

• 论著—临床研究 •

Ph⁺ 急性 B 淋巴细胞白血病行 CAR-T 细胞治疗后 接受异基因造血干细胞移植或酪氨酸激酶 抑制剂的疗效及安全性分析^{*}

施艺^{1,2} 薛磊² 许倩文² 徐慧² 刘欣² 朱小玉² 刘会兰² 孙自敏² 王兴兵^{1,2}

【摘要】 目的:回顾性分析费城染色体阳性急性 B 淋巴细胞白血病(Ph⁺ acute B-lymphocytic leukemia, Ph⁺ B-ALL)患者行靶向 CD19 的嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)治疗达完全缓解后,采用随访观察、酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)维持治疗或异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)巩固治疗的疗效及安全性。**方法:**收集 2017—2021 年行自体 CD19 CAR-T 细胞治疗并获得完全缓解的 Ph⁺ B-ALL 患者 22 例,根据 CAR-T 细胞治疗达完全缓解后治疗方式不同分为 3 组:随访观察组(5 例),CAR-T+TKIs 组(11 例),CAR-T+移植组(6 例),比较各组的总生存期、无复发生存期及不良反应。**结果:**22 例患者中男女各 11 例,中位年龄 34(7~66)岁。随访观察组、CAR-T+TKIs 组、CAR-T+移植组的中位生存时间分别为 9.7(95%CI 9.06~10.34)个月、17.1(95%CI 9.98~24.22)个月、56.8(95%CI 38.63~74.97)个月,1 年无复发生存率分别为 0、45.5%、100%。在安全性方面,移植后共 4 例出现急性移植物抗宿主病,1 例出现慢性移植物抗宿主病,不良反应均可控,无移植相关死亡,CAR-T+TKIs 组无严重的药物相关不良反应。**结论:**Ph⁺ ALL 行 CAR-T 细胞治疗后达完全缓解的患者,口服 TKIs 维持治疗或进行 allo-HSCT 可改善长期生存;与口服 TKIs 维持治疗相比,allo-HSCT 能进一步降低早期复发风险。

【关键词】 费城染色体;急性 B 淋巴细胞白血病;嵌合抗原受体 T 细胞;异基因造血干细胞移植;酪氨酸激酶抑制剂

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.11.004

[中图分类号] R733.71 [文献标志码] A

Efficacy and safety analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation or tyrosine kinase inhibitors after CAR-T cell therapy for Philadelphia chromosome-positive acute B lymphoblastic leukemia

SHI Yi^{1,2} XUE Lei² XU Qianwen² XU Hui² LIU Xin² ZHU Xiaoyu²
LIU Huilan² SUN Zimin² WANG Xingbing^{1,2}

(¹Department of Hematology, Anhui Provincial Hospital Affiliated of Anhui Medical University, Hefei, 230001, China; ²Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China)

Corresponding author: WANG Xingbing, E-mail: wangxingbing@ustc.edu.cn

Abstract Objective: To analyze the efficacy and safety of follow-up observation, tyrosine kinase inhibitors (TKIs), or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(allo-HSCT) in patients with Philadelphia chromosome-positive acute B lymphoblastic leukemia(Ph⁺ B-ALL) who received CD19 chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy to achieve complete remission(CR). **Methods:** From 2017 to 2021, 22 patients with Ph⁺ B-ALL who achieved CR after receiving autologous CD19 CAR-T cell therapy were divided into follow-up observation group(5 cases), CAR-T+TKIs group(11 cases) and CAR-T+HSCT group(6 cases). The overall survival, relapse-free survival and adverse events were compared among the groups. **Results:** Among the 22 patients in this study, 11 cases were male and 11 cases were female, with a median age of 34(7-66) years old. The median overall survival in follow-up observation group, CAR-T+TKIs group and CAR-T+HSCT group were 9.7(95%CI 9.06-

^{*}基金项目:国家自然科学基金(No:82170221)

¹安徽医科大学附属医院血液科(合肥,230001)

²中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)血液科

通信作者:王兴兵, E-mail: wangxingbing@ustc.edu.cn

引用本文:施艺,薛磊,许倩文,等. Ph⁺ 急性 B 淋巴细胞白血病行 CAR-T 细胞治疗后接受异基因造血干细胞移植或酪氨酸激酶抑制剂的疗效及安全性分析[J]. 临床血液学杂志, 2023, 36(11): 779-783. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.11.004.

10.34) months, 17.1(95%CI 9.98-24.22) months, and 56.8(95%CI 38.63-74.97) months, respectively, and the 1-year relapse-free survival were 0, 45.5% and 100%, respectively. In terms of safety, 4 cases of acute graft-versus-host disease and 1 case of chronic graft-versus-host disease occurred after transplantation, and the adverse events were all controllable, with no transplant-related death. There were no serious drug-related adverse events in the CAR-T+TKIs group. **Conclusion:** TKIs maintenance therapy or allo-HSCT improves long-term survival in Ph⁺ B-ALL patients who achieve CR after CAR-T cell therapy. Compared to the maintenance therapy with TKIs, allo-HSCT provides a further reduction in the risk of early relapse.

Key words Philadelphia chromosome; acute B lymphoblastic leukemia; chimeric antigen receptor T-cell; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; tyrosine kinase inhibitors

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是常见的血液系统恶性肿瘤之一,费城染色体阳性(Ph⁺)ALL在危险度分层中属于高危组,预后较差,青少年 ALL 中发病率占 5%~15%,在成人中占 30%~40%。Ph⁺ ALL 患者传统的治疗方式包括化疗、酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)药物治疗及异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)等。但 Ph⁺ ALL 患者的预后较差,尤其是复发难治患者缺乏有效的治疗策略^[1]。嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)治疗作为一种新兴的治疗技术,近年来在血液系统恶性肿瘤中取得了迅速的进展^[2-5]。研究表明, CAR-T 细胞治疗复发难治 ALL 的完全缓解(complete remission, CR)率达 70%~90%^[6-10]。我们的前期研究结果提示 Ph⁺ ALL 患者行 CAR-T 细胞治疗达 CR 后口服 TKIs 维持治疗可降低复发风险,但 6 个月复发率为 44.4%^[11],长期生存有待进一步提高。目前对于 Ph⁺ ALL 患者 CAR-T 细胞治疗达 CR 后桥接 allo-HSCT 能否进一步降低复发风险尚不明确。因此,我们回顾分析了 Ph⁺ ALL 患者在 CAR-T 细胞治疗达 CR 后随访观察、接受 TKIs 治疗或 allo-HSCT 的疗效及安全性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

选取 2017 年 1 月 1 日—2021 年 12 月 31 日中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)行 CAR-T 细胞治疗后达微小残留病(minimal residual disease, MRD)阴性 CR(应用流式细胞术无可检测的骨髓原始细胞,且没有髓外浸润或活动性中枢神经系统白血病)的复发难治 Ph⁺ ALL 患者 22 例作为研究对象。所有患者在输注 CAR-T 细胞前均进行 FC 方案预处理(氟达拉滨 30 mg/m²/d×3 d+环磷酰胺 300 mg/m²/d×3 d)。一般在预处理化疗结束 1~3 d 后输注鼠源 CD19 CAR-T 细胞,共刺激结构域为 CD28。本研究经安徽省立医院伦理委员会批准(批件号 2016-101),所有患者或其家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 分组

根据患者在 CAR-T 细胞治疗达 CR 后的治疗

方式不同分成 3 组: CAR-T 细胞输注后未接受其他治疗(随访观察组, 5 例); TKIs 药物维持治疗(CAR-T+TKIs 组, 11 例); 接受 allo-HSCT(CAR-T+移植组, 6 例)。

1.2.1 TKIs 维持治疗方案 CAR-T+TKIs 组患者在 CAR-T 细胞输注后血常规稳定后, 不论患者 BCR-ABL 基因定量水平多少均开始服用 TKIs(达沙替尼 100 mg/d、尼洛替尼 400 mg/d 或普纳替尼 45 mg/d), 并根据患者血液学及非血液学不良反应调整用药。

1.2.2 allo-HSCT CAR-T+移植组患者在 CAR-T 细胞输注达 MRD 阴性 CR 后进行 allo-HSCT。其中 5 例为非血缘脐血移植, 1 例为同胞半相合造血干细胞移植, 在移植后根据患者情况加用 TKIs 药物, 并根据患者血液学及非血液学不良反应调整用药。患者采用环孢素、吗替麦考酚酯联合短程甲氨蝶呤预防移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)。具体剂量及应用时间由医生根据患者疾病状态和移植相关情况确定。

1.3 随访及观察终点

所有患者随访至 2023 年 3 月 31 日, 总生存期(overall survival, OS)定义为输注 CAR-T 细胞当天至任何原因导致死亡或末次随访的时间, 无复发生存期(relapse-free survival, RFS)定义为输注 CAR-T 细胞当天至疾病复发、任何原因导致死亡或末次随访的时间。

1.4 统计学处理

使用 SPSS 26.0 和 GraphPad Prism 9 进行数据分析和绘图。符合正态分布的连续型变量以 $\bar{X} \pm S$ 表示, 多组间比较采用方差分析; 非正态分布的连续型变量以中位数(上四分位数, 下四分位数)表示, 采用 Kruskal-Wallis 检验; 分类变量以例(%)表示, 采用 Fisher 检验; 生存分析采用 Kaplan-Meier 分析; 以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征

22 例 CAR-T 细胞治疗后达 CR 的复发难治 Ph⁺ ALL 患者纳入本研究, 其中男女各 11 例, 中位年龄 34(7~66)岁, p190 Ph⁺ ALL 18 例, p210 Ph⁺ ALL 3 例, p190/p210 Ph⁺ ALL 1 例。3 例在

CAR-T 细胞治疗前接受过 allo-HSCT;6 例合并非活动性中枢神经系统白血病。CAR-T 细胞输注前骨髓原始细胞比例的中位数为 70.5%(0.5%~90.0%)。输注 CAR-T 细胞剂量的中位数为 $0.7 \times 10^6/\text{kg}$ ($0.5 \times 10^6/\text{kg} \sim 1.0 \times 10^6/\text{kg}$)。22 例患者根据治疗方式不同分成 3 组:5 例患者随访观察,即随访观察组(因经济原因或个人意愿未接受 TKIs 或 allo-HSCT);11 例患者接受 TKIs 维持治

疗,即 CAR-T+TKIs 组(采用达沙替尼维持治疗的患者 9 例,尼洛替尼和普纳替尼维持治疗的患者各 1 例);6 例患者接受 allo-HSCT,即 CAR-T+移植组(5 例为非血缘脐血移植,1 例为同胞半相合造血干细胞移植)。3 组患者在 CAR-T 细胞输注前移植史、髓外病变、骨髓原始细胞比例等方面差异均无统计学意义,3 组患者基线特征比较见表 1。

表 1 CAR-T 细胞治疗前 3 组患者基线特征比较

基线特征	CAR-T+移植组(6 例)	CAR-T+TKIs 组(11 例)	随访观察组(5 例)	统计量	P
年龄/岁	38(13, 75, 44)	31(20, 49)	39(33, 50)	0.584	0.567
性别/例(%)				4.248	0.153
男	5(83.3)	5(45.5)	1(20.0)		
女	1(16.7)	6(54.5)	4(80.0)		
复发次数/例(%)				1.086	0.737
<2	3(50.0)	4(36.4)	1(20.0)		
≥2 或未缓解	3(50.0)	7(63.6)	4(80.0)		
CAR-T 前移植史/例(%)	0	2(18.2)	1(20.0)	1.340	0.571
骨髓原始细胞比例/%	70.5(12.0, 83.0)	60.3(38.6, 74.8)	78.8(23.4, 87.3)	1.545	0.462
髓外病变/例(%)	2(33.3)	2(18.2)	2(40.0)	1.256	0.569

2.2 生存结果

截至随访结束,中位随访时间为 18.75(95%CI 18.2~36.2)个月。随访观察组 5 例患者均死亡,其中 4 例死于原发病复发,1 例死于感染;CAR-T+TKIs 组 11 例患者中 3 例存活,8 例死于原发病复发;CAR-T+移植组 6 例患者中 3 例存活,2 例死于原发病复发,1 例死于急性肝衰竭。随访观察组、CAR-T+TKIs 组、CAR-T+移植组的中位 OS 分别为 9.7(95%CI 9.06~10.34)个月、17.1(95%CI 9.98~24.22)个月、56.8(95%CI 38.63~74.97)个月,1 年 RFS 率分别为 0、45.5%、100%,3 组间 OS、RFS 比较差异均有统计学意义($P=0.009$ 、 0.020),见图 1、图 2。

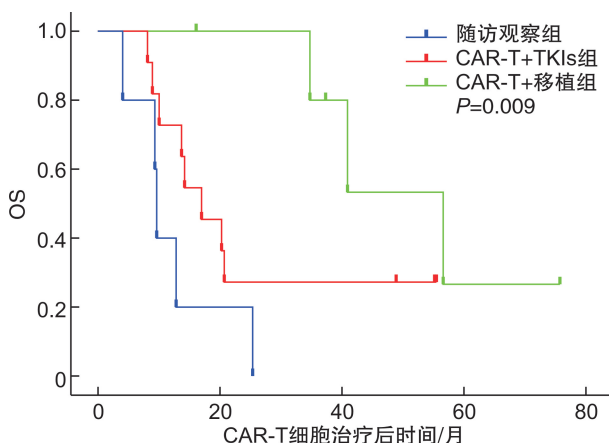


图 1 随访观察组、CAR-T+TKIs 组及 CAR-T+移植组患者 OS 比较

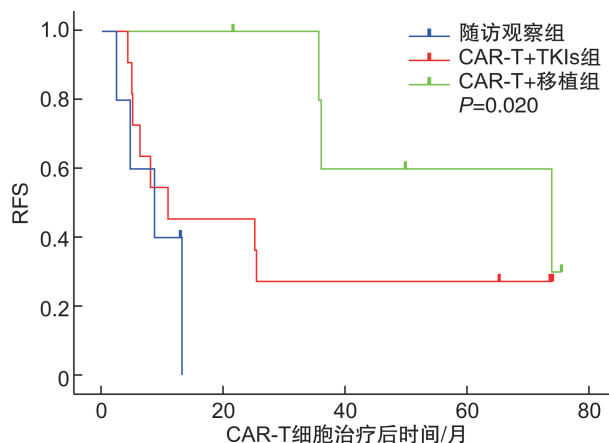


图 2 随访观察组、CAR-T+TKIs 组及 CAR-T+移植组患者 RFS 比较

2.3 不良反应

CAR-T+TKIs 组患者中血液学不良反应最为常见,3 例出现 I~II 级血液学毒性,1 例出现 III 级血液学毒性,经对症处理后好转;非血液学不良反应方面,多为 I~II 级,常见为腹泻、头痛、乏力、恶心、肝损害、水肿、胸腔积液,1 例服用达沙替尼期间出现头痛,不能耐受,调整剂量为 50 mg/d 后逐渐好转,未观察到严重水肿及胸腔积液,未出现非复发死亡。CAR-T+移植组患者中 4 例发生 I~IV 度急性 GVHD,1 例发生慢性 GVHD,均于治疗后好转,无移植相关死亡。

3 讨论

近年来,CAR-T 细胞治疗在复发难治 Ph⁺

ALL 患者中获得了较高的 CR 率,我们的前期研究结果提示 CR 率可达 92.9%^[11]。然而,由于肿瘤细胞的抗原逃逸、CAR-T 细胞的功能受损和数量减少以及骨髓的抑制性微环境,通过 CAR-T 细胞治疗达到 CR 的患者仍有很高的复发风险^[12-17]。因此,CAR-T 细胞治疗后如何降低复发风险以实现持久缓解仍然是亟需解决的问题。CAR-T 细胞治疗达 CR 后桥接 allo-HSCT 能否进一步降低复发风险以提高长期生存尚未达成共识,为此我们回顾了分析了在 CAR-T 细胞治疗达 CR 后随访观察、口服 TKIs 药物维持治疗或接受 allo-HSCT 巩固治疗患者的结果,旨在观察其疗效及安全性,从而为 CAR-T 细胞治疗后达 CR 的 Ph⁺ ALL 患者提供更佳的治疗策略。

本研究中,随访观察组 5 例患者因各种原因均未口服 TKIs 维持治疗或进行 allo-HSCT(1 例既往接受过移植,3 例合并 T315I 突变,1 例因经济因素放弃 TKIs 药物治疗或 allo-HSCT),与口服 TKIs 维持治疗或接受巩固性移植患者比较,OS、RFS 等生存结果较差。我们的前期研究结果提示 CAR-T 细胞治疗达 CR 后加用 TKIs 药物维持治疗可改善短期疗效,但早期复发风险较高^[11]。有研究表明 Ph⁺ ALL 患者在 CAR-T 细胞治疗后接受 allo-HSCT 的 CR/CRi 患者 2 年 OS 率为 58.9%,明显优于 CAR-T 细胞治疗后未接受移植的 CR/CRi 患者(其 2 年 OS 率为 22.7%);并且在单因素及多因素分析中显示,CAR-T 细胞治疗后 MRD 阴性 CR 和 allo-HSCT 是 OS、无白血病生存期的独立预后因素^[18]。一项 CAR-T 细胞治疗复发难治 ALL 后巩固 allo-HSCT 的研究中也提到,输注前 MRD 低(采用流式细胞术检测<5%)且伴有预后不良标志物(包括 BCR-ABL1、MLL/AF4、TP53 和 E2A/PBX1)的患者在接受 allo-HSCT 后无事件生存期会延长^[19]。Zhang 等^[20]研究的 CAR-T 细胞治疗具有高危分子生物学特征的 B-ALL 患者的结果显示,CAR-T 细胞治疗后桥接移植 1 年 OS 率为 79.1%,而未接受巩固性移植的 CR 患者 1 年 OS 率仅为 32.0%。本研究中 CAR-T+移植组中位 OS 为 56.8 个月,与 CAR-T+TKIs 组的 17.1 个月相比延长,巩固性移植 1 年 RFS 率高于 TKIs 维持治疗(100% vs 45.5%),2 组间中位 OS 及 1 年 RFS 率差异均有统计学意义($P=0.040,0.045$)。患者移植后根据情况加用 TKIs 药物,5 例口服 TKIs 维持治疗,截至随访终点,2 例存活,2 例死于原发病复发,1 例死于急性肝衰竭。我们的研究表明 CAR-T 细胞治疗后桥接移植可以进一步降低复发风险。由于本研病例数较少,对于 Ph⁺ ALL 患者在巩固性移植后口服 TKIs 维持治疗能否改善长期生存还需进一

步验证。

在安全性方面,CAR-T+TKIs 组未出现严重不良反应,CAR-T+移植组无移植相关死亡,不良反应均可控。需要注意的是,移植类型不同其发生不良反应的风险及程度也不同,研究表明脐血移植的 GVHD 风险比外周血造血干细胞移植和骨髓造血干细胞移植低^[21-24],本研究 CAR-T+移植组 6 例患者中,5 例患者为非血缘脐血移植,这可能是 GVHD 风险低的原因之一。

总之,Ph⁺ ALL 患者行 CAR-T 细胞治疗达 CR 后口服 TKIs 维持治疗或接受 allo-HSCT 可使生存获益,CAR-T 细胞治疗后桥接移植可进一步降低复发风险,但本研究样本量较少,上述结论仍需多中心前瞻性大规模随机临床对照研究以进一步确定。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] El Fakih R, Jabbour E, Ravandi F, et al. Current paradigms in the management of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in adults [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(2): 286-295.
- [2] 寇海明, 卢聪, 李成功, 等. 1 例难治性原发中枢弥漫大 B 细胞淋巴瘤 CAR-T 细胞治疗中的多学科联合诊治[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(9): 621-625.
- [3] 孙艳花, 孙艳丽, 崔景英, 等. 抗 CD19 嵌合抗原受体 T 细胞治疗复发难治 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的单中心临床研究[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(1): 41-45.
- [4] 茆诗源, 马瑞聪, 聂山林, 等. CART 细胞治疗患者住院期间心血管不良事件发生的危险因素分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(12): 1106-1111.
- [5] 董斐斐, 傅维佳, 秦永文, 等. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗的心血管毒性[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(1): 83-85.
- [6] Pan J, Yang JF, Deng BP, et al. High efficacy and safety of low-dose CD19-directed CAR-T cell therapy in 51 refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia patients [J]. *Leukemia*, 2017, 31(12): 2587-2593.
- [7] Davila ML, Riviere I, Wang X, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(224): 224ra25.
- [8] Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(16): 1507-1517.
- [9] Yang F, Yang X, Bao X, et al. Anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cells induce durable remission in relapsed Philadelphia chromosome-positive ALL with T315I mutation[J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(2): 429-436.
- [10] Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors

- for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults;a phase 1 dose-escalation trial[J]. *Lancet*,2015,385(9967):517-528.
- [11] 何彩霞,薛磊,强萍,等. CD19CAR-T 细胞治疗复发难治 Ph⁺急性 B 淋巴细胞白 14 例疗效及安全性[J]. *中华血液学杂志*,2020,41(6):490-494.
- [12] Wang J,Hu Y,Huang H. Acute lymphoblastic leukemia relapse after CD19-targeted chimeric antigen receptor T cell therapy[J]. *J Leukoc Biol*,2017,102(6):1347-1356.
- [13] Zhang LN,Song Y,Liu D. CD19 CAR-T cell therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: factors affecting toxicities and long-term efficacies [J]. *J Hematol Oncol*,2018,11(1):41.
- [14] Gauthier J,Bezerra ED,Hirayama AV,et al. Factors associated with outcomes after a second CD19-targeted CAR T-cell infusion for refractory B-cell malignancies[J]. *Blood*,2021,137(3):323-335.
- [15] Park JH,Rivière I,Gonen M,et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*,2018,378(5):449-459.
- [16] Maude SL,Laetsch TW,Buechner J,et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*,2018,378(5):439-448.
- [17] Hay KA,Gauthier J,Hirayama AV,et al. Factors associated with durable EFS in adult B-cell ALL patients achieving MRD-negative CR after CD19 CAR T-cell therapy[J]. *Blood*,2019,133(15):1652-1663.
- [18] Gu B,Shi BY,Zhang X,et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation improves outcome of adults with relapsed/refractory Philadelphia chromo-some-positive acute lymphoblastic leukemia entering remission following CD19 chimeric antigen receptor T cells[J]. *Bone Marrow Transplant*,2021,56(1):91-100.
- [19] Jiang H,Li C,Yin P,et al. Anti-CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy bridging to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: An open-label pragmatic clinical trial[J]. *Am J Hematol*,2019,94(10):1113-1122.
- [20] Zhang X,Lu XA,Yang J,et al. Efficacy and safety of anti-CD19 CAR T-cell therapy in 110 patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia with high-risk features[J]. *Blood Adv*,2020,4(10):2325-2338.
- [21] Ballen KK,Gluckman E,Broxmeyer HE. Umbilical cord blood transplantation;the first 25 years and beyond[J]. *Blood*,2013,122(4):491-498.
- [22] Sun Z,Yao B,Xie H,et al. Clinical Progress and Pre-clinical Insights Into Umbilical Cord Blood Transplantation Improvement [J]. *Stem Cells Transl Med*,2022,11(9):912-926.
- [23] Zhu X,Tang B,Sun Z. Umbilical cord blood transplantation;Still growing and improving[J]. *Stem Cells Transl Med*,2021,10(Suppl 2):S62-S74.
- [24] Ruggeri A,Volt F,Locatelli F,et al. Unrelated Cord Blood Transplantation for Acute Leukemia Diagnosed in the First Year of Life: Outcomes and Risk Factor Analysis[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*,2017,23(1):96-102.

(收稿日期:2023-06-15)

(本文编辑:师菲)