

《2023 CSCO非小细胞肺癌诊疗指南》罕见靶点诊疗更新

李莹歌, 董熠, 余舒阳, 文英美, 宋启斌, 姚颐

Diagnostic and Therapeutic Strategy Updates of Rare Oncogenic Mutations in Chinese Society of Clinical Oncology Guidelines on Diagnosis and Treatment of Non-small Cell Lung Cancer (2023 Edition)

LI Yingge, DONG Yi, YU Shuyang, WEN Yingmei, SONG Qibin, YAO Yi

Cancer Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding Author: YAO Yi, E-mail: yaoyi2018@whu.edu.cn



姚颐 博士, 硕士生导师, 留德学者。武汉大学人民医院肿瘤中心书记兼肿瘤I科主任、医院重点培养青年人才, “医疗名家”、“匠心名师”称号获得者。中国抗癌协会肺癌专委会委员, 中国抗癌协会肿瘤放射治疗专委会委员, 中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤生物标志物专委会委员, 华人放疗协作组(CRTOG)肺癌专委会委员, 中国老年保健协会肺癌专委会常委, 湖北省医学会肿瘤学分会常委, 湖北省临床肿瘤学会(ESCO)书记兼常务理事、肺癌青委会主任委员、纵隔肿瘤专委会副主任委员、靶点诊疗专委会副主任委员、分子影像专委会常委、食管癌专委会常委、泌尿生殖肿瘤专委会常委, 湖北省抗癌协会常务理事、肿瘤内科治疗专委会副主任委员、肿瘤营养与代谢专委会副主任委员、肺癌专委会常委。欧洲肿瘤内科学会(ESMO)会员, 旅德华人医师学者协会创始会员, 美国临床肿瘤学会(ASCO)会员。Front Genet、Front

Cell Dev Biol客座主编、《中华肿瘤杂志》通讯编委、《国际肿瘤学杂志》编委、《中国肺癌杂志》青年编委, Thoracic Cancer、Autoimmunity、Annals of Medicine、Medicine、Heliyon、Holistic Integrative Oncology、《中国肿瘤》《肿瘤防治研究》等中英文期刊特约审稿人。

Abstract: The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) issued the new version of the guidelines on diagnosis and treatment of NSCLC in April 2023. The new version updated the diagnostic and therapeutic strategy of rare oncogenic mutations, including *ROS1* fusion, *BRAF V600E* mutation, *NTRK* fusion, *MET* exon 14 skipping mutation, *RET* fusion, and *EGFR* exon 20 insertion mutation, in NSCLC. This review will interpret the most important updates in the guidelines 2023 regarding the diagnosis as well as first-line and post-line therapies of these rare oncogenic mutations.

Key words: NSCLC; Rare oncogenic mutations; Diagnosis and therapy; Guidelines updates; CSCO

Funding: Natural Science Foundation of Hubei Province (No. 2022CFB114)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 2023年4月中国临床肿瘤学会(CSCO)发布了新版非小细胞肺癌(NSCLC)诊疗指南, 其中针对*ROS1*融合、*BRAF V600E*突变、*NTRK*融合、*MET 14*外显子跳跃突变、*RET*融合、*EGFR 20*号外显子插入突变等罕见靶点的诊疗策略均有更新。本文将从诊断、一线及后线治疗对新版指南中上述罕见靶点诊疗的更新要点作一介绍, 并作详细解读。

关键词: 非小细胞肺癌; 罕见靶点; 诊疗; 指南更新; 中国临床肿瘤学会

中图分类号: R734.2

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



收稿日期: 2023-09-21; 修回日期: 2023-10-08

基金项目: 湖北省自然科学基金(2022CFB114)

作者单位: 430060 武汉, 武汉大学人民医院肿瘤中心

通信作者: 姚颐(1980-), 男, 博士, 副主任医师, 主要从事肺癌的基础与临床研究, E-mail: yaoyi2018@whu.edu.cn, ORCID: 0000-0003-3110-1720

作者简介: 李莹歌(1993-), 女, 博士, 医师, 主要从事肺癌的基础与临床转化研究, ORCID: 0009-0009-7085-5817

0 引言

随着经济社会的快速发展, 肺癌已成为威胁人类健康的杀手。随着分子生物学研究的不断突破, 越来越多的非小细胞肺癌(NSCLC)罕见靶点被陆续发现和攻克, 针对这些罕见靶点的特异性靶向治疗开启了晚期NSCLC治疗的新领域, 相

应的靶向药物也在不断的探索中向前推进, 为广大患者带来福音。

中国临床肿瘤学会 (Chinese society of clinical oncology, CSCO) NSCLC诊疗指南是由CSCO指南工作委员会根据循证医学证据和专家共识度形成证据类别, 同时结合产品可及性和效价比形成推荐等级, 聚焦中国患者群体与本土化策略, 组织撰写的更适合中国国情、更具普及性的诊疗指南, 于2023年4月发布本年度的第一版 (以下简称“新版指南”) [1]。本文就新版指南对比2022旧版中关于NSCLC罕见靶点包括*ROS1*融合、*BRAF V600E*突变、*NTRK*融合、*MET 14*外显子跳跃突变、*RET*融合、*EGFR 20*号外显子插入突变等在内的诊疗策略的更新作一解读。

1 罕见靶点诊断更新

随着精准诊疗时代的到来, 肺癌的分型也不再是单纯的组织病理学分类。2023新版指南继续强调了分子分型的重要性, 对于不可手术Ⅲ期及Ⅳ期NSCLC, 病理学诊断后尽可能保留组织标本进行分子检测, 根据分子分型指导治疗 (1类证据)。由于2022年中国国家药监局 (NMPA) 新批准了*BRAF*抑制剂达拉非尼和*MEK*抑制剂曲美替尼、*NTRK*抑制剂恩曲替尼和拉罗替尼用于晚期NSCLC的治疗, 新版指南将相应的*BRAF V600E*突变、*NTRK*融合检测由原Ⅱ级推荐升级为Ⅰ级推荐。因此, 对于非鳞癌组织标本应行*EGFR*、*BRAF V600E*突变、*ALK*、*ROS1*、*RET*、*NTRK*融合及*MET 14*外显子跳跃突变检测 (3类证据)。

2 罕见靶点一线治疗策略更新

2.1 *ROS1*融合

*ROS1*基因融合在NSCLC中发生率大约为1%~2%, 多见于年轻的不吸烟患者, 通常不与其他经典或非经典驱动基因突变同时出现[2]。研究发现, 多达36%的*ROS1*融合阳性的患者合并脑转移[3]。对于此类患者, 新版指南将恩曲替尼作为一线治疗的推荐级别由原来的Ⅲ级推荐上调为Ⅰ级推荐 (3类证据), 而原一线治疗的Ⅱ级推荐不变。

恩曲替尼是一种靶向*ROS1*、*NTRK1/2/3*、*ALK*融合突变的强效选择性酪氨酸激酶抑制剂, 相较于克唑替尼, 恩曲替尼更容易穿透血脑屏障[4]。2020年《柳叶刀·肿瘤学》发表了一项汇总分析, 对恩曲替尼在携带*ROS1*融合突变的局晚或转移性实体瘤患者的颅内与全身综合

疗效和安全性进行了分析, 包括两项Ⅰ期研究 (*ALKA-372-001*、*STARTRK-1*) 和一项Ⅱ期全球“篮式”研究 (*STARTRK-2*), 结果发现, 在53例局部晚期或转移性*ROS1*融合阳性的NSCLC中, 恩曲替尼治疗的客观缓解率 (ORR) 为77% (95%CI: 64~88), 中位无进展生存 (PFS) 为19个月 (95%CI: 12.2~36.6), 中位缓解持续时间 (DoR) 为24.6个月, 颅内客观反应率为55% (95%CI: 32~77) [5]。研究者于2022年发表了上述整合性研究中更多分析结果: 在168例初治*ROS1*融合阳性NSCLC中, 恩曲替尼治疗的ORR为68% (95%CI: 60.2~74.8), 中位DoR为20.5个月, 中位PFS为15.7个月, 中位OS为47.8个月; 在25例合并颅内转移的*ROS1*融合阳性NSCLC患者中, 恩曲替尼治疗的颅内ORR为80% (95%CI: 59.3~93.2), 中位DoR为12.9个月, 中位PFS为8.8个月; 在18例经克唑替尼治疗后仅颅内进展的*ROS1*融合阳性NSCLC患者中, 恩曲替尼治疗后11%的患者获得部分缓解 (PR), 22%的患者疾病稳定 (SD); 在初治队列的7例颅内转移*ROS1*融合阳性NSCLC患者中, 恩曲替尼治疗的颅内ORR为14% [6]。2022年8月15日, NMPA正式批准了恩曲替尼用于治疗*ROS1*融合阳性的局部晚期或转移性NSCLC成人患者。因此2023新版指南将其上调为Ⅰ级推荐。

2.2 *BRAF V600E*突变

*BRAF*突变在肺腺癌中的发生率为2%~4%, 其中*BRAF V600E*突变最常见, 约占所有*BRAF*突变的50%, 通常不与其他常见驱动基因突变同时出现[7]。对于*BRAF V600E*突变的患者, 新版指南将达拉非尼联合曲美替尼作为一线治疗的推荐由原来的Ⅲ级推荐上调为Ⅰ级推荐 (3类证据), 一线治疗的Ⅱ级推荐变更为参考Ⅳ期无驱动基因NSCLC一线治疗的Ⅱ级推荐部分, 而Ⅲ级推荐则继续参考Ⅳ期无驱动基因NSCLC一线治疗的Ⅲ级推荐部分。

RAS-RAF-MEK-ERK信号属MAPK信号通路, 主要参与细胞增殖和存活。其中*BRAF*是RAF的亚型之一, 肿瘤中*BRAF V600E*致癌突变导致*BRAF*及下游信号异常活化, 细胞不受控制生长而形成肿瘤[8]。达拉非尼是一种选择性*BRAF*激酶抑制剂, 曲美替尼是一种可逆的、高选择性*MEK1*和*MEK2*激酶变构抑制剂, 两者的联合使用对于抑制MAPK信号通路具有协同效应。在一项全球多中心Ⅱ期临床研究中 (NCT01336634), 达拉非

尼联合曲美替尼在经治的*BRAF V600E*突变NSCLC中表现出较好的安全性和有效性^[9]。2017年, 该研究发表了初治*BRAF V600E*突变NSCLC队列的数据, 结果表明达拉非尼联合曲美替尼一线治疗的ORR为64% (95%CI: 46~79), 中位PFS为10.9个月 (95%CI: 7.0~16.6), 中位DoR为10.4个月 (95%CI: 8.3~17.9)^[10]。2022年3月24日, NMPA批准达拉非尼联合曲美替尼用于治疗*BRAF V600E*突变阳性晚期NSCLC, 并在2023年3月被纳入医保, 因此新版指南将其上调为I级推荐。

2.3 NTRK融合

*NTRK*基因融合在NSCLC中的发生率约为0.23%, 通常发生在不吸烟患者中, 且不与其他驱动基因突变同时出现^[11]。对于这类患者, 新版指南将恩曲替尼或拉罗替尼作为一线治疗的推荐由原来的III级推荐上调为I级推荐 (3类证据), 一线治疗的II级推荐继续参考IV期无驱动基因NSCLC一线治疗的II级推荐部分, 一线治疗的III级推荐则变更为参考IV期无驱动基因NSCLC一线治疗的III级推荐部分。

作为多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 恩曲替尼在*NTRK*融合阳性晚期NSCLC中同样具有较好的疗效和安全性。汇总ALKA-372-001、STARTRK-1、STARTRK-2三项II期研究的结果显示, 恩曲替尼在54例局晚或转移性实体瘤中ORR为57% (95%CI: 43.2~70), 在NSCLC中反应率为70% (7/10例), 中位DoR为10个月, 颅内反应率约为50%^[12]。2022年7月29日, NMPA批准恩曲替尼用于治疗*NTRK*融合阳性局部晚期或转移性实体瘤。因此新版指南将其上调为一线治疗的I级推荐。

拉罗替尼是高选择性的*NTRK*融合抑制剂, 是少见的泛瘤种靶向药物。一项纳入55例*NTRK*融合实体瘤患者的I/II期临床研究显示, 拉罗替尼治疗的ORR为75% (95%CI: 61~85), 中位PFS及DoR未达到, 经研究者评估, 1年的持续应答率为71%, PFS率为55%^[13]。2022年4月13日, NMPA批准拉罗替尼用于治疗*NTRK*融合阳性的局部晚期、转移性、无法切除、既往治疗失败的泛实体瘤成人 and 儿童患者。因此新版指南将其上调为一线治疗的I级推荐。

2.4 RET融合

*RET*基因融合突变在NSCLC中的发生率为1%~2%, 可诱导RET信号通路配体非依赖性激活, 与MAPK通路改变互斥, 但可与其他突变同时出现^[14-15]。对于此类患者, 新版指南将塞普替尼

在一线治疗中的推荐由原来的III级推荐上调为I级推荐, 同时新增普拉替尼作为一线治疗的II级推荐 (3类证据), III级推荐则变更为参考IV期无驱动基因NSCLC一线治疗的III级推荐部分。

塞普替尼是一种高选择性、具有潜在颅内活性的RET酪氨酸激酶抑制剂。I/II期临床研究LIBRETTO-001的最新结果显示, 在*RET*融合69例初治晚期NSCLC患者中, 塞普替尼治疗的ORR为84% (95%CI: 73~92), DoR为20.2个月 (95%CI: 13.0~未达到), 中位PFS为22.0个月, 整体颅内ORR为85% (95%CI: 65~96)^[16-17]。2022年10月9日, NMPA批准塞普替尼用于治疗*RET*基因融合阳性的局部晚期或转移性NSCLC成人患者。因此新版指南将其升级为I级推荐。

普拉替尼同样是高效、选择性RET酪氨酸激酶抑制剂, 一项I/II期临床研究 (ARROW) 结果表明, 在*RET*融合阳性的27例初治局部晚期或转移性NSCLC患者中, 普拉替尼治疗的ORR为70% (95%CI: 50~86), DoR为9个月 (95%CI: 6.3~未达到), 中位PFS为9.1个月 (95%CI: 6.1~13.0)^[18]。因此新版指南将其新增为一线治疗II级推荐。2023年6月26日NMPA已批准普拉替尼用于一线治疗*RET*基因融合阳性的局部晚期或转移性NSCLC患者。

3 罕见靶点后线治疗策略更新

3.1 MET 14外显子跳跃突变

*MET 14*外显子跳跃突变在NSCLC中发生率为1%~3%, 在肺肉瘤样癌中发生率则高达13%~22%^[19]。对于此类患者, 新版指南一线治疗不变, 后线治疗将原II级推荐的赛沃替尼上调为I级推荐 (3类证据)。

赛沃替尼是我国自主研发的高选择性靶向*MET 14*外显子跳跃突变的小分子抑制剂。一项II期临床研究结果显示, 赛沃替尼在70例局晚或转移性NSCLC中, 独立评审委员会 (IRC) 评价的ORR为49.2% (95%CI: 36.1~62.3), 中位DoR为8.3个月, DCR为93.4%。在肺肉瘤样癌亚组, ORR为40% (95%CI: 21.1~61.3%), 中位DoR为17.9个月 (95%CI: 4.1~未达到), 中位PFS为5.5个月 (95%CI: 2.8~6.9)^[20]。2022年6月22日, NMPA批准赛沃替尼用于含铂化疗后疾病进展或不耐受标准含铂化疗、具有*MET 14*跳变的局部晚期或转移性NSCLC成人患者。因此新版指南将其上调为后线治疗的I级推荐。

3.2 RET融合

基于LIBRETTO-001研究,在RET融合阳性的247例经治晚期NSCLC患者中,塞普替尼治疗的ORR为61% (95%CI: 55~67), DoR为28.6个月 (95%CI: 20.4~未达到), 中位PFS为24.9个月, 整体颅内ORR为85% (95%CI: 65~96)^[16-17]。因此新版指南将其用于RET融合阳性NSCLC后线治疗的推荐的由原来的Ⅲ级推荐升级为I级推荐(3类证据)。

基于ARROW研究,在RET融合阳性的87例经治局晚或转移性NSCLC患者中,普拉替尼治疗的ORR为61% (95%CI: 50~71), DoR尚未达到, 中位PFS为17.1个月 (95%CI: 8.3~22.1)^[18]。2022年3月24日, NMPA已批准普拉替尼用于既往接受过含铂化疗的RET融合阳性晚期的NSCLC成人患者。因此新版指南将其新增为后线治疗I级推荐(3类证据)。

3.3 EGFR ex20ins突变

EGFR 20号外显子插入突变 (EGFR ex20ins) 约占所有EGFR突变的4%~12%, 在NSCLC总人群中占比约为2%~3%^[21-22], 同样属于NSCLC的罕见突变。对于此类患者, 新版指南将莫博赛替尼用于EGFR ex20ins阳性晚期NSCLC后线治疗的推荐由原来的Ⅲ级推荐升级为I级推荐(3类证据)。

莫博赛替尼是高选择性、不可逆的EGFR ex-20ins酪氨酸激酶抑制剂, 一项包含114例正在接受含铂化疗或治疗后进展的EGFR ex20ins阳性的晚期NSCLC患者的I/II期临床研究结果提示, 莫博赛替尼治疗的ORR为28% (95%CI: 20~37), 中位DoR为17.5个月 (95%CI: 7.4~20.3), 中位PFS为7.3个月 (95%CI: 5.5~9.2), 中位OS为24.0个月 (95%CI: 14.6~28.8)^[23]。2023年1月11日, NMPA批准莫博赛替尼用于治疗含铂化疗期间或之后进展的EGFR ex20ins阳性的NSCLC成年患者。因此新版指南将其升级为后线治疗I级推荐。

4 结语

综上所述, 《2023 CSCO非小细胞肺癌诊疗指南》更新了较多关于罕见靶点诊疗的内容, 体现了近年来国内外该领域研究的长足进展。不可否认, 作为治疗靶点, 驱动基因的罕见突变在NSCLC中的发生率普遍不超过5%, 相关临床研究的样本量有限, 因此对于相关类患者群体, CSCO在制订指南时参考的证据级别往往是3类证据。除有力的循证医学证据外, 是否获得NMPA批准对于

某些药物推荐级别的上调也至关重要。近年来新的靶向治疗药物不断问世和获批, 一些曾经无药可治 (undruggable) 的靶点也有了安全有效的药物。相信未来会有更多优秀的药物、更科学合理的治疗方案造福广大患者, 提升我国NSCLC诊疗水平。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023. [The Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology Non-Small Cell Lung Cancer[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2023.]
- [2] Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(8): 863-870.
- [3] Patil T, Smith DE, Bunn PA, et al. The incidence of brain metastases in stage IV ROS1-rearranged non-small cell lung cancer and rate of central nervous system progression on crizotinib[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(11): 1717-1726.
- [4] Ardini E, Menichincheri M, Banfi P, et al. Entrectinib, a Pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor with activity in multiple molecularly defined cancer indications[J]. Mol Cancer Ther, 2016, 15(4): 628-639.
- [5] Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(2): 261-270.
- [6] Drilon A, Chiu CH, Fan Y, et al. Long-term efficacy and safety of entrectinib in ROS1 fusion-positive NSCLC[J]. JTO Clin Res Rep, 2022, 3(6): 100332.
- [7] Paik PK, Arcila ME, Fara M, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(15): 2046-2051.
- [8] Ullah R, Yin Q, Snell AH, et al. RAF-MEK-ERK pathway in cancer evolution and treatment[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 85: 123-154.
- [9] Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(7): 984-993.
- [10] Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(10): 1307-1316.
- [11] Farago AF, Taylor MS, Doebele RC, et al. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer harboring an NTRK gene fusion[J]. JCO Precis Oncol, 2018, 2018: PO.18.00037.
- [12] Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours:

- integrated analysis of three phase 1-2 trials[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(2): 271-282.
- [13] Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, *et al*. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(8): 731-739.
- [14] Kato S, Subbiah V, Marchlik E, *et al*. RET aberrations in diverse cancers: next-generation sequencing of 4,871 patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(8): 1988-1997.
- [15] Subbiah V, Yang D, Velcheti V, *et al*. State-of-the-Art strategies for targeting RET-dependent cancers[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(11): 1209-1221.
- [16] Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, *et al*. Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(9): 813-824.
- [17] Drilon A, Subbiah V, Gautschi O, *et al*. Selpercatinib in patients with RET fusion-positive non-small-cell lung cancer: updated safety and efficacy from the registrational LIBRETTO-001 phase I / II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(2): 385-394.
- [18] Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, *et al*. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 959-969.
- [19] Schrock AB, Frampton GM, Suh J, *et al*. Characterization of 298 patients with lung cancer harboring MET exon 14 skipping alterations[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(9): 1493-1502.
- [20] Lu S, Fang J, Li X, *et al*. Once-daily savolitinib in Chinese patients with pulmonary sarcomatoid carcinomas and other non-small-cell lung cancers harbouring MET exon 14 skipping alterations: a multicentre, single-arm, open-label, phase 2 study[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(10): 1154-1164.
- [21] Fang W, Huang Y, Hong S, *et al*. EGFR exon 20 insertion mutations and response to osimertinib in non-small-cell lung cancer[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 595.
- [22] Oxnard GR, Lo PC, Nishino M, *et al*. Natural history and molecular characteristics of lung cancers harboring EGFR exon 20 insertions[J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(2): 179-184.
- [23] Zhou C, Ramalingam SS, Kim TM, *et al*. Treatment outcomes and safety of mobocertinib in platinum-pretreated patients with EGFR exon 20 insertion-positive metastatic non-small cell lung cancer: A phase 1/2 open-label nonrandomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(12): e214761.

[编辑: 邱颖慧; 校对: 刘红武]

作者贡献:

李营歌: 文献收集与整理, 文章撰写、整合与修改

董熠、余舒阳: 文献收集与整理

文英美: 指南和最新数据的查阅

宋启斌: 文章思路框架指导

姚 颀: 文章思路的提出, 文章审校与修改