷⁾はハムスターの dorsal skinfold window 法を用いて、大量出血時に膠質液の粘度の違いにおける微小循環動態の変化を観察した。出血性ショック (50%) と持続出血 (20ml/h, 90min) 1 時間後に輸液を開

始した。10% HES(粘度 3.8), 10%HES+0.3% alginate(粘度 6.9), 10%HES+0.6% alginate(粘度 9.8)で比較すると、初期に輸液では3群間に差はなかった。しかし高粘度のHESで90分後に血圧、微小循環血流、毛細管灌流、生化学パラメータで改善を認めショックに陥らなかった。高粘度の膠質液輸液では末梢血管抵抗を低下させ、血流を保って、微小循環は良好であったと報告した。

4. 敗血症時及び手術侵襲時の輸液と微小循環の報告例

Marx ら¹⁸⁾はブタの敗血症ショックモデルにおける輸液蘇生を膠質液輸液(HES)と晶質液(LR)で比較した。アルブミン漏出率は敗血症でないコントロール群に比し、敗血症のHES群とLR群で上昇した。血漿量はLR群で減少したが、HES群では維持された。敗血症6時間後、HES群では心拍量、酸素飽和度はLR群に比しHES群で上昇した。したがって毛細管漏出症候に付随するブタの敗血症ショックモデルにおいて膠質液輸液は血漿量、血行動態および酸素化を保持すると報告した。

敗血症臓器障害の主なメカニズムに白血球一内皮細胞の相互作用の上昇と毛細血管灌流の破綻がある。Hoffmann ら¹⁹⁾はハムスターのdorsal skinfold window法を用いて敗血症で誘発された微小循環障害の輸液による反応をHESと生理食塩水の比較を生体内顕微鏡観察した。Escherichia coli lipopolysaccharide(LPS)投与3時間後にそれぞれHES10 ml/kg、生理食塩水66 ml/kgを投与した。HES投与群では有意に細動脈と細静脈の内皮への白血球の癒着を減少した。また白血球一内皮細胞の相互作用と毛細管漏出はHES投与群で減少した。マクロの血行動態に差はなかったが、膠質液輸液であるHESは微小循環において細胞保護作用があることが示唆された。

Lang ら²⁰⁾は腹部大手術において周術期の炎症反応への影響を輸液療法で比較した。腹部手術予定患者をHES投与群とLR投与群にわけ、術後48時間同輸液を継続したところ、血行動態および酸素化は両群で差がなかったが、血清interleukin(IL)-6, IL-8はHES投与群で

有意に低値であり、soluble adhesion molecules(sICAM-1)はLR投与群で有意に高値であった。膠質液のHESによる輸液は晶質液のLRと比較すると、腹部大手術の患者で炎症反応(サイトカイン、接着因子)を減少させる。これは内皮細胞の活性化や損傷の減少で微小循環が改善されるためだと述べている。Farstad ら²¹⁾は子ブタを使用して低体温人工心肺下の水分血管外漏出を酢酸リンゲル、アルブミン、6%HES投与の3群で検討した。膠質浸透圧(血漿、間質)はアルブミン、6%HES投与で変化なく酢酸リンゲル投与で低下した。冷却開始で水分血管外漏出率は酢酸リンゲル投与で上昇、アルブミン、6%HES投与で上昇しなかった。さらにアルブミンは冷却による体液シフトの予防に効果的であったと報告した。

5. おわりに

これまで我々は前述の出血性ショックのほかにウサギ耳窓法(REC法)を用いて、全身型凝集性アナフィラキシー時の微小循環、人工心肺想定中の微小循環、笑気吸入時の微小循環、吸入酸素濃度の違いによる微小循環の変化、動脈血二酸化炭素分圧の違いによる微小循環の変化、光線療法時の微小循環などを観察してきた^{22) 23) 24) 25) 26)}。また創傷治癒における血管新生の速度を血管成長因子や足場を用いて観察してきた²⁷⁾。今後、全身型凝集性アナフィラキシー時の膠質液投与における微小循環の変化や創傷治癒における膠質液の使用下での血管新生速度の比較など膠質液と微小循環の研究を応用させていきたい。本稿では紙面に限りがあるので、膠質液と微小循環に関する一部の研究を紹介した。これまでの多くの研究に関しては参考文献(28) 29)を参照されたい。

参考文献

- 1) Imm A, Carlson RW: Fluid resuscitation in circulatory shock. Crit Care Clin 1993;9:313-333
- 2) Komori M, Takada K, Tomizaw Y et al: Effects of colloid resuscitation on

- peripheral microcirculation, hemodynamics, and colloidal osmotic pressure during acute severe hemorrhage in rabbits. *Shock* 2005; 23:377-382
- 3) Asano M, Ohkubo C: Physiological and pathophysiological events of cutaneous microcirculation observed in the rabbit ear chamber. In Tsuchiya M, Wayland H, Oda M, Ozaki I (eds): *Intravital Observation of Organ Microcirculation*. Amsterdam-Oxford-Princeton: Excerpta Medica, 1983;31-48
 - 4) 上山博史: 術中膠質液の基礎. 宮尾秀樹編, 周術期輸液の最前線. 東京: 真興交易医書出版部, 2004;126-145
 - 5) 宮尾秀樹: 代用血漿輸液剤の現状と今後の展望. *臨床麻酔* 1994;18:1351-1361
 - 6) Arieff AI: Fatal postoperative pulmonary edema: pathogenesis and literature review. *Chest* 1999;115: 1371-1377
 - 7) Ley SJ, Miller K, Skov P, Preisig P: Crystalloid versus colloid fluid therapy after cardiac surgery. *Heart Lung* 1990;19:31-40
 - 8) Krausz MM, Bashenko Y, Hirsh M: Crystalloid and colloid resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock following massive splenic injury. *Shock* 2001;16:383-388
 - 9) Abu-Hatum O, Bashenko Y, Hirsh M, Krausz MM: Continuous fluid resuscitation for treatment of uncontrolled hemorrhagic shock following massive splenic injury in rats. *Shock* 2002;18:574-579
 - 10) 斉藤勇一郎, 内田寛治, 山本博俊 他: 凝固能検査と臨床的出血傾向から評価した代用血漿剤ヘスパンダー[®]の許容使用量の検討. *麻酔* 1999;48:238-243
 - 11) Lee WH, Cooper N, Weidner MG, Murner ES: Clinical evaluation of a new plasma expander, hydroxyethyl starch. *J Trauma* 1968;8:381-393
 - 12) Silk MR: The effect of dextran and hydroxyethylstarch on renal hemodynamics. *J Trauma* 1966;6:717-723
 - 13) 吉川秀康, 山村秀夫, 山口佳晴 他: 臓器血流分布におよぼす血漿代用剤による血液希釈の影響-HESとDextranの比較. *臨床生理* 1975;5:442-447
 - 14) Helbeck S, Grande PO: Hypovolemia is a main factor behind disturbed perfusion and metabolism in the intestine during endotoxemia in cat. *Shock* 2002;18:356-373
 - 15) Jonas J, Heimann A, Strecker U, Kempster O: Hypertonic/hyperoncotic resuscitation after intestinal superior mesenteric artery occlusion: early effects on circulation and intestinal reperfusion. *Shock* 2000;14:24-29
 - 16) Funk W, Baldinger V: Microcirculatory perfusion during volume therapy: A comparative study using crystalloid or colloid in awake animals. *Anesthesiology* 1995;82:975-982
 - 17) Cabrales P, Intaglietta M, Tsai AG: Increase plasma viscosity sustains microcirculation after resuscitation from hemorrhagic shock and continuous bleeding. *Shock* 2005;23:549-555
 - 18) Marx G, Pedder S, Smith L, et al: Resuscitation from septic shock with capillary leakage: hydroxyethyl starch (130 kd), but not Ringer's solution maintains plasma volume and systemic oxygenation. *Shock* 2004;21:336-341
 - 19) Hoffmann JN, Vollmar B, Laschke MW, et al: Hydroxyethyl starch (130 kd), but not crystalloid volume support, improves microcirculation during normotensive endotoxemia.

- Anesthesiology 2002;97:460-470.
- 20) Lang K, Suttner S, Boldt J, et al: Volume replacement with HES 130/0.4 may reduce the inflammatory response in patients undergoing major abdominal surgery. *Can J Anaesth* 2003;50:1009-1016
- 21) Farstad M, Kvalheim VL, Husby P, et al: Cold-induced fluid extravasation during cardiopulmonary bypass in piglets can be counteracted by use of iso-oncotic prime. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:287-294
- 22) 小森万希子、高田勝美：総説 麻酔管理関連モデルにおける REC 法による微小循環動態の研究. *日本バイオレオロジー学会誌* 2000;14:48-61
- 23) Komori M, Takada K, Tomizaw Y, et al: Urinary trypsin inhibitor improves peripheral microcirculation and bronchospasm associated with systemic anaphylaxis in rabbits in vivo. *Shock* 2003;20:189-194
- 24) Nakata T, Takada K, Komori M, et al: Effects of inhalation of nitrous oxide on rabbit ear chamber microvessels. *in vivo* 1998;12:375-378
- 25) Komori M, Takada K, Ozaki M: Effects of inspired oxygen concentration on peripheral microcirculation studied by the rabbit ear chamber method. *in vivo* 2001;15:303-308
- 26) Shiotani M, Takada K, Komori M, et al: The effect of ulinastatin on cutaneous microcirculation during inhalation of 100% oxygen in a rabbit ear chamber. *in vivo* 1997;11:173-178
- 27) Komori M, Tomizaw Y, Takada K, et al: A single local application of recombinant human basic fibroblast growth factor accelerates initial angiogenesis during wound healing in rabbit ear chamber. *Anesth Analg* 2005;100:830-834
- 28) 高折益彦：臨床使用の代用血漿剤. 高折益彦、小堀正雄編：代用血漿剤と臨床. 東京：克誠堂，2004:89-126
- 29) 小堀正雄：代用血漿剤の臨床応用. 高折益彦、小堀正雄編：代用血漿剤と臨床. 東京：克誠堂，2004:163-192