

大剂量静脉输注维生素C在重症呼吸道病毒感染中的应用

都丽萍¹, 梅丹^{1*}, 李大魁¹, 陈琪², 王子厚³

1. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 药剂科, 北京 100730; 2. 堪萨斯大学医学院 药理毒理及治疗系, 堪萨斯州 堪萨斯城 66160, 美国; 3. 国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

【摘要】大剂量静脉输注维生素C是临床常用的重症呼吸道病毒感染患者支持治疗的措施之一,但其具体给药方案和临床疗效目前仍存在争议。本文介绍了维生素C的生理作用及体内特征、体内外抗病毒作用机制,并汇总和分析了大剂量维生素C在重症呼吸道病毒感染患者中应用的理论基础和现有的临床证据,包括重症患者使用的有效性和安全性研究、不同给药方案的研究等,以期临床合理用药提供参考。

【关键词】维生素C; 大剂量静脉输注; 呼吸道病毒感染; 重症患者

【中图分类号】 R974

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)07-0067-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.07.015

The application of high-dose intravenous vitamin C in severe respiratory virus infections

DU Li-ping¹, MEI Dan^{1*}, LI Da-kui¹, CHEN Qi², WANG Zi-hou³

1. Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 2. Department of Pharmacology, Toxicology and Therapeutics, University of Kansas Medical Center, KS Kansas City 66160, USA; 3. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

重症呼吸道病毒感染是威胁生命的一类疾病,尤其是在暂无特效药和疫苗的情况下,对患者的支持治疗显得尤为重要。国内外有不少医院采用大剂量静脉输注维生素C,救治重症患者并取得了较好的疗效^[1],而学界至今对大剂量维生素C的给药方案、治疗效果仍存在争议,本文旨在从机制和临床循证角度分析大剂量维生素C对重症呼吸道病毒感染的作用,以期临床合理用药提供参考。

1 维生素C的生理作用及体内特征

维生素C(L-抗坏血酸)是一种人体必需的水溶性维生素,作为辅因子和抗氧化剂参与发挥多种生理功能^[2]。人类因体内生物合成维生素C所需的L-古洛糖酸- γ -内酯氧化酶(L-gulonolactone oxidase, GLO)基因缺失,而无法自身合成维生素C^[3],必

须依靠外源性摄入以维持正常生理机能。普通成人每日摄取维生素C 0.1 g以内(男性0.09 g,女性0.075 g)即可满足日常需要^[4]。正常人体的维生素C血浆浓度约为50~80 $\mu\text{mol/L}$,而组织中的浓度则大大超过血浆浓度,可达到毫克分子级别^[5]。人体可储存的维生素C大约为1.5 g,单次小剂量(0.2 g)口服维生素C可100%吸收,但单次大剂量(1.25 g)口服时,由于肠道吸收饱和,导致生物利用度降至33%^[6]。持续大剂量口服维生素C(每4 h服用3 g,日剂量18 g),最大峰浓度为220 $\mu\text{mol/L}$;但大剂量静脉输注维生素C因不存在肠道吸收的限制,血药峰浓度可达约15 000 $\mu\text{mol/L}$ 甚至更高^[7-8]。

2 维生素C的体内外抗病毒作用机制

体外研究表明,维生素C在相当于人体补充量的

基金项目:首都卫生发展科研专项(项目编号:首发2018-3-4017);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(项目编号:2017-I2M-1-011)

*通信作者:梅丹, E-mail:meidanpumch@163.com

浓度水平即可灭活各种不同类型的游离DNA或RNA病毒,其抗病毒机制为维生素C在自身氧化过程中产生的自由基,通过降解病毒核酸而灭活病毒^[9]。在体内,维生素C除了直接灭活病毒外,还可通过抗氧化及免疫刺激作用发挥额外的抗病毒效果^[9-10]。但生理浓度维生素C的抗病毒机制似乎与药理浓度下的抗病毒机制有很大不同。细胞和动物体内研究发现,当达到药理浓度时(2.5~20 mmol/L),维生素C可通过与金属离子作用生成过氧化氢,来杀灭体内外病毒而不伤害宿主细胞,从而起到抑制细胞内病毒复制、降低病毒感染性的作用^[11-13],且在病毒感染细胞的早期(感染后8~12 h)杀灭病毒效果最好^[13]。但这些抗病毒效应在转化为临床应用时并未得到明确的结果。2013年一项纳入29项临床试验($n=11\ 306$)的Meta分析表明^[14],口服预防量维生素C(≥ 0.2 g/d)未明显降低普通人群的感冒发病率,但极限运动员、冬训军人等体力消耗大的亚组人群($n=598$)感冒发病率降低了约50%($RR=0.48$, 95% $CI:0.35\sim 0.64$),提示口服维生素C可能对某些特定人群(如高强度体力活动者)有预防感冒作用;该研究还发现口服预防量的维生素C(≥ 0.2 g/d)可改善感冒症状的持续时间和严重程度,但若出现症状后再服用治疗量的维生素C(≥ 1 g/d)却并无改善作用。

3 大剂量静脉输注维生素C在急重症患者中应用的理论基础

很多疾病状态会改变体内维生素C的平衡,尤其是在心肌梗死、急性胰腺炎、脓毒症以及其他急症、危重症状态下,维生素C的浓度通常会降低^[15-17]。文献表明,维生素C血药浓度降低(平均约18 $\mu\text{mol/L}$)是严重脓毒症患者的一个可预测的特征^[18],且低浓度的维生素C水平与脓毒症患者的多器官衰竭及结局不良相关^[19]。这一方面可能是因为脓症患者体内大量释放肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等细胞因子,影响了维生素C吸收的细胞调控,从而使细胞内维生素C水平减低^[20];另一方面,急重症疾病状态下氧化应激和活性氧的生成增加,细胞对维生素C等抗氧化剂的需要量也急剧增加,白细胞的生成增加

和比例反转也需消耗大量维生素C^[21]。对于脓毒症导致的急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),维生素C可增强肺上皮屏障功能,并通过增强水通道蛋白-5、囊性纤维化跨膜调节蛋白(CFTR)、上皮钠通道和 Na^+/K^+ ATP酶等多种蛋白通道的表现和转录调控,从而加快肺泡液的清除^[22]。有研究表明,静脉输注大剂量维生素C可使ARDS患者体内的循环DNA及循环多配体蛋白聚糖-1(syndecan-1)水平显著降低,而这两者的升高分别与多器官衰竭及ARDS死亡率相关^[2]。此外,淋巴细胞减少是ARDS的一个常见现象,而维生素C是促进淋巴细胞生成和活性的必需因子,对淋巴细胞功能有重要作用^[23]。因此,在严重脓毒症早期采用大剂量静脉输注维生素C被认为是合理的^[24]。

4 大剂量静脉输注维生素C用于重症患者的临床证据

4.1 重症患者使用大剂量静脉输注维生素C的有效性和安全性研究

早在1989年就有大剂量静脉输注维生素C在重症患者中使用的临床报道,主要针对ARDS患者采用静脉输注维生素C 1 g q6 h联合其他抗氧化剂(N-乙酰半胱氨酸、硒和维生素E)治疗^[25],结果表明治疗组($n=16$)较对照组($n=16$)相比死亡率大幅降低(37% vs. 71%, $P<0.01$);2014年发表的一篇大剂量静脉输注维生素C治疗脓毒症患者的I期临床试验表明^[18],维生素C对于预防多器官衰竭的作用呈剂量依赖性,维生素C治疗后的序贯器官衰竭评分(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)明显低于安慰剂组,且大剂量组(50 mg/kg q6 h,共4 d)和小剂量组(12.5 mg/kg q6 h,共4 d)的C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)等炎症指标均比安慰剂组显著降低。整个试验中未发现大剂量静脉输注维生素C相关的不良事件,表明静脉输注大剂量维生素C是安全的。2017年一项回顾性研究采用大剂量静脉输注维生素C(1.5 g q6 h,共4 d或至转出ICU)联合氢化可的松及维生素B₁治疗严重脓毒症和感染性休克($n=47$),结果显示与历史对照组($n=47$)相比住院死亡率降低了31.9%,

升压药使用时长也显著减少(18.3 h vs. 54.9 h, $P<0.001$)^[26]。另一项单中心随机双盲对照试验($n=28$)表明,静脉给予维生素C 25 mg/kg q 6 h,共3 d,其28 d死亡率较安慰剂组显著降低(14.3% vs. 64.3%, $P<0.01$)^[27]。

然而同样有不少研究对大剂量静脉输注维生素C的治疗作用产生质疑。2019年一项对44项研究、6455例重症患者进行的Meta分析显示,总体来说,维生素C并不能改善重症患者的死亡率、住院时长和ICU入住时长^[28],但该Meta分析并未区分口服和静脉输注,也未区分大剂量和小剂量。国内也有学者分别系统评价了维生素C对重症患者或脓毒症患者预后的影响^[29-30],同样发现维生素C不能降低患者的病死率,在ICU住院时间和总住院时间指标上也存在争议。这些研究同样没有区分维生素C的给药剂量和给药途径。

2019年发表的CITRIS-ALI研究^[31]是一项针对脓毒症和ARDS患者的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的大规模临床试验,大剂量静脉输注维生素C组($n=84$)接受维生素C 50 mg/kg q 6 h,共4 d治疗,对照组为安慰剂($n=83$)。结果发现2组在第4天改良SOFA评分、第7天CRP、血栓调节蛋白水平等几个主要终点上均未发现差异有统计学意义($P>0.05$),但大剂量静脉输注维生素C组在次要终点28 d死亡率方面比对照组明显降低(29.8% vs. 46.3%, $P<0.05$);整个试验期间未发现与研究相关的不良事件。

2020年2月发表的VITAMINS研究^[32]是目前为止最新、规模最大的大剂量静脉输注维生素C的临床试验。这项开放标签的多中心随机对照试验纳入了211例感染性休克患者,干预组($n=107$)给予静脉输注维生素C 1.5 g q 6 h、氢化可的松50 mg q 6 h以及维生素B₁,对照组($n=104$)单独给予静脉氢化可的松50 mg q 6 h,2组患者均给药至休克缓解或最长10 d。结果表明,2组患者不仅在主要终点即7 d无升压药存活时间方面差异无统计学意义(122.1 h vs. 124.6 h, $P>0.05$),而且在大多数次要终点,如28 d死亡率、28 d累计无升压药时间、住院时长等方面也未发现差异,干预组仅在第3天SOFA评分变化值方面比对照组表现更佳(-2分 vs. -1分, $P<0.05$)。这项研究提示对感染性休克患者采用大剂量静脉输注

维生素C+氢化可的松+维生素B₁的三联方案并不比单纯使用氢化可的松能获得更好的治疗效果。

4.2 对大剂量静脉输注维生素C不同给药方案的研究

对于不同文献中大剂量静脉输注维生素C治疗效果不同的现象,可能很大程度上与维生素C的给药剂量和给药方式不同有关,目前最佳的维生素C给药方案仍无定论。有文献对20例重症患者进行了维生素C不同剂量和给药方式下的药物代谢动力学研究^[33],将患者随机分为2 g/d(1 g q 12 h 15 min快速静脉输注)、2 g/d(持续静脉输注)、10 g/d(5 g q 12 h 15 min快速静脉输注)以及10 g/d(持续静脉输注)共4组,各组均给药48 h。结果显示,维生素C剂量与血药浓度呈线性关系,2 g/d的剂量可使重症患者的维生素C血药浓度达到正常水平,而10 g/d的剂量可使维生素C血药浓度出现超高值,快速输注后峰值出现在输注1 h时, C_{max} 在1060~1391 $\mu\text{mol/L}$ 范围,而持续输注后则无峰值产生,稳态血药浓度在228~1681 $\mu\text{mol/L}$ 范围波动,持续输注所达到的最大浓度低于分次快速输注。本研究认为10 g/d产生的高浓度可为细胞快速摄取维生素C提供最佳储备,但增加了尿草酸的排泄量及轻度代谢性碱中毒风险。至于持续输注和峰值冲击哪一种给药方式疗效更好,目前尚无明确结论。停药48 h后,2 g/d组与10 g/d组的血药浓度差异已无统计学意义($P>0.05$),且15%的患者维生素C水平又回落至低限以下,表明重症患者用药疗程可能需要更长以防止维生素C缺乏。

5 大剂量静脉输注维生素C在重症呼吸道病毒感染中的临床应用证据

早在2003年严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)流行期间,国外就有学者建议考虑将维生素C用于严重呼吸道病毒感染^[34]。2017年国外报道了第1例采用大剂量静脉输注维生素C成功治疗肠病毒/鼻病毒感染致急性肺损伤ARDS的案例,该病例接受的维生素C治疗方案为每日总剂量0.2 g/kg,分4次静脉输注^[35]。此外,还有维生素C有效控制流感(包括甲型H5N1禽流感)的报告^[36],但至今尚未见到大剂量静脉输注维生素C治疗

重症呼吸道病毒感染的随机对照临床研究发表。自2019年底新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)疫情暴发以来,国内已有不少使用大剂量静脉输注维生素C的治疗经验并在个例层面取得了较好的疗效^[1],《上海市2019冠状病毒病综合救治专家共识》^[37]中对轻型和普通型患者病情出现显著进展并转为重型风险时,推荐使用大剂量维生素C等治疗;《广东省新型冠状病毒肺炎临床合理用药专家共识(第三版)》也提到防治机体炎症风暴可考虑使用大剂量维生素C等药物^[38]。美国纽约也有多家医院基于上海的治疗经验,给重症新冠肺炎患者大剂量输注维生素C,具体剂量由主治医师决定。2020年2月,武汉大学中南医院的研究团队率先正式开展维生素C静脉输注治疗重症新冠肺炎患者的Ⅱ期前瞻性随机对照临床试验(NCT04264533)^[39],干预组的维生素C给药方案为12 g 静脉泵入q12 h,共7 d,对照组平行输注无菌注射用水,主要终点为28 d无呼吸机生存时间。该临床研究预计纳入140例患者,预计将于2020年9月底完成。此外,加拿大的一项于2018年11月启动的Ⅲ期多中心随机对照临床试验(LOVIT研究,NCT03680274)^[40],在纳入重症感染患者的入组标准下将符合条件的重症新冠肺炎患者也包括在内,干预组使用维生素C 50 mg/kg 静脉输注30~60 min q6 h,共96 h,对照组平行输注5%葡萄糖或生理盐水,主要终点为28 d死亡率或28 d持续器官衰竭率。该研究预计纳入800例患者,预计将于2022年底结束,届时将能看到关于大剂量静脉输注维生素C治疗重症呼吸道病毒感染的高质量临床证据。

综上,维生素C人工合成至今已有近百年历史,但其在感染、肿瘤、脓毒症、ARDS等疾病中的治疗地位仍未达成共识,重症患者接受大剂量静脉输注维生素C支持治疗的临床有效性也存在争议。鉴于维生素C在临床前体外或体内研究均显示其广谱抗病毒作用以及其本身的抗氧化应激和免疫调节作用,大剂量静脉输注维生素C已被经验性地应用于重症新冠肺炎患者,作为尚无有效药物时的一个选择,但其效果和安全性还需大规模临床试验加以验证。

【参考文献】

[1] Cheng R. Successful high-dose vitamin C treatment of patients

with serious and critical COVID-19 infection [EB/OL]. (2020-03-08) [2020-03-31]. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v16n18.shtml>.

- [2] Kashiouris M G, L'Heureux M, Cable C A, et al. The emerging role of vitamin C as a treatment for sepsis [J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): 292.
- [3] Drouin G, Godin J R, Pagé B. The genetics of vitamin C loss in vertebrates [J]. *Curr Genomics*, 2011, 12(5): 371-378.
- [4] National Institutes of Health. Vitamin C fact sheet for health professionals [EB/OL]. (2020-02-27) [2020-03-15]. <https://ods.od.nih.gov/FactSheets/VitaminC-HealthProfessional>.
- [5] Granger M, Eck P. Dietary vitamin C in human health [J]. *Adv Food Nutr Res*, 2018, 83: 281-310.
- [6] Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, et al. Pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(8): 3704-3709.
- [7] Padayatty S J, Sun H, Wang Y, et al. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use [J]. *Ann Intern Med*, 2004, 140(7): 533-537.
- [8] Chen Q, Espey M G, Sun A Y, et al. Pharmacologic doses of ascorbate act as a pmoxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(32): 11105-11109.
- [9] Jariwalla R J, Harakeh S. Antiviral and immunomodulatory activities of ascorbic acid [J]. *Subcell Biochem*, 1996, 25: 215-231.
- [10] Yejin K, Hyemin K, Seyeon B, et al. Vitamin C is an essential factor on the anti-viral immune responses through the production of Interferon- α/β at the initial stage of Influenza A virus (H3N2) infection [J]. *Immune Network*, 2013, 13(2): 70-74.
- [11] Chen Q, Espey M G, Sun A Y, et al. Ascorbate in pharmacologic concentrations selectively generates ascorbate radical and hydrogen peroxide in extracellular fluid in vivo [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(21): 8749-8754.
- [12] 程璘令, 刘雅雅, 李冰, 等. 药理剂量维生素C杀灭流感病毒的体外研究 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(7): 520-523.
- [13] 程璘令, 刘雅雅, 李冰, 等. 药理剂量维生素C体内抗流感病毒疗效研究 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(5): 356-359.
- [14] Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 1: CD000980.
- [15] Schorah C J, Downing C, Piripitsi A, et al. Totalvitamin C, ascorbic acid, and dehydroascorbic acid concentrations in plasma of critically ill patients [J]. *Am J Clin Nutr*, 1996, 63(5): 760-765.
- [16] Long C L, Maull K I, Krishnan R S, et al. Ascorbic acid dynamics in the seriously ill and injured [J]. *J Surg Res*, 2003, 109(2): 144-148.
- [17] Metnitz P G, Bartens C, Fischer M, et al. Antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *Intensive Care Med*, 1999, 25(2): 180-185.
- [18] Fowler A A, Syed A A, Knowlson S, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis [J]. *J Transl Med*, 2014, 12: 32.

- [19] Borrelli E, Roux-Lombard P, Grau G E, et al. Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk[J]. Crit Care Med, 1996, 24(3): 392-397.
- [20] Seno T, Inoue N, Matsui K, et al. Functional expression of sodium-dependent vitamin C transporter 2 in human endothelial cells[J]. J Vasc Res, 2004, 41(4): 345-351.
- [21] Oudemans-van Straaten H M, Spoelstra-de Man A M, de Waard M C. Vitamin C revisited[J]. Crit Care, 2014, 18(4): 460.
- [22] Fisher B J, Kraskauskas D, Martin E J, et al. Mechanisms of attenuation of abdominal sepsis induced acute lung injury by ascorbic acid[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2012, 303(1): L20-L32.
- [23] van Gorkom G N Y, Klein Wolterink R G J, Van Elssen C H M J, et al. Influence of vitamin C on lymphocytes: an overview[J]. Antioxidants (Basel), 2018, 7(3): e41.
- [24] Oudemans-van Straaten H M, Elbers P W G, Spoelstra-de Man A M E. How to give vitamin C a cautious but fair chance in severe sepsis[J]. Chest, 2017, 151(6): 1199-1200.
- [25] Sawyer M A J, Mike J J, Chavin K, et al. Antioxidant therapy and survival in ARDS[J]. Crit Care Med, 1989, 17(4): 153.
- [26] Marik P E, Khangoora V, Rivera R, et al. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study[J]. Chest, 2017, 151(6): 1229-1238.
- [27] Zabet M H, Mohammadi M, Ramezani M, et al. Effect of high-dose ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock[J]. J Res Pharm Pract, 2016, 5(2): 94-100.
- [28] Putzu A, Daems A M, Lopez-Delgado J C, et al. The effect of vitamin C on clinical outcome in critically ill patients: a systematic review with Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Crit Care Med, 2019, 47(6): 774-783.
- [29] 杜欣欣, 杨春波, 于湘友. 维生素C对重症患者预后影响的Meta分析[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(8): 942-948.
- [30] Wei X B, Wang Z H, Liao X L, et al. Efficacy of vitamin C in patients with sepsis: an updated meta-analysis[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 868: 172889.
- [31] Fowler A A, Truitt J D, Hite R D, et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI randomized clinical trial[J]. JAMA, 2019, 322(13): 1261-1270.
- [32] Fujii T, Luethi N, Young P J, et al. Effect of vitamin C, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock: the VITAMINS randomized clinical trial[J]. JAMA, 2020, 323(5): 423-431.
- [33] De Grooth H J, Manubulu-Choo W P, Zandvliet A S, et al. Vitamin C pharmacokinetics in critically ill patients: a randomized trial of four IV regimens[J]. Chest, 2018, 153(6): 1368-1377.
- [34] Hemilä H. Vitamin C and SARS coronavirus[J]. J Antimicrob Chemother, 2003, 52(6): 1049-1050.
- [35] Fowler A A, Kim C, Lepler L, et al. Intravenous vitamin C as adjunctive therapy for enterovirus/rhinovirus induced acute respiratory distress syndrome[J]. World J Crit Care Med, 2017, 6(1): 85-90.
- [36] Ely J T. Ascorbic acid role in containment of the world avian flu pandemic[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2007, 232(7): 847-851.
- [37] 上海市新型冠状病毒病临床救治专家组. 上海市2019冠状病毒病综合救治专家共识[EB/OL]. (2020-03-01) [2020-03-20]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1183266.htm>.
- [38] 广东省卫生健康委员会. 广东印发新冠肺炎临床合理用药专家共识(第三版)“四抗四平衡”合理用药助力重症危重症患者救治[EB/OL]. (2020-03-08) [2020-03-20]. http://wsjkw.gd.gov.cn/zwyw_gzdt/content/post_2924849.html.
- [39] Peng Z Y. Vitamin C infusion for the treatment of severe 2019-nCoV infected pneumonia (NCT04264533) [EB/OL]. (2020-03-10) [2020-03-15]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04264533#wrapper>.
- [40] Université de S. Lessening organ dysfunction with vitamin C (LOVIT) (NCT03680274) [EB/OL]. (2020-03-24) [2020-03-25]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03680274?term=03680274&draw=2&rank=1>.

收稿日期: 2020-04-16

本文编辑: 蒋少薇