

水合氯醛制剂的研究及应用综述

陆 华^{1*}, 何成章¹, 陈贞伶¹, 黄仁彬^{2#} (1. 广西医科大学第一附属医院药学部, 南宁 530021; 2. 广西医科大学药学院, 南宁 530021)

中图分类号 R971^{+.3} 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)08-1021-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.08.20



摘要 水合氯醛是一种安全有效的镇静催眠药,患者在服药后通常可快速镇静或入睡,在儿童镇静方面具有较大的临床价值和现实需求。但由于水合氯醛本身的性质及环境温度、光线等各种因素对其稳定性的影响,水合氯醛相关制剂仍多以医院制剂的形式应用于临床,因此开发单剂量、长效期并能进行自动化大批量生产的水合氯醛制剂,是其后续开发的前景和目标。基于此,本研究通过检索中英文数据库,收集有关水合氯醛各种制剂及其临床应用的相关文献,并进行了综述。

关键词 水合氯醛;制剂;临床应用

Review on research and application of chloral hydrate preparations

LU Hua¹, HE Chengzhang¹, CHEN Zhenling¹, HUANG Renbin² (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. School of Pharmacy, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

ABSTRACT Chloral hydrate is a safe and effective sedative hypnotic medicine. Patients can usually calm down or fall asleep quickly after taking it. It has great clinical value and practical needs in children's sedation. However, the nature of chloral hydrate itself and various factors such as ambient temperature and light affect its stability of the preparation, most of chloral hydrate preparations are still used in clinic in the form of hospital preparations. Therefore, developing chloral hydrate preparation with single dose, long validity period and automatic mass production is the prospect and goal of its subsequent development. Based on it, this study collects and reviews the relevant literatures on various preparations of chloral hydrate and their clinical application by searching the Chinese and English databases.

KEYWORDS chloral hydrate; preparation; clinical application

水合氯醛是一种安全有效的镇静催眠药,主要通过抑制脑干网状结构上行激活系统而引起患者近似生理性的睡眠。该药小剂量能产生镇静作用,较大剂量有抗惊厥作用,正常剂量无毒且较安全,患者在服药后可快速镇静或入睡,作用可持续6~8 h。水合氯醛对中枢神经系统的抑制作用较强,但在治疗剂量下,由于其半衰期短,使得其体内代谢较快,所以不易在体内蓄积而诱发中毒现象,不良反应发生率较低,患者苏醒后一般无头昏或不适感^[1]。20世纪50年代就有关于水合氯醛制剂的报道^[2]。时至今日,水合氯醛的临床使用经验丰富、安全性好,患者在服药后通常可快速镇静或入睡,尤其在儿童镇静方面具有较大的临床价值和现实需求。但由于水合氯醛本身的性质及环境温度、光线等各种因素对其稳定性的影响,水合氯醛相关制剂仍多以医院制剂的形式存在,极大地影响了临床的供应,也限制了该药的作用和价值,故有必要结合现代高新科技手段对水合氯醛制剂进行二次开发,以延长其保质期、提高其产能

供应。基于此,本研究通过检索中国知网、万方数据、维普网、中国生物医学文献服务系统等中文数据库和美国国立医学图书馆(the National Center for Biotechnology Information)数据库,收集水合氯醛制剂的相关研究报道并进行汇总、分析,综述水合氯醛各种制剂的应用及发展现状,并重点就其溶液剂在儿科的使用及管理情况进行探讨,以期为其进一步研发提供参考。

1 水合氯醛相关制剂

1.1 β -环糊精包合物

从20世纪80年代开始就有关于水合氯醛 β -环糊精包合物的研究。韩基文等^[3]提供了水合氯醛 β -环糊精包合物颗粒剂的制备处方,包括水合氯醛10 g、淀粉10 g、柠檬酸2.5 g、糖精钠0.01 g、乳糖10 g、 β -环糊精15 g、羧甲基纤维素钠胶浆适量、柠檬香精适量、蔗糖适量,总量为100 g。该水合氯醛 β -环糊精包合物颗粒剂在临床上的用法为:成人每次1袋(10 g),用10~20 mL温水冲服;小儿、婴儿酌情减量。王世岭等^[4]研究认为,一定浓度范围内的 β -环糊精不仅对水合氯醛制剂的含量测定无明显影响,而且对水合氯醛有一定的稳定作用,且该稳定作用随 β -环糊精浓度的增加而增强,提示 β -环糊精可作为水合氯醛制剂的稳定剂,以延长制剂的贮存时

* 主任药师,硕士生导师,博士研究生。研究方向:医院制剂开发。E-mail: hualude@sina.com

通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:药物制剂开发。E-mail: huangrenbin518@163.com

间。有学者采用研磨法制备10%水合氯醛 β -环糊精固体包合物,其不仅可有效矫除水合氯醛的异臭和苦味,而且可明显提高制剂的稳定性^[5]。另有学者对水合氯醛溶液处方进行了优化,得最优处方为水合氯醛10 g、单糖浆14 mL、4% β -环糊精饱和水溶液50 mL、甜菊素0.04 g,用蒸馏水加至100 mL^[6]。该研究表明, β -环糊精对水合氯醛溶液有很好的稳定作用,可作为稳定剂以延长制剂的贮存时间(尤其在夏天室内温度较高时),但其临床效果如何尚有待继续考察。

上述文献均集中发表于20世纪80~90年代,仅简单、笼统地描述了 β -环糊精包合水合氯醛制成相应制剂的处方、制法及应用,未详细描述含量测定及稳定性考察相关内容,也未提供水合氯醛制剂有效期的具体数据。直到2002年,才有文献对该剂型进行了更详细的报道,如宋永熙等^[7]用 β -环糊精包合水合氯醛制备胶浆剂,以掩盖水合氯醛的异味及刺激性,其具体制法为:取一定量的琼脂,加适量蒸馏水,加热使溶解;取少许淀粉,加少量蒸馏水,调成糊状;将两者混合并于室温下不断搅拌,用纱布过滤,得胶浆,待用。取 β -环糊精4 g,加热蒸馏水100 mL,混匀,放冷,倾出上清液,即得4% β -环糊精饱和水溶液。另称取水合氯醛10 g,加蒸馏水使完全溶解后,倾入4% β -环糊精饱和水溶液中,不断搅拌,然后加入上述胶浆中搅匀,加蒸馏水至100 mL,即得。制备时,应控制好淀粉的用量(1%为佳)。与此同时,该研究采用初匀速法预测了上述水合氯醛胶浆剂在室温下的贮存时间,结果显示,上述制剂可贮存近50 d。

另有学者将水合氯醛用 β -环糊精包合后制成干糖浆剂,以增加水合氯醛在水中的溶解度,促进药物吸收、改善药物口感,同时减少水合氯醛对胃黏膜的刺激、提高其临床应用价值^[8]。该研究采用饱和水溶液法制备水合氯醛 β -环糊精包合物,再用湿法制粒技术制备其干糖浆剂,具体操作如下:将水合氯醛、乳糖、糊精、蔗糖于60℃下预干燥3 h,再粉碎过100目筛;先称取通过饱和水溶液法制备的水合氯醛 β -环糊精包合物,按处方量分别加入糊精、蔗糖、乳糖、阿斯巴甜等辅料,以等量递增法混合均匀,以20%羟丙基甲基纤维素(hydroxypropyl methylcellulose, HPMC)乙醇溶液为黏合剂,用16目筛制粒后置于40℃烘箱中干燥;用16目筛整粒,同时喷洒0.5%甜橙香精并混合均匀,用复合铝膜包装,制得每袋含主药50 mg的水合氯醛 β -环糊精包合物干糖浆剂。该法制得的干糖浆剂含糖量为60%,水合氯醛溶解完全,液体味甜气芳香,口感较好;水合氯醛含量约为25 mg/g,以临床儿童常用口服剂量(4~6 mg/kg)折算,儿童每次给药剂量仅为0.5~1袋,其顺应性较好^[8]。

1.2 栓剂

刘忠雁等^[9]指出,口服水合氯醛有穿透性臭气及腐蚀性苦味,易引起恶心、呕吐、胃肠道反应等,患儿难以

接受,服药时极易哭闹、呛咳,从而加重呕吐,导致药物摄入量不足,最终影响镇静效果;而采用5%、10%水合氯醛溶液以灌肠的方式给药,则易刺激患儿肛门括约肌,进而使直肠反射性扩张并松弛,导致药液被排出,从而使镇静失败。因此,该团队自制了一种水合氯醛栓剂,其处方含水合氯醛25 g、聚山梨酯80适量、半合成脂肪酸甘油酯100 g,具体制法为:取半合成脂肪酸甘油酯置水浴中加热熔化,加入聚山梨酯80并使温度降至约50℃,分批加入水合氯醛,迅速搅拌至将凝,注入栓膜中,凝固、刮平、取出、包装,制成100粒水合氯醛栓剂,每粒含水合氯醛0.25 g。其鉴别内容包括:取本品适量(相当于水合氯醛20 mg),加入氢氧化钠试液2 mL,加热、搅拌,即产生氯仿臭气。该团队的研究结果还显示,与常规水合氯醛溶液灌肠的镇静效果相比,该栓剂的起效时间更短,维持时间更长,在药液外溢和减少重复给药方面均具有溶液灌肠不可比拟的优势。但该研究并没有提供水合氯醛栓剂的质量控制标准及稳定性考察结果,目前也仅检索到这1篇有关水合氯醛栓剂的文献。

1.3 糖浆剂

糖浆剂能掩盖水合氯醛的不良气味,改善口感,降低口服给药对胃肠道的刺激,故深受儿科临床欢迎^[10]。糖浆剂因增加了药物黏度、延长了其在口腔和胃肠道中的滞留时间,故生物利用度较高^[11]。赵蕾等^[12]提供的水合氯醛糖浆剂处方为:水合氯醛10 g、羧甲基纤维素钠0.3 g、单糖浆53 mL、5%羟苯乙酯0.5 mL,加纯化水至100 mL。经该团队考察,防腐剂羟苯乙酯的用量在0.025%时,其抑菌效果最为理想。与此同时,该团队对其产品质量提出了要求,即水合氯醛糖浆剂的pH应为4.0~6.0,相对密度不得小于1.10。

在进行含量测定时,研究者常会发现水合氯醛糖浆剂含量偏低的现象,高明^[13]认为,化学因素可能是导致水合氯醛含量测定结果偏倚的主要原因,即半缩醛可以和醇羟基反应生成缩醛,此产物对碱比较稳定。在制作糖浆时,处方中的蔗糖由于加热而分解成葡萄糖和果糖,葡萄糖的互变异构体包括醛式和半缩醛式,由于水合氯醛的2个羟基代替了醛基,失去了原有醛的性质,因此考虑可能是糖浆中葡萄糖和水合氯醛发生化学反应生成了对碱较稳定的缩醛,从而导致糖浆剂中游离水合氯醛含量的减少。

Bustos-Fierro等^[14]在室温和冷藏条件下使用避光玻璃瓶对7%的水合氯醛糖浆剂进行单剂量和多剂量分装,并研究其稳定性。结果显示,在6个月的观察期内,上述分装糖浆剂中水合氯醛的含量均可保持在标示量的98%以上,且外观、pH、气味、相对密度、微生物学检查均符合2007年版《美国药典》《美国国家处方集(第25册)》(USP30-NF25)对非灭菌制剂的质量要求,表明无论是单剂量还是多剂量分装,无论是室温还是冷藏条件

下贮存,该水合氯醛糖浆剂在6个月的保质期内均可保持稳定。赵可新等^[15]通过稳定性考察研究发现,当水合氯醛糖浆剂存放超过90 d,或37℃恒温下存放超过60 d,或紫外线照射超过15 d,或受碱性物质铵试液的影响,其主要成分水合氯醛均可发生分解,使得其含量降低,尤以紫外线照射及碱性物质的影响最为突出,因此该团队建议,水合氯醛不宜用热水配制或加热溶解,不宜与碱性物质配伍,宜新配现用并尽量避光贮存,以免降低其治疗作用或引起副反应。

1.4 溶液剂

水合氯醛溶液剂是临床辅助检查前常用的镇静药,其胃肠道吸收率高、起效速度快,且较苯二氮草类等其他药物更加经济、方便^[16-18]。水合氯醛口服溶液剂已在日本、澳大利亚、英国和瑞士注册上市,但在我国仅作为医院制剂在临床使用^[19-20]。虽然水合氯醛溶液剂是由水合氯醛溶于蒸馏水直接配制而成,工艺简单,但其稳定性易受环境温度、光线等多种外界因素的影响。目前国内已有多篇文献指出,水合氯醛溶液剂在室温条件下的贮存时间不长,如需久贮,则应置于冰箱中低温冷藏;同时,该制剂在避光和冷藏条件下,最长有效期也不宜超过12个月^[11,21-25]。

2 临床应用

目前,水合氯醛的相关制剂主要有水合氯醛 β -环糊精包合物、栓剂、糖浆剂、溶液剂等。由于水合氯醛本身性质的不稳定性、制备工艺的复杂性以及各种辅料的干扰、包装材料的选择,加之检测方法缺乏专属性、贮存条件的相关研究有限、业界对其分解产物的认识不充分等原因,导致水合氯醛的许多剂型尚缺少系统研究,故其临床应用报道最多的剂型仍然是溶液剂,以口腔或直肠给药的方式应用于儿童镇静^[26]。相关研究证实,水合氯醛制剂用于儿童程序化镇静的有效性好、不良反应少、价格低廉,是儿科临床常用的镇静药物^[27]。虽然可供临床选择的镇静催眠药较多,如地西洋、咪达唑仑、右美托咪啶、氯胺酮和巴比妥等,但大多需要肌肉或静脉注射,儿童用药的顺应性较差^[20,28]。

国内研究表明,以10%水合氯醛溶液灌肠用于婴幼儿镇静安全有效,且较口服给药起效更快^[29]。关翠柳^[30]的研究表明,就水合氯醛溶液剂而言,1岁左右的婴幼儿以口服给药的镇静效果为佳,而18个月以上儿童则以灌肠给药的镇静效果更好,且不良反应发生率更低。此外,水合氯醛溶液剂还可用于罹患特殊疾病的患儿,如该制剂(剂量50 mg/kg)可用于接受心脏彩色多普勒超声检查的先天性心脏病患儿的镇静,且安全、有效^[31]。

国外也有关于水合氯醛溶液剂的使用报道:2008年,美国急诊医师协会在《儿科急诊镇静治疗的重点关注及临床措施》中推荐,儿童在无痛检查前使用水合氯醛镇静是有效的^[32];2010年,英国国家卫生与保健研究

所在《19岁以下镇静剂的选择:用于诊断和治疗程序》中推荐,水合氯醛可用于15 kg以下患儿的无痛检查前镇静^[33]。在用法用量方面,2017年,《英国国家儿童处方集》和《英国眼科学杂志》针对眼病患儿使用水合氯醛镇静安全性、有效性进行的系统评价显示,水合氯醛在新生儿中的给药剂量为30~50 mg/kg,最大剂量为100 mg/kg;1个月~11岁儿童的给药剂量为30~50 mg/kg,最大剂量不超过1 g;12~17岁儿童的给药剂量为1~2 g;均应在检查前45~60 min给药^[34-35]。与国外相比,国内的推荐剂量稍小,《小儿手术室外麻醉/镇静专家共识(2017版)》建议,儿童深度镇静的用量为10%水合氯醛50 mg/kg,最大剂量不超过1 g/d;不足1个月的早产儿、新生儿、重症先天性心脏病患儿,起始剂量需要酌情减至20~40 mg/kg^[36]。美国、加拿大、新西兰、瑞士以及中国的药品不良反应监测机构均未发布水合氯醛不良反应相关信息通报^[9]。

结合上述文献资料及国内现状分析,目前许多医疗机构、特别是妇幼保健院对于水合氯醛溶液剂的需求量较大。但仍需注意的是,水合氯醛不当使用会造成较大的副作用,业内已将其纳入高危药品管理:2008年,美国医疗安全协会将水合氯醛(口服制剂)列为高危药品管理^[37];2012年,我国《高危药品分级管理策略及推荐目录》也将水合氯醛溶液定为B级,指出其使用频率较高,一旦使用错误将会给患者造成严重损伤^[38]。国内的调查研究还发现,部分10%水合氯醛溶液的包装规格明显大于实际使用剂量,存在患者过量误服的风险,且剩余药品处理不当还可能污染环境^[39],故有必要改进其包装规格,以方便患者服用、减少药品浪费、降低患者过量误服风险。

3 结语

基于水合氯醛在儿童镇静方面的临床价值及其现有制剂的研发进展,结合目前临床对该药的单剂量包装需求,有必要对水合氯醛制剂进行二次开发,以延长其保质期、提高其产能。虽然近期有国内报道显示,已有生产厂家生产了儿童专用的水合氯醛灌肠剂并取得了相关专利^[40],但该产品在实际使用时需要特殊的灌肠装置,且价格相对昂贵、保质期相对较短(仅1年有效期),使得其临床应用受到了限制,仍有进一步开发的空间。因此,研究者可参考国外上市的同类产品^[20],开发单剂量、长效期并能满足自动化大批量生产和市场供应的水合氯醛制剂。

参考文献

- [1] 徐叔云.中华临床药理学:上册[M].北京:人民卫生出版社,2003:579.
- [2] 张菊生.我院是如何解决缺药困难的?[J].中国药学杂志,1957,5(5):224.
- [3] 韩基文,李安民.水合氯醛颗粒剂的制备[J].西北药学杂

- 志, 1988, 3(4): 47.
- [4] 王世岭, 孔凡凤. β -环糊精对水合氯醛稳定性的影响[J]. 中国药理学杂志, 1994, 29(12): 732-734.
- [5] 栾中山, 迟强. 水合氯醛 β -环糊精包合物的研究[J]. 解放军医学高等专科学校学报, 1998, 26(3): 49-52.
- [6] 甘志萍, 李桂英, 杨连菊. 水合氯醛溶液处方的改进[J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19(6): 371.
- [7] 宋永熙, 李丽莹, 李倩梅. 水合氯醛胶浆剂的制备及稳定性预测[J]. 天津药学, 2002, 14(2): 48.
- [8] 杜倩, 吴铭, 倪璐璐, 等. 水合氯醛 β -环糊精包合物干糖浆剂的制备与质量控制[J]. 中国药房, 2012, 23(25): 2365-2366.
- [9] 刘忠雁, 刘梅. 水合氯醛在婴幼儿镇静给药方法中的应用[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(29): 84-85.
- [10] 孙力, 刘淑贤. 合理诱导在婴幼儿水合氯醛镇静中的作用[J]. 护理研究, 2013, 27(9): 820-821.
- [11] 张凤仙. 水合氯醛溶液的配制及使用注意事项[J]. 海峡药学, 2002, 14(3): 10-11.
- [12] 赵蕾, 唐辉, 袁天荣, 等. 水合氯醛糖浆生产工艺的研究[J]. 现代中药研究与实践, 2014, 28(4): 38-40.
- [13] 高明. 糖浆影响水合氯醛合剂含量测定因素的探讨[J]. 中国药理学杂志, 1983, 18(3): 8-10.
- [14] BUSTOS-FIERRO C, OLIVERA M E, MANZO P G, et al. Stability evaluation of 7% chloral hydrate syrup contained in mono and multi-dose bottles under room and refrigeration conditions[J]. Farm Hosp, 2013, 37(1): 4-9.
- [15] 赵可新, 徐列兵. 水合氯醛合剂中水合氯醛稳定性考察试验[J]. 医学理论与实践, 2005, 18(1): 4-5.
- [16] 王倩, 许静, 季兴. 门诊患儿安全应用水合氯醛镇静的经验[J]. 药学与临床研究, 2018, 26(1): 63-65.
- [17] 吴颖, 王旭梅. 水合氯醛用于婴幼儿镇静的研究进展[J]. 实用临床护理学杂志, 2018, 3(25): 128-129.
- [18] 林晓芳. 水合氯醛溶液院内用于儿童人群的规范化管理与风险控制探讨[J]. 中国现代医生, 2018, 56(16): 109-111.
- [19] 陈哲, 林茂, 曾力楠, 等. 水合氯醛口服溶液用于儿童镇静催眠安全性的系统评价[J]. 中国药房, 2020, 31(9): 1124-1131.
- [20] CHEN Z, LIN M, HUANG Z Y, et al. Efficacy of chloral hydrate oral solution for sedation in pediatrics: a systematic review and meta-analysis[J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13: 2643-2653.
- [21] 唐城, 马小华, 陶亮, 等. 高效液相色谱法测定水合氯醛口服溶液含量[J]. 中国药品标准, 2021, 22(2): 182-186.
- [22] 崔玉芳, 朱健美. 影响10%水合氯醛溶液pH值的原因[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(86): 215-216.
- [23] 张凤仙. 水合氯醛溶液的配制及使用注意事项[J]. 海峡药学, 2002, 14(3): 10-11.
- [24] 冯家星, 李惠民, 邢丽娜, 等. 水合氯醛溶液稳定性的影响因素及有效期预测[J]. 化工科技, 2020, 28(1): 37-40.
- [25] 刘佳, 姜清华, 杨跃辉. 水合氯醛溶液稳定性考察[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(8): 720-721.
- [26] 张华, 石磊. 水合氯醛溶液中主成分稳定性考察[J]. 中国药师, 2014, 17(1): 168-169.
- [27] 王晓娜, 甘双兰, 张世梅. 水合氯醛口服与保留灌肠用于婴幼儿镇静的效果比较[J]. 中西医结合护理(中英文), 2019, 5(12): 99-100.
- [28] 刘克锋, 杨勇杰, 张晓坚, 等. 鼻内给予右美托咪定对比口服水合氯醛用于儿童程序化镇静有效性和安全性的Meta分析[J]. 中国药房, 2020, 31(4): 484-489.
- [29] 梁雪梅. 10%水合氯醛在小儿行MR扫描中的应用体会[J]. 北方药学, 2015, 12(3): 189.
- [30] 关翠柳. 水合氯醛不同给药途径对不同年龄段婴幼儿镇静效果比较[J]. 中国卫生标准管理, 2020, 11(15): 98-100.
- [31] 金立红, 卞勇, 张马忠. 水合氯醛用于先天性心脏病患儿行心脏彩色多普勒超声检查时的镇静效果[J]. 上海医学, 2015, 38(12): 909-912.
- [32] MACES E, BROWNL A, FRANCIS L, et al. Clinical policy: critical issues in the sedation of pediatric patients in the emergency department[J]. Ann Emerg Med, 2008, 51(4): 378-399.
- [33] National Institute for Health and Care Excellence(NICE). Sedation in under 19s: using sedation for diagnostic and therapeutic procedures[EB/OL]. (2010-12-15)[2021-07-11]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg112>.
- [34] British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society. British national formulary for children[M]. 2016-2017 edition. London: BMJ Group and Pharmaceutical Press, 2016: 1-23.
- [35] MATAFTSI A, MALAMAKI P, PROUSALI E, et al. Safety and efficacy of chloral hydrate for procedural sedation in paediatric ophthalmology: a systematic review and meta-analysis[J]. Br J Ophthalmol, 2017, 101(10): 1423-1430.
- [36] 上官王宁, 尹宁, 左云霞, 等. 小儿手术室外麻醉/镇静专家共识: 2017版[EB/OL]. [2021-02-29]. <https://www.doc88.com/p-34361867341201.html?r=1>.
- [37] Institute for Safe Medication Practices. ISMP list of high-alert medications in acute care settings[EB/OL]. (2008-11-12)[2021-07-11]. <https://psnet.ahrq.gov/issue/ismps-list-high-alert-medications-acute-care-settings>.
- [38] 中国药学会医院药学专业委员会《用药安全项目组》. 高危药品分级管理策略及推荐目录[EB/OL]. [2021-07-11]. <https://bjyah.com/Html/News/Articles/714.html>.
- [39] 孔建, 杨根治, 朱珠. 我院成人使用水合氯醛溶液的处方分析及制剂规格探讨[J]. 中国药师, 2016, 19(11): 2091-2093.
- [40] 张丹丹, 吴洲. 水合氯醛灌肠剂与注射用苯巴比妥钠在儿童CT检查中镇静效果比较[J]. 河南医学研究, 2021, 30(31): 5873-5875.

(收稿日期: 2021-08-11 修回日期: 2022-02-20)
(编辑: 孙冰)