

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2022.03.016

# 乳腺癌循环肿瘤细胞检测的临床应用

谢建栋<sup>1</sup> 综述 熊斌<sup>1,2Δ</sup> 审校

(<sup>1</sup> 济宁医学院临床医学院, 济宁 272013; <sup>2</sup> 济宁医学院附属医院, 济宁 272029)

**摘要** 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,其复发转移会增加患者死亡率,研究显示转移的发生发展由早期存在于外周血的循环肿瘤细胞所介导。循环肿瘤细胞是从恶性肿瘤原发部位脱落,通过血管或淋巴系统进入血液循环的癌细胞,其通常被认为是癌症发生转移的前提,而且会以单一细胞、细胞簇等形式出现于患者机体的血液中,其检测无创、方便、可重复性好,在乳腺癌的早期诊断和预后中起着重要的作用,并可监测患者辅助化疗的疗效,有助于新辅助化疗及辅助化疗方案的选择,为实现乳腺癌患者个性化治疗提供新的靶点。本文就循环肿瘤细胞检测在乳腺癌临床应用中的进展做一综述。

**关键词** 乳腺癌;循环肿瘤细胞;临床价值;预后价值

中图分类号:R737.9 文献标识码:B 文章编号:1000-9760(2022)06-221-05

## Application of circulating tumor cell detection in the treatment of breast cancer

XIE Jiandong<sup>1</sup>, XIONG Bin<sup>1,2Δ</sup>

(<sup>1</sup> School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China;

<sup>2</sup> Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

**Abstract:** Breast cancer is the most common malignant tumor in women, and its recurrence and metastasis can lead to death. Studies have shown that the occurrence and development of this metastasis is mediated by circulating tumor cells that exist in the peripheral blood in the early stage. Circulating tumor cells fall off from the primary site of the malignant tumor and enter the blood circulation through the vascular or lymphatic system, which is usually considered to be the prerequisite for cancer metastasis. Moreover, it will appear in the blood of patients in the form of single cell and cell cluster, and its detection is non-invasive, convenient and repeatable, and plays an important role in the early diagnosis and prognosis of breast cancer. It can monitor the efficacy of adjuvant chemotherapy, contribute to the selection of neoadjuvant chemotherapy and adjuvant chemotherapy, and provide a new target for personalized treatment of breast cancer patients. This article reviews the progress of circulating tumor cell detection in the diagnosis and treatment of breast cancer.

**Keywords:** Breast cancer; Circulating tumor cell; Clinical significance; Prognostic value

根据最新的全球癌症统计显示<sup>[1]</sup>,全世界癌症的发病率和死亡率持续上升,女性乳腺癌已经超过肺癌成为最常见的癌症类型,死亡率位居第五。乳腺癌患者的死亡与远处转移的发生率密切相关,转移和复发往往会使癌症患者难以治愈,走向死亡。这种转移的发生发展由循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)所介导,这种由恶性肿瘤排出能够侵入周围组织并进入淋巴及血液循环的肿

瘤细胞,会在全身其他组织和器官部位建立新的转移,最终造成患者死亡<sup>[2]</sup>。因此,CTC在乳腺癌转移过程中发挥着重要作用。

### 1 CTC

1869年,澳大利亚 Ashworth 教授<sup>[3]</sup>通过观察 1 例转移性癌症患者的外周血,首次发现了一种细胞,其形态与原发肿瘤相似,故将其命名为 CTC。目前,CTC 定义为自发或因诊疗操作由实体瘤或转移灶释放进入外周循环的肿瘤细胞。CTC 自肿瘤

Δ[通信作者]熊斌, E-mail: XB071231@163.com

脱落后进入血液,由于受到机体免疫系统的攻击,其半衰期在 1~2.5h。然而,少数存活 CTC 可引起远处转移性疾病<sup>[4]</sup>。血液中的 CTC 相对于其他血细胞(如白细胞、红细胞)来说较少,10<sup>6</sup>~10<sup>7</sup> 个白细胞中可能仅有 1 个 CTC。CTC 可以单独或成簇地在血液系统中循环,CTC 簇很少见,但它们比单个 CTC 具有更大的发生远处转移的能力<sup>[5]</sup>。CTC 存在不同类型,包括上皮细胞表型、间质细胞表型和上皮细胞与间质细胞混合表型,这是由于肿瘤细胞在进入外周血循环的过程中会发生上皮-间质转变(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。在 EMT 中,原本应分化为上皮组织的细胞失去了原有分化方向,反而获得间充质细胞特性和能力,具有更强的迁移和侵袭能力<sup>[6]</sup>。CTC 可以与中性粒细胞结合,这种中性粒细胞和 CTC 之间的相互作用促进了细胞周期的进展,增加了 CTC 的转移潜力,使患者的无进展生存期(progress free survival, PFS)成倍的缩短<sup>[7]</sup>。

## 2 CTC 检测方法(富集和鉴定)

### 2.1 基于物理特性的富集

基于物理特性可以快速分离 CTC 而无须进行复杂的标记。代表检测方法包括:利用密度差异的密度梯度离心法,利用细胞大小差异的膜滤过分离肿瘤细胞技术(ISET),利用介电性质差异的介电泳场流分离(DEP-FFF),利用变形性差异的微流分离平台<sup>[8]</sup>。基于物理特性的分离技术提供了高通量富集的可能,但由于 CTC 的大小和异质性,目前的技术存在很大的局限性。

### 2.2 基于生物学特性的富集

基于生物学特性主要使用针对肿瘤相关抗原(阳性富集)或共同白细胞抗原 CD45(阴性富集)抗体的免疫学方法。阳性富集通常采用抗上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)的抗体。EpCAM 是上皮源性癌症的常见标记蛋白,而白细胞不表达<sup>[9]</sup>。在目前基于 EpCAM 的技术,自动化 Cell Search<sup>®</sup>系统能够可靠地检测血液中的 CTC,适用于临床实验室对转移性乳腺癌患者的常规评估<sup>[10]</sup>。过去 10 年,使用 EpCAM 检测癌症患者血液中 CTC 的方法数量有所增加,例如 Magsweeper、MACS、Strep-Tactin、CTC-Chip 和 GO 芯片。但面对 EMT 的 CTC,由于 EpCAM 是阴性的,不能通过抗 EpCAM 抗体的检测来分离,面

临着这一部分的 CTC 的丢失。阴性富集通常是通过靶定 CD45 去除白细胞,使 CTC 被富集沉淀。近年来用于分离 CTC 的 EPISPOT(epithelial immunospot)技术就是采用的此种方法,虽可以获取全部特征的 CTC,但面临着纯度方面的问题。

### 2.3 细胞鉴定

CTC 分子检测方法包括利用荧光原位杂交(FISH)检测基因组扩增,免疫细胞化学(ICC)检测蛋白质标记物,RT-PCR/qRT-PCR 检测特异性 RNA 和 DNA 序列,可以鉴定 CTC。

## 3 CTC 计数在乳腺癌中的临床应用

### 3.1 在转移性乳腺癌(metastatic breast cancer, MBC)中的应用

Cristofanilli 等<sup>[11]</sup>对 177 名 MBC 患者采用 Cell Search 系统行 CTC 计数检测,发现 CTC  $\geq 5$  个/7.5ml 血液相较于 CTC < 5 个/7.5ml 血液的 PFS 和总体生存期(Overall survival, OS)更短,证明了 CTC 在疾病期间具有预后价值。低水平 CTC 比高水平 CTC 的 PFS 和 OS 明显增加,说明在 MBC 治疗进程中任何时间 CTC 的升高提示病情可能恶化<sup>[12]</sup>。Larsson 等<sup>[13]</sup>的一项前瞻性研究纳入了 156 名首次诊断为 MBC 女性患者 6 个月的 CTC 和 CTC 簇的动态监测。从所有研究时间点来看,CTC 计数升高、 $\geq 5$  CTC 和 CTC 簇的检测均可预测预后,随着时间的推移,预后价值增加。这表明 CTC 水平的动态变化与预后的相关性比仅基线计数更重要。此外,与简单的 CTC 计数相比,CTC 簇的存在增加了更重要的预后价值。监测接受全身治疗的 MBC 患者血液中的 CTC 和 CTC 簇可能会提供有关终点临床结局的重要预后信息。MBC 患者死亡率与 CTC 簇无关,而是取决于 CTC 的数量。CTC 是疾病 IV 期患者分层的理想选择。IV 期惰性患者(< 5CTC)的 OS 比 IV 期侵袭性患者(>5CTC, 36.3 个月 vs 16 个月)更长,与疾病亚型无关。因此,CTC 计数可作为晚期疾病分期和疾病分层的重要工具。

### 3.2 在早期乳腺癌中的应用

相较于 MBC,CTC 在早期乳腺癌中的临床价值受到限制,主要由于 CTC 在非转移性乳腺癌中尤为罕见,通常发现少于 1 个 CTC/10ml 血液,其中 5 个或更多 CTC 是罕见事件(1%~5.9%)。使用比 MBC(每 7.5ml 血液  $\geq 5$  个 CTC)更低的阈值(每 7.5ml 血液  $\geq 1$  个 CTC)在诊断时,约 20%至

25%的非转移性乳腺癌患者可检测到 CTC<sup>[14]</sup>。与 MBC 类似,CTC 可以提供独立的预后信息<sup>[15]</sup>。最近的国际荟萃分析(IMENEO 研究)<sup>[14]</sup>基于来自 16 个中心接受新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NCT)治疗的 2000 多名早期乳腺癌患者,结果显示 CTC 计数是无远处转移生存、OS 和局部复发的强有力且独立的预后指标。重要的是,对生存的影响与检测到的 CTC 的数量有关,随着 CTC 数量 1 个到 5 个或更多,死亡风险比显著增加。该研究表明 CTC 计数是 NCT 治疗的早期乳腺癌患者的独立和定量预后因素。Goodman 等<sup>[16]</sup>的一项回顾性研究表明,早期乳腺癌患者手术后的 CTC 检测可预测辅助放疗的益处。这表明 CTC 计数可用于指导临床医生确定哪些患者将从放射治疗中受益。Trapp 等<sup>[17]</sup>研究发现化疗两年后 CTC 的存在与无病生存期(DFS)和 OS 降低有关。证实了 CTC 可以作为化疗后乳腺癌常规随访期间的预后监测标志物。而在新辅助化疗方面,Gwark 等<sup>[18]</sup>研究发现 NCT 后有未达到病理完全缓解(pCR)和 CTC ≥ 5 的患者显示出具有较差的 OS。Spring 等<sup>[19]</sup>荟萃分析在 NCT 后实现 pCR 可显著改善乳腺癌患者 PFS 和 OS,特别是对于三阴性乳腺癌和 HER-2 阳性的乳腺癌。Ni 等<sup>[20]</sup>研究发现 CTC 计数随 NCT 的应用而减少,术前 CTC 阳性而 NCT 后转为阴性的 CTC 患者的 pCR 比率高于其他组。但 O'Toole 等<sup>[21]</sup>研究显示在 pCR 的患者中,NCT 后 CTC 仍然存在,这一发现表明 CTC 计数可能不适合替代病理学评估新辅助化疗的效果。在一项前瞻性试验 Treat-CTC<sup>[22]</sup>中,63 名在新辅助化疗和手术后患有非转移性 HER-2 阴性乳腺癌且可检测到 CTC 的患者被随机分配至曲妥珠单抗(赫赛汀)或观察组。试验的主要终点第 18 周 CTC 计数没有差异,试验因无效而停止。这种阴性结果可能与 CTC 的 HER-2 状态有关,因为在研究中不要求 CTC 必须是 HER-2 阳性。事实上,大多数患者(76%) CTC 呈阳性。Treat-CTC 试验的失败与选择不适当的治疗干预有关,不能够说明基于 CTC 变化的治疗决策是无效的。

#### 4 CTC 分子分析在乳腺癌中的临床应用

随着 CTC 检测的进步,除了计数之外,从患者血液中有分离出的 CTC 可以进行详细的分子分析,包括检测遗传和表观遗传变化、表达谱和表型

筛选。近年来,CTC 的单细胞测序已得到广泛研究,能够揭示 CTC 的基因组和转录组。CTC 表型是治疗反应的另一个重要预测因子。CirCe T-DM1 研究<sup>[23]</sup>是第一个不使用 CTC 数量而是表型作为决策标准的临床试验。共筛选了 155 名患者,14 名(9.0%)患有 HER-2 阳性 CTC,11 名患者接受了 TDM-1 治疗。仅在一名患者中观察到部分反应。由于这些结果以及 HER-2 阳性 CTC 的患病率非常低(占检测到的 CTC 的 1.6%),结论认为,所测试的治疗方法没有前景。Guan 等<sup>[24]</sup>研究得出使用总 CTC 计数和间充质 CTC 比例的联合指标在 HER-2 阴性转移性乳腺癌患者的预后评估和疗效监测中较单纯地使用总 CTC 计数具有更高的敏感性。CTC 表型表现出很大的动态变化趋势,这与治疗反应的变化有关。这种基于 EMT 标志物的简单实用的 CTC 检测方法可以实现对治疗反应的动态监测,并可能对 MBC 个性化治疗做出很大贡献。MBC 患者大多数 CTC 为 ER、PR 阴性,而原发性肿瘤却为阳性。这可能反映了一种逃避内分泌治疗的机制。与此相反,在 ER、PR 阴性乳腺癌中,原发性肿瘤和 CTC 之间受体状态的变化通常很小。Papadaki 等<sup>[25]</sup>研究证实在那些患有 MBC 且对治疗方案没有反应的患者中,化疗后上皮细胞与间质细胞混合表型人群增加了,此亚群是 PFS 降低的独立预测因素,在 HER-2 阴性患者中,它也可预测 OS 降低。深入分析 CTC 的分子分型有助于理解肿瘤的转移机制和耐药机制<sup>[26]</sup>。理想情况下,CTC 下游分子表征的改进将最终导致针对乳腺癌转移过程的定制药物的开发。Wang 等<sup>[27]</sup>测量了 105 名 HER-2 阴性的 MBC 患者的 CTC 的 HER-2 表达,结果说明了 CTC 在检测 HER-2 不一致和预测对 HER-2 靶向治疗的反应方面的潜在效用。

#### 5 小结与展望

CTC 检测目前主要应用在乳腺癌的早期诊断、预后评估、复发转移监测、疗效评价及肿瘤的个体化治疗等方面。尤其是 CTC 的定量和定性检测已被应用于快速评估化疗和靶向治疗的疗效、预测预后、实时监测治疗耐药和癌症复发。在 CTC 的分子检测和表征方面也取得了相关进展,但是我们对 CTC 功能特性的知识仍然有限,应用仍然主要局限于研究目的和临床研究,仍然缺乏临床有效性的证据,尤其是临床实用性方面。在检测技术方面,虽

然目前的 CTC 分离技术和产品种类繁多,很多开发的新技术显著提高了 CTC 检测的灵敏度和计数的准确性,但仍面临着众多的 CTC 检测技术无法进行评估和相互比较的问题,仍需寻找灵敏度和特异度更高的检测方法,以及对检测标准进行相统一。这需要在分析前阶段对样本处理进行标准化程序,或建立 CTC 分子分析的可重复工作流程。总之,关于 CTC 在转移过程中的生物学机制和临床影响,以及更深层次的认识和了解,还有待进一步的研究。

### 参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] Yu M. Metastasis stemming from circulating tumor cell clusters[J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(4): 275-276. DOI: 10.1016/j.tcb.2019.02.001.
- [3] Asworth TR. A case of cancer in which cells similar to those in tumors were seen in the blood after death[J]. *Aust MED J*, 1869, 14: 146-149.
- [4] Agashe R, Kurzrock R. Circulating tumor cells: from the laboratory to the cancer clinic[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(9): 2361. DOI: 10.3390/cancers12092361.
- [5] Aceto N, Bardia A, Miyamoto DT, et al. Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis[J]. *Cell*, 2014, 158(5): 1110-1122. DOI: 10.1016/j.cell.2014.07.013.
- [6] Liu X, Li J, Cadilha BL, et al. Epithelial-type systemic breast carcinoma cells with a restricted mesenchymal transition are a major source of metastasis[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(6): eaav4275. DOI: 10.1126/sciadv.aav4275.
- [7] Szczerba BM, Castro-giner F, Vetter M, et al. Neutrophils escort circulating tumour cells to enable cell cycle progression[J]. *Nature*, 2019, 566(7745): 553-557. DOI: 10.1038/s41586-019-0915-y.
- [8] Hao SJ, Wan Y, Xia YQ, et al. Size-based separation methods of circulating tumor cells[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 125: 3-20. DOI: 10.1016/j.addr.2018.01.002.
- [9] Habli Z, Alchamaa W, Saab R, et al. Circulating tumor cell detection technologies and clinical utility: challenges and opportunities[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(7): 1930. DOI: 10.3390/cancers12071930.
- [10] Riethdorf S, Fritsche H, Muller V, et al. Detection of circulating tumor cells in peripheral blood of patients with metastatic breast cancer: a validation study of the CellSearch system[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(3): 920-928. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1695.
- [11] Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(8): 781-791. DOI: 10.1056/NEJMoa040766.
- [12] Hayes DF, Cristofanilli M, Budd GT, et al. Circulating tumor cells at each follow-up time point during therapy of metastatic breast cancer patients predict progression-free and overall survival[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(14 Pt 1): 4218-4224. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2821.
- [13] Larsson AM, Jansson S, Bendahl PO, et al. Longitudinal enumeration and cluster evaluation of circulating tumor cells improve prognostication for patients with newly diagnosed metastatic breast cancer in a prospective observational trial[J]. *Breast Cancer Res*, 2018, 20(1): 48. DOI: 10.1186/s13058-018-0976-0.
- [14] Bidard FC, Michiels S, Riethdorf S, et al. Circulating tumor cells in breast cancer patients treated by neoadjuvant chemotherapy: A meta-analysis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2018, 110(6): 560-567. DOI: 10.1093/jnci/djy018.
- [15] Martos T, Casadevall D, Albanell J. Circulating tumor cells: applications for early breast cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1220: 135-146. DOI: 10.1007/978-3-030-35805-1\_9.
- [16] Goodman CR, Seagle BL, Friedl TWP, et al. Association of circulating tumor cell status with benefit of radiotherapy and survival in early-stage breast cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(8): e180163. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0163.
- [17] Trapp E, Janni W, Schindlbeck C, et al. Presence of circulating tumor cells in high-risk early breast cancer during follow-up and prognosis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111(4): 380-387. DOI: 10.1093/jnci/djy152.
- [18] Gwark S, Kim J, Kwon NJ, et al. Analysis of the serial circulating tumor cell count during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17466. DOI: 10.1038/s41598-020-74577-w.
- [19] Spring LM, Fell G, Arfe A, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: A comprehensive meta-analysis[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(12): 2838-2848. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3492.

(下转第 228 页)

003.

- [5] 梁润英, 刘晓峰, 薛敏. 中医教育方法的探索——引入中西医比较、中医思维学课程[J]. 中医教育, 2007, 26(1): 8-10.
- [6] 王志红. 开设中西医比较学的建议和思考[J]. 中医教育, 2002, 21(1): 56-57.
- [7] 李致重. 中西医比较——形上形下并重 互补[M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2019: 16.
- [8] 王永炎. 中西医并重之国策带来国医国药发展的春天[J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(1): 5-8.
- [9] 刘哲. 中医理论的发展特点及其思想文化基础研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [10] 王良悦, 丰志培, 申国明, 等. 基于“双十”模型的中西医结合路径探析[J]. 中国卫生事业管理, 2022, 39(2): 89-92.
- [11] 车轶文, 焦楠, 张靖, 等. 中西医结合基础医学跨学科研究生招生与培养探析——以某中医药大学为例[J]. 医学教育研究与实践, 2017, 25(3): 379-381, 421. DOI: 10.13555/j.cnki.c.m.e.2017.03.016.
- [12] 白云革, 李青雅, 徐向宇, 等. 高等中医院校学位授权点建设的现状与思考[J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(14): 31-33.
- [13] 张娟, 雷磊. 中西医结合临床医学专业学位人才培养[J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(14): 175-176.

(收稿日期 2022-03-09)

(本文编辑: 石俊强)

(上接第 224 页)

- [20] Ni C, Shen Y, Fang Q, et al. Prospective study of the relevance of circulating tumor cell status and neoadjuvant chemotherapy effectiveness in early breast cancer[J]. Cancer Med, 2020, 9(7): 2290-2298. DOI: 10.1002/cam4.2876.
- [21] O'Toole SA, Spillane C, Huang Y, et al. Circulating tumour cell enumeration does not correlate with Miller-Payne grade in a cohort of breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy[J]. Breast Cancer Res Treat, 2020, 181(3): 571-580. DOI: 10.1007/s10549-020-05658-7.
- [22] Ignatiadis M, Litieri S, Rothe F, et al. Trastuzumab versus observation for HER2 nonamplified early breast cancer with circulating tumor cells (EORTC 90091-10093, BIG 1-12, Treat CTC): a randomized phase II trial[J]. Ann Oncol, 2018, 29(8): 1777-1783. DOI: 10.1093/annonc/mdy211.
- [23] Jacot W, Cottu P, Berger F, et al. Actionability of HER2-amplified circulating tumor cells in HER2-negative metastatic breast cancer: the CirCe T-DM1 trial[J]. Breast Cancer Res, 2019, 21(1): 121. DOI: 10.1186/s13058-019-1215-z.
- [24] Guan X, Ma F, Li C, et al. The prognostic and therapeutic implications of circulating tumor cell phenotype detection based on epithelial-mesenchymal transition markers in the first-line chemotherapy of HER2-negative metastatic breast cancer[J]. Cancer Commun (Lond), 2019, 39(1): 1. DOI: 10.1186/s40880-018-0346-4.
- [25] Papadaki MA, Stoupis G, Theodoropoulos PA, et al. Circulating tumor cells with stemness and epithelial-to-mesenchymal transition features are chemoresistant and predictive of poor outcome in metastatic breast cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2019, 18(2): 437-447. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-18-0584.
- [26] Keller L, Pantel K. Unravelling tumour heterogeneity by single-cell profiling of circulating tumour cells[J]. Nat Rev Cancer, 2019, 19(10): 553-567. DOI: 10.1038/s41568-019-0180-2.
- [27] Wang C, Mu Z, Ye Z, et al. Prognostic value of HER2 status on circulating tumor cells in advanced-stage breast cancer patients with HER2-negative tumors[J]. Breast Cancer Res Treat, 2020, 181(3): 679-689. DOI: 10.1007/s10549-020-05662-x.

(收稿日期 2021-12-13)

(本文编辑: 石俊强)