

·丙型病毒性肝炎的药物治疗·

索磷布韦/维帕他韦治疗静脉药瘾基因3型丙型病毒性肝炎持续病毒学应答的真实世界研究

韦新焕[#], 杜晓菲[#], 柳雅立^{*}, 张晶

首都医科大学附属北京佑安医院 肝病中心三科, 北京 100069

【摘要】目的 对静脉药瘾基因3型丙型病毒性肝炎(丙肝)患者的抗病毒治疗进行真实世界研究,探索其抗病毒治疗结束后12周持续病毒学应答(SVR12)的影响因素。**方法** 回顾性收集2018年6月1日至2021年2月28日在首都医科大学附属北京佑安医院治疗的基因型为3型静脉药瘾人群(PWID)临床资料,对其治疗情况、SVR12率等进行分析。**结果** 本研究初步纳入241例患者,经筛选后共77例患者纳入统计分析,基因3型总体SVR12率为76.62%,其中基因3a和3b型患者SVR12率分别为95.83%和67.92%。多因素分析提示,SVR12的独立影响因素为抗病毒治疗方案和基因型。在基因3b型患者中,与单用索磷布韦/维帕他韦(SOF/VEL)相比,使用SOF/VEL+利巴韦林(RBV)12周,可将SVR12率由38.89%提高至92.86%($P<0.01$)。有4例3b型失代偿期肝硬化患者,因贫血等原因,无法耐受RBV,而采用SOF/VEL 24周方案,均获得SVR12。**结论** 我国PWID抗病毒治疗率、依从性仍较低,有待加强患者教育及随访。基因3b型慢性丙肝患者应用SOF/VEL+RBV 12周方案与单用SOF/VEL相比,可提高SVR12率,对于不耐受RBV的3b型患者,SOF/VEL 24周方案可能是有效的替代方案之一。

【关键词】 索磷布韦/维帕他韦;静脉药瘾人群;丙型肝炎病毒感染;持续病毒学应答;丙型肝炎病毒基因分型

【中图分类号】 R978.7;R512.63

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2021)12-0016-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.12.004

Sustained virological response of Sofosbuvir and Velpatasvir therapy in patients who inject drugs with genotype 3 hepatitis C virus infection: a real world study

WEI Xin-huan[#], DU Xiao-fei[#], LIU Ya-li^{*}, ZHANG Jing

The Third Unit, Department of Hepatology, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

【Abstract】 Objective This study aims to conduct a real-world study on the antiviral treatment of genotype 3 hepatitis C virus infection people who inject drugs (PWID), and explore the related factors of 12 week sustained virological response (SVR12). **Methods** PWID with genotypes 3a and 3b in Beijing Youan Hospital, Capital Medical University were collected retrospectively. The rates of treatment, compliance and SVR12 were analyzed, and the factors affecting SVR12 were explored. **Results** A total of 241 patients were included, and 77 patients were finally enrolled after screening. The overall SVR12 rate of genotype 3 patients was 76.62%, and were 95.83% and 67.92% in genotype 3a and 3b patients. Multivariate analysis showed that the independent factors affecting SVR12 were antiviral regimen and genotype. In patients with genotype 3b, compared with Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) alone, twelve-week SOF/VEL + Ribavirin (RBV) regimen could significantly improve the SVR rate from 38.89% to 92.86% ($P<0.01$). There were 4 genotype 3b patients with decompensated cirrhosis who could not tolerate RBV due to anemia and other reasons, all of which obtained SVR12 by using the 24 week SOF/VEL regimen.

基金项目:北京市丙型病毒性肝炎“发现-转诊-治疗”一体化综合管理模式研究(2020-1-3011)

***通信作者:**柳雅立, E-mail: ericliudoc@ccmu.edu.cn

#前两位作者对本文具有同等贡献,均为第一作者

Conclusion The antiviral treatment rate and compliance in PWID are still low in China, and patient education and follow-up need to be strengthened. It's necessary to combine RBV for genotype 3b patients. For genotype 3b patients who do not tolerate RBV, the 24 week SOF/VEL regimen may be one of the effective alternatives.

【Key words】 Sofosbuvir /Velpatasvir; people who inject drug; hepatitis C virus infection; sustained virological response; hepatitis C virus genotype

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是严重危害人类健康的传染性疾病。世界卫生组织流行病学数据显示,2015年全球HCV感染率为1%,即约有7100万HCV感染者^[1]。静脉药瘾人群(people who inject drug, PWID)因共用注射用具等高危行为,是HCV感染及传播的重点人群,全球有560万PWID感染HCV,其抗HCV阳性率为48.67%^[2]。此类患者依从性较差,感染的HCV基因型多为3型,治疗效果欠佳,是消除丙型肝炎(丙肝)的重要阻碍之一,因此本研究拟对此类人群的抗病毒治疗进行真实世界研究,探索其抗病毒治疗结束后12周持续病毒学应答(sustained virological response week 12, SVR12)的影响因素。

1 资料与方法

1.1 资料

本研究回顾性收集2018年6月1日至2021年2月28日在首都医科大学附属北京佑安医院门诊或住院治疗的PWID且基因型为3型丙肝患者临床资料。纳入标准:①年龄≥18岁;②既往或目前持续静脉注射毒品;③HCV抗体阳性;④基因分型为3a或3b型。排除标准主要为病历资料不全的患者。

1.2 方法

1.2.1 判定标准 根据中华医学会《丙型肝炎防治指南(2019年版)》^[2],结合患者病史、合并症及辅助检查等,确定患者为慢性丙肝、代偿期肝硬化或失代偿期肝硬化。

1.2.2 观察指标 ①患者一般资料:性别、年龄;②实验室检测指标:白细胞(white blood cell, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、血小板(platelet, PLT)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、谷氨酰转肽酶(glutamyl

transpeptidase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、白蛋白(albumin, ALB)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶原活动度(prothrombin time activity, PTA)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、HCV病毒定量(HCV-RNA)、HCV基因分型;③抗病毒治疗方案:记录患者的抗病毒治疗方案及疗程;④治疗效果评价:SVR12或SVR24,即按照治疗方案完成12周或24周后,血液中未检测到HCV-RNA。该院HCV-RNA检测采用Roche Cobas TaqMan法,检测最低下限为15 IU/mL。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 16.0统计软件。正态分布数据描述用均数±标准差表示,两组间比较采用独立样本t检验。非正态分布数据用中位数和四分位数间距 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示。分类变量组间差异比较采用 χ^2 检验。多因素分析采用逐步回归法进行统计。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基因3型静脉药瘾人群临床特征

本研究共纳入PWID且基因型为3型患者241例,其中包括未抗病毒治疗者59例,治疗方案不详51例,应用长效干扰素+利巴韦林(Pegylated-Interferon+ Ribavirin, PR)治疗6例,索磷布韦/伏西瑞韦治疗1例,未规律复查47例,经筛选后,最终77例应用索磷布韦/维帕他韦(Sofosbuvir/Velpatasvir, SOF/VEL)患者纳入统计分析。基因型方面,包括基因3a型24例,基因3b型53例,其临床特征见表1。合并乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染6例,均应用核苷酸类似物抗病毒治疗,其中恩替卡韦4例,替诺福韦2例,开始直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agent, DAA)治疗时,HBV-DNA低于检测下限(10 IU/mL),治疗过程中未出现HBV再激活;合并人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染1

例,应用恩曲他滨/丙酚替诺福韦+多替拉韦抗病毒治疗。

表1 基因3型静脉药瘾人群临床特征($n=77$)

类别	数值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	49 \pm 8
男性[$n(\%)$]	55(71.43%)
白细胞($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	5.7 \pm 1.8
血红蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	142 \pm 24
血小板($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	158 \pm 85
丙氨酸氨基转移酶*(U/L)	62.00(24.45 ~ 109.60)
天冬氨酸氨基转移酶*(U/L)	60.00(34.55 ~ 97.05)
总胆红素*($\mu\text{mol/L}$)	17.40(12.06 ~ 23.30)
直接胆红素*($\mu\text{mol/L}$)	6.40(4.75 ~ 8.35)
谷氨酰转肽酶*(U/L)	61.00(33.50 ~ 99.00)
碱性磷酸酶*(U/L)	88.00(74.50 ~ 108.50)
白蛋白*(g/L)	42.60(38.40 ~ 45.25)
凝血酶原时间*(s)	12.20(11.40 ~ 13.10)
凝血酶原活动度(% , $\bar{x} \pm s$)	87 \pm 17
甲胎蛋白*($\mu\text{g/L}$)	6.70(3.87 ~ 12.10)
HCV-RNA*($\times 10^5$ IU/mL)	21.70(6.32 ~ 74.95)

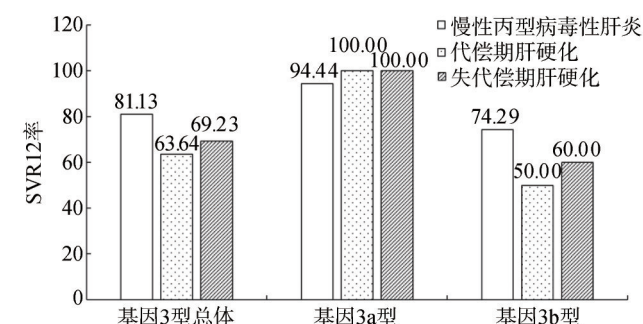
注:HCV-RNA表示丙型肝炎病毒核酸定量的数值;*表示非正态分布,用中位数和四分位数间距 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示

2.2 基因3型静脉药瘾人群治疗应答情况

对应用SOF/VEL抗病毒治疗且规律复查的77例患者进行SVR12率的分析发现,共有59例患者获得SVR12,总体SVR12率为76.62%,HCV-RNA再次出现阳性平均时间为2.5个月。基因3a和3b型SVR12率分别为95.83%和67.92%,在未达到SVR12的18例基因3b型患者中,有11例仅应用SOF/VEL,未加用利巴韦林(Ribavirin, RBV)。慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)组、代偿期肝硬化组和失代偿期肝硬化组的SVR12率分别为81.13%、63.64%和69.23%。不同基因型SVR12率情况见图1。在本研究中,基因3型患者应用SOF/VEL 12周和SOF/VEL+RBV 12周,SVR12率分别为58.62%和94.59%。进一步分析发现,在基因3b型患者中,使用SOF/VEL12

周,其SVR12率仅为38.89%,而使用SOF/VEL+RBV 12周方案,SVR率可明显提高至92.86%($P<0.01$)。此外,本研究中有4例3b型失代偿期肝硬化患者,因贫血等原因,无法耐受RBV,采用了SOF/VEL 24周方案,均获得SVR12。7例合并HBV感染的患者,SVR12率为71.43%,与总体SVR12率比较差异无统计学意义($P=0.67$)。另有13例治疗前合并肝癌患者,其中7例获得SVR12,其SVR12率为58.33%,与总体SVR12率比较差异无统计学意义($P=0.17$)。

进一步随访发现,在59例达到SVR12的患者中,有43例患者达到SVR24,另有15例患者未规律监测SVR24情况,另有1例未达到SVR24,为合并HIV感染者,最终出现肝衰竭而临床死亡。



注:SVR12表示12周持续病毒学应答

图1 索磷布韦/维帕他韦治疗基因3型静脉药瘾人群的SVR12率

2.3 不良反应

23例患者应用RBV过程中,因贫血等原因,停用RBV,包括3例为基因3a型,20例为基因3b型,其中13例基因3b型患者未能获得SVR12。另有8例患者出现乏力、头晕等不适,程度可耐受,未影响用药方案及疗程。

2.4 SVR12影响因素分析

通过对获得SVR12组和未获得SVR12组进行单因素组间比较发现,两组患者的年龄、血常规、肝功能、凝血项、AFP、疾病阶段等差异无统计学意义,而在未获得SVR12组中,男性比例(100.00%)和基因3b型比例(94.44%)明显高于获得SVR12组,见表2。进一步行多因素分析发现,SVR12的独立影响因素是抗病毒治疗方案选择和基因型,见表3。

表 2 获得 SVR12 组和未获得 SVR12 组间各指标比较

类别	获得 SVR12 组 ($n=59$)	未获得 SVR12 组 ($n=18$)	P 值
年龄*(岁)	50.00 (46.00 ~ 54.00)	49.50 (45.25 ~ 53.00)	0.73
男性[$n(\%)$]	37(62.71)	18 (100.00)	<0.01
白细胞($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	5.8 ± 1.8	5.4 ± 2.1	0.48
血红蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	141 ± 24	144 ± 22	0.71
血小板($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	167 ± 86	130 ± 80	0.12
丙氨酸氨基转移酶*(U/L)	60.00 (23.65 ~ 110.80)	65.00 (29.20 ~ 100.00)	0.73
天冬氨酸氨基转移酶*(U/L)	57.25 (31.10 ~ 98.67)	65.80 (38.90 ~ 87.00)	0.79
总胆红素*($\mu\text{mol/L}$)	17.35 (13.25 ~ 23.18)	18.20 (12.40 ~ 33.80)	0.81
直接胆红素*($\mu\text{mol/L}$)	6.20 (4.70 ~ 8.00)	7.60 (5.20 ~ 12.20)	0.15
凝血酶原时间*(s)	12.15 (11.43 ~ 12.88)	12.25 (11.48 ~ 13.17)	0.69
凝血酶原活动度(%, $\bar{x} \pm s$)	88 ± 18	86 ± 15	0.78
甲胎蛋白*($\mu\text{g/L}$)	5.88 (3.62 ~ 10.38)	8.27 (6.70 ~ 12.40)	0.09
抗病毒治疗方案[$n(\%)$]			<0.01
SOF/VEL 12 周	14(23.72)	12 (66.67)	
SOF/VEL 24 周	3(5.08)	3 (16.67)	
SOF/VEL+RBV 12 周	38(64.41)	2 (11.11)	
SOF/VEL+RBV 24 周	4(6.78)	1 (5.56)	
疾病阶段[$n(\%)$]			0.36
慢性丙型肝炎	43(72.88)	10 (55.56)	
代偿期肝硬化	7(11.86)	4 (22.22)	
失代偿期肝硬化	9(15.25)	4 (22.22)	
基因分型[$n(\%)$]			<0.01
基因 3a 型	23(38.98)	1 (5.56)	
基因 3b 型	36(61.02)	17 (94.44)	

注:SVR12 表示 12 周持续病毒学应答;SOF/VEL 表示索磷布韦/维帕他韦;RBV 表示利巴韦林;*表示非正态分布,用中位数和四分位数间距 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示

表 3 影响 SVR12 的多因素分析

影响因素	B 值	$S.E.$ 值	$Wald$ 值	P 值	$Exp(B)$ 值
抗病毒治疗方案	2.97	0.84	12.54	0.00	19.44
基因型	-2.66	1.11	5.70	0.02	0.07

注:SVR12 表示 12 周持续病毒学应答

3 讨论

在过去的 15 年中,慢性 HCV 感染每年导致超过

40 万人死亡^[3]。根据我国已开展的病毒性肝炎血清流行病学调查数据推测,我国约有 1000 万例慢性 HCV 感染者^[4]。在全球范围内,2015 年全球新发 HCV 感染 175 万,其中 23% 由注射吸毒引起,其中约三分之一的 HCV 死亡归因于注射吸毒^[5]。

2016 年 5 月世界卫生组织通过了关于 2016—2021 年病毒性肝炎的全球卫生部门战略,其中提出“到 2030 年消除病毒性肝炎作为重大公共卫生威胁”的总目标,其中消除丙肝的目标被定义为:到 2030

年,新发HCV感染率降低90%,丙肝相关病死率降低65%,诊断率达到90%,治疗率达到80%^[6]。但实现丙肝消除目标极具挑战性,主要差距之一在于对于包括PWID等受影响最严重人群的HCV检测和治疗进展了解有限^[7]。

对HCV感染者做到“应治尽治”,是达到消除丙肝的公共卫生威胁的核心干预措施之一^[8]。既往的PR方案存在不良反应多、耐受性差、应答率低等情况,丙肝治疗情况并不理想。而随着DAA的问世,给丙肝消除带来革命性的变化,截至2017年底,全球范围内估计有500万人接受了DAA治疗^[9]。自2018年SOF/VEL等一系列DAA在中国上市以来,国内丙肝患者可应用DAA治疗,尤其是DAA自2019年纳入我国医保目录,为普及丙肝治疗带来机遇,使得消除丙肝变成可行。然而即便在DAA时代,PWID抗病毒治疗率仍不理想^[10]。有报道显示,目前HCV感染治疗覆盖率仅为13%^[11]。本研究的PWID,抗病毒治疗率仅为75.52%,其中包括应用仿制药和PR治疗患者。在抗病毒治疗患者中,有37.90%患者没有定期随访,无法监测SVR12情况,可能造成疾病进展,因此需进一步加强对这类人群的宣传教育及密切随访,以进一步提高治疗率及随访率。

HCV遗传变异型主要分为6种基因型,有研究对125例PWID进行HCV基因型分析,发现3b型为主要的亚型,占48.8%,3a和6b型分别为30.4%和3.2%,3种基因型总占比高达82.4%^[12]。本研究中,PWID基因3a、3b型比例分别为31.17%、68.83%,仍以基因3b型为主,比例远高于北美及欧洲地区国家(<1%)。

基因3型HCV与肝纤维化、肝硬化以及肝细胞癌的风险增加有关^[13]。一项回顾性研究表明,CHC基因3型人群5年后原发性肝癌发生率为34%,而CHC非基因3型患者5年后的肝癌发生率为17%^[14]。基因3型属于难治性的基因型。国内外指南推荐SOF/VEL用于基因3型的治疗,治疗基因3型代偿期肝硬化或者3b型患者可考虑加用RBV,失代偿期肝硬化患者需联合RBV治疗12周^[15]。有研究提示,CHC基因3型患者接受SOF/VEL12周后,SVR12率为97%,SOF/VEL+RBV则为99%^[16]。一项纳入无肝硬化或代偿期肝硬化患者的SOF/VEL III期临床试验发

现,基因3型患者的SVR12率为83%,其中基因3a、3b型患者的SVR12分别为91%和78%,进一步分组发现无肝硬化表现的基因3a和3b型患者SVR12率分别为98%和96%,而在合并肝硬化患者SVR12率则分别为100%和50%,提示合并肝硬化的基因3b型患者治疗效果欠佳^[17]。本研究中,CHC、代偿期肝硬化和失代偿期肝硬化患者的SVR12率分别为81.13%、63.64%和69.23%,提示疾病早期治疗效果较好,对于基因3型患者需要及早发现、及早治疗,以期减缓、阻止甚至逆转肝脏相关疾病进展,而合并HBV感染、合并肝癌,并未显著降低SVR12率。

多项临床数据显示,基因3b型治疗效果相对较差,而在本研究中,基因3a、3b型患者中,SVR12率分别为95.83%和67.92%,进一步证实基因3b型患者治疗效果欠佳。本研究中患者SVR12率明显低于文献报道及试验数据,主要原因在于部分无法耐受RBV患者,未能加用RBV,且依从性较差,未能遵医嘱延长疗程,再次提示对PWID需加强健康教育,反复沟通,提高患者治疗依从性。而通过对是否获得SVR12进行单因素及多因素分析发现,SVR12的独立影响因素是抗病毒治疗方案选择和基因型,而与年龄、肝功能、基线HCV-RNA水平等无明显相关性,以真实世界数据进一步证实加用RBV的重要性。而4例对于不耐受RBV的3b型患者,应用SOF/VEL 24周达到SVR12率100.00%,提示此类患者应用SOF/VEL 24周方案有助于提高SVR12率。

本研究存在一定的局限性。首先,本研究为单中心研究,可能存在入选患者的偏差和局限性,无法代表整体患者人群。其次,本研究纳入患者数量有限,可能导致统计结果出现偏倚。因此PWID抗病毒治疗效果的影响因素可能需要多中心、大样本量数据进一步验证。

综上所述,消除丙肝是我国乃至全球的重要卫生战略目标,提高对PWID的健康教育和随访监测有助于提高其治疗率,尽早抗病毒治疗有助于提高SVR率,基因3型CHC患者应用SOF/VEL+RBV 12周方案可提高SVR12率,对于不耐受RBV的3b型患者,SOF/VEL 24周方案可能是有效的替代方案之一。

【参考文献】

- [1] AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(10):1477-1492.
- [2] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.丙型肝炎防治指南(2019年版)[J].临床肝胆病杂志, 2019, 35(12):2670-2686.
- [3] Nayagam S, Thursz M, Sicuri E, et al. Requirements for global elimination of hepatitis: a modeling study [J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16: 1399-1408.
- [4] 徐爱强,张丽.中国病毒性肝炎血清流行病学调查的回顾与意义[J].中华预防医学杂志, 2017, 51(6):457-461.
- [5] World Health Organization. Access to hepatitis C testing and treatment for people who inject drugs and people in prisons—a global perspective [EB/OL]. (2019-04-29) [2021-08-01]. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-19.6>.
- [6] World Health Organization. WHO Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016—2021 [EB/OL]. [2021-08-01]. <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016—2021/ghss-hep/en/>.
- [7] 陈仲丹.全球丙型肝炎消除的进展、挑战及应对[J].中华肝脏病杂志, 2020, 28(10):812-816.
- [8] 饶慧瑛,李明阳,魏来.消除丙型肝炎,我们的进展、挑战和希望[J].中华肝脏病杂志, 2020, 28(10):809-811.
- [9] 魏来,王琴.直接抗病毒药物时代慢性丙型肝炎的治疗:不同方案选择的考虑[J].中华传染病杂志, 2018, 36(10):577-586.
- [10] 潘玲,庞琳.直接抗病毒药物时代注射吸毒人群丙型肝炎的抗病毒治疗[J].中华肝脏病杂志, 2020, 28(10):893-896.
- [11] 崔富强.全球消除病毒性肝炎的公共卫生威胁:促进诊断和治疗是降低死亡率的关键[J].临床肝胆病杂志, 2021, 37(7):1522-1524.
- [12] 陈敏,马艳玲,罗红兵,等.昆明市静脉药瘾人群丙型肝炎病毒基因型分析[J].中华流行病学杂志, 2015, 36(9):994-997.
- [13] 王晓忠,魏来.中国慢性丙型肝炎基因3型患者的现状、治疗和展望[J].中华肝脏病杂志, 2020, 28(10):824-826.
- [14] Nkontchou G, Ziol M, Aout M, et al. HCV genotype 3 is associated with higher hepatocellular carcinoma incidence in patients with ongoing viral C cirrhosis[J]. J Viral Hepat, 2011, 18(10):e516-e522.
- [15] Ghany M G, Morgan T R. AASLD-IDSA Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection[J]. Hepatology, 2020, 71(2):686-721.
- [16] Berden F A, Aaldering B R, Groenewoud H, et al. Identification of the best direct-acting antiviral regimen for patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: a systematic review and network Meta-analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15(3):349-359.
- [17] Wei L, Xie Q, Huang Y, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir in genotype 1-6 HCV-infected patients in China: results from a phase 3 clinical trial[R]. San Francisco: the American Association for the Study of the Liver Disease, 2018.

收稿日期:2021-08-30 本文编辑:任洁