肾脏不适当用药对老年糖尿病患者衰弱的影响Δ

杨婉莹[1*]，周湘明[2]，缪园园[2]，赵云慧[1]，王　麓[1]，柯亭羽[2]，班立丽[1#]（1.昆明医科大学第二附属医院药学部，昆明 650106；2.昆明医科大学第二附属医院内分泌科，昆明　650106）

中图分类号　R969.3；R587.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）02-0214-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.02.16

摘　要　目的　探讨肾脏不适当用药（RIM）对老年糖尿病患者衰弱的影响。**方法**　收集云南省某三级甲等医院2022年1－12月住院的老年糖尿病患者资料，分别采用2019年版Beers标准和汉化版衰弱指数量表（FRAIL量表）对患者的RIM和衰弱情况进行评估，同时根据是否存在RIM将患者分为试验组（存在RIM）和对照组（不存在RIM），并使用倾向性评分匹配法均衡组间混杂因素，通过Logistic回归模型分析RIM对老年糖尿病患者衰弱的影响。**结果**　共纳入367例患者，其中80例患者（21.80%）存在RIM，RIM涉及的药物分别是螺内酯（82.56%）、利伐沙班（13.95%）和加巴喷丁（3.49%）。采用倾向性评分匹配法使两组达到组间均衡后，试验组患者的衰弱发生率为77.94%，对照组为27.94%（$P<0.001$），而两组间其余混杂因素比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。Logistic回归分析结果显示，试验组患者发生衰弱的风险是对照组的3.118倍（比值比为3.118，95%置信区间为1.758～5.530，$P<0.001$）。**结论**　RIM是老年糖尿病患者衰弱的危险因素，可考虑将其增补为早期识别和筛查老年糖尿病患者衰弱的一项指标。

关键词　肾脏不适当用药；衰弱；老年；糖尿病；倾向性评分匹配法

The influence of renally inappropriate medication on the frailty of elderly patients with diabetes

YANG Wanying[1], ZHOU Xiangming[2], MIAO Yuanyuan[2], ZHAO Yunhui[1], WANG Lu[1], KE Tingyu[2], BAN Lili[1]（1. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650106, China; 2. Dept. of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650106, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To investigate the effects of renally inappropriate medication (RIM) on the frailty of elderly patients with diabetes. **METHODS** The data of elderly patients with diabetes mellitus admitted to a third-grade class A hospital in Yunnan province from January to December 2022 were collected, and Beers criteria (2019 edition) and Chinese version of FRAIL scale were used to evaluate RIM and the frailty of the patients; the patients were divided into the trial group (with RIM) and the control group (without RIM) according to whether there was RIM. The propensity score matching was used to balance confounding factors between two groups, and the influence of RIM on the frailty of elderly diabetic patients was analyzed by the Logistic regression model. **RESULTS** Among the 367 patients, 80 patients (21.80%) had RIM, the drugs involved RIM were spironolactone (82.56%), rivaroxaban (13.95%) and gabapentin (3.49%). After reaching the balance between groups using the propensity score matching method, the incidence of frailty was 77.94% in trial group and 27.94% in control group ($P<0.001$); the difference was not statistically significant in other confounding factors between the two groups ($P>0.05$). Results of Logistic regression analysis showed that the risk of frailty in the experimental group was 3.118 times that of the control group (odds ratio was 3.118, 95% confidence interval was 1.758-5.530, $P<0.001$). **CONCLUSIONS** RIM is a risk factor for the frailty of elderly patients with diabetes, which can be considered as an indicator for early identification and screening of the frailty of elderly diabetes patients.

KEYWORDS　renally inappropriate medication; frailty; elderly; diabetes; propensity score matching

Δ 基金项目 云南省科技厅科技计划项目（No.202201AY070001-127）；云南省“高层次人才培养支持计划”名医专项（No.YNWR-MY-2020-022）

*** 第一作者** 硕士研究生。研究方向：合理用药。E-mail：2802709437@qq.com

 # 通信作者 副教授，硕士生导师，硕士。研究方向：合理用药。E-mail：1148341017@qq.com

糖尿病患者可因长期高血糖而引起肾脏损害，进而影响药物代谢或排泄过程，最终导致药物蓄积及不良反应的发生风险增加，因此对于肾功能异常的糖尿病患者，临床在用药时应特别注意根据肾功能水平调整剂量。肾脏不适当用药（renally inappropriate medi-

cation，RIM）是指未根据肾功能水平调整剂量或未避免使用肾功能相关禁忌药物的用药。RIM常与药物不良反应、跌倒失能等临床不良结局有关[1]。近年来，衰弱被认为是老年糖尿病患者的新兴并发症[2]，患者通常表现为对外部压力的适应能力和对药物的耐受性下降等，进而导致更高的急诊科就诊率、致残率和病死率[3]。已有文献证明，衰弱的危险因素包括年龄增长、营养不良、睡眠障碍和不合理用药等[4]。而RIM是否与衰弱有直接关联，目前尚未有明确结论。为此，本研究使用倾向性评分匹配法（propensity score matching，PSM）收集相关患者资料，探讨了RIM对老年糖尿病住院患者衰弱的影响，以期为促进老年糖尿病患者合理用药、开展老年糖尿病衰弱预后管理提供新思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象

于云南省某三级甲等医院的医院信息系统中提取2022年1－12月入院的住院老年糖尿病患者的病历资料。患者的纳入标准为：（1）年龄≥65岁；（2）诊断为糖尿病；（3）服用1种以上药物；（4）肌酐清除率（creatinine clearance rate，Ccr）≤60 mL/min。患者的排除标准为：（1）住院时间＜24 h者；（2）病历信息存在缺项者；（3）采用姑息治疗的临终关怀者或不能完成量表评估者；（4）进行肾脏替代治疗（透析或肾脏移植等）者。本研究方案已获得医院伦理委员会审核批准，批件号为审-PJ-科-2023-74。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集

收集患者的一般资料，包括性别、年龄、体重指数（body mass index，BMI）、用药情况、疾病诊断和实验室检查结果等。Ccr依据Cockcroft-Gault公式计算，Ccr＝[（140－年龄）×体重（kg）]/[0.818×Scr（μmol/L，Scr指血肌酐）]×0.85（女性）；肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）采用CKD-EPI公式，男性GFR＝$141\times(Scr/0.9)^{-0.411}\times(0.993)^{Age}$（Age指年龄），女性GFR＝$144\times(Scr/0.7)^{-1.209}\times(0.993)^{Age}$。采用查尔森合并症指数（Charlson comorbidity index，CCI）评定患者的共病情况；采用巴塞尔指数（Barthel index，BI）评定患者的日常生活能力。

1.2.2 RIM评估

根据2019年版Beers标准中的“不同肾功能水平应尽可能避免或减少使用剂量的药物清单”筛查患者是否存在RIM，清单内容包括心血管系统用药、中枢神经系统用药、肠胃用药、抗菌药物和降尿酸药物5类系统下的22种药物[5]。每当纳入患者的医嘱或处方中出现该清单中的药物时，本研究将其判断为发生1次RIM。

1.2.3 衰弱评估

根据汉化版衰弱指数量表（FRAIL量表）评估患者的衰弱状态，该量表经其他学者检查，信效度较好[6]，故本研究未重复进行信效度检验。FRAIL量表内容包括能否感知疲劳、体重是否减轻、是否患有5种以上慢性疾病、平地行走是否受限和上楼活动是否受限5个条目，患者回答“是”记1分，“否”记0分，总分0～5分；0～2分为无衰弱，3～5分为衰弱。

1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用独立样本t检验；偏态分布的计量资料以$M(Q_R)$表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料以率或构成比表示，组间比较采用χ^2检验或Fisher精确检验。PSM过程利用SPSS的PSM扩展程序实现，通过标准化差值（standardized difference）评价均衡性。采用单因素分析和多因素条件Logistic回归模型分析RIM对老年糖尿病患者衰弱的影响。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 患者一般资料

本研究共提取到老年糖尿病患者病历资料1 201份，根据上述纳入与排除标准，最终纳入367例患者，其基本特征见表1。

表1 患者的基本特征（$n=367$）

指标	患者特征	指标	患者特征
年龄（$\bar{x}\pm s$）/岁	75.56±6.46	吸烟情况/[例（%）]	
性别/[例（%）]		不吸烟	273（74.39）
男	270（73.57）	吸烟	94（25.61）
女	97（26.43）	饮酒情况/[例（%）]	
用药数量（$\bar{x}\pm s$）/种	7.56±2.73	不饮酒	310（84.47）
伴随疾病a/[例（%）]		饮酒	57（15.53）
心力衰竭	33（8.99）	CCI（$\bar{x}\pm s$）/分	4.69±1.36
糖尿病肾病	87（23.71）	BI（$\bar{x}\pm s$）/分	88.62±13.28
高血压	271（73.84）	BMI（$\bar{x}\pm s$）/（kg/m^2）	23.70±3.67
RIM/[例（%）]	80（21.80）	GFR（$\bar{x}\pm s$）/[mL/（min·1.73 m^2）]	51.69±16.87

a：一位患者可能伴有多种疾病。

2.2 纳入患者的RIM状况

存在RIM的80例患者累计发生86例次RIM，涉及的药物分别是螺内酯（82.56%）、利伐沙班（13.95%）和加巴喷丁（3.49%），详见表2。

表2　纳入患者发生RIM的情况及风险防范建议

药物	RIM发生情况/[例次数(%)]	例数	风险原理[a]	建议[a]
螺内酯	71(82.56)	65	血钾升高	当Ccr<30 mL/min时应避免使用
利伐沙班	12(13.95)	4(非瓣膜性心房颤动)、8(静脉血栓栓塞、关节置换的静脉血栓栓塞)	缺乏足够的有效性和安全性证据	当Ccr<30 mL/min时需要减少剂量或考虑避免使用；当Ccr<15 mL/min时应避免使用
加巴喷丁	3(3.49)	3	不良反应	当Ccr<60 mL/min时应减少剂量
合计	86(100)	80		

a：依据2019年版Beers标准“不同肾功能水平应尽可能避免或减少使用剂量的药物清单”。

2.3　PSM结果

2.3.1　RIM分组及PSM前后两组患者的混杂因素比较

根据是否存在RIM将患者分为试验组（存在RIM，n=80）和对照组（不存在RIM，n=287）。两组患者在用药数量、伴随疾病（心力衰竭）、BI、CCI和衰弱情况等方面比较，差异均有统计学意义（P<0.05），详见表3。

为保证暴露因素和结局的关系不受干扰，本研究使用PSM法控制混杂因素。将用药数量、伴随疾病（心力衰竭）、BI和CCI设为协变量，卡钳值设为0.1，采用无放回1∶1最近邻匹配法进行匹配。结果显示，有68对患者匹配成功。匹配后，试验组患者的衰弱发生率为77.94%，对照组为27.94%，两组比较差异仍有统计学意义（P<0.05），但其余混杂因素比较，差异均无统计学意义（P>0.05），详见表3。

2.3.2　PSM的均衡效果评价

PSM可有效降低混杂效应，但需要通过均衡性检验，才能说明结果真实可靠。标准化差值<0.1时，表明均衡性较好[7]。PSM后，两组患者用药数量的标准化差值由0.668变为0.030、伴随疾病（心力衰竭）由0.470变为0.034、BI由0.362变为0.096、CCI由0.459变为0.113，提示上述PSM通过均衡性检验，分组均衡性较好。

2.4　纳入患者衰弱与RIM的关联性分析

PSM后，Logistic回归分析结果显示，试验组患者发生衰弱的风险是对照组的2.789倍[β=1.026，比值比（odds ratio，OR）=2.789，95%置信区间（confidence interval，CI）为1.652～4.711，P<0.001]。根据文献[8—10]，本研究对年龄、性别、用药数量、伴随疾病（心力衰竭、糖尿病肾病、高血压）、吸烟、饮酒等混杂因素进行变

表3　PSM前后两组患者的混杂因素的比较结果

指标	PSM前				PSM后			
	试验组(n=80)	对照组(n=287)	χ^2/Z/t	P	试验组(n=68)	对照组(n=68)	χ^2/Z/t	P
年龄/[例(%)]			2.557	0.278			2.478	0.290
65～74岁	35(43.75)	135(47.04)			31(45.59)	34(50.00)		
75～84岁	35(43.75)	132(45.99)			29(42.65)	31(45.59)		
>85岁	10(12.50)	20(6.97)			8(11.76)	3(4.41)		
性别/[例(%)]			1.222	0.269			1.315	0.252
男	55(68.75)	215(74.91)			46(67.65)	52(76.47)		
女	25(31.25)	72(25.09)			22(32.35)	16(23.53)		
用药数量/[例(%)]			28.391	<0.001			0.030	0.863
1～8种	30(37.50)	201(70.03)			29(42.65)	30(44.12)		
9～16种	50(62.50)	86(29.97)			39(57.35)	38(55.88)		
伴随疾病/[例(%)]								
心力衰竭	20(25.00)	13(4.53)	32.035	<0.001	9(13.24)	10(14.71)	0.061	0.805
糖尿病肾病	15(18.75)	72(25.09)	1.389	0.239	14(20.59)	13(19.12)	0.046	0.830
高血压	56(70.00)	215(74.91)	0.782	0.377	46(67.65)	54(79.41)	2.418	0.120
吸烟情况/[例(%)]			0.520	0.471			0.654	0.419
不吸烟	62(77.50)	211(73.52)			54(79.41)	50(73.53)		
吸烟	18(22.50)	76(26.48)			14(20.59)	18(26.47)		
饮酒情况/[例(%)]			0.022	0.882			0.000	1.000
不饮酒	68(85.00)	242(84.32)			59(86.76)	59(86.76)		
饮酒	12(15.00)	45(15.68)			9(13.24)	9(13.24)		
CCI[M(Q_R)]/分	4(2.00)	5(2.00)	−3.356	<0.001	4(2.00)	4(2.00)	−0.320	0.749
BI[M(Q_R)]/分	90(20.00)	100(15.00)	−3.453	<0.001	90(25.00)	90(25.00)	−0.228	0.820
BMI[M(Q_R)]/(kg/m^2)	21.7(3.64)	24.2(3.66)	−0.494	0.621	23.8(4.32)	24.0(4.11)	−0.296	0.767
GFR[M(Q_R)]/[mL/(min·1.73 m^2)]	53(21.50)	53(22.00)	−0.901	0.368	53(21.00)	51(23.00)	−0.028	0.977
衰弱情况/[例(%)]			107.90	<0.001			34.118	<0.001
无衰弱	15(18.75)	231(80.49)			15(22.06)	49(72.06)		
衰弱	65(81.25)	56(19.51)			53(77.94)	19(27.94)		

量校正（模型1），结果显示，当上述因素不变时，试验组患者发生衰弱的风险是对照组的3.463倍（β=1.242，OR=3.463，95%CI为1.783～6.727，P<0.001）。考虑到本研究的病例特点，本研究又选择“2.3.1”项下的用药数量、伴随疾病（心力衰竭）、CCI、BI等混杂因素进行变量校正（模型2），结果显示，当这些因素取值不变时，试验组患者发生衰弱的风险是对照组的3.118倍（β=1.137，OR=3.118，95%CI为1.758～5.530，P<0.001）。结果见表4。

表4　衰弱与RIM的关联性分析结果

Logistic分析类型	β	Wald χ^2	P	OR（95%CI）
单因素分析	1.026	14.719	<0.001	2.789（1.652，4.711）
模型1多因素分析	1.242	13.455	<0.001	3.463（1.783，6.727）
模型2多因素分析	1.137	15.132	<0.001	3.118（1.758，5.530）

3　讨论

近年来有研究表明，老年糖尿病患者发生衰弱的风险是非糖尿病老年人群的1.6倍[11]，且伴发衰弱的老年糖尿病患者更易发生胰岛素抵抗，以及炎症细胞因子和糖基化终产物增多[12]；此外，衰弱的发生还与多种不良结局显著相关，如糖尿病相关微血管疾病、眼病和肾脏疾病等[8]。因此，尽早筛查和识别衰弱发生的危险因素，对避免或延缓老年糖尿病患者衰弱进程有着重要作用。Zeng等[9]调查结果显示，社区老年糖尿病患者的衰弱发生率为22.7%；张培等[10]研究也显示，住院老年糖尿病患者的衰弱发生率高达30.52%。本研究对某三级甲等医院367例老年糖尿病患者进行评估后发现，衰弱患者有121例，发生率为32.97%，略高于既往研究结果，笔者推测原因可能是本研究纳入的对象均为Ccr≤60 mL/min的老年糖尿病患者，而肾功能水平较低的老年糖尿病患者通常发生衰弱的风险更高[13]。

本研究纳入的367例老年糖尿病患者中，RIM的发生率为21.80%。Wang等[14]既往研究报告，老年糖尿病肾病患者的RIM发生率为12.7%。本研究RIM发生率偏高的原因可能是未纳入透析治疗的老年糖尿病患者，而透析治疗会减少药物暴露[15]。本次RIM涉及的药物主要是螺内酯和利伐沙班，两药均是临床常用药物，其主要风险分别是高血钾和血栓栓塞，尤其是肾功能不全患者使用时风险更高。本研究存在RIM的80例患者中，有4例患者（5.00%）发生高血钾，7例患者（8.75%）发生血小板计数异常，18例患者（22.50%）发生凝血酶原时间延长。糖尿病肾病和心力衰竭均是糖尿病的严重并发症，三者可形成恶性循环，从而导致心肾复合终点事件的发生或进展[16]。因此，临床用药时应充分考虑上述药物的安全性和有效性，定期监测血钾和肾功能水平等，合理选择药物，并及时调整剂量。

本研究还发现，与对照组患者（不存在RIM）相比，试验组患者（存在RIM）衰弱发生率更高（P<0.001）。既往研究发现，不合理用药情况可升高老年患者衰弱的发生率[17]，而肾功能下降是老年糖尿病患者衰弱的主要影响因素[18]，RIM又与患者肾功能水平密切相关[19]。但目前研究尚未能直接揭示RIM与老年糖尿病患者衰弱的关系，且多数为临床观察性研究[12,14]，容易受到混杂因素和选择偏倚的影响，可能导致高估或低估暴露因素对观察结局的影响。本研究运用PSM对混杂因素进行控制，以达到试验组和对照组的组间均衡，能相对客观准确地证实RIM是老年糖尿病患者衰弱的独立危险因素。

综上所述，RIM是老年糖尿病住院患者衰弱的危险因素，可考虑将其增补为早期识别和筛查老年糖尿病患者衰弱的一项指标。由于本研究是单中心研究，存在样本量较少等局限，今后可在多中心收集更多患者数据开展关于RIM暴露时长与衰弱发生之间的关系，以及RIM对不同衰弱程度影响的研究，以期为老年糖尿病患者衰弱的预后管理和合理用药提供参考。

（致谢：感谢昆明医科大学第二附属医院药学部和内分泌科李珂佳、张艳、时俪满、周忠梅在伦理审查、项目资助及数据收集过程中给予的大力支持和专业指导。）

参考文献

[1] CHANG F, O’HARE A M, MIAO Y H, et al. Use of renally inappropriate medications in older veterans: a national study[J]. J Am Geriatr Soc, 2015, 63(11): 2290-2297.

[2] SINCLAIR A J, ABDELHAFIZ A H, RODRÍGUEZ-MAÑAS L. Frailty and sarcopenia-newly emerging and high impact complications of diabetes[J]. J Diabetes Complications, 2017, 31(9): 1465-1473.

[3] SHI J, TAO Y K, WANG L X, et al. Combined effect of diabetes and frailty on mortality among Chinese older adults: a follow-up study[J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 1105957.

[4] 中华医学会老年医学分会，《中华老年医学杂志》编辑委员会. 老年人衰弱预防中国专家共识：2022[J]. 中华老年医学杂志，2022，41(5)：503-511.
Chinese Geriatrics Society, Editorial Board of *Chinese Journal of Geriatrics*. Chinese expert consensus on prevention of frailty in the elderly: 2022[J]. Chin J Geriatr, 2022, 41(5): 503-511.

[5] The American Geriatrics Society Beers Criteria® Update

Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults[J]. J Am Geriatr Soc,2019,67(4):674-694.

[6] 吴珍珍,张瑞,常艳,等. 衰弱表型和衰弱筛查量表在老年住院患者中的应用比较[J]. 中华护理杂志,2021,56(5):673-679.
WU Z Z,ZHANG R,CHANG Y,et al. Application comparison of Frailty Phenotype and FRAIL Scale in frailty risk screening of elderly inpatients[J]. Chin J Nurs,2021,56(5):673-679.

[7] CSCO生物统计学专家委员会RWS方法学组,黄丽红,王永吉,等. 倾向性评分方法及其规范化应用的统计学共识[J]. 中国卫生统计,2020,37(6):952-958.
RWS Methodology Group of CSCO Biostatistics Expert Committee, HUANG L H, WANG Y J, et al. Statistical consensus on tendency scoring method and its standardized application[J]. Chin J Heath Stat, 2020, 37(6): 952-958.

[8] CAO X Q, LI X Q, ZHANG J Y, et al. Associations between frailty and the increased risk of adverse outcomes among 38 950 UK biobank participants with prediabetes: prospective cohort study[J]. JMIR Public Health Surveill, 2023,9:e45502.

[9] ZENG X Z, JIA N, MENG L B, et al. A study on the prevalence and related factors of frailty and pre-frailty in the older population with diabetes in China: a national cross-sectional study[J]. Front Public Health, 2022, 10: 996190.

[10] 张培,刘艳. 老年2型糖尿病患者衰弱的发生现状及危险因素分析[J]. 临床医学研究与实践,2022,7(27):19-23.
ZHANG P, LIU Y. Analysis of the current situation and risk factors of frailty in elderly patients with type 2 diabetes[J]. Clin Res Pract,2022,7(27):19-23.

[11] KONG L N, LYU Q, YAO H Y, et al. The prevalence of frailty among community-dwelling older adults with diabetes: a meta-analysis[J]. Int J Nurs Stud, 2021, 119: 103952.

[12] ASSAR M E, LAOSA O, RODRÍGUEZ MAÑAS L. Diabetes and frailty[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2019,22(1):52-57.

[13] LEE S, LEE S, HARADA K, et al. Relationship between chronic kidney disease with diabetes or hypertension and frailty in community-dwelling Japanese older adults[J]. Geriatr Gerontol Int,2017,17(10):1527-1533.

[14] WANG Y P,ZHU J,SHAN L C,et al. Potentially inappropriate medication among older patients with diabetic kidney disease[J]. Front Pharmacol,2023,14:1098465.

[15] 潘坤明,陈灿,江莹,等. 中国人群药物致急性肾损伤的系统评价[J]. 中国药房,2021,32(9):1100-1107.
PAN K M, CHEN C, JIANG Y, et al. Systematic review of drug-induced acute kidney injury in Chinese population [J]. China Pharm,2021,32(9):1100-1107.

[16] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志,2021,37(3):255-304.
Expert Group of Chinese Society of Nephrology. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of diabetic kidney disease[J]. Chin J Nephrol,2021,37(3):255-304.

[17] SHMUEL S, LUND J L, ALVAREZ C, et al. Polypharmacy and incident frailty in a longitudinal community-based cohort study[J]. J Am Geriatr Soc, 2019, 67(12): 2482-2489.

[18] LIN C L,YU N C,WU H C,et al. Risk factors associated with frailty in older adults with type 2 diabetes: a cross-sectional study[J]. J Clin Nurs,2022,31(7/8):967-974.

[19] KOBAYASHI S, SUGAMA N, NAGANO H, et al. Renally inappropriate medications in elderly outpatients and inpatients with an impaired renal function[J]. Hosp Pract,2023,51(2):76-81.

（收稿日期:2023-06-30　修回日期:2023-12-19）
（编辑:孙　冰）