

围产医学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003144

产科抗磷脂综合征诊治现状与研究进展

宋甜蜜¹, 谢瑶¹, 漆洪波², 罗欣¹

(1. 重庆医科大学附属第一医院妇产科, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学附属妇女儿童医院妇产科, 重庆 401147)

【摘要】抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)是一种自身免疫性疾病,可累及多器官及多系统。在妊娠期间由于孕妇血流动力学的改变,一旦合并 APS 可使机体处于高凝状态,因此极易发生胎盘血栓形成。同时抗磷脂抗体(antiphospholipid antibody, aPL)可通过破坏滋养细胞功能等多种机制造成子痫前期、胎儿生长受限、胎儿宫内死亡及其他不良结局。APS 患者一旦发生产科合并症则被称为产科抗磷脂综合征(obstetric APS, OAPS)。本文就 OAPS 的诊断及分型、与不良妊娠结局的相关性、诊治现状及远期随访进行文献综述,以期为临床工作提供指导。

【关键词】产科抗磷脂综合征;子痫前期;胎儿宫内死亡;阿司匹林;低分子肝素

【中图分类号】R714.25

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-11-03

Diagnosis and treatment status and research progress of the obstetric antiphospholipid syndrome

Song Tianmi¹, Xie Yao¹, Qi Hongbo², Luo Xin¹

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Women and Children's Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Antiphospholipid syndrome(APS) is an autoimmune disease affecting multiple organs and systems. The combination of APS with maternal hemodynamic changes during pregnancy can put the body in a hypercoagulable state, making it highly susceptible to placental thrombosis. In addition, the effect of antiphospholipid antibody(aPL) on trophoblast cell function can cause preeclampsia, fetal growth restriction, intrauterine fetal death, and other adverse outcomes. It is called obstetric antiphospholipid syndrome(OAPS) when patients with APS develop obstetric complications. This article provides a literature review on the diagnosis and staging of OAPS, the correlation with adverse pregnancy outcomes, the current status of diagnosis and treatment, and long-term follow-up, with the aim of providing guidance for clinical work.

【Key words】antiphospholipid syndrome; preeclampsia; intrauterine fetal death; aspirin; low molecular weight heparin

抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)是一种自身免疫性疾病,其特征是持续的抗磷脂抗体(antiphospholipid antibody, aPL)阳性,且表现出血管内血栓的形成和(或)妊娠期疾病。aPL 包括抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, ACA)、抗 β_2 糖蛋白 1 抗体(anti- β_2 glycoprotein 1 antibody, anti- β_2 GP I Ab)和狼疮抗凝物(lupus anticoagulant, LAC)^[1]。根据临床表现的不同,将以血栓形成为主要临床表现的称为血栓性 APS(thrombotic APS, TAPS)^[2],而以妊娠不良结局为主要临床表现的则称为产科 APS(obstetric APS, OAPS)^[3]。OAPS 导致的不良妊娠结局日益受到产科临床工作者的重视。近年

来,随着现代分子生物学、遗传学、生殖内分泌学及免疫学等医学基础理论的深入研究和临床医学诊疗检测技术的进步, OAPS 的研究取得了长足的进展,其诊治方案亦不断更新和完善。

1 文献检索的方法

通过计算机检索 PubMed、Embase、ClinicalKey、中国知网、万方医学网、维普等数据库,检索时间为建库至 2022 年 6 月。采用主题词和自由词相结合的方法,中文检索词为抗磷脂综合征、产科抗磷脂综合征、抗磷脂抗体、胎儿宫内死亡、阿司匹林、低分子肝素、羟氯喹等,英文检索词为 antiphospholipid syndrome、obstetric antiphospholipid syndrome、antiphospholipid antibody、intrauterine fetal death、aspirin、low molecular weight heparin、hydroxychloroquine 等。

作者简介:宋甜蜜, Email: 562320300@qq.com,

研究方向:围产医学。

通信作者:罗欣, Email: 14802315@qq.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81771614、82171662);

国家自然科学基金区域创新发展联合基金重点资助项目(编号:U21A20346)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20221214.1053.004.html>
(2022-12-15)

2 OAPS 诊断标准及分型

2.1 诊断标准

目前 OAPS 的诊断标准仍遵循 2006 年公布的《关于 APS 分类诊断修订标准的国际共识声明》^[4],具体内容见表 1。诊断为 OAPS 必须同时满足至少 1 项临床标准和 1 项实验室标准。需要强调的是,高达 10% 的普通人群同样可能会出现短暂的、低滴度的 aPL 阳性^[5],因此临床工作中应避免 OAPS 的过度诊断。

2.2 OAPS 的分型

2.2.1 典型与非典型 OAPS 根据 2006 年国际共识声明中的建议:完全符合诊断标准的病例即为典型 OAPS,参见表 1 诊断标准。而对于部分只符合 1 项临床标准或 1 项实验室标准的,该指南建议将其诊断为非典型 OAPS^[4]。

2.2.2 灾难性 APS 对于被明确诊断为 APS 的患者,当因微血管血栓快速形成而出现多器官功能障碍时,则被称为灾难性 APS(catastrophic APS,CAPS)^[6]。CAPS 在 APS 患者中的发生率仅为 1%,妊娠是重要的诱发因素。CAPS 的主要致病机制是释放促炎因子激活经典补体途径^[7]。其诊断标准为:①≥3 个器官、系统和(或)组织受损;②1 周内出现临床症状;③组织病理学确认至少 1 个器官或组织中的小血管闭塞;④aPL 阳性。CAPS 患者在妊娠期和产后发生 HELLP 综合征(溶血、肝酶升高、血小板降低)和多器官衰竭的风险显著升高,死亡率高达 30% 以上^[8]。

2.2.3 难治性 OAPS 当患者被明确诊断为 OAPS 时,一般选用常规治疗方案,即应用小剂量阿司匹林(low-dose aspirin, LDA)和(或)低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)。但有部分患者治疗后仍然发生明确的 APS 相关不良妊娠结局,这被称为难治性 OAPS,约占 OAPS 的 20%^[9]。难治性 OAPS 的发生可能与 aPL 的三重阳性、合并自身免疫系统性疾病及 LAC 的持续阳性等密切相关^[10]。

3 OAPS 相关不良妊娠结局

OAPS 可导致凝血机制异常,从而引起胎盘血栓的形成。此

外,aPL 还可导致滋养细胞浸润障碍、血管重铸受阻,激活补体系统,诱导炎症细胞聚集,最终引起流产或胎盘功能不全^[11-13]。OAPS 的妊娠相关并发症依据发生的孕周不同主要分为妊娠早期和晚期并发症。在妊娠早期,妊娠丢失主要归因于 aPL 对滋养层细胞增殖的抑制作用,而在妊娠中晚期,并发症的发生则归因于胎盘功能不全^[14]。

3.1 胎儿宫内死亡

目前对胎儿宫内死亡(intrauterine fetal death, IUFD)中胎龄的界定尚存争议。法国国立妇产科学院(the French National College of Gynecologists and Obstetricians, CNGOF)将 IUFD 定义为在妊娠 14 周至分娩期间的胎儿死亡^[15]。我国则定义为孕龄>20 周时胎儿宫内及分娩过程中死亡^[16]。IUFD 通常为 OAPS 患者的首表现。美国的 1 项 500 例 IUFD 病例研究中发现,约 14% 的 IUFD 与母体 aPL 阳性相关,而 aPL 阳性患者发生 IUFD 的概率增加 2~5 倍^[17]。

3.2 子痫前期及胎儿生长受限

母体被诊断为 OAPS 时,因胎盘功能不全引起的子痫前期(preeclampsia, PE)或胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)是造成<34 周早产的重要因素^[18]。1 项基于 OAPS 的妊娠队列研究显示,OAPS 患者合并 PE 和 FGR 的发生率分别为 18.1% 和 16.1%,远高于非 OAPS 孕妇。该研究还表明,对于 OAPS 孕妇,即便给予预防性处理措施(孕前 3 个月开始使用类固醇药物和 LMWH),仍有高达 10% 的患者妊娠期会发生 PE^[19]。

4 OAPS 的孕期风险评估及治疗

4.1 OAPS 的孕期风险评估

2019 年欧洲抗风湿病联盟(European League Against Rheumatism, EULAR)关于成人 APS 的管理建议指出,具有以下任一情况的 APS 患者更容易出现血栓形成或发生产科不良妊娠结局:①高风险 aPL 谱(表 2);②合并系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病;③既往有血栓形成史或不良妊娠史^[20]。

4.2 OAPS 的妊娠期治疗

4.2.1 小剂量阿司匹林 阿司匹林属于非甾体类抗炎药,可

表 1 产科抗磷脂综合征的诊断标准

临床标准	实验室标准
≥3 次不明原因孕周<10 周的自发流产	LAC:2 次阳性(间隔至少 12 周)
≥1 次胎儿形态正常但不明原因的孕周≥10 周的胎儿死亡	ACA:2 次中高滴度的 IgG 和(或)IgM 抗体阳性(间隔至少 12 周)
≥1 次因子痫前期、子痫或严重胎盘功能不全导致孕周≥34 周以上的早产(新生儿形态正常)	抗 β2GPI 抗体:2 次中高滴度 IgM 和(或)IgG 抗体阳性(间隔至少 12 周)

表 2 aPL 谱风险分类

类型	评估标准
高风险 aPL 谱	LAC 阳性 双重 aPL 阳性(LAC、ACA 或抗 β2GPI 抗体任意 2 种阳性) 三重 aPL 阳性(LAC、ACA 和抗 β2GPI 抗体均阳性) aPL 滴度持续升高
低风险 aPL 谱	ACA 阳性;IgG 型≤40 GPL, IgM 型≤40 MPL 抗 β2GPI 抗体阳性;IgG 型≤40 GPL, IgM 型≤40 MPL ACA 或抗 β2GPI 抗体短暂阳性

通过抑制血小板血栓素 A₂ 的生成从而抑制血小板的聚集来预防血栓的形成^[21]。EULAR 关于成人 APS 的管理建议指出: OAPS 患者无论有无临床表现均应从妊娠开始就口服 LDA (75~100 mg/d), 根据个体风险评估考虑是否联合使用 LMWH^[20]。2020 年我国产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识对停药时机进行了补充, 为了预防产时产后出血, LDA 应在孕 36 周后或分娩前 7~10 d 停用。而既往有动脉血栓史的患者在分娩期不推荐停药^[22]。

4.2.2 低分子肝素 我国专家共识建议: OAPS 患者应在妊娠后尽早开始使用 LMWH 并在整个孕期维持使用: ①低风险 aPL 谱患者应使用预防剂量的 LMWH (4 000~5 000 U/d); ②高风险 aPL 谱患者应使用预防或中等剂量 LMWH (4 000~5 000 U/12h); ③既往有血栓形成或栓塞史的患者应使用治疗量 LMWH [100 U/(kg·12h)]; ④合并自身免疫性疾病的患者, 应在遵循免疫专科治疗的基础上根据患者的风险使用预防或治疗剂量的 LMWH。考虑到分娩时出血及麻醉风险, 预防剂量的 LMWH 至少应在分娩前 12 h 停药, 中等或治疗剂量则应在分娩前 24 h 停药^[22]。国外研究观察了 1 075 例 OAPS 患者, 结果显示 LDA 和 LMWH 联合使用并未显著增加母体围产期的出血概率^[23]。

4.2.3 羟氯喹 (hydroxychloroquine, HCQ) HCQ 在临床上主要用于治疗系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等自身免疫性疾病。由于其抗炎、免疫调节和抗血栓作用, 近年来 HCQ 逐渐被应用于 OAPS 的治疗, 如合并系统性红斑狼疮和 (或) 既往血栓病史者; 三重 aPL 阳性患者; 难治性 OAPS 患者^[24-25]。我国专家共识推荐将 HCQ 应用于难治性 OAPS 的治疗, 于孕前开始使用, 口服 200~400 mg/d^[22]。临床上与 HCQ 暴露相关的严重副作用较为罕见, 主要为心脏和视网膜毒性^[26], 但其安全性仍需充分评估。

4.2.4 皮质类固醇激素 皮质类固醇激素对机体有双向调节作用, 不同剂量在抗炎与促炎以及免疫细胞和免疫应答过程中发挥不同的调节作用^[27]。我国专家共识提出孕早期开始口服小剂量皮质类固醇激素 (泼尼松 5~10 mg/d) 治疗难治性 OAPS^[22]。小剂量强的松 (10 mg/d) 治疗难治性 OAPS 可显著提高婴儿活产率, 且极少造成母婴不良反应。但中/大剂量 [0.5~1.0 mg/(kg·d)] 不仅不会提高婴儿活产率, 反而还会增加妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、感染、早产的风险^[28]。因此在使用皮质类固醇药物时, 应谨慎考虑使用剂量。

4.2.5 其他治疗 随着人们对 OAPS 病理机制的不断探索, 一些新型的治疗方案也被尝试应用于临床。如静脉注射免疫球蛋白、血浆置换、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 靶向治疗等^[29-31]。EULAR 及我国共识均提议对传统治疗方案无效的难治性 OAPS 及 CAPS 患者可考虑使用上述治疗方式^[20, 22]。近年来生物疗法即 TNF- α 靶向疗法成为临床研究热点, 常用的药物包括英夫利昔单抗、依那西普、阿达木单抗和赛妥珠单抗。1 项小样本研究显示, 对难治性 OAPS 妇女使用抗 TNF- α 药物, 可将胎儿活产率提升至 66.7%, 且未观察到不良的药物副反应包括胎儿畸形^[32]。

5 OAPS 的产后管理

OAPS 的产后血栓事件主要是静脉血栓形成, 其血栓形成发生率高达 60%^[33]。由于产妇高凝状态可持续至分娩后 12 周, 我国专家共识推荐无血栓和有血栓病史的患者应在产后分别接受预防剂量和治疗剂量的 LMWH 直至产后 6~12 周, 以降低产后血栓事件的风险^[22, 34]。单纯 aPL 阳性和非典型 OAPS 应根据血栓高危风险评估采用个体化的预防血栓措施。有学者指出对于合并系统性红斑狼疮或 APS 的产妇, 在产后可采用调整后的全球 APS 评分 (the adjusted global APS score, aGAPSS) 对其心血管风险因素和疾病相关危险因素进行全面评估^[35], 具体的诊治计划应遵循风湿免疫科医生的建议。除对母体的关注, 国外研究显示在对 APS 患者进行远期随访中发现部分儿童会出现行为异常和神经发育异常。因此欧洲 SHARE 建议应定期对母亲罹患 APS 的儿童进行儿童期神经发育评估^[36]。同时, 由于孕期母体使用药物安全性的不确定性, 对子代是否存在远期影响也同样值得关注。

总体而言, 虽然 OAPS 在临床上发病率较低, 但由于其易合并 IUFD、PE、FGR 等严重不良妊娠结局, 具有较大的危害性, 因此需要产科工作者予以重视。在临床工作中, 对于反复胎儿丢失或合并自身免疫性疾病的患者, 应及时筛查, 做到早识别、早诊断、早防控。国内外指南较为统一地推荐 OAPS 患者应在使用 LDA 基础上进行个体化的风险评估, 有指征的联合使用其他药物。尽管人们提出了靶向治疗等新型方案, 但目前仍缺乏大样本、高质量的临床研究佐证其有效性及安全性。加之 OAPS 患者的病因及临床表现呈多样性, 因此常需多学科协作, 制定个体化诊疗方案以改善妊娠结局。

参考文献

- [1] Santacruz JC, Mantilla MJ, Rueda I, et al. Obstetric antiphospholipid syndrome from the perspective of a rheumatologist[J]. Cureus, 2022, 14(1): e21090.
- [2] Sayar Z, Moll R, Isenberg D, et al. Thrombotic antiphospholipid syndrome: a practical guide to diagnosis and management[J]. Thromb Res, 2021, 198: 213-221.
- [3] Xourgia E, Tektonidou MG. An update on antiphospholipid syndrome[J]. Curr Rheumatol Rep, 2021, 23(12): 84.
- [4] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)[J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(2): 295-306.
- [5] Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, et al. The epidemiology of antiphospholipid syndrome: a population-based study[J]. Arthritis Rheumatol, 2019, 71(9): 1545-1552.
- [6] Dorji T, Hegde A, Asturkar V, et al. Catastrophic anti-phospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: a tsunami in the ocean[J]. J Assoc Physicians India, 2022, 70(4): 11-12.

- [7] Makatsariya AD, Khizroeva J, Bitsadze VO, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (Ronald Asherson syndrome) and obstetric pathology[J]. *J Perinat Med*, 2018, 46: 387–400.
- [8] Petri M. Antiphospholipid syndrome[J]. *Transl Res*, 2020, 225: 70–81.
- [9] Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Anunciación-Llunell A, et al. Pathogenesis, diagnosis and management of obstetric antiphospholipid syndrome: a comprehensive review[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(3): 675.
- [10] Khizroeva J, Bitsadze V, Tincani A, et al. Hydroxychloroquine in obstetric antiphospholipid syndrome: rationale and results of an observational study of refractory cases[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 2021: 1–8.
- [11] 肖琳, 张建华, 漆洪波. 胎盘血栓形成与妊娠晚期结局不良[J]. *重庆医科大学学报*, 2007, 32(11): 1212–1214.
- Xiao L, Zhang JH, Qi HB, et al. The relationship between placenta thrombosis and bad outcomes of late pregnancy[J]. *J Chongqing Med Univ*, 2007, 32(11): 1212–1214.
- [12] Chaturvedi S, Braunstein EM, Yuan X, et al. Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS[J]. *Blood*, 2020, 135(4): 239–251.
- [13] Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Antiphospholipid syndrome: complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications[J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(3): 607–616.
- [14] Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, et al. Antiphospholipid syndrome[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 17103.
- [15] Huchon C, Deffieux X, Beucher G, et al. Pregnancy loss: French clinical practice guidelines[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reproductive Biol*, 2016, 201: 18–26.
- [16] Muin DA, Kollmann M, Blatterer J, et al. Cardio-pathogenic variants in unexplained intrauterine fetal death: a retrospective pilot study[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 6737.
- [17] Belhomme N, Le Noir De Carlan M, Lescoat A, et al. Investigating in utero fetal death: outcome of internal medicine consultation[J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(2): 381–386.
- [18] Branch DW. What's new in obstetric antiphospholipid syndrome[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2019, 2019(1): 421–425.
- [19] Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): a survey of 1 000 consecutive cases[J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(4): 406–414.
- [20] Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(10): 1296–1304.
- [21] Shi T, Gu ZD, Diao QZ. Meta-analysis on aspirin combined with low-molecular-weight heparin for improving the live birth rate in patients with antiphospholipid syndrome and its correlation with D-dimer levels[J]. *Medicine*, 2021, 100(25): e26264.
- [22] 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.
- Expert consensus on diagnosis and management of obstetric antiphospholipid syndrome[J]. *Chin J Perinat Med*, 2020, 23(8): 517–522.
- [23] Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, et al. Bleeding and antithrombotic therapy during pregnancy in women with poor aPL-related obstetric outcomes: a survey of 1 075 cases from EUROAPS registry[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2021, 38(9): 916–922.
- [24] Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American college of rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(4): 529–556.
- [25] Latino JO, Udry S, Aranda F, et al. Risk factors for early severe preeclampsia in obstetric antiphospholipid syndrome with conventional treatment. The impact of hydroxychloroquine[J]. *Lupus*, 2020, 29(13): 1736–1742.
- [26] Gerde M, Ibarra E, MacKenzie R, et al. The impact of hydroxychloroquine on obstetric outcomes in refractory obstetric antiphospholipid syndrome[J]. *Thromb Res*, 2021, 206: 104–110.
- [27] Kapugi M, Cunningham K. Corticosteroids[J]. *Orthop Nurs*, 2019, 38(5): 336–339.
- [28] Riancho-Zarrabeitia L, Lopez-Marin L, Cacho PM, et al. Treatment with low-dose prednisone in refractory obstetric antiphospholipid syndrome: a retrospective cohort study and Meta-analysis[J]. *Lupus*, 2022, 31(7): 808–819.
- [29] D'Mello RJ, Hsu CD, Chaiworapongsa P, et al. Update on the use of intravenous immunoglobulin in pregnancy[J]. *NeoReviews*, 2021, 22(1): e7–e24.
- [30] Rodríguez-Pintó I, Lozano M, Cid J, et al. Plasma exchange in catastrophic antiphospholipid syndrome[J]. *La Presse Médicale*, 2019, 48(11): 347–353.
- [31] Yelnik CM, Miranda S, Mékinian A, et al. Patients with refractory catastrophic antiphospholipid syndrome respond inconsistently to eculizumab[J]. *Blood*, 2020, 136(21): 2473–2477.
- [32] Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Llurba E, et al. Treatment of refractory poor aPL-related obstetric outcomes with TNF- α blockers: maternal-fetal outcomes in a series of 18 cases[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 49(2): 314–318.
- [33] de Jesús GR, Sciascia S, Andrade D, et al. Factors associated with first thrombosis in patients presenting with obstetric antiphospholipid syndrome (APS) in the APS Alliance for Clinical Trials and International Networking Clinical Database and Repository: a retrospective study[J]. *BJOG*, 2019, 126(5): 656–661.
- [34] 陈倩, 胡雅毅. 妊娠相关静脉血栓栓塞的危险因素及其预防决策[J]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2019, 15(6): 623–631.
- Chen Q, Hu YY. Risk factors and prevention strategies of pregnancy-related venous thromboembolism[J]. *Chin J Obstet Gynecol Pediatr Electron Ed*, 2019, 15(6): 623–631.
- [35] Drosos GC, Vedder D, Houben E, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(6): 768–779.
- [36] Soybilgil A, Avcin T. Pediatric APS: state of the art[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2020, 22(3): 9.

(责任编辑:周一青)