·新药注册与审评技术·

溶瘤病毒类药物腔内给药临床研究进展

刘　晓,黄云虹,高晨燕
(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022)

[摘要] 近年来,越来越多的溶瘤病毒类药物进入临床研究,涉及给药方式主要有瘤内注射、静脉注射、腔内注射、颅内注射和动脉注射等。其中,腔内注射溶瘤病毒目标适应证多为恶性胸腹腔积液、恶性胸膜间皮瘤、胸腹腔部位的肿瘤,由于给药方式本身的特点,溶瘤病毒腔内给药的吸收速度比静脉注射慢,且胸腔注射需要置留管。腔内给药的疗效在不同的溶瘤病毒产品和适应证间差异较大,其中,胸腔注射治疗恶性胸腔积液显现出较好疗效,而腔内注射治疗间皮瘤、卵巢癌疗效尚不明确。由于相关临床研究入组人数均较少,安全性和有效性还需确证性临床试验进一步验证。

[关键词] 腔内给药;溶瘤病毒;肿瘤;胸腔注射;腹腔注射;临床研究
[中图分类号] R969.4;R979.1 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2021)19-1814-05

Progress in clinical study of intra-cavity administration of oncolytic virus

LIU Xiao, HUANG Yun-hong, GAO Chen-yan
(*Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing* 100022, *China*)

[**Abstract**] In recent years, increasing number of oncolytic virus drugs have entered clinical study. Administration approach mainly involves intratumoral, intravenous, intracranial intra-arberial, and so on. Among them, indications for intraperitoneal administration of oncolytic virus mostly include malignant pleural effusion, malignant pleural mesothelioma, and thoracic/abdominal cancer. Due to the inherent characteristics of the administration approach, the absorption of intra-cavity administration is slower than that by intravenous, and the pleural injection requires an indwelling catheter. The efficacy of intraperitoneal administration greatly varies among different oncolytic virus products and indications. Among them, pleural administration for malignant pleural effusion shows good efficacy, while the efficacy of intra-cavity administration for malignant pleural mesothelioma and ovarian cancer is unclear. Due to limited participants in relevant clinical study, the safety and efficacy need further verification by confirming clinical trials.

[**Key words**] intra-cavity administration; oncolytic virus; cancer; intrapleural; intraperitoneal; clinical study

溶瘤病毒是指可能选择性地在肿瘤细胞内复制进而裂解肿瘤细胞,但不影响正常细胞的一类病毒[1]。主要作用机制有:① 病毒感染肿瘤细胞并在肿瘤细胞中选择性复制,直接导致肿瘤细胞裂解。② 肿瘤细胞裂解死亡释放肿瘤相关抗原,肿瘤特异性免疫反应增加,增强全身抗肿瘤效应。③ 溶瘤病毒类药物大多经过基因改造,携带或表达相应药物或分子,这些药物或分子释放到肿瘤组织后杀伤肿瘤细胞,增强溶瘤作用[2-3]。目前开发用于肿瘤治疗的溶瘤病毒类药物的亲本毒株有数十种,包括腺病毒、疱疹病毒、牛痘病毒、呼肠孤病毒、新城疫病毒、麻疹病毒等[3-5]。涉及的给药方式主要有瘤内

[作者简介] 刘晓,女,博士,主要从事生物制品临床审评工作。联系电话:(010)85243060,E-mail: liux@cde.org.cn。
[通讯作者] 黄云虹,女,博士,主要从事生物制品临床审评工作。联系电话:(010)85243080,E-mail: huangyh@cde.org.cn。高晨燕,女,主任药师,主要从事生物制品临床审评工作。联系电话:(010)85243053,E-mail: gaocy@cde.org.cn。

注射、静脉注射、腔内注射、颅内注射和动脉注射等[3,5]。值得关注的是,溶瘤病毒疗法领域正在迅速发展,迄今已有数千项临床前研究报告,进行了100多项临床试验[6]。目前已有4个溶瘤病毒类药物获得不同国家的药品监管部门的上市批准,应用于肿瘤的临床治疗中:用于治疗黑色素瘤的Rigvir于2004年在拉脱维亚获批上市,用于治疗头颈癌和鼻咽癌的H101于2005年在中国获批上市,用于治疗黑色素瘤的T-vec于2015年在美国获批上市,用于治疗脑胶质瘤的G47Δ于2021年在日本获批上市。已上市产品的给药方式均为局部给药。

由于溶瘤病毒最确切的作用机制是其原位注射后的肿瘤细胞裂解作用,因此在国家药品监督管理局药品审评中心2021年2月公布的《溶瘤病毒类药物临床试验设计指导原则(试行)》中指出,从安全性风险的角度考虑,一般情况下,当拟治疗适应证为实体瘤时,推荐首先采用局部给药途径(如瘤内给药)进行探索,积累相关安全性数据后,再探索全身给药[7]。腔内给药是局部给药方式的一种,本文拟对腔内给药的溶瘤病毒类药物的临床研究进展进行综述,从中发现腔内给药的可能适用的疾病类型、给药方式的优缺点及未来的发展潜力。

目前处在临床研究阶段的腔内给药途径的溶瘤病毒远少于瘤内和静脉途径的溶瘤病毒。腔内给药途径的研究大多处于临床前动物实验阶段,瘤种有血管肉瘤、上皮样肉瘤、卡波肉瘤、胃肠道间质瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、胰腺癌等[8]。本文仅探讨进入人体试验的腔内给药途径的溶瘤病毒类药物,对处于临床前研发阶段的产品不在此阐述。

1 溶瘤病毒类药物腔内给药临床研究检索结果

2021年7月使用("oncolytic virus" or "oncolytic viruses" or "oncolytic virotherapy") and ("intrapleural" or "intraperitoneal" or "intracavity")检索Pubmed数据库,选出自2001—2021年已进入临床研究且为原始数据报道的有5篇文献,涉及腔内给药溶瘤病毒产品共有5个,分别是Onyx-015,Ad5/3-Δ24,GL-ONC1,ACAM2000,MV-CEA。又于2021年7月在clinicaltrials.gov网站检索intra-cavity and oncolytic,chest injection and oncolytic,intrapleural and oncolytic,intraperitoneal and oncolytic,结果显示,目前处在临床研究阶段的腔内注射的溶瘤病毒有6个,分别是H101,T-vec,HSV1716,GL-ONC1,MV-CEA,MV-NIS。下面对这几个产品的临床研究设计及初步结果进行汇总分析如下。

1.1 腺病毒

1.1.1 Onyx-015 Onyx-015(又名d11520,CI1042)为删除E1B-55kD蛋白的腺病毒,是最早应用于临床的基因重组腺病毒。E1B-55kD蛋白可通过与细胞内的p53结合来抑制其功能,当Onyx-015注入体内后,选择性地在肿瘤细胞内复制,发挥其溶瘤作用,杀灭肿瘤细胞。Ⅰ期临床试验中入组难治的头颈部鳞癌、胃肠肝转移和胰腺癌、卵巢癌等[9],采用瘤内、腔内、静脉注射等给药方式。结果采用腹腔注射的有16例卵巢癌患者,剂量为1×10^{11}~1×10^{13}病毒粒子(virus partical,vp),3周为1个周期,每周期注射5 d。安全性方面耐受性良好,常见不良反应为发烧、腹部疼痛、恶心/呕吐、肠蠕动改变(腹泻/便秘),这些症状的严重程度与肿瘤负荷相关。有效性方面,单药未见肿瘤响应,与铂类化疗药联合使用后有1例患者出现响应,CA-125下降50%,该患者曾经在单药用药后疾病进展。

另一项Ⅰ期临床试验[10]采用腹腔注射治疗卵巢癌患者,结果共入组16例,剂量为1×10^{9}~1×10^{11}噬斑形成单位(plaque forming unit,pfu)。安全性方面常见不良反应为流感样症状、呕吐、腹痛。1例接受1×10^{10} pfu剂量的患者发生3级腹痛和腹泻,判定为剂量限制性毒性(dose limited toxicity,DLT),最大给药剂量1×10^{11} pfu未表现出明显的毒性,未达到最大耐受剂量(maximum tolerated dose,MTD)。有效性方面,所有患者均未出现临床缓解或影像学缓解,所有患者的中位生存时间(overall survival,OS)为165 d。

1.1.2 H101 H101商品名安柯瑞,为删除E1B-55kD和E3区基因片段的重组人5型腺病毒颗粒。为观察H101在治疗肺癌恶性胸腔积液中的作用,杨帆等[11]的临床研究于2009年5月至2011年12月收集了52例肺腺癌胸腔积液患者,随机分为H101治疗组及顺铂对照组。安全性方面H101治疗组患者均未出现严重不良反应。两组患者均出现不同程度的白细胞及血小板减少,但H101治疗组明显轻于顺铂对照组。有效性方面,26例经H101治疗的患者总有效率明显高于顺铂对照组(69.23% vs 53.84%,$P<0.01$)。

陈干付等[12]的临床研究于2016—2017年5月收治50例晚期肺癌胸腔积液且至少有1处远处转移的患者,随机分为H101组和顺铂组。安全性方

面,治疗期间 H101 组患者中出现恶心、呕吐 7 例,白细胞水平下降 6 例,不良反应发生率为 52%;顺铂组患者中出现恶心、呕吐 7 例,白细胞水平下降 7 例,不良反应发生率为 56%。两组不良反应发生率比较差异无显著统计学意义($P>0.05$)。有效性方面,H101 组总有效率为 72%,顺铂组为 52%,两组比较差异有显著统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组患者的生活方式评分均较治疗前明显提高($P<0.05$),而 H101 组患者的生活方式各项因素评分均明显高于顺铂组($P<0.05$)。

目前,复旦大学上海肿瘤中心正在开展腹腔注射 H101 治疗难治性恶性腹腔积液患者的单臂Ⅱ期临床研究(NCT04771676),该试验处于招募阶段。

1.1.3 Ad5/3-Δ24 Ad5/3-Δ24 为将血清型 5 型腺病毒的纤突节替换为血清型 3 型,并将 E1A 恒定区 2(constant region 2,CR2)的 24 bp 删除,使其仅在 Rb-p16 通路缺陷的肿瘤细胞中复制,而该缺陷存在于大多数卵巢癌细胞中。该产品Ⅰ期临床试验[13]进行剂量探索,主要目的观察安全性,共入组 10 例卵巢癌患者,剂量探索范围 1×10^{10} ~ 1×10^{12} vp。每例患者在某一剂量组中通过腹腔注射方式连续给药 3 d(剂量不变)。共有 9 例患者完成治疗,安全性方面 5 例发生腺病毒载体相关的不良事件,包括发烧、寒战、恶心、疲劳、肌肉痛。所有不良反应为短暂且药物可控的。8 例受试者进行了有效性评估,其中 6 例疾病稳定(stable disease, SD),2 例疾病进展(progressive disease, PD)。3 例患者治疗 1 个月后 CA-125 较基线下降,所有患者均检测到中和抗体。

1.2 疱疹病毒

1.2.1 T-vec T-vec 由 HSV-1 的 JS1 菌种构建,剔除了 HSV-1 中的 *ICP34.5* 和 *ICP47* 基因,并将 GM-CSF 整合插入到了 ICP34.5 位点。在一项Ⅰb/Ⅱ期临床试验(NCT03597009)中,胸腔注射 T-vec 和纳武单抗联合用于治疗Ⅳ期肿瘤转移引起的恶性胸腔积液患者。T-vec 通过引流导管注射,剂量为 4×10^8 pfu,最多 9 个周期,目前该试验正在进行中。

T-vec 还开展了一项治疗转移至腹膜表面的Ⅳ期胃肠道肿瘤和不可切除的复发、铂类耐药的卵巢癌患者的临床试验(NCT03663712),T-vec 采用腹腔注射。第一次注射 4×10^6 pfu,目的是产生中和抗体,3 周后每 2 周 1 次,最多 4 次,注射剂量 4×10^6 ~ 4×10^8 pfu,该试验尚未见结果发表。

1.2.2 HSV1716 HSV1716 是在野生型 HSV-1 基础上删除了编码 ICP34.5 的 *RL1* 基因,该产品目前已完成一项治疗不能手术的恶性胸膜间皮瘤伴胸腔荷瘤患者的Ⅰ/Ⅱ期临床试验(NCT01721018)。试验分两部分:A 部分为单次给药,B 部分为多次给药,每隔 1 周注射 2 次或 4 次。两部分均采用胸腔注射,置留管给药。但目前尚未见该试验数据发表。

另一项Ⅰ/Ⅱa 期通过胸膜置留管注射 HSV1716 治疗恶性胸膜间皮瘤的临床试验[14-15],共入组 13 例患者,每周接受 1,2 或者 4 剂 1×10^7 pfu HSV1716,结果有 3 例患者接受 1 剂,3 例接受 2 剂,7 例接受 4 剂。13 例患者中,5 例曾经接受过培美曲塞-顺铂治疗,8 例未经化疗治疗。安全性方面,治疗相关的不良反应有发热(31%)、流感样症状(23%)、疲劳/嗜睡(31%)、咳嗽(23%)和便秘(23%),未出现 DLT。仅发生 1 例 3 级严重不良事件,为胸膜感染,是由胸膜置留管感染引起的,而且这种感染在治疗前就出现过,正是因为这个原因,该患者提前出组。7 例患者胸腔积液中出现病毒复制。有效性方面没有患者出现疾病缓解,但有 50% 的患者在第 8 周达到 SD。

1.3 痘病毒

1.3.1 GL-ONC1 GL-ONC1 在痘苗病毒上插入基因 *RUC-GFP*,*LacZ* 和 *gusA*。一项Ⅰ期临床试验[16]中计划入组晚期腹腔转移的肿瘤患者或腹膜间皮瘤患者,每 4 周腹腔注射 1 次,最多 4 个周期,3+3 剂量爬坡设计,爬坡剂量范围分别为 1×10^7 ~ 1×10^9 pfu。结果入组 7 例肿瘤腹腔转移患者和 2 例腹膜间皮瘤患者,共接受 24 剂 GL-ONC1,不良事件为 1 ~ 3 级,主要为流感样反应和治疗引起的腹痛加重。未出现 DLT,未达到 MTD,未观察到病毒脱落。所有受试者在接受病毒疗法后中和抗体活性增加。观察到 8 例受试者第 1 个周期给药后病毒在腹腔中复制,进而引起肿瘤裂解。

目前,该产品正在进行一项腹腔注射 GL-ONC1 与化疗药或贝伐单抗联用治疗复发难治卵巢癌的Ⅰ/Ⅱ期临床试验(NCT02759588),尚未见数据报道。

1.3.2 ACAM2000 ACAM2000 为痘苗病毒,与自体脂肪血管基质部分细胞共孵育治疗晚期实体瘤和急性髓系白血病患者。一项Ⅰ期临床试验入组 24 例晚期实体瘤和 2 例急性髓系白血病患者[17],共有 4 例采用了腔内给药方式,其中 3 例采用静脉和腔内给药 2 种方式,1 例接受静脉、瘤内、腔内 3 种给药方式。ACAM2000 的腔内给药的剂量为 2.2×10^5 ~

6.6×10^6 pfu 不等。安全性方面未发现大于 2 级的严重毒性反应。有效性方面未见生存期有明显改善。

1.4 麻疹病毒

1.4.1 MV-CEA MV-CEA 是一个基因改造的溶瘤麻疹病毒，携带了癌胚抗原（carcinoembryonic antigen，CEA）基因，可以在肿瘤组织中表达 CEA，用来检测病毒的复制。Ⅰ期临床试验[18]入组对紫杉醇和铂类耐药的复发性卵巢癌患者，腹腔注射，给药剂量 $10^3 \sim 10^9$ 半数组织培养感染剂量（50% tissue culture infective dose，TCID50）。结果共入组 21 例受试者，安全性方面没有观察到 DLT 事件。有效性方面，最好的客观缓解是 SD，中位持续时间 92.5 d，中位 OS 是 12.15 个月，比预期 OS（6 个月）明显增加。腹水和血液中的 CEA 水平表现为给药剂量相关的升高，免疫组化结果显示，13 例受试者（13/15）麻疹病毒受体 CD46 的表达水平上调。5 例受试者的 CA125 水平较治疗前明显降低。

1.4.2 MV-NIS MV-NIS 是一个基因改造的溶瘤麻疹病毒，携带了钠碘共同转运体（sodium iodide symporter，NIS）基因。Ⅰ期临床试验（NCT00408590）入组对紫杉醇和铂类耐药的复发性卵巢癌患者，给药剂量 $1 \times 10^8 \sim 1 \times 10^9$ TCID50，腹腔内注射，每 4 周 1 次，最多 6 次。结果共入组 16 例受试者。安全性方面，首次给药后所有药物相关的不良事件都是 1～2 级，为腹痛、疲劳、发热和中性粒细胞减少，没有 DLT 事件发生。第 2 次给药后有 1 例发生了中性粒细胞减少和胆红素升高。有效性方面 16 例受试者有 13 例 SD，中位持续时间为 67 d，中位 OS 为 26.6 个月。

目前，该产品正在进行一项通过感染脂肪来源的间充质干细胞而后腹腔注射，治疗复发卵巢癌、原发腹水或输卵管癌患者的Ⅰ/Ⅱ期临床试验（NCT02068794），尚未见数据报道。

该产品另一项胸腔注射用于恶性胸膜间皮瘤的Ⅰ期临床试验（NCT01503177）已完成，尚未见数据报道。

2 讨论

腔内注射的溶瘤病毒数量较少，Macedo 等[3]在 2020 年统计了腹腔给药的溶瘤病毒开展的临床试验数量，占所有溶瘤病毒开展临床试验数量的 5.1%，未对胸腔给药进行统计。笔者对腔内给药溶瘤病毒类药物临床研究进展进行了初步汇总，发现其亲本毒株涉及腺病毒、疱疹病毒、痘病毒、麻疹病毒等，该类临床研究有以下特点：① 溶瘤病毒通过腔内给药使得病毒在腔内的肿瘤部位聚积，由以上临床研究的适应证可以看出，腔内注射溶瘤病毒目标适应证多为恶性胸/腹腔积液、恶性胸/腹膜间皮瘤和原发或转移至胸腹腔的肿瘤。这种局部给药方式避免了全身毒性，耐受性好于全身给药。② 腔内给药后从胸腹水的正常细胞和肿瘤细胞取样要比肿瘤活检方便，从而利于进行药效动力学评价[19]。③ 但这一给药方式也存在缺陷。首先尽管在进入临床试验前，已有动物实验体内外药效学初步提示一定疗效，但临床前研究结果与临床疗效仍然缺乏相关性，目前尚未有溶瘤病毒采用腔内给药方式进入确证性临床试验。其次，由于给药方式本身的特点，腔内给药的吸收速度比静脉注射慢，且胸腔注射需要置留管，易发生感染，对医护人员的操作要求较高。

笔者还发现腔内给药的疗效在不同溶瘤病毒产品和瘤种间差异较大，其中胸腔注射治疗恶性胸腔积液初步显示出较好疗效，但腔内给药治疗间皮瘤、卵巢癌的疗效尚不明确。腔内注射溶瘤病毒类药物与化疗药联用后效果增强，还有临床研究尝试将其与免疫检查点抑制剂或细胞制剂联合使用，疗效尚未见报道。由于溶瘤病毒类药物腔内给药的临床试验入组人数均较少，安全性和疗效还需大规模临床试验进一步确证。

Chaurasiya 等[5]指出，从目前进行的临床试验来看，溶瘤病毒（该文献中未区分溶瘤病毒的给药途径）在最大可行剂量（maximum feasible dose，MFD）下似乎是安全的，在大多数情况下尚未达到 MTD。这一点与溶瘤病毒腔内给药的初步临床研究结果基本一致，腔内给药的溶瘤病毒已显示出较好的安全性，但其有效性并不十分出色。随着未来基因改造技术的进步，这些尚未达到 MTD 的溶瘤病毒可改造的空间很大，例如增强在靶细胞中的复制能力、表达细胞因子、炎症因子、T 细胞共刺激因子等，抗肿瘤功效很可能会提高。在研究人员对该类药物作用机制进行更加深入的研究后，可能会出现越来越多的联合用药方式，腔内给药的溶瘤病毒类药物将在可行剂量下发挥更大的抗肿瘤效用。

[参 考 文 献]

[1] GUJAR S，BELL J，DIALLO JS. SnapShot：cancer immunotherapy with oncolytic viruses[J]. *Cell*，2019，176(5)：1240－1240.e1.

[2] LAN Q, XIA S, WANG Q, *et al*. Development of oncolytic virotherapy: from genetic modification to combination therapy[J]. *Front Med*, 2020, 14(2): 160 - 184.
[3] MACEDO N, MILLER DM, HAQ R, *et al*. Clinical landscape of oncolytic virus research in 2020[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001486.
[4] CAO GD, HE XB, SUN Q, *et al*. The oncolytic virus in cancer diagnosis and treatment[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1786.
[5] CHAURASIYA S, FONG Y, WARNER SG. Oncolytic virotherapy for cancer: clinical experience[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(4): 419.
[6] ABD-AZIZ N, POH CL. Development of oncolytic viruses for cancer therapy[J]. *Transl Res*, 2021, 237: 98 - 123.
[7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 溶瘤病毒类药物临床试验设计指导原则(试行)[EB/OL]. (2021 - 02 - 09). http://www.cde.org.cn/news.do? method=largeInfo&id=20b3679157e4d325.
[8] LI L, LIU S, HAN D, *et al*. Delivery and biosafety of oncolytic virotherapy[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 475.
[9] KIRN D. Oncolytic virotherapy for cancer with the adenovirus dl1520 (Onyx-015): results of phase I and II trials[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2001, 1(3): 525 - 538.
[10] VASEY PA, SHULMAN LN, CAMPOS S, *et al*. Phase I trial of intraperitoneal injection of the E1B-55-kd-gene-deleted adenovirus ONYX-015 (dl1520) given on days 1 through 5 every 3 weeks in patients with recurrent/refractory epithelial ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(6): 1562 - 1569.
[11] 杨帆, 卢斌, 胡春燕, 等. 胸腔内注射重组人5型腺病毒治疗晚期肺癌恶性胸腔积液的疗效观察[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(17): 2885 - 2886.
[12] 陈干付, 王和木, 刘合相, 等. 胸腔内注射重组人5型腺病毒治疗晚期肺癌恶性胸腔积液的疗效观察[J]. 蛇志, 2017, 29(4): 457 - 458, 462.
[13] KIM KH, DMITRIEV IP, SADDEKNI S, *et al*. A phase I clinical trial of Ad5/3-Δ24, a novel serotype-chimeric, infectivity-enhanced, conditionally-replicative adenovirus (CRAd), in patients with recurrent ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 130(3): 518 - 524.
[14] DANSON S, WOLL P, EDWARDS JG, *et al*. Oncolytic herpesvirus therapy for mesothelioma: a phase Ⅰ/Ⅱa trial of intrapleural administration of HSV1716 (NCT01721018)[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(s5): v122 - v141.
[15] DANSON SJ, CONNER J, EDWARDS JG, *et al*. Oncolytic herpesvirus therapy for mesothelioma-A phase Ⅰ/Ⅱa trial of intrapleural administration of HSV1716[J]. *Lung Cancer*, 2020, 150: 145 - 151.
[16] LAUER UM, SCHELL M, BEIL J, *et al*. Phase I study of oncolytic vaccinia virus GL-ONC1 in patients with peritoneal carcinomatosis[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(18): 4388 - 4398.
[17] MINEV BR, LANDER E, FELLER JF, *et al*. First-in-human study of TK-positive oncolytic vaccinia virus delivered by adipose stromal vascular fraction cells[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 271.
[18] GALANIS E, HARTMANN LC, CLIBY WA, *et al*. Phase I trial of intraperitoneal administration of an oncolytic measles virus strain engineered to express carcinoembryonic antigen for recurrent ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(3): 875 - 882.
[19] EVANS TR, KEITH WN. Intra-peritoneal administration of genetic therapies: promises and pitfalls[J]. *Minerva Ginecol*, 2004, 56(6): 529 - 538.

编辑:杨青/接受日期:2021 - 08 - 10