

## C5a-C5L2 与高迁移率族蛋白 B1 和 Toll 样受体在脓毒症中的研究进展

方莹莹 李春盛

脓毒症是机体发生感染时的全身性有害反应,往往首先引起全身炎症反应综合征(SIRS);临床上已证实有细菌存在或有高度可疑感染灶,病情进展出现急性器官功能衰竭,即进入严重脓毒症;随后出现液体复苏不可逆转的低血压,即进入脓毒性休克阶段。虽然脓毒症是由感染引起,但是一旦发生后,其发生发展遵循其自身的病理过程和规律,其中涉及到复杂的全身炎症相互效应、信号转导通路机制、基因多态性、凝血功能异常、组织损伤以及宿主对不同感染病原微生物及其毒素的异常反应等多个方面<sup>[1-6]</sup>,遗憾的是,脓毒症的根本发病机制尚未完全阐明。近年来脓毒症免疫障碍机制的研究越来越受到关注,机体免疫状态与脓毒症的发生发展和预后有着密切的关联<sup>[7-9]</sup>。

### 1 体液免疫与脓毒症

机体的体液免疫与脓毒症的发展有密切关联。临床研究表明,机体的免疫功能紊乱是脓毒症发生发展的重要原因之一,固有免疫和适应性免疫均参与发病,所导致的促炎/抗炎反应动态失衡是脓毒症进展为严重脓毒症、脓毒性休克的原因之一<sup>[10]</sup>。Milovanov 等<sup>[11]</sup>对脓毒症死亡患者的脾脏和淋巴结进行免疫组化检测发现,其体液免疫受到抑制。国内外临床研究发现,感染患者存在体液免疫缺陷,主要表现在补体系统调节作用和抗体反应功能减弱<sup>[12-14]</sup>。

### 2 补体系统与脓毒症

补体系统约由 30 种液相分子和补体受体组成,可通过经典途径、甘露糖结合凝集素(MBL)途径和旁路途径 3 种途径激活。补体系统是人体抗感染的重要防线之一,是先天性免疫和适应性免疫反应的桥梁<sup>[15]</sup>。Lewis 和 Ram<sup>[16]</sup>最新研究发现,在脑膜炎患者中,补体通路的旁路途径和终末补体途径受到抑制,引起脑膜炎球菌反复侵入人体,造成更严重的感染;同时,发生终末补体缺失的脓症患者预后较好。在补体系统中,所有途径均可在相应转化酶的作用下产生强有力的促炎碎片 C5a。大量实验证明, C5a 只能通过其受体行使作用。因此,为了进一步认识脓毒症,研究补体系统终末通路的补体及其受体很有价值。

### 3 C5a 及其受体 C5L2

C5a 为补体过敏毒素,是补体级联反应最重要的促炎介

质。大量的动物实验和临床研究证明,脓毒症时血清中 C5a 升高。Ma 等<sup>[17]</sup>对盲肠结扎穿孔术(CLP)致脓毒症小鼠模型进行研究证明,过度增加的 C5a 可以调节白细胞介素-12(IL-12)<sup>+</sup>树突细胞(DC)的迁移,诱导致病性辅助性 T 细胞(Th1 和 Th17)产生,从而加重脓毒症。2000 年 Ohno 等<sup>[18]</sup>发现了 C5a 的第二受体 C5L2,这种由新型人类基因编码的受体与 C5aR 的同源性最接近。Cain 和 Monk<sup>[19]</sup>研究发现, C5L2 对 C5a 有高度的亲和力,与 C5a 及其降解产物也有更强的亲和力。在急性肺损伤(ALI)小鼠模型中证明,对于组织损伤严重的 Gpr77<sup>-/-</sup>小鼠, C5L2 可引起抗炎反应<sup>[20]</sup>。而 Hajishengallis 和 Lambris<sup>[21]</sup>最近研究发现, C5L2 对于 C5a 来说似乎是促炎因子,并且 C5L2 与 C5aR 协同起到促炎作用。因此, C5L2 在促炎/抗炎过程中起到的作用有待进一步研究。可以肯定的是,近年临床研究发现,脓症患者中性粒细胞上的 C5L2 蛋白表达量与预后呈正相关<sup>[17,22-23]</sup>。

C5a-C5L2 能增强中性粒细胞的吞噬作用。动物研究发现, C5a 通过磷脂酰肌醇 3 激酶/丝-苏氨酸蛋白激酶(PI3K/AKT)和丝裂素活化蛋白激酶 1/2 激酶(MEK1/2)通路,作用于脂多糖(LPS)刺激的小鼠腹腔巨噬细胞,可与 C5L2 结合后使粒细胞集落刺激因子(G-CSF)分泌增加,促进中性粒细胞依赖的急性炎症反应的发生<sup>[24-25]</sup>。近年研究表明,脓毒症时, G-CSF 能刺激和影响 CD64 阳性的幼稚型中性粒细胞;同时大量表达的 CD64 与配体结合后启动并放大免疫反应,增强中性粒细胞的吞噬作用<sup>[26-29]</sup>。

有研究证明,脓毒症时 C5a 导致中性粒细胞 C5L2 数量降低<sup>[30]</sup>,胞膜 C5L2 的量与脓毒症生存率也呈正相关<sup>[31]</sup>。van den Berg 等<sup>[32]</sup>观察 C5L2 数量变化机制发现,脓症患者中性粒细胞丝氨酸蛋白酶(NSP)过度分泌,使 C5aR 与 C5a 结合的 N 端被裂解为相对分子质量为 26 000~27 000 的膜连片段,导致补体系统作用受损或抑制,中性粒细胞清除细菌的能力减低,造成严重脓毒症的发生,因 C5L2 有与 C5aR 相似的和 C5a 结合的 N 端,所以此过程可能会影响 C5L2 受体,引起中性粒细胞胞膜上 C5L2 减少。

此外, Rittirsch 等<sup>[33]</sup>通过建立 C5aR1<sup>-/-</sup>和 Gpr77<sup>-/-</sup>小鼠模型,使用多克隆抗体作用于 C5a 受体的 N 端肽来阻断其作用发现, C5L2 受体通过丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)通路引起血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)增加。HMGB1 是脓毒症的后期介质,在脓毒症晚期起关键调控作用<sup>[33-34]</sup>。

### 4 HMGB1 及其受体 Toll 样受体 4(TLR4)

HMGB1 作为促炎细胞因子介导的免疫反应<sup>[35]</sup>。临床

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.017

基金项目:国家临床重点专科建设项目(2012-649);北京市优秀博士学位论文指导教师科研项目(20121002501)

作者单位:100020 首都医科大学附属北京朝阳医院急诊科

通讯作者:李春盛, Email: lscyyy@163.com

试验研究发现,脓毒症患者血清 HMGB1 增加。Suda 等<sup>[36]</sup>经实验证明, HMGB1 可阻断内毒素血症或 CLP 诱导的脓毒症,提高小鼠生存率。因此可以推断, C5a 和 NSP 介导了 C5 降低,继而减少了 HMGB1,加重了脓毒症。

大量研究结果表明, HMGB1 特异性与受体 TLR4/MD2 作用,激活单核/巨噬细胞,引起 IL-6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 增加,导致炎症“风暴”发生<sup>[37-39]</sup>。最新动物研究结果表明,转录因子 3 (ATF3) 负性调节 TLR4 和核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B),从而影响 TLR4-NF- $\kappa$ B 通路,降低肺组织和血液中 HMGB1、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达量<sup>[40-41]</sup>。因此, TLR4 与 HMGB1 之间可能通过 TLR4-NF- $\kappa$ B 通路相互作用。Nachtigall 等<sup>[40]</sup>研究发现, TLR4 的单核苷酸多态性基因 Asp299Gly 的表达会加快严重脓毒症和脓毒性休克进展。

TLR4 还能影响中性粒细胞趋化作用,延长中性粒细胞寿命,增强中性粒细胞的黏附作用。Sabroe 等<sup>[41]</sup>研究发现, TLR4 使中性粒细胞趋化因子受体 (CXCR1 和 CXCR2) 表达下调,中性粒细胞趋化因子 (CXCL1、CXCL2 和 CXCL8) 失去趋化作用。研究证明, TLR4 通过刺激 NF- $\kappa$ B、MAPK<sup>[42]</sup>、PI3K<sup>[43]</sup> 和酪氨酸激酶来调节中性粒细胞的寿命。此外,大量研究表明,髓样细胞触发受体-1 (TREM-1) 能够增强骨髓中性粒细胞黏附到内皮细胞和细胞外基质分子, TLR4 激活 NF- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B 引起 TREM-1 的表达<sup>[44-46]</sup>。

### 5 C5a-C5L2、HMGB1 与 TLR4 的循环通路

脓毒症时补体系统激活,通过 3 种途径引起 C5a 的产生,由于各种促炎/抗炎介质的相互影响, C5a 和 C5L2 过度增加,严重影响脓毒症的生存率和预后,加重脓毒症严重程度<sup>[17]</sup>。C5L2 受体通过 MAPK 通路引起血清中 HMGB1 增加。HMGB1 从巨噬细胞释放出来后,又使巨噬细胞释放促炎细胞因子,如 IL-6、TNF- $\alpha$  等,引起二次炎症反应和组织器官衰竭。同时,释放于血清中的 HMGB1 激活中性粒细胞表面 TLR4,并特异性与 TLR4/MD2 作用,激活单核/巨噬细胞,引起 IL-6 和 TNF- $\alpha$  增加,导致炎症“风暴”的发生<sup>[37-39]</sup>。

LPS 可以刺激 TLR4 激活重要促炎因子 NF- $\kappa$ B,进而引起 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的增加。ATF3 负性调节上游调节子 TLR4-NF- $\kappa$ B 通路,降低 HMGB1、IL-6、TNF- $\alpha$  在肺组织和血液中的量;并且增加的 HMGB1 与 TLR4 作用,同样引起 IL-6 和 TNF- $\alpha$  增加,导致炎症“风暴”的发生<sup>[37-38]</sup>。可见, HMGB1 可能通过 TLR4-NF- $\kappa$ B 通路与 TLR4 相互作用。

近年研究发现, Stevens 等<sup>[47]</sup>的动物实验研究表明, C5a 能影响 TLR4 通路相关的基因表达。Zhang 等<sup>[48]</sup>的研究表明, C5aR 的活性对 TLR4 作用通路有积极影响。因此可以推测, TLR4 与 C5a-C5L2 之间有一定的相互影响的关系。

综上所述, C5a-C5L2、HMGB1 与 TLR4 之间相互影响,构成作用环路,同时, C5a-C5L2 影响 G-CSF 的分泌,继而影响中性粒细胞的吞噬作用, C5L2 可以增加中性粒细胞的杀菌作用, TLR4 影响趋化因子表达,改变中性粒细胞趋化作用等。上述因子也可通过影响中性粒细胞的活性和功能,影响脓毒症的发生发展。

### 6 治疗

目前脓毒症的治疗仍然是一个临床难题。HMGB1 是一种新兴的靶向分子,临床上能干预脓毒症和其他炎症性疾病的发生发展<sup>[35,49]</sup>。同时,在动物实验中采用 C5a/C5aR 阻断剂治疗脓毒症获得良好的效果,为研究开发治疗脓毒症新药提供了理论依据,也为早日攻克脓毒症提供了新的尝试<sup>[50]</sup>。近年来学者也通过阻断 TLR4 作用通路 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 通路等方法来治疗脓毒症。研究表明,乌司他丁可有效抑制单核细胞表面 TLR4 表达,抑制炎症因子释放,对严重脓症患者有一定的保护作用<sup>[51]</sup>。此外,乌司他丁可有效降低严重脓症患者调节性 T 细胞 (Treg) 及 Th17 的表达,逆转 Treg/Th17 失衡,下调炎症因子水平,改善细胞免疫<sup>[52]</sup>。同时,中医治疗受到学者关注。动物实验和临床研究表明,大承气汤能抑制脓毒症大鼠肝脏 TLR4 表达<sup>[53]</sup>;同时可调节脓毒症大鼠全身炎症反应状态,促进肠黏膜的修复,保护肠道功能,并促进机体免疫功能的恢复<sup>[54]</sup>。四逆汤也能提高脓症患者早期皮质醇水平,降低促肾上腺皮质激素 (ACTH),有效改善病情严重程度<sup>[55]</sup>。

### 参考文献

- [1] Guarido KL, Gonçalves RP, Júnior AG, et al. Increased activation of the Rho-A/Rho-kinase pathway in the renal vascular system is responsible for the enhanced reactivity to exogenous vasopressin in endotoxemic rats [J]. Crit Care Med, 2014, 42 (6): e461-471.
- [2] Duran-Bedolla J, Montes de Oca-Sandoval MA, Saldaña-Navor V, et al. Sepsis, mitochondrial failure and multiple organ dysfunction [J]. Clin Invest Med, 2014, 37 (2): E58-69.
- [3] Liang F, Cao J, Qin WT, et al. Regulatory effect and mechanisms of carbon monoxide-releasing molecule II on hepatic energy metabolism in septic mice [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20 (12): 3301-3311.
- [4] Kimura T, Watanabe E, Sakamoto T, et al. Autophagy-related IRGM polymorphism is associated with mortality of patients with severe sepsis [J]. PLoS One, 2014, 9 (3): e91522.
- [5] 赵永祯,李春盛. 生物标志物组合对急诊脓毒症和重度脓毒症患者的诊断价值[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (3): 153-158.
- [6] 朱承睿,丁仁璇,孙旖旎,等. 肠脂肪酸结合蛋白与严重脓症患者肠道损伤的相关性研究[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (6): 420-424.
- [7] Monneret G, Villars-Méchin A, Demaret J, et al. Interleukin-7, a new immunoadjuvant for the treatment of septic shock [J]. Med Sci (Paris), 2014, 30 (2): 160-165.
- [8] Yu D, Kim J, Park C, et al. Serial changes of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> regulatory T cell in canine model of sepsis induced by endotoxin [J]. J Vet Med Sci, 2014, 76 (5): 777-780.
- [9] Giamarellos-Bourboulis EJ. Should we be moving from suppression to stimulation to deal with immunoparalysis in sepsis patients? [J]. Immunotherapy, 2014, 6 (2): 113-115.
- [10] Opal SM. Immunologic alterations and the pathogenesis of organ failure in the ICU [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2011, 32 (5): 569-580.
- [11] Milovanov AP, Matsionis AE, Mikhanoshina NA. Clinical and morphological features of labor sepsis as an independent nosological entity [J]. Arkh Patol, 2008, 70 (2): 9-12.
- [12] 孔玮晶,石银月,颜学兵. 体液和细胞免疫检测对脓毒症的诊断评估价值[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6 (13): 84-86.
- [13] Koh GC, Peacock SJ, van der Poll T, et al. The impact of diabetes on the pathogenesis of sepsis [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012, 31 (4): 379-388.

- [14] Kinoshita M, Miyazaki H, Ono S, et al. Immunoenhancing therapy with interleukin-18 against bacterial infection in immunocompromised hosts after severe surgical stress [J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 93 (5): 689-698.
- [15] Guo RF, Riedemann NC, Ward PA. Role of C5a-C5aR interaction in sepsis [J]. *Shock*, 2004, 21 (1): 1-7.
- [16] Lewis LA, Ram S. Meningococcal disease and the complement system [J]. *Virulence*, 2014, 5 (1): 98-126.
- [17] Ma N, Xing C, Xiao H, et al. C5a regulates IL-12<sup>+</sup> DC migration to induce pathogenic Th1 and Th17 cells in sepsis [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (7): e69779.
- [18] Ohno M, Hirata T, Enomoto M, et al. A putative chemoattractant receptor, C5L2, is expressed in granulocyte and immature dendritic cells, but not in mature dendritic cells [J]. *Mol Immunol*, 2000, 37 (8): 407-412.
- [19] Cain SA, Monk PN. The orphan receptor C5L2 has high affinity binding sites for complement fragments C5a and C5a des-Arg (74) [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277 (9): 7165-7169.
- [20] Gerard NP, Lu B, Liu P, et al. An anti-inflammatory function for the complement anaphylatoxin C5a-binding protein, C5L2 [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280 (48): 39677-39680.
- [21] Hajshengallis G, Lambris JD. Crosstalk pathways between Toll-like receptors and the complement system [J]. *Trends Immunol*, 2010, 31 (4): 154-163.
- [22] Chen NJ, Mirtsos C, Suh D, et al. C5L2 is critical for the biological activities of the anaphylatoxins C5a and C3a [J]. *Nature*, 2007, 446 (7132): 203-207.
- [23] Klune JR, Dhupar R, Cardinal J, et al. HMGB1: endogenous danger signaling [J]. *Mol Med*, 2008, 14 (7-8): 476-484.
- [24] Hawlisch H, Belkaid Y, Baelder R, et al. C5a negatively regulates toll-like receptor 4-induced immune responses [J]. *Immunity*, 2005, 22 (4): 415-426.
- [25] Jalili A, Shirvaikar N, Marquez-Curtis L, et al. Fifth complement cascade protein (C5) cleavage fragments disrupt the SDF-1/CXCR4 axis: further evidence that innate immunity orchestrates the mobilization of hematopoietic stem/progenitor cells [J]. *Exp Hematol*, 2010, 38 (4): 321-332.
- [26] O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36 (4): 1330-1349.
- [27] Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164 (3): 396-402.
- [28] Hoffmann JJ. Neutrophil CD64: a diagnostic marker for infection and sepsis [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2009, 47 (8): 903-916.
- [29] Motta M, Zini A, Regazzoli A, et al. Diagnostic accuracy and prognostic value of the CD64 index in very low birth weight neonates as a marker of early-onset sepsis [J]. *Scand J Infect Dis*, 2014, 46 (6): 433-439.
- [30] Gavriluk V, Kalinin S, Hilbush BS, et al. Identification of complement 5a-like receptor (C5L2) from astrocytes: characterization of anti-inflammatory properties [J]. *J Neurochem*, 2005, 92 (5): 1140-1149.
- [31] Huber-Lang M, Sarma JV, Rittirsch D, et al. Changes in the novel orphan, C5a receptor (C5L2), during experimental sepsis and sepsis in humans [J]. *J Immunol*, 2005, 174 (2): 1104-1110.
- [32] van den Berg CW, Tambourgi DV, Clark HW, et al. Mechanism of neutrophil dysfunction: neutrophil serine proteases cleave and inactivate the C5a receptor [J]. *J Immunol*, 2014, 192 (4): 1787-1795.
- [33] Rittirsch D, Flierl MA, Nadeau BA, et al. Functional roles for C5a receptors in sepsis [J]. *Nat Med*, 2008, 14 (5): 551-557.
- [34] Vollmar B. Pathophysiological basis of surgery-linked sepsis [J]. *Chirurg*, 2011, 82 (3): 199-207.
- [35] Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal [J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5 (4): 331-342.
- [36] Suda K, Kitagawa Y, Ozawa S, et al. Anti-high-mobility group box chromosomal protein 1 antibodies improve survival of rats with sepsis [J]. *World J Surg*, 2006, 30 (9): 1755-1762.
- [37] Lai PF, Cheng CF, Lin H, et al. ATF3 Protects against LPS-Induced Inflammation in Mice via Inhibiting HMGB1 Expression [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 716481.
- [38] Andersson U, Erlandsson-Harris H, Yang H, et al. HMGB1 as a DNA-binding cytokine [J]. *J Leukoc Biol*, 2002, 72 (6): 1084-1091.
- [39] Musie E, Moore CC, Martin EN, et al. Toll-like receptor 4 stimulation before or after *Streptococcus pneumoniae* induced sepsis improves survival and is dependent on T-cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (1): e86015.
- [40] Nachtigall I, Tamarkin A, Tafelski S, et al. Polymorphisms of the toll-like receptor 2 and 4 genes are associated with faster progression and a more severe course of sepsis in critically ill patients [J]. *J Int Med Res*, 2014, 42 (1): 93-110.
- [41] Sabroe I, Prince LR, Jones EC, et al. Selective roles for Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 in the regulation of neutrophil activation and life span [J]. *J Immunol*, 2003, 170 (10): 5268-5275.
- [42] Alvarado-Kristensson M, Porn-Ares MI, Grethe S, et al. p38 Mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase activities have opposite effects on human neutrophil apoptosis [J]. *FASEB J*, 2002, 16 (1): 129-131.
- [43] Cowburn AS, Cadwallader KA, Reed BJ, et al. Role of PI3-kinase-dependent Bad phosphorylation and altered transcription in cytokine-mediated neutrophil survival [J]. *Blood*, 2002, 100 (7): 2607-2616.
- [44] Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2001, 1 (2): 135-145.
- [45] Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity [J]. *Nat Immunol*, 2001, 2 (8): 675-680.
- [46] Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, et al. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock [J]. *Nature*, 2001, 410 (6832): 1103-1107.
- [47] Stevens MG, Van Poucke M, Peelman LJ, et al. Anaphylatoxin C5a-induced toll-like receptor 4 signaling in bovine neutrophils [J]. *J Dairy Sci*, 2011, 94 (1): 152-164.
- [48] Zhang X, Kimura Y, Fang C, et al. Regulation of Toll-like receptor-mediated inflammatory response by complement in vivo [J]. *Blood*, 2007, 110 (1): 228-236.
- [49] Andersson U, Tracey KJ. HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection [J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 139-162.
- [50] Unnewehr H, Rittirsch D, Sarma JV, et al. Changes and regulation of the C5a receptor on neutrophils during septic shock in humans [J]. *J Immunol*, 2013, 190 (8): 4215-4225.
- [51] 刘英,徐陶,雷贤英. 乌司他丁对严重脓毒症患者外周血单核细胞 Toll 样受体 4 表达的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2009, 21 (9): 560-561.
- [52] 吴铁军,张丽娜,亢翠翠. 乌司他丁对严重脓毒症患者炎症免疫失衡的调理作用[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (4): 219-223.
- [53] 吴嘉骏,赵冰,苏文利,等. 大承气汤对脓毒症大鼠肝脏 Toll 样受体 4 表达的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2010, 17 (5): 285-287.
- [54] 陈明祺,鲁俊,程璐,等. 四逆汤对脓毒症大鼠炎症反应及免疫功能的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (3): 188-192.
- [55] 黄若兰,张忠,徐慕娟,等. 四逆汤对脓毒症患者下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (3): 184-187.

(收稿日期: 2014-06-14)

(本文编辑:李银平)