

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2017.03.004

表观遗传修饰在毒品成瘾中的作用研究进展

黄鑫¹ 杨璐² 王雨霏¹ 魏曙光¹ 赖江华¹ 陈苏^{1△}

(¹ 西安交通大学医学部法医学院, 西安 710061; ² 西安交通大学第一附属医院, 西安 710061)



陈苏,男,中共党员,2012 年 1 月毕业于清华大学,获博士学位。2012 年 3 月-2015 年 10 月,任同济大学副研究员、研究员,2015 年 9 月遴选为同济大学博士生导师。2015 年 9 月,任西安交通大学法医学院特聘研究员,博士生导师,西安交通大学“青年拔尖人才支持计划”引进人才。目前主要从事表观遗传或代谢事件在药物/毒物依赖中的作用机制研究。主持并参与国家自然科学基金青年项目、面上项目,国家重大科学研究计划项目多项及西安交通大学“青年拔尖人才支持计划”,以第一或通讯作者身份在 *JBC*、*MCB*、*Cell Res*、*PLoS One*、*Oncotarget* 等杂志发表 SCI 论文 11 篇。

摘要 毒品成瘾是一种严重危害人类健康和社会安定疾病,然而目前还缺乏有效的治疗药物和治疗手段。因此,深入研究毒品成瘾的分子机制对于新的抗毒品成瘾药物或治疗手段的研发具有重要意义。许多文献表明,表观遗传学修饰与毒品成瘾有着密不可分的联系。毒品暴露可以引起包括组蛋白乙酰化、甲基化以及 DNA 的甲基化等在内的多种表观遗传修饰的改变。了解毒品成瘾过程中表观遗传修饰的改变,对毒品成瘾的治疗意义重大。本文对毒品成瘾中不同的表观遗传学修饰所发挥的潜在调控作用及其可能分子机制进行了综述。

关键词 表观遗传修饰;毒品成瘾;组蛋白乙酰化;组蛋白甲基化;组蛋白磷酸化;DNA 甲基化

中图分类号:R394.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-9760(2017)06-167-05

Research progresses of the epigenetic regulation in drug addiction

HUANG Xin¹, YANG Lu², WANG Yufei¹, WEI Shuguang¹, LAI Jianghua¹, CHEN Su¹

(¹ School of Forensic Medicine, Xi'an Jiao Tong University Health Science Center, Xi'an 710061, China;

² The First Affiliated Hospital, Xi'an Jiao Tong University Health Science Center, Xi'an 710061, China)

Abstract: Drug addiction is a chronic recurrent encephalopathy which severely damages human health and affects social stability. Therefore, the study of the molecular mechanism about drug addiction is important for the therapeutic strategies of drug addiction. A number of studies have showed that epigenetic modifications play key roles in the regulation of drug addiction. Drug exposure can lead to histone acetylation, methylation, phosphorylation, and DNA methylation etc. Understanding the epigenetic mechanisms for drug addiction may contribute to the therapeutics for drug addiction. Here, we focused on the changes of epigenetic modifications during drug addiction to review the recent progresses in drug addiction.

Keywords: Epigenetic modification; Drug addiction; Histone acetylation; Histone methylation; Histone phosphorylation; DNA methylation

毒品成瘾(drug addiction)是一种慢性且高度复发的疾病,患者的行为往往表现为吸毒者对毒品

的高度渴求和依赖等^[1]。毒品成瘾一方面严重危害吸毒者的身体和精神健康,同时也严重危害社会安全。研究表明,特定基因表达水平的改变与毒品

△ [通信作者]陈苏, E-mail: chensu@xjtu.edu.cn

成瘾及其行为表型密切相关^[2]。众所周知,表观遗传修饰在调控基因表达方面起着至关重要的作用,因此,表观遗传修饰必然参与调控了毒品成瘾的形成过程。研究发现,从娱乐性的毒品少量摄取到长期性的毒品摄入再到持续性的毒品成瘾,表观遗传修饰调控的大脑“奖赏回路”基因表达谱的改变介导了这一递进式的神经系统和行为的变化^[3-5]。也有研究证实,表观遗传修饰通过调控基因表达网络的改变参与调节毒品诱导的神经系统结构、突触以及行为可塑性的变化^[6-7]。但是,毒品暴露如何导致表观遗传修饰改变,以及改变了的表观遗传修饰又如何最终导致持续性的神经适应以及高度嗜药性等行为表型的出现,其中的详细分子机制并不明确。

越来越多地研究表明,毒品暴露可以引起包括组蛋白的乙酰化、甲基化以及 DNA 的甲基化等在内的多种表观遗传修饰的改变,并且这些表观遗传修饰的改变与特定毒品成瘾相关基因的表达以及毒品成瘾的行为表型具有明显的相关性^[2]。

1 组蛋白乙酰化与毒品成瘾

Brami-Cherrier 等和 Kumar 等研究发现,急性可卡因暴露可以导致纹状体中 H4 的整体乙酰化水平和 H3 的磷酸化和、酰化水平的升高^[8-9]。此外,组蛋白的乙酰化与急性可卡因摄入后导致的伏隔核中急性期蛋白 Fos 和 FosB 的表达水平升高密切相关,并且可卡因摄入后 H4 乙酰化水平的升高,在时间梯度上,与 Fos 和 FosB 的表达动态之间具有显著的相关性^[6,9-10]。慢性可卡因摄入同样可以引起组蛋白修饰的改变。例如,重复、慢性的可卡因摄入可以引起细胞周期素依赖蛋白激酶 5 (CDK5) 和脑源性神经营养因子 (BDNF) 基因启动子区的 H3 乙酰化水平的升高,进而导致 CDK5 和 BDNF mRNA 水平的稳定升高^[9]。有研究表明,在大鼠可卡因自主给药模型中, H3K9 和 H4K8 乙酰化水平都有所增加^[11]。研究发现,慢性可卡因暴露引起的 BDNF 表达改变与表观遗传修饰之间的关系较为复杂。在伏隔核和腹侧背盖区,慢性可卡因暴露引发的 BDNF 表达水平升高与 BDNF 外显子 I 启动子区的 H3 乙酰化水平升高密切相关^[12-13]。而 Sadri-Vakili 等的研究则表明,在内侧前额叶皮层,慢性可卡因暴露诱导的 H3 乙酰化升

高则主要发生在 BDNF 外显子 IV 的启动子区^[14]。值得一提的是,慢性可卡因暴露引起的 H3 乙酰化水平改变及后续的基因表达谱变化可以维持很长时间,即便在毒品戒断阶段,它们还是处于一种不正常的水平^[15]。这也提示,这种毒品摄入引起的长时程、稳定的表观遗传修饰改变和基因表达谱变化可能在吸毒者的嗜药行为和毒瘾复发中发挥重要作用。Shibasaki 等^[16]研究发现,在条件性位置偏爱实验中,重复性的甲基苯丙胺摄入可显著增加小鼠 H3 的整体乙酰化水平,并且该上升的 H3 乙酰化与小鼠前脑调控突触可塑性有关基因的表达密切相关。撤除慢性甲基苯丙胺暴露后,组蛋白去乙酰化酶 1 (HDAC1) 会被募集到小鼠急性期蛋白 Fos 基因的启动子区,进而下调该区域的 H3 乙酰化水平,从而导致 Fos 基因表达的下调并向正常水平恢复^[17]。

组蛋白乙酰化水平的改变与毒品成瘾的行为表型密切相关。研究发现,伏隔核内注射 HDAC 的抑制剂能够显著增强可卡因诱导的小鼠自发活动能力和条件性位置偏爱效应^[9]。此外,Levine 等^[10]研究发现,缺失乙酰基转移酶 CBP 的小鼠表现出较低的 H4 乙酰化水平和较弱的对可卡因的敏感性。这些结果表明,表观遗传修饰(如组蛋白乙酰化)确实参与调控了毒品暴露所引起的行为表型。但是,组蛋白乙酰化与毒品成瘾行为表型之间的关系还是十分复杂的。研究发现,由于 HDAC 抑制剂使用方法的不同,改变组蛋白乙酰化水平会对毒品成瘾的行为表型产生不同的影响。Romieu 等^[18]研究发现,在可卡因暴露之前使用 HDAC 抑制剂,可以有效减少可卡因诱导的大鼠自我摄入可卡因的次数,这表明组蛋白乙酰化抑制了个体对可卡因的需求增强效应。而 Sun 等^[19]研究则表明,对已经开始持续性可卡因暴露的个体使用 HDAC 抑制剂会增加机体对可卡因的自我摄入次数,这表明组蛋白的乙酰化对可卡因诱导的需求增强效应是起到促进作用的。此外,在伏隔核中直接注射 HDAC 抑制剂则会增加机体主动摄取可卡因的次数,并且机体的这一需求增强效应与 HDAC 抑制剂使用所导致的组蛋白 H3 乙酰化水平的增加密切相关,而在伏隔核中过表达 HDAC4 则会有效抑制机体对可卡因的主动摄取^[20]。除此之外,组蛋白的乙酰化水平还与毒品暴露个体戒断后的毒品

需求行为的改善紧密相关。HDAC 抑制剂可以有效地促进涉毒小鼠戒断后条件性位置偏爱效应的消除以及抑制小鼠戒断后对可卡因的需求行为^[21-22]。也有报道称,在社交压力模型之前给予小鼠丙戊酸来抑制组蛋白去乙酰化酶,会增强可卡因所诱导的条件性位置偏爱^[23]。HDAC 抑制剂所引起的这些行为效应都与机体的 H3 乙酰化水平的改变密切相关,表明组蛋白的乙酰化修饰及其调控的靶基因可能在毒品滥用者戒断后的治疗和恢复阶段同样起着重要作用^[21]。还有报道称,组蛋白的乙酰化在甲基苯丙胺暴露所致的活动能力改变等行为表型中起着关键作用,慢性甲基苯丙胺暴露可以导致边缘前脑区的 H3 乙酰化水平的显著升高^[16]。

2 组蛋白甲基化和毒品成瘾

越来越多的研究表明,组蛋白甲基化在调控毒品成瘾中发挥着重要作用。可卡因暴露可以导致成年大鼠的内侧前额叶皮质区的 H3 甲基化水平显著下降,并且下降的 H3 甲基化水平与可卡因暴露诱导的基因表达谱改变具有明显的相关性^[24]。Maze 等^[25]研究表明,持续性的可卡因暴露所导致的小鼠大脑 H3 甲基化水平的降低与组蛋白甲基转移酶 G9a 的表达下调有关。持续性可卡因暴露或敲低 G9a 的表达可以导致 G9a 靶基因表达的升高。并且,下调 G9a 的表达可以促进可卡因诱导的突触和行为可塑性的改变^[25]。还有研究表明,持续性的可卡因暴露主要导致了小鼠伏隔核区的异染色质相关 H3 甲基化修饰水平的降低,进而影响小鼠伏隔核的异染色质水平。这一结果提示,染色质高级结构的改变,特别是异染色质水平的变化在毒品成瘾形成中可能发挥着重要的作用^[26]。组蛋白甲基化同样在甲基苯丙胺诱导的急性期蛋白 Fos 表达改变中发挥着重要的调控作用。慢性甲基苯丙胺暴露可以诱导小鼠纹状体中组蛋白 H3 甲基转移酶 KMT1A 表达的上调,进而导致该脑区 H3 甲基化水平的升高和 Fos 基因表达的下调^[17]。因此,这一系列研究表明,毒品暴露会导致明显的组蛋白甲基化水平的改变。

同样,组蛋白的甲基化在毒品暴露所引起的个体行为改变中起着重要的作用。Black 等^[24]研究发现,慢性可卡因摄入所导致的成年大鼠认知能力

的下降与内侧前额叶皮质区的组蛋白甲基化及其调控的基因表达改变密切相关。慢性可卡因暴露可以导致大鼠伏隔核区的组蛋白甲基转移酶 G9a 水平的下降,进而下调该区域的组蛋白甲基化水平,最终导致机体对可卡因反应能力的增强。G9a 蛋白水平的下调以及受 G9a 调控的靶基因表达水平的改变在可卡因暴露所导致的伏隔核区突触可塑性变化中发挥着重要作用^[25]。而 G9a 调控的伏隔核区的组蛋白甲基化修饰被认为在毒品诱导的致命性损伤中扮演着重要的角色^[27]。上述系列的研究表明,组蛋白的甲基化修饰在慢性毒品摄入导致的行为表型中起着重要作用。毒品暴露通过某些途径(如改变特定修饰酶的表达水平)影响机体大脑特定区域的组蛋白甲基化修饰水平,改变大脑的正常基因表达谱,导致机体大脑特定脑区突触可塑性或结构可塑性的改变,最终导致机体行为的显著变化。

3 组蛋白磷酸化在毒品成瘾中的作用

组蛋白的磷酸化同样是一类重要的组蛋白表观遗传修饰,该修饰被报道在多种生物学过程中(如细胞周期等)发挥着重要的调控作用。组蛋白的磷酸化修饰也被报道参与调控了毒品成瘾的形成过程。研究发现,急性甲基苯丙胺摄入可以瞬时增加组蛋白 H3 的磷酸化修饰水平^[28]。可卡因摄入也可以影响组蛋白 H3 的磷酸化水平。可卡因通过某种途径激活大脑纹状体区的蛋白激酶 MSK1,进而导致该脑区 Fos 基因启动子区域的 H3 磷酸化水平显著增加,从而调控了急性期蛋白 Fos 的表达和可卡因成瘾行为的表现^[8,29]。但是,与组蛋白的乙酰化、甲基化相比,对组蛋白磷酸化修饰在毒品成瘾调控中的作用的研究相对较少。

4 DNA 甲基化与毒品成瘾

研究表明,DNA 甲基化会增加阿片成瘾的风险^[30],用可卡因建立小鼠自主给药模型发现,在小鼠可卡因自主给药期间,DNA 甲基化水平升高,并且这种升高会持续一段时间,这与小鼠持续不断的觅药行为是一致的^[31]。给予大鼠可卡因后可以观察到在其伏隔核内,DNA 甲基转移酶 3a、3b 都有所上调^[32]。可卡因暴露会引起 miR-124 启动子区 DNA 甲基化的上调,再引起小胶质细胞的激

活^[33]。也有研究表明, BDNF 启动子区的甲基化与毒品成瘾相关^[34]。慢性给予小鼠甲基苯丙胺后发现, 无论是在小鼠脑的前额皮层 Arc、Fos, 还是在海马的 klf10、核受体 Nr4a1 的一些 CpG 区域, DNA 都发生明显的甲基化^[35]。这些都表明, DNA 甲基化与毒品成瘾有着密不可分的关系。

5 结语

表观遗传学是近年来生命科学研究热点之一, 其研究方向涉及医学神经生物学、肿瘤学以及代谢病学在内的多个医学领域。因此, 深入研究表观遗传修饰的改变与毒品成瘾之间的联系, 对于进一步阐述毒品成瘾的分子机制及相关疾病的治疗具有重要意义。

参考文献:

- [1] Mendelson JH, Mello NK. Management of cocaine abuse and dependence [J]. N Engl J Med, 1996, 334 (15): 965-972. DOI:10.1056/NEJM199604113341507.
- [2] Godino A, Jayanthi S, Cadet JL. Epigenetic landscape of amphetamine and methamphetamine addiction in rodents [J]. Epigenetics, 2015, 10 (7): 574-580. DOI: 10.1080/15592294.2015.1055441.
- [3] Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction [J]. Nat Rev Neurosci, 2001, 2 (2): 119-128. DOI:10.1038/35053570.
- [4] Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction [J]. Neuropsychopharmacology, 2010, 35 (1): 217-238. DOI: 10.1038/npp.2009.110.
- [5] Maze I, Nestler EJ. The epigenetic landscape of addiction [J]. Ann N Y Acad Sci, 2011, 1216: 99-113. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05893.x.
- [6] Feng J, Nestler EJ. Epigenetic mechanisms of drug addiction [J]. Curr Opin Neurobiol, 2013, 23 (4): 521-528. DOI:10.1016/j.conb.2013.01.001.
- [7] Russo SJ, Dietz DM, Dumitriu D, et al. The addicted synapse: mechanisms of synaptic and structural plasticity in nucleus accumbens [J]. Trends Neurosci, 2010, 33 (6): 267-276. DOI:10.1016/j.tins.2010.02.002.
- [8] Brami-Cherrier K, Valjent E, Hervé D, et al. Parsing molecular and behavioral effects of cocaine in mitogen- and stress-activated protein kinase-1-deficient mice [J]. J Neurosci, 2005, 25 (49): 11444-11454. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1711-05.2005.
- [9] Kumar A, Choi KH, Renthal W, et al. Chromatin remodeling is a key mechanism underlying cocaine-induced plasticity in striatum [J]. Neuron, 2005, 48 (2): 303-314. DOI:10.1016/j.neuron.2005.09.023.
- [10] Levine AA, Guan Z, Barco A, et al. CREB-binding protein controls response to cocaine by acetylating histones at the fosB promoter in the mouse striatum [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102 (52): 19186-19191. DOI: 10.1073/pnas.0509735102.
- [11] Sadakierskachudy A, Frankowska M, Jastrzbska J, et al. Cocaine administration and its withdrawal enhance the expression of genes encoding histone-modifying enzymes and histone acetylation in the rat prefrontal cortex [J]. Neurotoxicity Research, 2017: 1-10.
- [12] Cleck JN, Ecker LE, Blendy JA. Endocrine and gene expression changes following forced swim stress exposure during cocaine abstinence in mice [J]. Psychopharmacology (Berl), 2008, 201 (1): 15-28. DOI: 10.1007/s00213-008-1243-3.
- [13] Schmidt HD, Sangrey GR, Darnell SB, et al. Increased brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in the ventral tegmental area during cocaine abstinence is associated with increased histone acetylation at BDNF exon I-containing promoters [J]. J Neurochem, 2012, 120 (2): 202-209. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07571.x.
- [14] Sadri-Vakili G, Kumaresan V, Schmidt HD, et al. Cocaine-induced chromatin remodeling increases brain-derived neurotrophic factor transcription in the rat medial prefrontal cortex, which alters the reinforcing efficacy of cocaine [J]. J Neurosci, 2010, 30 (35): 11735-11744. DOI:10.1523/JNEUROSCI.2328-10.2010.
- [15] Freeman WM, Patel KM, Brucklacher RM, et al. Persistent alterations in mesolimbic gene expression with abstinence from cocaine self-administration [J]. Neuropsychopharmacology, 2008, 33 (8): 1807-1817. DOI: 10.1038/sj.npp.1301577.
- [16] Shibasaki M, Mizuno K, Kurokawa K, et al. L-type voltage-dependent calcium channels facilitate acetylation of histone H3 through PKC γ phosphorylation in mice with methamphetamine-induced place preference [J]. J Neurochem, 2011, 118 (6): 1056-1066. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07387.x.
- [17] Renthal W, Carle TL, Maze I, et al. Delta FosB mediates epigenetic desensitization of the c-fos gene after chronic amphetamine exposure [J]. J Neurosci, 2008, 28 (29): 7344-7349. DOI:10.1523/JNEUROSCI.1043-08.2008.
- [18] Romieu P, Host L, Gobaille S, et al. Histone deacetylase

- inhibitors decrease cocaine but not sucrose self-administration in rats [J]. *Journal of Neuroscience*, 2008, 28 (38) : 9342-9348. DOI: 10. 1523/jneurosci. 0379-08. 2008.
- [19] Sun J, Wang L, Jiang B, et al. The effects of sodium butyrate, an inhibitor of histone deacetylase, on the cocaine-and sucrose-maintained self-administration in rats [J]. *Neurosci Lett*, 2008, 441 (1) : 72-76. DOI: 10. 1016/j. neurolet. 2008. 05. 010.
- [20] Wang L, Lv Z, Hu Z, et al. Chronic cocaine-induced H3 acetylation and transcriptional activation of CaMKIIalpha in the nucleus accumbens is critical for motivation for drug reinforcement [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(4) : 913-928. DOI: 10. 1038/npp. 2009. 193.
- [21] Malvaez M, Sanchis-Segura C, Vo D, et al. Modulation of chromatin modification facilitates extinction of cocaine-induced conditioned place preference [J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67 (1) : 36-43. DOI: 10. 1016/j. biopsych. 2009. 07. 032.
- [22] Romieu P, Deschatrettes E, Host L, et al. The inhibition of histone deacetylases reduces the reinstatement of cocaine-seeking behavior in rats [J]. *Current Neuropharmacology*, 2011 (1) : 21-25. DOI: 10. 2174/157015911795017317.
- [23] Montagud-Romero S, Montesinos J, Pascual M, et al. Up-regulation of histone acetylation induced by social defeat mediates the conditioned rewarding effects of cocaine [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 70:39-48. DOI:10. 1016/j. pnbp. 2016. 04. 016.
- [24] Black Y D. Altered attention and prefrontal cortex gene expression in rats after binge-like exposure to cocaine during adolescence [J]. *Journal of Neuroscience*, 2006, 26(38) : 9656-9665. DOI: 10. 1523/jneurosci. 2391-06. 2006.
- [25] Maze I, Covington H E, Dietz D M, et al. Essential role of the histone methyltransferase G9a in cocaine-induced plasticity [J]. *Science*, 2010, 327 (5962) : 213-216. DOI:10. 1126/science. 1179438.
- [26] Maze I, Feng J, Wilkinson MB, et al. Cocaine dynamically regulates heterochromatin and repetitive element unsilencing in nucleus accumbens [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108 (7) : 3035-3040. DOI: 10. 1073/pnas. 1015483108.
- [27] Covington HE 3rd, Maze I, Sun H, et al. A role for repressive histone methylation in cocaine-induced vulnerability to stress [J]. *Neuron*, 2011, 71 (4) : 656-670. DOI: 10. 1016/j. neuron. 2011. 06. 007.
- [28] Rotllant D, Armario A. Brain pattern of histone H3 phosphorylation after acute amphetamine administration: its relationship to brain c-fos induction is strongly dependent on the particular brain area [J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(2) : 1073-1081. DOI: 10. 1016/j. neuropharm. 2011. 10. 019.
- [29] Bami-Cherrier K, Roze E, Girault JA, et al. Role of the ERK/MSK1 signalling pathway in chromatin remodelling and brain responses to drugs of abuse [J]. *J Neurochem*, 2009, 108(6) : 1323-1335. DOI: 10. 1111/j. 1471-4159. 2009. 05879. x.
- [30] Ebrahimi G, Asadikaram G, Akbari H, et al. Elevated levels of DNA methylation at the OPRM1 promoter region in men with opioid use disorder [J]. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 2017; 1-7. DOI: 10. 1080/00952990. 2016. 1275659.
- [31] Baker-Andresen D, Zhao Q, Li X, et al. Persistent variations in neuronal DNA methylation following cocaine self-administration and protracted abstinence in mice [J]. *Neuroepigenetics*, 2015, 4; 1-11. DOI: 10. 1016/j. nepig. 2015. 10. 001.
- [32] Wright KN, Hollis F, Duclot F, et al. Methyl supplementation attenuates cocaine-seeking behaviors and cocaine-induced c-Fos activation in a DNA methylation-dependent manner [J]. *J Neurosci*, 2015, 35 (23) : 8948-8958. DOI: 10. 1523/JNEUROSCI. 5227-14. 2015.
- [33] Guo ml, Periyasamy P, Liao K, et al. Cocaine-mediated downregulation of microglial miR-124 expression involves promoter DNA methylation [J]. *Epigenetics*, 2016, 11 (11) : 819-830. DOI: 10. 1080/15592294. 2016. 1232233.
- [34] Xu X, Ji H, Liu G, et al. A significant association between BDNF promoter methylation and the risk of drug addiction [J]. *Gene*, 2016, 584 (1) : 54-59. DOI: 10. 1016/j. gene. 2016. 03. 010.
- [35] Cheng MC, Hsu SH, Chen CH. Chronic methamphetamine treatment reduces the expression of synaptic plasticity genes and changes their DNA methylation status in the mouse brain [J]. *Brain Res*, 2015, 1629; 126-134. DOI: 10. 1016/j. brainres. 2015. 10. 021.

(收稿日期 2017-05-17)

(本文编辑:石俊强)