

中药治疗肝硬化门静脉高压症的研究进展

杜庆红 汤轶波 李卫红 徐 雅 韩 琳

(北京中医药大学基础医学院病理教研室, 北京, 100029)

摘要 门静脉高压症是肝硬化重要的并发症, 严重影响了患者的生存质量。开发治疗门静脉高压症的药物一直是该领域的研究热点。 β -受体阻断剂及其他药物因为各种不良反应大大限制了其临床应用。随着中医对门静脉高压症病机认识的深入以及中药有效组分的研究进展, 中药在治疗门静脉高压症方面取得了一些进展。治疗门静脉高压症的单味药物包括丹参、当归、泽泻、冬虫夏草等; 复方包括扶正化瘀胶囊、复方 861、抗纤软肝颗粒、复方鳖甲软肝片、强肝软坚汤、加味瓜蒌散、肝络通等。这些单味药以及复方在抗纤维化以及降低门静脉压力方面都显示出治疗作用。通过总结中药在治疗肝硬化门静脉高压症方面的研究进展, 旨在为降低门静脉压力, 从而降低静脉曲张破裂出血的风险提供更多选择。

关键词 门静脉高压症; 中药; 静脉曲张破裂出血

Progress of Chinese Medicine Treating Liver Cirrhosis with Portal Hypertension

Du Qinghong, Tang Yibo, Li Weinghong, Xu Ya, Han Lin

(Beijing University of Chinese Medicine, School of Preclinical Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Portal hypertension (PHT) is an important complication of liver cirrhosis and affects the quality of patients' life seriously. Since PHT was first proposed, finding a perfect medicine for PHT has been the focus of this field. Because of their contraindications or side effects, β -receptor blockers and other drugs can't be suitable for long-term administration. With the advances of traditional Chinese medicine (TCM) in the pathogenesis of PHT, it has made some progress in the treatment of PHT. The single Chinese herbs include Salvia, angelica, Rhizoma alismatis and Cordyceps. The compounds include Fu zheng hua yu capsule, compound 861, Kang xian Ruan gan Granule, Bie jia ruan gan pian, Qiang gan Ruan jian decoction, jia wei gua lou san, Glytan etc. These single drug and compounds have shown therapeutic effect on liver fibrosis and PHT. The aim of this summary is to provide more choices to reduce portal pressure, thereby reduce the risk of bleeding from oesophageal varices.

Key Words Portal hypertension; Traditional Chinese medicine; Variceal bleeding

中图分类号: R575.2+1; R285 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2015.07.040

门静脉高压症 (Portal Hypertension, PHT) 是以门静脉压力升高为主要临床表现的综合征, 是肝硬化的重要并发症。门静脉压力升高又导致了脾肿大、侧枝循环形成、胃肠道淤血等并发症, 尤其以食管胃底静脉曲张破裂出血为最严重, 甚至危及患者生命。根据患者具体情况, 目前 PHT 的治疗方式包括内科药物治疗、内镜下局部治疗、介入微创治疗及外科手术治疗等措施。

肝静脉压力梯度 (Hepatic Venous Pressure Gradient, HVPG) 是公认的评价 PHT 严重程度的可靠指标。HVPG 的正常范围是 3~5 mmHg, 如果 HVPG > 12 mmHg 意味着静脉曲张形成; 如果 HVPG > 20 mmHg 静脉曲张破裂出血的风险将大大增加^[1]。因此, 应用药物缓解静脉曲张的程度、降低出血风险一直以来都是临床工作追求的目标。然而, 由于 PHT 发病机制复杂, 肝内和肝外存在诸多矛盾, 严重制约

了 PHT 的治疗进展。长期以来, 治疗 PHT 的药物包括血管收缩剂 (β -受体阻断剂、生长抑素等) 和血管扩张剂 (硝酸酯类药物) 两大类, 但这些药物都因为不同程度的并发症限制了临床长期应用。近年来, 中药在治疗 PHT 方面开展了很多研究, 本文就中药治疗 PHT 的进展进行总结。

1 中医对于 PHT 病因病机的认识

中医学并无 PHT 的概念, 对 PHT 的认识往往与其发生原因—肝纤维化相联系, 参照“胁痛”“癥积”“鼓胀”等中医病症以认识其病因病机。刘成海等^[2]认为肝纤维化的基本病机为正虚血瘀, 而正虚主要表现为气阴两虚, 血瘀则主要表现为瘀血阻络, 其基本证型为气阴虚损、瘀血阻络。薛博瑜等认为慢性肝病的病机演变过程是湿热-血瘀-瘀热-湿热瘀毒-气阴亏耗, 其中湿热瘀毒最为关键^[3]。在肝纤维化病变的不同阶段, 不同患者有不同的证候表现。

因而,肝纤维化 PHT 总的治疗原则是急则指标,缓则治本或标本兼治。治标以为活血化瘀,辅以理气健脾;治本在于扶正,早期以益气养血为法,晚期则着重补肝益肾,根据阴阳的偏衰补之。与上述不同的是,有学者根据长期的临床实践发现,以瘀血阻络作为 PHT 的病机,对于改善肝硬化患者的症状有一定的疗效,却并未使肝硬化的病理进程特别是门脉高压症的发展获得有效地阻抑。结合患者在 PHT 阶段的表现,提出湿阻、肝郁导致肝络瘀阻,卫气壅滞化生火毒损伤肝络。而肝藏血,肝络损伤则郁闭,故出现胁下痞块、腹壁青筋暴突,络破则出血量大而色鲜,气郁则臌胀难消。因此,毒损肝络是肝硬化阶段的主要病机,治疗则应以解毒通络之法^[4]。由于对 PHT 的病机有不同的认识,在这些病机指导下的处方用药因而也不相同。

2 治疗 PHT 的单味药及其有效组分

2.1 丹参 丹参及其有效成分具有很好的抗肝纤维化,降低门静脉高压的作用。曾芬等^[5-6]对 52 例肝炎后肝硬变患者经门静脉灌注丹参,结果治疗后患者的门静脉直径,血流速度,血流量都较治疗前减轻,说明经门静脉灌注丹参,能显著改变门静脉血流动力学。现代药理研究证实^[7],丹参能抗氧化、防止过氧化脂质的形成,保护肝细胞,改善肝脏异常的血液循环,加速肝细胞的修复与再生,促进胶原降解,减少肝内胶原含量,对肝纤维化有较好的防治作用。肝炎后肝硬化并发 PHT 患者,复方丹参片及甘草酸二胺肠溶胶囊联合应用,具有一定抑制纤维化作用,可减轻食管胃底静脉曲张程度和门静脉内径^[8]。研究表明,丹酚酸 B 是丹参发挥药效作用的主要物质基础。丹酚酸 B 能够降低内皮素-1(ET-1)引起的门静脉高压^[9],抑制原代培养的星状细胞(HSC)活化。并且,丹酚酸 B 能够抑制经转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)刺激的 HSC 内蛋白激酶信号传导通路,从而减少 HSC 合成与分泌 I 型胶原。近年来的研究表明,肾素-血管紧张素系统在肝纤维化和 HSC 活化过程中发挥了重要作用^[10]。而丹酚酸 B 抗肝纤维化机制之一即是通过下调血管紧张素 II 信号通路,抑制 HSC 活化^[11]。

2.2 当归 肝纤维化时常有血栓素 $A_2(TXA_2)$ /前列环素、组织胺、5-羟色胺(5-HT)等一系列体液因素的代谢失调,这些均可引起门静脉的收缩,升高门静脉压力。当归可以解除组织胺所致的平滑肌痉挛,抑制 TXA_2 和 5-HT 的释放^[12]。此外,当归提取物还能够抑制炎症反应,对抗脂质过氧化,减轻对肝细胞

及肝窦内皮细胞的损害,对改善肝功能也具有较好的效果^[13]。在胆总管结扎导致的肝硬化犬,当归可降低门静脉压力、肝静脉压力梯度,但对体循环无显著影响^[14]。当归的机制可能是通过减少胰高血糖素、 TXA_2 的分泌,升高前列环素(PGI_2)浓度,从而促进血管扩张,降低门静脉压力。

2.3 泽泻 泽泻具有良好的利尿作用,临床多用于治疗各种原因引起的水肿。实验研究发现,泽泻还具有保护肝细胞和扩张血管的作用。刘素丽等报道,泽泻可降低肝硬化患者的门静脉和脾静脉的血流量^[15]。同时,冯志杰等研究发现,泽泻可降低肝硬化大鼠的门静脉压力,减少肠系膜上动脉的血流量,并且随着治疗时间的延长,降压效果越来越明显^[16]。泽泻降低门静脉压力可能与其抑制肾素和醛固酮的合成有关。

2.4 汉防己 汉防己属于防己的一种,为祛风湿要药,有止痛、利水的功效。汉防己甲素是汉防己发挥药效作用的主要成分。汉防己甲素通过保护肝细胞、抑制肝组织炎症、干预 TGF $\beta 1$ -smads 信号通路抑制 HSC 活化,从而发挥抗肝纤维化作用^[17-18]。黄会芳等研究发现,汉防己甲素能够降低肝硬化大鼠的门静脉压力,减轻门静脉高压引起的胃粘膜微循环障碍以及超微结构的破坏,对 PHT 性胃病有较好的治疗作用^[19]。

2.5 冬虫夏草 冬虫夏草菌丝具有抗肝纤维化作用^[20]。王宪波等在 DMN 诱导的肝纤维化大鼠发现,冬虫夏草菌丝预防治疗可以显著缩小门静脉直径,降低门静脉压力。其降压机制可能与药物能够保护肝窦内皮细胞,抑制星状细胞活化,从而改善肝窦毛细血管化有关^[21]。另外,赤芍、灯盏细辛、黄芪等药物也有良好的抗肝纤维化作用,但是对于肝硬化引起的 PHT 报道较少。

3 治疗 PHT 的中药复方

3.1 扶正化瘀胶囊 临床及实验研究表明,扶正化瘀胶囊具有较好的抗肝纤维化,降低门静脉高压作用,能够明显升高 DMN 诱发的肝纤维化大鼠肝脏基质金属蛋白酶-2(MMP-2)活性,并显著降低金属蛋白酶组织抑制物的表达,促进过多的 IV 胶原的分解,逆转肝纤维化过程中肝窦内皮的失窗孔,加速肝窦毛细血管化的恢复^[22-24]。夏小芳等发现,肝硬化 PHT 患者在常规治疗的基础上加服扶正化瘀胶囊,可显著抑制透明质酸和 IV 型胶原的合成,降低门静脉和脾静脉的血流量,改善肝硬化引起的门脉系统的血流动力学异常^[25]。

3.2 复方 861 复方 861 由丹参、黄芪、陈皮、香附、鸡血藤等 10 味中药组成。研究发现该方能明显抑制 HSC-T6 分泌 ET-1,且呈现一种剂量依赖性,并从研究结果推论,复方 861 可能通过减少 HSC 分泌 ET-1 途径,从而抑制 ET-1 引起的 HSC 收缩^[26]。另外该方可使纤维化肝脏的纤维吸收消散,促进血管结构得到改建恢复,使肝小叶趋于正常,肝窦阻力降低^[27]。

3.3 抗纤软肝颗粒 该药主要由海藻、鳖甲、牡蛎、丹参、莪术等组成,具有软坚消痰、活血化瘀的功效。研究表明,抗纤软肝颗粒能有效抑制Ⅳ胶原、层粘连蛋白的生成和沉积,改善肝纤维化大鼠组织病理变化,使肝窦内皮窗孔消失缓解以及基底膜形成程度减轻,从而减轻肝窦毛细血管化程度^[28]。

3.4 强肝软坚汤 强肝软坚汤由当归、白芍、丹参、郁金、败酱草、栀子、丹皮、生地、白术、茯苓、鳖甲、黄芪、山楂、茵陈等中药组成,方中黄芪健脾益气,当归、白芍滋养肝血,丹参活血祛瘀兼能养血生新,郁金行气解郁,活血破瘀,败酱草、茵陈、栀子清热解毒,鳖甲软坚散结,诸药合用,益气养血,行气化瘀、软坚散结,疏肝健脾。王晓素等发现强肝软坚方可以降低肝纤维化大鼠的胰高血糖素和门静脉压力^[29]。

3.5 复方鳖甲软肝片 复方鳖甲软肝片由鳖甲、冬虫夏草、黄芪、党参、三七等 11 种中药组成,具有益气养血、化瘀解毒功效,对肝炎后肝纤维化的临床症状体征积分、肝功能指标、血清肝纤维化标志物具有明显的改善作用^[30];肝组织炎症活动度和肝纤维化程度均有明显改善,活化 HSC 数量明显减少,而凋亡的 HSC 数量则显著增加^[31]。

3.6 加味瓜蒌散 加味瓜蒌散由瓜蒌、红花、生牡蛎、三七、白术、郁金、炙甘草组成。加味瓜蒌散能有效降低肝硬化患者的门静脉压力,缩小门静脉直径,改善肝功能,缓解肝纤维化^[32]。基础研究表明,加味瓜蒌散降低 PHT 大鼠门静脉压力效果优于心得安,能有效降低胃泌素、胃动素、胰高血糖素,从而降低食管胃底静脉曲张破裂出血的危险^[33]。

3.7 肝络通 以解毒通络作为指导原则,由甘草和丹参有效组分组成的肝络通可以显著降低中毒性和胆汁性肝硬化大鼠的门静脉压力,缓解内脏高动力循环,改善肝功能^[34-35]。肝络通降低门静脉压力的机制不仅在于能够抑制肝组织纤维合成,而且能够提高内脏血管对血管收缩物质的反应性,从而减少进入门静脉的血流量,降低门静脉压力^[36]。

综上所述,随着对 PHT 病因病机认识的深入,中医药在治疗 PHT 方面取得了很多进展。然而,诸多药物深层次的作用机制以及不良反应还不明确。为了促进研究结果的推广应用,可能还需进一步探讨药物的作用机制。

参考文献

- [1] Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Portal Hypertension Collaborative Group. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis[J]. N Engl J Med, 2005, 353(21): 2254 - 61.
- [2] 刘成海, 刘平, 胡义扬, 等. 中医药抗肝纤维化临床与基础研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2007, 9(2): 112 - 119.
- [3] 郭政, 薛博瑜. 薛博瑜教授辨治肝纤维化经验[J]. 长春中医药大学学报, 2013, 1(29): 67 - 68.
- [4] 李澎涛, 王永炎. 毒损络脉病机的理论内涵及其应用[J]. 中医杂志, 2011, 52(23): 1981 - 1984.
- [5] 曾芬. 黄芪、丹参对肝硬化门静脉高压患者血流动力学及肝纤维化指标的影响[J]. 江西中医药, 2004, 35(261): 351 - 353.
- [6] 黄荣柏, 黄效廷, 胡锡琮, 等. 经门静脉灌注丹参对肝硬变患者门静脉血流动力学的影响[J]. 广西医学, 2005, 27(1): 98 - 99.
- [7] 薛冬英, 洪嘉禾, 徐列明. 丹酚酸 B 对大鼠肝星状细胞中丝裂原激活的蛋白激酶通路的抑制作用[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(8): 471 - 474.
- [8] 宋刘来, 陈爱武, 黄剑平, 等. 复方丹参片联合甘草酸二胺肠溶胶囊治疗肝硬化并发 PHT 临床观察[J]. 浙江实用医学, 2010, 15(1): 21 - 23.
- [9] 郭根英, 袁琳, 陆雄, 等. 丹酚酸 B 干预 ET-1 诱导大鼠门脉高压的实验研究[J]. 中医研究, 2007, 20(6): 16 - 18.
- [10] G. Paizis, R. E. Gilbert, M. E. Cooper, et al. Effect of angiotensin II type 1 receptor blockade on experimental hepatic fibrogenesis[J]. Journal of Hepatology, 2001, 35(3): 376 - 385.
- [11] Li S, Wang L, Yan X, et al. Salvianolic Acid B Attenuates Rat Hepatic Fibrosis via Downregulating Angiotensin II Signaling[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012; 160726.
- [12] 黄自平, 梁扩寰. 当归对正常及肝硬化犬门脉血液动力学的影响[J]. 中华消化杂志, 1994, 14(1): 31 - 33.
- [13] 丁国建, 钟德午, 马雨慧, 等. 当归根提取物降低血吸虫性肝纤维化门脉压力的实验研究[J]. 实用预防医学, 2002, 9(6): 580 - 582.
- [14] 姚希贤, 李校天, 李迎武, 等. 丹参等活血化瘀中药对门脉高压血流动力学影响的临床与实验研究[J]. 中华消化杂志, 1998, 18(1): 24.
- [15] 刘素丽, 冯志杰, 吕艳春, 等. 泽泻对肝硬化门脉高压血流动力学影响的临床研究[J]. 临床肝胆病杂志, 2006, 22(2): 119 - 120.
- [16] 冯志杰, 姚希贤. 泽泻对肝硬化门脉高压大鼠血流动力学的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2001, 9(4): 218 - 220.
- [17] 陈源文, 李定国, 吴建新, 等. 粉防己碱对大鼠肝星状细胞跨膜信号转导的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(8): 609 - 610.
- [18] 陈颖伟, 李定国. 汉防己甲素抗肝纤维化研究进展[J]. 中华消

- 化杂志,2000,20(1):47-48.
- [19] 黄会芳,霍丽娟,吴晓宁. 汉防己甲素对肝硬化大鼠胃勃膜微循环及超微结构的影响[J]. 世界华人消化杂志,2007,15(21):2337-2340.
- [20] 李风华,刘平,熊卫国,等. 冬虫夏草菌丝对二甲基亚硝胺诱导的大鼠肝纤维化的作用[J]. 中西医结合学报,2006,4(5):514-517.
- [21] 王宪波,刘平,唐志鹏,等. 冬虫夏草菌丝提取物降低二甲基亚硝胺大鼠肝硬化门静脉高压效应的组织学基础[J]. 中西医结合学报,2008,6(11):1136-1144.
- [22] 陆雄,刘平,刘成海. 扶正化瘀方促进二甲基亚硝胺肝纤维化大鼠肝窦毛细血管化逆转作用的实验研究[J]. 中医杂志,2003,44(2):136-139.
- [23] 崔红燕,刘成,姜哲浩,等. 扶正化瘀方对肝纤维化大鼠间质性基质金属蛋白酶活性的影响[J]. 上海中医药大学学报,2003,17(3):35-38.
- [24] 谭春雨,谭善忠,蒋健,等. 扶正化瘀方对肝纤维化大鼠肝脏明胶酶、TIMP-2 和星状细胞凋亡的影响[J]. 上海中医药大学学报,2003,17(4):40-44.
- [25] 夏小芳. 扶正化瘀胶囊治疗肝硬化 PHT[J]. 中国中医急症,2010,9(7):1119-1120.
- [26] 丁惠国,唐淑珍,王宝恩,等. 复方 861 对肝星状细胞分泌表达内皮素-I 蛋白及 mRNA 的影响[J]. 中华肝病杂志,2003,11(5):308.
- [27] 张福奎,王宝恩,王泰龄,等. 实验性肝纤维化肝内纤维及血管的三维结构观察及复方中药对其影响[J]. 中华肝病杂志,2000,8(6):355-357.
- [28] 胡泰洪,葛娅,张赤志,等. 抗纤软肝颗粒对肝纤维化大鼠肝脏基质转换及肝窦毛细血管化的影响[J]. 中西医结合肝病杂志,2003,13(5):283-285.
- [29] 王晓素,朱生梁,章利群,等. 强肝软坚方对门脉高压大鼠甘胆酸及胰高糖素的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志,2005,13(4):240.
- [30] 吴秀美,曾常春. 鳖甲软肝丸治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者的临床观察[J]. 中药新药与临床药理,2003,14(3):203-205.
- [31] 周光德,李文淑,赵景民,等. 复方鳖甲软肝片抗肝纤维化机制的临床病理研究[J]. 解放军医学杂志,2004,29(7):563-564.
- [32] 李民,顾尔莉,章幼奕,等. 加味瓜蒌散治疗肝硬化 PHT 临床观察[J]. 新中医,2009,41(4):18-21.
- [33] 李民,顾尔莉,章幼奕,等. 加味瓜蒌散对门静脉高压症大鼠门静脉压力与肝纤维化指标的影响[J]. 中西医结合肝病杂志,2007,17(6):356-357.
- [34] 杜庆红,韩琳,姜俊杰,等. 肝络通防治大鼠胆汁性肝纤维化 PHT 的初步研究[J]. 中华中医药杂志,2009(4):446-451.
- [35] 姜俊杰,杜庆红,韩琳,等. 肝络通对 PHT 大鼠肝组织 α 7-烟碱样乙酰胆碱受体的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2010,12(3):45-49.
- [36] Du QH, Han L, Jiang JJ, et al. Increased endothelin receptor B and G protein coupled kinase-2 in the mesentery of portal hypertensive rats[J]. World J Gastroenterol,2013,19(13):2065-2072.

(2014-11-14 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第 1119 页)

- [12] 宋毅,唐尧,潘晓鸥. 丹参酮抗肿瘤作用研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2004,24(10):637.
- [13] 梁勇,羊裔明,袁淑兰. 丹参酮药理作用及临床应用研究进展[J]. 中草药,2000,31(4):66-68.
- [14] Zhao BL, liang W, Ho. JW, et al. Scavenging effectssalviamiltirrhisa on free radicals and its protection formyocardial mltochondrial membranes from ischemiareperfusion in jury[J]. Biochem Mot Biol Int,1996,38(6):1171.
- [15] 官波,牛秀明. 复方丹参滴丸作用机制研究进展[J]. 山东医药杂志,2008,48(40):115-116.
- [16] 王银燕,王浩. 含化复方丹参滴丸与含化硝酸甘油治疗心绞痛的比较[J]. 河南职工医学院学报,2004,16(3):227.
- [17] 崔世奎,李国红. 复方丹参滴丸治疗高脂血症 69 例[J]. 现代中西医结合杂志,2002,11(11):1029.
- [18] Yang RX, Wang SY, Yan FF, et al. Danshensu protects vascular endothelia in a rat model of hyperhomocysteinemia[J]. Acta Pharmacol Sin,2010,31(10):1395.
- [19] 王伟,杨滨,王岚,等. 丹参山楂药对对大鼠动脉粥样硬化的影响[J]. 中国中药杂志,2011,36(6):784.
- [20] 冯培芳,秦南屏,覃宇果,等. 复方丹参滴丸对冠心病患者循环内皮细胞的内皮素基因表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志,1999,19(5):31-33.
- [21] 何根云. 丹参的药理作用与临床应用[J]. 浙江中西医结合杂志,2011,21(2):124-125.
- [22] 卫银芝,赵芳,熊世熙,等. 丹参多酚酸盐对 2 型糖尿病大鼠心脏保护作用[J]. 中国医药,2013,8(11):1581-1584.
- [23] Gulati S, Kher V. Intravenous Pulse cyclophosphamide-a new regime for steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis[J]. Indian Ped,2000,37(2):141.
- [24] 鲍领芝,杨光,王海彬. 复方丹参滴丸治疗糖尿病视网膜病变临床观察[J]. 河北中医,2006,28(4):3048-3051.
- [25] 郭玉洁. 复方丹参滴丸治疗早期糖尿病肾病的临床观察[J]. 中国民康医学,2007,19(2):117-118.
- [26] 王永升. 复方丹参滴丸治疗早期脑梗塞 40 例[J]. 陕西中医,2006,6(9):1093-1094.
- [27] 杨学平,凌和水. 复方丹参滴丸治疗急性脑梗死 73 例疗效观察[J]. 江西医药,2005,40(10):633-635.
- [28] 江清文. 复方丹参滴丸在老年慢阻肺治疗中的应用分析[J]. 亚太传统医药,2013,9(9):178-179.
- [29] 刘国华. 复方丹参滴丸联合奥美拉唑治疗老年胃溃疡临床观察[J]. 基层医学论坛,2013,17(22):2913-2914.
- [30] 王辉珠. 浅议复方丹参滴丸临床应用[J]. 中医临床研究,2013,5(14):30-31.

(2014-07-08 收稿 责任编辑:张文婷)