

·综述·

# PD-1/PD-L1 抑制剂在尿路上皮癌治疗中的应用进展

李银, 王自勇, 毕颖, 王启林\*

(昆明医科大学第三附属医院 泌尿外科, 云南 昆明 650118)

**摘要:** 尿路上皮癌 (urothelial carcinoma, UC) 是泌尿系最常见的恶性肿瘤之一, 具有发病率高、发生隐匿、多点原发、易复发等特点。目前, 指南推荐新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NAC) 联合根治性膀胱切除术 (radical cystectomy, RC) 或肾输尿管切除术为肌层浸润性尿路上皮癌 (muscle-invasive urothelial carcinoma, MIUC) 标准的治疗方法。同时, 以顺铂为基础的联合化疗作为一线治疗用于不可切除和转移性的晚期 UC 患者, 但受各种因素影响, 并非所有 UC 患者均可从中获益。近年来, 有大量实验研究关于程序性细胞死亡蛋白-1 (programmed cell death protein 1, PD-1) /程序性细胞死亡配体-1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 抑制剂的疗效和安全性, PD-1/PD-L1 抑制剂也逐渐被批准用于 UC 的一、二线治疗。本文对 PD-1/PD-L1 抑制剂在 UC 治疗中的应用进展作一综述, 以期对癌症患者的临床治疗提供帮助。

**关键词:** 程序性细胞死亡蛋白-1; 程序性细胞死亡配体-1; 尿路上皮癌

中图分类号: R737.1

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2023)04-0057-05

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2023.04.11

## Application progress of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of urothelial carcinoma

Li Yin, Wang Ziyong, Bi Ying, Wang Qilin

*Department of Urology, The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650118, China**Corresponding author: Wang Qilin, E-mail: 494956545@qq.com*

**Abstract:** Urothelial carcinoma (UC) is one of the most common malignant tumors in the urinary system. It is characterized by high incidence, hidden occurrence, multipoint primary occurrence and easy recurrence. Current guidelines recommend neoadjuvant chemotherapy (NAC) combined with radical cystectomy (RC) or nephroureterectomy to be the standard treatment for muscle-invasive urothelial carcinoma (MIUC). At the same time, cisplatin-based combination chemotherapy is used as first-line therapy for patients with unresectable and metastatic advanced UC. However, not all patients with UC can benefit from the treatment because of various factors. In recent years, there are a lot of experimental studies on the efficacy and safety of programmed cell death protein 1 (PD-1) / programmed cell death ligand 1 (PD-L1) inhibitors, and PD-1/PD-L1 inhibitors were gradually approved as first-line and second-line therapies for UC. This article reviews the application progress of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of UC, hoping to provide help for the clinical treatment of cancer patients in the future.

**Keywords:** Programmed cell death protein 1; Programmed cell death ligand 1; Urothelial carcinoma

尿路上皮癌 (urothelial carcinoma, UC) 是泌尿系最常见的恶性肿瘤之一, 包括位于下尿路的膀胱和尿道恶性肿瘤及位于上尿路的肾盂和输尿管恶性肿瘤, 其中约 90% 为膀胱 UC<sup>[1]</sup>。2022 年美国新发

UC 病例约 160 180 例, 新发死亡病例约 31 020 例, 其中膀胱癌病例高达 81 180 例, 死亡病例为 17 100 例<sup>[2]</sup>。对于肌层浸润性尿路上皮癌 (muscle-invasive urothelial carcinoma, MIUC), 标准的治疗方法包括根治性膀胱切除术 (radical cystectomy, RC) 或肾输尿管切除术联合新辅助化疗 (neoadjuvant

※通信作者: 王启林, E-mail: 494956545@qq.com

chemotherapy, NAC)。同时对于不可切除或转移性UC,以顺铂为基础的联合化疗是其标准治疗方式<sup>[3-4]</sup>。但并非所有MIUC患者都能从中获益,大多数晚期患者在治疗后仍会继续进展,很少有患者在诊断后存活5年以上。同时,无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)也会受到化疗耐药性的限制<sup>[5-6]</sup>。

近年来,免疫治疗的不断发展给晚期UC的治疗带来了希望,其中免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)逐渐成为代表性的治疗方法<sup>[7]</sup>。有研究发现,具有基因组不稳定、程序性细胞死亡配体-1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)高表达、DNA损伤反应突变和高肿瘤突变负担等特点的UC对ICI的治疗具有更好的治疗反应<sup>[6]</sup>。现有5种程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein 1, PD-1)/PD-L1抑制剂被广泛应用<sup>[8]</sup>。本文对已获美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准使用的5种PD-1/PD-L1抑制剂在作用机制、获批依据、联合应用等方面的应用进展进行综述。

## 1 PD-1/PD-L1抑制剂的作用机制

PD-1/PD-L1抑制剂的阻断机制,本质上属于免疫正常化治疗。细胞发生癌变时,抗原呈递细胞将癌细胞的抗原传递给T细胞以引起免疫应答。但随着抗原不断刺激,PD-L1可选择性地在癌细胞表面高表达并与活化的T细胞表面的PD-1结合,激活PD-1/PD-L1下游通路进而导致T细胞凋亡和免疫活性丧失。ICI能针对性地阻断PD-1/PD-L1信号通路,解除肿瘤细胞对T细胞的抑制从而达到肿瘤治疗的目的<sup>[9-10]</sup>。有研究发现,膀胱癌组织中PD-1表达阳性率的高低、不同的分子分型、肿瘤突变负荷的高低等会对药物产生不同的反应率,这为筛选研究人群提供了一定依据<sup>[5-6, 11-14]</sup>。然而还有一些潜在问题需要进一步研究,例如,对于使用PD-L1作为UC单一的预测性生物标志物,由于检测方法不同,容易导致研究结果各不相同;对于对ICI有应答者,其肿瘤突变负荷的上限范围存在较大差异;此外,即使是新抗原相对较少的肿瘤(如肾癌)也会对免疫治疗产生反应等<sup>[11, 15-18]</sup>。

## 2 已获FDA批准使用的PD-1/PD-L1抑制剂

**2.1 阿替利珠单抗** 阿替利珠单抗是一种工程化、人源化的抗PD-L1单克隆抗体, FDA于2016年5月

批准其用于治疗局部晚期或转移性UC。一项单臂、多中心、Ⅱ期IMvigor210, cohort1试验研究(表1)纳入的123例患者中,119例接受了一剂或多剂阿替利珠单抗治疗,所有患者中位随访17.2个月后发现:接受治疗的患者中位OS为15.9个月,中位PFS为2.7个月,客观缓解率(objective response rate, ORR)达23%,病理完全缓解(pathological complete response rate, PCR)为9%<sup>[11]</sup>。另一项Ⅲ期试验纳入的931例铂类化疗后进展的转移性UC患者接受相应治疗后随访发现:阿替利珠单抗组同化疗组比较OS无显著差异,分组中的部分患者客观反映率相似;阿替利珠单抗组113例可评估患者中有26例(23%)有客观反映,而化疗组116例患者中有25例(22%)有客观反映;阿替利珠单抗组较化疗组发生3~4级治疗相关不良事件较少<sup>[5]</sup>。

**2.2 度伐利尤单抗** 度伐利尤单抗是一种选择性及亲和力较高的抗PD-L1单克隆抗体,于2017年被FDA批准用于治疗UC。一项1/2期多中心开放研究纳入61例晚期UC患者接受度伐利尤单抗治疗后随访发现:所有患者均未出现与治疗相关的4级或5级不良事件;42例可评价疗效患者的ORR为31.0%<sup>[12]</sup>。另一项1/2期NCT01693562开放研究(表1)对纳入的191例局部晚期及转移性UC患者治疗后进行随访发现:所有患者的中位随访时间为5.78个月,中位反应时间为1.41个月,ORR为17.8%,且在PD-L1高、低或负表达的患者中,ORR分别为27.6%和5.1%<sup>[13]</sup>。这些研究都共同表明,对于PD-L1低表达或不表达的患者,治疗效果较差。

**2.3 阿维尤单抗** 阿维尤单抗是一种抗PD-L1单克隆抗体,于2020年获得FDA批准用于治疗局部晚期或转移性UC。一项Ⅲ期NCT01772004临床试验(表1)将700例晚期UC患者随机分组为阿维尤单抗和对照组进行治疗,随访发现:阿维尤单抗组和对照组,1年总生存率分别为71.3%和58.4%,中位OS分别为21.4个月和14.3个月;不良事件发生率组别为98.0%和77.7%,3级及以上不良事件发生率分别为47.4%和25.2%<sup>[6]</sup>。该研究进一步表明,一线维持阿维尤单抗治疗能够显著延长晚期UC患者的OS。另一项多中心Ⅰ期研究中44例在铂类化疗后进展的UC患者接受了阿维尤单抗治疗,中位随访16.5个月后发现其ORR为18.2%,中位PFS为11.6周,中位OS为13.7个月,75.0%的应答患者在研究分析时仍表现出治疗反应<sup>[19]</sup>。这些研究结果共同表明了阿维尤单抗具有良好的治疗效果。

**2.4 帕博丽珠单抗** 帕博丽珠单抗是一种人源化的抗PD-1抑制剂单克隆抗体,在多种肿瘤类型中都显示出强大的抗肿瘤活性和良好的安全性<sup>[20]</sup>。一项Ⅲ期KEYNOTE-045临床试验研究(表1)比较了542例晚期UC患者进行二线化疗与帕博丽珠单抗治疗的临床获益,结果表明,帕博丽珠单抗组与二线化疗组比较,中位OS更长(10.3个月 vs. 7.4个月),帕博丽珠单抗组12个月的估计总生存率也更高(43.9% vs. 30.7%),并且帕博丽珠单抗组发生3~5级严重不良事件也较少<sup>[21]</sup>。基于此研究的良好结果,FDA批准帕博丽珠单抗作为二线化疗进展晚期UC患者的治疗方案。此外,对不适合顺铂治疗的患者,KEYNOTE-052试验(表1)结果支持帕博丽珠单抗被批准用于一线治疗<sup>[20, 22]</sup>。

**2.5 纳武利尤单抗** 纳武利尤单抗是较早批准用于UC的PD-1抑制剂。一项多中心、开放标记、1/2期临床研究Checkmate-032(表1)纳入了87例单药治疗复发转移性UC,其中78例接受纳武利尤单抗单药治疗后随访发现:纳武利尤单抗单药治疗患者的ORR为25.7%,17例(21.8%)发生3、4级治疗相关不良事件<sup>[23]</sup>。一项Ⅱ期Checkmate-275临床试验研究(表1)纳入270名患者,中位随访时间为7.0个月,结果显示,纳武利尤单抗单药治疗患者的ORR为19.6%,所有接受治疗的患者客观疗效良好,同时与化疗比较,纳武利尤单抗单药治疗也显示出了更好的中位OS<sup>[24]</sup>。

### 3 联合治疗在UC治疗中的进展

**3.1 ICI联合化疗** PD-1/PD-L1抑制剂与化疗药物联用治疗晚期UC已逐渐被广泛应用。其机制复杂,一种机制是化疗可以缩小肿瘤负荷,减少肿瘤组织释放免疫抑制物质,同时化疗可诱导免疫原性细胞死亡,同时释放肿瘤抗原,并增加组织相容性抗原介导的肿瘤抗原呈递,进而增强肿瘤内免疫

系统的作用;另一种机制则可能是化疗通过直接调节免疫抑制细胞亚群的数量和(或)活性<sup>[20]</sup>。一项Ⅲ期KEYNOTE-361临床研究比较了未接受过全身化疗的转移性UC患者使用帕博丽珠单抗、帕博丽珠单抗加化疗及单独化疗三者的临床疗效后发现,一线治疗中帕博丽珠单抗联合化疗不会提高生存率,且与单纯化疗相比没有显著改善PFS<sup>[16]</sup>。其他类似的研究还表明低表达PD-L1患者接受帕博丽珠单抗或阿替利珠单抗作为一线治疗的疗效与化疗比较可能较差<sup>[14, 25-26]</sup>。目前,联合治疗策略并未获得最优效益,最佳的联合方案仍未被发现,在药物剂量、药剂顺序、药物选择和给药时间等方面仍有很大的改进潜力。

**3.2 ICI与其他免疫抑制剂联合使用** 联合使用免疫抑制剂的临床研究也在进行,但并未得出显著的研究结论。一项Ⅲ期NCT02516241临床试验评估了转移性UC接受单独度伐利尤单抗、度伐利尤单抗联合曲美木单抗及仅用化疗对患者总体生存率的影响,结果显示联合组的中位OS为15.1个月,而仅用化疗组的中位OS为12.1个月<sup>[27]</sup>。ICI单独或联合使用作为转移性UC一线治疗的潜在作用仍然需要进一步研究和分析。此外,仍有其他关于免疫抑制剂联合治疗方法正在试验中,为之后免疫抑制剂的开发利用提供依据。

### 4 ICI在新辅助治疗中的应用

ICI无论是作为UC的初级治疗还是一线化疗后的维持治疗,都显示出持久的反应及良好的安全性。而对于其在新辅助治疗中的研究也越来越多。PEYROTTE等<sup>[28]</sup>发现,在早期的临床研究中单独使用ICI治疗的严重不良事件发生率为6%~41%,而联合使用时,不良反应发生率明显增高,如纳武利尤单抗联合伊匹木单抗的严重不良事件发生率为41%,度伐利尤单抗联合曲美木单抗的严重不良事件

表1 已获FDA批准用于治疗转移性尿路上皮癌的PD-1/PD-L1抑制剂

| 药物     | 研究项目                | 文献来源                      | 靶免疫检查点蛋白 | 最终纳入总人数(例) | 客观缓解率(%) | 临床缓解率(%) | 中位总生存期(月) | 3、4级不良反应发生率(%) |
|--------|---------------------|---------------------------|----------|------------|----------|----------|-----------|----------------|
| 阿维尤单抗  | NCT01772004         | POWLES等 <sup>[6]</sup>    | PD-L1    | 249        | 17.0     | 6.0      | 6.5       | 8.0            |
| 阿替利珠单抗 | IMvigor210, cohort1 | BALAR等 <sup>[11]</sup>    | PD-L1    | 119        | 23.0     | 9.2      | 15.9      | 16.0           |
| 度伐利尤单抗 | NCT01693562         | POWLES等 <sup>[13]</sup>   | PD-L1    | 191        | 17.8     | 3.7      | 18.2      | 6.8            |
| 帕博丽珠单抗 | KEYNOTE-045         | BELLMUNT等 <sup>[21]</sup> | PD-1     | 521        | 21.1     | 6.0      | 10.3      | 15.0           |
|        | KEYNOTE-052         | BALAR等 <sup>[22]</sup>    | PD-1     | 370        | 24.0     | 5.0      |           | 15.0           |
| 纳武利尤单抗 | Checkmate-032       | SHARMA等 <sup>[23]</sup>   | PD-1     | 78         | 24.4     | 6.4      | 9.7       | 21.8           |
|        | CheckMate-275       | SHARMA等 <sup>[24]</sup>   | PD-1     | 265        | 19.6     | 2.3      | 8.7       | 18.0           |

注: FDA为美国食品和药物管理局; PD-1为程序性细胞死亡蛋白-1; PD-L1为程序性细胞死亡配体-1。



发生率为21%。在最新的一项Ⅱ期ABACUS临床研究中, 纳入95例不符合或拒绝NAC的膀胱UC患者, 所有患者接受根治术前给予2个周期的阿替利珠单抗治疗, 结果表明患者的病理PCR为31%, 其中31例接受至少1个周期阿替利珠单抗治疗的患者中有27例患者未接受RC, PCR为95%, 2年无病生存率和总生存率分别为76%和85%, 在达到PCR的患者中, 2年无病生存率为94%<sup>[17, 29]</sup>。ICI在新辅助治疗中的研究结果令人期待, 其观察到的PCR可能会改变新辅助治疗方案。然而仍有一些问题亟须解决, 如何确定最有可能从新辅助ICI治疗中获益的患者; 需要中长期生存数据来证明ICI给药对患者的益处; 需要确定新辅助方案或新辅助方案与术后维持方案相结合的最佳方案等<sup>[28]</sup>。

## 5 展望与总结

ICI治疗已广泛用于治疗晚期UC, 因免疫机制的复杂性, 单一治疗很难达到预期效果。随着肿瘤免疫治疗研究的不断深入, 将会有越来越多优化治疗方案被制定, 且随着对基因组学及相关免疫机制的进一步研究和免疫检测技术的进步, 采用多种ICI联合治疗的方法是一种新的发展趋势。同时, 建立临床预测模型、寻找更准确地预测生物标志物可以更加全面地预测ICI疗效。

## 参考文献:

- [1] MASSARI F, DI NUNNO V, CUBELLI M, et al. Immune checkpoint inhibitors for metastatic bladder cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 64: 11–20.
- [2] SIEGEL RL, MILLER KD, FUCHS HE, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7–33.
- [3] KIM HS, SEO HK. Immune checkpoint inhibitors for urothelial carcinoma [J]. *Investig Clin Urol*, 2018, 59(5): 285–296.
- [4] EINSTEIN DJ, SONPAVDE G. Treatment approaches for cisplatin-ineligible patients with invasive bladder cancer [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019, 20(2):12.
- [5] POWLES T, DURÁN I, VAN DER HEIJDEN MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10122): 748–757.
- [6] POWLES T, PARK SH, VOOG E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(13): 1218–1230.
- [7] FRANCIS DM, MANSPEAKER MP, SCHUDEL A, et al. Blockade of immune checkpoints in lymph nodes through locoregional delivery augments cancer immunotherapy [J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(563): eaay3575.
- [8] KHAKI AR, LI A, DIAMANTOPOULOS LN, et al. Impact of performance status on treatment outcomes: a real-world study of advanced urothelial cancer treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Cancer*, 2020, 126(6): 1208–1216.
- [9] AI L, XU A, XU J. Roles of PD-1/PD-L1 pathway: signaling, cancer, and beyond [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1248: 33–59.
- [10] HAN Y, LIU D, LI L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(3): 727–742.
- [11] BALAR AV, GALSKY MD, ROSENBERG JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10064): 67–76.
- [12] MASSARD C, GORDON MS, SHARMA S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(26): 3119–3125.
- [13] POWLES T, O'DONNELL PH, MASSARD C, et al. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: updated results from a phase 1/2 open-label study [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(9): e172411.
- [14] GALSKY MD, ARIJA JÁA, BAMIAS A, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2020, 395(10236): 1547–1557.
- [15] ROSENBERG JE, HOFFMAN-CENSITS J, POWLES T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10031): 1909–1920.
- [16] POWLES T, CSÓSI T, ÖZGÜROĞLU M, et al. Aembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 931–945.
- [17] SZABADOS B, KOCKX M, ASSAF ZJ, et al. Final results of neoadjuvant atezolizumab in cisplatin-ineligible patients with muscle-invasive urothelial cancer of the bladder [J]. *Eur Urol*, 2022, 82(2): 212–222.
- [18] SZABADOS B, RODRIGUEZ-VIDA A, DURÁN I, et al. Toxicity and surgical complication rates of neoadjuvant atezolizumab in patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing radical cystectomy: updated safety results from

- the abacus trial [J]. *Eur Urol Oncol*, 2021, 4(3): 456–463.
- [19] APOLO AB, INFANTE JR, BALMANOUKIAN A, et al. Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase Ib study [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(19): 2117–2124.
- [20] LOPEZ-BELTRAN A, CIMADAMORE A, BLANCA A, et al. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of bladder cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(1): 131.
- [21] BELLMUNT J, DE WIT R, VAUGHN DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(11):1015–1026.
- [22] BALAR AV, CASTELLANO D, O'DONNELL PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (11): 1483–1492.
- [23] SHARMA P, CALLAHAN MK, BONO P, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(11): 1590–1598.
- [24] SHARMA P, RETZ M, SIEFKER-RADTKE A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*,2017, 18(3): 312–322.
- [25] GOURD E. EMA restricts use of anti-PD-1 drugs for bladder cancer [J]. *Lancet Oncol*. 2018, 19(7): e341.
- [26] GÓMEZ DE LIAÑO LISTA A, VAN DIJK N, DE VELASCO ORIA DE RUEDA G, et al. Clinical outcome after progressing to frontline and second-line anti-PD-1/PD-L1 in advanced urothelial cancer [J]. *Eur Urol*, 2020, 77(2): 269–276.
- [27] POWLES T, VANDERHEIJDENMS, CASTELLANO D, et al. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*. 2020, 21(12): 1574–1588.
- [28] PEYROTTE A, OUZAID I, CALIFANO G, et al. Neoadjuvant immunotherapy for muscle-invasive bladder cancer [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(8): 769.
- [29] POWLES T, KOCKX M, RODRIGUEZ-VIDA A, et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial [J]. *Nat Med*, 2019, 25(11): 1706–1714.