

细胞外囊泡在幽门螺杆菌感染中的研究进展

朱星成 刘容源 黄本林 代娇

作者单位: 655000 云南曲靖, 曲靖市第二人民医院检验科 (朱星成、黄本林)

655000 云南曲靖, 曲靖市妇幼保健院 (刘容源)

655000 云南曲靖, 曲靖医学高等专科学校 (代娇)

通信作者: 朱星成, Email: 15987459671@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2023.02.027

【摘要】 细胞外囊泡 (EV) 是参与细胞间相互作用的重要信息物质, 大多数细胞均可分泌 EV, 在感染过程中, EV 可在宿主与病原体间行使交互作用, 可携带生物信号分子, 实现细胞间通讯。受病原体感染的宿主细胞能释放 EV, 影响机体微环境, 调节炎症免疫反应, 参与细胞迁移、细胞生长、细胞分化和血管新生等过程。幽门螺杆菌 (Hp) 感染被认为是导致胃癌发生发展的主要危险因素, Hp 感染的宿主细胞与 Hp 源性 EV 的相互作用可能参与胃癌的发生发展。该文简要综述 Hp 感染的宿主细胞与 Hp 源性 EV 的相互作用与胃癌的发生发展的关系, 以提供 Hp 感染相关胃癌的预防策略。

【关键词】 幽门螺杆菌; 细胞外囊泡; 胃癌

基金项目: 曲靖医学高等专科学校校级课题 (2019L007)

Research progress on extracellular vesicle in *Helicobacter pylori*

Zhu Xingcheng, Liu Rongyuan, Fu Rui, Huang Benglin, Dai Jiao. Department of Clinical Laboratory, Qujing Second People's Hospital, Qujing 655000, Yunnan, China (Zhu XC, Huang BL); Qujing Maternal and Child Health-care Hospital, Qujing 655000, Yunnan, China (Liu RY); Qujing Medical College, Qujing 655000, Yunnan, China (Dai J)

Corresponding author: Zhu Xingcheng, Email: 15987459671@163.com

【Abstract】 Extracellular vesicle (EV) is important information substance for cell interaction. Most cells could secrete EV. During infection, EV has played an important role in host-pathogen interactions, carrying biological signaling molecule to achieve intercellular communication. Host cells which have infected by pathogens could release EV, affecting the body's microenvironment, regulating inflammatory immune response, participating cell migration, cell growth and differentiation and angiogenesis. *Helicobacter pylori* (Hp) infection was considered as a major risk factor for development of gastric cancer, and the interaction between Hp-infected host cells and Hp-derived EV might be involved in the development of gastric cancer. The relationship between the interaction of Hp-infected host cells and Hp-derived EV and the occurrence and development of gastric cancer was briefly reviewed in order to provide the preventive strategies and ideas for Hp-related gastric cancer.

【Key words】 *Helicobacter pylori*; Extracellular vesicle; Gastric cancer

Fund Program: Campus Level Project of Qujing Medical College (2019L007)

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 从人体胃黏膜中分离出后, 一直备受关注。Hp 感染被定义为一种常见感染性疾病, 影响全球约 50% 的人群^[1]。Hp 的主要传播途径为经口传播, 尤其是被 Hp 污染的食物。Hp 的感染率居高不下, 同时还受到地区差异、人口的增长、卫生条件、经济发展及抗菌药物耐药性等因素的影响而不同^[2-3]。我国 Hp 感染率为 40%~90%^[4]。Hp 感染可引起胃黏膜活动性炎症、消化性溃疡、黏膜相关淋巴瘤和胃癌等疾病^[5]。Hp 感染被认为是我国胃癌发生发展的主要病因, 是最重要以及可控的危险因素, 根除 Hp 是预

防胃癌的有效措施, 可有效降低胃癌发生风险^[6]。

1 Hp 的生物学特性

Hp 感染因其毒力因子和促进炎症反应而具有致癌作用, Hp 是细菌性致癌物, 在感染初始阶段释放脲酶, 尿素酶水解尿素产生二氧化碳和氨, 中和酸性环境, 通过脲酶活性调节 Hp 与巨噬细胞的相互作用, 有利于自身生存, 并产生黏附素附着于胃上皮细胞, Hp 也有免疫逃逸能力, 可促进 Hp 定植^[7]。定植后可导致炎症的发生和中性粒细胞浸润出现^[8], Hp 释放毒力因子, 如细胞毒素相关基因 CagA 蛋白和空泡毒素 VacA 蛋白, 导致宿主上皮细胞损伤, 增

加患胃癌的风险^[9]。CagA 可激活多条信号通路(如 PI3K/AKT^[10]、Wnt/ β -catenin^[11]、MAPK/ERK),影响宿主细胞的信号通路改变。CagA 可激活核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 依赖的炎症信号通路,导致受感染的细胞释放白细胞介素 -8 (interleukin-8, IL-8),引起中性粒细胞和巨噬细胞聚集,加速细胞因子、活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)、生长因子释放,促进慢性炎症和肿瘤的发生发展^[12]。空泡细胞毒素(vacuolating cytotoxin, VacA) 含有 p33 和 p55 蛋白亚基,在线粒体中, VacA 蛋白也能诱导线粒体膜电位的变化,释放细胞色素 C,诱导细胞凋亡,抑制 B 细胞进行抗原递呈,抑制巨噬细胞的吞噬作用^[13]。VacA 除了具有细胞毒性外, VacA 还可抑制 T 细胞的发育、活化和增殖,从而发挥免疫抑制的作用。胃部黏膜炎症与 Hp 感染的相互作用可能导致宿主细胞的基因组不稳定, DNA 甲基化异常,破坏 DNA 错配修复机制,引起非编码基因表达失调,影响正常细胞功能^[14]。HP 在上皮细胞中的致癌作用直接归因于上述毒力因子的毒性作用,和 / 或间接归因于 Hp 感染后产生的炎症反应,以及环境和宿主因素有关。Hp 毒力因子参与疾病发生发展外, Hp 外囊泡的释放也发挥着重要的作用,引入宿主细胞,从而改变细胞信号传导途径,损伤细胞功能,促进感染和调节免疫应答^[15]。

2 细胞外囊泡 (extracellular vesicle, EV)

EV 是一种由细胞内分泌到细胞外的膜囊泡,有研究表明,人类所有的细胞均能分泌 EV,细菌、原生动物、真菌、植物也都能分泌 EV^[16-17]。EV 内含蛋白质、核酸和脂质,局部和远处的细胞间通讯中具有重要作用,实现分子信号物质的交换,这些分子参与生理和发育过程、病原体感染、炎症和癌症等相关疾病进程^[18]。EV 携带的 CD9、CD63、CD81、CD82 分子及部分跨膜蛋白可用于对 EV 的鉴定^[19]。EV 携带 miRNA、lncRNA、蛋白质等多种生物信号分子,能反映患者生理和病理状态,可作为一种极具潜力的疾病早期诊断生物标志物。

3 EV 在病原体感染中的细胞间交互作用

EV 能够调节宿主与病原体的相互作用,参与病原体感染、炎症性疾病和肿瘤等多种疾病的病理过程。随着病原体感染,宿主源性 EV 中携带着的蛋白质、核酸、脂质等活性成分发生改变,同时,病原体源性 EV 也可携带病原体相关抗原,从而激活宿主发生免疫反应。受病原体感染的宿主源性 EV

通过特定的蛋白质和核酸在细胞间的交互作用中具有重要功能,与病原体的毒力、侵袭、膜融合、生物膜产生、噬菌体感染、DNA 水平转移、耐药性产生及耐药基因扩散等密切相关^[20]。EV 通过内吞作用内化或与细胞膜融合的方式与受体细胞上的受体结合,从而发挥诱导宿主细胞凋亡、转运毒力因子等作用,促进炎症反应,导致疾病发展^[21]。除了病原体源性 EV 的局部细胞间交互作用,越来越多的研究表明,来自宿主微生物群(如动态肠道微生物群)的 EV 也可以进入体循环,起到微生物-宿主细胞通信介质的作用^[22-23]。

3 EV 在 Hp 感染中的作用

Hp 感染可诱导产生 EV,包括宿主细胞源性 EV 和病原体源性 EV 均携带生物活性分子,如微小 RNA (micro RNA, miRNA)、蛋白质、脂质、核酸,在细胞间传递并输送到周围细胞和其他组织,有助于调节 Hp 与宿主细胞的交互作用,激活和调节宿主的免疫系统和细胞信号通路,参与多种疾病的病理生理过程。

Hp 感染的宿主细胞释放出 EV,称为 Hp 感染宿主源性外囊泡^[24]。Hp 感染后,宿主细胞的外囊泡的数量、内容物及生物学效应会有所变化,改变细胞信号通路,损伤细胞功能,调节免疫反应^[15]。有研究表明, Hp 感染患者血清中能分离出 EV 中的 CagA 毒力因子,影响受感染细胞的多种细胞内信号传导途径^[25]。EV 介导的幽门螺杆菌感染和未感染的胃上皮细胞间发生通讯,被感染的胃上皮细胞释放 EV 调节免疫细胞反应,促进局部胃癌发生发展。同时,这些 EV 也可进入血液和其他组织,引起胃外疾病的发生。Hp 感染的宿主细胞释放出 EV 携带 miR-155 被巨噬细胞摄取内化后,调节巨噬细胞中相关蛋白[如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6、IL-23、CD40、CD63、CD81]的表达上调^[26]。Hp 感染的胃黏膜细胞源性 EV miR-25 升高,靶向 Kruppel 样转录因子 2 (Kruppel-like transcription factor 2, KLF2) 调节 NF- κ B 信号通路,导致 IL-6、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间黏附分子 1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 表达增加,导致血管内皮细胞损伤^[27]。Che 等^[28]研究表明, Hp 感染宿主后,胃癌细胞释放含有磷酸化的间充质上皮转化因子、miR-155、miR-146a、let-7a,

增加细胞因子 IL-1 α 和 IL-6 的 mRNA 水平,促进细胞增殖、迁移、侵袭和肿瘤生长。

Hp 分泌的细胞外囊泡,也称为 Hp 源性 EV,保留了细菌的表面分子,如 LPS,肽聚糖和外膜蛋白等^[29],Hp 源性 EV 中也能分离出门螺杆菌毒力相关的蛋白质,如尿素酶亚基、CagA、VacA^[30]、UreA^[31]、过氧化氢酶^[32]、BabA、黏附素,蛋白酶 HtrA^[33]等。存在于 Hp 源性 EV 的 SabA 和 BabA 促进对胃黏膜的黏附,有利于 Hp 黏附及定植于人胃上皮细胞。Hp 毒力因子 CagA、VacA、Urease、LPS、SabA、BabA 等,可诱导上皮细胞的变化,包括生物膜的产生、膜融合、空泡化等,渗透到胃黏膜中,诱导炎症并有潜在的促癌作用^[34-35]。过氧化氢酶也是一种重要的毒力因子,通过消除免疫细胞产生的过氧化氢和次氯酸盐以促进 Hp 存活。值得注意的是,过氧化氢酶在 Hp 源性 EV 中的浓度比在幽门螺杆菌中高 7 倍。因此, Hp 源性 EV 具有更强大的抗氧化能力,防止免疫系统产生的氧化损伤^[33]。Hp 源性 EV 可促进 Hp 生物膜的形成,从而提高 Hp 的存活率以及有利于胃上皮细胞的感染。Hp 源性 EV 的大小、蛋白质内容物的组成与 Hp 的生长阶段有关, Hp 早期分离的毒力因子多于后期^[36-37], Hp 源性 EV 异质性大小影响细胞介导的内吞作用及发病机制的作用,大 EV 所含蛋白质比小 EV 多,如 BabA、SabA 黏附素, Hp 源性 EVs 随着浓度的增高,使其毒性增大,并加速 IL-8 释放^[38-39]。

综上所述, Hp 自身分泌的 EV 与 Hp 感染-宿主细胞 EV 的交互作用也值得进一步探讨。循环中 Hp 细胞外囊泡的研究并不多,主要是因为仍然很难区分 Hp 感染宿主源性外囊泡和 Hp 源性 EV。随着 Hp 的 EV 分离方法改进,血清蛋白 VacA、GroEl、HcpC 和 HP1564 阳性可用于提示持续的 Hp 感染^[40],未来可作为一种重要的生物标志物分子,用于诊断 Hp 感染及胃癌的早期筛查,以提高预防胃癌和胃癌患者的生存率。外泌体稳定性和抗降解能力良好,诊断效能较高^[41]。宿主细胞源性 EV 和病原体源性 EV 共同作用并有助于胃癌的发生发展,通过 Hp EV 的纯化和检测,有利于发现 Hp 感染的生物标志物,在胃癌的诊断和预防中具有相当大的应用前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- CROWE S E. *Helicobacter pylori* infection [J]. N Engl J Med, 2019, 380 (12): 1158-1165. DOI: 10.1056/NEJMc1710945.

- LEJA M, GRINBERGA-DERICA I, BILGILIER C, et al. Review: epidemiology of *Helicobacter pylori* infection [J]. *Helicobacter*, 2019, 24 (Suppl 1): e12635. DOI: 10.1111/hel.12635.
- THUNG I, ARAMIN H, VAVINSKAYA V, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43 (4): 514-533. DOI: 10.1111/apt.13497.
- 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 等. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2010, 15 (5): 265-270. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2010.05.001.
- 中华医学会, 中华医学学会杂志社, 中华医学学会全科医学分会, 等. 幽门螺杆菌感染基层诊疗指南(2019 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19 (5): 397-402. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20200223-00158.
- 国家消化系统疾病临床医学研究中心 上海, 国家消化道早癌防治中心联盟(GECA), 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 等. 中国幽门螺杆菌根除与胃癌防控的专家共识意见(2019 年, 上海)[J]. 中华消化杂志, 2019, 39 (5): 310-316. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.05.008.
- KAO C Y, SHEU B S, WU J J. *Helicobacter pylori* infection: an overview of bacterial virulence factors and pathogenesis [J]. *Biomed J*, 2016, 39 (1): 14-23. DOI: 10.1016/j.bj.2015.06.002.
- GU H. Role of flagella in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* [J]. *Curr Microbiol*, 2017, 74 (7): 863-869. DOI: 10.1007/s00284-017-1256-4.
- AMIEVA M, PEEK R M Jr. Pathobiology of *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150 (1): 64-78. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.004.
- LI N, TANG B, JIA Y P, et al. *Helicobacter pylori* CagA protein negatively regulates autophagy and promotes inflammatory response via c-Met-PI3K/Akt-mTOR signaling pathway [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 417. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00417.
- YONG X, TANG B, XIAO Y F, et al. Corrigendum to "*Helicobacter pylori* upregulates Nanog and Oct4 via Wnt/ β -catenin signaling pathway to promote cancer stem cell-like properties in human gastric cancer" [Canc. Lett. 374 (2016) 292-303] [J]. *Cancer Lett*, 2022: 215961. DOI: 10.1016/j.canlet.2022.215961.
- GORRELL R J, GUAN J, XIN Y, et al. A novel NOD1- and CagA-independent pathway of interleukin-8 induction mediated by the *Helicobacter pylori* type IV secretion system [J]. *Cell Microbiol*, 2013, 15 (4): 554-570. DOI: 10.1111/cmi.12055.
- CHAUHAN N, TAY A, MARSHALL B J, et al. *Helicobacter pylori* VacA, a distinct toxin exerts diverse functionalities in numerous cells: an overview [J]. *Helicobacter*, 2019, 24 (1): e12544. DOI: 10.1111/hel.12544.
- MIFTAHUSSURUR M, YAMAOKA Y, GRAHAM D Y. *Helicobacter pylori* as an oncogenic pathogen, revisited [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2017, 19: e4. DOI: 10.1017/erm.2017.4.
- CHMIELA M, KUPCINSKAS J. Review: pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection [J]. *Helicobacter*, 2019, 24 Suppl 1 (Suppl Suppl 1): e12638. DOI: 10.1111/hel.12638.
- LAWSON C, KOVACS D, FINDING E, et al. Extracellular vesicles: evolutionarily conserved mediators of intercellular communication [J]. *Yale J Biol Med*, 2017, 90 (3): 481-491.
- BROWN L, WOLF J M, PRADOS-ROSALES R, et al. Through the

- wall: extracellular vesicles in Gram-positive bacteria, mycobacteria and fungi [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2015, 13 (10): 620–630. DOI: 10.1038/nrmicro3480.
- 18 YAN Y, FU G, YE Y, et al. Exosomes participate in the carcinogenesis and the malignant behavior of gastric cancer [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2017, 52 (5): 499–504. DOI: 10.1080/00365521.2016.1278458.
 - 19 ABELS E R, BREAKEFIELD X O. Introduction to extracellular vesicles: biogenesis, RNA cargo selection, content, release, and uptake [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36 (3): 301–312. DOI: 10.1007/s10571-016-0366-z.
 - 20 SCHOOLING S R, BEVERIDGE T J. Membrane vesicles: an overlooked component of the matrices of biofilms [J]. *J Bacteriol*, 2006, 188 (16): 5945–5957. DOI: 10.1128/JB.00257-06.
 - 21 DEO P, CHOW S H, HAY I D, et al. Outer membrane vesicles from *Neisseria gonorrhoeae* target PorB to mitochondria and induce apoptosis [J]. *PLoS Pathog*, 2018, 14 (3): e1006945. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006945.
 - 22 TULKENS J, De WEVER O, HENDRIX A. Analyzing bacterial extracellular vesicles in human body fluids by orthogonal biophysical separation and biochemical characterization [J]. *Nat Protoc*, 2020, 15 (1): 40–67. DOI: 10.1038/s41596-019-0236-5.
 - 23 TULKENS J, VERGAUWEN G, Van DEUN J, et al. Increased levels of systemic LPS-positive bacterial extracellular vesicles in patients with intestinal barrier dysfunction [J]. *Gut*, 2020, 69 (1): 191–193. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317726.
 - 24 DELABRANCHE X, BERGER A, BOISRAMÉ-HELMS J, et al. Microparticles and infectious diseases [J]. *Med Mal Infect*, 2012, 42 (8): 335–343. DOI: 10.1016/j.medmal.2012.05.011.
 - 25 SHIMODA A, UEDA K, NISHIUMI S, et al. Exosomes as nanocarriers for systemic delivery of the *Helicobacter pylori* virulence factor CagA [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 18346. DOI: 10.1038/srep18346.
 - 26 WANG J J, DENG Z, Wang Z Y, et al. MicroRNA-155 in exosomes secreted from *Helicobacter pylori* infection macrophages immunomodulates inflammatory response [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8 (9): 3700–3709.
 - 27 LI N, LIU S F, DONG K, et al. Exosome-transmitted miR-25 induced by *H. pylori* promotes vascular endothelial cell injury by targeting KLF2 [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 366. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00366.
 - 28 CHE Y, GENG B, XU Y, et al. *Helicobacter pylori*-induced exosomal MET educates tumour-associated macrophages to promote gastric cancer progression [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22 (11): 5708–5719. DOI: 10.1111/jcmm.13847.
 - 29 KAPARAKIS M, TURNBULL L, CARNEIRO L, et al. Bacterial membrane vesicles deliver peptidoglycan to NOD1 in epithelial cells [J]. *Cell Microbiol*, 2010, 12 (3): 372–385. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2009.01404.x.
 - 30 KEENAN J, DAY T, NEAL S, et al. A role for the bacterial outer membrane in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2000, 182 (2): 259–264. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2000.tb08905.x.
 - 31 LEE J H, JUN S H, KIM J M, et al. Morphological changes in human gastric epithelial cells induced by nuclear targeting of *Helicobacter pylori* urease subunit A [J]. *J Microbiol*, 2015, 53 (6): 406–414. DOI: 10.1007/s12275-015-5085-5.
 - 32 LEKMEECHAI S, SU Y C, BRANT M, et al. *Helicobacter pylori* outer membrane vesicles protect the pathogen from reactive oxygen species of the respiratory burst [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1837. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01837.
 - 33 OLOFSSON A, VALLSTROM A, PETZOLD K, et al. Biochemical and functional characterization of *Helicobacter pylori* vesicles [J]. *Mol Microbiol*, 2010, 77 (6): 1539–1555. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2010.07307.x.
 - 34 GONZALEZ M F, DIAZ P, SANDOVAL-BORQUEZ A, et al. *Helicobacter pylori* outer membrane vesicles and extracellular vesicles from *Helicobacter pylori*-infected cells in gastric disease development [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (9): DOI: 10.3390/ijms22094823.
 - 35 CHOI H I, CHOI J P, SEO J, et al. *Helicobacter pylori*-derived extracellular vesicles increased in the gastric juices of gastric adenocarcinoma patients and induced inflammation mainly via specific targeting of gastric epithelial cells [J]. *Exp Mol Med*, 2017, 49 (5): e330. DOI: 10.1038/emmm.2017.47.
 - 36 ZAVAN L, BITTO N J, JOHNSTON E L, et al. *Helicobacter pylori* growth stage determines the size, protein composition, and preferential cargo packaging of outer membrane vesicles [J]. *Proteomics*, 2019, 19 (1–2): e1800209. DOI: 10.1002/pmic.201800209.
 - 37 王小燕, 唐军. 胃功能指标和幽门螺杆菌抗体阳性率与胃溃疡的关系 [J]. *实用检验医师杂志*, 2022, 14 (2): 121–124. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.02.003.
 - 38 TURNER L, BITTO N J, STEER D L, et al. *Helicobacter pylori* outer membrane vesicle size determines their mechanisms of host cell entry and protein content [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1466. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01466.
 - 39 PARKER H, CHITCHOLTAN K, HAMPTON M B, et al. Uptake of *Helicobacter pylori* outer membrane vesicles by gastric epithelial cells [J]. *Infect Immun*, 2010, 78 (12): 5054–5061. DOI: 10.1128/IAI.00299-10.
 - 40 BUTT J, BLOT W J, SHRUBSOLE M J, et al. Performance of multiplex serology in discriminating active vs past *Helicobacter pylori* infection in a primarily African American population in the southeastern United States [J]. *Helicobacter*, 2020, 25 (1): e12671. DOI: 10.1111/hel.12671.
 - 41 朱星成, 李博, 孙继芹, 等. 血清外泌体微小 RNA 在肺癌中的临床应用进展 [J]. *实用检验医师杂志*, 2022, 14 (2): 212–215. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.02.025.

(收稿日期: 2023-01-18)

(本文编辑: 邵文)