

## · 药物与临床 ·

### 1 例重症患者抗感染个体化给药策略分析

石晓萍<sup>1</sup>, 吕迁洲<sup>1</sup>, 杨婉花<sup>2</sup>, 方 洁<sup>2</sup> (1. 复旦大学附属中山医院药剂科, 上海 200032; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科, 上海 200025)

**[摘要]** **目的** 探讨对于重症感染的患者如何根据其特殊的病理生理状况制订个体化抗感染治疗方案。**方法** 临床药师参与 1 例急性泛发性发疹性脓疱病继发血流感染和肺部感染患者的抗感染治疗, 通过分析其病理生理状况, 运用治疗药物监测, 协助临床医生制订个体化的给药方案。**结果** 患者初始抗感染治疗方案效果不佳, 临床药师根据患者的个体情况和血药浓度监测结果调整给药方案, 患者的感染得到控制, 病情好转。**结论** 确保重症患者给药剂量达到药动学/药效学目标值是治疗成功的关键。

**[关键词]** 急性泛发性发疹性脓疱病; 药物监测; 万古霉素; 阿米卡星

**[中图分类号]** R752.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2017)06-0554-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.06.018

### The individualized anti-infective treatment strategy for a critically ill patient

SHI Xiaoping<sup>1</sup>, LYU Qianzhou<sup>1</sup>, YANG Wanhua<sup>2</sup>, FANG Jie<sup>2</sup> (1. Department of Pharmacy, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Pharmacy, Ruijin Hospital Affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China)

**[Abstract]** **Objective** To design individualized anti-infective therapy for a critically ill patient. **Methods** Based on pathophysiological conditions and therapeutic drug levels, clinical pharmacists assisted physicians to optimize individual anti-infective medication regimens for a patient with acute generalized exanthematous pustulosis secondary to blood stream infection and pulmonary infection. **Results** The patient responded poorly to initial treatment. After the medication regimen adjustments by clinical pharmacists according to the individual situation and therapeutic drug monitoring results, patient's condition was improved and the infection was under control. **Conclusion** The key to successful treatment is to ensure the dosage administered to the critically ill patients reach the target value of pharmacokinetics and pharmacodynamics.

**[Key words]** acute generalized exanthematous pustulosis; therapeutic drug monitoring; vancomycin; amikacin

重症感染患者由于病理生理状态、合并用药、个体差异等多种因素的影响, 使用常规给药剂量往往无法达到治疗所需的理想目标浓度, 这就需要临床药师结合自身专业特点与临床医生合作, 针对患者制订个体化治疗方案。笔者通过 1 例急性泛发性发疹性脓疱病继发血流感染和肺部感染患者的病例分析, 探讨如何根据患者的病理生理状况制订个体化的抗感染治疗方案。

#### 1 病例简介

患者, 女, 53 岁, 169 cm, 62 kg。2016-05-06 因“反复全身红斑、脓疱伴发热 8 个月, 再发 2 周”入

院。患者 2012 年无明显诱因下出现双小腿多发钱币大小红斑, 伴双侧肘、腕、掌指、髌、膝关节疼痛, 发热, 外院诊断为“未分化结缔组织病”, 予泼尼松治疗。4 年间, 该病反复发作入院治疗, 2015 年 9 月因原发病伴尿路感染入院治疗, 10 月中旬继发创面及骨髓金黄色葡萄球菌感染, 先后予万古霉素、利奈唑胺、达托霉素治疗, 经治疗病情好转出院。2016-04-21 出现面部红斑疹伴瘙痒, 伴咳黄痰, 夜间加重, 躯干出现红斑基础上脓疱, 并逐渐泛发至全身, 为进一步诊治收治入皮肤科。

入院诊断: 急性泛发性发疹性脓疱病; 继发性糖尿病; 继发性肺动脉高压。

#### 2 住院期间主要临床信息及治疗经过

患者入院后予泼尼松、沙利度胺等治疗原发病。入院第 15 天创面培养出耐甲氧西林金黄色葡萄球

**[作者简介]** 石晓萍, 本科, 主管药师, 研究方向: 临床药学, Email: shi.xiaoping@zs-hospital.sh.cn

**[通讯作者]** 方 洁, 硕士, 主管药师, 研究方向: 抗感染药物, Email: 13916730218@139.com

菌(MRSA),第18天血培养(单侧)MRSA,第20天血培养(双侧)MRSA,第28天痰培养铜绿假单胞菌(对阿米卡星、环丙沙星敏感,对哌拉西林钠/他唑巴坦钠、头孢他啶、头孢哌酮舒巴坦、头孢吡肟、左

氧氟沙星中介,对亚胺培南耐药)。临床根据症状、体征、实验室检查结果和药敏试验结果,制订并及时调整抗感染方案。入院第50天病情好转予以出院。住皮肤科期间重要的临床信息和治疗经过见图1。



图1 患者住院期间重要临床信息及主要治疗时间轴

T<sub>max</sub>: 体温峰值; WBC: 白细胞; NE%: 中性粒细胞百分数; Hb: 血红蛋白; PLT: 血小板; PCT: 降钙素原; Scr: 血肌酐

### 3 分析和讨论

**3.1 抗 MRSA 治疗** 由于患者疾病进展,感染加重,第20天皮肤科医生请临床药师会诊,临床药师对治疗方案进行了评估,发现存在以下问题:①没有根据万古霉素的药动学/药效学(PK/PD)特点以及重症患者病理生理的变化来设计和调整给药方案,导致血药浓度未能达到PK/PD目标值而影响疗效。②利奈唑胺联用万古霉素不适宜,可增加不良事件发生的风险。临床药师充分了解病情后,加大万古霉素给药剂量,并在治疗药物监测(TDM)下,调整后续用药,治疗MRSA血流感染患者获得成功。

**3.1.1 万古霉素初始给药方案的设计** 2010年美国感染病学会(IDSA)制定的MRSA指南<sup>[1]</sup>建议,对于MRSA引起的复杂感染及重症感染,首剂负荷

给药(25~30 mg/kg,按实际体重计算)有助于迅速达到理想的目标浓度,更利于感染的控制。一项研究<sup>[2]</sup>发现,万古霉素常规给药组仅13%的患者48 h内血药浓度达15~20 mg/L,负荷给药组(给药剂量2 g)33%的患者可达该浓度范围,说明给予负荷剂量有利于重症患者早期血药浓度达标。患者长期使用糖皮质激素治疗原发病,处于免疫抑制状态,易继发感染,在抗感染治疗过程中还可能因抵抗力减弱无法使感染局限化,患者曾有皮肤水疱糜烂,先后创面、骨髓感染MRSA的病史。临床药师认为对于这样的患者,在制订初始给药方案时,首剂应给予负荷剂量,缩短药物达有效浓度的时间,以立即发挥治疗作用。

对于万古霉素初始给药剂量的选择,《临床应用剂量专家共识》<sup>[3]</sup>指出,对于肾功能正常的患者,万古霉素的成人常用量为1 g q12 h,《热病:桑德福抗

微生物治疗指南》一书推荐万古霉素基于实际体重按 15~20 mg/kg q8~12 h 给药<sup>[4]</sup>。万古霉素属于时间依赖性抗菌药,具有一定的抗生素后效应,抗菌效应与 24 h 浓度-时间曲线下面积和最低抑菌浓度比(AUC<sub>24h</sub>/MIC)有关。对万古霉素 MIC ≤ 1 mg/L 的 MRSA 感染,肾功能正常患者给药剂量 1 g q12 h,可达 AUC<sub>24h</sub>/MIC ≥ 400,能够迅速清除细菌,临床症状得到改善<sup>[5]</sup>。van Hal 等<sup>[6]</sup>认为万古霉素没有达到最佳血药浓度是导致万古霉素治疗失败的主要原因。该患者体重 62 kg,肾功能正常(估算肌酐清除率 103 ml/min),0.5 g q8 h 的给药剂量偏小,影响疗效发挥。对重症感染患者,应尽早给予有效剂量,使初始治疗立即达到最佳血药浓度,以最大限度地提高临床治愈率和细菌清除率。

**3.1.2 优化重症患者万古霉素给药剂量** 患者 1 次创面、2 次血培养均检出 MRSA,万古霉素是治疗 MRSA 感染的首选药物,但连续给药 5 d 疗效不佳,临床药师分析原因是给药剂量未能达到 PK/PD 目标值。重症患者病理生理状况有所变化,体内抗菌药物血药浓度发生极大改变<sup>[7]</sup>。该患者近日持续高热、心率快、心输出量大,处于高动力循环状态,加快了万古霉素在体内的代谢和清除。机体感染引起血管内皮破坏、毛细血管通透性增加,体液向组织间隙分布,表观分布容积增大,同时由于严重的低蛋白血症,使得血浆胶体渗透压下降,加重机体的水钠潴留,进一步导致细胞间液体量扩增,表观分布容积增大。Roberts 等<sup>[7]</sup>认为相较普通患者,重症患者使用亲水性抗生素(如氨基糖苷类、β-内酰胺类、糖肽类)时,由于体液分布容积的变化,其体内药物分布容积可能会增加 2 倍之多,以致血药浓度下降,影响治疗效果。临床药师参与治疗后,建议医生加大万古霉素给药剂量至 1 g q8 h,以期迅速提高血药浓度控制感染。

**3.1.3 TDM 帮助下调整万古霉素给药剂量** 第 21 天万古霉素谷浓度 21.9 mg/L,略高于指南推荐的谷浓度上限(20 mg/L)。万古霉素最常见的不良反应是肾毒性,但 Rostas 等<sup>[8]</sup>对 80 例使用万古霉素的成年住院患者进行回顾性研究发现,相较于低剂量给药,高剂量给药(日剂量 ≥ 4 g)并不明显增加肾毒性的发生率,反而暴露于静脉造影剂以及合并使用其他肾毒性药物对肾功能的影响更大。动物实验显示<sup>[9]</sup>,万古霉素肾毒性的发生与肾小管上皮细胞发生氧化应激反应引起线粒体损害有关。还原型谷胱甘肽对药物所致的氧化性损伤具有保护作用,万古霉素高剂量给药时,已使用还原型谷胱甘肽抗

氧化。考虑患者处于医疗机构特级护理中,密切监测生命体征以及包括肾功能在内的各项生理指标(当前肾功能正常,估算肌酐清除率 107 ml/min),并且使用新的治疗方案不满 24 h,药物尚未充分发挥疗效,虽然谷浓度超标,但当前治疗的关键在于尽快控制感染挽救生命,如果仅为了避免肾功能损害,贸然更改方案不利于治疗,故建议维持给药方案继续观察,根据次日谷浓度水平再作调整。第 22 天万古霉素谷浓度 30.0 mg/L,此时治疗方案开始显效,患者精神状态较前有所好转,体温和 PCT 均较前明显下降,考虑谷浓度过高增加肾毒性发生的风险,临床药师建议医生暂停当日 2 剂万古霉素以待血药浓度下降,第 23 天调整给药剂量为 1 g q12 h。第 25 天谷浓度 12.8 mg/L,第 28 天谷浓度 14.7 mg/L,血药浓度维持在目标浓度范围内,继续 1 g q12 h 的治疗方案。第 35 天连续 2 次血培养阴性,MRSA 血流感染治疗成功。

**3.1.4 万古霉素和利奈唑胺联用的适宜性** 患者入院第 17 天,医生在使用万古霉素治疗的基础上加用利奈唑胺,利奈唑胺是治疗 MRSA 感染的一线药物,具有强大的体液和组织穿透性,能迅速广泛分布于不同脏器组织中,但两药联用临床较少见。Mullazimoglu 等<sup>[10]</sup>采用肉汤稀释法观察联合用药组较单药组菌落计数变化程度,以此判断药物间的相互作用。研究显示在体外试验中,利奈唑胺联合万古霉素呈无关作用。随后十几年,Jaqueline 等<sup>[11]</sup>和 Singh 等<sup>[12]</sup>又先后报道了在体外试验中利奈唑胺联合万古霉素抗菌活性降低,甚至呈现拮抗作用。除了上述多个体外研究,Chiang 等<sup>[13]</sup>进行了利奈唑胺联合万古霉素的动物体内实验,结果显示万古霉素疗效更好,利奈唑胺联合万古霉素存在拮抗作用。有荟萃分析<sup>[14]</sup>显示,利奈唑胺在治疗 MRSA 血流感染方面与万古霉素疗效相当,无明显优势。对于抗菌谱相似,疗效相当的 2 种药,没有证据显示联用可明显获益时,两药联用可能增加不良事件发生的风险,造成医疗资源的浪费以及患者医疗费用的增加。临床药师在利奈唑胺给药初期提出联用不适宜,停用利奈唑胺的建议,但当时患者病情危重,生命体征不稳定,医生未予采纳。

利奈唑胺常见的不良反应有腹泻、恶心、呕吐,最严重的不良反应是对血液系统的影响,包括贫血、血小板减少。利奈唑胺给药当晚,患者即出现反复呕吐、腹泻近 10 次,排除饮食不洁、病情变化、合并用药等因素,从时间相关性方面考虑该不良反应与使用利奈唑胺有关,但对症治疗后症状有所改善,未

停药。用药期间临床药师加强对血红蛋白和血小板计数的监测,结果发现血小板计数虽在正常范围内,但呈进行性下降,用药第10天血小板计数( $169 \times 10^9/L$ )较第2天( $317 \times 10^9/L$ )减少近47%,且患者血红蛋白水平低,处于贫血状态。有研究<sup>[15]</sup>显示对于危重患者,血小板基线值 $\leq 200 \times 10^9/L$ ,用药时间超过10d,需警惕血小板减少症的发生。临床药师分析患者病情有所好转关键在于万古霉素血药浓度达到PK/PD目标值,并非因为加用了利奈唑胺,且利奈唑胺已使用一段时间,患者血小板计数呈下降趋势,为预防血小板减少症的发生,再次建议临床停用利奈唑胺,医生予以采纳。

**3.2 氨基糖苷类药物血药浓度监测** 患者连续2次痰培养检出铜绿假单胞菌,且万古霉素治疗MRSA血流感染,体温得到控制后再次出现高热,因此考虑铜绿假单胞菌为非定植菌,需进行治疗,根据药敏试验结果,在现有治疗方案基础上加用阿米卡星。2016年美国传染病学会(IDSA)制定的HAP/VAP指南<sup>[16]</sup>及《热病》<sup>[4]</sup>建议,对肾功能正常的非肥胖患者,阿米卡星每日给药剂量为15~20 mg/kg。患者身高169 cm,估算理想体重60.5 kg,给药剂量应为900~1 200 mg qd,但因医生担心阿米卡星的不良反应,最终给予600 mg/d,静脉滴注。

阿米卡星是常用的氨基糖苷类药物,如何平衡增加药物暴露提高疗效和减少剂量降低肾毒性的关系是临床使用此类药物的难点所在。重症感染患者由于病理生理的改变,表现分布容积增大,导致亲水性的氨基糖苷类药物血药浓度降低,而随意加大给药剂量又势必增加肾毒性,在没有开展TDM的前提下,临床偏向选择一个较低的“安全”给药剂量。为观察阿米卡星的疗效和安全性,积累对重症患者使用阿米卡星的经验,临床药师送检了患者的血药浓度。达稳态血药浓度后,测得谷浓度 $C_{trough} < 0.5 \text{ mg/L}$ ,符合《热病》<sup>[4]</sup>要求阿米卡星 $C_{trough} < 1 \text{ mg/L}$ ,但峰浓度 $C_{peak}$ 仅为15.57 mg/L,远低于《热病》建议的目标血药浓度( $C_{peak}$ 为56~64 mg/L)。氨基糖苷类抗生素临床疗效与药物峰浓度和最低抑菌浓度比( $C_{peak}/MIC$ )有关,当 $C_{peak}/MIC \geq 8$ 时,临床治愈率可达90%<sup>[17]</sup>。有研究<sup>[18]</sup>表明当病原体 $MIC \leq 4 \text{ mg/L}$ ,阿米卡星给药剂量为15 mg/kg时,90%的患者可达PK/PD目标值( $C_{peak}/MIC \geq 8$ )。Duszynska等<sup>[19]</sup>纳入63例重症感染患者,阿米卡星首剂1 500(750~2 400) mg负荷给药(平均值),37%的患者未能达目标值( $C_{peak}/MIC$ 为8~12),通过血药浓度监测调整给药剂量

后,79%的患者可达标。该研究还提示,相较后期达标,早期快速达到理想的 $C_{peak}/MIC$ 比值,对提高临床疗效和细菌清除率有重要作用。本例患者阿米卡星血药浓度监测的结果表明,临床给药剂量偏小。

对治疗窗窄、不良反应较大的氨基糖苷类药物进行血药浓度监测,有助于医生和临床药师及时调整给药剂量,控制峰/谷浓度,缩短住院时间,显著降低肾毒性,同时还可明显提升血药浓度在靶浓度范围的比例<sup>[20]</sup>。

**3.3 其他** 磷霉素抗菌谱广,对多数 $G^+$ 菌和 $G^-$ 菌均可覆盖。体外试验<sup>[21]</sup>显示万古霉素联合磷霉素能缩小MRSA耐药突变窗,有效防止耐药突变体的富集,两药联合治疗还能明显减少患者的住院时间和不良反应的发生率<sup>[22]</sup>。临床药师建议停用利奈唑胺加用磷霉素,不仅能够减少不良反应的发生,还有利于感染的控制。

临床对于庆大霉素雾化给药仍存在争议。《雾化吸入专家共识》<sup>[23]</sup>不推荐庆大霉素雾化给药,因为气道药物浓度过低,达不到抗感染的目的,还可能使细菌产生耐药。IDSA的指南<sup>[16]</sup>推荐,可将辅助吸入抗生素作为单独静脉使用抗生素无效时的最后治疗手段。临床药师认为使用非雾化剂型雾化给药时,需要权衡决策的获益和潜在的风险,目前雾化给药的理想剂量、最可能获益的人群等问题尚不清楚,且该患者并未调整静脉用抗生素,直接选择雾化给药并非最佳给药方案。

#### 4 小结

对于重症感染的患者,其治疗成功的关键在于确保给药剂量达到PK/PD目标值。临床药师在TDM的帮助下,根据临床效果调整给药方案,可提高抗感染治疗的有效性和安全性。治疗过程中还需关注抗生素的联合用药,包括品种选择、剂量大小、疗程长短、给药方法等,合理使用可增加疗效、降低毒副作用,而使用不当极有可能造成细菌耐药、资源浪费甚至是治疗失败危及患者生命。

#### 【参考文献】

- [1] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(3):e18-e55.
- [2] Truong J, Levkovich BJ, Padiglione AA. Simple approach to improving vancomycin dosing in intensive care: a standardised

- loading dose results in earlier therapeutic levels [J]. Intern Med J, 2012, 42(1):23-29.
- [3] 万古霉素临床应用剂量专家组. 万古霉素临床应用剂量中国专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2012, 30(11):641-646.
- [4] 桑德福. 热病: 桑德福抗微生物治疗指南[M]. 范洪伟译. 44版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014: 96-109.
- [5] Martin JH, Norris R, Barras M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American society of health-system pharmacists, the infectious diseases society of America, and the society of infectious diseases pharmacists [J]. Clin Biochem Rev, 2010, 31(1):21-24.
- [6] van Hal SJ, Fowler VJ. Is it time to replace vancomycin in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections? [J]. Clin Infect Dis, 2013, 56(12):1779-1788.
- [7] Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions [J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(6):498-509.
- [8] Rostas SE, Kubiak DW, Calderwood MS. High-dose intravenous vancomycin therapy and the risk of nephrotoxicity [J]. Clin Ther, 2014, 36(7):1098-1101.
- [9] Arimura Y, Yano T, Hirano M, et al. Mitochondrial superoxide production contributes to vancomycin-induced renal tubular cell apoptosis [J]. Free Radic Biol Med, 2012, 52(9):1865-1873.
- [10] Mulazimoglu L, Drenning SD, Yu VL. *In vitro* activities of two novel oxazolidinones (U100592 and U100766), a new fluoroquinolone (trovafloxacin), and dalbapristin-quinupristin against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1996, 40(10):2428-2430.
- [11] Jacqueline C, Caillon J, Le Mabecque V, et al. *In vitro* activity of linezolid alone and in combination with gentamicin, vancomycin or rifampicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by time-kill curve methods [J]. J Antimicrob Chemother, 2003, 51(4):857-864.
- [12] Singh SR, Bacon AR, Young DC, et al. *In vitro* 24-hour time-kill studies of vancomycin and linezolid in combination versus methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(10):4495-4497.
- [13] Chiang FY, Climo M. Efficacy of linezolid alone or in combination with vancomycin for treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(9):3002-3004.
- [14] Beibei L, Yun C, Mengli C, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials [J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 35(1):3-12.
- [15] 穆玉, 范春芳, 朱铁梁, 等. 重症患者利奈唑胺所致血小板减少危险因素分析 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(1):10-14.
- [16] Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Executive summary: management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(5):575-582.
- [17] Zelenitsky SA, Harding GK, Sun S, et al. Treatment and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: an antibiotic pharmacodynamic analysis [J]. J Antimicrob Chemother, 2003, 52(4):668-674.
- [18] Kato H, Hagihara M, Hirai J, et al. Evaluation of Amikacin Pharmacokinetics and Pharmacodynamics for Optimal Initial Dosing Regimen [J]. Drugs RD, 2017, 17(1):177-187.
- [19] Duszynska W, Taccone FS, Hurkacz M, et al. Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients [J]. Crit Care, 2013, 17(4):R165.
- [20] 付双双, 唐惠林, 段京莉. 抗感染药物治疗药物监测的 Meta 分析 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(15):1840-1848.
- [21] 梅清, 喻婷, 朱玉林, 等. 万古霉素单用及联合利福平或磷霉素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药突变浓度的研究 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(7):944-947.
- [22] 胡文, 邓国泉, 伍婷, 等. 万古霉素单用与联用磷霉素治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺部感染的疗效比较 [J]. 实用中西医结合临床, 2012, 12(4):6-7.
- [23] 中华医学会呼吸病学分会《雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识》制定专家组. 雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96(34):2696-2708.
- [收稿日期] 2017-01-19 [修回日期] 2017-06-12  
[本文编辑] 顾文华

(上接第 511 页)

- [11] Peng Q, Moan J, Kongshaug M, et al. Sensitizer for photodynamic therapy of cancer: a comparison of the tissue distribution of Photofrin II and aluminum phthalocyanine tetrasulfonate in nude mice bearing a human malignant tumor [J]. Int J Cancer, 1991, 48(2):258-264.
- [收稿日期] 2017-07-14 [修回日期] 2017-09-28  
[本文编辑] 李睿旻