

## ·综述·

## 儿童慢性胰腺炎遗传学研究进展

乔英立 综述 肖现民 审核

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是由于各种原因引起的胰腺局部或弥漫性炎性病变,使胰腺发生实质性损害,形成假性囊肿,胰腺内外分泌功能进行性衰退。临床表现为反复发作或持续性腹痛,体重减轻,腹泻,黄疸,糖尿病等。随着分子生物学和遗传学的发展,该病的遗传因素越来越受到人们的关注<sup>[1]</sup>。自从发现胰蛋白酶原基因(cationic trypsinogen, PRSS1)突变引起遗传性胰腺炎以来,囊性纤维化跨膜蛋白转导调节基因(CFTR)、分泌性胰蛋白酶抑制剂 kaza II 型(serine protease inhibitor, kazal1 type; SPINK 1)基因、组织蛋白酶 B(cathepsin B, CTSB)基因、细胞外钙敏感受体(extra cellular calcium seeing receptor, CASR)基因、胰石蛋白/再生基因蛋白(pancreatic stone protein/regenerating protein, PSP/reg)等相继被发现与胰腺炎相关。现就其遗传学研究进展综述如下。

## 一、PRSS1 基因

PRSS1 基因突变导致遗传性胰腺炎(hereditary pancreatitis, HP), HP 是一种常染色体显性遗传病,具有一定的家族聚集性,发病外显率约 80%<sup>[2]</sup>。HP 是儿童复发性胰腺炎最常见的原因,可逐渐进展为慢性胰腺炎。

PRSS1 基因突变最常见的两种突变:第三外显子上,其密码子发生 G→A 的突变,致使 122 位精氨酸(CGC)突变为组氨酸(CAC),即 R122H 突变,自我水解的初始识别位点消失,导致胰蛋白酶无法失活而获能,并进一步提高了自我活化能力。1997 年 Gorry 等又在另一 HP 家族第二外显子发现 A→T 的突变,第 29 位天冬酰胺突变为异亮氨酸,即 N29I 突变,导致 PRSS1 高级结构改变,与 SPINK1 结合力下降,提高了稳定性和自我激活能力<sup>[3]</sup>。随后第二外显子的 A16V、K23R、D22C、P36R; 第一外显子的 28delTCC; 第三外显子的 E79K、G83E、K92N、V213M、L104P、R116C、C139F、N29T、R122C 等突变类型相继被报道。

刘齐才等<sup>[4]</sup>在一遗传性胰腺炎家系中发现 PRSS1 基因 3 号外显子区 136 位碱基存在 C→T 杂合性突变,与该家系遗传性胰腺炎有关,是该家系中遗传性胰腺炎的遗传易感因素,其发病机制可能与胰蛋白酶原的异位活化有关。在另一家系中也发现 361 位碱基还存在 G→A 杂合性突变,造成 121 位的丙氨酸(Ala)被苏氨酸(Thr)所取代,胰蛋白酶原的空间结构发生改变,其与 SPINK1 结合位点消失,“保护失败”而产生有活性的胰蛋白酶,造成胰腺自身的消化<sup>[5]</sup>。

Cedric<sup>[6]</sup>等在 5 个家族的遗传性胰腺炎患者中发现了包含 PRSS1 基因的 605 kb 片段三倍体扩增,可能通过前所未知的分子机制—基因剂量效应导致胰蛋白酶获能。

各种突变所致 HP 的确切机制尚不明确,基于突变 PRSS1 的三维结构,有学者提出以上“获能”理论。但重组人 R122C 胰蛋白酶原在试验条件下自我激活与自我降解能力均下降;在离体胰腺腺泡与小叶的细胞内酶原激活的机制发现,细胞内胰蛋白酶的活性既不需要胰蛋白酶原,也与胰蛋白酶原的激活无关,其最显著的作用是自我水解,提示细胞内胰蛋白酶的作用是对抗或抵消其他消化酶的危害作用,一旦结构发生变化,这一保护功能即消失。基于此的“失能”学说对以上的“获能”学说提出了挑战。

## 二、SPINK1 基因

SPINK1 基因位于第 5 条染色体上,长约 7.5 kb,包含 4 个外显子,产物为 79 个氨基酸,含有一 23 个氨基酸的信号肽,可经 SPINK1 引导至内质网,在腔内去除信号肽,成为成熟状态,特异性抑制胰蛋白酶,一线对抗腺泡细胞中被激活的约 20% 的胰蛋白酶。

SPINK1 基因突变与儿童特发性慢性胰腺炎相关。N34S 突变(c.101A>G)可见于 1% 检测的等位基因中及约 2% 的总人群中,是 SPINK 1 基因突变中最常见的突变类型,但在特发性慢性胰腺炎的人群中显著增加。Orsolya<sup>[7]</sup>等统计欧洲和美国八大样本

作者单位:复旦大学附属儿科医院外科(上海市,200032),  
E-mail:qiao-ying-li@126.com

研究,12.6%的慢性胰腺炎患者存在 N34S 杂合子突变,3.6%存在纯合子突变,而在对照组中只存在 1.9%的杂合子突变。在没有胰腺炎家族史及缺少典型慢性胰腺炎危险因素的患者中,也常伴有 SPINK1 基因突变。SPINK1 基因尤其是 N34S 突变与热带性胰腺炎相关。

SPINK1 基因突变致病的分子作用机理至今还不清楚。起初认为 41Lys-42Ile 位点附近的突变致抑制胰蛋白酶功能受损,影响蛋白酶和抗蛋白酶平衡。Pfulzer 等基于牛胰凝乳蛋白酶原和 SPINK1 复合物的三级结构 X 线衍射晶体分析认为突变导致侧链反向和结合点之内构象的改变。Chou-Fasman 和 Robson-Garnier 的二级结构学说认为该突变消除了 4 Asn-35 Glu 的自然转折结构<sup>[9]</sup>。但是 N34S-SPINK1 重组体却和野生型表达相同的抑制活性,可能还有其他未知的作用机制参加。

Kiraly 等<sup>[9]</sup>通过转染人胚肾 293T 细胞表达 N34S、D50E、Y54H、P55S、R65Q 和 R67C 突变后发现 N34S、P55S 并不影响 SPINK1 的分泌,R65Q 降低 1/2,D50E、Y54H 和 R67C 突变阻止或显著降低其分泌,但在细胞提取物中都可检测到,提示 SPINK1 细胞内停滞或降解。他们认为细胞内折叠错误是 SPINK1 功能缺陷致慢性胰腺炎的一个新的机制,但 N34S 致病作用机理和分泌或抑制胰蛋白酶原活性无关。Boulling<sup>[10]</sup>等通过中国仓鼠卵巢细胞表达也得出相似的结论。

Atsushi<sup>[11]</sup>证实,mRNA 水平上的剪接突变可能代表了 SPINK1 相关的慢性胰腺炎的一个致病机理,杂合(-215G)A;IVS3+2T)C)突变其 SPINK1 转录产物降低了 60%,但 N34S 突变和选择剪接无关。SPINK1 基因突变作为一个独立的因素,直接导致胰腺炎可能性并不是很大,该突变可能是一疾病调节因子或慢性胰腺炎相对频发的遗传易感因子,在其他基因和环境因素影响下,导致胰腺炎发作和高外显率<sup>[9]</sup>。但是 Orsolya<sup>[7]</sup>等在 574 名遗传或特发性胰腺炎中发现 2 个新的突变 L14R、L12F。L14R 和以前发现的 L14P 突变影响信号肽的合成,阻止前 SPINK1 转移至内质网,从而阻止了 SPINK1 的分泌而导致胰腺炎。他们在实验中证明显著降低分泌的基因突变和传统的遗传性胰腺炎有关,并认为这些突变是致病因子而不是疾病调节因子。

### 三、CFTR 突变

CFTR 基因编码一种由 1480 个氨基酸的大分子组成的 cAMP 敏感的氯离子通道,在胰腺能够选

择性作用于内皮细胞的胞浆膜上,介导氯离子和碳酸氢根离子的交换,碱化和稀释胰液,并和酸性胰蛋白酶原动态保持腺泡内正常 pH 值,以保证原浆膜正常内吞酶原颗粒和稀释聚集的胰酶。若 CFTR 功能不足,pH 值下降,酶原颗粒内吞障碍,凝结浓缩阻塞胰导管,则可导致胰腺炎。但将正常的 CFTR 基因导入人 CF 细胞,可恢复正常的氯离子转运。CFTR 突变可导致囊性纤维化(cystic fibrosis CF),是一种可累及多个器官的常染色体隐性遗传病,临床可表现为慢性胰腺炎,也是胰腺最常见的遗传性疾病。

CF 中所见胰管栓塞与 CP 早期胰管栓塞相似;许多 CP 病人也存在与 CF 相似的汗液电解质分泌异常;CFTR 基因突变也可导致胰腺炎,一些学者认为,CFTR 基因突变也和慢性胰腺炎相关。自从 CFTR 基因被发现以来,已发现 1300 余种 CFTR 突变类型与 CF 有关<sup>[12]</sup>。在大多数人群中编码苯丙氨酸的密码子 508 突变( $\Delta F508$ )是导致 CF 等位基因突变的主要原因,在 CF 病人中,66%的病人可有该密码子 3 个碱基对丢失。约 30%的慢性胰腺炎患者至少存在一种突变,或几种不同的杂合性突变或合并 SPINK1、PRSS1 突变。其双等位基因的主要突变可导致外分泌腺功能紊乱,表现为汗液氯离子浓度异常,新生儿高胰蛋白酶原血症、胰腺假性囊肿形成和纤维化等,并常伴有临床 CP,突变仅影响一个等位基因亦可增加发生 CP 的危险。该基因发生突变,CP 的发生率为一般人群的 40 倍<sup>[13]</sup>。

CFTR 突变在人群中很常见,可累及多个器官,且有多种突变类型,并可联合其他基因突变,一种多态性的识别也不能单独表明就是胰腺炎的病因,Zoller 等<sup>[14]</sup>认为该突变是慢性胰腺炎的一个危险因素。

### 四、CTSB 基因

CTSB 是一种溶酶体水解酶,免疫电子显微镜显示大量分布于胰腺外分泌部,胰腺炎时前 CTSB 和成熟的伴随胰蛋白酶原和胰蛋白酶一起分泌到胰液中,体内体外均可活化胰蛋白酶原。它可重新分布于酶原颗粒和浓缩泡中,降解胰蛋白酶原为胰蛋白酶,并连锁活化其他消化酶。

Mahurkar 等<sup>[15]</sup>在热带性胰腺炎中未检测到 PRSS1 基因突变,另外只有大约 50%存在 SPINK1 突变。SPINK1 基因作为疾病调节因子(无论是否突变),CTSB 基因突变诱导的胰蛋白酶原活化,在热带性胰腺炎发病机理上可能有重要作用。他们发现

Leu26Val 位点的等位基因 Val 26 (无论有无 N34S 突变) 和印度南部热带性胰腺炎有重要的相关性, S53G 和 C595T 核苷酸等位基因多态现象在 N34S 突变的热带性胰腺炎患者中突变率也很高。他们认为这些突变作为激活胰蛋白酶原的扳机点可能是至关重要的, 但也可能是 SPINK1 突变表达所必需的一个伴随因子<sup>[16]</sup>。

### 五、CASR 基因

1993 年, Brown 等首先在牛甲状旁腺主细胞中克隆出 CASR, 属 G 蛋白偶联受体家族。人体的 CaSR 基因位于第 3 号染色体长臂上, CaSR 由 1079 个氨基酸组成, 广泛分布于甲状旁腺、甲状腺 C 细胞、肾脏、骨及肠等组织, 对维持机体  $\text{Ca}^{2+}$  稳态起重要作用。Racz 等在人类胰腺腺泡细胞和导管细胞上也发现了 CASR。在导管细胞上表达最多, 可能和管内  $\text{Ca}^{2+}$  增多, 从而引起液体及碳酸氢根离子分泌, 以降低结石形成这一反馈机制有关。而腺泡细胞上的 CASR 可能和胰酶分泌调节有关, 也可能参与调节细胞的增殖。

Felderbauer<sup>[17]</sup>等在一个家族性低尿钙高血钙症 (FHH) 的家族 (CAS R 杂合子基因突变 L173P) 中同时发现了 SPINK1 突变 (N34S), CASR 及 SPINK 1 基因复合突变者引起慢性胰腺炎, 仅有 CASR 突变者保持健康。通过研究 19 个 CP 家族队列, 他们发现 R896H 突变的家族呈现与上述家族类似的系谱, 即 CASR 及 N34 SPINK1 基因复合突变者发生了胰腺炎, 然而在健康的父母和子女中, 仅能检测单一的 CASR 或 N34S 基因突变。他们认为 CASR 基因在 SPINK1 相关胰腺炎多因子遗传基因背景中, 是一种以前尚未被检测的辅助因子, 它可改变患者对胰腺炎的易感性。Murugaian<sup>[18]</sup>等在 35 名热带性胰腺炎患者中检测 CASR 和 SPINK1 突变, 6% 携带双突变, 22% 存在单突变, 认为 CASR 可能是热带性胰腺炎的危险因素, 特别是合并 SPINK1 突变者危险性大大提高。

### 六、PSP/reg 基因

胰石蛋白 (pancreatic stone protein, PSP) 是一种糖蛋白, 在正常胰液时可以防止钙盐沉积。胰石蛋白水平降低以及继发性钙结石的形成可能是慢性钙化性胰腺炎的共同通路。再生基因 (regenerating gene, Reg) 与 PSP 实为同一种蛋白。

人 PSP / reg 基因是单拷贝基因, 定位于 2 号染色体短臂 1 区 2 带和 3 带, PSP/reg 蛋白由胰腺腺泡细胞合成, 以可溶形式分泌于生理状态的胰腺组

织、胰液和血清中。急性胰腺炎时其量及表达都会有相应的变化, 但其变化规律及作用尚不明确, 可能与胰腺组织损伤后的修复再生有关<sup>[19]</sup>。

近年来, 人们对胰石蛋白抑制碳酸钙结晶的功能存在较大争议。Mahurkar 等<sup>[20]</sup>在热带性胰腺炎患者中检测出 Reg I  $\alpha$  基因多态性 (包括启动子区域的插入缺失), 但是 5' 端非翻译区突变没有改变任何已知的转录因子的结合位点。他们认为无论是否合并 SPINK1 和 (或) CTSB 基因突变, Reg I  $\alpha$  基因多态性都与热带性胰腺炎无关。由此可见, PSP / reg 基因主要功能还需要进一步研究。

近年来慢性胰腺炎发病率不断上升, 病因结构也发生了改变, 并有年轻化趋势。慢性胰腺炎病因复杂, 发病的确切机制尚未完全阐明, 治疗仍是目前的难题之一。开展遗传性研究不但有利于进一步探究慢性胰腺炎的发病机制, 了解致病各种遗传和环境易感因素及其协同作用, 而且有助于为儿童慢性胰腺炎的预防和预后提供理论依据, 并为基因治疗开辟新的途径。

### 参考文献

- Kandula L, Whitcomb DC, Lowe ME. Genetic issues in pediatric pancreatitis [J]. Current Gastroenterology Reports, 2006, 8(3):248-253.
- Rosendahl J, Bodeker H, Mossner J, et al. Hereditary chronic pancreatitis [J]. Orphanet J Rare Dis, 2007, 2:1.
- Masahiko H, Masaki O, et al. Genetic background of pancreatitis [J]. Postgrad Med J, 2006, 82:775-778.
- 刘奇才, 程祖建, 杨艳, 等. 一个遗传性胰腺炎家系中新发现的胰蛋白酶原基因突变 [J]. 遗传, 2007, 29(9):1067-1070.
- Liu QC, Gao F, Zhuang ZH, et al. Multisite Heterozygous Mutations of PRSS1 Gene and Clinical Characterization of Patients With Hereditary Pancreatitis in The Chinese [J]. Progress in Biochemistry and Biophysics, 2007, 34(12):1269-1278.
- Cedric LM, Emmanuelle M, Chen JM, et al. Hereditary pancreatitis caused by triplication of the trypsinogen locus [J]. Nature Genetics, 2006, 38(12):1372-1374.
- Orsolya K, Arnaud B, Heiko W, et al. Signal Peptide Variants That Impair Secretion of Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitor (SPINK1) Cause Autosomal Dominant Hereditary Pancreatitis [J]. Human Mutation, 2007, 28(5):469-476.
- Kuwata K, Hirota M, Nishimori I, et al. Mutational analysis of the pancreatic secretory trypsin in-

下转 68 页

血不彻底,或精索提至切口外,小切口卡压精索,暂时不出血,还至皮下时又有出血所致,只要术者操作细致,均可预防;对已出现的血肿,只要不持续增大,可不作处理,若血肿持续增大,则需另行止血。

经阴囊切口手术的另一个可能的并发症是损伤精索血管致睾丸萎缩,或损伤输精管,因阴囊上部精索结构较紧密,在此处分离容易撕破血管;操作中先潜行肉膜与精索外筋膜,尽可能在靠近外环口处切开外筋膜,分离提睾肌,找出疝囊,分离时尽量避开血管,这样可以有效防止此类并发症。本组无一例出现睾丸萎缩。另外,阴囊皮肤愈合能力较强,小儿阴囊皮肤作为手术切口是可行的,术后注意加强局部清洁消毒,预防伤口感染。

根据小儿腹股沟斜疝的发病机理,小儿腹股沟斜疝术后复发与否,主要与是否达到高位结扎以及疝囊颈是否结扎完全有关。经阴囊切口看似离外环口远,实际上切口周围松弛,很容易将切口拉至外

环口处,游离疝囊见腹膜外脂肪后将其整体下牵,于最高处缝扎加结扎,这样“上牵下拉”,双重结扎,使之达到高位、完全结扎的目的。

本方法行疝囊高位结扎只需沿疝囊向上游离,无需显露、解剖腹股沟管,切口小,适应范围受到限制,目前只用于可复性疝。嵌顿性疝和部分难复性疝须解剖腹股沟管,并松解外环口,不适宜采用本切口,作者认为,经阴囊小切口实施疝囊高位结扎术每一步都在可视状态下完成,具有一定的临床可行性。

### 参考文献

- 1 余亚雄,童尔昌.小儿外科学[M].第3版.北京.人民卫生出版社,1997,186.
- 2 彭裕文.局部解剖学[M].第6版.北京.人民卫生出版社,2004,160.

上接 57 页

- hibitor gene in familial and juvenile pancreatitis in Japan [J].J Gastroenterol,2003,38:365-370.
- 9 Kiraly O,Wartmann T,Sahin-Toth,M.Missense mutations in pancreatic secretory trypsin inhibitor (SPINK1) cause intracellular retention and degradation [J].Gut,2007,56(10):1433-1438.
- 10 Boulling A,Le Marechal C,Trouve P,et al.Functional analysis of pancreatitis-associated missense mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor (SPINK1) gene [J].Eur J Hum Genet,2007,15(9):936-942.
- 11 Atsushi M,Kiyoshi K,Yasuhiko T.N34S Mutation in the SPINK1 Gene Is Not Associated With Alternative Splicing [J].Pancreas,2007,34:423-428.
- 12 Keiles S,Kammesheid A.Identification of CFTR,PRSS1, and SPINK1 Mutations in 381 Patients With Pancreatitis [J].Pancreas,2006,33:221-227.
- 13 Cohn JA,Noone PG,Jowell PS. Idiopathic pancreatitis related to CFTR:complex inheritance and identification of a modifier gene[J].J Invest Med,2002,50(5):247-255.
- 14 Zoller H,Egg M,Graziadei I,et al.CFTR gene mutations in pancreatitis: Frequency and clinical manifestations in an Austrian patient cohort [J].Wiener Klinische Wochenschrift,2007,119(17-18):527-533.
- 15 Mahurkar S,Ildris MM,Reddy DN,et al.Association of cathepsin B gene polymorphism with tropical calcic pancreatitis[J].Gut,2006,55:1228-1230.
- 16 Rakesh K.Tropical pancreatitis[J].J Gastroenterol 2007,42 (Suppl XVII):141-147.
- 17 Felderhauer P,Klein W,Bulut K,et al.Mutations in the calcium-sensing receptor:A new genetic risk factor for chronic pancreatitis?[J].Scandinavian Journal of Gastroenterology,2006,41(3):343-348.
- 18 Murugaian EE,Premkumar RMR,Radhakrishnan L,et al. Novel mutations in the calcium sensing receptor gene in tropical chronic pancreatitis in India[J].Scandinavian Journal of Gastroenterology,2008,43(1):117-121.
- 19 Bimmler D,Schiesser M,Perren A,et al.Coordinate regulation of PSP / reg and PAP isoforms as a family of secretory stress proteins in an animal model of chronic pancreatitis[J].J Surg Res,2004,118:122-135.
- 20 Mahurkar S,Bhaskar S,Reddy DN,et al.Comprehensive screening for reg1a gene rules out association with tropical calcic pancreatitis[J].World Journal of Gastroenterology,2007,13(44):5938-5943.

作者: 乔英立, 肖现民  
作者单位: 复旦大学附属儿科医院外科, 上海市, 200032  
刊名: 临床小儿外科杂志 **ISTIC**  
英文刊名: JOURNAL OF CLINICAL PEDIATRIC SURGERY  
年, 卷(期): 2008, 7(4)  
被引用次数: 0次

## 参考文献(20条)

1. Masahiko H;Masaki O Genetic background of Pancreatitis 2006(974)
2. Rosendahl J;Bodeker H;Mossner J Hereditary chronic pancreatitis 2007
3. Mahurkar S;Bhaskar S;Reddy DN Comprehensive screening for regla gene rules out association with tropical calcific pancreatitis[期刊论文]-World Journal of Gastroenterology 2007(44)
4. BimmlerD;SchiesserM;Perren A Coordinate regulation of PSP/reg and PAP isoforms as a family of secretory stress P roteins in an animal model of chronic pancreatitis 2004(2)
5. Murugaian EE;Premkumar RMR;Radhakrishnan L Novel mutations in the calcium sensing receptor gene in tropical chronic panereatitis in India 2008(01)
6. Feldedauer P;Khin W;Bulut K Mutations in the calcium-sensing receptor:A new genetic risk factor for chronic pancreatitis? 2006(03)
7. Rakesh K Tropical pancreafitis 2007(z X VII)
8. Kiraly O;Wartmann T;Sahin-Toth M Missense mutations in pancreatic secretory trypsin inhibitor(SPINK1)cauge intracellular retention and degradation 2007(10)
9. Kuwata K;Hirota M;Nishimori I Mutational analysis of the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene in familial and juvenile pancreatitis in Japan 2003(4)
10. Orsolya K;Amaud B;Heiko W Signal Peptide Variants That Impair Secretion of Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitor (SPINK 1)Cause Autosomal Dominant Hereditary Pancreatitis 2007(05)
11. Cedric LM;Emmanuelle M;Chen JM Hereditary pancreatitis caused by triplication of the trypsinogen locus 2006(12)
12. Lju QC;Gao F;Zhuang ZH Multisite Heterozygous Mutations of PRSS1 Gene and Clinical Characterization of Patients With Hereditary Pancr eatitis in The Chinese[期刊论文]-Progress In Biochemistry and Biophysics 2007(12)
13. 刘奇才;程祖建;杨艳 一个遗传性胰腺炎家系中新发现的胰蛋白酶原基因突变[期刊论文]-遗传 2007(09)
14. Mahurkar S;Idris MM;Reddy DN Association of eathepsin B gene polymorphism with tropical caleic pancmatifis 2006
15. Zoller H;Egg M;Graziadei I CFTR gene mutations in pancreatitis:Frequency and clinical manifestations in an Austrian patient cohort 2007(17-18)
16. Cohn JA;Noone PG;Jowell PS Idiopathic pancreatitis related to CFTR:complex inhefitanee and identitlcaton of a modifier gene 2002(05)
17. Keiles S;Kammesheid A Identification of CFTR, PRSS1, and SPINK1 Mutations in 381 Patients Witll Pancreatitis 2006(3)

18. [Atsushi M;Kiyoshi K;Yasuhiko T](#) [N34S Mutation in the SPINK 1 Gene Is Not Associated With Alternative Splicing](#) 2007(4)
19. [Boulling A;Le Marechal C;Trouve P](#) [Functional analysis of pancreatitis-associated missense mutations in the pancreatic Aeeretory trypsin inhibitor \(SPINK1\) gene](#) 2007(09)
20. [Kandula L;Whitcomb DC;Lowe ME](#) [Genetic issues in pediatric pancreatitis](#) 2006(03)

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_lcxewkzz200804020.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_lcxewkzz200804020.aspx)

授权使用: 黔南民族师范学院 (gnnzsfxy), 授权号: 2222a72a-f98f-461d-93e9-9ed4010565f6

下载时间: 2011年4月29日