

肺动脉高压新型靶向治疗药物的临床研究进展^Δ

刘 嫒^{1,2,3*}, 胡 欣^{1,2,4}, 史爱欣^{2,3,4#}(1.北京医院药学部,北京 100730;2.国家老年医学中心,北京 100730;3.北京医院临床试验研究中心,北京 100730;4.药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室,北京 100730)

中图分类号 R971 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)32-4589-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.32.33

摘要 目的:了解肺动脉高压(PAH)靶向治疗药物的临床研究进展。方法:以“肺动脉高压”“靶向治疗药物”“可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)激活剂”“前列环素受体激动剂”“Pulmonary hypertension”等作为关键词,查阅2007—2017年中国知网、PubMed等数据库就PAH新型靶向治疗药物的临床研究进行归纳和总结。结果与结论:随着PAH新治疗靶点的出现,有关PAH靶向治疗药物研究取得了较大进展,主要包括sGC激活剂、前列环素受体激动剂、内皮素受体拮抗剂(ERAs)、酪氨酸激酶抑制剂和Ras homologous(Rho)激酶抑制剂。sGC激活剂Riociguat具有双重作用模式,具有良好的安全性和耐受性,且服用方便;前列环素受体激动剂Selexipag具有高度的受体结合特异性,对其他前列腺素受体无激动作用,可规避由于激动非前列环素受体而导致的副作用;口服活性ERAs Macitentan较传统的ERAs的亲性和性更高,组织分布好,药物相互作用少,耐受性提高,与靶向组织结合能力强,副作用少;酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼能够明显改善PAH患者的肺功能,但心功能、达到临床恶化时间和病死率等指标改善不明显,且伊马替尼的不良反应出现了未预期的硬脑膜下血肿;第一代Rho激酶选择性抑制剂法舒地尔具有较强的降低肺血管阻力作用,但尚缺少临床试验研究证实。PAH的新型靶向治疗药物为缓解症状、降低复发率及更好地改善PAH患者的预后提供了希望,但仍需更多的临床证据支持。

关键词 肺动脉高压;靶向药物;临床研究;进展

肺动脉高压(PAH)是一种预后极差的进行性疾病,以肺小动脉增殖和重构为特征,疾病进程中血管收缩、血管壁重建及原位血栓形成3种因素的综合作用可使肺血管阻力进行性升高,最终可能导致右心衰和肺部疾病。如果不及时治疗,PAH经确诊后的患者预期生存期仅2.8年^[1-2]。肺动脉高压的常规治疗药物有抗凝剂、利尿药和钙通道阻滞药等,仅能改善患者的临床症状,并不能抑制或逆转PAH患者的疾病进展。近年来,随着前列环素及其类似物、磷酸二酯酶-5抑制剂等新型药物的出现,PAH患者的预后得到明显改善,1、3、5年的生存率分别由68%、48%、34%提高至86%、69%、61%,但仍不能满足临床的需求^[3-4]。随着对PAH发病机制的深入研究,PAH新型靶向治疗药物[如可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)激活剂、前列环素受体激动剂、内皮素受体拮抗剂(ERAs)、酪氨酸激酶抑制剂和Ras homologous(Rho)激酶抑制剂等]逐渐成为PAH领域的研究热点。鉴于此,笔者以“肺动脉高压”“靶向治疗药物”“可溶性鸟苷酸环化酶激活剂”“前列环素受体激动剂”“Pulmonary hypertension”等作为关键词,查阅2007—2017年中国知网、PubMed等数据库文献,就PAH新型靶向治疗药物的临

床研究进行归纳和总结,以期为PAH的药物研究及应用提供参考。

1 sGC激活剂

sGC是一氧化氮(NO)-环鸟苷酸(cGMP)通路中关键的信号转导酶,被激动后催化三磷酸鸟苷(GTP)生成cGMP,介导心血管系统的诸多生理过程,如促进血管和平滑肌舒张、抑制血小板凝聚和血管重构等^[5-7]。因此,NO-sGC-cGMP通路成为治疗多种心血管疾病(如PAH、急性心力衰竭、心绞痛和心肌梗死诱发血管重构等)的有效靶标^[8]。

Riociguat(BAY63-2521,商品名:Adempas)是拜耳公司开发的首个新型sGC激活剂,于2013年在美国上市,具有双重作用模式,既可增强sGC对NO的敏感度,又可在NO低水平或缺少时直接刺激sGC,避免与其他生物分子的非特异性相互作用^[1,9]。Riociguat在多项I期和II期临床试验中均显示出较好的安全性,能显著提高PAH患者的药动学参数,1 mg Riociguat单独给药时的达峰时间(t_{max})、血药峰浓度(c_{max})和消除半衰期($t_{1/2}$)的分别为0.75 h、59.4 μg/L、9.95 h,1.5 mg时分别为0.50 h、119.4 μg/L、11.65 h, $t_{1/2}$ 介于5~10 h^[10-11]。PATENT-1为治疗PAH的III期临床试验,CHEST-1为治疗慢性血栓栓塞性肺动脉高压(CTEPH)的III期临床试验。其中,PATENT-1研究了Riociguat在未接受ERAs或前列腺素类药物治疗的有症状的PAH患者中的有效性和耐受性,

Δ 基金项目:国家科技重大专项课题(No.2015ZX09102003)

* 硕士研究生。研究方向:临床药理学。电话:010-85133628。E-mail:liuyuanborn1993@163.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药理学。电话:010-85133632。E-mail:aixins0302@126.com

结果显示 Riociguat 组患者在第 12 周时的 6 min 步行试验(6MWD)的步行距离为 36 m[95% 置信区间(CI): (20, 52), $P < 0.001$], 临床恶化事件较安慰剂组(6.3%)显著减少($P = 0.0285$)^[12]。在 CHEST-1 研究中, 纳入不能手术的 CTEPH 患者及持续性或术后复发性 PAH 患者共 261 例作为研究对象, 评价 Riociguat 的疗效。结果表明, 从第 2 周开始, Riociguat 组患者的 6MWD 的步行距离得到显著增加, 到第 16 周时与安慰剂组相比, Riociguat 组患者 6MWD 增加 46 m[95% CI (25, 67), $P < 0.001$]^[13]。Riociguat 的不良反应有头痛、头晕、消化不良、胃炎、恶心、腹泻、低血压、呕吐、胃食管反流和便秘等, 但症状均较轻微, 具有良好的安全性和耐受性, 且服用方便。

2 前列环素受体激动剂

前列环素与其受体结合后会激活腺苷酸环化酶的产生, 然后促进环磷酸腺苷合成并且减少其降解, 最终发挥舒张血管的作用。前列环素类似物和前列环素受体激动剂均可增加前列环素的血药浓度, 扩张肺动脉平滑肌, 抑制平滑肌增生和血小板聚集, 进而改善右心功能和血流动力学。前列环素类似物代表药物有曲前列尼尔、依诺前列素、贝前列素, 其中仅贝前列素有缓释片剂, 其他均为注射剂或吸入剂等, 长期使用不便。前列环素受体激动剂具有高度的受体结合特异性, 对其他前列腺素受体并无激动作用, 可避免诸多由于激动非前列环素受体而导致的副作用。

Selexipag (商品名: Upravi[®]) 是一种新型、口服、人工合成的选择性前列环素受体激动剂, 于 2015 年 12 月经美国 FDA 批准上市, 主要用于治疗第一大类 PAH (包括特发性 PAH、结缔组织病相关 PAH 和先天性心脏病所致的 PAH 等)。Selexipag 是前体药物, 在体内迅速被羧酸酯酶水解为活性代谢产物 ACT-333679, 其代谢产物与前列环素受体的结合率是原型 Selexipag 的 37 倍^[14]。一项双盲、对照的 II 期临床试验纳入 43 例 PAH 患者, 按照 3:1 的比例随机分成 Selexipag 治疗组与安慰剂组, 结果显示 Selexipag 治疗组患者的肺动脉血管阻力降低 30.3% ($P = 0.0045$); Selexipag 治疗组患者的治疗方案分别包括 Selexipag 与磷酸二酯酶-5 抑制剂联用(27.2%)、Selexipag 与 ERAs 联用(36.4%)以及 Selexipag、磷酸二酯酶-5 抑制剂、ERAs 三药联用(36.4%), 患者 6MWD 的步行距离较安慰剂组延长 24.2 m, 表明 Selexipag 在 PAH 患者中具有一定的疗效^[14]。多中心、双盲、对照的 III 期临床研究 GRIPHON 从 39 个国家 181 个研究中心共招募了 1 156 例年龄介于 18~75 岁的 PAH 患者, 随机分为 Selexipag 组(574 例)和安慰剂组(582 组), Selexipag 的起始剂量为 200 μg , bid, 每周增加 200 μg /次至限制剂量 1 600 μg /次, 12 周起进入维持期^[15]。该研究结果显示, 共有 397 例患者出现了主要终点事件(治疗结束后 7 d 死亡或出现 PAH 并发症), 其中安慰剂组有 242 例(41.58%), Selexipag 组有 155 例(27.00%), 且 81.9%

的患者出现主要终点事件后须住院治疗; Selexipag 组患者主要终点事件风险比(HR)为 0.60($P < 0.001$)。Selexipag 具有高度的受体结合特异性, 对其他前列腺素受体无激动作用, 可规避由于激动非前列环素受体而导致的副作用, 其不良反应主要包括头痛、腹泻、下颚痛、恶心、肌痛、呕吐、四肢痛和潮红等, 随着给药时间的延长, 这些不良反应会逐渐减轻^[14]。前列环素类似物目前是临床治疗 PAH 的主要药物, 而前列环素受体的出现为患者提供了一个新的选择, Selexipag 作为一种长效、高选择性的口服前列环素受体激动剂, 临床研究证明了其治疗 PAH 疗效确切, 具有良好的应用前景。

3 ERAs

内皮素是一种强效的缩血管活性肽, PAH 的发病与内皮素的异常表达存在密切的关系。波生坦是一种非选择性的 ERAs, 其口服给药的方式较前列环素类药物更容易被接受, 但波生坦存在肝毒性, 且与多种药物容易产生相互作用, 限制了其临床应用。

Macitentan (ACT-064992) 是一种活性的口服新型组织型双重 ERAs, 与传统的 ERAs 波生坦相比具有如下特征: 亲和性更高, 组织分布好, 药物相互作用少, 耐受性高, 与靶向组织结合能力强, 副作用少^[16]。一项随机对照的 III 期临床试验 SERAPHIN 用发病率作为主要终点指标, 共纳入 PAH 患者 742 例, 将其按 1:1:1 的比例随机分组, 分别给予 Macitentan 3、10 mg 和安慰剂(po, qd), 并同时接受 5 型磷酸二酯酶抑制剂或前列环素类药物的基础治疗, 旨在评价 Macitentan 的有效性和安全性, 治疗时间长达 3~5 年^[16]。结果显示, 10 mg 剂量组和 3 mg 剂量组患者的死亡风险分别较安慰剂组降低 45% ($P < 0.001$) 和 30% ($P = 0.0108$), 再入院率分别较安慰剂组降低 50% ($P < 0.001$) 和 33% ($P = 0.0146$), 10 mg 组患者治疗后 6 个月的 6MWD 步行距离增加 23 m ($P = 0.007$), 其中心功能分级为 III/IV 级的患者增加 37 m ($P = 0.009$); Macitentan 3、10 mg 剂量组和安慰剂组患者的肝转氨酶 > 3 倍正常值的患者比例分别为 3.6%、3.4% 和 4.5%。Macitentan 最常见的不良反应为鼻咽炎、头痛和贫血, 与传统 ERAs 相比具有明显的优势, 能够降低 PAH 患者的再住院率, 并提高运动耐力。

4 酪氨酸激酶抑制剂

血小板源性生长因子受体信号转导通路在 PAH 发病机制中具有重要作用, 血小板源性生长因子是内皮和光滑肌的强效丝裂原, 可导致肺血管的异常重塑, 由于 PAH 患者肺组织中血小板衍生因子(PDGF)表达增多, 因此改变血小板源性生长因子受体信号途径有望成为有效的治疗途径。

伊马替尼(商品名: Gleevec[®])是一种抗肿瘤药物, 主要是针对慢性骨髓白血病及 c-Kit 基因阳性的胃肠癌。研究发现, 伊马替尼也是 PDGF 受体酪氨酸激酶抑制剂, 能够逆转实验性的 PAH 病理性重构。最早的为期 24 周的随机双盲安慰剂对照 II 期临床试验(NCT00902174)

纳入59例已接受PAH靶向药物治疗的严重PAH患者[美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级Ⅱ~Ⅳ级],首要观察终点为6MWD,将患者随机分入伊马替尼组(200 mg, qd, 如可耐受可增至400 mg)和安慰剂组,治疗24周后伊马替尼组患者的肺血管阻力与安慰剂组比较呈显著下降,但两组患者在首要观察终点上并无明显差异^[17]。随后进行的扩展试验是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床研究(IMPRES),旨在评价已至少接受过2种靶向治疗药物的PAH患者再联合伊马替尼治疗的疗效与安全性,该研究共纳入202例PAH患者,结果显示伊马替尼组患者的6MWD与治疗前的基线相比增加44.7~45.5 m,肺血管阻力增加,但心功能、达到临床恶化时间和病死率等指标与基线值的差异无统计学意义($P>0.05$)。但是,伊马替尼组患者的不良反应比预期严重,且发生了未预期的硬脑膜下血肿,影响了其临床应用^[18]。

5 Rho激酶抑制剂

Rho激酶是一类通过细胞内信号转导作用调节血管平滑肌细胞收缩、细胞迁移、增殖和凋亡的酶。Rho/Rho激酶信号通路是机体各组织中普遍存在的信号转导通路,参与肺血管的收缩和重建。研究表明,PAH患者Rho/Rho激酶信号通路表达明显增高^[19]。

法舒地尔是第一代Rho激酶选择性抑制剂,对多种收缩血管物质所致的血管收缩具有抑制作用,并通过降低肺动脉生长因子表达、抑制基质蛋白产生、降低血管内皮炎症反应等机制治疗PAH。Fujita H等^[20]的研究显示,给予PAH患者静脉滴注或吸入法舒地尔均具有良好的血管扩张作用,能显著减轻肺动脉血管阻力,而体循环血压并无明显降低,可见法舒地尔对肺循环具有选择性;同时,动物研究显示,雾化吸入法舒地尔可以避免体循环血压的下降^[21]。对于法舒地尔长期给药的安全性与其有效性尚缺乏临床试验证实。Mouchaers KT等^[22]的研究以野百合碱诱导的PAH模型小鼠为研究对象,旨在比较法舒地尔、波生坦和西地那非的作用,结果显示法舒地尔降低肺血管阻力的作用最强,且其中只有法舒地尔能够显著降低右心室收缩压、肺动脉压,减少肺动脉壁重构,表明Rho激酶抑制剂对PAH的作用可能比波生坦和西地那非更强。因此,Rho激酶抑制剂有望成为治疗PAH的新型药物。法舒地尔最常见的不良反应为头痛。

6 结语

PAH是一种预后极差的进行性疾病,目前尚无完全治愈该疾病的药物。近年来,随着PAH新治疗靶点的出现,有关PAH靶向药物治疗取得了较大进展,主要包括sGC激活剂、前列环素受体激动剂、ERAs、酪氨酸激酶抑制剂和Rho激酶抑制剂。sGC激活剂Riociguat具有双重作用模式,具有良好的安全性和耐受性,且服用方便;前列环素受体激动剂Selexipag具有高度的受体结合特异性,对其他前列腺素受体无激动作用,可规避由于激动非前列环素受体而导致的副作用;口服活性ERAs

Macitentan较传统的ERAs亲和性更高,组织分布好,药物相互作用少,耐受性提高,与靶向组织结合能力强,副作用少;酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼能够明显改善PAH患者的肺功能,但心功能、达到临床恶化时间和病死率等指标改善不明显,且伊马替尼的不良反应出现了未预期的硬脑膜下血肿;第一代Rho激酶选择性抑制剂法舒地尔具有较强的降低肺血管阻力作用,但尚缺少临床试验研究证实。PAH的新型靶向治疗药物为缓解症状、降低复发率及更好地改善PAH患者的预后带来了希望,但仍需更多的临床证据支持。

参考文献

- [1] Grimminger F, Weimann G, Frey R, et al. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2009, 33(4): 785-792.
- [2] Hoeper MM, McLaughlin VV, Dalaan AM, et al. Treatment of pulmonary hypertension[J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(4): 323-336.
- [3] Thenappan T, Shah SJ, Rich S, et al. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation[J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(5): 1079-1087.
- [4] Benza RL, Miller DP, Barst RJ, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from REVEAL Registry[J]. *Chest*, 2012, 142(2): 448-456.
- [5] 刘可, 颜玲娣, 雍政, 等. 新型可溶性鸟苷酸环化酶激动剂sGC003对内皮素诱导的心肌细胞肥大的作用[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2016, 30(4): 338-343.
- [6] Takimoto E. Cyclic GMP-dependent signaling in cardiac myocytes[J]. *Circ J*, 2012, 76(8): 1819-1825.
- [7] Münzel T, Feil R, Mülsch A, et al. Physiology and pathophysiology of vascular signaling controlled by guanosine 3', 5'-cyclic monophosphate-dependent protein kinase[corrected][J]. *Circulation*, 2003, 108(18): 2172-2183.
- [8] Irvine JC, Ganthavee V, Love JE, et al. The soluble guanylyl cyclase activator bay 58-2667 selectively limits cardiomyocyte hypertrophy[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e44481.
- [9] Stasch JP, Pacher P, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease[J]. *Circulation*, 2011, 123(20): 2263-2273.
- [10] Pepke-Zaba J. Diagnostic testing to guide the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: state of the art[J]. *Eur Respir Rev*, 2010, 19(115): 55-58.
- [11] Lang IM, Klepetko W. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an updated review[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2008, 23(6): 555-559.
- [12] Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(4): 330-340.

以CD13为靶点的肝癌细胞耐药性相关机制的研究进展

郭切*, 徐文, 李晓, 孙加琳, 隋忠国^a, 荆凡波^b(青岛大学附属医院药学部, 山东青岛 266003)

中图分类号 R735.7;R730.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)32-4592-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.32.34

摘要 目的:了解以CD13为靶点的肝癌细胞耐药性相关机制的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,就CD13参与形成肝癌细胞耐药性的相关机制的研究进行归纳和总结。结果:CD13通过激活肝癌干细胞的自我更新能力、活化Hedgehog信号通路并促进耐药相关蛋白ABCG2的表达、诱导肝癌干细胞对化疗药物产生耐药性;CD13通过上调肝癌细胞中耐药相关蛋白的表达,触发药物外排,促进肝癌细胞耐药性的发生;CD13还通过削弱肿瘤细胞的氧化应激反应,抑制肝癌细胞凋亡,引发肝癌细胞对化疗药物的耐药性。结论:CD13是参与肝癌细胞耐药性形成的驱动因子,有望成为逆转肝癌细胞耐药性和肝癌临床治疗的关键靶标。

关键词 氨基肽酶N;肝癌细胞;化疗药物;耐药性

肝癌是我国居民病死率仅次于胃癌、食道癌的第三大恶性肿瘤,其起病隐匿,进展迅速,治疗效果和预后较差^[1]。手术切除是治疗原发性肝癌最有效的方法,也是临床应用最广泛的根治性措施,但早期肝癌手术切除预后较好,而中晚期肝癌,特别是巨大肝癌或多发癌灶的根治性切除率较低,预后较差^[2]。对于进展期肝癌患者而言,化疗是必要的治疗方法。然而,随着肝癌患者对化疗药物敏感性的逐渐降低,耐药性逐渐增强,使肝癌细胞对多种化疗药物产生明显的耐药性。目前,参与肝癌细胞耐药发生的机制尚未完全阐明,研究肝癌细胞耐

药性产生的原因并以此为基础寻找逆转肝癌细胞多药耐药性的关键分子,已成为近年来该领域研究的热门课题。当前研究表明,肿瘤相关抗原分化丛CD13显示为氨基肽酶N(Aminopeptidase),其通过多种机制参与形成肝癌细胞耐药性。鉴于此,笔者查阅近年来国内外相关文献,就CD13参与形成肝癌细胞耐药性的相关机制的研究进行归纳和总结,以期阐明肝癌细胞耐药性的相关机制,并发现逆转肝癌细胞耐药性的重要靶标提供研究思路。

1 以CD13为靶点的抗肿瘤研究

- [13] Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, *et al.* Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(4): 319-329.
- [14] Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, *et al.* Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(4): 874-880.
- [15] Actelion. Selexipag (ACT-293987) in Pulmonary Arterial Hypertension, GRIPHON Trial. NLM Identifier: NCT01106014[EB/OL]. (2015-06-08) [2017-03-03].<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct01106014>.
- [16] Gatfield J, Mueller Grandjean C, Sasse T, *et al.* Slow receptor dissociation kinetics differentiate macitentan from other endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial smooth muscle cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47662.
- [17] Ghofrani HA, Morrell NW, Hoeper MM, *et al.* Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(9): 1171-1177.
- [18] Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, *et al.* Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study[J]. *Circulation*, 2013, 127(10): 1128-1138.
- [19] Rikitake Y, Kim HH, Huang Z, *et al.* Inhibition of Rho Kinase (ROCK) leads to increased cerebral blood flow and stroke protection[J]. *Stroke*, 2005, 36(10): 2251-2257.
- [20] Fujita H, Fukumoto Y, Saji K, *et al.* Acute vasodilator effects of inhaled fasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Heart Vessels*, 2010, 25(2): 144-149.
- [21] Oka M, Homma N, Taraseviciene-Stewart L, *et al.* Rho kinase-mediated vasoconstriction is important in severe occlusive pulmonary arterial hypertension in rats[J]. *Circ Res*, 2007, 100(6): 923-929.
- [22] Mouchaers KT, Schalij I, de Boer MA, *et al.* Fasudil reduces monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension: comparison with bosentan and sildenafil[J]. *Eur Respir J*, 2010, 36(4): 800-807.

* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药理。电话: 0532-82912263。E-mail: guoqie822@163.com

#a 通信作者: 主任药师, 硕士。研究方向: 药物合理应用。电话: 0532-82911277。E-mail: 470367762@qq.com

#b 通信作者: 主任药师, 硕士。研究方向: 疼痛药物与抗肿瘤药物的合理应用。电话: 0532-82911033。E-mail: Jingbf178@sina.com

(收稿日期: 2017-03-10 修回日期: 2017-07-18)

(编辑: 陶婷婷)