



· 基础研究 ·

HIP-55 介导血管紧张素 II 诱导的血管胶原沉积

刘凯 李子健

100191 北京大学第三医院心内科, 血管医学研究所, 国家卫生健康委心血管分子生物学与调节肽重点实验室, 分子心血管学教育部重点实验室, 心血管受体研究北京市重点实验室

通信作者: 李子健, 电子信箱: lzjgy1995@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2019.02.015

【摘要】 目的 探究 HIP-55 是否介导血管紧张素 II 诱导的血管胶原沉积。方法 生物信息学分析的方法预测 HIP-55 是否参与血管紧张素 II (Ang II) 诱导的血管重构, 小鼠背部皮下埋入 Ang II ($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 微量泵 14 d 诱导血管重构模型, 利用无创血压仪检测小鼠血压变化, 蛋白质印迹法 (Western blot)、反转录聚合酶链式反应 (RT-PCR) 检测 HIP-55 在血管重构模型中的表达变化情况。并构建 HIP-55 基因敲除小鼠, 将小鼠分为 4 组: 野生/假手术组 (WT/Sham 组)、HIP-55 基因敲除/假手术组 (HIP-55^{-/-}/Sham 组)、野生/埋泵组 (WT/Ang II 组) 和 HIP-55 基因敲除/埋泵组 (HIP-55^{-/-}/Ang II 组), 主动脉苏木素-伊红 (HE) 染色, Masson 染色检测血管形态变化及胶原沉积变化。结果 生物信息学提示 HIP-55 可能参与 Ang II 诱导的血管重构。与对照组相比, 实验组小鼠血管胶原沉积显著增加 (3.1 ± 0.18 比 1.1 ± 0.04 , $P < 0.01$)、血管横切平均面积显著增加 (2.7 ± 0.1 比 1.0 ± 0.04 , $P < 0.01$)、平均厚度明显增加 [$(105.7 \pm 7.0) \mu\text{m}$ 比 $(66.0 \pm 7.6) \mu\text{m}$, $P < 0.01$]、平均厚度/内径明显增加 (0.28 ± 0.01 比 0.17 ± 0.01 , $P < 0.01$)。实验组小鼠血管中 HIP-55 mRNA (1.6 ± 0.22 比 1.0 ± 0.03 , $P < 0.01$) 和 HIP-55 蛋白 (1.6 ± 0.15 比 1.0 ± 0.04 , $P < 0.01$) 表达水平明显增加。与 WT/Sham 组相比, HIP-55^{-/-}/Sham 组小鼠的血管胶原沉积水平无明显变化 (1.1 ± 0.04 比 1.0 ± 0.05 , $P = 0.70$); 给予 Ang II 埋泵后, 与 WT/Ang II 组相比, HIP-55^{-/-}/Ang II 组小鼠的血管胶原沉积明显减少 (2.6 ± 0.2 比 3.3 ± 0.1 , $P < 0.05$)。结论 HIP-55 介导 Ang II 诱导的血管胶原沉积。

【关键词】 HIP-55; 血管紧张素 II; 血管重构; 胶原沉积

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81820108031, 81471893, 81270157, 91539123, 81070078), 北京市自然科学基金项目 (7172235)

HIP-55 mediates angiotensin II-induced vascular collagen deposition Liu Kai, Li Zijian

Department of Cardiology and Institute of Vascular Medicine, Peking University Third Hospital; Key Laboratory of Cardiovascular Molecular Biology and Regulatory Peptides, National Health Commission of the People's Republic of China; Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Science, Ministry of Education; Beijing Key Laboratory of Cardiovascular Receptors Research, Beijing 100191, China

Corresponding author: Li Zijian, Email: lzjgy1995@163.com

【Abstract】 Objective To investigate whether HIP-55 mediates angiotensin II-induced vascular collagen deposition. **Methods** Using bioinformatics analysis method predicted whether HIP-55 was involved in angiotensin II-induced vascular remodeling; an angiotensin II ($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) micropump was implanted subcutaneously in the back of the mouse for 14 days to induce a vascular remodeling model. The blood pressure changes of the mice were detected by non-invasive blood pressure meter, RT-PCR and Western blot were used to detect the expression of HIP-55 in vascular remodeling model. HIP-55 knockout mouse were constructed and all the mouse were divided into 4 groups: wild/sham operation group (WT/Sham group), HIP-55 gene knockout/sham operation group (HIP-55^{-/-}/Sham group), wild/buried pump group (WT/Ang II group) and HIP-55 gene knockout/buried pump (HIP-55^{-/-}/Ang II group). Using



aortic HE staining and Masson staining methods, the changes of vascular morphology and collagen deposition were detected. **Results** Bioinformatics suggested that HIP-55 might be involved in angiotensin II-induced vascular remodeling. The expression of vascular HIP-55 was significantly increased in angiotensin II-induced vascular remodeling model (1.6 ± 0.15 vs. 1.0 ± 0.04 , $P < 0.01$); The knockout of HIP-55 inhibited angiotensin II-induced vascular collagen deposition (2.6 ± 0.2 vs. 3.3 ± 0.1 , $P < 0.05$). **Conclusions** HIP-55 mediates angiotensin II-induced vascular collagen deposition.

[Key words] HIP-55; Angiotensin II; Vascular remodeling; Collagen deposition

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81820108031, 81471893, 81270157, 91539123, 81070078); Beijing Municipal Natural Science Foundation (7172235)

血管重构是许多心血管疾病共有的病理生理过程之一,包括管壁细胞发生增殖、迁移、表型转化、凋亡及细胞外基质合成和降解失衡等,引起血管舒缩功能紊乱^[1]。其发病机制包括肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAS) 过度激活、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的失衡^[2]、血流动力学刺激^[3]等。血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 是 RAS 的主要效应肽,通过激活其受体 AT1R (angiotensin type 1 receptor), 促进血管的炎症过程和胶原沉积,导致管壁增厚和血管纤维化,促进血管重构^[4]。Ang II 能加重高血压大鼠的血管重构,拮抗 AT1R 能减少纤维化^[5]。在系膜细胞中, Ang II 能激活转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β), 促进纤维化,但抑制蛋白激酶 C 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶依赖的通路后, Ang II 不能促进 TGF- β 1 的激活增加^[6-7]。同时,半乳糖凝集素 3 与 Ang II 诱导的纤维化密切相关。敲除半乳糖凝集素 3 后, Ang II 诱导的纤维化受抑制^[8]。在培养的成纤维细胞中给予半乳糖凝集素 3 亦能减少胶原沉积^[6,9],但 AT1R 及其下游信号介导血管重构中胶原沉积的分子机制尚不清楚。

HIP-55 (HPK1-interacting protein of 55 kDa), 也称为 SH3P7、mAbp1 和 DBNL (the adaptor protein Drebrin-like), 是一种含有多个蛋白相互作用结构域的接头蛋白,其 N 端、C 端分别有肌动蛋白结合结构域和 SH3 结构域。HIP-55 在许多细胞生理过程中起重要作用,如细胞信号转导和细胞内吞作用^[10]。研究发现 HIP-55 表达促进肺癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[11]、促进中性粒细胞的扩散和迁移^[12]、调节发育中大脑皮层中的 N-钙粘蛋白表达来控制神经元迁移^[13]。我们前期研究发现, HIP-55 在异丙(去甲)肾上腺素诱导的心脏成纤维细胞中表达增高,而 HIP-55 通过肾上腺素受体可抑制心脏成纤维细胞增殖,但 HIP-55 在血管系统中的功能机制仍不清楚。

1 材料与方法

1.1 实验材料

抗体: HIP-55 (sc-366772) 购自 Santa Cruz 公司; GAPDH (2118s) 购自 CST 公司; Ang II (1158) 购自 Toctris 公司; 二周缓释泵 (1002) 购自 Alzet 公司; Masson 染色试剂盒购自贝索公司。实验动物生产许可证号: SCXK (京) 2016-0010, 所有动物实验遵守北京大学生物医学研究伦理要求。

1.2 方法

1.2.1 Gene Expression Omnibus (GEO) 数据库 mRNA 表达 使用 NCBI 平台检索 HIP-55 和 Ang II, 分析 AT1R 抑制剂坎地沙坦对大鼠高血压模型 HIP-55 (DBNL) 表达的影响。

1.2.2 HIP-55 基因敲除小鼠构建及鉴定 利用 TALEN 技术制备 HIP-55 基因全身敲除小鼠 (广州赛业)。设计和构建 2~3 个不同位点的 TALEN 载体, 并将构建好的 TALEN 载体进行体外转录。得到的针对不同位点的 mRNA 分别注射到 B6 品系受精卵, 显微注射后的受精卵回送到代孕母鼠输卵管中, 最终得到经测序鉴定的 F1 代 HIP-55 基因敲除小鼠。

提取小鼠尾尖 DNA, 通过离心抽提获得微量羽毛状 DNA, 加入去离子水, DNA 浓度大致为 200 μ g/L。PCR: PCR 程序设置: 98.0 $^{\circ}$ C, 30 s; 98.0 $^{\circ}$ C, 5 s; 65.0 $^{\circ}$ C, 5 s; 72.0 $^{\circ}$ C, 7 s (30 次循环); 72.0 $^{\circ}$ C, 1 min。PCR 引物序列如下: 上游引物: AAGTGTGGGATTAAAGGCGTGC。下游引物: GTCAGTGTAGCTGAGCTGGAGGAAGA。PCR 产物酶切跑胶, 结果为基因敲除鼠: 约 500 bp 处有一条带。野生型 (WT) 鼠: 约 250 bp 处有两条带。杂合子: 有三条带, 约 500 bp 处有一条带, 约 250 bp 处有两条带。

1.2.3 小鼠血管重构模型建立及血压监测 通过



腹膜内注射戊巴比妥钠麻醉小鼠,皮下植入 Ang II 的渗透缓释泵 14 d($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)。在埋泵前一天及埋泵第 7 天和第 14 天,使用大小鼠无创血压仪 (BP98A, Softron, 日本) 测量小鼠血压。

1.2.4 分组 构建 *HIP-55* 基因敲除鼠后,将小鼠分为 4 组:野生/假手术组 (WT/Sham 组)、*HIP-55* 基因敲除/假手术组 (*HIP-55*^{-/-}/Sham 组)、野生/埋泵组 (WT/Ang II 组) 和 *HIP-55* 基因敲除/埋泵 (*HIP-55*^{-/-}/Ang II 组)。

1.2.5 组织形态学检测 小鼠麻醉后处死取材,将血管固定在甲醛中,包埋在石蜡中,并切成厚度为 5 μm 的石蜡切片。通过苏木素-伊红 (HE) 染色用于检查血管形态的变化,通过 Masson 染色评估血管中的胶原沉积情况。

1.2.6 蛋白质免疫印迹分析 将血管组织裂解物进行 SDS-PAGE 凝胶电泳,并电泳转移到硝酸纤维素膜上。5% 牛奶封闭,然后将膜在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育 *HIP-55* (1:1000) 和 GAPDH (1:10000) 一抗过夜。在室温下二抗孵育 1 h 后,使用化学发光法显现免疫反应蛋白。

1.3 统计学方法

应用 GraphPad Prism 5.0 进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 *t* 检验或单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高血压模型大鼠的 *HIP-55* 表达

使用 GEO 数据库搜索项“*HIP-55* (DBNL) 和

Angiotensin”检索原始数据。发现在高血压大鼠模型中给予 AT1R 抑制剂坎地沙坦,*HIP-55* 的表达量有降低趋势 (0.7 ± 0.01 比 1.0 ± 0.08 , $P = 0.07$),提示 *HIP-55* 可能参与 AT1R 下游信号。

2.2 小鼠血管重构模型

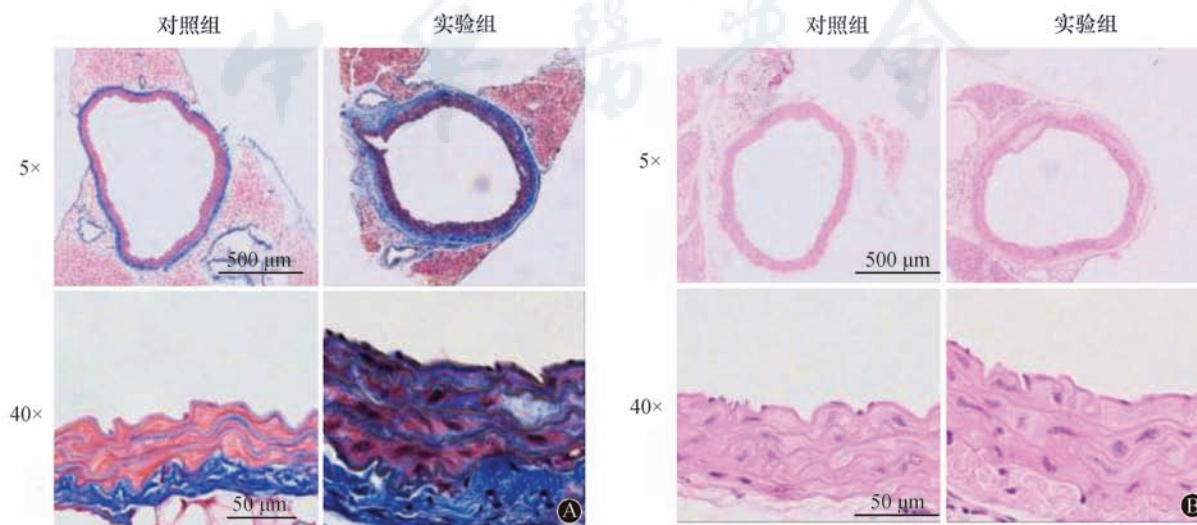
建立血管重构模型后,埋泵前实验组和对照组的血压相似;埋泵后第 14 天后,实验组小鼠的收缩压 [$(133.4 \pm 3.4) \text{ mmHg}$ 比 $(103.0 \pm 1.0) \text{ mmHg}$, $P < 0.001$] 和舒张压 [$(103.9 \pm 1.0) \text{ mmHg}$ 比 $(82.8 \pm 0.9) \text{ mmHg}$, $P < 0.001$] 均显著升高。与对照组相比,实验组小鼠的血管胶原沉积 (3.1 ± 0.18 比 1.1 ± 0.04 , $P < 0.01$)、血管横切平均面积 (2.7 ± 0.1 比 1.0 ± 0.04 , $P < 0.01$)、平均厚度 [$(105.7 \pm 7.0) \mu\text{m}$ 比 $(66.0 \pm 7.6) \mu\text{m}$, $P < 0.01$]、平均厚度/内径 (0.28 ± 0.01 比 0.17 ± 0.01 , $P < 0.01$) 均明显增加 (图 1B),故小鼠血管重构模型构建成功。

2.3 小鼠血管重构模型 *HIP-55* 表达水平

与对照组相比,实验组小鼠血管中 *HIP-55* mRNA (1.6 ± 0.22 比 1.0 ± 0.03 , $P < 0.01$) 和 *HIP-55* 蛋白表达水平 (1.6 ± 0.15 比 1.0 ± 0.04 , $P < 0.01$) 均明显增加 (图 2),故 *HIP-55* 可能参与 Ang II 诱导的血管重构。

2.4 *HIP-55* 促进 Ang II 诱导的胶原沉积

利用 TALEN 技术建立 *HIP-55* 敲除小鼠,使用鼠尾基因型鉴定和 Western blot 的方法证明 *HIP-55* 基因敲除小鼠建立成功 (图 3A、B)。结果显示:与 WT/Sham 组相比,*HIP-55*^{-/-}/Sham 组小鼠的血管胶原沉积水平无明显变化 (1.1 ± 0.04 比 1.0 ± 0.05 ,



A: Masson 染色; B: HE 染色

图 1 小鼠血管重构模型构建

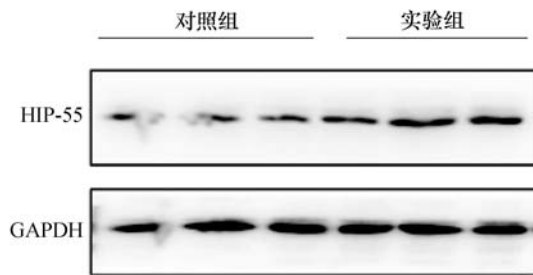


图 2 小鼠血管重构模型中 HIP-55 蛋白表达

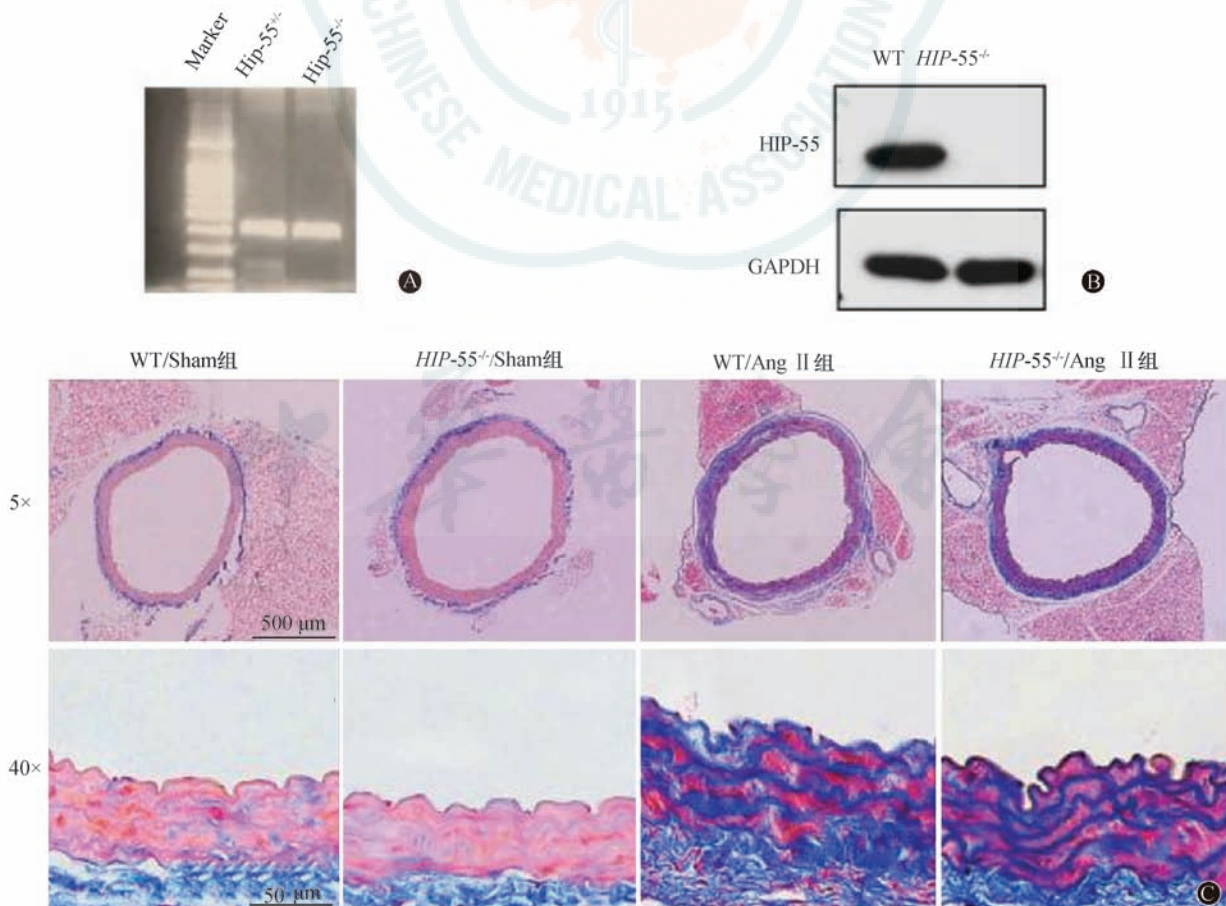
$P=0.70$); 给予 Ang II 埋泵后, 与 WT/Ang II 组相比, $HIP-55^{-/-}$ /Ang II 组小鼠的血管胶原沉积程度明显减少 (2.6 ± 0.2 比 3.3 ± 0.1 , $P < 0.05$), 故 HIP-55 介导 Ang II 诱导的血管胶原沉积(图 3C)。

3 讨论

血管重构是一种复杂而动态的血管刺激反应过程, 其发生发展及相关并发症的主要病理基础是血管胶原沉积引起的血管损伤^[14]。血管胶原沉积发生的已知机制包括: TGF- β /SMAD 信号传导, 激活

TGF- β 及下游的 SMAD 信号, 促进胶原蛋白的合成^[15]; ROS 的过量生成会促进基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 和结缔组织生长因子的增加, 促进胶原沉积, 导致纤维化和动脉硬化增加^[16]; 半乳糖凝集素 3 的上调可直接增加胶原蛋白的增加, 促进胶原沉积^[17]。另外, RAS 系统通过激活 AT1R、盐皮质激素受体和内皮素受体, 导致胶原沉积。其中, 血管紧张素作用于 AT1R, 激活 MMP、结缔组织生长因子和 TGF- β , 导致胶原沉积^[18]。醛固酮可通过盐皮质激素受体促进胶原沉积。研究发现, 在大鼠中, 醛固酮能增加胶原沉积; 阻断盐皮质激素受体后, 能减少心血管的胶原沉积水平^[19], 而内皮素 1 通过内皮素受体促进胶原沉积。阻断内皮素受体可显著减少 MMP-2 的活性, 抑制胶原沉积^[20]。在衰老和高血压的过程中, 脉管系统最明显的特点是血管胶原沉积, 导致纤维化和硬化。

干扰 Ang II 药物, 即血管紧张素转换酶抑制剂



A: 鼠尾基因鉴定结果; B: 蛋白水平敲除结果; C: 胶原沉积变化

图 3 HIP-55 对 Ang II 诱导的血管胶原沉积影响



和血管紧张素受体阻滞剂,能减少血管胶原沉积,降低动脉僵硬度^[21],改善胶原沉积,降低心脑血管事件的发生。因此,减少血管胶原沉积是解决高血压血管重构的有效办法之一。然而,目前尚无较好的干预手段,阐明新的促进胶原沉积的机制是未来干预血管重构的理论基础。目前关于 HIP-55 的文献报道主要是在器官发育、免疫反应和神经调节等方面起着重要作用,在血管中的作用尚无人报道。我们首次发现在 Ang II 诱导的血管重构模型中 HIP-55 的表达是增加的,并且 HIP-55 介导 Ang II 诱导的血管胶原沉积。我们前期研究发现, HIP-55 能通过 P38 MAPK 途径抑制 ISO 诱导的心脏纤维化。虽然刺激因素以及部位不同,但这也给我们提示, HIP-55 是否也会通过 P38 MAPK 这一途径影响 Ang II 诱导的胶原沉积。因此, HIP-55 是如何影响 Ang II 介导的血管胶原沉积还亟待研究^[21]。

本文也有不足之处:(1) Ang II 诱导的血管重构除了有胶原沉积增加外,还有平滑肌细胞增殖、迁移和表型转化等,本文只研究了 HIP-55 对 Ang II 诱导的胶原沉积的影响;(2) HIP-55 是如何影响 Ang II 介导的血管胶原沉积的进一步机制还亟待研究。总之,本研究发现 HIP-55 在血管重构模型中增加,表明 HIP-55 响应血管重构的病理刺激;敲除 HIP-55 能减少 Ang II 诱导的血管胶原沉积。因此, HIP-55 是一个潜在的抑制血管重构的靶点,未来可通过干预血管中 HIP-55 的表达或抑制 HIP-55 的活性,进而治疗血管重构。

利益冲突:无

参 考 文 献

- [1] Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling [J]. *N Engl J Med*, 1994, 330 (20): 1431-1438. DOI:10.1056/nejm199405193302008.
- [2] García-Redondo AB, Aguado A, Briones AM, et al. NADPH oxidases and vascular remodeling in cardiovascular diseases [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 114: 110-120. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.10.015.
- [3] Green DJ, Hopman MT, Padilla J, et al. Vascular Adaptation to Exercise in Humans: Role of Hemodynamic Stimuli [J]. *Physiol Rev*, 2017, 97(2): 495-528. DOI:10.1152/physrev.00014.2016.
- [4] Savoia C, Burger D, Nishigaki N, et al. Angiotensin II and the vascular phenotype in hypertension [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2011, 13: e11. DOI:11.10.1017/s1462399411001815.
- [5] Ishidoya S, Morrissey J, McCracken R, et al. Angiotensin II receptor antagonist ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis caused by unilateral ureteral obstruction [J]. *Kidney Int*, 1995, 47(5): 1285-1294.
- [6] Weigert C, Brodbeck K, Klopfer K, et al. Angiotensin II induces human TGF-beta 1 promoter activation: similarity to hyperglycaemia [J]. *Diabetologia*, 2002, 45 (6): 890-898. DOI:10.1007/s00125-002-0843-4.
- [7] Huang Y, Shen Z, Chen Q, et al. Endogenous sulfur dioxide alleviates collagen remodeling via inhibiting TGF-beta/Smad pathway in vascular smooth muscle cells [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19503. DOI:10.1038/srep19503.
- [8] AbouEzzeddine OF, Haines P, Stevens S, et al. Galectin-3 in heart failure with preserved ejection fraction. A RELAX trial substudy (Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Diastolic Heart Failure) [J]. *JACC Heart Fail*, 2015, 3 (3): 245-252. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.10.009.
- [9] Yu L, Ruifrok WP, Meissner M, et al. Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis [J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6 (1): 107-117. DOI: 10.1161/circheartfailure.112.971168.
- [10] He K, Xing R, Yan X, et al. Mammalian actin-binding protein 1/HIP-55 is essential for the scission of clathrin-coated pits by regulating dynamin-actin interaction [J]. *FASEB J*, 2015, 29 (6): 2495-2503. DOI:10.1096/fj.14-264259.
- [11] Li Z, Park HR, Shi Z, et al. Pro-oncogenic function of HIP-55/Drebrin-like (DBNL) through Ser269/Thr291-phospho-sensor motifs [J]. *Oncotarget*, 2014, 5 (10): 3197-3209. DOI: 10.18632/oncotarget.1900.
- [12] Hepper I, Schymeinsky J, Weckbach LT, et al. The mammalian actin-binding protein 1 is critical for spreading and intraluminal crawling of neutrophils under flow conditions [J]. *J Immunol*, 2012, 188 (9): 4590-4601. DOI:10.4049/jimmunol.1100878.
- [13] Inoue S, Hayashi K, Fujita K, et al. Drebrin-like (Dbnl) controls neuronal migration via regulating N-cadherin expression in the developing cerebral cortex [J]. *J Neurosci*, 2019, 39 (4): 678-691. DOI:10.1523/jneurosci.1634-18.2018.
- [14] Steed MM, Tyagi N, Sen U, et al. Functional consequences of the collagen/elastin switch in vascular remodeling in hyperhomocysteinemic wild-type, eNOS^{-/-}, and iNOS^{-/-} mice [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2010, 299 (3): L301-311. DOI:10.1152/ajplung.00065.2010.
- [15] Ruiz-Ortega M, Rodríguez-Vita J, Sanchez-Lopez E, et al. TGF-beta signaling in vascular fibrosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 74 (2): 196-206. DOI:10.1016/j.cardiores.2007.02.008.
- [16] Sun HJ, Zhao MX, Ren XS, et al. Salusin-beta Promotes Vascular Smooth Muscle Cell Migration and Intimal Hyperplasia After Vascular Injury via ROS/NFkappaB/MMP-9 Pathway [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 24 (18): 1045-1057. DOI: 10.1089/ars.2015.6475.
- [17] Calvier L, Miana M, Reboul P, et al. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33 (1): 67-75. DOI: 10.1161/atvbaha.112.300569.
- [18] Pons M, Cousins SW, Alcazar O, et al. Angiotensin II-induced MMP-2 activity and MMP-14 and basigin protein expression are mediated via the angiotensin II receptor type 1-mitogen-activated protein kinase 1 pathway in retinal pigment epithelium: implications for age-related macular degeneration [J]. *Am J Pathol*, 2011, 178 (6): 2665-2581. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.02.006.
- [19] Savoia C, Touyz RM, Amiri F, et al. Selective mineralocorticoid receptor blocker eplerenone reduces resistance artery stiffness in hypertensive patients [J]. *Hypertension*, 2008, 51 (2): 432-439. DOI:10.1161/hypertensionaha.107.103267.
- [20] Spiers JP, Kelso EJ, Siah WF, et al. Alterations in vascular matrix metalloproteinase due to ageing and chronic hypertension: effects of endothelin receptor blockade [J]. *J Hypertens*, 2005, 23(9): 1717-1724.
- [21] Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness and the renin-angiotensin-aldosterone system [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2004, 5(3): 102-108. DOI:10.3317/jraas.2004.025.

(收稿日期:2019-01-09)

(本文编辑:李鹏)