

# 大蒜素对非酒精性脂肪性肝病模型大鼠的治疗作用及 TNF- $\alpha$ 蛋白, SREBP-1c 蛋白的影响

周媛媛<sup>1</sup>, 刘春杰<sup>1\*</sup>, 楚宪襄<sup>2</sup>, 李超彦<sup>1</sup>

(1. 漯河医学高等专科学校 基础医学部, 河南 漯河 462002; 2. 郑州大学 基础医学院, 郑州 450000)

**[摘要]** **目的:**观察大蒜素对非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 模型大鼠治疗作用及肝组织内肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 蛋白、固醇调节元件结合蛋白 (SREBP-1c) 蛋白的影响, 并探讨其作用机制。**方法:**76 只雄性 SD 大鼠随机分为正常组 ( $n = 12$ ) 和造模组 ( $n = 64$ ), 采用高脂饮食法诱导构建 NAFLD 大鼠模型, 模型大鼠随机分为非诺贝特组 ( $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ), 模型组, 大蒜素低、中、高剂量组 ( $10, 30, 60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ), 每组 12 只。非诺贝特组及大蒜素组灌喂相应剂量药物, 正常组和模型组灌喂等体积生理盐水。药物干预 4 周后处死动物, 检测各组大鼠血清及肝组织内总胆固醇 (TG), 甘油三酯 (TC), 丙氨酸氨基转移酶 (ALT), 天门冬氨酸氨基转移酶 (AST), 苏木素-伊红 (HE) 染色观察肝组织病理变化, 免疫组化检测肝组织中 TNF- $\alpha$ , SREBP-1c 蛋白表达。**结果:**与正常组比较, 模型组大鼠肝组织及血清 TG, TC, 肝组织 ALT, AST 活性, 肝组织中 TNF- $\alpha$ , SREBP-1c 蛋白表达均明显升高 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ); 与模型组比较, 非诺贝特组、大蒜素低、中、高剂量组均明显降低大鼠肝组织及血清 TG, TC, 肝组织 ALT, AST 活性, 肝组织中 TNF- $\alpha$ , SREBP-1c 蛋白表达 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ) **结论:**大蒜素对高脂饮食诱导的 NAFLD 大鼠模型具有降脂护肝的作用, 其机制与下调 TNF- $\alpha$  及 SREBP-1c 有关。

**[关键词]** 非酒精性脂肪性肝病; 大蒜素; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 胆固醇调节元件结合蛋白-1c

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)13-0127-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016130127

## Efficacy of Allicin for Non-alcoholic Fatty Liver and Effects on TNF- $\alpha$ , SREBP-1c Protein Expression Levels in Model Rats

ZHOU Yuan-yuan<sup>1</sup>, LIU Chun-jie<sup>1\*</sup>, CHU Xian-xiang<sup>2</sup>, LI Chao-yan<sup>1</sup>

(1. School of Basic Medical Sciences, Luohe Medical College, Luohe 462002, China;

2. School of Basic Medical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the treatment efficacy of Allicin and effects on tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c) protein levels in model rats of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and to investigate the molecular mechanism. **Method:** seventy-six male SD rats were randomly divided into normal group ( $n = 12$ ) and model group ( $n = 64$ ). NAFLD models were established by high fat diet, and the rats in model group were further randomly divided into model group, fenofibrate group ( $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ), allicin low dose, middle dose and high dose groups ( $10, 30, 60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ),  $n = 12$  in each group. The rats in fenofibrate group and allicin groups received corresponding doses of drugs by *ig*, and the rats in normal group and model group were given with the same volume of normal saline. After 4 weeks of intervention, the animals were sacrificed. The contents of total cholesterol (TG), triglyceride (TC), alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in serum and liver tissues were detected. The pathological changes of liver tissues were observed by haematoxylin-eosin (HE) staining. TNF- $\alpha$  and SREBP-1c protein expression

**[收稿日期]** 20150304(020)

**[基金项目]** 河南省教育厅高校青年骨干教师项目(2011GGJS-281)

**[第一作者]** 周媛媛, 硕士, 副教授, 从事消化系统疾病临床及基础研究, Tel:13721382504, E-mail:manping0603@126.com

**[通讯作者]** \* 刘春杰, 硕士, 副教授, 从事老年病及内分泌疾病临床与基础研究, Tel:0395-2964539, E-mail:liuchunjie71@163.com

levels in liver tissues were detected by immunohistochemistry. **Result:** As compared with the normal group, the TG and TC levels in serum and liver tissues, ALT and AST levels in liver tissues, as well as TNF- $\alpha$  and SREBP-1c protein expression levels in liver tissues were significantly increased in rats of model group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). As compared with the model group, the TG and TC levels in serum and liver tissues, ALT and AST levels in liver tissues, as well as TNF- $\alpha$  and SREBP-1c protein expression levels in liver tissues were significantly decreased in rats of fenofibrate group, allicin low dose, middle dose and high dose groups ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ) **Conclusion:** Allicin has lipid lowering and liver protective effect in NAFLD model rats induced by high fat diet, and the mechanism may be relevant to reducing the protein expression levels of TNF- $\alpha$  and SREBP-1c.

[**Key words**] non-alcoholic fatty liver disease; allicin; tumor necrosis factor- $\alpha$ ; sterol regulatory element binding protein-1c

研究发现在胰岛素抵抗与非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 发病有关<sup>[1]</sup>, 内质网在应激状态下通过固醇调节元件结合蛋白裂解激活蛋白 (SCAP)/固醇调节元件结合蛋白 (SREBP-1c), 影响了肝细胞脂质代谢, 也是 NAFLD 发病的可能机制<sup>[2]</sup>, 大蒜素可提供 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase 活性发挥对大鼠骨骼肌的抗氧化保护, 升高 Ca<sup>2+</sup>-ATPase 活性减轻钙超载引发的细胞损伤<sup>[3]</sup>, 通过抗凋亡及活化心肌组织中的 p-p38MAPK 蛋白实现对大鼠心肌缺血的保护作用<sup>[4]</sup>, 同时发现大蒜素可抑制脑胶质瘤细胞 U87, 具有一定的抗癌作用<sup>[5]</sup>, 有氧运动及联合饮食可降低患者血浆 SREBP-1c 水平, 改善脂质代谢紊乱状态<sup>[6]</sup>, 而大蒜素对 NAFLD 的治疗少见报道, 机制尚未明确。因此本研究通过构建 NAFLD 大鼠模型, 观察大蒜素对 NAFLD 模型血脂、肝脂、肝功能的影响, 并检测肝组织内肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 及 SREBP-1c 蛋白的表达, 观察大蒜素的治疗效果及可能存在的作用机制, 为大蒜素临床应用提供有效的实验依据。

## 1 材料

**1.1 动物** SPF 级 SD 大鼠 76 只, 体重 180 ~ 220 g, 雄性, 由郑州大学实验动物中心提供, 动物合格证号 SCXK(豫)2013-0912。

**1.2 高脂饲料** 基础性饲料 77% + 猪油 20% + 胆固醇 1% + 胆盐 2%。饲料全由郑州大学实验动物中心提供。

**1.3 药物及试剂** 大蒜素(浓度 >99%, 美国 Santa Cruz 公司, 批号 CH014055), 2 g/支, 将每支药物用生理盐水 100 mL 稀释, 放入 4 °C 冰箱备用。总胆固醇 (TG), 甘油三酯 (TC), 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 试剂盒(上海科华生物工程科技有限公司, 批号分别为 20140233, 20140548, 20140544, 20140540); TNF- $\alpha$  单克隆抗体

SABC 试剂盒和 DAB 试剂盒(武汉博士德生物技术有限公司, 批号分别为 SA1102, AR1102), SREBP-1c 抗体酶试剂盒购自厦门慧嘉生物科技有限公司。

**1.4 仪器** 7060 型全自动生化分析仪(日本 Hitachi 公司), RM2135 型切片机(德国 Leica 公司), EC30 型倒置光学显微镜(日本 Nikon 公司)。

## 2 方法

**2.1 动物分组** 所有动物适应性喂养 1 周后, 76 只雄性 SD 大鼠, 随机选取 12 只为正常组, 其余为造模组。正常组普通大鼠饲料喂养, 造模组采用高脂饲料喂养 8 周后, 随机选取 4 只处死, 取肝组织制备病理切片, 光镜下观察确认造模成功后, 造模组随机再分为 5 组, 分别为非诺贝特组, 模型组, 大蒜素低、中、高剂量组, 每组 12 只。

**2.2 给药** 非诺贝特组以 50 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 剂量 *ig*, 大蒜素低、中、高剂量组分别以 10, 30, 60 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 剂量 *ig*, 正常组和模型组 *ig* 等体积生理盐水。模型组继续高脂饲料喂养, 其余组别改为基础性饲料喂养。

**2.3 指标检测** 末次给药后禁食 12 h, 自由饮食, 戊巴比妥钠 *ip* 麻醉后腹腔静脉取血, 静置后离心取血清, 肝左叶相同部位取肝组织, 行血清生化指标检测、病理观察, 免疫组化检测。

**2.3.1 生化指标检测** 采用全自动生化分析仪, 对血清 TG, TC, ALT, AST 进行检测, 肝组织匀浆离心取上清检测肝组织 TG, TC。

**2.3.2 病理观察** 将取得肝组织置于 4% 多聚甲醛中固定, 石蜡包埋切片, 苏木素-伊红 (HE) 染色, 光镜下观察肝组织变化。

**2.3.3 免疫组化检测** 肝组织置于 4% 多聚甲醛中固定, 石蜡包埋切片, SABC 染色, DAB 显色, 胞浆内现棕黄色沉淀, 染色强度高为阳性表达, 磷酸盐缓冲液作阴性对照。每组选 5 张切片, 每张切片高倍

镜下取 10 个不重复视野, Image 6.0 图像分析系统分析 TNF- $\alpha$  蛋白阳性表达。运用 SREBP-1c 抗体试剂盒检测 SREBP-1c 蛋白, 操作步骤严格按试剂盒说明进行。每组选 5 张切片, 每张切片高倍镜下取 5 个不重复视野, CIAS-1000 图像分析系统测量每组 SREBP-1c 蛋白平均灰度值。

**2.4 统计学分析** 采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用单因素方差分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

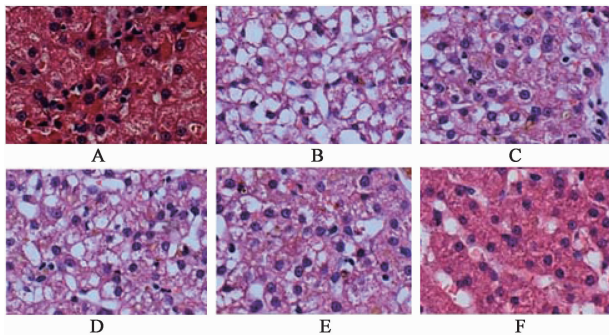
表 1 大蒜素对大鼠肝组织及血清 TG, TC 指标的的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

Table 1 Effects of allicin content change of TG, TC in liver tissue and serum in rats ( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	肝组织/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$		血清/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$		ALT/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	AST/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$
		TG	TC	TG	TC		
正常	-	0.58 $\pm$ 0.12 <sup>1)</sup>	0.36 $\pm$ 1.21 <sup>1)</sup>	0.65 $\pm$ 0.24 <sup>2)</sup>	1.20 $\pm$ 0.14 <sup>2)</sup>	29.25 $\pm$ 3.10 <sup>2)</sup>	37.14 $\pm$ 1.96 <sup>2)</sup>
模型	-	0.84 $\pm$ 0.15	0.61 $\pm$ 1.84	1.82 $\pm$ 0.53	2.42 $\pm$ 0.35	65.36 $\pm$ 5.64	71.09 $\pm$ 2.96
非诺贝特	50	0.64 $\pm$ 0.25 <sup>1)</sup>	0.38 $\pm$ 1.84 <sup>1)</sup>	0.62 $\pm$ 0.33 <sup>2)</sup>	1.22 $\pm$ 0.13 <sup>2)</sup>	54.64 $\pm$ 3.25 <sup>1)</sup>	60.38 $\pm$ 1.84 <sup>1)</sup>
大蒜素	10	0.77 $\pm$ 0.10	0.39 $\pm$ 0.57 <sup>1)</sup>	1.35 $\pm$ 0.45	1.89 $\pm$ 0.56 <sup>1)</sup>	42.37 $\pm$ 2.93 <sup>1)</sup>	53.80 $\pm$ 1.65 <sup>1)</sup>
	30	0.70 $\pm$ 0.12 <sup>1)</sup>	0.35 $\pm$ 0.83 <sup>1)</sup>	1.07 $\pm$ 0.46 <sup>1)</sup>	1.64 $\pm$ 0.24 <sup>2)</sup>	33.14 $\pm$ 3.12 <sup>1)</sup>	42.92 $\pm$ 2.25 <sup>1)</sup>
	60	0.60 $\pm$ 0.15 <sup>1)</sup>	0.31 $\pm$ 0.38 <sup>1)</sup>	0.71 $\pm$ 0.20 <sup>2)</sup>	1.26 $\pm$ 0.17 <sup>2)</sup>	28.52 $\pm$ 2.89 <sup>2)</sup>	32.68 $\pm$ 1.38 <sup>2)</sup>

注: 与模型组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 。

**3.2 对 NAFLD 大鼠肝组织病理学的影响** 光镜下正常组大鼠肝组织细胞结构完整, 肝小叶及肝细胞索结构和排列整齐, 未见明显脂肪变性; 光镜下模型组大鼠肝小叶及肝细胞索结构破坏、紊乱, 可见明显脂肪变性、空泡脂滴、气球样变, 可见点状肝细胞坏死; 非诺贝特组及大蒜素各组随灌喂剂量增大脂肪变性、空泡脂滴、气球样变程度均较模型组逐渐减轻。见图 1。



A. 正常组; B. 模型组; C. 非诺贝特组; D. 大蒜素 10  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  组; E. 大蒜素 30  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  组; F. 大蒜素 60  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  组

图 1 大蒜素对 NAFLD 大鼠肝组织病理学的影响 (HE,  $\times 200$ )

Fig. 1 Effect of allicin on liver histopathology in NAFLD rats (HE,  $\times 200$ )

**3.3 对大鼠肝组织 TNF- $\alpha$  蛋白表达的影响** 与正常组比较, 模型组 TNF- $\alpha$  阳性率明显升高 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 非诺贝特组、大蒜素高剂量组

### 3 结果

**3.1 对大鼠肝脂、血脂、肝功能指标的影响** 与正常组比较, 模型组大鼠肝组织及血清 TG, TC 含量, 大鼠肝组织 ALT, AST 活性均明显升高 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 非诺贝特组、大蒜素中、高剂量组大鼠肝组织及血清 TG, TC 均显著性降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 非诺贝特组、大蒜素低、中、高剂量组大鼠肝组织 ALT, AST 活性均明显降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。见表 1。

TNF- $\alpha$  阳性率明显下降 ( $P < 0.01$ ), 大蒜素低、中剂量组 TNF- $\alpha$  阳性率明显下降 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 大蒜素对大鼠肝组织 TNF- $\alpha$  蛋白表达的影响 ( $n = 12$ )

Table 2 Effect of allicin on content of TNF- $\alpha$  expression in liver tissue in rats ( $n = 12$ )

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	阴性 (-)	阳性 (+)	强阳性 (++)	阳性率/%
正常	-	10	2	0	16.7
模型	-	3	4	5	75 <sup>1)</sup>
非诺贝特	50	9	2	1	25 <sup>2)</sup>
大蒜素	10	8	2	2	33.3 <sup>3)</sup>
	30	8	3	1	33.3 <sup>3)</sup>
	60	9	3	0	25 <sup>2)</sup>

注: 与正常组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ; 与模型组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ , <sup>3)</sup>  $P < 0.05$ 。

**3.4 对大鼠肝组织 SREBP-1c 蛋白表达的影响** 与正常组比较, 模型组肝组织 SREBP-1c 蛋白表达明显升高 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 大蒜素高剂量组 SREBP-1c 明显下降 ( $P < 0.01$ ), 非诺贝特组、大蒜素中剂量组 SREBP-1c 明显下降 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 4 讨论

以氧化应激增强、继发脂质过氧化为核心的“二次打击”学说为非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 最可能的发病机制<sup>[7]</sup>; 第一次打击以高胰岛素血症、胰岛素抵抗导致脂肪代谢紊乱、肝脏脂肪沉积、

表 3 大蒜素对大鼠肝组织 SREBP-1c 蛋白表达的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 12$ )

Table 3 Effect of allicin on content of SREBP-1c protein expression in liver tissue in rats ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 12$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	SREBP-1c 蛋白
正常	-	0.22 ± 0.06 <sup>2)</sup>
模型	-	1.01 ± 0.02
非诺贝特	50	0.64 ± 0.04 <sup>1)</sup>
大蒜素	10	0.85 ± 0.06
	30	0.59 ± 0.04 <sup>1)</sup>
	60	0.31 ± 0.03 <sup>2)</sup>

注:与模型组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ 。

肝细胞脂肪变性基础上,引发氧化应激增强及脂质过氧化,导致肝细胞线粒体和肝细胞损伤,肝细胞出现气球样变和点状坏死为此学说的核心内容<sup>[8]</sup>。本研究观察与模型组比较,正常组大鼠肝组织及血清 TG,TC 均显著性降低,各组大鼠肝组织 ALT,AST 均显著性降低,提示在 NAFLD 模型中,模型组大鼠肝脂肪变与肝损伤改变与目前文献报道类似<sup>[9]</sup>。

大蒜素是从大蒜中提取,用于防治病毒性肝炎、肝癌等疾病<sup>[10]</sup>。本研究结果显示,大蒜素中、高剂量组大鼠肝组织及血清 TG 均显著性降低,大蒜素低、中、高剂量组大鼠肝组织及血清 TC 均显著性降低,提示大蒜素对 NAFLD 起到了治疗效果,与非诺贝特的治疗效应一致,且大蒜素高剂量组降脂效果最为明显。大蒜素低、中、高剂量组大鼠肝组织 ALT,AST 均显著性降低提示大蒜素在降脂的同时起到了肝保护作用,且大蒜素剂量与肝损伤程度呈负相关。

NAFLD 引发的炎症反应中聚集异常增多的巨噬细胞,其分泌大量的炎症细胞因子 TNF- $\alpha$ ,TNF- $\alpha$  水平升高导致氧化应激增强及脂质过氧化,引发肝细胞受损,促炎和抗炎因子的平衡失调,促进肝损伤发生<sup>[11]</sup>;本研究发现与正常组比较,模型组 TNF- $\alpha$  阳性率明显升高,肝小叶及肝细胞索结构破坏,提示 NAFLD 模型 TNF- $\alpha$  释放增多,是导致肝细胞受损肝功能下降的主因。与模型组比较,大蒜素低、中、高剂量组 TNF- $\alpha$  阳性率明显下降,脂肪变性、空泡脂滴、气球样变程度均减轻,提示大蒜素降低炎症细胞因子 TNF- $\alpha$  分泌降低肝脏损害。

SREBP-1c 蛋白是调控脂质代谢的关键,通过转录活化肝脏 TG 合成的基因,调节脂质变化<sup>[12]</sup>。本研究发现模型组中 SREBP-1c 蛋白表达增高,提示

SREBP-1c 蛋白在 NAFLD 过程中起了重要作用,大蒜素不同剂量降低肝细胞 SREBP-1c 蛋白表达,提示大蒜素对 NAFLD 的降脂作用可能通过下调 SREBP-1c 蛋白实现。

总之,大蒜素能显著改善 NAFLD 模型大鼠的肝脂肪变及肝损伤,其机制可能与下调节炎症细胞因子 TNF- $\alpha$  水平和 SREBP-1c 蛋白有关。

[参考文献]

[1] 窦爱霞,陆伦根. 胰岛素抵抗和非酒精性脂肪性肝病研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2006,14(12):1197-1202.

[2] 刘佳,李传飞,宁波,等. 内质网应激通过 SCAP/SREBP-1c 调控 L02 肝细胞脂质合成代谢[J]. 第三军医大学学报,2015,37(5):443-448.

[3] 乔秀芳,才金玲. 大蒜素对大鼠骨骼肌抗氧化能力和 ATP 酶活性的影响[J]. 中国应用生理学杂志,2015,31(1):79-81.

[4] 展宏刚,孙淑娟,梁孝印,等. 大蒜素对大鼠心肌缺血的保护作用及相关机制研究[J]. 中国生化药物杂志,2015,35(1):74-77.

[5] 蔡青,秦怀洲,陈昆仑. 大蒜素对脑胶质瘤细胞 U87 细胞侵袭能力的影响及其机制[J]. 西安交通大学学报:医学版,2015,36(2):271-274.

[6] 吴明方,陆阿明. 有氧运动及其联合饮食干预影响非酒精性脂肪肝患者血浆 SREBP-1c、RBP4 水平的研究[J]. 中国康复医学杂志,2015,30(2):132-137.

[7] Hena-Mejia J, Elinav E, Jin C, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity[J]. Nature, 2012, 482(7384):179-185.

[8] Day C P, James O F. Steatohepatitis: a tale of two hits? [J]. Gastroenterology, 1998, 114(4):842-845.

[9] 冯高飞,杨钦河,纪桂元,等. 疏肝健脾方对 NAFLD 大鼠肝组织 PPAR mRNA 和 TNF- $\alpha$  蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(20):195-199.

[10] 崔雯,董永绥. 大蒜素抗鼠巨细胞病毒性肝炎的实验研究[J]. 华中科技大学学报:医学版,2002,31(6):680-681.

[11] 牛春红,韩德五. TNF- $\alpha$  和 IL-10 在肝硬化发生发展中动态变化的研究[J]. 中国病理生理杂志,2006,22(12):2469-2470.

[12] Namikawa C, Zhang S P, Vyselaar J R, et al. Polymorphisms of microsomal triglyceride transfer proteingene and manganese superoxide dismutase gene in nonalcoholic steatohepatitis [J]. J Hepatol, 2004, 40(5):781-786.

[责任编辑 周冰冰]