

血液肿瘤专题·临床经验

自体外周血造血干细胞移植治疗儿童 晚期恶性实体瘤 38 例

张谊 张伟令 黄东生 王一卓 洪亮 朱霞 刘爱萍 支天 胡慧敏

(首都医科大学附属北京同仁医院儿科, 北京 100176)

儿童恶性实体瘤(malignant solid tumor)具有潜伏期短、生长迅速、转移广泛等特点,已成为致儿童死亡的第二位原因,严重威胁儿童的生命健康^[1]。近年来,虽然将化疗、手术、放疗等手段引入到儿童恶性实体瘤的治疗中提高了一定的临床缓解率,但晚期患儿临床缓解率仍较低,病死率居高不下^[2]。有文献显示,强化疗结合自体外周血干细胞移植(autologous peripheral blood stem cell transplantation, APBSCT)可提高恶性实体瘤肿瘤的缓解率^[3-4]。但国内相关研究表明,APBSCT对晚期恶性实体瘤尤其是神经母细胞瘤(nueroblastoma, NB)、原始神经外胚叶肿瘤(primitive neuroectodermal tumors, PNET)的疗效较国外仍有一定的差距^[5]。本文总结我院2005年9月至2011年11月收治的行APBSCT治疗的晚期恶性实体瘤38例临床诊疗经验,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

我院2005年9月至2011年11月行APBSCT治疗的恶性实体瘤患儿38例,其中男24例,女14例,平均年龄 6.3 ± 3.4 岁(范围1岁1个月至14岁)。38例病例中包括IV期NB 24例,III期头颈部RMS 4例,晚期视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB) 5例(2例移植前眼球摘除,3例带瘤移植),IV期进展肝母细胞瘤(hepatoblastoma, HP) 1例,IV期肾母细胞瘤(Wlim's瘤) 1例,IV期恶性神经鞘瘤(malignant neurilemoma, MSN) 1例, PNET 2例。38例患儿术前化疗6~61个周期,各病种患儿移植前平均化疗周期见表1。移植前病情按完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病情进展(PD)分类,各病种患儿移植前病情见表1。

表1 38例患儿临床资料

病种	例数	移植前病情(例)			性别(例)		年龄(岁)	移植前化疗疗程(个)
		CR	PR	PD	男	女		
NB	24	11	6	7	17	7	6.2 ± 3.1	3.8 ± 2.5
PNET	2	2	0	0	1	1	3(男),9(女)	6(男),8(女)
RB	5	2	2	1	1	4	3.4 ± 2.1	9.8 ± 4.3
RMS	4	0	4	0	3	1	8.8 ± 4.6	7.3 ± 2.6
HP	1	0	0	1	1	0	11	6.5
MSN	1	0	0	1	0	1	10	45
Wlim's瘤	1	0	1	0	1	0	10	61
合计	38	15	13	10	24	14	6.3 ± 3.4	-

注: NB为神经母细胞瘤; PNET为原始神经外胚叶肿瘤; RB为视网膜母细胞瘤; RMS为横纹肌肉瘤; HP为肝母细胞瘤; MSN为恶性神经鞘瘤; Wlim's瘤为肾母细胞瘤。

[收稿日期] 2013-03-16; [接受日期] 2013-09-16
[基金项目] 北京科委首都临床特色项目资助(基金号: Z121107001012057)。
[作者简介] 张谊,女,硕士,主治医师。

1.2 方法

根据国际儿童恶性实体瘤协作组治疗原则^[6]采用手术、化疗、放疗以及 APBSCT 治疗。本研究中 38 例患儿均给病理学检查确诊为恶性实体瘤，且根据国际儿童实体瘤临床分期标准^[7]，临床分期均为晚期（III 及 IV 期），根据病情及病种选择预处理方案化疗结合 APBSCT 治疗。

1.2.1 APBSCT 的采集、保存及回输 38 例患儿均采用化疗结合重组人粒细胞集落刺激因子（rhG-CSF）作为动员剂。38 例患儿动员方案及剂量见表 2。24 例 NB 患儿中，17 例应用 CDV 方案，3 例 CiE 方案，3 例 CVAP 方案，1 例 IT 方案；5 例 RB 患儿均应用 CTV 方案；4 例 RMS 患儿中，1 例应用 DEV 方案，3 例 IEV 方案；2 例 PNET 及 1 例 MSN 患儿均应用 CDV 方案；1 例 HP 应用 ACP 方案；1 例 Wlim's 瘤应用 DVA 方案。

当外周血 WBC 计数降至 $\leq 2 \times 10^9/L$ 时，开始

每天皮下注射 rhG-CSF 至 APBSCT 采集结束前 1 d。rhG-CSF 给药剂量为每日 $5 \mu g/kg$ 。当 WBC 计数恢复至 $5 \times 10^9/L$ 以上时开始应用 CS-3000-plus 血细胞分离机采集 APBSCT。采集连日进行，每天上午采集，当采集的单个核细胞（MNC）累计达到 $5 \times 10^8/kg$ 或 / 和 $CD34^+$ 细胞 $3 \times 10^6/kg$ 以上时，即达到采集标准时结束采集。采集的外周血于 $-196^\circ C$ 冻存，需用时取出立即置 $39^\circ C$ 水浴中迅速解冻，经静脉快速回输。

1.2.2 预处理方案 NB、PNET、RMS、HP、MSN、Wlim's 瘤患儿共 33 例预处理化疗均采用 CEM 方案^[8]，其中 2 例进展期 NB 采用全身放疗（TBI）+ 环磷酰胺（CTX）+ 足叶乙甙（VP-16）预处理；5 例 RB 患儿预处理方案采用 CTX+ 卡铂（CBP）+ VP-16 方案^[9]（表 3）。预处理同时常规应用还原型谷胱甘肽、复合辅酶及果糖二磷酸钠、奥美拉唑等护肝、营养心肌及保护胃肠黏膜。

表 2 38 例患儿外周血干细胞动员方案

方案	用药	方案	用药
CDV	C 2.1 g/(m ² ·d), d1~2	DEV	D 450 μg /(m ² ·d), d2~6
	D* 25 mg/(m ² ·d), d1~3		E 100 mg/(m ² ·d), d2~4
	V 0.67 mg/(m ² ·d), d1~3		V 1.5 mg/(m ² ·d), d1、8
CiE	Ci 50 mg/(m ² ·d), d1~4	IEV	I 1.5 g/(m ² ·d), d2~6
	E 200 mg/(m ² ·d), d1~3		E 100 mg/(m ² ·d), d2~6
CVAP	C 1 g/(m ² ·d), d1~3		V 1.5 mg/(m ² ·d), d1、8
	V 1.5 mg/(m ² ·d), d1	ACP	A 25 mg/(m ² ·d), d1~3
	A 25 mg/(m ² ·d), d1~2		C 0.8~1 g/(m ² ·d), d1
	P 100 mg/(m ² ·d), d1~5		P 20 mg/(m ² ·d), d1~5
IT	I 2 g/(m ² ·d), d1~5	DVA	D 15 μg /(m ² ·d), d1~5
	T 100 mg/(m ² ·d), d1~4		V 1.5 mg/(m ² ·d), d1、8
CTV	C 560 mg/(m ² ·d), d1		A 20 mg/(m ² ·d), d1~2
	T 200 mg/(m ² ·d), d2		
	V 1.5 mg/(m ² ·d), d2		

注：A 为吡柔比星，C 为环磷酰胺，Ci 为顺铂，C 为卡铂，D* 为柔红霉素，D 为更生霉素，E 为依托泊苷，I 为异环磷酰胺，P 为顺铂，T 为替尼泊苷，V 为长春新碱。

表 3 38 例患儿预处理方案

化疗方案	剂量	用药时间
CEM 方案		
CBP	235 mg/(m ² ·d)	-8 d 至 -5 d
VP-16	338 mg/(m ² ·d)	-8 d 至 -5 d
马法兰	70 mg/(m ² ·d)	-8 d 至 -6 d
TBI+CTX+VP-16 方案		
TBI	5~7 GY	-3 d
CTX	250 mg/(m ² ·d)	-8 d 至 -5 d
VP-16	160 mg/(m ² ·d)	-8 d 至 -5 d
马法兰	70 mg/(m ² ·d)	-8 d 至 -6 d
CTX+CBP+VP-16 方案		
CBP	425 mg/(m ² ·d)	-6 d 至 -3 d
VP-16	338 mg/(m ² ·d)	-6 d 至 -3 d
CTX	1.5 g/(m ² ·d)	-6 d 至 -3 d

注：CBP 为卡铂；VP-16 为足叶乙甙；CTX 为环磷酰胺；TBI 为全身放疗。

1.2.3 APBSCT 患儿入层流无菌病房，在无菌环境保护下进行预处理。预处理化疗第 7~8 天回输自体外周血造血干细胞。回输时用流式细胞仪测定 $CD34^+$ 细胞活性。+1 d 开始给予 rhG-CSF $5 \mu g/(kg \cdot d)$ 。

骨髓空置标准为：WBC 计数 $(0 \sim 0.03) \times 10^9/L$ 。造血功能重建标准为：中性粒细胞绝对值（NEU） $\geq 0.5 \times 10^9/L$ ，PLT $\geq 20 \times 10^9/L$ 。

1.2.4 预后判断 根据症状、体征及实验室检查判断预后，分为缓解（包括 CR 和 PR）、复发及死亡^[10]；CR 为治疗后肿瘤消失，影像学无肿瘤残留证据；PR 为肿瘤缩小 50% 以上，无新发病灶。

1.2.5 随访 移植后 3 个月起开始随诊，第 1 年每 3 个月复诊一次，第 2 年开始每 6 个月复诊一次，随诊至发病后 5 年。复诊项目包括一般情况、体格检查、原发部位影像学检查、血象、骨髓象

以及相关肿瘤标记物等。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料用例数表示, 组间比较采用卡方检验; 采用 Kaplan-Meier 法计算生存率。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 38 例患儿动员及采集情况

38 例患儿中所采集的 MNC 数平均 (5.8 ± 2.5) $\times 10^8/\text{kg}$; $\text{CD}34^+$ 数量平均 (3.4 ± 3.0) $\times 10^6/\text{kg}$ 。干细胞计数符合移植要求 31 例 (82%), 7 例进展期患儿干细胞计数不达标。

2.2 骨髓重建时间与相关因素分析

38 例患儿中, 除 1 例进展期 NB 回输后 +3 d 因多脏器功能衰竭死亡外, 37 例均获得骨髓重建, 平均重建时间为 16.8 ± 7.5 d (11~37 d)。移植前病情不同患儿间骨髓重建时间比较差异有统

计学意义 ($t=14.07, P=0.002$), 见表 4。另外, $\text{CD}34^+$ 计数与骨髓重建时间呈负相关 ($r_s=-0.634, P=0.001$)。

2.3 外周血 WBC 计数与相关因素分析

预处理及干细胞回输后 WBC 计数 $\leq 0.03 \times 10^9/\text{L}$ 持续时间 (骨髓空置时间): 移植前为 PD 者 7.7 ± 2.2 d; 移植前为 CR 或 PR 者 7.3 ± 1.5 d。移植前病情不同患儿间 WBC 缺乏持续时间比较差异有统计学意义 ($t=3.05, P=0.022$), 见表 4。相关性分析显示外周血 WBC 计数与骨髓重建时间呈负相关 ($r_s=-0.967, P=0.015$)。

2.4 随访及预后

35 例患儿获完整随访 (3 例于干细胞回输后 +30 d 内死亡), 随访中位时间 57 个月 (11~96 个月) 时, 总生存率为 34% (12/35), 见表 5, 其中 1 年生存率 66%, 2 年生存率 40% (14/35)。总生存率 95% 可信区间为 38.96~70.83 个月。以干细胞回输日 (0 d) 为观察起点, 中位观察时间为 13 个月, Kaplan-Meier 分析提示 5 年预计生存率为 23% (图 1)。

表 4 移植前进展期与非进展期患儿间骨髓重建时间及 WBC 缺乏持续时间的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	WBC $\leq 0.03 \times 10^9/\text{L}$ 时间 (d)	骨髓重建时间 (d)
进展期 (PD)	10	7.7 ± 2.2	16.9 ± 7.4
非进展期 (CR、PR)	28	7.3 ± 1.5	16.0 ± 7.2
t 值		3.05	14.07
P 值		0.022	0.002

表 5 38 例患儿预后

病种	例数	死亡	存活		中位或总生存时间 (月)*
			无瘤存活	复发	
NB	24	19	4	1	30.8
PNET	2	2	0	0	(分别 17, 30)
RB	5	1	2	2	66
RMS	4	2	2	0	31
HP	1	1	0	0	(17)
MSN	1	1	0	0	(50)
Wilm's 瘤	1	0	1	0	(128/72)#

注: * 示括号中的数据为总生存时间, 余为中位生存时间。# 示发病至今 128 个月, 移植后随访无事件存活 72 个月。

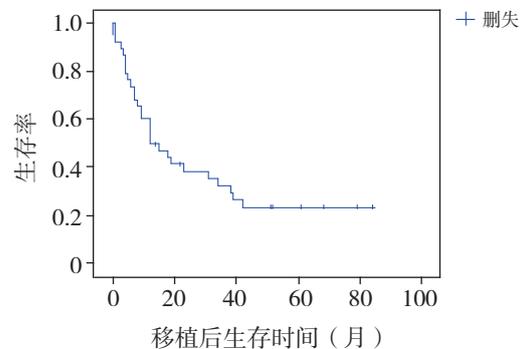


图 1 38 例患儿移植后生存分析

2.4.1 预处理方案化疗结合 APBSCT 治疗晚期 NB

24 例 IV 期 NB 平均 MNC 为 (5.4 ± 2.7) $\times 10^8/\text{kg}$, 平均 $\text{CD}34^+$ 计数 (3.3 ± 2.2) $\times 10^6/\text{kg}$, 采集成功率达到 100%。移植后随访中位时间为 57 个月, 死亡 19 例, 存活 5 例, 中位生存时间为 30.8 个月, 1 年生存率为 64%, 3 年生存率为 43%, 总生存率达到 25% (6/24)。Kaplan-Meier

生存曲线分析5年预计生存率为12.4%左右。24例NB与本研究其余13例恶性肿瘤患儿(除1例回输后死亡未获骨髓重建)Kaplan-Meier生存曲线分析提示,NB患儿移植后预后较其他晚期恶性实体瘤儿童差,见图2。

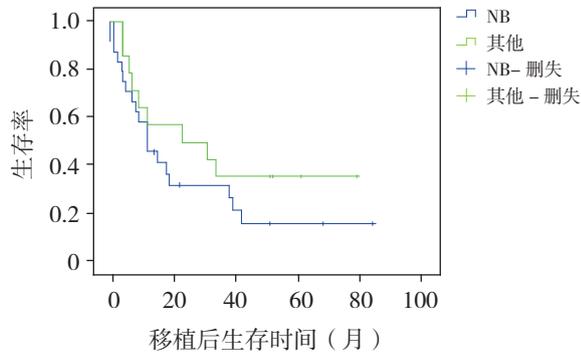


图2 24例NB患儿与其他13例恶性实体瘤患儿生存分析对比

2.4.2 预处理方案化疗结合APBSCT治疗晚期进展期HP 1例

1例IV期HP患儿原发部位为肝脏巨大占位,伴有肝内转移、肺转移、广泛骨转移及骨髓转移。病理分型为上皮型。初诊时AFP值>1210 ng/mL。动员后采集MNC计数为 $6.4 \times 10^8/\text{kg}$, CD34计数为 $2.18 \times 10^6/\text{kg}$ 。造血干细胞回输于0、+1 d进行。造血重建时间为26 d。移植后+30 d复查腹部CT:原发病灶由 $18 \text{ cm} \times 15 \text{ cm} \times 9 \text{ cm}$ 缩小至 $10 \text{ cm} \times 8 \text{ cm} \times 4 \text{ cm}$ 。骨髓转移获缓解,骨转移及肺转移灶减少。部分缓解期达到6个月。

2.4.3 预处理方案化疗结合APBSCT治疗5例RB

5例患儿移植后骨髓重建时间为 $18.6 \pm 2.2 \text{ d}$ (16~22 d)。1例移植前广泛脑膜转移患儿(男,6岁)+30 d复查头颅MRI达到CR,但该患儿于+90 d复发后死亡,移植后生存时间为9个月。1例(男,2岁)眶尖侵犯常规治疗后达到PR患儿移植后12个月复发,移植后总生存时间20个月。余3例平均随访24.7月(分别为15、24、35个月)达到CR,无瘤存活。

3 讨论

儿童恶性实体瘤起病隐匿,发病年龄小、病因不明、进展快以及预后差是其主要特点。近年来,由于化疗、放疗、手术治疗等治疗方式的应用,

部分恶性实体瘤(如淋巴瘤)的临床缓解率有了较大提高。同时,恶性程度较高的NB、PNET等仍预后较差,尤其是晚期以及进展期病例预后更差^[11]。目前对于晚期恶性实体瘤达成的共识是:

(1)手术、化疗以及放疗多学科治疗;(2)APBSCT治疗可改善预后^[12]。但干细胞采集、预处理方案的确定是决定APBSCT能否顺利回输以及能否骨髓重建的关键因素^[13]。本研究除RB病例外选择CEM方案进行预处理治疗,除1例进展期NB于+3 d死亡外,余病例均获得骨髓重建,平均骨髓重建时间 $16.8 \pm 7.5 \text{ d}$ (11~37 d)。NB患儿中位骨髓重建时间14 d,PNET 13.5 d,RMS 12 d,HP 26 d,肾母细胞瘤14 d,恶性神经鞘瘤11 d。同时经预处理后白细胞计数最低达到 $0 \sim 0.03 \times 10^9/\text{L}$ 。CEM方案作为预处理方案应用于APBSCT的治疗即可达到使骨髓空置,同时给予粒细胞集落刺激因子后均可获得骨髓重建,说明CEM方案作为预处理方案安全有效。另外,回输的CD34⁺数量与骨髓重建时间呈负相关。采集的CD34计数高将有助于干细胞回输后的骨髓重建,说明CD34计数是决定骨髓重建的关键因素,与文献报道一致^[14]。因此,干细胞动员、采集对于是否可以顺利完成APBSCT治疗具有重要的临床意义。本研究中38例患儿采集CD34计数为 $(3.4 \pm 3.0) \times 10^6/\text{kg}$,MNC计数 $(5.8 \pm 2.4) \times 10^8/\text{kg}$,因此,预行预处理方案化疗结合APBSCT治疗儿童晚期恶性实体瘤,CD34计数 $\geq 3.0 \times 10^6/\text{kg}$ 有利于骨髓造血重建。

本研究应用预处理方案化疗结合APBSCT治疗进行疗效分析、随访,病种涉及NB、HP、PNET、RMS、RB以及MSN等。通过临床分析,晚期NB尤其进展期NB以及PNET经移植后病死率仍较高,2例PNET结局均为复发后死亡,24例NB也仅6例存活。虽然本组病例中NB移植后病死率仍较高,但中位生存时间可达到30.8个月,说明对于晚期NB尤其是进展期NB预处理方案化疗结合APBSCT在延长生存期、改善生活质量具有一定应用价值。本研究NB经预处理方案化疗结合APBSCT治疗5年生存率仅为12.4%左右,与国外文献报道有一定差距,可能与收集病例尚少,且有7例为进展期病例行移植治疗有关。国外研究者报道,APBSCT主要应用于缓解期NB病例^[15],但本研究1年及3年生存率分析显示预处理化疗

结合 APBSCT 治疗可提高进展期 NB 的临床缓解率。

本组病例中 1 例 IV 期进展期 HP 患儿行预处理方案化疗结合 APBSCT 取得了一定的疗效, 移植后原发病灶及转移灶明显好转, 移植后生存期达到 9 个月。虽然本病例不符合预处理方案化疗结合 APBSCT 治疗的指征且未能最终改变预后, 但却在一定程度上缓解了病情。因此, APBSCT 对于晚期 HP 的治疗具有一定的借鉴。对于经手术、化疗后达到 CR 或 PR 的患儿行预处理方案化疗结合 APBSCT 可能是提高临床疗效及预后的有效的方法之一。另外, 本研究中 3 例晚期 RMS 患儿进行 APBSCT, 2 例达到长期无瘤存活, 1 例复发、转移后移植后生存期达到 15 个月; 5 例 RB 行 APBSCT 后均达到缓解; 1 例反复复发难治性 Wilm's 瘤经移植后无瘤存活近 6 年。文献报道伴有远处组织器官转移且复发说明预处理方案化疗结合 APBSCT 对于晚期难治性头颈部 RMS、RB 以及 Wilm's 瘤均具有积极的临床意义^[16-18]。另外, 对于晚期 MSN 患儿行预处理方案化疗结合 APBSCT 治疗国内外报道较少, 本组病例中 1 例进展期患儿行 APBSCT 治疗后移植后生存期仅为 4 个月。研究表明, 进展期恶性髓细胞瘤预后极差, 预处理方案化疗结合 APBSCT 疗效不显著。恶性髓细胞瘤来源神经组织, 原发部位常以后腹膜首发, 早期即可发生骨髓转移、肺转移, 预后较差。该病对化疗敏感, 但一旦伴有远处组织器官转移病死率较高。

综合本研究病例的临床资料发现, 虽然经 APBSCT 后晚期恶性实体瘤预后仍较差(随访中位时间 57 个月总生存率为 34%), 但 1 年生存率可达到 66%, 2 年生存率 40%。因此, 预处理方案化疗结合 APBSCT 仍具有应用价值。虽国外文献报道缓解期患儿为移植适应症, 但本研究表明, 进展期患儿行移植治疗在延长生存期以及提高生活质量方面也具有积极意义, 为进展期儿童恶性实体瘤的治疗提供了一定的临床思路。

[参 考 文 献]

[1] 史学, 田莉, 祝秀丹, 等. 中药联合化疗对 146 例实体瘤患儿

- 生活质量的影响[J]. 中国结合医学杂志, 2011, 17(1): 31-34.
- [2] 诸福棠, 胡亚美, 江载芳. 实用儿科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 2184.
- [3] 高解春, 王耀平. 现代小儿肿瘤学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2006: 16.
- [4] Pui CH. Recent research advances in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. J Formos Med Assoc, 2010, 109(11): 777-787.
- [5] Li Y, Huang S, Wang X, et al. Rituximab combined with autologous peripheral blood stem cell transplantation improve therapeutic effects of chemotherapy in pediatric patients with Burkitt's lymphoma[J]. J Trop Pediatr, 2010, 56(5): 337-341.
- [6] 董蓓, 金先庆, 高解春. 小儿肿瘤外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 106-113.
- [7] Dallorso S, Manzitti C, Morreale G, et al. High dose thrapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in poor risk solid tumors of childhood[J]. Haematologica, 2000, 85(11 Suppl): 66-70.
- [8] Raquel V, Begona S, Fernando BA, et al. Tuberculosis in pediatric solid organ and hematopoietic stem cell transplant percipients[J]. Pediatr Infect Disease J, 2012, 31(7): 774-777.
- [9] Franca F, Eleonora B, Luana M, et al. High-dose thiotepa and etoposide in Children with poor-prognosis brain tumors [J]. Cancer, 2004, 100(10): 2215-2221.
- [10] Balwierz W, Wieczorek A, Klekawka T, et al. Treatment results of children with neuroblastoma: report of Polish Pediatric Solid Tumor Group[J]. Przegl Lek, 2010, 67(6): 387-392.
- [11] 施诚仁. 小儿实体肿瘤的外科治疗[J]. 儿童肿瘤, 2007, 6(2): 4-5.
- [12] Kwon SY, Won SC, Han JW, et al. Feasibility of sequential high-dose chemotherapy in advanced pediatric solid tumors[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2010, 27(1): 1-12.
- [13] Malik PS, Bakhshi S. Renal impairment due to white-cell lysis after G-CSF and chemotherapy during pediatric autologous stem cell transplantation[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2010, 32(5): 416-417.
- [14] Sari T, Yuksel MK, Topcuoglu P, et al. The effect of CD34 count and clonogenic potential of hematopoietic stem cells on engraftment[J]. Transfus Apher Sci, 2010, 43(3): 315-320.
- [15] Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemtherapy, radiotherapy. Autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group[J]. N Engl J Med, 1999, 341(16): 1165-1173.
- [16] Zhu HH, Xu KL, Huang YH, et al. Observation of clinical effect of MA or MOED regimen combined with hematopoietic growth factor on mobilization of autologous peripheral blood stem cells [J]. Leukemia Lymphoma, 2002, 11(9): 349-352.
- [17] Tsuruta T, Aihara Y, Kanno H, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous and allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for recurrent disseminated trilateral retinoblastoma [J]. Child Nerv Syst, 2011, 27(6): 1019-1024.
- [18] Angela P, Theodore BM, Pamela K. Efficacy of high-dose chemotherapy and atulogous stem cell transplant for recurrent Wilm's tumor: a Meta-analysis[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2010, 32(6): 454-461.

(本文编辑: 邓芳明)