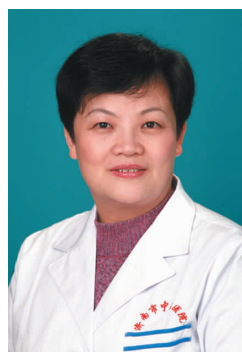


# 晚期乳腺癌维持治疗研究进展

董鹏欣 俞淑文



**通讯作者简介：**俞淑文，女，微生物与生化药学博士，主任药师，曾以联合培养博士生身份到美国俄亥俄州州立大学任访问学者 1 年，清华大学国际创新管理（医院药事管理）高级研修班结业。山东大学硕士生导师，山东大学药学院临床药理学系副主任。现任山东大学附属济南市中心医院药学部主任。长期从事医院药学工作，主要研究方向为药事管理及流程、新药研究、合理用药、临床药学，是山东省卫生厅医院评审工作专家组成员。承担山东省科技厅科技发展计划 1 项，参与承担国家自然科学基金项目 1 项，横向课题 3 项。在国内外杂志上发表论文 15 余篇，参与学术著作 2 本。荣获中国药学会优秀药师、济南市改善医疗服务行动先进个人、济南市医院标准化建设工作先进个人、济南市第 11 届优秀科技工作者（记三等功 1 次）、济南市药品不良反应监测工作先进个人等多项荣誉。担任中国药理学学会治疗

药物监测研究专业委员会第二届委员会委员、山东省药事管理质控中心副主任、山东省医学会个体化用药检测与指导分会副主任委员、济南市药事质控中心主任等多项社会兼职。

**【摘要】** 乳腺癌尤其是晚期乳腺癌严重威胁女性生命。对于接受一线治疗之后获得疾病缓解或病情稳定的患者，继续使用高效低毒的药物进行维持治疗可能会使患者临床获益更多。该文从乳腺癌发病及治疗现状、肿瘤维持治疗概述和理论基础、晚期乳腺癌维持治疗常用药物的研究进展等方面对晚期乳腺癌维持治疗研究进展进行了综述。

**【关键词】** 晚期乳腺癌；维持治疗

**Research progress on maintenance treatment of advanced breast cancer** Dong Pengxin, Yu Shuwen.

School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Ji'nan 250012, China

Corresponding author, Yu Shuwen, E-mail: yushuwen@sdu.edu.cn

**【Abstract】** Breast cancer, especially the advanced breast cancer, is a severe life threat to the female population. For patients who obtain complete or partial remission or stable disease after the first-line treatment, continuous maintenance therapy using efficacious and low-toxicity drugs probably yields more clinical benefits. This article reviewed the research progress on multiple aspects of maintenance treatment of advanced breast cancer including the pathogenesis and current interventions of breast cancer, summary and theoretical basis of maintenance treatment and commonly-used drugs in the maintenance therapy of advanced breast cancer, etc.

**【Key words】** Advanced breast cancer; Maintenance treatment

乳腺癌已经成为全世界女性发病率和病死率最高的恶性肿瘤，严重威胁着女性健康<sup>[1]</sup>。近年来，符合对肿瘤患者进行长期治疗管理原则的肿瘤维持治疗受到人们越来越多的关注和认可<sup>[2-3]</sup>。目前已有一些临床试验及回顾性分析证明了维持治疗可使晚期乳腺癌患者临床获益更多<sup>[4-5]</sup>。但

维持治疗适应证的确定、方案的选择及最佳治疗疗程等仍待进一步的探讨。

## 一、理论基础

### 1. 乳腺癌发病及治疗现状

乳腺癌的发病率与地区的经济发展水平密切相关。在全球范围内，北美洲和大洋洲的发病率

DOI: 10.3969/j.issn.0253.9802.2017.09.001

作者单位：250012 济南，山东大学药学院（董鹏欣，俞淑文），在读研究生（董鹏欣）；250013 济南，山东大学附属济南市中心医院（俞淑文）

通讯作者，俞淑文，E-mail: yushuwen@sdu.edu.cn

最高,亚洲和非洲的发病率相对较低。在我国,乳腺癌在城市中的发病率位居女性恶性肿瘤的第 2 位,在农村中为第 5 位。在香港、北京、上海等经济发达的大都市,乳腺癌的发病率已上升至女性恶性肿瘤的第 1 位<sup>[6]</sup>。随着经济的发展和生活水平的提高,我国乳腺癌的发病率将会进一步升高。

目前,随着早期诊断手段的进步和综合治疗方法的推广,早期乳腺癌已经成为可以治愈的疾病。I 期乳腺癌患者的术后 5 年生存率可达 85%~95%。但在我国,转移性乳腺癌患者仍是乳腺癌患者群体的主体,而这部分患者的平均生存时间仅为 18~30 个月<sup>[7]</sup>。2003 年,WHO 提出将恶性肿瘤看作一种慢性疾病。2011 年,在圣安东尼奥举行的国际乳腺病大会上,世界医学专家就将晚期乳腺癌作为“慢性病”进行长期治疗和管理进一步达成共识。这与维持治疗的理论不谋而合。基于晚期乳腺癌的“慢性病”和“维持治疗”理念,有学者提出“晚期乳腺癌全程管理治疗模式”,以长期小剂量的维持治疗取代传统的被动等待疾病进展的治疗策略,使患者实现长期带瘤生存,真正达到“提高生存质量,延长生存时间”的治疗目的。

## 2. 肿瘤维持治疗概述

维持治疗通常是指患者已完成预定周期数的一线化学治疗,并达到完全缓解、部分缓解或疾病稳定后,继续使用毒性低、疗效好的药物进行治疗,直到出现疾病进展或到达某个设定的时间点。近年来,维持治疗广泛应用于恶性肿瘤的治疗,其在白血病中的疗效已得到验证,在非小细胞肺癌、结直肠癌、乳腺癌、卵巢癌等实体瘤治疗中的优势也逐渐显现。维持治疗的模式包括继续维持治疗和换药维持治疗。前者是指一线治疗结束后继续使用原化学治疗方案中的至少 1 种药物进行维持化学治疗;后者是指在一线化学治疗结束后立即更换使用另一种可能没有潜在交叉耐药的新化学治疗药<sup>[8]</sup>。

维持治疗的理论基础包括:①随着时间的延长,肿瘤细胞对化学治疗药物的耐药现象增加。因此尽早使用无交叉耐药的化学治疗药可以在耐药出现之前杀死更多的肿瘤细胞,清除微小转移灶。②一线治疗结束后,患者疾病缓解或疾病稳定,此时患者体内的肿瘤负荷较小,活性较低,

更有利于维持治疗的药物发挥疗效,减少肿瘤的复发和转移。③在肿瘤治疗过程中,机体常常处于免疫抑制状态,使肿瘤易复发。使用生物反应调节剂进行维持治疗能延长患者生存期并改善生活质量。④近年来出现了一些高效低毒的化学治疗药物、内分泌治疗药物和分子靶向药物,机体可耐受长期应用带来的不良反应,从而使维持治疗成为可能<sup>[9]</sup>。

## 二、晚期乳腺癌维持治疗常用药物的研究进展

### 1. 卡培他滨

卡培他滨是最早被美国 FDA 批准用于治疗乳腺癌的药物之一,它是一种新型氟尿嘧啶衍生物,在人体内经逐级酶联反应转化为 5-氟尿嘧啶(5-FU),能特异性杀伤肿瘤细胞而对正常组织细胞损伤较小<sup>[10]</sup>。目前卡培他滨对复发转移性乳腺癌的疗效已被多项临床试验证实。Si 等<sup>[11]</sup>对完成以卡培他滨为基础的一线联合化学治疗后未发生疾病进展的 87 例转移性乳腺癌患者进行了回顾性分析,将其中 50 例纳入卡培他滨维持治疗组(CMT 组),其余 37 例纳入非维持治疗组(non-CMT 组)。CMT 组临床获益率有显著优势(86% vs. 54.1%,  $P=0.001$ )。CMT 组完整治疗的中位疾病进展时间(TTP)是 9.43 个月,non-CMT 组是 4.5 个月( $P=0.004$ )。该研究表明卡培他滨维持治疗可提高晚期乳腺癌患者的临床获益率并延缓疾病进展时间。Liang 等<sup>[12]</sup>对 79 例转移性乳腺癌患者进行了回顾性研究,这些患者均接受了多西他赛+卡培他滨(TX 方案)一线化学治疗后疾病得到控制,其中 39 例接受了卡培他滨单药维持治疗,40 例接受了激素替代疗法维持治疗。全部患者中 49 例之前没有接受过内分泌姑息治疗,包括卡培他滨组 22 例和激素组 27 例。2 组之间从维持治疗开始的无进展生存期(PFS)有统计学差异,卡培他滨组为 6.1 个月,激素组为 11.5 个月( $P=0.045$ )。另外有 30 例患者在 TX 方案化学治疗前接受过内分泌姑息治疗,包括卡培他滨组 17 例和激素组 13 例,2 组间从维持治疗开始的 PFS 同样有统计学差异,分别是 7.5 个月和 4.1 个月( $P=0.043$ )。该研究提示,对于之前已经经历激素替代疗法一线姑息治疗的转移性乳腺癌患者来说,与激素替代疗法维持治疗相比,卡培他滨维持治

疗可能提供更佳的疗效。Surmeli 等<sup>[13]</sup>在对接受 TX 方案一线治疗得到疾病控制后继续进行卡培他滨单药维持治疗的表皮生长因子受体-2 (HER-2) 阴性转移性乳腺癌患者进行亚组分析时发现, 没有内脏转移的患者比有内脏转移的患者有更长的 PFS, 分别为 14.3 个月和 4.3 个月 ( $P<0.016$ )。在以上研究中, 卡培他滨维持治

疗组与对照组间的不良反应发生率均无显著差异。对于晚期乳腺癌患者, 卡培他滨维持治疗是一种安全有效的治疗方法, 尤其对之前经历过激素替代疗法一线姑息治疗的患者和没有内脏转移的患者疗效更好。部分临床研究的数据见表 1。

表 1  
卡培他滨维持治疗与非卡培他滨维持治疗晚期乳腺癌对照的临床研究

研究 (年)	病例数		中位 PFS (月)		中位 TTP (月)		总缓解率 (%)	
	CMT 组	non-CMT 组	CMT 组	non-CMT 组	CMT 组	non-CMT 组	CMT 组	non-CMT 组
Si 等 <sup>[11]</sup> (2013)	50	37	NA		9.43	4.5	NA	
Liang 等 <sup>[14]</sup> (2014)	32	23	10.1	6.7	NA		NA	
Dong 等 <sup>[15]</sup> (2015)	54	28	8.4	5.6	NA		29.7	3.6

注: NA 为不适用

2. 曲妥珠单抗

大约有 20%~25% 的乳腺癌患者呈 HER-2 过表达或基因扩增, 即为 HER-2 阳性患者。此类患者肿瘤恶性程度高, 疾病进展迅速, 无病生存期和总生存期缩短。曲妥珠单抗是一种人源化单克隆抗体, 靶向作用于酪氨酸蛋白激酶受体, 是第 1 个明确针对 HER-2 阳性乳腺癌的单克隆抗体<sup>[16]</sup>。Cheng 等<sup>[17]</sup>对 10 例接受过大剂量化学治疗和自体造血干细胞移植的 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者进行了研究, 移植前的预处理化学治疗方案包括环磷酰胺、卡莫司汀和塞替派。化学治疗后 1 例完全缓解, 6 例部分缓解, 3 例疾病稳定。进行自体造血干细胞移植后, 全部患者接受了负荷剂量的曲妥珠单抗治疗, 持续 1 年或至疾病进展。在开始接受曲妥珠单抗治疗 3 周后同时开始使用紫杉醇。10 例患者的中位 PFS 是 441 d, 中位总生存期是 955 d。该研究发表时, 仍有 3 例处于疾病稳定状态, 其中 1 例自移植后已保持疾病无进展 2 526 d。Syrios 等<sup>[18]</sup>在 2010 年发表的病例报告中介绍了 1 例 34 岁的高加索女性患者, 其 HER-2 阳性, 曾接受乳房切除术且发生乳腺癌肝转移, 在接受曲妥珠单抗 (赫赛汀)、长春瑞滨、吉西他滨联合化学治疗后获得完全缓解, 继续接受曲妥珠单抗维持治疗 7 年, 保持完全缓解。以上研究结果提示曲妥珠单抗维持治疗可能会使晚期乳腺癌患者临床获益更多, 但均为非对照研究, 结果的说服力不强, 因此仍需行大规模随机临床试验加以确证。

3. 内分泌治疗

内分泌药物因其使用方便、疗效确切且毒性小而被广泛应用于转移性乳腺癌的治疗。目前公认, 如果患者年龄超过 35 岁、术后无病生存期超过 2 年、骨和软组织转移、无症状的内脏转移、雌激素受体 (ER) 或孕激素受体 (PR) 阳性, 可首选内分泌治疗。Roviello 等<sup>[19]</sup>在 2015 年发表了 1 篇病例报告, 1 例 47 岁已绝经的高加索患者于 2008 年入院, 诊断为乳腺癌肺转移并多发骨转移, 考虑到患者尚年轻, 予全乳切除术和腋窝同侧淋巴结清扫, 患者在接受 6 周期表柔比星 + 紫杉醇 + 唑来膦酸一线化学治疗后, CT 检查显示疾病进展。随后进行二线化学治疗。使用多西他赛 + 贝伐单抗 + 唑来膦酸化学治疗 6 周期后病情缓解, 因此又进行了 4 周期多西他赛 + 贝伐单抗化学治疗。随后从 2009 年 10 月开始进行贝伐单抗 + 他莫昔芬维持治疗, 直至 2014 年 4 月疾病进展。该研究提示贝伐单抗 + 他莫昔芬维持治疗可能会使晚期乳腺癌患者获益。齐帆<sup>[20]</sup>的研究共入组 118 例 HR 阳性、HER-2 阴性的晚期乳腺癌患者, 将应用含卡培他滨的联合化学治疗方案后获得完全缓解、部分缓解或疾病稳定者分为卡培他滨维持治疗组 (65 例) 和内分泌维持治疗组 (53 例)。内分泌组从联合治疗至疾病进展的 PFS 为 13.6 个月, 优于卡培他滨组的 9.4 个月 ( $P=0.02$ )。内分泌组从维持治疗至疾病进展的 PFS 为 8.1 个月, 优于卡培他滨组的 4.7 个月 ( $P=0.03$ )。亚组分析显示小于

50 岁组 ( $P = 0.004$ )、绝经前组 ( $P = 0.03$ )、无内脏转移组 ( $P = 0.04$ )，ER 和 PR 共阳性组 ( $P = 0.02$ ) 接受内分泌维持治疗较接受卡培他滨维持治疗的 PFS 长。该研究证实，对于 HR 阳性、HER-2 阴性的晚期乳腺癌患者，采用含卡培他滨的联合化学治疗有效后换用内分泌维持治疗可能获益更大，尤其是对于小于 50 岁、绝经前、无内脏转移及 ER 和 PR 共阳性的患者。

#### 4. 长春瑞滨

长春瑞滨是一种半合成的长春花生物碱，主要作用于分裂期微管蛋白，能够抑制肿瘤细胞血管生成，广泛用于实体瘤的治疗<sup>[21]</sup>。长春瑞滨单药治疗转移性乳腺癌已被证实有效，且耐受性良好<sup>[22]</sup>。De Iuliis 等<sup>[23]</sup>对 32 例老年晚期乳腺癌患者进行了口服长春瑞滨节拍性治疗。患者隔日服药，直到疾病进展或出现不能耐受的不良反应。结果治疗期间患者无出现 3 级和 4 级不良反应。总缓解率为 68.7%，包括 6 例 (18.8%) 完全缓解，16 例 (50.0%) 部分缓解，6 例 (18.8%) 疾病稳定，疾病控制率达 87.4%。患者的中位随访时间为 12 个月，中位 PFS 为 9.2 个月。长春瑞滨可以作为单药使用，也可与抑制血管生成的靶向药如贝伐单抗联合使用。Curigliano 等<sup>[24]</sup>在贝伐单抗的基础上相继或同时采用口服长春瑞滨和卡培他滨治疗胸壁淋巴结转移的复发性乳腺癌患者，有效率分别为 25% 和 28%，证明口服长春瑞滨、卡培他滨和贝伐单抗联合使用对晚期乳腺癌患者有效。以上研究表明，长春瑞滨服用方便、毒性低、疗效好，在晚期乳腺癌的维持治疗中有着广阔的应用前景。

#### 5. 其他

随着维持治疗的优势逐渐显现，越来越多学者开始探索不同抗肿瘤药物用于乳腺癌维持治疗的有效性和安全性。Nasr 等<sup>[25]</sup>在一项三期临床研究中将甲氨蝶呤和环磷酰胺用于维持治疗，研究共纳入了 158 例三阴性 (ER、PR、HER-2 均阴性) 乳腺癌患者。第 1 组 (78 例) 接受了 3 周期表柔比星化学治疗，之后又接受了 3 周期多西他赛和卡铂联合化学治疗，随后使用节拍性甲氨蝶呤和环磷酰胺维持治疗 1 年。第 2 组 (80 例) 在接受了 3 周期表柔比星化学治疗后又接受了 3 周期多西他赛化学治疗。2 组的中位无病生存期分别为 28 个月和 24 个月 ( $P = 0.05$ )，中

位总生存期分别为 37 个月和 29 个月 ( $P = 0.04$ )。该研究证实了甲氨蝶呤和环磷酰胺用于乳腺癌维持治疗具有显著疗效。另外尚有紫杉醇脂质体和中药联合常规治疗用于晚期乳腺癌患者维持治疗的报道。

#### 三、结 语

随着医学的进步，越来越多的新方法被运用到乳腺癌的治疗当中。通过长期应用小剂量低毒药物的维持治疗，能在耐药之前清除微小转移灶，表现出较好的应用前景。已有临床研究对卡培他滨、曲妥珠单抗等药物用于乳腺癌维持治疗的有效性和安全性进行评价。对于晚期乳腺癌的维持治疗，仍需行大规模多中心临床试验作进一步的研究，以使更多患者从中获益。

#### 参 考 文 献

- [1] Qin Y, Zhou Y, Zhang X, Wei X, He J. Sleep duration and breast cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer Suppl*, 2014, 134 (5): 1166-1173.
- [2] Cai H, Lin Y, Li W, Li X. Maintenance treatment with different strategies in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Lung Cancer*, 2013, 14 (4): 333-341.
- [3] Zerra P, Bergsagel J, Keller FG, Lew G, Pauly M. Maintenance treatment with low-dose mercaptopurine in combination with allopurinol in children with acute lymphoblastic leukemia and mercaptopurine-induced pancreatitis. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 63 (4): 111-112.
- [4] Cecconetto L, Casadei GA, Tenti E, Maltoni R, Bravaccini S, Oboldi D, Zoli W, Serra P, Donati C, Sarti S, Amadori D, Rocca A. Long-term complete response in a patient with liver metastases from breast cancer treated with metronomic chemotherapy. *Tumori*, 2014, 100 (3): e79-e82.
- [5] Molassiotis A. A randomized, controlled trial of acupuncture self-needling as maintenance therapy for cancer-related fatigue after therapist-delivered acupuncture. *Ann Oncol*, 2013, 24 (6): 1645-1652.
- [6] 郑莹, 吴春晓, 张敏璐. 乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征. *中国癌症杂志*, 2013, 23 (8): 561-569.
- [7] Zhang J, Li X, Huang R, Feng WL, Kong YN, Xu F, Zhao L, Song QK, Li J, Zhang BN, Fan JH, Qiao YL, Xie XM, Zheng S, He JJ, Wang K. A nomogram to predict the probability of axillary lymph node metastasis in female patients with breast cancer in China: a nationwide, multicenter, 10-year epidemiological study. *Oncotarget*, 2016 Nov 12. doi: 10.18632/oncotarget.13330. [Epub ahead of print]
- [8] Han K, Claret L, Sandler A, Das A, Jin J, Bruno R. Modeling and simulation of maintenance treatment in first-line non-small cell lung cancer with external validation. *BMC Cancer*, 2016,

- 16 (1): 473.
- [9] André N, Banavali S, Snihur Y, Pasquier E. Has the time come for metronomics in low-income and middle-income countries? *Lancet Oncol*, 2013, 14 (6): e239-e248.
- [10] Zhu JJ, Shan JJ, Sun LB, Qiu WS. Study of the radiotherapy sensitization effects and mechanism of capecitabine (Xeloda) against non-small-cell lung cancer cell line A549. *Genet Mol Res*, 2015, 14 (4): 16386-16391.
- [11] Si W, Zhu YY, Li Y, Gao P, Han C, You JH, Linghu RX, Jiao SC, Yang J. Capecitabine maintenance therapy in patients with recurrent or metastatic breast cancer. *Braz J Med Biol Res*, 2013, 46 (12): 1074-1081.
- [12] Liang X, Yan Y, Wang L, Song G, Di L, Jiang H, Wang C, Li H. First-line chemotherapy with docetaxel plus capecitabine followed by capecitabine or hormone maintenance therapy for the treatment of metastatic breast cancer patients. *Oncol Lett*, 2015, 9 (2): 987-993.
- [13] Surmeli ZG, Varol U, Cakar B, Degirmenci M, Arslan C, Piskin GD. Capecitabine maintenance therapy following docetaxel/capecitabine combination treatment in patients with metastatic breast cancer. *Oncol Lett*, 2015, 10 (4): 2598-2602.
- [14] Xu L, Di L, Song G, Yan Y, Wang C, Jiang H, Li H. Capecitabine maintenance therapy for XT chemotherapy-sensitive patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Chin J Cancer Res*, 2014, 26 (5): 550-557.
- [15] Dong G, Yan J, Wang X, Li S, Wang C, Shi Y, Tong Z. The comparison of maintenance treatment with capecitabine (CMT) and non-maintenance treatment with capecitabine (non-CMT) in patients with metastatic breast cancer. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8 (5): 8283-8287.
- [16] Ban M, Viculin J, Tomic S, Capkun V, Strikic A, Mise BP. Retrospective analysis of efficacy of trastuzumab in adjuvant treatment of HER 2 positive early breast cancer-single institution experience. *Neoplasma*, 2016, 63 (5): 761-767.
- [17] Cheng YC, Rondón G, Anderlini P, Khouri IF, Champlin RE, Ueno NT. Paclitaxel and trastuzumab as maintenance therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer who underwent high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *J Cancer*, 2013, 4 (8): 679-685.
- [18] Syrios J, Dokou A, Tsavaris N. Sustained complete remission of human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer in the liver during long-term trastuzumab (Herceptin) maintenance therapy in a woman; a case report. *J Med Case Rep*, 2010, 4: 401.
- [19] Roviello G, Francini E, Perrella A, Laera L, Mazzei MA, Guerini S. Five years of stable disease with maintenance therapy using bevacizumab and tamoxifen in a patient with metastatic breast cancer. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16 (4): 493-497.
- [20] 齐帆. 晚期乳腺癌维持治疗的优化及循环肿瘤 DNA 在临床应用的探索性研究. 军事医学科学院, 2015: 12-17.
- [21] 姜华, 李玺, 黄勇, 邱万寿, 刘瑞磊, 吴琰瑒, 黄泽楠, 刘仁斌. 吉西他滨联合长春瑞滨用于乳腺癌二线新辅助化学治疗的观察. *新医学*, 2012, 43 (9): 631-634.
- [22] Xu YC, Wang HX, Tang L, Ma Y, Zhang FC. A systematic review of vinorelbine for the treatment of breast cancer. *Breast J*, 2013, 19 (2): 180.
- [23] De Iuliis F, Salerno G, Taglieri L, Lanza R, Scarpa S. On and off metronomic oral vinorelbine in elderly women with advanced breast cancer. *Tumori J*, 2015, 101 (1): 30-35.
- [24] Curigliano G, Bagnardi V, Bertolini F, Alcalay M, Locatelli MA, Fumagalli L, Rabascio C, Calleri A, Adamoli L, Criscitello C, Viale G, Goldhirsch A. Antiangiogenic therapy in recurrent breast cancer with lymphangitic spread to the chest wall: a randomized phase II trial of bevacizumab with sequential or concurrent oral vinorelbine and capecitabine. *Breast*, 2015, 24 (3): 263.
- [25] Nasr KE, Osman MA, Elkady MS, Ellithy MA. Metronomic methotrexate and cyclophosphamide after carboplatin included adjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer: a phase III study. *Ann Transl Med*, 2015, 3 (19): 284.

(收稿日期: 2017-03-29)

(本文编辑: 洪悦民)