

# 糖原合成酶激酶 3 在阿尔茨海默病发病机制中的作用

盛建华 李春波

**摘要** 大量研究报告显示,糖原合成酶激酶-3 (glycogen synthase kinase 3, GSK3) 在阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 发病机制中起着重要的作用。AD 患者存在 GSK3 活性的增强和水平的提高。细胞培养、无脊椎动物和哺乳类动物模型研究发现,GSK3 活性增强导致 tau 的过度磷酸化、A $\beta$  产生的增加、学习和记忆能力的缺损,同时伴有神经退行性变。GSK3 抑制剂能防止 AD 转基因动物 tau 的过度磷酸化,使得 GSK3 抑制剂有望用于预防和治疗 AD。

**【关键词】** 糖原合成酶激酶 3 阿尔茨海默病 tau 蛋白质类  $\beta$ -淀粉样蛋白

## Role of glycogen synthase kinase-3 in the pathogenesis of Alzheimer's disease

Jian Hua SHENG\*, Chun Bo LI

Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

\* Correspondence: [sjh-lyl@263.net](mailto:sjh-lyl@263.net)

### Abstract

Multiple reports suggest that glycogen synthase kinase-3 (GSK3) plays an important role in the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD). The level and enzymatic activity of GSK3 is elevated in AD. Cell culture studies and animal model studies with both invertebrates and mammals find that over-activity of GSK3 causes hyper-phosphorylation of the tau protein, increased production of  $\beta$ -amyloid, learning and memory impairments, and associated neurodegeneration. GSK3 $\beta$  inhibitors prevent tau hyper-phosphorylation in AD transgenic animals so they are of potential use in the prevention and treatment of AD.

**Key words:** Glycogen synthase kinase-3; Alzheimer's disease; tau Proteins; Beta amyloid protein

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是神经系统退行性疾病,临床上以进行性记忆障碍和后天获得的知识丧失,直至最后丧失生活能力为特征,其主要病理改变为胞内神经纤维缠结和胞外与活化的小胶质细胞相关的  $\beta$  淀粉样蛋白 (beta amyloid protein, A $\beta$ ) 沉积形成的老年斑。神经纤维缠结由胞内异常过度磷酸化的 tau 蛋白形成,而 A $\beta$  是淀粉样蛋白前体 ( $\beta$ -amyloid precursor protein, APP) 在一些裂解酶的作用下裂解产生的胞外片断<sup>[1]</sup>。已有大量研究发现,糖原合成酶激酶 3 (glycogen synthase kinase 3, GSK3) 在 AD 的发病中起着至关重要的作用,GSK3 与学习和记忆能力的损害、过度磷酸化 tau 蛋白、增加 APP 裂解成 A $\beta$ 、大脑局部的炎症反应等有关。本文回顾了 GSK3 在 AD 发病机制中的作用。检

索策略与选择标准:主题词为 GSK3 和 AD,检索近 20 年 Pubmed 上收录的论文。

### 1 GSK3 与细胞信号通路

GSK3 包含 2 个同工异构体,糖原合成酶激酶 3 $\alpha$  (GSK3 $\alpha$ , 19 号染色体编码)和糖原合成酶激酶 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ , 3 号染色体编码),是两个不同基因的表达产物,但两者氨基酸序列有 85% 的相似性,特别是催化区域的相同程序高达 98%,二者主要区别是 GSK3 $\alpha$  有个富含甘氨酸的 N 末端<sup>[2]</sup>。研究发现磷酸化 GSK3 $\alpha$  的第 21 位丝氨酸和 GSK3 $\beta$  的第 9 位丝氨酸可以抑制 GSK3 $\alpha$  和 GSK3 $\beta$  的活性<sup>[3]</sup>。近年来报道 GSK3 $\beta$  上游存在多种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶可以催化

GSK3 $\beta$  的第 9 位丝氨酸磷酸化,如 P70S6 激酶、P90Rsk、Akt/蛋白激酶 B、蛋白激酶 C 的某些亚型、蛋白激酶 A 等。这种磷酸化抑制又可被蛋白磷酸酯酶 2A 去磷酸化而恢复活性。

GSK3 是一种广泛分布的、结构活性的、比酪氨酸导向的丝氨酸/苏氨酸类激酶,参与多种细胞加工过程,包括葡萄糖代谢、基因转录、细胞凋亡、微管的稳定性等。对老鼠动物模型的研究发现,GSK3 同工酶具有组织相关特异性生理功能,GSK3 $\beta$  基因敲除鼠在胚胎时期即死亡,而 GSK3 $\alpha$  基因敲除鼠表现为糖耐量的增加、肝糖原储存增加和胰岛素敏感<sup>[4]</sup>。

至少有两条细胞信号通路调节 GSK3 的活性,为胰岛素和 Wnt 信号通路,两者都对 GSK3 的活性产生负调节。① GSK3 的磷酸酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3-K) 信号通路:胰岛素作用于靶细胞,激活下游的 PI3-K, PI3-K 活化 Akt/蛋白激酶 B,后者磷酸化 GSK3 $\alpha$  的第 21 位丝氨酸和 GSK3 $\beta$  的第 9 位丝氨酸,从而抑制 GSK3 的活性<sup>[5]</sup>。② GSK3 是 Wnt 信号通路中的关键环节:Wnt 信号通路最终导致由 T 细胞因子/淋巴增强因子 (TCF/LEF) 家族引起的基因转录。在细胞水平,Wnt 调节细胞增殖、细胞形态、运动和凋亡。当没有上游的 Wnt 信号时,活化的 GSK3 与  $\beta$ -连环蛋白、APC (adenomatous polyposis coli, APC) 蛋白形成一个复杂的多蛋白复合物,从而降解  $\beta$ -连环蛋白。当细胞接收到 Wnt 信号后,GSK3 即失活, $\beta$ -连环蛋白去磷酸化从而不被降解。去磷酸化的  $\beta$ -连环蛋白在胞质中聚集并被运输到细胞核内,从而引起 TCF/LEF 调控的下游蛋白转录表达<sup>[6]</sup>。

## 2 GSK3 与 AD

大量研究证实,GSK3 在 AD 发病中起着关键性的作用。无论家族性还是散发性的 AD,GSK3 与疾病的标志性病理变化密切相关,GSK3 直接参与了 Tau 蛋白的过度磷酸化、记忆损害、A $\beta$  过量产生和炎性反应。GSK3 还减少了乙酰胆碱的合成,与 AD 患者的胆碱能缺陷相一致。而且,GSK3 是一个调节细胞凋亡的关键因子,因此可能直接导致了 AD 患者的神经元的丢失。

一些研究发现 GSK3 存在于营养不良的轴突和神经纤维缠结中,活化的 GSK3 存在于纤维发生缠结前的神经细胞中。Leroy 等<sup>[7]</sup>通过免疫印迹法,测得 AD 额叶皮质的 GSK3 的 213 位点酪氨酸被磷酸化,表明 GSK3 活性增加。Blalock 等<sup>[8]</sup>报道 AD 患者海马区 GSK3 表达上调,Pei 等<sup>[2]</sup>报道 AD 大脑的突触小体上清液中 GSK3 水平增加但未发现活性增强。Hye 等<sup>[9]</sup>报道,在 AD 和轻度认知功能损害 (mild cognitive impairment, MCI) 患者的外周淋巴细胞中,GSK3 表达上调。Forlenza 等<sup>[10]</sup>报道,在 AD 及 MCI 患者的血小板中,丝氨酸-9 磷酸化的 GSK3 $\beta$  量减少,与 GSK3 $\beta$  总量的比值降低,说明 GSK3 $\beta$  活性增强。Mateo 等<sup>[11]</sup>提出,GSK3 启动子的多态性是晚发 AD 的危险因素,与 GSK3 的表达改变有关。上述报道提示,AD 中存在 GSK3 的表达增高和活性增强。

遗传和流行病学研究发现,在 AD 中,可通过改变上游 Wnt 信号和胰岛素信号通路的中间产物去除对 GSK3 活性的抑制。低密度脂蛋白相关受体 (LRP6) 是一个 Wnt 信号的共受体,目前被认为是 ApoE4 阴性的晚发 AD 患者的危险基因,提示混乱的 Wnt 信号在 AD 的病理中起了作用。另外,Biessels 等<sup>[12]</sup>报道 AD 与糖尿病和胰岛素抵抗有关,有两篇报道发现胰岛素信号的一些基因位于 AD 的易感位点。

## 3 GSK3 和记忆<sup>[13]</sup>

抑制 Wnt 或 PI3-K 信号可损害长时程增强,强烈提示 GSK3 与学习和记忆有关。GSK3 为 Wnt 和 PI3-K 信号通路负调节,抑制野生型鼠的 GSK3 $\beta$  可诱导长时程增强,提示 GSK3 $\beta$  可能调节 Wnt 或 PI3-K 信号通路对于长时程增强的作用。相一致的报道有,过度表达 GSK3 $\beta$  的老鼠可阻住诱导长时程增强并引起空间学习能力的损害。GSK3 $\beta$  抑制剂可阻断长时程抑制,而在长时程抑制期间 GSK3 $\beta$  的活性是增高的。因此,可以认为 GSK3 $\beta$  在记忆的形成过程中起着关键的作用。

许多 GSK3 下游底物与突触重塑有关,而突触重塑是记忆形成中建立适当联系的关键过程。GSK3 可促进肌动蛋白和微管蛋白的装配,这一过程是记忆形成过程中突触重组所需要的。可以推断,在 AD,GSK3 活性增强,抑制长时程增强同时伴有神经元的丢失,造成记忆损害并促进疾病的发展。

## 4 GSK3 和 tau 的磷酸化

无论 tau 是否被预磷酸化,在神经退行性变的活体外和细胞培养模型中,都能被 GSK3 $\alpha$  和 GSK3 $\beta$  过度磷酸化,提示 GSK3 是在活体中形成神经纤维缠结的重要激酶。GSK3 $\beta$  能在大多数 AD 相关位点磷酸化 tau 蛋白,Liu 等<sup>[14]</sup>报道 GSK3 $\beta$  可磷酸化 tau (441) 的 Thr-181、Ser-199、Ser-202、Thr-205、Thr-212、Ser-214、Thr-217、Thr-231、Ser-396、Ser-404 等位点。双基因突变过度表达 tau 和 GSK3 的果蝇表现出神经元的损伤和 tau 的病理变化。敲除了 tau 基因的 GSK3 过度表达鼠,其 GSK3 诱导的海马退行性变和学习能力受损减轻,提示 GSK3 的毒性作用减少<sup>[15]</sup>。

胰岛素短暂增加人神经母细胞瘤细胞中的 tau 磷酸化,但接着表现为 tau 磷酸化降低,与 GSK3 的活化和随后的抑制相联系。Dickkopf (一种 Wnt 信号的负调节因子) 可通过激活 GSK3 而促进 tau 磷酸化和神经退行性变,而 Dickkopf 在 AD 中是上调的<sup>[16]</sup>。突变早老蛋白 1 (presenilin-1, PS-1) 与 GSK3 $\beta$  和 tau 结合在一起,与家族性 AD 有关的 PS-1 与 GSK3 $\beta$  结合后可有效增加 tau 的磷酸化。PS-1 可通过 PI3-K/Akt 信号使 GSK3 失活而阻止 tau 磷酸化和细胞凋亡。有趣的是,家族性 AD 的突变 PS-1 可抑制 PS-1 依赖的 PI3-K/Akt 信号,促进 GSK3 活性并导致 tau 过度磷酸化。这是一个潜在的发病机制,即家族性 AD 突变通过继发的 GSK3 活性

增强加速疾病的进展。

## 5 GSK3 与 A $\beta$ 的产生<sup>[17]</sup>

GSK3 $\alpha$  而非 GSK3 $\beta$ , 可以调节 APP 的裂解, 增加 A $\beta$  的产生。将神经元暴露于 A $\beta$ , 可以通过抑制 PI3 - K 信号而增加 GSK3 $\beta$  的活性。在此情况下, 尽管 GSK3 $\beta$  活性增强不是疾病的始发因素, 但无论是家族性 AD 还是散发性 AD, 增加 GSK3 活性可增加 A $\beta$  的产生、Tau 的过度磷酸化和神经元的退行性变化。胰岛素信号可能通过抑制 GSK3 $\beta$  活性对 APP 以及淀粉样蛋白的加工产生有益的影响。胰岛素增加 A $\beta$  蛋白酶、胰岛素降解酶的表达和增加  $\alpha$  分泌酶的分泌, 导致  $\alpha$  分泌酶裂解 APP 而不产生淀粉样蛋白病。

## 6 GSK3 与炎症反应

目前认为, 炎症反应也是 AD 的发病机制之一。在 AD 病人, 老年斑周围聚集着小胶质细胞, 大脑中炎症调节因子也增加。在外周, 调节 GSK3 活性在炎症细胞的分化、炎症细胞的迁移和分泌前炎症细胞的活化中起着关键性的作用。但是, 在以小胶质细胞为主要调节的大脑炎症反应中, 人们对 GSK3 的功能还知之甚少。有人推测, 在 AD 脑中, GSK3 调节紊乱, 可能影响到大脑炎症反应, 导致小胶质细胞分泌的神经毒性炎症调节因子增加, 从而使周边神经元受损, 加速神经退行性变的过程。但也有人提出, 小胶质细胞分泌的炎症调节因子如 TNF -  $\alpha$ 、TL - 6 和 IL - 1 $\beta$ , 通过信号级联放大激活 GSK3 $\beta$ 、cdk、5ab1 激酶, 灭活磷酸酶类 PP1, 导致 tau 蛋白的过度磷酸化和聚集<sup>[18]</sup>。

## 7 GSK3 与神经元的凋亡<sup>[19]</sup>

在 AD 尸检中观察到凋亡通路产生的激活和分离蛋白, 说明 AD 神经元的死亡与凋亡机制有一定的关联, 但具体机制尚不清楚。GSK3 有促进神经元凋亡的作用。一些外界刺激, 如 A $\beta$ 、热休克等可以通过增加 GSK3 的活性引起细胞凋亡。而 GSK3 的抑制剂 SB-216763 以及 FART-1(细胞内生型的天然 GSK3 抑制剂) 可以保护由抑制细胞存活因子 PI3 激酶诱导的细胞死亡。虽然 GSK3 促进细胞凋亡的机制尚不清楚, 但 GSK3 可能是凋亡前蛋白 caspase-3 的上游。GSK3 还可以通过磷酸化减少转录因子 CPEB 与 DNA 结合, 从而抑制其转录活性, 而转录因子 CPEB 在长期记忆的形成、细胞凋亡以及突触重塑方面起着重要的作用。可以推测, GSK3 活性的异常升高诱导的神经元凋亡、神经突触可塑性损伤等均可能与 AD 的部分病理机制相关。

## 8 GSK3 抑制剂与 AD

鉴于 GSK3 在 AD 的发病机制中起着重要的作用, 目前认为 GSK3 抑制剂可能是一种极有前景的治疗 AD 的途径<sup>[20]</sup>。GSK3 抑制剂锂盐在这方面已有较多的报道。Engel 等<sup>[21]</sup>报道, 对 FTDP-17tau 和 GSK3 $\beta$  过度表达的老鼠予以锂

盐治疗, 能阻住 tau 蛋白过度磷酸化和神经纤维缠结的形成, 但不能逆转已形成的神经纤维缠结。Mendes 等<sup>[22]</sup>报道, 锂盐能降低老鼠丘脑神经元 GSK3 $\beta$  的 mRNA 水平。一些研究表明锂离子能通过抑制 GSK3 的活性来干扰 APP 的  $\gamma$  裂解进而有效阻止 A $\beta$  的积累, GSK3 $\alpha$  和 GSK3 $\beta$  都会受到锂的抑制。除了锂盐以为, 最近还研制了一些新的抑制剂。Serenio 等<sup>[23]</sup>报道, NP12(thiadiazolidinones, TDZD) 作为一种非 ATP 竞争的 GSK3 $\beta$  抑制剂, 治疗过度表达 APP 和 tau 的转基因鼠, 可以降低 tau 的磷酸化水平, 减少 A $\beta$  的积累和老年斑相关的星形细胞增殖, 保护内嗅区皮质和海马 CA1 区神经元的死亡, 防止记忆缺损。TDZD 并未显示出对其他蛋白激酶 PKA、PKC、CK2 及 CDK 等的抑制作用, 避免了 GSK3 抑制剂可能致癌变的不良反应, 使其成为最有开发前景的治疗 AD 的新药之一。

## 9 小结

现在已有大量证据证实了 GSK3 在 AD 发病机制中的作用, 细胞生理、流行病学研究、遗传研究均提示 AD 患者存在 GSK3 活性的增强或蛋白水平的提高。可能的假设是: 各种因素直接或间接改变胰岛素信号通路、Wnt 信号通路或其他通路, 从而调节对 GSK3 丝氨酸和酪氨酸位点的磷酸化, 最后使 GSK3 活性得以增强。

AD 的细胞培养、无脊椎动物和哺乳类动物模型研究发现, GSK3 活性增强导致 tau 的过度磷酸化、A $\beta$  产生的增加、学习和记忆能力的缺损, 同时伴有神经退行性变。更为重要的是 GSK3 抑制剂能逆转 AD 转基因动物(过度表达 APP 和 tau 的基因突变)的病理变化, 使得 GSK3 抑制剂成为治疗 AD 的一个极有希望的新途径, 这也是目前 GSK3 在 AD 中的作用成为研究热点的原因所在。

## 参 考 文 献

1. Biernat J, Mandelkow EM, Schroter C, Lichtenberg-Kraag B, steiner B, Berling B, et al. The switch of tau protein to an Alzheimer-like state includes the phosphorylation of two serine-proline motifs up-stream of microtubule binding region. EMBO J, 1992, 11 (4): 1593-1597.
2. Pei JJ, Tanaka T, Tung YC, Braak E, Iqbal K, Grundke-Iqbal I. Distribution, levels, and activity of glycogen synthase kinase-3 in the Alzheimer disease brain. J Neuropathol Exp Neurol, 1997, 56(1): 70-78.
3. Plyte SE, Hughes K, Nikolakaki E, Pulverer BJ, Woodgett JR. Glycogen synthase kinase-3: functions in oncogenesis and development. Biochem Biophys Acta, 1992, 1114(2-3): 147-162.
4. MacAulay K, Doble B W, Patel S, Hansotia T, Sinclair EM, Drucker DJ, et al. Glycogen synthase kinase 3alpha-specific regulation of murine hepatic glycogen metabolism. Cell Metab, 2007, 6(4): 329-337.

5. Nakayama M, Hisatsune J, Yamasaki E, Isomoto H, Kurazono H, Hatakeyama M, et al. Helicobacter pylori VacA-induced inhibition of GSK3 through the PI3K/Akt signaling pathway. *J Biol Chem*, 2009, 284(3): 1612-1619.
6. Nusse R. Wnt signaling in disease and in development. *Cell Res*, 2005, 15(1): 28-32.
7. Leroy K, Yilmaz Z, Brion JP. Increased level of active GSK-3beta in Alzheimer's disease and accumulation in argyrophilic grains and in neurones at different stages of neurofibrillary degeneration. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2007, 33(1): 43-55.
8. Blalock EM, Geddes JW, Chen KC, Porter NM, Markesbery WR, Landfield P. Incipient Alzheimer's disease: microarray correlation analyses reveal major transcriptional and tumor suppressor responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(7): 2173-2178.
9. Hye A, Kerr F, Archer N, Foy C, Poppe M, Brown R, et al. Glycogen synthase kinase-3 is increased in white cells early in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 2005, 373(1): 1-4.
10. Forlenza OV, Torres CA, Talib LL, de Paula VJ, Joaquim HP, Diniz BS, et al. Increased platelet GSK3B activity in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res*, 2011, 45(2): 220-224.
11. Mateo I, Infante J, Llorca J, Rodriguez E, Berciano J, Combarros O. Association between glycogen synthase kinase-3beta genetic polymorphism and late-onset Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2006, 21(4): 228-232.
12. Biessels G J, Kappelle LJ. Increased risk of Alzheimer's disease in Type II diabetes: insulin resistance of the brain or insulin induced amyloid pathology? *Biochem Soc Trans*, 2005, 33(Pt5): 1041-1044.
13. Giese KP. GSK-3: a key player in neurodegeneration and memory. *IUBMB Life*, 2009, 61(5): 516-521.
14. Liu SJ, Zhang AH, Li HL, Wang Q, Deng HM, Netzer WJ, et al. Overactivation of glycogen synthase kinase-3 by inhibition of phosphoinositol-3 kinase and protein kinase C leads to hyperphosphorylation of tau and impairment of spatial memory. *J Neurochem*, 2003, 87(6): 1333-1344.
15. Gomez de Barreda E, Perez M, Gomez Ramos P, de Cristobal J, Martin-Maestro P, Moran A, et al. Tau-knockout mice show reduced GSK3-induced hippocampal degeneration and learning deficits. *Neurobiol Dis*, 2010, 37(3): 622-629.
16. Caricasole A, Copani A, Caraci F, Aronica E, Rozemuller AJ, Caruso A, et al. Induction of Dickkopf-1, a negative modulator of the Wnt pathway, is associated with neuronal degeneration in Alzheimer's brain. *J Neurosci*, 2004, 24(26): 6021-6027.
17. Hernandez F, Gomez de Barreda E, Fuster-Matanzo A, Lucas JJ, Avila J. GSK3: a possible link between beta amyloid peptide and tau protein. *Exp Neurol*, 2010, 223(2): 322-325.
18. Morales I, Farías G, Maccioni RB. Neuroimmunomodulation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Euroimmunomodulation*, 2010, 17(3): 202-204.
19. Beurel E, Jope RS. The paradoxical pro-and anti-apoptotic actions of GSK3 in the intrinsic and extrinsic apoptosis signaling pathways. *Prog Neurobiol*, 2006, 79(4): 173-189.
20. Petit-Paitel A. GSK-3beta: a central kinase for neurodegenerative diseases? *Med Sci (Paris)*, 2010, 26(5): 516-521.
21. Engel T, Oliver PG, Lucas JJ, Avila J, Hernandez F. Chronic lithium administration to FTDP-17 tau and GSK-3beta overexpressing mice prevents tau hyperphosphorylation and neurofibrillary tangle formation, but pre-formed neurofibrillary tangles do not revert. *J Neurochem*, 2006, 99(6): 1445-1455.
22. Mendes CT, Mury FB, Moreira ES, Alberto FL, Forlenza OV, Dias-Neto E, et al. Lithium reduces Gsk3β mRNA levels: implications for Alzheimer Disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2009, 259(1): 16-22.
23. Sereno L, Coma M, Rodriguez M, Sanchez-Ferrer P, Sánchez MB, Gich I, et al. A novel GSK-3β inhibitor reduces Alzheimer's pathology and rescues neuronal loss in vivo. *Neurobiol Dis*, 2009, 35(3): 359-367.

## 2012年《上海精神医学》征订启事

《上海精神医学》杂志是由上海市精神卫生中心主办的、国内第一本精神科专业的学术期刊。本刊2009年继续通过邮局发行,读者可以直接到当地邮局订阅,邮发代号:4-798,每期8.00元,全年定价48.00元。如果错过邮局订阅,请直接汇款至《上海精神医学》编辑部。

《上海精神医学》杂志自1989年公开发行,2003年变更为双月刊,是中国科技论文统计源期刊。面向全国精神卫生工作者,着重报道精神医学领域的临床研究成果和实用经验,介绍精神医学及相关领域的最新知识。主要栏目有:述评、论著、病例报告、综述、论坛临床病例讨论、教学园地(包括精神医学中的生物统计学及科研方法介绍)等。英文论著(附中文摘要)的比例逐步增加,由国内、国际编委对已刊登的论著撰写述评,对论坛的内容开展讨论(读者来信)。《上海精神医学》的宗旨是:立足临床、求新求精。

本刊为双月刊,国内外公开发行,大16开本,邮发代号4-798,中国连续出版物号:ISSN 1002-0829, CN 31-1564/R。

联系地址:上海市宛平南路600号《上海精神医学》编辑部

邮编:200030,电话:021-64387250-3296,传真:021-64685661,电子信箱:shtougao3296@yahoo.com.cn

网址:www.saponline.org