

· 专论 ·

建立完善符合中药特点的中药药学研究 技术指导原则体系

杨平, 阳长明*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

[摘要] 通过对国家药品监督管理局最新发布的《中药新药药材质量控制研究技术指导原则(试行)》《中药新药饮片炮制研究技术指导原则(试行)》《中药新药质量标准研究技术指导原则(试行)》3个中药药学技术指导原则的解读,对建立完善符合中药特点的中药药学研究技术指导原则体系的背景和思路进行介绍,强调应尊重中医药理论和传统用药经验,以质量源于设计、全过程质量控制和整体质量评价、分阶段研究和全生命周期管理的理念开展中药新药研究工作,以供业内同仁参考。

[关键词] 中药新药; 指导原则体系; 质量控制; 中药特点

[中图分类号] R288 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2020)12-1951-06

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20201106001

To Establish and Improve Guideline System for Pharmaceutical Research of Traditional Chinese Medicine with Characteristics of Traditional Chinese Medicine

YANG Ping, YANG Chang-ming*

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

[Abstract] This paper introduces the background and ideas for establishing and improving the guideline system for pharmaceutical research of traditional Chinese medicine (TCM) with the characteristics of TCM through the interpretations of three guidelines for pharmaceutical research of TCM, including guideline on quality control study of medicinal materials used for new TCM, guideline on processing study of herbal pieces used for new TCM and guideline on quality standards study of new TCM. It is emphasized to respect TCM theory and traditional medicine experience, to carry out the research of new TCM with the concept of quality by design, whole process quality control and whole quality evaluation, stage research and lifecycle management in order to provide reference for the industry.

[Keywords] new traditional Chinese medicine (TCM); guideline system; quality control; characteristics of TCM

2020年10月12日,国家药品监督管理局药品审评中心(以下简称“药审中心”)发布3个中药药学研究技术指导原则:《中药新药药材质量控制研究技术指导原则(试行)》《中药新药饮片炮制研究技术指导原则(试行)》《中药新药质量标准研究技术指导原则(试行)》^[1]。这是首次针对中药新药药材、饮片和质量标准研究制定专门的指导原则。其中,明确了应基于中药新药研究设计的需要,加强对源头药材、饮片以及质量标准的研究,完善中药制剂质量控制体系,以提高中药新药质量。上述

3个指导原则的制定遵循了中医药理论和传统用药经验,体现了质量源于设计、全过程质量控制、整体质量评价及分阶段研究的理念,旨在为中药新药药材的质量控制研究、饮片炮制技术研究和质量标准研究提供指导,建立完善符合中药特点的中药药学研究技术指导原则体系,更好地落实中药审评审批改革要求,引导中药新药研究高质量发展,促进中药传承创新发展。本文简要介绍3个中药药学研究技术指导原则的起草背景、设计理念和主要内容,以供业内同仁参考。

* [通信作者] 阳长明,主任药师、高级审评员,研究方向:药品技术审评; Tel: (010)85242875, E-mail: yangchm@cde.org.cn

1 背景介绍

1.1 落实中药审评审批改革要求

2015年《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》^[2]拉开了药品审评审批改革的序幕。随后,国家食品药品监督管理局颁布《关于药品注册审评审批若干政策的公告》^[3],新药注册审评思路和形式发生较大变化,中药审评理念和认识也在及时调整,以满足中药特点、适应药品审评审批改革的要求。2016年《中华人民共和国中医药法》^[4]的颁布对于继承和弘扬中医药,建立完善符合中医药特点的审批管理制度具有重要意义。2017年中共中央办公厅和国务院办公厅《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》^[5]明确指出“建立完善符合中药特点的注册管理制度和技术评价体系”“加强中药质量控制”。2018年国家药品监督管理局制定《中药饮片质量集中整治工作方案》^[6],要求强化中药新药注册管理,制定《中药材质量控制研究指导原则》,修订完善《中药原料前处理技术指导原则》。2019年《中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》^[7]再次强调要“改革完善中药注册管理。建立健全符合中医药特点的中药安全、疗效评价方法和技术标准。”新版《中华人民共和国药品管理法》(2019年修订)^[8]和《药品注册管理办法》(2020年修订)^[9]均对“建立和完善符合中药特点的技术评价体系”做了明确规定。从中共中央、国务院对药品医疗器械的监管改革精神,到《药品管理法》和《药品注册管理办法》等一系列政策法规都明确“建立和完善符合中药特点的技术评价体系”“加强中药质量控制”。

1.2 建立完善符合中药特点的中药药学研究技术指导原则体系

中药药学研究技术要求/指导原则最早可追溯到1993年卫生部药政管理局制定的《中药新药药学研究指南》。1999年国家药品监督管理局颁布了《中药新药研究的技术要求》,药学方面包括《中药新药制备工艺研究的技术要求》《中药新药质量标准研究的技术要求》等5个技术要求,2000年颁布了《大孔吸附树脂分离纯化中药提取液的技术要求(暂行)》《中药注射剂指纹图谱研究的技术要求(暂行)》。2005—2013年国家食品药品监督管理局分别颁布了《中药、天然药物提取纯化研究技术指导原

则》《中药、天然药物原料的前处理技术指导原则》《中药、天然药物稳定性研究技术指导原则》《已上市中药变更研究技术指导原则(一)》等系列指导原则。2014—2017年国家食品药品监督管理局颁布《中药、天然药物改变剂型研究技术指导原则》《中药资源评估技术指导原则》《中成药规格表述技术指导原则》等指导原则。目前,我国中药药学研究方面的技术要求/指导原则约37个,虽基本涵盖中药制剂研发、生产和上市后变更的各个阶段及生产工艺、质量标准 and 稳定性研究等环节,但内容较为分散,未形成体系,部分环节如药材、饮片等尚缺少专门的指导原则,缺乏基于中药特点的深入研究和探讨。

中药是在中医药理论指导下使用的药用物质及其制剂^[10]。中医药长期临床实践经验总结是中药新研发的源泉。中药复方新药研究大多是在已有临床应用经验和确切疗效的中药方剂基础上的研究,其“源于临床-证于实验-回归临床”的研究过程体现了中药研究的特点和规律^[11]。中药制剂采用源于自然界的植物、动物和矿物为原料,具有成分复杂、基础研究薄弱、有效成分不明确、作用机制不清楚及质量控制相对困难等特点,这些特点决定了现阶段中药新药研发和技术评价的基础。中药新药研发和审评审批应遵循中药特点及研发规律,研究建立完善符合中药特点的注册管理制度和技术评价体系是促进中药传承创新发展、中药产业高质量发展的重要内容。

2015年以来,为落实审评审批改革要求,药审中心积极调整中药审评理念以适应药品审评审批改革需要,面对现有指导原则不能满足中药新药研发特点和发展规律等问题,通过深入中药研发、生产和临床一线了解实际情况,广泛听取业界意见,就指导原则工作等关键问题开展调研,开门问计,研究建立完善符合中药特点的技术指导原则体系,制定亟需制修订的指导原则目录,起草《指导原则制修订工作规范》,借助业界力量推进中药指导原则制修订工作。

2 起草思路 and 理念

2.1 尊重中医药理论和传统用药经验

中医药理论和中医药丰富的临床实践经验是中药新药研究的基础和源泉。中药制剂是根据在中医

临床使用安全有效的方剂制成的制剂。因此遵循中医药理论和尊重传统用药经验是中药新药研究和指导原则制定的必然要求。药材、饮片及制剂的生产、质量控制和标准研究均应继承好和利用好传统经验和技术,药材的采收时间、产地加工方法和饮片的炮制方法、炮制程度等的研究都应尊重传统经验。中药复方制剂的研究应以既往古籍及现代文献记载以及实际临床应用过程中的经验数据为基础。

2.2 质量源于设计

“质量源于设计”是指药品研发设计中对药品质量的设计赋予^[12],中药新药的药学研究就是对中药新药质量设计、质量赋予、质量完善的过程,为实现中药新药安全、有效和质量稳定可控的目标,应以临床价值为导向,从产品的立项研究、剂量设计、处方前研究与处方设计、剂型设计、工艺设计研究中,包括从药材、饮片炮制到制剂的生产、检验、贮藏、流通与使用的全过程中,均要对赋予与影响制剂质量的因素进行设计与控制,以“质量源于设计”的思路和理念开展中药新药研究^[13-14]。为保证制剂质量稳定一致,作为中药制剂源头的药材应采取必要的措施如固定基原、药用部位、产地等以保证质量稳定。应结合药材特点及制剂生产需求确定饮片的炮制方法、工艺参数及质量要求。质量标准中检测项目和评价指标应体现与药品安全性及有效性的关联,体现药材、饮片、制剂等的质量传递。

2.3 全过程质量控制和整体质量评价

中药新药药学研究是一项复杂的系统工程,涉及药材、饮片、生产工艺、质量标准等多个方面的研究,影响因素多,控制难度较大,同时中药化学成分复杂,基础研究薄弱、有效成分不明确、单一成分难以表征中药质量,研究评价存在一定局限^[14-15]。为满足中药制剂质量控制的要求,应研究反映整体质量特征的评价指标和方法,构建符合中药特点,涵盖药材、饮片到制剂生产等全过程的中药质量控制体系。应对药材和饮片全过程进行质量控制研究,并鼓励运用现代信息技术建立药材和饮片追溯体系。

2.4 分阶段研究和全生命周期管理

中药新药主要来源于临床,安全性和有效性均有一定保证。在尊重中医药理论和人用经验的基础上,应针对不同阶段的研究目的不同,逐步推进和

完善相应药学研究。分阶段要求既符合中药特点和中药研发规律,又能提高新药研发效率,加快中药新药上市^[11]。临床试验前药学研究重点是提供质量基本稳定的样品,支持安全性和有效性研究的开展,药材产地、种植养殖各环节管理等研究并不需要在临床前就完成;临床试验期间应继续完善药学研究,完善生产工艺和参数,建立全面的质量控制;上市前应关注生产工艺的放大,满足规模化生产,关注上市药品与确证性临床样品质量的一致性,重点考虑制剂质量标准的各项指标与临床试验样品相应指标的一致性,根据临床试验用样品实测数据制定合理的限度或含量范围等;上市后还应积累生产数据,继续修订完善质量标准,这也是药品全生命周期管理的理念^[16]。

3 指导原则主要内容说明

3.1 中药新药用药材质量控制研究技术指导原则

药材是中药新药研发和生产的源头,其质量是影响中药新药安全、有效和质量可控的关键因素。为指导和规范中药新药用药材质量控制研究,加强对药材源头的质量控制,完善中药制剂质量控制体系,制定该指导原则。该指导原则针对药材生产的关键环节和关键质控点,提出药材质量控制研究的基本原则和要求,主要内容包括药材的基原与药用部位、产地、种植养殖、采收与产地加工、包装与贮藏及质量标准等。

3.1.1 尊重中医药传统经验和特色 药材的质量控制研究应遵循中医药理论,尊重中医药传统经验和特色。产地、生产方式、生长年限、采收时间、产地加工方法及药材的质量评价等应尊重传统经验,避免导致药材质量下降的盲目扩大种植地域、提前采挖等违背传统经验的药材生产行为。鼓励传承传统经验和技艺,加强传统鉴别中有效方法的使用。鼓励应用现代科学技术表征传统质量评价经验和指标,促进中药传承创新。

3.1.2 满足中药新药研究设计需要 中药新药研究中药材研究的主要目的是为中药制剂提供安全有效、质量稳定的药材。应基于中药新药研究设计的需要,加强对药材的质量控制研究,根据不同药材和制剂的特点,研究影响药材及制剂质量稳定的关键因素和风险控制点,满足制剂质量控制的需要。药材的质量标准应根据制剂质量控制需要进行研究完善,

如在药材质量标准中增加和制剂质量标准中相同指标的检测项目,从源头进行控制。采取必要的措施如固定基原、药用部位、产地等以保证中药新药用药材质量基本稳定。

3.1.3 加强药材生产全过程质量控制 药材生产链长,影响因素多,控制难度较大,需对基原、产地、种子种苗、种植养殖、采收、产地加工、包装贮藏等环节进行全过程质量控制。鼓励参照中药材生产质量管理规范(GAP)要求进行药材种植养殖和野生药材的采收、加工和包装贮藏等研究和管理。应针对存在外源性污染风险的药材种植养殖、产地加工、贮藏等关键生产环节进行质量控制,从源头降低外源性污染物发生的风险。鼓励运用现代信息技术建设药材的全过程追溯体系,通过追溯体系的建立,保证药材来源可追溯,减少质量控制风险。

3.1.4 关注药材资源可持续利用 药材资源可持续是保证中药新药大规模生产的前提,应处理好药材合理利用与资源保护的关系,根据相关法规和指导原则开展资源评估,保证药材来源的稳定和资源的可持续利用。使用野生药材或古生物化石类药材,应符合国家关于野生动植物管理和古生物化石保护管理的相关法规及要求。中药新药原则上不使用源自珍稀濒危野生动植物的药材,如确需使用,应严格要求,尽早开展种植养殖或野生抚育研究,保证资源可持续利用。

3.2 中药新药用饮片炮制研究技术指导原则

炮制是中药独特的制药技术,直接影响中药饮片的质量,而饮片是决定中药安全有效的基础。近年来,我国持续加强中药饮片监管,饮片质量水平逐步向好,但仍存在炮制研究不规范、工艺参数不明确、炮制用辅料标准不明、炮制程度难以量化、饮片质量控制水平较低等问题。为规范和指导中药新药用饮片炮制技术研究,制定该指导原则。该指导原则主要包括炮制工艺、炮制用辅料、饮片标准、包装与贮藏等内容。

3.2.1 遵循中医药理论 饮片炮制研究应遵循中医药理论,尊重和继承传统炮制经验和技能,守正创新。饮片炮制方法、工艺参数、炮制程度、贮藏管理及标准研究等应尊重传统经验。同时,也鼓励采用传统经验与现代科学技术相结合的方式开展饮片炮制研究,加强对饮片的生产控制和质量评价。

3.2.2 符合中药新药研究设计的需要 饮片的炮制

研究应满足中药新药研究设计的需要,为中药制剂生产提供安全有效和质量稳定的饮片。现有国家药品标准或省、自治区、直辖市的药材/饮片标准或炮制规范是对饮片的普适性要求,对炮制工艺参数描述比较粗放,不是针对中药制剂生产特别是具体的中药新药用饮片而定的。中药新药研究应根据药材的关键质量属性、生产设备能力、制剂特点和功效等研究确定炮制方法、工艺参数及质量要求,以体现中药质量源于设计、全过程质量控制的要求。

3.2.3 建立完善质量标准 应根据药材、饮片及中药制剂质量标准关联性的研究结果,加强对饮片质量标准的研究,完善中药制剂质量标准体系。无标准的饮片、炮制用辅料,应研究建立相应的标准;已有标准但尚不能满足质量控制需要的,应研究完善相应的标准,检测项目的设立应关注与安全性、有效性的关联。特殊炮制或生熟异治饮片应建立区别于对应生品的专属性鉴别方法或其他检测方法。此外,应关注饮片中重金属及有害元素、农药残留、真菌毒素、毒性成分等安全性检查项目的研究。

3.2.4 加强全过程质量控制 饮片炮制过程包括净制、切制、炮炙、干燥、包装及贮藏等工艺的研究,并涉及到炮制用辅料、生产设备等。应进行全过程质量控制,对炮制过程中导致饮片及制剂质量波动的关键环节和风险点加强研究和控制。饮片的炮制应符合药品生产质量管理规范的要求,并鼓励运用现代信息技术建立饮片追溯体系,实现来源可查、去向可追。炮制用辅料作为炮制过程的重要组成部分,应规范炮制用辅料的制备、标准、包装与贮藏等方面研究和控制。

3.3 中药新药质量标准研究技术指导原则

中药质量标准体系包括药材、饮片、中间产物、制剂等质量标准,是中药质量控制体系中的重要组成部分。为规范和指导中药新药质量标准研究,制定该指导原则,提出制剂质量标准研究和制定的基本原则和要求,主要内容包括药品名称、处方、制法、性状、鉴别、检查、浸出物、指纹/特征图谱、含量测定、生物活性测定、规格、贮藏等。药材、饮片等质量标准的具体要求详见药材、饮片等指导原则。

3.3.1 反映中药质量,体现与安全性和有效性的关联 质量标准应符合中药特点,反映中药质量,并与药物的安全性、有效性相关联。鼓励探索临床试

验及非临床研究结果与试验样品中各指标成分的相关性,开展与中药安全性、有效性相关的质量研究。检查中建立与安全性相关的检查项目,包括重金属及有害元素、有机溶剂残留、毒性成分的限量检查,并应从安全性及生产实际充分论证检验方法及其限度的合理性。处方中既为有效成分又为有毒成分的药味,应对其进行含量测定并规定含量范围。含量测定根据其功能主治应首选与药品安全性、有效性相关联的化学成分,一般优先选择有效(活性)成分、毒性成分、君药所含指标成分等为含量测定指标。鼓励探索开展生物活性测定研究,替代或补充常规物理化学方法在控制药品质量方面的局限性。

3.3.2 质量标准研究的阶段性 质量标准的研究具有阶段性,是随着新药研究的推进而逐步完善的过程,应体现药品质量全生命周期管理的理念。在临床试验前的研究阶段,应着重研究建立包括毒性成分在内的主要指标的检验方法,质量标准涉及安全性的指标应尽可能全面。在临床试验期间,应研究建立全面反映制剂质量的指标和方法,提高药品质量的可控性。新药上市前的研究阶段,应重点考虑制剂质量标准各项指标与确证性临床试验样品质量标准相应指标的一致性,并根据临床试验用样品的检验检测数据制定合理的限度、含量范围等。药品上市后,还应积累生产数据,继续修订完善质量标准。

3.3.3 反映制剂特点,加强整体质量评价 质量标准应结合制剂的处方组成、有效成分或指标成分、辅料以及剂型的特点开展针对性研究。为尽可能地体现和反映中药的质量特性,加强质量标准可控性,应探索整体性质量控制方法,保证中药新药质量稳定一致。一般处方中所有药味均应建立相应的鉴别方法,薄层色谱法可对特征斑点的个数、比移值、斑点颜色等与标准物质的一致性予以详细描述,增加鉴别的专属性和可控性。强调浸出物检查、指纹/特征图谱、多成分或多组分含量测定等的研究,加强整体性质量控制。指纹/特征图谱研究时可考虑针对不同类型成分建立多个指纹/特征图谱。制法中包含多种工艺路线,应针对各种工艺路线研究建立相关有效/活性成分或指标成分的含量测定方法。此外,含有挥发油和热敏性成分时,应开展研究并视情况列入标准。并明确指出含量测定指标应规定为含量范围。

3.3.4 加强关联性研究,构建中药新药质量标准体

系 药材、饮片、提取物、中间产物、制剂等各种不同的质量标准构成了中药新药的质量标准体系,完善的质量标准体系是保证药品质量可追溯的基础,反映了中药制剂生产过程中,定量或质量可控的药用物质从药材、饮片或提取物、中间体到制剂的传递过程,这种量质传递过程符合中药制剂的质量控制特点,也体现了中药制剂质量标准与工艺设计、质量研究、稳定性研究等的关系。质量标准采用的方法应具有科学性、先进性和实用性,符合简便、灵敏、准确和可靠的要求,并随着新技术、新方法的发展不断提高和完善。

4 结语

2015年《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》颁布以来,药审中心积极研究建立完善符合中药特点的技术评价体系,推动中药指导原则的制修订工作。截至2020年10月,已完成10个中药药学研究技术指导原则的上网征求意见。其中,《中药新药用药材质量控制研究技术指导原则(试行)》《中药新药用饮片炮制研究技术指导原则(试行)》《中药新药质量标准研究技术指导原则(试行)》已正式发布,《中药新药研究各阶段药学研究技术指导原则》《中药均一化研究技术指导原则》《中药复方制剂生产工艺研究技术指导原则》《中药新药质量研究技术指导原则》《中药生物效应检测研究技术指导原则》《已上市中药药学变更研究技术指导原则》6个指导原则及《中药新药研究过程中沟通交流会的药学资料要求》待发布。

本文以最新发布的3个中药药学研究技术指导原则为例,对建立完善符合中药特点的中药药学研究技术指导原则体系的背景和思路进行了介绍,强调应尊重中医药理论和传统用药经验,基于中药新药研究设计的需要,以质量源于设计、全过程质量控制、整体质量评价和全生命周期管理的科学理念开展中药新药药学研究,围绕中药新药研发和生产的各个环节,完善中药制剂质量控制体系。以上指导原则的颁布,必将促进符合中药特点的中药药学研究技术指导原则体系的建立和完善,促进中药传承创新发展,引导中药研究高质量发展,为临床提供安全有效、质量可控的中药新药。

参考文献

[1] 国家药品监督管理局. 国家药监局药审中心关于发布

- 《中药新药用药材质量控制研究技术指导原则(试行)》等3个指导原则的通告(2020年第31号)[EB/OL]. (2020-10-12)[2020-10-25]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=8f11f5ed03d3ef1d>.
- [2] 国务院. 国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见(国发〔2015〕44号文)[EB/OL]. (2015-08-18)[2020-10-25]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content_10101.htm.
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局关于药品注册审评审批若干政策的公告(2015年第230号)[EB/OL]. (2015-11-11)[2020-10-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20151111120001229.html>.
- [4] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国中医药法[EB/OL]. (2016-12-25)[2020-10-25]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c12435/201612/b0deb577ba9d46268dec8d38ae40ae0c.shtml>.
- [5] 中共中央办公厅 国务院办公厅. 关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见[EB/OL]. (2017-10-08)[2020-10-25]. http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.htm.
- [6] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于印发中药饮片质量集中整治工作方案的通知(国药监〔2018〕28号)[EB/OL]. (2018-08-31)[2020-10-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20180831164201991.html>.
- [7] 中共中央办公厅 国务院办公厅. 中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见[EB/OL]. (2019-10-26)[2020-10-25]. http://www.gov.cn/zhengce/2019-10/26/content_5445336.htm.
- [8] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2019-08-26)[2020-10-25]. http://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content_5424780.htm.
- [9] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法(国家市场监督管理总局令第27号)[EB/OL]. (2020-03-30)[2020-10-25]. http://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202003/t20200330_313670.html.
- [10] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《中药注册分类及申报资料要求》的通告(2020年第68号)[EB/OL]. (2020-09-28)[2020-10-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200928164311143.html>.
- [11] 阳长明. 中药复方新药研究的质量设计、质量完善与技术审评的分阶段要求[J]. 中草药, 2017, 48(16): 3253-3258.
- [12] 侯世祥. 现代中药制剂设计理论与实践[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 753-792.
- [13] 阳长明, 王建新. 论中药复方制剂质量源于设计[J]. 中国医药工业志, 2016, 47(9): 1211-1215.
- [14] 阳长明. 基于临床价值和传承创新的中药复方制剂设计[J]. 中草药, 2019, 50(17): 3997-4002.
- [15] 郭静, 玄振玉, 谢燕. 中药复方新药药学研究中的问题与思考[J]. 中草药, 2020, 51(8): 2267-2272.
- [16] 赵巍, 马秀璟, 屠鹏飞. 中药新药药学研究的思考[J]. 中草药, 2019, 50(23): 5872-5875.

(收稿日期: 2020-11-06 编辑: 戴玮)