

国产甲磺酸伊马替尼治疗慢性髓性白血病慢性期早期疗效和安全性的前瞻性、多中心临床研究

江倩 赵东陆 金洁 吴德沛 孟凡义 胡建达 刘兵城
杜欣 刘霆 李艳 侯明 韩晓蕪 沈志祥 马军

【摘要】 目的 评价国产甲磺酸伊马替尼(商品名昕维,江苏豪森药业股份有限公司产品)治疗新诊断慢性髓性白血病慢性期(CML-CP)患者的早期血液学、细胞遗传学、分子学反应和安全性。方法 107例年龄 ≥ 18 岁、初次确诊、除羟基脲外未接受其他任何抗CML治疗的CML-CP患者,给予国产甲磺酸伊马替尼400 mg 每日1次治疗,评价3、6个月时的血液学、细胞遗传学和分子学反应及安全性。结果 107例患者均治疗 ≥ 3 个月,其中54例患者治疗 ≥ 6 个月。治疗3个月时,完全血液学反应(CHR)率为98.1%(105/107);57例进行了细胞遗传学检测的患者中47例(82.5%)获得主要细胞遗传学反应(MCyR),其中20例(35.1%)获得完全细胞遗传学反应(CCyR);106例进行了分子学检测的患者中77例(72.6%)国际标准化BCR-ABL转录本水平($BCR-ABL^{IS}$) $\leq 10\%$,其中11例(10.4%) $BCR-ABL^{IS} \leq 0.1\%$ 。治疗6个月时,CHR率为100%(54/54);CCyR率为71.8%(28/39);37例(68.5%) $BCR-ABL^{IS} \leq 1\%$,其中18例(33.3%) $BCR-ABL^{IS} \leq 0.1\%$ 。Ⅲ级白细胞减少、血小板减少和贫血发生率分别为19.5%、23.0%和13.8%,无Ⅳ级血液学不良反应发生。最常见的非血液学不良反应依次为水肿(74.7%)、恶心(48.3%)、骨关节痛(42.5%)、皮疹(36.8%)、腹泻(34.5%)、发热(23.0%)、肌肉痉挛(11.5%)和肝功能损害(3.4%)。无一例患者出现Ⅳ级非血液学不良反应。无药物毒性相关性死亡。结论 国产甲磺酸伊马替尼初始治疗新诊断CML-CP的早期血液学、细胞遗传学和分子学反应优异,安全性良好。

【关键词】 白血病,髓系,慢性,BCR-ABL阳性; 治疗结果; 药物毒性; 伊马替尼,国产

A prospective, multi-centre clinical trial to evaluate the early clinical efficacy and safety of a generic imatinib in treating patients with chronic phase of chronic myelogenous leukemia Jiang Qian, Zhao Donglu, Jin Jie, Wu Depai, Meng Fanyu, Hu Jianda, Liu Bingcheng, Du Xin, Liu Ting, Li Yan, Hou Ming, Han Xiaopin, Shen Zhixiang¹, Ma Jun². ¹Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; ²Hematologic Disease and Tumor Institute of Harbin, Harbin 150010, China

Corresponding author: Shen Zhixiang, Email: drshenzx@126.com; Ma Jun, Email: majun0322@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the early hematologic, cytogenetic and molecular responses in newly diagnosed patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP) and initially treated with a generic imatinib (Xinwei), manufactured by Jiansu Hansoh Pharmaceutical Group Co., Ltd. **Methods** 107 newly diagnosed patients of CML-CP, whose ages were above 18-year-old and who had never received any tyrosine kinase inhibitor (TKI) were treated with Xinwei 400 mg QD. The hematologic, cytogenetic and molecular responses were assessed at 3- and 6-month, and adverse effects were evaluated throughout the study. **Results** 107 patients were treated with Xinwei for at least 3 months, 54 of them

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.08.005

作者单位(按病例数排列):100044 北京大学人民医院、北京大学血液病研究所(江倩);哈尔滨血液病肿瘤研究所(赵东陆、马军);浙江大学附属第一医院(金洁);苏州大学附属第一医院(吴德沛);南方医科大学南方医院(孟凡义);福建医科大学附属协和医院(胡建达);中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院(刘兵城);广东省人民医院(杜欣);四川大学附属华西医院(刘霆);中国医科大学附属第一医院(李艳);山东大学齐鲁医院(侯明);解放军总医院(韩晓蕪);上海交通大学附属瑞金医院(沈志祥)

通信作者:沈志祥,Email:drshenzx@126.com;马军,Email:majun0322@126.com

were treated for 6 months or more. At 3-month, the complete hematologic responses (CHR) rate were 98.1% (105/107); 47/57 (82.5%) patients achieved major cytogenetic response (MCyR), and 20/57 (35.1%) patients complete cytogenetic response (CCyR); BCR-ABL^{IS} was $\leq 10\%$ in 77/106 patients (72.6%), 11 of them (10.4%) achieved major molecular response (MMR, BCR-ABL^{IS} was $\leq 0.1\%$). At 6-month, the CHR rate was 100% (54/54); 28/39 patients (71.8%) achieved CCyR; BCR-ABL^{IS} was $\leq 1\%$ in 37/54 patients (68.5%), 18 of them (33.3%) achieved MMR. The grade III leukopenia, thrombocytopenia and anemia rates were 19.5%, 23.0% and 13.8%, respectively. No grade IV hematologic toxicity occurred. The common non-hematologic toxicities were edema (74.7%), nausea (48.3%), bone pain (42.5%), rash (36.8%), diarrhea (34.5%), fever (23.0%), cramp (11.5%) and impaired liver function (3.4%). No patient experienced grade IV non-hematologic toxicity. No adverse effects related death occurred. **Conclusions** Our results revealed the excellent early haematology, cytogenetic and molecular responses and safety of Xinwei in treating patients with CML-CP.

【Key words】 Leukemia, myelogenous, chronic, BCR-ABL positive; Treatment outcome; Drug toxicity; Generic imatinib

甲磺酸伊马替尼是慢性髓性白血病(CML)的一线治疗药物^[1]。北京大学人民医院随访10年的研究数据显示,伊马替尼治疗新诊断CML慢性期(CP)患者的6年总体生存(OS)率为96%^[2]。IRIS研究显示8年预计无事件生存(EFS)率达81%, OS率达85%^[3]。在CML IV研究中,10年无进展生存(PFS)率为82%, OS率为84%^[4]。

伊马替尼仿制品的上市为患者提供了更多的治疗选择。然而伊马替尼仿制品在批准上市时,只有人体生物等效性数据,缺乏大样本量的临床数据。因此,我们开展这项多中心、前瞻性、单臂、观察性研究,评价在中国首仿并上市的国产伊马替尼初始治疗新诊断CML-CP患者的早期治疗反应和安全性,为临床使用伊马替尼仿制品提供循证医学证据。

病例和方法

1. 病例:从全国12所BCR-ABL检测获得国际标准化(IS)转换系数的医院纳入病例,入选标准为6个月内诊断的CML-CP(WHO诊断标准)患者,年龄 ≥ 18 岁,除羟基脲外未接受其他任何抗CML治疗。本研究获得各单位伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法:所有患者均给予国产伊马替尼(商品名昕维,江苏豪森药业股份有限公司产品)400 mg每日1次口服。研究者可根据患者的不良反应酌情调整治疗剂量。基线时、开始服药后的3个月内每2周检测外周血细胞计数和白细胞分类1次;3个月后每个月检测1次。基线时、服药后3、6、12个月时检查骨髓细胞形态学、骨髓染色体、外周血或骨髓BCR-ABL转录本水平。骨髓染色体检查采用G显带技术,无分裂象细胞或骨髓干抽时,以荧光原位

杂交(FISH)代替。BCR-ABL转录本水平采用实时定量RT-PCR法检测。

3. 有效性评估:完全血液学反应(CHR)、细胞遗传学反应、分子学反应标准参照2015年美国综合癌症网络(NCCN)发布的CML诊疗指南^[5]。

4. 安全性评估:根据NCI/NIH常见毒性标准3.0版本进行分级。

5. 统计学处理:数据采用SPSS 19.0软件进行统计分析。主要采用描述性统计,根据变量的类型采用不同的统计学指标。对于连续变量,采用中位数和最大、最小值描述,对于分类变量采用比例和百分比描述。

结 果

一、患者特征

2013年12月至2014年10月,共纳入107例患者。观察截止至2015年1月,中位随访181(93~418)d。107例患者均治疗 ≥ 3 个月,其中54例患者治疗 ≥ 6 个月,7例患者治疗 ≥ 12 个月。患者基线特征见表1。

二、治疗反应

1. 3个月时治疗反应:107例患者治疗 ≥ 3 个月,其中105例(98.1%)获得CHR。57例患者在3个月时进行了细胞遗传学检查,47例(82.5%)患者获得主要细胞遗传学反应(MCyR),其中20例(35.1%)获完全细胞遗传学反应(CCyR)。106例患者在3个月时进行了BCR-ABL水平检测,29例(27.4%)患者BCR-ABL^{IS} $> 10\%$, 77例(72.6%)患者BCR-ABL^{IS} $\leq 10\%$ (表2)。

2. 6个月时治疗反应:54例患者治疗 ≥ 6 个月,全部(100%)处于CHR。39例患者进行了细胞遗传学检查,37例(94.9%)患者获得MCyR,其中28例

表1 107例入组慢性髓性白血病慢性期患者的基线特征

特征	数值
年龄[岁, M(范围)]	44(18~75)
男性[例(%)]	61(57.0)
诊断至开始治疗时间[d, M(范围)]	15(0~178)
Sokal评分[例(%)]	
低危	57(53.3)
中危	27(25.2)
高危	15(14.0)
数据缺失	8(7.5)
服药前外周血细胞计数及分类	
WBC[×10 ⁹ /L, M(范围)]	16.8(1.1~405.0)
HGB[g/L, M(范围)]	122(47~170)
PLT[×10 ⁹ /L, M(范围)]	355(59~2 591)
嗜碱粒细胞[M(范围)]	0.02(0~0.14)
原始细胞[M(范围)]	0(0~0.10)
服药前骨髓原始细胞[M(范围)]	0.030(0~0.090)
脾肿大[例(%)]	
有	58(54.2)
无	45(42.1)
数据缺失	4(3.7)

(71.8%)为CCyR。54例患者均进行了BCR-ABL转录本水平检测,37例(68.5%)患者BCR-ABL^{IS}≤1%,BCR-ABL^{IS}>1%~≤10%和>10%的患者分别有8例(14.8%)和9例(16.7%)(表2)。

3. 12个月时治疗反应:7例患者治疗超过12个月,其中4例进行了细胞遗传学检查,处于CCyR和

表2 国产伊马替尼治疗107例慢性髓性白血病慢性期患者3、6个月时治疗反应[获反应例数/检测例数(%)]

治疗反应	3个月	6个月
血液学		
CHR	105/107(98.1)	54/54(100.0)
细胞遗传学		
MCyR	47/57(82.5)	37/39(94.9)
CCyR	20/57(35.1)	28/39(71.8)
BCR-ABL ^{ISa}		
>10%	29/106(27.4)	9/54(16.7)
>1%~≤10%	49/106(46.2)	8/54(14.8)
>0.1%~≤1%	17/106(16.0)	19/54(35.2)
≤0.1%	11/106(10.4)	18/54(33.3)

注:CHR:完全血液学反应;MCyR:主要细胞遗传学反应;CCyR:完全细胞遗传学反应。^a3个月时26例患者采用骨髓标本检测BCR-ABL转录本水平,其余80例患者采用外周血标本检测。6个月时11例患者采用骨髓标本检测BCR-ABL转录本水平,其余43例患者采用外周血标本检测

部分细胞遗传学反应(PCyR)的患者均为2例。7例患者均进行了BCR-ABL转录本水平检测,其中有4例患者BCR-ABL^{IS}≤0.1%;2例患者BCR-ABL^{IS}>0.1%~≤1%;1例患者BCR-ABL>10%。

4. 疾病进展与生存:中位随访181(93~418)d,5例(4.8%)患者进入到加速期(2例)或急变期(急髓变,3例),中位进展时间为9(3~11)个月。3例患者Sokal评分高危,2例中危。5例患者基线特征、治疗和预后见表3。1例患者3个月时治疗失败,进展至

表3 5例国产伊马替尼治疗过程中疾病进展患者的基线特征、治疗与转归

例号	性别	年龄(岁)	Sokal评分	诊断至服药时间(d)	治疗反应		疾病进展			
					3个月时	6个月时	类型	发生时间(月)	治疗	转归
1	男	36	中危	179	完全血液学反应; Ph ⁺ 细胞:5%; BCR-ABL ^{IS} :5.1%	完全血液学反应; Ph ⁺ 细胞:5%,+Y; BCR-ABL ^{IS} :1%	急髓变	9	转院	失访
2	男	65	高危	82	未获得完全血液学反应; Ph ⁺ 细胞:100%; BCR-ABL ^{IS} :57.2%		急髓变	3	换用达沙替尼	死亡
3	女	40	中危	170	完全血液学反应; Ph ⁺ 细胞:65%; BCR-ABL ^{IS} :60%	完全血液学反应; Ph ⁺ 细胞:40%; BCR-ABL ^{IS} :25%	急髓变	8	联合化疗	缓解
4	男	54	高危	82	完全血液学反应; Ph ⁺ 细胞:75%; BCR-ABL ^{IS} :51%	完全血液学反应; Ph ⁺ 细胞:60%; BCR-ABL ^{IS} :30%	加速期	9	昕维800 mg/d 联合小剂量化疗	缓解
5	男	43	高危	1	完全血液学反应; Ph ⁺ 细胞:60%; BCR-ABL ^{IS} :42%	完全血液学反应; Ph ⁺ 细胞:50%; BCR-ABL ^{IS} :35.3%	加速期	11	昕维800 mg/d 联合小剂量化疗	缓解

急性髓系白血病而死亡。

三、安全性评估

87例患者进行了药物不良反应评估。

1. 血液学不良反应:17例(19.5%)患者发生Ⅲ级白细胞减少,20例(23.0%)患者发生Ⅲ级血小板减少,12例(13.8%)患者发生Ⅲ级贫血。白细胞和血小板计数的谷值分别为 $1.4(1.0\sim 1.7)\times 10^9/L$ 和 $30.2(27.5\sim 48.0)\times 10^9/L$,短暂停药或减量后均可恢复。重新开始国产伊马替尼原剂量治疗后,7例患者再次出现严重且较为持久的血细胞减少,其中多数经持续减量(300 mg/d)后血常规逐渐恢复正常。无Ⅳ级血液学不良反应发生。

2. 非血液学不良反应:常见的非血液学不良反应依次为水肿、恶心、骨关节痛、皮疹、腹泻、发热、肌肉痉挛和肝功能损害,多为Ⅰ~Ⅱ级,Ⅲ级非血液学不良反应少见,仅6例(6.9%)患者发生Ⅲ级皮疹(表4)。10例(11.5%)患者因皮疹停药,其中7例为Ⅱ级皮疹,3例为Ⅲ级皮疹。国产伊马替尼减量(300 mg/d)或中断治疗同时予以糖皮质激素,皮疹逐渐消失。恢复服用国产伊马替尼(减量或原剂量)后2例患者再次出现皮疹,联合小剂量糖皮质激素持续治疗,皮疹逐渐消退。无一例患者出现Ⅳ级非血液学不良反应。

表4 国产伊马替尼治疗107例慢性髓性白血病慢性期患者非血液学不良反应发生情况[例(%)]

非血液学不良反应	Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级	合计
水肿	65(74.7)	0	0	65(74.7)
恶心	29(33.3)	13(15.0)	0	42(48.3)
骨关节痛	37(42.5)	0	0	37(42.5)
皮疹	17(19.5)	9(10.3)	6(6.9)	32(36.8)
腹泻	18(20.7)	12(13.8)	0	30(34.5)
发热	15(17.2)	5(5.7)	0	20(23.0)
肌肉痉挛	10(11.5)	0	0	10(11.5)
肝功能异常	2(2.3)	1(1.1)	0	3(3.4)

四、剂量调整

停药或减量多数发生于治疗3个月内。截至治疗3个月时,1例(0.9%)患者因治疗失败停用国产伊马替尼;14例(13.1%)患者因不良反应短暂停药;8例(7.5%)患者因不良反应减量。中位国产伊马替尼剂量为400(300~400)mg/d。中位随访6个月时,4例(3.7%)患者因不良反应短暂停药,3例(2.9%)患者因不良反应减量。中位用药剂量为400(200~600)mg/d。

讨 论

CML患者对酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的治疗反应是生存的重要预测因素。根据2013年欧洲白血病网络(European LeukemiaNet, ELN)CML管理推荐^[6],新诊断CML-CP患者应用TKI治疗的最佳疗效反应为3个月时 Ph^+ 细胞 $\leq 35\%$ 和(或)BCR-ABL^{IS} $\leq 10\%$;6个月时达到CCyR和(或)BCR-ABL^{IS} $\leq 1\%$;12个月时达到主要分子学反应(MMR)。本研究中,国产伊马替尼初始治疗新诊断CML-CP患者,3个月时MCyR率和BCR-ABL^{IS} $\leq 10\%$ 的患者比例分别为82.5%和72.6%。6个月时CCyR率和BCR-ABL^{IS} $\leq 1\%$ 的患者比例分别为71.8%和68.5%。12个月时MMR率为57.1%(4/7)。

国外有较多研究报道了原研伊马替尼(商品名格列卫)治疗3、6个月时的分子学反应。如在尼洛替尼与原研伊马替尼头对头比较的注册性ENESTnd研究中,原研伊马替尼组264例新诊断CML-CP患者,3个月时BCR-ABL^{IS} $\leq 10\%$ 的患者比例为67%^[7]。另一项头对头比较达沙替尼与原研伊马替尼的注册性DASISION研究结果显示,原研伊马替尼治疗260例新诊断CML-CP患者,BCR-ABL^{IS} $\leq 10\%$ 的患者比例为64%^[8]。Kim等^[9]报道了原研伊马替尼治疗CML-CP 6个月时的分子学反应。173例患者中,54.1%的患者BCR-ABL^{IS} $\leq 1\%$ 。本研究及以上ENESTnd和DASISION研究中,CML-CP患者均为新诊断病例,Sokal或Hasford评分为中低危的患者比例相似(73%~80%),我们认为国产伊马替尼治疗CML-CP患者3个月时分子学反应率与原研伊马替尼相当。尽管6个月时分子学反应率也与原研伊马替尼相似,但半数患者尚未达评估时间,结果有待确认。本研究中,12个月时可评估患者仅7例,尚不足以客观评价国产伊马替尼12个月时的治疗反应。

本研究中,我们还观察到部分接受国产伊马替尼治疗的新诊断CML-CP患者能够早期获得MMR,3个月时MMR率为10.4%,6个月时达到33.3%。与国外发表的原研伊马替尼历史数据相比,国产伊马替尼的早期深层分子学反应率高于原研伊马替尼。在Vigano等^[10]报道的一项单中心研究中,原研伊马替尼治疗新诊断CML-CP患者,3个月时MMR率为2.22%。Cortes等^[11]的研究结果显示,原研伊马替尼治疗CML-CP 3个月时3.6%的患

者获得 MMR, 6 个月时 20.0% 的患者获得 MMR。国产伊马替尼早期深层分子学反应率高于原研伊马替尼的机制, 我们推测可能与我国患者对伊马替尼的治疗敏感性较高有关, 未来我们将进行更深入的研究。

本研究中我们观察到 5 例 (4.8%) 患者发生疾病进展, 中位进展时间为 9 个月。3 例患者 Sokal 评分高危, 2 例中危。对于这类患者, 我们建议增加伊马替尼剂量至 600~800 mg/d, 或选择二代 TKI 作为一线治疗。

本研究结果显示, 国产伊马替尼治疗新诊断 CML-CP 患者具有良好的安全性。Ⅲ级白细胞减少和血小板减少发生率分别为 19.5% 和 23.0%。常见的非血液学不良反应依次为水肿、恶心、骨关节痛、皮疹、腹泻、发热、肌肉痉挛和肝功能损害, 多为 I~II 级。6.9% 的患者发生 Ⅲ级皮疹。不良反应易于处理, 导致停药或减量的非血液学不良反应为 II 或 Ⅲ级皮疹。北京大学人民医院评估了 100 例干扰素治疗失败的晚慢性期 CML 患者接受原研伊马替尼治疗的安全性, 结果显示治疗 3 个月内 Ⅲ级白细胞减少和血小板减少发生率分别为 18.0% 和 28.0%^[12]。非血液学不良反应谱与国产伊马替尼相似, 但肝功能异常发生率较高, 且出现 1 例 Ⅲ级 Stevens-Johnson 综合征。导致原研伊马替尼停药或减量的非血液学不良反应为 Ⅲ/IV 级皮疹、肝功能异常和 Stevens-Johnson 综合征。

我国为发展中国家, 能够承受原研伊马替尼费用的中国 CML 患者不足五分之一。本研究结果显示, 国产伊马替尼治疗 CML 的安全性良好, 早期临床疗效与原研伊马替尼相近, 价格低于原研伊马替尼。因此, 国产伊马替尼上市对社会和患者个人均有重大意义。然而, 本研究观察期短, 仅显示早期疗效与原研伊马替尼相近, 尚需积累更多病例长期追踪观察。

参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会. 中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南 (2013 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(5):464-470.
- [2] Jiang Q, Xu LP, Liu DH, et al. Imatinib results in better outcomes than HLA-identical sibling transplants in young persons

with newly diagnosed chronic-phase chronic myelogenous leukemia[J]. *Leukemia*, 2013, 27(12):2410-2413.

- [3] Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2009, 114: Abstract 1126.
- [4] Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, et al. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV [J]. *Leukemia*, 2015, 29(5):1123-1132.
- [5] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Chronic Myelogenous Leukemia[S/OL]. Version 1.2015 [2014-08-28]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- [6] Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013 [J]. *Blood*, 2013, 122(6):872-884.
- [7] Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib [J]. *Blood*, 2014, 123(9):1353-1360.
- [8] Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION) [J]. *Blood*, 2014, 123(4):494-500.
- [9] Kim DD, Hamad N, Lee HG, et al. BCR/ABL level at 6 months identifies good risk CML subgroup after failing early molecular response at 3 months following imatinib therapy for CML in chronic phase [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(6):626-632.
- [10] Viganò I, Di Giacomo N, Bozzani S, et al. First-line treatment of 102 chronic myeloid leukemia patients with imatinib: a long-term single institution analysis [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(10):E184-187.
- [11] Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F, et al. Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(3):424-430.
- [12] 江倩, 陈珊珊, 江滨, 等. 甲磺酸伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病慢性期 100 例追踪观察 [J]. *中华血液学杂志*, 2006, 27(11):721-726.

(收稿日期: 2015-02-05)

(本文编辑: 王叶青)