

1例产科抗磷脂综合征并发HELLP综合征患者的抗凝治疗分析与药学监护



朱 玥^{1,2}, 黄晓娜¹

1. 南京医科大学附属无锡人民医院药学部 (江苏无锡 214023)

2. 南京医科大学药学院 (南京 211166)

【摘要】 1例37岁产科抗磷脂综合征(OAPS)孕妇因“血压控制不佳”入院,入院后血压波动大(152~161/100~112mmHg),血小板计数进行性下降($65 \times 10^9 \cdot L^{-1}$),乳酸脱氢酶 $367 U \cdot L^{-1}$, 丙氨酸氨基转移酶 $121.8 U \cdot L^{-1}$, 天冬氨酸氨基转移酶 $89 U \cdot L^{-1}$,病情进展为HELLP综合征。临床药师参与其治疗过程,结合患者血栓及出血风险、血小板动态变化、抗凝药物药代动力学特征,协助临床医师制定其围产期个体化抗凝治疗方案,及时停用及启用抗凝药物,有效避免了患者血栓和产后出血并发症的发生。同时以循证药学为基础,分析了此类患者妊娠期和哺乳期的药学监护要点,羟氯喹、阿司匹林、泼尼松等OAPS常规用药在妊娠期规范化使用利大于弊,但需密切监护相应的不良反应,依诺肝素无乳汁蓄积,可在哺乳期安全使用,临床药师在保障妊娠与哺乳期患者用药安全有效中发挥重要作用。

【关键词】 产科抗磷脂综合征;HELLP综合征;抗凝治疗;妊娠期;哺乳期;药学监护

Analysis of anticoagulant therapy and pharmaceutical care for a patient with obstetrical antiphospholipid syndrome complicated with HELLP syndrome

ZHU Yue^{1,2}, HUANG Xiaona¹

1. Department of Pharmacy, The Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214023, Jiangsu Province, China

2. School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

Corresponding author: HUANG Xiaona, Email: nanabo_1218@163.com

【Abstract】 A 37-year-old woman with obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) was admitted to hospital due to poorly controlled hypertensive. After admission, the patient's blood pressure fluctuated greatly (152-161/100-112mmHg), platelet count decreased progressively ($65 \times 10^9 \cdot L^{-1}$), with lactate dehydrogenase of $367 U \cdot L^{-1}$, alanine aminotransferase of $121.8 U \cdot L^{-1}$, and aspartate aminotransferase of $89 U \cdot L^{-1}$, and the disease progressed to HELLP syndrome. The clinical pharmacists participated in the treatment of this patient, combined the patient's risk of thrombosis and bleeding, changes in platelet count, and pharmacokinetic characteristics of anticoagulant drugs to assist clinicians in formulating the individualized anticoagulant

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202307054

基金项目: 江苏省药学会—奥赛康医院药学基金(A202132)

通信作者: 黄晓娜, 主管药师, Email: nanabo_1218@163.com

treatment plan in the perinatal period, and promptly stopped and started anticoagulant drugs, which effectively prevented the patient from the occurrence of thrombosis and postpartum hemorrhage complications. Meanwhile, based on evidence-based pharmacology, the clinical pharmacists analyzed the key points of pharmacological care for such patients during pregnancy and lactation. The standardized use of OAPS treatment drugs, such as hydroxychloroquine, aspirin and prednesone, have more advantages than disadvantages during pregnancy, but the corresponding adverse reactions need to be closely monitored. Enoxaparin does not accumulate in milk and can be used safely during lactation. The clinical pharmacists play an important role in guaranteeing the safety and effectiveness of medication for pregnant and lactation patients.

【Keywords】 Obstetric antiphospholipid syndrome; HELLP syndrome; Anticoagulant therapy; Pregnancy; Lactation; Pharmaceutical care

抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS) 是一种系统性自身免疫疾病, 是以血栓形成和或病理妊娠为主要临床特征, 以及实验室检查为持续性抗磷脂抗体阳性的一组症候群^[1]。产科 APS (obstetric APS, OAPS) 是导致病理妊娠的原因之一^[1]。HELLP 综合征以溶血、转氨酶水平升高及低血小板计数为特点, 是妊娠期高血压疾病的严重并发症^[2]。当 HELLP 综合征伴有 APS 时, 易发展为灾难性的 APS (catastrophic APS, CAPS), 形成广泛的小血管和微血管血栓, 短期内引发多脏器功能衰竭而危及生命。对于此类患者, 需要采取积极的抗凝治疗和免疫性相关治疗^[3]。本研究报道临床药师参与 1 例 OAPS 并发 HELLP 综合征患者的治疗过程, 探讨病例的用药选择、围产期抗凝药物调整、妊娠期及哺乳期药学监护, 分析此类患者不同阶段的用药安全性与合理性, 为保障患者临床合理用药提供参考依据。本研究已取得患者的知情同意。

1 病例资料

1.1 基本情况

患者, 女, 37 岁, 身高 158 cm, 体重 81 kg, 身体质量指数 (BMI) $32.45 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$, 末次月经 2022 年 3 月 30 日, 预产期 2023 年 1 月 4 日。因“停经 26 周 +2 天, 血压控制不佳, 四肢浮肿 5 天”于 2022 年 9 月 30 日入院。患者 2019 年发现高血压, 心内科定期就诊, 长期口服拉贝洛尔, 根据血压情况调整剂量, 血压控制可。2007 年产一足月男婴, 一次生化妊娠 (时间不详); 2017 年停经 3 月余胎停行清宫术; 2019 年孕 24⁺³ 周因重度子痫前期、HELLP 综合征外院引产。2022 年 5 月

10 日查抗 β_2 糖蛋白 I 抗体定量 $261.4 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$, 抗心磷脂抗体 $39.9 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$, 狼疮抗凝物初筛试验 31S, 蛋白 S 测定 60.6%, 考虑非典型 OAPS, 予阿司匹林 75 mg, qd 抗血小板治疗。5 月 18 日, 考虑患者既往有不良孕产史, 加用依诺肝素钠 4 000 IU, ih, qd, 泼尼松 5 mg, po, qd, 羟氯喹 200 mg, po, bid。8 月起 B 超提示胎儿双顶径、头围、腹围、体重均小于同孕周第十百分位。9 月 8 日, 患者复查抗核抗体、抗心磷脂抗体、抗双链 DNA、抗可提取性核抗原抗体、抗核小体抗体、人白细胞抗原 B27、红细胞沉降率、狼疮抗凝物、血栓弹力图无异常, 羟氯喹减量至 200 mg, po, qd。9 月 30 日产检诊断为妊娠期糖尿病, 予运动饮食控制, 动态血压监测血压在 119~168/82~111 mmHg。在拉贝洛尔 200 mg, po, q6h 基础上, 加用硝苯地平控释片 30 mg, po, qd。否认药物、食物过敏史。入院诊断: ①妊娠状态 [G4P1 孕 26⁺² 周左枕前位 (LOA) 待产]; ②妊娠合并慢性高血压; ③ OAPS; ④胎儿生长发育迟缓; ⑤妊娠期糖尿病; ⑥妊娠合并子宫瘢痕; ⑦高龄经产妇产前妊娠监督。

1.2 治疗经过

患者入院当日, 完善尿常规、尿蛋白定量、肝肾功能、凝血常规等相关检查, 24h 尿蛋白定量 0.27g, 血常规: WBC $9.98 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, N 66.0%, Plt $219 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 肝肾功能、凝血功能均在正常范围。加强胎心监护, 予依诺肝素钠 6 000 IU, ih, qd, 余治疗方案同前。10 月 1 日, 临床药师考虑出血风险, 建议将依诺肝素钠减量至 4 000 IU, ih, qd, 临床医师采纳。10 月 6 日, 患者 24 h 尿蛋白定量 2.14 g, 较前明显升高, 考

患病情进展为重度子痫前期，加用硫酸镁解痉治疗。患者有7 d内的早产风险，且目前合并使用依诺肝素钠抗凝，为平衡出血和血栓风险，经临床药师建议停用阿司匹林。

10月11日，患者血压控制不佳、波动大（152~161/100~112 mmHg），Plt进行性下降（ $65 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ）；乳酸脱氢酶（LDH） $367 U \cdot L^{-1}$ ，丙氨酸氨基转移酶（ALT） $121.8 U \cdot L^{-1}$ ，天冬氨酸氨基转移酶（AST） $89 U \cdot L^{-1}$ ；凝血功能：凝血酶原时间（PT）11.0 s，活化部分凝血活酶时间（APTT）36.8 s，抗凝血酶 III（AT III）60.0%。新增诊断：HELLP 综合征，予血小板输注，拟终止妊娠，停用依诺肝素钠以减少术中出血风险。10月12日，行急诊剖宫产手术终止妊娠，术中失血 600 mL，顺利娩出一早产女婴，体重 730 g，Apgar's 评分 2 分 -5 分 -7 分，转入

新生儿科。

10月13日，患者一般情况可，凝血功能：PT 10.9 s，APTT 27.3 s，AT III 75%，D-二聚体 $1 723 \mu g \cdot L^{-1}$ ，Plt 恢复正常水平（ $141 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ）。考虑到患者已度过产后出血高风险期，且 OAPS 患者血栓风险较大，恢复使用依诺肝素钠 4 000 IU，ih，qd。监护 1 周后，患者血压、血糖控制良好，术后恢复好，予出院。出院诊断：① G4P2 孕 28 周 LOA 已产；② 妊娠合并慢性高血压并发子痫前期（重度）；③ HELLP 综合征；④ OAPS；⑤ 胎儿生长发育迟缓；⑥ 妊娠期糖尿病；⑦ 妊娠合并子宫瘢痕；⑧ 高龄经产妇；⑨ 新生儿窒息（重度）；⑩ 早产，单胎活产。出院后继续依诺肝素钠预防血栓，风湿免疫科随诊。

患者住院期间 Plt 变化趋势及相关用药情况见图 1。

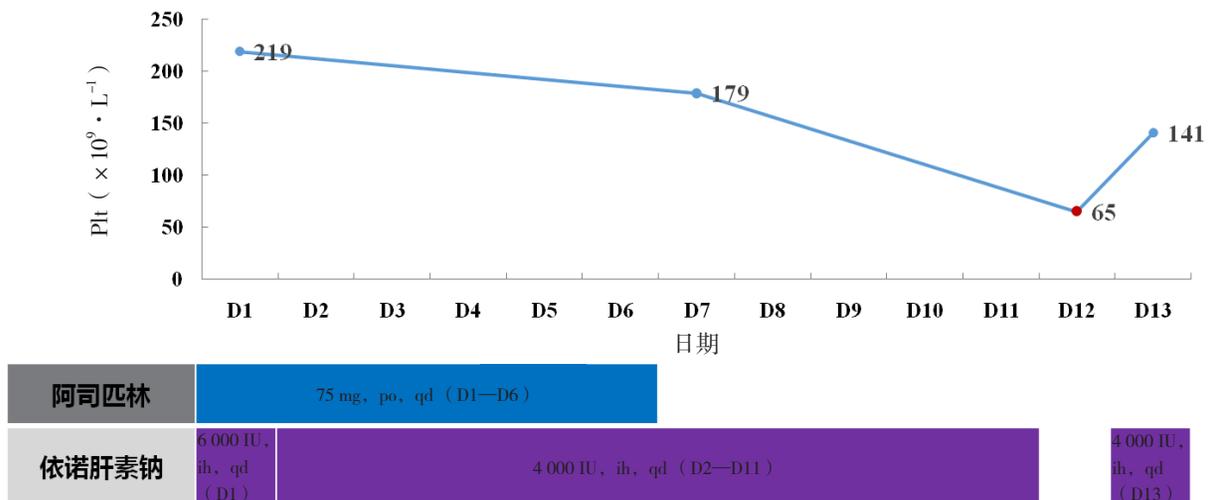


图1 血小板计数变化及阿司匹林、依诺肝素用药情况

Figure 1. Changes in platelet count and the use of aspirin and enoxaparin

2 讨论

2.1 OAPS药物治疗分析

对于 APS 患者，药物治疗方案主要可以分为抗凝治疗以及减轻免疫炎症两个方面。OAPS 患者抗凝治疗的主要方案为使用小剂量阿司匹林（low-dose aspirin, LDA） $50 \sim 100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 联合或不联合预防或治疗剂量的低分子肝素（low molecular weight heparin, LMWH）^[1]。国内外研究^[4]证实，LDA 联合 LMWH 早孕开始至整个妊娠期用药可显著改善 APS 妇女妊娠结局，减少妊娠失败率。本例患者考虑 OAPS，既往 3 次不良孕产史，

采用 LDA 联合 LMWH，抗凝方案合理。

羟氯喹和泼尼松具有抗炎和免疫调节的作用，可用于经过基础治疗仍发生不良妊娠结局的 APS 患者（又称难治性 OAPS）。该患者既往 3 次病理妊娠，同时有重度子痫前期、HELLP 综合征病史，应警惕再次 HELLP 综合征或 CAPS 的发生。此次妊娠在抗凝治疗方案基础上加用了羟氯喹和小剂量泼尼松。羟氯喹和泼尼松均可通过胎盘屏障，说明书均不推荐其在妊娠期使用。但是近期研究^[5-6]证明，当每天 $< 400 \text{ mg}$ 剂量服用时，羟氯喹并不增加不良围产结局的风险。指南^[1]也建议难治性 OAPS 患者可于妊娠前开始每

日口服 200~400 mg 羟氯喹。小剂量泼尼松（孕早期 $\leq 10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ）、甲泼尼龙等不含氟的糖皮质激素可以通过胎盘酶 11 β -羟基类固醇脱氢酶转化为无活性形式，胎儿仅暴露于母体用药量的 1/10^[6]，也可以在妊娠期安全使用。

2.2 围产期抗凝治疗分析与监护

根据专家共识，OAPS 患者整个妊娠期在继续应用 LDA 的基础上，应加用 LMWH，低风险抗磷脂抗体（antiphospholipid antibodies, aPLs）谱者推荐应用预防剂量 LMWH（依诺肝素钠 4 000 IU, qd）^[1]。患者既往检验报告提示为低风险 aPLs 谱，入院后依诺肝素钠剂量偏大（6 000 IU, qd），可能导致其出血风险增大，经临床药师建议改为 4 000 IU, ih, qd。

入院第 7 天，患者出现重度子痫前期症状，近期手术终止妊娠可能性大，临床药师建议暂停使用 LDA。阿司匹林作为抗血小板药物，可增加围术期的出血风险，其对血小板抑制作用时长为 7~10 d^[7]。《中国普通外科围手术期血栓预防与管理指南（2016）》^[1]和《产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识（2020）》^[8]均推荐，可于术前 7~10 d 停用阿司匹林，以降低产时、产后出血风险。考虑到患者目前合并使用 LMWH 抗凝，血栓风险不大，为平衡出血和血栓风险，医师采纳建议停用 LDA，继续使用 LMWH。同时，该患者 OAPS 合并重度子痫前期，后期有出现 HELLP 综合征的可能性，APS 及 HELLP 综合征均可能表现为血小板减少，而长期使用 LMWH 也有引起肝素诱导的血小板减少症的风险，临床药师在药学监护中需特别关注患者 Plt 的变化。

入院第 12 天，患者 LDH 水平升高、Plt 进行性下降、肝酶持续升高，诊断为 HELLP 综合征，急诊剖宫产手术终止妊娠。此时患者血液呈高凝状态，但考虑患者 Plt 进行性下降（ $65 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ），围手术期出血风险大，参考指南^[1]推荐，术前停用 LMWH。OAPS 并发 HELLP 综合征患者易发展为 CAPS，而 APS 患者围手术期停用抗凝药物是诱发 CAPS 的重要因素^[2,9]。因此在停药期间更需加强对凝血功能指标的监测，警惕出血或血栓事件的发生。经过监护，患者术中出血 600 mL，术后体温、血压平稳，未发生产后出血或血栓事件。

产后 1 周是静脉血栓栓塞疾病（venous thromboembolism, VTE）发生的高峰期。根据《上

海产科静脉血栓栓塞症防治专家共识（2020）》^[10]，患者产后 VTE 评分 9 分（APS 3 分、高龄 1 分、重度子痫前期 1 分、BMI 高 1 分、急诊剖宫产 2 分、早产 1 分），VTE 风险分层为极高危，产后应使用 LMWH 预防血栓形成。美国产科麻醉与围产医学会（Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology, SOAP）及我国专家共识^[10-12]均推荐分娩后尽早开始应用预防剂量 LMWH，剖宫产术后 6~12 h 即可恢复抗凝治疗。但患者 HELLP 综合征，产前 Plt 低至 $65 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ，存在孕产妇 LMWH 应用禁忌。患者产后处于 VTE 极高危风险期，且需警惕 CAPS 发生，临床药师建议在术后及时复查 Plt，恢复正常后（ $141 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ）于产后第 1 天重启 LMWH 治疗。对于 APS 患者，推荐分娩后使用预防剂量 LMWH 至少 6 周^[1]。但患者属于非典型 OAPS，既往无 VTE 病史，且妊娠中期复查抗磷脂抗体阴性，结合相关共识，推荐其 LMWH 应用到产后至少 7~10 d^[10]。

2.3 不良反应的监护及处理

LDA 和 LMWH 可以降低 OAPS 患者血栓形成的风险，但增加了患者的出血风险。此类患者建议在分娩前 7~10 d 停用 LDA，并关注患者出血状况；在用药期间监测 Plt 水平，若 $\text{Plt} < 75 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ，立即停用 LMWH，若 Plt 持续偏低且抗凝是必要的，可谨慎使用磺达肝癸钠。羟氯喹所致的眼毒性以视网膜毒性为主，且大多不可逆^[13]。因此羟氯喹用药期间，应提醒患者关注视网膜不良反应，一旦发现眼睛不适，立即停药就诊。此外本例患者合并高血压、妊娠期糖尿病，使用糖皮质激素期间应该积极监测电解质、血压、血糖以及血容量状况，并警惕感染的发生。

2.4 哺乳期药学监护

母乳喂养的婴儿血清中有水杨酸的出现可能会导致婴儿出现酸中毒、出血、肺循环改变及瑞夷综合征，考虑到婴儿属于早产儿，临床药师建议患者产后及时就诊风湿免疫科，确定产后抗 APS 方案，哺乳期避免继续使用 LDA。美国血液学会（American Society of Hematology, ASH）建议在母乳喂养期间可继续使用的抗凝药包括普通肝素、LMWH、磺达肝癸钠及华法林或其他维生素 K 拮抗剂^[14]。LMWH 在母乳中无蓄积，并不引起婴儿的抗凝反应，因此患者产后使用依诺肝素钠可以正常按需哺乳。

虽然患者产后即停用了羟氯喹，但考虑到羟氯喹的半衰期长（> 40 d），患者仍对产后立即哺乳存在顾虑。已知长时间使用羟氯喹会导致严重的视网膜损伤，羟氯喹可进入乳汁，理论上视网膜损伤也可能发生在母乳喂养的婴儿中，但羟氯喹分布容积巨大（8.3~11.6 L·kg⁻¹），母乳含量可能非常低。相关指南^[15]也明确推荐哺乳期妇女服用羟氯喹对母乳喂养的婴儿是安全的。临床药师对患者进行了细致的哺乳期用药教育，劝导患者继续哺乳，同时建议母亲和婴儿半年后进行一次眼底检查。

患者慢性高血压，产后血压偏高，为预防产后迟发型子痫的发生，根据指南推荐继续服用拉贝洛尔片和硝苯地平控释片控制血压^[2]。拉贝洛尔、硝苯地平均以低浓度存在于人乳中，且在服药后 3~4 h 时乳药浓度相对最低^[16-17]，临床药师建议患者用药 3~4 h 后按需哺乳，并根据血压状况调整用药。

2.5 小结

虽然 OAPS 的常用治疗药物，如羟氯喹、阿司匹林、泼尼松说明书均提示可能对胎儿发育产生不良影响，但是国内外文献、指南均证明，妊娠期在规范剂量下规范化用药并不会增加不良妊娠结局风险，临床应用治疗获益大于风险。此外，对于 OAPS 并发 HELLP 综合征的患者，临床药师应警惕 CAPS 发生，重点关注 APS 和 HELLP 综合征引起的 Plt 下降，及时调整围产期抗凝方案，积极开展妊娠与哺乳期药学监护，在保障这一特殊人群用药安全方面发挥积极作用。

参考文献

- 中华医学会围产医学分会. 产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识[J]. 中华围产医学杂志, 2020, 23(8): 517-522. DOI: 10.3760/cma.j.cn113903-20200402-00299.
- 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(4): 227-238. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20200114-00039.
- 赵久良, 沈海丽, 柴克霞, 等. 抗磷脂综合征诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(9): 1000-1007. [Zhao JL, Sheng HL, Chai KX, et al. Recommendations for management of antiphospholipid syndrome in China[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2022, 61(9): 1000-1007.] DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20211222-00907.
- Eid MI, Abdelhafez MS, El-Refaie W, et al. Timing of initiation of low-molecular-weight heparin administration in pregnant women with antiphospholipid syndrome: a randomized clinical trial of efficacy and safety[J]. Int J Womens Health, 2019, 14(11): 41-47. DOI: 10.2147/IJWH.S193293.
- Huybrechts KF, Bateman BT, Zhu Y, et al. Hydroxychloroquine early in pregnancy and risk of birth defects[J]. Am J Obstet Gynecol, 2021, 224(3): 290.e1-290.e22. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.09.007.
- Birru Talabi M, Clowse MEB. Antirheumatic medications in pregnancy and breastfeeding[J]. Curr Opin Rheumatol, 2020, 32(3): 238-246. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000710.
- Santos-Gallego CG, Badimon J. Overview of Aspirin and Platelet Biology[J]. Am J Cardiol, 2021, 144(Suppl 1): S2-S9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.12.018.
- 中华医学会外科学分会. 中国普通外科围手术期血栓预防与管理指南[J]. 中华外科杂志, 2016, 54(5): 321-327. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2016.05.001.
- Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Legault K, et al. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome[J]. Lupus, 2020, 29(12): 1594-1600. DOI: 10.1177/0961203320951260.
- 上海市母婴安全专家委员会, 上海市医学会围产医学专科分会, 上海市医学会妇产科专科分会产科学组, 等. 上海市产科静脉血栓栓塞症防治的专家共识[J]. 上海医学, 2020, 43(11): 645-650. DOI:10.19842/j.cnki.issn.0253-9934.2020.11.001.
- 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠期及产褥期静脉血栓栓塞症预防和诊治专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(4): 236-243. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20201110-00826.
- Leffert L, Butwick A, Carvalho B, et al. The society for obstetric anesthesia and perinatology consensus statement on the anesthetic management of pregnant and postpartum women receiving thromboprophylaxis or higher dose anticoagulants[J]. Anesth Analg, 2018, 126(3): 928. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002530.
- 胡冬霞, 姚瑶, 葛卫红, 等. 硫酸羟氯喹药物不良反应

- 文献分析 [J]. 中国医药科学, 2021, 11(14): 31–35. [Hu DX, Yao Y, Ge WH, et al. Literature analysis on adverse reactions of hydroxychloroquine Sulfate[J]. China Medicine and Pharmacy, 2021, 11(14): 31–35.] DOI: 10.3969/j.issn.2095–0616.2021.14.009.
- 14 Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy[J]. Blood Adv, 2018, 2(22): 3317–3359. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024802.
- 15 陈乐锋, 张建平, 祝丽琼, 等. 常用抗风湿药胎盘和乳汁转运研究进展 [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(12): 888–892. [Chen LF, Zhang JP, Zhu LQ, et al. Advances in placental and breast milk transport studies of commonly used antirheumatic drugs[J] National Medical Journal of China, 2021, 101(12): 888–892.] DOI: 10.3760/cma.j.cn112137–20200929–02746.
- 16 Hale TW, Rowe HE, 主编. 辛华雯, 杨勇, 主译. 药物与母乳喂养, 原著第 17 版 [M]. 上海: 上海世界图书出版公司, 2019: 949–950.
- 17 郑新, 陈宇, 刘伟武, 等. 口服拉贝洛尔母乳药动学的风险评估与哺乳期合理用药 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(19): 2013–2016. [Zheng X, Chen Y, Liu WW, et al. Risk assessment of the human milk pharmacokinetics and rational drug use during lactation by taking labetalol orally[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2018, 38(19): 2013–2016.] DOI: 10.13286/j.cnki.chinosp-pharmacy.2018.19.06.

收稿日期: 2023 年 07 月 19 日 修回日期: 2023 年 09 月 01 日
本文编辑: 洗静怡 周璐敏