

DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2020.02.03

VAP+技术在高三酰甘油血症患者血浆 LDL-C 和 LDL-P 检测中的应用*

梁纯子^{1,2}, 朱满^{1,2}, 伍仕敏³, 涂建成^{1,2} (1. 武汉大学检验系, 武汉 430071; 2. 武汉大学中南医院检验科 & 基因诊断中心, 武汉 430071; 3. 长江航运总医院 & 武汉脑科医院检验科, 武汉 430033)

摘要: 血浆中低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和低密度脂蛋白颗粒 (LDL-P) 水平与动脉粥样硬化性心血管疾病 (AsCVD) 紧密相关, 二者检测方法的科学性和检测结果的准确性至关重要。临床实验室检测 LDL-C 和 LDL-P 常用的 Friedwald 公式间接法受到外周血中三酰甘油 (TG) 水平的干扰, 而高三酰甘油血症 (HTG) 又是我国最常见的脂质代谢紊乱类型之一。为避免 HTG 的干扰, 垂直梯度离心法血脂检测技术 (VAP+) 参考经典的超速离心原理, 将血浆脂蛋白连续稳定分层, 还原较真实的脂蛋白状态, 进而独立检测出各脂蛋白中的胆固醇含量。该文通过总结 VAP+ 的技术特点, 综述目前该技术在 HTG 状态下 LDL-C/LDL-P 检测的研究, 评价其在中国临床实验室的应用前景。

关键词: 高三酰甘油血症; 低密度脂蛋白胆固醇; 低密度脂蛋白颗粒; 动脉粥样硬化性心血管疾病; 垂直梯度离心法血脂检测技术; VAP+

中图分类号: R446

文献标志码: A

脂质异常与动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, AsCVD) 密切相关, 低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) 水平升高是心血管事件发生的独立危险因素; 而通过他汀类药物降低 LDL-C 水平减少心血管事件的发生率是目前防治指南的基础^[1-2]。近期更有研究证实低密度脂蛋白颗粒 (low-density lipoprotein-particle, LDL-P) 直接参与动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的病理进展, 是冠心病 (coronary artery disease, CAD) 的独立危险因素^[3]。因此, 作为 AsCVD 预防、评估、诊断和干预极为重要的靶值, LDL-C 和 LDL-P 结果的真实性倍受关注。高三酰甘油血症 (hypertriglyceridemia, HTG) 是中国最常见的血脂异常, 通常伴随多种代谢异常, 如肥胖、代谢综合征、2 型糖尿病和某些遗传型脂质紊乱等^[4]。由于此类患者普遍存在不寻常的脂蛋白分布, 采用临床实验室常规的血脂生化方法如均相法和 Friedwald 公式间接法检测 LDL-C/LDL-P 有较大的局限性, 得到的数据与临床实际相符度不高, 影响后续治疗效果, 需要予以改良。垂直梯度离心法血脂检测技术 (vertical auto profile lipid panel plus, VAP+) 原理独立于公式法, 血浆中高三酰甘油 (triglycerides, TG) 水平对其影响较小, 在 HTG 患者血脂检测科学性和准确性中具有一定的优势。因此, 本文将综述

该方法的技术原理和特点, 并评价该方法在 HTG 患者血脂检测中的应用。

1 VAP+血脂检测技术原理

VAP+ 是一种用于定量测定血浆脂蛋白亚组分、脂蛋白胆固醇含量及脂蛋白颗粒浓度的自动化检测体系^[5]。VAP+ 方法学上参考经典的超速离心法, 在特殊的梯度介质溶液中, 垂直超速离心将血浆脂蛋白按密度大小进行连续稳定的分层; 分别为极低密度脂蛋白 (very-low-density lipoprotein, VLDL)、LDL 各亚型、中间密度脂蛋白 (intermediate-density lipoprotein, IDL)、脂蛋白残粒 (remnant-like lipoprotein particle, RLP)、脂蛋白 (a) [lipoprotein (a), Lp (a)] 和高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL); 分离后的脂蛋白依次连续通过离心管底部, 按分层顺序流出并与相应的胆固醇检测试剂混合反应, 随后探头记录连续反应的光谱变化; 根据出峰时间和面积, 专用分析软件基于大量积累的人群数据, 区分每一类型的脂蛋白, 最终计算该类脂蛋白颗粒对应的胆固醇含量。

VAP+ 可以直接检测出的脂蛋白亚组分胆固醇包括 HDL、LP (a)、LDL、IDL 和 VLDL 及亚型 (HDL2~3、LDL1~4、VLDL1~3) (图 1)。同时, 血浆样品中 LDL-P 可通过特殊的缓冲分离液提取出来, 利用激

* 基金项目: 武汉大学自主科研项目 (303413000061); 武汉市科技攻关课题 (201260523173-2)。

作者简介: 梁纯子, 1985 年生, 女, 主管技师, 博士, 研究方向为代谢与动脉粥样硬化。

通信作者: 涂建成, 主任技师, 教授, 博士研究生导师, E-mail: jianchengtu@whu.edu.cn。

光散射原理获取颗粒平均体积大小,计算出 LDL-P 型别和浓度: A 型 LDL-P,大而轻 LDL 颗粒为主; B

型 LDL-P,小而密 LDL 颗粒(small and dense-LDL, sd-LDL) 为主; AB 中间型 LDL-P^[5-6]。

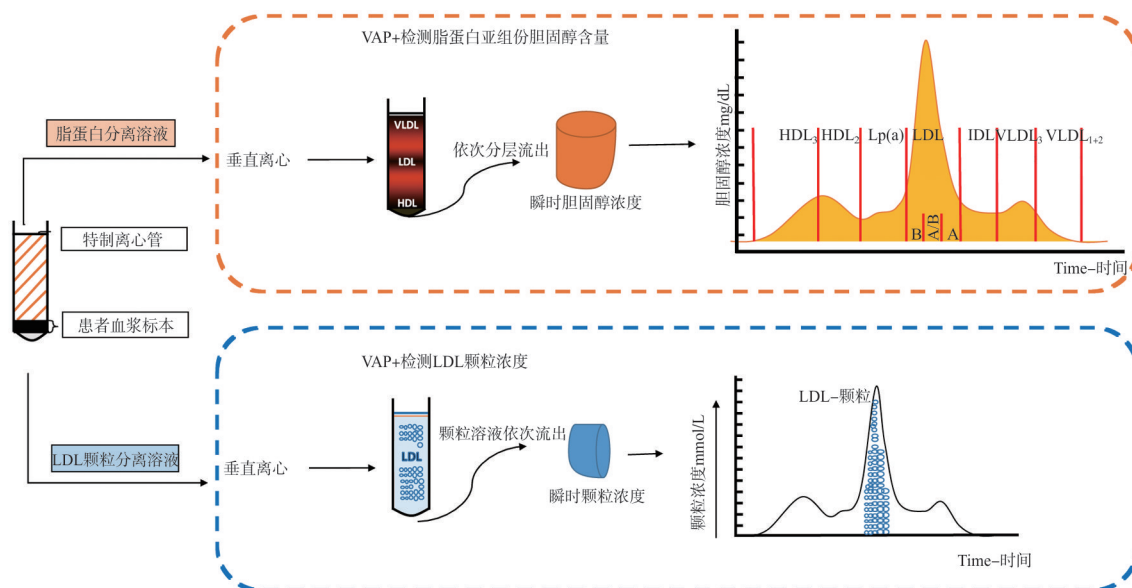


图1 VAP+血脂检测技术原理和流程示意图

2 HTG 患者中 Friedwald 公式法 LDL-C 检测的局限性

LDL 主要负责将胆固醇由肝脏运送到全身组织, LDL-C 水平在缺血性心脏病发生相对危险和绝对危险中的上升趋势及程度与总胆固醇水平一致。目前,包括美国国家胆固醇教育计划(national cholesterol education program, NCEP) 在内,国内外多个 AsCVD 的防治指南均以 LDL-C 作为实验室目标项目进行疾病的风险控制,认为 LDL-C 是评价 As 进展最重要的无创伤性指标。例如《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版) 》直接以 LDL-C 水平为主要指标区分 AsCVD 高危人群^[7-8]。但实验室中 LDL-C 检测值的真实性受到多种因素的影响,水平低估常导致 AsCVD 漏诊、风险性误判和用药失误。在 Framingham 心血管病研究中,80% CAD 患者的血脂处于正常范围,按目前的风险等级应划分到“低危人群”^[9],与患者心血管病变程度明显不相符。

临床实验室常用的 LDL-C 检测方法有两大类: 基于 Friedwald 公式的间接计算法和基于特异性试剂封闭的匀相法。考虑到各厂家封闭试剂成分不同,变异度较大,本文不做延伸,仅对比讨论 Friedwald 公式间接法与 VAP+ 检测 LDL-C 的优劣^[10]。

Friedwald 公式是指在空腹情况下,即外周血中没有乳糜微粒(chylomicrons, CM) 时: $[TC] = [LDL-C] +$

$[HDL-C] + [VLDL-C]$, 因此, $[LDL-C] = [TC] - [HDL-C] - [VLDL-C]$, 另外, $[VLDL-C] = [TG]/5$, 最终公式 $[LDL-C] = [TC] - [HDL-C] - [TG]/5$ 。如公式所示, LDL-C 水平与标本中的 TG、CM 及 VLDL 浓度直接相关。在健康人群正确空腹 (>12 h) 的情况下,实验室基于 Friedwald 公式,利用酶和底物迅速在血浆中测得 LDL-C 能够反映其真实水平;但在糖尿病、心脏病、As 和代谢综合征等影响下的 HTG 患者中,此方法计算得出的 LDL-C 水平低于真实值^[11]。

因此,早在 2002 年 NCEP 就提出新的 LDL-C 直接检测方法学的要求,尤其患者存在 HTG 的情况下 ($TG > 200 \text{ mg/dL}$)。而根据目前的检测现状, NCEP ATP III 指南建议当 $TG > 200 \text{ mg/dL}$ 时,非 HDL-C 应该取代 LDL-C 作为新的二级治疗干预的指标^[12]; 当 TG 水平高于 250 mg/dL 时,患者外周血标本的脂质检测项目包括 LDL-C 在内需要通过其他方法学进一步做更详细的分析^[13]。临床普遍将高危人群降 LDL-C 的目标值为低于 100 mg/dL , 而 Friedwald 公式并不适用于这一类患者 LDL-C 的检测(有关研究认为会造成近 18.5% 的误差)^[11, 14-15]; 近期研究建议将 AsCVD 高危患者 LDL-C 水平控制在 70 mg/dL 以下,这一水平更是远远超过了公式法的适用范围。因此,单纯以公式法为基础的 LDL-C 实验室检测存在极大隐忧。

在 2012 年一项涉及 130 万人的调查研究^[16]

中,以 VAP+ 为检测参照, Friedwald 公式法得出的 LDL-C 水平和 AsCVD 风险值存在偏差。即当 TG 水平高于参考区间(150~400 mg/dL)时,约 25%~60% 患者的 LDL-C 低于真实值,风险被低估;与此同时,在 TG 水平正常时,仍有 12%~20% 的患者应划分到更高的风险等级。这些偏差会对 TG 代谢紊乱患者的心血管疾病风险和干预效果产生明显的负面影响^[17]。

LDL-C 水平检测不准确还会影响到药物与临床结果之间的对应关系。大量的综述和 meta 分析显示, Friedwald 公式法获得的 LDL-C 会造成部分临床试验研究对象的选择性偏差^[12]。多个他汀类降脂药物的研究(包括 WOSCOP, CARE, HPS, A to Z, ASCOT-LLA, LIPID 和 4S 等)完全排除 TG 水平高于 200~250 mg/dL 的患者,部分原因是此类患者往往需要另外再单独检测 LDL-C 水平从而增加试验成本。因此,临床上很大部分血脂异常(LDL-C、TG 均高)的患者被排除在降脂药物的三期临床试验之外,由此得出的试验结论和临床应用可信度也随之降低。

VAP+ 血脂检测的核心原理是超速离心,特点是脂蛋白颗粒的原始状态保存,从而直接检测脂蛋白中的胆固醇而无需公式法的换算。实际上,这也是血脂检测研究最经典的方法,但之前往往需要 24 h 的长时间离心,无法满足临床快速检测的要求。VAP+ 通过特殊的缓冲液和离心体系有效减少了离心时间(从 24 h 减少到 1 h);在检测内容上参照 NCEP ATP III 指南,明确 LDL-C 和非 HDL-C 的目标值;因此, VAP+ 检测的 LDL-C 相对而言较为真实地反映出患者外周血中的脂质状态,且不受饮食限制和 HTG 的影响。在美国等多个地区推荐其用于胰岛素抵抗、代谢综合征、糖尿病等复杂性血脂异常患者的检测,从而正确评估其心血管相关疾病的风险或降脂药物的合理选择^[18]。

3 LDL-P 的检测

血浆中的 TG 主要存在于 CM、VLDL 及其残粒(remnants)中。当外源性食物摄取(CM)和肝脏合成(VLDL)增多导致血浆 TG 上升时,胆固醇酯酶活性增加会促进 VLDL 中的 TG 转移至 HDL 和 LDL 中,颗粒中胆固醇比例减少。在肝脂酶和 LPL 的作用下 HDL 和 LDL 中的 TG 进一步水解,最终形成体积小密度高(small and dense, sd-)的 HDL 和 LDL 颗粒。小而密的 HDL 颗粒易从肾脏排除,造成保护性

HDL-C 水平下降;但小而密的 LDL 颗粒(small and dense LDL-P, sd-LDL-P)在血管中停留半衰期明显延长,浓度升高。滞留的 LDL-P 更易穿过血管壁内皮被氧化,促进 As 进展^[19-20]。临床证据显示 40%~50% 的确诊 CVD 患者血浆 sd-LDL-P 浓度明显升高^[21];与健康人群相比, sd-LDL 升高的人群患 CAD 和心肌梗死的风险分别增加 4 和 6.9 倍,而高总胆固醇血症和高 LDL-C 也仅仅增加该人群 2 倍的风险;且多个前瞻性研究和药物临床试验也证实降低 sd-LDL-P 能有效缓解 As 的进展^[22]。

HTG 导致高 sd-LDL-P 部分解释了虽然中国高 LDL-C 的人群少,但 CAD 的发病率与西方国家相持不下的原因。2010 年中国流行病学调查显示,在 97 209 例 18 岁以上居民中高 LDL-C 血症的患病率仅为 2.1%,而 HTG 的患病率为 11.3%;近半数心脏病急性发作的患者血浆 LDL-C 水平仍在正常范围;在早发缺血性心血管病的患者中,只有 25% 出现 LDL-C 升高, 58% 的患者 LDL-C 水平仍低于参考区间下限(130 mg/dL)^[23]。DYSIS 中国研究报告覆盖 6 个大区、122 家医院、17 个省,结论是 25 317 例服用他汀 3 个月以上患者,仍有高达 47.6% 的患者伴随 HTG^[24]。

sd-LDL-P 被部分专家称为血管中的“雾霾”,生动说明体积小但致密的 sd-LDL 比大而轻的 LDL 更有危害性,是目前 CVD 风险评价最佳的预测因子。斯坦福的心脏风险干预计划报告在 LDL-C 水平正常的人群中 LDL-P 密度更适合预测斑块发展,是 CAD 和脑卒中的独立风险预测因素^[25];波士顿大学开展的回顾性调查发现,在 3 066 名受试者中 LDL-P 水平评测 CVD 风险甚至优于 LDL-C 和非 HDL-C^[2, 26]。因此, ATP-III 明确指出二级预防应把 LDL-P < 1 000 nmol/L 认定为控制目标值^[26]。

HTG 患者常伴有胰岛素抵抗、代谢综合征和糖尿病等基础代谢异常。sd-LDL-P 水平在此类患者的临床评价中有重要意义:例如胰岛素抵抗动脉粥样硬化研究(insulin resistance atherosclerosis study, IRAS)发现代谢综合征和 2 型糖尿病患者, LDL-P 浓度,而非 LDL-C 水平,与胰岛素抵抗的严重程度正相关; Framingham 心脏研究也得出类似结论,即糖耐受程度与 LDL-P 水平紧密相关,而与 LDL-C 则不相关。胰岛素增敏药物吡格列酮和 n-3 脂肪酸[鱼油中提取的二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳己烯酸(DHA)]可有效降低 2 型糖尿病患者血浆中 LDL-P 浓度,从而降低心肌梗死后患者心血管疾病

死亡率(总体死亡率降低 20%、心血管死亡事件减少 30%、猝死的发生率降低 45%)^[27]; 贝特类降脂药物则通过激活过氧化物酶增生体活化受体 α (PPAR α) ,调节 LPL、载脂蛋白 A I 和 A II 的表达,使 sd-LDL-P 转变为大而疏松的 LDL ,改善血脂紊乱状态^[28]。值得注意的是,此项研究的血脂检测数据均通过 VAP+检测方法获得。

目前测定 sd-LDL-P 的主要方法包括:梯度凝胶电泳、超速离心、微流控技术法和质子核磁共振光谱(NMR)等。这些方法流程比较复杂,检测时间长,仪器十分昂贵,检测成本过高,难以在临床推广。VAP+对 LDL-P 可有效快速分离且保存原始状态,重复性和分辨率较好也得到部分实验室和相关生产厂商的验证和认可。其自带计算软件将 LDL 按体积和密度大小分为 A 型、B 型和 AB 中间型,较科学地反映出患者体内 LDL-P 真实水平,为临床干预提供数据支持。例如当患者标本检测提示 LDL-P B 型或 AB 中间型时,通过 apoB 的免疫检测印证,患者外周血中的 sd-LDL-P 实际数量远高于正常,需要将 LDL-C 控制到更低水平^[29]。

4 小结及展望

血脂和脂蛋白的异质性和复杂性导致 LDL 检测数据在 HTG 的影响下部分出现偏差,对心血管疾病的干预造成负面影响。因此,临床对科学、准确的 LDL 检测提出了更高要求。VAP+血脂检测在经典的超速离心法基础上优化技术和流程,较为真实地反映出血浆脂蛋白的分布状态和组分胆固醇水平(VAP+检测脂蛋白亚型的应用笔者在同类文章中另作说明),避免高 TG 带来的 Friedwald 公式法误差;同时,VAP+对 LDL-P 独立分析,明确颗粒型别,为临床提供新的实验室数据支持。

但需要注意的是,目前测定 LDL-C 和 LDL-P 的方法众多,流程均缺乏标准化,很大程度上造成研究结果和结论不一致,对血脂在临床疾病诊疗中的应用价值造成负面影响。许多医生认为结论不确定,则检测无必要。虽然 VAP+技术在美国已经开展 20 余年积累了很多数据,但在中国本土仍缺乏多地区多中心标准化的对比试验,本文中就没有收集到大规模的同类型产品比对数据。因此,相关技术引入的企业和实验室更需要在 VAP+血脂检测项目的标准化、规范化、溯源性和适用性等方面做出努力,明确人群的参考区间和适用程度,以益于未来流行病学研究、降脂药物试验和临床应用的开展;并主动适

应医学检验实验室自动化建设的发展前景,提供更具创新和前瞻性的 VAP+血脂检测模块。

5 参考文献

- [1] Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70 (14): 1785-1822.
- [2] Li YH, Ueng KC, Jeng JS, et al. 2017 Taiwan lipid guidelines for high risk patients [J]. J Formos Med Assoc, 2017, 116 (4): 217-248.
- [3] Balling M, Langsted A, Afzal S, et al. A third of nonfasting plasma cholesterol is in remnant lipoproteins: Lipoprotein subclass profiling in 9 293 individuals [J]. Atherosclerosis, 2019, 286: 97-104.
- [4] 中国胆固醇教育计划委员会. 高甘油三酯血症及其心血管风险管理专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(2): 108-115.
- [5] Delatour V, Clouet-Foraison N, Gaie-Levrel F, et al. Comparability of lipoprotein particle number concentrations across ES-DMA, NMR, LC-MS/MS, immunonephelometry, and VAP: In search of a candidate reference measurement procedure for apoB and non-HDL-P standardization [J]. Clin Chem, 2018, 64(10): 1485-1495.
- [6] Gentile M, Iannuzzo G, Mattiello A, et al. Association between Lp (a) and small dense LDL in menopausal women without metabolic syndrome [J]. Acta Cardiol, 2019, 74(3): 232-236.
- [7] Hamoui O, Omar MI, Raal FJ, et al. Increases in statin eligibility to reduce cardiovascular risk according to the 2013 ACC/AHA cholesterol guidelines in the Africa Middle East region: a sub-analysis of the Africa Middle East Cardiovascular Epidemiological (ACE) study [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2019, 19(1): 61.
- [8] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版) [J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44 (10): 833-853.
- [9] Ikezaki H, Ai M, Schaefer EJ, et al. Cardiovascular disease prevalence and insulin resistance in the Kyushu-Okinawa Population Study and the Framingham Offspring Study [J]. J Clin Lipidol, 2017, 11 (2): 348-356.
- [10] Pearl ML, Dong H, Tulley S, et al. Treatment monitoring of patients with epithelial ovarian cancer using invasive circulating tumor cells (iCTCs) [J]. Gynecol Oncol, 2015, 137(2): 229-238.
- [11] Windler E. What are the advantages of the modified Friedewald equation? —Modified Friedewald equation measures LDL-cholesterol more exactly [J]. Dtsch Med Wochenschr, 2014, 139(5): 180.
- [12] Lee J, Jang S, Son H. Validation of the Martin method for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels in Korean adults: Findings from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2009-2011 [J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0148147.
- [13] Kwasniewska M, Kozinska J, Dziankowska-Zaborszczyk E, et al. The impact of long-term changes in metabolic status on

- cardiovascular biomarkers and microvascular endothelial function in middle-aged men: a 25-year prospective study [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2015, 7: 81.
- [14] Palmer MK, Barter PJ, Lundman P, *et al.* Comparing a novel equation for calculating low-density lipoprotein cholesterol with the Friedewald equation: A VOYAGER analysis [J]. *Clin Biochem*, 2019, 64: 24-29.
- [15] Akpan EE, Ekrikpo UE, Effa EE, *et al.* Assessment of dyslipidemia in pre-dialysis patients in south-west Nigeria [J]. *Niger Med J*, 2014, 55(3): 214-219.
- [16] Martin SS, Abd TT, Jones SR, *et al.* 2013 ACC/AHA cholesterol treatment guideline: what was done well and what could be done better [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(24): 2674-2678.
- [17] Elshazly MB, Martin SS, Blaha MJ, *et al.* Non-high-density lipoprotein cholesterol, guideline targets, and population percentiles for secondary prevention in 1.3 million adults: the VLDL-2 study (very large database of lipids) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(21): 1960-1965.
- [18] Yeang C, Clopton PC, Tsimikas S. Lipoprotein(a)-cholesterol levels estimated by vertical auto profile correlate poorly with Lp(a) mass in hyperlipidemic subjects: Implications for clinical practice interpretation of Lp(a)-mediated risk [J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(6): 1389-1396.
- [19] 朱满, 景伟, 涂建成. 高密度脂蛋白抗动脉粥样硬化的研究进展 [J]. *中华检验医学杂志*, 2016, 39(4): 315-318.
- [20] Toth PP, Granowitz C, Hull M, *et al.* High triglycerides are associated with increased cardiovascular events, medical costs, and resource use: A real-world administrative claims analysis of statin-treated patients with high residual cardiovascular risk [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(15): e008740.
- [21] Aneni EC, Osondu CU, De La Cruz J, *et al.* Lipoprotein sub-fractions by ion-mobility analysis and its association with subclinical coronary atherosclerosis in high-risk individuals [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019, 26(1): 50-63.
- [22] Tsunoda F, Asztalos IB, Horvath KV, *et al.* Fenofibrate, HDL, and cardiovascular disease in Type-2 diabetes: The DAIS trial [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 247: 35-39.
- [23] Pan L, Yang Z, Wu Y, *et al.* The prevalence, awareness, treatment and control of dyslipidemia among adults in China [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 248: 2-9.
- [24] Zhao S, Wang Y, Mu Y, *et al.* Prevalence of dyslipidaemia in patients treated with lipid-lowering agents in China: results of the DYSlipidemia International Study (DYSIS) [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(2): 463-469.
- [25] Allaire J, Vors C, Couture P, *et al.* LDL particle number and size and cardiovascular risk: anything new under the sun? [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2017, 28(3): 261-266.
- [26] Superko HR, Gadesam RR. Is it LDL particle size or number that correlates with risk for cardiovascular disease? [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2008, 10(5): 377-385.
- [27] Fang X, Cai W, Cheng Q, *et al.* Omega-3 PUFA attenuate mice myocardial infarction injury by emerging a protective eicosanoid pattern [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2018, 139: 1-9.
- [28] Chiavaroli L, Nishi SK, Khan TA, *et al.* Portfolio dietary pattern and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of controlled trials [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2018, 61(1): 43-53.
- [29] 范列英, 孙立山. 脂蛋白(a)与心血管病风险评估 [J]. *中华检验医学杂志*, 2014, 37(7): 505-508.

(收稿日期: 2019-06-26)

(本文编辑: 王海燕)