

肝窦内皮细胞与免疫耐受

张云霞, 刘 杞

■背景资料

肝脏的免疫耐受一直是大家比较关注的问题, 其机制非常复杂, 涉及到细胞水平、分子水平, 包括细胞间互相识别作用, 信号转导, 凋亡以及其他更复杂的尚未明确的作用机制。总体上, 肝脏的免疫耐受是多因素综合作用的结果。像DC, NK一样, 近年来, LSEC在肝脏的免疫耐受方面的影响越来越受到重视。

张云霞, 刘杞, 重庆医科大学病毒性肝炎研究所 重庆市400010

国家自然科学基金资助课题, No. 30570826

通讯作者: 刘杞, 400010, 重庆市, 重庆医科大学病毒性肝炎研究所. liuqiz@hotmail.com

电话: 023-63825854

收稿日期: 2006-07-27 接受日期: 2006-09-01

摘要

肝脏似乎是一个免疫耐受多于免疫原性的器官。众多的肝脏组成细胞中许多参与肝脏免疫调节, 如肝血窦内皮细胞(LSEC)。LSEC是定居在肝脏肝血窦的细胞, 与经过肝脏的淋巴细胞直接作用, 有大量的清道夫受体, 能有效摄取抗原。LSEC处理抗原后以MHC限制性呈递给CD4T或者CD8T细胞。与LSEC作用的CD4T, CD8T细胞产生耐受性, 是LSEC在肝脏重要的免疫功能: 对循环中的可溶性抗原或口服抗原控制了免疫应答的类型。

关键词: 免疫应答; 肝窦内皮细胞; 耐受

张云霞, 刘杞. 肝窦内皮细胞与免疫耐受. 世界华人消化杂志 2006;14(28):2776-2779

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2776.asp>

0 引言

肝脏有其独特的免疫功能包括诱导及维持外周耐受。例如同种异体的肝移植可以跨越MHC屏障而不需要免疫抑制剂; 通过门静脉的抗原可以诱导耐受。肝脏的显微结构与其免疫特性有关。尤其是缓慢、间歇性的血液流经狭窄的肝血窦, 促进血液-骨髓中的淋巴细胞与固有的肝细胞作用。肝血窦内占优势的血窦内皮细胞(LSEC), 在血液和肝细胞间形成了有孔的屏障, 因此在淋巴细胞穿越肝脏并且与之作用上有重要的意义。本文对LSEC参与的免疫应答作一综述。

1 LSEC的表型

LSEC是微血管内皮细胞, 与其他大血管内皮细胞及其他器官的微血管内皮细胞相比较具有独特的表型。Knolle *et al*^[1]经流式, 体外功能测定和肝脏的免疫组化确立了LSEC以下免疫分子

的表达: CD54 ++, CD102 +, CD106 +, CD62P ±, CD31 ++, 甘露聚糖受体++, 清道夫受体++, Toll样受体4 +, CD14 +, CD32 +, CD36 +, MHC I ++, MHC II +, CD80 +, CD86 +, CD40 ++, CD4 +, CD11c +, CD95 +, CD95L +, TRAIL +, Membrane TNFα + (++)强表达, +表达, ±表示弱表达)。LSEC组成性表达与淋巴细胞相互作用必须的表面标记分子, 支持淋巴细胞黏附于LSEC。LSEC进一步表达某些识别受体使他们成为清道夫细胞。甚至, LSEC组成性表达共刺激分子(CD80, CD86, CD40)和MHC I, MHC II, 呈递抗原给T细胞。最后, LSEC表达某些髓样来源细胞表面表达的分子标记例如CD4和CD11c。这一系列表面分子使LSEC具备与T细胞通过抗原呈递而相互作用的能力。

2 LSEC的肝脏清除功能

2.1 LSEC对大分子物质的清除 LSEC已经研究得比较深入的是对大分子采取受体介导的细胞内吞作用。LSEC表达的典型识别受体例如甘露聚糖和清道夫受体, 利于LSEC清除血窦内的大分子物质。LSEC还具有吞噬接近200 nm直径大小的颗粒。LSEC以载体形式运输内吞物质至肝细胞, 接着完成跨膜运输。肝脏的清除功能由LSEC有效地从血液中摄取大分子物质, 再穿梭这些物质至肝细胞经胆管分泌或者代谢。

2.2 LSEC摄取加工抗原 Limmer *et al*^[2]研究发现, LSEC以受体介导的方式通过胞吞作用摄取抗原。LSEC对卵清蛋白(OVA)的摄取专一发生在受体介导的细胞内吞, 包含主要的甘露糖受体和清道夫受体。LSEC处理抗原的路径是经典的抗原处理相关转运蛋白(TAP)-依赖途径。热休克蛋白通过运输和对内吞抗原的处理参与交叉呈递抗原。将OVA加热, 酸化能促进LSEC交叉呈递抗原; 阻断(v-ATPase)质子泵, 或者阻止内涵体的酸化影响LSEC交叉呈递抗原。同样的, 代谢抑制物叠氮化钠也抑制LSEC交叉抗原呈递作用。以上结果说明, 受体介导的内吞作用, 内涵体的成熟和与热休克蛋白的结合即蛋白酶对抗原的

■研究前沿

目前, 大家已经对DC, NK在肝脏免疫耐受方面的作用进行了大量的研究。而LSEC相对而言, 是从细胞水平研究肝脏免疫耐受机制的一个新的视点。研究发现, LSEC参与了肝脏免疫耐受的形成, 并且被认为是免疫原性和免疫耐受间的一个调节点。

处理都是LSEC交叉呈递抗原的必要步骤.

3 LSEC的抗原呈递作用

3.1 以MHC II 分子呈递抗原至CD4⁺T细胞 LSEC表面组成性表达共刺激分子和MHC II, 能高效摄取抗原, 呈递可溶性抗原至CD4⁺T细胞. 在激活CD4⁺T细胞上, LSEC其效率与Kupffer和骨髓起源的专职抗原呈递细胞(APC)一样. LSEC像树突状细胞(DC)样能刺激初始CD4⁺T细胞, 但LSEC与CD4⁺T相互作用后, 诱导其免疫耐受这与DC不同. 再者, LSEC不需要成熟即具有呈递抗原刺激初始CD4⁺T细胞这与其他器官的微血管内皮细胞明显不同. LSEC不促进初始CD4⁺T细胞向Th1细胞分化, 反而诱导其成为调节性T细胞, 因而对诱导肝脏免疫耐受有作用. 肝脏是个独特的场所, LSEC在淋巴组织外刺激初始T细胞, 诱导调节性CD4⁺T细胞. T细胞所处的环境和由抗原呈递细胞传送的共刺激分子信号在刺激初始T细胞后决定了T细胞的功能表型(Th1, Th2, Th3, Tr). Th1细胞是产生保护性细胞介导的免疫反应如抗肿瘤和病原清除. Th2细胞支持抗体的产生和体液免疫. Th3或者Tr则与免疫耐受有关. 已经证实LSEC呈递抗原刺激的CD4⁺细胞并不分化为Th1细胞. 经LSEC刺激的T细胞表达IL-4和IL-10, 与Th0细胞分泌的细胞因子表型相一致. 相反, 专职APC刺激的CD4⁺T激活后常分化成Th1细胞, 表达大量的IFN- γ , 反过来刺激更多的T细胞分化. 由于LSEC刺激的T细胞能抑制抗原特异性T细胞应答, 所以是一个T细胞功能的调节点. LSEC刺激的T细胞不导致免疫原性, 却诱导免疫耐受性.

3.2 以MHC I 分子形式呈递外源性抗原至CD8⁺T细胞 LSEC不仅以MHC II 呈递外源性抗原, 他们同样以MHC I 呈递这些外源性抗原给CD8T细胞, 即交叉呈递. LSEC是肝脏固有的细胞, 非髓样细胞, 具有交叉呈递可溶性抗原到CD8⁺T细胞. 尽管LSEC与树突状细胞的抗原呈递有相似的分子机制, 但由LSEC激活的CD8⁺T细胞其免疫耐受多于免疫原性. 在体内, LSEC能非常有效地摄取循环中的抗原. 并且组成性表达与其他专职APC相同的表面分子如MHC I, MHC II, CD54(ICAM-I), CD106(VCAM-I), CD80, CD86, CD40. Limmer *et al*^[3]研究发现LSEC能有效地以Kb分子形式交叉呈递外源性的OVA. OVA的含量即使低至1 nmol/L(45 ng/mL), LSEC细胞也能有效诱导B3Z(CD8⁺T细胞

杂交瘤)细胞分泌IL-2. 同时实验对LSEC细胞交叉激活初始CD8⁺T细胞进行研究, 用2种表达Kb限制性的不同T细胞受体的转基因鼠, 其可识别不同的抗原. 两种类型TCR转基因鼠T细胞荧光标记后与C57BL/6或者TAP-缺陷小鼠的LSEC共同培养. 体外实验发现, 呈递抗原的LSEC诱导CD8⁺T细胞增殖, 无论内源性还是外源性抗原, LSEC必须在TAP存在下以Kb分子进行呈递. 经LSEC刺激的CD8⁺T细胞与传统的APC激活结果不同. CD8⁺T细胞逐渐丧失了分泌IFN- γ 和IL-2, 及接受IFN- γ , IL-2反复刺激促进其自身增殖的功能. CD8⁺T细胞分泌细胞因子量的多少依赖于LSEC呈递的抗原量. 如CD8⁺T细胞与不呈递抗原的LSEC共同培养, 在克隆因子重新刺激下, 其表达细胞因子不受影响. 同时研究还发现Kb特异性的CD8⁺T细胞经LSEC刺激后无特异性的细胞毒性. 推测LSEC呈递抗原后使CD8⁺T耐受. 为证明在体内LSEC参与呈递循环中抗原诱导其CD8⁺T耐受, 进行了如下实验. 在C57BL/6鼠静脉注射OVA, 24 h后分离LSEC, 并将分离得到的LSEC过继性转移至C57BL/6鼠. 1 wk后, 重复, 同时注射RMA-ova肿瘤, 结果仅有负载OVA和LSEC鼠(3/6)接受了肿瘤, 其他未处理鼠(6/6)对肿瘤显示排异性. 说明在动物体内T细胞耐受可被交叉呈递抗原的LSEC通过T细胞受体组份所诱导. 同时与髓源APC细胞如巨噬细胞和DC对可溶性抗原的浓度要求($\geq 20 \mu\text{mol/L}$)相比较, LSEC对($\leq 1 \text{ nmol/L}$)的可溶性抗原也能有效交叉呈递. 通过测定CD8⁺T细胞活化标志和增殖实验, 发现CD8⁺T被LSEC激活. 重复刺激后, CD8⁺T不能分泌IL-2, 但在外源性IL-2存在下, 免疫耐受并不发生, 说明LSEC主动激活CD8⁺T细胞阻止了IL-2的自分泌. 虽然LSEC诱导CD8⁺T耐受的分子机制目前不清楚, 但是肝脏的微环境如免疫调节细胞因子IL-10或者TGF- β 非常丰富, 可能对肝脏局部的免疫耐受有作用. LSEC交叉呈递口服抗原介导CD8T细胞耐受的相关文献[2,4]涉及到2种实验模型. 一是喂养OVA鼠的LSEC过继性转移到RAG2基因敲除鼠, 接着, 观察到基因敲除鼠其CD8T细胞具有针对特异性OVA重组TCR的增殖. 这些经喂养OVA的鼠, 分离LSEC, 观察到CD8T在活体外接受抗原特异性刺激后强烈增殖, 但表达细胞因子IFN- γ , IL-2的能力下降, 在体内通过测定其细胞毒性发现细胞毒作用丧失. 二是用表达H-2Kb转基因鼠, 证实对口服抗原CD8T耐受. 其H-2Kb的表达在内

■相关报道

Knolle, Limmer *et al* 长期致力于研究LSEC在肝脏免疫耐受方面的作用. 发表的文章中均提到LSEC是一种新型的细胞, 参与抗原提呈, 诱导免疫耐受, 维持了机体内环境的稳定.

■创新盘点

本文在参与肝脏免疫耐受的众多细胞中, 以LSEC为研究对象, 对该细胞在肝脏免疫耐受中的作用及其作用机制进行了详细的综述, 角度新颖; 采用的文献有大量实验依据为根据, 并从逻辑上逐步分析LSEC的作用环节和相关影响因素. 其中, 首次提到LSEC在参与肝脏免疫耐受中, 与肝细胞的相互作用.

■应用要点

本文不仅分析了LSEC参与肝脏免疫耐受的作用机制,而且也探讨了LSEC如何参与肝移植中免疫耐受.由浅入深对LSEC参与肝脏免疫耐受进行了分析综述.通过该文,可以深入了解LSEC在肝脏免疫耐受中的作用.

皮细胞特异启动子*tie2*控制下,只有表达MHC I H-2Kb的内皮细胞才能呈递抗原给T细胞,说明,LSEC在这个模型中参与口服抗原诱导CD8T耐受.

4 影响LSEC抗原呈递活化CD4⁺T因素

在肝脏局部微环境中,存在严密控制LSEC呈递抗原至CD4⁺T细胞的影响因子,如前列腺素PGE₂, IL-10. 这些因子其他肝细胞也有表达如Kupffer. 不仅临近的Kupffer释放可溶性因子,而且门脉血流成分也能直接影响LSEC抗原呈递^[5].

4.1 内毒素 内毒素是革兰氏阴性细菌外膜,由脂多糖组成. 内毒素引起的反应已经证实参与多种细胞(单核/巨噬细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、中性粒细胞)活化,引起细胞因子的表达,炎症介质的释放,引起病理生理的改变. 生理情况下在门静脉血中内毒素是存在的,其浓度为100 ng/L至1 μg/L. LSEC, Kupffer都能清除内毒素. 已经证实, LSEC是有效的肝脏固有的抗原呈递细胞. Knolle *et al*^[6]研究内毒素对LSEC固有功能的影响. 实验中呈递抗原的LSEC和生理条件下浓度的内毒素共同孵育,发现LSEC功能下降80%. 相反,传统的APC经内毒素处理后,其功能增加. 内毒素抑制LSEC的作用机制不是由于缺乏可溶性共刺激信号. 因为无论补充IL-1β, IL-2, IFN-γ, 或者IL-12都不能使LSEC功能恢复. 内毒素也不影响LSEC对抗原的摄取. 实验发现内毒素专一引起LSEC细胞内内涵体/溶酶体室碱化,影响LSEC对抗原的处理. 其作用环节: (1)内毒素影响蛋白抗原降解为肽段,同时pH碱化后不利于肽与MHC II连接; (2)内毒素处理后的LSEC其表面分子MHC II, CD80, CD86表达下调. 以上说明内毒素不影响LSEC清除门静脉中消化道来源的抗原,但是影响抗原处理以及细胞表面分子的表达. 肝脏局部微环境具有调节LSEC功能的作用. Uhrig *et al*^[7]证实LSEC对LPS的反应直接表现为(TLR4)/CD14的功能. LSEC接受LPS反复刺激获得对LPS的耐受性,但不失去清道夫活性. LSEC对LPS耐受性具有局部nuclear factor-κB减少的特点. 功能上,在LPS反复刺激后, LSEC表面分子CD54反应性减少,导致LSEC与白细胞黏附减少. 活体内可观察到白细胞与LSEC黏附减少,促进了肝脏微循环. 证实LPS耐受是LSEC对肝脏炎症的局部调节.

4.2 IL-10 LSEC激活CD4⁺T细胞的能力受到外源性PGE₂和IL-10的影响. Knolle *et al*^[8]证实了IL-10能下调LSEC活化T细胞. IL-10减少了

LSEC表面分子MHC II, CD80, CD86的表达,而且, IL-10还减少了LSEC甘露糖受体活性. 两者减少影响了LSEC抗原摄取和活化CD4⁺T能力. 重要的是, LSEC低表达MHC II 和缺乏共刺激信号导致T细胞无能. 因为PGE₂和IL-10是LSEC或Kupffer受生理浓度下内毒素刺激后所产生,所以这些因子不断存在,他们负面调节肝脏局部APC,可以解释抗原在肝脏难以诱导T细胞活化而清除慢性感染. 说明呈递抗原的LSEC在肝脏的微环境中并不能产生有效的细胞介导的免疫应答.

4.3 肝细胞 Edwards *et al*^[9]建立体外肝血窦模型. 在模型中,流动的淋巴细胞可以与肝血窦内皮细胞接触并受到肝细胞的调节. 实验发现肝细胞与LSEC相互作用后扩大LSEC对淋巴细胞的募集作用. 该作用是通过血窦调节LSEC黏附分子的表达及其功能,暗示在调节淋巴细胞通过肝血窦聚集的时候,组织来源的信号可能非常重要. 因为LSEC的位置与肝细胞非常近,仅仅是松的基质填充的Disse腔. LSEC与肝细胞共同培养,研究结果发现能明显增加LSEC捕捉淋巴细胞的能力,直接说明肝细胞对肝脏内淋巴细胞的聚集有调节作用. 虽然共同培养并不能最大的活化内皮细胞,因为与那些单个共同培养系统或者细胞因子活化的内皮细胞比较,外源性给予细胞因子能进一步加强淋巴细胞的黏附,增加ICAM-1和CD31更高水平的表达. 但这说明来源于肝细胞的因子促进了内皮细胞对后续炎症信号的反应. 所以,微环境不仅影响内皮细胞活化的基线水平,而且作为对炎症信号的反应促进内皮细胞聚集淋巴细胞的能力.

4.4 调节性T细胞 调节性T细胞CD4⁺ CD25⁺ (Treg)是非常重要的介导外周免疫耐受的细胞. Wiegard *et al*^[10]研究Treg是否通过LSEC, KC, 肝细胞抑制CD4⁺T. 实验发现缺乏Treg, 3种细胞都可以刺激CD4⁺T增殖, Treg存在时, CD4⁺T细胞增殖受到抑制. 与KC作用, Treg细胞数量增加,而LSEC和肝细胞相反不能诱导Treg增殖. 实验检测了存在微生物信号时,肝内潜在的细胞是否改变了Treg的抑制作用. 在免疫刺激分子CpG-寡核苷酸存在的条件下, LSEC, KC, 肝细胞的确克服了Treg介导的免疫抑制. 在LPS存在下,只有KC和肝细胞能克服Treg的抑制活性,而LSEC不能. 实验结果Treg可以抑制肝脏细胞激活的CD4⁺T. 然而微生物存在时,肝细胞可以克服Treg的抑制作用. 在微生物存在时,通过肝脏细

胞对Treg的调节可以使免疫耐受转为免疫应答.

5 LSEC与肝移植

Onoe *et al*^[11]为鉴定肝移植中哪些细胞参与诱导耐受状态,建立了同种基因的混合肝组成细胞与淋巴细胞反应系列.从C57BL/6(B6)和Balb/c中分离肝组成细胞作为刺激原,B6小鼠中分离的脾细胞作为反应细胞.照射过的肝组成细胞与荧光染料标记的脾细胞共同孵育.在同种基因的MHLR反应中,无论肝脏的组成细胞或是实质肝细胞作为刺激原,都观察到缺乏T细胞增殖.只有CD105⁺细胞即特征性的LSEC细胞从肝组成细胞刺激原中耗竭后,观察到MHLR导致了不同反应程度的CD4⁺和CD8⁺T细胞的明显增殖. Onoe *et al*^[12]同时检测LSEC对同种异体T细胞的耐受能力.结果发现LSEC表达Fas配体,能经过直接识别途径识别同种异体抗原,诱导T细胞耐受.说明LSEC通过直接识别同种异己抗原,具有调节多克隆T细胞的能力,Fas/Fas配体参与了LSEC对T细胞调节. Tokita *et al*^[13]门静脉注射供者脾细胞,发现LSEC对同种异体抗原经间接途径识别呈递引起同种异体反应性T细胞耐受.与其一致的是,门静脉注射供体的脾细胞导致后续心脏移植物的存活时间显著延长.结果说明通过经门静脉注射照射过供体脾细胞,LSEC对间接抗原的识别呈递显著有利于诱导同种异体T细胞耐受.

总之,LSEC是在两种免疫现象(免疫原性和免疫耐受)间的连接点.原因为:(1)LSEC是肝脏固有细胞,定居在肝血窦,能与血和骨髓来源的抗原直接发生作用;(2)LSEC表达不同的识别受体使LSEC自身能有效的摄取抗原;(3)LSEC表达激活T细胞必须的共刺激分子;(4)LSEC可以刺激初始CD4⁺T细胞成为调节性T细胞;(5)LSEC交叉呈递外源性抗原使CD8⁺T细胞耐受.在肝脏,血-骨髓来源的抗原优先被LSEC摄取,而不是其他肝脏组成细胞.LSEC与肝脏的淋巴细胞长期相互作用,LSEC内吞的抗原呈递给肝脏的T细胞.LSEC介导的CD4⁺CD8⁺T耐受对器官中来源于胃肠道的抗原和同时存在循环血流中的抗原产生不需要的免疫反应从而保护器官.LSEC也许代表了一种新的抗原呈递细胞类型,在外周器官其作用一方面促进免疫监督,但另一方面诱导外周耐受维持器官的完整性.

6 参考文献

- Knolle PA, Limmer A. Control of immune responses by scavenger liver endothelial cells. *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 501-506
- Limmer A, Ohl J, Wingender G, Berg M, Jungerkes F, Schumak B, Djandji D, Scholz K, Klevenz A, Hegenbarth S, Momburg F, Hammerling GJ, Arnold B, Knolle PA. Cross-presentation of oral antigens by liver sinusoidal endothelial cells leads to CD8 T cell tolerance. *Eur J Immunol* 2005; 35: 2970-2981
- Limmer A, Ohl J, Kurts C, Ljunggren HG, Reiss Y, Groettrup M, Momburg F, Arnold B, Knolle PA. Efficient presentation of exogenous antigen by liver endothelial cells to CD8⁺ T cells results in antigen-specific T-cell tolerance. *Nat Med* 2000; 6: 1348-1354
- Knolle PA. Involvement of the liver in the induction of CD8 T cell tolerance towards oral antigen. *Z Gastroenterol* 2006; 44: 51-56
- Limmer A, Knolle PA. Liver sinusoidal endothelial cells: a new type of organ-resident antigen-presenting cell. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2001; 49 Suppl 1: S7-11
- Knolle PA, Germann T, Treichel U, Uhrig A, Schmitt E, Hegenbarth S, Lohse AW, Gerken G. Endotoxin down-regulates T cell activation by antigen-presenting liver sinusoidal endothelial cells. *J Immunol* 1999; 162: 1401-1407
- Uhrig A, Banafsche R, Kremer M, Hegenbarth S, Hamann A, Neurath M, Gerken G, Limmer A, Knolle PA. Development and functional consequences of LPS tolerance in sinusoidal endothelial cells of the liver. *J Leukoc Biol* 2005; 77: 626-633
- Knolle PA, Uhrig A, Hegenbarth S, Loser E, Schmitt E, Gerken G, Lohse AW. IL-10 down-regulates T cell activation by antigen-presenting liver sinusoidal endothelial cells through decreased antigen uptake via the mannose receptor and lowered surface expression of accessory molecules. *Clin Exp Immunol* 1998; 114: 427-433
- Edwards S, Lalor PF, Nash GB, Rainger GE, Adams DH. Lymphocyte traffic through sinusoidal endothelial cells is regulated by hepatocytes. *Hepatology* 2005; 41: 451-459
- Wiegand C, Frenzel C, Herkel J, Kallen KJ, Schmitt E, Lohse AW. Murine liver antigen presenting cells control suppressor activity of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *Hepatology* 2005; 42: 193-199
- Onoe T, Ohdan H, Tokita D, Hara H, Tanaka Y, Ishiyama K, Asahara T. Liver sinusoidal endothelial cells have a capacity for inducing nonresponsiveness of T cells across major histocompatibility complex barriers. *Transpl Int* 2005; 18: 206-214
- Onoe T, Ohdan H, Tokita D, Shishida M, Tanaka Y, Hara H, Zhou W, Ishiyama K, Mitsuta H, Ide K, Asahara T. Liver sinusoidal endothelial cells tolerize T cells across MHC barriers in mice. *J Immunol* 2005; 175: 139-146
- Tokita D, Ohdan H, Onoe T, Hara H, Tanaka Y, Asahara T. Liver sinusoidal endothelial cells contribute to alloreactive T-cell tolerance induced by portal venous injection of donor splenocytes. *Transpl Int* 2005; 18: 237-245

■同行评价

肝脏与免疫的关系密切,作者对肝窦内皮细胞与免疫耐受的关系的研究进行了综述,视野独到,与临床联系密切,内容新颖,有一定的深度,引用的参考文献合理.

电编 张敏 编辑 张焕兰