

基质金属蛋白酶与椎间盘退变研究的新进展

綦 惠¹, 赵丹慧¹, 田 伟^{1,2}

(1 北京市创伤骨科研究所; 2 北京积水潭医院 100035 北京市西城区新街口东街 31 号)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2010.01.16

中图分类号: R681.5, Q55 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2010)-01-0069-04

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是结构中含有金属离子 Zn^{2+} 、 Ca^{2+} 的蛋白水解酶, 是分解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的蛋白酶中重要的一类, 可以降解除多糖外几乎所有 ECM 成分。从 40 多年前第一个原型的 MMPs (MMP-1, I 型胶原酶) 由 Gross 和 Lapierre^[1]发现至今, 已有近 30 种 MMPs 被发现, 其中人体内共有 23 种。

椎间盘退变的机制较为复杂, 目前研究认为椎间盘退变主要表现在细胞和细胞外基质成分的变化, 而后者是椎间盘力学特性丧失的直接原因^[2]。正常椎间盘基质的合成代谢和分解代谢之间存在着动态平衡, 退变发生时, 常有基质分解代谢的增强同时伴有合成代谢的减弱, 二者之间的平衡被打破^[3]。MMPs 是促进基质降解的重要酶, 许多研究表明, MMPs 参与了椎间盘退变, 笔者对于 MMPs 在椎间盘退变过程中的作用做一综述。

1 MMPs 的生物学性质

1.1 分类

传统的分类方法根据其作用底物的不同, 将 MMPs 分为四种类型, 其中前三种类型存在于胞浆, 最后一种存在于胞膜: ①胶原酶 (MMP-1, MMP-8, MMP-13, MMP-18), 主要水解的底物是纤维类胶原, 即 I、II、III 型胶原; ②明胶酶 (MMP-2, MMP-9), 主要水解的底物是变性胶原、以及 IV、V 型胶原等, MMP-2 可以分解糖蛋白、层粘连蛋白和纤维粘连蛋白, 而 MMP-9 则不具备此功能; ③基质溶解酶 (MMP-3, MMP-7, MMP-10, MMP-11, MMP-12), 水解底物比较广泛, 如 III、IV、V 型胶原、明胶、蛋白聚糖以及糖蛋白等; ④膜型基质金属蛋白酶 (membrane-type MMPs, MT-MMPs; MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17), 这些酶表达于细胞表面, 直接降解基质成分^[1,4,5]。

1.2 结构

MMPs 主要含有四个相似的结构域, 自氨基端到羧基端依次为信号肽结构域、前肽结构域、催化结构域和铰链区 (图 1)^[1,4,5]。总结 MMPs 的蛋白结构发现, 所有 MMPs 在



图 1 MMPs 的蛋白结构

结构上具有 40%~50% 的同源性, 并存在以下共性: ①均含有 2 个锌离子, 其中一个位于催化活性中心, 为酶活性所必需的辅助因子; ②均含有 2 个钙离子, 参与酶活性的激活, 并为酶活性的稳定所必需; ③均为内肽酶 (endopeptidases), 能从肽链中间裂解底物; ④体内存在它们的天然抑制剂 (tissue inhibitors of metalloproteinase, TIMPs), 能被 TIMPs 所抑制^[5]。

1.3 MMPs 表达的调节

MMPs 是以无活性的酶原 (pro-MMPs) 形式分泌的, 只有在适当的条件下被激活才能降解基质蛋白。MMPs 在体内的表达、活性以及对底物的分解过程都受到严格的调控, 许多因素可改变 MMPs 的基因转录^[6]: 如白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、表皮生长因子 (epithelial growth factor, EGF) 和碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, b-FGF) 可以增强大多数 MMPs 的基因表达。纤溶酶能够促进 pro-MMPs 的激活, 该过程是体内一个瀑布样反应。纤溶酶水解 pro-MMPs, 生成有活性的 MMPs, MMPs 又激活其他的 pro-MMPs, 形成正反馈作用。最近的研究表明, 细胞因子、蛋白水解酶、自由基等也可能参与 pro-MMPs 的激活^[7,8]。

TIMPs 为 MMPs 的内源性特异性抑制因子, 其氨基端功能区的半胱氨酸残基与 MMPs 的 Zn^{2+} 活性中心结合, 其羧基端功能区与 MMPs 的其他部位结合, 以 1:1 的比例形成 MMP-TIMP 复合体, 从而阻断 MMPs 与底物结合, 是一种转录后调节机制^[9]。

2 MMPs 与椎间盘退变存在相关性的证据

椎间盘退变是脊柱退变的核心环节, 是椎间盘突出以及腰背部疼痛的重要原因之一, 不仅表现为形态学上的

第一作者简介: 女 (1979-), 医学博士, 研究方向: 椎间盘退变的分子生物学机制与治疗

电话: (010)58516538 E-mail: kellyqhqh2002@163.com

通讯作者: 田伟

变化,更伴随着椎间盘基质成分的变化,该变化主要是胶原和蛋白聚糖的变化,进一步会引起椎间盘机械力学方面功能的异常,椎间盘突出,出现神经根受压,下肢放射性疼痛、麻木等一系列临床表现^[2,10]。

正常情况下,椎间盘细胞外基质处于合成代谢与分解代谢的平衡之中,这一平衡的破坏造成髓核水分及其固有弹性的丧失,导致椎间盘生物力学功能的减退,从而出现椎间盘退变^[2,10]。椎间盘内存在着调节基质代谢的酶系统^[3,9],在其退变过程中,MMPs 的活性升高,可对相应的底物产生分解、破坏作用,从而加剧椎间盘的退变。MMPs 多由细胞分泌或者锚定在细胞膜上,通常在细胞表面与硫酸肝素粘多糖结合^[5]。

2.1 免疫组织化学的证据

人的椎间盘标本中,大多数 MMPs 都是由髓核与内层纤维环的软骨样细胞产生,外层纤维环的细胞几乎不能产生 MMPs(MMP-19 除外)^[11]。Le Maitre 等^[12,13]的研究表明,在椎间盘退变的过程中,MMPs 的表达和活性均有所升高,包括 MMP-1、3、7、9、13。尤其是 MMP-7 与 MMP-13,二者在退变过程中水平的升高十分明显,MMP-7 是分解椎间盘 ECM 的重要分子,可以分解包括蛋白聚糖和 II 型胶原等多种 ECM 成分^[12]。免疫组织化学染色表明,退变椎间盘的髓核以及内层纤维环 MMP-7 抗体染色阳性,外层纤维环也有微弱阳性染色,进一步的研究表明,未退变椎间盘中 MMP-7 阳性染色较弱,中等程度退变椎间盘中阳性染色显著增强,严重退变椎间盘中阳性染色为最强,表明 MMP-7 染色的阳性程度随着椎间盘退变程度的加重而增强^[12,13]。脱出的椎间盘组织中 MMP-7 的阳性表达也明显强于正常的椎间盘^[13]。

有研究^[14]对外伤造成的椎间盘退变动物模型进行免疫组织化学分析,也证实了退变的椎间盘组织中 MMPs(MMP-1 和 MMP-2)表达升高,周围组织(椎体以及脊髓节段)中 MMPs 的表达也被诱导升高。由于表达升高的 MMP-1 和 MMP-2 可以在椎间盘退变过程中分解正常及变性的胶原,而造成椎间盘生化特征的不稳定性。椎间盘生化特征的不稳定性以及退变也会影响到周围组织,引起蛋白裂解或者纤维化从而导致脊柱的重塑^[14]。

2.2 分子生物学的证据

2.2.1 MMP-3 MMP-3 的基因多态性与椎间盘退变存在相关性。MMP-3 基因启动子区存在基因多态性(5A/5A, 5A/6A, 6A/6A),带有 5A 等位基因的启动子的活性是带有 6A 等位基因的 2 倍^[15]。在日本人群中对平均年龄为 21.4 岁的 54 位年轻人和平均年龄为 74.3 岁的 49 位老年人的研究发现,5A 等位基因在年轻人和老年人中出现的几率近乎相等;在老年人中 5A 基因型的存在与椎间盘的退变具有显著相关性,而在年轻人中却不存在这种相关性^[15]。但是,由于该研究的样本量较小,而且对于年轻人和老年人椎间盘退变的评定标准不同,前者是通过 MRI,后者是通过 Kellgren 评分系统,因此需要对该结论进行更为深入

的探讨^[15]。另外在对英国女性的研究中也发现了 MMP-3 基因多态性与椎间盘退变之间存在相关关系^[16]。但是,在芬兰人群中,对 29 名经过 MRI 证实的退变性椎管狭窄的患者进行分析,未发现 MMP-3 基因多态性与椎间盘退变存在相关关系^[17]。存在这种分歧的原因可能与受试者种族的不同以及对于椎间盘退变评定方法的不同有关。

研究^[18,19]表明,腰椎间盘突出往往合并腰椎终板的病理改变,MRI 检查可显示为椎间盘邻近骨(也即终板)的信号改变,往往为终板水肿、脂肪化或骨硬化所致,这种改变叫做终板 Modic 改变。共分为三型,各型的组织学改变特征是:I 型改变表现为纤维血管组织替代(炎症修复期),即骨性终板撕裂,终板及终板下区域有丰富的肉芽组织长入,纤维血管组织替代了增厚的骨小梁间的正常骨髓;II 型改变表现为黄骨髓替代,在慢性受损的终板及终板下区域有大量脂肪细胞沉积;III 型改变表现为终板及终板下硬化骨替代,Modic 改变也是腰部疼痛的病因之一^[18,19]。有研究对 159 位男性火车工程师以及 69 位造纸厂工人进行 MRI 扫描,发现其中有 128 名(56%)受试者的 MRI 结果显示有一个或者多个间盘节段存在 Modic 改变,其中 I 类改变占 15%,II 类改变占 32%,二者均存在的占 10%。进一步研究发现, COL9A2、COL9A3、COL11A2、IL-1A、IL-1B、IL-6、MMP-3、VDR 基因中,单一基因的多态性并未与 Modic 改变存在相关关系,但当研究基因-基因之间相互作用时,发现 IL-1A 基因与 MMP-3 基因的多态性共同与 II 型 Modic 改变相关,证明腰椎间盘突出合并腰椎终板的病理改变中,MMP-3 基因与其他基因之间可能会存在协同作用^[20]。

2.2.2 MMP-9 血小板反应蛋白(thrombospondins)是椎间盘细胞外基质的蛋白质,参与 MMP-2 和 MMP-9 表达的调节,其基因 THBS2 的剪切所引起的单核苷酸多态性与椎间盘的退变相关^[21]。MMP-9(Q279R;rs17576)的单个核苷酸的错义突变也与椎间盘退变存在显著相关性,而且与 THBS2 有协同作用。因此,Thrombospondins-MMP 系统对于椎间盘细胞外基质代谢的调节作用,在椎间盘退变的发病和演变具有重要意义^[21]。

MMP-9 第 1562 位的基因多态性(C/T)在调节该酶的转录活性中起到十分重要的作用,对中国北方成年人椎间盘退变性疾病患者与相应年龄的正常对照人群的研究^[22]表明,患者 MMP-9 第 1562 位基因为 T 的几率显著高于正常对照人群;与 CC 基因型相比,CT/TT 基因型个体罹患椎间盘疾病的危险性显著增加;而且 MRI 结果表明,该基因型与椎间盘退变的严重程度呈显著正相关,这就为椎间盘退变性疾病的基因治疗提供了理论和实验基础。

2.2.3 MMP-2、MMP-14 与 MMP-19 有研究^[23]表明,MMP-14、活化的 MMP-2 以及 pro-MMP-2 均与椎间盘退变的严重程度呈正相关;而且 MMP-2 的活性与 MMP-14 的表达呈正相关,MMP-14 可能通过激活 MMP-2 降解细胞外基质,参与椎间盘退变的早期过程,是椎间盘退变的

重要早期因子。

MMP-2 在降解椎间盘细胞外基质的蛋白聚糖和胶原纤维中起到十分重要的作用, TIMP-2 是其内源性抑制因子^[9,10]。Kozaci 等^[23]的研究表明, 在椎间盘退变的组织中, pro-MMP-2 在椎间盘退变早期含量比较高, pro-MMP-2 的含量与胶原成分以及 TIMP-2 的水平均呈负相关。而且 Kozaci 等^[24]认为, 在出现不可逆的基质丧失继而引起明显的临床症状之前, 会存在一段时间的窗口期, 即病变的静止期, 不同的细胞因子 (MMP-2, pro-MMP-2, TIMP-2 等) 在其中起不同的作用。但是, pro-MMP-2 的水平并不能完全反应 MMP-2 的降解活性, 蛋白的表达与活性有时并非呈同向变化, 进一步的研究有待进行。

MMP-19 的作用与其他 MMPs 不同, 其可以调节胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 介导的细胞增殖^[25]。在年轻个体, MMP-19 几乎完全表达在外层纤维环, 而在老年个体以及椎间盘突出症患者中, 外层纤维环 MMP-19 表达显著降低; 因此, 推断在老年以及退变个体中 MMP-19 的表达降低可能与其细胞数量减少有关^[25]。

2.2.4 其他因子 多种因子可通过 MMPs 促进 ECM 的降解 (图 2), IL-1 是椎间盘代谢过程中的有害性细胞因子。退变的椎间盘中 IL-1 水平升高, 可以诱导基质发生病理性变化, 如基质成分合成代谢的减弱, 而分解代谢的增强等^[12,26,27]。Doita 等^[27]认为, IL-1 等细胞因子可促使椎间盘细胞合成和分泌 MMP-1、3 等降解酶, 促进 pro-MMPs 生成、抑制 TIMPs 的生成, 以及刺激 MMP-1、3 的活性等, 从而通过 MMPs 途径导致椎间盘基质的降解。有研究^[28]表明, 给予羊的髓核细胞 IL-1 的刺激后, 培养基上清中 pro-MMP-2 与 pro-MMP-3 的表达有明显升高, 并呈时间和剂量依赖性。检测 MMP-2、3 的活性发现, 外源性 IL-1 作用于髓核细胞 24~96h 后, 活化的 43kDa 与 45kDa 的 MMP-3 水平明显升高, 而 MMP-2 则主要以 72kDa 的前体形式 (pro-MMP-2) 存在^[28]。在体外培养人椎间盘细胞时给予 IL-1 处理, 发现 MMPs 基因 (包括 MMP-3 以及 MMP-13 等) 的表达明显升高, 而基质蛋白相关基因 (包括聚集蛋白聚糖、I 型和 II 型胶原、SOX6 等) 的表达明显降低^[26]。

既往的研究^[9]已经证实关节软骨的炎症反应中有 MMP-13 的过度表达。MMP-13 由软骨细胞产生, 可以降解胶原和聚集蛋白聚糖。有研究^[28]发现, b-FGF 促进椎间盘退变的机制之一可能是通过 MMP-13 介导的椎间盘细胞外基质的降解, 与正常人的椎间盘组织相比, 退变的椎间盘组织中 b-FGF 与 MMP-13 的表达均有升高; 实时定量 PCR 的结果表明, 体外单层培养的猪的椎间盘髓核细

胞中, b-FGF 可剂量依赖性增加 MMP-13 mRNA 的产生。蛋白电泳的检测结果显示, b-FGF 也可以剂量依赖性刺激 pro-MMP-13 的蛋白表达水平升高, 同时可以抑制髓核细胞中蛋白聚糖的聚集, 其机制之一可能是由 b-FGF 刺激的 MMP-13 介导的聚集蛋白聚糖的降解^[29]。

与 IL-1 一样^[26,27], TNF- α 也是促进椎间盘退变的细胞因子之一。TNF- α 可以通过活化胞外信号调节激酶 (ERK-1/2) 上调早期生长因子 (Egr-1) 的表达, 并增强 Egr-1 的 DNA 与 MMP-14 启动子结合的活性, 上调 MMP-14 mRNA 和蛋白表达水平, 后者刺激 MMP-2 的明胶酶活性升高^[23,30], 从而降解细胞外基质, 引起椎间盘退变的发生发展。也有研究认为, 虽然 TNF- α 可以显著刺激体外培养的椎间盘髓核细胞多种 MMPs (MMP-3、9 和 13) 的表达升高, 但是其作用明显弱于 IL-1^[31]。

肿瘤坏死因子样弱凋亡因子 (TWEAK) 以及其受体 Fn14 在小鼠的椎间盘组织中均有表达。而且在 TWEAK 诱导的椎间盘组织中, MMP-3 水平上调, 同时伴随着蛋白聚糖的水平下降。TWEAK 像 IL-1^[26,27]以及 TNF- α ^[30,31]一样可以刺激 MMP-3 的表达, 并且可以检测到 MMP-3 的蛋白水解酶活性升高。TWEAK 可能通过 JNK 信号转导途径刺激 MMP-3 的表达与活性升高, 导致椎间盘细胞外基质的降解, 引起基质合成-分解代谢的失衡, 从而诱发椎间盘退变^[32]。

总之, 通过对 MMPs 作用机制和信号转导过程的研究, 将试图找到一种方法能够降低 MMPs 活性, 维持或者恢复细胞外基质细胞代谢的平衡, 从分子水平上预防或者治疗椎间盘退变。

3 参考文献

- Clark IM, Swingle TE, Sampieri CL, et al. The regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2008, 40 (6-7): 1362-1378.
- Sakai D. Future perspectives of cell-based therapy for intervertebral disc disease [J]. Eur Spine J, 2008, 17 (Suppl 4): 452-458.
- Colombini A, Lombardi G, et al. Pathophysiology of the human intervertebral disc [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2008, 40 (5): 837-842.
- Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry [J]. Circ Res, 2003, 92 (8): 827-839.
- Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs [J]. Cardiovasc Res, 2006, 69 (3): 562-573.
- Yan C, Boyd DD. Regulation of matrix metalloproteinase gene expression [J]. J Cell Physiol, 2007, 211 (1): 19-26.
- Cuzner ML, Opdenakker G. Plasminogen activators and matrix metalloproteinases, mediators of extracellular proteolysis in inflammatory demyelination of the central nervous system [J]. J



图 2 多种因子通过 MMPs 促进 ECM 降解

- Neuroimmunol, 1999, 94(1-2): 1-14.
8. Murphy G, Stanton H, Cowell S, et al. Mechanisms for pro matrix metalloproteinase activation[J]. *APMIS*, 1999, 107(1): 38-44.
 9. Le Maitre CL, Pockert A, Buttle DJ, et al. Matrix synthesis and degradation in human intervertebral disc degeneration [J]. *Biochem Soc Trans*, 2007, 35(Pt 4): 652-655.
 10. Nishida K, Suzuki T, Kakutani K, et al. Gene therapy approach for disc degeneration and associated spinal disorders [J]. *Eur Spine J*, 2008, 17(Suppl 4): 459-466.
 11. Le Maitre CL, Pockert A, Buttle DJ, et al. Matrix synthesis and degradation in human intervertebral disc degeneration [J]. *Biochem Soc Trans*, 2007, 35(Pt 4): 652-655.
 12. Le Maitre CL, Freemont AJ, Hoyland JA. Localization of degradative enzymes and their inhibitors in the degenerate human intervertebral disc [J]. *J Pathol*, 2004, 204(1): 47-54.
 13. Le Maitre CL, Freemont AJ, Hoyland JA. Human disc degeneration is associated with increased MMP 7 expression [J]. *Biotech Histochem*, 2006, 81(4-6): 125-131.
 14. Salo J, Mackiewicz Z, Indahl A, et al. Plasmin-matrix metalloproteinase cascades in spinal response to an experimental disc lesion in pig [J]. *Spine*, 2008, 33(8): 839-844.
 15. Takahashi M, Haro H, Wakabayashi Y, et al. The association of degeneration of the intervertebral disc with 5a/6a polymorphism in the promoter of the human matrix metalloproteinase-3 gene [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2001, 83 (4): 491-495.
 16. Valdes AM, Hassett G, Hart DJ, et al. Radiographic progression of lumbar spine disc degeneration is influenced by variation at inflammatory genes: a candidate SNP association study in the Chingford cohort [J]. *Spine*, 2005, 30(21): 2445-2451.
 17. Noponen-Hietala N, Kyllönen E, Mönnikkö M, et al. Sequence variations in the collagen IX and XI genes are associated with degenerative lumbar spinal stenosis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62(12): 1208-1214.
 18. Jones A, Clarke A, Freeman BJ, et al. The Modic classification: inter- and intraobserver error in clinical practice [J]. *Spine*, 2005, 30(16): 1867-1869.
 19. Kokkonen SM, Kurunlahti M, Tervonen O, et al. Endplate degeneration observed on magnetic resonance imaging of the lumbar spine: correlation with pain provocation and disc changes observed on computed tomography discography [J]. *Spine*, 2002, 27(20): 2274-2278.
 20. Karppinen J, Daavittila I, Solovieva S, et al. Genetic factors are associated with modic changes in endplates of lumbar vertebral bodies [J]. *Spine*, 2008, 33(11): 1236-1241.
 21. Hirose Y, Chiba K, Karasugi T, et al. A functional polymorphism in THBS2 that affects alternative splicing and MMP binding is associated with lumbar-disc herniation [J]. *Am J Hum Genet*, 2008, 82(5): 1122-1129.
 22. Sun ZM, Miao L, Zhang YG, et al. Association between the -1562 C/T polymorphism of matrix metalloproteinase-9 gene and lumbar disc disease in the young adult population in North China [J]. *Connect Tissue Res*, 2009, 50(3): 181-185.
 23. Rutges JP, Kummer JA, Oner FC, et al. Increased MMP-2 activity during intervertebral disc degeneration is correlated to MMP-14 levels [J]. *J Pathol*, 2008, 214(4): 523-530.
 24. Kozaci LD, Guner A, Oktay G, et al. Alterations in biochemical components of extracellular matrix in intervertebral disc herniation: role of MMP-2 and TIMP-2 in type II collagen loss [J]. *Cell Biochem Funct*, 2006, 24(5): 431-436.
 25. Gruber HE, Ingram JA, Hanley EN Jr. Immunolocalization of MMP-19 in the human intervertebral disc: implications for disc aging and degeneration [J]. *Biotech Histochem*, 2005, 80(3-4): 157-162.
 26. Le Maitre CL, Freemont AJ, Hoyland JA. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of human intervertebral disc degeneration [J]. *Arthritis Res Ther*, 2005, 7(4): R732-R745.
 27. Doita M, Kanatani T, Ozaki T, et al. Influence of macrophage infiltration of herniated disc tissue on the production of matrix metalloproteinases leading to disc resorption [J]. *Spine*, 2001, 26(14): 1522-1527.
 28. Shen B, Melrose J, Ghosh P, et al. Induction of matrix metalloproteinase-2 and -3 activity in ovine nucleus pulposus cells grown in three-dimensional agarose gel culture by interleukin-1 β : a potential pathway of disc degeneration [J]. *Eur Spine J*, 2003, 12(1): 66-75.
 29. Li X, An HS, Ellman M, et al. Action of fibroblast growth factor-2 on the intervertebral disc [J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(2): R48.
 30. Séguin CA, Pilliar RM, Madri JA, et al. TNF- α induces MMP2 gelatinase activity and MT1-MMP expression in an in vitro model of nucleus pulposus tissue degeneration [J]. *Spine*, 2008, 33(4): 356-365.
 31. Millward-Sadler SJ, Costello PW, Freemont AJ, et al. Regulation of catabolic gene expression in normal and degenerate human intervertebral disc cells: implications for the pathogenesis of intervertebral disc degeneration [J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(3): R65.
 32. Wako M, Ohba T, Ando T, et al. Mechanism of signal transduction in tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis-induced matrix degradation by MMP-3 upregulation in disc tissues [J]. *Spine*, 2008, 33(23): 2489-2494.

(收稿日期: 2009-07-08 修回日期: 2009-08-21)

(本文编辑 彭向峰)