

# FDA关于致癌性试验“特别方案评估”的流程和相关法规的介绍与探讨

黄丽<sup>1#</sup>, 张素才<sup>1</sup>, 戴学栋<sup>2#</sup>, 孙云霞<sup>1</sup>, 孙涛<sup>2\*</sup>, 姚大林<sup>1</sup> (1. 北京昭衍新药研究中心股份有限公司, 生物制品安全性评价北京市重点实验室, 北京 100176; 2. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

**摘要** **目的:** 致癌性试验是药物非临床安全性评价和上市风险控制的重要组成部分, 由于其试验周期长、费用高, 且试验设计、实施以及结果评估和解释十分复杂, FDA要求申办方在致癌性试验正式开展前, 预先向药品审评中心(CDER)提交“特别方案评估”(Special Protocol Assessment, SPA)的申请文件, 针对拟开展的啮齿动物致癌性试验设计, 征求FDA的审评意见。本文将详细介绍并探讨美国FDA关于致癌性试验SPA的流程及相关法规的要点, 以为国内药物研发机构、临床前合同研究组织(Contract Research Organization, CRO)、注册申报机构以及监管机构提供参考。**方法:** 结合FDA致癌性试验“特别方案评估”指导原则的要求和相关工作经验, 从致癌性试验方案提交FDA审评部门前的准备、提交程序、SPA审评文件材料内容的关注要点, 以及FDA相关审评部门和致癌性评估执行委员会(ECAC)内部审评流程等方面予以介绍。**结果与结论:** 申办方应了解并熟悉致癌性试验SPA文件提交和评估的过程, 并严格按照法规要求, 加强与监管部门的沟通交流, 从而获取科学性意见和建议, 为顺利开展长期致癌性试验提供帮助。

**关键词:** 致癌性试验; 致癌性评估执行委员会; 特别方案评估

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)09-1063-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.09.010

## Introduction and Exploration on the Process and the Related Regulations of "Special Protocol Assessment" for Carcinogenicity Test by FDA

Huang Li<sup>1#</sup>, Zhang Succi<sup>1</sup>, Dai Xuedong<sup>2#</sup>, Sun Yunxia<sup>1</sup>, Sun Tao<sup>2\*</sup>, Yao Dalin<sup>1</sup> (1. Beijing Key Laboratory for Biological Products Safety Evaluation, Joynn Laboratories (China) Co.,Ltd. Beijing 100176, China; 2. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

**Abstract Objective:** Carcinogenicity test is an important part of drugs' non-clinical safety evaluation and risk controlling of marketing approval. Before the official launching of carcinogenicity test, the sponsor is required to submit the application documents of "Special Protocol Assessment" (SPA) to Center for Drug Evaluation and Research (CDER) in advance to obtain comments from FDA's Executive Carcinogenicity Assessment Committee

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目(编号 2018ZX09201-017)

作者简介: 黄丽, 主要从事药物非临床安全性评价研究; Tel: (010) 67869966-1316; E-mail: huangli@joynn-lab.com

共同第一作者: 戴学栋, 主要从事新药药理毒理专业审评工作; Tel: (010) 85243128; E-mail: daixuedong@cde.org.cn

通信作者: 孙涛, 主任药师, 主要从事药品有效性与安全性评价工作; Tel: (010) 85243128; E-mail: sunt@cde.org.cn

(ECAC) on the design of the rodent carcinogenicity test to be conducted due to its long test period, high cost, and the complexity of test design, implementation, evaluation of results and interpretation. This study introduced and explored the key points of the process of SPA for carcinogenicity test and related regulations by FDA in details so as to provide some references for domestic institutions for research and development of drugs, preclinical CRO, registration and declaration agencies, and drug evaluation agencies of government. **Methods:** Combined with the requirements of the guidance of "Special Protocol Assessment" for carcinogenicity test and our own work experience, the aspects including the preparation before submitting the study protocols of carcinogenicity test to CDER of FDA, the procedures for submission, key points in the contents of the submission material for SPA reviews, and the internal assessment process of CDER and ECAC were introduced. **Results and Conclusion:** Sponsors should understand and be familiar with process of submitting and evaluating the document of SPA for carcinogenicity test, strictly follow the requirements of regulations, and strengthen communication with regulatory authorities in order to obtain scientific suggestions for successfully conducting long-term carcinogenicity test.

**Keywords:** carcinogenicity test; ECAC; Special Protocol Assessment

啮齿动物致癌性试验是药物非临床安全性评价和上市风险控制的重要组成部分, 鉴于其试验周期长、费用高, 且试验设计、实施以及结果评估和解释十分复杂, 美国食品药品监督管理局 (US Food and Drug Administration, FDA) 鼓励并要求申办方在致癌性试验正式开展前, 预先向FDA药品审评中心 (Center for Drug Evaluation and Research, CDER) 提交“特别方案评估” (Special Protocol Assessment, SPA) 的申请文件, 针对拟开展的啮齿动物致癌性试验设计, 征求FDA的审评意见。在我国, 目前尚未建立专门的SPA申请和评估程序, 但国家药品监督管理局药品审评中心 (Center for Drug Evaluation, CDE) 鼓励申办方通过沟通交流会的形式与药理毒理审评团队就致癌性试验的方案设计等进行沟通讨论, 并且已在多个药物致癌性试验设计的过程中顺利实施这种做法。因此, 本文将结合FDA致癌性试验“特别方案评估”指导原则的要求和相关工作经验, 就申办方在致癌性试验方案提交FDA审评部门前的准备、提交程序、SPA审评文件材料内容的关注要点, 以及FDA相关审评部门和致癌性评估执行委员会 (Executive Carcinogenicity Assessment Committee, ECAC) 内部审评流程等方面予以介绍, 使国内药物研发机构、临床前合同研究组织 (Contract Research Organization, CRO)、注册申报机构以及监管部门进一步了解致癌性试验SPA文件提交和评估的过程, 以期在各自领域的实际工作中有所借鉴。

## 1 法规指南背景

众所周知, 在新药研发领域, 哪些药物需要进行致癌性研究, 药监机构的指导原则已界定的比较清楚, 即临床预期连续使用至少6个月的药物, 或频繁间歇性使用以治疗慢性或复发性疾病的药物, 或有潜在致癌性担忧的药物, 尤其针对新分子实体 (New Molecule Entity, NME), 必须进行啮齿类动物的长期致癌性研究, 以识别药物对人体的潜在致癌性作用<sup>[1-3]</sup>。致癌性试验是药物非临床安全性评价和上市时风险获益评价的重要组成部分。当需要进行致癌性试验时, 通常应在申请上市前完成。

不同于其他非临床安全性研究, 传统致癌性试验通常采用大鼠和小鼠两个种属分别进行为期2年终生给药的长期致癌性试验, 按照ICH S1B的要求, 目前监管机构普遍接受一项为期2年的常规啮齿动物致癌性试验 (通常为大鼠) 和一项采用啮齿类动物替代模型进行的短期或中期致癌性试验。这类试验周期长 (3年左右)、消耗大 (每项试验需要约500~700只动物)、费用高, 且试验设计 (包括策略选择、具体试验剂量的设计等) 十分复杂, 需要基于对已获得的信息 (包括遗传毒性结果、拟用患者人群、临床拟用给药方案、动物和人体中的药效/药代数据、全身毒性研究数据以及已完成的剂量探索研究结果) 的科学分析。美国FDA根据上世纪90年代颁布的致癌性研究指导原则<sup>[3-5]</sup>以及后来陆续推出的一系列法案[例如《处方药用户收费

法案》(Prescription Drug User Fee Act, PDUFA)和《生物类似药用户收费法案》(Biosimilar User Fee Act, BsUFA)中的目标要求<sup>[6-7]</sup>,要求申办方(Sponsor)在致癌性试验正式开展前,预先向FDA药品审评中心(CDER)提交“特别方案评估”的申请文件,针对拟开展的啮齿动物致癌性试验方案的设计,尤其是剂量选择等技术细节,咨询并获取监管机构的认可。CDER相应审评部门及ECAC将在规定时间内完成审评,提出评估意见,并作为技术指导性文件反馈给申办方,做出对试验方案是否接受的结论或提出科学性意见和建议。我国药品监督管理局药品审评中心也出台了《药物致癌试验必要性的技术指导原则》<sup>[8]</sup>,国家药品监督管理局也于2019年11月12日发布了《关于适用<S1A:药物致癌性试验必要性指导原则>等13个国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告》(2019年第89号),其中包含有关致癌性试验的S1A、S1B和S1C(R2)三个指导原则<sup>[3-5]</sup>。同时,CDE药理毒理审评专家于10年前就根据国际人用药品注册技术要求协调会(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)的指导原则发表了《国际上新药致癌性试验技术要求介绍》的文章<sup>[9]</sup>,对指导国内业界顺利开展长期致癌性试验提供了很大帮助。

事实上,除了致癌性试验特殊方案评估以外,FDA的SPA还包括旨在构成主要药效声明基础的“临床试验方案SPA”以及“原料药和药品稳定性SPA”等。这些SPA的审评目的不同,审评程序也有些差异。本文仅就申办方在致癌性试验方案提交FDA审评部门的流程予以介绍,以期为国内药物研发机构、临床前CRO、注册申报机构以及监管机构提供参考。

## 2 致癌性试验方案提交SPA前的准备及提交程序

FDA的PDUFA和BsUFA目标函声明<sup>[6-7]</sup>,只有在申办方已经进行了临床Ⅱ期末/Ⅲ期前会议或Ⅰ期末会议或召开了生物制品开发(Biological Product Development, BPD)2类/3类会议的情况下,才有资格请求提交SPA;也就是说SPA审评的时间点是根据药物开发进程决定的,并非任何时候都可随意提交文件和要求审评。致癌性试验的SPA通常在拟

定开展正式致癌性试验之前提交,也就是致癌性试验方案必须得到FDA审评部门的审评和认可,方可实施试验研究,未经FDA评估SPA而自行开展的致癌性试验,FDA有权不认可其试验方案,也不保证会接受其研究结果。

在递交正式SPA文件之前,FDA强烈建议申办方提前递交意向通知。通行的做法是通过书面形式(电子邮件或信函)向所属IND(Investigational New Drug)审评部门直接申请:提出拟递交SPA正式文件的时间范围,同时简单描述SPA文件的纲要;而不必为此单独召开会议。这种做法可使具体审评部门和审评人员预先有所准备,便于审评管理,避免因工作负荷或人员差旅等客观原因,导致不能及时启动SPA审评而可能超过规定的45天SPA审评期限。一般来讲,建议在递交正式SPA审评文件之前,至少提前30天以书面形式通知FDA,告知审评机构:“A Carcinogenicity Protocol Will Be Arriving”(致癌性研究方案即将寄至该机构)。文件材料应直接提交给在CDER负责该项目IND审评的相关部门,并用黑色粗体字标明:“REQUEST FOR SPECIAL PROTOCOL ASSESSMENT”(用于特别方案评估),同样也须清楚地标明“Carcinogenicity Study Protocol”(致癌性试验方案)字样<sup>[10]</sup>。为了便于审评管理,如果同时有两个种属的致癌性试验方案,应分别提交,即一份申请不应包括多个方案。此外,FDA鼓励以电子通用技术文档格式(eCTD)进行递交,从而保证SPA文件内容的及时接收、处理,提高审评效率<sup>[10]</sup>。

在CDER,啮齿动物致癌性试验研究方案审评主要由各适应症药物的审评部门分别负责。CDER内部关于审评部门与CDER的ECAC之间的工作流程和责任归属,有着非常明确的规定。审评会议后,ECAC会向申办方提供对研究方案的具体审查意见。

## 3 SPA审评材料主要内容和关注要点

提交给FDA的SPA文件内容和附件材料应尽量完整全面,其中除了用于CDER审评的完整的动物致癌性方案外,还应包括充足的背景资料,尤其是用以支持拟开展致癌性试验剂量设计的相同给药途径下的同种属动物的重复给药毒性试验(如同品系大鼠13周重复给药毒性试验)或同品系非基因工程



小鼠剂量探索试验（如Non-Tg.rasH2小鼠4周剂量探索试验）、遗传毒性试验、动物毒代和人体药代动力学等支持性试验设计的关键数据资料，并提出需要FDA协助解决的具体问题或疑问，以保证FDA审评人员有足够的科学资料，全面评估拟进行致癌性研究的方案。

在设计致癌性试验之前，申办方应全面领会ICH相关指导原则的要求，据此进行决策、试验设计以及与FDA的沟通和互动。ICH S1指导原则目前包含三份文件<sup>[3-5]</sup>，分别是1995年颁布实施的“Guideline on the Need for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals”（S1A: 药物致癌性试验必要性的指导原则）、1997年的“Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals”（S1B: 药物的致癌性试验）和“Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals”[S1C（R2）：药物致癌性试验的剂量选择]。为促进FDA对致癌性试验方案的审评，建议申办方提交对试验设计或剂量选择终点的足够支持数据<sup>[11]</sup>，包括：（1）毒理学研究报告（包括结果汇总表及个体动物数据），其中的试验条件应与拟定的致癌性试验相同（相同动物品系、相同给药途径、相同饮食等）；试验期限一般为90天（用于支持标准的两年致癌性试验）或4周（用于支持替代小鼠模型）。（2）药物在人体及致癌性试验拟采用的动物种属中的体内代谢情况；当体内试验数据无法获得时，可提供体外试验数据。（3）应提供毒代动力学数据，用以评估原形药物的稳态AUC，还应提供剂量探索试验中选定剂量下人体内的主要代谢产物，确定用主要代谢产物来考察使用AUC或限制性剂量方法的可行性。应分别报告雄性和雌性动物的毒代动力学数据（包括各时间点的数据以及动物个体数据）。（4）临床试验中获得的人体最大推荐剂量（Maximum Recommended Human Dose, MRHD）下或其它合适的人体参考剂量下原形药物及主要代谢产物的暴露量（稳态AUC<sub>0-24h</sub>）数据；如果性别之间的药代动力学有明显差异，则应将两个性别的数据分别报告。（5）提供原形药物和/或人体主要代谢产物在啮齿类动物种属（剂量探索试验中相应浓度范围内）和人体（MRHD或其他参考剂量下的浓度范围内）的血浆蛋白结合率。（6）原形药物及其在人体主要代谢产物的遗传毒性的研究总结；如果原形药物或其主

要代谢产物显示遗传毒性阳性，则无法采用AUC倍数和限制性剂量方法来选择剂量（通常也不需要开展致癌性研究）。即使这些文件在之前的审评过程中已经提交过，CDER仍鼓励申办方在SPA文件中重新提交研究报告或结果总结。

#### 4 FDA评估致癌性试验方案的一般程序

FDA评估过程包括4个步骤：确定提交文件是否适合SPA审评、SPA文件内容的评估、评估期间的修订以及FDA给申办方的回应（如图1所示）。

##### 4.1 确定递交申请是否适合SPA要求

FDA在收到申请和递交材料后，相关部门审评人员与负责人就递交内容初步确定是否适合进行SPA审评。如果确定申办方的递交文件内容符合SPA要求，则由该审评部门继续进行审评；如不适合SPA审评要求，FDA将通过电话、电子邮件或传真等方式尽快通知申办方其决定和拒绝的具体原因。

不适合进行审评的SPA文件内容包括：（1）包含了不止一项试验方案的审评申请，即FDA要求申办方对每个试验方案应递交单独的申请。（2）递交了已在进行中的致癌性试验的试验方案，FDA要求，只有拟开展的试验方案方能给予SPA审评资格。用于特别方案评估的PDUFA目标并不适用于正在进行的致癌性试验的评估申请。（3）未提供足够的、完整的支持数据，比如详细的试验方案或充足的背景文件。

##### 4.2 SPA文件内容的审评

对于接受SPA的动物致癌性方案，具体审评部门的药理毒理审评人员将向ECAC提交审评文件，由ECAC召开专门会议，对审评人员的审评结果予以讨论，并以投票表决方式对试验方案的可接受性及委员会的集体审评意见做出最终决定。ECAC对递交的致癌性方案的建议和结论（即同意或不同意，以及相关的意见和建议）将附在FDA给申办方的回复中以ECAC会议纪要文件的形式发送。

ECAC同意总体方案设计，则FDA将会形成“Agreement Letter”（SPA同意书）；但如果ECAC不同意申办方提议的方案设计，而SPA文件内容包含足够的支持数据，ECAC会就方案的缺陷或问题（如剂量选择、试验设计细节）在会议纪要中提出具体建议。如果ECAC不同意申办方的方案设计，并且SPA文件内容未能提供足够的的数据支持更改方

案设计, ECAC将不同意SPA文件中的方案, 并形成“*No Agreement Letter*”(SPA不同意书)。申办方可以在完善文件或解决了所要求的支持信息中的缺陷后重新递交SPA申请。

### 4.3 评估期间的修订

在致癌性试验方案评估期间, FDA会就试验设计的缺陷或问题与申办方及时进行沟通, 以便申办方在FDA回应前完成对试验方案的修订, 并与其达成一致而解决问题。此外, 申办方在进行方案修订时, 应根据FDA提出的建议进行修订; 注意: 不能再提交额外的问题或未经过申请而对方案进行额外修订; 不应在FDA反馈的问题做出冗长或复杂的回应, 或出于任何原因用新的支持信息修改已递交的原始材料, 否则FDA将撤消递交的原SPA申请文

件, 且考虑要求形成新的SPA文件内容而重新提交和审评。

### 4.4 FDA给申办方的回应

根据PDUFA和BsUFA目标要求, FDA将在收到SPA文件后45天(日历日)内给申办方发送SPA审评结果信函, 以结束致癌性试验方案审评。该信函主要包括ECAC会议纪要和审评结论及建议, 并包括所有参与ECAC会议人员及其所属部门的信息。该正式文件将首先通过传真或电子邮件发送, 并随后以信函方式邮寄给申办方。如果FDA在收到SPA的45天内不能完成审评, 则需要45天内通过传真或电子邮件的方式发送信函给申办方, 告知FDA回应延迟的原因以及预计回应日期。

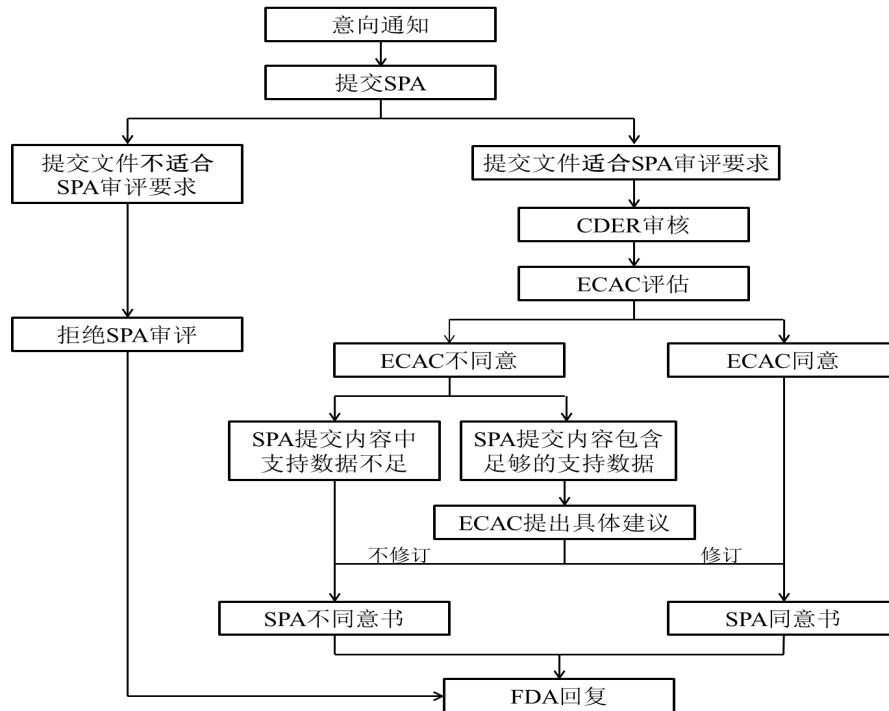


图1 FDA审评致癌性试验方案的流程

## 5 致癌性试验方案SPA同意书的变更和终止

根据《联邦食品、药品和化妆品法案》(FD&C法案)第505(b)(5)(C)节规定<sup>[12]</sup>, FDA或申办方不得在试验开始后任意更改ECAC审评会议纪要中认可的审评意见。在试验开始后, 如出现试验可行性问题(例如高剂量组大量动物死亡), 申办方须尽快提出关于方案变更的书面申请, 并在征得FDA审评部门和ECAC的正式同意后, 方能对进行中的试验进行方案变更; 如出现对

药品安全性至关重要的实质性科学问题(如出现特定类型肿瘤并担心其临床相关性), 则需按照ICH药物警戒相关指导原则要求, 在15天内提交安全性报告<sup>[13]</sup>, 必要时甚至需要暂停正在进行的临床试验, 直至安全性隐患彻底消除。

对于“临床试验方案SPA”, 方案审评结束时, 审评部门会签发SPA同意书或不同意书。当在临床试验过程中出现药品安全性或有效性等至关重要的实质性科学问题时, FDA可以撤销该SPA同意

书。但对于致癌性试验,基本不存在此类问题,除非发现如上所述的试验可行性或安全性问题,否则,直至动物致癌性试验结束,FDA不需就试验方案问题再与申办方进行沟通。

## 6 ECAC审评工作内部流程

FDA的CDER设置ECAC的目的是专门审评致癌性试验的方案设计、试验进程中出现问题的应急处理以及试验结束后对相关药物致癌性结果的评估和认定。CDER的ECAC不是一个固定的专门机构,但却是一个庞大的组织,其中包括了各个药审部门的药理毒理学团队负责人(Team Leader)和每个审评部门的药理毒理审评员。除了ECAC秘书(Executive Secretary)以外,ECAC所有成员都是兼职的,每个人都还有各自岗位的本职工作。在为数众多的药审部门中,任何一个部门收到相关IND的SPA申请并完成审评后,需要向ECAC秘书发起会议请求并递交SPA审评书,秘书将会根据45天的截止日期,尽快安排ECAC会议。

CDER的ECAC管理和工作流程在FDA公开发布的项目运行手册中有明确而详细的描述(MAPP 7412.1 Rev. 2)<sup>[14]</sup>。ECAC包括众多不同的成员、职责和角色,并有其独立的工作程序。一般来说,每次ECAC会议的组成人员中,有的是固定常设人员,如会议秘书和作为会议主席(Chair)的CDER药理毒理部主任(Pharm/Tox Director);其他均为非固定成员,包括作为轮值ECAC会议副主席的CDER药理毒理部主管、相关药审部门的副主任(Pharm/Tox Associate Director)、相关药审部门的药理毒理审评员、审评员的Team Leader以及负责相关药审部门的生物统计师。

ECAC的内部工作流程:(1) ECAC秘书会将药审部门药理毒理审评员及其Team Leader完成和签署的SPA审评书通过邮件提前转发所有会议成员,并确定会议日期、时间,负责召集会议。

(2) 开会时,先由药理毒理审评员向ECAC会议成员简要介绍方案审评内容及审评意见相关要点;之后会议成员进行讨论;最后通过投票表决方式,达成ECAC的结论意见。(3) 会后在ECAC秘书协助下由药理毒理审评员完成ECAC会议纪要,经其Team Leader审核签署同意后,交由秘书通过电子邮件或传真发送给申办方,同时再用信函方式将同样文件发送一次。申办方在收到ECAC会议纪要和

方案审评结论后,可回复审评部门,表达其意见(同意、不同意或提出异议)。为回应申办方的任何后续询问,药审部门的药理毒理学审评员可联系ECAC固定成员以寻求建议或咨询商议。审评部门项目经理(Project Manager)会将书面回复发送给申办方,该回复也将成为所属IND永久保留文档的一部分。

## 7 小结

啮齿动物致癌性试验是药物非临床安全性评价的重要内容之一,鉴于其试验周期长、费用高,且试验设计、实施以及结果评估和解释十分复杂,FDA鼓励并要求申办方在致癌性试验正式开展前,就致癌性试验方案与CDER进行沟通交流,征求ECAC对方案评估的建议和指导。因此,申请人应了解并熟悉致癌性试验SPA文件提交和评估的过程,并严格按照法规要求,加强与监管部门的沟通交流,从而获取科学性意见和建议,为顺利开展长期致癌性试验提供帮助。

## 参考文献:

- [1] ICH M3(R2) Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals[S]. 2009.
- [2] ICH S6(R1) Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-derived Pharmaceuticals[S]. 2011.
- [3] ICH S1A Guidance for Industry: The Need for Long-term Rodent Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals[S]. 1996.
- [4] ICH S1B Guidance for Industry: Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals[S]. 1997.
- [5] ICH S1C (R2) Guidance for Industry: Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals[S]. 1997.
- [6] FDA. PDUFA Reauthorization Performance Goals and Procedures Fiscal Years 2018 through 2022[S]. 2017.
- [7] FDA. Biosimilar Biological Product Reauthorization Performance Goals and Procedures Fiscal Years 2018 through 2022[S]. 2017.
- [8] 国家食品药品监督管理局. 药物致癌试验必要性的技术指导原则[S]. 2010.
- [9] 王海学, 刘洋, 闫莉萍, 等. 国际上新药致癌性试验技术要求介绍[J]. 药物评价研究, 2010, 33(5): 329-331.

- [10] FDA. Guidance for Industry: Special Protocol Assessment [S]. 2018.
- [11] FDA. Guidance for Industry: Carcinogenicity Study Protocol Submissions[S]. 2002.
- [12] US. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act)[S]. 1938.
- [13] ICH E2A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting[S]. 1994.
- [14] FDA. MAPP 7412.1 Rev.2 Manual of Policies and Procedures Center for Drug Evaluation and Research, Management of CDER Executive Carcinogenicity Assessment Committee and Communication of Committee Proceedings[S]. 2018.

(收稿日期 2020年5月20日 编辑 王雅雯)