

疫病防治

基于网络药理学和分子对接探讨中研 益肺解毒汤防治新型冠状病毒肺炎 (COVID-19)的活性成分及靶点*

王婷¹ 刘维海² 张盼¹ 王钰莹¹ 邹俊波¹

马战平³ 刘继平¹ 王斌¹ 王川^{1**}

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000;

3. 陕西省中医医院, 陕西 西安 710003)

摘要:目的 基于网络药理学和分子对接探讨中研益肺解毒汤防治新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的成分和作用机制。方法 TCMSPP 数据库检索中研益肺解毒汤的主要成分和作用靶点; Cytoscape 构建药物-活性成分-靶点网络图; 对中研益肺解毒汤与 COVID-19 相同靶蛋白进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析; 分子对接研究其结合活性。结果 从中研益肺解毒汤共筛选出 176 个潜在活性成分和 280 相应靶点, 69 个靶点与疾病密切相关; 靶点通路富集分析显示中研益肺解毒汤主要集中于病毒感染及炎症信号通路等。结论 中研益肺解毒汤可能通过抗炎抗病毒等对 COVID-19 有潜在的防治作用。

关键词:中研益肺解毒汤; 网络药理学; COVID-19; 中药; 分子对接

中图分类号: R254.2

文献标识码: A

文章编号: 2096-1340(2023)02-0001-08

DOI: 10.13424/j.cnki.jsctcm.2023.02.001

Discussion of Active Components and Targets of Zhongyan Yifei Jiedu Decoction in Prevention and Treatment of COVID-19 Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

WANG Ting¹ LIU Weihai² ZHANG Pan¹ WANG Yuying¹ ZOU Junbo¹

MA Zhanping³ LIU Jiping¹ WANG Bin¹ WANG Chuan¹

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712046, China;

2 Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712000, China;

3. Shaanxi Provincial Hospital of Chinese Medicine, Xi'an 710003, China)

Abstract: **Objective** To explore the components and mechanism of Zhongyan Yifei Jiedu Decoction in the prevention and treatment of COVID-19 based on network pharmacology and molecular docking. **Methods** TCMSPP database was used to search the main components and targets of Zhongyan Yifei Jiedu Decoction; Cytoscape constructs drug-active component-target network diagram; The same target protein of Zhongyan Yifei Jiedu Decoction and COVID-19 was analyzed for GO function enrichment and KEGG pathway enrichment; Molecular docking was used to study its binding activity. **Results** Zhongyan Yifei Jiedu Decoction screened 176 potential active ingredients and 280 corresponding targets, 69 of which were

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81800401); 陕西省教育厅一般专项项目(22JK0348); 陕西省科技厅一般项目(2022SF-207); 陕西中医药大学附属医院院级项目(2020MS019)

** 通讯作者: 王川, 副教授。E-mail: wangchuan@sntcm.edu.cn

closely related to diseases;The enrichment analysis of target pathway showed that Zhongyan Yifei Jiedu Decoction mainly concentrated on viral infection and inflammatory signal pathway. **Conclusion** Zhongyan Yifei Jiedu Decoction may have potential preventive and therapeutic effects on COVID-19 through anti-inflammation and anti-virus.

Key words: Zhongyan Yifei Jiedu Decoction;Network pharmacology;COVID-19;Chinese herbal;Molecular docking

新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)是 SARS-CoV-2 引发的传染病,传染性强,主要通过呼吸道飞沫和密切接触等途径进行快速的传播^[1]。大部分抗病毒药物的治疗疗效不佳^[2-3]。中医药在新冠肺炎的治疗中发挥了重要的作用,取得了较好的疗效^[4-8]。

中研益肺解毒汤是由陕西省中医医院、陕西省中医药研究院在玉屏风散和银翘解毒散的基础上研发出的方剂,用于新冠肺炎确诊和疑似病例的预防及治疗^[7]。中研益肺解毒汤组方为生黄芪 15 g,金银花 10 g,炒白术 10 g,石斛 10 g,桔梗 10 g,炙百合 30 g,芦根 30 g,连翘 30 g,白茅根 30 g,防风 6 g,生甘草 6 g,1 剂/d,在临床上取得了较好的疗效^[9]。

为了研究中研益肺解毒汤对 COVID-19 防治的主要成分和作用机制,本研究利用网络药理学和分子对接方法,从整体预测研益肺解毒汤的靶点、作用通路和机制,为中研益肺解毒汤防治 COVID-19 提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 中研益肺解毒汤有效化学成分及靶点的筛选 TCMSP 数据库检索中研益肺解毒汤中的各味药物相关成分^[10],分别输入药材名称,收集对应的化学成分和作用靶点。根据口服生物利用度 $OB \geq 30\%$ 和类药性 $DL \geq 0.18$ 筛选出符合条件的化合物及靶点^[11-12]。

1.2 中研益肺解毒汤与 COVID-19 相关靶点的筛选 在 GeneCards 数据库(<http://www.genecards.org>)中检索 COVID-19 的相关靶点。使用 STRING(<http://www.string-db.org/>)导入靶点基因,构建 PPI 网络,使用 Venny 检索共同靶点,数据导入 Cytoscape 3.7.2 软件,构建“中药-成分-疾病-靶点”等关联网络^[13-16]。

1.3 靶点的功能及通路分析 通过 GO 和 KEGG 分析,研究中研益肺解毒汤和 COVID-19 的共同靶基因参与的相关生物学过程以及生物信号通路^[11-12]。

1.4 分子对接 将中研益肺解毒汤活性成分进行分子对接,研究配体分子与靶点分子的结合^[11-12]。

2 结果

2.1 药物的活性化合物成分及筛选 使用 TCMSP 数据库检索结果显示:从黄芪中筛选出 20 个主要成分,金银花 22 个主要成分,白术 8 个主要成分,连翘 22 个主要成分,防风 18 个主要成分,甘草 9 个主要成分,百合 7 个主要成分,桔梗 7 个主要成分,芦根 1 个主要成分,白茅根 4 个主要成分,删除重复的成分,共得到相关主要成分 176 个,其中黄芪、金银花(君药)活性成分基本信息,见表 1。

2.2 活性成分治疗疾病相关靶点的筛选 GeneCards 数据库检索出 COVID-19 相关基因靶点 957 个,TCMSP 数据库中 176 个主要成分对应 280 个相关靶点,根据中研益肺解毒汤中 280 个成分靶点与 957 个疾病靶点绘制得到 69 个重合靶点,绘制韦恩图,结果表明,中研益肺解毒汤的活性成分防治 COVID-19 的潜在相关靶点有 69 个,见图 1。

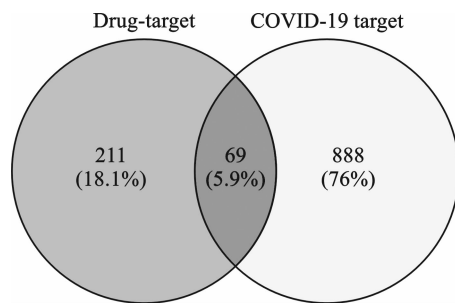


图1 中研益肺解毒汤与 COVID-19 靶点维恩图

2.3 化合物-靶点网络图的构建 应用 Cytoscape 3.7.2 软件构建药材-化合物-靶点网络图,如图 2 所示,构建的关联网络图一共 197 个节点,842 条边,粉色代表药物,绿色代表筛选成分,黄色代表靶点。药物主要成分的中心度值(Betweenness Centrality)和等级值(Degree)值排在前五的分别是: MOL000098(槲皮素), MOL000006(木犀草素), MOL004328(柚皮素), MOL000422(山奈酚), MOL000173(汉黄芩素);主要靶点是前列腺素内过氧化物合酶 2(PTGS2),前列腺素内过氧化物合

酶 1 (PTGS1), 过氧化物酶体增植物激活受体 γ 肽酶 4 (DPP4)。
(PPARG), 诱导型一氧化氮合酶 (NOS2) 和二肽基

表 1 中研益肺汤中部分主要成分基本信息

君药	编号	化学成分	OB (%)	DL
黄芪	MOL000211	Mairin	55.38	0.78
	MOL000239	Jaranol	50.83	0.29
	MOL000296	hederagenin	36.91	0.75
	MOL000033	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-[(2R,5S)-5-[(2R,5S)-5-propan-2-yloctan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol	36.23	0.78
	MOL000354	isorhamnetin	49.60	0.31
	MOL000371	3,9-di-O-methylnissolin	53.74	0.48
	MOL000374	5'-hydroxyiso-muronulatol-2',5'-di-O-glucoside	41.72	0.69
	MOL000378	7-O-methylisomucronulatol	74.69	0.30
	MOL000379	9,10-dimethoxypterocarpan-3-O- β -D-glucoside	36.74	0.92
	MOL000380	(6aR,11aR)-9,10-dimethoxy-6a,11a-dihydro-6H-benzofurano[3,2-c]chromen-3-ol	64.26	0.42
	MOL000387	Bifendate	31.10	0.67
	MOL000392	formononetin	69.67	0.21
	MOL000398	isoflavanone	109.99	0.30
	MOL000417	Calycosin	47.75	0.24
	MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
	MOL000433	FA	68.96	0.71
	MOL000438	(3R)-3-(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl)chroman-7-ol	67.67	0.26
	MOL000439	isomucronulatol-7,2'-di-O-glucosiole	49.28	0.62
	MOL000442	1,7-Dihydroxy-3,9-dimethoxypterocarpene	39.05	0.48
	MOL000098	quercetin	46.43	0.28
金银花	MOL000006	luteolin	36.16	0.25
	MOL000098	quercetin	46.43	0.28
	MOL000359	beta-sitosterol	36.91	0.75
	MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
	MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76
	MOL001494	Mandenol	42.00	0.19
	MOL001495	Ethyllinolenate	46.10	0.20
	MOL002707	phytofluene	43.18	0.50
	MOL002773	beta-carotene	37.18	0.58
	MOL002914	Eriodyctiol (flavanone)	41.35	0.24
	MOL003006	(-)-(3R,8S,9R,9aS,10aS)-9-ethenyl-8-(beta-D-glucopyranosyloxy)-2,3,9,9a,10,10a-hexahydro-5-oxo-5H,8H-pyrano[4,3-d]oxazolo[3,2-a]pyridine-3-carboxylicacid_qt	87.47	0.23
	MOL003014	secologanic dibutylacetal_qt	53.65	0.29
	MOL003036	ZINC03978781	43.83	0.76
	MOL003044	Chryseriol	35.85	0.27
	MOL003059	kryptoxanthin	47.25	0.57
	MOL003062	4,5'-Retro-. beta. ., beta. - Carotene-3,3'-dione,4',5'-didehydro-	31.22	0.55
	MOL003095	5-hydroxy-7-methoxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)chromone	51.96	0.41
	MOL003101	7-epi-Vogeloside	46.13	0.58
	MOL003108	Caerulocide C	55.64	0.73
	MOL003111	Centaurosides_qt	55.79	0.50
	MOL003117	Ioniceracetalides_B_qt	61.19	0.19
	MOL003124	XYLOSTOSIDINE	43.17	0.64
	MOL003128	dinethylsecologanoside	48.46	0.48

2.4 相关靶点 PPI 网络分析 利用 STRING 构建 PPI 网络图(图 3),对分子靶蛋白网络的总体特征分析表明:节点数目为 69;节点边数为 1107 条,平均节点度为 32.1。中研益肺解毒汤中成分和 COVID-19 共同主要相关基因有 AKT1, TP53, VEGFA, ALB, CASP3, IL6, STAT3, MAPK3 等。

2.5 中研益肺解毒汤相关靶点的 GO 功能和

KEGG 富集分析 GO 分析结果(图 4)主要集中于生物过程,生物过程中涉及药物反应,负调控凋亡过程,细胞对缺氧的反应,炎症反应及调节凋亡等;由细胞过程可推测这些靶点主要集中在细胞质,细胞外空隙,线粒体,核原生质及核染色质;分子功能主要集中于细胞因子受体,磷酸酶,蛋白磷酸酶的结合,细胞因子活性及泛素样蛋白连接酶

结合。KEGG 通路分析(图 4)主要集中于 PI3K-Akt 信号通路,前列腺癌,乙型肝炎,甲型流感,肺结核等。

2.6 中研益肺解毒汤中活性成分与 SARS-CoV-23CL 水解酶和 ACE2 的分子对接结果分析 选取中研益肺汤活性成分进行分子对接,选取打分最高的两种成分进行分析作图,若配体与受体的构象越稳定,则结合能越低,发挥药效的作用更

强。以 3CLpro 抑制剂洛匹那韦、利托那韦、RdRp 抑制剂利巴韦林以及 ACE2 结合剂氨溴索为阳性对照。结果表明,中研益肺汤中 23 种化学成分表现出较强的结合可能性,主要成分是荷包牡丹碱、光甘草定、柚皮素、小金雀花素、木犀草素等,见表 2。由表二可以得出荷包牡丹碱、小金雀花素具有较强的结合活性,将其与 3CL 水解酶和 ACE2 的阳性小分子进行阳性对接作图分析,如图 5 所示。

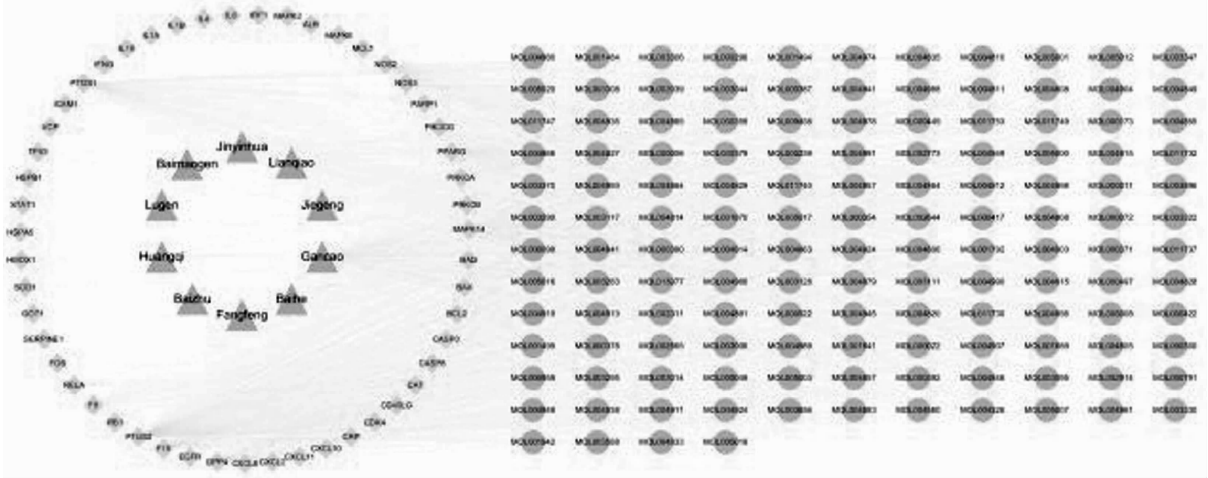


图2 药材-成分-靶点网络图

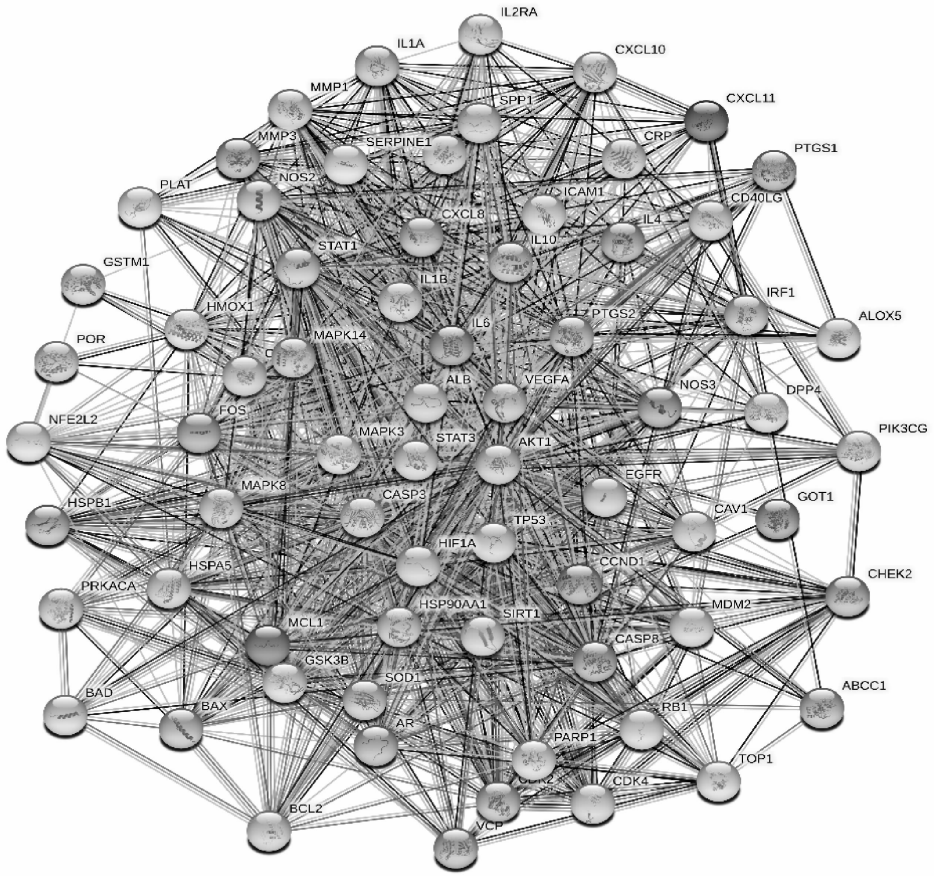
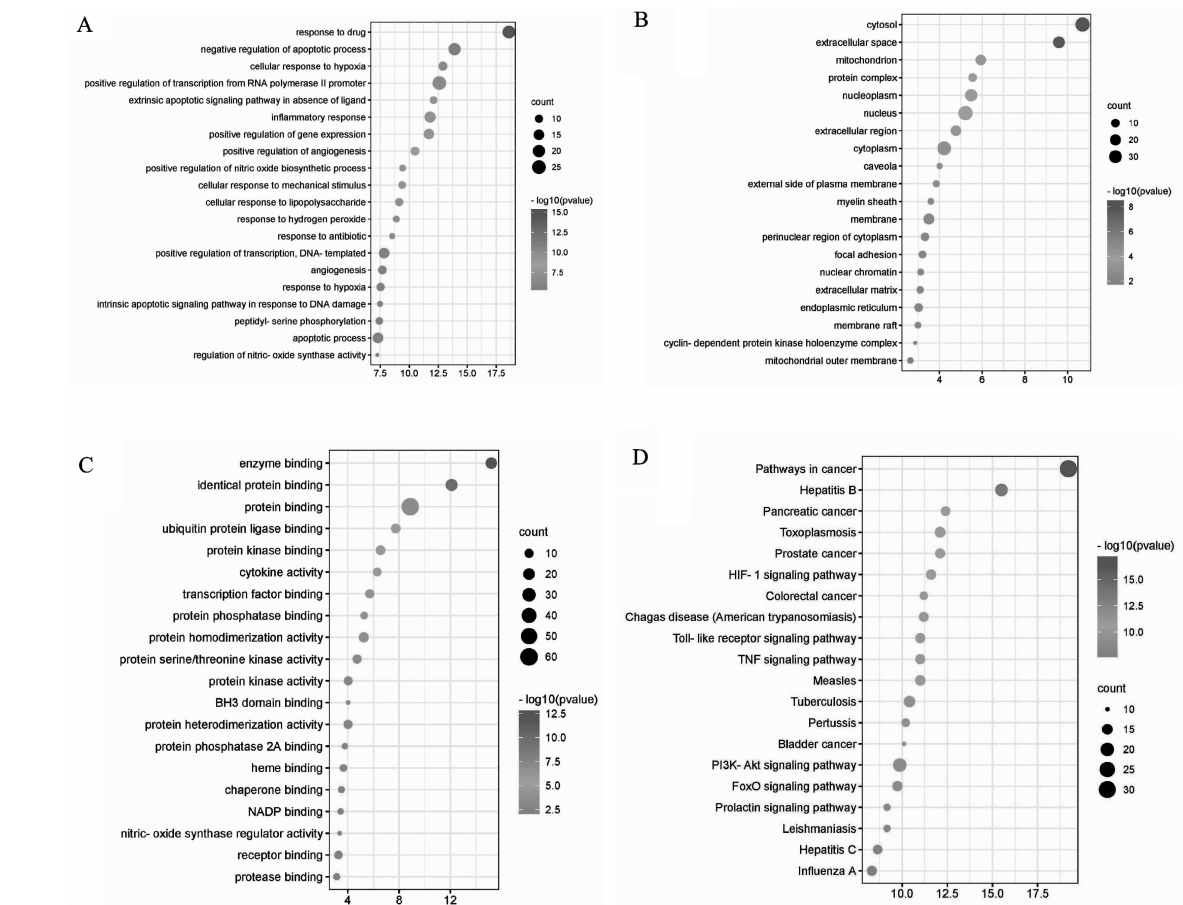


图3 中研益肺解毒汤潜在靶点的 PPI 网络图



A. 靶点的 GO 富集分析-生物过程;B. 靶点的 GO 富集分析-细胞组分;C. 靶点的 GO 富集分析-分子功能;
D. 靶点的 KEGG 富集

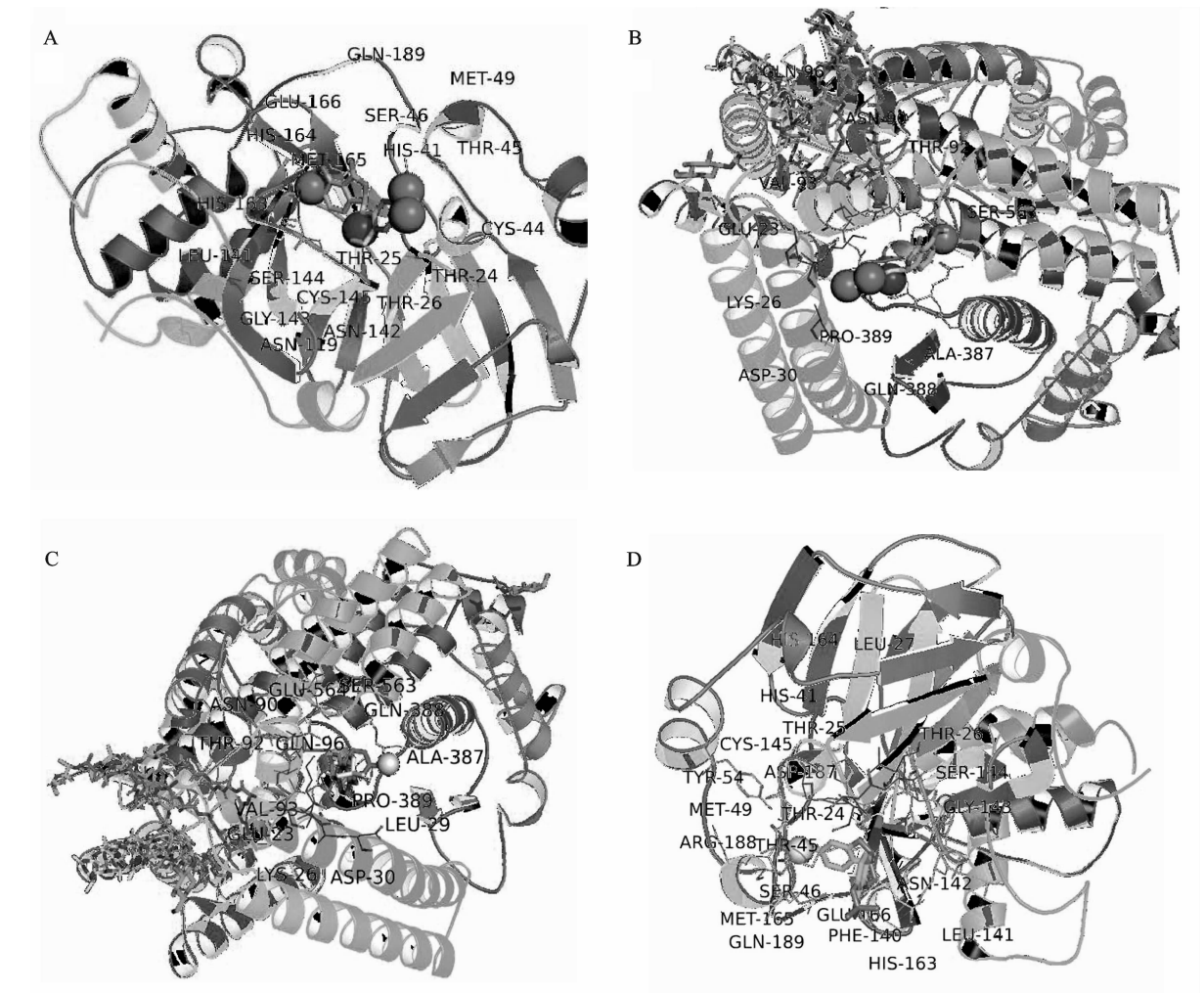
图 4 相关靶点的富集分析

表 2 中研益肺解毒汤活性成分与 SARA-CoV-2 水解酶和 ACE2 的对接参数

化学成分	成分 ID	CAS	SARS- CoV-2	Affinity · (kcal · mol) ⁻¹	ACE2	Affinity · (kcal · mol) ⁻¹
荷包牡丹碱	MOL000791	485-49-4	6LU7	-7.2	1R42	-5.7
光甘草定	MOL004908	59870-68-7		-7.2		-5.5
柚皮素	MOL004328	14259-46-2		-7.0		-5.4
小金雀花素	MOL004891	157414-04-5		-6.9		-5.9
木犀草素	MOL000006	491-70-3		-6.9		-5.3
5-O-甲基维胺醇	MOL011753	80681-42-1		-6.9		-5.1
甘草查耳酮 A	MOL000497	58749-22-7		-6.9		-5.1
ZINC03978781	MOL003036	19716-26-8		-6.7		-5.9
紫花前胡素	MOL013077	5928-25-6		-6.7		-5.7
植物甾醇	MOL000449	83-48-7		-6.7		-5.4
异鼠李素	MOL000354	480-19-3		-6.7		-5.0
槲皮素	MOL000098	73123-10-1		-6.7		-4.9
山奈酚	MOL000422	520-18-3		-6.6		-4.8
黄羽扇豆魏特酮	MOL003656	104691-86-3		-6.5		-5.2
白桦脂酸	MOL000211	472-15-1		-6.4		-5.6

续表 2 中研益肺解毒汤活性成分与 SARA-CoV-2 水解酶和 ACE2 的对接参数

化学成分	成分 ID	CAS	SARS- CoV-2	Affinity · (kcal · mol) ⁻¹	ACE2	Affinity · (kcal · mol) ⁻¹
金合欢素	MOL001689	480-44-4		-6.4		-5.0
美迪紫檀素	MOL002565	32383-76-9		-6.3		-5.1
驴食草酚	MOL000500	20879-05-4		-6.2		-4.7
glyasperin C	MOL004811	142474-53-1		-6.1		-5.0
毛蕊异黄酮	MOL000417	20575-57-9		-6.1		-4.9
常春藤皂苷元	MOL000296	465-99-6		-6.0		-5.8
汉黄芩素	MOL000173	632-85-9		-5.9		-5.0
谷甾醇	MOL000359	64997-52-0		-5.6		-5.8
利托那韦		155213-67-5		-6.8		-5.1
洛匹那韦		192725-17-0		-7.0		-5.7
利巴韦林		36971-04-5		-6.2		-4.6
氯溴索		18683-91-5				-4.8



A、B. 荷包牡丹碱分别与 SARS-CoV-2 3CL 水解酶、ACE2 对接模式；C、D. 小金雀花素分别与 SARS-CoV-2 3CL 水解酶、ACE2 对接模式

图 5 荷包牡丹碱、小金雀花素、阳性小分子分别与 SARS-CoV-2 3CL 水解酶和 ACE2 的分子对接模式

3 讨论

目前 COVID-19 累计死亡人数高达 500 万多人,患者多数为普通型和轻型,症状表现为发烧、干咳、全身乏力等^[17-18]。中医认为 COVID-19 仍属“疫病”范畴,基本病机特点为“湿、热、毒、瘀”^[19-21]。

中研益肺解毒汤由陕西省名中医马战平主任医师、路波主任医师在传统名方玉屏风散与银翘解毒散基础上研发出中研益肺解毒汤^[7]。此方由传统名方玉屏风散和银翘散加减而成,玉屏风散具有益气固表,健脾敛汗的效果;银翘散具有轻宣解毒之功^[7]。其中生黄芪健脾益气、固表敛汗,金银花疏表透邪、清热解毒,两药(君药)体现了“扶正祛邪”“培土生金”“给邪以出路”的组方原则^[7]。中研益肺解毒汤可应用于确诊和疑似病例密切接触者的预防及治疗,取得了较好的疗效^[7]。中研益肺解毒汤也入选《陕西省新型冠状病毒感染的肺炎中医药治疗方案》^[22]。研究表明,玉屏风散具有免疫调节、抗炎、抑菌作用^[23];银翘散具有解热镇痛、抗炎、抗过敏、抗菌等药理作用^[24]。

通过网络药理学预测中研益肺解毒汤中槲皮素、木犀草素、柚皮素、山奈酚、汉黄芩素等成分可能为主要成分,其主要属于黄酮类化合物,具有抗氧化、抗菌、抗病毒、抗炎及扩张血管等作用^[25]。蛋白激酶 B(AKT)信号作用通道调控细胞增殖和生长,参与包括细胞凋亡和葡萄糖代谢在内的细胞过程;CASP3 可以诱导细胞凋亡;IL1B 和 PTGS2 主要与炎症有关^[26]。信号通路分析表明中研益肺解毒汤防治 COVID-19 主要集中于病毒感染及炎症等通路。分子对接结果表明中研益肺排毒汤中活性成分与靶点蛋白结合力更强。中研益肺汤中荷包牡丹碱、光甘草定、柚皮素、小金雀花素、木犀草素等表现出较强的结合可能性,中研益肺解毒汤主要通过多组分、多靶点、多途径的作用模式来防治 COVID-19。

本研究通过网络药理学探讨了中研益肺解毒汤防治 COVID-19 的潜在物质基础和可能的机制,为后续的研究奠定基础。本研究也具有一定的局限性,对于中研益肺解毒汤防治 COVID-19 还需进

一步临床和实验验证,以深入研究其疗效及作用机制。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版 修订版) [EB/OL]. (2021-04-14) [2022-01-25]. http://sxwjw. shaanxi. gov. cn/zfxgk/fdzdgknr/rdhy/202002/t20200202_1810805. html.
- [2] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. Lancet, 2020, 15 (10223) : 507-513.
- [3] 臧明泉, 任建琳, 张莹瑄, 等. 中西医防治新型冠状病毒肺炎的研究进展 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 22 (3) : 718-727.
- [4] 刘子瑄, 李翠娟, 孔馨逸, 等. 中医“扶正祛邪”治则在新型冠状病毒感染防治中的应用 [J]. 陕西中医, 2020, 41 (4) : 422-423, 426.
- [5] Ren JL, Zhang AH, Wang XJ. Traditional Chinese medicine for COVID-19 treatment [J]. Pharmacol Res, 2020, 4 (155) : 104743.
- [6] Luo E, Zhang D, Luo H, et al. Treatment efficacy analysis of traditional Chinese medicine for novel coronavirus pneumonia (COVID-19): an empirical study from Wuhan, Hubei Province, China [J]. Chin Med, 2020, 15 : 34.
- [7] 刘丽静, 邓鑫, 许克祥. 中医药防治新冠肺炎的路径与现状分析 [J]. 陕西中医药大学学报, 2022, 45 (2) : 7-11.
- [8] 田艳鹏, 刘善军. 浅谈中医体质辨识及其在新型冠状病毒肺炎防治中的意义 [J]. 现代中医药, 2021, 41 (2) : 63-65.
- [9] 马战平, 路波, 王志梅, 等. 中研益肺解毒汤防治新型冠状病毒肺炎临床观察 [J]. 陕西中医, 2020, 41 (4) : 424-426.
- [10] Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. J Cheminform, 2014, 6 : 13.
- [11] 王琰, 吴杰, 向净匀, 等. 基于网络药理学和分子对接法探寻黄连解毒汤治疗新型冠状病毒 (COVID-19) 肺炎活性化合物的研究 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36 (2) : 73-79.
- [12] 王川, 李慧敏, 王琰, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨参附汤防治新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的活

性成分及靶点[J]. 中药药理与临床,2020,36(4):23-29.

[13] 张盼,王川,邹俊波,等. 基于网络药理学和分子对接方法的寒湿阻肺方治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的作用机制及活性成分研究[J]. 中药药理与临床,2020,36(5):38-44.

[14] Soudy M, Anwar AM, Ahmed EA, et al. UniprotR: Retrieving and visualizing protein sequence and functional information from Universal Protein Resource (UniProt knowledgebase) [J]. J Proteomics, 2020, 213: 103613.

[15] Smoot ME, Ono K, Ruscheinski J, et al. Cytoscape 2. 8: new features for data integration and network visualization [J]. Bioinformatics, 2011, 27(3): 431-432.

[16] Huang DW, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources [J]. Nat Protoc, 2009, 4(1): 44-57.

[17] 王辉,邱建强,乔黎焱,等. 新型冠状病毒肺炎中医论治初探[J]. 陕西中医,2020,41(3):285-286,397.

[18] 贾明,樊雅梦,席莉,等. 新型冠状病毒肺炎中西医研究概述[J]. 陕西中医,2020,41(3):281-284.

[19] 仝小林,李修洋,赵林华,等. 从“寒湿疫”角度探讨新型冠状病毒肺炎的中医药防治策略[J]. 中医杂志, 2020, 61(6): 465-470, 553.

[20] 曹雪,袁军民,陈宁君,等. 新型冠状病毒肺炎病因病机、辨证分型探析[J]. 现代中医药,2020,40(2):1-4.

[21] 杲春阳,宋昌梅,付燕来,等. 中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎疗效的系统评价[J]. 陕西中医药大学学报,2021,44(1):1-9.

[22] 陕西中医药管理局. 陕西省新型冠状病毒感染的肺炎中医药治疗方案[EB/OL]. 陕卫中医发[2020]5号. (2020-02-02)[2022-01-25]. http://sxwjw.shaanxi.gov.cn/zfxgk/fdzdgknr/rdhy/202002/t20200202_1810805.html.

[23] 汪青楠,吕文良,李娟梅,等. 玉屏风散实验研究及临床应用进展[J]. 中华中医药学刊,2022,38(9):165-168.

[24] 徐海青,贾妮. 论银翘散现代临床应用[J]. 辽宁中医药大学学报,2020,22(2):164-167.

[25] 王溢萍. 黄酮类化合物药理作用的分析[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(70):151,166.

[26] 周琦,刘晓瑜,刘树民. 中药调控 MAPK 信号通路在疾病治疗中的研究进展[J]. 中药药理与临床,2019,35(6):176-180.

(修回日期:2022-11-07 编辑:杨芳艳)