

## · 国外药事 ·

# 美国应用真实世界证据辅助医药产品监管决策的研究

王雪, 乌兰其其格, 杨悦\* (沈阳药科大学工商管理学院, 监管科学研究院, 沈阳 110016)

**摘要** **目的:** 回顾美国FDA真实世界数据(RWD)与真实世界证据(RWE)的发展过程, 总结出促进RWE应用所具有的关键要素, 阐述RWE在医药产品监管决策中的机遇与挑战, 为推动RWE在我国监管决策中的应用提出合理建议。**方法:** 采用国内外文献研究, 回顾美国FDA将RWE引入监管决策的相关立法及指南进程, 分析在监管决策中引入RWE需考虑的关键问题。**结果与结论:** 真实世界研究应当建立监管层面的通用数据标准, 开发建设中国可以实际应用的患者登记系统、大型医疗数据共享系统等数据基础设施, 遵循最佳方法标准进行研究设计。在医疗实践中结合以电子形式捕捉源数据、移动技术和远程医疗等先进技术, 提高RWE在药品和器械审评、监管以及医保支付等决策中的应用。

**关键词:** 真实世界证据; 真实世界数据; 医药产品; 监管决策

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)09-1057-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.09.009

## Application of Real World Evidence in Supporting Drug and Medical Device Regulatory Decisions in U.S.A.

Wang Xue, Wulan Qiqige, Yang Yue\* (Institute of Pharmaceutical Regulatory Sciences, College of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

**Abstract Objective:** To review the development of FDA Real World Data (RWD) and Real World Evidence (RWE), summarize the key elements that promote the application of RWE, elaborate the opportunities and challenges of RWE in the regulatory decision-making of drug and medical devices, and to put forward reasonable suggestions to promote the application of RWE in China's regulatory decision-making. **Methods:** By searching domestic and foreign literature and reviewing FDA's relevant methods and guidelines for introducing RWE into regulatory decisions, this paper analyses the key issues to be considered in the introduction of RWE in regulatory decisions. **Results and Conclusion:** Real-world study should establish general data standards at the regulatory level, develop and build data infrastructures such as patient registration systems and large-scale medical data sharing systems that could be applied in China, and follow the best method standards for research design. In medical practice, advanced technologies such as electronic capture of source data, mobile technology and telemedicine are combined to improve the application of RWE in drug and device evaluation, supervision and health insurance payment, etc.

**Keywords:** real-world evidence; real-world data; medical products; regulatory decisions

当今时代,传统的临床随机对照试验(Randomized Controlled Trial, RCT)结果依然是比较干预措施有效性和安全性的最有力证据,被认为是临床试验的金标准<sup>[1]</sup>。但是,临床试验条件的人为干预,使医药产品的有效性和安全性验证受到了一定的局限。因此,临床随机对照试验结果可能在真实世界的医疗实践中出现适用性问题<sup>[2]</sup>。近年来,国外一些发达国家为获得可靠的临床试验证据进行了不懈的探索,试图通过真实世界数据(Real-world Data, RWD)获取真实世界证据(Real-world Evidence, RWE),以此作为医药产品监管的依据。随着计算机和互联网在医疗领域的发展,临床证据的现代化已经成为可能。本文通过介绍美国FDA在这方面的进展,为我国的医药产品(药品与医疗器械)应用真实世界的证据实施监管提供参考。

## 1 真实世界数据与证据的由来

早在1954年,美国脊髓灰质炎国家基金[ (National Foundation for Infantile Paralysis (March of Dimes) ]发起脊髓灰质炎疫苗临床试验,共对623972名美国小学生注射了疫苗或安慰剂,另有超过一百万名小学生作为“观察”对照。据1955年公布的统计结果显示,灭活病毒疫苗在预防麻痹性脊髓灰质炎方面有80%~90%的效果<sup>[3]</sup>。

1966年“real world”一词首次被提出<sup>[4]</sup>,1993年“真实世界研究”(Real World Study, RWS)在一份关于雷米普利在高血压患者中的大型前瞻性研究的论文中提出<sup>[5]</sup>,后逐渐兴起<sup>[6]</sup>。

### 1.1 真实世界数据定义

2016年, Sherman认为,“RWD是从传统临床试验背景之外的其他多种来源获得的医疗保健信息”<sup>[7]</sup>。根据美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)2018年发布的《真实世界证据计划框架》,RWD是指从各种常规来源收集的,与患者健康状况数据或医疗保健相关的数据,包括:电子健康记录(Electronic Health Record, EHR)、医保报销和结算数据、产品和疾病登记;患者生成的数据,例如家庭使用医疗器械;从其他来源获取的数据,例如,通过可穿戴设备获取的数据。

### 1.2 真实世界证据定义

2016年,《21世纪治愈法案》对《联邦食品药

品化妆品法案》进行修订,将RWE定义为“从传统临床试验以外的其他来源获得的药品使用情况或者潜在获益或风险的数据”<sup>[8]</sup>。

### 1.3 真实世界数据与真实世界证据的关系

RWE是在特定背景下,通过建立基础设施并采用多类型的研究设计对收集的RWD进一步汇总、分析,并生成的用于证明产品安全性和有效性的证据,多类型的研究设计包括但不限于随机试验(如大样本简单试验、实用性临床试验)、前瞻性或回顾性的观察性研究等。

RWD可分为原始数据和二级数据两类,前者专门用于研究目的,后者可用于其他目的。原始数据通常从研究的专属病例报告表、电子医疗和健康记录或临床结局评估中获得,以及从干预性IV期临床研究和非干预性前瞻性观察性研究、患者登记和健康调查中收集。二级数据通常从临床病例评价、登记或医保报销数据库中获得,并用于回顾性数据研究,或者作为前瞻性研究设计或混合研究的数据输入<sup>[9]</sup>。

根据《21世纪治愈法案》,利用真实世界数据还可以用于提高临床试验的效率:生成随机临床试验(RCT)的假设;识别药物研发工具;评估研究设计的人群纳入/排除标准来判断临床试验的可行性;在贝叶斯统计模型中提供先验概率分布;识别预后指标或患者基线特征以进行富集或分层;组建地理分布的研究队列。

## 2 利用真实世界证据的相关法律与指南沿革

### 2.1 真实世界电子记录数据的有关指南进展

真实世界数据获取的基础是通用电子数据库。1987年,美国建立卫生信息交换标准(Health Level 7),成为电子健康信息传输、集成、共享和检索的框架和标准<sup>[10]</sup>。1997年3月,美国联邦法规(Code of Federal Regulations)第21篇第11部分规定,FDA可有条件接受电子记录、电子签名和对电子记录执行的手写签名。2003年,FDA发布《电子记录、电子签名—范围和应用行业指南》。2004年,时任美国总统布什发布行政命令,“领导开发并在全国范围内建立卫生信息技术基础设施,实现数据交换和共享,以提高卫生保健的质量和效率”,提出成立国家卫生信息技术协调办公室,并设定了到2014年为大多数美国人建立电子健康记录的目标<sup>[11]</sup>。

2007年,美国国会通过《食品药品监督管理局修订案》,该法案授权FDA建立上市后风险识别和分析系统,以监测医疗产品的安全性。FDA于2008年正式实施“前哨行动”,协同公众、协会、私人实体共同开发一个可获取多来源电子健康信息的系统,同时提出通用数据模型,实现跨多个数据源链接。前哨系统既作为FDA安全监管工作的重要组成部分,也是推动RWE发展的平台。

2009年12月,FDA发布《患者报告结局测量:用于医疗产品开发以支持标签声明行业指南》,描述了FDA如何审评现有、修正或新创建的患者报告结局工具,以支持医疗产品标签声明<sup>[12]</sup>。

2013年5月,FDA发布《使用电子健康数据开展和报告药物流行病学安全性研究的最佳实践指南》,提出利用电子健康记录的药物流行病学安全性研究的设计、分析、实施和记录,并向FDA提交报告结果的最佳实践<sup>[13]</sup>。2013年9月,FDA发布的《临床研究中电子来源数据行业指南》为促进以电子形式捕获源数据,保证从电子源到监管提交数据的可靠性、质量、完整性和可追溯性提供建议<sup>[14]</sup>。

2018年7月,FDA发布了《临床研究利用电子健康记录指南》,对患者的病史、诊断、治疗计划、免疫接种日期、过敏史、放射影像、药房调配记录以及实验室检验结果等数据作出了定义,确保在临床获取的数据符合FDA的检查、记录储存要求<sup>[15]</sup>。

## 2.2 应用真实世界中证据的法律建设

2003年12月,《医保处方药支付改进和现代化法案》(Medicare Prescription Drug Payment Improvement and Modernization Act)提出,建立按效果付费的示范计划,采用健康信息技术以及循证的结局指标来支持报销决策。

2009年2月,美国的《经济复苏刺激法案》对比较有效性研究起到了巨大推动作用。这是指在常规临床实践(即真实环境)中,比较预防、诊断、治疗和监测健康状况所采取的不同干预措施和策略的利弊研究,其目标是证明干预措施在真实世界广泛人群中的有效性。2012年,美国国会通过修订《食品药品化妆品法案》以鼓励推动监管科学,再次解决证据不断演变的问题,国会强调加强监管科学和加快药物开发,应用临床试验终点评估工具、生物标志物和药物基因组学、Meta-分析来应对药

物研发面临的挑战。

2016年,《21世纪治愈法案》为了加快医疗产品的研发,为患者提供更快、更有效的创新成果,对《食品药品化妆品法案》做了进一步修订,增加“真实世界证据”条款,明确提出RWE可以支持已批准药品的新适应症批准,或用于支持或满足上市后研究要求。

2017年8月18日,美国总统对《处方药使用者付费法案》进行第6次授权<sup>[16]</sup>,其中将扩大RWE的使用,加速药品研发作为一个重要主题。本次授权将制定与复杂创新试验设计和模型相关药物研发新计划,提出更好地利用临床使用证据、健康数据库等观察性资料的价值,探索将RWE用于安全性和有效性决策。同年8月末,FDA发布《利用真实世界证据支持医疗器械的监管决策指南》,对如何将RWD生成RWE提出基本监管考虑,以用于FDA的医疗器械监管决策。

2018年12月,FDA创建《真实世界证据计划框架》,用于评估RWE的潜在应用性<sup>[17]</sup>,并要求FDA制定并发布提交药品申请时使用RWE的适用性,以及数据收集、分析方法和标准等相关指南。

2019年5月,FDA发布《向FDA提交药品和生物制品申请文件中应用真实世界数据和真实世界证据指南草案》,鼓励发起人和申请人利用RWD生成RWE,并以简单统一的形式在研究性新药申请、新药申请和生物制品许可申请中纳入RWE,以支持有关医疗产品安全性和/或有效性的监管决策。

## 3 真实世界证据研究支持监管决策实践

### 3.1 支持医疗器械监管决策

美国FDA在RWD和RWE方面的大部分经验来自于医疗器械的监管。自1976年以来,FDA医疗器械和放射健康中心一直基于风险框架来保证美国医疗器械的安全性和有效性。

2012年9月,FDA发布了《强化国家医疗器械上市后监测系统》的报告,提出建立一个可收集和分析RWD或者常规临床实践和患者体验数据的“国家医疗器械监测系统”,用于改进和解决目前监测医疗器械安全性和有效性系统的局限性,以更加实时地识别潜在的安全性信号,并促进新医疗器械申请或现有医疗器械的新用途许可和批准。此外,FDA建立医疗器械登记制度和医疗器械登记工作组,并将其作为《医疗器械流行病学网络》计划



的一部分,旨在开发有关医疗器械研究的新途径,提高FDA全面掌握医疗器械上市后的安全性和有效性的能力。

FDA提供资助以实施医疗器械创新联盟倡议,建立国家卫生技术评价系统,旨在利用可访问的RWD更有效地识别安全性问题并帮助了解临床护理中使用的医疗器械的风险-获益特征。通过2017年《医疗器械使用者付费协议》资助,国家卫生技术评价系统与医疗服务提供方、健康支付方和专业登记监管机构建立了正式的合作伙伴关系,遍布美国的195家医院和3942家门诊诊所,从电子健康记录、报销、药房和其他来源(包括监管机构)收集、管理和分析RWD<sup>[18]</sup>。

2017年,美国FDA批准了Trans Enterix公司的一种新型的机器人辅助手术器械(Robotically-assisted Surgical Device, RASD)—Senhance系统,可以帮助外科医生利用计算机和软件技术控制和移动手术器械进行微创手术。Trans Enterix公司提交了应用Senhance系统对150例患者进行妇科手术的临床结果,以及在真实世界环境中45例接受结直肠手术患者的结果,并与同类器械收集到的手术结果数据进行比较。FDA得出结论,在RWE的支持下并通过模拟应用,证明Senhance系统与da Vinci Si IS3000器械在妇科和结直肠手术方面具有等效性,通过510(k)途径批准Senhance系统上市<sup>[19]</sup>。

## 3.2 支持药品及生物制品监管决策

### 3.2.1 安全性评价方面

FDA使用RWE在监测与评估已批准药品上市后安全性上也有很长的历史,主要通过传统的药物警戒工具(例如,风险评估报告、定期安全性更新报告和疫苗不良事件报告)以及FDA前哨系统(包括医保报销数据和药房配药数据)等新型数字辅助工具实现利用RWE监测上市产品的安全性。

2015年2月,FDA加速批准了哌柏西利(Palbociclib,商品名为:Ibrance)联合来曲唑用于治疗ER+/HER2-绝经后晚期乳腺癌。根据临床试验中对50例男性和133例女性癌症患者进行的药代动力学(PK)分析结果表明,性别差异对药品的PK没有显著性影响<sup>[20]</sup>。2019年4月,辉瑞根据其上市后在男性乳腺癌患者中的RWD,包括美国电子健康记录数据、IQVIA保险数据库、肿瘤大数据公司Flatiron的乳腺癌数据库、辉瑞全球安全性数

据库收录的药品上市后在真实世界中的男性患者用药数据,向FDA提供RWE以证明该药在治疗男性和女性相同适应症方面的安全性也没有差异,据此FDA宣布批准哌柏西利新适应症的补充申请<sup>[21]</sup>,即联合芳香酶抑制剂或者氟维司群(Fulvestrant)用于治疗男性HR+、HER2-晚期或转移性乳腺癌。

### 3.2.2 有效性评价方面

目前,应用RWE来支持有效性决策非常有限。FDA已经认可RWE应用于肿瘤和罕见病领域,通常在设置平行对照组不合理或不可行、初步临床试验数据预测效应量(Effect Size)很大(即不同于干预组之间差异很大<sup>[22]</sup>)等情况下,支持药品批准决策。

2014年,FDA通过加速审评了用于治疗费城染色体阴性复发性/难治性前体B细胞急性淋巴细胞白血病的药物——博纳吐单抗(Blinatumomab),在证明其有效性方面,为了更好地理解患者群体在预后因素方面的异质性,采用II期、固定剂量、开放标签的单臂试验设计,将从欧盟和美国临床研究和治疗中心的2000多名患者登记中提取的694名患者的RWD作为历史对照组<sup>[23]</sup>,进行了加权分析,显示预期完全缓解/完全缓解伴部分血细胞恢复(CR+CRh\*)率为24%(95%CI,20%~27%),具有统计学意义<sup>[24]</sup>。

2015年,FDA以突破性疗法途径加速批准奥西替尼(Osimertinib)作为晚期的EGFR T790M+非小细胞肺癌的二线疗法。批准上市后,FDA要求阿斯利康开展上市后研究,提供“一个或多个真实世界队列研究中至少100名患者(EGFR T790M突变阳性结果选择接受治疗的患者)的总体反应率数据<sup>[25]</sup>。”FDA明确要求奥西替尼的RWE用于支持其适应症有效性。阿斯利康进一步采用了全面的RWD方法,利用EHR数据近乎实时地跟踪奥西替尼的有效性和安全性,2018年FDA批准奥西替尼用于一线治疗EGFR突变的转移性非小细胞肺癌患者并更新了总体生存期数据。

## 4 促进我国医药产品监管决策应用RWE的启示

### 4.1 加强RWD获取的通用数据标准和基础设施建设

2020年1月7日,国家药品监督管理局发布《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)的通告》(2020年第1号)列举了多种RWD

来源,如:卫生信息系统(Hospital Information System, HIS),医保系统,疾病登记系统,国家药品不良反应监测哨点联盟,自然人群队列和专病队列数据库,患者报告结局数据,来自移动设备端的数据等等。但实际上这些数据系统只能各自为阵,如果没有统一的数据传输标准,RWD转化为RWE的效力会大大降低。以医院的HIS系统为例,不同厂商和开发商采用特别的信息格式,数据交换和共享性差,直接影响数据分析结论和可靠性。电子健康记录、医保数据库、患者登记数据库等的管理机构并非药品监管部门,跨部门数据共享将是未来的挑战和难题。因此,为推动RWE在医药产品监管决策中的应用,应当建立基于监管需要的RWD数据标准,开发具有电子捕捉数据源功能的信息系统,实现临床试验机构和医疗机构诊疗系统(HIS系统等)之间的对接,建立特定的患者登记系统,强化分布式上市后主动监测数据库建设,提高RWD数据传输、共享、汇总利用的效率。

#### 4.2 引入多种RWE有关的监管科学决策工具

在医药产品监管决策中使用RWE应当坚持依法和科学原则。美国通过立法确认了多种RWE决策辅助工具认定程序,包括适应性临床试验设计和患者报告结果(PRO)、临床结局替代终点等等,并建立相关技术指南,监管科学工具在被业界使用前应经过科学地开发和严谨地验证。我国尚未在药品审评中建立监管科学工具的认定程序,未来应当在《药品管理法实施条例》和《药品注册管理办法》中建立监管科学工具认定路径,推动PRO工具的应用,优化临床试验设计、替代终点等监管科学工具的认定,提高RWE获取的科学性和广泛性。

#### 4.3 开发RWD和RWE应用的行业指南

RWE在医药产品监管决策中应用需要严谨的、科学的研究设计,监管机构应在RWE的应用领域、研究设计、分析框架等方面为业界提供指导。目前发布的指南仅代表监管机构的初步计划,药监部门应当整合业界力量,开发针对不同RWE应用领域的行业指南。例如,观察性数据不是以研究为主要目的进行收集,可能来自不同的医疗机构,容易产生数据缺失以及多种偏倚和混杂。应鼓励研究人员在提交报告时详细阐述研究中的数据源出处、关键时间锚点、详细的计算程序、混杂因素处理,使决策者和同行评审者可根据研究人员公开

报告的信息,重复数据分析过程,从而保证原始研究结果的可重复性和严格性<sup>[26]</sup>。

#### 参考文献:

- [1] Ernest Spitzer, Christopher P Cannon, Patrick W Serruys. Should Real-world Evidence Be Incorporated into Regulatory Approvals[J]. Expert Opinion on Drug Safety, 2018, 17 ( 12 ) : 1155-1159.
- [2] Sherman R E, Davies K M, Robb M A, et al. Accelerating Development of Scientific Evidence for Medical Products within the Existing US Regulatory Framework[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2017, 16: 297-298.
- [3] Meldrum M. "A Calculated Risk": the Salk Polio Vaccine Field Trials of 1954[J]. BMJ, 1998, 317 ( 7167 ) : 1233-1236.
- [4] Williamson T R, Barrett G V. Feasibility of Measuring Eye Movements in Real-World and Simulated Driving Situations[J]. Perceptual and Motor Skills, 1996, 23 ( 1 ) : 329-330.
- [5] Kaplan N M, Sproul L E, Mulcahy W S. Large Prospective Study of Ramipril in Patients with Hypertension. CARE Investigators [J]. Clinical Therapeutics, 1993, 15: 810-8.
- [6] 杨松, 马龙腾, 张菁菁. 中国临床医学真实世界研究施行规范[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11 ( 6 ) : 521-525.
- [7] Rachel E, Sherman MD, M.P.H, et al. Real-World Evidence—What Is It and What Can It Tell Us[J]. N Engl J Med, 2016, 375 ( 23 ) : 2293-2297.
- [8] Legal Information Institute. 21 U.S. Code § 355g. Utilizing Real World Evidence[EB/OL]. ( 2018-08-17 ) [2020-02-03]. <https://www.law.cornell.edu/uscode/text/21/355g>.
- [9] Clinical Trials. Real-World Evidence Studies[EB/OL]. ( 2015-10-12 ) [2020-02-03]. <http://www.appliedclinicaltrials.com/real-world-evidence-studies?pageID=1>.
- [10] HL7 International[EB/OL]. [2020-02-03]. <http://www.hl7.org/about/index.cfm?ref=nav>.
- [11] Glenn S Gerhard, David J Carey, Glenn D Steele. Chapter 24 - Electronic Health Records in Genomic Medicine[M]. Salt Lake City: American Academic Press, 2013: 287-294.
- [12] FDA. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical

- Product Development to Support Labeling Claims[EB/OL]. (2009-12) [2020-02-03]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm193282.pdf>.
- [13] FDA. Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoepidemiologic Safety Studies Using Electronic Healthcare Data[EB/OL]. (2013-05) [2020-02-03]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm243537.pdf>.
- [14] FDA. Electronic Source Data in Clinical Investigations[EB/OL]. (2013-09) [2020-02-03]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm328691.pdf>.
- [15] FDA. Use of Electronic Health Records in Clinical Investigations[EB/OL]. (2018-07) [2020-02-03]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM501068.pdf>.
- [16] FDA. PDUFA VI: Fiscal Years 2018 - 2022[EB/OL]. (2019-05-09) [2020-02-03]. <https://www.fda.gov/industry/prescription-drug-user-fee-amendments/pdufa-vi-fiscal-years-2018-2022>.
- [17] FDA. Framework for FDA's Real-World Evidence Program[EB/OL]. (2018-12) [2020-02-03]. <https://www.fda.gov/media/120060/download>.
- [18] Fleurence R L, Shuren J. Advances in the Use of Real-World Evidence for Medical Devices: An Update from the National Evaluation System for Health Technology[J]. Clin. Pharmacol. Ther., 2019, 106: 3033.
- [19] FDA. FDA Clears New Robotically-Assisted Surgical Device for Adult Patients[EB/OL]. (2017-10-13) [2020-02-03]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-clears-new-robotically-assisted-surgical-device-adult-patients>.
- [20] FDA. Center for Drug Evaluation and Research[EB/OL]. (2015-02-03) [2020-02-03]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/207103Orig1s000ClinPharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207103Orig1s000ClinPharmR.pdf).
- [21] 临床真实世界数据用于药品医疗器械审评审批的探索——海南乐城先行区的实践[EB/OL]. (2019-07-08) [2020-02-03]. [http://www.sohu.com/a/325522250\\_739335](http://www.sohu.com/a/325522250_739335).
- [22] Sullivan GM, Feinn R. Using Effect Size—or Why the P Value Is Not Enough[J]. J Grad Med Educ, 2012, 4 (3): 279-282.
- [23] Przepiorka D, Ko C, Deisseroth A, et al. FDA Approval: Blinatumomab[J]. Clinical Cancer Research, 2015, 21 (18): 4035-4039.
- [24] FDA. Blincyto (blinatumomab) Injection[EB/OL]. (2014-12-03) [2020-02-03]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/125557Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125557Orig1s000TOC.cfm).
- [25] FDA. Postmarket Requirements and Commitments[EB/OL]. (2018-06-30) [2020-02-03]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/pmc/index.cfm>.
- [26] Wang S V, Schneeweiss S, Berger M L, et al. Reporting to Improve Reproducibility and Facilitate Validity Assessment for Healthcare Database Studies V1.0[J]. Value in Health, 2017, 20 (8): 1009-1022.

(收稿日期 2020年2月27日 编辑 邹宇玲)