

阿帕替尼联合全身化疗用于胃肠胰神经内分泌肿瘤肝转移的临床观察[△]

熊锐^{1*}, 尹涛^{1#}, 段传谊¹, 高建龙¹, 江建新²(1.湖北省肿瘤医院肝胆胰外科二病区, 武汉 430079; 2.湖北省人民医院肝胆外科, 武汉 430060)

中图分类号 R735.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)06-0821-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.06.20

摘要 目的:观察阿帕替尼联合全身化疗用于胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NEN)肝转移的疗效和安全性。方法:选择2016年1月—2018年1月于湖北省肿瘤医院就诊的GEP-NEN肝转移患者60例,按随机数字表法分为全身化疗组、阿帕替尼组和联合组,每组各20例。全身化疗组患者给予依托泊苷注射液80 mg/m²,每日1次, d₁₋₅, 静脉滴注+注射用顺铂20 mg/m²,每日1次, d₁₋₅, 静脉滴注,每3周为1个周期;阿帕替尼组患者给予甲磺酸阿帕替尼片0.5 g,每日1次;联合组患者用药方法同全身化疗组+阿帕替尼组。3组患者均连续治疗3个月。观察3组患者的临床疗效,治疗前后的血清肿瘤标志物[血清癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、嗜铬粒蛋白A(CgA)和癌抗原19-9(CA19-9)]水平,治疗后生存情况及治疗期间的不良反应发生情况。结果:联合组患者客观缓解率、疾病控制率、中位总生存期、生存率均显著高于或长于全身化疗组和阿帕替尼组,中位无进展生存期、不良反应发生率均显著短于或低于全身化疗组和阿帕替尼组($P<0.05$)。治疗后,3组患者CEA、NSE、CgA、CA19-9水平均显著低于同组治疗前,且联合组显著低于全身化疗组及阿帕替尼组($P<0.05$)。全身化疗组患者上述指标与阿帕替尼组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:阿帕替尼联合全身化疗用于GEP-NEN肝转移的疗效与安全性均较好,可降低患者的血清肿瘤标志物水平,延长患者生存期,提高其生存率。

关键词 阿帕替尼;全身化疗;依托泊苷;顺铂;胃肠胰神经内分泌肿瘤;肝转移;疗效;安全性

Clinical Observation of Apatinib Combined with Systemic Chemotherapy for Liver Metastasis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasm

XIONG Rui¹, YIN Tao¹, DUAN Chuanyi¹, GAO Jianlong¹, JIANG Jianxin² (1. Second Ward, Dept. of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Hubei Provincial Tumor Hospital, Wuhan 430079, China; 2. Dept. of Hepatobiliary Surgery, Hubei Provincial People's Hospital, Wuhan 430060, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of apatinib combined with systemic chemotherapy for hepatic metastasis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NEN). METHODS: Totally 60 patients with GEP-NEN in Hubei Provincial Tumor Hospital from Jan. 2016 to Jan. 2018 were randomly divided into systemic chemotherapy group, apatinib group and combination group, with 20 patients in each group. Systemic chemotherapy group was given Etoposide injection 80 mg/m², once a day d₁₋₅, intravenously+Cisplatin for injection 20 mg/m², once a day d₁₋₅, intravenously, every 3 weeks for a cycle. Apatinib group was given Apatinib mesylate tablets 0.5 g, once a day. Combination group received treatment as systemic chemotherapy group+apatinib group. All three groups were treated continuously for 3 months. The clinical efficacies of 3 groups were observed. The serum levels of tumor markers (CEA, NSE, CgA and CA19-9) before and after treatment, survival situation after treatment and the occurrence of ADR during treatment were also observed. RESULTS: The objective remission rate, disease control rate, median overall survival and survival rate of combination group were significantly higher or longer than those of systemic chemotherapy group and apatinib group. Median progression-free survival and the incidence of ADR were significantly shorter or lower than systemic chemotherapy group and apatinib group ($P<0.05$). After treatment, the levels of CEA, NSE, CgA and CA19-9 in 3 groups were significantly lower than before treatment, and combination group was significantly lower than systemic chemotherapy group and apatinib group ($P<0.05$). There was no statistical significance in above indexes between systemic chemotherapy group and apatinib group ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Apatinib combined with systemic chemotherapy for liver metastasis of GEP-NEN is effective and safe, which can improve the level of serum tumor markers, prolong the survival time of patients and improve survival rate.

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81572429)
* 主治医师, 硕士。研究方向:肝、胆、胰肿瘤的临床诊断与治疗。E-mail: rxiong008@163.com
通信作者:主任医师。研究方向:肝、胆、胰肿瘤的临床诊断与治疗。E-mail: zhizhuxia229@163.com

KEYWORDS Apatinib; Systemic chemotherapy; Etoposide; Cisplatin; Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm; Liver metastasis; Efficacy; Safety

胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NEN)主要发生在消化道和胰腺,约占神经内分泌肿瘤(NENs)的65%~75%^[1]。其发病隐匿,大多数患者早期症状不典型,造成患者确诊时间较晚,一旦发现已经发生转移。GEP-NEN最常见的转移部位为肝脏,而对于肝脏存在多发转移灶的患者将会失去最佳的手术时机^[2-3]。目前,GEP-NEN肝转移患者的治疗以全身化疗为主,该方法虽然能延缓病情发展,但化疗周期长、毒副作用大、远期预后较差^[4]。阿帕替尼属于一种小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI),具有高度选择性,可阻断下游信号转导,抑制肿瘤组织新生血管生成,从而发挥强有力的抗肿瘤作用^[5]。有学者研究发现,阿帕替尼在治疗胃肠肿瘤方面效果显著^[6]。为此,本研究观察了阿帕替尼联合全身化疗用于GEP-NEN肝转移的疗效和安全性,以期为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①经影像学检查、血清肿瘤标志物检查、穿刺或内镜检查确诊为GEP-NEN肝转移;②所有原发灶及转移灶均未行手术切除;③美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分0~2分,胆红素<1.5倍正常值上限,中性粒细胞 $>1.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,血小板计数 $>1 \times 10^{11} \text{ L}^{-1}$,血白蛋白 $>28 \text{ g/L}$,心电图正常。

排除标准:①化疗前1个月内接受过放疗、化疗及手术等抗肿瘤治疗者;②化疗前6个月内使用过血管内皮生长因子受体抑制剂类小分子药物者;③严重心脑血管疾病、不能耐受化疗、或有精神疾病无法配合化疗者。

1.2 研究对象

选择2016年1月—2018年1月于湖北省肿瘤医院就诊的GEP-NEN肝转移患者60例,按随机数字表法分为全身化疗组、阿帕替尼组和联合组,各20例。3组患者性别、年龄、体质量指数(BMI)、并发症等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者及其家属均知情同意且签署了知情书。

表1 3组患者基本资料比较

Tab 1 Comparison of general information among 3 groups

组别	n	男性/女性,例	年龄($\bar{x} \pm s$), 岁	BMI($\bar{x} \pm s$), kg/m ²	并发症,例	
					糖尿病	高血压
全身化疗组	20	11/9	47.5±15.3	22.62±1.41	10	8
阿帕替尼组	20	9/11	47.3±15.0	22.48±1.79	9	10
联合组	20	10/10	47.8±15.7	22.89±1.59	11	9

1.3 治疗方法

全身化疗组患者给予依托泊苷注射液[齐鲁制药(海南)有限公司,批准文号:国药准字H20143143,规格:5 mL:0.1 g]80 mg/m²,每日1次,d₁₋₅,静脉滴注+注射用顺铂(齐鲁制药有限公司,批准文号:国药准字H37021358,规格:10 mg)20 mg/m²,每日1次,d₁₋₅,静脉滴注,每3周为1个周期。阿帕替尼组患者给予甲磺酸

阿帕替尼片[江苏恒瑞医药股份有限公司,批准文号:国药准字H20140103,规格:0.25 g(以阿帕替尼计)]0.5 g,每日1次。联合组患者用药方法同全身化疗组+阿帕替尼组,用法用药同前。3组患者均连续治疗3个月。

1.4 观察指标

1.4.1 血清肿瘤标志物 血清肿瘤标志物包括血清癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、嗜铬粒蛋白A(CgA)和癌抗原19-9(CA19-9)。采集患者肘静脉血,分离血清,采用酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测CEA、NSE、CgA、CA19-9(试剂盒均购自美国R&D Systems公司)。

1.4.2 生存情况 记录所有患者的生存率,所有患者治疗3个月通过门诊或电话随访至2018年5月,记录其无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。PFS指患者接受治疗到疾病进展或者因其他原因造成死亡的时间。OS指患者随机分组接受治疗开始到任何原因死亡的时间。对于死亡前已经失访的受试者,通常将最后1次随访时间计为死亡时间。

1.4.3 不良反应 观察3组患者治疗期间的不良反应发生情况。

1.5 疗效判定标准

按世界卫生组织(WHO)实体瘤疗效评价标准(RECIST)1.1版分为完全缓解(CR):靶病灶完全消失;部分缓解(PR):总病灶长径减少 $>30\%$;疾病稳定(SD):总病灶长径减少 $20\% \sim 30\%$;疾病进展(PD):总病灶长径增加 $>20\%$ ^[7]。疾病控制率=(CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$;客观缓解率=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$ ^[7]。

1.6 统计学方法

采用SPSS 21.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析,组内两两比较采用LSD- t 检验;计数资料或等级资料均以例数或率表示,前者采用 χ^2 检验,后者采用秩和检验。绘制Kaplan-Meier生存曲线,采用Log-rank检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者临床疗效比较

联合组患者客观缓解率、疾病控制率均显著高于全身化疗组和阿帕替尼组,差异均有统计学意义($P<0.05$);而全身化疗组与阿帕替尼组比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

2.2 3组患者治疗前后血清肿瘤标志物水平比较

治疗前,3组患者CEA、NSE、CgA、CA19-9水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,3组患者CEA、NSE、CgA、CA19-9水平均显著低于同组治疗前,且联合组显著低于全身化疗组和阿帕替尼组,差异均有统计学意义($P<0.05$);全身化疗组与阿帕替尼组比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表2 3组患者临床疗效比较

Tab 2 Comparison of clinical efficacies among 3 groups

组别	n	CR,例	PR,例	SD,例	PD,例	客观缓解率,%	疾病控制率,%
全身化疗组	20	3	3	6	8	30.00	60.00
阿帕替尼组	20	4	3	5	8	35.00	60.00
联合组	20	6	8	6	0	70.00*	100**

注:与全身化疗组比较,* $P<0.05$;与阿帕替尼组比较,[#] $P<0.05$

Note: vs. systemic chemotherapy group, * $P<0.05$; vs. apatinib group, [#] $P<0.05$

表3 3组患者治疗前后血清肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of serum levels of tumor markers among 3 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CEA,ng/mL		NSE,ng/mL		CgA,ng/mL		CA19-9,U/mL	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
全身化疗组	20	13.45±3.44	7.11±2.05*	20.22±3.65	15.02±2.88*	108.66±68.32	50.26±30.55*	82.45±12.36	33.46±12.76*
阿帕替尼组	20	13.16±3.68	7.15±2.10*	20.34±3.78	15.16±2.68*	108.16±68.78	51.33±30.18*	82.16±12.58	32.55±12.18*
联合组	20	13.46±3.11	5.41±0.52** [#]	20.12±3.89	10.24±1.62** [#]	108.13±68.82	30.06±15.26** [#]	82.76±12.05	20.96±10.55** [#]

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与全身化疗组比较,[#] $P<0.05$;与阿帕替尼组比较,[△] $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. systemic chemotherapy group, [#] $P<0.05$; vs. apatinib group, [△] $P<0.05$

表4 3组患者PFS、OS比较($\bar{x} \pm s$,月)

Tab 4 Comparison of PFS and OS among 3 groups ($\bar{x} \pm s$, month)

组别	n	PFS	OS
全身化疗组	20	10.2±1.3	13.3±2.5
阿帕替尼组	20	8.3±1.5	18.5±1.5
联合组	20	2.2±0.5**	22.0±1.5**

注:与全身化疗组比较,* $P<0.05$;与阿帕替尼组比较,[#] $P<0.05$

Note: vs. systemic chemotherapy group, * $P<0.05$; vs. apatinib group, [#] $P<0.05$

统计学意义($P>0.05$),详见表5、图1。

2.5 3组患者不良反应发生率比较

联合组患者不良反应发生率显著低于全身化疗组和阿帕替尼组,差异有统计学意义($P<0.05$);全身化疗组与阿帕替尼组比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表6。

3 讨论

目前对于GEP-NEN肝转移患者大多采用以含铂类药物为主的化疗方案^[8]。铂类药物属于烷化剂,可作用于肿瘤细胞DNA,阻碍其复制,从而发挥抑制肿瘤的作用,常用的含铂类药物有顺铂、卡铂和奈达铂^[9]。近年来,随着研究的不断深入,一线治疗手段和模式均有了新的突破,这意味着含铂类药物化疗方案已不再是一线治疗的唯一选择。相关研究显示,肿瘤组织新生血管生成是肿瘤生长和转移的关键环节,肿瘤组织需依赖新生血管提供的氧气和营养物质来满足其不断增殖的需要^[10]。

阿帕替尼对血管内皮细胞生长因子受体2(VEGFR2)具有高度选择性,可通过竞争细胞内VEGFR2的腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)结合位点,阻断下游信号转导,抑制肿瘤组织新生血管生成,从而发挥强有力的抗肿瘤作用^[11]。CEA是一种分布在细胞表面具有人类胚胎抗原特性的酸性糖蛋白,主要存在于人体肠胃和胰腺,可从

2.3 3组患者PFS、OS比较

联合组患者PFS显著短于全身化疗组和阿帕替尼组,OS显著长于全身化疗组和阿帕替尼组,差异均有统计学意义($P<0.05$);全身化疗组与阿帕替尼组比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表4。

2.4 3组患者生存率比较

联合组患者的生存率(生存时间为3~24个月)显著高于全身化疗组和阿帕替尼组,差异均有统计学意义($P<0.05$);而全身化疗组与阿帕替尼组比较差异无统

表5 3组患者生存率比较

Tab 5 Comparison of survival rate among 3 groups

生存时间,个月	全身化疗组(n=20)		阿帕替尼组(n=20)		联合组(n=20)	
	生存例数	生存率,%	生存例数	生存率,%	生存例数	生存率,%
1	20	100	20	100	20	100
2	20	100	20	100	20	100
3	19	95.00	19	95.00	20	100**
4	19	95.00	19	95.00	20	100**
5	19	95.00	19	95.00	20	100**
6	18	90.00	18	90.00	19	95.00**
7	17	85.00	17	85.00	19	95.00**
8	16	80.00	16	80.00	19	95.00**
9	15	75.00	14	70.00	18	90.00**
10	14	70.00	13	65.00	17	85.00**
11	13	65.00	12	60.00	17	85.00**
12	12	60.00	11	55.00	16	80.00**
13	11	55.00	10	50.00	16	80.00**
14	10	50.00	9	45.00	16	80.00**
15	9	45.00	9	45.00	16	80.00**
16	9	45.00	9	45.00	16	80.00**
17	9	45.00	9	45.00	16	80.00**
18	9	45.00	9	45.00	16	80.00**
19	8	40.00	8	40.00	16	80.00**
20	8	40.00	8	40.00	16	80.00**
21	7	35.00	8	40.00	16	80.00**
22	6	30.00	7	35.00	16	80.00**
23	5	25.00	6	30.00	15	75.00**
24	5	25.00	6	30.00	15	75.00**

注:与全身化疗组比较,* $P<0.05$;与阿帕替尼组比较,[#] $P<0.05$

Note: vs. systemic chemotherapy group, * $P<0.05$; vs. apatinib group, [#] $P<0.05$

体液中分泌,成年人的CEA主要与胚层组织癌细胞密切联系^[12]。NSE是烯醇化酶的一种,可在糖酵解的途径中发挥关键性的作用,主要存在于神经组织和神经内分泌组织。有研究显示,CgA对于GEP-NEN有较高的诊断价值,可作为其疗效评价的重要标志物^[13]。CA19-9的表达与肿瘤的大小、浸润深度以及淋巴结转移等均具有相

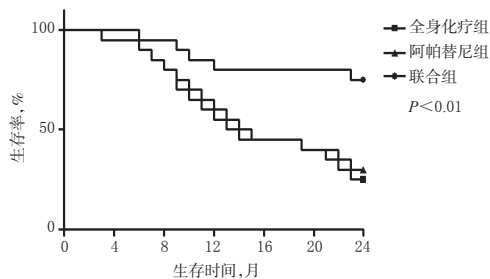


图1 3组患者Kaplan-Meier生存曲线

Fig 1 Kaplan-Meier survival curves of 3 groups

表6 3组患者不良反应发生率比较

Tab 6 Comparison of the incidence of ADR among 3 groups

组别	n	腹泻,例	呕吐,例	胃肠胀气,例	恶心,例	发生率,%
全身化疗组	20	1	1	1	2	25.00
阿帕替尼组	20	1	1	1	1	20.00
联合组	20	0	0	0	0	0**

注:与全身化疗组比较,* $P < 0.05$;与阿帕替尼组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. systemic chemotherapy group, * $P < 0.05$; vs. apatinib group, ** $P < 0.05$

关性^[14]。本研究结果显示,治疗后,3组患者CEA、NSE、CgA、CA19-9水平均显著低于同组治疗前,且联合组显著低于全身化疗组和阿帕替尼组;全身化疗组与阿帕替尼组比较差异无统计学意义。这说明阿帕替尼联合全身化疗可降低患者的血清肿瘤标志物水平。

钱祥云等^[15]研究显示,阿帕替尼联合化疗用于晚期胃癌的临床效果显著高于单独化疗,疾病控制率达73.53%,显著高于单独化疗的47.62%。朱华云等^[16]研究证实,阿帕替尼联合化疗对晚期胃癌的疾病控制率高达84.4%,显著高于单独化疗的56.4%。李琪等^[17]研究发现,对于二线治疗失败的晚期卵巢癌,阿帕替尼联合化疗的疾病控制率可达100%。本研究结果显示,联合组患者客观缓解率、疾病控制率、OS、生存率均显著高于全身化疗组和阿帕替尼组,PFS显著短于全身化疗组和阿帕替尼组;全身化疗组与阿帕替尼组比较差异无统计学意义,该结果与上述研究结果基本一致。这说明阿帕替尼联合全身化疗可发挥协同作用,与相关文献^[18]的结果一致。在安全性方面,联合组患者不良反应发生率显著低于全身化疗组和阿帕替尼组;全身化疗组与阿帕替尼组比较差异无统计学意义。

综上所述,阿帕替尼联合全身化疗用于GEP-NEN肝转移的疗效与安全性均较好,可降低患者的血清肿瘤标志物水平,延长患者生存期,提高生存率。由于本研究纳入的样本量较少,且关于阿帕替尼联合全身化疗用于GEP-NEN肝转移的作用机制并未进行深入研究,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] FOTTNER C, FERRATA M, WEBER MM. Hormone secreting gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasias (GEP-NEN): when to consider, how to diagnose? [J].

Rev Endocr Metab Disord, 2017, 18(4): 393-410.

[2] ATTILI F, CAPURSO G, VANELLA G, et al. Diagnostic and therapeutic role of endoscopy in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *Dig Liver Dis*, 2014, 46(1): 9-17.

[3] 李荣. 胃肠胰腺神经内分泌肿瘤的诊治新进展[C]//中华医学会第四届全国内分泌外科学术会议论文集. 沈阳: 中华医学会外科学分会, 2008: 89-91.

[4] 谢凤梅, 张海蓉, 张元森, 等. 云南省胃肠胰神经内分泌肿瘤237例的诊治分析[J]. *中华消化杂志*, 2018, 38(4): 266-267.

[5] 方成, 袁青玲, 徐娟俐, 等. 阿帕替尼治疗胃癌和食管胃结合部腺癌伴肝转移患者的临床观察[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2018, 23(1): 61-66.

[6] 杨利芳. 甲磺酸阿帕替尼片治疗胃肠恶性肿瘤合并腹水的临床疗效研究[J/CD]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2018, 6(31): 40-41.

[7] 秦叔逵, 李进. 阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2015, 20(9): 841-847.

[8] 吴爽, 韩宇. 胃肠胰神经内分泌肿瘤药物治疗进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(8): 50-54.

[9] 张梦, 石晓丹, 赵萍, 等. 胃肠胰神经内分泌肿瘤405例的临床病理特征及其诊治分析[J]. *中华消化杂志*, 2016, 36(12): 816-821.

[10] 郑佳彬, 李勇. 胃肠胰神经内分泌肿瘤的诊治进展[J]. *广东医学*, 2015, 36(3): 481-483.

[11] LI J, QIN S, XU J, et al. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(26): 3219-3225.

[12] 陈洛海, 张雨, 陈旻湖, 等. 肿瘤标志物癌胚抗原、甲胎蛋白、糖类抗原125和糖类抗原19-9在胃肠胰神经内分泌肿瘤中的升高情况及其对预后评估的价值[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(9): 1002-1008.

[13] 王钰虹, 林原, 薛玲, 等. 血清嗜铬素A在胃肠胰神经内分泌肿瘤临床诊断和疗效评价中的应用[J]. *中华消化杂志*, 2013, 33(8): 532-537.

[14] 杨刚, 唐丽娟. 血清Tum2-PK、CEA、CA19-9和CA72-4对结肠癌的筛查价值[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(1): 35-36, 39.

[15] 钱祥云, 戈伟. 阿帕替尼联合化疗治疗晚期胃癌临床分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2017, 31(12): 330-333.

[16] 朱华云, 孙小峰, 周青, 等. 阿帕替尼联合化疗治疗晚期胃癌的临床研究[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2016, 8(6): 394-396.

[17] 李琪, 赵峻峰, 史晓宇, 等. 阿帕替尼联合化疗用于二线治疗失败晚期卵巢癌的临床观察[J]. *河北医科大学学报*, 2017, 38(12): 1384-1387.

[18] XIANG Y, ZHANG W, WU Z, et al. Abstract 1818: enhanced antitumor and anti-angiogenic effects of Apatinib combined with chemotherapy in a zebrafish model of non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Research*, 2017. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2017-1818.

(收稿日期: 2018-09-18 修回日期: 2019-01-31)

(编辑: 陈宏)