

[文章编号] 1007-385X(2008)03-S1-04

肿瘤干细胞应用于实体肿瘤治疗中的研究进展

Cancer stem cells for therapy of solid tumors: recent progress

胡 祥 综述, 程 勇* 审阅(重庆医科大学附属第一医院 胃肠外科, 重庆 400016)

[摘要] 肿瘤干细胞学说的提出为认识肿瘤的发生、发展提供了新的思路, 肿瘤干细胞因其特殊的生物学特性在肿瘤的防治过程中起着决定性作用。目前, 包括血液系统肿瘤和诸多常见实体恶性肿瘤中均分离鉴定出肿瘤干细胞, 验证完善了肿瘤干细胞学说, 同时也为临床肿瘤治疗提供了理论依据。临床上针对肿瘤干细胞的靶向治疗已有开展, 主要通过造血干细胞移植支持下的大剂量化疗, 重建造血与免疫, 提高患者化疗耐受性; 阻断特异信号转导通路, 抑制特有耐药蛋白增强肿瘤对化疗的敏感性, 提高化疗疗效; 同时调节细胞周期, 逆转异常抗凋亡, 打破肿瘤的恶性消长规律, 杀伤静止、耐药、逃逸的肿瘤干细胞, 从而从根本上消灭肿瘤细胞, 为降低肿瘤复发, 提高生存率提供了希望。

[关键词] 肿瘤干细胞; 实体瘤; 靶向治疗

[中图分类号] R730.23; R730.54

[文献标志码] A

肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSC)就是指那些具有无限自我更新潜能, 并通过种植到生物体内[如非肥胖糖尿病/重度联合免疫缺陷(NOD/SCID)小鼠]形成与原发肿瘤有相似异质性肿瘤的细胞。2001年Reya和Morrison等^[1]通过对造血干细胞与血液系统肿瘤研究回顾性分析, 提出了完整的肿瘤干细胞学说: (1)肿瘤细胞存在异质性, 其中一小群具有自我更新、无限增殖能力和不定分化潜能的肿瘤细胞, 是肿瘤形成的起始细胞并维持肿瘤的生长; (2)肿瘤干细胞对放疗以及化疗药物不敏感, 可能是肿瘤转移、复发的根源。目前包括血液系统肿瘤^[2]和乳腺癌^[3]、中枢神经胶质瘤^[4]、前列腺癌^[5]及结肠癌^[6]等实体瘤肿瘤干细胞的分离成功, 肿瘤器官的概念随之应运而生。肿瘤器官, 即基于肿瘤干细胞理论, 为肿瘤干细胞所驱动通过均一及不均一分裂生成包括具有有限及无限增殖潜能、不同分化能力及转移与耐药特性的肿瘤异质性细胞, 组成的功能异常器官。肿瘤干细胞学说以及肿瘤器官概念的提出为肿瘤生物学, 为肿瘤的诊断、治疗及预后都提供了新的思路, 预示着基于肿瘤细胞随机化理论的传统肿瘤研究将转变到以针对为数极少的一亚群肿瘤干细胞上来。

1 肿瘤干细胞的概念

1.1 肿瘤干细胞来源

肿瘤干细胞起源目前有两种学说: (1)由于正常干细胞突变成肿瘤干细胞; (2)一些已经开始分化的原始细胞或成熟细胞去分化变为幼稚细胞并具有分裂能力。Sell^[7]认为恶性肿瘤的产生和发展是由于干细胞的分化受阻, 而不是成熟细胞的去分化; 干细胞是起始事件或“第一次打击”(即获得永生性)突变的靶

标, 干细胞本身具有永生性, 只需获得异常增殖的突变即可; 体细胞的突变不会形成肿瘤, 是因为成熟细胞的半衰期短, 一个正常细胞形成转化细胞至少需要几年至几十年, 在促进事件或“第二次打击”(即获得异常增殖能力), 细胞通常早已死亡。

1.2 肿瘤干细胞特征

(1)无限的自我更新能力^[3,8,9]。自我更新(self-renewal)是指一个细胞分裂为两个细胞, 但其中一个子代细胞仍然保持与亲代细胞完全相同的未分化状态; 而另一个子代细胞则定向(commit)分化。(2)高致瘤性。迄今报道的成瘤性最强的是脑胶质瘤干细胞, 接种100个CD133⁺细胞, 能在6个月内形成肿瘤; 而接种十万个CD133⁻干细胞的小鼠在相同时间内未形成肿瘤^[4]。(3)广阔的分化潜能 分化潜能(differentiation potential)即在体内外具有分化成不同表型的成熟细胞能力, 其子代细胞应呈现分化特征的表型及其相应的标志。(4)强耐药性 肿瘤干细胞耐药性(drug resistance)^[10-13]被认为是导致肿瘤化疗失败的主要原因。

2 肿瘤干细胞在已知实体瘤中的分离和鉴定

2.1 乳腺癌

Al-Hajj^[3]等从乳腺癌组织中分离出CD44⁺CD24⁻/low lineage的致瘤性癌细胞, 其重建肿瘤的能力是其他表型肿瘤细胞的50倍。只需接种200个CD44⁺CD24⁻/low lineage细胞就可以形成移植瘤, 移植瘤包含CD44⁺CD24⁻/low lineage细胞及其他表型细胞。而其他表型的细胞达到20 000个也不能形成肿瘤。

[作者简介] 胡 祥(1983-), 四川省内江市人, 硕士研究生, 主要从事胃肠道肿瘤的基础临床研究。

* Corresponding author. E-mail: chengyongcq@yahoo.com.cn

2.2 脑肿瘤

Singh^[4]等从不同类型的脑肿瘤中分离和鉴定出细胞表面标志为 CD133⁺ 表型细胞,命名为脑肿瘤干细胞(brain tumor stem cell)。CD133⁺ 肿瘤细胞有较强的增殖和自我更新能力。不到 100 个细胞就可以形成新的肿瘤,新形成的肿瘤中的细胞构成和分化谱与原发肿瘤的构成一致。

2.3 肺腺癌

Kim^[14]等使用细胞表面标志从支气管肺泡导管连接处分离出一群 Sca-1⁺ CD45⁻ Pecam⁻ CD34⁺ 细胞,命名为支气管肺泡干细胞(bronchoalveolar stem cells, BASCs)。BASCs 表现出明显的自我更新特性,能够分化成其他类型的肺上皮细胞。在肺泡上皮的不典型增生和腺瘤中,可以观察到 BASCs 数量明显增加。

2.4 视网膜膜细胞瘤

Seigel^[15]等使用干细胞表面标志物分析视网膜细胞瘤中具有干细胞特征的细胞亚群,均表达 ABCG2、ALDH1、MCM2、SCA-1 和 p63,表现出干细胞样特性,尤其是 ABCG2⁺ 细胞不仅排斥 Hoechst 染色,而且对 20 多种化疗药物表现出耐药。

2.5 恶性黑色素瘤

Fang^[16]等将转移的恶性黑色素瘤组织经酶消化后,使用小鼠胚胎成纤维细胞培养基进行培养,得到一种无黏着力的球状细胞(spheroid cells)。这些细胞具有自我更新的特征,表现出神经嵴干细胞的可塑性及较强的致瘤性,在恶性黑色素瘤细胞系中鉴定出相似的多能球状细胞。

2.6 前列腺癌

Collins^[5]等从人前列腺癌组织中游离出表型为 CD44⁺/α2β1^{hi}/CD133⁺ 的前列腺癌干细胞。这些细胞能够分化成多种细胞类型,表达雄激素受体和前列腺酸性磷酸酶的细胞产物,表现出高度的增殖潜能。在肿瘤组织中大约有 0.1% 的细胞表现出这种表型。

2.7 肝癌

卵圆细胞(oval cell)概念由 Faber^[17]在研究大鼠癌变机制首先提出,是肝脏中的一类干细胞,具有双向分化潜能及独特的细胞形态,兼备肝细胞和胆管上皮细胞的特点。并发现癌前灶、早期肿瘤结节以及原生的肝癌细胞都表达卵圆细胞和肝细胞抗原,提示卵圆细胞和肿瘤是前体和产物关系。

2.8 结直肠癌

2007 年初 Racci-vitiani 等^[6]于结直肠肿瘤组织中分选到 CD133⁺ 细胞群且不表达分化细胞标志 CK20,通过接种 SCID 小鼠 4~5 周内,1 × 10⁵ 个 CD133⁺ 也不能形成肿瘤,而 3 000 个 CD133⁺ 细胞即能形成与亲代肿瘤相似的瘤体并能持续成瘤,更具侵袭性,故认为

CD133⁺ 细胞即肿瘤起始细胞。相继 Dalerba^[18]等亦从人结直肠癌组织中通过流式细胞仪分离出 ESA^{high}/CD44⁺ 细胞亚群,且 200 个细胞即能成瘤,并经过体外增殖,诱导分化,体内种植 SCID 小鼠均表现出肿瘤起始细胞特性,被定义为结直肠肿瘤干细胞,并分析了 CD133⁺ 与 CD44⁺ 群间的关系:CD133⁺ 亚群包含 CD44⁺ 亚群;进一步鉴定了结直肠肿瘤干细胞。

3 肿瘤干细胞在实体肿瘤治疗中的应用

3.1 造血干细胞支持下的大剂量化疗

大剂量化疗(high-dose chemotherapy, HDC)通过超常量的化疗抑制、杀灭肿瘤细胞,可提高攻击肿瘤的作用从而提高疗效,最大限度获得缓解期,延长肿瘤复发,但常引起较大的不良反应,尤其是抑制造血和免疫功能。造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)通过对造血和免疫重建功能的支持使患者可接受大剂量化疗并产生移植物抗肿瘤(graft versus tumor, GVT)反应,在自身造血干细胞的支持下,对常规治疗剂量无效的肿瘤细胞在提高药物剂量后被杀死,而其中可能混有肿瘤干细胞;并可重建自己的造血免疫系统,增强对肿瘤的监控,使得治疗效果大大提高。在高危乳腺癌治疗中,大剂量化疗与标准剂量化疗的疗效比较,前者的反应率、完全缓解率均有所提高,无事件发生率也有 10%~25% 的提高。究其根本原因可能在于它有可能更彻底地杀死肿瘤干细胞。因为这种大剂量化疗中常用的塞替派(thiophosphoramide, thiotepa, TSPA)、卡铂等均是细胞周期非特异性药物,对增殖期和非增殖期细胞都有杀伤作用。另外,在消化系统肿瘤治疗中亦观察到肿瘤无进展、转移淋巴结缩小、部分缓解等可喜的疗效。

3.2 信号通路阻断剂对肿瘤的抑制

正常组织与肿瘤均由相同的信号通路调节,肿瘤组织中信号转导呈现明显的异常。已有研究^[19-20]证实 sonic hedgehog(Shh)信号通路的活化可引起表皮干细胞的恶性转化;转基因鼠实验结果^[21]表明,表皮干细胞中 Wnt 通路的激活导致结肠癌和上皮肿瘤发生。这些途径可能在促使干细胞向肿瘤干细胞转化过程中发挥关键作用。cyclopamine 是 shh 信号通路的特异性阻断剂,可以抑制由 shh 信号引起的细胞反应,由于 shh 信号通路在正常成体处于失活状态,因而 cyclopamine 对机体的其他部位不会产生不良反应。cyclopamine 用于治疗各种动物移植肿瘤,可引起肿瘤明显消退,并且停药后无复发,至少在短期内未观察到该药物的毒副作用。Hedgehog 信号途径抑制剂 hhAntag 具有比 cyclopamine 更强的活性,在转基因小鼠模型中能阻止成神经管细胞瘤的形成^[22-23]。Notch 信号径路由一分泌

酶控制,研究表明该酶的抑制剂具有抗过表达 Notch1 乳腺癌的活性。这为探索肿瘤的靶向性治疗提供了新的线索。

3.3 磷酸三腺苷结合蛋白(ATP-binding cassette, ABC)抑制剂增敏化疗

肿瘤干细胞和正常干细胞一样能高效表达特异性 ABC 药物转运子。ABC 转运子基因编码 P 糖蛋白 ABCB1 和 ABCG2 连同 ABCC1,它们代表了 3 个主要在肿瘤细胞中存在的多药耐药基因。根据肿瘤干细胞理论,DEAN^[24]等提出了 3 种肿瘤耐药模式:(1)干细胞天生耐药,是由于肿瘤干细胞通常处于静止期、有较强的 DNA 修复能力、表达 ABC 转运体超家族蛋白而获得的。(2)干细胞获得性耐药,长期暴露于辐射以及致癌物后,干细胞及其相近的子代细胞通过点突变、基因激活、基因扩增等而出现新的耐药性。(3)群体天生耐药:肿瘤干细胞和各类分化细胞都存在天生耐药,因此药物可能对所有肿瘤细胞作用很小。研究发现在成视网膜细胞瘤(Rb)化疗失败患者肿瘤细胞中可发现抗多种药物的 P 黏蛋白高度表达,因而有学者提出这可能是 Rb 细胞对化疗反应低下的原因。而大剂量的环孢素是 P 黏蛋白抑制剂,在动物实验及临床应用中,发现环孢素可逆转 Rb 细胞对多种化疗药物的耐药作用,使化疗药物在肿瘤细胞中积聚而达到抑制和杀灭肿瘤细胞及肿瘤干细胞的作用。另有 ABC 抑制剂如:伊马替尼(imatinib)、戊司泊达(valspodar)、比立考达(biricodar)和 XR9576 等对白血病、消化道间质瘤的化疗均可起到增敏效应及选择性杀伤作用。

3.4 细胞周期调控选择性抑制肿瘤起始细胞

PTEN(phosphatase and tensin hemology deleted on chromosometen)是迄今为止发现的第一个具有脂质磷酸酶活性的抑癌基因,可调节细胞周期进展、细胞凋亡和肿瘤细胞转移。目前在乳腺癌、前列腺癌、子宫内膜癌、恶性胶质瘤及散发性黑素瘤等各种实体瘤中发现有 PTEN 的缺失或突变。亦有报道^[25]通过耗竭 PTEN 成功建立了动物白血病模型,即证实了正常造血干细胞与白血病起始细胞的重要差异:有无 PTEN 表达。西罗莫司(rapamycin)主要是阻断肿瘤细胞能量来源和有丝分裂过程,它在哺乳动物细胞内的靶分子是一种蛋白激酶,称作哺乳动物西罗莫司靶蛋白(mTOR)。PI3K/Akt 通路参与上游调控 mTOR,mTOR 对活化这一通路的刺激产生应答并被磷酸化,从而能特异得抑制白血病起始细胞的 mTOR,进而钝化 PI3K/Akt,起到促进肿瘤细胞凋亡,但是正常造血干细胞表达 PTEN 而不敏感,保护了正常造血。因而西罗莫司在血液系统肿瘤及肝癌、卵巢癌的化疗中不乏成功案例。

3.5 逆转肿瘤抗凋亡促进肿瘤细胞消亡

正常干细胞在进化过程中获得抗凋亡的基本特性。肿瘤干细胞比已分化的肿瘤细胞对化疗药物的耐受力更强,几个分子机制可以解释肿瘤干细胞的抗凋亡作用。这些机制包括:(1)细胞周期动力学:许多肿瘤干细胞并不处于细胞增殖周期中而处于 G0 期,能抵抗细胞周期特异性化疗药^[26]。(2)DNA 复制和修复机制:肿瘤干细胞由于能够非同步合成 DNA 以及增强的 DNA 修复能力,使其可以抵抗 DNA 损伤药物的作用^[27]。(3)在 DNA 非同步合成期间,亲代 DNA 永生链总是进入干细胞中,而不会进入其分化的子代细胞,该过程由 p53 基因调控,这样就能防止干细胞复制过程中以及 DNA 药物损伤所致的干细胞的突变积累^[28]。(4)抗凋亡蛋白:干细胞表达高水平的抗凋亡蛋白,比如 Bcl-2 家族成员和凋亡抑制因子,而已分化细胞却不能^[29]。(5)转运蛋白:干细胞高表达转运蛋白,如 ABCG2(BCRP),以及 P-糖蛋白为逃逸抗代谢药物的损伤提供条件。迄今为止最成功的靶向治疗是应用伊马替尼治疗慢性髓细胞白血病(chronic myeloid leukemia CML),该药物能特异性的作用于 CML 患者的 BCR-ABL 融合基因,促进了肿瘤干细胞的凋亡。最近,已临床用于胃肠道间质瘤的治疗,对于以往的常规化疗无效、术后复发、转移率高等临床治疗尴尬局面有一定的改善,可以延长患者生存期,改善生存质量。

4 展 望

传统治疗策略的制定是将肿瘤组织看为一个整体来进行的,忽略了肿瘤组织内存在各种结构、功能不一的细胞亚群这一事实。由于肿瘤干细胞在肿瘤复发中具有的关键性作用,以及肿瘤干细胞对多种治疗手段具有更强的保护机制,这些新的情况要求我们在肿瘤治疗领域的研究开始转向探讨如何清除肿瘤组织内的肿瘤干细胞,而不仅仅满足于肿瘤细胞杀伤率的提高。下阶段几个方面的研究是非常重要的:(1)找到更有效的肿瘤干细胞特异性治疗靶点。(2)如何在清除肿瘤干细胞的同时尽可能不影响正常组织干细胞。(3)阻止肿瘤组织内其他的分化肿瘤细胞转变成为肿瘤干细胞。一旦肿瘤干细胞的生物学特性及其致瘤机制得到了详尽阐明,临床肿瘤防治的方式必将得到根本性的改变,CSC 将成为人类癌症治疗的新靶标。

[参 考 文 献]

- [1] Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, et al. Stem cell, cancer, and cancer stem cells[J]. Nature, 2001, 414(6859): 105-111.
- [2] Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originate from a primitive hematopoietic cell[J]. Nat Med, 1997, 3(7): 730-737.
- [3] Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, et al. Prospective

- identification of tumorigenic breast cancer cells [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(7):3983-3988.
- [4] Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, *et al.* Identification of human brain tumor initiating cell [J]. Nature, 2004, 432(7015): 396-401.
- [5] Collins AT, Berry PA, Hyde C, *et al.* Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells [J]. Cancer Res, 2005, 65(23): 10946-10951.
- [6] Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, *et al.* Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells [J]. Nature 2007, 445(7123):111-115.
- [7] Sell S, Pierce GB. Maturation arrest of stem cell differentiation is a common pathway for the cellular origin of teratocarcinomas and epithelial cancers [J]. Lab Invest, 1994, 70(1):6-22.
- [8] Al-Hajj M, Clarke MF. Self-renewal and solid tumor stem cells [J]. Oncogene, 2004, 23(43):7274-7282.
- [9] Chambers I, Smith A. Self-renewal of teratocarcinoma and embryonic stem cells [J]. Oncogene, 2004, 23(43): 7150-7160.
- [10] Budak-Alpdogan T, Banerjee D, Bertino JR. Hematopoietic stem cell gene therapy with drug resistance genes: an update [J]. Cancer Gene Ther, 2005, 12(11): 849-863.
- [11] Dean M, Fojo T, Bates S. Tumour stem cells and drug resistance [J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5(4):275-284.
- [12] Donnenberg VS, Donnenberg AD. Multiple drug resistance in cancer revisited: the cancer stem cell hypothesis [J]. J Clin Pharmacol, 2005, 45(8): 872-877.
- [13] Staud F, Pavak P. Breast cancer resistance protein(BCRP/ABCG2) [J]. Int J Biochem cell Biol, 2005, 37(4): 720-725.
- [14] Kim CF, Jackson EL, Woolfenden AE, *et al.* Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer [J]. Cell, 2005, 121(6):823-835.
- [15] Seigel GM, Campbell LM, Narayan M, *et al.* Cancer stem cell characteristics in retinoblastoma [J]. Mol Vis, 2005, 11: 729-747.
- [16] Fang D, Nguyen TK, Leishear K, *et al.* A tumorigenic subpopulation with stem cell properties in melanomas [J]. Cancer Res, 2005, 65(20): 9328-9337.
- [17] Forbes S, Vig P, Poulosom R, *et al.* Hepatic stem cells [J]. J Pathol, 2002, 197(4):510-518.
- [18] Dalerba P, Dylla SJ, Park IK, *et al.* Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(24): 10158-10163.
- [19] Grachtchouk V, Grachtchouk M, Lowe L, *et al.* The magnitude of hedgehog signaling activity defines skin tumor phenotype [J]. EMBO J, 2003, 22(11):2741-2751.
- [20] Watkins DN, Berman DM, Burkholder SG, *et al.* Hedgehog signaling within airway epithelial progenitors and in small-cell lung cancer [J]. Nature, 2003, 422(6929): 313-317.
- [21] Polakis P. Wnt signaling and cancer [J]. Genes Dev, 2000, 14(15): 1837-1851.
- [22] Xie K, Abbruzzese JL. Developmental biology informs cancer: the emerging role of the hedgehog signaling pathway in upper gastrointestinal cancers [J]. Cancer Cell, 2003, 4(4): 245-247.
- [23] Romer JT, Kimura H, Magdaleno S, *et al.* Suppression of the Shh pathway using a small molecule inhibitor eliminates medulloblastoma in Ptc1(+/-)p53(-/-) mice [J]. Cancer Cell, 2004, 6(3): 229-240.
- [24] Dean M, Fojo T, Bates S. Tumour stem cells and drug resistance [J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5(4): 275-284.
- [25] Yilmaz OH, Valdez R, Theisen BK, *et al.* Pten dependence distinguishes haematopoietic stem cells from leukaemia initiating cells [J]. Nature, 2006, 441(7092): 475-482.
- [26] Venezia TA, Merchant AA, Ramos CA, *et al.* Molecular signatures of proliferation and quiescence in hematopoietic stem cells [J]. PLoS Biol, 2004, 2(10):e301.
- [27] Park Y, Gerson SL. DNA repair defects in stem cell function and aging [J]. Annu Rev Med, 2005, 56: 495-508.
- [28] Rambhatla L, Ram-Mohan S, Cheng JJ, *et al.* Immortal DNA strand cosegregation requires p53/IMPDH-dependent asymmetric self-renewal associated with adult stem cells [J]. Cancer Res, 2005, 65(8): 3155-3161.
- [29] Wang S, Yang D, Lippman ME. Targeting Bcl-2 and Bcl-XL with nonpeptidic small-molecule antagonists [J]. Semin Oncol, 2003, 30(5 Suppl 16):133-142.

[收稿日期] 2008 - 02 - 28

[修回日期] 2008 - 04 - 15

[本文编辑] 郁晓路

• 读者 • 作者 • 编者 •

文稿中计量单位使用的要求

本刊严格执行国务院颁发的《中华人民共和国法定计量单位》，全面贯彻国家标准 GB3100-3102-1993《量和单位》的规定，正确使用量和单位的名称和符号。（1）量符号以斜体拉丁和希腊字母表示（pH用正体除外），例如 m （质量）、 t （时间）、 c （浓度）、 V （体积）、 p （压力）、 F （力）等。（2）单位符号一律以正体拉丁或希腊字母表示，例如 kg（千克）、m（米）、h（小时）、mol/L（摩尔每升）等。（3）表示人体检验指标的量浓度或质量浓度时，一般使用 L（升）作为检验组成含量单位的分母。（4）表示用药剂量单位时，不能写成 mg/kg/d 的形式，应写成 mg/(kg·d) 或 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的形式。（5）单位符号常见书写错误：长度单位符号 A（埃）已不用，应写作 0.1 nm；时间单位“小时”符号为 h（不是 hr）、“秒”符号为 s（不是 sec）；转速单位符号为 r/min（不是 rpm）；量浓度单位符号为 mol/L（不是 M、N，也不是 mol/mm³）；力的单位“牛顿”符号为 N（不是 dyn（达因）、kgf（克力），换算 1 dyn = 10⁻⁵ N）；热量单位“焦耳”符号为 J（不是 cal（卡）、kcal（千卡），换算 1 cal = 4.187 J）；放射性活度单位符号为 Bq（不是 Ci（居里），换算 1 Ci = 3.7 × 10¹⁰ Bq）。

（本刊编辑部）