

1

王小忠^{1,2}, 常先松^{1,2}, 赵良平², 张代民³

(1. 苏州大学附属第二医院浒关院区急诊科, 江苏 苏州 215151;

2. 苏州大学附属第二医院心内科, 江苏 苏州 215004;

3. 南京医科大学附属南京医院心内科, 江苏 南京 210001)

摘要: 桥接整合因子 1(Bin1)是双联蛋白家族的成员之一,能有效调节细胞内吞、细胞膜循环、细胞骨架形成、DNA 修复、细胞周期进展和凋亡等细胞功能。Bin1 是心肌细胞横管系统的重要组成部分,参与心肌细胞的兴奋-收缩耦联反应。Bin1 是一种潜在的心力衰竭生物标志物,其表达降低与心力衰竭的发生和严重程度相关。Bin1 表达缺失的心肌细胞的膜电位稳定性差,易发生心律失常。在心肌梗死中,梗死心肌组织的 Bin1 表达减少或缺失,影响心肌的收缩功能。给予外源性 Bin1,或采用合适的药物增加 Bin1 的表达,可能在心血管疾病防治中发挥一定作用。本文就 Bin1 的结构特点和细胞功能, Bin1 与心肌梗死、心律失常和心力衰竭的关系进行综述,以期临床治疗心血管疾病提供帮助。

关键词: 桥接整合因子 1; 心力衰竭; 心律失常; 心肌梗死

中图分类号: R54

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2022.01.011

文章编号: 1006-1959(2022)01-0046-04

Research of the Relationship Between Bridging Integrator 1 and Cardiovascular Diseases

WANG Xiao-zhong^{1,2}, CHANG Xian-song^{1,2}, ZHAO Liang-ping², ZHANG Dai-min³

(1. Department of Emergency, the Second Hospital Affiliated to Soochow University Xuguan District, Suzhou 215151, Jiangsu, China;

2. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, Jiangsu, China;

3. Department of Cardiology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210001, Jiangsu, China)

Abstract: Bridging integrator 1 (Bin1) is one of the members of the amphiphilic family, which can regulate cell functions such as endocytosis, membrane circulation, cytoskeleton formation, DNA repair, cell cycle progression and apoptosis. Bin1 is an important part of the transverse tubule system of cardiomyocytes, and participates in the excitation contraction coupling reaction of cardiomyocytes. Bin1 is a potential biomarker of heart failure, the decreased expression of Bin1 is related to the occurrence and severity of heart failure. The membrane potential of Bin1 deficient cardiomyocytes is unstable and prone to arrhythmia. In myocardial infarction, the expression of Bin1 in infarcted myocardium is decreased or absent, which affects the contractile function of myocardium. It may play an important role in the prevention and treatment of cardiovascular diseases by giving exogenous Bin1 or increasing the expression of Bin1 with appropriate medicine. This article reviews the structural characteristics and cellular function of Bin1, and the relationship between Bin1 and myocardial infarction, arrhythmia and heart failure, in order to provide help for clinical treatment of cardiovascular diseases.

Key words: Bridging integrator 1; Heart failure; Arrhythmia; Myocardial infarction

桥接整合因子 1 (bridging interactor 1, Bin1) 是一种普遍表达的核质蛋白,是双联蛋白(Bin/Amphiphilic/Rvs, BAR) 家族的成员之一。研究显示^[1-3], Bin1 是一种抑癌基因,其作为配体蛋白,可明显抑制原癌基因 c-Myc 的表达以及 c-Myc 蛋白的功能,在调节细胞增殖和癌症的防治中起一定作用。Bin1 还是细胞功能的关键调节因子,参与多种疾病的发生发展^[4-6]。近年研究显示^[7,8], Bin1 的表达异常与心力衰竭、心律失常、心肌梗死等存在关联。心力衰竭的病理生理关键是钙离子的减弱和兴奋-收缩耦联。作为细胞膜支架蛋白之一的 Bin1 在调节兴奋-收缩耦联中起着至关重要的作用。Bin1 的转录和表

达减少影响心脏的收缩能力,进而在心力衰竭等心血管疾病的发生发展中发挥一定作用^[9]。因此, Bin1 可能是心血管疾病预测和治疗的潜在靶点之一。本文主要就 Bin1 与心血管疾病的相关性进行综述,以期对相关疾病的治疗提供帮助。

1 Bin1 概述

1.1 Bin1 的结构特点和细胞功能 Bin1 是双联蛋白(Bin/Amphiphilic/Rvs, BAR) 家族的成员之一,位于人类染色体 2q14 和小鼠染色体 18q32 上,在骨骼肌、大脑、心肌等组织中广泛表达^[10-13]。Bin1 有几个独特的蛋白质结构域,分别为 N 端 BAR 结构域、中间的卷曲螺旋区域和 C 端的真核生物蛋白同源结构域。BAR 结构域形成的二聚体结构参与胞吞和弯曲膜结构的功能,卷曲螺旋区和 C 端的真核生物蛋白同源结构域影响着 L 型钙通道在膜结构上的定位。

Bin1 的细胞功能通常包括膜转运、细胞骨架网络调节、DNA 修复、细胞周期调控和凋亡等。双联蛋白最具特征的功能是内吞作用, Bin1 去磷酸化是诱

基金项目: 1. 苏州工业园区心馨心血管健康基金会项目(编号: 2019-CCA-ACCESS-058); 2. 江苏省自然科学基金项目(编号: BK20151085)

作者简介: 王小忠(1984.10-),男,江苏盐城人,本科,副主任医师,主要从事心血管疾病的相关研究

通讯作者: 赵良平(1978.12-),男,山东潍坊人,博士,副主任医师,主要从事心血管疾病的相关研究

导细胞内吞的必要条件。Bin1 在内吞过程中直接与神经元威斯可特-奥尔德里奇综合征蛋白(N-WASP)结合,调节肌动蛋白的聚合^[14]。Bin1 还可以通过其 BAR 结构域结合到 CLIP 170 (一种参与微管稳定性的加端蛋白)的线圈区域,调节微管网络,进而在协调膜和细胞骨架重构中发挥一定作用。Bin1 的 Myc 结合域与原癌基因 c-Myc 的特定结构域结合并相互作用,发挥抑癌作用^[15,16]。有研究表明^[17,18],Bin1 通过 BAR 结构域结合并抑制 PARP1 (碱基切除修复途径的关键成分),进而在 DNA 修复中起一定作用。

1.2 Bin1 在心肌横管系统中的作用 横管是心肌细胞膜内陷形成的特化管状结构,是兴奋-收缩耦联的关键部位。心肌兴奋时,胞外钙离子通过 L 型钙通道流入胞浆触发钙诱导钙释放过程,激活兴奋-收缩耦联,引起心肌细胞收缩。经 L 型钙通道内流的钙离子同时可作为第二信使,激活钙调蛋白,促进兰尼碱受体-钙通道开放,触发肌质网释放更多的钙离子,而横管膜上的钠钙交换体将胞内钙离子快速转运到胞外。Bin1 是心肌细胞横管系统的重要组成部分^[19]。Bin1 与 L 型钙通道共同定位于心肌细胞的横管上,促进 L 型钙通道在横管膜的转运和聚集,L 型钙通道介导的钙离子进入心肌细胞,进而引起钙触发钙释放。在 L 型钙通道“靶向转运”的过程中需要微管通路及 Bin1 的协助。携带 L 型钙通道的微管被吸引到富含 Bin1 的横管膜上,一旦连接到 Bin1,微管就会将 L 型钙通道卸到细胞膜上的 Bin1 蛋白上^[20]。作为 L 型钙通道的膜锚定蛋白,Bin1 可增加 L 型钙通道在横管膜的浓度。此外,Bin1 还可促进肌质网兰尼碱受体的转运、聚集和磷酸化,在 L 型钙通道-兰尼碱受体耦联的形成和维持中起重要的蛋白桥梁作用,增加了心脏急性应激反应所需的钙触发钙释放增益,维持心肌细胞的兴奋-收缩耦联反应^[21]。

2 Bin 与心血管疾病

2.1 Bin1 与心力衰竭 心力衰竭是预后较差的终末期心脏病,是各种心血管疾病的共同转归。其病理生理特征为心肌细胞钙离子信号系统受损,这与横管系统的重塑和功能障碍相关。Bin1 定位于横管上,调节 L 型钙通道的结构与功能,是健康和病态心脏功能的重要调节者,是心力衰竭治疗发展的有希望的靶点^[22-24]。Muller AJ 等^[25]研究发现,Bin1 基因敲除小鼠胚胎心脏的心室壁明显增厚,心肌纤维肥大且排列紊乱,增加围产期心肌病的发生率。Bin1 基因敲除小鼠的心肌细胞横管扩张,L 型钙通道表达显著降低,进一步的电生理研究表明,缺乏 Bin1 基因的小鼠心肌表面钙峰值电流降低^[23]。Hong TT

等^[22]研究显示,敲除斑马鱼 Bin1 基因同样会引起明显的心肌收缩功能障碍和心肌病,而且斑马鱼的心率明显降低,这可能是起搏细胞的钙通道转运异常所致。

Bin1 是一种潜在的心力衰竭生物标志物,它直接反映心肌细胞的生化健康状况。心肌 Bin1 可能通过其微域的持续翻转过程释放到循环中。Hong TT 等^[26]发现,致心律失常右室心肌病的患者中,有心力衰竭症状的患者血浆 Bin1 浓度减少明显低于无心衰症状者。邹卓璇等^[27]研究报道,左室射血分数降低的心力衰竭患者血浆 Bin1 浓度明显低于正常对照组,血浆 Bin1 浓度与左室射血分数呈正相关,与左室舒张末内径和 NT-proBNP 呈负相关,提示 Bin1 表达降低与心力衰竭的发生和严重程度相关。Nikolova AP 等^[28]的研究显示,左室射血分数保留的心力衰竭患者 Bin1 评分(Bin1 血浆浓度倒数的自然对数)明显高于正常人对照组,高评分的患者 1 年心血管病因再住院率明显高于低评分者,提示 Bin1 评分在左室射血分数保留的心力衰竭的诊断和预后评估中发挥一定作用。此外,在肥厚型心肌病和终末期心力衰竭患者的心肌组织 Bin1 mRNA 水平降低 30%,Bin1 蛋白表达减少 36%,心肌裂解物中的 Bin1 水平下降 64%,进而从病理学和生物化学层面阐述了 Bin1 与心力衰竭的关系^[22]。

关于 Bin1 能否作为一种心衰治疗手段,Li J 等^[29]对小鼠心衰模型注射腺病毒 9 转导的 Bin1,结果显示,外源性 Bin1 可使 T 小管钙处理微区正常化,进而改善心肌收缩功能,减轻左心室扩张,而且可显著提高小鼠的存活率。提示外源性 Bin1 可能成为限制心衰进展,挽救心功能,改善心衰预后的方法之一。邹卓璇等^[27]以左室射血分数降低的慢性心力衰竭患者为研究对象,评估伊伐布雷定对 Bin1 含量的影响,结果显示,治疗 30 d 后,伊伐布雷定组和常规治疗组血浆 Bin1 浓度较治疗前均升高,伊伐布雷定组升高的程度明显高于常规治疗组,提示伊伐布雷定可能通过上调 Bin1 的表达,改善衰竭心肌兴奋收缩耦联,提高心肌收缩力,进而在心力衰竭的救治中发挥有益作用。安仕敏^[30]的研究显示,低剂量甲状腺素 T₃ 能有效改善大鼠心梗后心衰模型的心脏功能,其具体机制与上调 Bin1 等调节钙传递的重要蛋白表达有关,进而阻止横管结构重构,维持横管规律性和功能,改善心肌细胞钙瞬变和收缩力。

2.2 Bin1 与心律失常 Bin1 的表达异常与心律失常的发生相关。Jiang M 等^[31]研究发现,在犬室性早搏诱导的心肌病模型中,心肌细胞横管含量减少,且 Bin1 表达高度下调。Laury-Kleintop LD 等^[32]研究发

现,Bin1 基因敲除小鼠在 8~10 月龄时易发展为扩张型心肌病,但在收缩功能障碍发生之前(2~4 月龄时)其室性心律失常发生风险明显增加。Hong TT 等^[7]研究发现,与正常对照组小鼠相比,Bin1 基因敲除组小鼠在注射异丙肾上腺素后更容易发生持续性多形性室性心动过速和心室颤动。心肌细胞 Bin1 微结构域的破坏不仅损害了钙离子释放单元,而且移除了微结构形成的保护性慢扩散区,增加了对室性心律失常的易感性。

此外,Bin1 可能影响维持心肌细胞静息膜电位的钾通道 IK1 的扩散。Hong TT 等^[7]进一步研究显示,与野生型小鼠心肌细胞相比,在 Bin1 缺失杂合子心肌细胞中,随着细胞外钾浓度从 5 mmol/L 增加到 8.1 mmol/L,IK1 的衰减速度明显加快,同样对细胞外钾浓度从 8.1 mmol/L 下降到 5 mmol/L 的反应也明显加快,提示 Bin1 缺失心肌细胞的膜电位稳定性更差,更易发生心律失常。而且,相比 Bin1 杂合子动物,野生型动物高钾血症更容易导致钠通道阻滞和传导衰竭。以上研究结果提示,Bin1 对保护心肌、防止恶性心律失常发生中起一定作用。

2.3 Bin1 与心肌梗死 在宏观结构上,心肌梗死是冠状动脉急性、持续性缺血缺氧所引起的心肌坏死。在微观结构上,心肌梗死后,梗死区域和非梗死区域的横管结构和功能均会发生改变,L 型钙通道也会在不同区域的心室肌细胞膜进行重新分布,进而影响梗死后心脏重构的进程^[32]。Pinali C 等^[8]在猪心肌梗死模型中的研究显示,梗死后横管不仅在梗死灶周围区域丢失,而且残余的横管形态扩大,结构紊乱,内膜致密而错综复杂。梗死周围区域横管处的兰尼碱受体-钙通道的丰度不变,但结合蛋白 2 的浓度降低了 0.5 倍。梗死中心区域未检测到 Bin1 的表达,而在梗死灶周围区域 Bin1 的表达上调 5.4 倍,在无梗死区域 Bin1 表达上调 3.4 倍。提示梗死后心肌横管系统的结构和功能发生改变,梗死中心区域 Bin1 表达缺失使得坏死心肌失去收缩功能,而梗死周围区域 Bin1 表达上调可能在维持心脏收缩中起一定的代偿作用。An S 等^[33]研究发现,与常规喂养相比,低剂量三碘甲状腺原氨酸喂养能明显增加大鼠心肌梗死模型中梗死心肌组织 Bin1 的表达,改善左室收缩和舒张功能。提示心肌梗死后即刻开始的低剂量三碘甲状腺原氨酸治疗,可增加 Bin1 的表达,减轻不良的心肌横管重塑,改善钙动力学和收缩性,进而可能在梗死后心力衰竭的防治中发挥一定作用。

Niermann C 等^[34]研究发现,Bin 家族的另外一个成员 Ophn1 可通过调节炎症和心肌细胞凋亡来保

护小鼠免受心肌缺血和再灌注损伤。小鼠心肌梗模型显示,心肌缺血 24 h 后,Ophn1、RhoA 和 Rac1 的表达均明显上调,Ophn1 缺失导致 Rho 效应分子活性增强,进而促进心肌细胞凋亡。而且,炎症细胞向 Ophn1 缺失小鼠梗死边界区迁移增加。超声心动图显示,心肌缺血 24 h 后 Ophn1 缺失小鼠的左室功能下降更明显。提示 Bin 家族部分成员在心肌梗死后心脏功能的维持中起一定保护作用,但能否预防心肌梗死的发生尚缺乏相关研究。

3 总结

Bin1 作为一种普遍表达的核质蛋白,与多种疾病的发生发展存在联系。Bin1 作为心脏横管系统的一种多功能调节因子,控制着健康心肌细胞中的生理性钙信号系统正常运行。Bin1 的表达减少与心力衰竭的进展及心律失常的发生相关,提示 Bin1 可能成为心血管疾病治疗的新靶点。但是,Bin1 的表达异常与不同疾病之间关系的具体分子和细胞机制尚不完全清楚。如除 L 型钙通道外,Bin1 是否还调节其他离子通道的功能;Bin1 与缺血性心脏病的关系及内在机制;Bin1 的基因靶向治疗前景等众多方面仍需更深入的研究和探索。

参考文献:

- [1]Lehrer S,Rheinstein PH.Alzheimer Gene BIN1 may Simultaneously Influence Dementia Risk and Androgen Deprivation Therapy Dosage in Prostate Cancer[J].Am J Clin Oncol,2020,43(10):685-689.
- [2]Wang J,Jia Y,Zhao S,et al.BIN1 reverses PD-L1-mediated immune escape by inactivating the c-MYC and EGFR/MAPK signaling pathways in non-small cell lung cancer[J].Oncogene,2017,36(45):6235-6243.
- [3]邢月,罗丹,杨承纲.膀胱尿路上皮癌中 IDO 和 Bin1 的表达及其临床意义[J].临床与实验病理学杂志,2018,34(10):1149-1152.
- [4]Ahmadzadeh T,Lee K,Clarke C,et al.High BIN1 expression has a favorable prognosis in malignant pleural mesothelioma and is associated with tumor infiltrating lymphocytes[J].Lung Cancer,2019,130(4):35-41.
- [5]Dong X,Zhang L,Meng Q,et al.Association Between Interleukin-1A,Interleukin-1B,and Bridging integrator 1 Polymorphisms and Alzheimer's Disease:a standard and Cumulative Meta-analysis[J].Mol Neurobiol,2017,54(1):736-747.
- [6]王成钢,蒋志丽,李艳芳,等.桥接整合因子 1 在心源性哮喘与肺源性哮喘鉴别诊断中的意义[J].疑难病杂志,2020,19(5):467-471.
- [7]Hong TT,Yang H,Zhang SS,et al.Cardiac BIN1 folds T-tubule membrane,controlling ion flux and limiting arrhythmia[J].Nat Med,2014,20(6):624-632.
- [8]Pinali C,Malik N,Davenport JB,et al.Post-Myocardial Infarction T-tubules Form Enlarged Branched Structures With Dys-

- regulation of Junctophilin-2 and Bridging Integrator 1 (BIN-1) [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(5): e004834.
- [9] Gambardella J, Wang XJ, Ferrara J, et al. Cardiac BIN1 Replacement Therapy Ameliorates Inotropy and Lusitropy in Heart Failure by Regulating Calcium Handling [J]. JACC Basic Transl Sci, 2020, 5(6): 579-581.
- [10] Romer SH, Metzger S, Peraza K, et al. A mouse model of Huntington's disease shows altered ultrastructure of transverse tubules in skeletal muscle fibers [J]. J Gen Physiol, 2021, 153(4): e202012637.
- [11] 赵燕. 先天性肌病临床、病理及分子生物学研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.
- [12] Blumenau S, Foddiss M, Müller S, et al. Investigating APOE, APP-A β metabolism genes and Alzheimer's disease GWAS hits in brain small vessel ischemic disease [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 7103.
- [13] 李杰, 刘天旭, 吕微, 等. miR-28-3p 通过抑制 BIN1 表达促进三阴性乳腺癌 MDA-MB-468 细胞的恶性生物学行为 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2020, 27(1): 55-61.
- [14] Falcone S, Roman W, Hnia K, et al. N-WASP is required for Amphiphysin-2/BIN1-dependent nuclear positioning and triad organization in skeletal muscle and is involved in the pathophysiology of centronuclear myopathy [J]. EMBO Mol Med, 2014, 6(11): 1455-1475.
- [15] Ge Y, Schuster MB, Pundhir S, et al. The splicing factor RBM25 controls MYC activity in acute myeloid leukemia [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 172.
- [16] Wang X, Wang J, Jia Y, et al. Methylation decreases the Bin1 tumor suppressor in ESCC and restoration by decitabine inhibits the epithelial mesenchymal transition [J]. Oncotarget, 2017, 8(12): 19661-19673.
- [17] Pyndiah S, Tanida S, Ahmed KM, et al. c-MYC suppresses BIN1 to release poly (ADP-ribose) polymerase 1: a mechanism by which cancer cells acquire cisplatin resistance [J]. Sci Signal, 2011, 4(166): ra19.
- [18] Sannerud R, Annaert W. Bin1 and CD2AP polarize A β generation in neurons [J]. EMBO Rep, 2017, 18(1): 5-7.
- [19] Xu B, Fu Y, Liu Y, et al. The ESCRT-III pathway facilitates cardiomyocyte release of cBIN1-containing microparticles [J]. PLoS Biol, 2017, 15(8): e2002354.
- [20] Seidel T, Fiegle DJ, Baur TJ, et al. Glucocorticoids preserve the t-tubular system in ventricular cardiomyocytes by upregulation of autophagic flux [J]. Basic Res Cardiol, 2019, 114(6): 47.
- [21] Fu Y, Shaw SA, Naami R, et al. Isoproterenol Promotes Rapid Ryanodine Receptor Movement to Bridging Integrator 1 (BIN1)-Organized Dyads [J]. Circulation, 2016, 133(4): 388-397.
- [22] Hong TT, Smyth JW, Chu KY, et al. BIN1 is reduced and Cav1.2 trafficking is impaired in human failing cardiomyocytes [J]. Heart Rhythm, 2012, 9(5): 812-820.
- [23] Laury-Kleintop LD, Mulgrew JR, Heletz I, et al. Cardiac-specific disruption of Bin1 in mice enables a model of stress- and age-associated dilated cardiomyopathy [J]. J Cell Biochem, 2015, 116(11): 2541-2551.
- [24] Lawless M, Caldwell JL, Radcliffe EJ, et al. Phosphodiesterase 5 inhibition improves contractile function and restores transverse tubule loss and catecholamine responsiveness in heart failure [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 6801.
- [25] Muller AJ, Baker JF, DuHadaway JB, et al. Targeted disruption of the murine Bin1/Amphiphysin II gene does not disable endocytosis but results in embryonic cardiomyopathy with aberrant myofibril formation [J]. Mol Cell Biol, 2003, 23(12): 4295-4306.
- [26] Hong TT, Cogswell R, James CA, et al. Plasma BIN1 correlates with heart failure and predicts arrhythmia in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy [J]. Heart Rhythm, 2012, 9(6): 961-967.
- [27] 邹卓璇, 邱英茹, 陈浩, 等. 伊伐布雷定对慢性心力衰竭患者血浆桥接整合因子 1 含量的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(15): 2915-2919.
- [28] Nikolova AP, Hitzeman TC, Baum R, et al. Association of a Novel Diagnostic Biomarker, the Plasma Cardiac Bridging Integrator 1 Score, With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Cardiovascular Hospitalization [J]. JAMA Cardiol, 2018, 3(12): 1206-1210.
- [29] Li J, Agvanyan S, Zhou K, et al. Exogenous Cardiac Bridging Integrator 1 Benefits Mouse Hearts With Pre-existing Pressure Overload-Induced Heart Failure [J]. Front Physiol, 2020(11): 708.
- [30] 安仕敏. 甲状腺激素改善心力衰竭后心肌重塑的机制以及泛素特异性蛋白酶 18 对脂肪代谢、胰岛素抵抗和炎症的调控机制[D]. 北京: 中国医学科学院北京协和医学院, 2019.
- [31] Jiang M, Zhang M, Howren M, et al. JPH-2 interacts with Cai-handling proteins and ion channels in dyads: Contribution to premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy [J]. Heart Rhythm, 2016, 13(3): 743-752.
- [32] Bryant SM, Kong CHT, Watson JJ, et al. Caveolin 3-dependent loss of t-tubular IC_a during hypertrophy and heart failure in mice [J]. Exp Physiol, 2018, 103(5): 652-665.
- [33] An S, Gilani N, Huang Y, et al. Adverse transverse-tubule remodeling in a rat model of heart failure is attenuated with low-dose triiodothyronine treatment [J]. Mol Med, 2019, 25(1): 53.
- [34] Niermann C, Gorressen S, Klier M, et al. Oligophrenin1 protects mice against myocardial ischemia and reperfusion injury by modulating inflammation and myocardial apoptosis [J]. Cell Signal, 2016, 28(8): 967-978.

收稿日期: 2021-04-26; 修回日期: 2021-05-06

编辑/成森