

# MUC2、CDX2 在大肠肿瘤中联合表达的意义

于秀文,王显艳,孙玉荣,徐广有,张晓杰

## Expression and Clinical Significance of MUC2, CDX2 in Colorectal Neoplasm

YU Xiu-wen, WANG Xian-yan, SUN Yu-rong, XU Guang-you, ZHANG Xiao-jie

Department of Pathology, Qiqihaer Medical College, Qiqihaer 161042, China

**Abstract :Objective** To investigate the relation between the classification of MUC2 and CDX2 in colorectal adenocarcinoma and its clinical pathological parameters. **Methods** The expression of MUC2 and CDX2 was detected by immunohistochemistry in 30 specimens of colorectal adenoma, 60 specimens of colorectal adenocarcinoma and 30 specimens of normal colorectal tissues. **Results** The positive rates of MUC2 in normal colorectal mucosa, colorectal adenoma and colorectal adenocarcinoma were 100%, 93.3%, 58.3% respectively. CDX2 were 90.0%, 76.7%, 31.7%. Colorectal adenocarcinoma could be classified into four phenotypes: MUC2 + CDX2 +, MUC2 + CDX2 -, MUC2 - CDX2 +, MUC2 - CDX2 -. MUC2 + CDX2 + showed significant correlation with differentiation, depth of invasion, Dukes staging and survival period. MUC2 + CDX2 - showed significant correlation with lymph node metastasis. MUC2 - CDX2 + showed no significance in relation to all the clinical pathological parameters. MUC2 - CDX2 - showed significant correlation with differentiation, depth of invasion, lymph node metastasis, Dukes staging and survival period. **Conclusion** The down-regulation of MUC2 and CDX2 may participate in the pathogenesis of colorectal adenocarcinoma. Classification of colorectal adenocarcinoma is relevant to the genesis, progression, invasion and metastasis of colorectal adenocarcinoma, which can be used to predict the patients' prognosis.

**Key words:** Colorectal neoplasm; MUC2; CDX2; Immunohistochemistry

**摘要:**目的 探讨粘蛋白 MUC2、CDX2 在大肠腺癌中的分型及其与临床各个病理因素之间的关系。方法 应用免疫组织化学方法对 30 例大肠腺瘤、60 例大肠腺癌及相应正常大肠黏膜 30 例进行粘蛋白 MUC2、CDX2 检测。结果 在大肠正常黏膜、腺瘤、腺癌中, MUC2 阳性率分别为 100%、93.3%、58.3%; CDX2 为 90.0%、76.7%、31.7%。根据 MUC2 和 CDX2 在大肠腺癌中的表达把大肠腺癌分为四型: MUC2 + CDX2 +、MUC2 + CDX2 -、MUC2 - CDX2 +、MUC2 - CDX2 -。MUC2 + CDX2 + 型与分化程度、浸润深度、Dukes 分期以及生存期相关; MUC2 + CDX2 - 型与淋巴结转移相关; MUC2 - CDX2 + 与临床病理因素不相关; MUC2 - CDX2 - 型与分化程度、浸润深度、淋巴结转移、Dukes 分期以及生存期具有明显的相关性。结论 MUC2、CDX2 的下调表达可能参与了大肠腺癌的发生, MUC2 + CDX2 +、MUC2 - CDX2 - 型大肠腺癌与肿瘤的发生、发展、浸润及转移相关, 对临床上判断预后具有较大的意义。

**关键词:** 大肠肿瘤; MUC2; CDX2; 免疫组织化学

中图分类号: R735.3<sup>+</sup>4 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2008)10-0715-05

## 0 引言

大肠癌是由大肠黏膜上皮细胞发生的恶性肿瘤, 其发病率在消化道癌中仅次于胃癌和食管癌, 也是我国常见的恶性肿瘤之一。近年来, 大肠癌发病率呈现不断上升的趋势。大肠癌的发生是大肠黏膜上皮受遗传和环境多种因素作用导致多基因改变的

结果, 其中黏蛋白 2 (Mucin 2, MUC2) MUC2 和 CDX2 尾型同源盒转录因子 2 (Caudal-related-homeobox domain transcription factor, CDX2) 基因表达异常, 其产物 MUC2 粘蛋白和 CDX2 蛋白出现了质和量的改变。我们应用免疫组织化学方法对 60 例大肠腺癌组织中粘蛋白 MUC2 和 CDX2 的联合表达进行研究, 探讨其作为肿瘤的标志物用于大肠癌诊断、分型以及判断预后的价值。

## 1 材料与方法

### 1.1 标本来源

原发性大肠腺癌 60 例均随机选自黑龙江省肿瘤医院 1996 年 1 月 ~ 1997 年 12 月手术切除并经病理

收稿日期: 2007-11-12; 修回日期: 2008-03-28

基金项目: 黑龙江省教育厅科学技术研究项目资助 (10551348)

作者单位: 161042 黑龙江省齐齐哈尔医学院病理教研室

作者简介: 于秀文 (1969-), 女, 硕士, 副教授。主要从事消化系统肿瘤的病理学研究

证实的石蜡包埋组织标本,所有病例均有完整的随访资料。其中男 33 例,女 27 例;发病年龄 20~75 岁,中位年龄 52.88 岁;发生部位结肠 19 例,直肠 41 例;根据 1989 年 WHO 肿瘤组织学分类:高分化 20 例,中分化 20 例,低分化 20 例;侵及肌层以上者 34 例,侵及浆膜和(或)浆膜以外器官 26 例;有淋巴结转移者 23 例,无淋巴结转移者 37 例;Dukes 分期中 A 期 19 例,B 期 13 例,C 期 23 例,D 期 5 例;生存期大于 5 年者 32 例,小于 5 年者 28 例。对照组为同院同期大肠腺瘤及大肠腺癌远切端正常组织(距癌边缘 > 5 cm,经病理证实无癌组织浸润)的石蜡包埋组织标本各 30 例。每例标本均经 HE 染色镜下观察。

1.2 主要试剂

鼠抗人 MUC2 单克隆抗体浓缩液(克隆系 Ccp58)、鼠抗人 CDX2 单克隆抗体浓缩液(克隆系 CDX2-88)及 SP 免疫组织化学试剂盒,DAB 显色试剂盒均为北京中山生物技术公司产品。

1.3 方法

本实验采用免疫组织化学 SP 法(链酶卵白素-过氧化酶法)。一抗 MUC2、CDX2 的工作浓度均为 1:50。所有标本均经 10% 中性甲醛溶液固定,常规脱水,石蜡包埋,4 μm 厚连续切片,分别用 HE 染色及免疫组织化学染色。以高温高压枸橼酸盐进行抗原修复,DAB 显色,其余步骤按说明书操作。以胃癌的阳性切片作阳性对照,PBS 代替一抗体作阴性对照。

1.4 结果判定

所有切片采用盲法由两位病理科医生独立阅片,MUC2 蛋白定位于细胞质,CDX2 定位于细胞核,随机观察 10 个高倍视野,每个视野记数 100 个细胞,根据其中阳性细胞的比率和染色深度分别进行评估,最后综合评定。(1)按阳性细胞的比率评分:0 分为阳性细胞数占总细胞数 < 5%;1 分为阳性细胞数占总细胞数 > 5%。(2)按染色深度评分:0 分为细胞无棕色颗粒与背景一致;1 分为细胞出现明显的棕色或棕黄色颗粒。(3)总分 = 阳性细胞的比率评分 + 染色深度评分:0~1 分为阴性(-);2 分为阳性(+)

1.5 统计学方法

应用 SPSS13.0 统计软件进行统计学分析,MUC2、CDX2 的联合表达与临床病理因素之间的关系采用 <sup>2</sup> 检验,  $P < 0.05$  具有统计学意义。

2 结果

2.1 MUC2、CDX2 在大肠正常黏膜、腺瘤及腺癌组织中的表达

MUC2 阳性染色位于细胞质,以核周及核膜明显,有的胞质内呈弥漫性均质性阳性,细胞核不着色,见图 1。MUC2 在正常大肠黏膜、腺瘤、腺癌中的表达率分别为 100% (30/30)、93.3% (28/30)、58.3% (35/60),经卡方检验正常大肠黏膜与腺癌、腺瘤与腺癌之间分别具有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),而正常大肠黏膜与腺瘤之间不具有统计学意义 ( $P > 0.05$ )。CDX2 阳性染色位于细胞核,而细胞质不着色,见图 2。CDX2 在正常大肠黏膜、腺瘤、腺癌中的表达率分别为 90% (27/30)、76.7% (23/30)、31.7% (19/60),经卡方检验正常大肠黏膜与腺癌、腺瘤与腺癌之间分别具有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),而正常大肠黏膜与腺瘤之间不具有统计学意义 ( $P > 0.05$ )。MUC2、CDX2 在大肠正常黏膜、腺瘤及腺癌组织中的表达情况见表 1。

2.2 MUC2、CDX2 联合表达的各型大肠腺癌与其临床病理因素的关系

根据 MUC2、CDX2 在大肠腺癌中的联合表达情况,把大肠癌分为四种类型:MUC2 + CDX2 +、MUC2 + CDX2 -、MUC2 - CDX2 +、MUC2 - CDX2 -,各个类型的大肠腺癌与临床病理因素的关系见表 2。

从表 2 可以看出,60 例大肠腺癌中,MUC2 + CDX2 + 型占 17 例,其与分化程度、浸润深度、Dukes 分期具有明显的相关性;MUC2 + CDX2 - 型占 18 例,其与淋巴结转移具有相关性;MUC2 - CDX2 + 为 2 例,其与临床病理因素不具有相关性;MUC2 - CDX2 - 型为 23 例,此型大肠腺癌与分化程度、浸润深度、淋巴结转移、Dukes 分期具有明显的相关性,经 <sup>2</sup> 检验具有统计学意义。

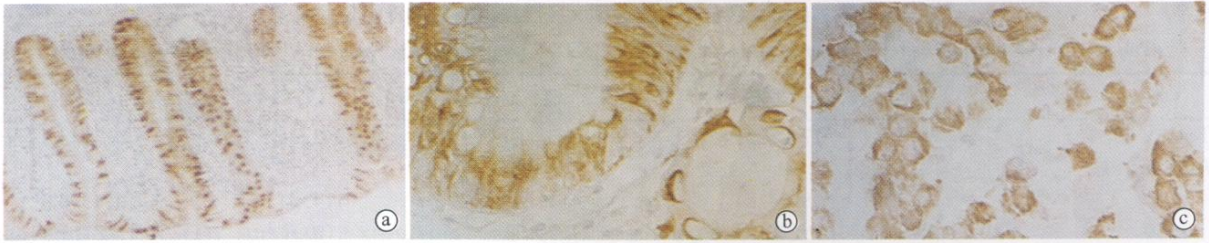
2.3 MUC2、CDX2 联合表达的各型大肠腺癌与其生存期的关系

表 1 MUC2、CDX2 在正常大肠黏膜、大肠腺瘤和大肠腺癌中的表达

Tab 1 Expression of MUC2,CDX2 in normal colorectal mucosa, colorectal adenoma and colorectal adenocarcinoma

Group	n	MUC2 positive expression		CDX2 positive expression	
		cases	Positive rate (%)	cases	Positive rate (%)
Normal colorectal mucosa	30	30	100.0 *	27	90.0 *
Colorectal adenoma	30	28	93.3 **	23	76.7 **
Colorectal adenocarcinoma	60	35	58.3	19	31.7

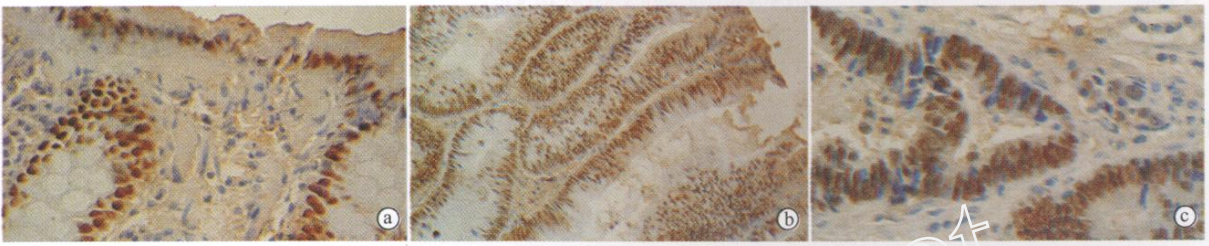
\*:  $P < 0.01$  normal colorectal mucosa and colorectal adenocarcinoma; \*\*:  $P < 0.01$  colorectal adenoma and colorectal adenocarcinoma



a: Positive expression of MUC2 in cytoplasm of normal colorectal epithelium( $\times 100$ ); b: Positive expression of MUC2 in cytoplasm of colorectal adenoma( $\times 400$ ); c: Positive expression of MUC2 in cytoplasm of colorectal adenocarcinoma( $\times 400$ )

图 1 MUC2 在大肠正常黏膜上皮、大肠腺瘤、大肠腺癌细胞胞质的表达

Fig 1 Expression of MUC2 in cytoplasm of normal colorectal epithelium, colorectal adenoma and colorectal adenocarcinoma



a: Positive expression of CDX2 in nucleus of normal colorectal epithelium( $\times 400$ ); b: Positive expression of CDX2 in nucleus of colorectal adenoma( $\times 200$ ); c: Positive expression of CDX2 in nucleus of colorectal adenocarcinoma( $\times 400$ )

图 2 CDX2 在大肠正常黏膜上皮、大肠腺瘤、大肠腺癌细胞胞核的表达

Fig 2 Expression of CDX2 in nucleus of normal colorectal epithelium, colorectal adenoma and colorectal adenocarcinoma

从 Kaplan-Meier 生存曲线显示,见图 3, MUC2 + CDX2 + 型大肠腺癌生存曲线位于 MUC2 + CDX2 -、MUC2 - CDX2 - 型的上方,具有统计学意义(Log rank = 9.857,  $P = 0.002$ )。说明 MUC2 + CDX2 + 型表达与预后呈正相关,即 MUC2 + CDX2 + 表达率高者,生存期长。MUC2 - CDX2 - 型的生存曲线亦位于其他组的下方,具有统计学意义(Log rank = 11.107,  $P = 0.001$ )。说明 MUC2 - CDX2 - 型表达与预后呈负相关,即 MUC2 - CDX2 - 型表达率高者,生存期短。而 MUC2 + CDX2 - 型、MUC2 - CDX2 + 型分别与其他类型相比不具有统计学意义(Log rank = 0.215,  $P = 0.643$ ; Log rank = 1.242,  $P = 0.265$ )。

### 3 讨论

MUC2 是肠型粘蛋白<sup>[1]</sup>,是正常肠道黏液的主要成分,其主要存在于肠黏膜杯状细胞周边部胞质内,核周及核上部胞质明显,而黏液滴则为阴性,阳性染色的杯状细胞形似“戒指”,而柱状细胞及表面的吸收细胞均为阴性<sup>[2]</sup>。本研究显示, MUC2 表达在正常大肠黏膜上皮杯状细胞的胞质中,与文献报道相同。在大肠腺瘤中, MUC2 也表达在瘤细胞的胞质中,核周及核上部胞质明显,而在大肠腺癌中,则呈弥漫性表达。此研究结果说明,从正常大肠黏膜-大肠腺瘤-大肠腺癌这一发展过程中, MUC2 的表达部位出现了差异。产生这种差异的原因可能是由于病变的不同, MUC2 出现了糖基化不全或过度糖基化,使抗原的表位充分暴露的结果。在正常情况下, MUC2 表达于肠道的黏膜上皮,而在大肠腺瘤、腺癌中表达降低<sup>[3]</sup>。Ajioka Y 等<sup>[4]</sup>研究结果显示, MUC2 粘蛋白在正常大肠黏膜的表达率为 100%,在大肠腺瘤表达率降低,且重度不典型增生比轻度不典型增生的腺瘤表达低,但 MUC2 的表达与腺瘤的肉眼类型无关, MUC2 在原发性大肠癌中的阳性表达率为 45.2%<sup>[5]</sup>,而黄文斌等<sup>[6]</sup>报道,其阳性率为 36.5%。本研究显示, MUC2 在正常大肠黏膜、大肠腺瘤、大肠腺癌的阳性表达率分别为 100%、93.3%、58.3%,呈下调表达趋势,但在正常黏膜和腺瘤之间并无统计学意义。这可能是由于大

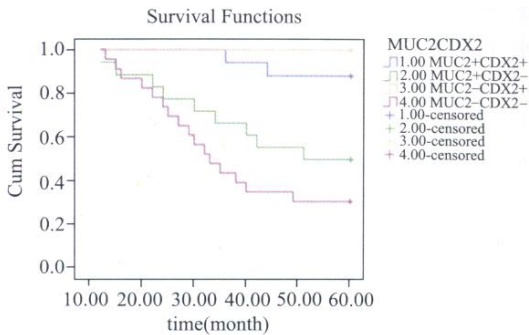


图 3 MUC2、CDX2 联合表达的各型大肠腺癌  
的 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig 3 Kaplan-Meier survival curves of colorectal adenocarcinoma of MUC2, CDX2 association expression

表 2 MUC2、CDX2 联合表达的各型大肠腺癌与临床病理因素的关系

Tab 2 Correlations of colorectal adenocarcinoma of MUC2, CDX2 association expression to clinicopathologic features

Item	n	MUC2 + CDX2 + (%)	MUC2 + CDX2 - (%)	MUC2 - CDX2 + (%)	MUC2 - CDX2 - (%)
Total	60	17 (28.3)	18 (30.0)	2 (3.3)	23 (38.3)
Age (years)					
50	23	8 (34.8)	4 (17.4)	1 (4.3)	10 (43.5)
> 50	37	9 (24.3)	14 (37.8)	1 (2.7)	13 (35.1)
Sex					
Male	33	10 (30.3)	8 (24.2)	2 (6.1)	13 (39.4)
Female	27	7 (25.9)	10 (37.0)	0 (0.0)	10 (37.0)
Site					
Rectum	41	13 (31.7)	11 (26.8)	1 (2.4)	16 (39.0)
Colon	19	4 (21.1)	7 (36.8)	1 (5.3)	7 (36.8)
Tumor size (cm)					
< 5	20	5 (25.0)	6 (30.0)	0 (0.0)	9 (45.0)
5	40	12 (30.0)	12 (30.0)	2 (5.0)	14 (35.0)
Differentiation					
Well	20	10 (50.0) **	8 (40.0)	0 (0.0)	2 (10.0) **
Medorate	20	6 (30.0)	5 (25.0)	1 (5.0)	8 (40.0)
Poor	20	1 (5.0)	5 (25.0)	1 (5.0)	13 (65.0)
Depth of invasion					
Not to serose	34	15 (44.1) **	10 (29.4)	2 (5.9)	7 (20.6) **
To serosa	26	2 (7.7)	8 (30.8)	0 (0.0)	16 (61.5)
Lymph node metastasis					
No	37	13 (35.1)	15 (40.5) *	1 (2.7)	8 (21.6) **
Yes	23	4 (17.4)	3 (13.0)	1 (4.3)	15 (65.2)
Dukes stage					
AB	32	14 (43.8) **	11 (34.4)	2 (6.3)	5 (15.6) **
CD	28	3 (10.7)	7 (25.0)	0 (0.0)	18 (64.3)

\* :  $P < 0.05$ , \*\* :  $P < 0.01$ 

肠腺癌的例数过少所致,有待于进一步扩大病例深入研究。但从正常黏膜至大肠癌这一过程中, MUC2 表达减少这一趋势是存在的。说明 MUC2 可能参与了大肠肿瘤的发生及恶性转化。

CDX2 属于同源盒基因的 caudal 家族,是一种肠型分化的标志物,主要表达于肠上皮细胞、胰腺上皮细胞以及胃和食管的肠上皮化生细胞,而正常食管、胃黏膜和其他正常上皮均无表达<sup>[7]</sup>。Choi BJ<sup>[8]</sup>等应用免疫组织化学方法利用组织芯片技术分析 123 例散发大肠癌患者 CDX2 的表达结果显示, CDX2 表达于相应的正常肠上皮细胞核中,在大肠腺癌中,有 29 (23.6%) 例出现阳性表达,而且和大肠腺癌的分化程度、临床分期、淋巴结转移相关。Kim GH<sup>[9]</sup>等通过实时定量 PCR 方法,检测 CDX2 mRNA 在正常大肠黏膜、腺癌中的表达及其与临床病理因素的关系中表明, CDX2 mRNA 在大肠腺癌中的表达与正常大肠黏膜相比具有统计学意义,而与各个临床病理因素无关。本研究结果显示, CDX2 阳性染色位于细胞核中,在正常大肠黏膜、腺瘤、腺癌中的表达率分别为 90.0%、76.7%、31.7%,

呈现下调表达趋势,但在正常大肠黏膜、腺癌中的表达无统计学意义,说明 CDX2 参与了大肠癌的发生,是鉴别大肠肿瘤良恶性非常好的分子生物学标志物之一。

MUC2 与 CDX2 具有明显的相关性<sup>[10]</sup>, Yamamoto H 等<sup>[11]</sup>为了研究 MUC2 与 CDX2 的关系,将 CDX2 基因导入小肠上皮细胞系中,应用 RT-PCR 及 EMSA 的方法,检测到 CDX2 可特异性结合于 MUC2 基因的启动子,显著提高 MUC2 的表达水平。本文对 60 例大肠腺癌进行 MUC2 和 CDX2 联合检测,研究结果表明, MUC2 + CDX2 + 型大肠癌与分化程度、浸润深度、Dukes 分期以及生存期具有明显的相关性,即高分化、未侵及浆膜、Dukes 分期为 AB 期者, MUC2 且 CDX2 蛋白表达水平高。而且 Kaplan-Meier 生存曲线说明此型大肠癌对患者有利,提示预后良好。MUC2 + CDX2 - 型与淋巴结转移具有相关性,说明 MUC2 +、CDX2 - 可能参与了大肠癌的转移。MUC2 - CDX2 + 型与临床病理因素不具有相关性,说明 MUC2 -、CDX2 + 与大肠癌的生物行为无关。

# survivin 选择性剪接变体在人结直肠癌中的表达及其与临床病理参数的关系

付文荣<sup>1</sup>, 张勤<sup>1</sup>, 程正江<sup>2</sup>

## Correlation between survivin Expression and Clinicopathological Factors in Colorectal Cancers

FU Weirong<sup>1</sup>, ZHANG Qin<sup>1</sup>, CHENG Zheng-jiang<sup>2</sup>

1. Department of Pathology, Xiangfan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Xiangfan 441021, China; 2. Department of Clinical Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology

Corresponding Author: CHENG Zheng-jiang, E-mail: zjcheng11@yahoo.com.cn

**Abstract :Objective** To investigate the expression of survivin variants and their relationship to each other as well as to clinic pathological factors in colorectal cancer. **Methods** survivin variant specific RT-PCR was developed to analysis their expression in 67 paired cancer and para-cancer tissues, and the expression of the wildtype survivin at the protein level was further verified by immunohistochemistry. **Results** All the cases tested expressed survivin mRNA, and immunohistochemistry obtained similar finding. The non-antiapoptotic survivin-2B was dominantly expressed in para-cancer tissues, whereas the antiapoptotic

survivin-EX3 was more frequently detected in cancer tissues. The expression of survivin-EX3 mRNA was significantly associated with tumor metastasis. **Conclusion** The balance between antiapoptotic sur-

收稿日期:2007-10-29;修回日期:2008-01-25

作者单位:1. 441021 湖北襄樊, 华中科技大学同济医学院附属襄樊医院病理科; 2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院检验科

通信作者:程正江, E-mail: zjcheng11@yahoo.com.cn

作者简介:付文荣(1971-), 女, 学士, 主治医师, 主要从事肿瘤分子诊断学研究

MUC2 - CDX2 - 型大肠腺癌与分化程度、浸润深度、淋巴结转移、Dukes 分期具有明显的相关性, 即低分化、侵及浆膜、Dukes 分期为 CD 期、生存期 < 5 年者, MUC2 且 CDX2 蛋白表达水平低。说明此型大肠癌参与了分化、浸润、转移过程, 而且 Kaplan-Meier 生存曲线表明此型大肠腺癌对患者不利, 提示预后不良。因此, 通过联合检测粘蛋白 MUC2、CDX2 的表达, 并对大肠腺癌进行分型, 从而全面的分析各个临床病理因素, 对于估计患者的预后具有重要的价值。

### 参考文献:

[1] Lee SY, Choi DW, Jang KT, et al. High expression of intestinal-type mucin (MUC2) in intraductal papillary mucinous neoplasms coexisting with extrapancreatic gastrointestinal cancers [J]. Pancreas, 2006, 32(2): 186-189.  
 [2] Sternberg LR, Byrd JC, Hansson GC, et al. Alternative splicing of the human MUC2 gene [J]. Arch Biochem Biophys, 2004, 421(1): 21-33.  
 [3] Mizoshita T, Tsukamoto T, Inada KI, et al. Loss of MUC2 expression correlates with progression along the adenoma-carcinoma sequence pathway as well as de novo carcinogenesis in the colon [J]. Histol Histopathol, 2007, 22(3): 251-260.

[4] Ajioka Y, Watanabe H, Jass JR. MUC1 and MUC2 mucins in flat and polypoid colorectal adenomas [J]. J Clin Pathol, 1997, 50(4): 417-421.  
 [5] Yao T, Takata M, Tustsumi S, et al. Phenotypic expression of gastrointestinal differentiation markers in colorectal adenocarcinomas with liver metastasis [J]. Pathology, 2002, 34(6): 556-560.  
 [6] Huang WB, Shi LH, Zhu XQ, et al. Expression of mucin MUC1 and MUC2 in colorectal carcinoma and their clinical significance [J]. Ai Zheng, 2002, 21(11): 1231-1234.  
 [7] Phillips RW, Frierson HF Jr, Moskaluk CA. CDX2 as a marker of epithelial intestinal differentiation in the esophagus [J]. Am J Surg Pathol, 2003, 27(11): 1442-1447.  
 [8] Choi BJ, Kim CJ, Cho YG, et al. Altered expression of CDX2 in colorectal cancers [J]. APMIS, 2006, 114(1): 50-54.  
 [9] Kim GH, Lee DH, Kim HW, et al. Relationships between the expressions of CDX1 and CDX2 mRNA and clinicopathologic features in colorectal cancers [J]. Korean J Intern Med, 2005, 20(4): 317-324.  
 [10] Hu Y, Jones C, Gellersen O, et al. Pathogenesis of Barrett Esophagus: Deoxycholic Acid Up-Regulates Goblet-Specific Gene MUC2 in Concert With CDX2 in Human Esophageal Cells [J]. Arch Surg, 2007, 142(6): 540-545.  
 [11] Yamamoto H, Bai YQ, Yuasa Y. Homeodomain protein CDX2 regulates goblet-specific MUC2 gene expression [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 300(4): 813-818.

[编辑校对: 刘红武]