文章编号:1000-5404(2014)01-0001-05

专家述评

SRS 和 SBRT 的临床疗效:能用经典放射生物学来阐述吗?

孙建国[1,2], J. Martin Brown[2] (400037 重庆,第三军医大学新桥医院全军肿瘤诊治研究所[1];94305 美国加利福尼亚州,斯坦福大学医学院放射肿瘤学系[2])

[关键词] 立体定位放射外科;体部立体定位放射治疗;经典放射生物学;线性二次模型
[中图法分类号] R815 [文献标志码] A




J. Martin Brown 教授 孙建国教授

Clinical outcome of SRS and SBRT: can be explained by classic radiobiology?

Sun Jianguo[1,2], J. Martin Brown[2] ([1] Institute of Cancer, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China; [2] Department of Radiation Oncology, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA 94305, USA)

[**Abstract**] Stereotactic radiosurgery (SRS) and stereotactic body radiotherapy (SBRT), are rapidly becoming accepted practice for the radiotherapy of certain tumors. Typically SRS and SBRT involve the delivery of one or a few large dose fractions of 8 to 30 Gy per fraction. SRS and SBRT have come about because of technological advances in image guidance and treatment delivery techniques that enable the delivery of large doses to tumors with reduced margins and high gradients outside of the target, thereby minimizing doses to surrounding normal tissues. The impressive results obtained by them have raised the following questions. Are classic radiobiological theory (5"R") and the linear-quadratic (LQ) model appropriate for large doses per fraction? Could endothelial damage, vascular injury, tumor immunity and hypoxia play extra roles in SRS/SBRT? Here, by analyzing the studies on basic radiobiology, preclinical and clinical data, we suggest that for most tumors the standard radiobiology concepts of the 5R's are sufficient to explain the clinical data besides possible anti-tumor immunity in certain tumors, and the excellent results obtained from clinical studies are those from the much larger biologically effective doses (BED) that are delivered with SRS and SBRT.

[**Key words**] stereotactic radiosurgery; stereotactic body radiotherapy; classical radiobiology; linear-quadratic model

Supported by the National Foundation for Overseas Students. Corresponding author: J. Martin Brown, Tel: 1-650-723-5881, E-mail: mbrown@stanford.edu; Sun Jianguo, E-mail: sunjg09@aliyun.com

[基金项目] 国家留学基金

[通信作者] J. Martin Brown,男,斯坦福大学医学院放射肿瘤学系教授,国际著名放射生物学权威专家,曾任斯坦福大学放射肿瘤学系主任、Radiation Study Section、Science Council RERF,等多个国际放射肿瘤学协会主席,荣获国际放射治疗学会(ASTRO)金奖(1999 年)、多项国际放射治疗研究大奖(G. E. Adams Award 2000, Failla Award 2000, Weiss Medal 2001, Henry S. Kaplan Distinguished Scientist Award 2007),现任 Anticancer Research, Radiotherapy & Oncology 等多个著名肿瘤杂志副主编,国际著名红皮放疗杂志(Biology International J Radiation Oncology, Biology Physics)资深编辑。近年来致力于实体瘤抗肿瘤治疗耐受机制以及克服治疗耐受的新策略的研究,在《Nature》等国际顶尖杂志发表论文 295 篇,先后承担 NIH/NCI 等科研项目 10 余项。目前主要研究实体瘤对放疗抗拒的机制以及克服这种机制的策略。电话:650-723-5881,E-mail: mbrown@stanford.edu

孙建国,男,博士、副主任医师、副教授、硕士研究生导师,国家教育部资助 Stanford University 访问学者。担任中国西部地区放疗学会理事,重庆市中西医结合委员会放疗专委会副主任委员,中华医学会数字医学分会委员。主要从事恶性肿瘤早期诊断、发病机制和肿瘤治疗学基础方面的研究,擅长肺癌等各种恶性肿瘤的诊断及治疗与高精度、现代化放疗技术。承担国家自然科学基金等省部级课题 6 项,获重庆市科技进步二等奖 1 项。发表统计源期刊论文 50 余篇,SCI 论文 20 篇,参编国外英文专著 1 部,副主编高等教育"十二五"规划教材 2 部,获国家专利 1 项。E-mail:sunjg09@aliyun.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20131205.1055.001.html(2013-12-05)

立体定向放射外科(stereotactic radiosurgery,SRS)与体部立体定向放射治疗(stereotactic body radiotherapy,SBRT)又称立体定向消融放疗(stereotactic ablative radiotherapy,SABR),是放疗界近年来的一项新技术,正逐渐成为某些肿瘤的常规治疗手段。SRS和SBRT一般采用一次或多次的高剂量照射(每次8~30 Gy),与20世纪兴起的每周5次、全程6~7周的常规分次放疗方式有着巨大的差异。过去100年的放射实践中,由于放疗常常伴发肿瘤周围正常组织的不同程度的放射损伤,医学家们一直致力于在正常组织可接受剂量范围内使肿瘤最大程度的退缩。SRS与SBRT的开展,是基于图像引导与精确放疗技术的进步,使肿瘤靶区的精确定位、精确计划、精确治疗成为可能,从而实现了对肿瘤的大剂量照射,同时最大限度降低了肿瘤周围正常组织接受的放射剂量。SRS/SBRT具有很强的肿瘤杀伤效应,尤其对早期非小细胞肺癌(non-small-cell lung carcinoma, NSCLC),显示出了显著的临床优势,局部肿瘤控制率达到85%~90%[1-2]。

1 SRS/SBRT临床优势的理论认识

单次分割达到8~10 Gy以上剂量的SRS/SBRT,所产生的显著抗肿瘤临床效果,似乎比经典放射生物学模型预测的更大。于是人们开始思考,SRS/SBRT产生的抗肿瘤效应,是否比众所周知的经典放射生物学或5"R"效应(决定放疗净效应的5个重要因素:放射损伤修复、放射后加速再增殖、细胞周期再分布、放射后再氧合、放射敏感性)所推算的疗效更高,其潜在的机制如何呢?是否存在超越经典放射生物学的额外的生物学效应呢?

基于这个问题,放射生物学界提出了4种可能性:①图像引导技术和大剂量放疗实施技术的发展,使正常组织的放射受量更少,无需在放射治疗中过多关注正常组织的放射损伤。②线性二次模型(linear-quadratic model,LQ)在高剂量放疗时也许不能精准推算,以至于临床实践中,正常组织受损可能低于LQ模型的预测,同理,肿瘤组织的受量可能高于LQ模型的计算。③高剂量放疗不仅无法由经典放射生物学来推论,而且可能存在放疗后的内皮细胞损伤、血管损伤所带来二次损伤效应和抗肿瘤免疫增强。④一些肿瘤也许不存在缺氧,分次放疗间的再氧合并没有产生多少放疗增益。

第一种可能性是显而易见的,无需赘述。在此,我们基于文献依据和对放射生物学的理解,对其他3种可能性进行剖析,以期获得SRS/SBRT的新认识。

1.1 LQ模型是否适用于SRS/SBRT

LQ模型是最常用的放射生物学模型,是从生物学角度在较低分割剂量下推导放射线对细胞杀伤效应的生物模型,多年的临床应用证实,在1~5 Gy的中等分割剂量范围内,相对于早反应组织和大多数肿瘤,以及低α/β值的晚反应正常组织而言,LQ模型是可靠而有效的。那么,LQ模型对于接受单次高剂量照射的肿瘤组织是否适用呢?

一些研究认为,LQ模型不能反映SRS/SBRT模式下的内皮细胞损伤、血管损伤等对放疗疗效的影响[3],并且,LQ模型的放疗效应基于两次放疗之间的完全再氧合,而在SRS/SBRT模式下,由于缺少分次治疗间的肿瘤细胞再氧合,似乎单次放疗将远低于传统放疗的肿瘤细胞杀伤[4]。

但也有研究证实,在大于5 Gy的方式剂量时,LQ模型与RMR(Repair-Misrepair)模型和LPL(Lethal-Potentially Lethal)模型之间有一定偏差,但LQ模型适用于10 Gy[5],甚至单次剂量达到15~20 Gy的剂量范围[6],至今为止,没有证据表明其临床应用存在问题。我们最近的临床研究显示了与这些研究一致的结果,SRS/SBRT模式下,LQ模型同样能预测放疗疗效,且适用于不同放疗方式下的疗效预测,不需要对该模型进行修正或替换,只不过是以生物有效剂量(BEDs)为参照[7]。目前,仍有不少研究在试图对LQ模型进行修正,以期找到最适合SBRT模式的预测模型,但并没有显著超越传统LQ模型的研究成果[8-9]。因此,我们认为,当每分割剂量为1.8~20 Gy时,LQ模型能够预测体外和体内正常组织剂量-应答关系;在高剂量治疗模式下,LQ模型同样适用,无论是RMR模型还是LPL模型,还是一些修正的模型,都不比LQ模型更优越。假如其他模型无法更好地与临床数据相契合,那么不管它们多符合体外细胞存活曲线,也没有理由被采用。毕竟,没有哪一种描述剂量-时间模式的模型是完全完整或完全正确的。

1.2 SRS/SBRT是否超越5"R"的放射生物学效应

1.2.1 SRS/SBRT后内皮细胞损伤是否增强肿瘤细胞放射毒性

2003年[10]和2005年[11],《Science》和《Cancer Cell》相继刊出某联合实验室关于内皮细胞功能与肿瘤放疗效应的研究,认为肿瘤组织对10Gy以上剂量的放疗敏感性取决于内皮细胞对凋亡的敏感性,认为这些内皮细胞来源于骨髓细胞。然而,包括本实验室在内的大量研究对此提出质疑,指出该实验中肿瘤对放射线的耐受,是源自动物模型本身,而不是内皮细胞;骨髓细胞即使能转变为内皮细胞,也是极其少

量的[12-13]。此外,质疑该实验的依据之二,其他实验室未能独立地重复该研究结果,相反,大多数研究表明,随着放疗后内皮细胞的逐渐丢失,血管只发生了轻微的改变[14-15]。我们认为,在缺乏进一步证据支撑的情况下,放疗后内皮细胞损伤可增强肿瘤细胞杀伤这一概念并不普遍适用于 SBRT。

1.2.2 高剂量照射造成血管损伤是否带来二次细胞杀伤 Park 等[16]提出了一个理论,即 10 Gy 以上的放疗剂量可诱导血管损伤,引起间接的细胞死亡。虽然该理论有一定诱惑力,但目前几乎没有有力的文献依据。而在大鼠横纹肌肉瘤的早期研究中,采用单次 10 Gy 和 20 Gy 放疗,以时间函数的细胞存活率观察,并没有发现随时间变化的放疗杀伤效应增加[17]。我们认为,尚需大量的实验证据来验证单次高剂量放疗后血管损伤的确可影响肿瘤敏感性。

1.2.3 高剂量放疗是否增强抗肿瘤免疫 在 2 例黑色素瘤患者的临床研究中发现,SBRT 放疗可在肿瘤局部产生抗肿瘤免疫,对远处转移肿瘤产生排斥,称为远隔效应(abscopal effect)[18-19]。另有类似研究结果,认为放疗可以提高肿瘤的抗原性[20-21],Demaria 等[22]的研究还指出,较高的分次照射剂量较单次照射对肿瘤免疫的作用更强。然而,这些研究并没有与常规分割剂量放疗进行比较,并且,Demaria 等[22]的研究中使用了抗 CTLA-4 抗体,而另一项研究则表明[23],单纯 SBRT 放疗并不提高抗肿瘤免疫,相反其促进 T 细胞向淋巴系统聚集,而耗竭了原发肿瘤及转移肿瘤部位的 $CD8^+$ T 细胞。我们认为,目前掌握的信息尚不能得出高剂量放疗产生增强的抗肿瘤免疫的结论,仍有大量问题有待澄清,比如,这种现象是否只在高剂量放疗中出现,是否在黑色素瘤之外的其他肿瘤中存在,放疗的最佳分割剂量以及放疗的持续时间,等等。

1.3 肿瘤缺氧更不利于 SRS/SBRT 治疗

由于证据显示肿瘤缺氧对放疗疗效有消极影响(至少对部分肿瘤而言),这不禁让人思考它对 SBRT/SABR 的影响。大概 30 年前,Fowler 等[24]采用一系列分割策略(包括单次分割),在相同程度皮肤损伤(早反应正常组织)的情况下,比较乳腺肿瘤移植小鼠放疗后的肿瘤控制率,结果发现:单次大分割放疗对肿瘤控制率较弱,证实了分次放疗的优势。换言之,分次放疗对于提高肿瘤控制率是有效的,因为在正常组织放射损伤剂量范围内,分次放疗间缺氧细胞会再氧合,因而可部分克服缺氧细胞的放射耐受性。另一项关于缺氧对肿瘤应答的建模研究,也证实对于相同的正常组织生物效应而言,分次放疗将产生更大的抗肿瘤疗效,即使对于大分割放疗而言,肿瘤缺氧也对细胞杀伤的有极大影响,α/β 值的影响相对较小[25]。这些研究都显示,相比于分次放疗,肿瘤缺氧对于 SRS/SBRT 的消极影响更大。我们认为,相对于传统分次放疗,肿瘤缺氧很可能对 SRS/SBRT 更为重要,肿瘤缺氧是限制 SBRT 达到肿瘤治愈的主要影响因素,给予缺氧肿瘤细胞放疗增敏剂可能克服肿瘤缺氧对 SBRT 带来的不利影响[26]。

2 临床前研究并不支持高剂量放疗存在额外疗效

对于动物模型等临床前研究,以获取是否高剂量放疗带来额外的放疗疗效的确切证据,相关研究并不充分,一个最有力的证据来自 Gerweck 等[27]的研究,他们在离体研究中确定了 6 个肿瘤细胞株的放射敏感性(半数肿瘤控制剂量,TCD_{50}),以及移植肿瘤所需要的细胞数量(克隆数),结果证实这两个参数能够预测在体研究中的 TCD_{50}。更重要的是,6 个肿瘤细胞株中,有 2 个细胞株来自人体肿瘤,并移植到裸鼠体内成瘤,其余 4 个肿瘤细胞株则来自小鼠的自发性肿瘤,并移植到各自的宿主形成肿瘤,因此,该研究还包含了高剂量照射时的免疫反应状态。这些数据显示,单次高剂量(>20 Gy)照射的 TCD_{50},可以由低剂量(<10 Gy)照射时的放射存活曲线来进行推算,研究结果并不支持高剂量照射所致内皮损伤、血管萎陷或免疫增强等诱导的额外的细胞杀伤(图 1)。6 种肿瘤细胞株,体外实验使用 250 Kvp X 线进行 TCD_{50} 预测,与 ^{137}Cs 体内实验获得的 TCD_{50} 结果一致[27]。

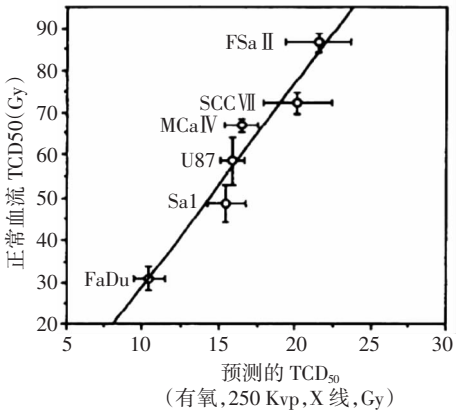
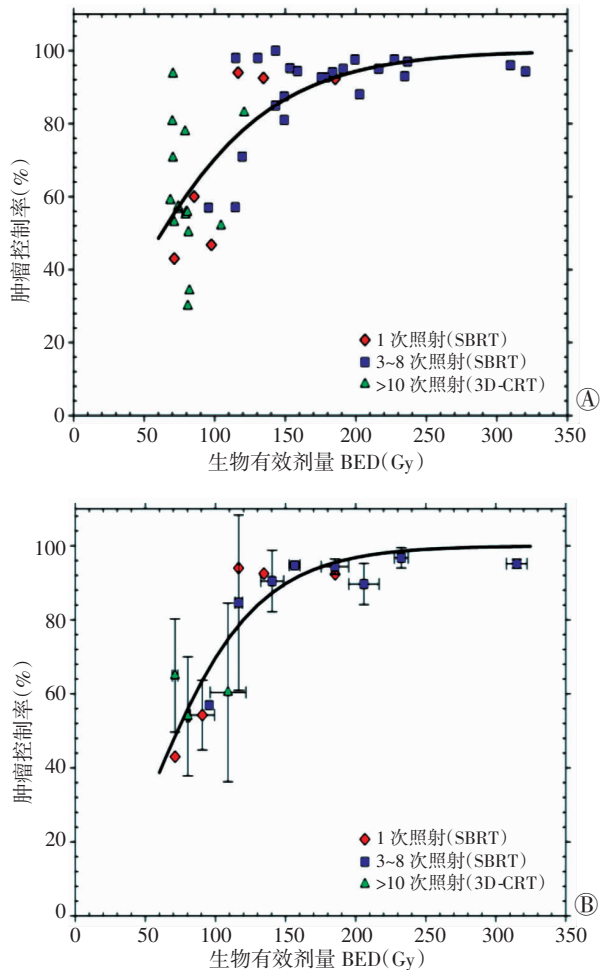


图 1 6 种肿瘤细胞株体内、体外 TCD_{50} 分析

3 临床研究显示 LQ 模型同样适用于 SRS/SBRT

临床研究显示,高剂量条件下的肿瘤控制率与传统分割放疗所获取的数据一致。在一项关于 SBRT 对 NSCLC 效应的研究中[7],我们将肿瘤控制概率(TCP)

数据作为生物有效剂量(BED)的函数,可以清楚观察到,不论是三维适形放疗(3D-CRT),单分割SBRT治疗,还是多分割SBRT,更高的TCP是通过更高的BED来实现的(图2)。因此,我们有信心认为:SBRT的巨大成功是基于全新的立体定向放疗技术使临床医生可以给予100 Gy以上的BED[28],如此高的BED是传统放疗技术无法实现的,SBRT带来的高TCP完全可用相应高的BED来阐明,而这与LQ模型的预测也完全一致;正是由于SBRT技术中的剂量提升,而非"新的"放射生物学机制,带来了显著的临床获益。



A:2年局部肿瘤控制率(TCP)与生物有效剂量(BED)有关;B:经不同组间入组病例数的权重补偿后,TCP与BED的相关性与之前的结论一致[7]

图2 Ⅰ期非小细胞肺癌不同治疗模式下肿瘤控制率(TCP)的生物有效剂量(BED)分析

4 展望

依照放射生物学基础理论研究、SRS/SBRT的临床前研究与临床研究等多方面的证据,我们认为在SRS/SBRT治疗模式下,并不需要对LQ模型进行改变,也无需引入超出经典放射生物学5"R"效应的其他生物学机制;对大多数肿瘤来说,5"R"效应的标准放射生物学概念已足够阐述SRS和SBRT所带来的临床效应,SRS和SBRT在临床治疗中展现的显著疗效,仅仅是因为它们施予了更高的BED;虽然对于某些肿瘤来说,高放射剂量可能产生增强的抗肿瘤免疫,但还存在争议性结果,也远未达到引入新的放射生物学机制的阶段。

由于SRS/SBRT等放疗新技术的出现,肿瘤放射生物学正面临一个发展的时代,本研究提及的SRS/SBRT模式下的生物学现象,如SRS/SBRT治疗后的内皮细胞损伤、血管损伤以及抗肿瘤免疫,需要放射生物学家、放疗医师、放射物理学家协作,去获取肿瘤组织以及正常组织中分子水平、细胞水平、组织水平、整体水平的细胞杀伤效应,获得更多确实有力的证据,以便充分认识和发挥SRS/SBRT的临床优势。

编译自:Brown J M, Carlson D J, Brenner D J. The Tumor Radiobiology of SRS and SBRT: Are More than the 5 R's Involved? Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, in Press

参考文献:

[1] van-Baardwijk A, Tome W A, van-Elmpt W, *et al*. Is high-dose stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I non-small cell lung cancer (NSCLC) overkill? A systematic review[J]. Radiother Oncol, 2012, 105(2): 145-149.

[2] Senthi S, Haasbeek C J, Slotman B J, *et al*. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumours: a systematic review [J]. Radiother Oncol, 2013, 106(3): 276-282.

[3] Kirkpatrick J P, Meyer J J, Marks L B. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery [J]. Semin Radiat Oncol, 2008, 18(4): 240-243.

[4] Carlson D J, Stewart R D, Semenenko V A, *et al*. Combined use of Monte Carlo DNA damage simulations and deterministic repair models to examine putative mechanisms of cell killing [J]. Radiat Res, 2008, 169(4): 447-459.

[5] Guerrero M, Li X A. Extending the linear-quadratic model for large fraction doses pertinent to stereotactic radiotherapy[J]. Phys Med Biol, 2004, 49(20): 4825-4835.

[6] Brenner D J. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction[J]. Semin Radiat Oncol, 2008, 18(4): 234-239.

[7] Brown J M, Brenner D J, Carlson D J. Dose escalation, not "new biology," can account for the efficacy of stereotactic body radiation therapy with non-small cell lung cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 85(5): 1159-1160.

[8] Wennberg B, Lax I. The impact of fractionation in SBRT: analysis with the linear quadratic model and the universal survival curve model

[J]. Acta Oncol, 2013, 52(5): 902-909.
[9] Guckenberger M, Klement R J, Allgauer M, *et al*. Applicability of the linear-quadratic formalism for modeling local tumor control probability in high dose per fraction stereotactic body radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer[J]. Radiother Oncol, 2013, 109(1): 13-20.
[10] Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, *et al*. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis [J]. Science, 2003, 300(5622): 1155-1159.
[11] Fuks Z, Kolesnick R. Engaging the vascular component of the tumor response [J]. Cancer Cell, 2005, 8(2): 89-91.
[12] Ahn G O, Brown J M. Matrix metalloproteinase-9 is required for tumor vasculogenesis but not for angiogenesis: role of bone marrow-derived myelomonocytic cells [J]. Cancer Cell, 2008, 13(3): 193-205.
[13] Duda D G, Cohen K S, Kozin S V, *et al*. Evidence for incorporation of bone marrow-derived endothelial cells into perfused blood vessels in tumors[J]. Blood, 2006, 107(7): 2774-2776.
[14] Kioi M, Vogel H, Schultz G, *et al*. Inhibition of vasculogenesis, but not angiogenesis, prevents the recurrence of glioblastoma after irradiation in mice[J]. J Clin Invest, 2010, 120(3): 694-705.
[15] Kozin S V, Duda D G, Munn L L, *et al*. Neovascularization after irradiation: what is the source of newly formed vessels in recurring tumors? [J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104(12): 899-905.
[16] Park H J, Griffin R J, Hui S, *et al*. Radiation-induced vascular damage in tumors: implications of vascular damage in ablative hypofractionated radiotherapy (SBRT and SRS) [J]. Radiat Res, 2012, 177(3): 311-327.
[17] Barendsen G W, Broerse J J. Experimental radiotherapy of a rat rhabdomyosarcoma with 15 MeV neutrons and 300 kV x-rays. I. Effects of single exposures[J]. Eur J Cancer, 1969, 5(4): 373-391.
[18] Hiniker S M, Chen D S, Knox S J. Abscopal effect in a patient with melanoma[J]. N Engl J Med, 2012, 366(21): 2035-2036.
[19] Postow M A, Callahan M K, Barker C A, *et al*. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma[J]. N Engl J Med, 2012, 366(10): 925-931.
[20] Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, *et al*. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy [J]. Nat Med, 2007, 13(9): 1050-1059.
[21] Matsumura S, Wang B, Kawashima N, *et al*. Radiation-induced CXCL16 release by breast cancer cells attracts effector T cells [J]. J Immunol, 2008, 181(5): 3099-3107.
[22] Dewan M Z, Galloway A E, Kawashima N, *et al*. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(17): 5379-5388.
[23] Lee Y, Auh S L, Wang Y, *et al*. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require $CD8^+$ T cells: changing strategies for cancer treatment [J]. Blood, 2009, 114(3): 589-595.
[24] Fowler J F, Sheldon P W, Denekamp J, *et al*. Optimum fractionation of the C3H mouse mammary carcinoma using x-rays, the hypoxic-cell radiosensitizer Ro-07-0582, or fast neutrons [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1976, 1(7/8): 579-592.
[25] Carlson D J, Keall P J, Loo B W Jr, *et al*. Hypofractionation results in reduced tumor cell kill compared to conventional fractionation for tumors with regions of hypoxia[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 79(4): 1188-1195.
[26] Brown J M, Diehn M, Loo B W Jr. Stereotactic ablative radiotherapy should be combined with a hypoxic cell radiosensitizer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 78(2): 323-327.
[27] Gerweck L E, Zaidi S T, Zietman A. Multivariate determinants of radiocurability. I: Prediction of single fraction tumor control doses [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994, 29(1): 57-66.
[28] Lo S S, Fakiris A J, Chang E L, *et al*. Stereotactic body radiation therapy: a novel treatment modality [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2010, 7(1): 44-54.

(**收稿**:2013-09-09;**修回**:2013-11-15)
(编辑 汪勤俭)

我刊再获重庆报刊发展专项资金资助

近日,重庆市新闻出版局公布了2014年度重庆市出版专项资金期刊资助项目,《第三军医大学学报》继2013年获得首批资助后,再次喜获2014年重庆报刊发展专项资金资助。专项资金资助体现了重庆市政府对学术期刊发展的重视,旨在为学术期刊加强自身建设,提高学术水平,扩大学术影响力提供支持。该政策自去年启动以来获得全国新闻出版管理界的高度赞扬和肯定。今年在对首批资助期刊资金用途严格监管、对期刊质量严格评审、对资助效果客观评价的基础上继续开展遴选重点学术期刊资助工作。经过评审,我刊再次获得该项资金资助。该项资金将在我刊精品栏目打造、专家审稿、优稿优酬、人员培训、期刊数字化出版、国际化建设等方面发挥助力。