

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.04.011

· 临床研究 ·

DC 调节的细胞因子诱导杀伤细胞联合化疗治疗晚期肺癌的疗效

莫晨¹, 高锦², 王俊懿², 黄燕苹¹, 吴小娥¹, 陕海丽¹, 徐铭宝¹ (1. 武警总医院 干部病房二科, 北京 100039; 2. 中国科学院生物物理研究所, 北京 100101)

[摘要] 目的: 评价 DC 调节的细胞因子诱导的杀伤细胞(DC activated and cytokine induced killer cell, DCIK)联合化疗治疗晚期肺癌的疗效。方法: 武警总医院 2005 年 9 月至 2007 年 10 月 DCIK 联合化疗的 21 例晚期肺癌患者作为联合治疗组, 单纯化疗的 20 例晚期肺癌患者作为对照组。联合治疗组患者化疗前采集外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC), 将 PBMC 体外培养制备 DCIK。联合治疗组患者 2 周期全身化疗结束后回输 DCIK, 单纯化疗组仅进行 2 周期全身化疗, 观察两组患者近期疗效、生活质量、免疫指标及生存率。结果: 两组患者近期疗效相似, 治疗有效率为 42.9% 和 40.0%, 疾病控制率为 66.7% 和 60.0%。联合治疗组 KPS 评分较治疗前升高($P < 0.05$), 单纯化疗组 KPS 评分较治疗前无改善($P > 0.05$)。联合治疗组患者外周血 CD3⁺CD18⁺、CD3⁺CD56⁺ 细胞的比例大幅升高($P < 0.01$); 而单纯化疗组无明显变化($P > 0.05$)。联合治疗组 1 年和 2 年生存率均高于单纯化疗组(57.1% vs 50.0%, $P < 0.05$; 28.6% vs 15.0%, $P < 0.01$)。结论: DCIK 联合化疗治疗晚期肺癌具有更好的疗效, 其生活质量、免疫功能和生存率有一定的提高。

[关键词] DC 调节的细胞因子诱导的杀伤细胞; 肺肿瘤; 过继性细胞免疫治疗; 化疗

[中图分类号] R730.54; R734.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2010)04-0419-05

Clinical efficacy of DC-activated and cytokine-induced killer cells combined with chemotherapy in treatment of advanced lung cancer

MO Chen¹, GAO Jin², WANG Jun-yi², HUANG Yan-ping¹, WU Xiao-e¹, SHAN Hai-li¹, XU Ming-bao¹ (1. No. 2 Ward for Senior Officers, General Hospital of Chinese Armed Police Forces, Beijing 100039, China; 2. Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the clinical efficacy of DC-activated and cytokine-induced killer cells (DCIK) combined with chemotherapy in the treatment of advanced lung cancer patients. **Methods:** Twenty-one patients, who were diagnosed as having advanced lung cancer in General Hospital of Chinese Armed Police Forces from Sept. 2005 to Oct. 2007, were treated by DCIK combined with systemic chemotherapy (combination therapy group); 20 advanced lung cancer patients treated with chemotherapy alone served as controls. Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were isolated from patients of combination therapy group before chemotherapy, and PBMC were induced to DCIK *in vitro*. DCIK were administered to patients in the combination group after 2 periods of systemic chemotherapy. The patients in chemotherapy group were treated with 2 periods of systemic chemotherapy alone. Short-term effect, quality of life, immunological indices and survival rates were observed. **Results:** The short-term effects were not significantly different between the 2 groups, with the clinical efficacy being 42.9% and 40.0%, disease control rates being 66.7% and 60.0% ($P > 0.05$). KPS score was increased in the combination therapy group ($P < 0.05$) after treatment and showed no improvement in the chemotherapy group ($P > 0.05$). The numbers of CD3⁺CD18⁺, CD3⁺CD56⁺ cells in the peripheral blood of combination therapy group were significantly increased ($P < 0.01$) after treatment, while those in the chemotherapy group had no significant change ($P > 0.05$). The 1-year, and 2-year survival rates of the combined therapy group were higher than those of the chemotherapy group (57.1% vs 50.0%, $P < 0.05$; 28.6% vs 15.0%, $P < 0.01$). **Conclusion:** DCIK combined with chemotherapy shows a better clinical efficacy in treatment of advanced lung cancer, with improved quality of life,

[基金项目] 内蒙古自治区社会发展领域创新引导奖励基金计划(No. 20091907)。Project supported by the Innovation Guidance Reward Foundation in Social Development Field of Inner Mongolia Region (No. 20091907)

[作者简介] 莫晨(1973-),女,北京市人,硕士,主治医师,主要从事消化系统疾病及肿瘤生物治疗方面的研究。E-mail:mchen@sohu.com

[通信作者] 徐铭宝(XU Ming-bao, corresponding author), E-mail:xmb1957@163.com

immune function and survival rate.

[**Key words**] DC activated and cytokine induced killer cell; lung cancer; adoptive cellular immunotherapy; chemotherapy

[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(4): 419-423]

肺癌是严重危害人类健康的疾病,其发病率和病死率均居全球癌症首位。在我国肺癌的发病率及病死率也迅速增长。随着新的治疗药物的出现、多学科综合治疗的进步,肺癌生存率已有所延长,但5年生存率仍不足5%。因此,继续探讨新的肺癌治疗方案是所有临床医生和肿瘤专家面临的重要课题。

过继性细胞免疫治疗(adoptive cellular immunotherapy, ACI)是治疗恶性肿瘤的重要辅助治疗方法。与其他抗肿瘤药物相比,它可在不损伤机体免疫系统结构和功能的前提下,直接杀伤肿瘤细胞,并且调节和增强机体的免疫功能。细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokines-induced killer, CIK)细胞被认为是新一代抗肿瘤过继细胞免疫治疗的首选方案^[1-2]。DC与CIK细胞共培养,诱导成一种新的免疫效应细胞群,即DC调节的细胞因子诱导的杀伤细胞DCIK(DC activated and cytokine-induced killer cells, DCIK)^[3]。本研究前期工作^[4]表明,DCIK较CIK具有更强大的抗肿瘤活性。我科自2005年9月至2007年10月应用DCIK联合全身化疗治疗晚期肺癌患者21例,并与同期单纯化疗治疗的20例患者进行对照研究,取得了较好的疗效。

1 材料与方 法

1.1 研究对象和分组

病例的纳入标准:组织学或细胞学确诊为晚期的肺癌患者;接受过肺癌的规范化治疗包括手术、化疗或放疗;末次治疗至开始接受DCIK治疗的间隔时间为4周;年龄≥18岁。排除标准:正在接受放疗或其他全身抗肿瘤治疗者;同时存在其他恶性肿瘤及传染性疾病者;大手术伤口未完全愈合者;怀孕期或哺乳期的患者;存在违反本实验的体检或实验室异常者。

实验选择武警总医院2005年9月至2007年10月应用DCIK联合全身化疗治疗的晚期肺癌患者21例,并与同期单纯化疗的20例患者进行对照研究。治疗前均取得患者及家属的同意并签订知情同意书,研究计划报院伦理委员会审查批准。

实验分为两组,联合治疗组:DCIK联合全身化疗组共21例,其中男性12例、女性9例,年龄39~

77岁,中位年龄60岁;均经病理学确诊为肺癌,其中腺癌15例、鳞癌4例、小细胞肺癌2例;TNM分期均为IV期,其中肝转移11例,脑转移7例,骨转移8例,肾上腺和腹膜后淋巴结转移2例。KPS评分≥60分,预计生存期3个月以上。治疗前心功能、肝肾功能及血常规大致正常。单纯化疗组:单纯化疗组共20例,其中男性14例、女性6例,年龄41~80岁,中位年龄62岁,均经病理学确诊为肺癌,其中腺癌13例、鳞癌5例、小细胞肺癌2例;TNM分期均为IV期,其中肝转移9例,脑转移5例,骨转移9例,腹膜后淋巴结转移3例。KPS评分≥60分,预计生存期3个月以上。治疗前心功能、肝肾功能及血常规大致正常。两组患者构成比无显著性差异。

1.2 主要实验材料

人肺癌细胞株A549购自武汉细胞中心,由中科院生物物理研究所高锦教授实验室稳定传代培养。相差显微镜购自Olimpus公司,流式细胞仪购自美国BD公司,酶标仪购自Sigma公司。RPMI 1640细胞培养基、锥虫蓝购自Gibco公司,10%胎牛血清购自TBD生物技术发展中心,rhIL-2购自北京四环生物工程制品厂,rhIL-1α购自英国Pepro Techcld公司,rhINF-γ购自上海生物制品所,rhGM-CSF和rhIL-4购自厦门特保生物工程股份公司,培养用CD3mAb购自军事医学科学院,Ficoll、胰酶及噻唑蓝(MTT)购自Sigma公司,FITC标记的鼠抗人CD3、CD4单抗和PE标记的CD8、CD16、CD56单抗购自Santa Cruz公司。

1.3 DCIK的制备

21例患者均于化疗前经CS-3000血细胞分离机采集患者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC),再用聚蔗糖400(Ficoll 400)分离后经Hank's液洗涤3次,收集纯度在90%以上的PBMC。参照本课题组的细胞培养方法,将PBMC分别进行CIK和DC的体外培养和扩增^[3]。培养2周后将DC与CIK按1:3比例混合共培养7~10d,产生DCIK。以流式细胞术检测DCIK的表型,以MTT法检测DCIK对人肺癌细胞株A549的杀伤活性,确认质量合格后回输给联合治疗组患者。

1.4 DCIK 联合化疗治疗晚期肺癌的方案

联合治疗组患者首先行2周期全身化疗,化疗结束后1周回输DCIK。化疗方案归纳如下:(1) NP方案7例,长春瑞滨(vinorelbine) 25 mg/m² 静注,第1、8天;顺铂(cisplatin) 25~30 mg/m² 静注,第1~3天。(2) GP方案5例,健择1 250 mg/m² 静注,第1、8天;顺铂50 mg/m² 静注,第1~2天。(3) DC方案6例,多西他赛(docetaxel) 75 mg/m² 静注,第1天;顺铂75 mg/m² 静注,第1天。(4) 培美曲塞单药化疗1例,500 mg/m² 静注,每3周1次。(5) PE方案2例,依托泊苷(etoposide) 80 mg/m² 静注,第1~5天;顺铂20 mg/m² 静注,第1~5天。收集成熟的DCIK,洗涤2次后溶于生理盐水100 ml中,化疗2周期结束后1周静脉回输患者体内。每2天回输1次,分6次回输完。每次回输细胞数在2×10⁹~6×10⁹个以上,回输前经细菌、真菌和支原体检测结果均为阴性。单纯化疗组患者化疗方案如下:(1) NP方案4例,长春瑞滨25~30 mg/m² 静注,第1、8天;顺铂25~30 mg/m² 静注,第1~3天。(2) GP方案7例,健择1 250 mg/m² 静注,第1、8天;顺铂50 mg/m² 静注,第1~2天。(3) DC方案6例,多西他赛75 mg/m² 静注,第1天;顺铂75 mg/m² 静注,第1天。(4) 培美曲塞单药化疗1例,500 mg/m² 静注,每3周1次。(5) PE方案2例,依托泊苷80 mg/m² 静注,第1~5天;顺铂20 mg/m² 静注,第1~5天。均每3~4周为1周期,治疗2周期后评定疗效。化疗前1周和化疗后1个月抽血检测免疫指标等。

1.5 疗效评价

1.5.1 疗效标准 按WHO实体瘤的近期疗效标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)4级。有效率:CR+PR病例占全部病例的百分数。疾病控制率:CR+PR+SD病例占全部病例的百分数。两组均在治疗结束后1个月评价。

1.5.2 生活质量改善评定标准 生活质量改善评定标准:显效为KPS评分提高20分以上;有效为KPS评分提高10分以上;无效为KPS评分提高10分以下或不变或减低。有效率%=(显效病例+有效病例)/全部病例×100%。两组均在治疗结束后1个月评价。

1.5.3 其他标准 免疫指标,测定两组患者治疗前后外周血淋巴细胞表型变化。两组患者均随访2年,并计算1年、2年的生存率。

1.5.4 不良反应观察 不良反应为有无发热、寒

战、休克、恶心呕吐、皮疹、肝肾功能损害等。

1.6 统计学处理

采用SPSS10.0统计软件,计数资料用 χ^2 检验,等级资料用秩和检验,计量资料用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两种治疗的近期疗效

联合治疗组中CR 2例(9.5%),PR 7例(33.3%),SD 5例(23.8%),PD 7例(33.3%),疾病控制率为66.7%;单纯化疗组中CR 2例(10%),PR 6例(30%),SD 4例(20%),PD 8例(40%),疾病控制率为60%。两组的疗效差异无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

表1 DCIK联合化疗组和单纯化疗组的疗效比较(n)

Tab. 1 Comparison of therapeutic outcomes between combination therapy group and chemotherapy group (n)

Group	Therapeutic outcome				Effective rate(%)	Disease control rate(%)
	CR	PR	SD	PD		
DCIK + Chemo ($N=21$)	2	7	5	7	42.9	66.7
Chemo ($N=20$)	2	6	4	8	40.0	60.0

2.2 治疗前后患者生活质量的变化

联合治疗组患者治疗前KPS评分80分者6例,70分者10例,60分者5例;治疗后显效4例,有效6例,总有效率为47.6%。单纯化疗组患者治疗前KPS评分80分者7例,70分者9例,60分者4例;治疗后显效2例,有效5例,总有效率为35.0%。联合治疗组治疗有效率高于单纯化疗组($P < 0.05$)。联合治疗组在治疗前KPS评分为69.5±5.4,治疗后为76.2±8.9;单纯化疗组治疗前KPS评分为71.5±6.0,治疗后为70.5±11.5。联合治疗组治疗后KPS评分明显上升($P < 0.01$)。两组间比较差异有显著统计学意义($P < 0.01$,表2)。

2.3 治疗前后患者免疫指标的变化

联合治疗组患者治疗后外周血CD3⁺CD18⁺双阳性细胞的比例升高($P < 0.05$),CD3⁺CD56⁺双阳性细胞的比例大幅升高($P < 0.01$);单纯组患者治疗后外周血CD3⁺CD18⁺、CD3⁺CD56⁺双阳性细胞的比例无明显变化($P > 0.05$)。两组间比较差异有

显著统计学意义($P < 0.01$,表3)。

2.4 两组患者生存期的变化

两组患者于治疗结束后评价疗效,并根据疗效进行个体化综合治疗,共随访2年。联合治疗组1年生存12例,生存率57.1%;单纯化疗组1年生存

10例,生存率50%。联合治疗组2年生存6例,生存率28.6%;单纯化疗组2年生存3例,生存率15%。两组间比较差异有显著统计学意义($P < 0.01$)。

表2 两组肺癌患者治疗前后生活质量的比较

Tab. 2 Comparison of quality of life before and after therapy in 2 liver cancer groups

Group	Therapeutic effect (n)			Effective rate(%)	KPS score	
	Highly effective	Effective	No effect		Pre-therapy	Post-therapy
DCIK + Chemo (N = 21)	4	10	7	66.7	69.5 ± 5.4	76.2 ± 8.9*
Chemo (N = 20)	2	5	13	35.0	71.5 ± 6.0	70.5 ± 11.5

* $P < 0.05$ vs chemo group

表3 两组肺癌患者治疗前后外周血免疫指标的变化

Tab. 3 Comparison of immunological index in peripheral blood before and after therapy in 2 liver cancer groups

Group	CD3 ⁺ CD18 ⁺		CD3 ⁺ CD56 ⁺	
	Pre-therapy	Post-therapy	Pre-therapy	Post-therapy
DCIK + Chemo (N = 21)	33.53 ± 7.18	45.32 ± 9.32**	4.85 ± 1.16	16.30 ± 3.32**
Chemo (N = 20)	34.66 ± 8.61	36.22 ± 5.41	5.46 ± 1.65	5.71 ± 1.30

** $P < 0.01$ vs pre-therapy

2.5 两组患者治疗的不良反应

依据美国国立癌症研究所制定的通用药物毒性反应标准,化疗期间两组患者均出现I~II度骨髓抑制及消化道反应。在联合治疗组患者接受免疫治疗过程中,并未出现III度以上严重不良反应。回输后常见的不良反应(15例)为发热,多数可自行消退,4例采用解热镇痛药。5例出现1例过性寒战,肌注异丙嗪后缓解。3例出现血压下降,均自行恢复。

3 讨论

肿瘤的发生、发展与宿主的免疫功能有着密切关系,因此,以通过提高肿瘤组织对宿主的免疫源性和增强机体对肿瘤细胞的免疫应答能力的方式来抑制或消除肿瘤的免疫治疗是肿瘤治疗的重要方法^[5]。以免疫治疗为主的肿瘤生物治疗已被公认为继手术、化疗和放疗后的第4种肿瘤治疗模式。

DC与CIK是肿瘤免疫治疗的两个重要部分,前者识别病原、激活获得性免疫系统,后者通过发挥

自身细胞毒性与分泌细胞因子杀伤肿瘤细胞,两者联合确保高效和谐的免疫反应的完成。DC是目前为止发现的人体最有效的抗炎提呈细胞(APC)之一。APC与T细胞之间的相互作用所诱发的免疫应答是免疫抑瘤效应的中心环节。DC在大多数组织体内以未成熟状态存在,不能直接刺激T细胞,但具有特殊的捕获和加工抗原的能力。肿瘤细胞表面缺乏MHC和共刺激分子,无法激活T细胞免疫,是肿瘤免疫逃逸的重要机制^[6]。体内外实验研究^[7]均表明DC能诱导肿瘤宿主对特异性抗原的免疫应答,提高肿瘤宿主免疫效应细胞的抗病毒活性。CIK同时表达CD3和CD56两种膜蛋白分子,具有T淋巴细胞强大的抗瘤活性和NK细胞的非MHC限制性杀瘤优点。CIK细胞能分泌多种细胞因子(如IL-4、IFN- γ 等),且具有比LAK、CD3AK细胞更强的杀伤活性^[8]。自1991年斯坦福大学的Schmidt^[9-11]首次发现CIK细胞以来,经过反复的体外实验,目前已经作为肿瘤治疗的重要辅助治疗方法进入了I、II期临床试验阶段。

临床研究发现部分患者进行过继性免疫治疗时,疗效不太理想,原因是肿瘤细胞对这些免疫效应细胞发生了抵抗,可能与肿瘤患者功能性的 DC 缺乏(数量减少、表型及功能缺陷)有关^[12]。因此,将 CIK 细胞与 DC 联合起来治疗恶性肿瘤,将有助于解除部分肿瘤患者 T 细胞的免疫无能,从而发挥协同抗肿瘤作用。

DCIK 的杀伤作用取决于 CIK 细胞。CIK 细胞与 DC 共培养能显著增加 DC 和共刺激分子提呈抗原的特异性,促进 CIK 细胞的分化^[13-15]。共培养后 DC 成熟的表面标志 CD86、CD80、CD40、HLA-DR 的表达增加,使之有利于直接接触肿瘤抗原并提呈给 T 细胞,增加了特异性靶细胞的杀伤。还能促进 DC 分泌 IL-12、IL-1 和 IFN- 等 Th1 型细胞因子,促进 CIK 细胞成熟和介导 Th1 型免疫应答^[16]。

本课题组前期的研究证明,DC 与 CIK 共培养后产生 DCIK,其增殖活性、表型及对肿瘤细胞的杀伤活性均较单纯 CIK 增强。本研究表明,经 DCIK 治疗后,患者外周血 CD3⁺CD18⁺、CD3⁺CD56⁺ 双阳性细胞的比例明显升高,提示细胞免疫功能改善,这对于常规治疗后免疫功能低下的肿瘤患者来说具有重要意义。本研究同时发现,经 DCIK 治疗患者生活质量较单纯化疗组明显改善。两组患者近期疗效及疾病控制率相当,1 年生存率也无显著差异,2 年生存率明显延长。但由于时间尚短,5 年生存率有待继续临床随访。

综上所述,DCIK 能够明显提高晚期肺癌患者的免疫功能,改善临床症状,提高患者生存质量,延长生存期。以 DCIK 为主的过继性细胞免疫质量具有良好的抗肿瘤作用,为晚期肺癌的综合治疗提供了新的手段。

[参考文献]

- [1] Robnson E, Segal R, Stumnger L, Faraggi D, El'ad-Yarum R, Mekori T. Lymphocyte subpopulation in patients with multiple primary tumor [J]. *Cancer*, 1999, 85(9): 2073-2076.
- [2] 黄文荣,张伯龙. 细胞因子诱导的杀伤(CIK)细胞的研究现状[J]. *肿瘤防治研究*, 2000, 27(2): 157-159.
- [3] 吴云林,孙波,黄玮. DCIK 抗肿瘤效应研究及前景[J]. *中国冶金工业医学杂志*, 2009, 26(1): 1-3.
- [4] 莫晨,黄燕苹,罗社文,吴小娥,邓笑伟,徐铭宝. DC 与细胞因子诱导的杀伤细胞共培养后对人肝癌细胞株 HEP-3 杀伤活性的研究[J]. *武警医学*, 2008, 19(9): 801-804.
- [5] Oosterwijk E, Divgi C, Bander NH. Active and passive immunotherapy: Vaccines and antibodies [J]. *BJU Int*, 2007, 99(5 Pt B): 1301-1304.
- [6] Schott M, Seisslar J. Dendritic cell vaccination: New hope for the treatment of metastasized endocrine malignancies [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2003, 14(4): 156-162.
- [7] Friedl J, Stift A, Paolini P. Tumor antigen pulsed dendritic cells enhance the cytolytic activity of tumor infiltrating lymphocytes in human hepatocellular cancer [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2000, 15(5): 477-486.
- [8] Linn YC, Lau SK, Liu BH, Ng LH, Yong HX, Hui KM. Characterization of the recognition and functional heterogeneity exhibited by cytokine-induced killer cell subsets against acute myeloid leukaemia target cell [J]. *Immunology*, 2009, 26(3): 423-435.
- [9] Leemhuis T, Wells S, Scheffold C, Edinger M, Negrin RS. A phase I trial of autologous cytokine-induced killer cells for the treatment of relapsed Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, 11(3): 181-187.
- [10] Schmidt-Wolf IG, Finke S, Trojanek B, Denkena A, Lefterova P, Schwella N, et al. Phase I clinical study applying autologous immunological effector cells transfected with the interleukin-2 gene in patients with metastatic renal cancer, colorectal cancer and lymphoma [J]. *Br J Cancer*, 1999, 81(6): 1009-1016.
- [11] Vemeris MR, Komacker M, Mailander V, Negrin RS. Resistance of ex vivo expanded CD3⁺CD56⁺ T cells to Fas-mediated apoptosis [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2000, 49(6): 335-345.
- [12] Lau Ah, Thomson AW. Dendritic cells and immune regulation in the liver [J]. *Gut*, 2003, 52(2): 307-314.
- [13] Marten A, Ziske C, Schotker B, Renoth S, Weineck S, Buttgerit P, et al. Interactions between dendritic cells and cytokine-induced killer cells lead to an activation of both populations [J]. *J Immunother*, 2001, 24(6): 502-510.
- [14] 朱柠,陈小东,刘祥麟,张尚权. DCIK 用于肺癌临床免疫治疗[J]. *细胞生物学杂志*, 2008, 30(2): 251-256.
- [15] 石英俊,陈宇光,吴德沛,孙爱宁,吴涤梵,张尚权. DCIK 治疗急性髓细胞性白血病的疗效观察[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2008, 15(5): 484-488.
- [16] Marten A, Renoth S, von-Lillienfeld-Toal M, Buttgerit P, Schakowski F, Glasmacher A, et al. Enhanced lytic activity of cytokine-induced killer cells against multiple myeloma cells after coculture with idiotype-pulsed dendritic cells [J]. *Haematologica*, 2001, 86(10): 1029-1037.

[收稿日期] 2010-04-12

[修回日期] 2010-06-10

[本文编辑] 王莹