

Adipophilin 介导脂质蓄积及炎症反应的研究进展

陶媛, 郭东铭 综述, 袁中华 审校

(南华大学心血管病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] Adipophilin; 脂滴; 脂质蓄积; 炎症反应; 动脉粥样硬化

[摘要] 脂质蓄积与炎症反应在动脉粥样硬化中发挥关键作用,两者相互促进,相互影响。而 Adipophilin 作为胞浆脂滴的一种不完全包被蛋白,不仅可以作为动脉粥样硬化脂质蓄积的一种标记物,而且能够促进脂质蓄积、抑制细胞内胆固醇外流,并介导 TNF- α 、MCP-1 和 IL-6 等炎症介质分泌,其表达受核受体、脂肪酸、修饰脂蛋白、激素类物质等多种因素的调控。本文就 Adipophilin 在脂质蓄积与炎症反应中的作用及其调控做一简要综述,为通过调控 Adipophilin 防治动脉粥样硬化提供新的思路。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Adipophilin Mediated Lipid Accumulation and Inflammation Reaction Research Progress

TAO Yuan, GUO Dong-Ming, and YUAN Zhong-Hua

(Institute of Cardiovascular Disease, Key Laboratory of Arteriosclerosis of Hunan Province, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Adipophilin; Lipid Droplets; Lipid Accumulation; Inflammation Reaction; Atherosclerosis

[ABSTRACT] Lipid accumulation and inflammatory reaction play a key role in the process of atherosclerosis, which promote and influence each other. The Adipophilin as cytoplasmic lipid droplets of imperfect-coating protein, not only can be used as a marker of atherosclerotic lipid accumulation, but also can promote lipid accumulation, and inhibit the efflux of intracellular cholesterol, and mediate the secretion of some inflammatory mediators, such as TNF- α , MCP-1 and IL-6, and its expression is regulated by various factors, like the nuclear receptors, fatty acid, modified lipoprotein and hormone-like substance. The purpose of this paper is to make an overview of how Adipophilin plays a role in lipid accumulation and inflammatory response in order to help find a new thought about preventing Atherosclerosis through regulating.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)发病率正逐年升高,已成为当前亟待解决的首要健康问题^[1]。As 的发病过程十分复杂,其核心环节是泡沫细胞(来源于单核-巨噬细胞或血管平滑肌细胞)形成和血管壁炎症反应,两者相互促进,恶性循环。一方面,富含脂质的脂蛋白,例如,低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL),在血管壁被氧化修饰后,极易被巨噬细胞或平滑肌细胞摄取,导致细胞内胆固醇酯大量蓄积,进一步形成泡沫细胞,同时,释放肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemotactic protein-1,

MCP-1)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素 6(interleukin-6 IL-6)和干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)等炎症介质。释放的炎症介质,又加速炎性细胞浸润和细胞内胆固醇蓄积,激活并释放更多炎症因子^[2]。因此,如何减少细胞内胆固醇蓄积和炎症反应,防止泡沫细胞形成和血管壁炎症反应成为防治 As 的关键。

在泡沫细胞中,蓄积脂质主要以脂滴形式储存于胞浆中,Adipophilin(adipose differentiation-related protein, ADRP)是脂滴外周含量最高的一种不完全包被蛋白。新近研究发现,Adipophilin不仅可以作

[收稿日期] 2012-11-05

[基金项目] 国家自然科学基金(No30971268);教育部留学回国人员科研启动基金(教外司留[2008]89号)

[作者简介] 陶媛,硕士研究生,研究方向为泡沫细胞形成的分子机制。郭东铭,硕士研究生,研究方向为泡沫细胞形成的分子机制。通讯作者袁中华,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向为泡沫细胞形成的分子机制, E-mail 为 yzh555@163.com。

为动脉粥样硬化脂质蓄积的一种标记物,而且还能促进脂质蓄积、抑制胆固醇的外流,并介导 TNF- α 、MCP-1 和 IL-6 等炎症介质的分泌,其表达受核受体、脂肪酸、修饰的脂蛋白、激素类物质等的调控^[1,2]。本文就 Adipophilin 在脂质蓄积与炎症反应中的作用及其调控做一简要综述,为通过调控 Adipophilin 防治 As 提供新的思路。

1 Adipophilin 的结构及分布

人 Adipophilin 基因位于 9 号染色体上,基因总长 5 003 bp,启动子区长 2 395 bp,共编码 437 个氨基酸,其全长 ORF cDNA 克隆为 1 314 bp,mRNA 为 2 010 nt^[3]。小鼠 Adipophilin 定位于 4 号染色体上,全长 14 kb,有 8 个外显子(50 到 696 bp 之间)和 7 个内含子(87 bp 到 4.3 kb 之间),编码 425 个氨基酸^[4,5]。在 Adipophilin 基因启动子区发现 5 个 SNP 位点,编码区 10 个 SNP 位点,临近剪切位点的内含子区发现 6 个 SNP 位点^[6]。SNP 位点的发现与动脉粥样硬化易感基因定位有关,这些研究结果为探讨动脉粥样硬化病因提供了新的切入点。

作为脂滴的一个不完全包被蛋白,Adipophilin 广泛分布于巨噬细胞、内皮细胞、成纤维细胞、脂肪细胞、肌细胞和上皮细胞等于多种细胞株^[7]。Adipophilin 还表达于多种恶性组织的细胞中如乳腺癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、肾细胞瘤等^[8],然而在人类的机体组织中,Adipophilin 表达却仅局限于某些细胞中,如动脉粥样硬化斑块区的巨噬细胞、乳腺上皮细胞、酒精性肝硬化的脂肪变细胞等^[7]。在细胞内,Adipophilin 主要分布于脂滴外周^[9,10],脂肪细胞和巨噬细胞浆中和疏水中性脂核中也存在 Adipophilin 表达^[11,12]。在细胞荷脂时,Adipophilin 大量聚集于胞浆中^[13],提示 Adipophilin 是一个新的脂质蓄积标记物,并参与脂滴形成与蓄积、长链脂肪酸摄取和乳脂的分泌。

2 Adipophilin 的表达调控

过氧化物酶体增殖物激活型受体(peroxisome proliferator activated receptor, PPARs)属于核受体超家族,是动脉粥样硬化、脂质、葡萄糖和能量动态平衡的重要调节因子,具有抗炎和抗动脉粥样硬化作用^[14]。长链脂肪酸可作为 PPAR γ 的激动剂,直接

与 PPAR γ 特异性结合或通过 PKC 途径,以时间和剂量依赖性方式促进 Adipophilin 表达^[15]。本课题组研究显示,蛋白激酶 C(Protein kinase C, PKC)活性改变可影响 Adipophilin 表达及其介导脂质蓄积^[16]。氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)乙酰化低密度脂蛋白(ac-LDL)和酶修饰低密度脂蛋白(E-LDL)等修饰性低密度脂蛋白,可以不同程度地诱导单核巨噬细胞内 Adipophilin 表达促进脂质蓄积^[17-19]。在小鼠 RAW264.7 巨噬细胞中 ox-LDL 活化 ERK1/2,抑制 ERK1/2 活性可以抑制 ox-LDL 诱导 Adipophilin 和 PPAR γ 的表达,并进一步抑制细胞内脂质蓄积^[19]。在 THP-1 巨噬细胞中,ac-LDL 在荷脂状态下高表达 Adipophilin,细胞中甘油三酯和胆固醇明显升高,利用 Adipophilin siRNA 技术甘油三酯和胆固醇蓄积明显下降。E-LDL 是单核巨噬细胞脂质蓄积和泡沫细胞形成的最强激动剂,它可能是一种更类似于沉积在动脉粥样硬化病变区的 LDL 颗粒,说明 E-LDL 对 Adipophilin 的调控可能具有更为重要的作用^[19]。

胰岛素、去甲肾上腺素、催乳素、表皮生长因子等激素类物质均可上调 Adipophilin 表达^[20],PI-3K 抑制剂 wortmannin 和 LY294002 可抑制细胞内 Adipophilin 表达,厚朴酚和塞来昔布同样可下调 Adipophilin 表达^[21]。一些应激状态可调控 Adipophilin 的表达,如高脂饮食、缺氧、细胞死亡、高强度的耐性实验等^[22,23],但具体机制仍不是很清楚。

3 Adipophilin 与脂质代谢

3.1 Adipophilin 促进脂质蓄积

Adipophilin 被认为是细胞脂质蓄积的标志物。它与脂质蓄积,脂滴形成中甘油三酯酶的活性及细胞内脂质流出相关。最近有报道显示 Adipophilin 通过调节巨噬细胞源性泡沫细胞的脂滴形成、生长及功能控制动脉粥样硬化发展。采用 ox-LDL、ac-LDL 或 E-LDL 与巨噬细胞孵育后,细胞内 Adipophilin 表达显著增高,甘油三酯和胆固醇脂含量明显增加^[17-19]。相反,采用 RNAi 技术或反义寡核苷酸技术抑制 Adipophilin 表达后,细胞脂质蓄积明显减少^[3,17]。这些现象更进一步证明 Adipophilin 是脂质蓄积的标记物,并可在多种细胞和组织中表达。但奇怪的是,Adipophilin 过表达或低表达既不改变与脂质外流相关基因(如 ABCA1 和 apoE)的表达,也不改变与脂质摄入相关基因(如 SR-B1、SR-A 和

CD36)的表达,且 Adipophilin 诱导脂质蓄积并不依赖于过氧化物酶体增殖物激活型受体 γ (PPAR γ) 等其他生脂基因。这些研究提示,Adipophilin 促进细胞脂质蓄积和脂滴形成的机制比较复杂,其具体分子机制尚待进一步阐述。本课题组实验结果显示,Adipophilin 在脂质蓄积中的作用与细胞内胆固醇代谢关键酶酰基 CoA 胆固醇酰基转移酶 (ACAT) 呈正相关,Adipophilin 可能是通过促进 ACAT 表达影响细胞内脂质蓄积,这为研究 Adipophilin 调控脂质蓄积的作用机制提供了一个新的线索^[24]

3.2 Adipophilin 与脂肪酸转运

Adipophilin 可作为游离脂肪酸的转运体。在高表达 Adipophilin 的 COS-7 细胞中其表达明显增加,长链脂肪酸摄取以时间和剂量依赖性增加^[25]。表明 Adipophilin 可能为可饱和性长链脂肪酸转运元件,调节长链脂肪酸表达。在生理状态下,Adipophilin 对脂肪酸具有高亲和性,可富集脂滴表面非酯化脂肪酸,并将其转化为脂酰基 CoA 以供细胞利用,Adipophilin 可能参与将脂肪酸从细胞外转运到脂滴的过程,并具有特异性和选择性^[26,27]。在人类滋养细胞中,胰岛素和脂肪酸增加了 Adipophilin 表达并促进了脂肪酸的形成^[28]。在前脂肪细胞中,发现 α -亚麻酸和二十碳五烯酸诱导 Adipophilin mRNA 和蛋白的表达,而单核细胞系中促进 Adipophilin 对脂肪酸转运分子的表达。

4 Adipophilin 与炎症的关系

Adipophilin 是 PAT 家族中的成员,它在 As 脂质蓄积和炎症中都扮演着重要角色。近几年许多研究者发现炎症在 As 的发生发展中起着举足轻重的作用,它能将一个稳定斑块改变为一个不稳定斑块。最新研究指出在雌雄大鼠体中 Adipophilin 通过高脂饮食调节促进肥胖发生,同时 Adipophilin 缺乏可以防止肥胖相关脂肪组织炎症疾病和脂肪肝发生^[29]。酒精性肝病从酒精变性,炎症,纤维化和肝硬化进展过程中始终伴随有 Adipophilin 表达^[30]。也有研究指出,Adipophilin 在人非酒精性肝硬化和单纯性脂肪肝边缘脂滴中发现了 Adipophilin 表达明显增高同时促进炎症因子表达^[31]。在肝细胞中,Adipophilin 不仅能够使脂滴增加,还与炎症和纤维化呈正相关,提示 Adipophilin 不仅在巨噬细胞中对炎症因子有调控作用,在肝细胞中也有一定作用^[31]。在人主动脉外膜成纤维细胞中,利用 LPS 刺

激 TLR4 受体激活了下游 NF- κ B 这一通路使 Adipophilin 脂质蓄积增加了 3.5 倍,同时利用 ELISA 方法检测发现炎症因子 MCP-1 的表达水平显著增高^[32],而 MCP-1 可以募集单核细胞和促进泡沫细胞的形成。过度训练的大鼠体内脂肪组织中 perilipin 和激素敏感性脂肪酶 (HSL) 通过 TLR4 和 NF- κ Bp65 这条通路使 IL-6 和 IL-10 蛋白浓度显著增加^[33]。在肥胖等代谢类疾病中,人类和啮齿类动物巨噬细胞浸润形成脂肪组织炎症病灶是一个特征性表现。有研究表明,在小鼠体中双侧附睾皮下脂肪组织增加 Adipophilin 表达促进了炎症因子形成^[29]。提示 Adipophilin 在 As、脂肪肝、肥胖等疾病中不同组织和细胞蓄积脂质的同时促进炎症因子表达明显增高,而 Adipophilin 缺失可使炎症因子表达明显下降,这可能为 As 的机制研究提供了一个新的方向。

研究发现,修饰后脂蛋白、蛋白激酶、促炎症因子等可以促进 Adipophilin 对炎症因子表达,进而加速了 As 发生和发展。As 病变加速发展是通过修饰后脂蛋白和动脉内膜中巨噬细胞被激活,促使相关细胞分泌大量炎症因子而引起。在 THP-1 巨噬细胞中促炎因子 (LPS、IL-1 β 、TNF- α 和 IFN- γ) 对 Adipophilin 表达并没有作用^[17],但 ox-LDL 和 ac-LDL 诱导 Adipophilin 可以促进炎症因子表达增高^[1]。最近一项研究显示,Adipophilin 与单核细胞活化炎症状态相关。Chen 等^[1]采用 siRNA 技术在 THP-1 巨噬细胞中干扰 Adipophilin 表达后,发现 TNF- α 、MCP-1 和 IL-6 等炎症介质分泌明显减少,而采用转染技术过表达 Adipophilin 后,这些炎症介质明显增加,提示在 As 发生中巨噬细胞中 Adipophilin 具有加速炎症介质分泌的作用,它可能是联系脂质蓄积与炎症介质分泌的关键因子,但 Adipophilin 介导炎症介质分泌机制仍不是很清楚。

研究表明,低水平 HDLC 伴随着大量炎症细胞激活,Adipophilin 表达也明显上升^[2],同时,脂多糖 (LPS) 可通过 JNK 和 p38MAPK 途径激活 Adipophilin 表达,进而促进小神经胶质中炎症表达^[34]。本课题组研究显示,ox-LDL 以时间依赖方式活化 Adipophilin 表达,同时伴有 ERK1/2 表达上调,而细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 活化常常导致核转录因子激活蛋白-1 (AP-1) 等活化,从而引起 IL-2、IL-6、IL-8、TNF- α 等多种炎症因子分泌,提示 Adipophilin 可能通过 ERK1/2-AP-1 信号通路影响炎症介质分泌。尽管 Adipophilin 与炎症因子表达的调控机制虽然不十分明确,但对 As 发病机制及自然免

疫机制的研究提供了一个新的线索。

5 展 望

就目前研究来看, Adipophilin 不仅可以作为动脉粥样硬化脂质蓄积的一种临床标记物, 而且可以促进脂质蓄积、抑制胆固醇外流, 并介导 TNF- α 、MCP-1 和 IL-6 等炎症介质分泌, 在多种代谢性疾病如动脉粥样硬化、脂肪肝和肥胖等都发挥了重要作用。但是 Adipophilin 在脂质蓄积和炎症介质分泌中确切作用机制还不是很清楚, 其表达调控也受多种因素影响, 因而有必要对其进行深入而全面的研究。此外, Adipophilin 基因敲除动物实验结果表明, 敲除 Adipophilin 可以减轻脂肪肝的产生, 这为研究 Adipophilin 在动脉硬化性心脑血管疾病中作用机制提供了一个新的手段。随着分子生物学研究技术的发展, 相信通过全面了解 Adipophilin 分子生物学特性、在动脉粥样硬化脂质蓄积和炎症介质分泌过程中的作用, 可以为动脉硬化性疾病预防及治疗提供新的切入点。

[参考文献]

[1] Chen FL, Yang ZH, Wang XC, et al. Adipophilin affects the expression of TNF-alpha, MCP-1, and IL-6 in THP-1 macrophages[J]. *Mol Cell Biochem*, 2010, 337(1-2): 193-199.

[2] Sarov-Blat L, Kiss RS, Haidar B, et al. Predominance of a proinflammatory phenotype in monocyte-derived macrophages from subjects with low plasma HDL-cholesterol[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(5): 1115-1122.

[3] Bildirici I, Roh CR, Schaiff WT, et al. The lipid droplet-associated protein adipophilin is expressed in human trophoblasts and is regulated by peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma/retinoid X receptor[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(12): 6056-6062.

[4] Jiang HP, Serrero G. Isolation and characterization of a full-length cDNA coding for an adipose differentiation-related protein[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89(17): 7856-860.

[5] Eisinger DP, Serrero G. Structure of the gene encoding mouse adipose differentiation-related protein (ADRP)[J]. *Genomics*, 1993, 16(3): 638-644.

[6] 吴刚, 李果, 骆天红, 等. 华东地区汉族脂肪分化相关蛋白基因 SNP 的研究[J]. *上海第二医科大学学报*, 2003, (04): 294-296; 304.

[7] Heid HW, Moll R, Schwetlick I, et al. Adipophilin is a

specific marker of lipid accumulation in diverse cell types and diseases [J]. *Cell Tissue Res*, 1998, 294(2): 309-321.

[8] Miura S, Gan JW, Brzostowski J, et al. Functional conservation for lipid storage droplet association among Perilipin, ADRP, and TIP47 (PAT)-related proteins in mammals, *Drosophila*, and *Dictyostelium* [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(35): 32253-257.

[9] Nakamura N, Fujimoto T. Adipose differentiation-related protein has two independent domains for targeting to lipid droplets [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 306(2): 333-338.

[10] Targett-Adams P, Chambers D, Gledhill S, et al. Live cell analysis and targeting of the lipid droplet-binding adipocyte differentiation-related protein [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(18): 15998-16007.

[11] Robenek H, Robenek MJ, Buers I, et al. Lipid droplets gain PAT family proteins by interaction with specialized plasma membrane domains [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(28): 26330-338.

[12] Robenek H, Robenek MJ, Troyer D. PAT family proteins pervade lipid droplet cores [J]. *J Lipid Res*, 2005, 46(6): 1331-338.

[13] Chong BM, Reigan P, Mayle-Combs KD, et al. Determinants of adipophilin function in milk lipid formation and secretion [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2011, 22(6): 211-217.

[14] Grasselli E, Voci A, Pesce C, et al. PAT protein mRNA expression in primary rat hepatocytes: Effects of exposure to fatty acids [J]. *Int J Mol Med*, 2010, 25(4): 505-512.

[15] Gao J, Ye H, Serrero G. Stimulation of adipose differentiation related protein (ADRP) expression in adipocyte precursors by long-chain fatty acids [J]. *J Cell Physiol*, 2000, 182(2): 297-302.

[16] Wang ZQ. Effects of PKC activity on lipid-accumulation mediated by adipophilin in THP-1 macrophage [J]. *Progress Biochemistry Biophys*, 2007, (10): 1055-064.

[17] Wang X, Reape TJ, Li X, et al. Induced expression of adipophilin mRNA in human macrophages stimulated with oxidized low-density lipoprotein and in atherosclerotic lesions [J]. *FEBS Lett*, 1999, 462(1-2): 145-150.

[18] Larigauderie G, Furman C, Jaye M, et al. Adipophilin enhances lipid accumulation and prevents lipid efflux from THP-1 macrophages; potential role in atherogenesis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(3): 504-510.

[19] Buechler C, Ritter M, Duong CQ, et al. Adipophilin is a sensitive marker for lipid loading in human blood monocytes [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2001, 1532(1-2):

- 97-104.
- [20] Pauloin A, Chanut E. Prolactin and epidermal growth factor stimulate adipophilin synthesis in HC11 mouse mammary epithelial cells via the PI3-kinase/Akt/mTOR pathway [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1823(5): 987-996.
- [21] Chen JS, Chen YL, Greenberg AS, et al. Magnolol stimulates lipolysis in lipid-laden RAW 264.7 macrophages [J]. *J Cell Biochem*, 2005, 94(5): 1028-037.
- [22] Li X, Ye J, Zhou L, et al. Opposing roles of cell death-inducing DFF45-like effector B and perilipin 2 in controlling hepatic VLDL lipidation [J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(9): 1877-889.
- [23] Shepherd SO, Cocks M, Tipton KD, et al. Preferential utilization of perilipin 2-associated intramuscular triglycerides during 1 h of moderate-intensity endurance-type exercise [J]. *Exp Physiol*, 2012, 97(8): 970-980.
- [24] Yuan ZH. Adipophilin antisense oligonucleotides decreased ACAT activity [J]. *Progress Biochemistry Biophys*, 2004, (10): 930-935.
- [25] Gao J, Serrero G. Adipose differentiation related protein (ADRP) expressed in transfected COS-7 cells selectively stimulates long chain fatty acid uptake [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(24): 16825-830.
- [26] Imamura M, Inoguchi T, Ikuyama S, et al. ADRP stimulates lipid accumulation and lipid droplet formation in murine fibroblasts [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002, 283(4): E775-783.
- [27] Gil-Sanchez A, Demmelmair H, Parrilla JJ, et al. Mechanisms involved in the selective transfer of long chain polyunsaturated Fatty acids to the fetus [J]. *Front Genet*, 2011, 2: 57.
- [28] Elchalal U, Schaiff WT, Smith SD, et al. Insulin and fatty acids regulate the expression of the fat droplet-associated protein adipophilin in primary human trophoblasts [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 193(5): 1716-723.
- [29] McManaman JL, Bales ES, Orlicky DJ, et al. Perilipin-2 null mice are protected against diet-Induced obesity, adipose inflammation and fatty liver disease [J]. *J Lipid Res*, 2013.
- [30] Liu JF, Hou SM, Tsai CH, et al. CCN4 induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in human synovial fibroblasts and promotes monocyte adhesion [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833(5): 966-975.
- [31] Fujii H, Ikura Y, Arimoto J, et al. Expression of perilipin and adipophilin in nonalcoholic fatty liver disease; relevance to oxidative injury and hepatocyte ballooning [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2009, 16(6): 893-901.
- [32] Wang J, Si Y, Wu C, et al. Lipopolysaccharide promotes lipid accumulation in human adventitial fibroblasts via TLR4-NF-kappaB pathway [J]. *Lipids health dis*, 2012, 11: 139.
- [33] Lira FS, Rosa JC, Pimentel GD, et al. Inflammation and adipose tissue: effects of progressive load training in rats [J]. *Lipids health disease*, 2010, 9: 109.
- [34] Khatchadourian A, Bourque SD, Richard VR, et al. Dynamics and regulation of lipid droplet formation in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated microglia [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1821(4): 607-617.

(此文编辑 李小红)