

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180763

EB 病毒相关移植后淋巴组织增殖性疾病治疗的研究进展

刘利敏, 邓朝晖*

上海交通大学附属上海儿童医学中心消化内科, 上海 200127

[摘要] 移植后淋巴增生性疾病(post-transplant lymphoproliferative disorder, PTLD)是实体器官移植和造血干细胞移植术后罕见而致命的并发症。近年来,随着器官移植数量的增加,PTLD 发病增加。目前认为 PTLD 的主要病因是 EB(Epstein-Barr)病毒感染。PTLD 包含一系列疾病,临床表现不尽相同,一旦确诊,应降低免疫抑制水平,并联合利妥昔单抗、化疗等方案进行治疗。该文旨在总结 PTLD 治疗方法的进展,为临床上对 PTLD 患者的管理提供新的思路,从而提高 PTLD 患者的存活率。

[关键词] 移植后淋巴组织增殖性疾病;EB 病毒;治疗;进展

[中图分类号] R 551.2 **[文献标志码]** A

Progress in treatment of Epstein-Barr virus related post-transplant lymphoproliferative disorder

LIU Li-min, DENG Zhao-hui*

Department of Gastroenterology, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

[Abstract] Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) is a rare and fatal complication after solid organ transplantation and hematopoietic stem cell transplantation. With the increase in the number of organ transplantation in recent years, the incidence of PTLD has also increased. It is currently believed that the main cause of PTLD is Epstein-Barr virus infection. PTLD contains a series of diseases with different clinical manifestations. Once diagnosed, the level of immunosuppression of patients should be reduced, and treatment with rituximab and chemotherapy should be given. This article aims to summarize the latest progress of PTLD treatment, for the purpose of providing new ideas for clinical management of PTLD patients, and improving the survival rate of PTLD patients.

[Key Words] post-transplant lymphoproliferative disorder; Epstein-Barr virus; progress; treatment

Epstein-Barr 病毒(EBV)相关的移植后淋巴组织增殖性疾病(post-transplant lymphoproliferative disorder, PTLD)是造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)及实体器官移植(solid organ transplantation, SOT)后,在免疫抑制背景下,由 EBV 感染导致的淋巴组织增殖性疾病,是移植后最严重的并发症。儿童 SOT 后免疫抑制最强烈的第 1 年发病率最高,总体发病率为 2%~15%^[1]。90%以上的 PTLD 患儿体内 EBV 为阳性^[2],其总体死亡率高达 50%,为移植术后死亡的重要原因之一^[3]。

PTLD 是一组异质性疾病,包含多种病理学类型。2008 年世界卫生组织将 EBV-PTLD 分为早期病变(浆细胞增生症、传染性单核细胞增多症样病变)、多形性 PTLD(多种细胞存在,且 B 细胞常为 EBV 阳性)、单形性 PTLD(B 细胞淋巴瘤、T 细胞

淋巴瘤和 NK 细胞淋巴瘤)及霍奇金淋巴瘤型 PTLD。2018 年,世界卫生组织对 PTLD 分类进行了更新,新增了黏膜相关淋巴组织滤泡增生(MALT-淋巴瘤)和结外边缘区淋巴瘤^[4]。近年来,随着器官移植人数的增加及诊断水平的提高,EBV-PTLD 患者数量不断增加。EBV-PTLD 的治疗仍是目前的研究热点,本文将就近年来关于 EBV-PTLD 的治疗研究做一简述。

1 流行病学

目前认为 EBV 是 PTLD 发病的重要危险因素。研究^[5]显示,亚洲成人 EBV 血清学阳性率超过 95%。在 HSCT 患者中,EBV-PTLD 常发生在移植后早期(移植后 6~12 个月),即强效免疫抑制治疗阶段,或预防移植抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)阶段。国外报道的小儿 SOT 后

[收稿日期] 2018-07-12

[接受日期] 2018-08-09

[作者简介] 刘利敏,硕士生。E-mail: ml3156186480@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-38626161-85625; E-mail: dzhrj@163.com

EBV-PTLD 发病率不一,且不同器官移植后 EBV-PTLD 发病率不同。其中,以小肠移植和联合移植后 EBV-PTLD 发病率最高(5%~20%),其次为心脏和肺移植(2%~10%),肾脏和肝脏移植后发病率较低(1%~5%)^[6]。小肠组织中含有较为丰富的淋巴组织,因此移植后需要更为强效的免疫抑制剂,这在一定程度上反映了免疫抑制和 EBV-PTLD 发病的关系。

2 发病机制

EBV 是属于 γ 疱疹病毒的一种 DNA 病毒,人类是其唯一的宿主,主要侵袭人 B 细胞与口咽部上皮细胞。正常免疫活性宿主感染 EBV 后,免疫系统识别 B 淋巴细胞表面上表达的病毒抗原,从而产生细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL),控制感染。EBV 可下调自身抗原的表达,并长期潜伏于 B 细胞中,与机体免疫系统达到平衡状态;一旦 EBV 重新激活,机体针对 EBV 的 CD8⁺ CTL 迅速扩增,以提供持续的免疫监视。在 SOT 和 HSCT 后,强效免疫抑制剂的使用使机体 T 细胞免疫应答受损,潜伏期的 EBV 重新激活,刺激 B 细胞使其进行不受控制的增殖,并使其突变增加,导致 PTLD 发生。儿童时期的 PTLD 主要来自 III 期潜伏状态的 B 细胞,在此期间所有病毒抗原都表达,包括免疫原性 EBNA3、EBNA2 蛋白、EBNA1,以及 LMP1、LMP2、BARF1。SOT 后,PTLD 一般为宿主淋巴细胞来源;HSCT 后,PTLD 一般为供体淋巴细胞来源^[7]。

3 EBV-PTLD 治疗

EBV-PTLD 的治疗目前仍是一个挑战。由于 EBV-PTLD 的高度异质性,一种治疗方法在 EBV-PTLD 的一个阶段有效,但其可能在 EBV-PTLD 发展的下一个阶段无效。目前,关于 EBV-PTLD 治疗的研究仅限于病例报道和小型临床研究。

3.1 免疫抑制剂减量 1984 年,Starzl 等^[8]提出,免疫抑制剂减量(reduction of immunosuppression, RI)治疗可使 EBV-PTLD 患者得到部分缓解。此后,患者一旦确诊为 PTLD,即减少免疫抑制剂开始,并基于患者临床反应和 EBV-PTLD 的组织病理学特征进一步调整治疗。RI 可部分恢复 EBV 相关特异性 T 淋巴细胞的功能,使得 EBV 感染的 B 细胞的恶性增殖得到控制。RI 治疗的效果与器官移植类型和患者临床表现密切相关,尤其对存在乳

酸脱氢酶(LDH)升高、器官功能障碍、多器官受累或 BCL-6 突变的患者效果不佳^[9];对于不存在上述危险因素者,RI 可以使近 90% 的患者获得完全或部分缓解。RI 起效时间通常为 2~4 周,治疗过程中,应每周监测移植植物功能^[10]。如果仅通过 RI 就可使 EBV-PTLD 得到完全缓解,则不需要进一步干预;如果 EBV-PTLD 只有部分反应或疾病有进展,则应立即进行进一步治疗。然而,RI 并没有标准的方法,主要根据器官移植类型和 EBV 载量来调整免疫抑制剂用量。由于 RI 带来的排斥反应与 EBV-PTLD 存在一定矛盾,且目前尚缺乏解决办法,其应用仍有待探讨。

3.2 利妥昔单抗 利妥昔单抗是一种嵌合抗 CD20 单克隆抗体,通过与位于成熟 B 细胞表面的跨膜蛋白 CD20 抗原结合发挥作用,是首先被批准用于治疗复发性 CD20 阳性非霍奇金淋巴瘤的药物^[11]。由于大多数 EBV-PTLD 病变是由 B 淋巴细胞来源的,而 CD20 广泛表达于成熟和未成熟的 B 细胞表面,因此该单抗被广泛应用于多种 B 细胞淋巴瘤的治疗,并且取得了很好的疗效。利妥昔单抗联合 RI 治疗被认为是目前 EBV-PTLD 有效的治疗方案,且 RI 对移植植物功能的负面影响可以通过利妥昔单抗的免疫抑制作用补偿,从而降低化疗期间的免疫抑制水平^[12]。Evens 等^[13]分析了 80 例 EBV-PTLD 患者的临床资料,其中 59 例接受利妥昔单抗治疗,结果显示接受利妥昔单抗的患者 3 年无进展存活率(PFS)和总体存活率(OS)分别为 70%和 73%,而未接受利妥昔单抗的患者 3 年 PFS 和 OS 分别为 21%和 33%。Karbasi-Afshar 等^[14]发现,利妥昔单抗治疗与小儿心脏移植受者的存活率相关,在 PTLD 诊断后的 4~5 年接受利妥昔单抗治疗的患儿死亡率明显下降。以往利妥昔单抗多用于 EBV-PTLD 确诊后对 RI 治疗无反应的患者,而目前多提倡根据 EBV 载量先发性应用利妥昔单抗。Kalra 等^[15]最新的研究显示,移植后患者出现至少 PTLD 的 1 项症状或影像学证据加 EBV-DNA 载量 > 40 000 U/mL 时,即可先发性应用利妥昔单抗;当 EBV-DNA 载量为 100 000~500 000 U/mL 时,先发性应用利妥昔单抗后,可使 EBV-PTLD 相关死亡率降低,而 EBV-DNA 载量持续阴性时表明肿瘤持续消退。晚期 EBV-PTLD 患者仅在手术切除或放疗后使用利妥昔单抗治疗才会出现积极的临床结果^[16]。EBV 阴性的 PTLD 患者对

利妥昔单抗治疗无反应^[17]。

尽管利妥昔单抗毒性较低,但不能降低 EBV-PTLD 的复发率,远期效果不理想,且可能导致受者产生肿瘤溶解综合征、长期 B 细胞缺乏所致的低丙种球蛋白血症、肠穿孔、巨细胞病毒再活化等^[18-19]

3.3 供者 EBV 特异性淋巴细胞输注 鉴于 EBV-PTLD 的发病机制是病毒特异性细胞毒性 T 淋巴细胞功能损失,所以给予 EBV 特异性淋巴细胞 (CTL) 静脉滴注是可行的方案。但鉴于 CTL 输注后主要通过释放细胞因子发挥抗病毒作用,其可能诱发 GVHD 风险,目前多用于对 RI 和利妥昔单抗均无反应的患者。EBV-CTL 输注是一种新型细胞免疫疗法,其主要攻击肿瘤细胞表面表达的 EBV 抗原。Dobrovina 等^[20]研究显示,HSCT-PTLD 患者应用 EBV-CTL 后,EBV-PTLD 的缓解率为 72%。鉴于 EBV-CTL 对 HSCT-PTLD 的良好效果,近年来逐渐将其应用于 SOT 患者。Chiou 等^[21]分析了 10 例接受 EBV-PTLD 的 SOT 后患儿的临床资料,发现其大多为单形性 PTLD、结外受累,其中 4 例患儿对利妥昔单抗治疗无反应,而 EBV-CTL 总体有效率为 80%;患儿经 EBV-CTL 治疗后 2 年和 5 年生存率分别为 89% 和 86%,且没有发生 GVHD、机会感染和移植物功能障碍,表明 EBV-CTL 是 SOT 后 EBV-PTLD 患儿的有效辅助治疗手段。

3.4 化疗 化疗多用于利妥昔单抗治疗失败的 EBV-PTLD 患者。其不仅能杀伤异常增殖的淋巴细胞,且具有免疫抑制作用,能够防治移植物排斥反应 PTLD 化疗以 CHOP 方案(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)为主,也采用 ACVBP(多柔比星、环磷酰胺、长春地辛、博来霉素和泼尼松)等方案。化疗后,EBV-PTLD 缓解率为 42%~92%^[13]。Trappe 等^[22]研究发现,利妥昔单抗联合 CHOP 方案(R-CHOP)治疗 EBV-PTLD 的总有效率为 90%(完全缓解率为 68%),化疗相关并发症主要有白细胞减少(68%)和感染(41%);CHOP 相关的治疗死亡率为 11%,患者总体生存中位时间为 6 年。英国血液学标准委员会(BCSH)和英国胸科协会(BTS)的指南建议,单独使用利妥昔单抗 8 周后仍然无效,或任意阶段 EBV-PTLD 患者出现临床进展及重要器官受累时,可以选用 R-CHOP 方案。

3.5 抗病毒治疗 由于 PTLD 主要与 EBV 感染有关,因此抗病毒药物已作为 EBV-PTLD 治疗方案的一部分。抗病毒药物可影响 EBV 复制的周期,

因此可一定程度上减少病毒血症的发生,减少 EBV 感染的 B 细胞的数量,降低 B 细胞恶性增殖的潜能。Ville 等^[23]对 EBV-PTLD 高危患者进行预防性抗病毒治疗,结果显示移植>1 年时 EBV-PTLD 的发病率明显减少,而早期 EBV-PTLD 的发病率无明显改变,这可能与早期和晚期患者的组织病理学不同有关。丁酸精氨酸可诱导感染淋巴细胞的 EBV 从潜伏期转变为裂解期,进而对抗病毒药物的敏感性增加^[24]。体外研究^[25]表明,硼替佐米可能诱导 EBV 裂解激活,使其有望与更昔洛韦联合应用于治疗 EBV-PTLD。

3.6 放疗/手术切除 放疗适用于局灶性 EBV-PTLD 患者,主要用于缩小肿瘤。最近 Murad 等用局部放疗联合 RI 成功治疗 1 例皮肤 PTLD 患者,随访 3 个月,无复发^[26]。手术切除多用于局灶非侵袭性和急症 PTLD 患者,包括穿刺失败以及出现肠穿孔、肠梗阻和胃肠道出血等患者;而复杂性肠道 PTLD 患者手术切除后早期具有较高的死亡率。研究^[27]显示,EBV-PTLD 患者经利妥昔单抗治疗联合化疗后,肠穿孔的发病率较高,因此建议对这些患者进行密切随访,及早发现肠道并发症。

3.7 干扰素 由于干扰素具有抗增殖作用,在 20 世纪 90 年代被认为可应用于对 RI 没有反应的患者。但是,相关研究较少且小型,干扰素治疗后患者的缓解率也不确定。Swinen 等^[28]的研究中,13 例患者接受干扰素治疗,完全缓解率为 15%(2/13),部分缓解率 15%(2/13)。其中,2 例获得完全缓解的患者治疗 20 个月后复发;4 例患者在治疗期间死亡,分别死于急性排斥、心肌梗死、败血症和意外事故。INF 相关不良反应分别为肌酐升高 4 例(31%)、中性粒细胞减少 4 例(31%)、疲劳 4 例(31%)、无力 3 例(23%)、低血压 2 例(15%)、癫痫发作 1 例(8%),干扰素减量或停药后症状可控制。虽然干扰素治疗后,EBV-PTLD 有一定的缓解率,但由于其不良反应和排斥风险高,目前在临床上很少使用。

4 预后及影响因素

近年来随着诊断及治疗水平的提高,EBV-PTLD 患者的预后已明显改善。由于 EBV-PTLD 的预后危险因素研究大多为回顾性研究,纳入的多为近 20 年的患者,而此期间诊断及治疗水平发生很大变化,且 EBV-PTLD 本身具有一定异质性,使得

EBV-PTLD 预后危险因素的研究结论各有差异。目前认为高龄、临床表现较差、节外部位受累、低白血症和国际预后指数 (IPI) 评分是影响 EBV-PTLD 患者的主要危险因素^[29]。研究^[13]认为, 早期应用利妥昔单抗与较好的预后有关, 但尚需进一步验证。因此, EBV-PTLD 的预后风险因素仍须更多的研究确定, 进而指导其治疗。

5 小结与展望

EBV-PTLD 作为移植术后致命性并发症, 已严重影响移植术后患者的预后和存活率。国外对于 EBV-PTLD 的研究越来越多, 但我国对 EBV-PTLD 仍缺乏足够的认识。移植术后定期监测 EBV 载量并及时处理可提高患者的预后。目前, RI 仍然是 EBV-PTLD 的首选治疗方案, 结合利妥昔单抗可获得满意的缓解率, 而利妥昔单抗的给药时机是目前研究的热点。最新研究^[30]发现, 在 41% PTLD 患者的肿瘤浸润细胞中检测到程序死亡受体-1 (programed death-1, PD-1), 分别在 50% 和 32% 的所有 PTLD 患者中检测到其配体 PD-L1、PD-L2。由于 PD-1/PD-L1 信号通路能抑制 T 细胞的免疫反应而促进肿瘤发生免疫逃逸, 因此 PD-(L) 1 抑制剂有望成为难治性 PTLD 治疗研究的新方向。目前, EBV-PTLD 的治疗仍需要进一步探索。

参考文献

- [1] DHARNIDHARKA V R, WEBSTER A C, MARTINEZ O M, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2:15088.
- [2] WISTINGHAUSEN B, GROSS T G, BOLLARD C. Post-transplant lymphoproliferative disease in pediatric solid organ transplant recipients[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2013, 30 (6):520-531.
- [3] MUMTAZ K, FAISAL N, MARQUEZ M, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder in liver recipients: Characteristics, management, and outcome from a single-centre experience with >1000 liver transplantations[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2015, 29(8): 417-422.
- [4] AGUILERA N, GRU A A. Reexamining post-transplant lymphoproliferative disorders: Newly recognized and enigmatic types[J]. Semin Diagn Pathol, 2018, 35 (4): 236-246.
- [5] GREEN M, MICHAELS M G. Epstein-Barr virus infection and posttransplant lymphoproliferative disorder[J]. Am J Transplant, 2013, 13 Suppl 3:41-54.
- [6] CHAN T S Y, HWANG Y Y, GILL H, et al. Post-transplant lymphoproliferative diseases in Asian solid organ transplant recipients: late onset and favorable response to treatment[J]. Clin Transplant, 2012, 26(5):679-683.
- [7] RASCHE L, KAPP M, EINSELE H, et al. EBV-induced post transplant lymphoproliferative disorders: a persisting challenge in allogeneic hematopoietic SCTe in allogeneic hematopoietic SCT[J]. Bone Marrow Transplant, 2013, 49 (2):163-167.
- [8] STARZL T E, NALESNIK M A, PORTER K A, et al. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy [J]. Lancet, 1984, 1(8377):583-587.
- [9] MURUKESAN V, MUKHERJEE S. Managing post-transplant lymphoproliferative disorders in solid-organ transplant recipients: a review of immunosuppressant regimens[J]. Drugs, 2012, 72(12):1631-1643.
- [10] PARKER A, BOWLES K, BRADLEY J A, et al. Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients-BCSH and BTS Guidelines[J]. Br J Haematol, 2010, 149(5):693-705.
- [11] MAMZER-BRUNEEL M F, LOMÉ C, MORELON E, et al. Durable remission after aggressive chemotherapy for very late post-kidney transplant lymphoproliferation: A report of 16 cases observed in a single center[J]. J Clin Oncol, 2000, 18(21):3622-3632.
- [12] MIYAGI S, SEKIGUCHI S, KAWAGISHI N, et al. Rituximab therapy and reduction of immunosuppression to rescue graft function after renal posttransplantation lymphoproliferative disorder found by macrohematuria in a pancreas and kidney transplant recipient: a case report[J]. Transplant Proc, 2011, 43(9):3299-3301.
- [13] EVENS A M, DAVID K A, HELENOWSKI I, et al. Multicenter analysis of 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: outcomes and prognostic factors in the modern era [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(6):1038-1046.
- [14] KARBASI-AFSHAR R, TAHERI S. Rituximab is indispensable for pediatric heart transplant recipients developing post transplant lymphoproliferative disorders[J]. Iran J Ped Hematol Oncol, 2013, 3(3):125-134.
- [15] KALRA A, ROESSNER C, JUPP J, et al. Epstein-barr virus DNAemia monitoring for the management of post-transplant lymphoproliferative disorder [J]. Cytotherapy, 2018, 20(5):706-714.
- [16] DOTTI G, RAMBALDI A, FIOCCHI R, et al. Anti-CD20 antibody (rituximab) administration in patients with late occurring lymphomas after solid organ transplant [J]. Haematologica, 2001, 86(6):618-623.
- [17] OERTEL S H, VERSCHUUREN E, REINKE P, et al. Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD)[J]. Am J

- Transplant, 2005, 5(12):2901-2906.
- [18] SAMPAIO M S, CHO Y W, SHAH T, et al. Association of immunosuppressive maintenance regimens with posttransplant lymphoproliferative disorder in kidney transplant recipients [J]. Transplantation, 2012, 93 (1): 73-81.
- [19] IRIE E, SHIROTA Y, SUZUKI C, et al. Severe hypogammaglobulinemia persisting for 6 years after treatment with rituximab combined chemotherapy due to arrest of B lymphocyte differentiation together with alteration of T lymphocyte homeostasis [J]. Int J Hematol, 2010, 91(3): 501-508.
- [20] DOUBROVINA E, OFLAZSOZMEN B, PROCKOP S E, et al. Adoptive immunotherapy with unselected or EBV-specific T cells for biopsy-proven EBV+ lymphomas after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. Blood, 2012, 119 (11):2644-2656.
- [21] CHIOU F K, BEATH S V, WILKIE G M, et al. Cytotoxic T-lymphocyte therapy for post-transplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in children [J]. Pediatr Transplant, 2018, 22(2). doi: 10.1111/ptr.13133.
- [22] TRAPPE R, OERTEL S, LEBLOND V, et al. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLD-1 trial [J]. Lancet Oncol, 2012, 13(2):196-206.
- [23] VILLE S, IMBERT-MARCILLE B M, COSTE-BUREL M, et al. Impact of antiviral prophylaxis in adults Epstein-Barr virus-seronegative kidney recipients on early and late post-transplantation lymphoproliferative disorder onset: a retrospective cohort study [J]. Transpl Int, 2018, 31(5): 484-494.
- [24] PERRINE S P, HERMINE O, SMALL T, et al. A phase 1/2 trial of arginine butyrate and ganciclovir in patients with Epstein-Barr virus-associated lymphoid malignancies [J]. Blood, 2007, 109(6):2571-2578.
- [25] SHIRLEY C M, CHEN J, SHAMAY M, et al. Bortezomib induction of C/EBP β mediates Epstein-Barr virus lytic activation in Burkitt lymphoma [J]. Blood, 2011, 117 (23):6297.
- [26] MURAD A, SHEAHAN K, KIRBY B. Primary cutaneous post liver transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) successfully treated with radiotherapy [J]. J Dermatolog Treat, 2018, 29(2):168-169.
- [27] CRUZ RJ JR, RAMACHANDRA S, SASATOMI E, et al. Surgical management of gastrointestinal posttransplant lymphoproliferative disorders in liver transplant recipients [J]. Transplantation, 2012, 94(4):417-423.
- [28] SWINNEN L J, LEBLANC M, GROGAN T M, et al. Prospective study of sequential reduction in immunosuppression, interferon alpha-2B, and chemotherapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder [J]. Transplantation, 2008, 86(2):215-222.
- [29] BISHNOI R, BAJWA R, FRANKE A J, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): single institutional experience of 141 patients [J]. Exp Hematol Oncol, 2017, 6:26.
- [30] KINCH A, SUNDSTRÖM C, BAECKLUND E, et al. Expression of PD-1, PD-L1, and PD-L2 in posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation [J]. Leuk Lymphoma, 2018, 22:1-9.

[本文编辑] 姬静芳