

# 布地奈德与泼尼松分别联合硫唑嘌呤治疗自身免疫性肝炎疗效与安全性的Meta分析

史浚颀, 谭友文 (江苏大学附属镇江三院 肝病科, 江苏 镇江 212003)

**摘要:** 目的 评价布地奈德与泼尼松分别联合硫唑嘌呤治疗自身免疫性肝炎的疗效与安全性。方法 以 budesonide、prednisone、autoimmune hepatitis 和 randomized controlled trials 为检索词, 检索 PubMed、Google 学术、Cochrane 图书馆等数据库; 以“布地奈德、泼尼松、自身免疫性肝炎、随机对照试验”为检索词, 检索中国知网、万方数据库及中国生物医学文献数据库。对纳入的随机对照文献采用 Jadad 评分进行文献质量评价, 对纳入的非随机对照文献采用纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa Scale, NOS) 进行文献质量评价。提取文献研究中患者治疗后的缓解情况及不良反应发生情况, 采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析, 比较布地奈德与泼尼松分别联合硫唑嘌呤治疗自身免疫性肝炎的缓解率及不良反应发生率。结果 共纳入 4 篇文献, 总计 435 例患者, 其中布地奈德联合硫唑嘌呤组 182 例, 泼尼松联合硫唑嘌呤组 253 例。Meta 分析显示, 布地奈德联合硫唑嘌呤组治疗自身免疫性肝炎的缓解率高于泼尼松联合硫唑嘌呤组 ( $OR = 2.07$ ,  $95\%CI: 1.36 \sim 3.15$ ,  $z = 3.38$ ,  $P < 0.01$ ), 不良反应发生率低于泼尼松联合硫唑嘌呤组 ( $OR = 0.16$ ,  $95\%CI: 0.09 \sim 0.28$ ,  $z = 6.32$ ,  $P < 0.01$ )。结论 布地奈德联合硫唑嘌呤对自身免疫性肝炎的疗效优于泼尼松联合硫唑嘌呤, 且治疗后不良反应发生率低。

**关键词:** 布地奈德; 泼尼松; 自身免疫性肝炎; Meta 分析

## Meta-analysis of the efficacy and safety of budesonide and prednisone in combination with azathioprine respectively in the treatment of autoimmune hepatitis

SHI Jun-jie, TAN You-wen (Department of Hepatology, the Third Hospital of Zhenjiang Affiliated Jiangsu University, Zhenjiang 212003, Jiangsu Province, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the efficacy and safety of budesonide and prednisone in combination with azathioprine respectively in the treatment of autoimmune hepatitis. **Methods** “Budesonide, prednisone, autoimmune hepatitis and randomized controlled trials in English were used as search terms in databases such as Pubmed, Google Scholar, Cochrane Library and so on. Budesonide, prednisone, autoimmune hepatitis and randomized controlled trials in Chinese were used as search terms in China Knowledge Network, Wanfang Database and China Biomedical Literature Database. The included randomized controlled literatures were evaluated by the Jadad score for literature quality, and the non-randomized controlled literatures were evaluated by Newcastle-Ottawa scale (NOS). The relief and adverse reactions of patients after treatment in literatures were extracted. Meta-analysis was performed by RevMan5.3 software to compare the response rate and adverse reaction rate of budesonide and prednisone in combination with azathioprine respectively in the treatment of autoimmune hepatitis. **Results** A total of 435 patients were included in 4 articles, including 182 cases in budesonide combined with azathioprine group and 253 cases in prednisone combined with azathioprine group. Meta-analysis showed that the response rate of budesonide combined with azathioprine in treatment of autoimmune hepatitis was higher and the incidence of adverse reaction was lower than those of prednisone combined with azathioprine ( $OR = 2.07$ ,  $95\%CI: 1.36 \sim 3.15$ ,  $z = 3.38$ ,  $P < 0.01$ ;  $OR = 0.16$ ,  $95\%CI: 0.09 \sim 0.28$ ,  $z = 6.32$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion** Budesonide combined with azathioprine is superior

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2019.03.007

基金项目: 江苏省自然科学基金 (BK2011515)

通讯作者: 谭友文 Email: tyw915@sina.com

to prednisone combined with azathioprine in the treatment of autoimmune hepatitis, with a low incidence of adverse reaction.

**Key words:** Budesonide; Prednisone; Autoimmune hepatitis; Meta analysis

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是一种慢性进行性炎症性肝病,其特征为血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)水平升高、高丙种球蛋白血症和循环自身抗体的存在<sup>[1]</sup>。目前推荐的标准治疗方法是单独使用泼尼松或泼尼松联合硫唑嘌呤,80%~90%患者可诱导缓解<sup>[2]</sup>,但10%~20%患者会产生较严重的不良反应<sup>[3]</sup>。对于不能耐受标准治疗或未达到缓解的患者,目前已经提出了替代疗法<sup>[4]</sup>。布地奈德是第2代糖皮质激素,药物代谢和作用与泼尼松相似<sup>[5]</sup>,而抗炎作用相当于泼尼松的5倍。其代谢产物无糖皮质激素活性,在肝脏的首过清除率较高( $\geq 90\%$ ),主要作用部位为肠道和肝脏,因此全身不良反应较少<sup>[6]</sup>。然而布地奈德作为治疗AIH替代用药的临床研究甚少,其疗效及能否作为一线用药仍存在争议<sup>[7]</sup>。因此,本研究对布地奈德与泼尼松分别联合硫唑嘌呤治疗AIH的相关性研究进行Meta分析,以进一步明确两种药物的疗效与安全性是否存在差异,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 文献检索** 计算机检索2018年12月1日前PubMed、Google学术、Cochrane图书馆(Cochrane Library, CL)、中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、万方数据库及中国生物医学文献数据库(China Biology Medicine disc, CBMDisc)等公开发表的英文和中文文献。英文检索词为包括“budesonide”、“prednisone”、“autoimmune hepatitis”及“randomized controlled trials”,中文检索词为“布地奈德”、“泼尼松”、“自身免疫性肝炎”及“随机对照试验”。检索遵循Cochrane Handbook,采取主题词和自由词相结合的方法。

**1.2 文献纳入与排除标准** 纳入标准:所以患者均符合AIH的诊断标准,研究类型为随机对照试验或临床回顾性研究,治疗措施包括布地奈德联合硫唑嘌呤及泼尼松联合硫唑嘌呤,主要评价指标为AIH治疗后缓解率及不良反应发生率。排除标准:①不符合AIH诊断标准的个体;②资料不全或无法获得全部资料的研究;③单组临床试验;④综述性文献。

**1.3 数据提取及文献质量评价** 由2名有相关知识背

景的作者(史浚颀、谭友文)独立筛选符合纳入及排除标准的相关文献,记录文献的第一作者、发表年份、文献类型、治疗后缓解率及不良反应发生率。当存在意见分歧时请第3名研究人员参与讨论并最终决定结果。随机对照研究采用Jadad评分进行文献质量评价,总分为5分,3分以上为相对高质量文章。非随机对照文献严格按照纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)<sup>[8]</sup>进行文献的质量评价,包括研究人群选择4个条目(4分),组间可比性1个条目(2分)和结果指标3个条目(3分),满分为9分,7~9分为高质量文献,4~6分为中等质量文献, $< 4$ 分为低质量文献。根据PRISMA声明报告本次系统评价和荟萃分析<sup>[9,10]</sup>。

**1.4 统计学处理** 采用RevMan5.3软件进行统计学分析。本研究的结局为二分类变量,故选择OR值(odds ratio)作为本次Meta分析的效应尺度指标。所有统计量均计算95%CI,采用 $\chi^2$ 检验分析各研究间的异质性。根据结果选择计算模型,若各试验间异质性小( $P > 0.1$ ,  $I^2 < 50\%$ ),则采用固定效应模型;若各试验间异质性大( $P < 0.1$ ,  $I^2 > 50\%$ ),则采用随机效应模型,并采取亚组分析和敏感性分析,寻找可能产生异质性的原因。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 纳入文献结果** 通过计算机检索,初步检索出623篇文献,经阅读题目、摘要、全文及查重后共筛选出4篇文献,其中英文文献3篇,中文文献1篇;2篇为随机对照试验<sup>[6,11]</sup>,2篇为临床回顾性研究<sup>[12,13]</sup>。具体文献入组筛查流程见图1。4篇文献中共纳入患者436例,其中布地奈德联合硫唑嘌呤组182例,泼尼松联合硫唑嘌呤组254例。4篇文献均比较了两种方法治疗后的缓解率,其中3篇比较了治疗6个月后的缓解率,1篇文献比较了治疗24个月后的缓解率。所有研究中患者的缓解均以血清ALT和AST水平在正常范围内且无类固醇特异性不良反应为标准。2篇文献<sup>[6,11]</sup>比较了两种治疗方法不良反应发生情况,共同出现的不良反应包括满月脸、痤疮及皮肤纹。纳入文献基本情况见表1。

**2.2 布地奈德联合硫唑嘌呤组和泼尼松联合硫唑嘌呤组治疗后缓解率** 本研究中布地奈德联合硫唑嘌呤组182例,泼尼松联合硫唑嘌呤组254例。

异质性分析结果显示所纳入的临床研究间无异质性 ( $P = 0.49$ ,  $I^2 = 0\%$ )，采用固定效应模型进行分析。Meta 分析显示，布地奈德联合硫唑嘌呤组治疗后缓解率明显优于泼尼松联合硫唑嘌呤组 ( $OR = 2.07$ ,  $95\%CI = 1.36 \sim 3.15$ ,  $z = 3.38$ ,  $P < 0.01$ )。见图 2。由漏斗图 3 可见，图形呈对称分布，提示不存在显著的发表偏倚。由于 Delgado 等文献研究的是治疗 24 个月后的缓解率，其余 3 篇文献均研究的是治疗 6 个月后的缓解率，为进一步验证 Meta 分析的稳定性，对该 3 篇文献共 354 例患者行进一步亚组分析。Meta 分析显示， $OR = 2.16$ ,  $95\%CI: 1.38 \sim 3.36$ ,  $z = 3.39$ ,  $P < 0.01$ ，与前述

结论相符。  
2.3 布地奈德联合硫唑嘌呤组和泼尼松联合硫唑嘌呤组治疗后不良反应发生率 共 2 篇文献（合计 249 例）描述了不良反应情况，其中布地奈德联合硫唑嘌呤组 119 例，泼尼松联合硫唑嘌呤组 130 例。异质性分析结果显示所纳入的临床研究间无异质性 ( $P = 0.77$ ,  $I^2 = 0\%$ )，采用固定效应模型进行分析。Meta 分析显示，布地奈德联合硫唑嘌呤组治疗后不良反应发生率显著低于泼尼松联合硫唑嘌呤组 ( $OR = 0.16$ ,  $95\%CI: 0.09 \sim 0.28$ ,  $z = 6.32$ ,  $P < 0.01$ )。见图 4。由漏斗图 5 可见，图形呈对称分布，提示不存在显著的发表偏倚。

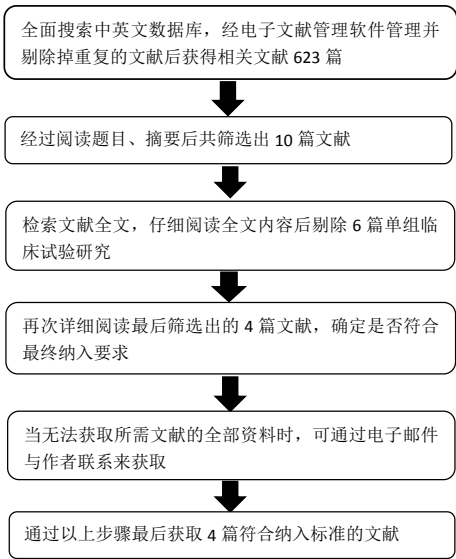


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入文献的基本资料

文献	研究类型	文献质量	例数		治疗方法		治疗后缓解例数		不良反应（满月脸/痤疮/皮肤纹/总例数）	
			A组	B组	A组	B组	A组	B组	A组	B组
Wojnarowski, 2013 <sup>[11]</sup>	随机对照	中等质量	19	27	布地奈德（3 mg，每日2次或3次）+ 硫唑嘌呤 [1~2 mg/（kg·d）]	泼尼松（40 mg/d，逐渐减少至10 mg/d）+ 硫唑嘌呤 [1~2 mg/（kg·d）]	6/19	9/27	2/4/1/7	12/7/3/22
Manns, 2010 <sup>[6]</sup>	随机对照	高质量	100	103	布地奈德（3 mg，每日2次或3次）+ 硫唑嘌呤 [1~2 mg/（kg·d）]	泼尼松（40 mg/d，逐渐减少至10 mg/d）+ 硫唑嘌呤 [1~2 mg/（kg·d）]	60/100	40/103	10/8/2/20	43/15/4/62
姚春笛, 2016 <sup>[13]</sup>	非随机对照	中等质量	52	53	布地奈德（3mg/次，3次/d）+ 硫唑嘌呤（50mg/d）	泼尼松（30 mg/d，逐渐减少至10 mg/d）+ 硫唑嘌呤（50 mg/d）	43/52	34/53	-	-
Delgado, 2013 <sup>[12]</sup>	非随机对照	中等质量	11	71	布地奈德（9 mg/d，逐渐减少至6 mg/d）或+硫唑嘌呤（50 mg/d）	泼尼松（60 mg/d，逐渐减少至20 mg/d）+ 硫唑嘌呤（50 mg/d）	7/11	39/71	-	-

注：A 组为布地奈德联合硫唑嘌呤组，B 组为泼尼松联合硫唑嘌呤组，“-”为文献未提及

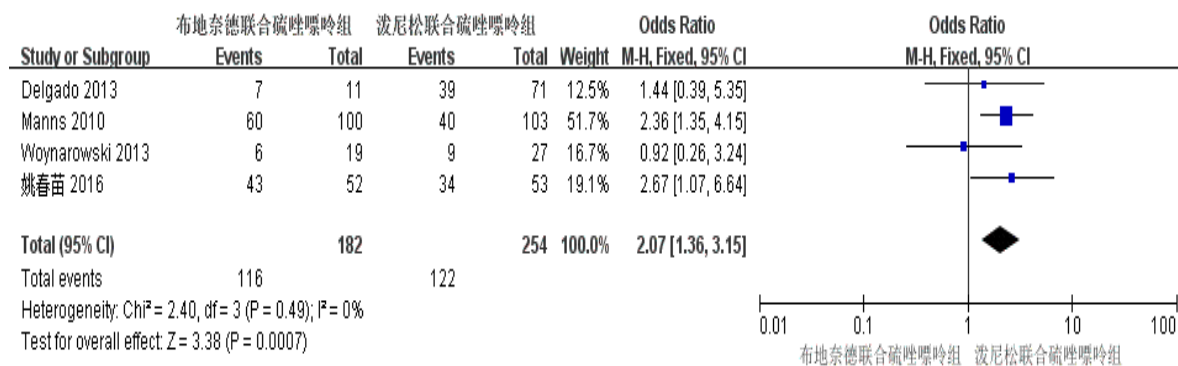


图2 布地奈德联合硫唑嘌呤组和泼尼松联合硫唑嘌呤组治疗后缓解率

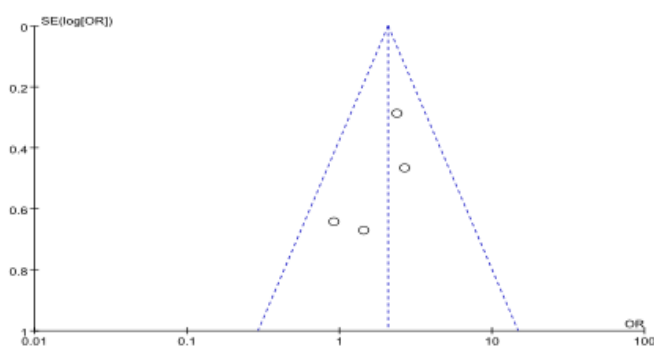


图3 布地奈德联合硫唑嘌呤组和泼尼松联合硫唑嘌呤组治疗后缓解率偏倚的漏斗图

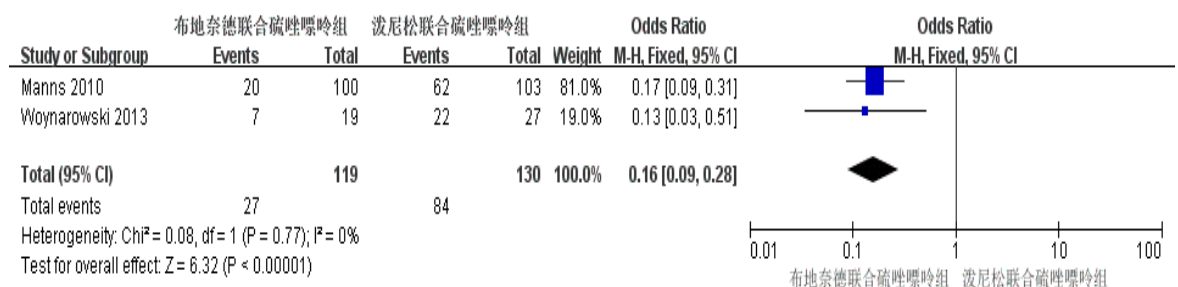


图4 布地奈德联合硫唑嘌呤组和泼尼松联合硫唑嘌呤组治疗后不良反应发生率

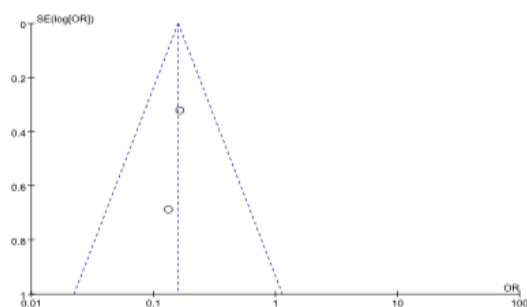


图5 布地奈德联合硫唑嘌呤组和泼尼松联合硫唑嘌呤组治疗后不良反应发生率发表偏倚的漏斗图

### 3 讨论

AIH临床表现多样,可无明显症状,也可症状极重,约2/3的患者起病隐匿,若不及时治疗最终将导致肝硬化、肝功能衰竭甚至死亡<sup>[14,15]</sup>。AIH可发生在所有年龄段,在女性中更为常见,现已被认为是一种全球性疾病<sup>[16]</sup>。近年来随着临床经验的累积,对疾病的认识不断提高,加之实验室诊断技术的发展及肝组织活检的应用,我国AIH检出率逐年增高<sup>[17]</sup>。AIH的治疗包括诱导缓解治疗和维持缓解治疗<sup>[18]</sup>,大部分患者需长期服用免疫抑制剂以达到疾病的生化缓解及组织学缓解<sup>[19]</sup>。生化缓解主要指ALT、AST、血清IgG和 $\gamma$ -球蛋白等水平恢复正常,组织学缓解主要指肝组织活检中界面性肝炎消失<sup>[20]</sup>。目前推荐的AIH一线治疗方案是泼尼松作为初始治疗,两周后加用硫唑嘌呤<sup>[21]</sup>。但部分AIH患者对标准治疗没有完全应答,相当一部分有应答的患者会出现强烈的不良反应,包括感染、糖尿病、高血压及骨质疏松等<sup>[22]</sup>。因此,需探索开发新的二线治疗药物对标准治疗方案不耐受或不应答的AIH患者进行替代治疗<sup>[23]</sup>。欧洲肝脏研究协会指出,包括布地奈德、霉酚酸酯、环孢素和他克莫司在内的替代治疗药物已成功应用<sup>[24]</sup>,但除布地奈德外,其他药物尚未进行随机对照试验<sup>[25]</sup>。

本次Meta分析显示,与泼尼松联合硫唑嘌呤相比,布地奈德联合硫唑嘌呤治疗AIH的缓解率更高且用药后不良反应发生率较低,与Woynarowski等<sup>[11]</sup>和Manns等<sup>[6]</sup>研究结论基本一致。由此可见,布地奈德对自身免疫性肝炎的治疗有更好的疗效。值得注意的是,在肝硬化门静脉侧支循环开放的患者中,布地奈德可通过侧支循环直接进入体循环而失去首过效应的优势,同时还可能有增加门静脉血栓形成的风险<sup>[26]</sup>。在非肝硬化同时合并其他免疫性疾病的患者中,由于布地奈德的肝脏首过效应高,导致进入体循环的药量减少、药效降低,患者合并的其他免疫性疾病更易恶化<sup>[27]</sup>。因此,布地奈德应慎用干这些患者。此外,由于布地奈德与泼尼松都作用于激素受体,对于泼尼松治疗无应答的AIH患者,使用布地奈德治疗时也可能面临失败<sup>[28]</sup>。

由于尚缺乏大样本、多中心随机对照试验,本研究纳入的文献数较少。在所纳入的文献研究中,患者治疗后的缓解均以生化缓解为标准,组织学上是否完全缓解则未进行观察,且对不良反应发生情况的研究较少。此外,以往的文献中还可能存在着未报道的无结果或者结果为阴性的研究。因此,Meta分析结果在一定程度上会受到影响。对于本篇Meta

分析结果的全面性和准确性还需要更多大样本、多中心随机对照试验的纳入来进一步论证。基于目前的证据,本研究最终认为,布地奈德可作为某些AIH患者(非肝硬化且无合并其他免疫性疾病)的一线替代治疗药物,值得在临床上推广应用。

### 参考文献

- [1] 闫惠平, 张海萍, 陈欣欣. 国际自身免疫肝炎组织2016年学术会议纪要[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(1): 63-64.
- [2] Rabasseda X. A report from the European Association for the Study of the Liver's 50th international liver congress (April 22-26 - Vienna, Austria)[J]. *Drugs Today (Barc)*, 2015, 51(4): 261-271.
- [3] Nasseri-Moghaddam S, Nikfam S, Karimian S, et al. Cyclosporine-a versus prednisolone for induction of remission in auto-immune hepatitis: interim analysis report of a randomized controlled trial[J]. *Middle East J Dig Dis*, 2013, 5(4): 193-200.
- [4] Wong LL, Fisher HF, Stocken DD, et al. The impact of autoimmune hepatitis and its treatment on health utility[J]. *Hepatology*, 2018, 68(4): 1487-1497.
- [5] Czaja AJ. Drug choices in autoimmune hepatitis: part A--Steroids [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 6(5): 603-615.
- [6] Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(4): 1198-1206.
- [7] Doycheva I, Watt KD, Gulamhusein AF. Autoimmune hepatitis: current and future therapeutic options [J]. *Liver Int*, 2019, 39(6): 1002-1013.
- [8] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.
- [9] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 151(4): W65-W94.
- [10] A. Liberati, D.G. Altman, J. Tetzlaff, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration[J]. *PLoS Med*, 2009, 6(7): e1000100.
- [11] Woynarowski M, Nemeth A, Baruch Y, et al. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents[J]. *J Pediatr*, 2013, 163(5): 1347-1353.
- [12] Delgado JS, Vodonos A, Malnick S, et al. Autoimmune hepatitis in southern Israel: a 15-year multicenter study[J]. *J Dig Dis*, 2013, 14(11): 611-618.
- [13] 姚春苗. 布地奈德与硫唑嘌呤治疗自身免疫性肝炎52例[J]. 基层医学论坛, 2016, 20(21): 2936-2937.
- [14] Kuzu UB, Öztas E, Turhan N, et al. Clinical and histological features of idiosyncratic liver injury: Dilemma in diagnosis of autoimmune hepatitis[J]. *Hepatol Res*, 2016, 46(4): 277-291.
- [15] Wang Q, Yang F, Miao Q, et al. The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: A comprehensive review[J]. *J. Autoimmun*, 2016, 66: 98-107.
- [16] Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, et al. Autoimmune hepatitis[J]. *Lancet*, 2013, 382(9902): 1433-1444.

- [17] 王绮夏, 邱德凯, 马雄. 2010年美国肝病学会自身免疫性肝炎指南解读[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2011, 3(3): 8-13.
- [18] Dyson JK, De Martin E, Dalekos GN, et al. Review article: unanswered clinical and research questions in autoimmune hepatitis- conclusions of the International Autoimmune Hepatitis Group Research Workshop[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 49(5): 528-536.
- [19] Purnak T, Efe C, Kav T, et al. Treatment response and outcome with two different prednisolone regimens in autoimmune hepatitis[J]. Dig Dis Sci, 2017, 62(10): 2900-2907.
- [20] Roberts SK, Kemp W. Salvage therapies for autoimmune hepatitis: A critical review [J]. Semin Liver Dis, 2017, 37(4): 343-362.
- [21] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis[J]. J Hepatol, 2015, 63(4): 971-1004.
- [22] Selvarajah V, Montano-Loza AJ, Czaja AJ. Systematic review: managing suboptimal treatment responses in autoimmune hepatitis with conventional and nonstandard drugs[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 36(8): 691-707.
- [23] Vinnitskaya EV, Sandler YG, Bakulin IG, et al. Important problems in the diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis (based on the Russian consensus 2017)[J]. Ter Arkh, 2018, 90(2): 12-18.
- [24] Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: Standard treatment and systematic review of alternative treatments[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(33): 6030-6048.
- [25] Taubert R, Jaeckel E. Autoimmune hepatitis-standard and second-line therapy[J]. Internist (Berl), 2018, 59(6): 536-543.
- [26] 马雄, 邱德凯. 自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015) [J]. 中华传染病杂志, 2016, 21(4): 969-982.
- [27] Peiseler M, Liebscher T, Sebode M, et al. Efficacy and limitations of budesonide as a second-line treatment for patients with autoimmune hepatitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(2): 260-267.
- [28] Czaja AJ, Lindor KD. Failure of budesonide in a pilot study of treatment-dependent autoimmune hepatitis[J]. Gastroenterology, 2000, 119(5): 1312-1316.

收稿日期: 2019-02-20

史浚颀, 谭友文. 布地奈德与泼尼松分别联合硫唑嘌呤治疗自身免疫性肝炎疗效与安全性的Meta分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2019, 11(3): 36-41.

## · 消息 ·

## 《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》征稿启事

本刊为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)收录, 且拥有国家新闻出版广电总局等多种网上查询路径。

本刊特色栏目:

- (1) 继续教育园地(视频);
- (2) 临床病例荟萃(病例分析、典型图像分析、专家点评)。

本刊的办刊宗旨是:

贯彻党和国家的卫生工作方针政策, 贯彻理论与实践、普及与提高相结合的办刊方针, 反映我国感染病临床和科研工作的重大进展, 促进国内外感染病学学术交流。

欢迎登陆本刊采编系统, 网址为: <http://zhshylcgr.j-ditan.com/>, 欢迎您点击和投稿。您只需简单登陆, 即可免费下载期刊的PDF版文章。

本刊为双月刊, 每期定价28元, 全年定价168元。编辑部常年办理邮购, 邮发代号: 80-729, 欢迎订阅。

通讯地址: 北京市朝阳区京顺东街8号《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》编辑部

邮编: 100015

电话: 010-84322058

传真: 010-84322059