

## 基因多态性对疫苗免疫应答影响的研究进展

曹嘉倩 李靖欣 王圆媛 朱凤才

211166 南京医科大学公共卫生学院(曹嘉倩、王圆媛、朱凤才); 210009 南京, 江苏省疾病预防控制中心疫苗临床评价所(李靖欣、朱凤才)

通信作者:朱凤才, Email:jszfc@vip.sina.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.11.018

**【摘要】** 基因在免疫系统应答过程中扮演着重要的角色,不同的基因位点可能引起疫苗免疫应答率的高低差异。本文对基因多态性与疫苗免疫应答的文献进行综述,旨在探究基因多态性会对疫苗免疫应答产生的影响,从基因水平上探讨个体接种疫苗后产生免疫应答的效果,为个体化免疫发展策略提供科学依据。综述结果显示人类白细胞抗原基因、各类细胞因子及其受体基因、Toll样受体类基因的单核苷酸多态性都会影响疫苗免疫应答。

**【关键词】** 基因; 疫苗; 免疫应答

**基金项目:** 国家科技重大专项(2015ZX09101044)

**Progress in research of influence of gene polymorphisms on immune response** Cao Jiaqian, Li Jingxin, Wang Yuanyuan, Zhu Fengcai

School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China (Cao JQ, Wang YY, Zhu FC); Department of Vaccine Clinical Evaluation, Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China (Li JX, Zhu FC)

Corresponding author: Zhu Fengcai, Email: jszfc@vip.sina.com

**【Abstract】** Genes play an important role in the immune system response, and different gene loci may result in different vaccine immune response rates. This review focuses on the correlation between gene polymorphisms and vaccine immune response in order to investigate the influence of gene polymorphisms on the immune response to vaccines. It discusses the effect of an individual's immune response after vaccination at genetic level and provides a scientific basis for individualized immune development strategies. It reveals that human leukocyte antigen genes, various cytokines and their receptor genes, and Toll-like receptor genes all affect the vaccine immune response.

**【Key words】** Gene; Vaccine; Immune response

**Fund program:** National Science and Technology Major Project of China (2015ZX09101044)

疫苗接种后所产生的免疫应答水平因人而异,大多数人在接种疫苗后可刺激机体产生足够多的抗体。多项研究显示乙型肝炎(乙肝)和麻腮风(Measles-Mumps-Rubella, MMR)疫苗的无应答者较多,按照推荐免疫程序接种后初次接种失败的发生率分别为5%~10%<sup>[1]</sup>和2%~10%<sup>[2]</sup>。导致疫苗低应答或无应答的免疫耐受因素众多,遗传因素就是其中之一。早期研究表明,遗传学在形成针对疫苗的免疫应答方面发挥了重要作用:遗传度(在所有影响疫苗免疫应答的因素中,遗传因素所占的比例)估计范围在36.0%~88.5%<sup>[3-5]</sup>。

疫苗进入人体后刺激机体免疫系统产生保护性抗体的过程包括几个关键步骤:抗原的摄取和提呈、T细胞活化、B细胞活化等,而基因在此过程中起着至关重要的作用。通常基因对于疫苗免疫应答的影响是基于免疫应答相关基因的多态性,免疫遗传学研究结果显示,人类白细胞表面抗原(human lymphocyte antigen, HLA) I类和II类分子的不同等位基因以及细胞因子、细胞因子受体和固有免疫相关(如

Toll样受体)基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)在一定程度上决定了疫苗保护性免疫应答包括中和抗体水平的个体间差异<sup>[6]</sup>。本文主要是对基因多态性与疫苗免疫应答的文献进行综述,旨在探究基因多态性对疫苗免疫应答产生的影响,并从基因水平上探讨个体接种疫苗后产生免疫应答的效果,为个体化免疫发展策略提供科学依据。

### 1. 基因多态性与疫苗免疫应答的相关性:

(1)乙肝疫苗:目前国内外对于乙肝疫苗免疫应答差异的遗传易感性研究主要集中于HLA基因、各类细胞因子及其受体基因、Toll样受体类基因。

早在1981年, Walker等<sup>[7]</sup>的研究结果显示,在接种乙肝疫苗后呈现免疫低或无应答的高加索人群中,HLA-DR7等位基因的频率明显高于高应答者。由此可推断乙肝疫苗免疫低应答或无应答可能与人类主要组织相容性复合体相关联。刘景壹等<sup>[8]</sup>在上海市开展了一项纳入237名汉族受试者

的临床试验以探究HLA等位基因HLA-DRB1与乙肝疫苗体液免疫应答的关系。按照0-1-6月免疫程序为受试者接种乙肝疫苗,根据受试者的抗体滴度,将受试者分为无应答组(抗-HBs $\leq$ 10 mIU/ml)、低应答组(10<抗-HBs<100 mIU/ml)和正常应答组(抗-HBs $\geq$ 100 mIU/ml),然后采用PCR序列特异性引物分型技术(PCR-SSP),对32例接种疫苗后呈低或无应答者及54例正常应答者分别进行HLA-DRB1的等位基因检测,结果显示,在上海市汉族人群中,HLA-DRB1\*04、DRB1\*07、DRB1\*09可能是乙肝疫苗体液免疫低或无应答的易感基因。Wang等<sup>[9]</sup>对北美地区青少年的研究以及赵晋丰等<sup>[10]</sup>、刘蓬勃等<sup>[11]</sup>的研究显示,DRB1\*07在无应答组的基因频率明显高于正常应答组,这与刘景壹等<sup>[8]</sup>的研究结果一致。但也存在不同的研究结果,涂正坤等<sup>[12]</sup>对湖北省汉族人群的研究显示,DRB1\*07与乙肝疫苗应答水平无明确相关性。钱毅等<sup>[13]</sup>对广东省汉族大学生的研究结果显示DRB1\*09与乙肝疫苗应答水平无明确相关性。上述关于HLA-DRB1与乙肝疫苗抗体应答水平的相关性研究结论不一,可能是由于各地区人群之间HLA基因频率分布存在差异,也可能是样本量不足所致,还有待进一步的研究。

然而,2002年Höhler等<sup>[3]</sup>以202对双生子作为研究对象,探讨了各种疫苗应答相关基因的遗传度。该研究通过比较单卵双生子和异卵双生子的双生子内抗体反应方差来计算遗传度,结果显示,在由乙肝疫苗引起的体液免疫应答中,大约60%的遗传因素由非HLA基因决定,如白细胞介素4(Interleukin 4, IL-4)。Roh等<sup>[14]</sup>在300名9~12月龄的健康韩国婴儿中开展了一项关于基因和乙肝疫苗体液免疫应答的关系研究。按照0-1-6月免疫程序为受试者接种乙肝疫苗,根据受试者的抗体滴度,将受试者分为无应答组(抗-HBs<10 mIU/ml)、低应答组(10 $\leq$ 抗-HBs<100 mIU/ml)和高应答组(抗-HBs>100 mIU/ml),然后对受试者基因进行检测。将无应答组和低应答组进行合并,将该组受试者各基因表型频率和基因频率与高应答组进行比较。结果显示,IL-4基因的rs2243250C和rs2227284G位点基因可能与乙肝疫苗体液免疫高应答有关。对这两个位点进行进一步交互作用的分析,结果显示rs2243250C和rs2227284G这两个位点基因型对于乙肝疫苗高应答有极小的协同效应( $ORs=2.44$ )。

此外,Chen等<sup>[15]</sup>在江苏省 $\geq$ 16岁受试者中开展了一项关于Toll样受体与乙肝疫苗体液免疫应答的研究。按照0-1-6月免疫程序为受试者接种乙肝疫苗,研究结果表明TLR2基因的rs3804100位点基因型TT与乙肝疫苗体液免疫高应答有关。

(2)MMR疫苗:早期曾有双生子研究显示麻疹疫苗的抗体应答遗传度高达88.5%,这提示基因在疫苗免疫应答过程中有着重要作用<sup>[4]</sup>。大量研究显示,HLA基因中的几个遗传标记(人类染色体6p21.31上的基因高度多态区域)与MMR疫苗接种后抗体反应的异质性相关<sup>[16-21]</sup>。Ovsyannikova等<sup>[16]</sup>在346名美国学龄儿童和青少年中开展了一项关于HLA I类基因与MMR疫苗体液免疫和细胞免疫应答相关性的研

究。该研究按照美国推荐免疫程序(15月龄、5~10岁各接种1针次)为受试者接种MMR减毒活疫苗,并对抗体水平(代表体液免疫水平)和淋巴增殖水平(代表细胞免疫水平)进行测量。结果显示,HLA-B\*3503和HLA-Cw\*1502与MMR疫苗接种后淋巴细胞增殖水平呈正相关,而HLA-B\*3901与MMR疫苗接种后淋巴细胞增殖水平呈负相关,该研究也提示HLA-B\*2705、HLA-B\*4501、HLA-Cw\*0303和HLA-Cw\*0704等位基因可能与风疹抗体阳性有关。Poland等<sup>[17]</sup>以242名5~12岁美国受试者为研究对象进行了一项关于HLA II类基因与MMR疫苗体液免疫应答水平的研究,按照免疫程序为受试者在15月龄时接种了1针次MMR疫苗,并将受试者按免疫后的抗体水平分成血清阴性组、中间组、血清阳性组进行比较。结果显示,HLA-DRB1\*03和HLA-DPA1\*0201与麻疹疫苗血清学抗体阴性相关,其他等位基因DQA1\*0201、DQB1\*0201和DQA1\*0501也与血清抗体阴性相关。

目前,也有很多关于非HLA基因对MMR疫苗免疫应答影响的研究。Ovsyannikova等<sup>[22-23]</sup>研究了714名接种了2针次MMR疫苗的11~19岁美国儿童的148个候选SNPs与疫苗体液免疫应答的相关性,结果显示,RARB(rs4416353和rs6793694)、RIG-I(DDX58)(rs10813831)以及TRIM22(rs2179)与风疹疫苗免疫后低抗体水平有关,而RIG-I(rs669260)和TRIM5(rs3824949)与风疹疫苗免疫后高抗体水平有关;RARA、RARB、TOP2B、RARG和RXRA基因的22个SNPs与风疹疫苗免疫后特异性细胞因子(IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-10、TNF- $\alpha$ 、GM-CSF)水平有关、TLR3(rs5743305)与GM-CSF的水平有关、TRIM5(rs3740996和rs10838525)与TNF- $\alpha$ 和IL-2/GM-CSF的水平有关以及RIG-I(DDX58)TNF- $\alpha$ 的水平有关。Ovsyannikova等<sup>[24]</sup>在764名美国学童和青年中开展了一项试验以验证CD46、SLAM和CD209细胞受体基因SNPs与细胞免疫应答的关联,并进一步探索新的基因多态性对免疫应答的影响。所有受试者都按照推荐年龄接种了2针次MMR疫苗。将筛选出的基因位点信息与之前研究过的位点信息进行比较。研究结果显示,CD46 SNP(rs2724384)与麻疹特异性免疫相关联,同时也与IL-6、IFN- $\alpha$ 和TNF- $\alpha$ 的反应相关联;与麻疹抗体水平相关的SLAM基因中的两个SNP(rs164288和rs11265452)分别与IFN- $\gamma$ 和IL-10应答相关。Ovsyannikova等<sup>[24]</sup>虽然之前进行过HLA基因与疫苗免疫应答的研究,但在非HLA基因研究中并未控制HLA基因对疫苗免疫应答的影响,因此这可能会使得研究结果存在局限性。Voigt等<sup>[25]</sup>对包括1843名美国受试者的大型队列进行了全基因组关联研究,以探究与风疹病毒特异性细胞免疫应答相关的SNPs,结果显示,Wilms肿瘤蛋白基因(WT1)中的SNP(rs4986811)与受试者疫苗接种后风疹特异性IL-6分泌相关,提示WT1基因的多态性可能会影响MMR疫苗细胞特异性免疫反应。

(3)流感疫苗:Gelder等<sup>[26]</sup>在73名34~83岁英国受试者中开展了一项关于HLA与流感疫苗体液免疫应答的关联研

究。按照免疫程序注射1针次三价灭活流感疫苗,在疫苗接种后28 d对血凝抑制抗体进行检测,其中有41人可检测出流感病毒抗原的血凝抑制抗体(定义为应答者),而剩下的32人检测不到任何血凝抑制抗体(定义为无应答者),将疫苗免疫后正常应答者与无应答者的HLA II类基因的等位基因水平进行比较,结果显示,HLA-DQB1\*0303和HLA-DRB1\*07与流感疫苗免疫后抗体水平呈负相关关联,而HLA-DRB3\*0X、HLA-DRB1\*13和HLA-DQB1\*0603-9/14与流感疫苗免疫后抗体水平呈正相关关联。

(4)乙脑疫苗:许秀雯<sup>[27]</sup>在525名8月龄至12岁的内蒙古自治区健康儿童中开展了一项关于细胞因子基因多态性与乙脑疫苗体液免疫应答的研究,按照0、7 d免疫程序给受试者接种乙型脑炎纯化灭活病毒疫苗,采用BHK-21细胞结晶紫染色蚀斑减少中和试验方法对受试者血清抗体效价进行测定,采用基于YaqMan探针的实时荧光PCR技术对细胞因子TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-4和IL-10基因上18个SNPs位点进行等位基因分型检测,将免疫前、后的等位基因水平进行比较,结果显示,IL-10基因上rs1800896位点GG基因型与较高的乙脑灭活疫苗抗体反应水平相关。

2. 问题与展望:目前,国内外已开展了多项关于基因多态性与疫苗免疫应答的关系研究,并得出了一些重要的结果,取得了一定的进展。尤其是针对乙肝疫苗和MMR疫苗,已发现多种基因能够影响疫苗免疫应答。研究表明,人类HLA基因、各类细胞因子及其受体基因、Toll样受体类基因等单核苷酸多态性都会影响疫苗的免疫应答。这些基因通过编码免疫应答过程中的一些重要蛋白分子(如HLA分子、各类细胞因子等)进而影响疫苗免疫应答的水平。

然而,国内外关于基因多态性与其他疫苗免疫应答水平的相关性研究相对较少。由于各研究中的研究方法、样本量、样本质量、纳入排除标准以及地区差异等各种因素的不同,使得各研究中的一些结果不一致。因此,有必要在未来进一步扩展样本量,减少相应的统计学误差,并严格限制纳入排除标准,减少混杂因素的影响。

综上所述,基因多态性在一定程度上影响着疫苗免疫应答率的高低,通过更多地了解这些基因多态性对免疫反应变异的功能和机制的影响,可能有助于指导新的疫苗设计。由于人类基因组测序技术的进步,生物医学分析技术的革新,大数据分析工具的出现以及生物芯片技术、蛋白质组学、代谢组学等技术的发展,为基因学研究奠定了基础,今后应多开展多基因的基因多态性的影响研究。为了揭示基因多态性对疫苗接种实际效果的影响,找到真正与疫苗免疫应答相关的基因,我们有必要全面掌握免疫应答相关基因,这对提高疫苗的接种效果,合理使用疫苗,开展个性化的疫苗接种程序,有效预防和控制传染病,推动精准医疗时代的到来均具有十分重要的意义。

利益冲突 无

## 参 考 文 献

[1] Sjogren MH. Prevention of hepatitis B in nonresponders to initial

hepatitis B virus vaccination[J]. *Am J Med*, 2005, 118 Suppl 10: S34-39. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.07.012.

- [2] Poland GA, Jacobson RM. The re-emergence of measles in developed countries: time to develop the next-generation measles vaccines? [J]. *Vaccine*, 2012, 30 (2): 103-104. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.11.085.
- [3] Hähler T, Reuss E, Evers N, et al. Differential genetic determination of immune responsiveness to hepatitis B surface antigen and to hepatitis A virus: a vaccination study in twins [J]. *Lancet*, 2002, 360 (9338): 991-995. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11083-X.
- [4] Tan PL, Jacobson RM, Poland GA, et al. Twin studies of immunogenicity - determining the genetic contribution to vaccine failure [J]. *Vaccine*, 2001, 19 (17/19): 2434-2439. DOI: 10.1016/S0264-410X(00)00468-0.
- [5] Brodin P, Jovic V, Gao TX, et al. Variation in the human immune system is largely driven by non-heritable influences [J]. *Cell*, 2015, 160 (1/2): 37-47. DOI: 10.1016/j.cell.2014.12.020.
- [6] Poland GA, Ovsyannikova IG, Jacobson RM, et al. Heterogeneity in vaccine immune response: the role of immunogenetics and the emerging field of vaccinomics [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, 82 (6): 653-664. DOI: 10.1038/sj.clpt.6100415.
- [7] Walker ME, Szmuness W, Stevens CE, et al. Genetics of anti-HBs responsiveness: I HLA-DR7 and non-responsiveness to hepatitis vaccination [J]. *Transfusion*, 1981, 21: 601-604.
- [8] 刘景壹,毛盛华,任宏,等.上海市汉族人群乙型肝炎疫苗免疫应答与HLA-DRB1等位基因的关系 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2016, 20(3): 312-314. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2016.024.
- Liu JY, Mao SH, Ren H, et al. Association of immune response to hepatitis B vaccine (Hep B) on population of han nationality with HLA-DRB1 alleles in Shanghai [J]. *Chin J Dis Control Prev*, 2016, 20 (3): 312-314. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2016.024.
- [9] Wang CB, Tang JM, Song W, et al. HLA and cytokine gene polymorphisms are independently associated with responses to hepatitis B vaccination [J]. *Hepatology*, 2004, 39 (4): 978-988. DOI: 10.1002/hep.20142.
- [10] 赵晋丰,陈海棠,曹广文.宁波汉族人群乙肝免疫应答与HLA DRB1\*07、DRB1\*04、DRB1\*1001、DQB1\*0401的相关性 [J]. *第二军医大学学报*, 2007, 28(8): 843-845. DOI: 10.3321/j.issn: 0258-879x.2007.08.007.
- Zhao JF, Chen HT, Cao GW. Correlation between immune response to hepatitis B vaccine and HLA DRB1\*07, DRB1\*04, DRB1\*1001, DQB1\*0401 genes in Han population in Ningbo [J]. *Academ J Second Milit Med Univ*, 2007, 28 (8): 843-845. DOI: 10.3321/j.issn: 0258-879x.2007.08.007.
- [11] 刘蓬勃,徐慧文,王学良,等.乙肝疫苗接种无、弱应答与遗传因素关系 [J]. *医学争鸣*, 2000, 21(1): 30-33. DOI: 10.3321/j.issn: 1000-2790.2000.01.010.
- Liu PB, Xu HW, Wang XL, et al. Relationship between genetic factor and non-and hypo-response to hepatitis B vaccine [J]. *J*

- Fourth Milit Med Univ, 2000, 21 (1) : 30-33. DOI: 10.3321/j.issn:1000-2790.2000.01.010.
- [12] 涂正坤, 吴雄文, 刘敏, 等. 湖北汉族人群对乙肝疫苗免疫应答能力与HLA-DRB1等位基因相关性的研究[J]. 免疫学杂志, 2000, 16(1):45-71. DOI:10.3969/j.issn.1000-8861.2000.01.014. Tu ZK, Wu XW, Liu M, et al. Association between the feature of the immune response to hepatitis B vaccine and HLA-DRB1 alleles in a Hubei population of the Han nationality[J]. Immunol J, 2000, 16 (1) : 45-71. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8861.2000.01.014.
- [13] 钱毅, 章廉, 梁雪梅, 等. 广东汉族人群乙肝疫苗免疫应答水平与HLA-DRB1\*02, 07, 09的相关性[J]. 南方医科大学学报, 2002, 22(1):67-69. DOI:10.3321/j.issn:1673-4254.2002.01.018. Qian Y, Zhang L, Liang XM, et al. Association of immune response to hepatitis B vaccine with HLA-DRB1\*02, 07, 09 genes in the population of Han nationality in Guangdong province [J]. J First Milit Med Univ, 2002, 22(1) : 67-69. DOI: 10.3321/j.issn:1673-4254.2002.01.018.
- [14] Roh EY, Song EY, Yoon JH, et al. Effects of interleukin-4 and interleukin-12B gene polymorphisms on hepatitis B virus vaccination[J]. Ann Hepatol, 2017, 16(1) : 63-70. DOI:10.5604/16652681.1226816.
- [15] Chen J, Liang ZL, Lu FM, et al. Toll-like receptors and cytokines/cytokine receptors polymorphisms associate with non-response to hepatitis B vaccine[J]. Vaccine, 2011, 29(4) : 706-711. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.11.023.
- [16] Ovsyannikova IG, Jacobson RM, Vierkant RA, et al. The contribution of HLA class I antigens in immune status following two doses of rubella vaccination [J]. Hum Immunol, 2004, 65 (12): 1506-1515. DOI:10.1016/j.humimm.2004.07.001.
- [17] Poland GA, Ovsyannikova IG, Jacobson RM, et al. Identification of an association between HLA class II alleles and low antibody levels after measles immunization [J]. Vaccine, 2001, 20 (3/4) : 430-438. DOI: 10.1016/S0264-410X(01)00346-2.
- [18] Ovsyannikova IG, Pankratz VS, Vierkant RA, et al. Consistency of HLA associations between two independent measles vaccine cohorts: a replication study [J]. Vaccine, 2012, 30 (12) : 2146-2152. DOI:10.1016/j.vaccine.2012.01.038.
- [19] Ovsyannikova IG, Jacobson RM, Vierkant RA, et al. HLA supertypes and immune responses to measles-mumps-rubella viral vaccine: findings and implications for vaccine design [J]. Vaccine, 2007, 25 (16) : 3090-3100. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.01.020.
- [20] Ovsyannikova IG, Pankratz VS, Vierkant RA, et al. Human leukocyte antigen haplotypes in the genetic control of immune response to measles-mumps-rubella vaccine [J]. J Infect Dis, 2006, 193(5) : 655-663. DOI: 10.1086/500144.
- [21] Ovsyannikova IG, Jacobson RM, Vierkant RA, et al. Associations between human leukocyte antigen (HLA) alleles and very high levels of measles antibody following vaccination [J]. Vaccine, 2004, 22 (15/16) : 1914-1920. DOI: 10.1016/j.vaccine.2003.11.016.
- [22] Ovsyannikova IG, Dhiman N, Haralambieva IH, et al. Rubella vaccine-induced cellular immunity: evidence of associations with polymorphisms in the Toll-like, vitamin A and D receptors, and innate immune response genes [J]. Hum Genet, 2010, 127(2) : 207-221. DOI: 10.1007/s00439-009-0763-1.
- [23] Ovsyannikova IG, Haralambieva IH, Dhiman N, et al. Polymorphisms in the vitamin A receptor and innate immunity genes influence the antibody response to rubella vaccination [J]. J Infect Dis, 2010, 201(2) : 207-213. DOI: 10.1086/649588.
- [24] Ovsyannikova IG, Haralambieva IH, Vierkant RA, et al. The association of CD46, SLAM and CD209 cellular receptor gene SNPs with variations in measles vaccine-induced immune responses: a replication study and examination of novel polymorphisms [J]. Hum Hered, 2011, 72 (3) : 206-223. DOI: 10.1159/000331585.
- [25] Voigt EA, Haralambieva IH, Larrabee BL, et al. Polymorphisms in the wilms tumor gene are associated with interindividual variations in rubella virus-specific cellular immunity after measles-mumps-rubella ii vaccination [J]. J Infect Dis, 2018, 217 (4) : 560-566. DOI: 10.1093/infdis/jix538.
- [26] Gelder CM, Lambkin R, Hart KW, et al. Associations between human leukocyte antigens and nonresponsiveness to influenza vaccine [J]. J Infect Dis, 2002, 185(1) : 114-117. DOI: 10.1086/338014.
- [27] 许秀雯. 细胞因子基因多态性与乙脑灭活疫苗抗体反应及HCV慢性感染相关性研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2015. Xu XW. Association between cytokine gene polymorphisms with antibody response induced by inactivated Japanese encephalitis Vaccine and the chronic infection of hepatitis C virus [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2015.

(收稿日期:2018-06-05)

(本文编辑:万玉立)