信迪利单抗联合化疗用于胆管癌的安全性评价Δ

钟　豪[1*]，林　航[1]，卢娅欣[2]，麦海燕[1#]（1.中山大学附属第三医院药学部，广州　510630；2.中山大学附属第三医院大数据人工智能中心，广州　510630）

中图分类号　R969.3；R979.1；R735.8　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2025）04-0482-04
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.04.16

摘　要　目的　评价信迪利单抗联合化疗用于胆管癌的安全性。**方法**　收集2021年1月1日—2022年12月31日于我院化疗的胆管癌患者资料，根据用药方案的不同分为对照组（29例）和观察组（18例）。对照组患者予以注射用盐酸吉西他滨+注射用顺铂或注射用奥沙利铂，观察组患者在此基础上加用信迪利单抗注射液。两组患者于每个治疗周期开始前及结束后均检查血常规、肝肾功能、生化指标等，并观察不良反应发生情况。采用Naranjo's评估量表评价不良反应与使用药物的相关性。**结果**　血液毒性反应与两组使用药物的相关性均为“很可能”，但观察组的评分更高、相关性更强；肝毒性反应与对照组使用药物的相关性为“可疑”，与观察组使用药物的相关性为“很可能”；胃肠道症状与两组使用药物的相关性均为“有可能”；全身症状、皮肤毒性、肌肉骨骼毒性、内分泌毒性、肾毒性的相关性均为“可疑”。观察组患者血液毒性总发生率显著高于对照组（$P=0.014$）。两组患者的肝毒性、胃肠道症状、全身症状、皮肤毒性、肌肉骨骼毒性、内分泌毒性及肾毒性的总发生率以及≥3级血液毒性、肝毒性发生率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。发生不良反应的患者经停药或对症支持治疗后，症状均有所缓解。治疗期间未有患者死亡。**结论**　信迪利单抗联合化疗可能会增加胆管癌患者血液毒性反应的发生风险，尤其是血小板减少，但不良反应在可控范围内，总体安全性良好。

关键词　信迪利单抗；化疗；胆管癌；安全性评价；血小板减少

Safety evaluation of sintilimab in combination with chemotherapy for the treatment of cholangiocarcinoma

ZHONG Hao[1], LIN Hang[1], LU Yaxin[2], MAI Haiyan[1]（1. Dept. of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; 2. Big Data and Artificial Intelligence Center, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To assess the safety profile of sintilimab in combination with chemotherapy for the treatment of cholangiocarcinoma. **METHODS** The data of patients with cholangiocarcinoma from January 1st, 2021 to December 31st, 2022 were collected and divided into control group (29 cases) and observation group (18 cases) based on different medication regimens. Patients in the control group were treated with Gemcitabine hydrochloride for injection+Cisplatin for injection or Oxaliplatin for injection, the observation group was treated with Sintilimab injection based on the control group. Patients in each group underwent blood routine, liver and kidney function, biochemical and other examinations before and after each treatment cycle to observe the occurrence of adverse drug reactions. The correlation of adverse drug reactions with drugs was evaluated with Naranjo's scale. **RESULTS** The correlation between blood toxicity and drug use was deemed "probable" in both groups; however, the observation group exhibited a significantly higher score, indicating a stronger correlation. In the control group, hepatotoxic reactions were classified as "suspicious" whereas in the observation group, they were categorized as "probable". The correlation of gastrointestinal symptoms between the two groups was considered "possible". Systemic symptoms, skin toxicity, musculoskeletal toxicity, endocrine toxicity and renal toxicity were all classified as having a "suspicious" correlation with drug use. The total incidence of blood toxicity in the observation group was significantly higher than control group ($P=0.014$). There was no statistically significant difference in the total incidences of hepatotoxic, gastrointestinal symptoms, systemic symptoms, skin toxicity, musculoskeletal toxicity, endocrine toxicity, renal toxicity, or the incidence of grade 3 or higher blood toxicity, hepatotoxic between the two groups ($P>0.05$). For the patients experiencing adverse drug reactions, the symptoms were alleviated following drug discontinuation or symptomatic supportive treatment. No fatalities occurred during the treatment period. **CONCLUSIONS** Sintilimab combined with chemotherapy may significantly increase the risk of blood toxicity in patients with cholangiocarcinoma, especially thrombocytopenia, but the adverse reactions are within a controllable range, and the overall safety is good.

KEYWORDS　sintilimab; chemotherapy; cholangiocarcinoma; safety evaluation; thrombocytopenia

Δ **基金项目** 广东省药学会肿瘤领域超说明用药评价研究基金项目（No.2023ZLCS38）

＊ **第一作者** 主管药师，硕士。研究方向：临床药学。E-mail：17770425825@163.com

\# **通信作者** 副主任药师。研究方向：临床药学。E-mail：maihy@mail.sysu.edu.cn

我国自主研发的信迪利单抗是一种靶向免疫检查点蛋白程序性死亡受体1（programmed death-1，PD-1）的全人源化免疫球蛋白G4单克隆抗体，其可阻断PD-1与程序性死亡受体配体1（programmed death-ligand 1，PD-L1）和PD-L2相互作用介导的免疫抑制反应，从而增

强抗肿瘤免疫效应[1]。2018年12月24日，信迪利单抗正式获国家药品监督管理局批准上市，并于2019年11月成为首个进入国家医保目录的PD-1抑制剂。截至2022年12月31日，信迪利单抗已正式获批5个适应证，包括经典型霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、肝细胞癌、食管鳞癌、胃及胃食管交界处腺癌[2]。

胆管癌是一种罕见的恶性程度较高的消化系统肿瘤，约占胃肠道恶性肿瘤的3%，其全球发病率为0.003‰～0.06‰，死亡率为0.01‰～0.06‰，且在全球范围内均呈逐年上升趋势[3—4]。化疗是治疗胆管癌的标准一线方案，而吉西他滨联合铂类药物作为胆管癌的标准一线药物，其治疗效果也极其有限[5]。随着免疫治疗的发展，免疫检查点抑制剂如度伐利尤单抗[6—8]、特瑞普利单抗[9]、帕博利珠单抗[10]也逐步应用于胆管癌中，其与传统的化疗方案相比，能明显提高患者的临床疗效。信迪利单抗作为免疫检查点抑制剂，在晚期胆管癌患者的治疗中逐渐受到关注。目前虽然已有信迪利单抗联合化疗药物或抗血管生成药物用于胆管癌的个案报道和临床研究，且取得较显著的临床疗效[11—15]，但没有大规模的临床试验研究验证其用药的安全性。为此，本研究回顾性分析了我院信迪利单抗用于胆管癌的安全性，旨在为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为：(1)符合《中国临床肿瘤学会(CSCO)胆道恶性肿瘤诊疗指南2021》[16]中胆管癌的相关诊断标准；(2)化疗方案为吉西他滨+顺铂/奥沙利铂或吉西他滨+顺铂/奥沙利铂+信迪利单抗；(3)年龄＞18岁。

本研究的排除标准为：(1)继发性胆管癌者；(2)化疗方案中使用了其他抗肿瘤药物(除信迪利单抗±吉西他滨+顺铂/奥沙利铂)者；(3)研究者认为的其他不适合纳入本研究者，如缺乏完整的随访记录、存在可能干扰研究结果的治疗(放疗、介入治疗、手术)。

1.2 资料来源

通过医院信息系统收集2021年1月1日－2022年12月31日于我院行化疗的47例胆管癌患者资料，按用药方案的不同分为对照组(29例)和观察组(18例)。本研究方案经我院医学伦理委员会审核批准，批号为：中大附三医伦RG2023-247-01。

1.3 用药方法

对照组患者给予注射用盐酸吉西他滨[希腊Vianex S. A. -Plant C，国药准字HJ20160224，规格0.2 g(按$C_9H_{11}F_2N_3O_4$计)]1 000 mg/m^2，静脉滴注d1、d8+注射用顺铂[齐鲁制药(海南)有限公司，国药准字H20073652，规格10 mg]40 mg/m^2，静脉滴注d1或注射用奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司，国药准字H20000337，规格50 mg)80～120 mg/m^2，静脉滴注d1，每3周为1个治疗周期。观察组患者在对照组用药的基础上加用信迪利单抗注射液[信达生物制药(苏州)有限公司，国药准字S20180016，规格100 mg(10 mL)]200 mg，化疗药使用前或使用后静脉滴注，每3周1次。两组患者每个治疗周期开始前及结束后均检查血常规、肝肾功能、生化指标等，并观察不良反应发生情况。化疗周期常规为8个治疗周期(临床根据患者的治疗效果、耐受情况和疾病进展情况调整治疗方案，故每个患者的治疗周期不同)。

1.4 不良反应评价标准

根据患者临床症状和用药情况，以Naranjo's评估量表评分(表1)结合药学知识及循证医学证据，评价不良反应与使用药物的相关性。总分≥9分，表示使用药物与不良反应的相关性为“肯定”；5～8分为“很可能”；1～4分为“有可能”；≤0分为“可疑”[17]。采用《不良事件通用术语标准(CTCAE)》5.0版对Naranjo's评估量表评分＞1分的不良反应进行分级(1～5级)——1级：无症状或症状轻微，通常无需特殊处理；2级：有症状，需药物治疗，日常生活受影响；3级：症状严重，需住院治疗；4级：危及生命，需紧急干预；5级：死亡[18]。

表1 Naranjo's评估量表

相关问题	问题分值/分		
	是	否	未知
(1)该反应先前是否有结论性报告?	+1	0	0
(2)该反应是否在使用可疑药物后发生?	+2	−1	0
(3)该反应是否在停药或应用拮抗剂后有缓解?	+1	0	0
(4)该反应是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	−1	0
(5)是否存在其他因素能单独引起该反应?	−1	+2	0
(6)该反应是否在使用安慰剂后重复出现?	−1	+1	0
(7)药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0
(8)该反应是否随剂量增加而加重或随剂量减少而缓解?	+1	0	0
(9)患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?	+1	0	0
(10)是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0

1.5 统计学方法

使用R-3.6.2软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，采用两独立样本t检验；非正态分布的计量资料以$M(P_{25},P_{75})$表示，采用Wilcoxon秩和检验；计数资料以例数或率表示，采用χ^2检验或Fisher确切概率法。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 两组患者的基线资料比较

两组患者的年龄、性别等基线资料比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。结果见表2。

表2 两组患者的基线资料比较

指标	对照组(n=29)	观察组(n=18)	P
年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	60.4±11.8	57.2±10.5	0.327
性别/例(%)			0.691
男性	18(62.1)	13(72.2)	
女性	11(37.9)	5(27.8)	
癌症分期[a]/例(%)			0.725
Ⅰ期	1(3.4)	0(0)	
Ⅱ/Ⅲ期	12(41.4)	6(33.3)	
Ⅳ期	16(55.2)	12(66.7)	
治疗周期[$M(P_{25},P_{75})$]/个	3(1,5)	3(2.3,5)	0.435

a：按《中国临床肿瘤学会(CSCO)胆道恶性肿瘤诊疗指南2021》标准分期[16]。

2.2 两组患者的Naranjo's评估量表评分及相关性评价结果

血液毒性方面，对照组患者的Naranjo's评估量表评分为5(0,5)分，观察组为6(5,6)分，表明血液毒性反应与两组使用药物的相关性均为“很可能”，且观察组评分显著高于对照组($P<0.001$)，提示观察组的相关性更强。肝毒性方面，对照组患者的Naranjo's评估量表评分为0(0,5)分，观察组为5(0,5)分，表明肝毒性反应与对照组使用药物的相关性为“可疑”，而与观察组的相关性为“很可能”。胃肠道症状方面，对照组患者的Naranjo's评估量表评分为3(0,4)分，观察组为2.5(0,5)分，表明胃肠道反应与两组使用药物的相关性均为“有可能”。全身症状、皮肤毒性、肌肉骨骼毒性、内分泌毒性、肾毒性方面，两组患者的Naranjo's评估量表评分均为0(0,0)分，表明这几种不良反应与两组使用药物的相关性均为“可疑”。结果见表3。

表3 两组患者的Naranjo's评估量表评分结果[$M(P_{25}, P_{75})$，分]

不良反应	对照组(n=29)	观察组(n=18)	P
血液毒性	5(0,5)	6(5,6)	<0.001
肝毒性	0(0,5)	5(0,5)	0.591
胃肠道症状	3(0,4)	2.5(0,5)	0.432
全身症状	0(0,0)	0(0,0)	0.463
皮肤毒性	0(0,0)	0(0,0)	0.278
肌肉骨骼毒性	0(0,0)	0(0,0)	0.204
内分泌毒性	0(0,0)	0(0,0)	0.025
肾毒性	0(0,0)	0(0,0)	0.070

2.3 两组患者的不良反应发生率比较

治疗期间，两组患者出现的不良反应主要包括血液毒性（中性粒细胞、血小板、血红蛋白等降低）、肝毒性（转氨酶升高）、胃肠道症状（恶心、呕吐、食欲下降、腹泻）、全身症状（头晕、乏力不适、发热）、皮肤毒性（皮疹、瘙痒）和肌肉骨骼毒性（关节痛）。

观察组患者的血液毒性总发生率显著高于对照组($P=0.014$)。两组患者的肝毒性、胃肠道症状、全身症状、皮肤毒性、肌肉骨骼毒性、内分泌毒性以及肾毒性的总发生率比较，差异均无统计学意义($P\geq0.05$)。两组≥3级血液毒性、肝毒性发生率比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究未有患者死亡。结果见表4。

表4 两组患者的不良反应发生率比较[例(%)]

不良反应	总不良反应			≥3级不良反应		
	对照组(n=29)	观察组(n=18)	P	对照组(n=29)	观察组(n=18)	P
血液毒性	21(72.4)	18(100)	0.014	9(31.0)	4(22.2)	0.748
肝毒性	12(41.4)	10(55.6)	0.344	3(10.3)	0(0)	0.426
胃肠道症状	20(69.0)	9(50.0)	0.194	0(0)	0(0)	
全身症状	5(17.2)	4(22.2)	0.673	0(0)	0(0)	
皮肤毒性	1(3.4)	2(11.1)	0.667	0(0)	0(0)	
肌肉骨骼毒性	0(0)	1(5.6)	0.383	0(0)	0(0)	
内分泌毒性	0(0)	3(16.7)	0.050	0(0)	0(0)	
肾毒性	0(0)	2(11.1)	0.142	0(0)	0(0)	

3 讨论

吉西他滨联合铂类药物是胆管癌的一线治疗方案，但因疗效有限，故常与免疫治疗药物（如度伐利尤单抗、信迪利单抗等）联用，以给患者带来更大的获益[6,11]。信迪利单抗可通过与肿瘤细胞的PD-1结合，阻止PD-1与PD-L1的相互作用，解除对T细胞活化和增殖的抑制，从而使T细胞能够重新识别并攻击肿瘤细胞，抑制肿瘤的生长[19]。

本研究采用Naranjo's评估量表对患者发生的不良反应进行评分，通过对比两组患者不良反应发生率来评价信迪利单抗用于胆管癌的安全性。结果显示，两组患者均出现不同程度的血液毒性反应，主要表现为血小板减少、中性粒细胞减少、贫血等，且观察组患者的血液毒性总发生率显著高于对照组；对照组≥3级的血液毒性反应包括血红蛋白、血小板以及中性粒细胞的减少（3级有7例，4级有2例），而观察组则主要表现为血小板减少（3级有1例，4级有2例），提示信迪利单抗可能会增加血小板减少的发生风险。因此，临床在应用信迪利单抗联合化疗时，需密切监测患者的血细胞计数，尤其是血小板计数，如出现血小板减少、中性粒细胞减少时，应及时予以对症治疗。

肝毒性反应主要表现为丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、碱性磷酸酶升高。虽然观察组患者的肝毒性总发生率高于对照组，但差异无统计学意义；观察组未有患者发生≥3级肝毒性反应，而对照组有3例患者发生≥3级肝毒性反应。发生肝毒性的患者经停药、予以护肝对症处理后均有所缓解。研究发现，信迪利单抗联合化疗可以改善肿瘤微环境，促进免疫活性细胞功能正常化，这可能有助于减少化疗对肝功能的不利影响[20]。

在内分泌毒性方面，虽然两组患者的总发生率比较，差异无统计学意义，但观察组有3例患者出现轻度的促甲状腺激素升高（1级），提示信迪利单抗可能会增加甲状腺功能异常的发生风险。因此，临床在应用信迪利单抗联合化疗时，应加强监测患者的甲状腺功能，若出现临床症状，应予以甲状腺抑制/替代治疗。

本研究中的胃肠道症状主要表现为食欲下降、呕吐，这可能与铂类药物的高致吐风险有关，治疗前予以护胃、止吐预处理，可有效缓解患者的胃肠道症状。在肾毒性方面，观察组有2例患者出现轻度的尿素水平升高（1级），无临床症状，无需干预。皮肤毒性主要表现为瘙痒，对患者给予外用糖皮质激素治疗后好转。在肌肉骨骼毒性方面，观察组有1例患者出现关节痛，给予止痛处理后缓解。全身症状主要表现为乏力和发热，对患者给予物理降温或退热处理后均好转。

综上所述，信迪利单抗联合化疗可能会增加胆管癌患者血液毒性反应的发生风险，尤其是血小板减少，但不良反应在可控范围内，总体安全性良好。然而，信迪利单抗用于胆管癌属于超适应证用药，临床应用时医师需根据患者情况评估益处/风险比，同时做好超说明书用药备案以及风险告知。基于现有的疗效证据[11—15]，本研

究对信迪利单抗用于胆管癌的安全性数据进行了补充，可为其适应证增加胆管癌领域提供医学依据。由于本研究纳入的样本量较小、观察时间较短，所得结论尚需更多大规模、多中心的前瞻性研究进一步证实。

参考文献

[1] 朱丹，李月阳，宋燕青，等. PD-1抑制剂信迪利单抗的临床研究进展[J]. 中国医院药学杂志，2020，40(1)：120-123.
ZHU D，LI Y Y，SONG Y Q，et al. The clinical research progress of PD-1 inhibitor：sintilimab[J]. Chin J Hosp Pharm，2020，40(1)：120-123.

[2] 夏铮铮，张见雨，曲爽，等. 某肿瘤医院信迪利单抗超适应证用药循证评价[J]. 今日药学，2023，33(5)：352-355.
XIA Z Z，ZHANG J Y，QU S，et al. Evidence-based evaluation of off-label use of sintilimab in a cancer hospital [J]. Pharm Today，2023，33(5)：352-355.

[3] KHAN S A，TAVOLARI S，BRANDI G. Cholangiocarcinoma：epidemiology and risk factors[J]. Liver Int，2019，39(Suppl. 1)：19-31.

[4] BANALES J M，MARIN J J G，LAMARCA A，et al. Cholangiocarcinoma 2020：the next horizon in mechanisms and management[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol，2020，17(9)：557-588.

[5] VALLE J W，FURUSE J，JITLAL M，et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer：a meta-analysis of two randomised trials[J]. Ann Oncol，2014，25(2)：391-398.

[6] RIMINI M，FORNARO L，LONARDI S，et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer：an early exploratory analysis of real-world data [J] . Liver Int，2023，43(8)：1803-1812.

[7] OH D Y，LEE K H，LEE D W，et al. Gemcitabine and cisplatin plus durvalumab with or without tremelimumab in chemotherapy-naive patients with advanced biliary tract cancer：an open-label，single-centre，phase 2 study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol，2022，7(6)：522-532.

[8] OH D Y，HE A R，QIN S K，et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer[J]. NEJM Evid，2022，1(8)：EVIDoa2200015.

[9] SHI G M，HUANG X Y，WU D，et al. Toripalimab combined with lenvatinib and GEMOX is a promising regimen as first-line treatment for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma：a single-center，single-arm，phase 2 study[J]. Signal Transduct Target Ther，2023，8(1)：106.

[10] KELLEY R K，UENO M，YOO C，et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966)：a randomised，double-blind，placebo-controlled，phase 3 trial [J]. Lancet，2023，401(10391)：1853-1865.

[11] DING X Y，LI G X，SUN W，et al. Sintilimab combined with lenvatinib for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma in second-line setting：a multi-center observational study[J]. Front Oncol，2022，12：907055.

[12] JIN S L，ZHAO R H，ZHOU C，et al. Feasibility and tolerability of sintilimab plus anlotinib as the second-line therapy for patients with advanced biliary tract cancers：an open-label，single-arm，phase Ⅱ clinical trial[J]. Int J Cancer，2023，152(8)：1648-1658.

[13] 王忠辉，陈国林，苏树英. 安罗替尼联合信迪利单抗治疗复发性胆管癌1例[J]. 岭南现代临床外科，2022，22(6)：582-587.
WANG Z H，CHEN G L，SU S Y. Effective treatment of recurrent cholangiocarcinoma with arotinib combined with sintilimab injection：a case report and literature review[J]. Lingnan Mod Clin Surg，2022，22(6)：582-587.

[14] LIU J，WANG C Y，CAO L，et al. Treatment of advanced intrahepatic cholangiocarcinoma with sintilimab combined with tegafur-gimeracil-oteracil potassium capsules (S-1)：a case report[J]. Ann Palliat Med，2020，9(2)：497-503.

[15] ZHANG J J，WU L H，LIU J，et al. A metastatic intrahepatic cholangiocarcinoma treated with programmed cell death 1 inhibitor：a case report and literature review[J]. Immunotherapy，2020，12(8)：555-561.

[16] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)胆道恶性肿瘤诊疗指南2021[M]. 北京：人民卫生出版社，2021：119-137.
Chinese Society of Clinical Oncology Guidelines Working Committee. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) diagnosis and treatment guidelines for biliary malignancy 2021 [M]. Beijing：People's Medical Publishing House，2021：119-137.

[17] 陈静静，钱佩佩，曹凯，等. 我国药品不良反应关联性评价方法与诺氏评估量表法的对比与分析[J]. 中国药事，2020，34(8)：988-992.
CHEN J J，QIAN P P，CAO K，et al. Comparison and analysis of causality assessment method in China and Naranjo's method in the evaluation of adverse drug reactions[J]. Chin Pharm Aff，2020，34(8)：988-992.

[18] National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0.[EB/OL]. [2023-11-27]. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.

[19] YOST K E，SATPATHY A T，WELLS D K，et al. Clonal replacement of tumor-specific T cells following PD-1 blockade[J]. Nat Med，2019，25(8)：1251-1259.

[20] 杜成，金山琇，谢晓冬. 从微观到宏观漫谈肿瘤免疫检查点抑制剂疗效的影响因素[J]. 中国癌症防治杂志，2021，13(6)：575-584.
DU C，JIN S X，XIE X D. A discussion of the influencing factors of the efficacy of tumor immune checkpoint inhibitors：from the micro to the macro[J]. Chin J Oncol Prev Treat，2021，13(6)：575-584.

（收稿日期：2024-08-14　修回日期：2025-01-23）
（编辑：陈　宏）