

· 综 述 ·

水通道蛋白-1 及其与糖尿病视网膜病变的相关性

潘海涛¹, 周 伟¹ 综述, 施宇华², 黄振平² 审校

〔摘要〕 糖尿病视网膜病变是多见且高发的眼底病变,是糖尿病的全身性并发症之一。糖尿病视网膜病变的病因极其复杂,体液代谢异常在糖尿病性视网膜病变中发挥重要作用,水通道蛋白属于细胞膜转运蛋白是影响组织体液代谢的关键因素之一。水通道蛋白-1 是首先发现的水通道蛋白,在视网膜中表达最多,与水电解质转运水平的视网膜微血管病变发病机制相关。本文综述水通道蛋白-1 及其与糖尿病视网膜病变的关系,探讨新生血管性疾病的治疗思路和方法。

〔关键词〕 水通道蛋白-1;新生血管性疾病;发病机制;糖尿病视网膜病变

〔中图分类号〕 R774.1 〔文献标志码〕 A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2015.03.022

20 世纪 60 年代发现水分子能以单纯扩散的方式通过生物膜的脂质双分子层,不同的组织的细胞对水的通透性有很大差异,如肾近端小管上皮细胞有很高的水通透性,这一现象不能用已知的水分子的单纯扩散来解释,超过单纯扩散转运水分子速度的水分子高速转运现象受到关注。

水通道蛋白(aquaporin, AQP)是近年来发现的对水分子有着极高选择性的跨膜转运蛋白,在动植物和微生物中普遍存在。到目前为止,在哺乳动物体内已经发现 AQP 家族 13 个亚型蛋白质,即 AQP0~AQP12^[1-2],根据基因结构和通透性的差异划分为 3 个亚群:传统水通道蛋白(AQP0、1、2、4、5、6、10)、甘油水通道蛋白(AQP3、7、9)及目前尚未明确分类的水通道蛋白(AQP8、11、12)。AQP 呈特异性分布,发挥特异的生理功能。不同水通道蛋白的 cDNA 具有很高的同源性,在介导水跨膜运动中起着重要作用。

首先鉴定出的水通道蛋白是 AQP-1,发现于红细胞膜。1988 年有研究^[3-4]在鉴定人红细胞膜 Rh 血型抗原时,观察到一相对分子质量为 28 kD 的疏水性膜转运蛋白,命名为通道构成的膜整合蛋白 28(channel-forming integral membrane protein, CHIP28)。随后 Preston 和 Agre^[3]于 1991 年实现了 CHIP28 的 cDNA 克隆,在对其编码的氨基酸序列进行分析发现 CHIP28 存在 6 个跨膜区域和 2 个 N-糖基化位点, N 端和 C 端均存在于膜的胞质侧。这一结构和先前从牛晶体纤维中克隆获得并被证实介入构成

容许其他小分子和水通透膜通道的主要内源性蛋白的 DNA 序列具有很高同源性,因而猜测 CHIP28 可能也具备相似的功能。1992 年 Zeidel 等^[5]用微管注入途径将 CHIP28 的 cRNA 注入非洲爪蟾的卵母细胞中。非洲爪蟾的卵母细胞对水具有非常低的渗透性,当卵母细胞被注入体外转录合成的 CHIP28 的 cRNA 时,其体积迅速膨胀,并于 5 min 内破裂,这一征象揭示在注射 CHIP28 的 cRNA 之后卵母细胞膜的水通透性显著增加。为了进一步阐明 CHIP28 的功能,在蛋白磷脂内构建 CHIP28,利用对渗透系数和活化能的测定和对抑制剂的敏感性研究,最终证实了细胞膜上含有特异转运水的孔道蛋白,命名为水通道蛋白-1(aquaporin1, AQP1)^[6]。与其他 AQP 相比, AQP-1 在眼内分布最广泛,也是近年来研究较多的水通道蛋白。本文对 AQP-1 与糖尿病视网膜疾病研究的相关性作一概述。

1 AQP-1 的分子结构及生物学特性

AQP-1 广泛分布于哺乳动物体内,是最先发现的水通道蛋白,是特异管理水分子自由跨膜运动的膜通道蛋白。原位杂交显示 AQP-1 基因定位于人染色体 7p15-p14^[6],以四聚体的形式存在于细胞膜上,任一单体都是独立的功能单元,即任一单体发生突变并不会影响其他 3 个蛋白单体的功能。单体间通过跨膜的 α 螺旋发生相互作用。AQP-1 每个单体由 269 个氨基酸残基所构成,是跨膜脂质双分子层 6 次的单肽链,分子质量约 30,其-NH 和-COOH 末端都在细胞膜的胞质侧。6 个跨膜区域由 5 条环(A-E loop)相连,其中 A、C、E 环位于胞外侧, B、D 环位于胞内侧,此沙漏模型即为水通道蛋白的三维结构^[7]。B 环模型和 E 环的每一个都具有高度保守的 ASP Pro-ALA (Asn-Pro-Ala, NPA) 的串联重复

基金项目:南京军区医药卫生科研基金课题(12MA086)

作者单位:210002 江苏南京,南京军区南京总医院,1. 干部保健科,2. 眼科

通讯作者:黄振平, E-mail: hzp19633@hotmail.com

序列特征,即几乎所有的 AQP5 共有的且高度同源的特异性结构。B 环从细胞内侧,E 环从胞外侧折返于脂质双分子层中,两环在 NPA 处折叠形成可允许单个水分子通过的亲水孔道。孔道之中有带正电荷的区域,拒绝带正电荷的离子,避免通过水合质子。所以,AQP-1 对促进水合水转移和创建水运输的协调具有高度选择性^[8]。

2 AQP-1 在眼球内组织中的分布及意义

生理状态下,水可以以简单扩散或特殊的膜转运蛋白的迅速运输方式通过细胞膜的脂质双分子层。有学者应用免疫荧光显微镜、免疫印迹、RT-PCR 等方法检测 AQP-1 在视网膜组织中的表达。AQP-1 和 AQP-4 是目前在人类视网膜中发现的两种主要水通道蛋白,AQP-1 的表达量是 AQP-4 的 6 倍多^[9],AQP-4 由视网膜 Müller 细胞所表达,主要存在于内部视网膜^[10]。AQP-1 在视网膜的无长突细胞^[9]、色素上皮细胞^[11]和光感受器细胞^[15]等多种细胞均有表达,主要分布于外侧视网膜。广泛分布于眼内组织中。目前,AQP-1 在眼内组织的表达分布,促进探索眼病的发生机制和临床意义等研究已获很大进展,对眼压恒定的调节、泪液的分泌及角膜厚度和透明度的作用^[12-13]受到广泛关注。随着研究的不断深入,AQP-1 的功能也扩展到其他方面,如 AQP-1 参与调节脑脊液的形成^[14],介导上皮细胞迁移,介导多种肿瘤细胞迁移与血管新生^[15],介导肺水肿和脑水肿的病理发生过程^[14,16],在其他分子的跨膜转运中发挥作用等。

3 AQP-1 的调节机制

AQP-1 在体内介导液体转运时,有独特的调节机制发挥作用。调节方式有参与 AQP-1 表达的调节和参与 AQP-1 活性的调节两种,这两种调节方式相辅相成。

3.1 低氧调节 Kaneko 等^[17]利用缺氧条件下培养的人视网膜血管内皮细胞检测 AQP-1 表达的方式和功能,发现缺氧可明显驱使在 mRNA 与蛋白水平表达 AQP-1,这种诱导促进作用并不依赖血管内皮生长因子,与吴琴琴等^[18]在缺氧条件下体外培育血管内皮细胞 AQP-1 的表达结果相一致。

3.2 蛋白质水平调节 Conner 等^[19]利用体外培育的人胚肾 HEK293 细胞探索 AQP-1 表达的变化和运输机制,认为细胞内环境压力的渗透影响 AQP-1 的表达,且这种表达依赖蛋白激酶-C (PKC) 途径经细胞内微管运输。Huang 等^[20]通过采用 RNA 干扰

技术降低水分子的通透性和抑制血管内皮细胞的增殖,从而达到抑制 AQP-1 蛋白表达的目的。Marinelli 等^[21]研究认为 AQP-1 的亚细胞定位也受到分泌素的调控,当先用微管阻断药物处理后,促胰液素刺激 AQP 向质膜转移和减少胆汁流量增加。红细胞用促红细胞生成素处置过后体积扩张,AQP-1 数目增长高达 59%,提示促红细胞生成素也能刺激红细胞 AQP-1 的表达^[22]。

3.3 激素水平调节 林明楷等^[23]在人眼小梁细胞体外培养中,利用 RT-PCR 检测发现,其 AQP-1 的 mRNA 的表达受地塞米松抑制。Stoeniu 等^[24]在研究大鼠腹膜水分子的转运发现高剂量地塞米松可促使 AQP-1 mRNA 与蛋白表达增加,抑制地塞米松的作用可使 AQP-1 蛋白表达水平降低。由此推断糖皮质激素可能参与调节 AQP-1 表达水平。Kozono 等^[25]观察大鼠胎肺和成年肺 AQP-1 表达认为糖皮质激素可在转录水平上诱导其表达,前者的 mRNA 表达增加可达 6 倍,并且发现糖皮质激素反应元件存在于 AQP-1 启动子中,提示内分泌激素可调节 AQP-1 的表达。

3.4 其他因素的调节 陈会敏等^[26]观察小鼠肺组织 AQP-1 的表达与低温的关系发现,低温状态下肺组织 AQP-1 蛋白表达明显低于常温,由此推测温度与 AQP-1 的表达有关。李尔然等^[27]在体外培育的鼠成纤维细胞中,用碘乙酰胺诱导其 AQP-1 的表达发现,碘乙酰胺可通过影响线粒体功能,改变能量代谢诱导 AQP-1 的表达。由此测断 AQP-1 的表达与能量代谢有关。Lahajnar 等^[28]阐述了对氯汞苯甲酸(pCMB)通过作用于 AQP-1 DE Cys189 的自由巯基,影响 AQP-1 的产生,从而抑制水的通透。此外 AQP-1 还受到环境 pH 值和磷酸化、细胞间黏附分子、E-选择素和白介素-8 等炎症因子的调节。

4 AQP-1 与糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变(DR)是视网膜新生血管性疾病,即是指新血管长入伴有片状出血,软、硬性渗出和增殖等一系列病理改变产生的致盲性玻璃体视网膜性疾病。由于视网膜微小血管周细胞和血管内皮细胞受损害,视网膜内屏障遇到破坏,毛细血管闭塞,致使视网膜组织缺血缺氧,诱导视网膜再生血管生长因子释放,从而产生视网膜新生血管。

DR 是糖尿病在视网膜上发生代谢紊乱及内分泌系统受到侵害的直接反映,是临床常见且多发的全身性眼底病变,是糖尿病的全身并发症之一,发病率逐年增高^[29]。其发生发展是很长的临床过程,

初期的病理特征为视网膜微血管病变,进而出血、黄斑水肿等一系列的视网膜病变。黄斑水肿是 DR 早期患者视力不佳的重要原因,糖尿病视网膜微血管病变导致视网膜屏障破坏,血浆成分渗出,是视网膜水肿形成的主要原因^[30]。但近些年来研究发现糖尿病视网膜病变的视网膜水肿形成机制涉及多种因素。Mori 等^[31]在研究中发现视网膜血管渗漏是糖尿病视网膜病变早期发生黄斑水肿的主要原因。此外,血-视网膜屏障主动转运机制异常也是其重要发展因素。以往对 DR 发病机制的研究表明,DR 的病因是极其复杂的,随着分子生物技术的不断发展,发现体液代谢异常在糖尿病性视网膜病变中发挥重要作用,而作为细胞膜特异转运水的 AQP,是影响组织体液代谢的关键因素之一。AQP 与水电解质转运水平的视网膜微血管病变发病机制有关,是糖尿病分子水平研究内容之一。

AQP-1 的分布极为广泛,机体内涉及水分子转运较多的组织和细胞均存在 AQP-1。近来研究表明 AQP-1 参与了新生血管的形成^[32]。血管新生是复杂的生理过程,涵盖内皮细胞活化、迁移、分化及增殖^[33]。视网膜新生血管由两种细胞组成,即内皮细胞和周细胞,视网膜是全身含周细胞最多的组织^[34]。内皮细胞和周细胞是各种血管生成和抑制因素作用的靶细胞,两者的相互作用是正常血管的形成、保持稳定、重构以及功能正常发挥的基础。王洵等^[35]在对培养的大鼠和牛的视网膜微血管周细胞进行检测时发现这两个种属的周细胞均有明显的 AQP-1 表达,证实了 AQP-1 在周细胞的表达,并揭示 AQP-1 可能通过周细胞参与血管形成。Kaneko 等^[17]在研究视网膜疾病时发现通过 siRNA 沉默 AQP-1 可在缺氧条件下抑制内皮生长因子的表达与信号传导进而抑制血管新生,改善新生血管的通透性,这也证实了 AQP-1 经由血管内皮生长因子的独立信号通路参与缺氧诱导下血管的生成。血管内皮生长因子是内皮细胞中作用最强,且最具有特异性的血管形成因子之一,对血管内皮细胞发挥特异性作用,促进其增殖,诱发新生血管的生成以及提高血管的通透性^[36]。

Masahide 等^[37]研究发现 DR 除出现血视网膜屏障的异常,毛细血管的退化及新生血管的形成成为特征的微血管病变外,视网膜神经胶质细胞的功能障碍和神经元的死亡也是其常见的病理特征。视网膜本身的结构特殊性导致视神经组织较易受损,因此视神经组织受损和微血管病变可能都在糖尿病视网膜病变的发生中起重要作用^[38]。Chihara 等^[39]研

究认为糖尿病视网膜病变的初期主要表现在视网膜神经纤维层的受损,这和 Ozdek 等^[40]的研究结果相似。Tomassoni 等^[41]研究报道在生理状态下,体外培养的星形胶质细胞并不表达 AQP-1,而在脑梗死等病理状态下脑星形胶质细胞内表达 AQP-1 增加,与 Tait 等^[42]报道的一致。Eric 等^[43]也报道了体外培养的星形细胞在应激状态下 AQP-1 表达增多,并揭示了 AQP-1 在活性星形细胞中通过 MAPK 信号传导诱导产生。因此在视网膜神经节细胞糖尿病引起代谢应激可发生代偿机制的改变,神经胶质细胞介导的水转运对维持神经元的活性具有非常重要的作用。据此可以推测 AQP-1 在 DR 等病理状态下引起的视网膜病变中发挥重要作用,但其表达调控机制有待进一步探讨。

AQP 的发现具有重要的理论意义和实用价值。水分子不仅可通过脂质双分子层的扩散效应,而且还能够借助细胞膜蛋白的特异性转运,对传统的膜转运及水代谢紊乱疾病有了新的认识及治疗途径。AQP 在眼内的表达以 AQP-1 分布最为广泛^[44-45]。目前已有研究证实,AQP-1 在视网膜的无长突细胞^[9]、色素上皮细胞^[11]和光感受器细胞^[10]等多种细胞均有表达,主要分布于外侧视网膜。这种特征性的分布模式提示 AQP-1 对维持视网膜内水、电解质转运均衡的调节和正常视觉功能起重要的作用。因此,通过对 AQP-1 的深入研究,明确地了解其在眼组织中的表达调控机制,以调节 AQP-1 表达为治疗手段将为从分子水平治疗糖尿病视网膜病变和其他血管疾病的靶点提供新的思路和方法。

【参考文献】

- [1] Zelenina M, Zelenin S, Aperia A. Water channels (aquaporins) and their role for postnatal adaptation[J]. *Pediatr Res*, 2005, 57(5 Pt 2): 47R-53R.
- [2] Hachez C, Chaumont F. Aquaporins: a family of highly regulated multifunctional channels[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2010, 679: 1-17.
- [3] Preston GM, Agre P. Isolation of the cDNA for erythrocyte integral membrane protein of 28 kilodaltons; member of an ancient channel family[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88(24): 11110-11114.
- [4] Agre P, Sasaki S, Chrispeels MJ. Aquaporins: a family of water channel proteins[J]. *Am J Physiol*, 1993 265(3Pt2): F461.
- [5] Zeidel ML, Nielsen S, Smith BL, et al. Ultrastructure, pharmacologic inhibition, and transport selectivity of aquaporin channel-forming integral protein in proteoliposomes [J]. *Biochemistry*, 1994, 33(6): 1606-1615.
- [6] Deen PM, Weghuis DO, Geurs van Kessel A, et al. The human gene for water channel aquaporin 1 (AQP1) is localized on chromosome 7p15-p14[J]. *Cytogenet Cell Genet*, 1994, 65(4): 243-246.
- [7] Jung JS, Preston GM, Smith BL, et al. Molecular structure of the water channel through aquaporin CHIP. The hourglass model[J]. *J*

- Biol Chem, 1994, 269(20):14648-14654.
- [8] Wang Y, Tajkhorshid E. Molecular mechanisms of conduction and selectivity in aquaporin water channels [J]. J Nutr, 2007, 137(6Suppl1):1509-1515.
- [9] Kim IB, Oh SJ, Nielsen S, et al. Immunocytochemical localization of aquaporin 1 in the rat retina [J]. Neurosci Lett, 1998, 244(1):52-54.
- [10] Iandiev I, Pannicke T, Reichel MB, et al. Expression of aquaporin-1 immunoreactivity by photoreceptor cells in the mouse retina [J]. Neurosci Lett, 2005, 388(2):96-99.
- [11] Stamer WD, Bok D, Hu J, et al. Aquaporin-1 channels in human retinal pigment epithelium: role in transepithelial water movement [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(6):2803-2808.
- [12] Zhang D, Vetrivel L, Verkman AS. Aquaporin deletion in mice reduces intraocular pressure and aqueous fluid production [J]. J Gen Physiol, 2002, 119(6):561-569.
- [13] Yu D, Thelin WR, Randell SH, et al. Boucher. Expression profiles of aquaporins in rat conjunctiva, cornea, lacrimal gland and Meibomian gland [J]. Exp Eye Res, 2012, 103:22-32.
- [14] Oshio K, Watanabe H, Song Y, et al. Reduced cerebrospinal fluid production and intracranial pressure in mice lacking choroid plexus water channel Aquaporin-1 [J]. FASEB J, 2005, 19(1):76-78.
- [15] Mobasheri A, Airley R, Hewitt SM, et al. Heterogeneous expression of the aquaporin1 (AQP1) water channel in tumors of the prostate, breast, ovary, colon and lung: a study using high density multiple human tumor tissue microarrays [J]. Int J Oncol, 2005, 26(5):1149-1158.
- [16] Tsushima K, King LS, Aggarwal NR, et al. Acute lung injury review [J]. Intern Med, 2009, 48(9):621-630.
- [17] Kaneko K, Yagui K, Tanaka A, et al. Aquaporin 1 is required for hypoxia-inducible angiogenesis in human retinal vascular endothelial cells [J]. Microvasc Res, 2008, 75(3):297-301.
- [18] 吴琴琴, 陈玉成, 姜小飞, 等. 缺氧条件下体外培养血管内皮细胞 AQP1 表达的变化 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2008, 39(6):916-920.
- [19] Conner MT, Conner AC, Brown JE, et al. Membrane trafficking of aquaporin 1 is mediated by protein kinase C via microtubules and regulated by tonicity [J]. Biochemistry, 2010, 49(5):821-823.
- [20] Huang M, Wu JC. Molecular imaging of RNA interference therapy targeting PHD2 for treatment of myocardial ischemia [J]. Methods Mol Biol, 2011, 709:211-221.
- [21] Marinelli RA, Tietz PS, Pham LD, et al. Secretin induces the apical insertion of aquaporin-1 water channels in rat cholangiocytes [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 1999, 276(1 Pt 1):G280-G286.
- [22] Rentsch RL, Damsgaard R, Lundby C, et al. Effects of darbepoetin injections on erythrocyte membrane transport protein expressions in humans [J]. J Appl Physiol, 2006, 101(1):164-168.
- [23] 林明楷, 葛坚, 黄楚龙, 等. 地塞米松对人眼小梁细胞水通道蛋白-1 表达的影响 [J]. 实验研究, 2002, 13(12):713-714.
- [24] Stoenoiu MS, Ni J, Verkaeren C, et al. Corticosteroids induce expression of aquaporin-1 and increase transcellular water transport in rat peritoneum [J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(3):555-565.
- [25] Kozono D, Yasui M, King LS, et al. Aquaporin water channels: atomic structure and molecular dynamics meet clinical medicine [J]. J Clin Invest, 2002, 109(11):1395-1399.
- [26] 陈会敏, 张六通, 李蓉. 外寒对小鼠肺组织水通道蛋白-1 表达影响的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(4):1025-1026.
- [27] 李尔然, 洪欣, 刘霞, 等. 碘乙酰胺诱导成纤维细胞水通道蛋白 1 的表达具有能量依赖性 [J]. 南方医科大学学报, 2011, 31(1):28-32.
- [28] Lahajnar G, Pecar S, Sepe A. Na-nitroprusside and HgCl₂ modify the water permeability and volume of human erythrocytes [J]. Bioelectrochemistry, 2007, 70(2):462-468.
- [29] 徐幼桥, 李伟求, 江时森, 等. 老年 2 型糖尿病患者急性心肌梗死早期血糖变异对冠状动脉病变的影响 [J]. 东南国防医药, 2013, 15(2):122-124.
- [30] Lin W, Dent SY. Functions of histone-modifying enzymes in development [J]. Curr Opin Genet Dev, 2006, 16(2):137-142.
- [31] Mori F, Hikichi T, Takahashi J, et al. Dysfunction of active transport of blood-retinal barrier in patients with clinically significant macular edema in type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2002, 25(7):1248-1249.
- [32] Saadoun S, Papadopoulos MC, Davies DC, et al. Increased aquaporin 1 water channel expression in human brain tumours [J]. Br J Cancer, 2002, 87(6):621-623.
- [33] Campbell SC. Advances in angiogenesis research: relevance to urological oncology [J]. J Urol, 1997, 158(5):1663-1674.
- [34] Sims DE. Diversity within pericytes [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2000, 27(10):842-846.
- [35] 王洵, 唐罗生, 唐朝, 等. 半导体激光诱导大鼠脉络膜新生血管模型的建立 [J]. 中国现代医学杂志, 2005, 15(9):1326-1329.
- [36] Jackson MW, Bentel JM, Tilley WD. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in prostate cancer and benign prostatic hyperplasia [J]. J Urol, 1997, 157(6):2323-2328.
- [37] Masahide F, Yoriko N, Masanori F, et al. Altered expression of aquaporins 1 and 4 coincides with neurodegenerative events in retinas of spontaneously diabetic Torii rats [J]. Experimental Eye Research, 2010, 90(1):17-25.
- [38] Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, et al. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease [J]. Diabetes, 2006, 55(9):2401-2411.
- [39] Chihara E, Matsuoka T, Ogura Y, et al. Retinal nerve fiber layer defect as an early manifestation of diabetic retinopathy [J]. Ophthalmology, 1993, 100(8):1147-1151.
- [40] Ozdek S, Lonneville YH, Onol M, et al. Assessment of nerve fiber layer in diabetic patients with scanning laser polarimetry [J]. Eye (Lond), 2002, 16(6):761-765.
- [41] Tomassoni D, Bramanti V, Amenta F. Expression of aquaporins 1 and 4 in the brain of spontaneously hypertensive rats [J]. Brain Res, 2010, 1325:155-163.
- [42] Tait MJ, Saadoun S, Bell BA, et al. Water movements in the brain: role of aquaporins [J]. Trends Neurosci, 2008, 31(1):37-43.
- [43] Eric MC, Harald S. MAPK Induces AQP1 expression in astrocytes following Injury [J]. Glia, 2010, 58(2):209-217.
- [44] Patil RV, Saito I, Yang X, et al. Expression of aquaporins in the rat ocular tissue [J]. Exp Eye Res, 1997, 64(2):203-209.
- [45] Hamann S, Zeuthen T, La Cour M, et al. Aquaporin in complex tissues: distribution of aquaporins 1-5 in human and rat eye [J]. Am J Physiol, 1998, 274(5 Pt 1):1332-1345.

(收稿日期:2014-08-22;修回日期:2015-02-05)

(本文编辑:齐名)