

· 新进展 ·



扫描二维码
查看更多

载脂蛋白 A 功能研究进展

李娜^{1,2}, 王林霞^{1,2}, 武冬民^{1,2}, 王耀勇^{1,2}

作者单位: 1.032200山西省汾阳市, 山西医科大学汾阳学院 2.032200山西省汾阳市, 山西省汾阳医院
呼吸与危重症医学科

通信作者: 王耀勇, E-mail: sxwyy7520@126.com

【摘要】 载脂蛋白 (Apo) 能与血浆脂质结合并形成脂蛋白, 是决定脂蛋白结构、功能和代谢的核心组分。ApoA是最重要的Apo, 其对脂质代谢的作用机制及与心血管疾病之间的关系一直是研究的热点。近年研究表明, ApoA在氧化应激和炎症调节、老化、淀粉样变性、肺纤维化、肿瘤中也有重要作用。本文就ApoA功能的最新研究进展进行综述。

【关键词】 载脂蛋白A类; 载脂蛋白A-I; 载脂蛋白A-II; 载脂蛋白A-IV; 载脂蛋白A-V; 综述

【中图分类号】 R 977.6 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.330

Research Progress on the Function of Apolipoprotein A

LI Na^{1,2}, WANG Linxia^{1,2}, WU Dongmin^{1,2}, WANG Yaoyong^{1,2}

1.Fenyang College of Shanxi Medical University, Fenyang 032200, China

2.Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Fenyang Hospital of Shanxi Province, Fenyang 032200, China

Corresponding author: WANG Yaoyong, E-mail: sxwyy7520@126.com

【Abstract】 Apolipoprotein (Apo) can bind with plasma lipids to form lipoproteins, which is the core components that determine the structure, function, and metabolism of lipoproteins. ApoA is the most important Apo. The mechanism of its action on lipid metabolism and its relationship with cardiovascular disease have always been a hot research topic. In recent years, studies have shown that ApoA plays a crucial role in oxidative stress and inflammation regulation, aging, amyloidosis, pulmonary fibrosis, and tumors. This article provides a review of the latest research progress on the function of ApoA.

【Key words】 Apolipoprotein A; Apolipoprotein A-I; Apolipoprotein A-II; Apolipoprotein A-IV; Apolipoprotein A-V; Review

人体内有20种载脂蛋白 (apolipoprotein, Apo) [1], 其中ApoA是20世纪60年代从高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 中识别出来的一种Apo, 约占Apo的90%, 目前共分离出4种ApoA成分, 即ApoA-I、ApoA-II、ApoA-IV、ApoA-V, 均具有复杂而重要的功能 [2]。ApoA对胆固醇运输的调节及与动脉粥样硬化性心血管疾病的关系一直是研究热点。关于ApoA-I的研究最多, 其促进促胆固醇逆向转运 (reverse cholesterol transport, RCT) 的功能已达成共识 [3-4]。多数研究表明, ApoA-I具有抗动脉粥样硬化作用, 但最新研究对此存在争议 [5-7]。长期以来ApoA-II被认为无功能, 但最新研究表明, ApoA-II具有维持血浆HDL库、促动脉粥样硬化、促胰岛素抵抗、促肥胖、促氧化应激、促炎以及参与淀粉样变性等复杂功能 [7]。ApoA-IV可参与三酰甘油代谢, 并具有抗动脉粥样硬化、抗氧化应激和抗炎等作用 [8]。ApoA-V是新发现的ApoA家族成员, 可能在三

酰甘油代谢和代谢综合征中扮演着重要角色 [9]。本文就ApoA功能的最新研究进展综述如下。

1 ApoA-I 的功能

ApoA-I是最早被发现的Apo, 是HDL中结构和功能最重要的蛋白质, 约占HDL总含量的70%, 其可激活卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (lecithin cholesterol acyltransferase, LCAT) 并在促进RCT方面具有关键作用 [3-4]。多数研究认为, ApoA-I具有抗动脉粥样硬化功能, 但存在争议 [5-7]。此外, 最新研究表明, ApoA-I在抗氧化应激和抗炎 [10-11]、抗老化 [12]、抗肺纤维化 [13]、抗淀粉样变性 [11]、抑制肿瘤生成 [11] 中也发挥了一定作用。

1.1 脂质代谢

1.1.1 促进RCT

RCT指HDL从外周组织中的巨噬细胞接受过量的胆固醇, 并将其携带至肝脏进行清除, 从而产生抗动脉粥样硬化的作用 [14]。RCT被认为与心血管疾病风险呈负相关 [15]。ApoA-I通过与ATP结合盒转运蛋白A1 (ATP binding cassette A1, ABCA1) 结合导致胆固醇从外周细胞 (包括巨噬细胞) 流出, 转运至肝脏并分解代谢。ABCA1是一种在巨噬细胞和

基金项目: 山西省卫健委医学重点科研攻关专项项目 (2020XM30); 吕梁市引进高层次科技人才重点研发项目 (2021RC-2-31)

肝细胞中发现的膜转运蛋白。胆固醇和磷脂向ApoA-I的流出会产生新生的盘状HDL颗粒,这些颗粒在血浆中被LCAT酯化,盘状HDL颗粒中积累的胆固醇酯化可形成胆固醇酯并最终被肝脏吸收,而未酯化的胆固醇从HDL表面去除^[11]。目前,ApoA-I促进RCT的功能已达成共识^[16]。

1.1.2 抗动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种危害人体健康的慢性心血管疾病,其主要病变是动脉部分脂质沉积,伴有平滑肌细胞和纤维基质增殖,逐渐发展为动脉粥样硬化斑块形成^[17]。ApoA-I可将胆固醇从动脉壁转运到肝脏并进行分解代谢。研究显示,ApoA-I可以通过清除体内多余的胆固醇而产生抗动脉粥样硬化作用,血清ApoA-I水平降低会增加冠状动脉疾病发生风险^[5,18]。ApoA1基因突变携带者外周血管中的胆固醇流出减少,动脉粥样硬化发生风险增加^[19]。研究显示,在动脉粥样硬化小鼠模型中,ApoA-I过表达会延缓动脉粥样硬化进展^[20]。但有研究显示,15月龄ApoA1基因敲除小鼠并未观察到动脉粥样硬化病变^[6],ApoA1基因缺损家族中也有类似发现^[7]。ApoA-I与动脉粥样硬化之间的确切关系尚需要进一步研究。

1.1.3 抗血栓

血栓形成是多种因素相互作用的结果,包括血管内皮损伤、血小板活化和聚集、血流动力学障碍以及凝血或抗凝因子的定性和定量变化^[21]。ApoA-I可抑制氧化低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)引起的内皮细胞凋亡,还可通过与B族I型清道夫受体结合而促进一氧化氮合酶合成,使一氧化氮生成增加,进而发挥抗血栓作用^[22]。一项测定急性心肌梗死患者和健康人群中血浆氧化修饰HDL和甘氨酸化ApoA-I水平的研究发现,急性心肌梗死患者中甘氨酸化ApoA-I失去了动脉粥样硬化保护作用,并可能促进血栓形成^[23]。动物实验同样也表明,ApoA-I具有抗血栓作用^[24]。ApoA-I的抗血栓作用已在人体及动物试验中被证实,但其具体机制有待进一步研究。

1.2 抗氧化应激和抗炎

1.2.1 抗氧化应激

氧化应激是一种早期动脉粥样硬化和心血管疾病的危险因素,可介导动脉内膜中具有促炎、促动脉粥样硬化作用的氧化LDL的形成^[25]。HDL3可有效保护体内LDL免受动脉内膜自由基的氧化损伤,从而抑制促炎性氧化脂质的生成,其中ApoA-I起关键作用^[25]。动物实验显示,ApoA-I可抑制LDL诱导的脂质氢过氧化物(lipid hydroperoxide, LOOH)的形成和单核细胞趋化因子的释放^[26]。研究显示,输注ApoA-I和磷脂后,LDL诱导LOOH形成的能力也有所降低^[26]。ApoA-I通过直接减少LOOH,将LDL相关LOOH还原为非活性LOOH,从而终止脂质过氧化的链式反应,这可能是其抗氧化应激的主要机制^[27]。

1.2.2 抗炎

巨噬细胞可以分泌促炎递质(如趋化因子、细胞因子、活性氧和氮物种)和基质降解蛋白酶,导致细胞死亡(如坏死),巨噬细胞是参与炎症反应的关键因素^[28]。趋化因子

是炎症反应过程的关键递质,而ApoA-I可以抑制如内皮细胞、平滑肌细胞和单核细胞等多种细胞分泌趋化因子,诱导前列腺素E2和白介素10等抗炎递质的合成^[29]。一项动物实验显示,ApoA-I可降低CC类趋化因子受体2(CC-chemokine receptor 2, CCR2)和CX3C趋化因子受体1(CX3C chemokine receptor 1, CX3CR1)等趋化因子的表达^[30]。ApoA-I还可通过抑制树突细胞、T淋巴细胞和自然杀伤细胞的激活而减少炎症因子(如白介素12p70、 γ -干扰素)的产生^[31]。

1.3 抗老化

老化在细胞水平上是一个复杂的过程,包括细胞周期停滞、形态重塑、染色质沉默以及代谢变化^[32]。有研究者在动脉粥样硬化病变中观察到了细胞老化样变化^[33],而年龄增长为动脉粥样硬化的独立危险因素^[34]。ApoA-I不仅可通过其抗动脉粥样硬化作用,还可能通过直接干扰衰老信号或存活因子而实现抗老化作用。研究发现,果糖介导的ApoA-I糖基化由于缺乏抗氧化活性,表现出严重的结构修饰和抗老化等功能丧失,进而加速细胞老化^[12]。目前ApoA-I的抗老化机制多基于细胞培养和动物模型^[35],尚缺乏人体研究证据。

1.4 抗肺纤维化

ApoA-I可抑制肺泡巨噬细胞和中性粒细胞的积聚和迁移^[36]。转化生长因子 β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)可诱导肺组织间充质细胞的增殖和细胞外胶质的沉积,而炎症细胞数量或活性的降低可能是矽肺模型小鼠TGF- β 1水平降低的原因^[36]。蛋白质组学分析研究发现,特发性肺纤维化患者支气管肺泡灌洗液ApoA-I水平降低,且ApoA-I水平与泡沫巨噬细胞的百分比以及肺纤维化评分呈负相关,首次提出了ApoA-I水平降低可能是特发性肺纤维化的一个发病机制^[13],这一结论和后来的动物实验结论一致^[37]。上述结论基于动物实验得出,确切机制仍有待研究。

1.5 抗淀粉样变性

淀粉样变性是一组罕见病,以无功能的淀粉样纤维沉积为特征,可导致进行性器官功能障碍^[38]。载脂蛋白A-II淀粉样变性疾病(apolipoprotein A-II deposits as amyloid fibrils, AApoA-II)小鼠实验发现,ApoA1缺失会促进AApoA-II的淀粉样变恶化,尤其在心脏方面^[7]。动物实验发现,APP/PS1DeltaE9与ApoA1^{-/-}杂交小鼠的皮质和海马血管中沉积的 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)增加^[39]。体外实验证实,ApoA-I可以结合A β ,降低A β 诱导的细胞毒性,并减弱A β 在脑血管壁上的沉积^[39]。目前关于ApoA-I在淀粉样变性疾病中的研究较少,但现有研究表明,升高ApoA-I水平可能是治疗淀粉样变性疾病的潜在手段。

1.6 抑制肿瘤生成

研究表明,ApoA-I水平在多种肿瘤的发生和进展过程中有不同程度的变化,提示ApoA-I可能在肿瘤中有一定作用^[40]。研究显示,腹腔注射ApoA-I模拟肽可降低胰腺原位癌模型小鼠的肿瘤体积和肿瘤重量,组织石蜡切片HE染色显示,ApoA-I模拟肽抑制了肿瘤组织中的血管生成与炎症细胞浸润^[41]。临床研究表明,ApoA-I水平升高的肾透明细胞癌患者生存率更高^[42]。在卵巢癌细胞、结肠腺癌细胞研究

中也发现, ApoA-I 模拟肽可抑制肿瘤细胞增殖、存活和迁移^[43-44]。这些研究表明, ApoA-I 的抑制肿瘤生成作用可能有助于更好地预防和治疗肿瘤。

2 ApoA-II 的功能

ApoA-II 是HDL中的第二大蛋白质, 占HDL总含量的15%~20%; ApoA-II 大多数存在于HDL中, 少量存在于LDL、乳糜微粒中^[45]。1990年日本广岛发现了首个ApoA2基因缺损家族, 但并未发现其发生动脉粥样硬化类疾病, 故长期以来ApoA-II 被认为无功能^[7]。最新研究结果表明, ApoA-II 在脂质代谢^[46-55]、促氧化应激和促炎症反应^[56-57]、淀粉样变性^[7, 38, 58]等方面也具有复杂而重要的功能。

2.1 脂质代谢

2.1.1 维持血浆HDL库

研究显示, ApoA2基因缺损小鼠HDL-C较正常小鼠减少2/3^[46]; 人ApoA2转基因兔总胆固醇水平明显升高^[47]。然而, 一项关于ApoA2基因缺损家族的研究显示, ApoA2基因缺损对HDL-C水平没有影响^[48]。关于ApoA-II 有维持血浆HDL库作用的理论来自动物实验, 且ApoA2基因缺损家族罕见, 因而人类ApoA-II 与血浆HDL库的确切关系目前尚处于理论阶段。

2.1.2 促动脉粥样硬化

1993年发表在*Science*上的一项研究表明, 过表达ApoA-II 的转基因小鼠血浆三酰甘油和HDL-C水平升高, 对动脉粥样硬化的易感性增加^[49]。与人ApoA1转基因小鼠相比, 人ApoA1/ApoA2双转基因小鼠接受动脉粥样硬化饮食后动脉粥样硬化病变面积增大15倍, 提示ApoA-II 具有促动脉粥样硬化作用^[50]。但该方面研究较少, 故尚需要深入探讨ApoA-II 与动脉粥样硬化的关系。

2.1.3 促胰岛素抵抗

近年研究表明, ApoA-II 也参与了胰岛素抵抗以及2型糖尿病的发生发展^[51]。一项实验研究表明, ApoA2基因敲除小鼠胰岛素抵抗明显增强^[45]。研究显示, ApoA2转基因小鼠与正常小鼠空腹血糖水平接近, 但ApoA2转基因小鼠血浆胰岛素水平升高了2倍, 同时ApoA2转基因小鼠的脂肪量增加、血浆瘦素水平升高^[52]。ApoA-II 的促胰岛素抵抗作用以及对脂肪稳态的影响可能有助于探究糖尿病的发病机制, 并为糖尿病的治疗提供新的思路。

2.1.4 促肥胖

研究显示, ApoA2转基因小鼠的内脏出现肥胖现象^[52]。关于来自美国3 462个个体的临床研究显示, 饱和脂肪对BMI和肥胖的影响高度依赖于ApoA2-265TC基因型^[53]。其他研究也证实, ApoA2-265C等位基因的纯合个体与肥胖、内脏脂肪组织和BMI增加有关^[54-55]。肥胖是临床上最常见的疾病之一, ApoA-II 的促肥胖作用可能会对此类疾病的治疗带来新的希望。

2.2 促氧化应激和促炎症反应

研究显示, 给予人ApoA2转基因小鼠动脉粥样硬化饮食后其LDL氧化修饰增多^[56]。进一步研究表明, ApoA-II 水平

升高使对氧磷酶1和血小板活化因子乙酰水解酶活性降低是转基因小鼠发生过度氧化应激反应的关键机制^[56]。另外, ApoA-II 可通过抑制脂多糖结合蛋白的活性、增强单核细胞对脂多糖的反应而发挥促炎作用^[57]。

2.3 淀粉样变性

AApoA-II 是一种由ApoA2基因终止密码子突变引起的常染色体显性疾病, 在我国其发病率为1.6%, 其疾病特征是进行性肾脏和心脏淀粉样沉积^[58]。小鼠ApoA2基因共有6种基因型(ApoA2a、ApoA2b、ApoA2c、ApoA2d、ApoA2e、ApoA2f), 其中ApoA2a基因型和ApoA2c基因型与除骨骼和脑之外的全身脏器的淀粉样变性有关^[38]。淀粉样变性随着细胞老化逐渐加重, 且具备个体间传播的特征, 接触外源性AApoA-II 淀粉样变性纤维会加重小鼠的淀粉样变性^[38]。在小鼠中, AApoA-II 虽与老化关系不明显, 但其与脏器功能受损程度的关系尚需进一步探讨。AApoA-II 小鼠也成了研究淀粉样变性传播、发病机制的理想动物模型。

3 ApoA-IV的功能

ApoA-IV是一种脂质结合蛋白, 主要在小肠合成, 其主要参与三酰甘油代谢、抗动脉粥样硬化、糖代谢, 同时在抗氧化应激和抗炎方面也具有重要作用。

3.1 三酰甘油代谢

脂肪吸收ApoA-IV后, ApoA-IV被结合到富含三酰甘油的乳糜微粒中, 进而分泌到肠系膜淋巴结^[59]。动物实验表明, SREBP-1a(Tg)/ApoA4基因敲除小鼠的ApoA4 mRNA与其肝脏中三酰甘油含量相关, 并可影响肝脏极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)的分泌, 在肝脂肪变性的情况下, ApoA-IV缺乏可抑制VLDL介导的肝脏三酰甘油流出^[60]。细胞实验发现, ApoA-IV过表达可导致乳糜微粒中三酰甘油、胆固醇酯和磷脂的大量分泌, 且ApoA-IV是以剂量依赖的方式促进三酰甘油的分泌, 导致更大的富含三酰甘油的乳糜微粒形成^[61]。ApoA4基因敲除或转基因小鼠实验显示, ApoA-IV水平变化不会影响膳食脂质吸收, 但其功能丧失会影响乳糜微粒的组装和代谢, 导致乳糜微粒的血浆清除速度减慢^[62]。上述数据表明, ApoA-IV可以对肝脏三酰甘油流出产生影响, 但ApoA-IV在体内脂质转运中的具体作用还需要进一步研究。

3.2 抗动脉粥样硬化

研究发现, 低水平ApoA-IV与冠心病患病率增高相关^[63]。另一项纳入181例接受冠状动脉造影的患者的临床试验发现, 低水平ApoA-IV与冠心病严重程度相关^[64], 动物实验也得出了类似结论^[65]。提示低水平ApoA-IV与冠心病的发病率和严重程度相关, 这为治疗冠心病提供了新思路。

3.3 糖代谢

ApoA-IV缺乏小鼠长期食用高脂饮食后糖耐量受损, 有发展为糖尿病的趋势, 而使用外源性ApoA-IV可恢复小鼠对葡萄糖的胰岛素分泌反应, 并改善葡萄糖耐受性^[66]。细胞实验表明, ApoA-IV可降低血糖并抑制磷酸烯醇丙酮酸羧激酶和葡萄糖-6-磷酸酶基因的表达, 从而减少肝脏葡萄糖的生成^[8]。人类ApoA4基因多态性的研究表明, ApoA-IV水平

与空腹血糖呈负相关^[8]。鉴于ApoA-IV对糖尿病具有保护作用, ApoA-IV可能成为治疗糖尿病的新靶点。

3.4 抗氧化应激和抗炎

ApoA-IV可以抑制LDL的脂蛋白过氧化, 研究表明, 从大鼠血浆中分离出来的ApoA-IV对铜离子诱导的LDL的脂质过氧化具有抑制作用^[67]。ApoA4基因敲除小鼠在葡聚糖硫酸钠介导下表现出比野生型小鼠更为严重的炎症反应, 而这种炎症易感性在导入外源性ApoA4基因后得到扭转^[68]。研究显示, ApoA-IV在体内和体外以剂量和时间依赖的方式刺激小鼠肝细胞丝氨酸蛋白酶抑制剂分支A3的基因表达, 从而在急性炎症中发挥作用^[69]。ApoA-IV可通过抗氧化应激和抗炎作用减轻动脉粥样硬化程度^[70], 其抗炎特性具有潜在的临床应用价值, 值得进一步研究。

4 ApoA-V的功能

ApoA-V是2001年被发现的ApoA家族新成员, 其由肝脏合成, 近年来研究发现, ApoA-V与三酰甘油代谢、代谢综合征密切相关^[9]。

4.1 三酰甘油代谢

为明确ApoA-V在体内的降脂作用, 有研究者对人和小鼠基因组DNA序列进行比较发现, 与正常小鼠比较, ApoA5基因敲除小鼠血浆三酰甘油水平升高4倍, 人ApoA5基因过表达小鼠血浆三酰甘油水平降低2/3^[71]。人类的两项独立的研究发现, ApoA5基因多态性与血浆三酰甘油水平呈负相关^[72-73], 且不同种族受试者血清三酰甘油水平与ApoA5基因多态性也有关联, ApoA5-1131T>C以及c.553G>T可能是其多态性位点^[71, 73]。另外, 一项关于ApoA5 cDNA的腺病毒载体实验也表明, 腺病毒过表达对血脂水平有调节作用, 可使三酰甘油降低70%^[74]。尽管ApoA-V能有效降低三酰甘油水平, 但其作用机制仍不清楚, 需要更多的研究来明确。

4.2 代谢综合征

ApoA5基因多态性与代谢综合征密切相关。2012年的一项荟萃分析讨论了ApoA5基因多态性与代谢综合征的风险, 结果表明, ApoA5-1131T>C多态性与亚洲人发生代谢综合征的风险相关, 但与白种人无关^[75]。随后2015年的一项探讨ApoA5-1131T>C多态性与代谢综合征关系的研究表明, ApoA5-1131T>C TC基因型携带者发生代谢综合征的风险比TT基因型携带者高, 而CC基因型携带者发生代谢综合征的风险是TT基因型携带者的4.5倍^[76]。关于汉族人群的研究结果与前2项研究结果基本相符^[77]。关于ApoA-V的动物实验未见报道。因ApoA-V是Apo家族的新成员, 研究发现其与三酰甘油代谢、代谢综合征关系密切, 但其是否还有其他复杂功能尚有待进一步研究。

5 小结与展望

综上所述, ApoA在脂质代谢和动脉粥样硬化中的作用重要且复杂, 但在ApoA1、ApoA2基因缺损家族中并未发现其有动脉粥样硬化病变, 提示ApoA-I、ApoA-II的功能还需进一步探索。此外, ApoA-I在氧化应激和炎症调节、老化、淀粉样变性、肺纤维化、肿瘤等方面的作用逐渐被发现; ApoA-II虽长期被认为无功能, 但随着研究的深入, 越来越

多的功能将逐渐被发现; ApoA-IV和ApoA-V在脂质代谢、糖代谢、动脉粥样硬化中有一定功能, 而其他潜在功能仍有待探讨。

作者贡献: 李娜进行文章的撰写与修订; 王林霞、武冬民进行文献/资料收集、整理; 王耀勇负责文章的构思与设计、质量控制及审校, 并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 王小婉, 李欣宇, 徐康媛, 等. 载脂蛋白基因多态性与动脉粥样硬化性心血管疾病的研究进展 [J]. 医学综述, 2022, 28 (12): 2320-2325. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2022.12.006.
- [2] LIU J Q, LI W X, ZHENG J J, et al. Gain and loss events in the evolution of the apolipoprotein family in Vertebrata [J]. BMC Evol Biol, 2019, 19 (1): 209. DOI: 10.1186/s12862-019-1519-8.
- [3] 王耀勇, 田瑶, 吴建华, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者高密度载脂蛋白A-I、A-II和血清淀粉样蛋白A水平变化及意义 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38 (21): 5216-5217. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.21.039.
- [4] RADFORD-SMITH D E, YATES A G, RIZVI L, et al. HDL and LDL have distinct, opposing effects on LPS-induced brain inflammation [J]. Lipids Health Dis, 2023, 22 (1): 54. DOI: 10.1186/s12944-023-01817-z.
- [5] 林满芳. 脂类测定与老年动脉粥样硬化及冠心病的相关性研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21 (1): 8-9. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2013.01.004.
- [6] LI H, REDDICK R L, MAEDA N. Lack of ApoA-I is not associated with increased susceptibility to atherosclerosis in mice [J]. Arterioscler Thromb, 1993, 13 (12): 1814-1821. DOI: 10.1161/01.atv.13.12.1814.
- [7] WANG Y Y, SAWASHITA J, QIAN J Z, et al. ApoA-I deficiency in mice is associated with redistribution of ApoA-II and aggravated AApoA-II amyloidosis [J]. J Lipid Res, 2011, 52 (8): 1461-1470. DOI: 10.1194/jlr.M013235.
- [8] QU J, KO C W, TSO P, et al. Apolipoprotein A-IV: a multifunctional protein involved in protection against atherosclerosis and diabetes [J]. Cells, 2019, 8 (4): 319. DOI: 10.3390/cells8040319.
- [9] GARELNABI M, LOR K, JIN J, et al. The paradox of ApoA5 modulation of triglycerides: evidence from clinical and basic research [J]. Clin Biochem, 2013, 46 (1/2): 12-19. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2012.09.007.
- [10] MORRIS G, PURI B K, BORTOLASCI C C, et al. The role of high-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A and paraoxonase-1 in the pathophysiology of neurodegenerative disorders [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2021, 125: 244-263. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.02.037.
- [11] BHALE A S, VENKATARAMAN K. Leveraging knowledge of HDLs major protein ApoA1: structure, function, mutations, and potential therapeutics [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 154: 113634. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113634.
- [12] PARK K H, JANG W, KIM K Y, et al. Fructated apolipoprotein A-I showed severe structural modification and loss of beneficial

- functions in lipid-free and lipid-bound state with acceleration of atherosclerosis and senescence [J] .*Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 392 (3) : 295–300.DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.12.179.
- [13] CHEN R X, DAI J H.Lipid metabolism in idiopathic pulmonary fibrosis: from pathogenesis to therapy [J] .*J Mol Med*, 2023, 101 (8) : 905–915.DOI: 10.1007/s00109-023-02336-1.
- [14] ESCOLÀ-GIL J C, ROTLLAN N, JULVE J, et al.Reverse cholesterol transport dysfunction is a feature of familial hypercholesterolemia [J] .*Curr Atheroscler Rep*, 2021, 23 (6) : 29.DOI: 10.1007/s11883-021-00928-1.
- [15] NELSON A J, SNIDERMAN A D, DITMARSCH M, et al.Cholesteryl ester transfer protein inhibition reduces major adverse cardiovascular events by lowering apolipoprotein B levels [J] .*Int J Mol Sci*, 2022, 23 (16) : 9417.DOI: 10.3390/ijms23169417.
- [16] VAN VORST E P C.High-density lipoproteins and apolipoprotein A1 [J] .*Subcell Biochem*, 2020, 94 : 399–420.DOI: 10.1007/978-3-030-41769-7_16.
- [17] LI Y H, SHI G Y, LIANG W, et al.Allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cell transplantation alleviates atherosclerotic plaque by inhibiting ox-LDL uptake, inflammatory reaction and endothelial damage in rabbits [J] .*Cells*, 2023, 12 (15) : 1936.DOI: 10.3390/cells12151936.
- [18] CLARKE R, VON ENDE A, SCHMIDT L E, et al.Apolipoprotein proteomics for residual lipid-related risk in coronary heart disease [J] .*Circ Res*, 2023, 132 (4) : 452–464.DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.321690.
- [19] HOLLEBOOM A G, JAKULJ L, FRANSSSEN R, et al.In vivo tissue cholesterol efflux is reduced in carriers of a mutation in APOA1 [J] .*J Lipid Res*, 2013, 54 (7) : 1964–1971.DOI: 10.1194/jlr.P028449.
- [20] TALL A R.Cholesterol efflux pathways and other potential mechanisms involved in the athero-protective effect of high density lipoproteins [J] .*J Intern Med*, 2008, 263 (3) : 256–273. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2007.01898.x.
- [21] WANG P, WANG Y P, MA W Y, et al.High-density lipoprotein cholesterol and intracoronary thrombosis burden [J] .*Coron Artery Dis*, 2013, 24 (1) : 1–5.DOI: 10.1097/MCA.0b013e32835aab80.
- [22] BRILL A, YESILALTAY A, DE MEYER S F, et al.Extrahepatic high-density lipoprotein receptor SR-BI and ApoA-I protect against deep vein thrombosis in mice [J] .*Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32 (8) : 1841–1847.DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.252130.
- [23] LI B Q, ZHONG Y C, WANG X.Plasma oxidized high-density lipoprotein and glycated apolipoprotein A-I concentrations in ST-segment elevation myocardial infarction patients with stress hyperglycaemia or high thrombus burden [J] .*Ups J Med Sci*, 2018, 123 (3) : 158–166.DOI: 10.1080/03009734.2018.1494229.
- [24] JONES W L, RAMOS C R, BANERJEE A, et al.Apolipoprotein A-I, elevated in trauma patients, inhibits platelet activation and decreases clot strength [J] .*Platelets*, 2022, 33 (8) : 1119–1131.DOI: 10.1080/09537104.2022.2078488.
- [25] MUNDI S, MASSARO M, SCODITTI E, et al.Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors—a review [J] .*Cardiovasc Res*, 2018, 114 (1) : 35–52.DOI: 10.1093/cvr/cvx226.
- [26] NAVAB M, HAMA S Y, COOKE C J, et al.Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: step 1 [J] .*J Lipid Res*, 2000, 41 (9) : 1481–1494.
- [27] GARNER B, WALDECK A R, WITTING P K, et al.Oxidation of high density lipoproteins. II.Evidence for direct reduction of lipid hydroperoxides by methionine residues of apolipoproteins A I and A II [J] .*J Biol Chem*, 1998, 273 (11) : 6088–6095.DOI: 10.1074/jbc.273.11.6088.
- [28] WYNN T A, VANNELLA K M.Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis [J] .*Immunity*, 2016, 44 (3) : 450–462.DOI: 10.1016/j.immuni.2016.02.015.
- [29] LI Y, DONG J B, WU M P.Human ApoA-I overexpression diminishes LPS-induced systemic inflammation and multiple organ damage in mice [J] .*Eur J Pharmacol*, 2008, 590 (1/2/3) : 417–422.DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.06.047.
- [30] BURSILL C A, CASTRO M L, BEATTIE D T, et al.High-density lipoproteins suppress chemokines and chemokine receptors in vitro and in vivo [J] .*Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30 (9) : 1773–1778.DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.211342.
- [31] WU L L, YAN Z Q, JIANG Y Y, et al.Metabolic regulation of dendritic cell activation and immune function during inflammation [J] .*Front Immunol*, 2023, 14 : 1140749.DOI: 10.3389/fimmu.2023.1140749.
- [32] MOHAMAD KAMAL N S, SAFUAN S, SHAMSUDDIN S, et al.Aging of the cells: insight into cellular senescence and detection Methods [J] .*Eur J Cell Biol*, 2020, 99 (6) : 151108.DOI: 10.1016/j.ejcb.2020.151108.
- [33] MINAMINO T, KOMURO I.Vascular cell senescence: contribution to atherosclerosis [J] .*Circ Res*, 2007, 100 (1) : 15–26. DOI: 10.1161/01.RES.0000256837.40544.4a.
- [34] AL-SHALI K Z, HEGELE R A.Laminopathies and atherosclerosis [J] .*Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24 (9) : 1591–1595.DOI: 10.1161/01.ATV.0000136392.59656.8b.
- [35] WALTER M.Interrelationships among HDL metabolism, aging, and atherosclerosis [J] .*Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29 (9) : 1244–1250.DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.181438.
- [36] JAGIRDAR J, BEGIN R, DUFRESNE A, et al.Transforming growth factor-beta (TGF-beta) in silicosis [J] .*Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 154 (4 Pt 1) : 1076–1081.DOI: 10.1164/ajrcm.154.4.8887610.
- [37] LEE E H, LEE E J, KIM H J, et al.Overexpression of apolipoprotein A1 in the lung abrogates fibrosis in experimental silicosis [J] .*PLoS One*, 2013, 8 (2) : e55827.DOI: 10.1371/journal.pone.0055827.
- [38] 王耀勇, HIGUCHI K.利用淀粉样变性发病模型研究淀粉样变性的进展 [J] .*医学新知杂志*, 2012, 22 (4) : 247–248. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5511.2012.04.005.

- [39] LEFTEROV I, FITZ N F, CRONICAN A A, et al. Apolipoprotein A-I deficiency increases cerebral amyloid angiopathy and cognitive deficits in APP/PS1DeltaE9 mice [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285 (47): 36945-36957. DOI: 10.1074/jbc.M110.127738.
- [40] GEORGILA K, VYRLA D, DRAKOS E. Apolipoprotein A-I (ApoA-I), immunity, inflammation and cancer [J]. *Cancers*, 2019, 11 (8): 1097. DOI: 10.3390/cancers11081097.
- [41] PENG M Y, ZHANG Q, CHENG Y N, et al. Apolipoprotein A-I mimetic peptide 4F suppresses tumor-associated macrophages and pancreatic cancer progression [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (59): 99693-99706. DOI: 10.18632/oncotarget.21157.
- [42] ZENG W, XIONG G G, HUA L, et al. APOA1 mRNA and protein in kidney renal clear cell carcinoma correlate with the disease outcome [J]. *Sci Rep*, 2022, 12 (1): 12406. DOI: 10.1038/s41598-022-16434-6.
- [43] GAO F, CHATTOPADHYAY A, NAVAB M, et al. Apolipoprotein A-I mimetic peptides inhibit expression and activity of hypoxia-inducible factor-1 α in human ovarian cancer cell lines and a mouse ovarian cancer model [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 342 (2): 255-262. DOI: 10.1124/jpet.112.191544.
- [44] SU F, GRIJALVA V, NAVAB K, et al. HDL mimetics inhibit tumor development in both induced and spontaneous mouse models of colon cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11 (6): 1311-1319. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0905.
- [45] 杨开燕, 钟栩, 卢玉俊, 等. 血浆载脂蛋白的研究进展 [J]. *临床荟萃*, 2012, 27 (14): 1268-1271.
- [46] WENG W, BRESLOW J L. Dramatically decreased high density lipoprotein cholesterol, increased remnant clearance, and insulin hypersensitivity in apolipoprotein A-II knockout mice suggest a complex role for apolipoprotein A-II in atherosclerosis susceptibility [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93 (25): 14788-14794. DOI: 10.1073/pnas.93.25.14788.
- [47] KOIKE T, KITAJIMA S, YU Y, et al. Expression of human apoA II in transgenic rabbits leads to dyslipidemia: a new model for combined hyperlipidemia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29 (12): 2047-2053. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.190264.
- [48] HISAMATSU T. Apolipoprotein A2 isoforms: new insight into the risk of myocardial infarction [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2021, 28 (5): 469-470. DOI: 10.5551/jat.ED150.
- [49] WARDEN C H, HEDRICK C C, QIAO J H, et al. Atherosclerosis in transgenic mice overexpressing apolipoprotein A-II [J]. *Science*, 1993, 261 (5120): 469-472. DOI: 10.1126/science.8332912.
- [50] SCHULTZ J R, VERSTUYFT J G, GONG E L, et al. Protein composition determines the anti-atherogenic properties of HDL in transgenic mice [J]. *Nature*, 1993, 365 (6448): 762-764. DOI: 10.1038/365762a0.
- [51] RAMANJANEYA M, BUTLER A E, BASHIR M, et al. ApoA2 correlates to gestational age with decreased apolipoproteins A2, C1, C3 and E in gestational diabetes [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2021, 9 (1): e001925. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001925.
- [52] CASTELLANI L W, GOTO A M, LUSIS A J. Studies with apolipoprotein A-II transgenic mice indicate a role for HDLs in adiposity and insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2001, 50 (3): 643-651. DOI: 10.2337/diabetes.50.3.643.
- [53] CORELLA D, PELOSO G, ARNETT D K, et al. APOA2, dietary fat, and body mass index: replication of a gene-diet interaction in 3 independent populations [J]. *Arch Intern Med*, 2009, 169 (20): 1897-1906. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.343.
- [54] VAN T HOOFT F M, RUOTOLO G, BOQUIST S, et al. Human evidence that the apolipoprotein A-II gene is implicated in visceral fat accumulation and metabolism of triglyceride-rich lipoproteins [J]. *Circulation*, 2001, 104 (11): 1223-1228. DOI: 10.1161/hc3601.095709.
- [55] JAFARI AZAD B, YASERI M, DANESHZAD E, et al. Interaction between Apo A-II -265T>C polymorphism and dietary total antioxidant capacity on some anthropometric indices and serum lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Nutr Sci*, 2021, 10: e9. DOI: 10.1017/jns.2020.61.
- [56] RIBAS V, SÁNCHEZ-QUESADA J L, ANTÓN R, et al. Human apolipoprotein A-II enrichment displaces paraoxonase from HDL and impairs its antioxidant properties: a new mechanism linking HDL protein composition and antiatherogenic potential [J]. *Circ Res*, 2004, 95 (8): 789-797. DOI: 10.1161/01.RES.0000146031.94850.5f.
- [57] KOTLYAROV S. High-density lipoproteins: a role in inflammation in COPD [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (15): 8128. DOI: 10.3390/ijms23158128.
- [58] 赵卫华, 尹瑶, 姚奕斌, 等. 成人淀粉样变性85例临床分析 [J]. *广西医科大学学报*, 2016, 33 (5): 868-870. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2016.05.035.
- [59] PENG J, LI X P. Apolipoprotein A-IV: a potential therapeutic target for atherosclerosis [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2018, 139: 87-92. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2018.10.004.
- [60] VERHAGUE M A, CHENG D M, WEINBERG R B, et al. Apolipoprotein A-IV expression in mouse liver enhances triglyceride secretion and reduces hepatic lipid content by promoting very low density lipoprotein particle expansion [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33 (11): 2501-2508. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.301948.
- [61] LU S, YAO Y, MENG S M, et al. Overexpression of apolipoprotein A-IV enhances lipid transport in newborn swine intestinal epithelial cells [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277 (35): 31929-31937. DOI: 10.1074/jbc.M201418200.
- [62] KOHAN A B, WANG F, LI X M, et al. Is apolipoprotein A-IV rate limiting in the intestinal transport and absorption of triglyceride? [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 304 (12): G1128-G1135. DOI: 10.1152/ajpgi.00409.2012.
- [63] KRONENBERG F, STÜHLINGER M, TRENKWALDER E, et al. Low apolipoprotein A-IV plasma concentrations in men with coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36 (3): 751-757. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00775-0.
- [64] MANPUYA M W, GUO J, ZHAO Y. The relationship between plasma apolipoprotein A-IV levels and coronary heart disease [J]. *Chin Med J*, 2001, 114 (3): 275-279.
- [65] DUVERGER N, TREMP G, CAILLAUD J M, et al. Protection against atherogenesis in mice mediated by human apolipoprotein

- A-IV [J]. *Science*, 1996, 273 (5277): 966-968. DOI: 10.1126/science.273.5277.966.
- [66] WANG F, KOHAN A B, KINDEL T L, et al. Apolipoprotein A-IV improves glucose homeostasis by enhancing insulin secretion [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109 (24): 9641-9646. DOI: 10.1073/pnas.1201433109.
- [67] SHEARSTON K, TAN J T M, COCHRAN B J, et al. Inhibition of vascular inflammation by apolipoprotein A-IV [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 901408. DOI: 10.3389/fcvm.2022.901408.
- [68] VOWINKEL T, MORI M, KRIEGLSTEIN C F, et al. Apolipoprotein A-IV inhibits experimental colitis [J]. *J Clin Invest*, 2004, 114 (2): 260-269. DOI: 10.1172/JCI21233.
- [69] ZHANG Y P, HE J, ZHAO J, et al. Effect of ApoA4 on SERPINA3 mediated by nuclear receptors NR4A1 and NR1D1 in hepatocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 487 (2): 327-332. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.04.058.
- [70] KOHAN A B, WANG F, LI X M, et al. Apolipoprotein A-IV regulates chylomicron metabolism—mechanism and function [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 302 (6): G628-636. DOI: 10.1152/ajpgi.00225.2011.
- [71] PENNACCHIO L A, OLIVIER M, HUBACEK J A, et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing [J]. *Science*, 2001, 294 (5540): 169-173. DOI: 10.1126/science.1064852.
- [72] MAR R, PAJUKANTA P, ALLAYEE H, et al. Association of the apolipoprotein A1/C3/A4/A5 gene cluster with triglyceride levels and LDL particle size in familial combined hyperlipidemia [J]. *Circ Res*, 2004, 94 (7): 993-999. DOI: 10.1161/01.RES.0000124922.61830.F0.
- [73] 张燕, 曾甜, 徐健, 等. 载脂蛋白基因多态性在冠心病中的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40 (9): 1294-1297. DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.028.
- [74] ZHANG B H, YIN F, QIAO Y N, et al. Triglyceride and triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerosis [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 909151. DOI: 10.3389/fmolb.2022.909151.
- [75] LIU C F, YANG Q F, CHEN X L, et al. Apolipoprotein A5 gene polymorphism and risk for metabolic syndrome: a meta-analysis [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2012, 16 (10): 1241-1245. DOI: 10.1089/gtmb.2012.0183.
- [76] 冯佳, 施秉银, 刘淑, 等. 载脂蛋白A5基因多态性与代谢综合征的相关性 [J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2015, 36 (5): 661-666. DOI: 10.7652/jdyxb201505017.
- [77] 洪娟, 苏钢, 宣小明, 等. 汉族人群载脂蛋白A5基因多态性与2型糖尿病易感性及肾损害的关系 [J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38 (9): 1653-1658. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2022.09.015.

(收稿日期: 2023-09-20; 修回日期: 2023-12-05)

(本文编辑: 陈素芳)

(上接第121页)

- [20] GARBINCIUS J F, ELROD J W. Mitochondrial calcium exchange in physiology and disease [J]. *Physiol Rev*, 2022, 102 (2): 893-992. DOI: 10.1152/physrev.00041.2020.
- [21] ZHOU B, TIAN R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128 (9): 3716-3726. DOI: 10.1172/JCI120849.
- [22] PRESTLE J, QUINN F R, SMITH G L. Ca²⁺-handling proteins and heart failure: novel molecular targets? [J]. *Curr Med Chem*, 2003, 10 (11): 967-981. DOI: 10.2174/0929867033457656.
- [23] LUO Y X, JIANG N, MAY H I, et al. Cooperative binding of ETS2 and NFAT links Erk1/2 and calcineurin signaling in the pathogenesis of cardiac hypertrophy [J]. *Circulation*, 2021, 144 (1): 34-51. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052384.
- [24] BENTAH J P, PERRIER R, MERCADIER J J, et al. RyR2 and calcium release in heart failure [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 734210. DOI: 10.3389/fphys.2021.734210.
- [25] SANTEMA B T, ARITA V A, SAMA I E, et al. Pathophysiological pathways in patients with heart failure and atrial fibrillation [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118 (11): 2478-2487. DOI: 10.1093/cvr/cvab331.
- [26] QIN D X, MANSOUR M C, RUSKIN J N, et al. Atrial fibrillation-mediated cardiomyopathy [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2019, 12 (12): e007809. DOI: 10.1161/CIRCEP.119.007809.
- [27] LING L H, KALMAN J M, ELLIMS A H, et al. Diffuse ventricular fibrosis is a late outcome of tachycardia-mediated cardiomyopathy after successful ablation [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2013, 6 (4): 697-704. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.000681.
- [28] KEPENEK E S, OZCINAR E, TUNCAY E, et al. Differential expression of genes participating in cardiomyocyte electrophysiological remodeling via membrane ionic mechanisms and Ca²⁺-handling in human heart failure [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 463 (1/2): 33-44. DOI: 10.1007/s11010-019-03626-4.
- [29] MORA M T, GOMEZ J F, MORLEY G, et al. Mechanistic investigation of Ca²⁺ alternans in human heart failure and its modulation by fibroblasts [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (6): e0217993. DOI: 10.1371/journal.pone.0217993.
- [30] LIU X, GUO N H, ZHU W G, et al. Resting heart rate and the risk of atrial fibrillation [J]. *Int Heart J*, 2019, 60 (4): 805-811. DOI: 10.1536/ihj.18-470.
- [31] SMIT M D, CRIJNS H J G M, TIJJSSEN J G P, et al. Effect of lenient versus strict rate control on cardiac remodeling in patients with atrial fibrillation data of the RACE II (Rate Control Efficacy in permanent atrial fibrillation II) study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58 (9): 942-949. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.04.030.
- [32] PABEL S, KNIERIM M, STEHLE T, et al. Effects of atrial fibrillation on the human ventricle [J]. *Circ Res*, 2022, 130 (7): 994-1010. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319718.
- [33] LING L H, KHAMMY O, BYRNE M, et al. Irregular rhythm adversely influences calcium handling in ventricular myocardium: implications for the interaction between heart failure and atrial fibrillation [J]. *Circ Heart Fail*, 2012, 5 (6): 786-793. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.968321.

(收稿日期: 2023-05-26; 修回日期: 2023-08-08)

(本文编辑: 崔丽红)