

中药配伍组分改善糖尿病血管病变大兔氧化应激损伤的机理研究

相田园 靳冰 宋芊 高普 宋光熠 孙其伟 刘征堂

【摘要】 目的 观测中药配伍组分(40%麦冬多糖,30%黄连生物碱,30%三七总皂苷)对糖尿病血管病变(diabetic angiopathies,DA)模型大兔氧化应激损伤的影响。**方法** 采用四氧嘧啶静脉推注配合腹主动脉内膜球囊损伤术诱导大兔的DA模型,予中药配伍组分高、中、低剂量组及辛伐他汀组干预。**结果** 中药配伍组分对空腹血糖(fasting blood glucose,FBG)、晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products,AGEs)明显降低作用,与模型组比较差异有统计学意义($P<0.05$),而辛伐他汀组无明显降低FBG、AGEs的作用($P>0.05$);此外中药配伍组分及辛伐他汀组对DA模型大兔的一氧化氮(nitrogen oxide,NO)、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase,NOS)、丙二醛(malondialdehyde,MDA)均有降低作用,对超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GSH-Px)有升高作用,与模型组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 中药配伍组分对FBG、AGEs、NO、NOS、MDA有抑制作用,可增加SOD、GSH-Px活性,有效地干预DA模型大兔的蛋白非酶糖基化的进程,减轻氧化应激反应造成的损伤。

【关键词】 中药配伍组分; 糖尿病血管病变; 氧化应激损伤; 机理研究

【中图分类号】 R285.5 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.03.008

Research of mechanism on traditional Chinese medicine composition to improve diabetic angiopathies oxidative stress injury in rabbits XIANG Tian-yuan, JIN Bing, SONG Qian, et al. Xi Yuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 10091, China

Corresponding author: JIN Bing, E-mail: ordnec@126.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of traditional Chinese medicine composition (40% Ophiopogon japonicus polysaccharide, 30% huanglian alkalis, 30% Panax notoginseng saponins) (TCMC) to improve diabetic angiopathies oxidative stress injury in rabbits. **Methods** DA rabbits were established by alloxan intravenous injection with abdominal aorta intima balloon injury, then intervened by TCMC of high, medium, low dose or simvastatin respectively. **Results** Compared with model group, TCMC could inhibit the content of fasting blood glucose (FBG), advanced glycation end products (AGEs) in the blood ($P<0.05$) but simvastatin could not ($P>0.05$). TCMC and simvastatin could inhibit the content of nitrogen oxide (NO), nitric oxide synthase (NOS), malondialdehyde (MDA) but activate superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-PX) in the blood serum ($P<0.05$), and there was significant difference compared with model group ($P<0.05$). **Conclusion** TCMC has inhibition on FBG, AGEs, NO, NOS, MDA and could activate SOD, GSH-Px, which led to intervention on the process of protein non enzymatic glycosylation of the DA model and improvement on diabetic angiopathies oxidative stress injury.

【Key Words】 Traditional Chinese medicine composition; Diabetic angiopathies; Oxidative stress; Mechanism

基金项目: 国家自然科学基金(81374026); 第55批中国博士后科学基金(2014M551000)

作者单位: 100091 北京, 中国中医科学院西苑医院老年病科[相田园(博士研究生)、靳冰、宋芊、高普、孙其伟、刘征堂]; 辽宁省基础医学研究所(宋光熠)

作者简介: 相田园(1984-), 女, 2013级在读博士研究生, 主治医师。研究方向: 中医老年病。E-mail: xiang-tianyuan54@163.com

通讯作者: 靳冰(1973-), 硕士, 副主任医师, 中国药膳协会药材食材专业委员会委员。研究方向: 中医老年病学。E-mail: lordnec@126.com

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一组由于胰岛素分泌缺陷和(或)胰岛素作用障碍所致的以高血糖为特征的代谢性疾病,持续高血糖与长期代谢紊乱等可导致心、脑等大血管及肾脏、视网膜、皮肤等微血管病变^[1]。糖尿病血管病变(diabetic angiopathies, DA)是临床常见的糖尿病并发症之一,也是导致患者伤残、死亡的主要原因之一^[2]。英国一项前瞻性糖尿病研究(UKPDS)证实新诊断的 2 型糖尿病患者发病后的第 9 年,大血管与微血管并发症发生率分别为 20% 和 9%,且大血管病变占所有死因的 59%^[3],为患者的生命和生活质量带来极大危害。

DA 的发病机制及其与糖尿病代谢紊乱之间的关系尚未完全明了,目前的研究表明可能与遗传易感性、肥胖、高血糖诱导性损伤、晚期糖基化终产物途径、氧化应激损伤、多元醇代谢旁路、脂代谢紊乱、内皮功能紊乱等多种因素有关^[4]。本研究采用四氧嘧啶静脉推注配合腹主动脉内膜球囊损伤术诱导大兔的 DA 模型,观测中药配伍组分(40% 麦冬多糖、30% 黄连生物碱、30% 三七总皂苷)对 DA 模型大兔高血糖诱导性损伤、晚期糖基化终末产物途径、氧化应激损伤的影响,以探讨中药配伍组分治疗 DA 的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 动物 雄性纯种新西兰大白兔 85 只,体重(2.5±0.3)kg,由辽宁长生生物技术有限公司提供。实验动物许可证为辽宁省科学技术厅签发,许可证号:SCXK(辽)2010-0001,购入后正常饲养 7 天,饲料由辽宁长生生物技术有限公司提供。单笼喂养,温度(22±2)℃、湿度(70±5)%,自由饮食,实验前适应性喂养 1 周。

1.1.2 药物 中药配伍组分(40% 麦冬多糖、30% 黄连生物碱、30% 三七总皂苷),麦冬多糖、黄连生物碱(北京阜康仁生物制药科技有限公司),三七总皂苷(北京同仁堂制药有限公司);辛伐他汀 20 mg(杭州默沙东制药有限公司,批号:140213);四氧嘧啶(BDH Limited Poole England,批号:5272460J)。

1.1.3 主要试剂 生化指标试剂盒及一抗、二抗试剂盒(南京建成生物工程研究所);血糖检测使用三诺 SXT-1 快速血糖测试仪及快速血糖测试条。

1.1.4 主要仪器 UV-1801 紫外/可见分光光度计

(北京北分瑞利分析仪器(集团)公司生产);318C 酶标仪(上海三科仪器有限公司生产)。

1.2 模型制备及分组

雄性新西兰大白兔适应性喂养 1 周后,耳缘静脉抽血检测空腹血糖。随机取 10 只作为空白对照组,其余 75 大兔耳缘静脉推注无菌生理盐水配制的 5% 四氧嘧啶 100 mg/(kg·bw),死亡 8 只;72 小时后测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)选取 13.5 mmol/L≤FBG≤23.5 mmol/L 大兔,不符合上述血糖标准者 7 只剔除。剩余 60 只随机分为 5 个实验组,每组 12 只,分别为:(1)中药组分高剂量组;(2)中药组分中剂量组;(3)中药组分低剂量组;(4)辛伐他汀 20 mg 对照组;(5)模型对照组。实验组开始喂含 2% 胆固醇、0.5% 胆酸和 5% 猪油的高脂饲料 30 g/(kg·d),空白对照组喂食普通饲料 30 g/(kg·d),每只分 4 餐喂养。实验组开始灌胃,用药剂量参照《药理学实验教程》^[5],具体剂量为中药配伍组分高剂量组 450 mg/(kg·d)、中剂量组 150 mg/(kg·d)、低剂量组 50 mg/(kg·d);对照组予辛伐他汀 0.8 mg/(kg·d);空白对照组及模型对照组以 10 mL/(kg·d)生理盐水灌胃;均为 2 次/天。1 周后用实验各组在 40 mg/(kg·bw)戊巴比妥钠麻醉下用(3.5~4.0)mm×(8~12)mm 球囊导管行腹主动脉内膜球囊损伤术^[6],术后继续以上述饲料及药物喂养 10 周。记录兔的活动状态、毛色、精神状态、饮食、二便情况。每 2 周检测 FBG 一次,每周称量体重并调整给药剂量。

1.3 检测指标及方法

给药结束后,在处死前空腹 12 小时,取耳静脉血,并分离血清。实验结束时,将各组兔子麻醉后处死,由腹腔往上剪开至胸腔,以胸腔撑开器撑开肋骨,将兔心脏小心剪下,放入预冷 PBS 中清洗干净后,剪除心脏上残余之脂肪及血管,以拭镜纸轻轻将水分吸干剪去左右心房及右心室,留取左心室组织,10% 组织匀浆后,3000 rmp 离心 15 分钟,取上清液,检测相关指标。

1.3.1 糖基化终末产物相关指标 检测给药前后的 FBG、糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)。

1.3.2 氧化应激相关指标 血浆一氧化氮(nitrogen oxide, NO)、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)、丙二醛(malondialdehyde, MAD)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘

胱过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)。

1.4 统计学处理

采用统计软件 SPSS 17.0 进行统计分析,数据用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较应用单因素方差分析(one-way ANOVA),两组间比较采用 LSD 法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中药配伍组分对血糖相关指标的影响

给药前,中药配伍组分高、中、低剂量组及辛伐他汀组 FBG 与模型组比较,没有明显统计学差异 ($P>0.05$),表明给药前实验各组 FBG 在同一基线水平,具有可比性;而空白对照组的 FBG 与模型组比较,差异有统计学意义 ($P<0.01$),表明模型组 FBG 达到造模标准。连续给药 10 周后,中药配伍组分高、中、低剂量组对糖尿病大兔的 FBG、AGEs 均有降低作用,显著低于模型组 ($P<0.05$);而辛伐他汀组与模型组比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 1。

表 1 中药配伍组分对糖尿病大兔 FBG、AGEs 的影响($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | 给药前 FBG (mmol/L) | 给药后 FBG (mmol/L) | AGEs (mmol/L) |
|----------|----|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 模型对照组 | 10 | 18.52±3.31 | 17.85±3.78 | 413.7±73.6 |
| 空白对照组 | 10 | 5.51±0.39 ^a | 5.42±0.38 ^a | 259.4±43.4 ^a |
| 中药组分高剂量组 | 11 | 19.13±4.22 | 10.57±3.47 ^a | 283.8±51.5 ^a |
| 中药组分中剂量组 | 11 | 18.85±3.54 | 12.84±3.79 ^a | 331.9±62.7 ^a |
| 中药组分低剂量组 | 10 | 18.44±3.56 | 13.57±4.23 ^b | 367.3±60.4 ^b |
| 辛伐他汀对照组 | 11 | 18.59±3.66 | 16.38±4.49 | 386.1±69.9 |

注:与模型对照组比较,^a $P<0.01$,^b $P<0.05$ 。

2.2 中药配伍组分对氧化应激相关指标的影响

模型组 SOD、GSH-Px 均低于空白组,NO、NOS、MDA 均高于空白组,差异有统计学意义 ($P<0.01$)。给药后,中药配伍组分高、中剂量组及辛伐他汀组对糖尿病大兔的 SOD、GSH-Px 均有升高作用,对

NO、NOS、MDA 有降低作用,与模型组比较,差异有统计学意义 ($P<0.01$);低剂量组对 GSH-Px 有升高作用,对 NOS 有降低作用,与模型组比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 2。

3 讨论

DA 以高血糖的诱导性损伤为主要特征^[7],一旦高血糖达到临床诊断标准,持续慢性的高血糖状态便加速了糖尿病微血管和大血管病变的发展恶化,并可以通过激活多种途径发挥作用,主要包括晚期糖化终产物途径^[8]、氧化应激损伤^[9]、多元醇通路等途径^[10]。AGEs 是由蛋白质、脂质和核酸在高血糖和(或)氧化应激的条件下,通过 Maillard 反应生成的非酶糖基化的稳定复合物。AGEs 一方面可以直接破坏细胞及基质间的连接和相互作用,影响血管壁和基底膜的完整性,影响器官组织的结构和功能;另一方面 AGEs 与血管内皮细胞、巨噬细胞、血管平滑肌细胞、系膜细胞等细胞膜上的特异糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)结合,RAGE 作为一个信号转导受体,激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPK)及细胞核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)信号通路(细胞增殖与炎症)、Ras 通路(应激和细胞凋亡)、Rac/Cdc42 通路(细胞生长和运动)以及 Jak/Stat 通路(基因表达调控),促进细胞增殖,增加血管通透性,引起巨噬细胞迁移,刺激内皮素的形成,增加 IV 型胶原、蛋白聚糖及纤维的合成,导致细胞外基质扩张、血管基底膜增厚、微血管通透性增加、甚至微血管闭塞等糖尿病微血管病变^[11]。因此控制高血糖和减少 AGEs、AGEs-RAGE 的形成是改善 DA 病变的重要途径。

此外,AGEs 形成过程中的分子重排、AGEs-RAGE 相互作用的过程也可通过多种机制使活性氧基团产生增多而参与氧化应激损伤^[12]。2004 年在美国召开的糖尿病学会(American diabetes association,

表 2 中药配伍组分对糖尿病大兔 NO、NOS、MDA、SOD、GSH-Px 的影响($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | SOD(U/mL) | GSH-Px(U/mL) | MDA(mmol/L) | NO(μ mol/L) | NOS(U/mL) |
|----------|----|---------------------------|---------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| 模型对照组 | 10 | 683.4±113.5 | 813.8±140.8 | 15.4 ±2.82 | 11.3 ±2.40 | 37.9±4.50 |
| 空白对照组 | 10 | 1125.6±217.2 ^a | 1231.1±212.0 ^a | 8.53±1.05 ^a | 7.15±1.62 ^a | 14.7±3.24 ^a |
| 中药组分高剂量组 | 11 | 959.1±154.2 ^a | 1126.3±103.7 ^a | 9.82±2.16 ^a | 8.14±2.87 ^a | 19.2±3.15 ^a |
| 中药组分中剂量组 | 11 | 867.7±133.4 ^a | 1025.5±123.9 ^a | 11.7 ±2.59 ^a | 9.38±2.82 ^a | 24.8±2.74 ^a |
| 中药组分低剂量组 | 10 | 795.8±124.3 | 985.4±114.3 ^b | 12.5 ±2.42 | 10.3 ±2.12 | 28.9±6.42 ^b |
| 辛伐他汀对照组 | 11 | 975.9±146.6 ^a | 1145.2±141.9 ^a | 9.15±2.51 ^a | 9.01±6.46 ^a | 16.7±6.91 ^a |

注:与模型对照组比较,^a $P<0.01$,^b $P<0.05$

ADA)年会中, Brownlee^[13]提出了氧化应激是糖尿病并发症的统一机制学说,其中 SOD、GSH-Px、MDA、NO、NOS 等在糖尿病血管并发症中起着重要的作用。SOD 是广泛存在于生物体内的一类金属蛋白酶,其活性可反映体内抗氧化能力,根据其所含金属辅基不同可以分为三类,其中 Cu、Zn-SOD 是活性氧清除过程中第一个发挥作用的抗氧化酶^[14],可以同 GSH-Px 及过氧化物酶一起彻底清除耗氧过程中产生的超氧自由基和 H₂O₂ 等有害物质,对抗和阻断自由基对细胞造成的损伤,修复损伤的细胞。GSH 是机体抗氧化应激损伤的重要组成部分,主要通过 GSH-Px 及谷胱甘肽-S 转移酶催化,对各种电子化合物及过氧化物的解毒起到重要作用,当细胞内 GSH、GSH-Px 总量下降,线粒体摄取其含量减少时,可加重氧化应激损伤^[15]。MDA 是膜脂质降解产生的代谢产物,用来反映脂质过氧化的指标,其含量的变化间接反映组织中氧自由基含量的变化^[16]。NO 是一个具有广泛生理活性的小分子,可由一氧化氮合酶 NOS 催化 L-精氨酸与氧分子经多步氧化还原反应生成, NOS 表达上调进而导致 NO 释放的增加是 DA 早期发病机制的主要因素之一^[17]。

中医理论认为 DA 的发病是在先天禀赋不足、后天饮食不节、外感六淫,内伤七情等多种因素参与下,引发机体燥热内盛,阴津耗伤,血流滞涩,黏滞不畅而成消渴病及其并发症,其主要病机为阴虚燥热兼有血瘀。根据这一理论,本研究依据 DA 中医学现代研究进展,结合传统的药性药效理论,以黄连生物碱、麦冬多糖、三七总皂苷组成中药配伍组分,以滋阴清热、活血祛瘀,与病机相吻合。黄连性苦、寒,具有清热燥湿,泻火解毒的功效,黄连生物碱是黄连的主要成分,可降低体内胰高血糖素水平,促进胰岛 B 细胞再生与功能恢复,抑制肝脏糖原异生及醛糖还原酶,促进外周组织对葡萄糖的酵解,增强胰岛素的敏感性,从而发挥降糖机制^[18],此外还可以通过减少 AGEs 及 AGEs-RAGE 的形成,降低 MDA 含量提高 SOD 活性,抑制 P38-MAPK 通道等改善氧化应激损伤^[19]。麦冬性微寒,具有养阴生津,润肺清心的功效;其有效成分为麦冬多糖,具有降低血糖、增强胰岛素的敏感性的作用,其作用机制可能与其促进脂肪细胞高表达瘦素、脂联素因子及抑制肿瘤坏死因子-α、抵抗素等有关,还可对损伤的胰岛 B 细胞有修复重用^[20];且麦冬多糖还具有抗

衰老、抗过敏、抗氧化应激、增强免疫力的作用,可降低血清 MDA 含量、增加 SOD 活性,有效改善氧化应激对于皮肤、血管、脏器等造成的损伤^[21]。三七,性温味甘、微苦,有散瘀止血,消肿定痛之功;现代药理学研究表明,三七的主要成分三七总皂苷能改善外周血 T 淋巴细胞亚群,明显抑制 NF-κB 的活性,阻止或下调病理因素刺激下内皮细胞 ICAM-1、VCAM-1 的激活和表达,减少中性粒细胞与血管内皮细胞之间的黏附反应,有效抑制 NO、NOS、MDA,增强 SOD、GSH-Px,具有改善微循环、保护组织抗氧化能力、影响自由基生成、抗炎症、抗凝、增强免疫力、延缓衰老等药理作用^[22-23]。

本研究结果显示:连续给药 10 周后,中药配伍组分与辛伐他汀组比较,可明显降低空腹血糖及血清中糖基化终末产物含量,减轻了高血糖及 AGEs、AGEs-RAGE 引发的一系列细胞外基质扩张、血管基底膜增厚、微血管通透性增加、甚至微血管闭塞等病变;对 NO、NOS、MDA 有抑制作用,可增加 SOD、GSH-Px 活性,能有效减轻氧化应激反应造成内皮细胞、血管及微血管、脏器组织的损伤,其高、中剂量组疗效更佳,有效地干预 DA 模型大兔的蛋白非酶糖基化的进程,为其治疗 DA 并发症提供科学依据。

参 考 文 献

- [1] Myat Thu Thu Win, Yasuhiko Yamamoto Regulation of RAGE for Attenuating Progression of Diabetic Vascular Complications [J]. *Experimental Diabetes Research*, 2012, (16): 1-8.
- [2] Mao YP, Ramkumar M, Zhang SG, et al. MicroRNAs as Pharmacological targets in diabetes *Pharmacol [J]. Res*, 2013, (75): 37-47.
- [3] Irene M Stratton, Amanda Adler, H Andrew W Neil, et al. 2 型糖尿病病人血糖与大血管和微血管并发症的关系 (UKPDS35) 前瞻性观察研究 [J]. *英国医学杂志 (中文版)*, 2001, 4(3): 167-172.
- [4] 闫双群,肖乐. 糖尿病血管病变的分子机制研究进展 [J]. *陕西医学杂志*, 2014, 43(12): 1685-1686.
- [5] 叶春玲,钟玲. 药理学实验教程 [M]. 赣州: 赣南大学出版社, 2007: 11-15.
- [6] 高玲,陈琴,康丽娜,等. 糖尿病和非糖尿病动脉粥样硬化兔模型的建立 [J]. *中国实验动物学报*, 2007, 15(3): 179-182.
- [7] Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications [J]. *Diabetes*, 2014, (47): 859-866.
- [8] 邱被冰,李卫萍. 糖基化终末产物及其受体对糖尿病动脉粥样硬化的作用及机制研究进展 [J]. *医学临床研究*, 2014, 31(10): 2071-2074.
- [9] 龙艳,苏珂. 血糖波动与氧化应激对 2 型糖尿病微血管病变

- 的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(2): 147-150.
- [10] Koch M, Chitayat S, Dattio BM, et al. Structural basis for ligand recognition and activation of RAGE[J]. Structure, 2010, (18): 1342-1352.
- [11] 李菁, 黄东辉, 唐先格, 等. 氧化应激和糖基化终末产物在 2 型糖尿病心肌病变中的作用及其相关性[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(4): 547-550.
- [12] 常利民, 董佳生. 糖尿病氧化应激反应增强的机制及缺血再灌注对微循环的影响[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2007, 3(5): 296-298.
- [13] Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism[J]. Diabetes, 2005, 54(6): 1615-1625.
- [14] Soulere L, Bernard J. Design, solid phase synthesis and evaluation of cationic ferrocenyl peptide bioconjugates as potential anti-oxidant enzyme mimics[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19(4): 1173-1176.
- [15] Alessandra Fratemalea. GSH and analogs in antiviral therapy[J]. Mol Aspects Med, 2009, 30(1-2): 99-110.
- [16] 郭志芹, 贾文魁, 郭亚, 等. 糖痹宁颗粒治疗糖尿病周围神经病变临床疗效及其对机体氧化应激的影响[J]. 中国现代医生, 2015, 53(10): 126-129.
- [17] 陈肖, 王栋栋, 魏彤, 等. 黄芩总皂苷对高糖诱导的大鼠肾小球系膜细胞增殖及 iNOS/NO 表达的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(1): 49-51.
- [18] 李晓苗, 王海军, 李源, 等. 黄连素降糖作用机制研究进展[J]. 陕西医学杂志, 2012, 41(11): 1547-1549.
- [19] 李航, 骆英, 熊景, 等. 盐酸小檗碱治疗糖尿病肾病的临床和实验研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(12): 1714-1717.
- [20] 陈莉, 何立英, 金鑫, 等. 麦冬多糖对脂肪细胞胰岛素敏感性的作用机制[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2013, 22(1): 5-8.
- [21] 陆洪军, 宋丽娜, 付天佐, 等. 麦冬多糖对亚急性衰老小鼠皮肤组织衰老程度的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(8): 2160-2162.
- [22] 李玉卿, 朱月春, 赵文娟, 等. 三七总皂苷免疫调节作用研究进展[J]. 云南中医中药杂志, 2015, 36(6): 96-98.
- [23] 王鑫丽, 农祥. 三七总皂苷的药理作用及其抗皮肤光老化的作用机制[J]. 皮肤病与性病, 2015, 37(3): 151-153.

(收稿日期: 2015-09-09)

(本文编辑: 董历华)