

深圳市 2014~2017 年药物性肝功能异常 ADR/ADE 报告分析

何桂林¹ 左丽² 陈佳音¹ 周学琴¹ 王茜²

(1. 北京大学深圳医院药学部 广东深圳 518036; 2. 深圳市药物警戒和风险管理研究院)

摘要 目的:探讨药物性肝功能异常的发生特点,为该病的预防与临床用药提供参考。**方法:**从深圳市 2014~2017 年 32 068 份药品不良反应/事件(ADR/ADE)报告中筛选肝功能异常病例,采用回顾分析方法,对肝功能异常患者性别、年龄、发生时间等,涉及药物、类型分布、转归等进行统计分析。**结果:**共筛选出药物性肝功能异常报告 704 份,占 32 068 份 ADR/ADE 报告的 2.20%。18~39 岁年龄段比例最高(53.41%),发生在 2~7 d 内的比例最高(36.22%),76.95%发生在用药 1 个月之内;涉及抗结核药物(39.08%)、抗恶性肿瘤及影响免疫功能药(22.11%)、抗菌药(11.92%);阿托伐他汀钙(35 例次)和甲巯咪唑(20 例次)在同类药物中发生肝功能异常例次较多。严重肝功能异常发生比例较高(50.15%),合并用药(40.79%)更易导致严重肝功能异常发生,但大多数病例经停药或对症处理后预后良好,仅 45 例患者需入院治疗,其中 39 例为严重病例。**结论:**应重视肝功能异常的监测。尽量避免联合使用易致肝功能异常的药物,发现异常及时处理。

关键词 肝功能异常;药品不良反应/事件;回顾性分析;药物警戒

中图分类号:R595.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2020)06-0395-05

Analysis the Characteristics of Drug Induced Abnormal Liver Function Based on the Data of Adverse Drug Reactions/Events Reported in Shenzhen from 2014 to 2017

He Guilin¹, Zuo Li², Chen Jiayin¹, Zhou Xueqin¹, Wang Qian²

1. Department of Pharmacy, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong, China;

2. Department of Drugs Monitoring, Shenzhen Institute of Pharmacovigilance and Risk Management

ABSTRACT Objective: To explore the clinical features and regular patterns of drug induced abnormal liver function in order to provide reference for abnormal liver function prevention and clinical medication. **Methods:** Abnormal liver function reports, which screened from a total of 32 068 ADR/ADE reports reported in Shenzhen city from 2014 to 2017, were analyzed in terms of the sex and age of patients, time to onset of ADR/ADE, the types and varieties of drugs involved, category distribution and outcome of ADR/ADE. **Results:** 1 149 cases of suspected drug in 704 abnormal liver function reports were screened out, which accounted for 2.20%. The proportion of abnormal liver function was the highest (53.41%) at the age of 18-39 years old. The highest proportion (36.22%) of the onset time of abnormal liver function was within 2 to 7 days after medications, and 76.95% occurred within 1 month. Most of the involving drugs were anti-tuberculosis drugs (39.08%), anti-tumor drugs and immunoregulatory drugs (22.11%), anti-bacterial drugs (11.92%), which accounted for 73.11% of the total cases. Atorvastatin (35 cases) and methimazole (20 cases) occurred the most abnormal liver function in the same class of drugs. Although severe abnormal liver function had higher incidence (50.15%), and combination of drugs was more likely to cause serious ADR/ADE, the most had good prognosis. Most of abnormal liver function improved markedly after stopping medicine or symptomatic treatment, but 45 patients need to be hospitalized, 39 of them were serious. **Conclusion:** It should be paid more attention on the monitoring and reporting abnormal liver function. In clinical work, it is necessary to avoid the combination use of drugs that may cause liver dysfunction. Monitoring the liver function should be reinforced and treat in time in case of any abnormality, in order to avoid bad outcome.

KEY WORDS Abnormal liver function; Adverse drug reaction/event; Retrospective analysis; Pharmacovigilance

肝脏是人体重要的解毒器官,很多药物都需通过肝脏进行转化和代谢,因此药物致肝功能异常是临床上不可避免并需时刻关注的问题。已知全球有 1 000

多种上市药物具有潜在肝毒性^[1,2],个体出现药物性肝功能异常的概率介于 1/100 000~10/100 000^[3],同时药物性肝功能异常也是最常见的药物撤市原因,占

比可高达 15%^[4-6]。我国人口基数庞大,不规范用药较普遍,医务工作者和公众对药物性肝功能异常的认识不足,导致其发生率有逐年升高趋势^[7]。为进一步加深广大医务人员对药物性肝功能异常的认识,本文选取 2014~2017 年深圳市收集的 32 068 份药品不良反应/事件(ADR/ADE)报告,从中筛选出怀疑为药物性肝功能异常的报告 704 份,并进行统计分析,为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

从 2014 年 1 月 1 日~2017 年 12 月 31 日深圳市药物警戒和风险管理研究院(原深圳市药品不良反应监测中心)ADR/ADE 报告数据库收到的 32 068 份报告中,筛选出药物性肝功能异常相关的报告。ADR/ADE 报告由深圳市所有发现疑似 ADR/ADE 人员上报,包括全市所有医务工作者、药品生产厂家、服用可疑药品本人或其亲属朋友等,上报后由深圳市药物警戒和风险管理研究院工作者进行管理,审核通过后上报国家药品不良反应监测中心,并且这些数据被国家药品不良反应监测中心接收。

1.2 纳入标准与排除标准

1.2.1 纳入标准

(1)肝损害判定标准:使用正常剂量药物过程中,出现①连续 2 次检测丙氨酸氨基转移酶(ALT) $>40\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,和(或)总胆红素(TBil) >1 倍正常值上限(ULN);②或单次检测 ALT $>2\times\text{ULN}$ 或 TBil $>2\times\text{ULN}$ 。符合上述 2 项内容之一的即可定义为肝损害。

(2)肝功能异常判定标准:ALT 和 TBil 达不到上述标准,但存在 ALT $>1\times\text{ULN}$ 、TBil $>1\times\text{ULN}$ 、天冬氨酸氨基转移酶(AST) $>1\times\text{ULN}$ 、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT) $>1\times\text{ULN}$ 。

1.2.2 排除标准 非药源性肝功能损害:病毒性肝炎、酒精性肝病、自身免疫性肝病和遗传代谢原因引发的肝损伤。

1.3 研究方法

采用回顾性研究方法,查阅药物性肝功能异常的 ADR/ADE 报告,统计肝功能异常发生与性别、年龄、发生时间等,涉及药物、类型分布、转归等情况,并对统计数据描述性分析。

ADR/ADE 关联性评价方法:采用我国《药品不良反应报告和监测工作手册》2012 版^[8]中的 ADR/ADE 因果判定标准与方法,纳入评价结果为肯定、很可能、可能的 ADR/ADE 报告。

严重 ADR/ADE 的判定标准:按照《药品不良反应报告和监测管理办法》(原国家卫生部令第 81

号)中的分级标准,将 ADR/ADE 分为一般的、严重的、新的一般、新的严重 4 种类型。严重的肝功能异常具体标准:ALT 或 AST $\geq 5\times\text{ULN}$ 或 TBil $\geq 3\times\text{ULN}$,且提前给予干预或积极治疗下超过两周尚未明显缓解;ALT 或 AST $\geq 10\times\text{ULN}$ 或 TBil $\geq 5\times\text{ULN}$ (无需其他条件即为严重)。

2 结果

共获得药物性肝功能异常相关的 ADR/ADE 报告 704 份,占全部 32 068 份报告的 2.20%。704 份肝功能异常病例中,584 份为肝损害病例,肝损害病例占 82.95%。

2.1 性别与年龄分布

704 例药物性肝功能异常中,男女比例分别为 1:1.05,18~39 岁年龄段所占比例最高(53.41%)。见表 1。

表 1 药物性肝功能异常的性别年龄分布

年龄段(岁)	男	女	合计	构成比(%)
<18	24	14	38	5.40
18~39	175	201	376	53.41
40~59	99	112	211	29.97
60~79	34	26	60	8.52
≥ 80	11	8	19	2.70
合计	343	361	704	100.00

2.2 肝功能异常病例涉及药物

704 份药物性肝功能异常报告中,涉及 232 种药物 1 149 次用药,导致 10 例次以上药物性肝功能异常的分布见表 2,排名前 5 的均为抗结核类药物,阿托伐他汀钙和甲巯咪唑在其同类药物中发生药物性肝功能异常例次较多。药物性肝功能异常涉及的药物分类统计见表 3。

表 2 导致 10 例次以上药物性肝功能异常的分布情况

序号	药物名称	例次	构成比(%)	序号	药物名称	例次	构成比(%)
1	利福平	85	7.40	12	左氧氟沙星	18	1.57
2	乙胺丁醇	85	7.40	13	奥沙利铂	17	1.48
3	吡嗪酰胺	78	6.79	14	奥氮平	15	1.31
4	异烟肼	78	6.79	15	多西他赛	15	1.31
5	利福平-异烟肼-吡嗪酰胺	52	4.53	16	伏立康唑	15	1.31
6	甲氨蝶呤	50	4.35	17	表柔比星	13	1.13
7	利福平-异烟肼	40	3.48	18	紫杉醇脂质体	13	1.13
8	阿托伐他汀钙	35	3.05	19	丙戊酸钠	12	1.04
9	环磷酰胺	21	1.83	20	吉西他滨	12	1.04
10	利福平-异烟肼-吡嗪酰胺-乙胺丁醇	20	1.74	21	三氧化二砷	12	1.04
11	甲巯咪唑	20	1.74	22	氟康唑	10	0.87
				23	卡培他滨	10	0.87

2.3 药物性肝功能异常发生时间分布

药物性肝功能异常发生在 2~7 d 内的比例最高,占 36.22%,2~30 d 内占 76.85%,1 个月之内占 80.69%。见表 4。

表3 肝功能异常的药物类别分布

序号	药物类别	药物名称(例次)	合计例次	构成比(%)
1	抗结核药	利福平(85),乙胺丁醇(85),吡嗪酰胺(78),异烟肼(78),利福平-异烟肼-吡嗪酰胺(52),利福平-异烟肼(40),利福平-异烟肼-吡嗪酰胺-乙胺丁醇(20),利福喷汀(5),丙硫异烟胺(4),异烟肼-对氨基水杨酸(1),利福布汀(1)	449	39.08
2	抗恶性肿瘤及影响免疫功能药	甲氨蝶呤(50),环磷酰胺(21),奥沙利铂(17),多西他赛(15),表柔比星(13),紫杉醇脂质体(13),吉西他滨(12),三氧化二砷(12),卡培他滨(10),卡铂(9),氟尿嘧啶(7),顺铂(6),伊达比星(6),阿糖胞苷(5),多柔比星(4),长春新碱(4),紫杉醇(4)...	254	22.11
3	抗菌药	左氧氟沙星(18),伏立康唑(15),氟康唑(10),美罗培南(7),头孢曲松钠(7),阿奇霉素(6),头孢哌酮钠/舒巴坦钠(6),莫西沙星(5),哌拉西林钠/他唑巴坦钠(5),头孢呋辛(5),依替米星(5),阿米卡星(4),万古霉素(4)...	137	11.92
4	调脂药	阿托伐他汀钙(35),瑞舒伐他汀钙(8),非诺贝特(5),辛伐他汀(4),氟伐他汀(1),苯扎贝特(1)	55	4.79
5	中成药及草药	骨康胶囊(4),复方青黛胶囊(2),正清风痛宁(2),润燥止痒胶囊(2),制何首乌(1)...	43	3.74
6	抗精神失常药	奥氮平(15),喹硫平(4),氯氮平(2),帕利哌酮(2),艾司西酞普兰(2),文拉法辛(2),盐酸舍曲林(2),氨磺必利(1),氟哌啶酮-美利曲辛(1),利培酮(1),帕罗西汀(1),曲唑酮(1),碳酸锂(1)	35	3.05
7	抗甲状腺药	甲巯咪唑(20),丙硫氧嘧啶(9)	29	2.52
8	解热镇痛抗炎药	布洛芬(6),对乙酰氨基酚(5),柳氮磺吡啶(3),氟比洛芬酯(2),美洛昔康(1)...	24	2.09
9	抗病毒药	奈韦拉平(5),依非韦伦(5),拉米夫定(4),替诺福韦二吡呋酯(3),奥司他韦(3),齐多夫定(1),利巴韦林(1)	22	1.91
10	抗癫痫药	丙戊酸钠(12),卡马西平(3),苯巴比妥(2),拉莫三嗪(1),左乙拉西坦(1)	19	1.65
11	抗凝及抗血小板药	低分子肝素(6),依诺肝素(1),华法林钠(1),阿司匹林(1),替格瑞洛(1)	10	0.87
12	降糖药	二甲双胍(3),格列美脲(2),格列齐特(2),阿卡波糖(1),达格列净(1),依帕司他(1)	10	0.87
13	影响脑血管、脑代谢及促智药	法舒地尔(2),依达拉奉(2),奥拉西坦(1),曲克芦丁脑蛋白水解物(1),脑蛋白水解物(1),单唾液酸四己糖神经节苷脂钠(1),七叶皂苷钠(1),小牛血去蛋白提取物(1)	10	0.87

注:“...”表示剩余少量未列举药物。

2.4 药物性肝功能异常转归

治愈和好转病例占 82.81%,未好转及不详的病例占 17.19%。45例(6.39%)情况较为严重,医生建议住院治疗或转专科医院继续治疗。见表5。

表4 药物性肝功能异常发生时间分布

时间(d)	例数	构成比(%)
<1	27	3.84
2~7	255	36.22
8~14	136	19.32
15~30	150	21.31
31~120	116	16.48
>120	20	2.84
合计	704	100.00

表5 药物性肝功能异常转归情况分布

转归情况	例数	构成比(%)
治愈	100	14.20
好转	483	68.61
未好转	24	3.41
不详	97	13.78
合计	704	100.00

2.5 药物性肝功能异常 ADR/ADE 类型分布

药物性肝功能异常报告中严重比例较高,严重的、新的严重的病例共 353例,比例高达 50.15%,见表6。

表6 药物性肝功能异常 ADR/ADE 的类型分布

报告类型	例数	构成比(%)
一般的	317	45.03
严重的	311	44.18
新的严重	42	5.97
新的一般	34	4.83
合计	704	100.00

353严重的药物性肝功能异常病例中,309例(87.54%)停用怀疑药物并加用药物护肝或退黄等治疗,其中290例预后良好;有39例(11.05%)情况较为严重,医生建议住院治疗或转专科医院继续治疗。见表7。

3 讨论

本研究结果提示,药物性肝功能异常病例的男女比例无明显差异,18~39岁年龄段肝功能异常的比例较高(53.41%),40~59岁年龄段肝功能异常的比例为29.97%,与文献报道^[9,10]有差异,可能与上报数据存在偏倚有关。药物性肝功能异常发生时间最早是在用药5h后,最晚是在用药3年后,发生在2~7d内的比例最高,占36.22%;发生在2~30d内的肝功能异常占76.85%,发生在1个月内占80.69%。因此建议在用药开始1周内需密切监测患者肝功能,若有异常,及时采取相应措施;同时,对需长期服药的患者,医务工作者应告知药物可能导致的ADR,嘱定期复查肝功能。

本次报告在对发生肝功能异常的药物进行分类统计时发现,发生比例较高的为抗结核药物、抗恶性肿瘤及影响免疫功能药和抗菌药,这三类药物所致病例占总例次73.11%。药物性肝功能异常发病机制复杂,目前尚不明确,可能是多种机制先后或共同作用的结果,或可能是药物的直接肝毒性,或是特异

表7 药物致严重肝功能异常影响因素及转归情况

影响因素	例数(例次)	构成比(%)
性别		
男	167	47.31
女	186	52.69
年龄(岁)		
<18	20	5.67
18~39	170	48.16
40~59	119	33.71
60~79	32	9.07
≥80	12	3.40
原患疾病		
肿瘤相关疾病	71	20.11
肺结核	70	19.83
感染性相关疾病	59	16.71
合并两种及以上疾病	36	10.20
药物		
抗结核药	172	29.25
抗恶性肿瘤药	152	25.85
抗菌药	70	11.90
合并两种及以上药物	144	40.79
处理措施		
怀疑药物停用+药物治疗	309	87.54
怀疑药物停用	21	5.95
怀疑药物未停或减量+药物治疗	15	4.25
怀疑药物减量+药物治疗	6	1.70
怀疑药物减量	2	0.57
转归		
治愈	38	10.76
好转	252	71.39
未好转	15	4.25
不详	48	13.60

质性肝毒性作用。抗结核药物毒性相对较高、治疗周期长、药物使用剂量大等特点,易导致肝功能异常,国内外研究发现 I 相药物代谢酶(CYP2E1、CYP1A1、CYP2D6)、II 相药物代谢酶(NAT2、GSTM1、GSTT1)、III 相药物转运体(ABCB1、SLCO1B1)、免疫调节基因(HLA-DQA1、HLA-DQB1)等与抗结核药物引发的肝损伤显著相关^[11]。随着医疗技术及抗肿瘤新药的快速发展进步,肿瘤患者在手术、放疗、化疗等各种手段干预下,其生存期较前延长,抗肿瘤药出现肝功能异常的比率也呈上升趋势;药物作为抗原或半抗原引起免疫介导的肝功能异常及遗传多态性或干扰细胞代谢而导致代谢异常引起的肝功能异常是抗肿瘤药物所致肝功能异常发生的主要机制^[12]。本次研究中,抗感染药是导致肝功能异常的常见药物之一^[13, 14]。其中大环内酯类抗菌药物或其代谢产物通过直接损伤肝细胞而导致肝功能异常;磺胺类抗菌药物因药物代谢酶遗传多态性造成代谢能力低下,致有害物质蓄积而导致肝功能异常;青霉素类、头孢菌素类、氟喹诺酮类等抗菌药物部分活性代谢产物作为半抗原或模拟分子触发多种炎症机制而造成肝功能异常^[15]。

导致肝功能异常发生的药物,排名前5的均为抗结核类药物,阿托伐他汀钙和甲硫咪唑在其同类药物中发生肝功能异常的例次较多。阿托伐他汀为临床中常用的调脂药,临床关注更多的是其所致肌痛、横纹肌溶解等 ADR,但青山等^[16]报道,阿托伐他汀导致的肝功能异常相关 ADR 占 26.57%,发生率远超过了肌肉相关 ADR(12.61%),因此临床工作中应重视阿托伐他汀导致的肝功能异常。

肝功能异常是最常见和最严重的 ADR 之一,严重者致急性肝衰竭甚至死亡。据文献报道,17%的肝功能异常可能进展为慢性肝损害,10%可引起死亡或者需要肝移植^[17]。本研究结果显示,严重肝功能异常的比例高达 50.15%;经停药或护肝药物治疗后,治愈和好转为 82.81%,仍有 45 例(6.39%)情况较为严重。353 份严重肝功能异常病例中,合并两种及以上药物 144 例次,提示合并多种药物更易导致严重肝功能异常,故应重视合理用药,尽量减少合并用药。

发生肝功能异常时及时停用可疑的药物是最重要措施,停用可疑药物后,约 95%患者可自行改善甚至痊愈^[18]。对固有型肝损伤,在原发疾病必须治疗而无其他替代治疗手段时可酌情减少剂量。为避免贸然停药可能导致原发疾病加重的风险,美国食品药品监督管理局药物临床试验中的停药标准可供参考(出现下列情况之一):(1)血清 ALT 或 AST>8×ULN;(2)ALT 或 AST>5×ULN,持续 2 周;(3)ALT 或 AST>3×ULN,且 T-Bil>2×ULN 或 INR>1.5;(4)ALT 或 AST>3×ULN,伴疲劳及消化道症状等逐渐加重,和(或)嗜酸性粒细胞增多(>5%)。常见的药物治疗包括 N-乙酰半胱氨酸、糖皮质激素、异甘草酸镁、双环醇、甘草酸制剂、水飞蓟素、熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸等,不推荐两种以上保肝抗炎药物联合应用,也不推荐预防性用药来减少药物性肝功能异常的发生,对药物性急性肝衰竭/亚急性肝衰竭和失代偿性肝硬化等重症患者,可考虑肝移植治疗^[18]。

肝功能异常是常见的 ADR/ADE 类型,深圳市 2014~2017 年与肝功能异常相关药物 ADR/ADE 报告数仅占总报告数量的 2.20%;同期,国内其他报道提示 ADR 监测中肝功能异常的报告率约 1.67%~3.38%^[19, 20],说明目前医务工作者对肝功能异常的重视程度和上报意识不高,提示要重视和加强肝功能异常的监测工作。因本文数据来源于深圳市药物警戒和风险管理研究院数据,无法查阅原始患者病历,很多数据存在缺陷,无法统计更为详尽的指标;同时由于各单位成员对 ADR 的认知、重视程度不够,存在漏报情况,可能导致研究结果存在偏倚。

(下转第 412 页)

参 考 文 献

- 1 Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. CG Clinical Guideline; the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 9(7):950-966
- 2 Bjornsson ES. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *Semin Liver Dis*, 2014, 34(2):115-122
- 3 Haque T, Sasatomi E, Hayashi PH. Drug-Induced Liver Injury: Pattern Recognition and Future Directions [J]. *Gut Liver*, 2016, 10(1):27-36
- 4 Regev A. How to avoid being surprised by hepatotoxicity at the final stages of drug development and approval[J]. *Clin Liver Dis*, 2013, 17(4):749-767
- 5 Chen M, Zhang J, Wang Y, et al. The liver toxicity knowledge base: a systems approach to a complex end point[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 93(5):409-412
- 6 Babai S, Auclert L, Le-Louët H. Safety data and withdrawal of hepatotoxic drugs[J]. *Therapie*, 2018, pii: S0040-5957(18)30036-30032
- 7 Li L, Jiang W, Wang JY. Clinical analysis of 275 cases of acute drug-induced liver disease [J]. *Front Med China*, 2007, 1(1): 58-61
- 8 原国家食品药品监督管理局药品评价中心. 药品不良反应报告和监测工作手册 [EB/OL]. (2013-04-26) [2019-09-29] <http://www.cdr-adr.org.cn/was5/wed/search>
- 9 高悦, 方维军, 张艳丽. 185 例药物性肝损伤临床回顾性研究 [J]. *药物流行病学杂志*, 2019, 28(7):439-443
- 10 杨雯, 王琦. 我院 371 例药物性肝损伤的临床特征及预后分析 [J]. *中国药物警戒*, 2019, 16(5):293-296,300
- 11 张锦欣, 陈娟娟, 彭劼. 抗结核药物性肝损伤研究进展 [J]. *新发传染病电子杂志*, 2019, 4(3):173-176
- 12 颜士岩, 范建高. 抗肿瘤药物对肝脏的影响及其在肝病患者中的应用 [J]. *世界临床药物*, 2011, 32(9):513-517
- 13 潘晨, 沈素. 15336 例药物性肝损伤的临床特点分析 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2018, 16(9):43-47
- 14 夏玉朝, 黄领领, 陈洋, 等. 193 例药物性肝损伤的临床特点分析 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2018, 16(10):54-57,86
- 15 李彩华, 金剑. 抗菌药物引起肝损伤的发病机制及临床特点 [J]. *医药导报*, 2016, 35(S1):76-78
- 16 青山, 罗黔钱, 许娟. 167 例阿托伐他汀不良反应报告分析 [J]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2019, 3(5):71-73
- 17 Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and outcomes of 889 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(7):1340-1352
- 18 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(11):810-820
- 19 李璇, 刘红建, 旷南岳. 2012-2016 年某三甲医院 807 例药品不良反应报告分析 [J]. *安徽医药*, 2018, 22(2):385-388
- 20 赵智峰, 任利霞. 1318 例药品不良反应报告 [J]. *中国医药科学*, 2016, 6(11):85-87
(2019-10-14 收稿 2020-03-31 修回)