

新辅助免疫治疗在非小细胞肺癌中的应用进展

张颖 陈芊 石玉霞 陈永顺

【关键词】 非小细胞肺癌;新辅助治疗;临床方案;免疫疗法
doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.02.027

肺癌是临床发病率和病死率最高的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NCLSC)是肺癌中的最常见病理类型,其患者占80%~85%,5年生存率为15.9%^[1-2]。NCLSC又可进一步细分为肺腺癌、鳞状细胞癌和大细胞癌,以上肿瘤早期临床表现均较为隐匿,临床数据^[3]显示75%的NCLSC患者发现时已为晚期。临床对于NCLSC晚期患者可考虑进行手术切除,然而,有25%~35%的患者在施行肿瘤完全切除后仍然会发生复发和转移,导致早期NSCLC 5年生存率较低^[4]。因此,需尽早全身治疗以最大限度地消除或者避免微转移灶。临床对于NCLSC的治疗方法主要包括手术治疗,以铂类为基础的化疗、放疗、分子靶向治疗和细胞生物疗法^[5-6]。近年来,随着现代医学科学技术的不断发展,肺癌的病死率有所下降,其中免疫疗法做出了重要贡献,尤其是新辅助免疫治疗的临床应用和表现尤为突出^[7]。新辅助免疫治疗是指在手术前对患者进行免疫抗肿瘤治疗的一种新型治疗模式。目前该技术作为一种新兴的抗肿瘤诊疗模式被越来越多的应用于癌症的临床治疗中。新辅助免疫治疗可通过术前激活患者体内的先天性免疫和特异性免疫系统,诱导肿瘤浸润免疫细胞发挥作用,直接杀伤患者体内肿瘤细胞,降低肿瘤分期,提高患者的生存率。此外,免疫树突状细胞(dendritic cell, DC)接受肿瘤抗原后,可通过淋巴系统、小静脉,激活全身的幼稚T细胞,达到灭杀远端微小转移灶的作用^[8]。与新辅助化疗相比,新辅助免

疫治疗可减少正常细胞的损伤,避免因化疗导致的毒副作用,显著提升患者的生存受益。现对新辅助免疫治疗在NCLSC中的应用进行概述,以期为NCLSC的临床治疗提供参考。

1 新辅助免疫治疗理论

肿瘤的免疫疗法最早出现在19世纪90年代,灭活菌毒素治疗肉瘤揭开了肿瘤免疫治疗的序幕^[9]。20世纪50年代免疫监视理论的提出为肿瘤免疫治疗的发展奠定了基础。20世纪80年代Rosenberg团队首次应用淋巴因子激活杀伤细胞和白介素-2治疗肺癌,使肺癌过继免疫治疗受到热切关注,并成为研究热点^[10]。肺癌的免疫治疗经历了从二线治疗到一线治疗及近年提出的新辅助治疗的发展历程。免疫治疗中免疫检查点抑制剂治疗的出现改变了NCLSC二线治疗的模式。新辅助免疫治疗理论主张通过应用免疫检查点抑制剂阻断T淋巴细胞与树突状细胞、巨噬细胞等抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)之间抑制性信号通路,激活肿瘤特异性T细胞的抗肿瘤活性,从而实现抗肿瘤作用^[11]。其主要靶点有细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)、程序性死亡受体-1(programmed death, PD-1)/程序性死亡受体-配体1(programmed cell death ligand-1, PD-L1)、B/T淋巴细胞衰减因子、T细胞活化的含V区免疫球蛋白抑制物等^[12]。此外,共刺激分子也可参与激活免疫反应,

基金项目:国家自然科学基金项目(项目编号:U1604175)

作者单位:430061 湖北武汉 武汉大学人民医院肿瘤科

通信作者:陈永顺,542540357@qq.com

- [34] SALMITO M C, DUARTE J A, MORGANTI L O G, et al. Prophylactic treatment of vestibular migraine[J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2017, 83(4): 404-410.
- [35] BAYER O, ADRION C, TAWIL A, et al. Results and lessons learnt from a randomized controlled trial: prophylactic treatment of vestibular migraine with metoprolol (PROVEMIG) [J]. Trials, 2019, 20(1): 813.
- [36] VITKOVIC J, WINOTO A, RANCEG, et al. Vestibular rehabilitation outcomes in patients with and without vestibular migraine[J]. Neurol, 2013, 260(12): 39-48.

- [37] LIU L, HU X, ZHANG Y, et al. Effect of vestibular rehabilitation on spontaneous brain activity in patients with vestibular migraine: a resting-state functional magnetic resonance imaging study [J]. Front Hum Neurosci, 2020, 14: 227.
- [38] ALGHADIR A H, ANWER S. Effects of vestibular rehabilitation in the management of a vestibular migraine: a review [J]. Front Neurol, 2018, 9: 440.

(2021-02-08 收稿)

(本文编校:张迪,崔月婷)

与APC协同激活效应性T细胞,发挥特异性抗肿瘤作用^[13]。新辅助免疫治疗的临床研究最早应用于I期~IIIa期可手术切除患者中进行的小样本的随机对照研究^[14]。临床试验结果显示新辅助免疫治疗可在NCLSC早期处理微转移病灶,降低肿瘤分期,评估药物的敏感性,为后期临床用药提供指导。此外可通过评估临床病理缓解率对肺癌患者的长期生存率进行预测,降低术后复发^[15]。

2 临床治疗方案

目前针对NCLSC的新辅助免疫治疗方式的临床研究已成为热点,在研的临床方案有PD-1抑制剂单药方案、PD-L1抑制剂单药方案、CTLA-4抑制剂单药方案、免疫检查点抑制剂双药方案和免疫治疗联合化疗方案,下面将对各用药方案进行介绍。

2.1 PD-1/PD-L1抑制剂单药方案 PD-1是一种免疫抑制分子,可通过与受体PD-L1结合启动T细胞程序性死亡,导致T细胞无法发挥免疫监视作用,促使肿瘤细胞发生免疫逃逸。肿瘤细胞表面的配体可与免疫细胞表面相应的受体结合,激活免疫抑制信号通路,使肿瘤细胞获得免疫耐药的能力^[14]。免疫检查点抑制剂单抗药物可通过有效抑制PD-1和PD-L1结合,使免疫系统能够正常识别并杀伤肿瘤细胞,避免肿瘤细胞免疫逃逸的发生,发挥抗肿瘤作用。目前正在开展临床试验的药物有纳武利尤单抗^[16]、国产信迪利(Sintilimab)单抗^[17]等。其中纳武利尤单抗是全球首个获批监管机构认可的PD-1抑制剂。吕厚宽等^[18]研究了纳武利尤单抗对86例晚期NCLSC患者的疗效及预后,结果显示:纳武利尤单抗组患者的疗效明显优于对照组($P < 0.05$),且可有效缓解患者的脱发、贫血、肌肉疼痛,降低中性粒细胞减少不良反应发生率($P < 0.05$)。表明纳武利尤单抗临床安全性较好,可使一线化疗方案失败或复发的晚期NSCLC患者获益。Gao等^[19]研究发现Sintilimab单抗可显著缓解晚期NSCLC患者的病理状况,37例患者中,15例患者主要病理缓解(major pathological response,MPR)达到40.5%,其中6例(16.2%)原发肿瘤病理完全缓解,3例(8.1%)淋巴结缓解。表明Sintilimab单抗对NCLSC患者可耐受,且sintilimab方案治疗后最大标准化摄取值的下降可能预测病理反应。

2.2 CTLA-4抑制剂单药方案 CTLA-4是活化后的T细胞表达的一种跨膜蛋白,定位在人2号染色体的q33-q34带和小鼠1号染色体的C带上,可通过抑制细胞周期抑制T细胞增殖,此外还可以抑制白介素-2和干扰素等细胞因子的表达。其抑制作用可通过与共刺激信号CD28竞争性结合APC上共有的配体B7(CD80/CD86)实现^[20]。临床应用CTLA-4抑制剂可治疗晚期黑色素瘤、NCLSC等恶性肿瘤。CTLA-4抑制剂的作用机制是在T细胞的活化阶段,与初始T细胞表面上的CTLA-4结合,进而阻断CTLA-4对T细胞的增殖抑制作用,促进T细胞的增殖和活化,主要作用在淋巴结部位,可促进Th1样CD4⁺T细胞增多^[21-22]。但是单独应用CTLA-4抑制剂可

诱导患者体内的T细胞过度活化而产生免疫相关的副反应,因此临床治疗中常与其他药物联合应用于NCLSC临床治疗。Hellmann等^[23]研究对比了Nivolumab联合Ipilimumab与化疗对晚期NCLSC的治疗效果,结果显示Nivolumab联合Ipilimumab组的1年无进展生存率为42.6%,化疗组为13.2%,中位无进展生存率为7.2个月(95%CI: 5.5~13.2)和5.5个月(95%CI: 4.4~5.8)(疾病进展或死亡的风险比为0.58;95%CI: 0.41~0.81; $P < 0.001$)。Nivolumab联合Ipilimumab的客观有效率为45.3%,化疗的客观有效率为26.9%。结果验证了Nivolumab联合Ipilimumab对NSCLC的益处,以及肿瘤突变负荷作为患者选择的生物标志物的作用。此外,CTLA-4抑制剂还可以与放射疗法联合,通过免疫刺激,改变肿瘤微环境,增加免疫细胞浸润,发挥抗肿瘤作用。

2.3 免疫抑制剂双药方案 免疫抑制剂单药的临床治疗在用药周期中会出现一些不良反应,因此研究学者开始探索免疫抑制剂的联合使用是否可以发挥互补增效的效果,开始探索免疫联合方案用于NSCLC一线治疗的新模式。研究^[24]发现双药方案发生3级以上不良反应发生率较低,安全性较好。Sepesi等^[25]将44例NSCLC患者分成两组,对比免疫抑制剂单药(Nivolumab组,23例)和双药方案(Nivolumab+Ipilimumab组,21例)的治疗效果,结果显示:总体MPR为25%,双药组MPR与病理完全缓解(pathological complete response,PCR)共计为33%,优于单药组(17%),其中8例(18%)患者达到PCR(单药组比联合组:9%比29%)。此外,双药组新辅助治疗可诱导患者体内产生更多的CD3⁺浸润性T细胞,显著增加T细胞的多样性和记忆性T细胞的数量。MYSTIC的研究显示:双免疫联合组对比单纯化疗组的中位总生存期(overall survival,OS)为(17.1个月比13.9个月),亚洲的双免疫组OS较总人群长5.8个月,表明亚洲人可能使用双药免疫治疗的生存获益更多^[26]。但需注意的是在临床治疗方案设计时须根据患者的具体身体状况,综合考虑患者的身体耐受情况进行合理用药,确保治疗的安全性和疗效。

2.4 免疫治疗联合化疗方案 临床研究成果显示新辅助免疫治疗联合化疗取得了可喜成果,发挥了优势互补的临床效果^[27-28]。紫杉醇、卡铂和依托泊苷是临床化疗中常用的化学药物,常与免疫单抗抑制剂联合运用于恶性肿瘤的治疗方案中。刘雨桃等^[29]研究了PD-1单抗联合化疗在II~III期NSCLC术前新辅助治疗中的疗效和安全性。结果显示:全组受试患者的影像学评价客观有效率(objective response rate,ORR)和疾病控制率分别为61.5%和100%,肿瘤分期下降率为61.5%(8/13),手术切除率为38.5%(5/13),MPR为60.0%(3/5)。治疗后出现的不良反应为中性粒细胞减少(38.5%)和白细胞减少(23.1%),级别为3~4级,无明显不良反应。表明II~III期NSCLC患者采用新辅助免疫治疗联合化疗方案具有良好的围手术期安全性和耐受性。Provencio等^[30]研究了免疫治疗联合化疗的临床治疗对患者的受益情况。方案对14例IB~IIIA期NSCLC患者在术前接受4周期阿替利珠单抗、紫杉醇和卡

铂的联合治疗。结果显示:11例患者完成了治疗方案,患者的ORR为78%,MPR率为83%,PCR率为71%。新辅助免疫治疗联合化疗的普遍不良反应为患者中性粒细胞和白细胞减少,因此,在临床给药过程中应及时监测患者的免疫相关数据,以便及时发现异常,调整治疗方案,为患者带来最佳生存获益。

3 疗效与安全性评估

近年来,新辅助免疫治疗在NSCLC的临床治疗各个阶段得到了迅猛发展,表现出较为可喜的临床效益。但这种新型治疗方式的疗效和安全性评估始终没有出台明确的指南。现将对新辅助免疫治疗的疗效和安全性评估进行如下介绍。

3.1 疗效评估 临床研究显示新辅助免疫治疗的疗效持续时间较长,相应的应答模式也较多,因此,如何准确评估一种新辅助免疫治疗的疗效,进而为患者选择最佳治疗方案对于患者的有效治疗和长期获益具有重要意义。准确的疗效评估可以为后续的术后康复治疗提供快速指导,预测患者的术后生存期。目前临床采用的疗效评估方法主要是影像学评估和液体活检。影像学评估主要是利用电子计算机断层扫描(computed tomography,CT)检查对比治疗前后实体瘤的大小,具有简单明了、方便快捷的特点。但在实际应用中也可能会出现影像学病理学评估结果不一致的现象,因此需综合参考多项指标进行评估,避免出现自相矛盾的结论,影响疗效评估的准确性。对于肿瘤的病理学评价,主要参考MPR、瘤突变负荷和病理降期率等指标^[31-32]。液体活检也是监测新辅助免疫治疗疗效的一种重要手段。具体过程为通过抽血,检测患者血浆中的循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)的表达量,监测患者的疾病状况^[33]。可根据治疗进程的需要安全地重复进行,操作简便,副作用小,安全性较高,可判别治疗过程中的假性进展,有助于治疗策略的科学合理制定。但在实际操作过程中如何准确筛选出ctDNA仍然有待进一步深入研究。此外,正电子发射计算机断层显像-CT检查最大标准摄取值下降超过30%也可作为新辅助免疫治疗的评价指标^[34]。

3.2 安全性评估 尽管新辅助免疫治疗在NCLSC的临床治疗过程中表现出较为明显的优势,但由于免疫治疗引发的相关副作用的出现也不得不考虑这种治疗方式的安全性和潜在风险。临床研究^[35-36]显示在接受新辅助免疫治疗的临床患者中会表现出不同程度的免疫炎症反应、机体免疫紊乱、免疫相关性肺炎等临床副反应。部分患者在治疗过程中由于免疫反应严重导致手术延后甚至失去手术机会^[37]。另外,用药周期的确定也存在一定风险,用药周期过短可能达不到预期治疗效果,周期过长可能导致免疫相关副反应加重,从而使患者失去最佳的治疗时间和机会,影响治疗效果。因此,需根据患者的肿瘤分期和身体耐受情况进行综合分析和精准用药。此外,临床免疫相关的病理学评价标准还没有实现标准化,免疫治疗的临床病理学表现复杂多样,临床研究终点的确定等问题仍需进一步深入研究和界定。同时,免疫治疗带来的并发症以及患者的远期预后效果仍需更多临床数据进行完善和证实。

新辅助免疫治疗的出现为NCLSC的临床治疗提供了一种安全可行的治疗方式,使NCLSC患者在各阶段治疗中获益。双药免疫治疗和免疫治疗联合化疗等治疗方案也进一步为患者的治疗提供了更多选择和机会,改善了NCLSC的临床治疗效果,为更多患者带来生存获益。但目前的临床研究仍然存在诸多问题,如是否能寻找到可以早期筛查NCLSC的标志物,使患者能够及时发现和治疗NCLSC,提高临床治愈率。目前新辅助免疫治疗仅适用于一部分人群,如何扩大受益群体以及为患者选择最佳的治疗方案和降低免疫副反应,避免手术时间的延后等问题仍需进一步深入研究,需要更多临床数据的支持。相信随着更多学者对临床研究的不断深入,新辅助免疫治疗会为更多NCLSC患者带来生存获益。

参考文献

- [1] ZHANG B B, ZHU W, TAO J, et al. Short-term efficacy of different first-line chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer: a network meta-analysis [J]. Clin Transl Sci, 2020, 13(3): 589-598.
- [2] YUAN M, HUANG L L, CHEN J H, et al. The emerging treatment landscape of targeted therapy in non-small-cell lung cancer [J]. Signal Transduct Target Ther, 2019, 4(1): 61.
- [3] 韦森. 可切除非小细胞肺癌新辅助免疫治疗应用现状及进展[J]. 癌症, 2020, 39(3): 95-103.
- [4] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020 [J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30.
- [5] VARLOTTO J M, EMMERICK I, VOLAND R, et al. The incidence of node-positive non-small-cell lung cancer undergoing sublobar resection and the role of radiation in its management [J]. Front Oncol, 2020, 10: 417.
- [6] 杨栋梁, 周胜年, 汪会进, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对非细胞肺癌淋巴转移[J]. 安徽医学, 2020, 41(6): 702-704.
- [7] 王子木, 宋勇. 肺癌免疫检查点抑制剂治疗: 从临床研究到临床实践[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(2): 95-99.
- [8] KELLY P N. Presurgical immune checkpoint blockade [J]. Science, 2020, 367(6477): 522-524.
- [9] TUOHY J L, SOMARELLI J A, BORST L B, et al. Immune dysregulation and osteosarcoma: staphylococcus aureus down-regulates TGF- β and heightens the inflammatory signature in human and canine macrophages suppressed by osteosarcoma [J]. Vet Comp Oncol, 2020, 18(1): 64-75.
- [10] 刘倩, 孙爱民, 王玮. 固有免疫细胞抗肿瘤免疫治疗的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(8): 1292-1296.
- [11] WANG S B, MAO Y S. Progress in neoadjuvant immunotherapies for resectable non-small cell lung cancer [J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2020, 23(5): 371-380.

- [12] YI C X, HE Y Y, XIA H R, et al. Review and perspective on adjuvant and neoadjuvant immunotherapies in NSCLC [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 7329 – 7336.
- [13] LESOKHIN A M, CALLAHAN M K, POSTOW M A, et al. On being less tolerant: enhanced cancer immunosurveillance enabled by targeting checkpoints and agonists of T cell activation [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(280): 280.
- [14] FORDE P M, CHAFT J E, SMITH KN, et al. Neoadjuvant PD – 1 blockade in resectable lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21): 1976 – 1986.
- [15] EICHHORN F, KLOTZ L V, BISCHOFF H, et al. Neoadjuvant anti – programmed death – 1 immunotherapy by pembrolizumab in resectable nodal positive stage II/IIIa non – small – cell lung cancer (NSCLC): the NEOMUN trial [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 413.
- [16] 腾啸, 胡坚. 非小细胞肺癌新辅助免疫治疗前进 [J]. *临床外科杂志*, 2020, 28(7): 608 – 610.
- [17] ZHANG L, MAI W Q, HAO B, et al. Promising response to a PD – 1 inhibitor (sintilimab) in non – small cell lung cancer: a case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(21): e19790.
- [18] 吕厚宽, 庄文辉, 黄一桂, 等. PD – 1/PD – L1 抑制剂治疗非小细胞肺癌的疗效及预后观察 [J]. *癌症进展*, 2020, 18(3): 279 – 281.
- [19] GAO S G, LI N, GAO S Y, et al. Neoadjuvant PD – 1 inhibitor (sintilimab) in non – small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(5): 816 – 826.
- [20] 王瑶瑶, 徐寒梅, 胡加亮. CTLA – 4 抗体治疗非小细胞肺癌研究进展 [J]. *药物生物技术*, 2019, 26(4): 372 – 376.
- [21] BUCHBINDER I, DESAIA. CTLA – 4 and PD – 1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition [J]. *Am J Clin Oncol*, 2016, 39(1): 98 – 106.
- [22] WEI S C, LEVINE J H, COGDILLA P, et al. Distinct cellular mechanisms underlie anti – CTLA – 4 and anti – PD – 1 checkpoint blockade [J]. *Cell*, 2017, 170(6): 1120 – 1133.
- [23] HELLMANN M D, PAZ – ARES L, CARO R B, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non – small cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 2020 – 2031.
- [24] 温少迪, 沈波. 非小细胞肺癌免疫治疗作用机制及临床研究现状 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(11): 1739 – 1741.
- [25] SEPESI B, CASCONE T, WILLIAM W, et al. OA13.06 surgical outcomes following neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in nonsmall cell lung cancer – NEOSTAR study [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10): S241 – S242.
- [26] CHO B C, REINMUTH N, LEE K N, et al. Efficacy and safety of first – line durvalumab (D) + / – tremelimumab (T) vs – platinum – based chemotherapy (CT) based on clinical characteristics in patients with metastatic (m) NSCLC: results from MYSTIC [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(Suppl 2): 79 – 80.
- [27] 林安琪, 陈雨晴, 张小利, 等. 非小细胞肺癌免疫治疗"超进展" [J]. *肿瘤*, 2019, 39(8): 680 – 690.
- [28] GAINOR J F, SCHNEIDER J G, GUTIERREZ M, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) with two cycles of chemotherapy (chemo) in first – line metastatic non – small cell lung cancer (NSCLC): checkMate 568 Part 2 [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(suppl 16): 9560 – 9560.
- [29] 刘雨桃, 高禹舜, 毛友生, 等. 程序性细胞死亡蛋白 1 单抗联合化疗在 II 期和 III 期非小细胞肺癌术前新辅助治疗中的疗效和安全性 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(6): 480 – 485.
- [30] PROVENCIO M, NADAL E, INSA A, et al. Neoadjuvant chemo – immunotherapy for the treatment of stage III A resectable non – small – cell lung cancer (NSCLC): a phase II multicenter exploratory study – final data of patients who underwent surgical assessment [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(Suppl 15): 8509.
- [31] TRAVIS W D, DACIC S, WISTUBA I, et al. IASLC multidisciplinary recommendations for pathologic assessment of lung cancer resection specimens after neoadjuvant therapy [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(5): 709 – 740.
- [32] GOODMAN A M, KATO S, BAZHENOVA L, et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers [J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(11): 2598 – 2608.
- [33] LEE J H, LONG G V, MENZIES A M, et al. Association between circulating tumor DNA and pseudoprogression in patients with metastatic melanoma treated with anti – programmed cell death 1 antibodies [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(5): 717 – 721.
- [34] 罗继壮, 王奕洋, 方文涛. 局部进展期非小细胞肺癌的新辅助治疗和手术策略进展 [J]. *上海医学*, 2020, 43(7): 445 – 448.
- [35] 徐嵩, 赵世康, 任凡, 等. 非小细胞肺癌新辅助靶向及免疫治疗研究进展和展望 [J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(6): 299 – 303.
- [36] 史美祺, 陶如. 迈向早期非小细胞肺癌的免疫治疗 [J]. *医学研究生学报*, 2019(8): 785 – 790.
- [37] 张洪斌, 梁正. 非小细胞肺癌免疫治疗的新进展 [J]. *世界临床医学*, 2017, 11(17): 138 – 140.

(2021 – 08 – 13 收稿)

(本文编校: 彭松, 周雪春)