

γ-氨基丁酸及其受体与肿瘤增殖和侵袭的关系

Relationship of γ-aminobutyric acid and its receptors with proliferation and invasion of tumor

缪宇锋¹综述,汪芳裕^{2*},陈龙邦³审阅(1. 南京大学医学院临床学院,2. 南京军区南京总医院 消化内科,3. 南京军区南京总医院 肿瘤科,南京 210002)

[摘要] γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)是一种哺乳动物中枢神经系统重要的抑制性神经递质,GABA 通过与不同类型的 GABA 受体(GABA receptor, GABAR)结合对机体多种功能发挥特异性调节作用。近年来研究发现,GABA 与 GABAR 还广泛存在于外周组织,参与细胞间的信息传递,与细胞的分化和成熟密切相关。此外,GABA 及其受体还可通过特定的信号转导通路影响某些肿瘤的增殖和侵袭转移等恶性潜能。某些肿瘤伴随 GABA 及其受体的高表达,阻断 GABAR 信号则可抑制肿瘤细胞的增殖。GABA 与 GABAR 结合后可通过上调 MMP 表达、提高胞内钙离子浓度、活化 MAPK 激酶链等途径促进肿瘤的侵袭和转移。随着研究的深入,GABA 及其受体信号通路蛋白分子有可能成为肿瘤诊断与治疗的潜在靶点。

[关键词] γ-氨基丁酸;γ-氨基丁酸受体;肿瘤;增殖;侵袭

[中图分类号] R730.2; Q71

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2009)01-093-04

γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)是哺乳动物中枢神经系统最重要的抑制性神经递质。GABA 作为一种化学物质,早在 1883 年已被人工合成,后于 1950 年由 Robert 等^[1]发现存在于哺乳动物神经组织中。GABA 主要由谷氨酸经 L-谷氨酸脱羧酶(L-glutamate decarboxylase, GAD)的脱羧作用生成,被 GABA 转氨酶降解。GABA 分布在大脑皮质、海马、丘脑、基底神经节和小脑等处,与其特异性受体结合后对机体的多种功能发挥调节作用。GABA 的功能紊乱可导致多种神经精神疾患。近年来的研究表明,GABA 与 GABA 受体(GABA receptor, GABAR)还广泛存在于周围组织中。此外,GABA 及其受体还可表达于某些肿瘤组织,通过特定的信号转导通路调控肿瘤增殖及侵袭转移,参与肿瘤的发生发展。

1 GABAR 的结构与功能

GABAR 是指突触膜上能识别并结合 GABA 的部位,当它与 GABA 结合后,可导致细胞膜离子通透性变化。根据对激动剂、拮抗剂的敏感性,可将 GABAR 分为 3 个药理学亚型,即 GABAR(A)、GABAR(B)和 GABAR(C)。GABA 与不同亚型受体结合,通过特定的信号转导途径,产生不同的调节性作用。

1.1 GABAR(A)

GABAR(A)与烟碱-乙酰胆碱受体、甘氨酸受体、组胺受体、复合胺受体及 5-羟色胺受体同属配体门控离子通道超家族,是很多临床常用镇静、抗焦虑、抗惊厥及麻醉药物的靶受体。GABAR(A)是由膜蛋白组成的五聚体,由 5 个亚单位构成 GABA 门控氯离子通道。GABAR(A)与 GABA 结合后,导致氯通道通透性增加,

因细胞外氯离子浓度高于细胞内,氯离子顺浓度差内流,细胞内膜电位增大,产生快速的抑制性突触后电位(inhibitory post-synaptic potential, IPSP),从而引起细胞的兴奋性下降。迄今已发现 GABAR(A)至少有 21 个不同的亚基:6 种 α 亚基、4 种 β 亚基、4 种 γ 亚基、3 种 δ、ε 亚基和 1 种 π 亚基^[2]。理论上,不同的亚基组合可构成许多不同的 GABAR(A),但实际上并非所有的亚基组合均能形成功能性受体。由 α1、β2、γ2 亚基以 2:2:1 的比例组成的 GABAR(A)数量最多,约占 40%^[3]。不同亚基组成的受体产生不同的生理效应,如 GABAR(A)介导的镇静和抗焦虑活性分别与 α1、α2 或 α5 亚基相关。GABAR(A)可为蝇蕈醇所激动,被荷包牡丹碱竞争性抑制或被印防己内酯非竞争性抑制。

1.2 GABAR(B)

GABAR(B)是代谢类 G 蛋白偶联受体,有 7 个跨膜区,N 端位于胞外,C 端位于胞内,通过 G 蛋白偶联次级信息传递系统调节 Ca²⁺ 和 K⁺ 通道。GABAR(B)受体分 BR1 和 BR2 两种亚基形式,相对分子质量分别为 130 000 和 100 000。BR1 和 BR2 两种亚基的结构差别在于 N 末端细胞外部分的 GABA 结合区。GABAR(B)结构的独特之处在于它必须由 R1 和 R2 两种亚基共同组成异二聚体,通过两者 C 末端超螺旋结构相互作用才能行使完整的生物学功能。以往发现的 G

[基金项目] 南京军区科技创新计划资助课题(No. 07M076)。Supported by the Science and Technology Innovation Program of Nanjing Military Command (No. 07M076)

[作者简介] 缪宇锋(1975-),男,江苏省盐城市人,博士生,主要从事消化道肿瘤临床与基础研究

* 通讯作者(Corresponding author). E-mail: wangfangyu65@yahoo.com.cn

蛋白偶联受体,或者由单个亚基构成,或者即使由两个亚基组成也是同源二聚体构成有功能的受体。GABAR(B)被GABA激活后,在突触前膜抑制 Ca^{2+} 内流,降低钙电导而抑制兴奋性递质和神经肽的释放,从而产生抑制性效应。突触后膜的GABAR(B)则经G蛋白介导引起IP3和DG升高,进而增加 K^+ 电导,使神经元超极化产生膜IPSP,由此影响神经元的反应性^[6]。GABAR(B)主要分布于突触前末梢上,在突触前抑制中起作用。GABAR(B)可为巴氯芬(baclofen)所激活,为CGP35348[p-(3-aminopropyl)-p-diethoxymethyl-phosphonic acid],5-AVA(5-amino vallic acid)等所拮抗。

1.3 GABAR(C)

GABAR(C)是近年发现主要存在于视网膜的一种GABAR,与GABAR(A)相似,也是配体门控离子通道超家族成员。GABAR(C)存在单一类型亚基 $\rho 1-3$,由5个 ρ 亚单位(含一个或多个 $\rho 1$ 、 $\rho 2$ 、 $\rho 3$ 亚单位)组成五聚体,中间是一个氯离子通道,每个亚单位形成4个跨膜结构域。与GABAR(A)相比,GABAR(C)介导持久且不易失活的氯离子内流。顺式-4-氨基巴豆酸是GABAR(C)激动剂,1,2,5,6-四氢嘧啶甲基膦酸和3-氨基丙基(甲基)膦酸则是此受体的阻滞剂。

2 GABAR与肿瘤细胞的增殖

细胞外信号分子与细胞表面的相应受体结合后,通过胞内信号通路诱发一连串级联反应,从而对细胞周期进行调节。肿瘤的一个重要特征就是由于促进细胞增殖的信号过强或抑制增殖的信号相对减弱导致肿瘤细胞增殖失控。对肿瘤细胞分化和成熟起调节作用的信号分子包括生长因子、细胞因子、激素及神经递质等。近来,GABA及其受体在外周组织中的分布和生物学功能逐步明确。相关资料显示,周围神经系统胶质细胞及许多非神经组织如腭、消化道、胰腺、肝脏、生殖器等表达GABA及GABAR,且参与细胞分化和成熟^[4,9]。那么,GABA对肿瘤细胞增殖和分化有无影响,通过何种机制实现调控作用?这引起了肿瘤防治工作者们极大的兴趣。

近年来,GABA作为一种神经递质,在肿瘤发生中的作用颇受重视。文献报道^[10-12],在结肠癌、前列腺癌、神经胶质瘤等肿瘤组织中GABA显著高表达,GAD的活性也明显增加。另外,在成神经细胞瘤、肝癌、乳腺癌等癌组织,GABAR在mRNA及蛋白质水平的表达也显著增高^[13-15]。这些研究结果提示,组织中GABA及GABAR的异常表达与肿瘤的发生可能存在联系。那么,肿瘤组织GABA及其受体表达的增高究竟是肿瘤发生的促进因素还是机体的一种保护性反应,学者们对此作了进一步探讨。Biju等^[14]观察到,用硝基二

乙胺诱导大鼠发生肝癌后,肿瘤细胞GABAR(B)表达增加。实验还发现,巴氯芬通过激动GABAR(B),促进了表皮生长因子介导的肝癌原代细胞有丝分裂和DNA合成。因此推测,GABA及其受体的高表达是肿瘤细胞增殖的促进因素。与之相反,在另外一项研究中,以蝇蕈醇干预增加GABAR(A)活性,可降低人类肝癌细胞系HepG2甲胎蛋白mRNA的表达以及细胞增殖^[16]。由此证实了GABAR(A)的高表达可抑制肝癌细胞的增殖,对机体起保护作用。Tatsuta等^[17]用氧化偶氮甲烷诱导Wistar大鼠发生结肠癌,分别以蝇蕈醇、巴氯芬干预,结果巴氯芬可有效抑制肿瘤生长,蝇蕈醇则无此作用,提示激活GABAR(B)途径可能是大肠癌的有效治疗手段。类似的结果在Wistar大鼠胃癌模型也得到了证实^[18]。

在细胞信号转导过程中,蛋白与蛋白的相互作用具有极其重要的作用。GABA对肿瘤细胞的增殖是促进还是抑制目前尚无定论。根据已有研究,作者认为,GABA作用于胞膜上相关GABAR,引起受体分子构象及离子通道变化,并通过胞内第二信使将这一信号传递下去,导致细胞生长与分化相关基因的异常激活或失活,从而影响肿瘤的发生、发展。另外,GABA通过不同受体途径对肿瘤细胞增殖能力的影响有其特异性,不同部位、不同的细胞系,由于其胞膜GABAR亚单位组成及胞内信号传导通路的差异,其调节作用及相关机制也会有所不同。当前的问题是,需深入分析细胞信号转导通路中各种蛋白相互作用的分子基础,进一步明确GABAR在不同器官组织的分布及相应的信号转导通路,为肿瘤治疗提供新的分子靶点。

3 GABAR与肿瘤细胞的侵袭

恶性肿瘤的侵袭过程受到很多因素的影响,瘤细胞首先要降解细胞外基质的多种成分,才能浸润和转移至邻近组织及远处器官。在细胞外基质降解过程中,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)起重要作用。MMPs通过降解基底膜和包绕肿瘤的基质,破坏组织学屏障,促进肿瘤侵袭转移。此外,MMPs对原发性和继发性肿瘤的生长有促进作用,并营造出有利于肿瘤生长扩散的微环境。众多研究表明,MMPs在肿瘤侵袭转移过程中起关键性作用,其过度表达与肿瘤的恶性程度密切相关。

日本学者Azuma等^[11]用免疫组化方法观察到,前列腺癌患者转移灶及转移淋巴结组织中高表达MMPs的同时,伴随着GABA和谷氨酸脱羧酶67的高表达。而在无转移的癌症或良性前列腺增生症患者前列腺组织中,这些分子只有低度表达。因此,他们推测GABA表达与MMPs的产生之间可能存在联系。进一步实验

证实,GABAR(B)激动剂巴氯酚明显诱导前列腺癌细胞株 C4-2 的 MMPs 表达及侵袭能力。而 GABAR(B)拮抗剂 CGP35348 可抑制巴氯酚的这种效应。但是,GABAR(A)并不影响肿瘤细胞的 MMPs 表达和浸润能力。研究提示,GABA 可通过活化 GABAR(B)通路诱导 MMPs 表达而促进前列腺肿瘤细胞的转移。另有报道,在人类肾细胞癌细胞株 Caki-2 中,GABA 可显著诱导 MMP-2 和 MMP-9 表达及癌细胞的侵袭力^[19]。上述结果提示,GABA 诱导 MMPs 表达是肿瘤发生的促进因素。

细胞骨架是胞内蛋白组成的网络系统,与细胞运动和跨膜信息传递等功能密切相关,肿瘤细胞常伴有的骨架系统异常。细胞运动迁移能力是肿瘤侵袭、转移的必要条件,肿瘤细胞迁移能力的改变必然导致侵袭性的变化。Garib 等^[20]的工作证实,在 GABAR(A)激动剂普鲁泊福作用下,乳腺癌细胞株 MDA-MB-468 胞内钙离子浓度持续升高并伴有肌动蛋白重组,增加了乳腺癌细胞的迁移能力和侵袭能力。钙离子拮抗剂维拉帕米与 GABAR(A)拮抗剂荷包牡丹碱均可阻断普鲁泊福的促肿瘤细胞迁移和侵袭效应。

然而,Mammoto 等^[21]的研究显示,普鲁泊福通过调节 RhoA 的表达抑制子宫癌细胞株 HeLa 的侵袭和转移,并提出普鲁泊福可作为肿瘤外科手术中理想的麻醉药物。另外,Joseph 等^[22]的实验结果表明,GABA 可通过结合 GABAR(B)降低细胞内环磷酸腺苷浓度,从而减弱大肠癌细胞株 SW480 的侵袭能力,并增强肿瘤细胞的转移潜能。由此可见,GABA 可通过多种途径对肿瘤细胞的侵袭力发挥调节作用,其作用机制也是复杂多样的,不同环境下 GABA 对肿瘤侵袭转移能力的影响有所差别。究其原因,GABA 作为一种重要的抑制性神经递质,可对肿瘤免疫微环境产生影响,通过与免疫系统的相互作用,调控某些生长因子的产生以及这些因子参与的信号传递,在肿瘤周边形成一种特定的免疫环境,使肿瘤细胞转移潜能得以改变。因此,若针对性地合理运用 GABA,可有效阻断肿瘤的侵袭和转移,有望成为肿瘤生物治疗的理想途径。

4 GABAR 与肿瘤相关信号转导通路

GABA 主要通过不同受体结合介导特定信号转导通路,发挥其生理调节作用。Entschladen 等^[23]发现,GABA、去甲肾上腺素等神经递质对肿瘤细胞及白细胞的运动迁移能力有调节作用。众所周知,白细胞迁移在宿主抗肿瘤免疫中的作用至关重要,而肿瘤细胞运动能力又是其侵袭转移的前提条件。由此可见,GABA 在肿瘤发展过程中的作用不容忽视。

因为 MAPK 信号通路是调节 MMP 表达的一个重

要因素,Watanabe 等^[19]在人肾细胞癌 Caki-2 中研究了 GABA 对 MAPK 信号通路活化的调控作用。结果发现:GABA 促进了 MAPKs 家族成员的磷酸化,包括细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal regulated protein kinase 1/2, ERK1/2)、JNK 和 P38。ERK1/2 磷酸化时间持续长达 12 h,而 JNK 和 p38 磷酸化只有 30 min。值得注意的是,Ras/Raf/MEK/ERK 途径抑制物 PD98059 可抑制 GABA 诱导的 MMP-9 表达,并且减弱了肿瘤的侵袭力。干扰 RNA 转染 Caki-2 细胞,抑制 MEK/ERK 通路,获得的数据进一步印证了此结果。结果提示可通过干涉 GABAR(B)途径下调 MMPs 的表达,进而抑制肿瘤的发展和转移。另有研究证实,GABA 可活化 ERK1/2 途径,抑制胆管癌细胞株 Mz-ChA-1、HuH-28 及 TFK-1 的生长和转移潜能,而分别阻断 GABA 的 A、B、C 受体均可逆转这种抑制作用^[24]。Garib 等^[25]还证实,普鲁泊福通过 GABAR(A)介导的 L-型钙离子通道途径促进乳腺癌细胞株 MDA-MB-468 钙离子内流和肌动蛋白重组,提高了肿瘤细胞的侵袭能力。基于以上结果,GABAR 确实对某些肿瘤细胞的转移、侵袭能力有调控作用,但具体机制因细胞不同而有所差异。

既往的研究对 GABAR 信号转导通路在神经元细胞发育、分化过程中的作用机制作了一些探索性的工作^[25-27]。由于肿瘤细胞与神经元细胞的生理结构和功能存在差异,因而肿瘤细胞中的 GABAR 途径应该有别于神经元细胞。GABA 对肿瘤细胞的侵袭能力究竟是促进还是抑制?通过何种受体途径实现其调控作用?在调控过程中,具体的信号转导途径又是什么?这些问题有待于更深入的研究。也许在原发灶与转移灶、不同肿瘤组织、不同细胞株之间,GABA 及其受体在肿瘤发展中所起的作用均会有所不同。上述问题如能得以阐明,将为肿瘤的诊断、治疗开辟一个新的视野。

5 结 语

Premal 等^[28]观察到 GABAR 存在于 KM12SM、HT29、RKO 结肠癌细胞株,并证实了戊巴比妥作为 GABAR 激动剂能显著降低细胞内 cAMP 浓度,导致 MMP-2 和 MMP-9 呈剂量-时间依赖性减少,显示了较好的抗肿瘤转移效应。值得注意的是国内也有一项实验^[29]结果表明,GABAR(B)激动剂巴氯芬在体内和体外试验中均可通过激活 GABAR(B)有效抑制肝癌细胞的生长,有望成为一种新型抗肿瘤药物。目前关于 GABA 与肿瘤发生、发展之间关系的探讨工作还处于起步阶段,随着研究的深入,其在肿瘤治疗和预后判断等方面的潜在价值将逐步显现,有可能成为肿瘤诊断与治疗的理想靶点。

[参考文献]

- [1] Roberts E, Frankel S. Gamma-aminobutyric acid in brain: its formation from glutamic acid[J]. *J Biol Chem*, 1950, 187(1):55-63.
- [2] Grunwald C, Rundfeldt C, Lankau HJ, *et al.* Synthesis, pharmacology, and structure-activity relationships of novel imidazolones as modulators of GABAA receptors[J]. *J Med Chem*, 2006, 49(6): 1855-1866.
- [3] Sigel E, Baur R, Boulineau N, *et al.* Impact of subunit positioning on GABAA receptor function[J]. *Biochem Soc Trans*, 2006, 34(5): 868-871.
- [4] Magnaghi V, Ballabio M, Consoli A, *et al.* GABA receptor-mediated effects in the peripheral nervous system: a cross-interaction with neuroactive steroids[J]. *J Mol Neurosci*, 2006, 28(1):89-102.
- [5] Inoue H, Kayano S, Aoki Y, *et al.* Association of the GABRB3 gene with nonsyndromic oral clefts[J]. *Cleft Palate Craniofac J*, 2008, 45(3):261-266.
- [6] Wang FY, Watanabe M, Zhu RM, *et al.* Characteristic expression of gamma-aminobutyric acid and glutamate decarboxylase in rat jejunum and its relation to differentiation of epithelial cells[J]. *World J Gastroenterol*. 2004, 10(24):3608-3611.
- [7] Ligon B, Yang J, Morin SB, *et al.* Regulation of pancreatic islet cell survival and replication by gamma-aminobutyric acid[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(4):764-773.
- [8] Minuk GY, Zhang M, Gong Y, *et al.* Decreased hepatocyte membrane potential differences and GABAA-beta3 expression in human hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2007, 45(3):735-745.
- [9] Vidal RL, Ramírez A, Castro M, *et al.* Marlin-1 is expressed in testis and associates to the cytoskeleton and GABAB receptors[J]. *J Cell Biochem*, 2008, 103(3): 886-895.
- [10] Wang FY, Maemura K, Hirata I, *et al.* Immunohistochemical study on GABAergic system in rat and human large intestine[J]. *Bull Osaka Med*, 2000, 46(2):25-34.
- [11] Azuma H, Inamoto T, Sakamoto T, *et al.* Gamma-aminobutyric acid as a promoting factor of cancer metastasis; induction of matrix metalloproteinase production is potentially its underlying mechanism[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(23): 8090-8096.
- [12] Aronica E, Redeker S, Boer K, *et al.* Inhibitory networks in epilepsy-associated gangliogliomas and in the perilesional epileptic cortex[J]. *Epilepsy Res*, 2007, 74(1):33-44.
- [13] Zhou X, Smith SS. Steroid requirements for regulation of the alpha4 subunit of the GABA (A) receptor in an *in vitro* model [J]. *Neurosci Lett*, 2007, 411(1): 61-66.
- [14] Biju MP, Pyroja S, Rajeshkumar NV, *et al.* Enhanced GABA(B) receptor in neoplastic rat liver: induction of DNA synthesis by baclofen in hepatocyte cultures[J]. *J Biochem Mol Biol Biophys*, 2002, 6(3): 209-214.
- [15] Zafarakas M, Chorovicer M, Klamann I, *et al.* Systematic characterization of GABRP expression in sporadic breast cancer and normal breast tissue[J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(6): 1453-1459.
- [16] Zhang M, Gong Y, Assy N, *et al.* Increased GABAergic activity inhibits a-fetoprotein mRNA expression and the proliferation activity of the HepG2 human hepatocellular carcinoma cell line[J]. *J Hepatol*, 2000, 32(1): 85-91.
- [17] Tatsuta M, Iishi H, Baba M, *et al.* Attenuation by the GABA receptor agonist baclofen of experimental carcinogenesis in rat colon by azoxymethane[J]. *Oncology*, 1992, 49(3): 241-245.
- [18] Tatsuta M, Iishi H, Baba M, *et al.* Inhibition by amiloride of gastric carcinogenesis induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in Wistar rats[J]. *Br J Cancer*, 1993, 67(5):1011-1014.
- [19] Inamoto T, Azuma H, Sakamoto T, *et al.* Invasive ability of human renal cell carcinoma cell Line Caki-2 is accelerated by gamma-aminobutyric acid, via sustained activation of ERK1/2 inducible matrix metalloproteinases[J]. *Cancer Invest*. 2007, 25(7): 574-583.
- [20] Garib V, Lang K, Niggemann B, *et al.* Propofol-induced calcium signalling and actin reorganization within breast carcinoma cells [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2005, 22(8):609-615.
- [21] Mammoto T, Mukai M, Mammoto A *et al.* Intravenous anesthetic, propofol inhibits invasion of cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2002, 184(2): 165-170.
- [22] Joseph J, Niggemann B, Zaenker KS, *et al.* The neurotransmitter gamma-aminobutyric acid is an inhibitory regulator for the migration of SW 480 colon carcinoma cells[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(22):6467-6469.
- [23] Entschladen F, Lang K, Drell TL, *et al.* Neurotransmitters are regulators for the migration of tumor cells and leukocytes[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2002, 51(9):467-482.
- [24] Fava G, Marucci L, Glaser S, *et al.* Gamma-aminobutyric acid inhibits cholangiocarcinoma growth by cyclic AMP-dependent regulation of the protein kinase A/extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathway[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(24):11437-11446.
- [25] Deng L, Yao J, Fang C *et al.* Sequential postsynaptic maturation governs the temporal order of GABAergic and glutamatergic synaptogenesis in rat embryonic cultures[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(40):10860-10869.
- [26] Lemos JC, Pan YZ, Ma X, *et al.* Selective 5-HT receptor inhibition of glutamatergic and GABAergic synaptic activity in the rat dorsal and median raphe[J]. *Eur J Neurosci*, 2006; 24(12): 3415-3430.
- [27] Klueva J, Meis S, Lima AD, *et al.* Developmental downregulation of GABAergic drive parallels formation of functional synapses in cultured mouse neocortical networks[J]. *Dev Neurobiol*, 2008, 68(7):934-949.
- [28] Thaker PH, Yokoi K, Jennings NB, *et al.* Inhibition of experimental colon cancer metastasis by the GABA-receptor agonist nembutal [J]. *Cancer Biol Ther*, 2005, 4(7):753-758.
- [29] Wang T, Huang W, Chen F. Baclofen, a GABAB receptor agonist, inhibits human hepatocellular carcinoma cell growth *in vitro* and *in vivo*[J]. *Life Sci*, 2008, 82(9): 536-541.

[收稿日期] 2008 - 10 - 23

[修回日期] 2008 - 01 - 06

[本文编辑] 徐红梅