

多药耐药基因蛋白在贲门癌组织中的表达及其临床价值

史宏灿, 石维平, 束余声, 陆世春, 王康, 顾学文, 田秀春

史宏灿, 石维平, 束余声, 陆世春, 王康, 扬州大学临床医学院胸心外科 江苏省扬州市 225001

顾学文, 田秀春, 扬州大学临床医学院病理科 江苏省扬州市 225001

史宏灿, 2003年第二军医大学博士研究生毕业, 副教授, 副主任医师, 主要从事胸部肿瘤的基础与外科临床研究.

通讯作者: 史宏灿, 225001, 江苏省扬州市南通西路98号, 扬州大学临床医学院胸心外科. shcan111@yahoo.com.cn

收稿日期: 2006-03-15 接受日期: 2006-04-06

Expression of P-glycoprotein, glutathione S-transferase- π , topoisomerase II and lung resistance protein in cardiac carcinoma and their clinical significances

Hong-Can Shi, Wei-Ping Shi, Yu-Cheng Shu, Shi-Chun Lu, Kang Wang, Xue-Wen Gu, Xiu-Chun Tian

Hong-Can Shi, Wei-Ping Shi, Yu-Sheng Shu, Shi-Chun Lu, Kang Wang, Department of Cardiothoracic Surgery, Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Xue-Wen Gu, Xiu-Chun Tian, Department of Pathology, Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Hong-Can Shi, Department of Cardiothoracic Surgery, Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. shcan111@yahoo.com.cn

Received: 2006-03-15 Accepted: 2006-04-06

Abstract

AIM: To investigate the expression of multidrug resistant proteins and their clinical significances in cardiac carcinoma tissues.

METHODS: The expression of P-glycoprotein (P-gp), glutathione S-transferase- π (GST- π), topoisomerase II (Topo-II) and lung resistance protein (LRP) in 69 patients with cardiac carcinoma were determined by SP immunohistochemistry, and the results were studied in correlation with clinicopathological data.

RESULTS: The positive rates of P-gp, GST- π , Topo-II and LRP expression in cardiac carcinoma (49.2%, 75.4%, 68.1% and 58%, respectively)

were all higher than those in the normal tissues (0, 30%, 20% and 0, respectively, all $P < 0.01$). The expression of P-gp was correlated with clinical staging (I, II vs III, IV: 28.6% vs 58.3%, $P < 0.05$) and lymphatic metastasis (metastasis vs non-metastasis: 67.5% vs 24.1%, $P < 0.01$). A significant correlation was found between GST- π and differentiated degree (40%, 75.8% and 88.5% for high, moderate, and low differentiation, respectively, $P < 0.05$), clinical staging (I, II vs III, IV: 57.1% vs 83.2%, $P < 0.05$) and lymphatic metastasis (metastasis vs non-metastasis: 87.5% vs 58.6%, $P < 0.05$). The level of Topo-II expression was associated with differentiated degree (33.3%, 69.7%, and 80.7%, for high, moderate, and low differentiation, respectively, $P < 0.01$), but not with the clinical staging ($P > 0.05$) and lymphatic metastasis ($P > 0.05$). LRP expression was in correlation with the clinical staging (I, II vs III, IV: 38% vs 66.6%, $P < 0.05$), and lymphatic metastasis (metastasis vs non-metastasis: 70.0% vs 41.4%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Primary multidrug resistance coexists in cardiac carcinoma. Combined determination of P-gp, GST- π , Topo-II and LRP is useful for predicting the chemosensitivities and optimizing the chemotherapy strategies.

Key Words: Cardiac neoplasms; Multidrug resistance; P-glycoprotein; Glutathione-s-transferases; Topoisomerase-II; Lung resistance protein

Shi HC, Shi WP, Shu YC, Lu SC, Wang K, Gu XW, Tian XC. Expression of P-gp, GST- π , Topo-II and LRP in cardiac carcinoma and their clinical significance. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(16):1587-1591

摘要

目的: 研究耐药基因P-糖蛋白(P-gp)、谷胱甘肽S-转移酶(GST- π)、拓扑异构酶II(Topo-II)和肺耐药相关蛋白(LRP)在贲门癌组织中表达及其临床意义.

方法: 采用免疫组化SP法检测P-gp, GST- π , Topo-II和LRP在69例贲门癌组织中的表达

■背景资料

贲门癌是发病率 and 死亡率均很高的消化系统恶性肿瘤, 其生物学行为的特殊性, 使其在早期极易发生多途径、多部位的转移. 化疗是贲门癌术后综合治疗的重要组成部分. 影响化疗疗效的因素很多, 而致化疗失败的最重要原因是肿瘤细胞对抗癌药物的耐药, 其中多药耐药(MDR)现象是研究的重点和热点.

■创新盘点

本文对贲门癌手术切除组织标本中耐药基因蛋白如P-糖蛋白(P-gp)、胎盘型谷胱甘肽S-转移酶(GST- π)和DNA拓扑异构酶-II(Topo-II)和肺耐药相关蛋白(LRP)的表达状况进行测定,研究表明,贲门癌存在多个耐药基因的共同表达,联合检测有助于对化疗药物敏感性作前瞻性预测和化疗方案的优化组合。

状况。

结果: P-gp, GST- π , Topo-II 和 LRP 在贲门癌组织中阳性表达分别为 49.2%, 75.4%, 68.1% 和 58%, 均高于正常组织(0, 30%, 20% 和 0, $P < 0.01$)。随分化程度由高到低, P-gp 阳性表达率分别为 40%, 42.4%, 61.5%, 差异无显著意义($P > 0.05$), GST- π 表达率分别为 40%, 75.8% 和 88.5%, 差异有显著意义($P < 0.05$), Topo-II 表达率分别为 33.3%, 69.7% 和 80.7%, 差异有显著意义($P < 0.01$), LRP 表达率分别为 50%, 54.5% 和 65.3%, 差异无显著意义($P > 0.05$)。临床分期 I、II 期和 III、IV 期中, P-gp 阳性表达率分别为 28.6% 和 58.3%, 差异有显著意义($P < 0.05$), GST- π 表达率分别为 57.1% 和 83.2%, 差异有显著意义($P < 0.05$), Topo-II 表达率分别为 57.1% 和 72.9%, 差异无显著意义($P > 0.05$), LRP 表达率分别为 38% 和 66.6%, 差异有显著意义($P < 0.05$)。在有无淋巴结转移分组中, P-gp 阳性表达率分别为 67.5% 和 24.1%, 差异有显著意义($P < 0.01$), GST- π 表达率分别为 87.5% 和 58.6%, 差异有显著意义($P < 0.05$), Topo-II 表达率分别为 65% 和 72.4%, 差异无显著意义($P > 0.05$), LRP 表达率分别为 70% 和 41.4%, 差异有显著意义($P < 0.05$)。四种耐药基因在贲门癌组织中存在共同表达。

结论: 贲门癌存在多个耐药基因的共同表达,联合检测有助于对化疗药物敏感性作前瞻性预测和化疗方案的优化组合。

关键词: 贲门癌; 多药耐药; P-糖蛋白; 谷胱甘肽S-转移酶; 拓扑异构酶-II; 肺耐药相关蛋白

史宏灿, 石维平, 束余声, 陆世春, 王康, 顾学文, 田秀春. 多药耐药基因蛋白在贲门癌组织中的表达及其临床意义. 世界华人消化杂志 2006;14(16):1587-1591

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/1587.asp>

0 引言

肿瘤细胞的多药耐药(multidrug resistance, MDR)是贲门癌化学治疗难以取得实质性进展的主要障碍,也是贲门癌临床治疗失败最主要的原因之一。贲门癌耐药产生的机制异常复杂,是多基因参与,多阶段、多因素共同作用的结果,多药耐药基因及其表达产物在肿瘤细胞耐药机制中发挥重要作用。多药耐药的特点是一旦对某种化疗药物产生耐药,对不同类型的多种结构、细胞靶点和作用机制迥然不同的抗癌药物同时产生耐药性^[1-3]。我们采用免疫组织化学技术对

贲门癌手术切除组织标本中多个耐药基因蛋白如P-糖蛋白(P-gp)、胎盘型谷胱甘肽S-转移酶(GST- π)和DNA拓扑异构酶-II(Topo-II)和肺耐药相关蛋白(LRP)的表达状况进行研究,旨在从临床病理的角度阐明多药耐药的产生机制,为贲门癌可预见性选择有效化疗药物和寻找克服耐药的有效途径提供有价值的理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 2003-01/2005-06我院胸外科手术切除的贲门癌组织标本69例,均为腺癌。术前未接受化疗或免疫治疗。男性46例,女性23例;年龄37-78岁(56 ± 3.5)。按照国际抗癌联盟(UICC)1985年TNM分期: I, II 期21例, III, IV 期48例。伴淋巴结转移40例,无淋巴结转移29例。对照组为经病理证实正常胃底黏膜组织标本20例,取自胃十二指肠溃疡行胃大部切除者。

1.2 方法 标本经40 g/L甲醛固定,石蜡包埋,4 μ m连续切片2张,分别行HE染色核实诊断和免疫组化染色。免疫组织化学分析采用美国GBI公司推出的二步法。试剂盒由北京中杉金桥生物技术有限公司提供,染色步骤按操作说明书进行。DAB显色, PBS代替一抗作阴性对照,相同染色条件下已知阳性片作为阳性对照。显微光镜下以细胞膜、胞质、胞核中出现粗细一致的棕黄色颗粒为阳性染色。按切片中阳性细胞占全部细胞数的百分数,表达强度分为4级^[4]: 癌细胞阳性数<10%为阴性, 10%-25%癌细胞呈阳性定为阳性(+); 25%-75%癌细胞明显阳性定为中度阳性(++); >75%癌细胞阳性则为强阳性(+++)。

统计学处理 两组阳性率差别的假设检验用 χ^2 检验,采用SPSS10.0软件包完成统计学处理。

2 结果

2.1 P-gp的表达 P-gp阳性棕黄色染色主要位于细胞膜,少数胞质也着色(图A)。在69例贲门癌组织中有34例表达阳性,阳性率49.2%,而正常胃黏膜组织中P-gp均为阴性,两者比较差异具有极显著意义($P < 0.01$); III, IV 期组织中P-gp阳性表达率为58.3%, I, II 期为28.6%,两者比较差异具有显著意义($P < 0.05$); 40例伴淋巴结转移组P-gp阳性率为67.5%,而在29例无淋巴结转移的标本中阳性率仅为24.1%,两者比较差异有显著意义($P < 0.01$);随着细胞分化程度由高度、中度到低度分化,其阳性率分别为40.0%, 42.4%和61.5%,三者之间差异无显著意义($P > 0.05$)。

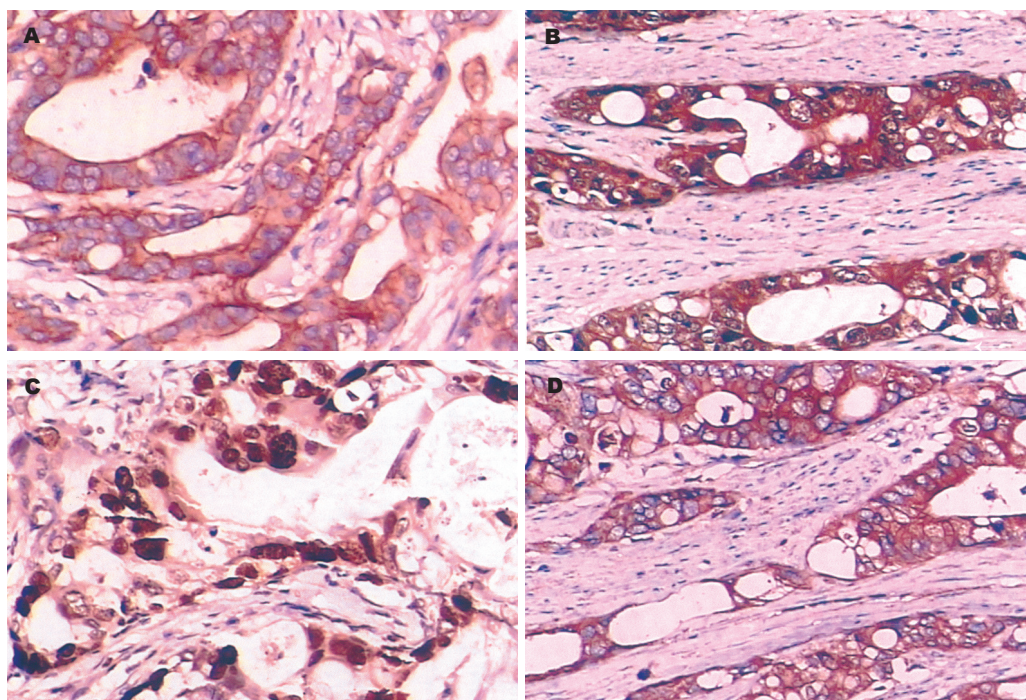


图1 贲门腺癌组织, P-gp, GST- π , Topo-II 及LRP的表达(SP X 200). A: P-gp细胞膜阳性; B: GST- π 细胞质阳性; C: Topo-II细胞核阳性; D: LRP细胞质阳性.

2.2 GST- π 的表达 GST- π 阳性者胞质呈棕黄色(图B). 在69例贲门癌组织中GST- π 阳性表达率达75.4%(52/69), 而正常胃黏膜组织中可见6例(30%)弱阳性表达, 两者比较差异具有显著意义($P<0.01$); 随分化程度由高度、中度到低度分化, 其阳性率分别为40.0%、75.8%和88.5%, 差异具有显著意义($P<0.05$); III、IV期组织标本中阳性表达率(83.2%)高于I、II期(57.1%), 差异有显著意义($P<0.05$). 40例伴淋巴结转移组P-gp阳性率为87.5%, 而在29例无淋巴结转移的标本中阳性率为58.6%, 两者比较差异有显著意义($P<0.05$).

2.3 Topo-II的表达 Topo-II阳性者胞核染成棕黄色, 胞质及胞膜均无着色(图C). 69例贲门癌组织中Topo-II阳性表达率达68.1%(47/69), 而正常胃黏膜组织中可见4例(20%)弱阳性表达, 两组比较差异具有显著意义($P<0.01$); 随分化程度由高度、中度到低度分化, 其阳性率分别为33.3%、69.7%和80.7%, 差异具有显著意义($P<0.01$); III、IV期组织标本中阳性表达率为72.9%, I、II期阳性表达率为57.1%, 差异无显著意义($P>0.05$). 40例伴淋巴结转移组Topo-II阳性率为65.0%, 而在29例无淋巴结转移的标本中阳性率为72.4%, 两者比较差异无显著意义($P>0.05$).

2.4 LRP的表达 LRP着色部位在细胞质(图

D). 在69例贲门癌组织中LRP阳性表达率达58.0%(40/69), 正常胃黏膜组织中LRP表达均阴性, 两组比较差异具有显著意义($P<0.01$). 随分化程度由高度、中度到低度分化, 其阳性率分别为50.0%、54.5%和65.3%, 其表达率逐渐增高, 虽然差别未达统计学意义, 但从百分数的差别提示分化程度与化疗敏感性之间有一定的联系; III、IV期组织标本中阳性表达率为66.6%, I、II期表达率为38%, 差异有显著意义($P<0.05$). 40例伴淋巴结转移组阳性率为70%, 而在29例无淋巴结转移的标本中阳性率仅为41.4%, 两者比较差异有显著意义($P<0.05$).

2.5 P-gp, GST- π , Topo-II 和LRP的共表达 在69例贲门癌标本中, P-gp与GST- π , P-gp与Topo-II, P-gp与LRP, GST- π 与Topo-II, LRP与GST- π , LRP与Topo-II以及P-gp, GST- π , Topo-II 和LRP 四者共同表达的阳性率分别为23.2%(16/69), 15.9%(11/69), 11.6%(8/69), 13.0%(9/69), 26.1%(15/69), 7.24%(5/69)和5.8%(4/69).

3 讨论

目前, 贲门癌治疗仍是以手术为主的多学科综合治疗. 由于贲门癌发病隐匿, 就诊时已至病情晚期以及较早出现侵袭、转移的生物学特性, 使得手术的局限性越来越明显. 因此, 化学治疗在贲门癌综合治疗中的地位和作用日益重要. 近年来,

尽管新的细胞毒性药物的开发使包括实体瘤在内的许多肿瘤的治疗有了明显改观,但由于肿瘤细胞对多种化疗药物产生交叉耐药性,贲门癌的化疗治疗仍然难以取得重要进展.肿瘤耐药是多基因参与的结果,了解耐药基因的表达,对于选择合适的治疗方案、判断预后和寻找有效的逆转肿瘤耐药的方法都是有益的.如何在贲门癌化疗前检测肿瘤的多药耐药性,对选择合适的治疗手段,尤其是行之有效的化疗方案极具参考价值.

P-gp由多药耐药基因MDR1编码,是一种ATP依赖性药物排出泵,通过耗能将细胞内药物多柔比星、紫杉醇、长春新碱类等亲脂类药物泵出细胞外,使细胞内药物浓度下降,由此产生耐药性,P-gp是肿瘤细胞产生MDR现象的重要分子生物学基础^[5-8].王延明 *et al*^[9]研究表明,贲门癌组织中存在原发性MDR1基因表达,并与转移淋巴结组织的MDR1基因表达具有一致性.本研究资料显示,P-gp在贲门癌组织中阳性表达率为49.2%,伴淋巴结转移者,其P-gp阳性表达率明显高于无淋巴结转移者,这一结果与上述报道基本一致,表明P-gp表达不但反映出贲门癌的多药耐药状况,还可作为一种预测指标评价肿瘤患者的预后.

GSTs是与人体解毒功能有关的一组同功酶系,临床应用的许多抗癌药物(如DDP、阿霉素、丝裂霉素等)都是该酶的底物,该酶能通过将外源性抗癌药物与GSH耦联而促进毒性分子排出,减轻细胞毒性.其中GST- π 是肿瘤细胞和组织中最常见的同工酶,在许多耐药细胞特别是MDR表型的细胞系中高水平表达,故认为GST- π 的高表达可能是耐药性标志之一^[10-13].本结果显示,69例贲门癌组织中GST- π 阳性表达率达75.4%,而正常胃黏膜组织仅见6例弱阳性表达,而且肿瘤分化程度越低以及临床分期越晚其表达愈强,分析可能与GST- π 在肿瘤恶性化转变过程中被诱导激活而获得较多的表达量有关.因此GST- π 阳性表达能很好地预测贲门癌化疗耐药并对优化药物选择有价值.

拓扑异构酶II是DNA复制时必需的酶,催化单链或双链DNA短暂的断裂分离以利复制.当基因发生突变时,抗癌药物不能与其结合,从而产生耐药^[14-15].Topo-II活性、剂量的改变均与多种抗癌药物的细胞毒效应有关,其中较为敏感的抑制剂有阿霉素、依托泊苷,其次为铂类以及5-FU等^[16].本资料显示,Topo-II在初治性

贲门癌组织中其阳性表达率达68.1%,表明Topo-II构成了贲门癌化疗原发性耐药的不可忽视的又一重要机制.在Topo-II阳性标本中,我们观察到低分化肿瘤细胞内其表达水平明显高于中高分化者,提示可能由于分化差的肿瘤因增殖率快而引起Topo-II含量升高.因此针对Topo-II含量高的肿瘤可选择Topo-II抑制剂进行针对性治疗,这对提高疗效很有帮助.

LRP是一种非糖蛋白,与P-gp的作用机制不同,主要通过核靶点屏蔽机制引起MDR^[17-19].Kolfshoten *et al*^[20]研究表明,LRP表达水平和对顺铂、环磷酰胺的敏感程度成负相关,和阿霉素无关,并认为LRP阳性表达对预测顺铂的敏感性更为特异.本研究显示,LRP在肿瘤组织中的表达率以及表达强度明显高于正常组织,与临床期别及有无淋巴结转移具有较强的相关性,其临床意义在于其表达可作为临床肿瘤预后及化疗敏感性的指标,有助于化疗药物的选择.

Szakacs *et al*^[21]研究表明,耐药相关标志物的共表达率很高,并且不同类型耐药标志物表达谱差异很大,共表达是耐药相关标志物受共同因子调控的证据.由于肿瘤耐药涉及多个基因参与,因此,同时检测多个基因的表达能更好地判断预后.本研究表明,贲门癌组织中存在原发的多个耐药基因的共同表达现象.P-gp、GST- π 、Topo-II、LRP在贲门癌中共同表达分别介导典型MDR和at-MDR,这些因素之间可以相互影响,共同作用,造成贲门癌对多种抗肿瘤药物的交叉耐药,同时亦为耐药逆转剂的研究提出新的课题.

因此,我们认为,尽管以上四种耐药基因蛋白在贲门癌组织中存在程度不等的阳性表达率,但由于特异性差,尚不能分别成为评判化疗的单独指标.只有通过贲门癌组织中进行多基因的联合检测,才能更客观全面的筛选对不同耐药机制的高效低毒药物,这有助于指导个体化化疗方案的确定和前瞻性地优化化疗药物.我们期望对贲门癌多药耐药与患者预后作深入的探讨,这将对进一步阐明肿瘤多药耐药机制,设计合理的药物逆转策略,减少化疗盲目性,提高疗效预见性,改善患者预后具有重要的临床价值.

4 参考文献

- 1 Olson DP, Taylor BJ, La M, Sather H, Reaman GH, Ivy SP. The prognostic significance of P-glycoprotein, multidrug resistance-related protein 1 and lung resistance protein in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study of 295 newly diagnosed patients by the Children's

- Oncology Group. *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 681-691
- 2 Huh HJ, Park CJ, Jang S, Seo EJ, Chi HS, Lee JH, Lee KH, Seo JJ, Moon HN, Ghim T. Prognostic significance of multidrug resistance gene 1 (MDR1), multidrug resistance-related protein (MRP) and lung resistance protein (LRP) mRNA expression in acute leukemia. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 253-258
- 3 Liscovitch M, Lavie Y. Cancer multidrug resistance: a review of recent drug discovery research. *IDrugs* 2002; 5: 349-355
- 4 郭鹏, 卢红, 陈玉林, 宿向东, 陈卉. 非小细胞肺癌多药耐药蛋白表达的临床意义. *四川肿瘤防治* 2005; 18: 144-147
- 5 Ruiz Gomez MJ, Souviron Rodriguez A, Martinez Morillo M. P-glycoprotein, a membrane pump that represents a barrier to chemotherapy in cancer patients. *An Med Interna* 2002; 19: 477-485
- 6 Loo TW, Clarke DM. Recent progress in understanding the mechanism of P-glycoprotein-mediated drug efflux. *J Membr Biol* 2005; 206: 173-185
- 7 Sisodiya SM, Martinian L, Scheffer GL, van der Valk P, Scheper RJ, Harding BN, Thom M. Vascular colocalization of P-glycoprotein, multidrug-resistance associated protein 1, breast cancer resistance protein and major vault protein in human epileptogenic pathologies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2006; 32: 51-63
- 8 Callaghan R, Ford RC, Kerr ID. The translocation mechanism of P-glycoprotein. *FEBS Lett* 2006; 580: 1056-1063
- 9 王延明, 王爱民, 高萍, 高志霞. MDR1基因表达与贲门癌病理特征的关系. *临床与实验病理学杂志* 2000; 16: 129-130
- 10 Soh Y, Goto S, Kitajima M, Moriyama S, Kotera K, Nakayama T, Nakajima H, Kondo T, Ishimaru T. Nuclear localisation of glutathione S-transferase pi is an evaluation factor for drug resistance in gynaecological cancers. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17: 264-270
- 11 Gate L, Majumdar RS, Lunk A, Tew KD. Influence of glutathione S-transferase pi and p53 expression on tumor frequency and spectrum in mice. *Int J Cancer* 2005; 113: 29-35
- 12 Lu C, Spitz MR, Zhao H, Dong Q, Truong M, Chang JY, Blumenschein GR Jr, Hong WK, Wu X. Association between glutathione S-transferase pi polymorphisms and survival in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 441-447
- 13 Dang DT, Chen F, Kohli M, Rago C, Cummins JM, Dang LH. Glutathione S-transferase pi1 promotes tumorigenicity in HCT116 human colon cancer cells. *Cancer Res* 2005; 65: 9485-9494
- 14 Duca M, Guianvarc'h D, Oussedik K, Halby L, Garbesi A, Dauzone D, Monneret C, Osheroff N, Giovannangeli C, Arimondo PB. Molecular basis of the targeting of topoisomerase II-mediated DNA cleavage by VP16 derivatives conjugated to triplex-forming oligonucleotides. *Nucleic Acids Res* 2006; 34: 1900-1911
- 15 Di Leo A, Isola J. Topoisomerase II alpha as a marker predicting the efficacy of anthracyclines in breast cancer: are we at the end of the beginning? *Clin Breast Cancer* 2003; 4: 179-186
- 16 Koshiyama M, Fujii H, Kinezaki M, Yoshida M. Correlation between Topo II alpha expression and chemosensitivity testing for Topo II-targeting drugs in gynaecological carcinomas. *Anticancer Res* 2001; 21: 905-910
- 17 Swerts K, De Moerloose B, Dhooge C, Laureys G, Benoit Y, Philippe J. Prognostic significance of multidrug resistance-related proteins in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Cancer* 2006; 42: 295-309
- 18 Valera ET, Scrideli CA, Queiroz RG, Mori BM, Tone LG. Multiple drug resistance protein (MDR-1), multidrug resistance-related protein (MRP) and lung resistance protein (LRP) gene expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Sao Paulo Med J* 2004; 122: 166-171
- 19 Petraccia L, Onori P, Sferra R, Lucchetta MC, Liberati G, Grassi M, Gaudio E. [MDR (multidrug resistance) in hepatocarcinoma clinical-therapeutic implications. *Clin Ter* 2003; 154: 325-335
- 20 Kolfschoten GM, Hulscher TM, Pinedo HM, Boven E. Drug resistance features and S-phase fraction as possible determinants for drug response in a panel of human ovarian cancer xenografts. *Br J Cancer* 2000; 83: 921-927
- 21 Szakacs G, Jakab K, Antal F, Sarkadi B. Diagnostics of multidrug resistance in cancer. *Pathol Oncol Res* 1998; 4: 251-257

电编 李琪 编辑 潘伯荣