

地尔硫革单用及与氨氯地平或非洛地平联用对肾移植受者他克莫司血药浓度/剂量比的影响^Δ

易鑫^{1*},汪江林²,周亚男³,明英姿²,陈清洁²,左笑丛^{2#}(1.湘潭市中心医院,湖南湘潭 411100;2.中南大学湘雅三医院,长沙 410013;3.衡阳市中心医院,湖南衡阳 421001)

中图分类号 R699.2;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)15-2038-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.15.08

摘要 目的:研究地尔硫革(DTZ)单用及与氨氯地平(AML)或非洛地平(FEL)联用对肾移植受者他克莫司(FK506)血药浓度/剂量比的影响。方法:选择采用FK506、吗替麦考酚酯和糖皮质激素三联免疫抑制方案并采用DTZ单用及与AML或FEL联用治疗的基因型为CYP3A5*1/*1和CYP3A5*1/*3的强代谢肾移植受者,采用微粒子酶免疫分析(MEIA)法测定患者的FK506全血谷浓度,比较单用DTZ、DTZ+AML以及DTZ+FEL对FK506血药浓度/剂量比的影响。结果:入选患者共78例。单用DTZ组患者FK506的血药浓度/剂量比显著增加,治疗第7、10、14天与使用钙拮抗药(CCBs)前比较差异均有统计学意义($P<0.05$);DTZ+AML组患者FK506的血药浓度/剂量比同样显著增加($P<0.05$),但作用不及单用DTZ组强;DTZ+FEL组患者FK506的血药浓度/剂量比有增加趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$)。各组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:在免疫抑制方案基础上单用DTZ,可降低FK506的用量,显著提高其血药浓度/剂量比;在此基础上再加用1种二氢吡啶类CCBs,对FK506的血药浓度/剂量比的影响不及单用DTZ强。因此,CCBs与FK506合用,应视情况调整FK506的用量,以提高用药安全性。**关键词** 肾移植;他克莫司;地尔硫革;氨氯地平;非洛地平;血药浓度/剂量比

Effects of Only Diltiazem and Diltiazem Combined with Amlodipine or Felodipine on the Concentration / Dosage Ratio of Tacrolimus of Kidney Transplant Recipients

YI Xin¹, WANG Jiang-lin², ZHOU Ya-nan³, MING Ying-zi², CHEN Qing-jie², ZUO Xiao-cong²(1.Xiangtan Central Hospital, Hunan Xiangtan 411100, China;2.The Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China;3.Hengyang Central Hospital, Hunan Hengyang 421001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of only diltiazem (DTZ) and DTZ combined with amlodipine (AML) or felodipine (FEL) on the concentration/dosage (C/D) ratio of tacrolimus (FK506) of kidney transplant recipients. METHODS: The immunosuppressive regimen of FK 506 combined with mycophenolate mofetil and corticosteroids was selected and kidney transplant patients with higher enzymatic of CYP3A5*1/*1 and CYP 3A5*1/*3 were treated by only DTZ and DTZ combined with AML or FEL; microparticle enzyme immunoassay (MEIA) method was used to determine the whole blood trough concentration of FK506 patients and compare the effects of the drugs in only DTZ group, DTZ+AML group and DTZ+FEL group on the FK506 C/D ratio. RESULTS: Totally 78 patients were enrolled. The FK506 C/D ratio of patients in only DTZ group was significantly increased, compared with before the treatment of calcium antagonists (CCBs), there was significant difference after the treatment of 7, 10 and 14 d ($P<0.05$); the FK506 C/D ratio of patients in DTZ+AML group was also significantly increased ($P<0.05$) and it had weaker effects than only DTZ group; the FK506 C/D ratio of patients in DTZ+FEL had an increasing trend, with no significant difference ($P>0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions among groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Based on the immunosuppressive regimen, only nondihydropyridine CCBs and DTZ can reduce the dosage and obviously improve the C/D ratio; based on the treatment, the effect on FK506 C/D ratio is not as strong as the only DTZ when one more nondihydropyridine CCBs is added. So, the FK506 dosage should be adjusted in the combination of CCBs and FK506 to improve the safety.

KEYWORDS Kindey transplantation; Tacrolimus; Diltiazem; Amlodipine; Felodipine; Concentration/dosage ratio

他克莫司(Tacrolimus, FK506)为钙调神经磷酸酶抑制剂(Calcineurin inhibitors, CNIs),是目前肾移植受者中使用最广

泛的抗排斥反应药^[1]。FK506在体内主要由细胞色素P₄₅₀(Cytochrome P₄₅₀, CYP)3A代谢,进行脱甲基或羟化,其中CYP3A4和CYP3A5是FK506的主要代谢酶^[2-4];同时,P糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)也会影响FK506的吸收^[5]。FK506个体间和个体自身的药动学差异大,口服生物利用度为4%~89%,治疗窗较窄,血药浓度范围为5~20 ng/ml。因此,研究相关因素对FK506血药浓度的影响具有重要意义。

^Δ 基金项目:中南大学研究生自主探索创新项目(No.2014zzts316)

* 主管护师。研究方向:临床用药护理。电话:0732-58214908
通信作者:主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:特殊人群的个体化药物治疗。电话:0731-88618455

地尔硫草(Diltiazem, DTZ)为非二氢吡啶类钙拮抗药(Calcium channel blockers, CCBs),在人体内主要通过CYP3A进行代谢,体外研究表明其可抑制CYP3A酶的活性^[6];同时,其也是P-gp的底物^[7]。在肾移植患者中发现,DTZ能够提高FK506的血药浓度^[8-9],降低其服用剂量,从而降低患者的用药成本,因此,DTZ也常用于肾移植患者。肾移植后高血压(Post-transplant arterial hypertension, PTAH)是肾移植术后常见并发症,发生率达60%~85%^[10]。有研究显示,DTZ用于以FK506为基础的免疫抑制治疗的肾移植患者,患者在术后3、6、12、24个月的血压与不用DTZ组患者比较差异无统计学意义^[11]。可见,对于PTAH患者,仅仅使用DTZ进行降压治疗往往达不到理想效果,必须联合其他降压药进行治疗。而二氢吡啶类CCBs氨氯地平(Amlodipine, AML)、非洛地平(Felodipine, FEL)等是治疗PTAH的首选药物。因此,本研究比较了单用DTZ及与AML或FEL联用对肾移植受者FK506血药浓度/剂量比的影响。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2007年1月—2010年9月于湖南某“三甲”医院移植科行尸体或活体肾移植手术患者。入选标准:(1)年龄18~70岁,且患者CYP3A5的基因型为CYP3A5*1*1或CYP3A5*1*3,即为强代谢者;(2)采用FK506、吗替麦考酚酯和糖皮质激素三联免疫抑制方案治疗;(3)术后1周内给予DTZ。排除标准:(1)两次及两次以上肾移植患者;(2)联合器官移植患者;(3)术后服用环孢素转换为FK506患者;(4)肾功能恢复延迟患者。

1.2 给药方案

患者于肾移植术后采用FK506、吗替麦考酚酯和糖皮质激素三联免疫抑制治疗方案:术后第1天开始给予吗替麦考酚酯0.75 g, q12h;术后第1~2天每天静脉滴注甲泼尼龙500 mg,第3天开始改为口服泼尼松片80 mg, qd,逐渐减量至维持剂量20 mg, qd;术后24~48 h内开始给予FK506,初始剂量为0.075 mg/(kg·d), bid,术后第3天开始测定FK506血药谷浓度,根据测定结果决定患者是否需要调整使其达到有效浓度范围(临床参考值:术后1个月内8~10 ng/ml, 1~3个月5~8 ng/ml, 3个月后4~6 ng/ml)。对于肾移植术后第3天FK506谷浓度未达到目标浓度者,则给予DTZ缓释胶囊(天津田边制药有限公司,规格:90 mg/粒)90 mg, bid;在此基础上若患者血压大于140/90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),则加用AML片(大连辉瑞制药有限公司,规格:5 mg/片)10 mg/d或FEL缓释片(阿斯利康制药有限公司,规格:5 mg/片)10 mg/d来控制血压。

1.3 血样采集与血药浓度测定

患者前一日晚服用FK506, 12 h后,于次日早晨服药前采集外周静脉血2 ml于乙二胺四乙酸二钠抗凝管中,用于FK506全血谷浓度的测定。采用微粒子酶免疫分析(MEIA)法测定患者的FK506全血谷浓度,所用仪器为雅培公司IMX自动免疫分析仪。所有患者均详细记录服药和采样时间。为了消除剂量带来的偏差,采用血药浓度/剂量比[即血药浓度(ng/ml)除以日剂量(mg/d)]进行数据分析。

1.4 统计学方法

采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析。计量资料以

$\bar{x} \pm s$ 表示,联合用药组与单用组间比较采用两个独立样本的非参数检验,同一组用药前后的比较采用配对样本的Wilcoxon秩和检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。检验水准采用 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入选患者及分组情况

共有150例术后服用FK506为基础免疫抑制剂的患者,其中129例患者术后服用了DTZ,男性87例、女性42例,占86.0%;未服用DTZ的21例,男性14例、女性7例,占14.0%。而服用DTZ的基因型为CYP3A5*1/*1和CYP3A5*1/*3的强代谢患者共有78例,占60.5%。对78例CYP3A5强代谢患者,按照其服用降压药物的不同进行分组:DTZ+AML组22例,DTZ+FEL组21例,单用DTZ组35例。各组患者性别、年龄、体质量指数(BMI)、肾源、泼尼松和吗替麦考酚酯日剂量比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 各组患者基本资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general information with kidney transplant among groups($\bar{x} \pm s$)

项目	DTZ+AML组	DTZ+FEL组	单用DTZ组
	(n=22)	(n=21)	(n=35)
性别(男性/女性),例	15/7	16/5	26/9
年龄,岁	35.8±6.8	37.8±9.1	36.5±7.0
BMI, kg/m ²	21.58±2.85	21.44±3.28	21.99±3.3
肾源(亲属/非亲属),例	17/5	20/1	29/6
泼尼松日剂量,mg/d	19.9±1.3	19.8±0.9	20.1±1.3
吗替麦考酚酯日剂量,mg/d	1.46±0.14	1.53±0.11	1.47±0.12

2.2 各组患者FK506血药浓度/剂量比

使用CCBs前,各组患者FK506的血药浓度/剂量比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗第7、10、14天时,单用DTZ组和DTZ+AML组患者的FK506血药浓度/剂量比均显著高于使用CCBs前,差异均有统计学意义($P<0.05$),而DTZ+AML组患者作用不及单用DTZ组强,但差异无统计学意义($P>0.05$);DTZ+FEL组患者与使用CCBs前比较差异无统计学意义($P>0.05$);DTZ+AML组患者治疗各时间点与DTZ+FEL组比较差异均无统计学意义($P>0.05$);而单用DTZ组患者治疗第7、14天均显著高于DTZ+FEL组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。另外,各组FK506血药浓度/剂量比均随治疗时间的推移呈现递增的趋势,但各组治疗各时间点增加均不显著($P>0.05$)。各组肾移植患者使用CCBs前及治疗第7、10、14天FK506的血药浓度、剂量和血药浓度/剂量比比较详见表2。

2.3 不良反应

单用DTZ组、DTZ+AML组和DTZ+FEL组出现眩晕的患者分别为2、1、1例,出现头痛的患者分别为2、1、0例,出现失眠的患者分别为2、3、2例,出现高血糖的患者分别为4、2、2例,各组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

PTAH不利于移植肾功能的恢复,同时对肾移植患者的存活率具有显著的不良影响,临床上通常口服降压药物进行对症治疗。而二氢吡啶类CCBs是PTAH患者的首选降压药物,可通过阻断钙离子作为第二信使所介导的血管紧张素II和去甲肾上腺素的缩血管作用,扩张高血压患者的肾小球出球小动脉,从而减轻肾损伤。目前的研究发现,许多免疫抑制剂的

表2 各组肾移植患者用CCBs前及治疗第7、10、14天FK506的血药浓度、剂量和血药浓度/剂量比比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Concentration, dosage and C/D ratio of FK506 of patients with kidney transplant before giving CCBs and after 7, 10, 14 d of treatment among groups($\bar{x} \pm s$)

指标	时间	DTZ+AML组 (n=22)	DTZ+FEL组 (n=21)	单用DTZ组 (n=35)
血药浓度,ng/ml	使用CCBs前	5.89±0.28	6.12±0.19	5.71±0.55
	第7天	8.19±2.10	7.32±3.44	9.20±5.38
	第10天	8.22±2.45	7.77±3.38	9.21±4.83
	第14天	8.72±2.48	8.58±3.61	10.42±5.51
剂量,mg/d	使用CCBs前	5.21±0.37	5.32±0.35	5.24±0.47
	第7天	5.80±1.33	6.40±1.51	5.84±1.90
	第10天	5.80±1.69	6.16±1.76	5.54±2.21
	第14天	5.77±2.09	6.36±2.05	5.37±2.37
血药浓度/剂量比	使用CCBs前	1.13±0.53	1.15±0.50	1.09±0.78
	第7天	1.49±0.54*	1.16±0.43*	1.74±1.10*
	第10天	1.58±0.69*	1.36±0.74	2.02±1.50*
	第14天	1.69±0.74*	1.48±0.79*	2.58±2.17*

注:与使用CCBs前比较,* $P<0.05$;与单用DTZ组同一时间点比较,* $P<0.05$

Note: vs. before giving CCBs, * $P<0.05$; vs. only DTZ group in the same time point, * $P<0.05$

使用可能导致PTAH的发生。动物实验显示,FK506可升高血管内皮素的含量,同时降低一氧化氮(NO)含量^[12]。De Lima JJ等^[13]研究发现,FK506对血管具有一定毒性,不利于血管平滑肌的松弛,从而引起高血压。

本研究发现,单用DTZ显著增加了FK506的血药浓度/剂量比,治疗第7、10和14天的FK506血药浓度/剂量比与使用CCBs前比较,分别增加了37.4%、91.2%和136.7%,表明欲达到同等FK506血药浓度,使用DTZ的患者比不使用DTZ的患者FK506用量更小。与使用CCBs前比较,DTZ+AML组、DTZ+FEL组第14天的血药浓度/剂量比分别增加了49.6%和28.7%,表明AML或FEL联用DTZ后FK506血药浓度/剂量比增加不及单用DTZ,且DTZ+AML对FK506血药浓度/剂量比的影响要大于DTZ+FEL。

AML为二氢吡啶类CCBs,在体内主要经肝脏代谢,为CYP3A和P-gp的底物^[14-15]。通过动物实验发现,口服给予AML显著增加了大鼠体内FK506的血药浓度-时间曲线下面积(AUC)^[16];人体研究也表明,AML在CYP3A5*3不同基因型健康受试者中对FK506血药浓度的影响是有差异的^[17]。临床上对于高血压患者广泛采用FEL缓释制剂控制血压,体外代谢酶动力学研究表明,CYP3A是参与FEL二氢吡啶环脱氢代谢的主要酶^[18]。关于FEL与FK506相互作用的研究,目前只有1篇病例报道^[19],结果显示FEL使肾移植患者FK506谷浓度升高了3倍。本研究也证实,FEL对FK506血药浓度/剂量比具有一定影响,而DTZ+FEL组FK506血药浓度/剂量比低于同期的DTZ+AML组,可能是由于FEL对CYP3A强代谢酶的抑制作用不及AML的缘故。DTZ+AML、DTZ+FEL提高FK506血药浓度/剂量比的作用不及单用DTZ,可能是由于AML和FEL与FK506竞争结合血浆蛋白所致,其使人体内游离的FK506增加,从而加快了FK506在肝脏中的代谢。

综上所述,在免疫抑制方案基础上单用DTZ,可降低FK506的用量,显著提高其血药浓度/剂量比;在此基础上再加

用1种二氢吡啶类CCBs,对FK506的血药浓度/剂量比的影响不及单用DTZ强。因此,CCBs与FK506合用,应视情况调整FK506的用量,以提高用药安全性。由于本研究纳入观察的样本量不大,所得结论尚待大样本研究进一步证实。

参考文献

- [1] Wallemacq PE, Reding R. FK506 (tacrolimus), a novel immunosuppressant in organ transplantation: clinical, biomedical, and analytical aspects[J]. *Clin Chem*, 1993, 39(11 Pt 1):2219.
- [2] Shiraga T, Matsuda H, Nagase K, et al. Metabolism of FK506, a potent immunosuppressive agent, by cytochrome P450 3A enzymes in rat, dog and human liver microsomes[J]. *Biochem Pharmacol*, 1994, 47(4):727.
- [3] Kuypers DR. Pharmacogenetic vs. concentration-controlled optimization of tacrolimus dosing in renal allograft recipients[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 88(5):595.
- [4] Iwasaki K. Metabolism of tacrolimus (FK506) and recent topics in clinical pharmacokinetics[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2007, 22(5):328.
- [5] Tuteja S, Alloway RR, Johnson JA, et al. The effect of gut metabolism on tacrolimus bioavailability in renal transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2001, 71(9):1303.
- [6] Jones DR, Gorski JC, Hamman MA, et al. Diltiazem inhibition of cytochrome P-450 3A activity is due to metabolite intermediate complex formation[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 290(3):1116.
- [7] Hong SP, Yang JS, Han JY, et al. Effects of lovastatin on the pharmacokinetics of diltiazem and its main metabolite, desacetyldiltiazem, in rats: possible role of cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein inhibition by lovastatin[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, 63(1):129.
- [8] Li JL, Wang XD, Chen SY, et al. Effects of diltiazem on pharmacokinetics of tacrolimus in relation to CYP3A5 genotype status in renal recipients: from retrospective to prospective[J]. *Pharmacogenomics J*, 2011, 11(4):300.
- [9] Jones TE, Morris RG. Pharmacokinetic interaction between tacrolimus and diltiazem: dose-response relationship in kidney and liver transplant recipients[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41(5):381.
- [10] Kasiske BL, Ballantyne CM. Cardiovascular risk factors associated with immuno-suppression in renal transplantation[J]. *Transplant Rev*, 2002, 16(1):1.
- [11] Kothari J, Nash M, Zaltzman J, et al. Diltiazem use in tacrolimus-treated renal transplant recipients[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2004, 29(5):425.
- [12] Takeda Y, Miyamori I, Furukawa K, et al. Mechanisms of FK506-induced hypertension in the rat[J]. *Hypertension*, 1999, 33(1):130.
- [13] De Lima JJ, Xue H, Coburn L, et al. Effects of FK506 in rat and human resistance arteries[J]. *Kidney Int*, 1999, 55(4):1518.
- [14] Walker DK, Humphrey MJ, Smith DA. Importance of

我院重症感染新生儿应用万古霉素血药浓度监测结果分析

罗德凤*, 祁兢晶, 邹振红(深圳市龙岗区妇幼保健院临床药理学室, 广东深圳 518172)

中图分类号 R969.3;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)15-2041-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.15.09

摘要 目的:为促进重症感染新生儿合理应用万古霉素提供参考。方法:回顾性分析我院2012年6月—2014年6月间重症感染新生儿的万古霉素血药浓度监测结果及其相关信息。结果:30例重症感染新生儿应用万古霉素治疗总有效率为63.33%。其中,7例稳态谷浓度小于10 mg/L(占23.33%),有效率为16.67%;22例在10~20 mg/L(占73.33%),有效率为77.27%;1例大于20 mg/L(占3.33%),有效率为100%。有2例采用qd给药,疗程最短的仅2 d。病原学检查送检率为96.67%,其中阳性率为89.65%。治疗期间未发现患儿有明显不良反应及肝、肾功能损害情况。结论:我院重症感染新生儿应用万古霉素治疗总有效率偏低,可能与万古霉素的稳态谷浓度偏低有关。部分临床应用尚不够规范,存在疗程不足、给药间隔不当等不合理用药情况。严格按标准使用及加强血药浓度监测对指导万古霉素临床合理应用具有重要意义。

关键词 万古霉素;重症感染;新生儿;血药浓度;监测

Result Analysis of Plasma Concentration Monitoring of Vancomycin in Neonate with Severe Infection in Our Hospital

LUO De-feng, QI Jing-jing, ZOU Zhen-hong (Dept. of Clinical Pharmacy, Shenzhen Longgang District Maternal & Child Health Hospital, Guangdong Shenzhen 518172, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for promoting the rational use of vancomycin in neonate with severe infection. METHODS: The results of plasma concentration monitoring of neonate with severe infection in our hospital from Jun. 2012 to Jun. 2014 and related information were retrospectively analyzed. RESULTS: The total effective rate of vancomycin in 30 neonates with severe infection was 63.33%. Among these, 7 cases (23.33%) were less than 10 mg/L with an effective rate of 16.67%; 22 cases (73.33%) were in the range of 10-20 mg/L with an effective rate of 77.27%; 1 case (3.33%) was more than 20 mg/L with an effective rate of 100%. 2 cases were administrated, qd, and the shortest course was only 2 d. 96.67% received etiological examination and 89.65% showed positive. There were no obvious adverse reactions and the damage of liver and kidney function. CONCLUSIONS: The low effective rate of vancomycin in neonate with severe infection in our hospital may be related to the low steady-state plasma concentration. Part of the clinical application is still non-standard, such as not enough course and improper dosing interval, etc. Strengthening the supervision of application standard and the monitoring of plasma concentration has important significance for rational use of drug.

KEYWORDS Vancomycin; Severe infection; Neonate; Plasma concentration; Monitoring

新生儿尤其是早产儿及极低出生体重儿的感染发病率较高,由葡萄球菌感染引起的败血症和其他重症感染是导致

新生儿死亡的主要原因之一^[1]。万古霉素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)等耐药葡萄球菌引起的感染有较好的治

- metabolic stability and hepatic distribution to the pharmacokinetic profile of amlodipine[J]. *Xenobiotica*, 1994, 24(3):243.
- [15] Kuzuya T, Kobayashi T, Moriyama N, et al. Amlodipine, but not MDR1 polymorphisms, alters the pharmacokinetics of cyclosporine A in Japanese kidney transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2003, 76(5):865.
- [16] Zhou YN, Zhang BK, Li J, et al. Effect of amlodipine on the pharmacokinetics of tacrolimus in rats[J]. *Xenobiotica*, 2013, 43(8):699.
- [17] Zuo XC, Zhou YN, Zhang BK, et al. Effect of CYP3A5 * 3 polymorphism on pharmacokinetic drug interaction between tacrolimus and amlodipine. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2013, 25, 28(5):398.
- [18] 赵阳,柳晓泉,钱之玉,等.非洛地平在人肝微粒体的代谢及抑制作用[J]. *中国药科大学学报*, 2001, 32(2):112.
- [19] Butani L, Berg G, Makker SP, et al. Effect of felodipine on tacrolimus pharmacokinetics in a renal transplant recipient[J]. *Transplantation*, 2002, 73(1):159.

* 主管药师, 硕士。研究方向:临床药理学。电话:0755-28933003-5270。E-mail: luodefeng18@163.com

(收稿日期:2014-04-15 修回日期:2015-02-11)
(编辑:周 箫)