

· 综 述 ·

程序性死亡分子-1 抑制剂纳武利尤单抗治疗晚期肾癌的新进展

张俊飞¹, 刘 春², 开梓翔¹, 徐 彬¹, 张 进³

(1. 山西医科大学第一临床医学院, 山西太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院泌尿外科, 山西太原 030001; 3. 山西医科大学第一医院普通外科, 山西太原 030001)

摘要:肾癌是成人泌尿系统最常见的肿瘤之一, 现有分子靶向药物等治疗手段均存在缺陷。随着对肿瘤免疫学认识的不断加深, 程序性死亡分子-1(programmed death-1, PD-1)和程序性死亡分子配体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制剂为主的特异性靶向免疫治疗作为新的免疫疗法进入人们的视线。其中 PD-1 抑制剂代表药物纳武利尤单抗(Nivolumab)在肾癌的治疗研究中取得突破进展, 其与分子靶向药物等的联合应用方案也在积极探索。本文从单药治疗、联合治疗等方面回顾了 PD-1 抑制剂 Nivolumab 在肾癌治疗中的研究进展, 并对其进行综述。

关键词:肾癌; 程序性死亡分子-1(PD-1); 程序性死亡分子配体-1(PD-L1); 纳武利尤单抗(Nivolumab)

中图分类号: R737.11

文献标志码: R

DOI: 10.3969/j.issn.1009-8291.2020.03.020

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)简称肾癌, 是成人泌尿系统最常发的肿瘤之一, 在全球范围内分别约占成年男性及女性恶性肿瘤患者的 5% 和 3%, 分别是男性第 7 位和女性第 10 位最常见的癌症^[1], 目前在中国, 其发病率占泌尿系统肿瘤第 2 位^[2]。但肾脏位置隐匿, 肾癌患者早期症状多变且不明显, 因此难以早发现、早诊断, 20%~30% 的患者就诊时即为晚期肾癌, 已出现远处转移。即使原位肾癌患者, 经手术治疗后, 仍有 30% 最终进展为转移性肾癌^[3]。因此, 探究肾癌有效的诊疗手段一直是研究热点和难点。

现有分子靶向药物等治疗手段均存在缺陷。随着对肿瘤免疫学认识的不断加深, 程序性死亡分子-1(programmed death-1, PD-1)和程序性死亡分子配体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制剂为主的特异性靶向免疫治疗作为新的免疫疗法进入人们的视线。其中 PD-1 抑制剂代表药物纳武利尤单抗(Nivolumab)在肾癌的治疗研究中取得突破进展, 研究者也在积极探索其与分子靶向药物等的联合应用方案。

1 肾癌与免疫治疗

传统药物细胞因子如干扰素- α (interferon- α , IFN- α)等治疗肾癌临床获益较低, 转移性肾癌患者 5

年生存率低于 10%, 中位生存时间不到 10 个月^[4]。分子靶向药物虽能明显延长肾癌患者的存活时间, 改善预后, 但单一连续使用会产生耐药, 疗效降低^[5-6]。因此, 新的治疗策略被期待。由于肾癌患者出现细胞免疫功能障碍、细胞因子改变和抗原呈现缺陷^[7], 因此从免疫系统入手来抗肿瘤是一个有效的着手点。近年来, PD-1 和 PD-L1 的相关研究发展迅速, 其可避开、抑制或消除免疫逃逸现象, 使包括肾癌在内的多种恶性肿瘤无所遁形^[8]。

2 PD-1/PD-L1 的结构与功能

PD-1 属于免疫球蛋白 B7-CD28 家族, 主要在活化的 T 淋巴细胞等免疫细胞中表达^[9], 其胞质区的免疫受体酪氨酸依赖抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibitor motif, ITIM)结构域中的酪氨酸磷酸化, 能在 T、B 淋巴细胞的免疫效应调节中起到重要作用^[10]。PD-1 的主要配体 PD-L1 多表达于抗原递呈细胞、活化的淋巴细胞、巨噬细胞等^[11], 在肿瘤组织如肾癌等的表达也明显升高^[12]。PD-L1 的表达与肿瘤的发生、发展及预后具有负相关性, 阻断 PD-1 与 PD-L1 的结合能有效恢复肿瘤特异性 T 细胞和 NK 细胞在肿瘤组织中的活性^[13], 从而杀伤肿瘤细胞(图 1)。

收稿日期: 2019-01-28

修回日期: 2019-03-30

通信作者: 刘春, 主任医师. E-mail: sxtyliuchun@126.com

作者简介: 张俊飞, 硕士研究生在读. 研究方向: 泌尿外科. E-mail: yxzhangjunfei@163.com

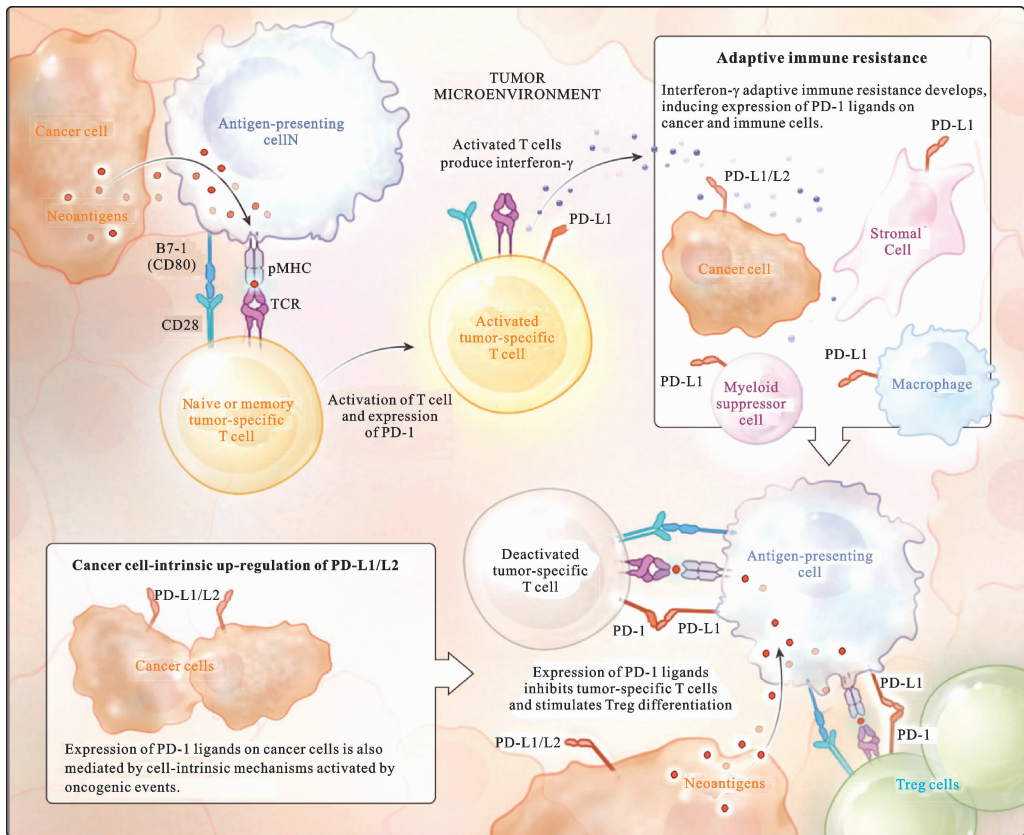


图1 PD-1/PD-L1抑制T细胞功能^[14]

3 纳武利尤单抗 (Nivolumab)

截止目前已有 Nivolumab、Pembrolizumab^[15]、Atezolizumab^[16]、Avelumab^[17]、Durvalumab^[18]等多种 PD-1/PD-L1 抑制剂在全球上市。其中 Nivolumab 是中国大陆首个获批的免疫肿瘤治疗药物,它是一种能与 PD-1 相作用阻断其与配体 PD-L1 结合的人源化 IgG4 单克隆抗体,能破坏 PD-1 通路介导的免疫抑制反应,抑制肿瘤细胞增殖^[19]。

3.1 Nivolumab 单药治疗 体外实验证明 Nivolumab 在混合淋巴细胞反应和超抗原或巨细胞病毒刺激试验中能有效增强 T 细胞反应和细胞因子的产生,并且使用 Nivolumab 和活化的 T 细胞作为靶点,未观察到体外抗体依赖性细胞介导或互补依赖性细胞毒性^[20]。TOPALIAN 等^[21]的一项临床试验发现抗 PD-1 抗体在非小细胞肺癌、黑色素瘤或肾细胞癌患者中产生了大约 1/4~1/5 的客观反应,不良反应观察似乎并不排除它的使用。另一项 II 期试验证明了 Nivolumab 治疗转移性肾癌的抗肿瘤活性,而无进展生存期 (progress free survival, PFS) 未发现剂量-反应关系^[22]。MOTZER 等^[23]的研究将曾接受过抗血管生成治疗失败的晚期肾癌患者分组,分别通过 Nivolumab、依维莫司进行对比治疗,结果显示使用 Nivolumab 患者的总体生存率 (overall survival, OS)

中位数延长至 25 个月 [95% 置信区间 (confidence interval, CI), 21.8~不可估计], 而依维莫司为 19.6 个月 (95% CI: 17.6~23.1); 两组患者的客观反应率 (objective response rate, ORR) Nivolumab (25%) 也优于依维莫司 (5%), 优势比 (odds ratio, OR) 5.98 (95% CI: 3.68~9.72), 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 而 PFS 中位数分别是 Nivolumab 4.6 个月 (95% CI: 3.7~5.4), 依维莫司 4.4 个月 (95% CI: 3.7~5.5), 差异无统计学意义 ($P = 0.11$)。虽然 PD-1 单抗治疗无法明显改善患者的 PFS, 且有部分出现疲劳、贫血等不良反应, 但生存优势明显。基于这些研究结果, 美国食品和药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准 Nivolumab 用于治疗晚期肾癌^[24]。中国国家药品监督管理局也于 2018 年 6 月正式批准了 Opdivo (纳武利尤单抗注射液, Nivolumab injection) 在中国大陆上市, 用以治疗非小细胞肺癌。虽然国外研究表明 Opdivo 的适应证包括肾癌, 但目前在中国缺乏相关 III 期大规模临床试验, 故而期待进一步的临床研究, 以支持 Opdivo 治疗肾癌在中国大陆获批。

3.2 Nivolumab 联合治疗 单独应用 Nivolumab 治疗肾癌目前已被证实有效, 但是与单药治疗相比, 联合应用其他药物可能具有更大的临床效益。

3.2.1 联合分子靶向药物 分子靶向药物能特异性

靶向作用于肿瘤组织,减少对正常组织的损伤。目前肾癌治疗的主要靶点有:肝细胞癌相关蛋白1(hepatocellular carcinoma-associated protein 1, HCRP1)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)等^[25]。酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼,能抑制肿瘤细胞增殖,减少肿瘤新生血管生成,已被指南推荐为晚期肾癌的一线药物^[26-27]。尽管舒尼替尼已证明对肾癌的治疗有明显的成效,能提高晚期肾癌患者的 ORR 和 PSF,但在临床应用中发现连续单一使用该方案具有较高的不良反应发生率,易产生耐药等,进而导致疗效降低^[28]。PD-1/PD-L1 抑制剂联合酪氨酸激酶抑制剂治疗肾癌可能更好地抑制肿瘤发展,提高机体免疫力,提升患者生存率。AMIN 等^[29]的一项联合用药的 I 期递增剂量研究显示 Nivolumab 联合舒尼替尼或帕唑帕尼治疗转移性肾癌,有着令人鼓舞的抗肿瘤活性和可控的安全性,尽管不良反应增加,但有效率明显比单独用药组高,无进展生存率 > 23%。MOTZER 等^[22]的研究也发现 PD-1/PD-L1 抑制剂联合分子靶向药物治疗优于单独治疗。近日,美国 FDA 批准百时美施贵宝 Nivolumab + 伊匹木单抗(Ipilimumab, 抗 CTLA-4)药物组合作为一线疗法用于治疗晚期肾细胞癌患者。这是基于 MOTZER 等^[30]的 III 期 CheckMate-214 临床试验的数据结果,与当前的标准治疗药物舒尼替尼相比较,试验中针对未经过治疗的晚期肾癌患者,将其根据国际转移性肾细胞癌数据库联盟(International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, IMDC)的预后评估模型标准分为高、中、低风险组, Nivolumab + Ipilimumab 联合用药在高、中风险组无论是在 18 个月总体生存率的 75%(95%CI: 70~78), 比较于舒尼替尼 60%(95%CI: 55~65), 死亡风险比 0.63(99.8%CI: 0.44~0.89, $P < 0.001$), 还是 ORR 的 42%(95%CI: 37~47), 比之舒尼替尼的 27%(95%CI: 22~31), 差异有统计学意义($P < 0.001$), 均存在优势。同时在高、中风险组中, Nivolumab 联合 Ipilimumab 或舒尼替尼两个治疗组的 PFS 中位数, 差异无统计学意义($P = 0.03$, 对于预先指定的 0.009 阈值不显著)^[30]。而在低风险组中则相反, 舒尼替尼可能更具优势。并且研究证明在高、中风险组联用可增强免疫系统抗肿瘤能力, 但与单药治疗相比导致停药的不良不良反应发生率可能更高。此外, 目前尚缺乏联合治疗的长期观察证据, 长期使用的疗效尚不明确, 对于是否有其他免疫相关毒性也了解甚少。

3.2.2 联合肝细胞生长因子受体 转移性肾透明细胞癌不仅高表达 PD-L1, 同时也高表达一种能使 PD-L1 表达上调的受体—肝细胞生长因子受体 c-Met, 且抑制 c-Met 与 PD-L1, 可能具有协同效应^[31]。联合抑制是否具有明确效益, 还需进一步临床研究以证明。

3.2.3 联合免疫激活因子 BAINE 等^[32]的一项研究发现在肾癌的转移灶中, 低 CD8⁺ 及 Foxp3⁺ T 细胞数量比值和高 PD-L1 之间存在联系。高表达 PD-L1 的转移病灶也被发现与 CD4⁺ 和 Foxp3⁺ T 细胞含量高的肿瘤有关。免疫激活因子, 如 CD27、GITR 等可以通过 NF- κ B、Jun 和 p38 诱导炎症反应, 使免疫细胞增值并浸润肿瘤, 继而杀伤肿瘤细胞。该研究为 PD-1/PD-L1 抑制剂与免疫激活因子联用可以有效提高靶向免疫治疗疗效的事实提供了依据。

3.2.4 联合 CD38 抑制疗法 CHENL 等^[33]的研究发现肿瘤对 PD-1/PD-L1 阻断具有抗性, 而 CD38 是其中的诱发因素, 揭示了 PD-1/PD-L1 与 CD38 联合阻断疗法的前景, 但尚缺进一步的动物实验验证, 同时联合阻断后免疫微环境发生改变, 也亟待更多实验探究。

3.2.5 联合放、化疗 放、化疗能使 T 细胞在肿瘤组织内募集, 增加肿瘤对 PD-1/PD-L1 抑制剂的敏感性。放疗还能令肿瘤从“冷”向“热”转变^[34-35], 联合免疫检查点阻断治疗可产生“远隔效应”, 缩小照射区以外的肿瘤病灶^[36]。放、化疗联合 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗肿瘤存在可能, 目前有学者在探究其疗效, 但是尚未得出明确方案, 亟待大量探索、扩大样本, 以揭示联合治疗的可行性。

3.3 不良反应 应用 Nivolumab 治疗可能发生的免疫相关不良反应包括: 疲劳、红疹、腹泻、瘙痒等, 14% 的患者出现心肌炎等 3~4 级不良反应^[37]。MOSLEHI 等^[38]分析了抗 PD-1 疗法治疗后发生严重心肌炎的 101 例患者(57% 患者接受单药治疗, 27% 患者接受 Nivolumab + Ipilimumab), 发现死亡率高达 46%(单药治疗死亡率 36%, 联合应用死亡率 67%), 而其中 75% 的患者原本并无心脏相关疾病。2016 年《New England Journal of Medicine》报道了 Nivolumab + Ipilimumab 治疗黑色素瘤患者导致严重心肌炎而死亡, 药物警戒研究表明该联合应用仅有 0.27% 的患者发生心肌炎^[39], 因此虽然免疫性心肌炎病死率极高, 但并不意味着拒绝 Nivolumab。WEBER 等^[40]的研究也表明, Nivolumab 导致免疫相关不良反应以低度为主, 且多以建立了安全指南解决。

4 展 望

肾癌的发病率逐年增高,但截至目前,其病因尚未清晰,早期诊断也很困难。虽然目前治疗方案存在多种,但均有其局限性。近年来,免疫治疗逐渐崭露头角,已经带来巨大的临床效益,未来肾癌的治疗很可能向免疫治疗转换。纳武利尤单抗是世界范围内首个以 PD-1 为靶点的药物,无论是单药治疗还是联合应用均受到了广泛的重视,但目前尚未发掘其全部潜能。截至今日,国内尚缺乏关于 Nivolumab 治疗肾癌的大规模临床试验。未来需要对患者进行个性化免疫治疗指导,需要更深刻的探究来确认不同类型患者的最佳联合方案。如何减少药物毒副作用也有待研究。

参考文献:

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2016 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7-30.
- [2] 刘浩然,叶章群. 肾癌基础研究新进展 [J]. *现代泌尿生殖肿瘤杂志*, 2017, 9(5): 257-261.
- [3] MOCH H, CUBILLA AL, HUMPHREY PA, et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part a: Renal, penile, and testicular tumours [J]. *Eur Urol*, 2016, 70(1): 93-105.
- [4] AFRIANSY AH A, HAMID AR, MOCHTAR CA, et al. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma [J]. *Acta Med Indones*, 2016, 48(4): 335-347.
- [5] 王媛,吴英,董丽,等. 转移性肾癌的治疗新进展 [J]. *临床误诊误治*, 2018, 25(2): 114-116.
- [6] 柯鑫文,胡志全. 晚期肾癌靶向治疗的作用机制耐药机制与对策 [J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(24): 1159-1162.
- [7] BOCKORNY B, DASANU CA. Intrinsic immune alterations in renal cell carcinoma and emerging immunotherapeutic approaches [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2013, 13(6): 911-925.
- [8] 江汇源,姜斌,刘峰,等. 肿瘤免疫检查点疗法的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(6): 990-993.
- [9] BÖGER C, BEHRENS HM, MATHIAK M, et al. PD-L1 is an independent prognostic predictor in gastric cancer of Western patients [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(17): 24269-24283.
- [10] FIFE BT, PAUKEN KE, EAGAR TN, et al. Interactions between PD-1 and PD-L1 promote tolerance by blocking the TCR-induced stop signal [J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(11): 1185-1192.
- [11] IRAOLOGITIA XL, SPALLANZANI RG, TORRES NI, et al. NK cells restrain spontaneous antitumor CD8+ T cell priming through PD-1/PD-L1 interactions with dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2016, 197(3): 953-961.
- [12] WOLCHOK JD, CHAN TA. Cancer: Antitumour immunity gets a boost [J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 496-498.
- [13] LEE CH, MOTZER RJ. Immune checkpoint therapy in renal cell carcinoma [J]. *Cancer J*, 2016, 22(2): 92-95.
- [14] LONGO DL, BOUSSIOTIS VA. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1767-1778.
- [15] KWOK G, YAU TC C, CHIU JW, et al. Pembrolizumab (Keytruda) [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2016, 12(11): 2777-2789.
- [16] FEHRENBACHER L, SPIRA A, BALLINGER M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): A multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial [J]. *The Lancet*, 2016, 387(10030): 1837-1846.
- [17] KAUFMAN HL, HUNGER M, HENNESSY M, et al. Nonprogression with avelumab treatment associated with gains in quality of life in metastatic Merkel cell carcinoma [J]. *Future Oncol*, 2017, 14(3): 255-266.
- [18] KATZ H, WASSIE E, ALSHAREDI M. Checkpoint inhibitors: the new treatment paradigm for urothelial bladder cancer [J]. *Med Oncol*, 2017, 34(10): 170.
- [19] MAZZA C, ESCUDIER B, ALBIGES L. Nivolumab in renal cell carcinoma: latest evidence and clinical potential [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2017, 9(3): 171-181.
- [20] WANG C, THUDIUM KB, HAN M, et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates [J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(9): 846-856.
- [21] TOPALIAN SL, HODI FS, BRAHMER JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2443-2454.
- [22] MOTZER RJ, RINI BI, MCDERMOTT DF, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(13): 1430-1437.
- [23] MOTZER RJ, ESCUDIER B, MCDERMOTT DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(19): 1803-1813.
- [24] 赵玥,吴瑾. 转移性肾癌的内科治疗及相关研究进展 [J]. *癌症进展*, 2018, 16(7): 807-811.
- [25] 刘长皎,李明春. 肾癌靶向治疗及联合用药的研究进展 [J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(7): 666-669.
- [26] RANDRUP HANSEN C, GRIMM D, BAUER J, et al. Effects and side effects of using sorafenib and sunitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): 461.
- [27] TAKYAR S, DIAZ J, SEHGAL M, et al. First-line First-line therapy for treatment-naïve patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma: a systematic review of published randomized controlled trials [J]. *Anticancer Drugs*, 2016, 27(5): 383-397.
- [28] PORTA C, GORE ME, RINI BI, et al. Long-term safety of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma [J]. *Eur Urol*, 2016,

- 69(2):345-351.
- [29] AMIN A, PLIMACK ER, INFANTE JR, et al. Nivolumab(anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in combination with sunitinib or pazopanib in patients(pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 32(15):5010.
- [30] MOTZER RJ, TANNIR NM, MCDERMOTT DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(14):1277-1290.
- [31] KAMMERER-JACQUET SF, MEDANE S, BENSALAH K, et al. Correlation of c-met expression with PD-L1 expression in metastatic clear cell renal cell carcinoma treated by sunitinib first-line therapy[J]. *Target Oncol*, 2017, 12(4):487-494.
- [32] BAINE MK, TURCU G, ZITO CR, et al. Characterization of tumor infiltrating lymphocytes in paired primary and metastatic renal cell carcinoma specimens[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28):24990-25002.
- [33] CHEN L, DIAO L, YANG Y, et al. CD38-Mediated Immunosuppression as a mechanism of tumor cell escape from PD-1/PD-L1 blockade [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(9):1156-1175.
- [34] DEMARIA S, COLEMAN CN, FORMENTI SC. Radiotherapy: Changing the game in immunotherapy[J]. *Trends Cancer*, 2016, 2(6):286-294.
- [35] PFIRSCHKE C, ENGBLOM C, RICKELT S, et al. Immunogenic chemotherapy sensitizes tumors to checkpoint blockade therapy [J]. *Immunity*, 2016, 44(2):343-354.
- [36] POSTOW MA, CALLAHAN MK, BARKER CA, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(10):925-931.
- [37] BRAHMER JR, HAMMERS H, LIPSON EJ. Nivolumab: targeting PD-1 to bolster antitumor immunity [J]. *Future Oncol*, 2015, 11(9):1307-1326.
- [38] MOSLEHI JJ, SALEM JE, SOSMAN JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. *The Lancet*, 2018, 391(10124):933.
- [39] JOHNSON DB, BALKO JM, COMPTON ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18):1749-1755.
- [40] WEBER JS, HODI FS, WOLCHOK JD, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(7):785-792.

(编辑 郭楚君)

科技论文中图与表的规范表达

为了提高期刊编辑出版质量,本刊对于论文中图、表的制作要求如下:

1. 图/表:按照其在正文中所标注位置的先后顺序依次编序。每幅图/表应冠以图/表题目。说明性文字应置于图/表下方的注释中,并在注释中标明图/表中所使用的非公知公用缩写的表示意义。

2. 表格:请采用三线表。表内同一指标若采用同一物理量、且单位相同,则将其共用单位表示于栏目上,表身上只标注纯数字,且应保留有效位数一致;若整个表格使用同一物理量、且单位相同,则将共用单位标注于表题右端。纯文字性内容一般不提倡用表格。

3. 图:分为线条图和照片图两种。线条图请用计算机绘制。照片图提倡用数码照片图;否则请加附原始照片;黑白、彩色不限,以能分清浓淡深浅的层次关系、有良好的清晰度和对比度为原则。照片背面请注明图序、图题及上下方向、作者姓名。

热忱欢迎各位专家、教授、临床医生及科研人员不吝赐稿! 恳请随时提出宝贵意见和建议,以促进本刊不断进步和发展。感谢您的关注与支持!

《现代泌尿外科杂志》编辑部