

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.15.016

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240530.1129.014\(2024-05-30\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240530.1129.014(2024-05-30))

以停氧为目标导向确定咖啡因治疗早产儿呼吸暂停的 疗程研究*

王建辉^{1,2},董文辉^{1,2},范颖^{1,2},冉丽红^{1,2},史源^{1,2△}

(1.重庆医科大学附属儿童医院新生儿科/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育疾病研究教育部重点实验室,重庆 400014;2.儿童感染与免疫罕见病重庆市重点实验室,重庆 400014)

[摘要] **目的** 评估以停氧为目标导向确定咖啡因疗程的方案对氧依赖早产儿的临床受益。**方法** 选取 2021 年 10 月至 2023 年 9 月入住该院新生儿科 219 例早产儿,根据随机数字法分为干预组(以停氧为目标导向咖啡因治疗, $n=108$)和对照组(常规咖啡因治疗, $n=111$)。比较两组呼吸暂停复发、重复使用咖啡因、停用咖啡因时间、用氧时间及住院时间等指标差异。**结果** 与对照组相比,干预组停用咖啡因纠正胎龄更大 $[(35.9 \pm 1.7)$ 周 *vs.* (34.4 ± 1.5) 周],住院时间更长 $[(64.62 \pm 20.60)$ d *vs.* (57.96 ± 17.68) d],差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组呼吸暂停复发率、咖啡因重复使用率、用氧时间、中重度支气管肺发育不良发生率、机械通气使用率、住院费用,以及 \geq II 级坏死性小肠结肠炎、喂养不耐受、心动过速发生率及体重增长速度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 以停氧为目标导向确定咖啡因疗程的方案不能减少早产儿的呼吸暂停复发风险及氧依赖,且有可能延长住院时间。

[关键词] 早产儿呼吸暂停;咖啡因;氧依赖;住院时间;支气管肺发育不良

[中图分类号] R722.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)15-2334-05

Study on treatment course of determining caffeine for treating apnea of prematurity with oxygen discontinuation as target orientation*

WANG Jianhui^{1,2}, DONG Wenhui^{1,2}, FAN Ying^{1,2}, RAN Lihong^{1,2}, SHI Yuan^{1,2△}

(1. Department of Neonatology, Affiliated Children's Hospital of Chongqing Medical University/
National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/Ministry of Education Key
Laboratory of Child Development Disease Research, Chongqing 400014, China;
2. Chongqing Municipal Key Laboratory of Pediatric Infection and Immune
Rare Diseases, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical benefit of caffeine treatment regimen determined based on oxygen discontinuation as target orientation for oxygen-dependent preterm infants. **Methods** A total of 219 preterm infants admitted to the neonatal department of this hospital from October 2021 to September 2023 were selected and divided into the intervention group (caffeine treatment targeting weaning oxygen, $n=108$) and the control group (routine caffeine treatment, $n=111$). The differences in the apnea recurrence, reuse of caffeine, time of caffeine discontinuation, duration of using oxygen and hospitalization duration were compared between the two groups. **Results** Compared with the control group, the correcting fetal age by stopping caffeine in the intervention group was greater $[(35.9 \pm 1.7)$ weeks *vs.* (34.4 ± 1.5) weeks], hospitalization duration was longer $[(64.62 \pm 20.60)$ d *vs.* (57.96 ± 17.68) d], and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The apnea recurrence rate, reuse rate of caffeine, duration of oxygen use, incidence rate of moderate to severe bronchopulmonary dysplasia, mechanical ventilation use rate, hospitalization expenses, \geq grade II necrotizing enterocolitis, feeding intolerance, tachycardia incidence rate and body weight increase velocity had no statistical differences between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Determining the caffeine treatment course regimen by oxygen discontinuation as target orientation could not reduce the recurrent risk of preterm infants apnea recurrence risk, which could prolong the hospitalization duration.

[Key words] apnea of prematurity; caffeine; oxygen dependence; hospitalization duration; bronchopulmonary dysplasia

早产儿呼吸暂停(apnea of prematurity, AOP)是早产儿常见的呼吸系统疾病,可增加早产儿远期不良结局风险^[1-2]。咖啡因是临床 AOP 干预的首选用药^[3-5],但有关何时停用咖啡因仍存在较大争议。2016 年美国儿科学会推荐早产儿在无呼吸压力支持,临床稳定 5~7 d 或纠正胎龄 33~34 周可试停咖啡因^[6]。但有研究显示,较多的极早产儿在常规停用咖啡因后,甚至在纠正胎龄足月时,仍有较大风险发生 AOP 复发,特别是存在氧依赖的早产儿,发生 AOP 复发的风险更高^[7]。一项调查研究显示,一些新生儿科医师对氧依赖早产儿选择以停氧作为终止咖啡因治疗的标准^[8]。但目前为止,有关这种咖啡因用药策略的研究较少。基于此,本课题组拟开展一项前瞻性、随机对照研究,评估以停氧为目标导向确定咖啡因疗程的方案对降低 AOP 复发及改善其他临床结果的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 10 月至 2023 年 9 月入住本院新生儿科的 219 例早产儿为研究对象。纳入标准:(1)孕周<30 周;(2)住院期间给予枸橼酸咖啡因治疗;(3)纠正胎龄>33 周,能脱离正压通气支持且连续 5 d 无 AOP 发作,但患儿仍存在氧依赖;(4)法定监护人知情同意并签署知情同意书。排除标准:(1)先天性心肺畸形或染色体病;(2)Ⅲ级以上颅内出血,颅内感染及其他原因所致的明确脑损伤;(3)行气管切开术后的早产儿;(4)因各种原因正在使用镇静剂、阿片类镇痛药及其他可导致呼吸抑制的药物。根据随机数字表法分为干预组(以停氧为目标导向咖啡因治疗, $n=108$)和对照组(常规咖啡因治疗, $n=111$),两组一般资料比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究通过本院伦理委员会批准(审批号:2021-98)。

表 1 两组一般资料比较

项目	干预组($n=108$)	对照组($n=111$)	$\chi^2/t/Z$	P
男/女(n/n)	65/43	62/49	0.421	0.516
胎龄($\bar{x}\pm s$,周)	28.87 \pm 2.17	28.95 \pm 1.29	0.335	0.738
出生体重($\bar{x}\pm s$,g)	1 224.86 \pm 223.78	1 264.89 \pm 319.71	1.071	0.285
入组时纠正胎龄($\bar{x}\pm s$,周)	34.12 \pm 1.37	33.87 \pm 1.08	1.483	0.139
顺产/剖宫产(n/n)	45/63	46/65	0.001	0.973
产前激素使用[$n(\%)$]	76(70.37)	82(73.87)	0.334	0.563
1 min Apgar 评分[$M(Q_1, Q_3)$,分]	8(6,8)	8(6,9)	0.807	0.419
5 min Apgar 评分[$M(Q_1, Q_3)$,分]	9(8,9)	9(8,9)	1.152	0.249
随机分组前[$M(Q_1, Q_3)$,d]				
有创机械通气时间	2.0(0,12.0)	2.0(0,7.0)	1.026	0.305
无创机械通气时间	18.5(11.5,27.5)	20.0(12.5,30.0)	0.545	0.586
吸氧时间	4.0(1.0,12.0)	5.0(1.0,13.5)	0.542	0.588

1.2 方法

1.2.1 干预方法

分组后,干预组继续使用咖啡因直至停氧,剂量调整到 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,且每周根据体重调整剂量。对照组立即停用咖啡因治疗,继续用氧。在以下情况下可考虑重新使用咖啡因:(1)患儿发生 AOP 复发,需除摆正体位、清理呼吸道及刺激以外的其他干预;(2)主治医师根据病情判断患儿需要重新使用。研究推荐在患儿预计出院前至少 5 d 停用咖啡因,以观察患儿在无咖啡因作用下的呼吸情况是否稳定。

1.2.2 结局指标

本研究主要结局指标包括 AOP 复发、重复使用咖啡因、停用咖啡因时间、用氧时间及住院时间;次要结局指标包括中重度支气管肺发育不良、无创及有创机械通气时间、住院费用;安全结局指标包括 II 级及

以上新生儿坏死性小肠结肠炎、喂养不耐受、心动过速及体重增长情况。支气管肺发育不良诊断参考 2018 年美国国立儿童健康与人类发展研究所(National Institute of Child Health and Human Development, NICHD)标准^[6]。新生儿坏死性小肠结肠炎诊断参考 Bell 分级标准^[7]。喂养不耐受定义为胃残留量>上次喂养量的 50%且合并呕吐、腹胀、氧饱和度下降,以及需要降低喂养量或改变喂养方式(持续泵奶、延长泵奶时间等)的情况^[8]。心动过速为心率>180 次/min,且持续至少 5 s^[9]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS27.0 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用两独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例

数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组主要结局指标比较

与对照组比较,干预组停用咖啡因纠正胎龄更大,住院时间更长,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组 AOP 复发率、咖啡因重复使用率、用氧时间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 两组主要结局指标比较

项目	干预组($n=108$)	对照组($n=111$)	$\chi^2/t/Z$	P
AOP 复发[$n(\%)$]	13(12.04)	16(14.41)	0.269	0.604
咖啡因重复使用[$n(\%)$]	6(5.56)	10(9.01)	0.964	0.326
停用咖啡因纠正胎龄($\bar{x} \pm s$, 周)	35.90 \pm 1.70	34.40 \pm 1.50	6.929	<0.001
用氧时间[$M(Q_1, Q_3)$, d]	10.0(6.0, 17.0)	10.0(5.5, 16.0)	0.022	0.982
住院时间($\bar{x} \pm s$, d)	64.62 \pm 20.60	57.96 \pm 17.68	2.570	0.011

表 3 两组次要结局指标比较

项目	干预组($n=108$)	对照组($n=111$)	χ^2/Z	P
中重度支气管肺发育不良[$n(\%)$]	40(37.04)	36(32.43)	0.512	0.474
有创机械通气[$n(\%)$]	2(1.85)	1(0.90)		0.618
无创机械通气[$n(\%)$]	10(9.26)	13(11.71)	0.350	0.554
住院费用[$M(Q_1, Q_3)$, 万元]	2.8(1.9, 4.1)	2.5(1.5, 3.9)	1.561	0.118

表 4 两组安全性结局指标比较

项目	干预组($n=108$)	对照组($n=111$)	χ^2/t	P
\geq II 级坏死性小肠结肠炎[$n(\%)$]	5(4.63)	7(6.31)	0.297	0.586
喂养不耐受[$n(\%)$]	28(25.93)	30(27.03)	0.034	0.854
心动过速[$n(\%)$]	7(6.48)	8(7.21)	0.045	0.832
体重增长速率($\bar{x} \pm s$, g/d)	24.5 \pm 10.8	25.3 \pm 11.2	0.538	0.591

3 讨论

本研究显示,14.41%的早产儿在常规停用咖啡因后发生 AOP 复发,与 PRAKASH 等^[10]研究结果类似。与对照组比较,延长咖啡因使用并不能减少 AOP 复发风险。咖啡因的药理作用主要是拮抗腺苷受体,腺苷受体的表达程度在很大程度上影响了咖啡因的效果^[11-12]。动物实验表明,颈动脉体中腺苷受体的表达在出生后 1 周相对恒定,在 2 周后逐渐下降^[11]。虽然新生儿腺苷受体表达的动态变化尚不明确,但提示咖啡因治疗 AOP 的有效性可能仅限于一个特定的阶段,且通常是在新生儿早期更有效。本研究评估常规停药后延长咖啡因使用的效果,评估时间偏晚,可能导致咖啡因干预效果欠佳。

此外,动脉血氧水平也影响咖啡因的疗效。低氧状态下颈动脉体化学感受器的敏感性增强,可导致更严重的呼吸抑制和更频繁的 AOP 发生^[13]。本研究

2.2 两组次要结局指标比较

两组中重度支气管肺发育不良发生率、机械通气使用率、住院费用比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

2.3 两组安全性结局指标比较

两组 \geq II 级坏死性小肠结肠炎、喂养不耐受、心动过速发生率及体重增长速率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

中给予早产儿氧气治疗,用以维持其正常血氧饱和度,可能在一定程度上导致颈动脉体“沉默”,从而减弱咖啡因的作用^[14]。一项针对 21 例晚期早产儿的前瞻性研究表明,与咖啡因治疗比较,氧气治疗对减少 AOP 发生的疗效更明显^[15]。当然,目前并不能得出氧气治疗在晚期 AOP 管理方面优于咖啡因的结论。考虑咖啡因可以刺激呼吸中枢^[16]、增强呼吸肌力^[17],且具有神经保护作用^[18],仍然是晚期 AOP 防治重要的药物选择。

本研究采用了 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的枸橼酸咖啡因标准维持剂量。药代动力学模型分析表明,在新生儿出生后前 8 周给予 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的维持剂量可达到的咖啡因血药浓度在 15 mg/L 以上,属于推荐的起效浓度 $15 \sim 20 \text{ mg/L}$ ^[19]。另一项试验发现,给予晚期早产儿相同维持剂量可以在出生后第 2 周达到 26.1 mg/L 的中位唾液浓度^[20]。然而,新生儿出生后

咖啡因清除能力仍不断增强,半衰期逐渐缩短,可以预期如果维持剂量不变,在某个时间节点后其血药浓度可降低至有效范围以下^[21]。因此,在防治晚期 AOP 上可能需要更高的咖啡因剂量。OLIPHANT 等^[20]研究证实,相比于 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的维持剂量, $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的维持剂量可以更有效地减少 AOP 发生。

本研究同时显示,两组在用氧时间、咖啡因重复使用率、中重度支气管肺发育不良发生率及机械通气使用率方面无明显差异($P > 0.05$)。然而,干预组停用咖啡因时间更晚,且较对照组住院时间延长。延迟出院可能对早产儿及其家庭带来额外负担。尽管本研究两组住院费用无明显差异,但一项纳入 314 811 例极早产儿的研究显示,增加 8 d 的住院时间将导致额外的 28 576 美元的医疗支出^[22]。国内吴松杰等^[23]研究也提示,新生儿重症监护病房延长 2 周的住院时间将增加 25 504.6 元的住院费用。此外,延长住院时间还会增加患儿院内感染风险^[24],噪音和光线暴露可能对早产儿神经发育产生负面影响^[25],还可能影响监护人和早产儿互动关系建立,增加监护人的压力水平^[26]。

本研究存在一些局限性,未评估和比较不同咖啡因剂量的疗效。鉴于咖啡因的疗效与剂量密切相关^[16,18,27],采用不同咖啡因剂量进行干预,可能找到对晚期早产儿临床受益最大的维持剂量。同时,本研究未开展随访,干预组出院时纠正胎龄更大,预计出院后可能健康状况更好,且家庭护理费用更低。因此,随访研究可能更有助于全面评估这种以停氧为目标导向确定咖啡因疗程方案的有效性及其成本效益。

综上所述,以停氧为目标导向确定咖啡因疗程的用药方案不能减少氧依赖 AOP 复发风险及氧依赖,且有可能导致住院时间延长。因此,建议开展更大样本量及随访性研究,进一步评估这种干预措施的有效性及其成本效益。

参考文献

- [1] OLIPHANT E A, HANNING S M, MCKINLAY C J D, et al. Caffeine for apnea and prevention of neurodevelopmental impairment in preterm infants: systematic review and meta-analysis[J]. *J Perinatol*, 2024, 44(6): 785-801.
- [2] GEE J, CONCETTA R, RUDDY A, et al. Risk for neurodevelopmental disorders in preterm infants less than 1 250 grams birth weight with post-discharge obstructive sleep apnea and sleep-related issues[J]. *Am J Med Sci*, 2024, 367: S293-294.
- [3] MIAO Y, ZHOU Y, ZHAO S, et al. Comparative efficacy and safety of caffeine citrate and aminophylline in treating apnea of prematurity: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2022, 17(9): e0274882.
- [4] BRUSCHETTINI M, BRATTSTRÖM P, RUSSO C, et al. Caffeine dosing regimens in preterm infants with or at risk for apnea of prematurity[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 4(4): CD013873.
- [5] SCHMIDT B. Caffeine for apnea of prematurity: too much or too little of a good thing[J]. *J Pediatr*, 2023, 259: 113488.
- [6] HIGGINS R D, JOBE A H, KOSO-THOMAS M, et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop[J]. *J Pediatr*, 2018, 197: 300-308.
- [7] LUESCHOW S R, BOLY T J, JASPER E, et al. A critical evaluation of current definitions of necrotizing enterocolitis[J]. *Pediatr Res*, 2022, 91(3): 590-597.
- [8] ALBRAIK R K, SHATLA E, ABDULLA Y M, et al. Neonatal feeding intolerance and its characteristics: a descriptive study[J]. *Cureus*, 2022, 14(9): e29291.
- [9] JOSHI A, HUMAGAIN S. Neonatal arrhythmia[J]. *Kathmandu Univ Med J*, 2020, 18(72): 430-433.
- [10] PRAKASH R, POURNAMI F, PRABHAKAR J, et al. Duration of caffeine for apnea of prematurity—a randomized controlled trial[J]. *Indian J Pediatr*, 2021, 88(12): 1174-1179.
- [11] MITCHELL L, MACFARLANE P M. Mechanistic actions of oxygen and methylxanthines on respiratory neural control and for the treatment of neonatal apnea[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2020, 273: 103318.
- [12] MOTA-ROJAS D, VILLANUEVA-GARCIA D, HE-RNANDEZ-AVALOS I, et al. Cardiorespiratory and neuroprotective effects of caffeine in neonate animal models[J]. *Animals*, 2023, 13(11): 1769.
- [13] PRABHAKAR N R, PENG Y J, NANDURI J. Carotid body hypersensitivity in intermittent hypoxia and obstructive sleep apnoea[J]. *J Physiol*, 2023, 601(24): 5481-5494.
- [14] KOUCKY V, KOUCKA P, KOUCKY M. Hyperoxic ventilatory response in infants is related to nocturnal hypoxaemia[J]. *ERJ Open Res*, 2024, 10(1): 00512-2023.

- [15] SEPPA-MOILANEN M, ANDERSSON S, RAN-TAKARI K, et al. Caffeine and supplemental oxygen effectively suppress periodic breathing with only minor effects during long episodes of apnoea in preterm infants [J]. *Acta Paediatr*, 2019, 108(3):443-451.
- [16] GASPAR C, ROCHA C, BALTEIRO J, et al. Effects of caffeine on cerebral blood flow [J]. *Nutrition*, 2024, 117:112217.
- [17] DASSIOS T, VERVENIOTI A, DIMITRIOU G. Respiratory muscle function in the newborn: a narrative review [J]. *Pediatr Res*, 2022, 91(4):795-803.
- [18] SZATKOWSKI L, FATEH S, ABRAMSON J, et al. Observational cohort study of use of caffeine in preterm infants and association between early caffeine use and neonatal outcomes [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2023, 108(5):505-510.
- [19] KOCH G, DATTA A N, JOST K, et al. Caffeine citrate dosing adjustments to assure stable caffeine concentrations in preterm neonates [J]. *J Pediatr*, 2017, 191:50-56. e1.
- [20] OLIPHANT E A, MCKINLAY C J, MCNAMARA D, et al. Caffeine to prevent intermittent hypoxaemia in late preterm infants: randomised controlled dosage trial [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2023, 108(2):106-113.
- [21] LONG J Y, GUO H L, HE X, et al. Caffeine for the pharmacological treatment of apnea of prematurity in the nicu: dose selection conundrum, therapeutic drug monitoring and genetic factors [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:681842.
- [22] EDWARDS E M, GREENBERG L T, EHRET D E Y, et al. Discharge age and weight for very preterm infants: 2005—2018 [J]. *Pediatrics*, 2021, 147(2):e2020016006.
- [23] 吴松杰, 金学兰, 李源, 等. 新生儿重症监护病房医院感染的直接经济损失研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(7):1110-1113.
- [24] SISAY E A, MENGISTU B L, TAYE W A, et al. Length of hospital stay and its predictors among neonatal sepsis patients: a retrospective follow-up study [J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15:8133-8142.
- [25] FU M, SONG W, YU G, et al. Risk factors for length of NICU stay of newborns: a systematic review [J]. *Front Pediatr*, 2023, 11:1121406.
- [26] SOUSA F P, CURADO M A S. Parental stress in the neonatology unit-The influence of hospital stay length and neonatal unit differentiation [J]. *J Neonatal Nurs*, 2023, 29(3):506-510.
- [27] 涂秀英, 范娟, 王建辉. 不同剂量咖啡因治疗早产儿呼吸暂停的效果及对体重增长的影响 [J]. *重庆医学*, 2021, 50(10):1676-1679.

(收稿日期:2024-03-02 修回日期:2024-05-28)

(编辑:袁皓伟)

(上接第 2333 页)

- [19] ZENG S X, CHEN H L, YIN X F, et al. Capsule endoscopy successfully diagnosed Henoch-Schönlein purpura in a patient with small intestine involvement [J]. *Endoscopy*, 2023, 55(Suppl. 1):322-323.
- [20] SHANG X P, WU J G, CHENG Y, et al. Epidemiology and clinical characteristics of Henoch-Schönlein purpura associated with mycoplasma pneumoniae infection in 131 children in Hubei Province, China [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2021, 13(1):e2021037.
- [21] YANG Y, SHU J, MU J, et al. Clinical analysis of 99 children with Henoch-Schönlein purpura complicated with overt gastrointestinal bleeding [J]. *Clin Rheumatol*, 2022, 41(12):3783-3790.
- [22] 中华医学会儿科学分会免疫学组, 中华儿科学志编辑委员会, 中国儿童风湿免疫病联盟. 中国儿童 IgA 血管炎诊断与治疗指南(2023) [J]. *中华儿科杂志*, 2023, 61(12):1067-1076.
- [23] NIKOLAISHVILI M, PAZHAVA A, DI LERNIA V. Viral infections may be associated with Henoch-Schönlein purpura [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(2):697.
- [24] 宋瑛, 石杰如, 唐子斐, 等. 十二指肠降部黏膜免疫荧光试验辅助诊断过敏性紫癜的价值及临床局限性 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2016, 11(6):450-454.
- [25] 马鹏飞, 储婧, 龙云, 等. 腹型过敏性紫癜内窥镜检查及病理学特点 [J]. *安徽医学*, 2021, 42(2):132-135.

(收稿日期:2023-12-28 修回日期:2024-03-28)

(编辑:袁皓伟)