

艾瑞昔布致急性肝损伤1例

张 标, 李华荣, 杨远荣



荆州市中心医院药学部 (湖北荆州 434020)

【摘要】 1 例接受后入路腰椎椎体间融合术治疗的患者术后应用艾瑞昔布后, 肝生化检查异常。给予多烯磷脂酰胆碱注射液联合注射用谷胱甘肽护肝治疗, 丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、碱性磷酸酶 (AKP) 等生化指标仍进行性升高, 峰值分别为 404.7, 122.8, 255.1 $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ 。停用艾瑞昔布后, 调整护肝治疗为多烯磷脂酰胆碱注射液联合注射用复方甘草酸苷, ALT、AST、AKP 逐渐降低, 至出院前分别为 54.6, 21.2, 137.2 $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ 。采用 RUCAM 量表评分进行关联性评价, 艾瑞昔布评分为 8 分, 评价结果为很可能。临床在应用艾瑞昔布时应警惕其肝毒性, 监测肝功能, 以保障患者用药安全。

【关键词】 艾瑞昔布; 药物性肝损伤; RUCAM 量表; 药品不良反应

A case of acute liver injury caused by imrecoxib

ZHANG Biao, LI Huarong, YANG Yuanrong

Department of Pharmacy, Jingzhou Central Hospital, Jingzhou 434020, Hubei Province, China

Corresponding author: YANG Yuanrong, Email: yangyr1970@sina.com

【Abstract】 A patient who underwent posterior lumbar interbody fusion was treated with imrecoxib, the patient's liver biochemical examination was abnormal. Follow taking polyene phosphatidylcholine injection combined with glutathione for liver protection, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and alkaline phosphatase (AKP) still increased progressively, with peaks of 404.7, 122.8 and 255.1 $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively. With stopping the use of imrecoxib, and adjusting the liver protection treatment of polyene phosphatidylcholine injection combined with compound glycyrrhizin injection, ALT, AST and AKP decreased gradually before discharge and were 54.6, 21.2, 137.2 $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively. Associations were evaluated by RUCAM rating scale, with an imrecoxib association score of 8, and it may be causing liver damage of this patient. The hepatotoxicity should be vigilant and the liver function should be monitored in application of imrecoxib to ensure the safety of drug in patients.

【Keywords】 Imericoxib; Drug-induced liver injury; RUCAM scale; Adverse drug reaction

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是指由化学药品、生物制品、中成药等按处方药或非处方药管理的药品, 以及中药材、天然药物、保健品、膳食补充剂等产品, 或其代谢

产物乃至其辅料、污染物、杂质等所导致的肝损伤^[1]。我国估算的 DILI 年发生率至少为 23.80/10 万, 且呈逐年上升的趋势^[2]。据报道可导致肝损伤的药物至少有 1 100 种^[3], 其中最常见的药物包括传

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202307097

通信作者: 杨远荣, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: yangyr1970@sina.com

<https://ywlxbs.whuzhmedj.com/>

统中药/草药和膳食补充剂、抗结核药物、抗肿瘤药物和免疫调节剂、非甾体抗炎药等^[4-5]。艾瑞昔布是我国原研的1.1类选择性环加氧酶-2抑制剂，临床应用广泛。除用于膝骨关节炎、中轴脊柱关节炎、痛风关节炎、类风湿性关节炎、术后异位骨化、手足综合征外，在围手术期镇痛方面也具有一定疗效^[6]。目前艾瑞昔布片所致的肝损伤报道较少。本文报道1例罕见的、术后应用艾瑞昔布片所致急性肝损伤，以期为临床用药提供参考。本研究经荆州市中心医院医学伦理委员会审核通过（审批件编号：2023-074-01）。

1 病例资料

患者，女，55岁，身高159 cm，体重63 kg，身体质量指数 $24.92 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ，因“腰椎间盘突出症”于2023年5月10日入住我院骨科。患者2年前无明显诱因出现腰痛，伴双下肢放射痛，偶有双下肢麻木，负重行走时加重，无发热、盗汗，无行走踩棉花感。曾于我院就诊，腰椎MRI示：腰椎间盘突出症，后在院外接受理疗等治疗，症状有所缓解。近半年来，患者感上述症状加重，长期自行服用萘丁美酮胶囊、腰痹通胶囊，未见明显好转，现为进一步治疗到我院骨科就诊。患者既往有高血压病2年，长期规律口服降压药物（苯磺酸氨氯地平片5 mg，qd）治疗，否认糖尿病、心脏病史，否认结核及乙肝病史，否认药物及食物过敏史，无饮酒史。体格检查无异常。专科检查：脊柱生理弯曲存在，无明显侧凸畸形，下腰部棘突间压痛阳性，双侧霍夫曼征阴性，双下肢肌力无明显异常，肢体末梢感觉、活动、血运可。

入院后继续服用萘丁美酮胶囊1 g，qd，腰痹通胶囊1.26 g，tid，苯磺酸氨氯地平片5 mg，qd。完善相关检查：血常规、尿常规、肝肾功能、凝血功能、腰椎MRI、输血全套（乙肝抗体、丙肝抗体、梅毒抗体、艾滋抗原/抗体）均无异常，无手术禁忌证。于2023年5月17日行后入路腰椎椎体间融合术，术中使用静脉全身麻醉药物包括：枸橼酸舒芬太尼注射液（0.15 mg，ivd）、注射用盐酸瑞芬太尼（0.05 mg，iv）、丙泊酚注射液（150 mg，术中分次静注）、罗库溴铵注射液（100 mg，持续静脉泵注）、咪达唑仑注射液（5 mg，im）、盐酸纳布啡注射

液（10 mg，ivd）。术后停用萘丁美酮胶囊，加用艾瑞昔布片（江苏恒瑞医药股份有限公司，批号230226JT）0.1 g，po，bid；甘露醇注射液100 mL，ivd，qd；注射用头孢拉定2 g，ivd，q12h；注射用泮托拉唑钠40 mg，ivd，qd；普瑞巴林胶囊75 mg，po，bid等对症处理。5月20日查房时，患者诉乏力、恶心，查血常规无异常。肝肾功能检查：白球比（A/G）1.05，丙氨酸氨基转移酶（ALT） $244.2 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，天冬氨酸氨基转移酶（AST） $199.0 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，谷氨酰转氨酶（GGT） $158.4 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，肾功能无异常。加用护肝药物还原型谷胱甘肽2.4 g，ivd，qd；多烯磷脂酰胆碱注射液20 mL，ivd，qd。完善甲肝、戊肝病毒抗体检查，均为阴性。5月21日肝脏彩超未见异常。5月22日查抗核抗体、抗核抗体谱17项、人类疱疹病毒EB、巨细胞病毒核酸检测均为阴性。5月23日复查肝功能：A/G 0.93，ALT $404.7 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，AST $122.8 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，碱性磷酸酶（AKP） $255.1 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，GGT $310.8 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

因病情变化，管床医师邀请感染科、消化内科、药理学等科室会诊。临床药师结合患者住院期间治疗情况及疾病变化，判断患者可能发生DILI。梳理患者治疗用药，查阅药品说明书及文献，考虑艾瑞昔布片导致肝损伤可能性大。建议停用艾瑞昔布片，护肝药物调整为注射用复方甘草酸苷80 mg，ivd，qd，联合多烯磷脂酰胆碱注射液20 mL，ivd，qd。医师采纳。因患者仍诉腰椎患处间断性轻微刺痛，嘱继续口服腰痹通胶囊及普瑞巴林胶囊。停药治疗后患者肝功能逐渐恢复正常，患肢末梢血液循环较好，病情平稳，2023年5月31日办理出院。出院带药：甘草酸二铵肠溶胶囊150 mg，po，tid。

患者住院期间相关生化检查结果见表1，主要治疗药物见表2。

2 讨论

2.1 患肝功能损伤的原因分析

肝脏在受到某些致病因素的损害，会引起肝脏形态结构的破坏和肝功能的异常。可通过实验室检查、影像学检查、肝活检等来明确诊断。急性肝损伤是指既往肝功能正常的患者在6个月内出现肝生化指标快速改变，而肝功能生化检查异常的原因通常包括：①各种病原微生物的感染；

表1 住院期间肝功能生化检查结果

Table 1. Results of biochemical examination of liver function during hospitalization

日期	直接胆红素 ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	总胆红素 ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	A/G	ALT ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	AST ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	AKP ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	GGT ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)
正常值	<7.5	<21.0	1.2~2.4	7~40	13~35	40~150	7~45
5月11日	1.4	5.8	1.41	26.3	21.9	73.6	45.8
5月20日	5.4	13.3	1.05	244.2	199.0	115.1	158.4
5月23日	3	7.7	0.93	404.7	122.8	255.1	310.8
5月26日	1.9	5.6	0.94	141.6	26.4	210.8	258.1
5月30日	1.6	5.6	1.09	54.6	21.2	137.2	187.5

表2 住院期间主要治疗药物

Table 2. Main therapeutic drugs during hospitalization

药品名称	用法用量	时间
萘丁美酮胶囊	1 g, po, qd	5月10日—17日
腰痹通胶囊	1.26 g, po, tid	5月10日—31日
苯磺酸氨氯地平片	5 mg, po, qd	5月10日—31日
注射用头孢拉定	2 g, ivd, q12h	5月17日—19日
注射用泮托拉唑钠	40 mg, ivd, qd	5月17日—19日
甘露醇注射液	100 mL, ivd, qd	5月17日—24日
艾瑞昔布片	0.1 g, po, bid	5月17日—24日
普瑞巴林胶囊	75 mg, po, bid	5月17日—30日
注射用谷胱甘肽	2.4 g, ivd, qd	5月20日—27日
多烯磷脂酰胆碱	20 mL, ivd, qd	5月20日—30日
注射用复方甘草酸苷	80 mg, ivd, qd	5月24日—30日

②药物和毒物的损害；③营养不良和嗜酒；④代谢异常；⑤创伤应激^[7-8]。根据患者入院后各项检查结果及治疗经过综合判断，患者的肝损伤应与药物有关。

该患者围手术期使用的静脉麻醉药物说明书及文献均无肝损伤报道，且麻醉药物应用时间较短，因此判断肝损伤与麻醉药关联性较小。住院期间应用的其他药品中，萘丁美酮胶囊、腰痹通胶囊、注射用泮托拉唑钠、艾瑞昔布片、普瑞巴林胶囊的说明书中有导致肝功能异常的描述。患者入院前长期自行服用萘丁美酮胶囊、腰痹通胶囊，入院时肝功能无异常；注射用泮托拉唑钠应用时间较短，停药后经护肝治疗转氨酶仍进行性升高；普瑞巴林胶囊于5月17日术后应用至出院，与肝功能检查指标变化关联不大，据此可排除这4种药物导致本次DILI的可能性。应用RUCAM

量表^[9]，对注射用泮托拉唑钠、艾瑞昔布片、普瑞巴林胶囊分别进行关联性评价，评分与结果分别为4分（可能）、8分（很可能）、2分（不太可能）。

综上，本研究认为患者出现肝损伤很可能与艾瑞昔布片有关。《中国药物性肝损伤诊治指南（2023年版）》^[11]指出：完整的DILI诊断应包括诊断名称、临床类型、病程、RUCAM量表评分结果、严重程度分级，该患者的R值为5.95~7.96，诊断为中度DILI，肝细胞损伤型，急性，RUCAM量表评分为8分，关联性评价标准为很可能。

2.2 DILI的处理

对于DILI，采取的措施包括及时停用可疑药物、合理选择护肝药物（甘草酸制剂、水飞蓟素、多烯磷脂酰胆碱等）及肝移植治疗^[1]。该患者诊断为DILI后及时停用可疑药品，初始应用注射用谷胱甘肽联合多烯磷脂酰胆碱的护肝方案，效果欠佳，后调整为复方甘草酸苷联合多烯磷脂酰胆碱，肝功能得到恢复。谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱及甘草酸制剂均为治疗DILI的常用药物^[10-13]。

2.3 非甾体抗炎药肝毒性特点

非甾体抗炎药（non-steroidal-anti-inflammatory drugs, NSAIDs）是临床最常用的药物之一^[14]，按作用机制可分为非选择性环氧化酶抑制剂（如阿司匹林、对乙酰氨基酚、双氯芬酸、布洛芬、美洛昔康、萘丁美酮等）和选择性环氧化酶抑制剂（如塞来昔布、罗非昔布、帕瑞昔布、艾瑞昔布等）。NSAIDs导致胃肠道出血、心血管毒性、心肌梗死、肾损伤、肝毒性及皮肤反应。这些不良反应的发生通常与剂量和持续时间有关^[15]。在所有导致DILI的药物中，NSAIDs占

10%左右^[16]。诱发DILI最常见的NSAIDs包括双氯芬酸、布洛芬、舒林酸、阿司匹林、萘普生、吡罗昔康、尼美舒利、对乙酰氨基酚等^[17-18]。NSAIDs引起的肝毒性主要有两种临床类型，即急性肝炎和慢性活动性肝炎^[19]。本例患者的DILI临床表现符合急性肝损伤的特征。NSAIDs肝毒性机制涉及大分子与细胞色素P450的相互作用、破坏蛋白质结构、脂质过氧化、改变离子梯度、破坏钙离子运输、抑制ATP合成和胆汁酸合成^[20]。选择性环氧合酶-2抑制剂引起肝损伤的机制尚未完全阐明，Gunaydin等^[21]提出昔布类药物的肝毒性可能与破坏P-糖蛋白依赖途径有关。该类物质引起的肝损伤主要表现为急性肝炎或混合型肝损伤，且较罕见，每年报道的肝毒性发生率为1/210万。有肝损伤报道的昔布类药物包括塞来昔布、鲁米昔布、罗非昔布等。值得注意的是，尽管NSAIDs肝毒性为非特异毒性，较难预测，但对于同时服用其他潜在肝毒性药物（如阿莫西林克拉维酸、质子泵抑制剂、异烟肼等）的患者，NSAIDs引起肝损伤的发生率可能高出6~9倍^[22]。

2.4 小结

DILI是临床常见药品不良反应，因DILI临床表现不一，诊断较为复杂，实际发生率可能高于估算值^[23]。诱发DILI发生的危险因素包括药物、年龄、性别、酒精、妊娠状态、疾病状态、遗传等。多数NSAIDs导致的肝脏损害不可预知，个体的易感因素、剂量、用药持续时间、毒性代谢产物及合并用药可能与其发生有关^[24]。目前，由于缺乏特异性诊断生物标志物，DILI的诊断仍是基于详细病史采集、临床症状和体征、血清生化、影像学、组织学等的排他性策略。ALT、AST、AKP及胆红素是监测肝损伤最灵敏的指标^[25]。在明确DILI后应尽快停用可疑药物，对症处理，避免肝损伤进展。本研究中临床药师综合患者治疗经过，采用DILI因果关系评估工具中应用最广泛工具RUCAM量表，判断为艾瑞昔布所致肝损伤，及时停药并加用甘草酸制剂，患者痊愈出院，体现了临床药师专业价值。临床实践中，药师应加入治疗决策团队，通过审核药物配伍、提醒潜在的药物相互作用等，降低DILI风险。

参考文献

1 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委

员会，中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(4): 355-384. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176-1.

- 2 Li XY, Tang JT, Mao YM, Incidence and risk factors of drug-induced liver injury[J]. Liver Int, 2022, 42(9): 1999-2014. DOI: 10.1111/liv.15262.
- 3 胡琴, 刘维, 邵宏. 药物性肝损伤的药物治疗研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(2): 231-236. [Hu Q, Liu W, Shao H. Advances in drug therapy of drug-induced liver injury[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2016, 21(2): 231-236]. https://med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail?id=PeriodicalPaper_zglcylxzyzx201602023&dbid=WF_QK.
- 4 Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study[J]. Gastroenterology, 2015, 148(7): 1340-52. e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.006.
- 5 Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers WK, et al. Single-center experience with drug-induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality[J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(11): 2396-2404. DOI: 10.1038/ajg.2010.287.
- 6 罗叶萍, 吴松, 阳国平. 艾瑞昔布的研发及应用进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(5): 596-600. [Luo YP, Wu S, Yang GP. Development and application progress of irecoxib[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2021, 37(5): 596-600]. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.05.025.
- 7 葛均波, 徐永健, 王辰, 主编. 内科学, 第9版[M]北京: 人民卫生出版社, 2018: 401-403.
- 8 肖潇, 杨平, 张燕, 等. 创伤应激性肝损伤的机制与临床[J]. 创伤外科杂志, 2019, 21(11): 871-873. [Xiao X, Yang P, Zhang Y, et al. Mechanism and clinical manifestations of traumatic stress-induced liver injury[J]. Journal of Traumatic Surgery, 2019, 21(11): 871-873]. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4237.2019.11.18.
- 9 Chalasani NP, Maddur H, Russo MW, et al. ACG Clinical guideline: Diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116: 878-898. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001259.
- 10 Udut VV, Vengerovskii AI, Burkova VN, et al. The effect of phospholipid hepatoprotectors on lipid peroxidation in

- liver and content of cytokines in the blood in experimental pathology caused by isoniazid[J]. *Eksp Klin Gastroenterol*, 2012, (6): 47–52. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23402191/>.
- 11 刘一, 高迪, 刘恩溢, 等. 还原型谷胱甘肽治疗抗结核药致肝损害疗效的 Meta 分析 [J]. *中国合理用药探索*, 2013, 10(1): 10–16. [Liu Y, Gao D, Liu EY. Meta analysis of the curative effect of reduced glutathione in the treatment of liver injury caused by anti-tuberculosis drugs[J]. *Chinese Journal of Rational Drug Use*, 2013, 10(1): 10–16]. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5433.2013.01.003.
 - 12 甘草酸制剂肝病临床应用专家委员会. 甘草酸制剂肝病临床应用专家共识 [J]. *中华实验和临床感染病杂志 (电子版)*, 2016, 10(1): 1–9. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2016.01.001.
 - 13 曾妙甜, 张国会, 李莎, 等. 甘草酸制剂联合还原型谷胱甘肽治疗药物性肝损伤疗效的 Meta 分析 [J]. *解放军药学报*, 2018, 34(5): 456–459. [Zeng MT, Zhang GH, Li S, et al. Meta analysis of efficacy of glycyrrhizic acid combined with reduced glutathione in the treatment of drug-induced liver injury[J]. *Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2018, 34(5): 456–459]. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9926.2018.05.021.
 - 14 Huynh NC, Nguyen TTT, Nguyen DTC, et al. Occurrence, toxicity, impact and removal of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a review[J]. *Sci Total Environ*, 2023, 898: 165317. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.165317.
 - 15 Moore N, Duong M, Gulmez SE, et al. Pharmacoepidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs[J]. *Therapie*, 2019, 74(2): 271–277. DOI: 10.1016/j.therap.2018.11.002.
 - 16 Björnsson ES. Hepatotoxicity by drugs: the most common implicated agents[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(2): 224. DOI: 10.3390/ijms17020224.
 - 17 Meunier L, Larrey D. Recent advances in hepatotoxicity of non steroidal anti-inflammatory drugs[J]. *Ann Hepatol*, 2018, 17(2): 187–191. DOI: 10.5604/01.3001.0010.8633.
 - 18 Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP, et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case-population SALT study[J]. *Drug Saf*, 2013, 36(2): 135–144. DOI: 10.1007/s40264-012-0013-7.
 - 19 O'Connor N, Dargan PI, Jones AL. Hepatocellular damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs[J]. *QJM*, 2003, 96(11): 787–91. DOI: 10.1093/qjmed/hcg138.
 - 20 Panchal NK, Prince SE. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a current insight into its molecular mechanism eliciting organ toxicities[J]. *Food Chem Toxicol*, 2023, 172(2): 113598. DOI: 10.1016/j.fct.2022.113598.
 - 21 Gunaydin C, Bilge SS. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs at the molecular level[J]. *Eurasian J Med*, 2018, 50(2): 116–121. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2018.0010.
 - 22 Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage?[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(45): 5651–5661. DOI: 10.3748/wjg.v16.i45.5651.
 - 23 张千, 颜明明, 赵晖, 等. 基于上海市临床药事质量控制中心数据库的药物性肝损伤药物警戒信号检测 [J]. *药物流行病学杂志*, 2022, 31(8): 537–543. [Zhang Q, Yan MM, Zhao H, et al. Pharmacovigilance signal monitoring of drug-induced liver injury based on Shanghai quality control center of hospital pharmaceutical administration database[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2022, 31(8): 537–543.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.08.006.
 - 24 孙启越, 李春艳, 孟华. 非甾体类抗炎药对肝脏损伤作用的研究进展 [J]. *临床消化病杂志*, 2018, 30(3): 198–201. [Sun QY, Li CY, Meng H. Research progress on the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on liver injury[J]. *Chinese Journal of Clinical Gastroenterology*, 2018, 30(3): 198–201]. DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2018.03.17.
 - 25 Panchal NK, Swarnalatha P, Prince SE. *Trichopus zeylanicus* ameliorates ibuprofen inebriated hepatotoxicity and enteropathy: an insight into its modulatory impact on pro/anti-inflammatory cytokines and apoptotic signaling pathways[J]. *Inflammopharmacology*, 2022, 30(6): 2229–2242. DOI: 10.1007/s10787-022-01052-5.
- 收稿日期: 2023 年 07 月 31 日 修回日期: 2023 年 12 月 11 日
本文编辑: 周璐敏 杨燕