

硫氧还蛋白互作蛋白及其相关靶点药物的研究进展[△]

郝亚楠*, 崔华清, 邓蒙生, 刘春燕, 刘建辉[△](重庆理工大学药学与生物工程学院, 重庆 400054)

中图分类号 R96 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)08-1136-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.08.37

摘要 目的:了解硫氧还蛋白互作蛋白(Txnip)及其相关靶点药物的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,就Txnip的作用机制、基因表达和调控、与2型糖尿病的关系和与Txnip相关的靶点药物等方面的研究进行归纳和总结。结果与结论:Txnip不仅影响胰岛B细胞分泌胰岛素,调节细胞功能障碍,而且对氧化应激诱导的胰岛B细胞凋亡也有重要的调节作用。钙通道阻断药维拉帕米通过抑制Txnip表达,减少胰岛B细胞的凋亡,改善糖尿病患者症状;促胰岛素分泌药物艾塞那肽可提高Txnip的泛素化以及蛋白酶体的降解,从而保护胰岛B细胞免受糖毒性的影响;二甲双胍可通过激活细胞能量传感器激活的蛋白激酶及其磷酸化表达进而影响糖和脂的代谢,下调高糖引起的Txnip的基因转录。

关键词 硫氧还蛋白互作蛋白;2型糖尿病;胰岛素;胰岛B细胞;葡萄糖;靶点

糖尿病患者90%以上为2型糖尿病,其原名为成人发病型糖尿病,多发于35~40岁之后,发病率呈逐年上升趋势。2015年,全球糖尿病患者达4.15亿,我国糖尿病患者达1.10亿(占26.51%)^[1]。2型糖尿病的发病机制尚不完全清楚,其早期会出现血糖水平异常升高,高血糖会诱导胰岛B细胞过度分泌胰岛素以满足机体需求,这不仅是引起胰岛素抵抗和胰岛B细胞功能障碍,导致2型糖尿病的主要原因,也是引起各种糖尿病并发症的重要因素^[2]。最新研究表明,硫氧还蛋白互作蛋白(Thioredoxin-interacting protein, Txnip)又称硫氧还蛋白结合蛋白2或维生素D₃上调蛋白1,与2型糖尿病及其并发症的发生、进展存在诸多联系。Txnip可以通过引起氧化应激介导胰岛B细胞凋亡和胰岛素抵抗,可作为2型糖尿病防治的新靶点^[3]。笔者查阅近年来国内外相关文献,就Txnip的作用机制、基因表达和调控、与2型糖尿病的关系和与Txnip相关的靶点药物等方面的研究进行归纳和总结,以期为其进一步研究提供参考。

1 Txnip的作用机制

Txnip是硫氧还蛋白的一种结合蛋白,其主要功能是通过抑制硫氧还蛋白系统功能,发挥介导氧化应激、抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡等作用^[4]。Txnip的作用机制是:Txnip中的半胱氨酸63和半胱氨酸247位点可与硫氧还蛋白的活性位点的巯基形成混合二硫键,抑制硫氧还蛋白活性,是硫氧还蛋白的负性调节因子^[5]。Txnip具有氧化还原活性,由硫氧还蛋白、还原性辅酶2(又称为三磷酸吡啶核苷酸)、硫氧还蛋白还原酶(Thioredoxin reductase, Trx-R)等三部分组成^[6-7]。Hui TY等^[8]

的研究认为,Txnip是糖尿病初始阶段放大应激的关键分子,会加剧细胞应激。Txnip还参与了内质网破坏性应激过程的起始、非折叠蛋白反应(UPR)、炎症反应过程和细胞凋亡^[9-10]。此外,Txnip还通过减少葡萄糖转运体的翻译和促进其跨膜转运,抑制糖吸收,降低细胞对胰岛素的敏感性^[11],并影响细胞内的糖代谢。Yoshioka J等^[12]的研究发现,干扰Txnip基因的表达能减少线粒体内的氧化反应,促进糖酵解,保护细胞免受氧化应激损伤。Txnip还是葡萄糖代谢的关键蛋白,也是葡萄糖诱导细胞内反应活性氧生成和B细胞通过线粒体途径凋亡的关键调节剂^[6]。

2 Txnip的基因表达和调控

高糖可以通过激活Txnip启动子上的碳水化合物反应元件结合蛋白(ChREBP)、p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和叉头框转录因子O亚族1(FOXO1)途径引起Txnip的过度表达,导致活性氧在胰岛细胞中大量生成,而活性氧又可激活p38 MAPK,形成恶性循环^[7-13]。Txnip在调节细胞活力的过程中起至关重要的作用,其表达水平受内质网应激、FOXO1、钙通道阻断药等各种因素影响。

目前,Txnip表达水平的调节大多通过调控mRNA水平实现,即通过对Txnip的基因转录及其稳定性的调控。正常情况下的Txnip-mRNA半衰期短,但在内质网应激条件下,Txnip-mRNA稳定性大幅增加^[9-10]。内质网是分泌性蛋白合成、折叠、运输和修饰的重要场所,对影响细胞内能量水平、氧化状态异常的应激极为敏感。内质网应激条件下,细胞会启动UPR对抗应激,实现细胞的自我保护^[14]。Zhou DX等^[15]研究显示,Txnip在调节细胞的UPR反应中起着类似Y型开关的作用。在可补救内质网应激条件下,UPR反应中的内质网跨膜激酶(IRE1) α 被磷酸化,倾向于转录因子的X盒结合蛋白1(XBP-1)mRNA的拼接,使一种小分子的RNA(mi-R17)

[△] 基金项目:国家自然科学基金项目(No.81373459);重庆市科技创新领军人才支持计划项目(No.CSTCKJCLJRC18)

* 硕士研究生。研究方向:分子药理学。电话:023-62563182。E-mail:89646860@qq.com

通信作者:教授,博士。研究方向:分子药理学。电话:023-62563182。E-mail: jhliu@cqut.edu.cn

表达增强,并抑制 Txnip 表达,对调节内质网应激有重要作用;在无法补救的内质网应激条件下,IRE1 α 的 RNA 活性增强,导致调节 Txnip-mRNA 稳定性的 mi-R17 降解,提高 Txnip 表达。其中,mi-R17 通过与 Txnip mRNA 的 3-非转录区 (UTR) 靶向结合,从而抑制 Txnip 的表达。在内质网应激条件下,UPR 反应的另一个 UPR 信号分子蛋白激酶 R 样内质网激酶 (PERK) 磷酸化,使真核起始因子 2 (eIF2) α 磷酸化,进而使转录激活因子 (ATF) 5 结合在 Txnip 的启动子上,促进 Txnip 表达。

Wu N 等^[11]的研究发现, Txnip 表达不仅与环境中葡萄糖的浓度有关,也受细胞能量传感器激活的蛋白激酶 (AMPK) 活性调节。AMPK 的激活会引起 Txnip 磷酸化和降解。同时, AMPK 激动药也能明显抑制 Txnip 的表达,当胰岛 B 细胞中的 AMPK 被干扰后,葡萄糖可进一步诱导 Txnip 表达,表明葡萄糖诱导 Txnip 表达与 AMPK 的活性相关,而且这种作用与 ChREBP 在细胞中的分布有关^[11-16]。

3 Txnip 与 2 型糖尿病的关系

Txnip 的过表达是造成糖尿病的关键因素,其主要功能是通过介导氧化应激和炎症反应引起胰岛 B 细胞的损伤,进而引起胰岛功能下降以及胰岛素抵抗^[17]。Leibowitz G 等^[18]的研究显示, Txnip 为胰岛 B 细胞糖毒的效应器和 2 型糖尿病发生的驱动剂,下调 Txnip 不仅能改善高血糖症状,还能阻止氧化应激引起的组织损伤,包括胰岛 B 细胞凋亡和糖尿病并发症。因此, Txnip 被认为可能是治疗糖尿病及其并发症的重要靶点。

3.1 Txnip 与胰岛素分泌

糖尿病患者体内的 Txnip 水平异常升高,使胰岛素的产生和分泌过程受到损伤,同时还会增加胰岛素抵抗,影响患者糖脂代谢^[18]。正常小鼠体内过表达的 Txnip 可通过与糖异生的副调节子小异源二聚体 (SHP) 反应形成复合体,进而上调葡萄糖-6-磷酸酶催化亚基 (G6pc),降低葡萄糖激酶水平,影响机体的糖耐量、胰岛素耐量和丙酮酸耐量^[19]。Txnip 的表达与人体的糖吸收成负相关,说明 Txnip 在调节胰岛素敏感性的过程中可能起着重要作用。Txnip 的过表达会造成胰岛素敏感性下降和糖促胰岛素的分泌功能障碍, Txnip 还可通过提高线粒体中解偶联蛋白 2 (UCP-2) 基因的转录和翻译水平,干预胰岛素代谢^[20-21]。

Xu G 等^[22]的研究发现, Txnip 还能通过调节 mi-R204 的表达来抑制胰岛 B 细胞产生胰岛素。Txnip 通过抑制其相应的信号传感器激活转录因子 3 (对 miR-204 起上调作用的转录因子),促进 miR-204 的表达, miR-204 再直接与胰岛素的转录因子肌腱膜纤维肉瘤癌基因同系物 A (MafA) 的 3-UTR 靶向结合,进而下调胰岛素基因表达。

3.2 Txnip 与胰岛 B 细胞凋亡

血糖升高和胰岛 B 细胞的凋亡是 2 型糖尿病的两个重要特征。Txnip 是糖毒性和胰岛 B 细胞凋亡之间的纽带。Txnip 通过与硫氧还蛋白结合,抑制其活性,调节细胞的氧化应激水平。由于胰岛 B 细胞的抗氧化水平较低,更易受到氧化损伤而引起细胞凋亡。故在长期高糖环境下, Txnip 会过量表达,促使细胞产生更多的活性氧,从而造成内质网应激,最终诱导胰岛 B 细胞凋亡^[23]。

Txnip 的过表达是造成胰岛 B 细胞凋亡的主要原因。Txnip 曾被认为是一种胞浆蛋白,但 Saxena G 等^[24]研究发现, Txnip 可以在细胞中自由穿梭,能进入线粒体和细胞核。Txnip 正常情况下多存在于细胞核中,但在高糖等应激条件下可穿梭进入线粒体。在线粒体中, Txnip 与硫氧还蛋白 2 结合使其氧化,进而减少硫氧还蛋白与凋亡信号调节激酶 (ASK) 1 结合,使 ASK1 被激活,启动与细胞色素 3 和活化的 caspase-3 蛋白相关的线粒体凋亡通路。

Filios SR 等^[25]的研究发现了一种 Txnip 诱导 mi-R200 家族成员表达,并引起胰岛 B 细胞凋亡的新途径。在胰岛 B 细胞中,过表达的 Txnip 能够促进 mi-R200 家族成员 mi-R200b 的表达,而 mi-R200b 的过表达会对 Zeb1 基因起抑制作用,从而引起细胞凋亡。由于 Txnip 的表达在调节胰岛 B 细胞凋亡中的重要作用,所以调控 Txnip 上游的一些转录因子,进而调节 Txnip 的表达水平对糖尿病的防治具有十分重要的意义。

此外, Txnip 还是与内质网应激相关的炎症反应的关键节点^[26]。在持续高糖环境下, Txnip 蛋白水平上调,活性氧水平升高,进而激活核苷酸结合和寡聚化结构域样受体家族中的蛋白复合体炎症小体 (NLRP3),使胱冬肽酶-1 (caspase-1) 由无活性状态变成有活性状态,介导成熟的白细胞介素-1 β (IL-1 β) 的释放,进而诱导胰岛 B 细胞凋亡^[27]。

4 与 Txnip 相关的靶点药物

近年来,有关 2 型糖尿病发病机制的研究取得了一定成果,但 2 型糖尿病及其并发症的治疗药物仍然处于紧缺状态。由于 Txnip 与胰岛 B 细胞的凋亡、功能障碍和胰岛素抵抗都有着密切关系,与 Txnip 相关的靶点药物成为 2 型糖尿病治疗最新研究热点。

2 型糖尿病患者体内的胰岛素缺乏会提高 Txnip 的蛋白水平,导致胰岛 B 细胞功能失衡以及胰岛素抵抗的恶化。Shaked M 等^[28]的研究发现,胰岛素可以通过激活典型的磷脂酰肌醇 3 激酶信号通路抑制 Txnip 表达,且胰岛素可能是一种有效的 Txnip 抑制因子,可通过形成一条负反馈循环抑制慢性高血糖症引起的 Txnip 的表达。因此,学者们推测胰岛素抑制 Txnip 的表达很可能是保护胰岛 B 细胞免受氧化应激造成损伤和凋亡的一

种重要的补偿机制。

Cha-Molstad H等^[29]的研究发现,钙通道阻断药维拉帕米在体内外均能显示出明显地抑制Txnip表达的作用,并可减少胰岛B细胞的凋亡,提高胰岛素水平。进一步的研究显示,维拉帕米可能是通过减少细胞内钙离子浓度,抑制钙离子信号通路,以及减少ChREBP与Txnip的启动子E-box的结合来调控Txnip的表达^[30-31]。维拉帕米作为一种口服药物,能够通过抑制Txnip表达,提高胰岛B细胞的存活率以及功能,最终阻止甚至改善糖尿病患者症状^[32]。

Einbinder Y等^[33]的研究发现,胰高血糖素样肽1(GLP-1)似乎对Txnip的表达也有一定影响,但不同的GLP-1受体激动药可通过不同的途径影响Txnip的表达。已知的GLP-1受体激动药Ex-4、8-Br-cAMP和Forskolin均能促进胰岛B细胞中Txnip降解。Shao W等^[34]的研究发现,激活GLP-1受体引起Txnip蛋白水平的降低与其调节蛋白酶依赖的泛素化降解有关。艾塞那肽作为一种很强的促胰岛素分泌药物,也能明显降低胰岛B细胞中Txnip的蛋白水平。在胰岛B细胞中,艾塞那肽也可以通过激活cAMP信号通路进而提高Txnip的泛素化以及蛋白酶体的降解,从而保护胰岛B细胞免受糖毒性的影响^[35]。

二甲双胍作为一线口服抗糖尿病药物,在改善胰岛素敏感性方面具有明显的效果^[36]。同时,二甲双胍也是一种有效的AMPK信号通路的激活药物,可以通过激活AMPK及其磷酸化表达进而影响糖和脂的代谢^[37]。由于AMPK的激活能抑制Txnip表达并引起Txnip降解,所以二甲双胍与Txnip的蛋白表达水平密切相关。Chong CR等^[38]的研究发现,二甲双胍在成纤维细胞上主要通过AMPK依赖性的作用机制减少Txnip的基因翻译。Li X等^[7]的研究发现,二甲双胍在内皮细胞上通过激活ChREBP和FOXO1途径下调高糖引起的Txnip的基因转录。

5 结语

综上所述,Txnip在胰岛B细胞分泌胰岛素过程中具有重要的作用,且与胰岛B细胞功能障碍和凋亡密切相关。钙通道阻断药维拉帕米通过抑制Txnip表达,减少胰岛B细胞的凋亡,改善糖尿病患者症状。促胰岛素分泌药物艾塞那肽可提高Txnip的泛素化以及蛋白酶体的降解,从而保护胰岛B细胞免受糖毒性的影响。二甲双胍可通过激活AMPK及其磷酸化表达进而影响糖和脂的代谢,下调高糖引起的Txnip的基因转录。因此,进一步探索Txnip在2型糖尿病的发生和进展中的作用机制,可能为2型糖尿病的治疗提供新的思路和靶点。

参考文献

[1] Lau DC.Diabetes in the elderly: a silent global tsunami[J].

Can J Diabetes,2016,40(1):2-3.

- [2] Endocrinology TLD.Diabetes: time for real action[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*,2016,4(4):287-288.
- [3] Spindel ON,World C,Berk BC.Thioredoxin interacting protein: redox dependent and independent regulatory mechanisms[J]. *Antioxid Redox Signal*,2012,16(6):587-596.
- [4] Ramus SM,Cilensek I,Petrovic MG, et al. Single nucleotide polymorphisms in the Trx2/TXNIP and TrxR2 genes of the mitochondrial thioredoxin antioxidant system and the risk of diabetic retinopathy in patients with Type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Complications*,2016,30(2):192-198.
- [5] Hwang J,Suh HW,Jeon YH, et al.The structural basis for the negative regulation of thioredoxin by thioredoxin-interacting protein[J]. *Nat Commun*,2014,doi:10.1038/nacomms3958.
- [6] Yoshihara E,Masaki S,Matsuo Y, et al. Thioredoxin/Txnip: redoxisome, as a redox switch for the pathogenesis of diseases[J]. *Front Immunol*,2014,doi:10.3389/fimmu.2013.00514.
- [7] Li X,Kover KL,Heruth DP, et al. New insight into metformin action: regulation of ChREBP and FOXO1 activities in endothelial cells[J]. *Mol Endocrinol*,2015,29(8):1184-1194.
- [8] Hui TY,Sheth SS,Diffley JM, et al. Mice lacking thioredoxin-interacting protein provide evidence linking cellular redox state to appropriate response to nutritional signals [J]. *J Biol Chem*,2004,279(23):24387-24393.
- [9] Lerner AG,Upton JP,Praveen PV, et al. IRE1a induces thioredoxin-interacting protein to activate the NLRP3 inflammasome and promote programmed cell death under irremediable ER stress[J]. *Cell Metab*,2012,16(2):250-264.
- [10] Osowski CM,Hara T,O'Sullivan-Murphy B, et al. Thioredoxin-interacting protein mediates ER stress-induced beta cell death through initiation of the inflammasome[J]. *Cell Metab*,2012,16(2):265-273.
- [11] Wu N,Zheng B,Shaywitz A, et al. AMPK-dependent degradation of TXNIP upon energy stress leads to enhanced glucose uptake via GLUT1[J]. *Mol Cell*,2013,49(6):1167-1175.
- [12] Yoshioka J,Chutkow WA,Lee S, et al. Deletion of thioredoxin-interacting protein in mice impairs mitochondrial function but protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury[J]. *J Clin Invest*,2012,122(1):267-279.
- [13] Kandula V,Kosuru R,Li H, et al. Forkhead box transcription factor 1: role in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy[J]. *Cardiovasc Diabetol*,2016,15(1):44.
- [14] Coope A,Torsoni AS,Velloso LA. Mechanisms in endocrinology: metabolic and inflammatory pathways on the

- pathogenesis of type 2 diabetes[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 174(5):175-179.
- [15] Zhuo DX, Niu XH, Chen YC, *et al.* Vitamin D₃ up-regulated protein 1 (VDUP1) is regulated by FOXO3A and miR-17-5p at the transcriptional and post-transcriptional levels, respectively, in senescent fibroblasts[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(41):31491-31501.
- [16] Shaked M, Ketzinel-Gilad M, Cerasi E, *et al.* AMP-activated protein kinase (AMPK) mediates nutrient regulation of thioredoxin-interacting protein (TXNIP) in pancreatic beta-cells[J]. *PLoS One*, 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0028804.
- [17] Shalev A. Thioredoxin-interacting protein: regulation and function in the pancreatic beta-cell[J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28(8):1095-1211.
- [18] Leibowitz G, Ktorza A, Cerasi E. The role of TXNIP in the pathophysiology of diabetes and its vascular complications a concise review[J]. *Medicographia*, 2014, 36(3):391-397.
- [19] Jo SH, Kim MY, Park JM, *et al.* Txnip contributes to impaired glucose tolerance by upregulating the expression of genes involved in hepatic gluconeogenesis in mice[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(12):2723-2732.
- [20] Chutkow WA, Birkenfeld AL, Brown JD, *et al.* Deletion of the alpha-arrestin protein Txnip in mice promotes adiposity and adipogenesis while preserving insulin sensitivity[J]. *Diabetes*, 2010, 59(6):1424-1434.
- [21] Yoshihara E, Fujimoto S, Inagaki N, *et al.* Disruption of TBP-2 ameliorates insulin sensitivity and secretion without affecting obesity[J]. *Nat Commun*, 2010, doi: 10.1038/ncomms1127.
- [22] Xu G, Chen J, Jing G, *et al.* Thioredoxin-interacting protein regulates insulin transcription through microRNA-204 [J]. *Nature Medicine*, 2013, 19(9):1141-1146.
- [23] Feng H, Gu J, Gou F, *et al.* High glucose and lipopolysaccharide prime NLRP3 inflammasome via ROS/TXNIP pathway in mesangial cells[J]. *J Diabetes Res*, 2016, doi: 10.1155/2016/6973175.
- [24] Saxena G, Chen J, Shalev A. Intracellular shuttling and mitochondrial function of Thioredoxin-interacting protein[J]. *J Biol Chem*, 2009, 285(6):3997-4005.
- [25] Filios SR, Xu G, Chen J, *et al.* MicroRNA-200 is induced by thioredoxin-interacting protein and regulates Zeb1 protein signaling and beta cell apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(52):36275-36283.
- [26] Li X, Rong Y, Zhang M, *et al.* Up-regulation of thioredoxin interacting protein (Txnip) by p38 MAPK and FOXO1 contributes to the impaired thioredoxin activity and increased ROS in glucose-treated endothelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 381(4):660-665.
- [27] Zhou R, Tardivel A, Thorens B, *et al.* Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation[J]. *Nature Immunology*, 2009, 11(2):136-140.
- [28] Shaked M, Ketzinel-Gilad M, Ariav Y, *et al.* Insulin counteracts glucotoxic effects by suppressing thioredoxin-interacting protein production in INS-1E beta cells and in *Psammomys obesus* pancreatic islets[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(4):636-646.
- [29] Cha-Molstad H, Xu G, Chen J, *et al.* Calcium channel blockers act through nuclear factor Y to control transcription of key cardiac genes[J]. *Mol Pharmacol*, 2012, 82(3):541-549.
- [30] Xu G, Chen J, Jing G, *et al.* Preventing beta-cell loss and diabetes with calcium channel blockers[J]. *Diabetes*, 2012, 61(4):848-856.
- [31] Chen J, Cha-Molstad H, Szabo A, *et al.* Diabetes induces and calcium channel blockers prevent cardiac expression of proapoptotic thioredoxin-interacting protein[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 296(5):E1133-E1139.
- [32] Sarojini R, Sivan ASS, Shobana M, *et al.* Effect of verapamil in alloxan induced diabetes[J]. *Int J Pharmacol Ther*, 2015, 5(1):8-12.
- [33] Einbinder Y, Ohana M, Benchetrit S, *et al.* Glucagon-Like-Peptide-1 and Vitamin D: anti-inflammatory response in diabetic kidney disease in db/db mice and in cultured endothelial cells[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, doi:10.1002/dmrr.2801.
- [34] Shao W, Yu Z, Fantus IG, *et al.* Cyclic AMP signaling stimulates proteasome degradation of thioredoxin interacting protein (Txnip) in pancreatic β -cells[J]. *Cellular Signalling*, 2010, 22(8):1240-1246.
- [35] Chen J, Couto FM, Minn AH, *et al.* Exenatide inhibits beta-cell apoptosis by decreasing thioredoxin-interacting protein[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 346(3):1067-1074.
- [36] Mohammed AA, Raju AVN, Swami KSR. A prospective study of effect of repaglinide monotherapy versus its combination with metformin in type 2 diabetes mellitus patients[J]. *J Evid Based Med Healthc*, 2016, 3(31):1401-1403.
- [37] Zhou G, Myers R, Li Y, *et al.* Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action[J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(8):1105-1107.
- [38] Chong CR, Chan WP, Nguyen TH, *et al.* Thioredoxin-interacting protein: pathophysiology and emerging pharmacotherapeutics in cardiovascular disease and diabetes[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2014, 28(4):347-360.

(收稿日期:2016-06-06 修回日期:2016-09-20)

(编辑:陶婷婷)