

· 综述 ·

2 型糖尿病患者结直肠癌的发生风险和潜在机制

吕娜, 乔虹*

(哈尔滨医科大学附属第二医院内分泌科, 哈尔滨 150081)

【摘要】 流行病学研究发现, 糖尿病与自身免疫性疾病、肿瘤等众多疾病的发生和发展有关, 与非糖尿病人群相比, 糖尿病人群患肿瘤等疾病的概率更大, 症状更重, 预后更差。结直肠癌(CRC)是消化系统中常见的恶性肿瘤, 也是威胁我国居民生命健康及造成人民生活质量下降的主要癌症之一。近年来, 糖尿病尤其是 2 型糖尿病(T2DM)与结直肠癌的关系受到越来越多的关注。其中受学者最为关注的一点是 T2DM 可作为 CRC 的独立影响因素, 这可能与胰岛素抵抗、高血糖、炎症反应、外源性胰岛素等有关。本文对 2 型糖尿病患者结直肠癌的发生风险及潜在机制进行综述。

【关键词】 糖尿病, 2 型; 肿瘤; 结直肠癌; 潜在机制

【中图分类号】 R587.1; R735.3

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.08.130

Risk of occurrence and potential mechanisms of colorectal cancer in patients with type 2 diabetes mellitus

Lyu Na, Qiao Hong*

(Department of Endocrinology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

【Abstract】 Epidemiology has found that diabetes mellitus is related to the occurrence and development of autoimmune diseases, tumors and other diseases, and that diabetic people are more prone to such diseases as tumors, and have more severe symptoms and worse prognosis than non-diabetic people. Colorectal cancer (CRC) is a common malignant tumor in the digestive system and one of the main cancers that threaten the life and health of Chinese and cause a decline in their quality of life. Relationship between diabetes, type 2 diabetes mellitus (T2DM) in particular, and CRC has drew increasing attention in recent years. The biggest concern by scholars is that T2DM can be an independent influencing factor of CRC, and this may be related to insulin resistance, hyperglycemia, inflammation, and exogenous insulin. This article reviews the correlation between T2DM and colorectal cancer and the potential mechanisms.

【Key words】 diabetes mellitus, type 2; cancer; colorectal cancer; potential mechanisms

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82073491, 81872560).

Corresponding author: Qiao Hong, E-mail: qiaohong@hrbmu.edu.cn

当今社会, 随着人们生活水平的提高, 糖尿病的患病率逐年上升。根据美国糖尿病协会诊断标准, 2017 年我国大陆糖尿病总患病率已达 12.8%^[1], 其中 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)占 90% 以上并持续增长。T2DM 主要由代谢紊乱引起, 患者一般会依次经历胰岛功能抵抗、胰岛功能受损、胰岛功能衰竭 3 个阶段, 尤其第 1 个阶段与癌症及其他众多代谢性疾病息息相关。

恶性肿瘤作为一种威胁人们生命健康的疾病, 与糖尿病有着千丝万缕的关系。流行病学研究显示, 与非糖尿病患者相比, 糖尿病患者总体癌症及部分特异性癌症的发生风险增加, 其中包括结直肠癌(colorectal cancer, CRC)。CRC 是我国第二大高发

癌种, 其造成的社会负担非常严重, 且病因与诸多因素有关, 如饮食、环境、遗传、运动等。近来, 有许多证据表明糖尿病是 CRC 发生的影响因素。研究发现拥有糖尿病个人史的人群与拥有 CRC 家族史的人群在 50 岁之前发生 CRC 的风险接近, 是正常人的 2 倍^[2]。虽然 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)和 T2DM 均会增加癌症的发生风险, 但随着 T2DM 发病率的增加, 人们更多关注 T2DM 与癌症的关系及相关机制。另外, 研究表明 T2DM 患者更易发生癌症^[3], 当然包括 CRC 在内^[2]。2010 年, Giovannucci 等^[4]也指出患有糖尿病(主要是 T2DM)的人群更易患 CRC。因此, 研究 T2DM 与 CRC 的相关性及潜在机制具有重要意义。

收稿日期: 2022-10-07; 接受日期: 2022-11-22

基金项目: 国家自然科学基金(82073491, 81872560)

通信作者: 乔虹, E-mail: qiaohong@hrbmu.edu.cn

1 T2DM 与 CRC 的相关性

T2DM 患者 CRC 的发病率显著升高。Peeters 等^[5]通过英国临床实践研究数据链,选取 300 039 例 T2DM 患者及同等例数且年龄、性别等方面与之均匹配的非 T2DM 人群进行随访,发现 T2DM 人群患 CRC 的风险较非 T2DM 人群增加了 1.3 倍,与之前报道的 T2DM 患者的 CRC 的相对风险为 1.2~1.5 倍^[6]相一致。Pearson-Stuttard 等^[7]对 29 项相关荟萃分析进行归纳总结,发现 T2DM 增加 CRC 的发生风险,并指出这一关联被观察性证据有力支持。然而,相较于 T2DM, Sona 等^[8]进行的癌症亚部位荟萃分析发现 T1DM 与 CRC 无相关性。

反过来,CRC 患者是糖尿病高发的一个群体,尤其是二者共同的危险因素即肥胖所引起的胰岛素抵抗不仅在 CRC 中发挥着促生长作用,还会引起这类患者血糖发生异常,最终发展为 T2DM。Singh 等^[9]发现在 CRC 确诊后的 5 年内,与非 CRC 患者相比,CRC 患者糖尿病的年发病率增加。而且,CRC 术后及晚期患者为了更好地防止复发和治疗,一般会选用糖皮质激素及靶向药物。糖皮质激素会损害胰岛 β 细胞功能及降低胰岛素敏感性,同样癌症靶向药物也会减弱胰岛素敏感性,增加胰岛素抵抗^[10]。

2 T2DM 对 CRC 发生发展的影响

有研究表明随着 T2DM 患者病程的延长,胰岛素分泌下降,CRC 的发生风险无上升趋势^[11,12]。另外,T2DM 患者 CRC 发生率会有一个高峰时间点或时间段。Hu 等^[12]分析了 T2DM 病程长短与癌症发生风险的关系,通过统计自患者诊断 T2DM 开始到第一个癌症被确诊时的糖尿病病程,并将病程划分为 7 个时间段,发现在 T2DM 前期,癌症的发生风险明显增加,而在 T2DM 病程达到 8 年之后,癌症发生风险并没有增加,其中 T2DM 患者 CRC 的发病高峰在 8~10 年。

此外,T2DM 对于 CRC 的发展也有一定的影响。Ottaiano 等^[13]通过研究 T2DM 与转移性大肠癌预后的关系,发现 T2DM 合并 CRC 患者较单纯 CRC 患者的淋巴结转移更明显,远处器官累及更多。另外,有研究指出虽然 T2DM 不增加 CRC 晚期发生率和 CRC 患者的癌症特异性死亡率,但是会使 CRC 患者的全因死亡率增加^[14],即 T2DM 合并 CRC 患者的死亡率高于单纯 CRC 患者,且多死于其他原因。

3 T2DM 诱导 CRC 发生发展的潜在机制

T2DM 是一种以胰岛 β 细胞功能缺陷为病理生

理学特征的代谢性疾病,基本特征包括胰岛素抵抗、高胰岛素血症及高血糖等。这些基本特征是 T2DM 诱导癌症尤其是结直肠癌发生发展的重要机制。其中胰岛素抵抗存在于 T2DM 整个病程,所形成的高胰岛素血症对癌细胞的增殖有很大作用^[15]。此外,涉及的潜在机制还可能包括炎症反应^[16]、外源性胰岛素^[10]等。

3.1 胰岛素抵抗

胰岛素抵抗在 T2DM 早期居于主要地位,是指各种原因引起的靶器官或靶组织对葡萄糖摄取和利用率下降,使机体代偿性分泌更多的胰岛素从而维持血糖稳定,是产生内源性高胰岛素血症的主要原因。据报道,胰岛素抵抗除了与糖、脂、蛋白质代谢异常有关外,还与胰腺癌、结直肠癌、乳腺癌等癌症的发生发展紧密关联。由胰岛素抵抗所分泌的过多的胰岛素,一方面可直接与癌细胞表面的胰岛素受体结合,促进癌细胞的增殖和侵袭;另一方面,可刺激肝脏产生胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1),与癌细胞表面的 IGF-1 受体结合发挥促生长的作用。此外,高胰岛素血症可以降低循环中的胰岛素样生长因子结合球蛋白水平,增加 IGF-1 的生物可利用度。胰岛素可直接和间接发挥作用,但间接产生的 IGF-1 的促有丝分裂作用强于胰岛素^[4]。近年来有体外研究表明,循环中高水平的胰岛素可通过多条信号通路发挥作用。Lu 等^[17]发现,经胰岛素处理,大肠癌细胞上的磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶可磷酸化并激活下游信号雷帕霉素/糖原合成酶激酶 3β ,促进胰岛素抵抗,诱发大肠癌细胞增殖。此外,丝裂原活化蛋白激酶通路的磷酸化也参与大肠癌细胞的生长。他们还通过聚合酶链式反应和明胶酶谱法测定大肠癌细胞分泌的基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase 2, MMP2),得出胰岛素处理可使 MMP2 活性增强、从而有利于大肠癌细胞发生迁移的结论。

3.2 高血糖

长期存在的胰岛素抵抗使胰岛 β 细胞凋亡,机体无法分泌相应的胰岛素,最终导致 T2DM 患者处于高血糖状态。Vulcan 等^[18]发现在男性中,血糖水平的高低与 CRC 发生紧密相关。慢性高血糖会影响机体的能量代谢,引起氧化应激反应,还会造成微观上 DNA 的损伤,使正常细胞向恶性细胞转变。众所周知,癌细胞即使在有氧条件下,也会优先利用糖酵解而非氧化磷酸化来获取三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 进行生长,即 Warburg 效应。长期的高血糖环境对于癌细胞来说是一个良好的培养基,可以促进癌细胞快速生长与增殖。此外,高血糖

会使胰岛素和 IGF-1 表达增多,从而间接促进癌细胞增殖。体外试验研究表明,高血糖使晚期糖基化终末产物表达增多,促进晚期糖基化终末产物与受体结合进而介导细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)/特异性蛋白 1(specificity protein 1, SP1)/MMP2 通路,导致大肠癌细胞的迁移^[19]。晚期糖基化终末产物的受体与炎症反应有一定关系,如可增加白细胞介素-6 的表达,而白细胞介素-6 对大肠癌的发生有促进作用^[20]。虽然高血糖促进 CRC 的发生发展,但在无胰岛素存在的情况下,高血糖一般无法使癌细胞增殖^[17],这可能是 T1DM 与 CRC 无相关性的重要原因。此外, Giovannucci 等^[21]发现相较于高血糖,高胰岛素血症对肿瘤有着更为关键性的作用。

3.3 炎症反应

炎症是机体对病原体感染和组织损伤后的一种保护性应答反应。正常情况下,在受到外界影响后,机体可产生各种细胞因子使自身仍处于一种相对稳定状态,但若慢性炎症长期存在,则产生许多炎症细胞、炎症介质及因子,如肿瘤浸润淋巴细胞、肿瘤相关巨噬细胞、C-反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 等,这些炎症物质可通过核因子激活的 B 细胞的 κ 轻链增强通路、信号转导及转录激活因子 3 通路、活性氧和活性氮通路促进 CRC 的发生^[22]。此外,慢性炎症可使 T2DM 患者的胰岛素抵抗及高血糖进一步加重,三者共同形成一个有利于癌细胞生存的环境。

3.4 外源性胰岛素

当 T2DM 最终发展至胰岛 β 细胞功能衰竭阶段时,需使用胰岛素进行治疗。外源性胰岛素治疗对于癌症的影响目前存在很大争议。如前所述,在生理学机制上,胰岛素具有促生长作用,与其相应受体结合后可激活下游信号通路,发挥作用。Liu 等^[23]发现中效或长效与速效胰岛素或胰岛素类似物合用后可明显增加癌症的风险。而 Carstensen 等^[24]认为使用胰岛素后,糖尿病患者 CRC 的患病率虽然升高,但是低于未用胰岛素治疗的糖尿病患者,且随着胰岛素使用时间的延长,大肠癌的发病风险并没有增高,反而下降,发病高峰出现在胰岛素使用后的 1 年内。这说明外源性胰岛素的促生长及促有丝分裂作用可能弱于内源性胰岛素。此外,关于胰岛素治疗对 IGF-1 是否有影响目前尚缺乏大规模的动物及临床研究,这有待进一步探索。

3.5 肠道自主神经损伤及菌群失调

T2DM 患者往往存在肠道自主神经病变,即肠道蠕动减弱,表现为腹胀、便秘,肠道排空时间延长。

若食物在肠道内滞留时间过长,会产生菌群失调和有毒代谢物,使肠道内环境发生变化,肠道黏膜屏障变弱,菌群移位,促进炎症反应的发生。有研究发现 CRC 患者体内由细菌产生的脂多糖可使全身的炎症反应加重,进一步促进癌细胞的生长^[25]。因此,肠道菌群紊乱所造成的炎症反应可能是 T2DM 患者 CRC 发生风险增加的机制之一。此外,肠道黏膜还具有免疫调节功能,菌群失调可能影响机体局部的免疫能力,使癌细胞发生免疫逃逸,具体涉及到的机制还需进一步探索。

4 其他

除上文阐述的 T2DM 作为独立危险因素诱导 CRC 发生发展的机制外,目前还有一些 T2DM 与 CRC 共同危险因素涉及的机制也受到学者们的重视。近年来,人们发现生物钟紊乱与 T2DM 及癌症的发生紧密相关。生物钟是生物体生命活动的一种内在节律性,如饮食行为、睡眠时间、清醒时间等。尤其是轮班工作造成的睡眠时间减少可引起昼夜节律紊乱,被认为是人类的致癌物。关于睡眠时间减少对机体影响的假说还未完善,但是褪黑激素被抑制这一假说已被提出^[26]。褪黑激素主要是由松果体合成的具有昼夜节律的激素,多于凌晨在循环中达最高量。人体中,褪黑激素作为调节生物钟激素的一员,对内环境稳态起着重要作用,尤其是血糖控制。褪黑激素不仅可通过与褪黑激素受体结合,促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素,还可改善靶组织及靶细胞对胰岛素的敏感性^[27]。有动物实验研究表明若将褪黑激素受体 1 敲除,可引起全身胰岛素抵抗,进而发生高血糖^[27]。此外,褪黑激素可通过多种机制及通路抑制大肠癌的生长、迁移及侵袭,如癌细胞为了适应生存,通过糖酵解来获取能量,而褪黑激素可下调这一途径中的酶,从而抑制糖酵解,减弱癌细胞的增殖^[28]。因此,生物钟紊乱会造成 T2DM 与 CRC 的风险大大增加,在未来我们可通过纠正生物钟紊乱而达到预防 T2DM 和 CRC 发生的目的。

2020 年,代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)指南的完善,使 MAFLD 与 T2DM 和 CRC 的关系成为争议的热点。MAFLD 是以胰岛素抵抗、代谢功能障碍为主的脂肪肝病,可加重肝脏和全身胰岛素抵抗,引发高血糖。此外,MAFLD 可致炎症反应产生,诱发活性氧,使癌症的发生率增加^[29]。Lee 等^[30]进行了一项纳入 8933017 例患者的队列研究,结果发现单纯 MAFLD 患者发生 CRC 风险比率很高。因此,MAFLD 可能是 T2DM 和 CRC 的共同危险因素,其相关机制是进

一步深入研究的重点。

综上,糖尿病与结直肠癌的发生发展十分紧密,尤其是 T2DM。T2DM 可通过胰岛素抵抗、高血糖、炎症反应、外源性胰岛素、肠道自主神经损伤及菌群失调等机制诱导癌细胞的发生和发展。因此,对 T2DM 尤其是前期患者要尽可能早期筛查结直肠癌,防止疾病向不可控的方向发展。此外,生物钟紊乱与 MAFLD 的发现,警示我们要有一个健康的生活方式。关于 T2DM 诱发结直肠癌的机制复杂多样,仍有待我们进一步研究。

【参考文献】

- [1] Li Y, Teng D, Shi X, *et al.* Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: National Cross Sectional Study[J]. *BMJ*, 2020, 369: m997. DOI: 10.1136/bmj.m997.
- [2] Ali Khan U, Fallah M, Tian Y, *et al.* Personal history of diabetes as important as family history of colorectal cancer for risk of colorectal cancer: a nationwide cohort study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(7): 1103–1109. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000669.
- [3] Carstensen B, Read SH, Friis S, *et al.* Cancer incidence in persons with type 1 diabetes: a five-country study of 9 000 cancers in type 1 diabetic individuals[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(5): 980–988. DOI: 10.1007/s00125-016-3884-9.
- [4] Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, *et al.* Diabetes and cancer: a consensus report[J]. *CA Cancer J Clin*, 2010, 60(4): 207–221. DOI: 10.3322/caac.20078.
- [5] Peeters PJ, Bazelier MT, Leufkens HG, *et al.* The risk of colorectal cancer in patients with type 2 diabetes: associations with treatment stage and obesity[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(3): 495–502. DOI: 10.2337/dc14-1175.
- [6] Szablewski L. Diabetes mellitus; influences on cancer risk[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, 30(7): 543–553. DOI: 10.1002/dmrr.2573.
- [7] Pearson-Stuttard J, Papadimitriou N, Markozannes G, *et al.* Type 2 diabetes and cancer: an umbrella review of observational and mendelian randomization studies[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2021, 30(6): 1218–1228. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1245.
- [8] Sona MF, Myung SK, Park K, *et al.* Type 1 diabetes mellitus and risk of cancer: a meta-analysis of observational studies[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2018, 48(5): 426–433. DOI: 10.1093/jco/hyy047.
- [9] Singh S, Earle CC, Bae SJ, *et al.* Incidence of diabetes in colorectal cancer survivors[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(6): djv402. DOI: 10.1093/jnci/djv402.
- [10] Zhu B, Qu S. The relationship between diabetes mellitus and cancers and its underlying mechanisms[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:800995. DOI: 10.3389/fendo.2022.800995.
- [11] Hu FB, Manson JE, Liu S, *et al.* Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91(6): 542–547. DOI: 10.1093/jnci/91.6.542.
- [12] Hu Y, Zhang X, Ma Y, *et al.* Incident type 2 diabetes duration and cancer risk: a prospective study in two US cohorts[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2021, 113(4): 381–389. DOI: 10.1093/jnci/djaa141.
- [13] Ottaiano A, Circelli L, Santorsola M, *et al.* Metastatic colorectal cancer and type 2 diabetes: prognostic and genetic interactions[J]. *Mol Oncol*, 2022, 16(2): 319–332. DOI: 10.1002/1878-0261.

- 13122.
- [14] Qiang JK, Sutradhar R, Giannakeas V, *et al.* Impact of diabetes on colorectal cancer stage and mortality risk: a population-based cohort study[J]. *Diabetologia*, 2020, 63(5): 944–953. DOI: 10.1007/s00125-020-05094-8.
- [15] Gallagher EJ, LeRoith D. Diabetes, antihyperglycemic medications and cancer risk: smoke or fire? [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2013, 20(5): 485–494. DOI: 10.1097/01.med.0000433065.16918.83.
- [16] Cheng HC, Chang TK, Su WC, *et al.* Narrative review of the influence of diabetes mellitus and hyperglycemia on colorectal cancer risk and oncological outcomes[J]. *Transl Oncol*, 2021, 14(7): 101089. DOI: 10.1016/j.tranon.2021.101089.
- [17] Lu CC, Chu PY, Hsia SM, *et al.* Insulin induction instigates cell proliferation and metastasis in human colorectal cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(2): 736–744. DOI: 10.3892/ijo.2017.3844.
- [18] Vulcan A, Manjer J, Ohlsson B, *et al.* High blood glucose levels are associated with higher risk of colon cancer in men: a cohort study[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 842. DOI: 10.1186/s12885-017-3874-4.
- [19] Deng R, Wu H, Ran H, *et al.* Glucose-derived AGEs promote migration and invasion of colorectal cancer by up-regulating Sp1 expression[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2017, 1861(5): 1065–1074. DOI: 10.1016/j.bbagen.2017.02.024.
- [20] Zhou X, Lin N, Zhang M, *et al.* Circulating soluble receptor for advanced glycation end products and other factors in type 2 diabetes patients with colorectal cancer[J]. *BMC Endocr Disord*, 2020, 20(1): 170. DOI: 10.1186/s12902-020-00647-9.
- [21] Giovannucci E. Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence[J]. *J Nutr*, 2001, 131(11): 3109S–3120S. DOI: 10.1093/jn/131.11.3109S.
- [22] Zhang F, Qiao S. Research progress on the relationship between inflammation and colorectal cancer[J]. *Ann Gastroenterol Surg*, 2021, 6(2): 204–211. DOI: 10.1002/ags3.12517.
- [23] Liu YC, Nguyen PA, Humayun A, *et al.* Does long-term use of antidiabetic drugs changes cancer risk? [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(40): e17461. DOI: 10.1097/MD.00000000000017461.
- [24] Carstensen B, Witte DR, Friis S. Cancer occurrence in Danish diabetic patients: duration and insulin effects[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(4): 948–958. DOI: 10.1007/s00125-011-2381-4.
- [25] De Waal GM, de Villiers WJS, Forgan T, *et al.* Colorectal cancer is associated with increased circulating lipopolysaccharide, inflammation and hypercoagulability[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 8777. DOI: 10.1038/s41598-020-65324-2.
- [26] Pariollaud M, Lamia KA. Cancer in the fourth dimension: what is the impact of circadian disruption? [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(10): 1455–1464. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-20-0413.
- [27] Karamitri A, Jockers R. Melatonin in type 2 diabetes mellitus and obesity[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(2): 105–125. DOI: 10.1038/s41574-018-0130-1.
- [28] Li YC, Chen CH, Chang CL, *et al.* Melatonin and hyperbaric oxygen therapies suppress colorectal carcinogenesis through pleiotropic effects and multifaceted mechanisms[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(14): 3728–3744. DOI: 10.7150/ijbs.62280.
- [29] Bayoumi A, Shatat M, Eslam M, *et al.* Metabolic associated fatty liver disease and cancer risk: causal role or epiphenomenon? [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2020, 9(6): 774–776. DOI: 10.21037/hbsn.2020.03.05.
- [30] Lee H, Lee HW, Kin SU, *et al.* Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease increases colon cancer risk: a nationwide cohort study[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2022, 13(1): e00435. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000435.

(编辑:郑真真)