

吉西他滨联合多西他赛治疗非小细胞肺癌疗效和安全性的Meta分析

黄景陶*, 张仲卫, 张永民, 鄢文强, 李志刚(天津市南开医院胸外科, 天津 300100)

中图分类号 R734.2;R979.1⁹ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)27-3825-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.27.27

摘要 目的:系统评价吉西他滨联合多西他赛治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效和安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、Elsevier数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库和中文科技期刊数据库,收集吉西他滨联合多西他赛(试验组)对比第三代化疗药联合顺铂(对照组)治疗NSCLC疗效和安全性的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的临床研究提取资料,并采用改良的Jadad量表进行质量评价后,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入9项RCT,合计1 986例患者。Meta分析结果显示,两组患者总有效率[RR=0.93,95%CI(0.83,1.05), $P=0.27$]、1年生存率[RR=0.97,95%CI(0.87,1.09), $P=0.64$]、肝功能损害发生率[RR=0.35,95%CI(0.06,2.18), $P=0.26$]、白细胞减少发生率[RR=0.80,95%CI(0.57,1.10), $P=0.17$]、血红蛋白下降率[RR=0.65,95%CI(0.25,1.69), $P=0.38$]比较差异均无统计学意义;试验组患者肾功能损害发生率[RR=0.09,95%CI(0.02,0.38), $P=0.001$]、神经毒性发生率[RR=0.51,95%CI(0.28,0.94), $P=0.03$]显著低于对照组,而肺损伤发生率[RR=8.71,95%CI(2.04,37.12), $P=0.003$]显著高于对照组,差异均有统计学意义。结论:吉西他滨联合多西他赛治疗NSCLC的疗效与第三代化疗药联合顺铂相当,但其对患者肾功能及神经系统的损害更小而肺毒性较大。

关键词 吉西他滨;多西他赛;非小细胞肺癌;顺铂;Meta分析;随机对照试验

Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Gemcitabine Combined with Docetaxel in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer

HUANG Jingtao, ZHANG Zhongwei, ZHANG Yongmin, YAN Wenqiang, LI Zhigang (Dept. of Thoracic Surgery, Nankai Hospital of Tianjin, Tianjin 300100, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of gemcitabine combined with docetaxel in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC), and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, Cochrane Library, Elsevier, CJFD, Wangfang Database and VIP, randomized controlled trials (RCT) about the efficacy and safety of gemcitabine combined with docetaxel (test group) versus the 3rd generation chemotherapeutic agents combined with cisplatin (control group) in the treatment of NSCLC were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software after quality evaluation by modified Jadad scale. RESULTS: Totally 9 RCTs were included, involving 1 986 patients. Results of Meta-analysis showed, there were no significant differences in the total effective rate [RR=0.93, 95% CI(0.83, 1.05), $P=0.27$], 1-year survival rate [RR=0.97, 95% CI(0.87, 1.09), $P=0.64$], the incidences of liver dysfunction [RR=0.35, 95% CI(0.06, 2.18), $P=0.26$] and leukopenia [RR=0.80, 95% CI(0.57, 1.10), $P=0.17$] and decreased rate of hemoglobin [RR=0.65, 95% CI(0.25, 1.69), $P=0.38$] in 2 groups; the incidences of liver dysfunction [RR=0.09, 95% CI(0.02, 0.38), $P=0.001$] and neurotoxicity in test group were significantly lower than control group, while the incidence of lung injury [RR=8.71, 95% CI(2.04, 37.12), $P=0.003$] was significantly higher than control group, the differences were statistically significant. CONCLUSIONS: Gemcitabine combined with docetaxel shows similar efficacy to the 3rd generation chemotherapeutic agents combined with cisplatin in the treatment of NSCLC, less effect on renal function and nerve while high on pulmonary toxicity.

KEYWORDS Gemcitabine; Docetaxel; Non-small cell lung cancer; Cisplatin; Meta-analysis; Randomized controlled trial

非小细胞肺癌(NSCLC)是目前最常见的肺癌类型,其发病率占肺癌总发病率的75%~80%,1年生存率为10%左右^[1]。该病具有转移及扩散时间晚、起病隐匿的特点,患病早期较难发现,约75%的患者发现时已处于中晚期,单纯手术治疗的远期效果往往不佳。化疗是目前治疗该病的主要手段^[2]。多西他赛主要作用于微管,引起微管束异常聚合;吉西他滨则通过抑制脱氧胞苷酸干扰DNA合成而杀伤肿瘤细胞。两药不同的作用机制和作用周期可能有利于联合应用。本研究采用Meta分析的方法,系统评价了吉西他滨联合多西他赛对比第

三代化疗药(吉西他滨、多西他赛、长春瑞滨)联合顺铂治疗NSCLC的疗效和安全性,以期为临床决策提供更加可靠和有利的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),无论是否采用随机化隐藏或盲法均纳入研究;语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 经组织学或细胞学确诊为NSCLC的患者,性别、年龄不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予吉西他滨联合多西他赛的

* 副主任医师,硕士。研究方向:胸部肿瘤。电话:022-27435833。E-mail:Huangjt31@163.com

化疗方案;对照组患者给予第三代化疗药联合顺铂的化疗方案。纳入研究未涉及手术、放疗等基础治疗。

1.1.4 结局指标 疗效指标:①总有效率;②一年生存率。安全性指标:③肾功能损害发生率;④肝功能损害发生率;⑤肺损伤发生率;⑥白细胞减少发生率;⑦血红蛋白下降发生率;⑧神经毒性发生率。按照世界卫生组织(WHO)实体瘤客观疗效通用指标,总有效率=[完全缓解(CR)例数+部分缓解(PR)例数]/总例数×100%。CR:可见肿瘤病灶完全消失,维持4周以上;PR:肿瘤病灶的最大直径及其最大垂直横径的乘积缩小50%以上,其他病灶无增大,无新病灶出现,维持4周以上^[3]。

1.1.5 排除标准 ①非单纯治疗NSCLC,患者还合并其他疾病或是治疗转移后部位的癌症;②多药联合序贯治疗肺癌的研究;③数据不明确,且无法与原作者联系获得的研究;④文章雷同,数据重复的研究。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、Elsevier数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库和中文科技期刊数据库,检索时限均从各数据库建库起至2014年12月。中文数据库采用主词进行检索,检索词包括“吉西他滨”“泽菲”“健择”“双氟脱氧胞苷”“多西他赛”“多西他塞”“艾素”“泰素帝”“多帕非”“肺癌”;英文数据库采用题目-摘要-关键词方式进行检索,检索词包括“Gemcitabine”“Docetaxel”“Lung cancer”“Cisplatin”“Carboplatin”“Oxaliplatin”“Nedaplatin”。

1.3 资料提取与质量评价

由两位研究者按照纳入与排除标准独立筛选文献,进行资料提取与质量评价,并交叉核对,如遇分歧讨论解决。提取的资料包括:第一作者与发表年限,病例数,患者年龄和性别、诊断标准、干预措施、疗程、结局指标。

纳入研究的方法学质量采用改良的Jadad量表进行评价,从随机序列的产生、随机化隐藏、盲法、失访与退出4个方面计分,同时考察纳入研究是否进行选择性报道研究结果以及其他偏倚来源。总分为7分,其中1~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件进行统计分析。以相对危险度(RR)及其95%可信区间(CI)为效应分析统计量,采用 χ^2 检验分析各研究结果间的异质性,若各研究间无统计学异质性($P \geq 0.10, I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

按照相应检索式进行检索,初检出文献989篇,剔除重复文献后,进一步阅读题目和全文,剔除不符合纳入标准的研究,最后进行Jadad评分,排除不符合Jadad评分标准的文献,最终纳入9篇(项)研究,合计1986例患者^[4-12]。纳入研究发表年份为2001-2013年,例数为62~413例,年龄为28~76岁,试验组患者均给予吉西他滨+多西他赛治疗;对照组患者给予长春瑞滨^[4,9,11]、吉西他滨^[5-7]、多西他赛^[8,10,12]+顺铂治疗。疗程为42~126 d。

2.2 方法学质量评价结果

纳入研究均为RCT,3项研究报道了随机序列产生方法^[9-11],6项研究报道了失访和退出^[7-12],所有研究均未提及随机化隐藏、盲法、是否选择性报道结果和其他偏倚来源。3

项研究得分为3分^[9-11],3项研究得分为2分^[7-8,12],其余得分为1分,均为低质量研究。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 9项研究报道了总有效率,其中试验组934例,总有效319例;对照组976例,总有效358例^[4-12]。各研究间无统计学异质性($P=0.78, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图1。Meta分析结果显示,两组患者总有效率比较差异无统计学意义[RR=0.93,95%CI(0.83,1.05), $P=0.27$],提示吉西他滨联合多西他赛治疗NSCLC的疗效与第三代化疗药联合顺铂的疗效相当。

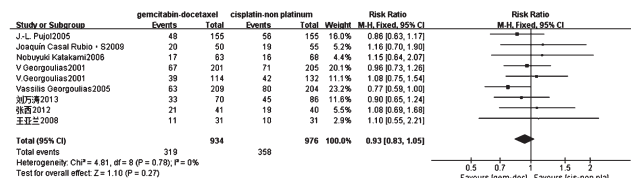


图1 两组患者总有效率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plots of Meta-analysis of total effective rate in 2 groups

2.3.2 1年生存率 6项研究报道了1年生存率,其中试验组737例,1年以上生存人数309例;对照组758例,1年以上生存人数327例^[6,8-12]。各研究间无统计学异质性($P=0.44, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图2。Meta分析结果显示,两组患者1年生存率比较差异无统计学意义[RR=0.97,95%CI(0.87,1.09), $P=0.64$]。

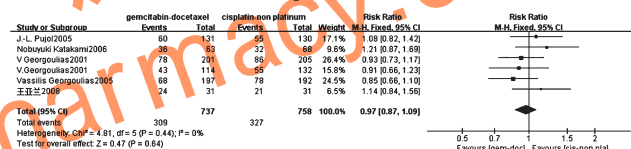


图2 两组患者1年生存率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plots of Meta-analysis of 1-year survival rate in 2 groups

2.3.3 肾功能损害发生率 5项研究(951例患者)报道了肾功能损害发生率,可通过尿素氮、肌酐、蛋白尿的出现等评价肾损伤程度,其中试验组475例,肾功能损害0例;对照组476例,肾功能损害20例^[6-7,9,11]。各研究间无统计学异质性($P=0.73, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者肾功能损害发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[RR=0.09,95%CI(0.02,0.38), $P=0.001$]。

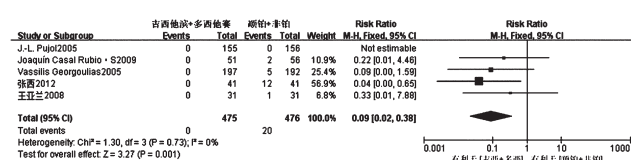


图3 两组患者肾功能损害发生率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plots of Meta-analysis of the incidence of renal damage in 2 groups

2.3.4 肝功能损害发生率 4项研究报道了肝功能损害发生率,其中试验组332例,肝功能损害1例;对照组332例,肝功能损害4例^[5-6,11-12]。各研究间无统计学异质性($P=0.97, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图4。Meta分析结果显示,两组患者肝功能损害发生率比较差异无统计学意义[RR=0.35,95%CI(0.06,2.18), $P=0.26$]。

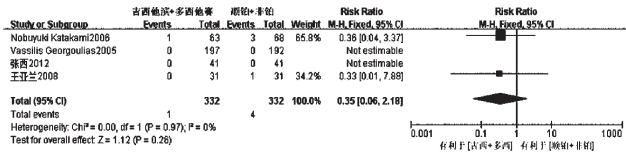


图4 两组患者肝功能损害发生率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plots of Meta-analysis of the incidence of liver damage in 2 groups

2.3.5 白细胞减少发生率 4项研究报道了白细胞减少发生率,其中试验组185例,白细胞减少43例;对照组196例,白细胞减少58例^[5-7,12]。各研究间无统计学异质性($P=0.22, I^2=33\%$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图5。Meta分析结果显示,两组患者白细胞减少发生率比较差异无统计学意义[RR=0.80,95%CI(0.57,1.10), $P=0.17$]。

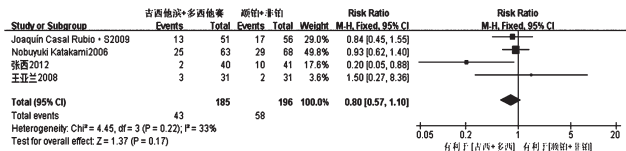


图5 两组患者白细胞减少发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plots of Meta-analysis of the incidence of leukopenia in 2 groups

2.3.6 血红蛋白下降发生率 3项研究报道了血红蛋白下降发生率,其中试验组216例,血红蛋白下降6例;对照组224例,血红蛋白下降10例^[5-6,8]。各研究间无统计学异质性($P=0.66, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图6。Meta分析结果显示,两组患者血红蛋白下降发生率比较差异无统计学意义[RR=0.65,95%CI(0.25,1.69), $P=0.38$]。

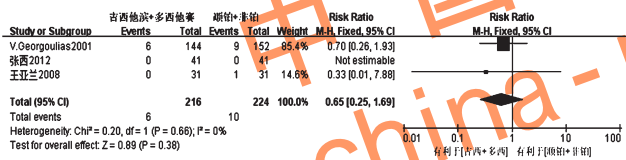


图6 两组患者血红蛋白下降发生率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plots of Meta-analysis of the incidence of anemia in 2 groups

2.3.7 肺损伤发生率 3项研究报道了肺损伤发生率,其中试验组415例患者,肺损伤16例;对照组416例患者,肺损伤1例^[9,11-12]。各研究间无统计学异质性($P=0.73, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图7。Meta分析结果显示,试验组患者肺损伤发生率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=8.71,95%CI(2.04,37.12), $P=0.003$]。

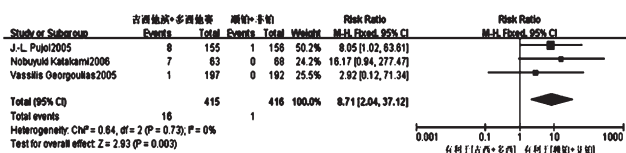


图7 两组患者肺损伤发生率的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plots of Meta-analysis of the incidence of lung injury in 2 groups

2.3.8 神经毒性发生率 3项研究报道了神经毒性发生率,其中试验组542例,神经毒性15例;对照组549例,神经毒性29例^[8,10-11]。各研究间无统计学异质性($P=0.54, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图8。Meta分析结果显示,试验组患者神经毒性发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[RR=0.51,95%CI(0.28,0.94), $P=0.03$]。

意义[RR=0.51,95%CI(0.28,0.94), $P=0.03$]。

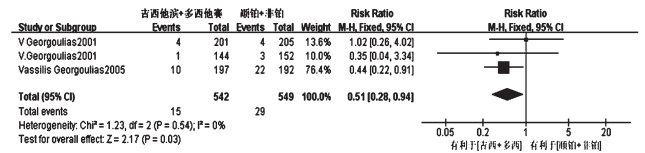


图8 两组患者神经毒性发生率的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plots of Meta-analysis of the incidence of neurotoxicity in 2 groups

3 讨论

本系统评价共纳入9篇文献,包括3篇中文文献和6篇英文文献,纳入研究存在方法学质量不高及不一致的问题。(1)6篇文献未提到随机方法,无法判断随机方法的采用是否严谨合理。(2)所有研究均未提及是否实施分配隐藏。有研究结果表明,在分配隐藏不清楚的试验中比数降低可被夸大30%,在隐藏不充分的试验中可被夸大41%^[13]。(3)所有研究均未描述是否采用盲法,而盲法的实施可以减低主观性所带来的偏倚,所以未描述是否采用盲法亦无法完全保障试验过程的客观性并可能影响数据的准确性。(4)在纳入的9篇文献中,仅有的3篇中文文献均未提及失访与退出,影响了结果数据的完整性。(5)各研究所用的药物、剂量及其使用疗程不完全相同,这种差异构成了方法学异质性的一个重要来源,使得合并分析产生异质性。(6)纳入研究可能存在发表偏倚,但由于研究数不足10篇,故未使用漏斗图进行评估。综上所述,本研究纳入原始研究的总体质量评分较低,在整个分析过程中会存在偏倚;而Meta分析是对既往研究结果的二次研究,其研究结论很大程度上依赖于原始研究的合理性、真实性与可靠性,故本研究结论亦需要更高质量的研究进行验证。

以铂类为基础联合第三代化疗药物治疗晚期NSCLC已成为标准的治疗方案^[14],其中以长春瑞滨+顺铂(NP)方案应用最为广泛^[15]。资料显示,以吉西他滨+顺铂(GP)、长春瑞滨+顺铂(NP)、多西他赛+顺铂(DP)方案用于晚期NSCLC的治疗有协同作用^[16],各方案的一线治疗疗效为25%~50%^[17-18]。但是,含铂治疗方案在取得疗效的同时会产生消化道反应、骨髓抑制、肾毒性等不良反应,使长期应用的患者产生不适。因此,在NSCLC的治疗中使患者得到较好的生存质量也是临床需要解决的重要而现实的问题。另外,长期应用也会对此类联合方案产生耐药性,这就需要有效的替代铂类的药物。随着临床研究的不断进展,人们发现非铂类方案同样具有良好的效果,同时对铂类耐药的患者亦有效,可以成为标准的二线治疗方案。

肾脏具有调节人体电解质浓度、维持酸碱平衡、排泄体内代谢废物的作用。造成肾功能损伤的因素有滥用药物、经常憋尿、饮水过少、暴饮暴食等。在含有肾功能损害分析的5项研究中,试验组患者肾功能损伤发生率显著低于对照组,差异有统计学意义,且各单项RCT也显示,试验组患者肾功能损伤发生率显著低于对照组。提示吉西他滨联合多西他赛治疗NSCLC对患者肾功能影响较小。

肝脏是人体消化系统中最大的消化腺,也是新陈代谢的重要器官,还具有解毒功能。造成肝功能损害的主要原因有感染寄生虫、化学药品、免疫功能异常、营养不足、血液循环障碍等。在含有肝功能损害分析的4项研究中,两组患者肝功能损伤发生率比较差异无统计学意义,其中2项RCT各组肝功能损伤为0例^[8,11],另2项RCT结果为试验组患者肝功能损伤发生率

低于对照组,但差异无统计学意义^[6,12]。提示吉西他滨联合多西他赛与第三代化疗药联合顺铂的肝功能损害无显著差异。

值得注意的是3篇提示肺损伤的研究,本次Meta分析结果表明,对照组患者肺损伤发生率显著低于试验组,差异有统计学意义。文献中提及的肺损伤包括肺炎、间质性肺疾病(ILD),其发生可能与性别、种族、疗程阶段、吸烟史有关,且每周(day 1 and day 8)高剂量给予吉西他滨和多西他赛与间质性肺疾病的发生率亦显著相关^[12]。Popa IE等^[19]提出ILD的发生可能与近期进行过放射治疗有关,而在Katakami N^[12]等的试验中ILD的发生与近期化疗与否并无关联。综上所述,学者们对肺损伤的原因尚无统一意见,确切的发病机制也还不明确,需要进一步探讨。

化疗药物可损伤神经系统的任何部位,其所致神经毒性主要累及周围神经,并成为目前某些药物剂量限制或停止使用的直接原因,对患者的身心健康乃至生活质量产生不同程度的影响。在报道了神经毒性的3项RCT中,1项利于吉西他滨联合多西他赛^[11],2项差异无显著性^[8,10]。但因利于吉西他滨联合多西他赛的RCT样本量较大,故使整体有显著性差异,形成吉西他滨联合多西他赛的神经毒性发生率低于第三代化疗药联合顺铂的结果。

本次Meta分析结果表明,两组患者总有效率、1年生存率比较差异无统计学意义,说明以铂类为基础联合第三代化疗药物治疗NSCLC相较于吉西他滨联合多西他赛并没有显示出更佳的生存优势。安全性方面,试验组患者肾功能损害发生率、神经毒性发生率显著低于对照组,肺损伤发生率显著高于对照组,而两组患者肝功能损害发生率和血液系统不良反应发生率比较差异无统计学意义,说明与第二代化疗药联合顺铂相比,吉西他滨联合多西他赛方案对患者肾功能及神经系统的影响较小而肺毒性较大,肝毒性和血液系统毒性差别不大。

综上所述,吉西他滨联合多西他赛治疗NSCLC疗效与第三代化疗药联合顺铂相当,对肾功能及神经的影响更小而对肺毒性较大。受纳入文献数量和质量的限制,此研究结论有待大样本、多中心、高质量的RCT进一步验证。

参考文献

- [1] 邢镡元,石远凯.2011年晚期非小细胞肺癌诊疗规范中药物应用解读[J].中国新药杂志,2011,20(17):1 643.
- [2] 过为,李建华,王峰,等.奈达铂联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效和安全性的Meta分析[J].中国循证医学杂志,2013,13(1):47.
- [3] 曾林森,郑海伦,彭锦芸,等.康莱特联合吉西他滨治疗晚期非小细胞肺癌有效性和安全性的Meta分析[J].中国循证医学杂志,2014,14(7):827.
- [4] 刘万涛,程刚,任振东.吉西他滨联合多西紫杉醇新辅助化疗方案对晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察[J].医学前沿,2013(9):128.
- [5] 张西,李浩,周崇明,等.吉西他滨联合多西紫杉醇治疗晚期非小细胞肺癌41例[J].中国药业,2012,21(A01):3.
- [6] 王亚兰,于焕新,艾洁.吉西他滨联合顺铂与联合多西紫杉醇治疗非小细胞肺癌的随机对照研究[J].肿瘤基础与临床,2008,21(2):133.
- [7] Rubio JC, Vázquez S, Vázquez F, et al. A phase II randomized trial of gemcitabine-docetaxel versus gemcitabi-

ne-cisplatin in patients with advanced non-small cell lung carcinoma[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 64(2):379.

- [8] Georgoulas V, Samonis G, Papadakis E, et al. Comparison of docetaxel/cisplatin to docetaxel/gemcitabine as first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: early results of a randomized trial[J]. *Lung Cancer*, 2001,34(Suppl 4):S47.
- [9] Pujol JL, Breton JL, Gervais R, et al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin[J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(4):602.
- [10] Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, et al. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial[J]. *Lancet*, 2001,357(9 267):1 478.
- [11] Georgoulas V, Ardavanis A, Tsiafaki X, et al. Vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial[J]. *J Clin Oncol*, 2005,23(13):2 937.
- [12] Katakami N, Takiguchi Y, Yoshimori K, et al. Docetaxel in combination with either cisplatin or gemcitabine in unresectable non-small cell lung carcinoma: a randomized phase II study by the Japan lung cancer cooperative clinical study group[J]. *J Thorac Oncol*, 2006,1(5):447.
- [13] Vickers A, Goyal N, Harland R, et al. Do certain countries produce only positive results? A systematic review of controlled trials[J]. *Control Clin Trials*, 1998,19(2):159.
- [14] 谷俊东,赵辉,朱思伟,等.卡铂对比顺铂联合第三代化疗药一线治疗晚期NSCLC的Meta分析[J].中国癌症杂志,2010,20(10):726.
- [15] 任翼,田大力.非小细胞肺癌体外药敏试验与术后NP方案化疗疗效的相关性研究[J].临床医学,2009,29(12):65.
- [16] 刘淑俊,邸立军,王洁,等.国产盐酸吉西他滨治疗晚期非小细胞肺癌的Ⅱ期临床研究[J].中华肿瘤杂志,2003,25(6):584.
- [17] Comella P, Frasci G, Panza N, et al. Randomized trial comparing cisplatin, gemcitabine, and vinorelbine with either cisplatin and gemcitabine or cisplatin and vinorelbine in advanced non-small cell lung cancer: interim analysis of a phase II trial of the southern Italy cooperative oncology group[J]. *JCL in Oncol*, 2000,18(7):1 451.
- [18] 李本全,李发强,刘阿海,等.NP与EP方案治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J].临床肺科杂志,2008,13(3):313.
- [19] Popa IE, Stewart K, Smith FP, et al. A phase II trial of gemcitabine and docetaxel in patients with chemotherapy-naive advanced non-small cell lung carcinoma[J]. *Cancer*, 2002,95(8):1 714.

(收稿日期:2015-10-07 修回日期:2016-06-22)

(编辑:申琳琳)