

骨肉瘤高相关性长链非编码 RNA 基因家族的研究进展

刘昊阳 徐宁 闫峰 徐佳元 田记超 杨卫良

摘要 近年来大量研究表明,长链非编码 RNA(LncRNA)与骨肉瘤等多种肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移高度相关。LncRNA 不仅可以差异性调控肿瘤细胞的基因表型,而且能够参与其蛋白合成并调控相关分子通道。深入研究 LncRNA 有助于获得更精准的骨肉瘤治疗方案。多数 LncRNA 基因家族成员均有促进骨肉瘤发展的作用,其中核仁小分子 RNA 宿主基因、叉头框基因和同源异型基因等基因家族的作用尤为显著。该文对近年相关研究进展作一综述。

关键词 骨肉瘤;长链非编码 RNA;基因家族;增殖侵袭

DOI: 10.3969/j.issn.1673-7083.2020.05.008

骨肉瘤是一种常见的预后极差的结缔组织恶性肿瘤,好发于骨骼尚未发育完全的青少年,其转移扩散能力强,保肢率低^[1]。在骨肉瘤中,成骨细胞性骨肉瘤最为多见。这种恶变的结缔组织以高度矿化为特征,其中的类骨质富含多核细胞,因此很可能发生异型性改变^[2]。近 20 年来,有关骨肉瘤治疗及预后的研究进入瓶颈期,骨肉瘤患者 5 年生存率仍未超过 70%^[3]。因此,阐明该病发生和发展的分子机制,并尽可能确定更合适的治疗方案,十分必要。大量基因分子水平的研究均证实,长链非编码 RNA(LncRNA)与多种肿瘤的发展演变有关,可能的作用机制如下:①维持肿瘤细胞生长增殖功能,抑制肿瘤细胞凋亡;②协助肿瘤细胞躲避生长抑制因子;③保证肿瘤细胞连续复制;④促进肿瘤细胞转移和侵袭;⑤诱导组织局部毛细血管生成^[4]。随着越来越多与骨肉瘤相关的 LncRNA 被发现,核仁小分子 RNA 宿主基因(SNHG)、叉头框基因(FOX)和同源异型基因(HOX)等基因家族的作用也越来越受到关注和重视。

1 SNHG 基因

1.1 SNHG1

Deng 等^[5]研究发现,SNHG1 在骨肉瘤组织中

过表达,而微 RNA miR-101-3p 是 SNHG1 的靶点,两者相互抑制。miR-101-3p 还可抑制 Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 (ROCK)1。当 SNHG1 下调 miR-101-3p 时,ROCK1 表达上调,ROCK1 表达可提升肌球蛋白轻链磷酸化水平,增加肌动蛋白和肌球蛋白的收缩力,促使细胞迁移^[6]。抑制 SNHG1 可使肿瘤细胞周期维持在 G0/G1 期,诱导肿瘤细胞凋亡,从而降低骨肉瘤细胞的整体生存能力。促进 SNHG1 表达则可失活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号转导通路,并激活上皮-间质转化(EMT),从而增强细胞异质性改变,并增强骨肉瘤细胞的增殖能力和侵袭性。

1.2 SNHG3

RAB22A 是 RAS 基因家族中的一员,其扩增或过表达均可促进肿瘤细胞的增殖和迁移。Zheng 等^[7]研究发现,SNHG3 和 RAB22A 在骨肉瘤中可协同过表达,且两者均可与 miR-151a-3p 结合,而 miR-151a-3p 对 RAB22A 表达具有抑制作用,从而间接抑制 SNHG3 的表达。反之,SNHG3 高表达并使 RAB22A 表达增高可抑制 miR-151a-3p 的功能,从而提升骨肉瘤细胞的侵袭性和迁移潜能。

1.3 SNHG5

Ju 等^[8]研究发现,SNHG5 在骨肉瘤中过表达,下调 SNHG5 可激活裂解的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(Caspase)-3、裂解的 Caspase-9 和聚腺苷二磷酸核糖聚合酶等,从而抑制骨肉瘤细胞增殖并诱导其凋亡。通常认为,EMT 典型特征是钙粘蛋白高表达而波形蛋白和 β -连环蛋白低表达,由此促进肿瘤

基金项目:黑龙江省自然科学基金(H2018036)

作者单位:150000, 哈尔滨医科大学(刘昊阳、田记超);
150000, 哈尔滨医科大学附属第一医院骨科二科(徐宁、闫峰、徐佳元、杨卫良)

通信作者:杨卫良 E-mail: yangweiliang.good@163.com

细胞迁移和侵袭。SNHG5与钙粘蛋白表达增加及波形蛋白和 β -连环蛋白表达减少有关,可间接促进EMT。下调SNHG5表达可抑制EMT,从而控制骨肉瘤发展。该研究还发现,miR-212-3p在骨肉瘤组织中表达明显下降。miR-212-3p可与SNHG5结合并降低其活性,miR-212-3p模拟物则具有抑制pcDNA-SNHG5转录的作用。另有研究表明,SNHG5作为miR-26a的海绵体,可促进肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移及其由G1期向S期转变,并通过miR-26a激活ROCK1信号转导通路,进一步增强肿瘤细胞侵袭能力^[9]。

1.4 SNHG6

Ruan等^[10]研究发现,SNHG6在骨肉瘤中明显过表达,沉默SNHG6可使肿瘤细胞周期停滞于G0/G1期。p21、kruppel样转录因子(KLF)2等表达均与SNHG6呈负相关,而具有促进细胞增殖作用的细胞周期蛋白(Cyclin)D1表达与SNHG6正相关。因此,SNHG6对骨肉瘤细胞的影响可能与p21、KLF2及CyclinD1有关,但详细分子机制尚不清楚。

SNHG6可抑制细胞自噬并促进骨肉瘤细胞增殖,从而减少细胞凋亡。转录激活因子(ATF)3是一种自噬相关蛋白,Caspase-3则是促进细胞凋亡的重要调控因子,两者在下游信号表达过程中均可被自噬激活激酶(ULK)1正向调控。ULK1是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,不仅是启动自噬的关键因子,也是miR-26a-5p的靶蛋白。Zhu等^[11]研究发现,miR-26a-5p表达上调可提升ULK1水平,而SNHG6表达上调则可降低ULK1水平,因此推测SNHG6与miR-26a-5p表达呈负相关。对SNHG6进行短干扰RNA(siRNA)沉默处理后,Caspase-3表达明显升高,提示SNHG6具有抑制Caspase-3促细胞凋亡的功能;同时,SNHG6沉默后ATF3表达明显上调,提示ATF3可能同时参与抑制SNHG6,且同时受miR-26a-5p/ULK1轴调控。SNHG6通过抑制miR-26a-5p减低ULK1表达,从而降低Caspase-3和ATF3的功能,并促进细胞侵袭、增殖和迁移。

1.5 SNHG7

Zhang等^[12]研究发现,SNHG7在骨肉瘤组织中表达明显增高,沉默SNHG7可使骨肉瘤细胞增殖受抑制,并使细胞周期阻滞于G0/G1期。该研究通过RNA免疫沉淀实验和染色质免疫沉淀实验证

实,SNHG7可与DNA甲基转移酶(DNMT)1稳定结合并抑制p53表达,沉默SNHG7可使p53在U2OS细胞株中过表达,具有部分逆转SNHG7促进细胞增殖的作用。

1.6 SNHG12

Xu等^[13]研究发现,SNHG12在骨肉瘤细胞系中过表达,沉默该基因可抑制细胞增殖与迁移。miR-195-5p是SNHG12的靶基因,SNHG12表达下调时miR-195-5p表达升高。沉默SNHG12后,肿瘤组织胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)表达降低,骨肉瘤细胞株MG-63和143B的增殖、侵袭和转移也受到抑制。而IGF1R过表达或miR-195-5p受抑制可提升骨肉瘤细胞株MG-63和143B的细胞迁移能力。SNHG12可通过调控miR-195-5p/IGF1R信号调节肿瘤细胞的增殖和转移。

1.7 SNHG14

Hou等^[14]研究发现,SNHG14在骨肉瘤组织和细胞系中显著上调,下调SNHG14表达不仅可以明显抑制骨肉瘤细胞增殖并诱导其凋亡,而且可以明显抑制细胞迁移和侵袭。SNHG14可与miR-433-3p直接靶向结合,并可对其靶蛋白调控基因FBX22正向调控。FBX22与肿瘤细胞迁移性高度相关。miR-433-3p过表达及FBX22表达下调均可明显抑制骨肉瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。由此可见,SNHG14可抑制miR-433-3p和上调FBX22表达,从而促进骨肉瘤发展。

1.8 SNHG16

Wang等^[15]的研究显示,SNHG16在骨肉瘤组织中过表达,并通过miR-205和miR-340促进细胞增殖、迁移和侵袭,同时作为内源性竞争RNA抑制miR-1301功能。miR-1301则可通过靶向负向调控B淋巴细胞瘤基因(BCL)9,从而抑制骨肉瘤细胞功能。沉默SNHG16后,BCL9表达受到抑制,骨肉瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力减弱。

1.9 SNHG20

Zhang等^[16]研究发现,SNHG20在骨肉瘤细胞株MG-63中表达最高,而在Saos-2细胞株中表达最低,其表达增加或减少对骨肉瘤细胞生存能力没有影响。下调SNHG20表达可显著抑制MG-63细胞的迁移侵袭能力,上调SNHG20表达则表现相反。促进SNHG20表达可明显降低波形蛋白、锌指E盒结合同源框(ZEB)1和ZEB2的表达,提高钙粘蛋白表达,促进EMT产生。

2 FOX 基因

有研究发现,FOXC2-AS1 可通过诱导 Wnt4 和骨发生形态蛋白(BMP)4 表达促进骨肉瘤细胞增殖和转移^[17]。近期研究发现,FOXC2-AS1 对 MG-63 细胞株的阿霉素耐药程度有影响,抑制 Notch 信号转导通路可增加阿霉素对骨肉瘤细胞的靶向作用,增加细胞药敏性^[18]。张义等^[19]研究发现,FOXC2-AS1 在耐药 MG-63 细胞株中表达明显升高,沉默 FOXC2-AS1 后耐药 MG-63 细胞株对阿霉素的敏感性明显增加,Notch-1 信号转导通路中外源发状分裂相关增强子(Hes)-1、碱性螺旋-环-螺旋(bHLH)转录因子超家族成员 Hey-1 和 Hey-2 等表达水平明显下降,由此推测 FOXC2-AS1 可能靶向作用于 Notch-1 信号转导通路,并参与激活该通路,提升骨肉瘤细胞耐药性,促进细胞增殖。另有研究发现,FOXC2-AS1 及其反义转录本 FOXC2 在阿霉素耐药的骨肉瘤细胞系和组织中均明显上调,转录因子 FOXC2 也可通过诱导经典的 ATP 结合盒转运体(ABC)B1 基因表达,导致阿霉素耐药^[20]。

张浩萌等^[21]研究发现,抑制 FOXD2-AS1 表达可使骨肉瘤增殖转移现象趋向正常。Ren 等^[22]发现,FOXD2-AS1 在骨肉瘤组织和细胞系中表达明显增加,在该基因作用过程中,缺氧诱导因子(HIF)-1 α 与 FOXD2-AS1 上游启动子区域积极结合可增加其信使 RNA 转录和翻译水平,而 FOXD2-AS1 在其下游则使多梳蛋白复合体(PRC)2 的果蝇 *zeste* 基因增强子同源物(EZH)2 与 p21 启动子区域结合,导致 p21 启动子转录沉默,从而加强细胞增殖能力。

FOXP4-AS1 在骨肉瘤组织中过表达。Yang 等^[23]研究发现,FOXP4-AS1 可通过与组蛋白去甲基化酶(LSD)1 和 EZH2 结合,在转录水平上降低大肿瘤抑制因子(LATS)1 表达。LSD1 及 EZH2 与多种肿瘤细胞增殖转移有关,而 LATS1 作为有丝分裂中的丝氨酸/苏氨酸激酶,是 LSD1 和 EZH2 的潜在靶点。LATS1 表达降低后,沉默的 FOXP4-AS1 抑制的细胞增殖功能得以部分恢复。FOXP4-AS1 通过与 LSD1 和 EZH2 结合,下调 LATS1,参与骨肉瘤细胞的增殖。

3 HOX 基因

HOX 基因组是生物体中重要的发育相关基因,其表达可决定细胞的定向分化与增殖。一旦这

些基因发生突变,身体组织细胞就会发生异常改变。该基因组对于骨肉瘤也有调控作用。

3.1 HOXD-AS1

HOXD-AS1 在骨肉瘤组织中高表达,可促进骨肉瘤细胞增殖转移。Gu 等^[24]通过 RNA 免疫沉淀实验发现,HOXD-AS1 可直接与 EZH2 结合,当 HOXD-AS1 沉默时,p15、p16、p21、p27 和 p57 等周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白表达会发生变化。其中 p57 与 HOXD-AS1 呈高度负相关。该研究还通过染色质免疫沉淀实验发现,EZH2 可直接与 p57 启动子区域结合,证实 HOXD-AS1 通过向 p57 启动子区域招募 EZH2 抑制 p57 基因表达。Qu 等^[25]发现,HOXD-AS1 下调可抑制骨肉瘤细胞的增殖能力、集落形成能力以及迁移和侵袭能力,从而增强细胞在 G1 期的周期阻滞和凋亡能力。抑制 HOXD-AS1 表达可显著降低信号传导与转录激活因子(STAT)3、CyclinD1、BCL2、基质金属蛋白酶 2 等靶基因表达,而 STAT3 与多种癌症高度相关。王宁等^[26]研究发现,HOXD-AS1 过表达时,抑癌基因重组人 Runt 相关转录因子(RUNX)3 低表达。HOXD-AS1 既可通过 EZH2 和 STAT3 表达使骨肉瘤细胞增殖,又可通过抑制 RUNX3 表达加速骨肉瘤细胞增殖,其分子机制尚不明确。

3.2 HOXA-AS2

HOXA-AS2 在骨肉瘤细胞中表达明显增强。Wang 等^[27]通过荧光素酶报告基因分析及 RNA 免疫沉淀实验和 RNA 下移分析证实,HOXA-AS2 是 miR-124-3p 在骨肉瘤细胞中的靶基因。既往研究表明^[28-31],miR-124-3p 的前体 miR-124 可作用于受体酪氨酸激酶样孤儿受体(Ror)2、B7 同源蛋白 3、鞘氨醇酶 1 或肿瘤坏死因子受体相关因子 6,从而抑制骨肉瘤增殖。Wang 等^[29]通过实时聚合酶链反应定量分析发现,miR-124-3p 在骨肉瘤中低表达,提示 miR-124-3p 可能具有抑癌作用。该研究还发现,转录因子 E2F3 表达与 HOXA-AS2 呈正相关,在体内外均受 miR-124-3p 负调控,提示 HOXA-AS2 可能通过消减 miR-124-3p 来上调 E2F3。E2F3 表达在骨肉瘤中上调,可加快其发展^[32]。Wang^[33]等经微阵列和生物信息学分析发现,miR-520c-3p 也是骨肉瘤细胞中调控 HOXA-AS2 的 miRNA,但其机制尚不明确。

3.3 HOXA11-AS

HOXA11-AS 在骨肉瘤组织中表达增强。Cao

等^[34]研究发现,HOXA11-AS和miR-125a-5p都可与Rab3D结合,而miR-125a-5p表达与HOXA11-AS、Rab3D负相关。Rab3D是Ras原癌基因家族成员之一,为鸟苷酸结合蛋白。在Rab3D表达下降后,miR-125a-5p表达上调可竞争性抑制HOXA11-AS表达,骨肉瘤细胞的增殖迁移能力明显下降。

4 结语

有关骨肉瘤的研究虽已开展多年,但其临床治疗仍未取得显著进展。尚有许多与骨肉瘤相关的LncRNA基因家族成员未被发现,有待开展进一步的基因水平研究予以解决。在已知的基因家族成员中,大多数以正向诱导方式参与骨肉瘤细胞增殖迁徙,少数则具有延缓骨肉瘤病情进展的作用。基因家族中各个体系均可发挥诸多功能。由此推测,基因家族成员在分子水平上的共通之处可用于监测或靶向诱导某基因家族全体成员的功能,从而使治疗效率进一步提升。鉴于基因密码太过繁杂,相关信息有待进一步研究予以揭示。

参 考 文 献

- [1] 皮益苑,周爽,简鸣,等. LncRNA中miRNA海绵活性与肿瘤的研究进展[J]. 中南医学科学杂志, 2019, 47(3): 230-234.
- [2] Chan LH, Wang W, Yeung W, et al. Hedgehog signaling induces osteosarcoma development through Yap1 and H19 overexpression[J]. *Oncogene*, 2014, 33(40): 4857-4866.
- [3] 刘乙澍,曲国蕃. 长链非编码RNA在骨肉瘤中的研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2019, 33(3): 266-270.
- [4] 孙红,张志奇,傅明. 长链非编码RNA在骨关节炎与骨肿瘤领域的研究进展[J]. 中国骨与关节杂志, 2016, 5(5): 397-400.
- [5] Deng R, Zhang J, Chen J. lncRNA SNHG1 negatively regulates miRNA-101-3p to enhance the expression of ROCK1 and promote cell proliferation, migration and invasion in osteosarcoma[J]. *Int J mol med*, 2019, 43(3): 1157-1166.
- [6] Shi JJ, Michelle S, Yang Y, et al. Disruption of both ROCK1 and ROCK2 genes in cardiomyocytes promotes autophagy and reduces cardiac fibrosis during aging [J]. *FASEB J*, 2019, 33(6): 7348-7362.
- [7] Zheng S, Jiang F, Ge D, et al. LncRNA SNHG3/miRNA-151a-3p/RAB22A axis regulates invasion and migration of osteosarcoma [J]. *Biomed pharmacother*, 2019, 112: 108695.
- [8] Ju C, Zhou R, Sun J, et al. LncRNA SNHG5 promotes the progression of osteosarcoma by sponging the miR-212-3p/SGK3 axis[J]. *Cancer cell int*, 2018, 18: 141.
- [9] Wang Z, Wang Z, Liu J, et al. Long non-coding RNA SNHG5 sponges miR-26a to promote the tumorigenesis of osteosarcoma by targeting ROCK1 [J]. *Biomed pharmacother*, 2018, 107: 598-605.
- [10] Ruan JW, Zheng LL, Hu N, et al. Long noncoding RNA SNHG6 promotes osteosarcoma cell proliferation through regulating p21 and KLF2[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2018, 646: 128-136.
- [11] Zhu X, Yang G, Xu J, et al. Silencing of SNHG6 induced cell autophagy by targeting miR-26a-5p/ULK1 signaling pathway in human osteosarcoma[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 82.
- [12] Zhang GD, Gai PZ, Liao GY, et al. LncRNA SNHG7 participates in osteosarcoma progression by down-regulating p53 via binding to DNMT1[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(9): 3602-3610.
- [13] Xu N, Xu J, Zuo Z, et al. Downregulation of lncRNA SNHG12 reversed IGF1R-induced osteosarcoma metastasis and proliferation by targeting miR-195-5p[J]. *Gene*, 2020, 726: 144145.
- [14] Hou XK, Mao JS. Long noncoding RNA SNHG14 promotes osteosarcoma progression via miR-433-3p/FBXO22 axis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 523(3): 766-772.
- [15] Wang X, Hu K, Chao Y, et al. LncRNA SNHG16 promotes proliferation, migration and invasion of osteosarcoma cells by targeting miR-1301/BCL9 axis[J]. *Biomed pharmacother*, 2019, 114: 108798.
- [16] Zhang J, Ju C, Zhang W, et al. LncRNA SNHG20 is associated with clinical progression and enhances cell migration and invasion in osteosarcoma [J]. *IUBMB life*, 2018, 70(11): 1115-1121.
- [17] Gozo MC, Aspuria PJ, Cheon DJ, et al. Foxc2 induces Wnt4 and Bmp4 expression during muscle regeneration and osteogenesis[J]. *Cell Death Differ*, 2013, 20(8): 1031-1042.
- [18] 余铃,高天,张政佩,等. 阿霉素通过激活 Notch 信号通路促进骨肉瘤细胞干性特性[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(11): 527-531.
- [19] 张义,张擎柱,谷锐,等. lncRNA FOXC2-AS1逆转骨肉瘤细胞对阿霉素耐药性的影响[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, 24(5): 385-390.
- [20] Zhang CL, Zhu KP, Ma XL. Antisense lncRNA FOXC2-AS1 promotes doxorubicin resistance in osteosarcoma by increasing the expression of FOXC2[J]. *Cancer Lett*, 2017, 396: 66-75.
- [21] 张浩萌,王钧,史迪,等. 长链非编码RNA FOXD2-AS1在骨肉瘤细胞中的表达及功能[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(9): 1465-1469.
- [22] Ren Z, Hu Y, Li G, et al. HIF-1 α induced long noncoding RNA FOXD2-AS1 promotes the osteosarcoma through repressing p21 [J]. *Biomed pharmacother*, 2019, 117: 109104.

- [23] Yang L, Ge D, Chen X, et al. FOXP4-AS1 participates in the development and progression of osteosarcoma by downregulating LATS1 via binding to LSD1 and EZH2[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 502(4): 493-500.
- [24] Gu W, Zhang E, Song L, et al. Long noncoding RNA HOXD-AS1 aggravates osteosarcoma carcinogenesis through epigenetically inhibiting p57 via EZH2 [J]. *Biomed pharmacother*, 2018, 106: 890-895.
- [25] Qu Y, Zheng S, Kang M, et al. Knockdown of long non-coding RNA HOXD-AS1 inhibits the progression of osteosarcoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 98: 899-906.
- [26] 王宁, 朴成哲, 孟晓娜. 长链非编码 RNA HOXD-AS1 通过 RUNX3 促进骨肉瘤细胞增殖[J]. *解剖科学进展*, 2018, 24(3): 281-284.
- [27] Wang L, Wang L, Zhang X. Knockdown of lncRNA HOXA-AS2 inhibits viability, migration and invasion of osteosarcoma cells by miR-124-3p/E2F3 [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 10851-10861.
- [28] Zhang C, Hu Y, Wan J, et al. MicroRNA-124 suppresses the migration and invasion of osteosarcoma cells via targeting ROR2-mediated non-canonical Wnt signaling[J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(4): 2195-2201.
- [29] Wang L, Kang FB, Sun N, et al. The tumor suppressor miR-124 inhibits cell proliferation and invasion by targeting B7-H3 in osteosarcoma[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(11): 14939-14947.
- [30] Zhou Y, Han Y, Zhang Z, et al. MicroRNA-124 upregulation inhibits proliferation and invasion of osteosarcoma cells by targeting sphingosine kinase 1 [J]. *Hum Cell*, 2017, 30(1): 30-40.
- [31] Meng Q, Zhang W, Xu X, et al. The effects of TRAF6 on proliferation, apoptosis and invasion in osteosarcoma are regulated by miR-124 [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(5): 2968-2976.
- [32] Ma C, Han J, Dong D, et al. MicroRNA-152 suppresses human osteosarcoma cell proliferation and invasion by targeting E2F transcription factor 3 [J]. *Oncol Res*, 2018, 26(5): 765-773.
- [33] Wang Y, Zhang R, Cheng G, et al. Long non-coding RNA HOXA-AS2 promotes migration and invasion by acting as a ceRNA of miR-520c-3p in osteosarcoma cells [J]. *Cell cycle*, 2018, 17(13): 1637-1648.
- [34] Cao K, Fang Y, Wang H, et al. The lncRNA HOXA11-AS regulates Rab3D expression by sponging miR-125a-5p promoting metastasis of osteosarcoma [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 4505-4518.

(收稿:2020-04-13)

(本文编辑:富饶)