

· 研究进展 ·

芹菜素药理作用的研究进展

林丽文, 辛勤

摘要: 芹菜素是天然存在的一种黄酮类化合物, 在自然界广泛分布。国内外大量研究发现, 芹菜素具有抗肿瘤、心脑血管保护、抗病毒、抗菌等多种生物活性。本文总结了近几年来芹菜素药理作用研究的新进展, 为芹菜素的进一步开发提供依据。

关键词: 芹菜素; 黄酮类化合物; 药理作用

中图分类号: R282.71 文献标识码: A 文章编号: 1009-9727(2012)8-1023-04

Progress in the research of pharmacology of apigenin. LIN Li-wen, XIN Qin. (Basic Medical college, Jining Medical University, Jining 272067, Shandong P. R. China)

Abstract: Apigenin is a kind of natural existence of flavonoids, widely distributed in nature. Many studies found that apigenin has antitumor, cerebrovascular protection, antiviral, antibacterial effects and so on. This paper summarizes the pharmacological studies of apigenin in recent years, providing the basis for the further development.

Key words: Apigenin; Flavonoids; Pharmacology

芹菜素(Apigenin)又称芹黄素, 是一种天然黄酮类化合物, 以植物黄色素的形式在茶叶、蔬菜、水果和香料中广泛分布, 如芹菜、大蒜、甘菊、西番莲、苹果、桔子、薄荷等, 以芹菜中含量最高, 在地钱、西藏雪莲花、车前子等中草药也有分布, 也可通过化学合成法获得纯品。近年来通过对芹菜素及其相关化合物的研究发现, 芹菜素具有抗肿瘤、心脑血管保护、抗病毒、抗菌等多种作用。现就近年来芹菜素在药理学方面的研究新进展作一综述。

1 化学结构和理化特性

芹菜素, 化学名称为 4', 5, 7-三羟基黄酮(4', 5, 7-trihydroxyflavone), 分子式为 $C_{15}H_{10}O_6$, 分子量约为 270。芹菜素结构式中 $C_{4'}$ 、 C_5 和 C_7 上的 3 个羟基和 $\Delta^{2,3}$ 双键决定了其独特的理化特性和生物学效应。芹菜素纯品呈浅黄或黄绿色, 在水中几乎不溶, 而在热乙醇、二甲基亚砜(DMSO)和稀 KOH 中溶解度很高, 但在高亲水性和非极性溶剂中的溶解性很低^[1]。

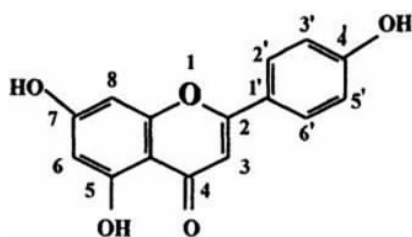


图 1 芹菜素化学结构

Fig 1 Chemical structure of apigenin

2 芹菜素与癌症

癌症是一种多因素所致、多步骤发生、多基因突

变的进化性疾病。调节细胞周期、抗凋亡及促进新生血管的形成均与肿瘤的形成与发展高度相关。研究发现芹菜素具有干扰细胞信号通路、诱导细胞凋亡、抗增殖、抗侵袭及抗转移等作用, 从而发挥癌症防治作用。

2.1 乳腺及生殖系统癌症

2.1.1 芹菜素与乳腺癌 乳腺癌是我国女性最常见的恶性肿瘤, 严重威胁着女性的健康, 而人上皮生长因子受体-2(HER2/neu)的过表达与乳腺癌的发病密切相关。Way 等^[2]研究发现芹菜素通过抑制 HER2/HER3-PI3K/Akt 通路的信号转导, 降低 HER2/neu 蛋白的表达, 从而诱导 HER2/neu 过度表达的乳腺癌细胞凋亡, 产生抗癌作用。对芹菜素抗肿瘤效应的进一步研究发现, 芹菜素可促进细胞色素 C 释放、升高 caspase-3 活性以及诱导 DNA 裂解因子 45 的溶蛋白性裂解, 进而诱导肿瘤细胞发生凋亡。Choi 等^[3]发现经芹菜素处理过的乳腺癌 MDA-MB-453 细胞, 其生长明显受到抑制, 且呈时间和剂量依赖性。

2.1.2 芹菜素与宫颈癌 宫颈癌是由人类乳头瘤病毒感染所致, 是常见的女性生殖系统恶性肿瘤之一。Zheng 等^[4]发现芹菜素可通过诱导人宫颈癌 HeLa 细胞凋亡从而抑制其生长, 经 37~74 $\mu\text{mol/L}$ 芹菜素处理的宫颈癌 HeLa 细胞, 其生长阻滞于 G1 期, 而 p21/WAF1 蛋白的表达增强。与重组人可溶性肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 合用时, 芹菜素可增强对 TRAIL 诱导的人宫颈癌 HeLa 细胞凋亡的作

用^[5]。芹菜素还可抑制人宫颈癌 SiHa 细胞的生长,且与银胶菊内酯合用有协同作用^[6]。

2.1.3 芹菜素与卵巢癌 DNA 结合/分化抑制因子-1(Id1)与卵巢癌密切相关。Id1 可促进肿瘤细胞增殖,抑制肿瘤细胞分化和促进肿瘤新生血管生成。Li 等^[7]研究表明,芹菜素对卵巢癌细胞 A2780 增殖的抑制作用与转录因子 3 的活化及 Id1 表达下调有关。另有研究发现芹菜素还可通过下调成簇黏附激酶的表达来抑制卵巢癌 A2780 细胞的迁移和侵入^[8]。

2.1.4 芹菜素与前列腺癌 前列腺癌是常见的生殖系统癌症,也是危害男性健康的主要疾病之一。芹菜素可上调人前列腺癌 PC-3 细胞裸鼠移植瘤凋亡相关蛋白 Bax 蛋白的表达,下调 Bcl-2 蛋白的表达^[9]。芹菜素还可抑制 Hedgehog 信号转导通路,使人前列腺癌细胞生长延缓或停滞^[10]。

2.2 消化系统癌症

2.2.1 芹菜素与胰腺癌 Golkar 等^[11]发现在人胰腺癌细胞 CD-18 和 S2-013 中,芹菜素可明显抑制胰腺癌细胞的生长,下调葡萄糖转运蛋白(GLUT-1) mRNA 表达;还可通过低氧诱导因子 1 α 下调 GLUT-1 表达,抑制在低氧状态下的胰腺癌细胞增殖。芹菜素可下调胰腺癌细胞中 Geminin^[12]这一细胞周期调节蛋白的表达,导致癌细胞死亡。

2.2.2 芹菜素与肝癌 肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一。文红波等^[13]研究发现芹菜素可诱导人肝癌 Hep G2 细胞分化。经 10 μ mol/L 芹菜素和全反式维甲酸处理 48h 后,人肝癌 Hep G2 细胞的形态和微管微丝可向成熟细胞分化,减少癌细胞碱性磷酸酶的分泌和 γ -谷氨酰转肽酶的合成,增加酪氨酸 α -酮戊二酸转氨酶的合成。Khan 等^[14]发现经芹菜素预处理的肝癌 HepG2 细胞,可释放肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和干扰素- γ (IFN- γ),增加 caspases-3, caspase-7, caspase-9 和 caspase-10 的活性,从而诱导肝癌 HepG2 细胞进入程序性死亡。

2.2.3 芹菜素与胃癌 胡太平等^[15]研究发现经 20~80 μ g/mL 芹菜素预处理 48h 后能诱导人胃癌 BGC823 细胞发生凋亡;同时降低 BGC823 细胞的线粒体跨膜电位,释放细胞色素 C,上调 Bax、caspase-3 和 caspase-9 蛋白表达,下调 Bcl-2 蛋白表达。苑林宏等^[16]发现芹菜素可通过对 Akt 的去磷酸化作用而抑制其激酶活性,同时抑制了 Akt 下游促凋亡信号分子的磷酸化水平,从而诱导胃癌 SGC-7901 细胞凋亡。

2.2.4 芹菜素与结肠癌 芹菜素可抑制结肠癌细胞 SW480、HT-29 及 CaCo-2 的生长,进一步研究显示其

作用与抑制 p34(cdc2)激酶活性有关。芹菜素可抑制 p34 和细胞周期蛋白 B1(cyclin B1)的积聚,使肿瘤细胞阻滞在 G2/M 期,从而抑制结肠癌细胞生长。孟勇等^[17]研究发现芹菜素(30~90 μ M)能明显抑制结肠癌 SW480 细胞增殖,并呈现一定的量效和时效关系;后续研究还发现芹菜素抑制 SW480 细胞分泌 MMM-2 和 MMM-9,说明芹菜素是一种良好的基质金属蛋白酶抑制剂。

3 芹菜素与心血管

3.1 降血压和扩血管作用 自发性高血压大鼠(SHR)在 6 周龄时血压就开始升高,且随着鼠龄的增长而逐渐增高,因此常用于原发性高血压及其脏器损害的研究。隋海霞等^[18]给 12 周龄的 SHR 大鼠连续灌胃 26~417mg/kg 芹菜素 4 周后,芹菜素组 SHR 大鼠的收缩压明显降低,且肾脏血管紧张素转换酶 2 (ACE2)mRNA 的转录水平升高,ACE2 裂解 AngII 为 Ang1-7 的作用增强,从而抑制 AngII 的缩血管作用和增强 Ang1-7 的扩血管作用。提示芹菜素对 SHR 大鼠血压的降低作用与其增强 ACE2 mRNA 的表达有关。

有研究显示,芹菜素具有明显的扩血管作用^[19],其机制涉及到一氧化氮介导的信号传导途径,与阻滞电压依赖性钙通道、受体操纵性钙通道和激活钾通道有关。经苯肾上腺素预收缩的血管加入芹菜素后血管收缩张力减弱,在 L-N-硝基精氨酸甲酯和亚甲蓝孵育的内皮完整的血管环上芹菜素的扩血管作用明显受到抑制,芹菜素对高钾和无钙环境下引起的血管环收缩也有明显的抑制作用。

3.2 调血脂和抗动脉粥样硬化作用 动脉粥样硬化(AS)是一种与血脂异常及血管壁成分改变有关的动脉疾病,是常见的心血管疾病之一。氧化应激引起的血管内皮功能不全是 AS 的起始阶段,血液中过量的低密度脂蛋白,尤其是氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)是引起内皮细胞损伤的一个重要的有害因子,而黄酮类化合物对此有防治作用。将 ox-LDL 作用于预先加入芹菜素孵育 2h 的血管内皮细胞,继续培养 24h 后发现,芹菜素可以减轻 ox-LDL 对血管内皮细胞的氧化损伤,起到一定的抗氧化保护作用^[20]。

腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)是在肝脏、心脏、骨骼肌中调节能量和代谢平衡的一种蛋白激酶,AMPK 的活化能促进脂肪酸氧化和减少脂肪的合成,是调节脂肪含量、影响脂质代谢平衡的重要靶点。芹菜素可通过 AMPK 信号通路调节 3T3-L1 细胞脂肪积聚,对心血管疾病的防治和健康的促进有重要作用^[21]。

3.3 对心肌缺血再灌注损伤的保护作用 史婷婷等^[22]

研究发现芹菜素降低大鼠缺血再灌注心肌细胞凋亡率,上调心肌缺血再灌注大鼠的 Bcl-2 蛋白表达、下调 Bax 和 Caspase-3 蛋白表达,有效减轻心肌组织损伤。研究显示^[23]芹菜素可显著性降低大鼠心肌缺血-再灌注室性心动过速、心室纤颤等心律失常的发生率,缩短心律失常的持续时间,缩小缺血再灌注大鼠心肌梗死面积。另有研究发现^[24]芹菜素可减轻大鼠阿霉素性心肌损伤,可能与下调 Toll 样受体 4 表达和抑制心肌细胞凋亡有关。

4 芹菜素与中枢神经系统

4.1 对脑缺血-再灌注损伤的保护作用 脑实质小胶质细胞是重要的免疫感受与效应细胞,缺血后的大脑内激活的小胶质细胞分泌白介素-1 β 、TNF- α 、iNOS 等炎症因子,加重脑损伤。芹菜素可能通过下调半暗区小胶质细胞数量、抑制小胶质细胞过度活化,减轻脑缺血再灌注后的脑损伤^[25]。Ha 等^[26]研究发现芹菜素对小胶质细胞生成 NO 和前列腺素 E2 活性存在抑制作用,可阻滞神经细胞死亡,其功能与抑制 iNOS 和环氧化酶-2 蛋白表达有关。

4.2 对认知的保护作用 Partil 等^[27]研究发现,芹菜素能够逆转因衰老和脂多糖所致的记忆力缺失和认知缺陷,其作用可能与抑制 COX-2 和 iNOS 有关。周鸣鸣等^[28]通过建立 D-半乳糖致小鼠衰老模型,以 Y 型电迷宫检测其学习记忆能力,实验结果表明芹菜素可显著提高衰老模型小鼠的学习记忆能力。

5 芹菜素与生殖系统

芹菜素作为黄酮类化合物,是一种天然的植物性雌激素,能参与内分泌和生殖功能调节。侧脑室注射 10^{-5} mol/L 的芹菜素能够抑制卵泡刺激素、黄体生成素的合成,从而抑制雌二醇、孕酮的分泌,与人绒毛膜促性腺激素合用时可表现出抗雌激素的作用^[29]。研究发现芹菜素能直接作用于雄性大鼠睾丸间质细胞,抑制睾酮的分泌,也能够作用于生殖轴中的下丘脑和腺垂体,通过负反馈调节作用来间接地抑制睾酮分泌^[30]。

6 芹菜素与微生物

芹菜素可抑制化脓性链球菌、蜡状芽孢杆菌、枯草芽孢杆菌和金黄色葡萄球菌等多种革兰氏阳性菌以及大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等革兰氏阴性菌,其中对阴沟肠杆菌、肺炎克雷伯菌的杀菌作用最强,但对真菌无效^[31]。

研究发现芹菜素可明显抑制神经氨酸酶活性,体外也有较强的抗流感病毒作用,对乙型肝炎病毒、腺病毒和单纯疱疹病毒等 DNA 病毒也有抑制作用^[32]。

7 展望

芹菜素作为一种天然存在的黄酮类化合物,在自然界中广泛存在,且已能人工合成。国内外多项研究表明,芹菜素具有多项药理作用和生物学特性,开发前景非常广阔。然而,其研究大多处于体外实验和动物模型阶段,芹菜素的作用机制尚未完全明确,因此对芹菜素的研究仍须进一步深入。

参考文献:

- [1] Block MJ. Chemycyclopedia [M]. 2001, vol. 19, Washington, DC, American Chemical Society, p107.
- [2] Way TD, Kao MC, Lin JK. Degradation of HER2/neu by apigenin induces apoptosis through cytochrome c release and caspase-3 activation in HER2/neu-overexpressing breast cancer cells [J]. FEBS Lett 2005, 579(1):145-152.
- [3] Choi EJ, Kim GH. Apigenin Induces Apoptosis through a Mitochondrial/Caspase-Pathway in Human Breast Cancer MDA-MB-453 Cells [J]. J Clin Biochem Nutr 2009, 44(3):260-265.
- [4] Zheng PW, Chiang LC, Lin CC. Apigenin induced apoptosis through p53-dependent pathway in human cervical carcinoma cells [J]. Life Sci 2005, 76(12):1367-1379.
- [5] Liu J, Tang AQ, Liu F, et al. Potentiation of Human Cancer HeLa Cells to TRAIL-induced Apoptosis by Apigenin [J]. Journal of Hunan Normal University (Medical Sciences) 2010, 7(3):5-7. (In Chinese)
(刘杰,唐爱琼,刘飞,等.芹菜素增强 TRAIL 诱导人宫颈癌 HeLa 细胞凋亡[J].湖南师范大学学报(医学版) 2010, 07(3):5-7.)
- [6] Wu C, Chen F, Rushing JW, et al. Antiproliferative activities of parthenolide and golden feverfew extract against three human cancer cell lines [J]. J Med Food 2006, 9(1):55-61.
- [7] Li ZD, Hu XW, Wang YT, et al. Apigenin inhibits proliferation of ovarian cancer A2780 cells through Id1 [J]. FEBS Lett 2009, 583(12):1999-2003.
- [8] Hu XW, Meng D, Fang J. Apigenin inhibited migration and invasion of human ovarian cancer A2780 cells through focal adhesion kinase [J]. Carcinogenesis 2008, 29(12):2369-2376.
- [9] Li WL, Li F, Mu HQ, et al. Effects of apigenin on Bax and Bcl-2 expression of human prostate cancer PC-3 cells transplanted tumor in nude mice [J]. J Wenzhou Medical College 2011, 41(6):553-556. (In Chinese)
(李卫林,李峰,木海琦,等.芹菜素对人前列腺癌裸鼠移植瘤 Bax 和 Bcl-2 表达的影响[J].温州医学院学报 2011, (6):553-556.)
- [10] Slusarz A, Shenouda NS, Sakla MS, et al. Common botanical compounds inhibit the hedgehog signaling pathway in prostate cancer [J]. Cancer Res 2010, 70(8):3382-3390.
- [11] Golkar L, Salabat MR, Ujiki MB, et al. Apigenin inhibits pancreatic cancer cell proliferation via down-regulation of hypoxia inducible factor-1A(HIF-1A) and the glucose transporter(GLUT-1) [J]. J Surg Res 2007, 137(2):191-192.
- [12] Salabat MR, Golkar L, Ding XZ, et al. Apigenin causes growth

- arrest in pancreatic cancer cells through down-regulation of the replication inhibitor protein Geminin via both transcription and ubiquitin-mediated degradation [J]. *J Am Coll Surg* 2006 203 (3) 85.
- [13] Wen HB, Cao YC, Dong XY et al. Induction of differentiation of Hep G2 cells by apigenin[J]. *Journal of Hunan Normal University (Medical Sciences)* 2007 4(3) 6-9. (In Chinese)
(文红波, 曹运长, 董晓英, 等. 芹菜素诱导人肝癌 Hep G2 细胞分化[J]. 湖南师范大学学报(医学版) 2007 4(3) 6-9.)
- [14] Khan TH, Sultana S. Apigenin induces apoptosis in HepG2 cells: Possible role of TNF- α and IFN- γ [J]. *Toxicology* 2006 217(2-3) 206-212.
- [15] Hu TP, Cao JG. Study on pro-apoptotic effect of apigenin on human gastric cancer cells and its underlying mechanisms [J]. *International Journal of Pathology and Clinical Medicine* 2007 27 (10) 6-10. (In Chinese)
(胡太平, 曹建国. 芹菜素诱导人胃癌细胞凋亡作用及机制研究[J]. 国际病理科学与临床杂志 2007 27(10) 6-10.)
- [16] Yuan LH, Xia Wei, Zhao XJ et al. Effect of apigenin on induction of apoptotic death in human gastric cancer cells by inhibiting PKB/Akt kinase activity [J]. *Chin Sci Bull* 2007 52 (13) 1523-1528. (In Chinese)
(苑林宏, 夏薇, 赵秀娟, 等. 芹菜素通过抑制 PKB/Akt 激酶活性诱导人胃癌细胞凋亡[J]. 科学通报 2007 52(13) 1523-1528.)
- [17] Meng Y, Ma QY, Ma T et al. The in Vitro research on the effect of apigenin in human colon cancer cell SW480 [J]. *Modern Oncology* 2008 16(5) 701-703. (In Chinese)
(孟勇, 马清涌, 马涛, 等. 芹菜素对人结肠癌细胞 SW480 增殖抑制作用的实验研究[J]. 现代肿瘤医学 2008 16(5) 701-703.)
- [18] Sui HX, Yu Qiang, Zhi Yuan et al. Effects of apigenin on the expression of angiotensin-converting enzyme 2 in kidney in spontaneously hypertensive rats[J]. *J Hygiene Research* 2010 39 (6) 693-700. (In Chinese)
(隋海霞, 余强, 支媛, 等. 芹菜素对自发性高血压大鼠的降压作用及对肾脏血管紧张素转化酶 2 表达的影响[J]. 卫生研究, 2010 39(6) 693-700.)
- [19] Sui HX, Zhi Yuan, Liu HB et al. Endothelium-dependent vasorelaxation effects induced by apigenin on the thoracic of rats and its possible mechanism [J]. *J Hygiene Research* 2011 40 (4) 416-422. (In Chinese)
(隋海霞, 支媛, 刘海波, 等. 芹菜素舒张血管作用及其机制研究[J]. 卫生研究 2011 40(4) 416-422.)
- [20] Long Yi, Xin Jin, Chun-Ye Chen et al. Chemical Structures of 4-Oxo-Flavonoids in Relation to Inhibition of Oxidized Low-Density Lipoprotein (LDL)-Induced Vascular Endothelial Dysfunction[J]. *Int J Mol Sci* 2011 12(9) 5471-5489.
- [21] Ono M, Fujimori K. Antiadipogenic effect of dietary apigenin through activation of AMPK in 3T3-L1 cells [J]. *J Agric Food Chem* 2011 59(24) 13346-13352.
- [22] Shi TT, Bai JP, Liang YQ et al. Effect of apigenin on the cardiomyocyte apoptosis in rats with ischemia and reperfusion and the expression of Bel-2, Bax, Caspase-3 [J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2011 27(5) 666-671. (In Chinese)
(史婷婷, 白建平, 梁月琴, 等. 芹菜素对大鼠缺血/再灌注心肌细胞凋亡及相关蛋白 Bcl-2、Bax、Caspase-3 表达的影响[J]. 中国药理学通报 2011 27(5) 666-671.)
- [23] Wang X. The protective effects of apigenin on the adriamycin-induced myocardial injury in rats [D]. Shanxi Shanxi Medical University 2011. (In Chinese)
(程细桃. 芹菜素对大鼠心肌缺血/再灌注损伤保护作用的研究[D]. [硕士学位论文]. 山西: 山西医科大学 2007.)
- [24] Wang X. The protective effects of apigenin on the adriamycin-induced myocardial injury in rats [D]. Shanxi Shanxi Medical University 2011. (In Chinese)
(王仙. 芹菜素对大鼠阿霉素性心肌损伤保护作用的实验研究[D]. [硕士学位论文]. 山西: 山西医科大学 2011.)
- [25] Han SZ, Fan HL, Ren SW et al. Effect of apigenin on microglia in penumbra after acute transient focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *Chin Trad Herbal Drugs* 2011 42(2) 312-317. (In Chinese)
(韩书珍, 范海玲, 任素伟, 等. 芹菜素对急性局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠半暗区内小胶质细胞的影响[J]. 中草药 2011 42(2) : 312-317.)
- [26] Ha SK, Lee P, Park JA et al. Apigenin inhibits the production of NO and PGE2 in microglia and inhibits neuronal cell death in a middle cerebral artery occlusion-induced focal ischemia mice model[J]. *Neurochem Int* 2008 52(4-5) 878-886.
- [27] Patil CS, Singh VP, Satyanarayan PS et al. Protective effect of flavonoids against aging- and lipopolysaccharide-induced cognitive impairment in mice[J]. *Pharmacol* 2003 69(2) 59-67.
- [28] Zhou MM, Xie HS, Zhang Jie et al. The anti-aging effect of apigenin on aging mice induced by D-galactose [J]. *Academic Journal of Second Military Medical University* 2007 28 (4) 452-453. (In Chinese)
(周鸣鸣, 谢焕松, 张洁, 等. 芹菜素改善 D-半乳糖衰老模型小鼠衰老指征的研究[J]. 第二军医大学学报 2007 28 (4) 452-453.)
- [29] Li XY, Jiang EK, Feng Li et al. The research on the effect of apigenin injected to lateral brain ventricle on the reproductive axis of female rat[J]. *J Jinzhou Medical College* 2006 27(1) 18-22. (In Chinese)
(李娴瑛, 姜恩魁, 封利, 等. 侧脑室注射芹菜素对情期雌性大鼠生殖激素含量影响的研究[J]. 锦州医学院学报 2006 27(1) : 18-22.)
- [30] Yu Li, Jiang EK. The roles of apigenin on leydig cells in testes of rats[J]. *Journal of Jinzhou Medical College* 2007 28(5) 7-9. (In Chinese)
(于利, 姜恩魁. 芹菜素对大鼠睾丸间质细胞的作用[J]. 辽宁医学院学报 2007 28(5) 7-9.)
- [31] Sousa A, Ferreira IC, Calhella R et al. Phenolics and antimicrobial activity of traditional stoned table olives alcaparra [J]. *Bioorg Med Chem* 2006 14(24) 8533-8538.
- [32] Liu AL, Liu B, Qin HL et al. Anti-influenza virus activities of flavonoids from the medicinal plant *Elsholtzia rugulosa* [J]. *Planta Medica* 2008 74(8) 847-851.

收稿日期 2012-04-12 编辑: 谢永慧