

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2023-04-030

· 综述 ·  
· REVIEW ·

## 结直肠癌干细胞耐药性相关信号通路研究进展<sup>①</sup>

翟肇锟<sup>②</sup>, 陈旭<sup>③</sup>

(桂林医学院药学院, 广西 桂林 541199)

**摘要** 结直肠癌是世界三大肿瘤之一,化疗是晚期结肠癌治疗的重要手段。结直肠癌的临床治疗中,结直肠癌细胞获得化疗抵抗性是导致化疗失败、癌症进展和死亡的主要因素。而肿瘤干细胞引起的耐药性是化疗失败进而引起转移、复发和死亡的主要因素。但传统的治疗方法并不能完全消除肿瘤干细胞,由于结肠癌干细胞的生长依赖于多种信号通路的相互作用,因此靶向结肠癌干细胞耐药性相关信号通路将成为未来结肠癌治疗的重要研究方向。本文就结直肠癌干细胞耐药性相关的信号通路及抑制剂进行综述,以期为结直肠癌的治疗提供参考。

**关键词:** 结直肠癌;干细胞;耐药性;信号通路;抑制剂

中图分类号:R735.34

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2023)04-0153-06

## Research progress on drug resistance-related signaling pathways of colorectal cancer stem cells<sup>①</sup>

ZHAI Zhaokun<sup>②</sup>, CHEN Xu<sup>③</sup>

(College of Pharmacy, Guilin Medical University, Guilin 541199, China)

**Abstract** Colorectal cancer is one of the three most common tumors in the world, and chemotherapy is an important treatment for advanced colorectal cancer. The acquired resistance of colorectal cancer cells to chemotherapy is the main factor that causes chemotherapy failure and leads to cancer progression and death. The drug resistance caused by tumor stem cells is the main factor that causes the chemotherapy failure, which leads to metastasis, recurrence and death. However, traditional treatment methods cannot completely eliminate the tumor stem cells. Since the growth of colon cancer stem cells depends on the interaction of multiple signaling pathways, targeting the resistance-related signaling pathways of colon cancer stem cells will become an important research direction in the future treatment of colorectal cancer. This article reviews the signaling pathways and the inhibitors related to stem cell drug resistance in colorectal cancer, in order to provide reference for the treatment of colorectal cancer.

**Keywords:** colorectal cancer; stem cell; drug resistance; signal pathway; inhibitor

① 基金项目:国家自然科学基金项目(82002822,81760663)。

② 第一作者简介:翟肇锟,硕士研究生在读,研究方向为临床药学及应用。

③ 通信作者:陈旭, E-mail:1352509249@qq.com。

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是世界三大肿瘤之一,且多见于老年人,男性发病率高于女性<sup>[1]</sup>。结直肠癌的发生与生活方式、遗传、大肠腺瘤等因素密切相关。目前主要采用手术治疗,但术后易复发<sup>[2]</sup>。辅助化疗是指在手术治疗和放射治疗前后应用化疗,达到降低术前原发肿瘤大小和肿瘤分期,杀灭术后残存肿瘤细胞,减少转移和复发,提高治疗效果。结直肠癌的常规化疗包括 5-氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康,或非甾体抗炎药和环氧化酶抑制剂的靶向治疗。手术联合化疗后患者的复发率降低,整体生存率提高<sup>[3]</sup>。然而在结直肠癌的临床治疗中,肿瘤耐药性已经成为化疗失败最终导致转移、复发和死亡的重要因素,而结直肠癌干细胞的耐药性是化疗失败的重要原因<sup>[4]</sup>。肿瘤干细胞耐药机

制的研究为杀伤肿瘤细胞提供了新的思路,同时使得靶向根除肿瘤干细胞成为治疗癌症的有效方法<sup>[5]</sup>。本文将对结直肠癌干细胞耐药性相关信号通路进行综述。

肿瘤干细胞 (cancer stem cells, CSCs) 是一类具有干细胞特征,具备自我更新能力并能产生异质性肿瘤细胞。由于肿瘤干细胞所产生的肿瘤具有异质性和耐药性,使得传统的治疗方法不能完全消除 CSCs<sup>[6]</sup>。结直肠癌干细胞可由肠干细胞或分化肠细胞产生。与其他实体肿瘤中的 CSCs 相似,Notch、SHH、NF- $\kappa$ B 和 Wnt 信号通路的异常激活和改变,可导致这些细胞快速增殖、多向分化、自我更新并产生耐药性<sup>[7-12]</sup>。CSCs 中部分信号通路及其抑制剂见图 1。

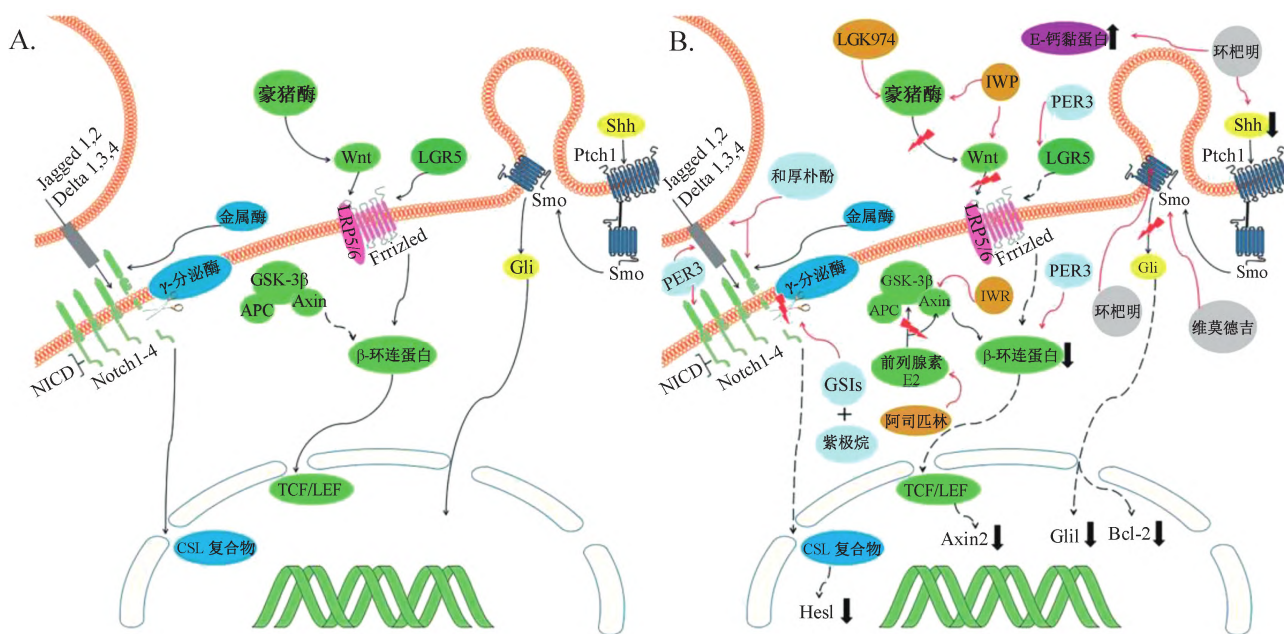


图 1 CSCs 中部分信号通路及其抑制剂

### 1 NF- $\kappa$ B 信号通路及其抑制剂

NF- $\kappa$ B 是一种转录因子,与 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 等多种炎性基因启动子结合,控制趋化因子和细胞因子的分泌。NF- $\kappa$ B 通路及相关转录因子在肿瘤发生及癌症所致炎症中的作用已被广泛研究。相关转录因子在 CSCs 的形成中起着重要的作用<sup>[13]</sup>。

大量研究表明,NF- $\kappa$ B 通路的激活往往会降低化疗药物的效果,使用 NF- $\kappa$ B 抑制剂可能会增加

CRC 细胞对化疗的敏感性<sup>[14]</sup>。例如,NF- $\kappa$ B 抑制剂吡咯烷二硫代氨基甲酸酯可增加 5-FU、紫杉醇、亚硝酸、奥沙利铂或硼替佐米的活性<sup>[15]</sup>。在另一项 II 期临床试验中,对晚期结直肠癌患者同时给予 FOLFOX-4 和吉非替尼。相关研究发现,吉非替尼不能促进 FOLFOX-4 的抗肿瘤作用,但能减弱 NF- $\kappa$ B 活化介导的耐药性<sup>[16]</sup>。同时,NF- $\kappa$ B 通路也与结直肠癌干细胞标志物 CD133、CD26、CD44 等相关。

CD133 可通过激活 PI3K/AKT 信号通路,使 PI3K 激活 AKT,导致 PI3K 靶基因特别是 NF- $\kappa$ B 表达增加。NF- $\kappa$ B 可通过与其启动子结合而刺激多药耐药基因 MDR1 表达而产生耐药性<sup>[17]</sup>。这些研究表明,抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路可能使 CRC 细胞对化疗或放疗更加敏感。

目前研究已经证实,小白菊内酯可以通过直接与 IKK 结合,并抑制相关激酶,从而抑制 Ikappab-a 的降解,最终导致 NF- $\kappa$ B 失活。

## 2 Wnt 信号通路及抑制剂

Wnt 信号通路在动物中具有高度的遗传保守性,参与器官发生和组织再生。已发现 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路中许多因子的过表达与促癌起始细胞干性以及 CRC 的进展有关<sup>[18]</sup>。

研究表明,Wnt3a 刺激导致 CRC 细胞系中的 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号传导活性增加,同时 TCF/LEF 表达增加,产生 5-FU 抗性,而  $\beta$ -catenin 抑制了 TCF/LEF 产生对 5-FU 的抗性<sup>[19]</sup>。另一项研究发现,抑制 Wnt 途径的下游基因 T 细胞因子 4(Tcf4),可以增加 CRC 细胞系对奥沙利铂的敏感性。Wnt 信号通路调控的 CSCs 表面干性标志物 LGR5 高水平表达会增加肿瘤对化疗的抵抗力。CRC 细胞系(LoVo, HT29 和 HCT116)的 CSCs 通过 LGR5 介导的耐药外排泵的过表达获得耐药性<sup>[20]</sup>。此外,结直肠癌中 Wnt 信号传导与一些 CSCs 中的 ABC 转运蛋白有关,ABC 转运蛋白从癌细胞中转运出的各种化合物导致结肠癌的耐药性增加。CSCs 中糖酵解的增加也会通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路上调 c-Myc 的表达,进而提高溶质载体家族 2 基因(SLC2A1、SLC2A2)和葡萄糖转运体 1(GLUT1、GLUT2)的表达。这些改变增加癌细胞中糖酵解的中体水平,进而提高肿瘤抗凋亡能力和耐药性<sup>[21]</sup>。

Wnt 信号通路在 CSCs 中高度激活,抑制该通路中的反应蛋白将阻断信号转导,从而影响 CSCs 的生长,达到治疗结肠癌的目的。目前研究发现,Wnt 蛋白生成抑制剂 2(IWP-2)可以靶向 Wnt 信号通路中的 Porcn 的活化位点或者其调控的蛋白,使得 Wnt 蛋白的分泌受到抑制,进而影响现有 LRP6 受体的磷

酸化和  $\beta$ -环连蛋白在细胞质中的积累。另外 IWP 还可以减少 Wnt5a 的棕榈酰化,从而导致信号在胞膜表面的传导受到阻碍。

## 3 PI3K/AKT/mTOR 信号通路及抑制剂

PI3K/AKT/mTOR 信号通路是细胞内的核心通路,该通路可控制上皮间质转化、细胞分裂、血管生成和细胞存活,在肿瘤进展和增强肿瘤细胞耐药性方面具有重要作用<sup>[22]</sup>。

大量证据表明,PI3K/AKT/mTOR 信号通路的激活参与了肠癌转移相关基因 1(MACC1)在 5-FU 耐药癌细胞中的调节作用,在敲除 MACC1 的 CRC 细胞中观察到较低的活化磷酸化 AKT(p-AKT)蛋白水平。MACC1 在 5-FU 耐药 CSCs 中表达增加,MACC1 敲低增强了 5-FU 的敏感性,降低了 MDR1 蛋白的表达,结直肠癌干细胞标志物 CD44,CD133 和 Nanog 基因的表达水平也相应下调。此外,钙依赖性黏附分子的表达随着 PI3K 的活化而增加,进而导致 5-FU 抗性<sup>[23]</sup>。研究表明,对 EGFR2 抑制剂治疗的耐药性也可能与 PI3K/AKT 或 MAPK 途径的激活有关。人表皮生长因子受体(HER2)靶向治疗与 PI3K/AKT 的抑制剂或有丝分裂原激活的蛋白激酶的抑制剂联合使用,可以消除结肠癌动物模型中的癌症干细胞<sup>[24]</sup>。

有研究发现,具有 CSCs 靶向性的 mTOR 抑制剂 Torin-1 可以抑制 mTOR 第 2481 位丝氨酸的磷酸化,抑制 CSCs 亚群的生长、迁移、侵袭及存活过程。另外 Torin-1 还可以激活 CASPASE-3/CASPASE-7,从而诱发结肠癌肿瘤干细胞的凋亡,抑制肿瘤的生长以及血管的生成。Torin-1 并不影响正常结肠干细胞,但该药可以在抑制肿瘤的同时激活具有肿瘤细胞的自噬过程。

## 4 Notch 信号通路及抑制剂

Notch 信号通路是进化保守的信号通路,影响许多稳态过程,包括分化、增殖、血管生成、侵袭和转移。调节 Notch 通路中 Notch 活性会影响细胞分裂、干细胞维持和肿瘤发生。在结直肠癌中,Notch 信号通路在决定结直肠癌细胞谱系分化过程中具有关键

作用<sup>[25]</sup>。

Notch1 信号在化疗耐药的 CRC 细胞系中表达远高于原代细胞系,增加 Notch1 表达可以促进干细胞对各种治疗产生耐药性。CRC 细胞可以通过过度表达 Notch1 来保护自己免受化疗损害<sup>[26]</sup>。一种与 Notch 和 Wnt 通路相关的蛋白质硬脂酰辅酶 A 去饱和酶-1 (stearoyl-CoA desaturase-1, SCD1) 在 CSCs 的生存中起着至关重要的作用。体内和体外使用 SCD1 抑制剂显著降低了 Notch 和 Wnt 信号通路中基因的表达,导致 CSCs 进一步耗尽,并增加了肿瘤对各种治疗的敏感性。SCD1 有望成为选择性消除结直肠癌中肿瘤干细胞的新靶点<sup>[27]</sup>。

$\gamma$ -分泌酶是参与 Notch 切割和水解过程的重要蛋白酶。有研究表明, $\gamma$ -分泌酶的抑制剂 DAPT 可以增加结肠癌对传统化疗药物紫杉烷的敏感性。分析原因是由于  $\gamma$ -分泌酶抑制剂可以减少 Notch 信号通路中 Nnotch 受体的胞内区域形成以及 Notch 靶基因 Hes1 的表达而抑制 Notch 信号通路,进而抑制 CSCs 的转移和血管形成,增强紫杉烷的抗肿瘤效果。但当单独使用  $\gamma$ -分泌酶抑制剂效果并不显著,且当其与奥沙利铂合用时,反而会由于  $\gamma$ -分泌酶的抑制剂可以提升凋亡蛋白 Mcl-1 和 Bcl-x 水平而减弱奥沙利铂引起的 CSCs 凋亡。

## 5 Hippo/YAP 信号通路及抑制剂

Hippo/YAP 信号通路可以调节组织稳态、器官大小和干细胞分化。YAP 在 Hippo 通路中具有重要地位,它通过从细胞质转运到细胞核而被激活,从而调节基因表达并促进肿瘤发生和转移<sup>[28]</sup>。在许多接受 5-FU 治疗的 CRC 患者中,肿瘤中 YAP 靶基因的表达水平与癌症复发风险和生存率息息相关。YAP 靶基因表达升高是 5-FU 耐药 CSCs 的一个重要变化,敲低 YAP1 可以使 5-FU 耐药细胞会对 5-FU 治疗的敏感性增加<sup>[29]</sup>。在 CSCs 中,酪氨酸激酶 YES1 可以通过调节 YAP1 来调节耐药性,其潜在机制包括受体酪氨酸激酶的活化增加,上皮间质转化和 YAP1 本身的表达升高等<sup>[30]</sup>。

有研究表明,葫芦素 B、岩藻多糖可以通过 Hippo 信号中核心蛋白 YAP 的表达来降低结肠癌干细胞

的增殖、迁移和侵袭能力<sup>[31]</sup>,从而干预结肠癌的转移。而穿心莲内酯可通过下调 HT-29 细胞的 YAP、TOPO-1、BCL-2 表达,增加伊立替康对结直肠癌细胞的细胞毒性,可作为化疗辅助药物<sup>[32]</sup>。

## 6 Sonic Hedgehog (SHH) 信号通路及抑制剂

Sonic Hedgehog (SHH) 信号通路在哺乳动物的多种发育过程中发挥着重要作用。SHH 通路紊乱会加速结直肠癌、胃癌、胰腺癌和前列腺癌等多种癌症的进展。在肿瘤干细胞中,SHH 通过激活促进干细胞表型的关键基因(包括 Bim1、Oct4、Sox2 和 Nanog)来调节 CSCs 的形成和维持<sup>[33]</sup>。肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 是复杂肿瘤微环境的主要组成部分,TAM 可以促进 CSCs 的自我更新和维护。相关研究发现,TAM 可以通过激活 CRC 细胞中的 SHH-GLI 通路来促进 CSCs 表型,从而提高化疗耐药性<sup>[34]</sup>。SHH 是 CRC 耐药性的重要途径,是潜在地抑制肿瘤生长、预防复发和耐药性的有效策略。

有研究表明,甾体生物碱环杷明可以直接特异性结合到 Smo 的七次跨膜螺旋区域,改变其空间构象抑制其活性,进而阻断细胞对 SHH 信号通路的响应,发挥抗癌作用。同时,当内质网合成的 Smo A1 蛋白的第 539 位色氨酸突变为亮氨酸时,部分结构将紊乱发生错误折叠,从而被滞留在内质网中,环杷明能结合并使之空间结构接近于未突变时状态,以致能从内质网中输出。上述两点均表明环杷明可以与 Smo 结合并改变其构象,从而发挥生物学作用。

## 7 结语

CRC 中肿瘤干细胞的存在增加了肿瘤对常规化学治疗的抵抗,这是 CRC 临床治疗的重大挑战。耐药性产生的机制包括膜药物外排泵的增加、药物摄取减少、药物灭活、DNA 修复的增加、触发上皮细胞-间质转化和细胞凋亡<sup>[35]</sup>。各种细胞信号通路有助于 CSCs 的维持和产生耐药性。然而,这些信号通路的作用机制尚未完全研究清楚,其中一些信号通路,包括 Notch、Wnt 和 TGF- $\beta$  可以相互作用,甚至可以

与其他细胞通路相互作用。因此,通过对结直肠癌干细胞耐药机制的研究,可以指导开发新的针对结直肠癌耐药性干细胞的治疗方式。

#### 参考文献:

- [1] KEUM N, GIOVANNUCCI E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(12): 713-732.
- [2] IDREES M, TEJANI M. Current treatment strategies for elderly patients with metastatic colon cancer[J]. *Cureus*, 2019, 11(5): e4713.
- [3] SALEM M E, YIN J, GOLDBERG R M, et al. Evaluation of the change of outcomes over a 10-year period in patients with stage III colon cancer: pooled analysis of 6501 patients treated with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the ACCENT database[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(4): 480-486.
- [4] IYER D N, SIN W Y, NG L. Linking stemness with colorectal cancer initiation, progression, and therapy[J]. *World J Stem Cells*, 2019, 11(8): 519-534.
- [5] JAHANAFROOZ Z, MOSAFER J, AKBARI M, et al. Colon cancer therapy by focusing on colon cancer stem cells and their tumor microenvironment[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(5): 4153-4166.
- [6] CLARA J A, MONGE C, YANG Y Z, et al. Targeting signalling pathways and the immune microenvironment of cancer stem cells - a clinical update[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(4): 204-232.
- [7] 赵敏,张苏闽,卞尧尧,等.结直肠癌干细胞相关信号通路[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(20): 5092-5096.
- [8] 董亚萍,彭晓东,朴成钢.结直肠癌干细胞:信号通路抑制剂与肿瘤耐药性[J]. *生命科学*, 2018, 30(8): 876-883.
- [9] 梅命珠,隋华,张怡,等.大肠癌干细胞标记物及其相关信号通路的研究进展[J]. *山东医药*, 2015, 55(45): 98-101.
- [10] 陆曼曼,费素娟.结直肠癌干细胞相关信号通路的研究进展[J]. *广东医学*, 2015, 36(6): 962-964.
- [11] 陈远崇.结直肠癌干细胞表面标志的研究和信号传导[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(45): 8525-8528.
- [12] 韩甜甜,周京旭,李丹华.槐耳清膏对人结肠癌 HCT116 干细胞增殖及迁移的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2018, 35(3): 496-500.
- [13] WU X B, LIU Y, WANG G H, et al. Mesenchymal stem cells promote colorectal cancer progression through AMPK/mTOR-mediated NF- $\kappa$ B activation[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21420.
- [14] 向磊,胡冬冬,刘强,等.姜黄素增强结肠癌 HCT-116 细胞对 5-FU 的敏感性及其机制研究[J]. *湖北中医药大学学报*, 2020, 22(4): 42-47.
- [15] WU T Y, WANG G H, CHEN W, et al. Co-inhibition of BET proteins and NF- $\kappa$ B as a potential therapy for colorectal cancer through synergistic inhibiting MYC and FOXM1 expressions[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 315.
- [16] CASCINU S, BERARDI R, SALVAGNI S, et al. A combination of gefitinib and FOLFOX-4 as first-line treatment in advanced colorectal cancer patients. A GISCAD multicentre phase II study including a biological analysis of EGFR overexpression, amplification and NF- $\kappa$ B activation[J]. *Br J Cancer*, 2008, 98(1): 71-76.
- [17] LU R Q, ZHAO G, YANG Y L, et al. Inhibition of CD133 overcomes cisplatin resistance through inhibiting PI3K/AKT/mTOR signaling pathway and autophagy in CD133-positive gastric cancer cells[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2019, 18: 1533033819864311.
- [18] 宋乐乐,李月敏.大肠癌干细胞相关 Wnt 信号通路调控分子的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2015, 22(6): 806-810.
- [19] EMONS G, SPITZNER M, REINEKE S, et al. Chemoradiotherapy resistance in colorectal cancer cells is mediated by Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. *Mol Cancer Res*, 2017, 15(11): 1481-1490.
- [20] WU W D, CAO J, JI Z Y, et al. Co-expression of Lgr5 and CXCR4 characterizes cancer stem-like cells of colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(49): 81144-81155.
- [21] OSTHUS R C, SHIM H, KIM S, et al. Dereglulation of glucose transporter 1 and glycolytic gene expression by c-Myc[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(29): 21797-21800.
- [22] 钟晓刚,殷舞,黄顺荣,等.结肠腺瘤癌变过程中 PI3K/AKT/mTOR 信号通路表达谱的改变[J]. *广东医学*, 2013, 34(17): 2620-2622.
- [23] DAS D, SATAPATHY S R, SIDDHARTH S, et al. NEC-TIN-4 increased the 5-FU resistance in colon cancer cells by inducing the PI3K-AKT cascade[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 76(3): 471-479.

- [24] MANGIAPANE L R, NICOTRA A, TURDO A, et al. PI3K-driven HER2 expression is a potential therapeutic target in colorectal cancer stem cells[J]. *Gut*, 2022, 71(1):119-128.
- [25] NAUMAN M, STANLEY P. Glycans that regulate Notch signaling in the intestine[J]. *Biochem Soc Trans*, 2022, 50(2):689-701.
- [26] 王俊杰,詹雪冰,罗倩,等.基于 Notch 通路相关基因结肠癌预后模型的构建及验证[J].*右江民族医学院学报*, 2022,44(3):373-381.
- [27] HUANG R, WANG G Y, SONG Y N, et al. Colorectal cancer stem cell and chemoresistant colorectal cancer cell phenotypes and increased sensitivity to Notch pathway inhibitor[J]. *Mol Med Rep*, 2015,12(2):2417-2424.
- [28] YU Y, KIM H, CHOI S, et al. Targeting a lipid desaturation enzyme, SCD1, selectively eliminates colon cancer stem cells through the suppression of Wnt and NOTCH signaling[J]. *Cells*, 2021,10(1):106.
- [29] HARVEY K F, ZHANG X, THOMAS D M. The Hippo pathway and human cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(4):246-257.
- [30] TOUIL Y, IGOUDJIL W, CORVAISIER M, et al. Colon cancer cells escape 5FU chemotherapy-induced cell death by entering stemness and quiescence associated with the c-Yes/YAP axis[J]. *Clin Cancer Res*, 2014,20(4):837-846.
- [31] SONG R L, GU D S, ZHANG L N, et al. Functional significance of Hippo/YAP signaling for drug resistance in colorectal cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2018,57(11):1608-1615.
- [32] 于剑,李佳琦,周怡婷,等.穿心莲内酯通过 Hippo 通路调控伊立替康对结肠癌 HT-29 细胞凋亡及 TOPO-1 表达影响[J].*临床军医杂志*, 2020, 48(11):1332-1334, 1337.
- [33] PO A, FERRETTI E, MIELE E, et al. Hedgehog controls neural stem cells through p53-independent regulation of Nanog[J]. *EMBO J*, 2010,29(15):2646-2658.
- [34] FAN F, WANG R, BOULBES D R, et al. Macrophage conditioned medium promotes colorectal cancer stem cell phenotype via the hedgehog signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2018,13(1):e0190070.
- [35] AZWAR S, SEOW H F, ABDULLAH M, et al. Recent updates on mechanisms of resistance to 5-fluorouracil and reversal strategies in colon cancer treatment[J]. *Biology*, 2021,10(9):854.

[收稿日期:2023-02-20]

[责任编辑:杨建香 英文编辑:覃涛]