

托珠单抗治疗细胞因子释放综合征的文献分析

梁良^a, 金鹏飞^a, 王婷^b, 冯茹^b, 胡欣^{a*}

(北京医院 a. 药学部; b. 血液科 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730)

【摘要】目的 评价托珠单抗治疗嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)治疗后引起的细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)的有效性, 为托珠单抗治疗新型冠状病毒肺炎引起的CRS提供参考。**方法** 检索PubMed、Medline、Embase、中国期刊网数据库、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库, 以及ClinicalTrials.gov、美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)等网站, 对纳入的文献进行分析。**结果** 共筛选出有效文献9篇进行后续分析, 包括出现CRS后的治疗用药7篇和预防用药2篇。7篇文献共报道了69例患者出现CRS后使用托珠单抗治疗的基本情况。其中1~2级CRS患者22例, 3~4级CRS患者40例, 未报道具体分级患者7例。托珠单抗的使用剂量为4~12 mg/kg, 合并用药方案包括地塞米松(剂量未知)和依那西普(12.5 mg/kg)。69例患者中, 仅有1例患者出现CRS相关死亡, 其他患者经药物治疗和支持治疗后, 均从CRS中恢复。**结论** 托珠单抗在推荐剂量下可较好地治疗CAR-T引起的CRS, 可能对新型冠状病毒肺炎患者CRS也有一定疗效。

【关键词】 托珠单抗; 细胞因子释放综合征; 嵌合抗原受体T细胞免疫疗法; 新型冠状病毒肺炎; 文献分析

【中图分类号】 R979.5

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)03-0026-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.03.006

Efficacy of tocilizumab in patients with cytokine release syndrome: a literature review

LIANG Liang^a, JIN Peng-fei^a, WANG Ting^b, FENG Ru^b, HU Xin^{a*}

(a. Department of Pharmacy; b. Department of Hematology, Beijing Hospital, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy of tocilizumab in patient with cytokine release syndrome (CRS) after chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy, so as to provide a reference for the treatment of CRS induced by corona virus disease 2019. **Methods** We conducted a literature search using the database of PubMed, Medline, Embase, CNKI, Wanfang, VIP and Chinese Biomedical Literature (CBM). We also searched the webs of the ClinicalTrials.gov, the European Medicines Agency (EMA) and the USA Food and Drug Administration (FDA). **Results** A total of 9 cohort studies were included, of which 7 for therapy and 2 for prophylaxis. The basic information of sixty-nine patients with CRS received tocilizumab-based therapy from 7 studies, of which 22 patients were graded 1-2, 40 patients were graded 3-4, and 7 patients were ungraded. Dosage of tocilizumab was 4-12 mg/kg, and the combination was dexamethasone (unknown dose) and etanercept (12.5 mg/kg). Among the 69 patients, only 1 patient died of grade 4 CRS, the other patients were recovered from CRS after the drug treatment and supportive treatment. **Conclusion** Tocilizumab is effective in patient with CRS induced by CAR-T in a recommended dose. Tocilizumab might be also effective in the treatment of CRS in corona virus disease 2019 patients.

【Key words】 tocilizumab; cytokine release syndrome; chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy; corona virus disease 2019; literature analysis

作者简介: 梁良, 女, 博士, 主管药师; 研究方向: 临床合理用药、循证药学; E-mail: micky.mouse@163.com

*通信作者: 胡欣, 男, 博士, 主任药师; 研究方向: 医院药学和药事管理; E-mail: huxinbjyy@126.com

2019年12月,我国发生了新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)疫情。冠状病毒引起的严重肺炎通常与病毒快速复制引起的急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)相关^[1]。高致病性冠状病毒如严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)和中东呼吸综合征冠状病毒(middle east respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)主要感染下呼吸道并引起致命性肺炎^[2]。ARDS也是COVID-19重症患者常见且严重的并发症^[1,3]。ARDS根本的发病原因是由于细胞因子风暴^[4],细胞因子风暴会导致细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)。CRS是机体对于如病毒、细菌、药物等外界刺激产生的一种过度免疫。多种病毒感染都可导致CRS。CRS的严重程度与预后密切相关^[5]。病毒感染情况下,机体的免疫调控失衡,导致多种细胞因子异常升高,最终造成器官损伤,功能衰竭,引起患者死亡。CRS是导致此类病毒感染患者病情加重甚至是死亡的重要原因^[6]。目前临床中对CRS及ARDS尚无特异性的治疗手段,多采用糖皮质激素、支持治疗等。有研究显示,托珠单抗将用于治疗难治的慢性免疫介导的疾病以及表现为CRS的急性严重炎症性疾病^[7]。临床研究表明,托珠单抗对多种原因(异基因造血干细胞移植、嗜血细胞综合征等)引起的CRS有效^[8-10]。

《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[11]中首次提出,对于双肺广泛病变及重型COVID-19患者,如实验室检测白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)升高者,可试用托珠单抗治疗。目前国内批准托珠单抗用于类风湿关节炎的治疗。2017年8月,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准托珠单抗可用于2岁以上因接受嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)导致的重症CRS的治疗。我们期望通过对托珠单抗治疗CAR-T导致的CRS的文献汇总,分析托珠单抗治疗CRS的效果及剂量,以期治疗COVID-19的CRS提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料

对含托珠单抗的方案治疗CAR-T导致的CRS的文献进行分析。纳入标准:①包含患者的治疗转归(痊愈或死亡);②同一个队列研究中,仅纳入最新的研究结果;③未给出托珠单抗具体用法用量的文献仅进行初步分析;④给出托珠单抗具体用法用量的文献进行后续分析。排除标准:①个案报道;②未说明CRS的治疗方案;③其他原因导致的CRS。

1.2 方法

1.2.1 检索方法 以英文检索词cytokine release syndrome、cytokine storm和tocilizumab检索英文数据库PubMed、Medline、Embase;以中文检索词托珠单抗、细胞因子风暴、细胞因子释放综合征检索中国期刊网数据库、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库;检索ClinicalTrials.gov, FDA和欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)网站;同时进行Mesh和自由词检索等制定检索模式。各数据库检索时限均为建库至2020年2月13日。

1.2.2 判定标准 CRS的严重程度与预后及药物的疗效密切相关。轻度CRS(1~2级)通常不需要药物干预,可通过支持治疗恢复。重度CRS(3~4级)严重时可危及生命,通常需要药物治疗和支持治疗^[12]。因此对纳入文献的数据提取中,给出重度CRS的患者比例。

1.2.3 质量控制 制定文献数据提取表,由2位研究者独立阅读文献题目和摘要,排除无关文献后,阅读全文并对遴选出的文献进行二次筛选并提取相关数据。提取的主要内容包括:纳入试验的一般资料、发表年份、研究类型、患者数量、给药剂量和平均给药疗程等信息。2位研究者对提取数据意见不同时通过讨论达成一致。

2 结果

2.1 一般情况

初期检索得到776篇文献,其中英文739篇,中文37篇,去除重复项后,剩余681篇。通过阅读文献的标题和摘要后剔除608篇无关文献。遴选出72篇

文献,经全文阅读后,排除综述文献4篇,案例报道7篇,来源于相同队列的研究4篇以及缺乏重要信息的2篇。最后纳入文献数为55篇,包括54篇英文文献和1篇中文文献。其中期刊论文8篇,会议摘要47篇。有9篇文献报道了托珠单抗的具体用法用量,另46篇文献未给出托珠单抗的具体用法。

2.2 纳入文献的基本信息

55篇文献报道了使用含托珠单抗的方案治疗CAR-T导致的CRS,均为队列研究。疾病种类包含急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、侵袭性B细胞淋巴瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、CD30阳性的淋巴瘤等。其中52篇文献报道了374例患者,3篇文献未给出具体用药患者数量,患者的CRS分级介于1~5级,治疗方案包括托珠单抗单药,托珠单抗+激素(地塞米松或甲泼尼龙)以及托珠单抗+依那西普。大部分患者发生CRS后,经含托珠单抗的方案治疗后效果良好。5篇文献共报道了13例患者出现CRS相关死亡^[13-17],7例为严重CRS(3~4级),其中3例对托珠单抗+激素治疗方案无响应,6例

未报告CRS级别及是否联合用药,仅有1篇文献给出托珠单抗具体用法用量。

2.3 托珠单抗的用法用量及患者预后

有9篇文献报道了托珠单抗的具体用法用量,包括7篇出现CRS后的治疗用药及2篇预防用药。其中8篇为会议摘要,1篇^[18]为期刊发表论文。所有研究均为队列研究。详见表1。

2篇文献^[19-20]筛选出了共计44例CAR-T后容易出现CRS的高危患者,并提前给予了托珠单抗预防治疗,剂量为8 mg/kg。Gaut等^[19]报道的22例患者中,有14例患者此后至少追加了1剂的托珠单抗。另一研究^[20]中,由于预防性使用托珠单抗,22例患者仅有3例出现了3~4级CRS。7篇文献报道了69例患者出现CRS后使用托珠单抗治疗的基本情况。其中1~2级CRS患者22例,3~4级CRS患者40例,未报道具体分级患者7例。托珠单抗的使用剂量为4~12 mg/kg,合并用药方案包括地塞米松(剂量未知)和依那西普(12.5 mg/kg)。69例患者中,仅有1例患者出现CRS相关死亡,其余患者经药物治疗和支持治疗后,均可

表1 预防或治疗CRS相关文献的托珠单抗用法用量

纳入研究	用药目的	例数	CRS分级(例数)	给药剂量(mg/kg)	给药次数	合并用药(剂量)	预后
Sauter 2014 ^[21]	治疗	2	2级(1例); 4级(1例)	4	-	地塞米松(-)	全部痊愈
Dong 2015 ^[22]	治疗	3	未分级(3例)	8	-	依那西普 (12.5 mg/kg)	全部痊愈
张亦琳 2017 ^[18]	治疗	14	1~2级(7例); 3~4级(7例)	4~8	-	-	全部痊愈
Awasthi 2018 ^[23]	治疗	17	3~4级(17例)	6.9~12	1次	-	全部痊愈
		8	3~4级(8例)	8~12	2次	-	全部痊愈
		3	3~4级(3例)	8~12	3次	-	全部痊愈
Yan 2018 ^[24]	治疗	4	未分级(4例)	8	2例1次; 2例2次	-	全部痊愈
Zhang 2018 ^[25]	治疗	3	2级(3例)	6~8	-	无	全部痊愈
Kadauke 2019 ^[17]	治疗	15	1~2级(11例); 3~4级(4例)	8~12	-	-	1例死亡, 其余痊愈
Gaut 2019 ^[19]	预防	22	3~4级(4例)	8*	-	激素(-)	全部痊愈
Molostova 2019 ^[20]	预防	22	3级(2例); 4级(1例)	8	-	无	全部痊愈

注:-表示未提及;*表示14例患者发生CRS追加剂量

从CRS中恢复。

3 讨论

3.1 托珠单抗治疗CRS的有效性

52篇文献中报道的374例使用含托珠单抗方案的患者中,有13例患者因CRS死亡,治疗总有效率约为96.5%。Lee等^[26]优化了CRS的分级并提出了处理预案,轻度CRS仅需要密切监测及支持治疗,当CRS分级大于3级或2级且伴随合并症时,使用托珠单抗±激素的治疗方案。需使用托珠单抗治疗的多为重症患者。托珠单抗是一种重组人源化抗人白介素6受体单克隆抗体。IL-6在各种炎症性疾病中发挥着重要的作用。CAR-T后的CRS中升高的细胞因子主要包括IFN γ 、IL-6、IL-2、IL-8等,而主要由单核/巨噬细胞释放的因子包括IL-1、IL-8、IL-10、TNF- α 和IFN α 等^[27-28]。而病毒感染中,IL-17、IP-10、IL-6、KC、G-CSF、GM-CSF等细胞因子水平也显著升高。有研究表明,CAR-T后从CRS发作到应用托珠单抗的时间越短,心脏毒性和心血管事件的发生率越低^[29]。另有研究表明,对CRS高风险人群,早期预防使用托珠单抗,可降低严重CRS(3~4级)的发生率^[30]。进而推断,托珠单抗可能会对COVID-19重症患者的CRS有一定疗效。

2020年2月15日举行的中国国务院联防联控机制新闻发布会介绍了14例COVID-19患者(包括9例重症和2例危重症)采用托珠单抗+常规治疗的治疗方案后,11例发热患者体温全部降至正常,且呼吸功能氧合指数均有不同程度的改善。其中4例患者肺部病灶吸收好转。现有临床数据提示,此治疗方案很可能通过阻断炎症风暴(实质是CRS),阻止患者向重症和危重症转变,从而降低病亡率,为托珠单抗用于COVID-19重症患者的治疗提供了新的临床证据。

3.2 托珠单抗治疗CRS的剂量及疗程

不同文献中对托珠单抗治疗CRS的用量略有差异。FDA说明书^[31]中托珠单抗用于治疗CAR-T导致的CRS的推荐剂量为:当体重<30 kg时托珠单抗剂量为12 mg/kg;体重>30 kg时托珠单抗剂量为8 mg/kg。CRS临床症状未改善时,可最多再给药3次,每次给药间隔大于8 h。Lee等^[26]建议托珠单抗的剂量为儿童

8 mg/kg,成人4 mg/kg,如给药后24 h后症状未缓解,可追加1剂或同时给予糖皮质激素。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[11]推荐托珠单抗首剂量为4~8 mg/kg,推荐剂量为400 mg,首次疗效不佳者可在12 h后追加1剂(剂量同前),累计给药次数最多为2次。上述均要求治疗CRS时托珠单抗最大剂量不得超过800 mg。本研究纳入的文献中,用药剂量为4~12 mg/kg。有2篇文献中托珠单抗的用量达到了12 mg/kg,考虑主要为儿童患者,也未超过说明书中的推荐剂量。仅有1例患者因CRS死亡。换言之,托珠单抗在推荐剂量下可较好地治疗CRS。

3.3 其他

安全合理地使用药物也是临床治疗中的重要环节,药学监护对安全合理用药有促进作用。使用托珠单抗治疗的患者可抑制IL-6信号传导,使CYP450活性恢复至较高水平,高于不使用托珠单抗治疗的患者,导致CYP450底物药物的代谢增加。因此,同时使用治疗窗较窄、经CYP450代谢的药物(如华法林、环孢素)时,需对上述药物的疗效或血药浓度密切监测。托珠单抗应采用0.9%的氯化钠注射液稀释至100 mL(体重<30 kg者溶媒量为50 mL),输液时间需>1 h,建议在2℃~8℃条件下储存不超过24 h^[31]。感染事件是托珠单抗用药期间最常见的不良事件,患者用药期间机会性感染发生的风险增加^[32]。各类感染患者在使用托珠单抗前,应进行潜伏性结核和乙型肝炎两对半的检查,对检查结果为阳性患者,应提前给予抗结核/抗病毒治疗;对检查结果为阴性的患者,也可能出现治疗后结核或乙型肝炎再激活的风险。因此,应充分权衡利弊后再考虑是否用药并做好药学监护。

本研究中也存在着不足之处。各文献中报道的病例数均较少(大部分为10例以内),且并未给出托珠单抗具体的用法用量及疗程。因此,无法对提取的数据进行分析,得到有统计学意义的结果。

【参考文献】

- [1] Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury [J]. Sci China Life Sci, 2020, 63(3):364-374.
- [2] Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology [J]. Semin Immunopathol, 2017, 39(5): 529-539.

- [3] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J]. JAMA, 2020. Doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- [4] 张艳丽, 蒋澄宇. 细胞因子风暴: 急性呼吸窘迫综合征中的主宰生命之手 [J]. 生命科学, 2015, 27(5): 554-557.
- [5] 何爱丽, 贾亚春. CRS的发病机制及诊断分级与处理方案 [J]. 西部医学, 2019, 31(10): 1477-1483.
- [6] 陈大明, 赵晓勤, 缪有刚, 等. 全球冠状病毒研究态势分析及启示 [J]. 中国临床医学, 2020, 27(1): 1-12.
- [7] Tanaka T. IL-6 blockade therapy for inflammatory diseases: current perspectives and future directions [J]. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi, 2015, 38 (6): 433-442.
- [8] Marquez O, Gómez-De León A, Colunga Pedraza P R, et al. Tocilizumab for prophylaxis of cytokine release syndrome after outpatient-based haploidentical T-cell replete peripheral blood stem cell transplantation [J]. Blood, 2019, 134: 5624-5627.
- [9] Adashek M L, Feldman M. Cytokine release syndrome resulting from anti-programmed death-1 antibody: raising awareness among community oncologists [J]. J Oncol Pract, 2019, 15 (9): 502-505.
- [10] Birndt S, Schenk T, Heinevetter B, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): a cytokine storm disorder mimicking sepsis and a diagnostic pitfall on intensive care units [J]. Oncol Res Treat, 2017, 40: 201-202.
- [11] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版) [EB/OL]. (2020-03-03) [2020-03-05]. <http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/5486705/files/ae61004f930d47598711a0d4cbf874a9.pdf>.
- [12] Santomasso B, Bachier C, Westin J, et al. The other side of CAR T-cell therapy: cytokine release syndrome, neurologic toxicity and financial burden [J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2019, 39: 433-444.
- [13] Frey N V, Shaw P A, Hexner E O, et al. Optimizing chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy for adult patients with relapsed or refractory (r/r) acute lymphoblastic leukemia (ALL) [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(Suppl): S15-S17.
- [14] Jain N, Graham C, Konopleva M, et al. UCART19, an allogeneic anti-CD19 CAR T-cell product, in high risk adult patients with CD19⁺ relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: preliminary results of phase I CALM study [J]. Hemasphere, 2018, 2: 43-46.
- [15] Shah Z, Batool S S, Fazeel H M, et al. Role of B-cell maturation antigen (BCMA) targeted immunotherapies in relapsed and refractory multiple myeloma—a systematic review [J]. Blood, 2019, 134: a5597.
- [16] Jindal V, Akell P A, Piranavan P, et al. A mixed method analysis of toxicities of anti-CD19-CAR T cell therapy in hematological malignancies [J]. J Clin Oncol, 2019, 37: e10968.
- [17] Kadauke S, Maude S, Gladney W, et al. Early administration of tocilizumab (Toc) for the prevention of grade 4 cytokine release syndrome (CRS) after CD19-directed CAR T-cell therapy (CTL019) [J]. Cytotherapy, 2019, 21 (5): e2-e3.
- [18] 张亦琳, 赵万红, 张王刚, 等. 托珠单抗治疗CAR-T细胞治疗难治复发多发性骨髓瘤后CRS的疗效 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(9): 990-994.
- [19] Gaut D, Tang K, Sim M, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) interactions with chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for diffuse large B-cell lymphoma [J]. Blood, 2019, 134: a4019.
- [20] Molostova O, Shelikhova L, Schneider D, et al. Local manufacture of CD19 CAR-T cells using an automated closed-system: robust manufacturing and high clinical efficacy with low toxicities [J]. Blood, 2019, 134: a2625.
- [21] Sauter C S, Riviere I, Bernal Y J, et al. Interim safety analysis: a phase I trial of high dose therapy and autologous stem cell transplantation followed by infusion of chimeric antigen receptor modified T-cells (19-28Z CAR-T) directed against CD19⁺ B-cells for relapsed and refractory aggressive B cell non-hodgkin lymphoma (B-NHL) [J]. Blood, 2014, 124 :a21.
- [22] Dong L, Chang L J, Gao Z, et al. Chimeric antigen receptor 4SCAR19-modified T cells in acute lymphoid leukemia: a phase II multi-center clinical trial in China [J]. Blood, 2015, 126 (23): a3774.
- [23] Awasthi R, Lee C, Bittencourt H, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tocilizumab for the management of cytokine release syndrome (CRS) in pediatric and young-adult patients with Relapsed/Refractory (R/R) B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) treated with chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy tisagenlecleucel (CTL019) [J]. Pediatr Blood Cancer, 2018, 65(Suppl): S212-S213.
- [24] Yan Z, Wang W, Zheng Z, et al. Efficacy and safety of JW-CAR029 in adult patients with relapsed and refractory B-cell non-hodgkin lymphoma [J]. Blood, 2018, 132: 4187.
- [25] Zhang R, He Y, Yang D, et al. Donor-derived second generation of CD19 CAR-T cell therapy for relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia after allogeneic stem cell transplantation [J]. Blood, 2018, 132: 2179.
- [26] Lee D W, Gardner R, Porter D L, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome [J]. Blood, 2014, 124 (2): 188-195.
- [27] Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome [J]. J Immunother Cancer, 2018, 6 (1): 56-58.
- [28] Riegler L L, Jones G P, Lee D W. Current approaches in the grading and management of cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy [J]. Ther Clin Risk Manag, 2019, 15: 323-335.
- [29] Alvi R M, Frigault M J, Fradley M G, et al. Cardiovascular events among adults treated with chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T) [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74 (25): 3099-3108.
- [30] Grupp S A, Maude S, Aplenc R, et al. T cells engineered with a chimeric antigen receptor (CAR) targeting CD19 (CTL019) produce complete responses and long-term persistence without GVHD in children with relapsed, refractory ALL [J]. Cancer Res, 2014, 74 (20): 6-9.
- [31] 托珠单抗药品说明书 [EB/OL]. (2019-06-11) [2020-03-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125276s127,125472s0401bl.pdf.
- [32] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 托珠单抗注射液申请上市技术审评报告 [EB/OL]. [2020-03-05]. <https://wbca.cde.org.cn/wbca/login.do?method=main&urlType=pjxx>.