

地黄饮子改善自发性高血压大鼠进程中血管内皮功能的研究

王现珍¹, 蒋嘉焯¹, 罗珊珊¹, 王勋¹, 陆家凤¹, 卞卡^{2,3}, 可燕^{1,2*}

(1. 上海中医药大学教学实验中心, 上海 201203; 2. 上海高校一氧化氮与炎症医学研究院, 上海 201203; 3. 美国德克萨斯大学休斯顿医学院综合生物及药理学系, 德克萨斯大学分子医学研究所, 休斯顿 TX 77030)

[摘要] **目的:**探讨自发性高血压大鼠(SHR)高血压发展进程中,地黄饮子对其血管内皮功能的修复情况及作用机制研究。**方法:**54只雄性SHR随机分为3组:模型组、地黄饮子组和卡托普利组,7~24周龄ig地黄饮子(生药 $15.9\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)和卡托普利($3.375\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),停药观察至32周龄。18,24,32周龄时分别颈动脉插管测定大鼠血压值,血管等长张力实验检测离体肠系膜上动脉乙酰胆碱(Ach)依赖性舒张功能;Griess法检测血清 NO_2^- 水平;实时荧光定量PCR(Real-time PCR)检测动脉组织白介素-1(IL-1),白介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和iNOS mRNA的表达。**结果:**地黄饮子降低SHR 18周龄血压,增加18,24周龄肠系膜上动脉Ach依赖性舒张功能和血清 NO_2^- 含量,显著降低动脉组织IL-1,IL-6,TNF- α 和iNOS mRNA表达;卡托普利降压作用优于地黄饮子,停药后作用消失,无改善肠系膜上动脉Ach依赖性舒张功能作用,增加血清24周龄 NO_2^- 水平和动脉组织IL-1,IL-6 mRNA表达的同时降低TNF- α 和iNOS表达。**结论:**地黄饮子能显著改善SHR肠系膜上动脉内皮功能,表现为较好的抗高血压作用。该作用可能与其抑制IL-1,IL-6,TNF- α 和iNOS表达,改善血管微环境的炎症反应状态有关。

[关键词] 内皮功能障碍;炎症;地黄饮子;卡托普利;自发性高血压大鼠(SHR);实时荧光定量PCR(Real-time PCR)

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2010)14-0110-05

Effect of Dihuang Yinzi on Hypertension Development in Spontaneously Hypertensive Rats: Role of Improving Endothelial Function

WANG Xian-zhen¹, JIANG Jia-ye¹, LUO Shan-shan¹, WANG Xun¹, LU Jia-feng¹, BIAN Ka^{2,3}, KE Yan^{1,2*}

(1. Experiment Center for Teaching and Learning, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. E-institute of Shanghai Universities, Division of Nitric Oxide and Inflammatory Medicine, Shanghai 201203, China; 3. Department of Integrative Biology and Pharmacology, Institute of Molecular Medicine, University of Texas Medical School, Houston, Texas 77030, USA)

[Abstract] **Objective:** To investigate the action mechanism of Dihuang Yinzi on hypertension progress of spontaneously hypertensive rats (SHR), and understand the role of endothelial function recovery by Dihuang Yinzi. **Method:** Fifty-four male SHR were divided into three groups: the control; Dihuang Yinzi treatment; and captopril treatment. Dihuang Yinzi (crude drug $15.9\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) and captopril ($3.375\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) were treated from wk 7 to wk 24 (wk = week) through gavage. The drug effect was observed at wk 18 and wk 24 during the treatments and 8 wk (wk32) after treatment. Experiments including the blood pressure by arterial carotis cannula; the concentration of NO_2^- by Griess; the Ach-dependent relaxation of mesenteric rings by isometric tension change; and the mRNA expressions of IL-1, IL-6, TNF- α and iNOS of aorta tissue by real time PCR. **Result:** Dihuang Yinzi

[收稿日期] 20100510(012)

[基金项目] 国家科技部十一五支撑计划资助项目(2006BA111B08)

[通讯作者] *可燕,副研究员,研究方向:中药活性成分筛选, Tel: 021-51322539, Fax: 021-51322337, E-mail: keyan111@yahoo.com.cn

significantly reduced blood pressure at wk18, and increased Ach-dependent relaxation of mesenteric rings and the NO_2^- concentration in serum at wk18 and wk24. The mRNA expression of IL-1, IL-6, TNF- α and iNOS was markedly inhibited by the herb formula. Although captopril showed stronger anti-hypertensive effect, which could not extended after drug withdraw. In addition, the beta blocker did not enhance Ach-dependent vasodilation. NO_2^- levels in serum and IL-1, IL-6 expression of aorta tissue were increased by captopril, while iNOS and TNF- α were inhibited at wk 24. **Conclusion:** Dihuang Yinzi showed anti-hypertensive effect with enhanced endothelium-dependent vasodilation in mesenteric artery and increased NO_2^- concentration in serum. Furthermore, the herb formula also exerted anti-inflammatory effect by decreasing IL-1, IL-6, TNF- α and iNOS expression.

[**Key words**] endothelial dysfunction; inflammation; Dihuang Yinzi; captoril; spontaneously hypertensive rat (SHR); real-time PCR

地黄饮子方源自《圣济名录》^[1],是经典的抗阴阳两虚型高血压病的中药复方。目前的药理研究表明,地黄饮子能显著增加犬心肌缺血模型中一氧化氮(NO)、一氧化氮合成酶(NOS)浓度^[2],降低由 β -淀粉样蛋白引起的钙离子内流^[3]。

内皮功能障碍是高血压发病的重要标志之一,对内皮相关因子的适当调控可在一定程度上改善高血压症状^[4]。本课题前期研究表明,自发性高血压大鼠(SHR)模型在其高血压进程中,肠系膜上动脉的内皮功能发生损伤,且呈年龄越大损伤越严重的趋势^[5],卡托普利能显著降低SHR血压,但对肠系膜上动脉的内皮功能无修复作用。基于此,本实验对中药地黄饮子和卡托普利在改善SHR不同类型血管内皮功能方面进行比较研究。

1 材料

1.1 动物 清洁级雄性SHR和WKY均购于上海斯莱克实验动物有限责任公司,合格证号SCXK(沪)2007-0005。

1.2 药物、试剂及仪器 地黄饮子(熟地黄12g,巴戟天、山茱萸、石斛、肉苁蓉、附子、五味子、官桂、白茯苓、麦门冬、菖蒲、远志各15g)由上海康桥饮片厂提供,经上海中医药大学可燕副教授鉴定为药典规定品种。水提浓缩至每毫升含生药1.59g。卡托普利由中美上海施贵宝制药有限公司提供(批号0809031)。

乙酰胆碱(Acetylcholine, Ach), Phenylephrine (PE), Forskolin (FSK)均购于Sigma公司,NaCl等无机试剂均为国产分析纯。RT试剂盒(BioDev RT-PCR kit, MBI, 立陶宛, Lot 00038389), 实时荧光定量试剂盒(Real Master Mix, 天根生化科技有限公司, Lot#18223)。

ALC无创鼠尾动脉血压测定系统(上海奥尔科特生物科技有限公司), PowerLab八通道多功能生理记录仪(AD Instruments公司, 澳大利亚), SPECTRAMAX 190连续波长酶标仪(Molecular Devices, 德国), PowerLab血管功能测定系统(AD Instruments公司, 澳大利亚), PCR扩增仪(Biometra公司, 德国), Rotor-6000(基因有限公司, 中国)。

2 方法

2.1 动物分组及给药处理 54只6周龄SHR, 随机分为模型组、卡托普利组和地黄饮子组, 适应环境1周后分别ig蒸馏水、卡托普利(蒸馏水溶解, $3.375 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)和地黄饮子(汤剂, 生药 $15.9 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)至24周龄, 地黄饮子给药量按照人和大鼠的剂量关系换算, 停药后继续观察至32周龄。18只对应周龄的WKY做空白对照。各组18, 24, 32周龄时各处理1批($n=6$)。

2.2 血压测定 大鼠给药及停药期间, 用无创鼠尾动脉血压测定系统实时监测血压变化。18, 24, 32周龄处理之前再用颈动脉插管法测定血压。

2.3 离体肠系膜上动脉舒张功能实验 各组大鼠18, 24, 32周龄处死后, 分离肠系膜上动脉置 Krebs-Henseleit (K-H) 工作液 ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$: NaCl 118, KCl 4.7, KH_2PO_4 1.2, MgCl_2 1.2, NaHCO_3 25, CaCl_2 2.5, Glucose 11, pH7.4) 中, 清除血管周围组织后, 将肠系膜上动脉剪成3mm左右的血管环。挑选长度相当的两条分别置于5mL体积37℃恒温浴槽内, 槽内不断充入95% O_2 和5% CO_2 的混合气体。血管环一端固定于槽底, 另一端连接张力换能器, 给予血管环1.5g的静息拉力, 20min换液1次平衡60min。60 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的KCl预收缩2次后加入 $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度的PE收缩, 待血管拉力达到坪值后, 加入梯

度浓度的 Ach (10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} mol·L⁻¹), 观察血管随 Ach 加入的舒张情况。以 FSK 10^{-6} mol·L⁻¹ 的舒张程度作为 100% 舒张, 根据 Ach 10^{-5} mol·L⁻¹ 浓度的舒张度比较各给药组与空白组的舒张性差异, 判断内皮功能。

2.4 Griess 法测定血清 NO₂⁻ 浓度 大鼠戊巴比妥钠 (40 mg·kg⁻¹) 麻醉后, 腹主动脉取血约 10 mL, 3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 取上清液即为血清, -80℃ 保存备用。取样品 0.4 mL, 加入 0.1 mL Griess 试剂反应 10 min 后, 540 nm 波长处测定吸光度 A。结果用 μmol·L⁻¹ 表示。Griess 试剂由 1% 的磺胺和 0.1% 的奈乙炔二胺二盐酸盐等体积混合而成。

2.5 Real-time PCR 大鼠动脉组织约 50 mg, 加入 1 mL Trizol 试剂提取 RNA, 所用 RNA 的 A₂₆₀/A₂₈₀ 均在 1.8 ~ 2.0 之间。使用 BioDev RT-PCRkit 进行模板 cDNA 合成, 条件为 42℃ 2 h, 95℃ 5 min, RT 产物置 -20℃ 保存。根据 GenBank 中 β-actin, IL-1, IL-6, TNF-α, 和 iNOS 的基因序列设计相应引物, 分别为 β-actin 上游: 5'-AGA TGA CCC AGA TCA TGT TTG AGA-3', 下游: 5'-ACC AGA GGC ATA CAG GGA CAA-3'; IL-1 上游: 5'-CAC CTC TCA AGC AGA GCA CAG-3', 下游: 5'-GGG TTC CAT GGT GAA GTC AAC-3'; IL-6 上游: 5'-TCC TAC CCC AAC TTC CAA TGC TC-3', 下游: 5'-TTG GAT GGT CTT GGT CCT TAG CC-3'; TNF-α 上游: 5'-CCA GGA GAA AGT CAG CCT CCT-3', 5'-TCA TAC CAG GGC TTG AGC TCA-3'; iNOS 上游: 5'-ATC CCG AAA CGC TAC ACTT-3', 下游: 5'-CGG CTG GAC TTC TCA CTC-3' 实时荧光定量 PCR 过程根据试剂盒说明进行。反应条件为: 95℃ 预变性 15 min, 1 个循环; 95℃ 15 s, 60℃ 20 s, 72℃ 30 s。40 个循环, 绘制溶解曲线。实时定量 PCR 结果由荧光定量分析仪自动采

集给出目的基因和对照基因的 Ct 值, 参照文献将 Ct 值转化为相对倍数, 基因表达量采用实验组/对照组 = 2^{-ΔΔCt} 进行计算, 其中 ΔΔCt = (Ct 目的 - Ct 对照)_{实验} - (Ct 目的 - Ct 对照)_{对照}。扩增的 PCR 产物同时进行琼脂糖凝胶电泳对产物进行确定分析。

2.6 数据处理 数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, SPSS 11.0 软件组间 t 检验统计分析。P < 0.05 有统计学意义。

3 结果

3.1 地黄饮子对 SHR 血压的影响 整个实验期间, 无创鼠尾动脉血压测定系统实时监测大鼠血压变化。18, 24 和 32 周龄处理时颈动脉插管测定血压结果如表 1。结果显示卡托普利显著降低 SHR 血压 (P < 0.01, 18, 24 周龄), 地黄饮子显著降低 18 周龄 SHR 血压 (P < 0.05), 24 周龄时与 SHR 空白无显著差异, 停药后两者降压作用均消失。

表 1 地黄饮子对不同周龄 SHR 血压的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$) mmHg

组别	剂量 /g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	18 周龄	24 周龄	32 周龄
空白	-	114.24 ± 19.42 ²⁾	117.08 ± 19.09 ²⁾	91.57 ± 15.82 ²⁾
模型	-	209.17 ± 5.00	210.54 ± 11.30	205.48 ± 17.51
卡托普利	3.375	156.55 ± 36.07 ²⁾	186.99 ± 8.00 ²⁾	196.42 ± 19.35
地黄饮子	15.9	174.11 ± 12.65 ¹⁾	203.11 ± 10.20	197.89 ± 11.12

注: 与同周龄模型组比较¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01 (表 2 ~ 4 同)。

3.2 地黄饮子对 SHR 离体肠系膜上动脉舒张功能的影响 18 周龄时地黄饮子组肠系膜上动脉 Ach 最高浓度时的舒张度与 SHR 空白组比较无显著差异 (图 1 A), 24 周龄时显著增高 (图 1 B), 32 周龄 (停药 8 周后) 时又显著低于 SHR 空白 (图 1 C), 说明地黄饮子能显著改善 SHR 肠系膜上动脉的内皮功能, 但伴有停药后恶化的情况。卡托普利在 18, 24, 32 周龄 3 个时间点对 SHR 肠系膜上动脉的舒张功能均无显著改变作用 (图 1)。

3.3 地黄饮子对血清 NO₂⁻ 浓度的影响 18, 24, 32 周龄 SHR 血清 NO₂⁻ 浓度显著高于 WKY; 地黄饮子

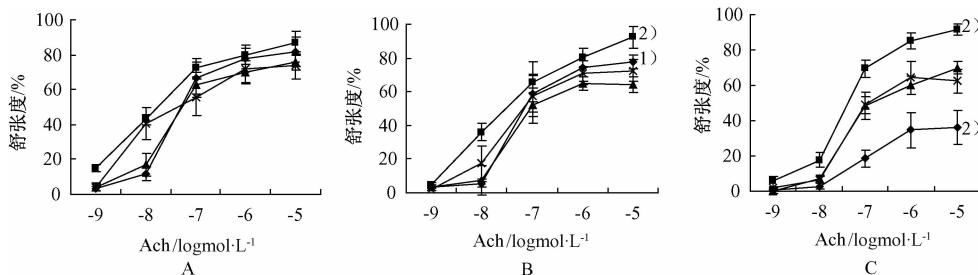


图 1 地黄饮子对 18(A), 24(B) 和 32(C) 周龄各组肠系膜上动脉 Ach 依赖性血管舒张功能的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

—■—空白组; —▲—模型组; —×—卡托普利 3.375 g·kg⁻¹·d⁻¹; —◆—地黄饮子 15.9 g·kg⁻¹·d⁻¹

和卡托普利均能显著升高 SHR 血清 NO₂⁻ 水平,停药后两者作用消失。见表 2。

表 2 地黄饮子对血清 NO₂⁻ 浓度的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	血清 NO ₂ ⁻ /μmol·L ⁻¹		
		18 周龄	24 周龄	32 周龄
空白	-	1.290 ± 0.134 ¹⁾	1.133 ± 0.061 ²⁾	1.212 ± 0.193 ¹⁾
模型	-	1.655 ± 0.085	1.600 ± 0.086	1.779 ± 0.081
卡托普利	3.375	1.748 ± 0.046	2.749 ± 0.024 ²⁾	1.427 ± 0.162
地黄饮子	15.9	2.472 ± 0.134 ¹⁾	3.656 ± 0.061 ²⁾	1.533 ± 0.193

3.4 地黄饮子对动脉组织炎症因子基因表达的影响

表 3 地黄饮子对 IL-1, IL-6, 基因表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	IL-1 mRNA 表达/ct			IL-6 mRNA 表达/ct		
		18 周龄	24 周龄	32 周龄	18 周龄	24 周龄	32 周龄
空白	-	0.293 ± 0.051 ²⁾	0.677 ± 0.055 ²⁾	1.408 ± 0.020 ²⁾	0.284 ± 0.072 ²⁾	0.826 ± 0.077 ²⁾	1.057 ± 0.010 ²⁾
模型	-	0.458 ± 0.052	1.562 ± 0.130	3.623 ± 0.325	0.642 ± 0.073	2.260 ± 0.445	2.055 ± 0.355
卡托普利	3.375	0.487 ± 0.018	2.360 ± 0.163 ²⁾	0.595 ± 0.049 ²⁾	0.773 ± 0.104	4.906 ± 0.261 ²⁾	0.520 ± 0.020 ²⁾
地黄饮子	15.9	0.306 ± 0.022 ¹⁾	0.748 ± 0.014 ²⁾	2.246 ± 0.070 ²⁾	0.674 ± 0.033	1.366 ± 0.195 ²⁾	1.223 ± 0.044 ²⁾

表 4 地黄饮子对动脉组织中 TNF-α, iNOS 基因表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	TNF-α mRNA 表达/ct			iNOS mRNA 表达/ct		
		18 周龄	24 周龄	32 周龄	18 周龄	24 周龄	32 周龄
空白	-	0.1803 ± 0.010 ²⁾	0.3005 ± 0.032 ²⁾	0.9483 ± 0.010 ²⁾	0.284 ± 0.003 ²⁾	1.684 ± 0.333 ²⁾	1.292 ± 0.269 ²⁾
模型	-	0.3680 ± 0.065	0.5883 ± 0.031	2.0056 ± 0.330	0.642 ± 0.014	4.084 ± 0.049	3.311 ± 0.401
卡托普利	3.375	0.3093 ± 0.027	0.2400 ± 0.035 ²⁾	0.3221 ± 0.034 ²⁾	0.773 ± 0.034	1.363 ± 0.158 ²⁾	0.341 ± 0.023 ²⁾
地黄饮子	15.9	0.1711 ± 0.014 ¹⁾	0.3897 ± 0.012 ²⁾	1.0981 ± 0.065 ²⁾	0.674 ± 0.008	0.812 ± 0.067 ²⁾	1.502 ± 0.366 ²⁾

4 讨论

血管内皮功能障碍是高血压等心血管疾病发病的重要机制之一。大量研究表明 SHR 机体内普遍存在血管内皮功能障碍,且呈年龄越大病变越严重的趋势^[6],主要表现在 Ach 浓度依赖性舒张功能的降低^[7]。本实验发现地黄饮子直接降压作用不如卡托普利,但其能显著改善 SHR 肠系膜上动脉的内皮功能。提示中西药在降低血压方面可能具有不同的作用机制,改善内皮功能可能是地黄饮子干预高血压疾病的机制之一。本研究也显示了中西药在改善内皮功能和控制血压方面的不同优势,为临床中西药联合使用、优势互补治疗内皮功能障碍性疾病提供思路。

实验还发现,地黄饮子组停药后肠系膜上动脉的舒张度大幅降低,甚至低于 SHR 空白组,内皮功能显示反弹性恶化,而卡托普利虽然不能改善内皮功能,停药后也未导致其功能恶化。本研究首次观察到中药停药后导致内皮功能恶化的现象,其具体

由以上结果可知,18,24 和 32 周龄时 SHR 动脉组织 IL-1 和 IL-6, TNF-α 和 iNOS(表 4)的 mRNA 表达均高于 WKY,且呈年龄越大,表达越多的趋势。地黄饮子能显著抑制 18 和 24 周龄该四种炎症因子 mRNA 的表达,停药后作用仍能维持。卡托普利组 18 周龄时炎症因子的 mRNA 表达与 SHR 空白组比较无差异,24 周龄时 TNF-α 和 iNOS 表达显著降低,但此时 IL-1 和 IL-6 表达显著升高,停药后各因子表达均显著低于 SHR。提示地黄饮子抑制动脉组织炎症因子表达的作用优于卡托普利。

机制如何,相应的临床不同给药周期症状的改善和停药的反弹情况,还需要进一步研究。

NO 本身是一个活跃的反应性分子,机体炎症状态下产生的大量 NO 与超氧阴离子(O₂⁻·)结合,生成过氧化亚硝酸根(ONOO⁻),对 ONOO⁻的检测可在一定程度上反映微环境内 NO 水平。但是 ONOO⁻是一种强氧化剂,极易诱导机体氧化应激和蛋白硝基化。因此在 SHR 病理状态下的血清 ONOO⁻水平到底是反映了 NO 含量或者内皮功能,还是更趋向于反映机体的炎症状态还需商榷。本实验结果显示,SHR 血清 NO₂⁻ 含量显著高于 WKY,与文献报道相符^[8],但两给药组血清 NO₂⁻ 均升高,与血管内皮功能结果无显著相关性。因此 SHR 病理状态下的血清 NO₂⁻ 水平究竟能不能作为评价内皮功能变化的直接标准还有待于研究。

炎症和氧化应激是血管微环境平衡失调和内皮功能障碍发生的重要原因^[9]。本实验研究发现,地黄饮子显著抑制动脉组织 IL-1, IL-6, TNF-α 和 iNOS

的 mRNA 表达,而卡托普利抑制 TNF- α , iNOS 表达的同时增加了 IL-1 和 IL-6 的表达。提示与地黄饮子相比,卡托普利反而加重了血管的炎症反应,该炎症反应加重作用可能导致其不能改善血管内皮功能。推测地黄饮子对 SHR 血管内皮功能的修复作用可能与其改善微环境炎症状态有关。

高血压病是典型的复杂性疾病,病理过程涉及免疫、内分泌、代谢、神经和炎症等多个方面,同时,在中医理论指导下的中药复方辨证治疗疑难疾病的应用本身就是一个复杂的过程。因此,中药复方改善 SHR 高血压进程中内皮功能作用机制的探讨也将是一个复杂的系统过程。本实验显示了地黄饮子改善 SHR 内皮功能方面的整体优势和卡托普利降压的突出作用,为临床合理用药,中西药联合治疗提供了重要依据。但是,中药对内皮功能的修复究竟是作用于哪些靶点,有无其他信号途径的参与以及相关动态机制如何,还需要更深入研究。

[参考文献]

[1] 何德山. 地黄饮子探源[J]. 江西中医药, 2003, 4 (3/4):31.
[2] 罗陆一, 冯润芬, 杨焕斌. 地黄饮子对犬心肌缺血模型 NO、NOS 的影响[J]. 中国中医药科技, 2005, 12(5):

287.

[3] 何秀丽, 孙海龙, 周妍妍, 等. 地黄饮子含药脑脊液对受损 PC12 细胞钙离子内流的影响[J]. 中医药信息, 2009, 26(2):52.
[4] Vanhoutte P M. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis[J]. Circ J, 2009, 73 (4):595.
[5] 王现珍, 蒋嘉焯, 陆家凤, 等. SHR 高血压进程中不同类型血管内皮功能损伤及药物修复研究[J]. 中国药理学通报, 2010, 26(2):163.
[6] Limas C, Westrum B, Limas C J. The evolution of vascular changes in the spontaneously hypertensive rat [J]. Am J Pathol, 1980, 98(2):357.
[7] Paul M Vanhoutte, Michel Feletou, Stefano Taddei. Endothelium-dependent contractions in hypertension[J]. Br J Pharmacol, 2005, 144(4):449.
[8] Nava E, Noll G, Lüscher T F. Increased activity of constitutive nitric oxide synthase in cardiac endothelium in spontaneous hypertension[J]. Circulation, 1995, 91 (9):2310.
[9] Hiratal Y, Nagata D, Suzuki E, et al. Diagnosis and treatment of endothelial dysfunction in cardiovascular disease[J]. Int Heart J, 2010, 51(1):1.

[责任编辑 聂淑琴]