

[文章编号] 1674-8603(2019)04-0218-04

VEGF-C 与口腔鳞状细胞癌淋巴管生成的研究进展

曾柏瑞¹, 吴佳颖¹, 闫一诺¹, 洪筠^{2*}

(1. 中山大学光华口腔医学院, 广东 广州 510055;

2. 中山大学光华口腔医学院·附属口腔医院口腔黏膜科, 广东 广州 510055)

[摘要] 血管内皮生长因子-C(VEGF-C)在口腔鳞状细胞癌(OSCC)中的表达与其恶性生物学行为密切相关,VEGF-C 的表达强弱可作为评估 OSCC 预后的独立因素。本文就 VEGF-C 与 OSCC 淋巴管生成的研究进展作一综述。

[关键词] 血管内皮生长因子-C; 口腔鳞状细胞癌; 淋巴管生成; 淋巴转移

[中图分类号] R781.4 [文献标识码] A [doi] 10.3969/j.issn.1674-8603.2019.04.011

口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)是头颈部常见的恶性肿瘤,约占颌面部恶性肿瘤的 80%,严重威胁人类的健康。近年来,OSCC 的临床发病率日渐升高,虽然可以通过手术、放疗等治疗手段在不同程度上缓解患者的痛苦,但仍存在局部畸形及功能障碍的风险,对患者的身心健康造成严重危害。侵袭转移是 OSCC 致死的主要原因,血管与淋巴管的形成在其中扮演了重要角色。目前已知最主要的淋巴管生长因子为血管内皮生长因子-C(vascular endothelial growth factor-C,VEGF-C)。大量研究表明,原发性肿瘤中 VEGF-C 的表达与肿瘤细胞向局部淋巴结的转移呈正相关^[1],其表达强弱可作为评估肿瘤预后的独立因素^[1-2]。分析 VEGF-C 在 OSCC 中淋巴管生成中的意义,有可能为 OSCC 发病机制和治疗的研究打开新思路。

1 VEGF-C 简介

VEGF-C 由 Joukov 等^[3]以 FMS 相关的酪氨酸激酶 4(Fms-related tyrosine kinase 4,Flt4)亲和层析方法从前列腺癌细胞 PC-3 中分离出,并发现其可以作为酪氨酸化作用的受体—血管内皮生长因子受体 3(vascular endothelial growth factor receptor-3,VEGFR-3)的配体。人 VEGF-C 基因定位于染色体 4q34,其开放阅读框可表达含 419 个氨基酸残基的蛋白,相对分子质量约为 46.9。VEGF-C 属于分泌性蛋白,有前体型和成熟的分泌型两种形式,前体型被胞内前体蛋白转化酶激活并转化为分泌型^[4]。成人 VEGF-C 主要在心脏、胎盘、卵巢及小腺体中表达,少量表达于脑、肝、胸腺及外周血白细胞^[5]。近年来,研究发现 VEGF-C 在牙龈中表达^[6]。

目前发现的 VEGF-C 受体有 VEGFR-2、VEGFR-3 以及神经纤毛蛋白-2(neuropilin-2,NRP-2)。其中 VEGF-C 与 VEGFR-3、NRP-2 结合后,可选择性地诱导淋巴管的增生,并参与间质液的引流,调节免疫功能^[7]与感染及肿瘤转移有关。此外,VEGF-C 还具有调节淋巴内皮的独特功能,可以提高淋巴管通透性,在调节其他内皮通透性方面则与 VEGF 有相同的作用^[8]。VEGF-C 与 VEGFR-2 结合后在体内具有很强的血管生成作用,且较 VEGF 作用持久,在发育的胚胎中 VEGF-C 能促进血管的分化生长^[9]。本文主要讨论 VEGF-C 诱导淋巴管生成的功能。

2 VEGF-C 在肿瘤淋巴管生成中的作用

2.1 肿瘤淋巴管生成机制

肿瘤淋巴管生成的机制较复杂,目前大致有以下五种观点:①肿瘤相关淋巴管由胚胎干细胞经诱导分化为淋巴管内皮细胞,再进一步形成^[10];②肿瘤相关淋巴管可以由血管内皮干细胞转化而来,从循环系统移行并整合到肿瘤相关淋巴管中;③肿瘤相关淋巴管可以由组织中已经存在的淋巴管以“出芽”方式形成;④肿瘤相关淋巴管内皮细胞可以由体内某些细胞直接转变而来,从而形成微淋巴管,例如巨噬细胞在进入组织间质以后,就可以直接转化为淋巴管内皮细胞簇,并与组织中已经存在的淋巴管相连接^[11];⑤肿瘤相关淋巴管内皮细胞可以由某些肿瘤细胞自身转化而来,并进一步形成肿瘤新生淋巴管^[12]。

2.2 VEGF-C 在肿瘤淋巴管生成中的作用

2.2.1 VEGF-C 是淋巴管形成的必要因子 动物实验表明^[13],双等位 VEGF-C 缺失(VEGF-C^{-/-})是胚胎致死的。VEGF-C^{+/-}小鼠出生时是活的,但患有淋巴缺陷和由此导致的淋巴水肿。

基金项目:广东省临床教学基地教学改革研究项目(2018JD012)

* 通信作者:洪筠 E-mail: chinahongyun@163.com

2.2.2 VEGF-C 促进淋巴管的形成 VEGF-C 可以诱导淋巴内皮细胞的增殖、迁移,从而促进新的淋巴管生成。新生的淋巴管与瘤周预先存在的淋巴管相互连通,可能会提高瘤周淋巴管密度,从而增加肿瘤淋巴转移的机会^[14]。

2.2.2 VEGF-C 提高淋巴管的通透性 VEGF-C/VEGFR-3 通路通过激活 Notch/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(serine/threonine protein kinase, AKT) 信号通路^[15],抑制转录因子 SNAI2 的活性来抑制上皮性钙黏蛋白(E-cadherin)的转录,并且能够诱导 E-cadherin 与 β -连环蛋白(β -catenin)复合物的分解,促使 E-cadherin 发生内吞,最终导致细胞间粘附连接损坏,瓦解淋巴管壁的屏障作用,增加其渗透能力,使肿瘤细胞较容易进出淋巴管道^[16]。

2.3 VEGF-C 在肿瘤淋巴管生成中的作用机制

VEGF-C 与 VEGFR-3 结合,引起 VEGFR-3 胞内区酪氨酸残基 Y1230/Y1231 自磷酸化,募集生长因子受体-bound 蛋白(growth factor receptor-bound protein, GRB2),活化细胞外信号相关激酶 1/2(extracellular signal-related kinase 1/2, ERK1/2)和 AKT 信号通路,从而触发丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)级联反应,刺激内皮细胞增生;而 VEGFR-3 酪氨酸残基 Y1063 发生自磷酸化,诱导半胱氨酸的类受体蛋白激酶(cysteine-rich receptor-like kinase, CRK) I/II 募集,活化 c-Jun 氨基末端激酶 1/2(c-Jun N-terminal kinases 1/2, JNK1/2),促使淋巴内皮细胞有丝分裂、增殖,从而使新生淋巴管生成^[17]。进一步研究证明,大鼠肉瘤蛋白(rat sarcoma, Ras)/MAPK/ERK 和磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路在 VEGF-C 与 VEGFR-3 结合后被激活^[18],诱导淋巴管内皮细胞增生、迁移,降低细胞间黏附,提高淋巴管通透性。产生 VEGF-C 的肿瘤细胞更易浸润至淋巴管内,导致肿瘤细胞经淋巴道转移。VEGF-C/VEGFR-3 反应轴与多种肿瘤源性淋巴管生成及转移有关,阻断可抑制肿瘤淋巴管生成^[19]。

NRP-2 既可作为功能完整的独立受体,直接与 VEGF-C 配体识别结合,也可通过提高 VEGFR-3 对 VEGF-C 的反应敏感性来发挥共受体作用^[20]。NRP-2 诱导的大肠癌淋巴管生成不依赖 VEGF-C-VEGFR-3 反应轴,用 VEGF-C 治疗或过表达 VEGFR-3 均不能消除因 NRP-2 表达降低所造成的淋巴管内皮细胞迁移和管腔形成能力的损伤^[21]。

Xu 等^[22]通过实验推测 NRP-2 直接与 VEGF-C 结合的作用是防止尖端细胞停滞和收缩,从而调节淋巴内皮尖端细胞的稳定性。NRP-2 表达增多与多种肿瘤侵袭能力提升,病理分化及预后差密切相关^[23-25]。

3 VEGF-C 在 OSCC 淋巴管生成中的作用

3.1 VEGF-C 在 OSCC 及正常口腔组织中的表达

张莉芹等^[26]的研究发现,正常口腔组织与 OSCC 组织中 VEGF-C mRNA 表达率有显著差异,与 Manar 等^[27]、黄云清等^[28]的研究结果一致,提示 VEGF-C 在 OSCC 的发生发展中具有重要意义。Naruse 等^[29]研究发现,VEGF-C 在 OSCC 癌巢周边细胞,尤其是侵袭前沿的细胞往往表达更加强烈,而癌巢中心细胞表达较弱,可以推断 VEGF-C 的增加是导致 OSCC 细胞侵袭性增加的重要因素。

3.2 VEGF-C 表达与 OSCC 临床分期的关系

黄元清等^[28]研究发现,VEGF-C 蛋白的表达率在 I~II 期 OSCC 中显著低于 III~IV 期 OSCC,与冷其艳^[30]的研究结果相同,但二者的研究结果在数值上差异较大,可能的原因是临床 TMN 分期的标准不同。但 Batsi 等^[31]研究认为,VEGFR-3 的表达与临床分期无关。近年来研究认为,影响 OSCC 预后的主要因素是临床分期,资料提示临床 I 期与 II 期 OSCC 的预后较好,而临床 III 期与 IV 期的预后较差,这提示 VEGF-C 可作为 OSCC 临床分期及预后的指标。同时研究还提示,VEGF-C 在同一个人的不同时期是变动的,随着肿瘤的发展与转移,其表达逐渐升高。这可能与 VEGF-C 可增强肿瘤细胞的侵袭能力^[32],同时增加尿激酶分泌以降解细胞基质有关^[33],最终促进了肿瘤细胞的侵袭和转移。

3.4 VEGF-C 表达与 OSCC 淋巴结转移的关系

Matsui 等^[34]研究发现,VEGF-C 的表达与舌鳞状细胞癌淋巴结转移有明显的正相关性,在可以预测淋巴结转移的因子中,VEGF-C 的相关度最高。Siriwardena 等^[35]研究发现,OSCC 中淋巴结转移组的 VEGF-C 表达水平高于无淋巴结转移组,提示口腔 OSCC 中检测 VEGF-C 的表达情况可作为判断淋巴管转移与预后的指标之一。

4 小结与展望

综上所述,VEGF-C 在 OSCC 中的表达与其恶性生物学行为密切相关,其作为肿瘤淋巴管生成调节因子促进 OSCC 的淋巴管生成,并有促进 OSCC 淋巴管转移的作用。因此,如何降低 OSCC 内 VEGF-C

的表达,从而减少 OSCC 淋巴转移率已成为 OSCC 治疗领域亟待解决的课题之一。

由于肿瘤的淋巴转移是一个早期事件,若能找到具有高度特异性的淋巴管内皮细胞标记物,将有助于在早期发现具有高转移潜能的病例。相关研究在乳腺癌^[36]、胃癌^[2]、膀胱癌^[19]等已经取得了重要进展。

除了早期诊断外,研究 OSCC 淋巴管生成和淋巴转移的分子途径有助于在 OSCC 发展的早期针对肿瘤淋巴管生成进行治疗,阻止 OSCC 淋巴转移,并有望成为 OSCC 治疗的一种新手段。事实上,各种靶向肿瘤淋巴管生成的药物已经在动物模型中使用。这些实验药物包括 VEGF 信号通路的抑制剂,如可溶性 VEGFR-3^[37]和 VEGF-C、VEGFR-3 的中和抗体^[38-39]。VEGFR-2 和 VEGFR-3 的联合抑制可诱导肿瘤相关淋巴管发育的更强有力的阻断^[40]。但是 VEGF-C 的表达是否受到其他上游基因的控制或调节,以及 VEGF-C 是否通过调节其他下游基因促进肿瘤淋巴管生成仍不完全清楚,VEGF-C 在 OSCC 淋巴管生成中是否也存在同样的机制以及其他生长因子及其受体对淋巴管生成和淋巴转移的影响仍需进一步研究。很显然,这是一个具有重大科学意义的领域,希望未来的研究能为 OSCC 提供新的预后指标和治疗方式。

[参 考 文 献]

- [1] Stacker SA, Williams SP, Karnezis T, *et al.* Lymphangiogenesis and lymphatic vessel remodelling in cancer [J/OL]. *Nat Rev Cancer* 2014, 14(3): 159-172 [2019-07-31]. <https://doi.org/10.1038/nrc3677>.
- [2] Petrillo A, Laterza MM, Tirino G, *et al.* Increased circulating levels of vascular endothelial growth factor C can predict outcome in resectable gastric cancer patients [J/OL]. *J Gastrointest Oncol* 2019, 10(2): 314-323 [2019-07-31]. <https://doi.org/10.21037/jgo.2018.12.06>
- [3] Joukov V, Pajusola K, Kaipainen A, *et al.* A novel vascular endothelial growth factor, VEGF-C, is a ligand for the Flt-4(VEGFR-3), and KDR(VEGFR-2) receptor tyrosine kinases [J/OL]. *EMBO J* 1996, 15(2): 290-298 [2019-07-31]. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1996.tb00359.x>.
- [4] Morfoisse F, Renaud E, Hantelys F, *et al.* Role of hypoxia and vascular endothelial growth factors in lymphangiogenesis [J/OL]. *Mol Cell Oncol* 2015, 2(4): e1024821 [2019-07-31]. <https://doi.org/10.1080/23723556.2015.1024821>.
- [5] Chen JC, Chang YW, Hong C, *et al.* The Role of the VEGF-C/VEGFRs Axis in Tumor Progression and Therapy [J/OL]. *Int J Mol Sci* 2013, 14(1): 88-107 [2019-07-31]. <https://doi.org/10.3390/ijms14010088>.
- [6] Bletsas A, Abdalla H, Løes S, *et al.* Lymphatic growth factors are expressed in human gingiva and upregulated in gingival fibroblasts after stimulation [J/OL]. *J Periodontol* 2018, 89: 606-615 [2019-07-31]. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0400>.
- [7] Schwager S, Detmar M. Inflammation and Lymphatic Function [J/OL]. *Front Immunol* 2019, 10: 308 [2019-07-31]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00308>
- [8] 刘刚, 李金源. 血管内皮生长因子与肿瘤生长的关系 [J]. *军医进修学院学报* 2010, 31(01): 93-94.
- [9] 尤晓光, 涂蓉. 血管内皮细胞生长因子的家族成员及作用 [J]. *海南医学院学报* 2008, 4(05): 573-576.
- [10] Choi WW, Lewis MM, Lawson D, *et al.* Angiogenic and lymphangiogenic microvessel density in breast carcinoma: correlation with clinicopathologic parameters and VEGF-family gene expression [J/OL]. *Mod Pathol* 2005, 18(01): 143-152 [2019-07-31]. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800253>.
- [11] Salven P, Mustjoki S, Alitalo K, *et al.* VEGFR-3 and CD133 identify a population of CD34+ lymphatic endothelial precursor cells [J/OL]. *Blood* 2003, 101(1): 168-172 [2019-07-31]. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-03-0755>.
- [12] 白英伟, 田兴松. 骨髓间充质干细胞向淋巴管内皮细胞的分化潜能 [J]. *中国现代普通外科进展* 2011, 14(05): 344-349.
- [13] Zheng W, Aspelund A, Alitalo K. Lymphangiogenic factors, mechanisms, and applications [J/OL]. *J Clin Invest* 2014, 124(3): 878-887 [2019-07-31]. <https://doi.org/10.1172/JCI171603>.
- [14] Hsu MC, Pan MR, Hung WC. Two Birds, One Stone: Double Hits on Tumor Growth and Lymphangiogenesis by Targeting Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 3 [J/OL]. *Cells* 2019, 8(3): E270 [2019-07-31]. <https://doi.org/10.3390/cells8030270>.
- [15] Frias A, Lambies G, Vinas-Castells R, *et al.* A switch in Akt isoforms is required for Notch-induced Snail1 expression and protection from cell death [J/OL]. *Mol Cell Biol* 2015, 36(6): 923-940 [2019-07-31]. <https://doi.org/10.1128/MCB.01074-15>.
- [16] Coon BG, Baeyens N, Han J, *et al.* Intramembrane binding of VE-cadherin to VEGFR2 and VEGFR3 assembles the endothelial mechanosensory complex [J/OL]. *J Cell Biol* 2015, 208(7): 975-986 [2019-07-31]. <https://doi.org/10.1083/jcb.201408103>.
- [17] 陶绍霖, 谭群友. VEGF-C/VEGF-D-VEGFR-3 信号通路在淋巴管生成及肺癌淋巴转移中作用机制的研究进展 [J]. *中华临床医师杂志* 2011, 5(03): 796-799.
- [18] Astin JW, Crosier PS. Lymphatics, Cancer and Zebrafish [J/OL]. *Adv Exp Med Biol* 2016, 916: 199-218 [2019-07-31]. https://doi.org/10.1007/978-3-319-30654-4_9.
- [19] Wu ZS, Ding W, Cai J, *et al.* Communication Of Cancer Cells And Lymphatic Vessels In Cancer: Focus On Bladder Cancer [J/OL]. *Onco Targets Ther* 2019, 12: 8161-8177 [2019-07-31]. <https://doi.org/10.2147/OTT.S219111>
- [20] 王静文, 唐建武. 淋巴管内皮细胞受体研究新进展 [J]. *临床与实验病理学杂志* 2017, 33(02): 186-189.
- [21] Ou J J, Wei X, Peng Y, *et al.* Neuropilin-2 mediates lymphangiogenesis of colorectal carcinoma via a VEGFC/VEGFR3 independent signaling [J/OL]. *Cancer Lett* 2015, 358(2): 200-209 [2019-07-31]. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.12.046>.
- [22] Xu Y, Yuan L, Mak J, *et al.* Neuropilin-2 mediates VEGF-C-in-

- duced lymphatic sprouting together with VEGFR3 [J/OL]. *J Cell Biol* 2010 ,188(1) : 115-130 [2019-07-31]. <https://doi.org/10.1083/jcb.200903137>.
- [23] Puig-Saus C , Rojas LA , Laborda E , *et al.* iRGD tumor-penetrating peptide-modified oncolytic adenovirus shows enhanced tumor transduction , intratumoral dissemination and antitumor efficacy [J/OL]. *Gene Ther* ,2014 ,21(8) : 767-774 [2019-07-31]. <https://doi.org/10.1038/gt.2014.52>.
- [24] Borkowetz A , Froehner M , Rauner M , *et al.* Neuropilin-2 is an independent prognostic factor for shorter cancer-specific survival in patients with acinar adenocarcinoma of the prostate [J/OL]. *Int J Cancer* 2019 [2019-07-31]. <https://doi.org/10.1002/ijc.32679>.
- [25] Oplawski M , Dziobek K , Grabarek B , *et al.* Expression of NRP-1 and NRP-2 in Endometrial Cancer [J/OL]. *Curr Pharm Biotechnol* ,2019 ,20(3) : 254-260 [2019-07-31]. <https://doi.org/10.2174/1389201020-666190219121602>.
- [26] 张莉芹 ,田彩平 ,马世红 ,等. 实时定量 PCR 检测口腔组织中 CD44 mRNA 的表达 [J]. *甘肃医药* ,2014 ,33(09) : 641-644.
- [27] Manar AA , Amina KA , Dalia HE , *et al.* Lymphangiogenesis in oral squamous cell carcinoma: correlation with VEGF-C expression and lymph node metastasis [J/OL]. *Int J Dent* ,2017 ,2017: 7285656 [2019-07-31]. <https://doi.org/10.1155/2017/7285656>.
- [28] 黄元清 ,宋宇峰 ,张建国. 口腔鳞癌中 COX-2、VEGF-C 的表达及其临床意义 [J]. *临床口腔医学杂志* ,2010 ,26(03) : 145-147.
- [29] Naruse T , Yamamoto S , Yamada S , *et al.* Immunohistochemical study of vascular endothelial growth factor-C/vascular endothelial growth factor receptor-3 expression in oral tongue squamous cell carcinoma: correlation with the induction of lymphangiogenesis [J/OL]. *Oncol Lett* ,2015 ,10(4) : 2027-2034 [2019-07-31]. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3565>
- [30] 冷其艳. VEGF-C 及 P27 在 OSCC 中的表达及其意义分析 [D]. 蚌埠医学院 ,2012.
- [31] Batsi O , Giannopoulou I , Nesseris I , *et al.* Immunohistochemical evaluation of cxcl12-cxcr4 axis and vegfr3 expression in primary urothelial cancer and its recurrence [J]. *Anticancer Res* ,2014 ,34(7) : 3537-3542.
- [32] Kudo Y , Ogawa I , Kitajima S , *et al.* Periostin promotes invasion and anchorage-independent growth in the metastatic process of head and neck cancer [J/OL]. *Cancer Res* ,2006 ,66(14) : 6928-6935 [2019-07-31]. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-4540>.
- [33] Min HY , Doyle LV , Vitt CR , *et al.* Urokinase receptor antagonists inhibit angiogenesis and primary tumor growth in syngeneic mice [J]. *Cancer Res* ,1996 ,56(10) : 2428-2433.
- [34] Matsui T , Shigeta T , Umeda M , *et al.* Vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) expression predicts metastasis in tongue cancer [J/OL]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* ,2015 ,120(4) : 436-442 [2019-07-31]. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2015.06.002>.
- [35] Siriwardena BS , Kudo Y , Ogawa I , Udagama MN , *et al.* VEGF-C is associated with lymphatic status and invasion in oral cancer [J/OL]. *J Clin Pathol* ,2008 ,61(1) : 103-108 [2019-07-31]. <https://doi.org/10.1136/jcp.2007.047662>.
- [36] Zajkowska M , Lubowicka E , Fiedorowicz W , *et al.* Human Plasma Levels of VEGF-A , VEGF-C , VEGF-D , their Soluble Receptor-VEGFR-2 and Applicability of these Parameters as Tumor Markers in the Diagnostics of Breast Cancer [J/OL]. *Pathol Oncol Res* 2019 ,25(4) : 1477-1486 [2019-07-31]. <https://doi.org/10.1007/s12253-018-0527-0>.
- [37] Lin J , Lalani AS , Harding TC , *et al.* Inhibition of lymphogenous metastasis using adenoassociated virus-mediated gene transfer of a soluble VEGFR-3 decoy receptor [J/OL]. *Cancer Res* ,2005 ,65(15) : 6901-6909 [2019-07-31]. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-0408>.
- [38] Tvorogov D , Anisimov A , Zheng W , *et al.* Effective suppression of vascular network formation by combination of antibodies blocking VEGFR ligand binding and receptor dimerization [J/OL]. *Cancer Cell* 2010 ,18(6) : 630-640 [2019-07-31]. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.11.001>.
- [39] Pytowski B , Goldman J , Persaud K , *et al.* Complete and specific inhibition of adult lymphatic regeneration by a novel VEGFR-3 neutralizing antibody [J/OL]. *J Natl Cancer Inst* 2015 ,97(1) : 14-21 [2019-07-31]. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji003>.
- [40] Kodera Y , Katanasaka Y , Kitamura Y , *et al.* Sunitinib inhibits lymphatic endothelial cell functions and lymph node metastasis in a breast cancer model through inhibition of vascular endothelial growth factor receptor 3 [J/OL]. *Breast Cancer Res* 2011 ,13: R66 [2019-07-31]. <https://doi.org/10.1186/bcr2903>.

(收稿日期: 2019-07-31)

(本文编辑: 顾建雨)