

C5a 及其受体与肾脏疾病

臧静 刘芳 付平

补体最早被认为是一种“防御素 (alexine)”, 1889 年被正式命名为“补体” (complement)。Ferrata 首先提出补体并不是单一成分, 而是由 30 多个血浆和细胞膜蛋白组成最复杂的限制性蛋白水解系统^[1-2]。传统认为补体具有 3 条经典激活途径: 经典途径、凝集素途径及替代途径, 新近发现可能存在第 4 条补体激活途径, 即 C3 非依赖性凝血酶途径^[3]。3 条途径最终均通过膜攻击复合物 (membrane attack complex, MAC) 的形成而发挥免疫作用。而补体过度激活则会导致自身组织损伤。C5 被 C5 转化酶裂解产生 C5a 是补体路径中关键步骤, 故探索补体系统是否参与肾脏疾病发生发展, C5a 是很好的切入点。

一、过敏毒素 C5a

机体形成 MAC 过程中释放出大量小分子的裂解片段, 如 C3a、C4a、C5a、C3b、C4b、iC3b 等, 其中 C5a、C3a、C4a 可直接作用于肥大细胞及嗜碱性粒细胞等促进其细胞脱颗粒, 进而引起类似过敏反应的病理变化, 故其又被称之为“过敏毒素”。C5a 是 C5 转化酶作用于 C5 裂解产生的活性片段, 由 74 个氨基酸组成, C5a 的过敏毒素作用最强, 分别为 C3a 和 C4a 作用的 20 倍和 2500 倍。正常情况下体内 C5a 浓度几乎检测不到 (< 1 nmol/L), 当补体系统被启动后, C5a 的浓度可增至 285 nmol/L。

目前研究显示 C5a 至少有两种受体: 一种是具有 7 个跨膜结构域, 与 G 蛋白耦联的经典受体 (C5a receptor, C5aR) (C5aR1, CD88), 其 N 端及 C 端可与 C5a 结合。N 端无信号传导, C5a 与 C 端结合后, 细胞中的 GTP 置换 GDP 与 G 蛋白结合, 形成 G α -GTP、G $\beta\gamma$, 完成信号传导^[4]。C5aR 还具有调节丝裂素激活的蛋白激酶 (MAPK) 途径的功能。共聚焦荧光显示 C5aR 胞内配基与 C5L2 及 β -arrestin 为伍^[5]。另一种受体是 C5L2 (gpr77)^[6], 不同于 C5aR, 它是一种细胞内受体, 参与两种过敏毒素 (C3a、C5a) 信号转导过程^[7-8]。目前已知其并不与 G 蛋白耦联, 但具体信号转导过程尚不清楚^[4], 可能参与 MAPK、细胞外调节蛋白激酶 (ERK)、蛋白激酶 B (PKB)-Akt 的激活^[8]。C5L2 的功能颇受争议, 既往认为其作用与 C5aR 相拮抗, 可诱导细胞对 C5a 进行内吞降低其炎症反应作用^[7, 9-10], 也可通过抑制

C5aR- β -arrestin 介导的 ERK1/2 激活而降低炎症反应^[5]。然而 Chen 等^[8]发现, 在盲肠结扎穿孔所致败血症模型中, C5L2 基因敲除或 C5L2 阻滞剂可起到一定保护作用, 进一步体外实验中, C5L2 的激活可促进 C5a 介导的炎症细胞浸润。越来越多的研究表明 C5L2 能够促进炎症因子白介素 6 (IL-6)、高迁移率族蛋白 1 (HMGB-1)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 1 ((IL-1 β))、巨噬细胞炎性蛋白 2 (MIP-2)、巨噬细胞炎性蛋白 1 α (MIP-1 α) 等释放, 促进败血症、哮喘及代谢等动物模型炎症反应^[11-12]。C5L2 的功能在不同种属、不同细胞、不同疾病模型中的作用不尽相同, 仍需进一步探索。

大量研究发现 C5aR 和 C5aR mRNA 可表达于肾脏系膜细胞、肾小球上皮和内皮细胞、肾小囊、肾小管上皮细胞、血管平滑肌和内皮细胞, 以及肾间质中的浸润细胞, 在发生肾脏疾病时这些细胞 C5aR 的表达增加^[13-17]。Wilmer 等^[14]首次报道肾脏系膜细胞有 C5aR 表达, 并提出 C5a 可促进其分泌血小板源性生长因子 (PDGF-AB)、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 等, 促进系膜细胞增殖。肾脏近曲小管上皮细胞的 C5aR 表达与肾小管损伤呈正相关, 研究者推测肾脏可能存在 C5aR 炎症反应信号通路而引起广泛炎症反应^[13]。以往研究已非常明确 C5aR 可以保护肺粘膜以防细菌感染, 远曲小管上皮、膀胱及输尿管移行上皮的 C5aR 表达具有异曲同工之妙^[15]。然而也有部分学者认为肾脏实质细胞并无 C5aR 表达, 其仅表达于肾间质巨噬细胞及中性粒细胞^[16, 18]。C5aR 在肾脏实质细胞的表达尚待更好的研究方法确定, 但各种肾脏炎症反应病理生理过程中 C5a 起到的作用是不可忽视的。

早期研究中就已知 C5a 通过促进多种细胞脱颗粒 (如释放溶酶体酶、前列腺素、白三烯、组胺、超氧离子 O₂⁻ 等) 产生过敏样作用^[4]。组胺等颗粒间接作用于平滑肌细胞引起收缩反应^[17]。C5a 可直接作用于血管内皮细胞, 调节血管舒张、增加血管通透性。高浓度 C5a 可趋化中性粒细胞、单核细胞等顺浓度, 并增强细胞氧化代谢, 提高 cGMP 水平, 促进释放溶酶体酶^[19]。此外, C5a 可刺激多种细胞分泌 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 等细胞因子, 促进细胞黏附、趋化、增殖, 强化免疫功能。C5a 除了免疫相关功能外, 在中枢神经系统发育与退变、组织再生和造血功能、动脉粥样硬化、肿瘤、凝血、食欲调节等均有不同程度参与^[20-24]。近期研究发现过髓氧化物酶-抗中性粒细胞胞质抗体 (MPO-ANCA) 或蛋白激酶 3-抗中性粒细胞胞质抗体

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2013.04.019

基金项目: 四川省科技厅科技支撑计划 (2011SZ0215)

作者单位: 610041 成都, 四川大学华西医院肾内科

(PR3-ANCA)可通过激活补体替代途径引起 ANCA 相关性血管炎^[25]。

二、C5a与肾脏疾病

肾小球肾炎发生时补体过度激活是众所周知的,增加的C5aR表达可能参与肾小球疾病的发生发展。虽然C5a-C5aR在肾脏方面的作用仍不十分清楚,但是已有一些C5a-C5aR研究相对成熟的领域,如肺炎、皮肤及腹膜炎^[26-27]。这些领域的研究发现在病变器官,C5aR表达增加、大量炎性细胞浸润、血管通透性增加,而阻断C5aR时这些现象可缓解,在C5aR基因缺乏的实验中几乎完全缓解^[26]。故C5a-C5aR的过敏毒素作用,调节血管扩张,增加血管通透性,促进炎性细胞聚集,同时促进炎性细胞及上皮细胞分泌大量细胞因子,刺激血管收缩、局部氧化应激、增加细胞溶解破坏,这些作用都可引起广泛的肾脏炎性反应及损伤。

在人类狼疮肾炎标本中C5aR受体表达增加^[28],C3、C5拮抗剂可减轻狼疮引起的肾脏损伤^[29-30],这表明C5a参与了狼疮肾炎的发生发展。有学者在狼疮肾炎大鼠模型阻断C5aR后可减轻肾脏炎细胞浸润、肾小球新月体形成和系膜细胞增生从而起到肾脏保护作用,同时从细胞层面证明C5a是通过调整IL-12来调节辅助T淋巴细胞(Th1细胞),从而降低CD4⁺T细胞在肾脏引起的炎性反应^[31]。

TGF- β 1介导细胞 β -catenin mRNA和蛋白质表达,进一步致纤维化过程逐渐得到广泛认同。近期有人提出补体C5在肾间质纤维化中起重要作用^[32]。我们既往的研究发现,C5a可以通过TGF- β 1信号通路诱导肾小管上皮细胞转分化,阻断其受体时该作用被削弱,其可能参与肾小管上皮细胞肌成纤维细胞转分化过程,进而促进肾间质纤维化的发生发展^[33-34]。单侧输尿管梗阻模型(UUO)研究中,C5aR在梗阻侧肾组织表达早期随梗阻时间延长而上调,晚期则增加缓慢,提示C5aR可能在肾脏局部与循环系统中C5a结合参与肾间质纤维化早期作用^[35]。

Pratt等^[36]首先提出局部补体缺乏可延长移植肾的存活时间。Gueler等^[37]对受体大鼠使用C5aR抑制剂后移植肾存活时间从11d提高到12周,并降低肾脏炎性反应及凋亡,从而推测阻断C5aR可抑制自体免疫T细胞激活。同年Lewis等^[38]也得出同样结论。Li等^[39]发现C5aR缺乏不但提高了移植肾存活时间,对移植肾功能及移植肾排斥反应都有影响,可降低供肾与受体早期炎性反应。故C5a受体拮抗(C5aRA)等补体拮抗剂在未来或许可能成为提高肾移植存活率有效药物。伴随器官移植不可避免存在缺血再灌注性损伤,Zheng等^[40]模拟肾移植后肾脏缺血性损伤前2d给大鼠注射C5aR沉默基因(siRNA),观察到肾脏缺血再灌注性损伤发生大幅度改善。这项研究再次证实了C5a在肾脏炎性反应中起重要作用,同时也提示我们从不同层面阻断C5a-C5aR作用可降低肾脏损伤。阻断C5a受体可成为未来肾脏疾病治疗新策略。

随着对糖尿病认识不断深入,人们逐渐了解到炎性反应在糖尿病肾病发生发展中的作用。糖尿病肾病是一种慢性低水平炎性反应性疾病^[41-42]。高糖血症、高脂血症、高胆固醇血症、氧化应激及糖化终产物介导肾小球肥大、细胞活化、炎性细胞浸润、肾纤维化等促进糖尿病肾病进展^[43-44]。补体活化与单核巨噬细胞在肾小球的浸润是炎性反应中重要的早期事件,C5a是共同路径的关键步骤,故探索补体系统是否参与肾脏疾病发生发展,C5a是很好的切入点。目前C3a、C5a在糖尿病肾脏领域中研究较少,我们前期研究发现在STZ诱导的1型糖尿病肾病大鼠动物模型中,C3a、C5a及其受体在疾病早期即已表达于肾小球,我们推测,C3a、C5a及其受体可能参与了糖尿病肾病的发生发展。近期Lopez-Parra等^[45]发现IgG Fc γ 基因缺乏大鼠可提高肾功能,减轻肾脏炎性反应、肾小球肥大、纤维化及氧化应激。Fc γ 受体缺乏可减轻肾脏损伤,而C5可刺激Fc γ 受体表达,从侧面证实C5a在糖尿病肾病中的作用。

肾脏近曲小管上皮细胞(PTEC)具有合成分泌多种细胞因子、化学激活物、生长因子及补体成分的功能,并可调节这些介质受体在肾小管上表达,从而导致肾小管凋亡及损伤,尤其系全身性疾病引起的肾脏损害,如蜂毒、SIRS-败血症、缺血性损伤等^[46-47]。顺铂引起肾毒性的研究也有报道C5a的直接参与,其发病机制并不是MAC造成的损伤^[48]。Kondo等^[49]用LPS介导肾小球肾炎也同样发现C5a直接参与肾小球肾炎血栓形成,且小球血栓的形成与白细胞相关。C5a可促进肾小管上皮细胞及中性粒细胞等分泌组织因子(TF)及集落刺激因子(G-CSF)增进机体凝血系统激活,故维持性血液透析患者使用C5aR拮抗剂或许可降低其透析相关性血栓^[50]。单克隆C5抗体可有效治疗对血浆置换不敏感的非典型性溶血性尿毒症综合征(aHUS)。Davin等^[51]报道的1例临床个案也证实了C5a抗体拮抗剂对治疗溶血性尿毒症综合征的有效性。此外,进一步评估其有效性的临床对照试验正在进行^[52]。新近研究向C5、C4及B调节因子基因敲除的小鼠注射抗MPO免疫球蛋白(anti-MPO IgG)模拟ANCA相关性血管炎动物模型中发现,C5、B因子基因敲除的小鼠可避免ANCA相关性血管炎、肾小球肾炎及坏死性新月体性肾炎^[25]。

三、总结与展望

随着C5aR抗体拮抗剂研发成功,人们发现C5aR在髓外器官也有表达,尤其肾小球血管内皮细胞、肾小管内皮细胞及系膜细胞表达,人们逐渐重视C5a在肾脏方面的作用。从最初SLE引起肾脏损伤到肾脏纤维化、肾移植相关免疫反应、糖尿病炎性反应损伤,无不体现着C5a在肾脏各种疾病进展过程所起作用。虽然C5aR肾脏实质细胞表达尚存在争议,但是仍不可否认C5a在肾脏损伤方面的作用。这也预示着C5aR拮抗剂可能成为一种新型肾脏疾病治疗手段。

参 考 文 献

- [1] Bordet J. Les leucocytes et les propriétés actives du sérum chez les vaccines. *Ann Inst Pasteur*, 1895, 9: 462-506.
- [2] Acosta J, Qin XB, Halperin J. Complement and complement regulatory proteins as potential molecular targets for vascular diseases. *Curr Pharmaceut Des*, 2004, 10: 203-211.
- [3] Huber-Lang M, Sarma JV, Zetoune FS, et al. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. *Nat Med*, 2006, 12: 682-687.
- [4] Monk PN, Scola AM, Madala P, et al. Function, structure and therapeutic potential of complement C5a receptors. *Br J Pharmacol*, 2007, 152: 429-448.
- [5] Bamberg CE, Mackay CR, Lee H, et al. The C5a receptor (C5aR) C5L2 is a modulator of C5aR - mediated signal transduction. *J Biol Chem*, 2010, 285: 7633-7644.
- [6] 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. *Mol Immunol*, 2000, 37: 407-412.
- [7] Klos A, Tenner AJ, Johswich KO, et al. The role of the anaphylatoxins in health and disease. *Mol Immunol*, 2009, 46: 2753-2766.
- [8] Chen NJ, Mirtsos C, Suh D, et al. C5L2 is critical for the biological activities of the anaphylatoxins C5a and C3a. *Nature*, 2007, 446: 203-207.
- [9] Locati M, Torre YM, Galliera E, et al. Silent chemoattractant receptors: D6 as a decoy and scavenger receptor for inflammatory CC chemokines. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2005, 16: 679-686.
- [10] Scola AM, Johswich KO, Morgan BP, et al. The human complement fragment receptor, C5L2, is a recycling decoy receptor. *Mol Immunol*, 2009, 46: 1149-1162.
- [11] Li R, Coulthard LG, Wu M, et al. C5L2: a controversial receptor of complement anaphylatoxin, C5a. *FASEB J*, 2013 27: 855 - 864.
- [12] Zhang X, Schudde I, Laumonier Y, et al. A critical role for C5L2 in the pathogenesis of experimental allergic asthma. *J Immunol*, 2010, 185: 6741-6752.
- [13] Fayyazi A, Scheel O, Werfel T, et al. The C5a receptor is expressed in normal renal proximal tubular but not in normal pulmonary or hepatic epithelial cells. *Immunology*, 2001, 99: 38 -45.
- [14] Wilmer W, Kaumaya P, Ember J, et al. Receptors for the anaphylatoxin C5a (CD88) on human mesangial cells. *J Immunol*, 1998, 160: 5646-5652.
- [15] Zahedi R, Braun M, Wetsel R, et al. The C5a receptor is expressed by human renal proximal tubular epithelial cells. *Clin Exp Immunol*, 2008, 121: 226-233.
- [16] Kiafard Z, Tschernig T, Schweyer S, et al. Use of monoclonal antibodies to assess expression of anaphylatoxin receptors in tubular epithelial cells of human, murine and rat kidneys. *Immunobiology*, 2007, 212: 129-139.
- [17] Regal J, Hardy T, Casey F, et al. Effects of C5a on guinea pig lung: histamine release and mechanism of contraction. *Immunopharmacology*, 1983, 5: 315-325.
- [18] Tschernig T, Kiafard Z, Dibbert C, et al. Use of monoclonal antibodies to assess expression of anaphylatoxin receptors in rat and murine models of lung inflammation. *Exp Toxicol Pathol*, 2007, 58: 419-425.
- [19] Boshra H, Peters R, Li J, et al. Production of recombinant C5a from rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): role in leucocyte chemotaxis and respiratory burst. *Fish Shellfish Immunol*, 2004, 17: 293-303.
- [20] Maruo K, Akaike T, Ono T, et al. Generation of anaphylatoxins through proteolytic processing of C3 and C5 by house dust mite protease. *J Allergy Clin Immunol*, 1997, 100: 253-260.
- [21] Széplaki G, Varga L, Füst G, et al. Role of complement in the pathomechanism of atherosclerotic vascular diseases. *Mol Immunol*, 2009, 46: 2784-2793.
- [22] Marigo I, Dolcetti L, Serafini P, et al. Tumor-induced tolerance and immune suppression by myeloid derived suppressor cells. *Immunol Rev*, 2008, 222: 162-179.
- [23] Laudes IJ, Chu JC, Sikranth S, et al. Anti - c5a ameliorates coagulation/fibrinolytic protein changes in a rat model of sepsis. *Am J Pathol*, 2002, 160: 1867-1875.
- [24] Ohinata K, Takagi K, Biyajima K, et al. Complement C5a stimulates food intake via a prostaglandin D2 and neuropeptide Y - dependent mechanism in mice. *Prostaglandins Other Lipid Mediators*, 2009, 90: 81-84.
- [25] Rittirsch D, Flierl MA, Nadeau BA, et al. Functional roles for C5a receptors in sepsis. *Nat Med*, 2008, 14: 551-557.
- [26] Bozic CR, Lu B, Höpken UE, et al. Neurogenic amplification of immune complex inflammation. *Science*, 1996, 273: 1722-1725.
- [27] Höpken UE, Lu B, Gerard NP, et al. Impaired inflammatory responses in the reverse Arthus reaction through genetic deletion of the C5a receptor. *J Exp Med*, 1997, 186: 749-756.
- [28] Abe K, Miyazaki M, Koji T, et al. Enhanced expression of complement C5a receptor mRNA in human diseased kidney assessed by in situ hybridization. *Kidney Int*, 2001, 60: 137 - 146.
- [29] Manderson AP, Botto M, Walport MJ. The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus. *Ann Rev Immunol*, 2004, 22: 431-456.
- [30] Wang Y, Hu Q, Madri JA, et al. Amelioration of lupus - like autoimmune disease in NZB/WF1 mice after treatment with a blocking monoclonal antibody specific for complement component C5. *Proc Natl Acad Sci*, 1996, 93: 8563-8568.
- [31] Wenderfer SE, Ke B, Hollmann TJ, et al. C5a receptor deficiency attenuates T cell function and renal disease in MRL^{lpr} mice. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16: 3572-3582.

[32] Boor P, Konieczny A, Villa L, et al. Complement C5 mediates experimental tubulointerstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18: 1508-1515.

[33] 刘芳, 苟蓉, 黄俊, 等. C3a、C5a 及其受体拮抗剂对肾小管上皮细胞 β catenin 表达的影响. *四川大学学报(医学版)*, 2011, 42: 74-77.

[34] Liu F, Gou R, Huang J, et al. Effect of anaphylatoxin C3a, C5a on the tubular epithelial - myofibroblast transdifferentiation in vitro. *Chin Med J*, 2011, 124: 4039-4045.

[35] 张慧明, 于永刚, 罗后宙. C5aR 在单侧输尿管梗阻大鼠肾组织中的表达. *解放军医学杂志*, 2008, 33: 1229-1231.

[36] Pratt JR, Basheer SA, Sacks SH. Local synthesis of complement component C3 regulates acute renal transplant rejection. *Nat Med*, 2002, 8: 582-587.

[37] Gueler F, Rong S, Gwinner W, et al. Complement 5a receptor inhibition improves renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19: 2302-2312.

[38] Lewis A, Köhl G, Ma Q, et al. Pharmacological targeting of C5a receptors during organ preservation improves kidney graft survival. *Clin Exp Immunol*, 2008, 153: 117-126.

[39] Li Q, Peng Q, Xing G, et al. Deficiency of C5aR prolongs renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21: 1344-1353.

[40] Zheng X, Zhang X, Feng B, et al. Gene silencing of complement C5a receptor using siRNA for preventing ischemia/reperfusion injury. *Am J Pathol*, 2008, 173: 973-980.

[41] Vidt DG. Inflammation in renal disease. *Am J Cardiol*, 2006, 97: 20-27.

[42] Lenz O, Forroni A, Ijaz A, et al. Role of inflammation in diabetic nephropathy. *Curr Diabet Rev*, 2008, 4: 10-17.

[43] Nilsson J, Bengtsson E, Fredrikson GN, et al. Inflammation and immunity in diabetic vascular complications. *Curr Opin Lipidol*, 2008, 19: 519-524.

[44] Navarro - González JF, Mora - Fernández C. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19: 433-442.

[45] Lopez-Parra V, Mallavia B, Lopez-Franco O, et al. Fc γ receptor deficiency attenuates diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23: 1518-1527.

[46] Fine LG, Norman JT, Ong A. Cell - cell cross - talk in the pathogenesis of renal interstitial fibrosis. *Kidney Int Suppl*, 1995, 49: S48-S50.

[47] Ong A, Fine LG. Tubular-derived growth factors and cytokines in the pathogenesis of tubulointerstitial fibrosis: Implications for human renal disease progression. *Am J Kidney Dis*, 1994, 23: 205-209.

[48] Pan H, Shen Z, Mukhopadhyay P, et al. Anaphylatoxin C5a contributes to the pathogenesis of cisplatin - induced nephrotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 296: F496-F504.

[49] Kondo C, Mizuno M, Nishikawa K, et al. The role of C5a in the development of thrombotic glomerulonephritis in rats. *Clin Exp Immunol*, 2002, 124: 323-329.

[50] Kourtzelis I, Markiewski MM, Doumas M, et al. Complement anaphylatoxin C5a contributes to hemodialysis - associated thrombosis. *Blood*, 2010, 116: 631-639.

[51] Davin JC, Gracchi V, Bouts A, et al. Maintenance of kidney function following treatment with eculizumab and discontinuation of plasma exchange after a third kidney transplant for atypical hemolytic uremic syndrome associated with a CFH mutation. *Am J Kidney Dis*, 2010, 55: 708-711.

[52] Waters AM, Licht C. aHUS caused by complement dysregulation: new therapies on the horizon. *Pediat Nephrol*, 2011, 26: 41-57.

(收稿日期: 2012-12-09)

(本文编辑: 李耀荣)

· 读者·作者·编者 ·

本刊对如何鉴定重复发表论文的声明

近年来,学术论文主要研究内容重复发表的现象越来越多。这里说的重复发表指的是将同一研究的课题的结果总结成多篇论文,先后投寄到多个杂志发表的现象。在我们日常的来稿中,有一部分论文属于这种情况。国外学者将这种稿件成为“腊肠切片”(salami slicing),而国内学者将这类论文叫做“变相重复发表”。实际上这也是属于一稿多投的一种。本刊结合国内外学者及专家的意见,将“重复发表”稿件定义为(1)作者单位相同,或大部分作者相同,包括第一作者相同或者不同、作者排名顺序相同或者不同;(2)主要的研究方法相同;(3)半数以上内容(包括资料或讨论部分)相同;(4)结论类似。

本刊对上述这类论文均作退稿处理。在此提醒作者,如您所投的稿件与以前刊出的文章可能被认为是重复发表时要加以说明,以便本编辑部正确判断和处理。

本刊编辑部