

多肽化学仿制药质量研究技术要求及案例浅析

王少戎,章俊麟,白 玉

(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 101199)

[摘要] 多肽药物是一类重要而特别的药物。但相比普通小分子化学药,目前各国监管机构和国际组织对多肽化学药物的技术要求尚不完善。本文就多肽化学仿制药质量研究的一些特殊技术要求进行探讨,通过一些案例分析提示应采用不同原理的分析方法并结合品种特点全面说明仿制药与参比制剂的一致性及杂质控制策略的合理性,以提高多肽化学仿制药的研究水平和通过率。

[关键词] 多肽化学仿制药;质量研究;技术要求

[中图分类号] R95;R972.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)09-0886-07

Technical requirements of quality research on peptide chemical generic drug and case study

WANG Shao-rong, ZHANG Jun-lin, BAI Yu

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 101199, China)

[Abstract] Peptide drugs are a class of medical products that are important and special. However, compared with common small-molecule chemical drugs, the technical guidelines for peptide chemical drugs from regulatory agencies and international organizations are needing improvement. In this paper, we discuss some specific technical requirements for the quality research of peptide chemical generic drugs by analyzing some case studies. It is suggested that different analytical methods of orthogonal principles should be applied combined with the characteristics of the drug to explain the consistency between generic drugs and reference listed drugs, as well as the rationality of impurities control strategy, which will promote the improvement of the study and the possibility of approval.

[Key words] peptide chemical generic drug; quality research; technical requirements

多肽药物为氨基酸通过肽键连接而成的一类化合物(见图1),目前尚无法准确定义,通常具有明显的生物活性的多肽都可视为多肽药物。多肽药物可通过从天然物质中提取、化学合成、天然微生物发酵及生物重组表达等手段制备得到。从药品注册的角度讲,各国监管部门均按照多肽的制备方法对这类药品进行分类,如化学合成肽均按照化学药品进行管理,重组表达肽均按照生物制品进行管理。此外,美国FDA进一步细分不超过40个氨基酸组成的多肽及41~99个全合成多肽为多肽化学

药物,41~99个非化学合成多肽或100个以上氨基酸组成的多肽为多肽类生物制品^[1],其他监管机构尚未见相关表述。目前全球已批准上市多肽的药物有100种以上,并有多种药品已在国内上市^[2],涉及生殖、消化、血液、妇科、外科、神经、肿瘤、内分泌等各适应证领域,且不乏利拉鲁肽、格拉替雷、戈舍瑞林这样的重磅品种,说明国内外医药企业对多肽药物的研发和申报充满热情。但与普通小分子药物相比,多肽药物具有分子结构复杂、活性高、特异性强的特点,同时稳定性相对较差,并可能存在诸如免疫原性等的特殊安全性问题。这种情况下,对该类药物的研发及监管提出了更高挑战。本文参考现有技

[作者简介] 王少戎,男,副研究员,主要从事药品审评工作。
E-mail: wangshr@cde.org.cn。

术法规,特别是国际监管同行的研究及审评经验,结合相关文献案例,对一些多肽化学仿制药质量研究过程中需要关注的一些特殊技术要求进行简介,希望为我国多肽化学仿制药的研发和监管提供一些有意义的借鉴。

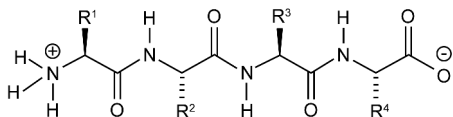


图1 肽类结构示意图

1 多肽化学仿制药的监管现状

相比普通小分子化学药,目前各国监管机构和国际组织对多肽化学药物的技术要求尚不完善,法规文件相对缺乏,存在一定的监管空白。表1中列举了各国及国际监管机构目前仅有的几个涉及多肽化学药物的官方技术支持文件。其中国家药品监督管理局(以下简称国家局)早在2007年就出台了《合成多肽药物药学研究技术指导原则》,说明我国很早就开始重视这类药物的研发和监管问题,同时在《化学药物原料药制备和结构确证研究技术指导原则》中也提到了关于多肽药物的一些关键技术要求。上述指导原则在出台后的10多年间对我国多肽化学药物的发展起到了一定的促进作用,但由于

种种原因未能及时升级更新,已不能充分满足目前多肽药物研究与审评的需要,且在我国仿制药一致性评价的大背景下,考虑到多肽药物的复杂性,上述指导原则在评价仿制药与参比制剂的一致性方面还有进一步完善的空间。最近,国家药品监督管理局药品审评中心为进一步指导化学合成多肽药物的药学研究,提供可参考的技术标准,于2023年2月发布了《化学合成多肽药物药学研究技术指导原则(试行)》^[3],为未来一段时间内我国多肽仿制药的研发和监管提供了依据。国外监管机构中,ICH Q系列指导原则中的Q3A和Q3B明确不适用于肽类药物;Q6A显示适用于小于10个氨基酸的低分子量合成肽,但不适用于高分子肽和多肽,且并未就多肽化学药物的特殊要求进行专门阐述;Q6B明确不适用于合成肽。欧盟未曾发布专门针对多肽化学药物的指导原则,仅在抗生素药物杂质限度指导原则及欧洲药典药用物质通则中提到了多肽药物杂质控制的一般要求。美国FDA曾于1994年颁布过关于递交合成多肽原料药申请药学资料的相关要求,但目前该文件已失效。不过美国FDA近期就多肽化学仿制药的研究公布了多个复杂多肽仿制药的个药指南,并在2021年颁布了《仿制重组DNA来源药物的高纯度合成多肽药物指导原则》^[4],说明国际监管机构也开始逐渐致力于完善多肽仿制药监管体系的建设工作。

表1 各国或地区及国际监管机构已发布的多肽化学药物相关指导原则

监管机构	指导原则或法规名称(发布日期或版本号)
国家局	① 合成多肽药物药学研究技术指导原则(2007年) ② 化学药物原料药制备和结构确证研究技术指导原则(2007年) ③ 化学合成多肽药物药学研究技术指导原则(试行)(2023年)
美国	① Submission of Chemistry, Manufacturing and Controls Information for Synthetic Peptide Substances(1994年,现已撤销) ② Guidance ANDAs for Certain Highly Purified Synthetic Peptide Drug Products That Refer to Listed Drugs of rDNA Origin(2021年) ③ 个药指南(不定期更新) ④ USP-NF<1503> Quality Attributes of Synthetic Peptide Drug Substances(2023年)
欧盟	① Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics(2013年) ② EP: Substances for Pharmaceutical Use(11.2)
ICH	Q6A: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances(1999年)

2 多肽化学仿制药质量研究的特殊技术要求

多肽化学仿制药的药学研究首先应遵循国家局已经发布的关于化学仿制药一致性评价相关技术指南的一般要求,在此不过多赘述。但由于多肽主要由氨基酸构成,其中化学合成肽还会引入很多非天

然氨基酸,这使得这类药物在制备方法、结构确证、质量研究等方面均存在与一般化学小分子药物不同的问题。

首先多肽为氨基酸组成的链状、分支状或环状结构,因此结构确证时除运用元素分析、光谱、质谱

等常规方法外,需要结合结构特点采用一些不同于小分子化学药的分析手段,包括但不限于:采用氨基酸组成和手性分析、序列分析或肽图测绘等方法确定一级结构,采用圆二色散、荧光光谱、光散射、X-射线衍射等确定高级结构等,仿制药除一级结构氨基酸序列必须与参比制剂相同外,高级结构也需要与后者保持一致。另外,需要关注的是有些多肽药物存在超分子聚集为寡聚物或多聚物的现象,该性质与多肽药物的活性及体内药动学行为均有较大关系,如何表征仿制药与参比制剂聚集特性和聚集动力学的一致存在一定难度,现有的研究方法包括分子排阻色谱法、光散射法、荧光分析法、分析超速离心法、凝胶电泳法、场流分离法、核磁共振法等。同时,也应关注仿制药与参比制剂在一些特殊物化特性(如分子量分布、表面电荷分布、黏度、光密度等)上的一致性。

在确保仿制药与参比制剂结构或物质基础等的前提下,二者的降解杂质谱应无较大差异,但由于仿制药的制备工艺往往不可能完全等同于参比制剂,导致工艺杂质可能明显不同,特别是一些结构相似的肽类杂质,这些杂质的定性与定量研究成为多

肽化学仿制药质量能否合理控制的关键,同时考虑到肽类杂质可能存在与一般小分子化药不具有的异常毒性和免疫原性,因此杂质限度的确定更应有充分依据。此外聚合物杂质为多肽药物中普遍存在的一种杂质,在工艺及贮藏过程中均可能产生,考虑到这种杂质更易引起特殊安全性,因此对仿制药与参比制剂聚合物杂质的对比研究应加以重视。

3 多肽化学仿制药质量研究的案例分析

3.1 硫酸鱼精蛋白注射液 该品种于 20 世纪 80 年代之前已在美国上市,用于因注射肝素过量引起的出血。目前国内有 3 家仿制药上市,但获批时间均较早,且尚未进行一致性评价。其原料药为从大马哈鱼体内提取的一种碱性蛋白质的硫酸盐,为多肽混合物,其中 4 种主要多肽(见表 2)总含量超过 90%,剩余由次要多肽组成。由于含有多个成串的精氨酸,且 4 种主要多肽氨基酸序列非常相似,因此分离纯化和质量分析均存在难度。考虑到鱼源及提取工艺的不同可能会造成仿制药的原料药多肽组成与参比制剂的差异,因此应采用适当的方法全面定性及定量分析产品组成并与参比制剂对比,以确保仿制药质量符合要求。

表 2 硫酸鱼精蛋白 4 种主要成分

成分	多肽序列
成分 1	H-Pro·RRRRR·Ser·Ser·Ser·R·Pro·Ile·RRRRR·Pro·R·Ala·Ser·RRRRR·Gly·Gly·RRRR·OH
成分 2	H-Pro·RRRR·Ser·Ser·RR·Pro·Val·RRRRR·Pro·R·Val·Ser·RRRRR·Gly·Gly·RRRR·OH
成分 3	H-Pro·RRRR·Ser·Ser·Ser·R·Pro·Val·RRRRR·Pro·R·Val·Ser·RRRRR·Gly·Gly·RRRR·OH
成分 4	H-Pro·RRRR·Ala·Ser·RR·Ile·RRRRR·Pro·R·Val·Ser·RRRRR·Gly·Gly·RRRR·OH

原研公司曾报道^[4],使用 pH = 2 的磷酸盐缓冲液和低含量的乙腈作为洗脱剂对原料药各组分进行液相分离再进行序列分析的方法,可确定本品中 4 个主要多肽的氨基酸组成和比例,并推测是二级结构中转角处脯氨酸周围残基的差异导致了结构相似组分间色谱行为的不同,同时提示该方法也有望用于本品的大规模生产。除色谱方法外,美国 FDA 认为仿制药的研究还需要有更多的考量。他们曾以 5 种不同厂家的硫酸鱼精蛋白为对象进行研究^[6],初步结果表明,不同厂家原料药表现出一定的热力学性质(如失水量、玻璃转化温度、熔点等)的差异,但谱学性质(如红外、圆二色谱、一维核磁等)差异不明显,均显示出该原料药在溶液中呈现一种无规则卷曲加少量 β 片层的构象形态,同时基于 QbD 原则

所建立的色谱方法也可有效表征不同厂家原料药 4 种主要多肽组分及含量上与参比制剂的一致性。但随后美国 FDA 研究人员重新审视了研究方法的合理性,进一步认为由于该原料药缺乏明显的二级结构,红外和圆二色谱方法可能对序列的微小变化较不敏感,因此利用核磁共振谱和质谱作为与色谱方法的正交分析手段重新进行了评估,以提供进一步的支持^[7]。通过测定¹HNMR 中 Arg, Ala 和 Gly 等关键氨基酸相应特征信号的积分比值,并分析质谱中主成分特征峰的质荷比和相对含量,再次确认了前次研究的结论。此外,采用核磁同核或异核二维相关谱还可建立用于本品质控的指纹图谱。上述方法的综合运用,对有效鉴别不同来源硫酸鱼精蛋白间的定性及定量差异有一定的参考意义,而且还可

有效区分正品与假劣产品(如鲑鱼来源的鱼精蛋白或哺乳动物来源的蛋白等)。

3.2 醋酸地加瑞克 该品种分别于 2008 和 2009 年在美国和欧洲上市,于 2018 年批准进口我国,为第 3 代促性腺激素释放激素(GnRH)受体阻断剂,对雄激素依赖性肿瘤有治疗作用,适用于需要雄激素去势治疗的前列腺癌患者,目前国内外均无仿制药上市。其原料药为化学合成线性十肽(图 2),含 7 个非天然氨基酸。原料药易溶于水,但室温下在 $0.1 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度的水溶液中会自发聚集,4 h 后呈凝胶状。该过程受浓度、时间、温度、盐含量和

蛋白质等因素的影响,因此其制剂冻干粉复溶后虽在体外 1 h 内稳定性良好,但皮下给药接触体液后立即形成凝胶,药物从凝胶中缓慢释放,从而起到长效给药的作用^[8]。目前发现 GnRH 类似物在水溶液中均有自聚集现象,聚集体的结构和形成凝胶的性质因化合物而异。地加瑞克由于为两性分子,主要是通过亲水端和疏水端相互结合,并延长聚集形成纤维网络最终形成凝胶。原料药的这种有条件聚集的特性对制剂最终的安全有效性影响极大,药学研究与评价均存在一定的难度。

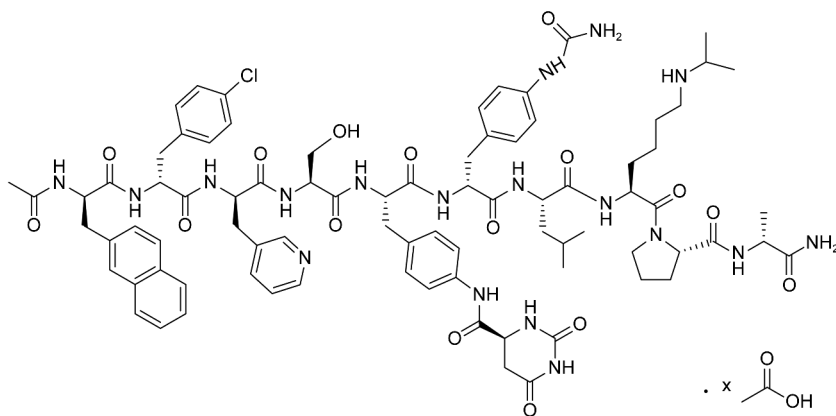


图 2 醋酸地加瑞克的化学结构式

原研公司对地加瑞克的聚集状态进行了结构表征^[8],结果表明其聚合物呈纤维状,纤维直径为 $5 \sim 15 \text{ nm}$,且典型的 X-射线衍射图中呈现 $4.6 \sim 4.8 \text{ \AA}$ 的子午线方向衍射,提示了在纵向上的有序性。红外图谱显示,无论在体内还是体外,所形成的淀粉样聚合纤维均显示出明显的 β 折叠结构,但最大吸收峰波数略有不同,提示体内外纤维的高级结构在微观上略有差异。Maji 等^[9]通过生化染色(如硫磺素 T 染色、刚果红染色等)及电镜观察,进一步证实了地加瑞克在体外的聚集性质,并通过透析试验定量证明了本品的释药方式(即从形成的淀粉样纤维末端逐渐释放药物单体)。原研品欧盟审评报告^[10]及原研公司公开专利^[11]均显示,基于原料药的此种聚集特性,结合统计分析说明制剂体外加速释放度试验与光密度和黏度的实测值间具有相关性,原研公司在制剂标准中仅通过对成品部分物化性质(如复溶溶液的黏度和光密度等)进行相应控制,就可确保原研品在体内释放行为的批间一致。

但仿制药证明自身与参比制剂的一致仅此还不

够充分。美国 FDA 于 2021 年 3 月提出了该品种的一个药指南草案稿^[12],明确本品的仿制药首先需满足与参比制剂 Q1 和 Q2 的要求(即注射剂中辅料种类和用量应与参比制剂相同),其次需证明原料药一级和二级结构及聚集性质与参比制剂的一致性,并需要对制剂的必要物化性质(如复溶时间、乙酸含量、外观、光密度、黏度、pH 等)、聚集动力学和体外释放行为进行全面对比研究,其中聚集动力学应在适当的条件如缓冲溶液或模拟体内介质中进行,体外药物释放试验应说明试验设计的合理性,并提供必要的方法学研究和验证资料。各项要求中,聚集特性和聚集动力学为研究的重点及难点。除可采用上文已提及的生化方法进行评价外,美国 FDA 研究人员还建立了一种基于核磁共振的试验方法^[13]。该方法提示,实时 ^1H NMR 中高场区 $0 \sim 2 \text{ ppm}$ 间特征烷基信号的展宽可定性说明溶液中聚集结构正逐渐形成,且峰面积的变化与地加瑞克早期纳米尺度下体外聚集的速率间存在数量关系,该方法对地加瑞克的一些体外聚集特征(如浓度、pH 值、盐和温度

对聚集的影响)均可进行合理解释,因此有望用于评价仿制药与参比制剂的一致性。随着技术的进步,相信仍会有更多更好的研究方法不断涌现。

3.3 醋酸格拉替雷 该品种于1996和2001年分别在美国和欧洲上市,且已有多个仿制药获批,用于治疗多发性硬化症,但在我国原研及仿制药均未上市。其原料药为由谷氨酸、赖氨酸、丙氨酸和酪氨酸以一定比例(约0.14:0.34:0.43:0.09)组成的肽段共聚混合物,其结构为:(Glu, Ala, Lys, Tyr)_x·xCH₃COOH,平均分子量为5~9 kDa。文献^[14]显示,其合成步骤首先为单个氨基酸活化并与引发剂结合,其次在一定条件下4种氨基酸以近乎随机方式发生聚合,形成多肽混合物,再在一定条件下发生部分解聚,考虑到各氨基酸反应活性存在差异,因此反应条件的选择对最终产品的物质组成有较大影响,原研原料药在批与批之间也存在一定范围内的差异,仿制药与参比制剂质量一致性比较上如何要求也具有相当的挑战。

对于本品这样的复杂药物,采用多肽药物质量研究的一般方法不足以比较仿制药和参比制剂的质量。为此,美国FDA专门发布了个药指南^[15],明确在确保仿制药组成及理化性质与参比制剂一致的基础上,还需要结合制备工艺、起始原料和过程控制及生物活性测试结果进行综合评价。首先,仿制药的制备工艺应与参比制剂一致或相当,特别强调了起始原料氨基酸活化形式和聚合反应引发剂及酸裂解反应试剂应等同;其次,产品物化性质需一致,包括4种氨基酸的含量和光学纯度、分子量分布、指纹图谱特征(如红外、圆二色散、核磁共振等);再次,聚合和解聚的反应特征应相当,应对聚合开始、聚合过程中链增长、部分解聚裂解过程中的物料结构进行详细研究并与参比制剂具有可比性;最后,典型体外动物模型上表现出的生物活性应等效。不过值得注意的是,考虑到参比制剂本身的复杂性,在与其进行充分对比研究的基础上,该指南允许仿制药的相关特性在一定范围内发生变动。

有部分文献探讨了如何在该指南的基础上去评价仿制药与参比制剂的一致性。其中,对于物质基础的等同,美国FDA的研究人员提供了一种解决方案^[16]。采用包括核磁共振、非对称性场流多角度光散射分离检测和液质联用等不同分析方法的组合,对比研究3批参比制剂及1批各氨基酸比例(酪氨酸和赖氨酸比例与参比制剂有2%的出入)与分子

量(远高于参比制剂)均与参比制剂不同的工具化合物。结果显示所用方法可有效检测出2种药物的分子量及氨基酸比例及序列的差异,且具有统计学意义。该研究提示,若干高灵敏度的正交分析方法的组合运用,可能是分析这类极其复杂的原料药的一种解决之道。

此外,从Mylan公司在欧盟获批上市的本品仿制药审评报告^[17]也可以看出欧盟对该品种的审评思路。仿制药药企首先通过严格控制合成工艺参数及合理拟定放行标准确保了仿制药批间的一致性;其次采用经验证的方法说明仿制药与参比制剂一级及高级结构的相似,并证明了该方法对具有相似组成但不同工艺制备样品的区分力;再次分别对仿制药与参比制剂中的9个主要成分进行分离,通过多种化学和生物学手段构建了用于评价一致性或相似性的指纹图谱,最后借助成品及各主要成分体内外生物学研究及临床研究进一步说明了仿制药与参比的相似性。体外药理学部分整体评价思路与美国FDA基本一致,但欧盟认为如此复杂仿制药的批准可能仍需要临床试验数据的支持。

原研公司采用7种物理化学方法及7种生物学方法综合评价了美国和欧洲上市仿制药与参比制剂的相似性^[18-19]。采用低灵敏度的理化方法(如分子量分布、考马斯亮蓝染色等)检测结果显示二者之间无明显差异,但采用高灵敏度的方法(如反相色谱多角度光散射法、阳离子交换色谱法等)检测结果显示仿制药组成和比例均与参比制剂略有不同,此外,仿制药细胞体外试验活性要略高于参比制剂,而动物体内研究则显示仿制药在给药部位局部毒性的出现频率也高于参比制剂。原研公司的研究结果进一步印证了这类品种的极端复杂性,无论研发或是监管均需特别审慎。

3.4 鲑降钙素 该品种于20世纪80年代前在美国上市,用于治疗骨质疏松。其原料药为来源于大马哈鱼体内的一种32肽,结构中含1个二硫键(图3),目前上市品来源多为化学合成或生物重组。目前已有多个仿制药在我国上市,但上市时间均较早,且尚未进行一致性评价。该品种结构或物化特性相对并不复杂,但由于仿制药制备工艺与原研药明显不同,因此更需关注杂质控制的合理性,特别是来源于制备工艺的特有杂质。对于多肽化学药物杂质研究来说,通常需同时综合应用不同原理的方法进行交叉研究,重点关注方法对肽类杂质的分离和检出

- cation/259465781_Degarelix_a_potent_peptidic_self-depotting_GnRH_receptor_blocker.
- [9] MAJI SK, SCHUBERT D, RIVIER C, *et al.* Amyloid as a depot for the formulation of long-acting drugs[J]. *PLoS Biol*, 2008, 6(2): 240–252.
- [10] EMA. Assessment Report for FIRMAGON[EB/OL]. (2008–12–18). https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/firmagon-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [11] ZHANG HX, FOMSGAARD J, STAERKAER G. Method for the manufacture of degarelix; WO,2010/121835[P]. 2008.
- [12] FDA. Draft guidance on degarelix acetate[EB/OL]. (2018–12–11). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_022201.pdf.
- [13] PATIL SM, QIN B, WANG Y, *et al.* A real-time NMR method for measurement of *in vitro* aggregation kinetics of degarelix drug products[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2021, 22(2): 73–80.
- [14] FDA. Citizen petition denial letter from CDER to teva pharmaceuticals[EB/OL]. (2021–03). https://downloads.regulations.gov/FDA-2015-P-1050-0012/attachment_1.pdf.
- [15] FDA. Draft guidance on glatiramer acetate[EB/OL]. (2018–07). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Glatiramer%20acetate_subcutaneous%20Injection_NDA%2002_0622_RV07-18.pdf.
- [16] ROGSTAD S, PANG E, SOMMERS C, *et al.* Modern analytics for synthetically derived complex drug substances: NMR, AFFF-MALS, and MS tests for glatiramer acetate. Analytical and Bioanalytical Chemistry[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2015, 407(3): 8647–8659.
- [17] EMA. Public assessment report: glatirameractetaat Mylan 40 mg/ml, solution for injection, pre-filled syringe (glatiramer acetate)[EB/OL]. (2018–01–18). <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/pars/h119319.pdf>.
- [18] MELAMED-GAL S, LOUPE P, TIMAN B, *et al.* Physicochemical, biological, functional and toxicological characterization of the European follow-on glatiramer acetate product as compared with Copaxone[J]. *Neurol Sci*, 2018(12): 19–30.
- [19] KOMLOSH A, WEINSTEIN V, LOUPE P, *et al.* Physicochemical and biological examination of two glatiramer acetate products[J]. *Biomedicines*, 2019, 7(3): 49–60.
- [20] ZENG K, GEERLOF-VIDAVISKY I, GUCINSKI A, *et al.* Liquid chromatography-high resolution mass spectrometry for peptide drug quality control[J]. *AAPS J*, 2015, 17(3): 643–651.
- [21] WINDISCH V, DELUCCIA F, DUHAU L, *et al.* Degradation pathways of salmon calcitonin in aqueous solution[J]. *J Pharm Sci*, 1997, 86(2): 359–364.
- [22] 国务院办公厅. 关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见[EB/OL]. (2018–03–21). http://www.gov.cn/xinwen/2018-04/03/content_5279580.htm.
- [23] 国家卫生健康委员会. 关于印发第一批鼓励仿制药品目录的通知[EB/OL]. (2019–09–17). <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s7656/201910/38e3961482c04b59a2aa3e36106b1a4f.shtml>.
- [24] 国家卫生健康委员会. 关于第二批鼓励仿制药品目录建议清单的公示[EB/OL]. (2020–12–30). <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s7656/202012/d17db93f084943afa6d2791575a04216.shtml>.

编辑:王宇梅/接受日期:2023–01–03