

药物警戒快讯

国家食品药品监督管理局2018年4月4日发布

内容提要

- 美国发现心脏病患者使用克拉霉素后潜在长期死亡风险升高的更多支持数据
- 欧盟建议对含丙戊酸药品采取新措施以避免在孕妇人群中暴露
- 欧盟建议立即停用并召回多发性硬化症治疗药物达利珠单抗
- 欧盟药物警戒风险评估委员会建议撤市氟吡汀
- 欧盟更新使用类维生素 A 类药物后防止怀孕的措施
- 欧盟发布关于女性安全服用治疗子宫肌瘤的醋酸乌利司他的临时建议

美国发现心脏病患者使用克拉霉素后潜在长期死亡风险升高的更多支持数据

美国食品药品监督管理局（FDA）2018年2月22日发布消息，建议在心脏病患者中慎用抗生素克拉霉素，因为几年后会增加潜在的的心脏问题或死亡的风险。FDA 的建议是基于在来自一项大型临床试验中冠心病患者的一项随访 10 年研究的评估结果¹，该临床试验首次发现了这个安全性问题。

作为评估结果，FDA 新增了心脏病患者增加死亡风险的新警告，建议处方医生在此类患者中考考虑使用其他抗生素。FDA 同时也在克拉霉素药品标签中加入了这项研究结果。作为 FDA 常规开展的药品安全性监测的一部分，FDA 将继续监测使用克拉霉素的安全性报告。

和其他抗生素一样，克拉霉素用于治疗皮肤、耳朵、鼻窦、肺部以及身体其他部分的多种类型的感染，包括鸟分枝杆菌(MAC)，这是艾滋病(HIV)患者常发生的一种肺部感染。克拉霉素未批准用于治疗心脏疾病。该药已在临床使用超过 25 年，主要通过抑制细菌生长起作用，如果不进行治疗，一些感染会扩散并导致严重健康问题。

大型临床试验，称为 CLARICOR 试验 2，观察到对于服用克拉霉素达两周的心脏病患者而言，他们出现非预期的死亡风险有所上升，这些患者随访一年甚至更长时间后，这种风险更明显。相对于安慰剂克拉霉素引起更多死亡的原因不明。一些观察性研究也发现死亡或其他严重心脏问题的增加，然而有些研究没有发现。所有的研究在设计上均存在局限性。目前发表的冠心病患者或非冠心病患者的 6 项观察性研究中，2 项研究发现克拉霉素有长期风险的证据^{3,4}，4 项研究未发现^{5,6,7,8}。总体来说，相对于观察性研究，前瞻性安慰剂对照的 CLARICOR 试验提供了风险升高的强有力的证据。基于这些研究，FDA 尚不能确定心脏病患者的死亡风险升高的原因。

此外，针对非冠心病患者没有前瞻的、随机的和安慰剂对照试验来专门测量克拉霉素使用后长期的安全性结果。由于目前 FDA 没有这部分人群的研究信息，观察性研究也呈现了不同的结论，所以不能确定 CLARICOR 试验的结论是否能外推到没有心脏病的患者。

医务人员应了解这些显著的风险，在给任何患者处方克拉霉素时权衡风险和获益，特别是那些有心脏病（即使是短期）的患者，应考虑使用其他抗生素。医务人员应给处方克拉霉素的心脏病患者提示心脏问题的症状和体征，不管这些患者的身体状况如何。

患者应告知医生是否有心脏疾病，特别是要使用抗生素治疗感染时。与医生讨论使用克拉霉素的风险和获益以及其他治疗的可能性。在咨询医生前不要擅自停用心脏病治疗药物或抗生素。没有医生的监护，患者擅自停用药物可能会给自身带来伤害。如果患者出现了心脏病发作或中风的症状应立即就医，如胸痛、气促

或呼吸困难、身体局部或一侧出现疼痛或无力、或口齿不清。

(FDA 网站)

参考文献

1. Winkel P, Hilden J, Hansen JF, Kastrup J, Kolmos HJ, Kjølner E, et al. Clarithromycin for stable coronary heart disease increases all-cause and cardiovascular mortality and cerebrovascular morbidity over 10years in the CLARICOR randomised, blinded clinical trial. *Int J Cardiol.* 2015;182:459–465. doi:10.1016/j.ijcard.2015.01.020.
2. Jespersen CM, Als-Nielsen B, Damgaard M, Hansen JF, Hansen S, Helø OH, et al. Randomised placebo controlled multicentre trial to assess short term clarithromycin for patients with stable coronary heart disease: CLARICOR trial. *BMJ* 2006;332(7532):22–27. doi:10.1136/bmj.38666.653600.55.
3. Schembri S, Williamson PA, Short PM, Singanayagam A, Akram A, Taylor J, et al. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies. *BMJ.* 2013;346:f1235. doi:10.1136/bmj.f1235.
4. Mosholder AD, Lee JY, Zhou EH, Kang EM, Ghosh M, Izem R, et al. Long-Term Risk of Acute Myocardial Infarction, Stroke, and Death With Outpatient Use of Clarithromycin: A Retrospective Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2018;187(4):786–792. doi:10.1093/aje/kwx319.
5. Andersen SS, Hansen ML, Norgaard ML, Folke F, Fosbøl EL, Abildstrøm SZ, et al. Clarithromycin use and risk of death in patients with ischemic heart disease. *Cardiology* 2010;116(2):89–97. doi:10.1159/000315394.
6. Root AA, Wong AY, Ghebremichael-Weldeslassie Y, Smeeth L, Bhaskaran K, Evans SJ, et al. Evaluation of the risk of cardiovascular events with clarithromycin using both propensity score and self-controlled study designs. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82(2):512–521. doi:10.1111/bcp.12983.
7. Wong AY, Root A, Douglas IJ, Chui CS, Chan EW, Ghebremichael-Weldeslassie Y, et al. Cardiovascular outcomes associated with use of clarithromycin: population based study. *BMJ.* 2016;352:h6926. doi:10.1136/bmj.h6926.
8. Inghammar M1,2, Nibell O1,2, Pasternak B1,3, Melbye M1,4, Svanström H1, Hviid A1. Long-Term Risk of Cardiovascular Death With Use of Clarithromycin and Roxithromycin: A Nationwide Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2018;187(4):777–785. doi:10.1093/aje/kwx359.

欧盟建议对含丙戊酸药品采取新措施以避免在孕妇人群中暴露

欧洲药品管理局(EMA)的药物警戒风险评估委员会(PRAC)近期建议采取新的监管措施以避免孕子宫中的胎儿暴露于丙戊酸,因曾在子宫中暴露于丙戊酸的婴幼儿会有畸形和发育的系列问题,这些监管措施包括在含丙戊酸药品使用中增加新的限制条件,实施妊娠防范计划(PPP)等。

含丙戊酸药品在欧盟范围内被批准用于治疗癫痫、双相障碍,在一些国家用于预防偏头痛。这些药品的活性成分可能为丙戊酸、丙戊酸镁、丙戊酸钠、双丙戊酸钠或丙戊酰胺。含丙戊酸药品一个已知的显著风险是子宫中曾暴露于丙戊酸的婴幼儿会有畸形和发育的系列问题。之前的一次评估曾建议采用更好的告知妇女关于此类风险的相关措施以减少这类药品在怀孕妇女中使用,只能在其他的治疗手段无效或其他药物因严重不良反应无法使用的情况下才能开始丙戊酸的治疗。然而,因考虑到之前评估采取的措施没有充分有效地控制好丙戊酸的相关风险,PRAC又启动了本次针对丙戊酸的评估。

PRAC 审查了已有的证据并通过书面提交意见、专家咨询会议、包括医务人员在内的利益相关人的会议、患者组织、患者和她们的家庭以及公众听证会等多种方式，广泛地咨询了医务人员和患者，包括妇女和她们在怀孕期间被丙戊酸影响的孩子。PRAC 注意到之前的监管措施采取后，妇女患者常常仍然不能及时地接收到正确的用药安全信息，因此需要制定进一步的措施以帮助妇女患者在怀孕期间避免使用丙戊酸。然而，对于某些妇女患者，使用该药的指征是明确的，例如那些有某种特定类型癫痫的患者，丙戊酸是唯一恰当的治疗方法，甚至可以挽救生命。

PRAC 因此考虑应改变含丙戊酸药品使用的方式，建议加强限制此类药品的使用，并为可能受到影响的妇女患者引入了新的处方医生咨询和正确告知其相关信息的措施。

PRAC 建议的主要措施包括：

➤ 对因偏头痛或双相障碍而处方丙戊酸钠的患者：

怀孕期：禁用丙戊酸。

在具有生育能力的女性患者中：禁用丙戊酸，除非满足妊娠防范计划（PPP）的要求。

➤ 对于癫痫患者：

怀孕期：禁用丙戊酸。然而，在某些女性癫痫患者中，丙戊酸可能无法停药，在合适的专业护理下，可以继续治疗。

在具有生育能力的女性患者中：禁用丙戊酸，除非满足妊娠防范计划（PPP）的要求。

➤ PRAC 同时建议所有含丙戊酸药品的外包装上必须包含一个醒目的关于怀孕期间服用该药引起相关风险的警告。除上述的警示语外，还可包含一个标志 / 符号，配合详细解释在各个国家来使用。

➤ 患者提示卡也应同产品的外包装一同附上，以便药师在分发此类药品时与每一个患者进行相关讨论。

➤ 已上市丙戊酸药品的生产企业也应更新针对医务人员和患者的用药指南中用药安全教育相关资料。

新的妊娠防范计划（PPP）的要点：

➤ 评估患者即将怀孕的潜在可能性，评价患者的个人情况，以支持做出明智决策。

➤ 在治疗开始和治疗过程中根据需要开展的系列怀孕测试。

➤ 告知患者关于丙戊酸治疗的相关风险。

➤ 解释在整个药品治疗过程中有效避孕的必要性。

➤ 至少一年一次由一位专家对治疗进行评估。

➤ 对“新风险确认”表格的介绍，该表格由患者和处方医生在每次评估中逐项核对，以确认合适的建议被提出并被理解。

PRAC 也建议上市这些药品的生产企业开展额外研究以进一步阐述由丙戊酸导致的风险的本质和程度，并持续监测丙戊酸的临床使用和已在子宫中受到丙戊酸影响人群的长期影响。

由于含丙戊酸药品在欧盟范围内已全部许可上市，PRAC 建议将递交人用药品相互认可和分散评审程序协调组（CMDh）来采纳。与此同时，有任何担忧的妇女患者应咨询她们的医生。已处方过含丙戊酸药品的妇女和有生育能力的女孩，没有咨询主治医生前不应停用该类药品，否则可能对患者本身或未出生的胎儿有危害。

（EMA 网站）

欧盟建议立即停用并召回多发性硬化症治疗药物达利珠单抗

2018 年 3 月 7 日，欧洲药品管理局（EMA）建议立即停用并召回治疗多发性硬化症药物达利珠单抗（Zinbryta），主要是因为其严重的炎症性脑病风险。

2016 年，达利珠单抗获准用于治疗复发型多发性硬化症。根据 2017 年对其肝脏系统损害风险审查结果，达利珠单抗仅用于那些已经尝试了至少两种治疗方案但疗效不佳，且没有其他治疗方案的多发性硬化症患者。迄今为止，全世界已有超过 8000 名患者接受了达利珠单抗治疗，大多数欧盟患者在德国接受治疗。

在评估了全球范围内 12 例严重炎症性脑病的报告（包括脑炎和脑膜脑炎，其中三例是致命的）之后，EMA 提出立即停用并召回治疗多发性硬化症药物达利珠单抗。

对现有证据的初步审查表明，上述病例报告中观察到的免疫反应可能与使用达利珠单抗有关。达利珠单抗也可能与影响其他几种器官的严重免疫反应有关。

为保护患者健康，EMA 建议立即暂停该药物在欧盟上市，并从药店和医院召回，不得用于治疗新的患者。医务人员应立即联系目前接受达利珠单抗治疗的患者，停止用药，并考虑替代方案，停止治疗的患者必须随访至少 6 个月。

EMA 已向欧盟委员会提交关于暂停并召回达利珠单抗的具有法律约束力的决定。

销售达利珠单抗的公司（Biogen Idec Ltd）已主动要求撤销该药的上市许可，并通知 EMA 停止临床研究的计划。

给患者的建议：

- 如果正在接受达利珠单抗治疗，请联系医生讨论后续治疗方案。
- 不要再注射达利珠单抗。
- 如果出现持续高温、严重头痛、恶心、疲倦、皮肤或眼睛发黄和呕吐等症状，请立即就医，这可能与达利珠单抗有关。
- 停止治疗后，配合医生进行长达 6 个月的定期血液检查以评估副作用。
- 如果正参与达利珠单抗的临床研究，请联系负责研究的医生。

给医务人员的建议：

- 不再将达利珠单抗用于任何新的患者。
- 尽快联系正在接受达利珠单抗治疗的患者，并立即停用，酌情考虑其他治疗。
- 患者停用达利珠单抗后应至少每月进行一次监测，至少持续到最后一次给药后 6 个月。
- 建议患者立即报告肝损伤症状，如长时间发烧、严重头痛、疲劳、黄疸、恶心或呕吐。治疗停止后，这些反应可能会持续 6 个月。
- 达利珠单抗将从欧盟的药房和医院召回。

迄今为止，EMA 的药物警戒风险评估委员会（PRAC）已审查了 12 例免疫介导的炎性疾病，包括脑炎。大多数病例在开始治疗 8 个月内发生。

PRAC 在 2017 的审查发现，达利珠单抗停止治疗后，长达 6 个月时间内可能会出现不可预测且可能致命的免疫介导的肝脏系统损害，要求对停止治疗的患者进行随访。

现有证据还表明，达利珠单抗可能与其他免疫介导的疾病相关，如血液恶质病，甲状腺炎或肾小球肾炎。EMA 将深入审查并公布最终评估结果。

（EMA 网站）

欧盟药物警戒风险评估委员会建议撤市氟吡汀

欧洲药品管理局（EMA）药物警戒风险评估委员会（PRAC）建议撤销镇痛药氟吡汀的市场授权，这意味着该产品将退出欧洲市场。

本次对氟吡汀的审查是继 2013 年 EMA 对该产品因严重肝损害问题采取限制使用措施后的再次评价。作为此项措施的一部分，氟吡汀仅适用于不能使用其他镇痛药的急性疼痛患者，其连续治疗时间不超过 2 周，并且在治疗期间应每周检查肝功能。EMA 也要求评估这些限制措施是否在临床实践中被采纳并且是否可以有效降低肝脏疾病风险。

目前，PRAC 对这些研究结果和当前可用的关于临床试验和病例报告的风险获益数据进行了评估，其中包括了 2013 年以来报道的严重肝损伤病例。基于此项评估，PRAC 得出结论，2013 年提出的使用限制措施

并未有效应用于临床实践中，因此严重肝损伤的病例依然存在，其中包括肝衰竭的病例。PRAC 探讨了进一步实施限制措施的可能性，但并不能确定限制措施是否可以被遵守以及是否可以充分减少肝脏疾病的风险。

因此，PRAC 考虑到暴露于此类含有氟吡汀药品的患者的严重风险超出了这些药品本身的获益，因此建议撤销这些产品的市场授权。市场上有可选择的替代药品。

PRAC 的建议将被入用药品相互承认和分散评审程序协调组 (CMDh) 审议，并将做出最终决议。患者和医务人员应注意到目前含有氟吡汀的药品市场授权还未撤销，等待最终决议。一旦评审程序结束，更多信息，包括对患者和医护人员的建议将被公布。欧盟氟吡汀上市国家的医务人员将收到一封信，包括将要采取适当行动的详细信息。在此期间，如患者有任何问题可以直接告知他们的医生或药师。

(EMA 网站)

欧盟更新使用类维生素A类药物后防止怀孕的措施

2018 年 2 月，欧盟药物警戒风险评估委员会 (PRAC) 完成了对类维生素 A 类药物的评估，并建议更新防范怀孕的措施，同时包括可能发生神经精神疾病风险的警告（如抑郁，焦虑和情绪变化）。在审查过程中，PRAC 评估了可获得的数据，包括已发表的文献和上市后的不良反应报告，并通过专门的利益相关方会议和连续的书面咨询形式，征求患者和医务人员的意见，最终形成了以上建议。

类维生素 A 类药物是维生素 A 衍生物，目前有口服胶囊剂，以及用于皮肤的霜剂和凝胶。口服制剂用于治疗各种类型的严重痤疮、对皮质类固醇治疗无效的严重手部湿疹、严重的银屑病和其他皮肤病，以及某些类型的癌症。皮肤外用类维生素 A 类药物被用于治疗各种皮肤病，包括轻度至中度痤疮。类维生素 A 类药物已获得欧盟多个成员国的上市授权，在本次评价中也均已涵盖，包括阿维 A 酸、阿达帕林、阿利维 A 酸、异维 A 酸、他扎罗汀和维 A 酸。阿利维 A 酸通过集中审批程序批准用于治疗患有卡波西肉瘤（一种皮肤癌）艾滋病患者的皮肤病变。贝沙罗汀通过集中审批程序批准用于治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤 (CTCL，一种罕见的淋巴瘤组织癌症) 的可见症状。

防范怀孕措施

PRAC 证实，所有口服类维生素 A 类药物可能会对胎儿有害，因此不得在怀孕期间使用。此外，除非符合防范妊娠计划 (PPP) 的条件，否则育龄期妇女不得服用类维生素 A 类药物阿维 A 酸、阿利维 A 酸和异维 A 酸。虽然这些类维生素 A 类药物的 PPPs 已经在一些欧盟成员国实施，但 PRAC 现在更新并调整了 PPP，以确保支持医生和患者之间关于这些药物风险能进行充分的讨论，并且在实践中也应遵循这些更新。新的 PPP 包括评估患者怀孕的可能性，要求怀孕测试以及治疗前、治疗期间和治疗后的有效避孕，并确保患者和医生通过“确认表”来确定合适建议的传达。同时还将提供医生教育材料和患者提示卡。销售阿维 A 酸、阿利维 A 酸和异维 A 酸的公司也将进行研究和调查，特别是检查 PPP 是如何实施的，以评估更新措施的有效性。

对于口服类维生素 A 类药物贝沙罗汀和维甲酸，一般认为没有必要开展 PPP，因为这些药物被用于治疗特定的癌症，在严格的医疗监护下用于不同的患者群体，并且目前的措施对于防止妊娠是合适的。

对于局部应用于皮肤的类维生素 A 类药物，数据显示从皮肤吸收到体内活性物质的量非常低，因此这些产品不可能对胎儿造成伤害。然而，过度使用或皮肤损伤可能会增加类维生素 A 类药物的吸收。因此，作为防范措施，PRAC 建议外用类维生素 A 类药物也不能在怀孕期间和育龄期妇女中使用。

神经精神疾病风险

PRAC 还回顾了与类维生素 A 类药物有关的神经精神疾病风险如抑郁症、焦虑症和情绪改变的现有数

据。尽管有关这种可能风险的警告已经包含在某些口服类维生素 A 类药物的产品信息中，但委员会还是评估了这些警告的范围和性质，以确保它们能够反映现有的证据，并且在应用时与此保持一致。对于口服类维生素 A 类药物，PRAC 注意到了现有数据的局限性，并认为不能清晰的确认这种风险是否是由于使用这些药物造成的。但是 PRAC 认识到，由于疾病的性质，患有严重皮肤病的患者可能更容易患上神经精神疾病。因此，PRAC 仍建议所有口服类维生素 A 类药物的处方信息应包含关于此风险的警告，包括患者及其家属应注意的症状和体征（如情绪或行为的变化）。对于局部用类维生素 A 类药物，现有的数据虽然极其有限，但已表明这些药物不会带来精神副作用的风险，因此不需要在处方信息中增加额外的警告。

PRAC 的建议将发送至人用药品委员会（CHMP）审核。CHMP 的意见发布时会公布给患者和医务人员更多详细建议。

（EMA 网站）

欧盟发布关于女性安全服用治疗子宫肌瘤的醋酸乌利司他的临时建议

目前，欧洲药品管理局 PRAC 正在评估用于治疗子宫肌瘤的醋酸乌利司他（商品名：Esmya）的获益和风险，因为收到了严重肝损伤的报告，其中包括了导致移植的肝衰竭报告。

在以上评估期间，PRAC 于 2018 年 2 月 8 日发布一项临时建议：正在服用 Esmya 用来治疗子宫肌瘤的女性患者应定期进行肝功能检查；所有服用 Esmya 的女性患者在治疗期间应每月至少进行 1 次肝功能检查；如果检验异常（肝酶水平超过正常上限的 2 倍），医务人员应停止患者的治疗并对其进行密切监测；在停止治疗后 2 至 4 周内应再次进行肝功能检查。PRAC 同时建议，新的患者暂且不要开始此药品治疗，刚结束一个疗程患者也暂不开始下一个疗程。

关于 Esmya 和严重肝损伤病例的关联性仍在评估。在始于 2017 年 12 月的评估结论出来之前，以上建议作为临时措施用来保护患者健康。

给患者的建议：

- Esmya 用于治疗子宫肌瘤。由于服用该药物的女性患者中发生的严重肝脏问题，EMA 正在评估该药的风险获益。
- 作为一项预防措施，当服用 Esmya 时，需要抽血来检查肝脏功能是否良好。如果检验表明肝脏有问题，停止治疗。
- 如果有恶心、呕吐、上腹疼痛、食欲不振、疲倦、眼睛或皮肤发黄等症状，请立即与医生联系，因为这些可能是肝脏问题的征兆。
- 如果正要开始治疗或开始一个新的治疗过程，医生会暂停治疗，直到 EMA 的评估完成。
- 如果已经停止治疗，医生会在停止服用 Esmya 后 2 到 4 周内检查肝脏功能。

给医务人员的建议：

- 在收到 Esmya 相关的肝损伤和肝衰竭的报告后，EMA 提出了以下临时建议：新的患者不要服用 Esmya，已经结束一个疗程的患者不要进行新的疗程。
- 对所有服药的患者进行至少每月 1 次肝功能检查。如果患者转氨酶水平发展为高于正常上限的 2 倍以上，要停止治疗并密切监测患者。在停止治疗后 2 至 4 周内应再次进行肝功能检查。
- 符合肝损伤症状和体征（如恶心、呕吐、厌食、右季肋部疼痛、厌食、乏力、黄疸等）的任何患者，应立即检查转氨酶水平。如果患者转氨酶水平高于正常上限的 2 倍以上，要停止治疗并密切监测患者。
- 告知患者肝损伤的症状和体征。

在 EMA 评估结论出来之前，这些建议都是临时措施。使用该药的医务人员将会收到进一步信息的信函。

Esmya 于 2012 年在欧盟被批准用于治疗中至重度症状的子宫肌瘤，子宫肌瘤为未绝经妇女中常见的一种非癌性（良性）肿瘤。在患者手术切除子宫肌瘤前可服用该药长达 3 个月，在其他部分患者中也可以长期

服用但需要治疗中断。

Esmya 的活性成分为醋酸乌利司他，通过结合到细胞表面的孕酮受体上，从而阻断孕酮与受体结合产生作用。由于孕酮可以促进子宫肌瘤的生长，醋酸乌利司他通过阻断孕酮作用而减少肌瘤体积。醋酸乌利司他同时也是单剂量紧急避孕药 EllaOne 的活性成分，该药目前没有相关的严重肝损伤的病例报告，不需要关注该方面的风险。

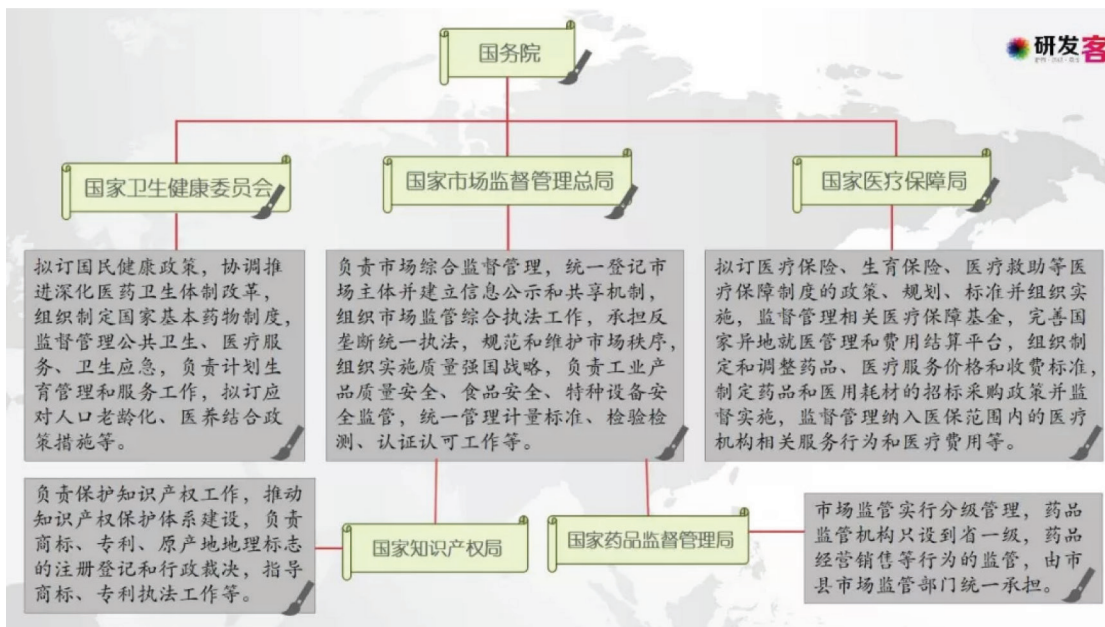
(EMA 网站)

变革中的药监部门 | 法规观察

陈小娟

研发客

回顾近期制药行业的动态，万众瞩目的一条当属《关于国务院机构改革方案的说明》(以下简称《方案》)，因为这涉及到药品监管最高机构国家食品药品监督管理总局的从属。根据《方案》，药监局的职责被整合到新组建的国家市场监督管理总局之下，并将单独组建国家药品监督管理局。调整后，原 CFDA 局长、党组书记毕井泉任国家市场监督管理总局党组书记，原 CFDA 副局长焦红任国家药品监督管理局局长。



这一调整最直观的影响是药监局将丧失独立的部门规章立法权，因此业内很多人担忧近年来大力推行的药监改革成果能否延续，尤其是原来涉及到多部门协作配合的药品审批评审改革措施，如临床试验机构备案制建设、伦理委员会管理、药品专利相关的知识产权工作等。在刚结束的全国“两会”上，同样传递出了医药界人士对于政策连贯性的渴望。

2017年“两办”发布《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》，此后政策出台频繁，深化药监改革代表了国家意志，因此不少人更愿意相信，改革的大方向不会因机构重组而有所改变，这也是