



殷德涛 主任医师，二级教授，博士生导师，郑州大学第一附属医院河医院区甲状腺外科主任。中国医师协会外科学分会甲状腺外科医师委员会委员；中国研医会甲状腺委员会常委，青委会副主委；中国中西医结合学会理事；河南省中西医结合学会甲状腺分会主任委员等。*Thyroid*、*Anti-cancer Agents*、*Archives of Medical Research*等杂志特约审稿人；《中国普通外科杂志》《中华医学杂志》《中华实验外科杂志》《中华内分泌外科杂志》《国际外科学杂志》《肿瘤防治研究》等杂志编委或通信编委。作为第一完成人，获河南省科技进步奖二等奖两项，主持国家自然科学基金面上项目一项，省部级科研课题25项，在国家级核心期刊发表学术论著一百余篇，SCI收录期刊发表学术论著二十余篇。荣获河南省高层次人才特殊支持“中原千人计划”学者、河南省优秀专家、河南省学术技术带头人、河南省青年科技专家、河南省高校省级青年骨干教师等荣誉二十余项。

甲状腺未分化癌的靶向治疗进展

殷德涛^{1,2}, 刘维豪¹

Progress of Targeted Therapy for Anaplastic Thyroid Cancer

YIN Detao^{1,2}, LIU Weihao¹

1. Department of Thyroid Surgery, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 2. Key Medicine Laboratory of Thyroid Cancer of Henan Province, Zhengzhou 450052, China

Abstract: Anaplastic thyroid cancer, an extremely rare malignant tumor of the thyroid gland, is a major cause of mortality in thyroid cancer because of its aggressiveness and poor prognosis. Anaplastic thyroid cancer is typically challenging to treat surgically, and the efficacy of traditional radiotherapy and chemotherapy remains unclear. Meanwhile, the emergence of targeted therapy has radically transformed the traditional mode of tumor treatment. Anti-tumor effects can be achieved by specifically targeting tumor-associated molecules and signaling pathways. Compared with conventional chemotherapy, targeted therapy is able to more precisely target tumor cells while minimizing damage to normal cells. With the advancement of clinical trials on targeted therapy, the use of targeted drugs has been observed to significantly improve overall survival of patients with anaplastic thyroid cancer. Targeted therapy and tumor-related signaling pathways have emerged as research hotspots in the treatment of anaplastic thyroid cancer. This article offers an overview of the progress of targeted therapy for anaplastic thyroid cancer, incorporating current research on targeted drugs in the treatment of this condition.

Key words: Anaplastic thyroid cancer; Targeted therapy; Signaling pathway; Genetic mutation

Funding: Henan Provincial Natural Science Foundation General Project (No.222300420568); The Major Plan Project for Medical Science and Technology Research in Henan Province (No. SBGJ202101014); The Henan Province Major Special Project for Traditional Chinese Medicine Research (No.20-21ZYD14); The Henan Province Youth Medical Technology Innovation Leading Talent Project (No. YXKC2020015)

收稿日期: 2024-04-16; 修回日期: 2024-06-06

基金项目: 河南省自然科学基金面上项目 (222300420568); 河南省医学科技攻关重大计划项目 (SBGJ202101014); 河南省中医药研究河南省中青年医学重大专项 (20-21ZYD14); 河南省中青年医学科技创新领军人才项目 (YXKC2020015)

作者单位: 1. 450052 郑州, 郑州大学第一附属医院甲状腺外科; 2. 450052 郑州, 河南省甲状腺癌医学重点实验室

作者简介: 殷德涛 (1972-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事甲状腺相关疾病研究, E-mail: detaoyin@zzu.edu.cn, ORCID: 0000-0001-5880-9468

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

摘要: 甲状腺未分化癌是一种极其罕见的甲状腺恶性肿瘤, 因其侵袭性强、预后差, 是目前甲状腺癌的主要致死原因。甲状腺未分化癌的手术难度通常较大, 且传统放化疗的意义不够明确, 而靶向治疗的出现彻底改变了传统的肿瘤治疗模式。靶向治疗通

过特异性作用于肿瘤相关的特定分子和信号通路来实现抗肿瘤效应。与传统化疗相比,靶向治疗可以更精确地攻击肿瘤细胞,并减少对正常细胞的损伤。随着靶向治疗临床试验的深入,发现应用靶向药物治疗对提高甲状腺未分化癌患者总生存期有明显效果,靶向治疗以及肿瘤相关信号通路逐渐成为甲状腺未分化癌治疗的研究热点之一。本文结合现阶段靶向药物在甲状腺未分化癌治疗方面的研究,对甲状腺未分化癌靶向治疗的进展作一综述。

关键词: 甲状腺未分化癌; 靶向治疗; 信号通路; 基因突变

中图分类号: R736.1

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid cancer, ATC)在整体甲状腺癌发病中占比极低^[1],但由于其生长迅速且侵袭性强,普遍发现时已为晚期,肿瘤TNM分期将ATC一并纳入IV期^[2]。现有研究显示,ATC患者中位总生存(overall survival, OS)时间仅5个月,1年OS率为20%,是构成甲状腺癌所致死亡的主要占比人群^[3]。与占甲状腺癌90%以上的分化型甲状腺癌通常采取积极手术的治疗思路不同,多数ATC患者在确诊时已错失局部手术机会^[4]。随着对甲状腺癌分子生物学的深入研究,人们在ATC中发现了更多的基因变异事件及更高的肿瘤突变负荷,探明了若干涉及ATC发生发展相关的信号通路,并以此展开了对于这些潜在治疗靶点的深入探索。令人振奋的是目前已有越来越多的靶向药物用于ATC的术前辅助和挽救治疗,本文将针对目前甲状腺未分化癌的靶向治疗进展作一述评。

1 酪氨酸激酶抑制剂

酪氨酸激酶酶负责催化多种底物蛋白质上特定的酪氨酸残基磷酸化,这种磷酸化过程在肿瘤细胞的增殖、分化、迁移中具有重要作用,酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)可以通过抑制其活性来阻断这一路径。

1.1 单靶点酪氨酸激酶抑制剂

1.1.1 表皮生长因子受体抑制剂 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的高表达会导致下游信号转导增强,促进细胞增殖并抑制细胞凋亡,吉非替尼是目前具有代表性的EGFR抑制剂。Schiff等^[5]研究发现约83%的ATC组织中存在EGFR过表达,因此吉非替尼可有效抑制ATC细胞增殖,在ATC裸鼠肿瘤模型中表现出显著的抗肿瘤活性。一项吉非替尼的II期开放标签试验^[6]纳入了5例ATC患者,其中仅1例达到疾病稳定(sta-

ble disease, SD),虽然吉非替尼治疗ATC的临床疗效欠佳,但耐受性普遍良好。未来需要更大规模的临床研究来验证吉非替尼等EGFR抑制剂对ATC患者的疗效及安全性。

1.1.2 血小板衍生生长因子受体抑制剂 血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)是一种由血小板、内皮细胞及肿瘤细胞等多种类型细胞产生的生长因子。PDGF主要通过PDGF受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)结合,激活多条细胞内信号传递通路,从而调节细胞增殖、分化以及迁移等重要生物过程。伊马替尼是使用较为广泛的PDGFR抑制剂,在治疗慢性髓性白血病等疾病中表现出了出色的疗效。Ha等^[7]入组了11例ATC患者,给予口服伊马替尼制剂,治疗8周时部分缓解(partial response, PR)率为25%,SD率为50%,完全缓解(complete response, CR)率为0,预计6个月的无进展生存(progression-free survival, PFS)率和客观缓解率(objective response rate, ORR)分别为27%和46%。最常见的3级不良反应是水肿,未出现4级不良反应和与试验相关的死亡病例。此外,有研究表明伊马替尼与前文介绍的EGFR抑制剂吉非替尼联用比单独使用对ATC细胞系有更显著的抗肿瘤活性^[8]。目前的研究显示单独伊马替尼对ATC患者的疗效有限,其与其他药物的联用方案可能是未来的研究方向之一。

1.1.3 血管内皮生长因子受体抑制剂 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种关键的信号蛋白,通过血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)与细胞表面结合,促使新血管形成和现有血管增生。Bible等^[9]报道的一项针对晚期ATC的多中心II期试验中,即便VEGFR抑制剂帕唑帕尼在异种移植模型中显示出了抗肿瘤活性,但帕唑帕尼对受试ATC患者无明显疗效,中位疾病进展时间(time to progress, TTP)仅66天。服用帕唑帕尼的患者最常见的不良反应为乏力(73%)、厌食(53%)和腹泻(47%)等。Isham等^[10]研究发现帕唑帕尼能增强紫杉醇的细胞毒性作用,二者联合用药能增强体外和体内抗ATC细胞效应。Di Desidero等^[11]试验发现该药物与拓扑替康联用对ATC细胞系具有显著的协同抗肿瘤作用,可使两种药物的应用剂量大幅减少。上述研究结果提示单一应用帕唑帕尼对ATC的疗效不佳,未来应发掘与其他药物联合治疗的方案。

1.2 多靶点酪氨酸激酶抑制剂

1.2.1 索拉非尼 索拉非尼是以BRAF、c-Kit、RET、VEGFR和PDGFR为靶点的新型多靶点TKI，可通过阻滞肿瘤细胞周期和抗血管生成而发挥作用^[12]。在临床前动物模型中，索拉非尼抑制了ATC细胞系的生长并提高了实验动物存活率^[13-14]。在Savvides等^[15]开展的一项Ⅱ期临床试验中，20例接受索拉非尼治疗（每次口服400 mg，每天两次）的ATC患者中，中位PFS仅为1.9月，一年OS率为20%，仅两例患者达到PR。Ito等^[16]在一项Ⅱ期临床试验中纳入了10例日本局部晚期或转移性ATC患者，每次口服400 mg索拉非尼，每天两次，中位PFS为2.8个月，中位OS为5个月，上述临床试验并未观察到索拉非尼的良好疗效。然而Chen等^[17]研究发现，索拉非尼和二甲双胍联用时，即便减少索拉非尼的剂量，仍可有效减少ATC细胞系的增殖及其衍生的ATC干细胞的生长。因此，索拉非尼与其他药物的联用治疗方案值得进一步研究。

1.2.2 乐伐替尼 乐伐替尼对VEGFR和EGFR具有多靶点作用，能有效抑制肿瘤血管生成^[18]。Schlumberger等^[19]开展的一项Ⅲ期随机、双盲、多中心研究已为乐伐替尼治疗碘难治性分化型甲状腺癌（radioiodine refractory-differentiated thyroid cancer, RAI-R-DTC）的疗效提供了有力证据。Iwasaki等^[20]的研究证据表明，应用乐伐替尼的ATC患者具有良好的疾病控制率和总生存率。Huang等^[21]对乐伐替尼治疗ATC患者的疗效进行了荟萃分析，纳入了过去25年中的10项相关临床试验，汇总的结果显示PR率、SD率和疾病控制率（disease control rate, DCR）分别为15%、42%和63%，最常见的不良反应是高血压（56.6%）、蛋白尿（32.6%）和疲劳（32%）。该荟萃分析提示，乐伐替尼对ATC的临床疗效有意义但十分有限。未来还需要进行大样本量的研究和随机对照试验，为乐伐替尼在ATC中的疗效和安全性提供更高质量的证据。

1.2.3 安罗替尼 安罗替尼靶向作用于EGFR、VEGFR、PDGFR和c-Kit来阻止微血管的形成，干扰ATC细胞增殖，诱导细胞凋亡并抑制迁移^[22]。2021版《中国临床肿瘤学会分化型甲状腺癌诊疗指南》推荐安罗替尼用于复发/转移性RAI-R-DTC的系统治疗。Ruan等^[23]研究表明安罗替尼可抑制ATC的细胞活力，并可抑制异种移植肿瘤在小鼠体内的生长。Zheng等^[24]在国内开展了一项临床试验评估以安罗替尼为基础的化疗方案对局部晚期或转移性ATC患者的疗效，被纳入的25例ATC患者每日应用安罗替尼12 mg和至少一种化疗药物，1例患者达到CR，

14例患者达到PR，最佳ORR和DCR为60%和88%，同时患者对该治疗方案表现出良好的耐受性。未来需要更多的临床试验来进一步验证安罗替尼单药或联用方案对ATC患者的疗效和安全性。

1.2.4 凡德替尼 凡德替尼作为一种多酪氨酸激酶抑制剂，能特异性作用于EGFR、RET、VEGFR等位点，是首个被美国食品药品监督管理局批准用于治疗晚期甲状腺髓样癌的靶向药物。Ferrari等^[25]研究发现凡德替尼通过抑制ATC细胞中EGFR、AKT和ERK的磷酸化和下调细胞周期蛋白D1表达，进而诱导细胞凋亡和抑制ATC细胞的增殖、迁移和侵袭能力，同时在该研究的裸鼠肿瘤模型中，凡德替尼可以降低微血管密度和VEGF-A的表达并最终抑制肿瘤生长，凡德替尼在体外和体内均对ATC细胞表现出了良好的抗肿瘤和抗血管生成活性，期待未来开展大规模的临床试验进一步证实其疗效。

1.2.5 克唑替尼 克唑替尼是以间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase, ALK）、ROS1和c-Met为作用靶点的TKI，被FDA批准常规用于ALK和（或）ROS1阳性的晚期非小细胞肺癌患者的治疗。Godbert等^[26]首次报道了一例对克唑替尼治疗反应极佳的ALK重排的转移性ATC患者，研究团队在甲状腺肿瘤和肺部转移肿瘤标本中的乳头状癌成分和未分化癌成分中均发现了ALK过表达，并依据该分子研究结果应用克唑替尼（每天250 mg），治疗3个月和6个月时的CT检查均证实了该患者肺部转移肿瘤对克唑替尼治疗的良好反应性，并且患者对该方案耐受性良好，未来需要在更大的ATC患者群体中评估ALK重排的发生率，并在该类ATC患者群体中开展设计良好的Ⅱ期临床试验，以便更全面地评估克唑替尼在ATC靶向治疗中的潜力。

2 BRAF/MAPK通路抑制剂

促分裂素原活化蛋白激酶（MAPK）信号通路是真核生物信号传递网络中的重要途径之一，是肿瘤细胞增殖、分化、凋亡的关键信号通路。在黑色素瘤、甲状腺癌、非小细胞肺癌等许多癌症类型中都观测到了该通路的异常激活^[27]，目前BRAF/MAPK通路抑制剂主要分为BRAF抑制剂、MEK抑制剂和ERK抑制剂。

2.1 BRAF抑制剂

BRAF最常见突变形式为BRAF V600E突变^[3]，这一突变使BRAF蛋白活性提高，持续激活下游的ERK，最终导致细胞的无限增殖和分裂。该位点抑

制剂主要以维罗非尼为代表。Hyman等^[28]将7例伴有BRAF V600E突变的ATC患者纳入一项维罗非尼的篮式研究,结果显示ORR为29%,其中各有1例患者达到了CR和PR。Prager等^[29]报道了一例伴有BRAF V600E突变的ATC患者对维罗非尼的持续反应长达61周。考虑到BRAF V600E突变发生率高的特点,BRAF抑制剂未来将一直是肿瘤靶向药物的研究热点。

2.2 MEK抑制剂

MEK是一种特异性激酶,其主要功能是磷酸化和激活ERK,目前该靶点获批的抑制剂以曲美替尼为代表,在临床上主要用来治疗黑色素瘤、肺腺癌、甲状腺未分化癌等。Subbiah等^[30]在2017年的研究表明,MEK抑制剂曲美替尼与BRAF抑制剂达拉非尼联合疗法对伴BRAF V600E突变的ATC患者具有显著的临床疗效,患者每天口服两次150 mg的达拉非尼和一次2 mg的曲美替尼,治疗总反应率为69%,一年OS率为80%,后来FDA批准将该联合疗法用于治疗无法手术或伴BRAF V600E突变的ATC患者。2022年,Subbiah等^[31]更新了Ⅱ期开放标签研究的最新临床数据,该研究纳入了36例无法手术或转移性ATC患者,在约6年的试验周期内,ORR达到56%,其中3例患者达到了CR,有50%的患者获得了12个月的持续缓解时间。最常见的不良反应为发热(47%)、贫血(36%)和食欲下降(33%)。这项长期的临床试验证实,MEK抑制剂曲美替尼联合BRAF抑制剂治疗BRAF V600E突变型ATC具有显著的临床疗效和可控毒性,2023版中国甲状腺癌未分化癌诊疗专家共识Ⅰ级推荐该方案(达拉非尼+曲美替尼)用于治疗任意分期的BRAF V600E突变型ATC^[32]。

2.3 ERK抑制剂

研究显示ERK抑制剂能够有效阻断BRAF/MAK信号通路,同时能够有效逆转由上游BRAF、MEK突变而导致的耐药性^[33-34]。目前ERK抑制剂的研究目前尚处于早期阶段,全球范围内暂无该类药物批准上市,值得注意的是,由上海海和药物开发的ERK抑制剂HH2710已于2019年获美国FDA的临床试验许可,拟用于经检测确认存在MAPK信号通路基因异常的恶性肿瘤的治疗,目前在国内外已开展了针对该抑制剂的Ⅰ/Ⅱ期临床试验(临床试验注册号CTR20200790、NCT04198818)。

3 PI3K/Akt/mTOR通路抑制剂

PI3K/Akt/mTOR通路被认为控制着细胞代谢、

增殖、自噬等主要生理过程^[35-37],作为下游分子的mTOR一直是该通路的研究热点。mTOR是一种丝氨酸苏氨酸激酶,持续过度激活会使细胞代谢水平升高,促进细胞持续增殖甚至永生,从而直接或间接诱发癌症^[38]。目前已获美国FDA批准的口服mTOR抑制剂依维莫司能与细胞内蛋白FKBP-12结合,进而抑制mTOR激酶活性,还能降低VEGF表达,进而抑制肿瘤血管生成^[39-40]。Hanna等^[41]纳入了7例ATC患者、33例分化型甲状腺癌患者和10例甲状腺髓样癌患者,评估依维莫司在侵袭性碘难治性甲状腺癌中的疗效,在ATC组中,1例患者达到PR,PFS长达17.9个月,另有1例患者的病情稳定了26个月。Wagle等^[42]入组7例ATC患者给予依维莫司治疗,其中1例在18个月几乎达到CR,但随后产生了耐药性且疾病出现进展,随后发现该患者肿瘤组织中的抑癌基因TSC2发生体细胞无义突变,导致再激活mTOR通路。未来需要更多关于mTOR抑制剂疗效以及耐药机制的研究。Feng等^[43]一系列临床前研究发现VEGFR抑制剂阿帕替尼通过AKT/mTOR通路下调p-AKT和p-mTOR信号,进而诱导ATC细胞保护性自噬和凋亡,且该作用具有剂量和时间依赖性。同时阿帕替尼诱导的保护性细胞自噬可加强阿帕替尼诱导的ATC细胞凋亡,联用自噬抑制剂氯喹在体内外均可增强阿帕替尼对ATC的抗肿瘤作用,ATC患者未来可能会从这种新型用药方案中获益。

4 免疫检查点抑制剂

免疫检查点抑制剂的作用机制基于免疫检查点,通过解除癌细胞对免疫系统的抑制,激活患者自身的免疫反应来攻击肿瘤,同时它能调节免疫系统的活性,防止免疫系统过度反应而攻击正常细胞^[44-45]。常见的免疫检查点抑制剂主要有CTLA-4(细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4)抑制剂、PD-1(程序性死亡蛋白1)抑制剂和PD-L1(程序性死亡蛋白配体1)抑制剂等。

目前在ATC患者中试验较多的主要是PD-1/PD-L1抑制剂,其中应用于ATC的代表药物有帕博利珠单抗、纳武单抗和斯巴达珠单抗等。有研究表明,ATC组织的肿瘤突变负荷和PD-L1表达量显著增高,PD-1/PD-L1抑制剂通过抑制PD-1/PD-L1通路活化,激活细胞毒性T细胞及其他免疫细胞,从而起到杀伤肿瘤细胞的作用^[46-47]。美国NCCN甲状腺癌临床指南将PD-1/PD-L1抑制剂帕博利珠单抗作为治疗高肿瘤突变负荷甲状腺癌的一种治疗方

案^[48]。Dierks等^[49]对6例转移性ATC患者采取了乐伐替尼联合帕博利珠单抗的治疗方案,乐伐替尼的起始剂量根据体重低于或超过80 kg设定为20 mg或24 mg,在治疗开始一到四周后每三周输注一次200 mg的帕博利珠单抗,患者的中位PFS为16.5个月,其中有4例患者达到了CR。Hatashima等^[50]纳入了某医疗机构13例局部晚期或转移性ATC患者来评估免疫检查点抑制剂对ATC患者的疗效,12例应用帕博利珠单抗(每2周静脉注射240 mg或每4周静脉注射480 mg),1例应用纳武单抗(每3周静脉注射200 mg或每6周静脉注射400 mg)。这些患者的中位PFS为1.9个月,中位OS为4.4个月。Capdevila等^[51]在一项斯巴达珠单抗的Ⅱ期队列研究中纳入42例局部晚期或转移性ATC患者,患者每4周静脉注射400 mg斯巴达珠单抗,中位PFS为1.7个月,中位OS为5.9个月,最常见的治疗相关不良事件是腹泻(12%)、瘙痒(12%)、疲劳(7%)和发热(7%)。大多数患者的基线肿瘤活检PD-L1表达阳性,且PD-L1阳性患者的应答率高于PD-L1阴性患者。另外,Gray等^[52]研究发现细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)和PD-L1在ATC肿瘤中表达均增加,并且ATC细胞在IFN γ 刺激下以JAK2依赖性方式诱导PD-L1和ICAM1的表达,最后利用小鼠模型证实联用PD-1/PD-L1抑制剂可以提高ICAM-1的CAR-T细胞的抗肿瘤效应,这些发现为未来在临床上使用ICAM-1的CAR-T疗法和PD-1/PD-L1抑制联合治疗的可行性提供了理论基础。目前的研究表明,PD-1/PD-L1抑制剂在治疗ATC伴高肿瘤突变负荷者时显示出良好的效果,并且可能在临床上增加ICAM-1的CAR-T疗法的疗效。尽管作为“冷肿瘤”的ATC对免疫检查点抑制剂的应答率整体偏低,但基于免疫检查点抑制剂较好的耐受性,目前国内专家共识推荐其作为后线挽救治疗的选择^[32]。

5 肿瘤血管破坏剂

与正常组织相比,肿瘤组织的血管生成更为迅速,破坏肿瘤组织的血管可以促进肿瘤细胞的死亡以及宏观肿瘤的消退。肿瘤血管破坏剂康普瑞汀磷酸二钠可以抑制微管蛋白装配,对增殖的内皮细胞具有细胞毒性,对肿瘤血管具有强效的、选择性的毒性。同时可以提高内皮细胞通透性,主要通过干扰VE-cadherin/ β -catenin/Akt信号通路抑制内皮细胞迁移和毛细管形成,从而导致快速的血管性虚脱和肿瘤坏死^[53]。I期临床试验已经证实了其对ATC细

胞系的抗肿瘤作用^[53],由Mooney等^[54]开展的Ⅱ期临床试验纳入了26例ATC患者,给予康普瑞汀磷酸二钠后,中位OS为4.7个月,有34%的受试者生存期达到了6个月,1年OS率为23%,同时ATC患者对康普瑞汀磷酸二钠的耐受性良好。Sosa等^[55]开展了一项关于康普瑞汀磷酸二钠联合紫杉醇/卡铂治疗间ATC的安全性和有效性的前瞻性研究,该研究入组了80例晚期或转移性ATC患者,结果显示联合使用康普瑞汀磷酸二钠后,中位OS和1年OS率由4.0个月和9%提升至5.2个月和26%,并且该方案显示出良好的耐受性。

6 组蛋白去乙酰化酶抑制剂

组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor, HDACI)是一类前景广阔的靶向药物,该类药物的关键的作用是对赖氨酸残基的氨基端进行去乙酰化,从而调节基因表达,诱导肿瘤细胞生长停滞、分化和凋亡^[56]。伏立诺他是一种广泛用于包括甲状腺癌在内的实体肿瘤或血液肿瘤治疗的HDACI,已被FDA批准用于治疗特定类型的淋巴瘤和多发性骨髓瘤等疾病。Luong等^[57]发现伏立诺他可以通过促进组蛋白H3和H4乙酰化,进而抑制ATC细胞系的生长并促进其凋亡,并且联用卡铂、多柔比星和紫杉醇等传统化疗药物时可以增强疗效,同时伏立诺他还可以抑制免疫缺陷小鼠模型中移植肿瘤的生长;Borbone等^[58]的研究发现组蛋白去乙酰化酶在ATC中表达增多,且组蛋白去乙酰化酶抑制剂和蛋白酶体抑制剂可通过TRAIL通路在促进ATC细胞凋亡中发挥协同作用。Catalano等^[59]开展了一项多中心随机对照Ⅱ/Ⅲ期试验,验证组蛋白去乙酰化酶抑制剂丙戊酸联合紫杉醇治疗ATC的疗效,这是目前唯一的关于丙戊酸治疗ATC的临床试验,遗憾的是该试验并未证实丙戊酸和紫杉醇联合使用的效果优于单独使用紫杉醇,但该方案仍旧表现出良好的安全性。此外,HDACI还能使肿瘤细胞对辐射更加敏感,Perona等^[60]的研究指出,在临床安全剂量下,丙戊酸可以提高ATC细胞系的辐射敏感性,增加了辐射诱导的细胞凋亡和DNA损伤。

7 其他

泛素-蛋白酶体系统抑制剂硼替佐米、卡非佐米以及过氧化物酶体增殖物-激活受体 γ 激动剂曲格列酮等靶向药物在治疗ATC的研究中取得了一定进展,但是现阶段这些药物的研究仍以临床前试验为主,未来需要更多可靠的、大规模的临床试验来验

证其对ATC患者的疗效和安全性。

7.1 泛素-蛋白酶体系统抑制剂

蛋白酶体负责降解细胞内多余和损坏的蛋白质，在正常情况下，蛋白酶体识别并降解有泛素标记的蛋白质来维持细胞内蛋白质的平衡和功能。在癌症等某些病理状态下，蛋白酶体的功能失衡可能导致病理状态的进展，此时蛋白酶体抑制剂通过抑制蛋白酶体的活性来调控细胞内的蛋白质水平和功能。Mitsiades等^[61]发现，经硼替佐米处理48 h后，ATC细胞系的存活率可降至低于40%。Altmann等^[62]研究发现硼替佐米可以诱导ATC细胞系的生长抑制、凋亡和G₂-M细胞周期停滞。第二代蛋白酶体抑制剂卡非佐米具有更高的选择性、更好的耐受性，Mehta等^[63]利用小鼠模型初步验证了卡非佐米对ATC的抗肿瘤活性。

7.2 过氧化物酶体增殖物-激活受体 γ 激动剂

研究发现过氧化物酶体增殖物-激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ) 激动剂可诱导包括甲状腺癌在内的多种类型的癌细胞凋亡并抑制其迁移和增殖^[64]。Chin等^[65]的研究结果表明，低剂量PPAR γ 激动剂曲格列酮联合洛伐他汀治疗可通过抑制表皮生长因子诱导的ATC细胞中富半胱氨酸蛋白61 (Cyr61) 的表达，明显抑制ATC细胞的迁移。Zhong等^[66]研究发现，曲格列酮和洛伐他汀联合治疗可以通过促使细胞周期停滞在G₀/G₁期来抑制肿瘤增殖，同时促使异种移植模型中的肿瘤消退。

7.3 肿瘤新生抗原疗法

新生抗原是由肿瘤细胞产生的，在正常组织中不存在的一种高度特异性抗原。新生抗原可以通过各种机制从肿瘤中产生，如基因组突变、异常转录变异体、翻译后修饰和病毒开放阅读框等。新生抗原被肿瘤细胞的主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 递呈并激发特异性T细胞反应，同时可避免“误伤”正常组织，在理论上具有更高的安全性。此外，由于肿瘤新生抗原不在胸腺中表达，亦不会导致中枢免疫耐受。凭借其肿瘤特异性和免疫遗传学的优势，新生抗原被认为是肿瘤免疫治疗的理想靶点^[67]，肿瘤疫苗也应运而生。肿瘤疫苗可刺激机体产生针对肿瘤细胞或肿瘤微环境的主动特异性免疫。目前应用于甲状腺癌的疫苗主要包括树突状细胞 (dendritic cell, DC) 疫苗和溶瘤病毒 (oncolytic virus, OV) 疫苗，ATC通常具有较多的基因突变事件，因此肿瘤疫苗在治

疗ATC方面具有巨大潜力。目前DC疫苗已成功用于甲状腺髓样癌^[68]，且三碘甲状腺原氨酸 (T₃) 能增强DC刺激杀伤性T淋巴细胞反应的能力，从而增强抗肿瘤反应^[69]。此外，OV可以诱导培养的ATC细胞和小鼠模型中细胞死亡和肿瘤消退，并调节ATC微环境^[70-71]。目前临床上尚无ATC患者接种肿瘤疫苗的病例，预计未来DC和OV疫苗的应用将为ATC治疗开辟新的局面。

8 结语

甲状腺未分化癌是一种侵袭性强、致死率高的恶性肿瘤，除了采用手术和放化疗等常规治疗手段外，还应将靶向治疗考虑在内。正如本文所述，治疗ATC的各类靶向药物研究进展迅速，且大部分靶向药物的不良反应可控。与其他靶向药物相比，现阶段达拉非尼和曲美替尼的联合治疗是治疗伴BRAF V600E突变ATC患者最有效的方案，且不良反应可耐受。与此同时，耐药性一直是研究人员和临床医生无法忽略的问题。不少研究表明，靶向药物与其他特定药物联合使用，可以在保证疗效的同时，减少前者剂量及耐药性的产生。因此，无论是从疗效还是从耐药性方面考虑，联合疗法，尤其是包括酪氨酸激酶抑制剂在内的联合疗法，可以说是未来最有价值的研究方向之一。总的来说，靶向治疗是ATC治疗当中一种很有前景的治疗手段。同时，未来还需要更多的基础研究和临床试验来进一步探究各种靶向药物的疗效和不良反应。

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] 王龙龙, 李红强, 袁群刚, 等. 甲状腺癌21 980例患者临床病理特征与发病趋势分析[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(14): 1072-1076. [Wang LL, Li HQ, Chang QG, *et al.* Clinical pathology and incidence trend of thyroid cancer based on 21 980 cases[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2020, 100(14): 1072-1076.]
- [2] Saini S, Tulla K, Maker AV, *et al.* Therapeutic advances in anaplastic thyroid cancer: a current perspective[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 154.
- [3] Bible KC, Kebebew E, Brierley J, *et al.* 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer[J]. *Thyroid*, 2021, 31(3): 337-386.
- [4] 殷德涛, 张朋宇. 甲状腺未分化癌的综合治疗[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(2): 85-89. [Yin DT, Zhang PY. Comprehensive Treatment of Anaplastic Thyroid Cancer[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2022, 49(2): 85-89.]
- [5] Schiff BA, McMurphy AB, Jasser SA, *et al.* Epidermal growth factor receptor (EGFR) is overexpressed in anaplastic thyroid cancer, and the EGFR inhibitor gefitinib inhibits the growth of anaplastic thyroid cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(24): 8445-8452.

- 8594-8602.
- [6] Pennell NA, Daniels GH, Haddad RI, *et al.* A phase II study of gefitinib in patients with advanced thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2008, 18(3): 317-323.
- [7] Ha HT, Lee JS, Urba S, *et al.* A phase II study of imatinib in patients with advanced anaplastic thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2010, 20(9): 975-980.
- [8] Kurebayashi J, Okubo S, Yamamoto Y, *et al.* Additive antitumor effects of gefitinib and imatinib on anaplastic thyroid cancer cells[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2006, 58(4): 460-470.
- [9] Bible KC, Suman VJ, Menefee ME, *et al.* A multiinstitutional phase 2 trial of pazopanib monotherapy in advanced anaplastic thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(9): 3179-3184.
- [10] Isham CR, Bossou AR, Negron V, *et al.* Pazopanib enhances paclitaxel-induced mitotic catastrophe in anaplastic thyroid cancer[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(166): 166ra3.
- [11] Di Desidero T, Orlandi P, Gentile D, *et al.* Effects of Pazopanib Monotherapy vs. Pazopanib and Topotecan Combination on Anaplastic Thyroid Cancer Cells[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1202.
- [12] Ishihara S, Onoda N, Noda S, *et al.* Sorafenib inhibits vascular endothelial cell proliferation stimulated by anaplastic thyroid cancer cells regardless of BRAF mutation status[J]. *Int J Oncol*, 2019, 55(5): 1069-1076.
- [13] Salvatore G, De Falco V, Salerno P, *et al.* BRAF is a therapeutic target in aggressive thyroid carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(5): 1623-1629.
- [14] Ouyang B, Knauf JA, Smith EP, *et al.* Inhibitors of Raf kinase activity block growth of thyroid cancer cells with RET/PTC or BRAF mutations *in vitro* and *in vivo*[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(6): 1785-1793.
- [15] Savvides P, Nagaiah G, Lavertu P, *et al.* Phase II trial of sorafenib in patients with advanced anaplastic carcinoma of the thyroid[J]. *Thyroid*, 2013, 23(5): 600-604.
- [16] Ito Y, Onoda N, Ito KI, *et al.* Sorafenib in Japanese Patients with Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma and Anaplastic Thyroid Carcinoma[J]. *Thyroid*, 2017, 27(9): 1142-1148.
- [17] Chen G, Nicula D, Renko K, *et al.* Synergistic anti-proliferative effect of metformin and sorafenib on growth of anaplastic thyroid cancer cells and their stem cells[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(4): 1994-2000.
- [18] Ferrari SM, Bocci G, Di Desidero T, *et al.* Lenvatinib exhibits antineoplastic activity in anaplastic thyroid cancer *in vitro* and *in vivo*[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(5): 2225-2234.
- [19] Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, *et al.* Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(7): 621-630.
- [20] Iwasaki H, Yamazaki H, Takasaki H, *et al.* Lenvatinib as a novel treatment for anaplastic thyroid cancer: A retrospective study[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(6): 7271-7277.
- [21] Huang D, Zhang J, Zheng X, *et al.* Efficacy and Safety of Lenvatinib in Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Meta-Analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 920857.
- [22] Liang J, Jin Z, Kuang J, *et al.* The role of anlotinib-mediated EGFR blockade in a positive feedback loop of CXCL11-EGF-EGFR signalling in anaplastic thyroid cancer angiogenesis[J]. *Br J Cancer*, 2021, 125(3): 390-401.
- [23] Ruan X, Shi X, Dong Q, *et al.* Antitumor effects of anlotinib in thyroid cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26(1): 153-164.
- [24] Zheng X, Wang J, Ye T, *et al.* Efficacy and safety of anlotinib-based chemotherapy for locally advanced or metastatic anaplastic thyroid carcinoma[J]. *Endocrine*, 2023, 81(3): 540-546.
- [25] Ferrari SM, Bocci G, Di Desidero T, *et al.* Vandetanib has antineoplastic activity in anaplastic thyroid cancer, *in vitro* and *in vivo*[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(5): 2306-2314.
- [26] Godbert Y, Henriques de Figueiredo B, Bonichon F, *et al.* Remarkable Response to Crizotinib in Woman With Anaplastic Lymphoma Kinase-Rearranged Anaplastic Thyroid Carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(20): e84-87.
- [27] Bernocchi O, Sirico M, Corona SP, *et al.* Tumor Type Agnostic Therapy Carrying BRAF Mutation: Case Reports and Review of Literature[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(2): 159.
- [28] Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, *et al.* Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(8): 726-736.
- [29] Prager GW, Koperek O, Mayerhoefer ME, *et al.* Sustained Response to Vemurafenib in a BRAF(V600E)-Mutated Anaplastic Thyroid Carcinoma Patient[J]. *Thyroid*, 2016, 26(10): 1515-1516.
- [30] Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, *et al.* Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(1): 7-13.
- [31] Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, *et al.* Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(4): 406-415.
- [32] 陈隽, 王卓颖, 陈立波. 甲状腺未分化癌诊疗专家共识2023[J]. 中华转移性肿瘤杂志, 2023, 6(3): 197-206. [Chen J, Wang ZY, Chen LB. Expert consensus on the diagnosis and treatment of anaplastic thyroid cancer 2023[J]. *Zhonghua Zhuan Yi Xing Zhong Liu Za Zhi*, 2023, 6(3): 197-206.]
- [33] Qin J, Xin H, Nickoloff BJ. Specifically targeting ERK1 or ERK2 kills melanoma cells[J]. *J Transl Med*, 2012, 10: 15.
- [34] Hatzivassiliou G, Liu B, O'brien C, *et al.* ERK inhibition overcomes acquired resistance to MEK inhibitors[J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(5): 1143-1154.
- [35] Saxton RA, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease[J]. *Cell*, 2017, 168(6): 960-976.
- [36] Cortada M, Levano S, Bodmer D. mTOR Signaling in the Inner Ear as Potential Target to Treat Hearing Loss[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6368.
- [37] Yu F, Ma R, Liu C, *et al.* SQSTM1/p62 Promotes Cell Growth and Triggers Autophagy in Papillary Thyroid Cancer by Regulating the AKT/AMPK/mTOR Signaling Pathway[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 638701.
- [38] Mashayekhi-Sardoo H, Hosseinjani H. A new application of mTOR inhibitor drugs as potential therapeutic agents for COVID-19[J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2021, 33(1): 17-25.
- [39] Lane HA, Wood JM, Mcsheehy PM, *et al.* mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) has antiangiogenic/vascular properties distinct from a VEGFR tyrosine kinase inhibitor[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(5): 1612-1622.
- [40] O'reilly T, Mcsheehy PM. Biomarker Development for the Clinical Activity of the mTOR Inhibitor Everolimus (RAD001): Processes, Limitations, and Further Proposals[J]. *Transl Oncol*, 2010, 3(2): 65-79.
- [41] Hanna GJ, Busaidy NL, Chau NG, *et al.* Genomic Correlates of Response to Everolimus in Aggressive Radioiodine-refractory Thyroid Cancer: A Phase II Study[J]. *Clin Cancer Res*, 2018,

- 24(7): 1546-1553.
- [42] Wagle N, Grabiner BC, Van Allen EM, *et al.* Response and acquired resistance to everolimus in anaplastic thyroid cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(15): 1426-1433.
- [43] Feng H, Cheng X, Kuang J, *et al.* Apatinib-induced protective autophagy and apoptosis through the AKT-mTOR pathway in anaplastic thyroid cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(10): 1030.
- [44] Grecea M, Soritau O, Dulf D, *et al.* Potential Biomarkers for the Efficacy of PD-1-PD-L Blockade in Cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 5275-5291.
- [45] Ren Z, Yang K, Zhu L, *et al.* Regulatory T cells as crucial trigger and potential target for hyperprogressive disease subsequent to PD-1/PD-L1 blockade for cancer treatment[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 132: 111934.
- [46] Ahn S, Kim TH, Kim SW, *et al.* Comprehensive screening for PD-L1 expression in thyroid cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24(2): 97-106.
- [47] Adam P, Kircher S, Sbiera I, *et al.* FGF-Receptors and PD-L1 in Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Cancer: Evaluation of the Preclinical Rationale[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 712107.
- [48] Haddad RI, Bischoff L, Ball D, *et al.* Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(8): 925-951.
- [49] Dierks C, Seufert J, Aumann K, *et al.* Combination of Lenvatinib and Pembrolizumab Is an Effective Treatment Option for Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma[J]. *Thyroid*, 2021, 31(7): 1076-1085.
- [50] Hatashima A, Archambeau B, Armbruster H, *et al.* An Evaluation of Clinical Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors for Patients with Anaplastic Thyroid Carcinoma[J]. *Thyroid*, 2022, 32(8): 926-936.
- [51] Capdevila J, Wirth LJ, Ernst T, *et al.* PD-1 Blockade in Anaplastic Thyroid Carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(23): 2620-2627.
- [52] Gray KD, McCloskey JE, Vedvyas Y, *et al.* PD1 Blockade Enhances ICAM1-Directed CAR T Therapeutic Efficacy in Advanced Thyroid Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(22): 6003-6016.
- [53] Dziba JM, Marcinek R, Venkataraman G, *et al.* Combretastatin A4 phosphate has primary antineoplastic activity against human anaplastic thyroid carcinoma cell lines and xenograft tumors[J]. *Thyroid*, 2002, 12(12): 1063-1070.
- [54] Mooney CJ, Nagaiah G, Fu P, *et al.* A phase II trial of fosbretabulin in advanced anaplastic thyroid carcinoma and correlation of baseline serum-soluble intracellular adhesion molecule-1 with outcome[J]. *Thyroid*, 2009, 19(3): 233-240.
- [55] Sosa JA, Elisei R, Jarzab B, *et al.* Randomized safety and efficacy study of fosbretabulin with paclitaxel/carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2014, 24(2): 232-240.
- [56] Spartalis E, Athanasiadis DI, Chrysikos D, *et al.* Histone Deacetylase Inhibitors and Anaplastic Thyroid Carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(3): 1119-1127.
- [57] Luong QT, O'Kelly J, Braunstein GD, *et al.* Antitumor activity of suberoylanilide hydroxamic acid against thyroid cancer cell lines *in vitro* and *in vivo*[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(18): 5570-5577.
- [58] Borbone E, Berlingieri MT, De Bellis F, *et al.* Histone deacetylase inhibitors induce thyroid cancer-specific apoptosis through proteasome-dependent inhibition of TRAIL degradation[J]. *Oncogene*, 2010, 29(1): 105-116.
- [59] Catalano MG, Pugliese M, Gallo M, *et al.* Valproic Acid, a Histone Deacetylase Inhibitor, in Combination with Paclitaxel for Anaplastic Thyroid Cancer: Results of a Multicenter Randomized Controlled Phase II/III Trial[J]. *Int J Endocrinol*, 2016, 2016: 2930414.
- [60] Perona M, Ibañez IL, Thomasz L, *et al.* Valproic acid radiosensitizes anaplastic thyroid cells through a decrease of the DNA damage repair capacity[J]. *J Endocrinol Invest*, 2023, 46(11): 2353-2365.
- [61] Mitsiades CS, Mcmillin D, Kotoula V, *et al.* Antitumor effects of the proteasome inhibitor bortezomib in medullary and anaplastic thyroid carcinoma cells *in vitro*[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(10): 4013-4021.
- [62] Altmann A, Markert A, Askoxylakis V, *et al.* Antitumor effects of proteasome inhibition in anaplastic thyroid carcinoma[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(11): 1764-1771.
- [63] Mehta A, Zhang L, Boufraqueh M, *et al.* Carfilzomib is an effective anticancer agent in anaplastic thyroid cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2015, 22(3): 319-329.
- [64] Gentile D, Orlandi P, Banchi M, *et al.* Preclinical and clinical combination therapies in the treatment of anaplastic thyroid cancer[J]. *Med Oncol*, 2020, 37(3): 19.
- [65] Chin LH, Hsu SP, Zhong WB, *et al.* Combined treatment with troglitazone and lovastatin inhibited epidermal growth factor-induced migration through the downregulation of cysteine-rich protein 61 in human anaplastic thyroid cancer cells[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0118674.
- [66] Zhong WB, Tsai YC, Chin LH, *et al.* A Synergistic Anti-Cancer Effect of Troglitazone and Lovastatin in a Human Anaplastic Thyroid Cancer Cell Line and in a Mouse Xenograft Model[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): 1834.
- [67] Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 69-74.
- [68] Stift A, Sachet M, Yagubian R, *et al.* Dendritic cell vaccination in medullary thyroid carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(9): 2944-2953.
- [69] Alamino VA, Montesinos MM, Rabinovich GA, *et al.* The thyroid hormone triiodothyronine reinvigorates dendritic cells and potentiates anti-tumor immunity[J]. *Oncoimmunology*, 2015, 5(1): e1064579.
- [70] Passaro C, Borriello F, Vastolo V, *et al.* The oncolytic virus dl922-947 reduces IL-8/CXCL8 and MCP-1/CCL2 expression and impairs angiogenesis and macrophage infiltration in anaplastic thyroid carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(2): 1500-1515.
- [71] Jiang K, Song C, Kong L, *et al.* Recombinant oncolytic Newcastle disease virus displays antitumor activities in anaplastic thyroid cancer cells[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 746.

[编辑: 刘红武; 校对: 黄园玲]

作者贡献:

殷德涛: 文章主题设定、撰写及修改

刘维豪: 文章撰写、修改及编辑