

监护室新生儿长期胃肠外营养致胆汁淤积症的表现及预后

赵军育, 吴立江, 刘晓莉

赵军育, 天津医科大学总医院儿科 天津市 300052
赵军育, 吴立江, 刘晓莉, 天津市滨海新区汉沽医院儿科 天津市 300480
赵军育, 主治医师, 主要从事新生儿疾病的研究.
作者贡献分布: 赵军育进行课题设计与论文写作; 吴立江参与研究过程; 刘晓莉进行数据分析.
通讯作者: 赵军育, 主治医师, 300480, 天津市滨海新区汉沽医院路28号, 天津市滨海新区汉沽医院儿科. tjhgzhaojunyu@163.com
电话: 022-67127136
收稿日期: 2014-02-10 修回日期: 2014-03-10
接受日期: 2014-03-18 在线出版日期: 2014-03-28

Clinical manifestations and prognosis of long-term parenteral nutrition induced cholestasis in neonates

Jun-Yu Zhao, Li-Jiang Wu, Xiao-Li Liu

Jun-Yu Zhao, Department of Pediatrics, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China
Jun-Yu Zhao, Li-Jiang Wu, Xiao-Li Liu, Department of Pediatrics, Hangu Hospital of Binhai New Area, Tianjin 300480, China
Correspondence to: Jun-Yu Zhao, Attending Physician, Department of Pediatrics, Hangu Hospital of Binhai New Area, 28 Hangu Yiyuan Road, Binhai District, Tianjin 300480, China. tjhgzhaojunyu@163.com
Received: 2014-02-10 Revised: 2014-03-10
Accepted: 2014-03-18 Published online: 2014-03-28

Abstract

AIM: To explore the clinical manifestations and prognosis of parenteral nutrition induced cholestasis (PNIC).

METHODS: One hundred and two newborns receiving continuous parenteral nutrition (PN) ≥ 14 d from January 2010 to December 2013 were divided into either a PNIC group ($n = 42$) or a non-PNIC group ($n = 60$). PNAC onset time, duration and hepatic injury were compared between the two groups.

RESULTS: PNIC occurred $3.4 \text{ wk} \pm 1.5 \text{ wk}$ after PN administration, and its mean duration was $13.4 \text{ wk} \pm 5.2 \text{ wk}$. The maximum total bilirubin was $198.9 \mu\text{mol/L} \pm 95.8 \mu\text{mol/L}$, and the direct bilirubin was $137.1 \mu\text{mol/L} \pm 64.3 \mu\text{mol/L}$. In the PNIC group, 77.8% (28/36) suffered from

hepatic injury. Hepatic injury occurred $6.5 \text{ wk} \pm 2.9 \text{ wk}$ after PN administration, and lasted for $9.6 \text{ wk} \pm 5.2 \text{ wk}$. Multiple linear regression analysis showed that the severity of cholestasis was positively correlated with the duration of PN ($r = 0.287, P < 0.05$).

CONCLUSION: The prognosis of PNIC was favorable. To reduce the incidence of PNIC, long-term PN and infections should be avoided, enteral feeding should be started early and the PN formula should be improved.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Neonates; Parenteral nutrition; Cholestasis

Zhao JY, Wu LJ, Liu XL. Clinical manifestations and prognosis of long-term parenteral nutrition induced cholestasis in neonates. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(9): 1317-1321 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1317.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i9.1317>

摘要

目的: 探讨监护室新生儿长期胃肠外营养相关性胆汁淤积症(parenteral nutrition associated cholestasis, PNAC)的表现及预后.

方法: 选择2010-01/2013-12在我院新生儿监护室接受持续胃肠外营养 ≥ 14 d的102例新生儿为研究对象, 其中42例发生了PNAC, 作为研究组(PNAC组), 未发生PNAC的60例患儿为对照组(非PNAC组). 观察PNAC患儿PNAC发生时间、持续时间、肝功能损害及预后等情况.

结果: PNAC组患儿发生PNAC的平均时间为开始接受胃肠外营养(parenteral nutrition, PN)后 $3.4 \text{ wk} \pm 1.5 \text{ wk}$, 平均持续时间为 $13.4 \text{ wk} \pm 5.2 \text{ wk}$, 平均总胆红素(total bilirubin, TB)峰值为 $198.9 \mu\text{mol/L} \pm 95.8 \mu\text{mol/L}$, 平均直接胆红素(direct bilirubin, DB)峰值为 $137.1 \mu\text{mol/L} \pm 64.3 \mu\text{mol/L}$; PNAC组患儿中有77.8%(28/36)伴有肝功能损害, 肝损一般发生于PN后6.5 wk

■背景资料

胃肠外营养(parenteral nutrition, PN)广泛应用于危重症新生儿, 尤其危重症早产儿及低出生体质量儿的救治中. 然而由于新生儿胃肠道及肝脏等重要脏器尚未完全发育成熟, PN在应用过程中出现诸多并发症, 其中胃肠外营养相关性胆汁淤积症(parenteral nutrition associated cholestasis, PNAC)是PN并发症中最为严重的一种, 部分患儿甚至可以发展为肝功能衰竭而死亡.

■同行评议者

崔清波, 副主任医师, 副教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院儿外科

■研究前沿

PNAC的确切病因尚不明确,目前认为PNAC可能是脓毒血症、肝脏发育不成熟、肠内营养缺乏、肠外营养毒素等因素单独或相互作用导致的胆汁酸分泌受抑,致使胆管内胆汁流速及胆汁成份改变引起的一种综合征。其中有关胃肠外营养导致的PNAC越来越受重视。

±2.9 wk,持续9.6 wk±5.2 wk。多重线性回归分析显示,胆汁淤积程度与PN持续时间呈正相关($r = 0.287, P < 0.05$),与其他各项指标无线性关系。

结论: PNAC患儿总体预后良好,临床应用中应该避免长时间持续PN,同时防治感染、尽早开始肠内营养、改善PN配方等,可以有效减少PNAC发生。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 新生儿; 胃肠外营养; 胆汁淤积

核心提示: 本研究中,42例胃肠外营养相关性胆汁淤积症(parenteral nutrition associated cholestasis, PNAC)患儿肝功能损害发生率为77.8%,一般发生于胃肠外营养(parenteral nutrition, PN)后6.5 wk±2.9 wk,较PNAC出现晚,肝损持续时间大约9.6 wk±5.2 wk。部分研究表明,停用PN后PNAC症状会好转缓解。本次入组的42例PNAC患儿在停用PN,并给予能量合剂、熊脱氧胆酸及护肝治疗后,40例患儿临床症状消失,随诊1-2 mo肝功能指标正常,2例患儿治疗2 wk临床症状无改善,自动出院。

赵军育, 吴立江, 刘晓莉. 监护室新生儿长期胃肠外营养致胆汁淤积症的表现及预后. 世界华人消化杂志 2014; 22(9): 1317-1321
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1317.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i9.1317>

0 引言

胃肠外营养(parenteral nutrition, PN)广泛应用于危重症新生儿,尤其危重症早产儿及低出生体重儿的救治中。然而由于新生儿胃肠道及肝脏等重要脏器尚未完全发育成熟,PN在应用过程中出现诸多并发症,其中胃肠外营养相关性胆汁淤积症(parenteral nutrition associated cholestasis, PNAC)是PN并发症中最为严重的一种,部分患儿甚至可以发展为肝功能衰竭而死亡^[1,2]。PNAC的发病机制目前尚不完全清楚,了解新生儿PNAC的临床表现及预后,采取合理的干预措施对于新生儿PNAC的救治具有十分重要的意义。本研究对2010-01/2013-12我院新生儿监护室接受PN治疗的患者临床资料进行总结,分析PNAC的临床特征及预后。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2010-01/2013-12在我院新生儿监

护室接受持续胃肠外营养≥14 d的102例新生儿为研究对象,其中42例发生了PNAC,作为研究组(PNAC组),剩余未发生PNAC的60例患儿作为对照组(非PNAC组)。

1.2 方法

1.2.1 PNAC诊断标准: 持续胃肠外营养≥14 d,临床表现有皮肤黄染和(或)大便颜色呈白陶土样,直接胆红素(direct bilirubin, DB)>34 μmol/L(2 mg/dL),排除病毒、细菌等感染,胆道畸形、外科手术及遗传代谢疾病等原因引起的胆汁淤积^[3]。肝功能损害标准: 谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)>50 U/L, 谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)>50 U/L, 排除标本溶血等因素者可诊断为肝功能损害。

1.2.2 肠外营养支持: PN液配方包括10%葡萄糖、6.74%小儿复方氨基酸、20%中长链脂肪乳、水溶性及脂溶性维生素、电解质、微量元素。氨基酸及脂肪乳均由1 g/(kg·d)开始,每天增加0.5 g/kg,最大增至2.5-3.5 g/(kg·d),葡萄糖用量开始用量为6-8 g/(kg·d),逐渐增至12-16 g/(kg·d)。PN液由周围或中心静脉微泵输入,输注过程注意避光处理。

1.2.3 观察项目: 包括各组患儿的性别、胎龄、出生体质量、禁食时间、PN时间、是否窒息、有无感染、颅内出血、机械通气、动脉导管开放等情况,所有患儿定期接受头颅B超,心脏彩超,腹部B超,甲状腺功能及其他常规检查。

1.2.4 PNAC患儿的治疗: DB>3 mg/dL时予以减少PN用量, DB>8 mg/dL时停用PN,并根据患儿胆汁淤积情况给予熊脱氧胆酸及护肝治疗,如果经上述治疗4 wk,患儿病情无好转甚至加重者,则转上级医院进一步治疗。

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析。计量资料以mean±SD表示,两组之间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床资料比较 PNAC组与非PNAC组患儿临床资料比较如表1。两组患儿在性别比例、合并感染及动脉导管开放方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。PNAC组患儿的胎龄及出生体质量均小于非PNAC组,禁食时间、PN时间长于非PNAC组,同时PNAC组窒息、颅内出血的患儿明显多于非PNAC组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 PNAC组与非PNAC组患儿临床资料的比较

项目	PNAC组	非PNAC组	t 或 χ^2 值	P 值
n	42	60		
性别(男/女)	18/24	21/39	0.646	>0.05
胎龄(wk)	31.4 \pm 3.5	33.1 \pm 3.3	2.497	<0.05
出生体质量(g)	1351.6 \pm 321.5	1832.9 \pm 256.1	8.402	<0.05
禁食时间(d)	10.6 \pm 6.8	4.5 \pm 3.6	5.878	<0.05
PN时间(d)	39.5 \pm 19.2	24.6 \pm 9.3	5.209	<0.05
窒息 n (%)	15(35.7)	7(11.7)	8.446	<0.05
感染 n (%)	18(42.9)	17(28.3)	2.312	>0.05
颅内出血 n (%)	24(57.1)	21(35.0)	4.913	<0.05
机械通气 n (%)	26(61.9)	18(30.0)	10.253	<0.05
动脉导管开放 n (%)	13(31.0)	17(28.3)	0.816	>0.05

PNAC: 胃肠外营养相关性胆汁淤积症; PN: 胃肠外营养.

表 2 PNAC患儿的临床特征

项目	n	mean \pm SD	最小值	最大值
PNAC发生时间(wk)	42	3.4 \pm 1.5	1	7.5
PNAC持续时间(wk)	42	13.4 \pm 5.2	4	24
TB-max(μ mol/L)	36	198.9 \pm 95.8	58.5	486.3
DB-max(μ mol/L)	36	137.1 \pm 64.3	47.3	293.8
肝损发生时间(wk)	28	6.5 \pm 2.9	1	15
肝损持续时间(wk)	28	9.6 \pm 5.2	2	21
ALT-max(U/L)	28	120.9 \pm 47.3	50	248
AST-max(U/L)	28	239.6 \pm 121.8	81	642

PNAC发生时间: 开始胃肠外营养至发生PNAC的周数; 肝损发生时间: 开始胃肠外营养至发生肝损的周数; PNAC: 胃肠外营养相关性胆汁淤积症; DB: 直接胆红素; TB: 总胆红素; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶.

2.2 PNAC患儿临床特征及预后 PNAC组患儿发生PNAC的平均时间为开始接受PN后3.4 wk \pm 1.5 wk, 其中5例发生在停用PN 1 wk, 1例发生在停用PN 2 wk, 停用PN后发生PNAC的患儿在排除其他原因引起后, 给予常规利胆护肝治疗等对症支持治疗后好转. PNAC平均持续时间为13.4 wk \pm 5.2 wk, 总胆红素(total bilirubin, TB)峰值为198.9 μ mol/L \pm 95.8 μ mol/L, DB峰值为137.1 μ mol/L \pm 64.3 μ mol/L; PNAC患儿中有77.8%(28/36)伴有肝功能损害, 肝损一般发生于PN后6.5 wk \pm 2.9 wk, 较PNAC发生晚, 持续9.6 wk \pm 5.2 wk, ALT峰值120.9 U/L \pm 47.3 U/L, AST峰值239.6 U/L \pm 121.8 U/L(表2). PNAC发生后, 逐渐停用PN, 并给予能量合剂、熊脱氧胆酸及护肝治疗, 40例患儿临床症状消失, 随诊1-2 mo

肝功能指标正常, 2例患儿治疗2 wk临床症状无改善, 自动出院.

2.3 胆汁淤积程度与PN持续时间的关系 通过对胆汁淤积程度即直接胆红素峰值与胎龄、出生体质量、禁食时间、PN持续时间进行多重线性回归分析, 结果显示, 胆汁淤积程度与PN持续时间呈正相关($r = 0.287, P < 0.05$), 其他各项指标无线性关系(图1).

3 讨论

PNAC的确切病因尚不明确, 目前^[4,5]认为PNAC可能是脓毒血症、肝脏发育不成熟、肠内营养缺乏、肠外营养毒素等因素单独或相互作用导致的胆汁酸分泌受抑, 致使胆管内胆汁流速及胆汁成份改变引起的一种综合征. 其中有关胃

■相关报道

Cober等曾报道, PN治疗小于2 wk的患儿没有或程度较轻的胆汁淤积, 而超过2 wk的患儿PNAC发生机率增高, PN持续超过6 wk者则会发生胆汁淤积及胆管增生.

■应用要点

PNAC的发病机制目前尚不完全清楚,了解新生儿PNAC的临床表现及预后,采取合理的干预措施对于新生儿PNAC的救治具有十分重要的意义。

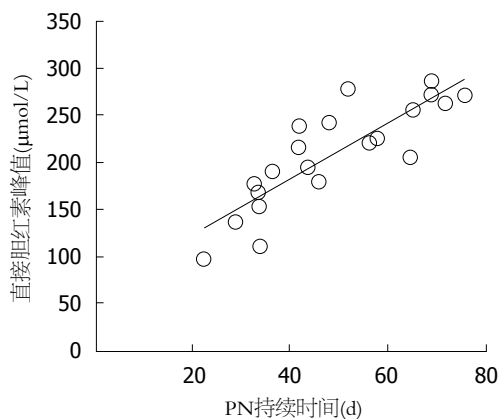


图1 PNAC患儿直接胆红素峰值与PN持续时间的散点图。
PNAC: 胃肠外营养相关性胆汁淤积症; PN: 胃肠外营养。

肠外营养导致的PNAC越来越受重视。

胃肠外营养是新生儿学中的一个重要发展,目前已成为新生儿监护室救治患儿的重要方法,但胃肠外营养液成分本身具有的毒性作用可以导致肝脏损害,出现PNAC。有报道,PN液中牛磺酸、谷氨酰胺缺乏或蛋氨酸过多等可引起PNAC^[6,7],另外热卡过高、水份及脂肪乳配伍不均等也可能是PNAC的重要因素^[8,9]。本次研究中我们通过对本院新生儿监护室接受持续PN治疗的患儿进行研究显示:PNAC患儿的胎龄及出生体质量普遍小于非PNAC患儿,平均禁食时间、PN时间均长于非PNAC患儿,同时PNAC组窒息、颅内出血的患儿明显多于非PNAC组。通过对上述因素进一步行多重线性回归分析显示,胆汁淤积程度与PN持续时间呈正相关其他各项指标无线性关系。说明PN持续时间是PNAC的重要危险因素,PN时间越长,PNAC发生的可能性越大,这与国内外报道结论一致^[10-13]。其原因可能与长时间的PN增加了PN液的累积毒性,同时由于过高的非蛋白热卡摄入,水份、糖原及脂肪乳等在肝脏的沉积致使肝细胞发生肿胀、变性,进而堵塞胆管引起胆汁淤积,从而对肝脏造成进一步的损害。

Cober等^[14]曾报道,PN治疗小于2 wk的患儿没有或程度较轻的胆汁淤积,而超过2 wk的患儿PNAC发生率增高,PN持续超过6 wk者则会发生胆汁淤积及胆管增生。本研究中,我们通过对PNAC组42例患儿的临床资料分析发现,PNAC的主要临床表现为黄疸、肝脾肿大、大便呈白陶土样外,PNAC平均时间为开始接受PN后3.4 wk \pm 1.5 wk,最早发生在开始PN后1 wk,最晚发生在开始PN后7.5 wk。其中5例发生在停用

PN 1 wk, 1例发生在停用PN 2 wk,停用PN后发生PNAC的患儿在排除其他原因引起后,给予常规利胆护肝治疗等对症支持治疗后好转,PNAC平均持续时间为13.4 wk \pm 5.2 wk。可见,临床上对于使用持续PN治疗的患儿应该定期监测肝功能,尤其对于持续使用2 wk以上的患儿,应密切观察患儿有无皮肤黄染,大便颜色变浅等情况,并结合相应肝功能检测结果,判断是否发生PNAC。另外,我们发现PNAC患儿的胆汁淤积程度并不一致,PNAC组患儿平均TB峰值为198.9 μ mol/L \pm 95.8 μ mol/L,平均DB峰值为137.1 μ mol/L \pm 64.3 μ mol/L;而最严重的患儿TB峰值可达486.3 μ mol/L, DB可达293.8 μ mol/L。这与国内学者报道的数据基本一致^[15,16]。线性回归分析结果也显示,胆汁淤积程度与PN持续时间呈正相关。这可能是由于新生儿机体降解机制尚不完善,肝脏、肾脏等重要脏器功能不全,长期PN致使患儿体内氨基酸不断积累,又缺乏相应的代谢,所以DB水平升高^[17]。

PNAC患儿常伴有肝功能的损害^[18,19]。本研究中,42例PNAC患儿肝功能损害发生率为77.8%,一般发生于PN后6.5 wk \pm 2.9 wk,较PNAC出现晚,肝损持续时间大约9.6 wk \pm 5.2 wk。部分研究表明^[20,21]停用PN后PNAC症状会好转缓解。本次入组的42例PNAC患儿在停用PN,并给予能量合剂、熊脱氧胆酸及护肝治疗后,40例患儿临床症状消失,随诊1-2 mo肝功能指标正常,2例患儿治疗2 wk临床症状无改善,自动出院。所以我们认为,PNAC患儿总体预后良好,当然这可能与本次研究中患儿接受PN治疗时间相对较短有关。

在PN治疗过程中,除了避免消除危险因素,如长时间持续PN外,防治感染、尽早开始肠内营养、改善PN配方等也是有效的预防手段^[21]。医务工作者应该密切观察患儿临床表现,及时调整PN用量并监测肝功能的变化。

4 参考文献

- 1 刘艳,黄志华,徐三清,黄永建,周华,董永绥,冯杰雄. 肝组织病理学检查在婴儿胆汁淤积症鉴别诊断中的价值. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2200-2204
- 2 Willis TC, Carter BA, Rogers SP, Hawthorne KM, Hicks PD, Abrams SA. High rates of mortality and morbidity occur in infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010; 34: 32-37 [PMID: 19587385 DOI: 10.1177/0148607109332772]
- 3 Rangel SJ, Calkins CM, Cowles RA, Barnhart DC, Huang EY, Abdullah F, Arca MJ, Teitelbaum DH. Parenteral nutrition-associated cholestasis: an

- American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 225-240 [PMID: 22244423 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.10.007]
- 4 Costa S, Maggio L, Sindico P, Cota F, De Carolis MP, Romagnoli C. Preterm small for gestational age infants are not at higher risk for parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Pediatr* 2010; 156: 575-579 [PMID: 20036379 DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.10.038]
- 5 Arsenault DA, Potemkin AK, Robinson EM, Fallon EM, Ozonoff A, de Meijer VE, Puder M. Surgical intervention in the setting of parenteral nutrition-associated cholestasis may exacerbate liver injury. *J Pediatr Surg* 2011; 46: 122-127 [PMID: 21238652 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2010.09.072]
- 6 蒋晓梅. 胃肠外营养中氨基酸摄入量与极低出生体重儿胃肠外营养相关性胆汁淤积的关系分析. *中国医药导报* 2011; 8: 38-40
- 7 邓亚楠, 王琳琳, 唐清, 陈秀奇, 陈萍, 单庆文, 连淑君, 云翔. 胆盐输出泵基因V444A与特发性婴儿肝炎肝内胆汁淤积的关系. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 38-43.
- 8 许波, 王曼秋, 曹艳华. 早产儿早期微量喂养和胃肠外营养相关性胆汁淤积的关系探讨. *临床军医杂志* 2012; 40: 1477-1479
- 9 刘剑. 胃肠外营养对早产儿的作用研究. *吉林医学* 2013; 34: 429
- 10 杨慧, 王卫, 刘晓红. 早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积影响因素研究. *中国新生儿科杂志* 2013; 28: 32-35
- 11 许靖, 张小英, 李秋平, 王自珍, 周丽, 杨璐, 马兴娜, 封志纯. 超低出生体质量儿早期胃肠内微量喂养的临床研究. *实用儿科临床杂志* 2012; 27: 486-488, 518
- 12 Blackmer A B, Btaiche I F, Arnold M A, Teitelbaum D H. Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease in Pediatric Patients: Strategies for Treatment and Prevention. *Diseases of the Liver in Children*. New York: Springer, 2014: 327-349 [DOI: 10.1007/978-1-4614-9005-017]
- 13 王艳. 新生儿胃肠外营养45例临床运用及分析. *中国当代医药* 2011; 18: 180-181
- 14 Cober MP, Teitelbaum DH. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease: lipid minimization. *Curr Opin Organ Transplant* 2010; 15: 330-333 [PMID: 20386446 DOI: 10.1097/MOT.0b013e328338c2da]
- 15 庞占凤, 郭静, 孙梅. 早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积的临床研究. *中华临床医师杂志(电子版)* 2011; 5: 4331-4335
- 16 黄瑞文, 周勇, 颜卫群, 肖艾青, 李军. 早产儿胃肠外营养总胆汁酸的变化. *医学临床研究* 2009; 26: 1318-1319
- 17 杨清波, 姚黎军, 于建渤. 极低出生体重儿胃肠外营养相关性胆汁淤积病因学研究及治疗进展. *内蒙古中医药* 2013; 32: 119
- 18 许红, 黄启凌. 熊去氧胆酸治疗早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积症. *实用药物与临床* 2012; 15: 820-821
- 19 王陈红, 施丽萍, 吴秀静, 陈正, 罗芳. 早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积症的临床特征. *中华儿科杂志* 2011; 49: 199-202
- 20 陈蓓, 苏萍, 韩进天, 王岩, 林广. 极早早产儿早期持续鼻饲输注喂养预防胃肠外营养相关性胆汁淤积. *广东医学* 2012; 33: 2298-2300
- 21 郭宏湘, 王怀立, 张茜, 徐千雅, 李燕. 熊脱氧胆酸治疗早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积症的疗效. *实用儿科临床杂志* 2012; 27: 138-140

■同行评价

本研究内容实用, 结果清晰, 对临床医师有一定的参考价值。

编辑 田滢 电编 鲁亚静

