

莫达非尼对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者持续气道正压通气治疗后残余嗜睡的疗效及安全性分析

朱先极¹,曹娟²,张希龙^{1*}

(¹南京医科大学第一附属医院呼吸内科,江苏南京 210029;²南京医科大学附属无锡市人民医院呼吸科,江苏无锡 214043)

[摘要] 目的:评价莫达非尼治疗阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome,OSAS)经有效持续气道正压通气(continuous positive airway pressure,CPAP)治疗后仍残余嗜睡的疗效及安全性。方法:随机选取自 2014 年 7 月—12 月就诊于南京医科大学第一附属医院睡眠呼吸障碍中心,患有中重度 OSAS 且经有效 CPAP 治疗仍残余白天嗜睡的 32 例男性患者,Epworth 嗜睡量表(Epworth sleepiness scale,ESS)评分>10 分。研究包括 3 个阶段:T₁ 阶段行基线检测并将受试者随机分配至莫达非尼组和安慰剂组;T₂ 阶段口服莫达非尼或安慰剂,每日 1 次,剂量为 100 mg,共 7 d;T₃ 阶段口服莫达非尼或安慰剂,每日 1 次,剂量为 200 mg,共 28 d,T₃ 阶段的最后 1 d 行最终评价。T₁、T₃ 阶段的检测指标包括:血常规、血生化、尿常规、心电图检测,夜间多导睡眠监测、多发小睡实验,此外在 T₁、T₂、T₃ 阶段持续检测 ESS。结果:药物治疗前后所有受试者呼吸暂停指数、CPAP 每晚使用时间无明显变化。药物治疗后,与安慰剂组比较,莫达非尼治疗组平均入睡潜伏期延长、ESS 评分下降,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05);此外,在莫达非尼治疗组中,T₃(200 mg 剂量)较 T₂(100 mg 剂量),ESS 下降更加显著($F=0.719$, $P=0.015$);莫达非尼治疗组有 62.5%患者出现口干、恶心、头痛等不良反应,所有不良反应均介于轻中度之间,差异无统计学意义($P=0.41$)。结论:莫达非尼可以改善中重度 OSAS 患者经有效 CPAP 治疗仍残余的白天嗜睡,患者对该药具有良好的耐受性。

[关键词] 残余白天嗜睡;阻塞性睡眠呼吸暂停综合征;持续气道正压通气;莫达非尼

[中图分类号] R563.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)11-1585-05

doi:10.7655/NYDXBNS20151117

Efficacy and safety of modafinil on residual sleepiness in patients with obstructive sleep apnea syndrome treated by continuous positive airway pressure

Zhu Xianji¹,Cao Juan²,Zhang Xilong^{1*}

(¹Department of Respiratory Medicine,the First Affiliated Hospital of NJMU,Nanjing 210029;²Department of Respiratory,Wuxi People's Hospital Affiliated With NJMU,Wuxi 214043,China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficacy and safty of modafinil for residual sleepiness(RS) in patients with obstructive sleep apnea syndrome(OSAS) treated by continuous positive airway pressure(CPAP). **Methods:** Thirty-two male patients with mild-to-moderate OSAS under CPAP treatment were selected. All of them had Epworth seepiness scale(ESS)>10. The study included three stages (T₁, T₂ and T₃). Following baseline evaluation (T₁),patients were randomly allocated to the modafinil or placebo group. The second stage (T₂): all subjects were instructed to take a piece of modafinil or placebo(100 mg) for 7 days. The third stage (T₃): patients were instructed to take two pieces of modafinil or placebo(200 mg) for 28 days. Patients underwent a final evaluation on the last day of the third stage. The evaluations at T₁ and T₃ consisted of routine blood, blood biochemical tests, routine urine, electrocardiogram, nocturnal polysomnography(PSG) and multiple sleep latency test(MSLT). In addition, ESS was constantly detected during T₁, T₂ and T₃. **Results:** Before and after treatment, there were no significant changes both in Apnea Hyponea Index(AHI) and the per-night use time of CPAP between the modafinil and placebo groups. After treatment, comparing with the placebo group,the mean sleep leatency was lengthened and ESS score was decreased in the modafinil group,and both differences had statistical significance($P < 0.05$). In

[基金项目] 江苏省科技创新与成果转化专项基金(BL2012012)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:zhangxilong1952@163.com

addition, in the modafinil group, changes of ESS was significantly greater in T₃ with 200 mg than that in T₂ with 100 mg ($F=0.719, P=0.015$). Adverse drug reactions occurred in 62.5% patients in the modafinil group, such as dry mouth, nausea, headache and so on. there was no significant difference between the reactions ($P=0.41$), and all of these adverse drug reactions were mild to moderate in severity.

Conclusion: Modafinil was effective and well tolerated for improving RS in OSAS patients under CPAP treatment.

[Key words] residual sleepiness; obstructive sleep apnea syndrome; continuous positive airway pressure; modafinil

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(11): 1585-1589]

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 是一种较常见的慢性疾病, 以夜间反复发生的部分或完全上气道塌陷为特点, 引起低通气和(或)呼吸暂停事件, 导致睡眠过程中断、间歇性缺氧及微觉醒的反复发生, 从而引起夜间睡眠结构紊乱、睡眠质量下降, 导致白天精神欠佳、嗜睡等一系列症状。OSAS 的诊断除了依靠阻塞性睡眠呼吸事件的客观检测外, 相关临床症状包括白天精神欠佳、嗜睡以及其他原因不能解释的夜间睡眠中断等也是不可或缺的条件^[1]。OSAS 严重程度受肥胖、年龄、性别、颅面畸形等多种因素的影响^[2], 同样 OSAS 也与心血管事件的发生、认知功能障碍、生活质量、工作效率下降等息息相关, 同时也是职业及交通事故、社交活动障碍的原因之一^[3]。

持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 是目前治疗 OSAS 的首选治疗方式, CPAP 可以减少或完全避免夜间反复发生的上气道塌陷, 从而有效减少或完全阻止呼吸暂停及低通气事件的发生, 而且 CPAP 治疗对于改善白天嗜睡、提高认知功能、生活质量等效果显著^[4]。尽管如此, 仍有一部分 OSAS 患者虽经积极的 CPAP 治疗仍残留有白天嗜睡的现象, 这种现象的存在可能与合并其他睡眠障碍性疾病、中枢性睡眠呼吸暂停、长期低氧引起脑部不可逆性功能改变等相关^[5-6]。2009 年, 法国的一项统计发现, OSAS 经 CPAP 治疗后, 残余嗜睡的发生率为 6%^[7], 考虑到残余白天嗜睡对于患者及社会的可能危害, 需要对其予以重视。

莫达非尼是一种新型突触后 α 肾上腺素能受体中枢性兴奋剂, 与以往神经兴奋性药物不同, 莫达非尼主要作用于脑内多巴胺受体, 增加脑内多巴胺的释放, 并调控 γ -氨基丁酸 (GABA)、5-羟色胺 (5-HT) 和去甲肾上腺素等的释放^[8]。2004 年美国食品药品监督管理局批准了莫达非尼可用于治疗 CPAP 治疗后残余嗜睡的 OSAS 患者^[9], 国外多项随机双盲安慰剂对照试验已经显示了莫达非尼治疗对 OSAS 患者 CPAP 治疗后残余嗜睡的疗效及安全性^[10-12], 国内尚未有相关临床报道, 本研究旨在观察并评价莫

达非尼治疗国人 OSAS 患者 CPAP 治疗后残余嗜睡的疗效及安全性。

1 对象和方法

1.1 对象

2014 年 7 月—12 月在南京医科大学第一附属医院睡眠呼吸障碍中心就诊的患者中, 随机筛选 32 例确诊为 OSAS 且经有效 CPAP 治疗仍残余白天嗜睡的男性患者。OSAS 的诊断依据中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组制定的诊断指南^[13]。

纳入标准: ①符合中重度 OSAS 诊断, 已持续 CPAP 治疗 ≥ 3 个月, 每晚应用时间 ≥ 4 h, 仍有残余白天嗜睡的男性患者, Epworth 嗜睡量表 (Epworth sleepiness scale, ESS) 评分 > 10 分, 而且愿意并能够在实验阶段坚持有效使用 CPAP 治疗; ②年龄 18~65 岁。排除标准: ①对莫达非尼及其组成成分有疑似过敏史者; ②有阿片类药物及苯丙胺类药物依赖者; ③中枢性睡眠呼吸暂停或混合型睡眠呼吸暂停综合征患者; ④合并心、肝、肾造血系统等重要器官和严重系统原发疾病者或丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶超过正常值上限的 1.5 倍, 肌酐超过正常值上限; ⑤配偶近期准备妊娠者; ⑥入组前 7 d 内曾服用中枢兴奋药物者; ⑦排除其他可能引起白天嗜睡的疾病, 如发作性睡病等。脱落: ①受试者无论何种原因不愿意或不能再继续参加实验, 自行退出; ②出现过敏反应或严重不良反应、并发症, 受试者依从性差等由研究者决定其退出。本研究获得本院伦理委员会的批准。所有参与者均签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 研究设计

本研究是一项随机、双盲、安慰剂平行对照试验, 研究包括 T₁ 初筛阶段, 以及 T₂、T₃ 药物治疗阶段, T₁ 行基线评估, 包括实验室检查: 血常规、生化、尿常规、心电图; 不少于 6 h 的多导睡眠检查 (CPAP 治疗下监测), 之后行 4~5 次多发小睡实验, 计算平均入睡潜伏期, ESS 评分, 符合入选条件者正式入

组,随机分配到治疗组或安慰剂组。T₂ 剂量滴定期,口服莫达非尼或安慰剂,每日 1 次,剂量为 100 mg,共 7 d,早餐前 45 min 温水送服,服药第 7 天行 ESS 评分。T₃ 治疗期,口服莫达非尼或安慰剂,每日 1 次,剂量为 200 mg,服用 28 d,服药方法、时间如前,实验结束的倒数第 2 天复查夜间多导睡眠监测,用药的最后 1 d 检测多发小睡实验、ESS 评分以及相关实验室指数。莫达非尼及外形完全相同的安慰剂由法国 Lafan 公司生产提供,每片 100 mg。

1.2.2 监测及评价方法

1.2.2.1 多导睡眠监测

多导睡眠监测采用 Compumedic S 型检测仪(Compumedic 公司,澳大利亚),内容包括:呼吸暂停指数(apnea hyponea index,AHI)、基础 SpO₂、心电图(ECG)、脑电(EEG),所有记录通道均根据标准行人工评估。

1.2.2.2 ESS 评分

累计患者在过去 2 周内有下列情况下困倦程度的总积分:①坐着阅读时;②看电视时;③在公共场所坐着不动时(如在剧场或开会);④长时间坐车时中间不休息(超过 1 h);⑤坐着与人谈话时;⑥饭后休息时(未饮酒时);⑦开车等红绿灯时;⑧下午静卧休息时。困倦程度评分为 0 分:从不嗜睡;1 分:很少嗜睡;2 分:有时嗜睡;3 分:经常嗜睡。总分 24 分。

1.2.2.3 多发小睡实验

多发小睡实验根据国家标准制定,是客观评价白天嗜睡程度的标准。试验前一晚行不少于 6 h 的夜间多导睡眠监测,第 2 天患者静卧于睡眠中心标准化促进睡眠的环境中,进行 4~5 次小睡实验,每 2 次小睡之间间隔 1~2 h,每次测试 20 min,20 min 内未入睡者,睡眠潜伏期定义为 20 min,受试者在实验开始后 5 min 之后入睡者,加做 15 min 小睡;每次小睡均测定入睡潜伏期,取平均值作为平均入睡潜伏期。

1.2.2.4 安全性

整个研究过程中电话随访受试者自参加实验以来的健康状况,观察有无不良反应或不良事件的发生。如有严重不良事件(包括住院、死亡、严重威胁生命安全的事件)发生,则及时向伦理委员会上报,紧急揭盲,并及时处理。

1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理和分析。正态分布的计量数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;相关参数比较采用 *t* 检验、单因素方差分析、确切概

率法, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后一般情况

32 例受试者均完成整个研究,两组受试者治疗前各参数基线水平比较,差异无统计学意义(表 1)。药物治疗后两组受试者各参数情况见表 2,ESS 评分和平均入睡潜伏期比较,两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 两组受试者治疗前各参数水平

Table 1 Patients characteristics of two groups before treatment

参数	安慰剂组	治疗组	<i>P</i> 值
年龄(岁)	50.0 ± 9.3	49.0 ± 10.2	0.392
体重指数(kg/m ²)	26.9 ± 3.5	27.9 ± 4.3	0.441
CPAP 治疗下 AHI(次/h)	2.6 ± 2.4	2.8 ± 2.3	0.736
CPAP 每晚使用时间(h)	6.0 ± 0.6	6.1 ± 1.0	0.495
收缩压(mmHg)	123.0 ± 10.4	126.0 ± 9.5	0.421
舒张压(mmHg)	82.0 ± 8.0	84.0 ± 6.0	0.351
ESS 评分(分)	10.5 ± 2.5	11.5 ± 2.0	0.551
平均入睡潜伏期(min)	12.4 ± 2.5	11.7 ± 3.8	0.254

表 2 药物治疗后安慰剂组及治疗组各参数比较

Table 2 Comparison between the placebo and modafinil group after treatment

参数	安慰剂组	治疗组	<i>P</i> 值
CPAP 治疗下 AHI(次/h)	3.1 ± 2.8	2.9 ± 2.0	0.790
CPAP 使用时间(h)	6.5 ± 0.8	5.8 ± 1.4	0.520
收缩压(mmHg)	124.0 ± 9.5	130.0 ± 8.3	0.068
舒张压(mmHg)	83.0 ± 6.0	85.0 ± 7.0	0.054
ESS 评分(分)	10.9 ± 2.2	8.4 ± 2.0	0.032
平均入睡潜伏期(min)	11.8 ± 3.8	14.0 ± 3.5	0.015

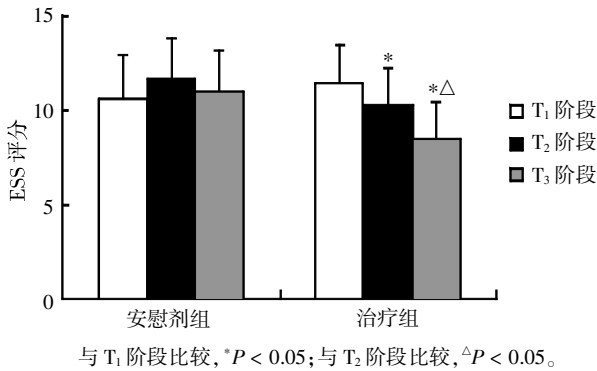
2.2 两组受试者药物治疗后平均入睡潜伏期变化

安慰剂组平均入睡潜伏期较治疗前无明显变化[(11.8 ± 3.8)min vs. (12.4 ± 2.5)min, $P > 0.05$],莫达非尼治疗组平均入睡潜伏期较治疗前明显延长[(14.0 ± 3.5)min vs. (11.7 ± 3.8)min, $P < 0.05$]。且药物治疗后,莫达非尼治疗组与安慰剂组相比,平均入睡潜伏期显著延长,差异具有统计学意义[(14.0 ± 3.5)min vs. (11.8 ± 3.8)min, $P < 0.05$,表 2],由此可以说明,莫达非尼可以明显延长 OSAS 患者的平均入睡潜伏期。

2.3 两组受试者不同药物剂量阶段 ESS 变化

安慰剂组 T₂、T₃ 阶段 ESS 评分较治疗前 T₁ 阶段相比,未见明显下降,且安慰剂两种剂量之间,差异亦无统计学意义(11.6 ± 2.2、10.9 ± 2.2 vs. 10.5 ± 2.5; $F=0.916,P=0.407$);莫达非尼治疗组 T₂、T₃ 治疗阶

段 ESS 评分较治疗前 T₁ 阶段, 均出现显著意义的下降, 且 T₃ 阶段(200 mg)与 T₂(100 mg)相比, ESS 评分下降更加明显 (8.4 ± 2.0 、 10.3 ± 2.0 vs. 11.5 ± 2.0 ; $F=11.868$, $P < 0.001$; $F_{\text{组间}}=0.719$, $P=0.015$, 图 1)。



与 T₁ 阶段比较, * $P < 0.05$; 与 T₂ 阶段比较, $\Delta P < 0.05$ 。

图 1 两组受试者不同药物剂量阶段的 ESS 变化

Figure 1 Changes of ESS in two groups during different stages

2.4 安全性

莫达非尼治疗组中有 10 例受试者出现不良反应, 包括: 口干(3 例), 头痛(3 例)、恶心(4 例), 所有不良反应均介于轻中度之间, 两组患者治疗后血压均未见明显波动 ($P > 0.05$), 无明显肝肾功能损害及心电图改变。

3 讨论

本研究首次评价了莫达非尼对于国人 OSAS 经 CPAP 治疗后残余白天嗜睡的疗效及安全性。研究发现, 莫达非尼治疗组较治疗前相比, ESS 评分显著下降, 平均入睡潜伏期明显延长, 结果表明莫达非尼能改善 OSAS 患者 CPAP 治疗后残余白天嗜睡, 疗效明显, 研究过程无明显不良事件发生。治疗的作用机制主要与莫达非尼促进脑内兴奋性神经递质多巴胺的释放相关。

本研究中受试者治疗前后 AHI 指数、每晚 CPAP 使用时间未见明显变化; 与治疗前(T₁)相比, 莫达非尼治疗组 ESS 评分(T₃)出现显著下降, 平均下降 3.5 分。2005 年 Black 等^[14]一项多剂量平行-对照试验分别评价了 200 mg、400 mg 莫达非尼对于美国 OSAS 患者的治疗效果; 2013 年 Inoue 等^[10]研究莫达非尼对于日本 OSAS 患者的疗效, 采取口服莫达非尼 200 mg(qd), 连服 4 周, 研究发现 ESS 评分较治疗前平均下降 6.6 分。有趣的是, 比较两个研究发现, 200 mg 剂量组中, 日本受试者 ESS 下降程度明显优于美国受试者(6.6 分 vs 3.2 分), 这可能

预示着不同种族间存在细微的药代动力学差异, 包括药物的分布、吸收, 这种差异的存在可能与两个研究中受试者体重指数不同 [(27.9 ± 4.3) kg/m² vs. (36.2 ± 7.6) kg/m²] 相关。然而, 比较 Inoue 与本试验, 受试者体重指数、药物剂量、疗程均无明显差异, 造成治疗后 ESS 评分差异的原因可能与饮食、服药时间等因素相关。本研究中 T₃(200 mg)与 T₂(100 mg) 相比, ESS 下降更加明显 ($F=0.719$, $P=0.015$), 研究设计时将 T₂ 阶段定义为剂量滴定期, 用来初步评定莫达非尼治疗效果, 同时进一步优化受试者在服药时间、服药方法等方面的依从性、统一性, 这一理念与 2001 年 Pack 等^[15]的方法一致, 所不同的是其实验滴定期、治疗期的剂量均为本实验的 2 倍, 目前尚不能发现莫达非尼剂量与疗效之间的关系。

MWT(Maintenance of Wakefulness Test)是一种变种的多发小睡实验检测, 受试者被安置在一个黑暗安静的房间, 要求其保持清醒, 同时检测脑电图, 判断睡眠的发作。1992 年, Poceta 等^[16]研究比较了多发小睡实验、MWT 评价 OSAS 嗜睡的准确性, 结果发现, AHI、体重指数、平均血氧饱和度等因素与多发小睡实验方法均具有一定的相关性, 且与 MWT 方法相关性更强。2008 年 Bittencourt 等^[17]、2013 年 Inoue 等^[10]研究均采用了 MWT 方法, 其中受试者治疗前后平均入睡潜伏期均较前延长 2~3 min (P 均 > 0.05)。本研究中, 莫达非尼治疗组治疗后平均入睡潜伏期较前出现显著意义的延长, 平均延长 2.2 min ($P < 0.05$)。造成这种研究结果的差异除了受不同研究之间 AHI、体重指数的影响外, 多发小睡实验方法的选取也有一定影响意义。

本研究中, 莫达非尼治疗组部分受试者出现了轻中度的不良反应, 主要有头痛、恶心、口干等表现, 未见明显肝肾功能损害及心电图改变, 受试者治疗前后血压未见显著意义的变化, 这与 2007 年 Roth 等^[12]研究相一致。值得注意的是 Roth 的研究中同时包含了高血压人群, 而本研究受试者基线血压均正常。本研究成果尚不能直接用于国内的高血压人群。

实验选取中重度 OSAS 患者入组, 选取此类受试者的原因在于残余嗜睡在中重度 OSAS 患者中更为多见。研究仍存在许多不足之处: 样本含量小, 且受试者均为男性, 疗程短, 但结果仍具有一定临床参考作用。

[参考文献]

[1] McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnea in

- adults[J]. Proc Am Thorac Soc, 2008, 5(2): 154-160
- [2] Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults[J]. JAMA, 2004, 291(16): 2013-2016
- [3] Mathis J, Schreier D. Daytime sleepiness and driving behaviour[J]. Ther Umsch, 2014, 71(11): 679-686
- [4] Jenkinson C, Davies RJ, Mullins R, et al. Long-term benefits in self-reported health status of nasal continuous positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnoea[J]. QJM, 2001, 94(2): 95-99
- [5] Buffle C, Gex G, Cervena K, et al. Residual excessive daytime sleepiness in CPAP-treated obstructive sleep apnea[J]. Rev Med Suisse, 2014, 10(451): 2214-2218
- [6] Guilleminault C, Philip P. Tiredness and somnolence despite initial treatment of obstructive sleep apnea syndrome (what to do when an OSAS patient stays hypersomnolent despite treatment) [J]. Sleep, 1996, 19(9 Suppl): S117-122
- [7] Pépin JL, Viot-Blanc V, Escourrou P, et al. Prevalence of residual excessive sleepiness in CPAP-treated sleep apnoea patients: the French multicentre study [J]. Eur Respir J, 2009, 33(5): 1062-1067
- [8] Madras BK, Xie Z, Lin Z, et al. Modafinil occupies dopamine and norepinephrine transporters in vivo and modulates the transporters and trace amine activity in vitro [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2006, 319(2): 561-569
- [9] Ballon JS, Feifel D. A systematic review of modafinil: Potential clinical uses and mechanisms of action [J]. J Clin Psychiatry, 2006, 67(4): 554-566
- [10] Inoue Y, Takasaki Y, Yamashiro Y. Efficacy and safety of adjunctive modafinil treatment on residual excessive daytime sleepiness among nasal continuous positive airway pressure-treated Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome: a double-blind placebo-controlled study [J]. J Clin Sleep Med, 2013, 9(8): 751-757
- [11] Dinges DF, Weaver TE. Effects of modafinil on sustained attention performance and quality of life in OSA patients with residual sleepiness while being treated with nCPAP [J]. Sleep Med, 2003, 4(5): 393-402
- [12] Roth T, White D, Schmidt-Nowara W, et al. Effects of armodafinil in the treatment of residual excessive sleepiness associated with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a 12-week, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study in nCPAP-adherent adults [J]. Clin Ther, 2006, 28(5): 689-706
- [13] 中华医学会呼吸病学分会. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(1): 9-12
- [14] Black JE, Hirshkowitz M. Modafinil for treatment of residual excessive sleepiness in nasal continuous positive airway pressure-treated obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome [J]. Sleep, 2005, 28(4): 464-471
- [15] Pack AI, Black JE, Schwartz JR, et al. Modafinil as adjunct therapy for daytime sleepiness in obstructive sleep apnea [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164(9): 1675-1681
- [16] Poceta JS, Timms RM, Jeong DU, et al. Maintenance of wakefulness test in obstructive sleep apnea syndrome [J]. Chest, 1992, 101(4): 893-897
- [17] Bittencourt LR, Lucchesi LM, Rueda AD, et al. Placebo and modafinil effect on sleepiness in obstructive sleep apnea [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008, 32(2): 552-559

[收稿日期] 2015-03-19



欢迎投稿 欢迎订阅