

首发抑郁症患者外周血 CD4⁺CD25⁺CD127⁻调节性 T 细胞的研究

张 洋¹, 张磊晶², 杨海波¹, 徐 阳¹, 侯召香¹, 周跃明³, 赵 阳¹, 赵希武^{1*}

(1. 大庆市第三医院, 黑龙江 大庆 163712;

2. 哈尔滨医科大学附属第四医院, 黑龙江 哈尔滨 150001;

3. 大庆市萨尔图区人民医院, 黑龙江 大庆 163000

*通信作者: 赵希武, E-mail: zxu46019@sina.com)

【摘要】目的 探讨首发抑郁症患者治疗前后外周血中 CD4⁺CD25⁺CD127⁻占 CD4⁺的比例及 Treg 细胞与抗抑郁治疗的相关性。**方法** 纳入在大庆市第三医院住院治疗的首发抑郁症患者共 20 例, 均符合《精神障碍诊断与统计手册(第 5 版)》(DSM-5) 关于抑郁障碍的诊断标准, 汉密尔顿抑郁量表 17 项版(HAMD-17) 总评分 > 20 分; 同期纳入在大庆市第三医院体检中心的健康成人作为对照组, 共 20 例。对抑郁症患者治疗前及治疗 12 周后分别进行 HAMD-17 评定。对抑郁症患者治疗前、治疗 12 周后及健康对照组分别采取其外周血, 利用流式细胞术(FCM) 测定外周血 CD4⁺CD25⁺CD127⁻ 占淋巴细胞的百分比及 CD4⁺CD25⁺CD127⁻ 占 CD4⁺T 细胞的百分比, 并作对照分析。**结果** 在 CD4⁺CD25⁺CD127⁻/CD4⁺ 的水平上, 抑郁症患者治疗前、治疗后均高于健康对照组, 差异均有统计学意义(P 均 < 0.01); 抑郁症患者 HAMD-17 评分及血清 CD4⁺CD25⁺CD127⁻/CD4⁺ 的水平均下降, 差异均有统计学意义(P 均 < 0.05), 且抑郁症显效组 CD4⁺CD25⁺CD127⁻/CD4⁺ 的变化率与 HAMD-17 评分减分率呈正相关($r=0.716, P<0.05$)。**结论** 抑郁症患者经 SSRI 类药物治疗后, 外周血 CD4⁺CD25⁺CD127⁻/CD4⁺ 水平的降低预示抗抑郁疗效较好, 有效的抗抑郁治疗可能与调节 T 细胞有一定的相关性。

【关键词】 抑郁症; CD4⁺CD25⁺CD127⁻调节性 T 细胞; 免疫失衡; 细胞因子

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫描二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20200616001

Changes of CD4⁺CD25⁺CD127⁻ regulatory T cells in peripheral blood of patients with first-episode depression

Zhang Yang¹, Zhang Leijing², Yang Haibo¹, Xu Yang¹, Hou Zhaoxiang¹, Zhou Yueming³, Zhao Yang¹, Zhao Xiwu^{1*}

(1. The Third Hospital of Daqing, Daqing 163712, China;

2. The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China;

3. Daqing Saertu District People's Hospital, Daqing 163000, China

*Corresponding author: Zhao Xiwu, E-mail: zxu46019@sina.com)

【Abstract】 Objective To investigate the changes of CD4⁺CD25⁺CD127⁻/CD4⁺ ratio in peripheral blood of patients with first-episode depression before and after treatment, and to analyze the correlation between Treg cells and antidepressant treatment efficacy. **Methods** A total of 20 patients with first episode depression in Inpatient Department of the Third Hospital of Daqing who met the diagnostic criteria of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders' fifth edition (DSM-5) for major depressive disorder and scored above 20 points in Hamilton Depression Scale-17 item (HAMD-17) were recruited, meanwhile, another 20 healthy individuals in Physical Examination Center were enrolled as healthy control group. Before and 12 weeks after treatment, HAMD-17 scale was used to assess the depression symptoms of selected patients, and flow cytometry (FCM) was used to detect the CD4⁺CD25⁺CD127⁻ Treg/CD4⁺T cells ratio in peripheral blood of all selected subjects. Then the comparison analysis was carried out. **Results** The pre- and post-treatment CD4⁺CD25⁺CD127⁻/CD4⁺ levels of depression patients were higher than those of healthy controls ($P<0.01$). Among depression patients, there was a decrease in HAMD-17 score and serum CD4⁺CD25⁺CD127⁻/CD4⁺ levels after treatment ($P<0.05$). Moreover, the reduction rate of CD4⁺CD25⁺CD127⁻/CD4⁺ of depression patients with clinical

基金项目: 黑龙江省卫生计生委科研课题(项目名称: 首发抑郁症患者治疗前后外周血中 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞的检测及意义; 项目编号: 2017-453)

response was positively correlated with the reduction rate of HAMD-17 ($r=0.716, P<0.05$). **Conclusion** Levels of peripheral blood CD4⁺CD25⁺CD127⁻/CD4⁺ of depression patients with 12 weeks of SSRI treatment have a significant decrease, and the antidepressant efficacy may have certain correlations with regulatory T cells.

【Keywords】 Depression; CD4⁺CD25⁺CD127⁻regulatory T cells; Immune imbalance; Cytokines

抑郁症是以持久性抑郁为主要临床表现的心境障碍,是精神科的常见病,预计到2030年,抑郁障碍可能是全球疾病负担之首^[1]。2019年黄悦勤等^[2]调查显示,我国抑郁症患者的终身患病率是3.4%。抑郁症发病率逐年上升,故快速有效的治疗显得尤为重要,对其病因机制的研究是达到有效治疗的必要途径。既往多项研究表明,精神系统与神经、免疫之间有着复杂的关系^[3-5],主要通过自主神经系统和内分泌系统把免疫系统与人体的大脑联系起来,免疫细胞被激活后释放出的细胞因子与中枢神经系统相互关联,还与细胞间的相互作用有关,从而引起一系列情绪与行为反应^[6]。随着免疫细胞化学技术的逐步应用,抑郁症的研究已经深入到免疫细胞水平。目前,免疫学研究关注的焦点是CD4⁺CD25⁺调节性T细胞,在维持机体免疫环境稳定中起着至关重要的作用,如果调节性T细胞出现问题,就可能自身免疫性疾病,而CD127⁻在细胞膜表面表达过高,有研究表明,自然产生的Treg最高的细胞膜标志物是CD127^[7-9]。然而,目前对抑郁症与调节性T细胞的研究较少,故本研究以CD4⁺CD25⁺CD127⁻Treg作为调节性T细胞的衡量标准,进一步研究抑郁症与CD4⁺CD25⁺调节性T细胞的相关性,以期对了解抑郁症与免疫功能之间相互影响有所帮助^[10]。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2018年1月-12月在大庆市第三医院住院治疗的首发抑郁障碍患者作为病例组,入组标准:①符合《精神障碍诊断与统计手册(第5版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition, DSM-5)抑郁障碍的诊断标准;②汉密尔顿抑郁量表17项版(Hamilton Depression Scale-17 item, HAMD-17)总评分>20分;③年龄18-60岁;④入组前3个月内未服抗抑郁药物。排除标准:①患有其他精神疾病;②妊娠期、哺乳期妇女;③入组前1个月内有输血史、炎症、发热及移植手术史;④有严重的内分泌及代谢疾病;⑤患有

脑外伤及神经系统疾病;⑥患有自身免疫性疾病;⑦有酒精及其他物质滥用及依赖史;⑧半年内服用过激素制剂和免疫抑制剂。符合入组标准且不符合排除标准共20例。同期纳入大庆市第三医院体检中心的健康成人作为对照组,入组标准:①HAMD-17评分<7分;②年龄18-60岁。排除标准:①有精神疾病家族史;②妊娠期、哺乳期妇女;③近1个月内有输血史、炎症、发热、移植手术史及重大创伤事件;④有严重的内分泌及代谢疾病;⑤患有脑外伤及神经系统疾病;⑥患有自身免疫性疾病;⑦有酒精及其他物质滥用及依赖史;⑧半年内服用过激素制剂和免疫抑制剂。符合入住标准且不符合排除标准共20例。本研究经大庆市第三医院伦理委员会审核并批准,所有被试及其法定监护人均对本研究知情同意。

1.2 抗抑郁治疗

使用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)类药物对患者进行抗抑郁治疗,治疗药物包括:舍曲林(50 mg/片,辉瑞制药有限公司,生产批号:CR9391)、帕罗西汀(20 mg/片,浙江华海药业股份有限公司,生产批号:1354E19041)、艾司西酞普兰(10 mg/片,西安杨森制药有效公司,生产批号:2629653)等。对病例组的患者从上述药物中选择单药治疗,从小剂量开始应用,逐渐加量,约1-2周内达到有效治疗剂量,坚持治疗12周。

1.3 评定工具及方法

采用HAMD-17评定患者抑郁症状^[11],由Hamilton于1960年编制,目前为临床评定抑郁状态时应用得最为普遍的量表。总评分<7分为正常,7-17分为存在轻度抑郁症状,17-24分为存在中度抑郁症状,>24分为存在重度抑郁症状。HAMD-17评分减分率=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分×100%;HAMD-17评分减分率<25%为无效,25%~50%为好转,≥50%为显效;本研究将显效定为显效组,无效、好转定为非显效组。

量表的评定由一名中级职称的精神医学科专业医师独立完成,且评定前该医师经过系统的

HAMD-17 使用培训。分别在抑郁症患者入院第一天及治疗 12 周后进行评定。量表评定均在病房访谈室内完成,耗时约 20 min。

1.4 标本采集与检测

病例组及健康对照组均于入组后次日 8:00-9:00 (患者在接受药物及物理治疗之前),采空腹肘静脉血 2 mL,置于干燥管中。用反向加样法将肝素抗凝的 50 uL 外周全血加入流式管底部;分别加入 10 uL CD4,5 uL CD25,5 uL CD127,涡动仪混匀,室温避光反应 20 min,再加入 1 mL 流式细胞仪用溶血剂(稀释至 1 倍);涡动仪混匀,室温避光反应 15 min;加入 staining buffer 至 4 mL,离心机 500 g 离心 5 min,弃去上清,加入 staining buffer 至 4 mL,按照以上步骤再洗涤一次。洗涤完毕后,加入适量 staining buffer 上机检测。以同样的方法对治疗 12 周后病例组再次进行检测。CD4、CD25、CD127 试剂盒由 Biolegend 公司提供,红细胞裂解液由 BD Biosciences 公司提供。

1.5 统计方法

采用 SPSS 24.0 进行统计分析,本研究所得数据均符合正态分布,用($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,三组间比较采用单因素方差分析,

相关性采用一元线性回归分析,检验水准 $\alpha=0.05$,双侧检验。

2 结 果

2.1 两组一般资料比较

病例组共 20 例,其中男性 8 例,女性 12 例,年龄 18~60 岁 [(42.80±9.45)岁],病程 (29.10±18.22)月;对照组 20 例,其中男性 8 例,女性 12 例,年龄 18~60 岁 [(42.65±9.44)岁]。两组性别、年龄差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.2 病例组和对对照组 HAMD-17 评分、CD4⁺CD25⁺CD127⁻/淋巴、CD4⁺CD25⁺CD127⁻/CD4⁺比较

抑郁症患者治疗前 HAMD-17 评分高于治疗后,差异有统计学意义 ($P<0.01$);病例组治疗前和治疗后 CD4⁺CD25⁺CD127⁻/CD4⁺均高于对照组,差异均有统计学意义 (P 均 <0.01),三组间 CD4⁺CD25⁺CD127⁻/淋巴细胞差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

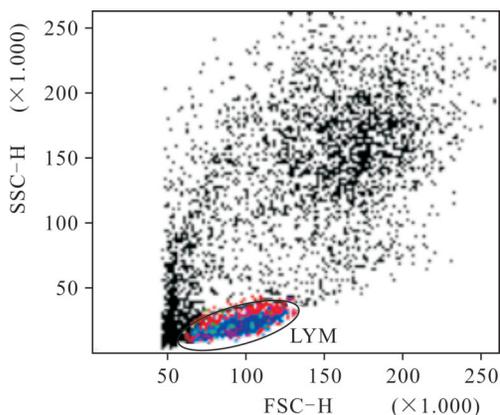
2.3 病例组 CD4⁺CD25⁺CD127⁻/CD4⁺的流式细胞图检测

对病例组 CD4⁺CD25⁺CD127⁻/CD4⁺进行了流式细胞图检测。见图 1、图 2、图 3。

表 1 病例组与对照组 HAMD-17 评分、CD4⁺CD25⁺CD127⁻/淋巴、CD4⁺CD25⁺CD127⁻/CD4⁺比较

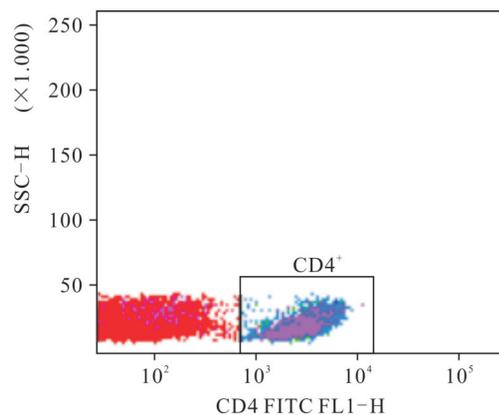
组 别		HAMD-17 评分(分)	CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻ /淋巴(%)	CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻ /CD4 ⁺ (%)
病例组(n=20)	治疗前	27.90±3.84	3.60±0.88	6.51±0.50
	治疗后	12.90±3.70	3.57±1.06	5.32±0.30
对照组(n=20)	-	-	3.09±0.65	4.40±0.41
	<i>t/F</i>	12.59 ^a	2.15 ^b	132.60 ^b
	<i>P</i>	<0.01	0.125	<0.01

注:^a采用独立样本 *t* 检验,^b采用方差分析



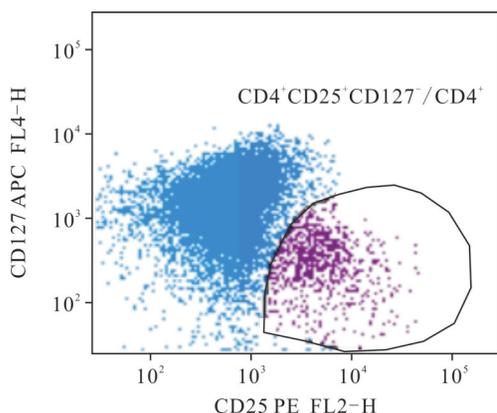
注:横坐标 FSC 为前角,纵坐标 SSC 为侧角,圈中为淋巴细胞

图 1 淋巴细胞



注:CD4⁺为横坐标,SSC 为纵坐标,将淋巴细胞用 CD4 抗体分为 CD4⁺和 CD4⁻两部分,再把 CD4⁺T 淋巴细胞的部分圈出

图 2 CD4⁺T 淋巴细胞



注:通过 CD25⁺与 CD127⁻这两个抗体来区分细胞里的 CD25 和 CD127 的表达情况,紫色的部分为满足本研究的 CD4⁺CD25⁺CD127⁻部分

图3 CD4⁺CD25⁺CD127⁻/CD4⁺

2.4 显效组与非显效组 CD4⁺CD25⁺CD127⁻/CD4⁺变化率与 HAMD-17 评分减分率的线性回归分析

把“CD4⁺CD25⁺CD127⁻/CD4⁺的变化率(变化率=治疗前后 CD4⁺CD25⁺CD127⁻/CD4⁺ 差值/治疗前 CD4⁺CD25⁺CD127⁻/CD4⁺) × 100%”作为自变量;“HAMD-17 评分减分率”作为因变量进行一元线性回归分析,同时按“HAMD-17 评分减分率”将病例组分为显效组和非显效组,回归分析结果显示显效组 CD4⁺CD25⁺CD127⁻/CD4⁺变化率和 HAMD-17 评分减分率呈正相关($r=0.716, P<0.05$)。见表 2。

表2 显效组与非显效组 CD4⁺CD25⁺CD127⁻/CD4⁺的变化率与 HAMD-17 评分减分率的线性回归分析

自变量	回归系数	标准误	t	P	标准化β	R ²
显效组 CD4 ⁺						
CD25 ⁺ CD127 ⁻ /CD4 ⁺ 变化率	0.716	0.164	4.374	0.001	0.797	0.635
非显效组 CD4 ⁺						
CD25 ⁺ CD127 ⁻ /CD4 ⁺ 变化率	0.810	0.412	1.965	0.107	0.660	0.436

3 讨 论

Treg 细胞免疫表型为 CD4⁺CD25⁺CD127⁻,通过多种机制参与机体的免疫调控,在机体免疫系统中发挥负向调节作用,降低了机体对炎症细胞的免疫监视和免疫攻击能力,深入研究调节性 T 细胞和抑郁症免疫之间的关系有助于进一步揭示抑郁症的发生、发展及发病机制^[12]。本研究结果显示,抑郁症患者治疗前外周血中 CD4⁺CD25⁺CD127⁻/CD4⁺的比例明显高于对照组($P<0.05$),冀德才等^[13]研究显示,抑郁症自杀未遂患者治疗前外周血及血浆中 CD4⁺、CD25⁺均增高,与本研究结果一致。经过 12 周

治疗后,CD4⁺CD25⁺CD127⁻/CD4⁺较治疗前低,提示免疫细胞可能参与了抑郁症的发病过程。在实际临床中存在抑郁症患者未经治疗,症状逐渐改善,但经过病情平复期后,抑郁症状会再次出现的现象。据此可推断,当机体受到外界病原侵袭时,在免疫应答没有开启时,机体发生自身免疫反应是由自身抗体产生的结果,导致抑郁症出现。若完全启动适应性免疫应答和固有免疫应答时,病原微生物会很快地被清除,出现自愈。若又有新的微生物感染时,抑郁症状会再次出现,就像“流感”一样^[14]。既往研究也表明,抑郁症患者存在着广泛的免疫功能低下^[15],更易发生自身免疫性疾病。提示治疗前对免疫细胞进行检测及评估,可能有助于抑郁症的早期诊断及治疗。

本研究发现,显效组 CD4⁺CD25⁺CD127⁻/CD4⁺的变化率与 HAMD-17 评分减分率呈正相关,提示抑郁症患者经过 12 周的 SSRI 类药物治疗,外周血 CD4⁺CD25⁺CD127⁻/CD4⁺水平下降与抑郁症状的改善存在正向关联,或者说 CD4⁺CD25⁺CD127⁻/CD4⁺的有效降低可能预示抑郁症的治疗效果较好。申永辉等^[16]也发现,抑郁症患者经治疗后,其血清炎症细胞因子水平及 HAMD-17 评分均明显下降,且血清炎症细胞因子水平与抑郁症状的改善有关。也有许多研究显示,抑郁症治疗抵抗与许多细胞因子,如 IL-6、TNF-α 水平有关^[17-18]。因此,有必要深入探讨更多的免疫细胞因子水平与抗抑郁疗效的关系,为临床抗抑郁治疗寻求疗效指标。

抑郁症炎症理论与 T 细胞有一定相关性早在 20 多年前就被提出,许多研究开始探讨抑郁症与免疫功能之间的关系^[19]。近年来细胞免疫因子已被证明可能进入大脑并参与与抑郁症有关的病理生理,包括神经递质代谢,神经内分泌功能和神经可塑性。如果细胞免疫因子信号到达大脑,这些炎症因子可以对单胺类递质的合成及再摄取产生影响,如 IL-1、IL-6 等细胞因子可激活吲哚胺 2,3-双加氧酶(IDO),并通过 IDO 将 5-HT 的前体色氨酸转化为犬尿氨酸,从而使 5-HT 的合成显著下降^[20];另一方面促炎症因子也可以影响糖皮质激素受体的表达,进而导致丘脑和垂体对皮质醇变化敏感性增强,由此使 HPA 轴的负反馈减少,HPA 过度激活,从而诱导抑郁的发生。越来越多证据表明,经过抗抑郁药物治疗后,抑郁症状明显改善,脑内神经递质达到平衡,同时细胞免疫因子水平明显降低^[21-22]。许多研究发现抑郁症和免疫炎症之间存在双向联系,有

效的抗抑郁治疗可能会缓解患者的抑郁情绪,改善调节性T细胞的功能,来辅助缓解自身免疫性疾病的病情发展,进而对健康产生深远的影响^[23]。

综上所述,本研究结果显示抑郁症患者经SSRIs类药物治疗12周,其外周血CD4⁺CD25⁺CD127⁻/CD4⁺水平及HAMD-17评分均明显下降,且外周血CD4⁺CD25⁺CD127⁻/CD4⁺水平的降低可能与抗抑郁治疗的疗效有相关性,进一步解释了抑郁症患者体内存在免疫失衡的现象。本研究部分证实了抑郁症的免疫细胞因子假说,但由于本研究样本量较少,以后进一步增加样本量,并希望通过免疫细胞靶点的研究对抗抑郁药物的研发提供新思路。

参考文献

- [1] Irwin MR, Piber D. Insomnia and inflammation: a two hit model of depression risk and prevention [J]. *World Psychiatry*, 2018, 17(3): 359-361.
- [2] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study [J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224.
- [3] Cassano P, Arqibay P. Depression and neuroplasticity. Interaction of nervous, endocrine and immune systems [J]. *Medici*, 2010, 70(2): 185-193.
- [4] Rothermundt M, Arolt V, Fenker J, et al. Different immune patterns in melancholic and non-melancholic major depression [J]. *Eur Arch Psy Clin N*, 2001, 251(2): 90-97.
- [5] 杜爱玲, 王长虹, 杨世昌. 抑郁症的免疫学研究及心理治疗 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2007, 7(3): 230-232.
- [6] Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9(1): 46-56.
- [7] Soldevila B, Alonso N, Martínez-Arconada MJ, et al. A prospective study of T- and B-lymphocyte subpopulations, CD81 expression levels on B cells and regulatory CD4(+) CD25(+) CD127(low/-) FoxP3(+) T cells in patients with chronic HCV infection during pegylated interferon-alpha2a plus ribavirin treatment [J]. *J Viral Hepat*, 2011, 18(6): 384-392.
- [8] Shen T, Zheng JJ, Liang H, et al. Characteristics and PD-1 expression of peripheral CD4⁺CD127^{lo}CD25^{hi}FoxP3⁺ Treg cells in chronic HCV infected-patients [J]. *Virology*, 2011, 8: 279.
- [9] 邓敏, 李明慧, 刘顺爱, 等. 慢性HBV感染者调节性T细胞水平及Foxp3与CD127表达关系的研究 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2010, 24: 21-23.
- [10] Li Y, Xiao B, Qiu WJ, et al. Altered expression of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells and its 5-HT(1a) receptor in patients with major depression disorder [J]. *J Affect Disord*, 2010, 124(1-2): 68-75.
- [11] 张明园. 精神科评定量表手册 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 133-136.
- [12] 李红, 毛叶萌. 抑郁症发病机制的免疫学研究进展 [J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 32(5): 760-763.
- [13] 冀德才, 黄敏. 抑郁症自杀未遂患者外周血中CD4⁺CD25⁺及IL-2、IL-6变化的研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2008.
- [14] 张洋, 张磊晶. 抑郁症与CD4⁺CD25⁺调节性T细胞关系的研究进展 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2015, 15(3): 317-319.
- [15] Irwin M. Human psychoneuroimmunology: 20 years of discovery [J]. *Brain Behav Immun*, 2008, 22(2): 129-139.
- [16] 申永辉, 陈致宇, 张学平, 等. 血清炎症细胞因子水平与抗抑郁疗效的关系 [J]. *浙江医学*, 2019, 41(13): 1370-1373.
- [17] Huang MH, Chen MH, Tu PC, et al. Elevated tumor necrosis factor-alpha receptor subtype 1 and the association with abnormal brain function in treatment-resistant depression [J]. *J Affect Disord*, 2018, 235: 250-256.
- [18] Haroon E, Daguanno AW, Woolwine BJ, et al. Antidepressant treatment resistance is associated with increased inflammatory markers in patients with major depressive disorder [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 95: 43-49.
- [19] Chen S, Conwell Y, He J, et al. Depression care management for adults older than 60 years in primary careclinics in urban China: a cluster-randomised trial [J]. *Lancet Psychiatry*, 2015, 2(4): 332-339.
- [20] 邓朔, 张鸿燕. 抑郁症发病机制的神经免疫相关靶点研究现状 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(3): 280-283.
- [21] Liu CS, Adibfar A, Herrmann N, et al. Evidence for inflammation-associated depression [J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2017, 31: 3-30.
- [22] Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers [J]. *JAMA Psychiatry*, 2013, 70(1): 31-41.
- [23] Kiecolt-Glaser JK, Derry HM, Fagundes CP. Inflammation: depression fans the flames and feasts on the heat [J]. *Am J Psychiatry*, 2015, 172(11): 1075-1091.

(收稿日期:2020-06-16)

(本文编辑:吴俊林)