

## 【综述】

## PI3K/Akt 信号转导通路与肿瘤的放射敏感性

于书慧 李文辉 李田芊 李国苗

中图分类号: R815.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-714X(2012)02-0248-03

放射主要作用于细胞核 DNA,也可作用于细胞膜或细胞浆而启动一些信号传导路径调整细胞的放射反应,导致细胞内和(或)细胞间传导信号网络的改变,使肿瘤细胞或阻滞在某一细胞周期启动 DNA 放射损伤修复或死亡。PI3K/Akt 被发现广泛涉及肿瘤各种异常生物学特征如无限制复制能力、维持细胞在恶性环境下的生存、肿瘤易于向周边组织浸润及远处转移等<sup>[1-3]</sup>。其主要是通过它的下游效应子来调节细胞增殖、蛋白合成及细胞死亡。

## 1 PI3K/Akt 信号转导通路

1.1 PI3K 的生化特征 磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)由具有调节功能的亚单位 p85 和具有催化功能的亚单位 p110 组成<sup>[4]</sup>。p85 的氨基端含有 SH3 结构域和能与 SH3 结构域结合的脯氨酸富集区,其羧基端含有 2 个 SH2 结构域及 1 个与 p110 结合的区域。PI3K 的 p110 亚基与蛋白激酶具有同源性,本身既具有 Ser/Thr 激酶的活性,也具有磷脂酰肌醇激酶的活性。根据 PI3K 的 p110 结构特点和底物

分子不同可将其分为三大类: I、II、III 3 个亚型。I 型分为 I A 和 I B 亚类, I A 亚类包括 p110 $\alpha$ 、p110 $\beta$ 、p110 $\gamma$ ,能与 p85 形成二聚体; I B 亚类包括 p10 $\gamma$ ,它并不与 p85 结合,而是与 1 个相对分子质量为 101 × 103 的接头蛋白结合,此接头蛋白可介导 G 蛋白的  $\beta$ - $\gamma$  亚基活化 p110<sup>[5]</sup>; II 型 PI3K 是含有 C2 结构域的 PI3K; III 型 PI3K 是在哺乳动物细胞内发现的与酵母的 VPS34 分子结构同源的蛋白。

1.2 Akt 的结构与功能 Akt,又称蛋白激酶 B(protein kinase, PKB),一种丝氨酸/苏氨酸激酶,分子量为 57Kd,是一类调节细胞凋亡/存活的胞浆信号转导蛋白。它们由一个氨基末端 PH 结构域(pleckstrin homology domain, PH)、激酶催化区(T308/Akt1)和一个羧基末端调节区(Akt 丝氨酸残基磷酸化调节区, S473/Akt2)组成。PH 域即肌醇磷酸酯结合区,调节 Akt 与 3-磷脂酰肌醇的结合;激酶催化区含有一活化 Akt 的苏氨酸磷酸化位点,即 T308 位点;羧基末端含有丝氨酸磷酸化位点,即 S473 位点<sup>[6]</sup>。

生理状态下, Akt 以低活性(失活状态)存在于细胞浆。当其暴露于各种刺激因素如生长因子缺乏、紫外线照射、或 DNA 损伤等时, Akt 在 PI3K 调节作用下发生磷酸化而激活,而 T308 位点和 S473 位点的同时磷酸化为 Akt 活化所必需;激活的 Akt 募集至胞浆膜和转位到胞溶质或胞核,并与相应部位的底物蛋

作者单位:昆明医学院第三附属医院放疗科,云南 昆明 650031  
作者简介:于书慧(1984~),女,河北石家庄人,硕士研究生,研究方向:肿瘤的放射治疗及增敏。  
通讯作者:李文辉(1946~),男,硕士生导师,主任医师。

- [12] Alkadhi H. Radiation dose of cardiac CT - what is the evidence? [J]. Eur Radiol, 2009, 19(19): 1311-1315.
- [13] Leschka S, Stolzmann P, Schmid FT, et al. Low kilovoltage-cardiac dual-source CT: attenuation, noise, and radiation dose [J]. Eur Radiol, 2008, 18(9): 1809-1817.
- [14] Paul JF, Abada HT. Strategies for reduction of radiation-dose in cardiac multislice CT [J]. Eur Radiol, 2007, 17(2): 2028-2037.
- [15] Hatem Alkadhi, Sebastian Leschka. Radiation dose of cardiac computed tomography - what has been achieved and what needs to be done [J]. European Radiology, 2011, 21(3): 505-509.
- [16] 晏子旭,徐磊,杨琳,等. 320 排容积 CT 低剂量左心房肺静脉成像[J]. 中国医学影像技术, 2010, 26(9): 1772-1774.
- [17] 傅强,汪宜占,赵宇,等. 多层 CT 低剂量扫描技术在腹部的应用[J]. 中国临床医学影像杂志, 2007, 18(11): 819-821.
- [18] Yoshiko Sagara, Amy K Hara, William Pavlicek, et al. Abdominal CT: Comparison of Low-Dose CT With Adaptive Statistical Iterative Reconstruction and Routine-Dose CT With Filtered Back Projection in 53 Patients [J]. AJR, 2010, 195(3): 713-719.
- [19] 张洁,马大庆,贺文,等. 低剂量 MSCT 结肠成像检测结肠息肉[J]. 中国医学影像技术, 2009, 25(6): 1043-1046.
- [20] 梁妍,陈志仁,吴祥,等. 结直肠癌的低剂量螺旋 CT 分期与病理对照研究[J]. 中国老年学杂志, 2006, 26(4):

481-483.

- [21] Avinash R, Kambadakone, Priyanka Prakash, et al. Low-Dose CT Examinations in Crohn's Disease: Impact on Image Quality, Diagnostic Performance, and Radiation Dose [J]. AJR, 2010, 195(7): 78-88.
- [22] 陈燕浩,张树桐,谢元亮,等. 64 层螺旋 CT 低剂量扫描在急性阑尾炎诊断中的应用价值[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(26): 4177-4199.
- [23] 吕廷勇,黄子荣,马秉莲,等. 多层螺旋 CT 低剂量扫描及重建技术诊断肠梗阻的价值[J]. 实用放射学杂志, 2008, 24(6): 775-778.
- [24] 汪素涵,查云飞. 泌尿系结石低剂量螺旋 CT 检查的应用进展[J]. 临床放射学杂志, 2010, 29(10): 1423-1425.
- [25] 付传明,王开华,陈义加,等. 低剂量 CT 在颅脑-颌面部外伤联合扫描中的应用[J]. 临床放射学杂志, 2010, 29(4): 535-538.
- [26] 杨瑞,代立梅,李剑颖,等. 多层螺旋 CT 低剂量扫描在眼眶部外伤检查中的应用[J]. 中华放射学杂志, 2010, 44(4): 731-733.
- [27] 张雅萍,赵振华,王伯胤. CT 导向下经皮肺穿刺活检术低剂量扫描的可行性研究[J]. 中国现代医生, 2011, 11(49): 52-54.
- [28] Sepherd TM, Hess CP, Chins CT, et al. Reducing patient radiation dose during CT-guided procedures: demonstration in spinal injections for pain [J]. AJNR, 2011, 132(3): 174-186.

(收稿日期: 2011-12-28)

白发生作用,使底物蛋白特定部位的丝氨酸、苏氨酸磷酸化,导致细胞存活/增殖,并保护细胞逃避凋亡,因而影响癌细胞表型行为<sup>[7]</sup>。

大量研究证实,Akt 作为一潜在的人类癌基因,在许多肿瘤发生中都有磷酸化 Akt/PKB 基因扩增,最早仅在胃癌中检测到,后相继在人类卵巢癌、胰腺癌、胃癌和乳腺肿瘤中陆续发现。最近研究表明,在许多恶性肿瘤如子宫内膜癌、肝癌、前列腺癌、结肠直肠癌、滤泡状甲状腺癌和肺癌中,磷酸化 Akt 呈持续高度活化,而且 Akt 的异常表达与这些肿瘤的发生、发展以及对放化疗产生的耐受密切相关<sup>[8]</sup>。

国外 Lee 等<sup>[9]</sup>应用免疫组织化学法分析了 43NSCLC(非小细胞肺癌)中磷酸化 Akt 的表达,研究发现,鳞癌、腺癌、肺细支气管肺癌表达磷酸化 Akt 分别为 68.2%、61.5%、75%,表明磷酸化 Akt 在 NSCLC 的形成过程中发挥重要作用。

Brogna<sup>[10]</sup>等对 NSCLC 细胞株进行分析,认为 Akt/PKB 是促进 NSCLC 细胞存活的主要活性激酶,且具有 Akt 高活性的癌细胞对放化疗具有抵抗性,并证实通过药理或基因方式调节 Akt/PKB 活性可改变癌细胞对不同疗法的敏感性。

West<sup>[11]</sup>等用烟碱 NNK(4-methylnitrosamino-1-3-pyridyl-1-butanone)处理人类气管上皮细胞后发现,在这些上皮细胞中 Akt 迅速激活,并且可以削弱紫外线、过氧化氢等诱发的凋亡。ITO<sup>[12]</sup>等研究发现人类结肠直肠肿瘤组织中磷酸化 Akt 表达增多,活化的 Akt 通过促进细胞增殖并抑制其凋亡从而促进肿瘤的发生发展;研究还发现 Akt 的活化程度与肿瘤的临床过程和病理学进展有关,如侵袭范围、浸润深度、淋巴结转移及病理分期等。提示 Akt 高表达可能是肿瘤不良预后的趋势。

1.3 PI3K/AKT 信号转导通路 PI3K/Akt 信号通路在细胞生物活动中基本机制是当细胞受生长因子等刺激因子刺激后,作为重要细胞信号蛋白、Ras 蛋白效应子的细胞内酯酶 PI3K 活化,导致 Akt308 位上的苏氨酸位点(Thr308)和 473 位上的丝氨酸位点(Ser473)磷酸化而激活 Akt,进一步激活其下游分子,磷酸化翻译抑制分子 eIF-4E 结合蛋白 1(4E-BP1)和核糖体蛋白 p70S6K,启动蛋白质的翻译,促进蛋白质的合成和细胞生存。

一般认为,包括肺癌在内的绝大多数常见恶性肿瘤组织中存在 PI3K/Akt 通路的异常活化,并通过磷酸化 Akt 充分激活多种下游基因,抑制细胞凋亡,促进细胞周期进展<sup>[13]</sup>。

所以选择性抑制 PI3K/Akt 信号转导通路活性可增加多种肿瘤的放射敏感性<sup>[14-16]</sup>。

## 2 PI3K/Akt 信号传导通路与肿瘤的发生关系

PI3K/Akt 信号传导通路在肿瘤发生、发展中起着非常重要作用。

2.1 抑制细胞凋亡、促进细胞生存 PI3K/Akt 信号转导通路可抑制前凋亡蛋白 BAD 及 caspase-9 的活性,阻止它们的促凋亡作用;可抑制 Forkhead 家族转录因子的活性,下调 Fas/FasL 诱导的凋亡过程;通过磷酸化 mTOR 及其下游分子 p70S6K、4E-BP1 下传生存信号,抑制不依赖 p53 的细胞凋亡,促进细胞生存<sup>[17]</sup>;正调节转录因子 NF- $\kappa$ B 和 bcl-2 或者上调凋亡抑制因子(inhibitor of apoptosis proteins, IAPs)的表达,从而抑制凋亡作用。

2.2 促进细胞周期运行、促进细胞增殖 PI3K 可通过 Akt、mTOR 将有丝分裂信号传递给 p70S6K,使细胞周期驱动蛋白如细胞周期素(cyclin)、细胞周期依赖性蛋白激酶 4(CDK4)的翻译上调,同时减少 CDK4 抑制剂 p21、CIP1 等的表达,加速细胞周期进展,促进细胞增殖<sup>[18]</sup>。Chen WS<sup>[19]</sup>等通过对卷线孢菌素的研究发现,它能有效抑制肺腺癌 A549 细胞的增殖,经过卷线孢菌素处理后能够引起细胞周期阻滞在 G0/G1 期,还发现经过处理后的细胞 microRNA-638 和 microRNA-923 的表达增加,而 p110 $\alpha$  和 p-Akt/PKB 的蛋白表达降低,增强了 p27 蛋白的活性,认为是通过下调 PI3K/Akt 通路蛋白使细胞周期阻滞

和凋亡。

2.3 对肿瘤血管新生的影响 肿瘤的转移扩散依赖于新生血管的形成。在血管生成因子 VEGF 和 PDGF 的作用下,肿瘤细胞通过 EGF/P-13K/Akt/FRAP 通路促进肿瘤血管形成和生长。研究显示,激活的 P-13K 能够明显诱导 VEGF mRNA 表达,应用 P-13K 抑制剂可以显著抑制 VEGF mRNA 表达。这些证据提示 P-13K 在恶性肿瘤的血管生成中起重要作用<sup>[20]</sup>。Akt 对于血管的形成具有重要作用。例如,Akt 在促血管生成素 I 和血管内皮生长因子刺激下激活,阻止内皮细胞凋亡,Akt 磷酸化后还可激活内皮一氧化氮合酶(eNOS),促进血管内皮生长因子诱导的内皮细胞迁移,导致新生血管形成<sup>[21]</sup>。

2.4 促进肿瘤侵袭 PI3K/Akt 信号转导通路与细胞运动及血管发生有关。活化的 Akt 可增加核转录因子 NF- $\kappa$ B 的转录活性,增加肿瘤细胞的运动能力;Akca H<sup>[22]</sup>等研究表明,PTEN 的失活可使 PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B 通路活化,从而增强了肺癌细胞的侵袭力;mTOR 的下游蛋白之一 p70S6K 活化后可促进细胞运动;PI3K/Akt 途径还可上调基质金属蛋白酶-2(MMP-2)的 mRNA 和蛋白质表达,后者降解细胞外基质,促进肿瘤细胞的侵袭和转移<sup>[23]</sup>;PI3K/Akt 通路的活化可通过多种途径上调低氧诱导因子 1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )的表达,从而启动血管内皮生长因子(VEGF)基因的转录,促进 VEGF 的表达,使内皮细胞迁移形成新生血管,增加肿瘤细胞的血供。

## 3 肿瘤的放射敏感性的相关因素

肿瘤细胞对于电离辐射的反应,与其在细胞周期中所处的时相密切相关。G1/S 期边界及 G2/M 期敏感性最高,而 S 期,尤其是晚 S 期敏感性最低,G1 期有一定的抗拒性。

现今研究较多的一些增敏剂就是通过增加辐射引起的原发性损伤、抑制损伤修复、影响细胞周期等,增强肿瘤细胞对辐射的敏感性<sup>[24]</sup>。

## 4 PI3K 与肿瘤的放射敏感性

肿瘤放疗是临床应用广泛且有效的肿瘤治疗手段之一,它主要利用电离辐射(包括 X 射线及放射性同位素发出的  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  射线等)的生物效应杀灭肿瘤细胞,从而达到治疗目的。但大剂量的电离放射对人体的危害是显而易见的,因此,如何提高肿瘤的放疗敏感性,同时能有效减少放射损伤,是肿瘤放疗研究的目标。而肿瘤的放射敏感性与哪些因素有关呢?

肿瘤的放射敏感性四个主要因素是肿瘤细胞的固有敏感性,是否乏氧细胞,乏氧克隆细胞所占的比例以及肿瘤放射损伤的修复等。而肿瘤细胞的固有敏感性与肿瘤细胞内的信号通路相关。

傅深<sup>[15]</sup>研究 PI3K/AKT 传导路径对乳腺癌 MCF7 细胞株的放射敏感性的影响,结果显示 PI3K 抑制剂 LY294002(5 mol/L)可抑制 AKT 的磷酸化,与放疗结合可提高对 AKT 活性的抑制作用,LY294002 在放射前与细胞作用 1h 及放射后作用 10d 均可提高 MCF7 细胞对放射的敏感性,SF4 值的放射增敏比为 1.25,D<sub>0</sub> 值的放射增敏比为 1.42,说明抑制 PI3K 通路能够提高放疗的敏感性。

Ogata T<sup>[25]</sup>等研究肺腺癌 A549 细胞发现,与光子辐射相比,碳离子照射能够有效减少肺癌细胞的侵袭转移能力,是因为碳离子照射能够减少磷酸化 Akt 的水平,所以认为碳离子照射是通过抑制 PI3K/Akt 信号转导通路来抑制 A549 细胞的侵袭转移的。

Xing CG 等<sup>[26]</sup>研究发现 PI3K 抑制剂 LY294002 能降低胃癌细胞 SGC7901 的生存率,并且具有剂量和时间依赖性。可能是通过诱导细胞周期停止在 G1/G2 期实现。LY294002 能降低 p85 和 pAKT 的表达,表明 LY294002 是通过调节 p85 和 pAKT(Ser473)的表达诱导细胞的凋亡,所以认为 AKT 和 p85 对于细胞的增殖和凋亡起重要作用。

最近一些研究表明<sup>[27]</sup>, 辐射能够诱导神经胶质瘤细胞的迁移, 促进肿瘤细胞局部或全身播散。而照射是否对头颈部肿瘤细胞也有同样的作用呢? 结果是缺乏刺激或抑制的情况下, 增加放射剂量能够增加细胞的迁移, 减少细胞的增殖。EGFR 抑制后或下游通路被抑制, 能够显著减少细胞的迁移。单独照射后能够显著激活 EGFR。作者认为 EGFR 参与放疗诱导的细胞迁移, 因此 EGFR 及下游通路可作为治疗头颈部鳞状细胞癌的目标, 从而提高放疗的有效性。

Liu Y 等<sup>[28]</sup>通过对宫颈癌细胞的研究发现, PI3K 被 LY294002 抑制后, 同样能够提高对放疗的敏感性。综上所述, PI3K 通路与肿瘤的放射敏感性息息相关, 抑制 PI3K 通路可达到提高放射敏感性的疗效。

## 5 结语

肿瘤细胞放射敏感性是决定放疗疗效的关键原因之一, 它们主要和细胞照射前固有的内在敏感性及照射后细胞如何对损伤进行自我调整相关。从以上综述的文献中不难证明放射可直接或间接激活 PI3K/Akt 在内的多条传导路径, 改变细胞的放射效应。

## 参考文献:

- [1] El-Deiry WS. Akt takes centre stage in cell-cycle deregulation [J]. *Nat Cell Biol* 2001 3: E71-E73.
- [2] Tsatsanis C, Spandidos DA. The role of oncogenic kinases in human cancer [J]. *Int J Mol Med*, 2000 5: 583-590.
- [3] Testa JR, Bellacosa A. AKT plays a central role in tumorigenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001 98: 10 983-10 985.
- [4] Tao W. The mitotic checkpoint in cancer therapy [J]. *Cell Cycle* 2005, 4 (11): 21.
- [5] Philipp V, Carsten, Bernd N, et al. Assigning functional domains within the p101 regulatory subunit of phosphoinositide 3 kinase [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280 (6): 5 121.
- [6] Murthy SS, Tosolini A, Taguchi T, et al. Mapping of AKT3 encoding a member of the Akt/protein kinase B family to human and rodent chromosomes by fluorescence in situ hybridization [J]. *Cell Genet* 2000 88(1-2): 38-40.
- [7] Testa JR, Bellacosa A. AKT plays a central role in tumorigenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001 98(20): 10 983-10 985.
- [8] Nicholson KM, Anderson NG. The protein kinase B/Akt signalling pathway in human malignancy [J]. *Cell Signal*, 2002, 14(5): 381-95.
- [9] Lee SH, Kim HS, Park WS, et al. Non small cell lung cancer frequently expression phosphorylated Akt: an immunohistochemical study [J]. *APMIS*, 2002, 110: 587-592.
- [10] Brognard J, Clark AS, Ni Y, et al. Akt/protein kinase B is constitutively active in non-small cell lung cancer cells and promotes cellular survival and resistance to chemotherapy and radiation [J]. *Cancer Res* 2001, 61: 3 986-3 997.
- [11] West KA, Brognard J, Clark AS, et al. Rapid Akt activation by nicotine and a tobacco carcinogen modulates the phenotype of normal human airway epithelial cells [J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(1): 81-90.
- [12] Itoh, Semba S, Ito M, et al. Phosphorylation of Akt/PKB is required for suppression of cancer cell apoptosis and tumor progression in human colorectal carcinoma [J]. *Cancer*, 2002, 94(12): 3 127-3 134.
- [13] Shaw RJ, Cantley LC. Ras, PI(3)K and mTOR signaling Controls tumour cell growth [J]. *Nature* 2006 441(7092): 424-430.
- [14] 夏曙, 于世英, 赵茵, 等. PI3K/Akt/COX2 途径在人宫颈癌 HeL 细胞放射抗拒中的作用 [J]. *中华放射医学与防护杂志* 2008 28(2): 108-111.
- [15] 傅深, 孙宜, 章青, 等. 阻断对乳腺癌细胞 PI3K/Akt 信号通路放射敏感性影响的研究 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2006 15(8): 467-470.
- [16] Janmaat ML, Rodriguez JA, Gallegos-Rui M, et al. Enhanced cytotoxicity induced by gefitinib and specific inhibitors of the Ras phosphatidylinositol-3 kinase pathways in non-small cell lung cancer cells [J]. *Int Cancer* 2006 118(1): 209-214.
- [17] Zhou X, Tna M, Stone Hawthorne V, et al. Activation of the Akt/mammalian target of rapamycin/4E-BP1 pathway b, ErbB2 overexpression predicts tumor progression in breast cancers [J]. *Clin Cancer Res* 2004, 10(20): 6 779-6 788.
- [18] 方乐堃, 曾宇慧. PI3K/Akt/mTOR 信号传导通路泌尿系统肿瘤 [J]. *国际内科学杂志*, 2007 34(9): 509-513.
- [19] Chen WS, Hou JN, Guo YB. Bostrycin inhibits proliferation of human lung carcinoma A549 cells via downregulation of the PI3K/Akt pathway [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, Feb 8; 30: 17.
- [20] Zhong H, Chiles K, Feldser D, et al. Modulation of hypoxia-inducible factor 1 alpha expression by the epidermal growth factor phosphatidylinositol-3-kinase/PTEN/Akt/FRAP pathway in human prostate cancer cells: implications for tumor angiogenesis and therapeutics [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(6): 1541.
- [21] Hill MM, Hemmings BA. Inhibition of protein kinase B/Akt: implications for cancer therapy [J]. *Pharmacol Ther*, 2002, 93: 243.
- [22] Akca H, Demiray A, Tokgun O, et al. Invasiveness and anchorage independent growth ability augmented by PTEN inactivation through the PI3K/AKT/NFkB pathway in lung cancer cells [J]. *Lung Cancer*, 2011; 73(3): 302-339.
- [23] Park CM, Park MJ, Kwak HJ, et al. Ionizing radiation enhances matrix metalloproteinase-2 secretion and invasion of Glioma cells through src/epidermal growth factor receptor mediated p38/Akt and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathways [J]. *Cancer Res* 2006 66(17): 8 511-8 519.
- [24] Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The concurrent chemoradiation paradigm - general principles [J]. *Nat Clin Pract Oncol* 2007 4(2): 86.
- [25] Ogata T, Teshima T, Inaoka M, et al. Carbon ion irradiation suppresses metastatic potential of human non-small cell lung cancer A549 cells through the phosphatidylinositol-3-kinase/Akt signaling pathway [J]. *J Radiat Res (Tokyo)*, 2011, 52(3): 374-379.
- [26] Xing CG, Zhu BS, Liu HH, et al. LY294002 induces p53-dependent apoptosis of SGC7901 gastric cancer cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2008, 29(4): 489-498.
- [27] Pickhard AC, Margraf J, Knopf A, et al. Arnold W, Reiter R. Inhibition of radiation induced migration of human head and neck squamous cell carcinoma cells by blocking of EGF receptor pathways [J]. *BMC Cancer*, 2011 11: 388.
- [28] Liu Y, Cui B, Qiao Y, et al. Phosphoinositide-3-kinase inhibition enhances radiosensitization of cervical cancer in vivo [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(1): 100-105.

(收稿日期: 2011-11-06)