

· 专家述评 ·

重视眼表居留免疫细胞群的复杂性

李志杰 刘俊

【摘要】 眼表是内眼组织和外部环境之间的特殊界面,它提供了有效的物理和生物屏障以防止环境中的有害物质和病原微生物侵入到眼内。这种保护作用是由眼表独特的解剖结构和细胞成分所决定的,特别是局部居留的免疫细胞,如先天淋巴样细胞(ILCs)、巨噬细胞、肥大细胞、朗格汉斯细胞(LCs)和 $\gamma\delta$ T细胞。最近的研究强调了LCs和肥大细胞作为免疫耐受诱导细胞的重要性。大多数成人组织的巨噬细胞群体在出生前就已种植到各种组织并保持在稳定状态,而不依赖于来自血液单核细胞的补充。然而,在炎性状态下,单核细胞会瞬时进入组织成为部分巨噬细胞。单核细胞可以细分为2个主要的表型和功能不同的亚群,一个亚群主要负责对内皮细胞完整性的监控,另一个亚群属于经典的单核细胞,如快速迁移到损伤部位来填补外周组织的树突状细胞和巨噬细胞。此外,在眼表组织中已发现有最新鉴定的ILCs。这些细胞通过产生不同的细胞因子和生长因子来抵御来自外部的不同刺激。累积的数据强调了局部居留的免疫细胞在眼表的自稳态和病理学中发挥着关键性的作用。

【关键词】 角膜上皮/免疫; 先天淋巴样细胞; 朗格汉斯细胞; 肥大细胞; 单核细胞; 巨噬细胞; $\gamma\delta$ T细胞/免疫; 眼表

Pay more attentions to the complexity of the resident immune cells in ocular surface Li Zhijie, Liu Jun.
International Ocular Surface Center & Institute of Ophthalmology, Jinan University, Key Laboratory for Regenerative Medicine, Guangzhou 510632, China; Leukocyte Biology Laboratory, Children Nutrition Research Center, Baylor College of Medicine, 1100 Bates, Houston, TX 77030

Corresponding author: Li Zhijie, Email: zhijielee@yahoo.com

[Abstract] Ocular surface is a special interface between the inner ocular tissue and the external environment. It provides effective physical and biological barriers to prevent environmentally harmful substances and pathogenic microbes invading into the eye. This protection is afforded by unique local anatomy and cellular components, especially the resident immune cells such as innate lymphoid cells(ILCs), macrophages, mast cells, Langerhans cells(LCs) and $\gamma\delta$ T cells. Recent studies reinforce the importance of LCs and mast cells as inducers of immune tolerance. Most adult tissue macrophage populations are seeded before birth and maintained in the steady state independently of monocytes from blood. However, under inflammatory condition, some transient monocytes enter into tissue and become macrophage compartments. Monocytes are subdivided into two main phenotypically and functionally distinct subsets. The first main subset is dedicated to the surveillance of endothelial integrity. The second main subset compasses classical monocyte functions such as rapid migration to the sites of injury and the replenishment of peripheral dendritic cells and macrophage compartments. In addition, newly identified ILCs are founded in the ocular surface tissues. These cell groups defend the different stimulus from external environment by producing different cytokines and growth factors. Accumulating data highlight some key roles of tissue-resident immune cells in ocular surface homeostasis and pathology.

[Key words] Epithelium, corneal/immunology; Innate lymphoid cells; Langerhans cells; Mast cells; Monocytes; Macrophage; T-cell, gamma-delta/immunology; Ocular surface

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.10.001

基金资助:国家自然科学基金项目(39970250, 30772387, 81070703)

作者单位:510632 广州,暨南大学医学院眼科研究所 & 国际眼表疾病研究中心,暨南大学再生医学教育部重点实验室; Leukocyte Biology Laboratory, Children Nutrition Research Center, Baylor College of Medicine, 1100 Bates, Houston, TX 77030

通信作者:李志杰,Email:zhijielee@yahoo.com

眼表是介于内眼组织和外界环境之间的特殊体表界面,为有效阻止外界有害物质和病原微生物对内眼组织的入侵提供了有效的物理和生物学屏障。这种保护作用是由眼表独特的解剖结构和细胞成分所决定的,特别是眼表居留免疫细胞所组成的免疫网络,包括先天淋巴样细胞(innate lymphoid cells, ILCs)、肥大细胞、巨噬细胞、朗格汉斯细胞(Langerhans cells, LCs)和 $\gamma\delta$ T细胞等。这些细胞既维持着局部的自稳态功能,又协调着针对外来各种应激因素的防御,了解这些细胞的作用对于眼表相关免疫疾病的研究具有重要意义。一些最近发现的免疫细胞以及对经典免疫细胞研究的新发现和新功能越来越多地受到关注和重视,眼科基础和临床研究人员应重视和了解相关的研究进展。

1 ILCs

最近5年,免疫学的一个突破性进展是ILCs的发现^[1]。该细胞群是一组非T和非B细胞、缺乏抗原特异性受体、针对外来病原体入侵和创伤可迅速做出反应的异质性淋巴细胞样群体。这类细胞来源于共同的淋巴祖细胞,缺乏谱系(lineage, Lin)标志分子,如T细胞受体、B细胞受体、髓系和/或树突状细胞标志的表达,但具有淋巴细胞的形态。对ILCs细胞群体发育途径的分析显示,该群细胞包括具有细胞毒性的自然杀伤(natural killer, NK)细胞和无细胞毒性的ILCs两大群体,前者主要通过穿孔素/颗粒素机制杀伤受病毒感染的细胞,参与抗病毒感染;后者又根据发育期间对转录因子的需求、产生细胞因子的模式和效应性功能的不同进一步分为1型ILCs(ILC1s)、2型ILCs(ILC2s)和3型ILCs(ILC3s)3个亚群。

ILC1s的发育依赖转录因子T-bet,产生 γ 干扰素和肿瘤坏死因子,参与抗胞内菌和寄生虫反应。白细胞介素(interleukin, IL)-12、IL-15和IL-18可触发其活性,类似于获得性免疫中的Th1。ILC2s的发育依赖转录因子GATA-3,经细胞因子IL-25和IL-33触发活化后产生Th2型细胞因子(IL-4、IL-5、IL-9、IL-13)和表皮生长因子受体的配体双调蛋白,参与创伤修复、过敏性炎症和抗蠕虫感染,类似于获得性免疫中的Th2。ILC3s的发育依赖转录因子视黄酸相关的孤儿受体 γt ,经IL-1 β 和IL-23刺激活化而产生IL-17A和/或IL-22,从而参与抗细菌感染、创伤修复和淋巴组织的发育,类似于获得性免疫中的Th17和Th22。

尽管ILCs在许多器官或组织中的特征已经得到鉴定,但关于其在眼表组织中分布和特征的研究仍较

少,此外其在许多眼表免疫相关性疾病发病过程中的作用也有待进一步研究。我们的研究证实,正常结膜上皮层存在NK细胞^[2],这些NK细胞在创伤修复过程中起着免疫下调作用。我们的研究结果还显示,小鼠角结膜组织中可检测到ILC2s的存在(图1),但这些细胞群体在多种眼表免疫相关疾病发病过程中的作用尚不完全清楚。迄今为止,我们对ILCs功能的了解仍主要依赖于免疫缺陷小鼠,如Rag缺陷小鼠,或者使用非ILCs特异性抗体去除ILCs的模型。进一步的研究有望建立一种单一ILCs亚群缺陷模型,用以阐明单个细胞群体在皮肤和黏膜防御中的作用和机制。此外,未来有可能会发现更多的ILCs亚群,如调节性亚群或协助B细胞反应的亚群。

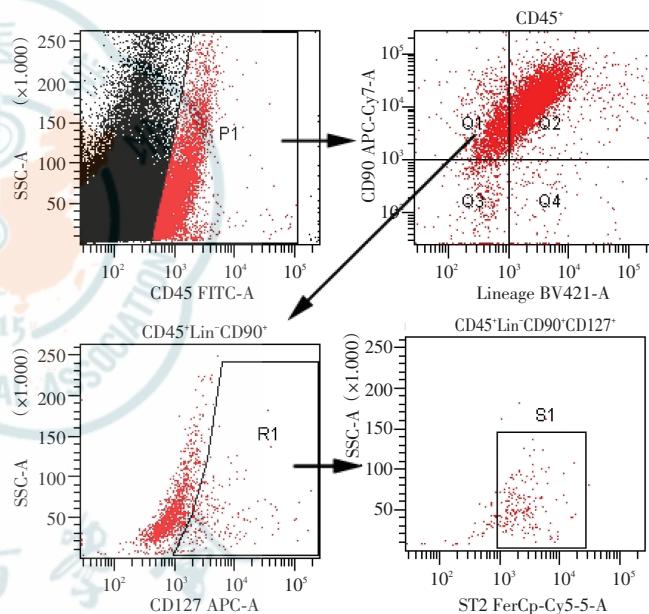


图1 小鼠角结膜组织中ILC2s的鉴定 左上图P1为CD45⁺细胞群;右上图Q1为Lin⁻CD90⁺细胞群;左下图R1为Lin⁻CD90⁺CD127⁺细胞群;右下图S1为CD45⁺Lin⁻CD90⁺CD127⁺ST2⁺的ILC2s细胞群 SSC:侧向发散

2 LCs

LCs是驻留在上皮组织基底细胞层的免疫细胞,在上皮细胞层之间形成网络。目前认为,LCs是一种存在于皮肤和黏膜上皮层的特化的巨噬细胞。LCs在胚胎期来源于原始的巨噬细胞祖细胞,主要有卵黄囊和胎肝2个来源。在非炎症的情况下,这群细胞通过原位分裂的模式进行自我更新,以维持细胞群体的稳定状态^[3]。这种局部自我更新的能力赋予了LCs的抗辐射能力。LCs的发育需要集落刺激因子-1受体介导的来自IL-34的信号,而LCs自稳态的维持取决于转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β),

后者来源于上皮细胞旁分泌和 LCs 的自分泌。当周围环境受到剧烈扰动和 LCs 稳态遭到损害时,LCs 则动员骨髓来源的单核细胞进行补充,补充的细胞在上皮层炎性趋化因子的募集下进入上皮层。随着炎症的消退,这些单核细胞来源的 LCs 逐渐被胚胎来源的 LCs 所替代。但是,单核细胞衍生的 LCs 与胚胎起源的 LCs 在功能上是否有区别目前还不清楚。

尽管 LCs 的发现已经有一百年的历史,但其确切的免疫学作用还有争议^[4-5]。活体实验研究显示,LCs 的树状突起以往复不断的方式在上皮细胞之间伸展,其意义可能在于攫取周围的抗原(图 2)。稳定状态下仅有少量的 LCs 在攫取抗原后会不断地迁移到引流区淋巴结,而在炎症状态下,则有 10%~20% 的 LCs 会迁移到淋巴结。LCs 表达主要组织相容性复合体 II 类分子并刺激 T 细胞发生混合淋巴细胞反应,即 LCs 是 T 细胞潜在的刺激者。最新的研究发现 Langerin 是 LCs 的特异性标志物,通过基因工程技术敲除 Langerin 可以特异性地去除 LCs。然而,利用这种 LCs 缺陷动物模型进行研究后获得的结果与以往认知的 LCs 在获得性免疫应答中的作用并不一致。最新的研究证实在稳定状态和炎症背景下,LCs 迁移到引流区淋巴结,继而触发未成熟 T 细胞的免疫耐受;在感染和抗原刺激状态下,LCs 的存在减弱了 T 细胞的免疫应答,而非像过去认为的那样加强 T 细胞的免疫应答。LCs 在活体发挥免疫抑制的作用已在多个免疫疾病模型中得到证实,如接触型超敏反应^[6-8]。LCs 广泛存在于眼结膜上皮层,目前有关 LCs 在眼表疾病中作用的研究已开展,并得出了一些重要结论,利用新的 LCs 缺陷小鼠有助于进一步的研究。

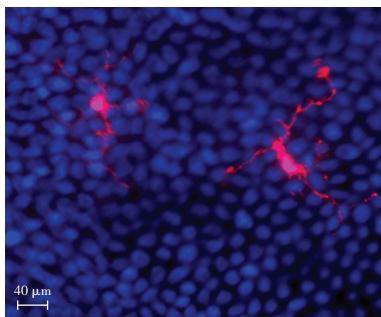


图 2 免疫荧光技术测位于角膜缘的 LCs (标尺=40 μm) LCs 是位于上皮基底细胞层的 CD11c⁺ 细胞,具有多个细胞突起

3 肥大细胞

肥大细胞是很早就被发现的免疫细胞,但迄今对其功能的了解仍然非常有限。肥大细胞主要分布在暴露于外界环境的机体表面,包括眼结膜和角膜缘,尤其围绕在血管和神经周围(图 3)。肥大细胞的发育和生

存需要干细胞因子和肥大细胞表面相应受体 cKit 之间的信号传递,当 cKit 分子缺陷时,肥大细胞的发育将大大受到限制,因此,cKit 缺陷小鼠常作为肥大细胞缺陷的动物模型。这种动物模型具有可逆性,局部注射体外产生的肥大细胞可以恢复部分功能。但该模型也有一定的缺陷,因为 cKit 信号途径的缺陷也常造成造血干细胞发育的异常,从而造成红细胞和嗜中性粒细胞数量的下降。为了克服这个局限性,最近有研究者建立了非 cKit 依赖的肥大细胞缺陷模型,该新模型将可能为阐明肥大细胞的功能提供新的信息。

早期的研究显示,肥大细胞主要与过敏或过敏性疾病有着密切的关联。肥大细胞表面具有高亲和性的 IgE 受体,当结合变应原的特异性 IgE 与该受体结合后会导致肥大细胞的脱颗粒,细胞内预先形成的炎性分子,如组胺将释放,通过诱导血管扩张和血管内皮表达黏附分子-1 来促使炎症反应的发生。最近的研究也发现肥大细胞的功能是非常多样的,包括通过分泌抗菌肽和吞噬作用促进病原体的清除、降解内源性毒性多肽和蛇毒素、正性免疫调节作用和负性免疫调节的作用^[9-12]。

4 单核细胞和巨噬细胞

最近我们对单核细胞和巨噬细胞起源和功能的了解已经发生了相当大的改变。长期以来认为外周各组织中的巨噬细胞来源于骨髓单核细胞的分化。使用遗传命运图谱技术并根据不同的起源发现,正常成年人外周组织中的巨噬细胞至少有 3 种不同的细胞群体^[13-15]:一种群体产生于卵黄囊造血时期的红-髓前体细胞(erythro-myeloid progenitors, EMPs),然后种植到各种外周组织中,此类巨噬细胞属于原始或卵黄囊源巨噬细胞,出生后这群细胞主要通过局部的自我更新来维持该自稳态,脑组织中的小胶质细胞即属于该细胞群;一种是发生于胎肝造血时期从卵黄囊迁移过来的部分 EMPs,其开始表达转录因子 c-Myb,并进一

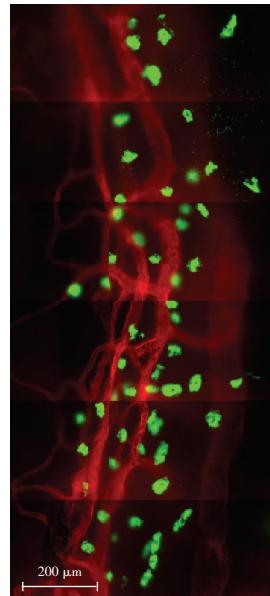


图 3 分布于小鼠角膜缘血管周围的肥大细胞(标尺=200 μm) 血管由 PE-抗 CD31 抗体所标记(红色荧光);肥大细胞由 FITC-抗 CD117 (c-Kit) 所标记(绿色荧光)

步分化成胚胎单核细胞,外迁到各组织中,分化为巨噬细胞,属于胎肝单核源巨噬细胞,该群细胞在出生后也可以通过自我更新的方式维持自我稳态;另一种群体发生于骨髓造血时期造血干细胞分化的单核细胞,部分单核细胞通过血液循环迁移到组织器官中并分化成巨噬细胞,此类巨噬细胞为骨髓单核细胞源巨噬细胞。由此可见,各组织器官中拥有 3 种不同起源的巨噬细胞,但因组织环境的不同,个别组织中可能只存在 1 种或同时存在 3 种巨噬细胞。脑组织中的小胶质细胞为唯一来源于单纯胚胎卵黄囊源巨噬细胞,而肝脏、脾脏和肺脏等组织中则同时拥有 3 种起源的巨噬细胞。就角膜而言,骨髓造血建立之前角结膜组织中的巨噬细胞仅显示 G1 群的 $F4/80^+ CD11b^{low}$ 细胞群,为卵黄囊或胎肝源的巨噬细胞,骨髓造血建立之后角结膜组织中的巨噬细胞有 G1 ($F4/80^+ CD11b^{low}$) 和 G2 ($F4/80^{low} CD11b^+$) 2 种细胞群,为卵黄囊/胎肝源和骨髓源混合型巨噬细胞(图 4)。这些新发现为我们了解巨噬细胞在眼表自稳态和炎症相关状态,如发育、感染、肿瘤和创伤修复等中的作用提供了新的挑战。

目前认为,位于血液循环中的单核细胞可分为 2 个表型和功能上不同的亚群^[16]:一个亚群为小鼠的 LY6C^{low} 细胞和人类的 CD14^{low}CD16⁺ 细胞,这类细胞具有监视血管内皮层完整性的功能,不向血管外发生迁移;另一个亚群为小鼠的 LY6C^{hi} 细胞和人类的 CD14⁺ 细胞,这些细胞属于经典的单核细胞,不断地迁移到外周组织然后返回血液循环中,参与炎症反应的发生和发展。图 4 的 G3 群为存在于正常静止状态角结膜中的 LY6C^{low} 单核细胞群。

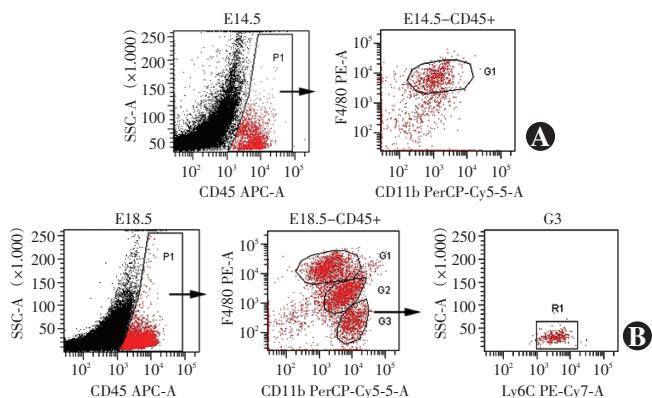


图 4 角结膜组织中巨噬细胞的亚群分析 A: 骨髓造血建立之前角结膜组织中的巨噬细胞显示为 G1 ($F4/80^+ CD11b^{low}$) 细胞群, 为卵黄囊/胎肝源的巨噬细胞 B: 骨髓造血建立之后角结膜组织中的巨噬细胞为 G1 ($F4/80^+ CD11b^{low}$) 和 G2 ($F4/80^{low} CD11b^+$) 2 种细胞群, 为卵黄囊/胎肝源和骨髓源混合细胞群, 以及单核细胞 G3 ($CD11b^+ Ly6C^{low}$) 细胞群 SSC: 侧向发散

5 $\gamma\delta$ T 细胞

在最原始的脊椎动物中,主要存在 $\gamma\delta$ T 细胞、 $\alpha\beta$ T 细胞和 B 细胞,在免疫应答过程中发挥着不同作用。 $\gamma\delta$ T 细胞针对外来应急状态提供了第一线的免疫应答^[17]。在胚胎早期,这些细胞离开胸腺并迁移至不同的外周组织中。 $\gamma\delta$ T 细胞也是一种多功能免疫细胞,在肿瘤的免疫监视、创伤修复和炎症反应过程中均具有重要作用。但是,与 $\alpha\beta$ T 细胞不同, $\gamma\delta$ T 细胞表面抗原受体的多样性非常有限,对其所识别配体的性质还不十分清楚。根据参与抗感染应答出现时间的不同, $\gamma\delta$ T 细胞又分为早期出现的自然型 $\gamma\delta$ T 细胞和感染后期出现的诱导型 $\gamma\delta$ T 细胞。

$\gamma\delta$ T 细胞广泛存在于各种上皮层组织,如皮肤和各种黏膜结构中。我们实验室的研究表明,眼表上皮层存在 $\gamma\delta$ T 细胞^[18-19](图 5),这些 T 细胞在维持上皮自稳态和创伤修复过程中起着非常重要的作用,其作用机制主要有 2 个:(1) 产生成纤维细胞生长因子 7 (fibroblast growth factor 7, FGF7)、FGF9 和胰岛素样生长因子等细胞因子,直接作用于上皮细胞。(2) 产生 IL-17 和 IL-22。角膜上皮细胞表达高水平的 IL-22 受体,当这些 T 细胞活化后,所分泌的 IL-22 直接刺激角膜上皮细胞发生分裂并产生抗菌肽之类的物质来保护眼表上皮。有证据表明,这些细胞参与了眼表过敏性炎症反应^[20]、角膜移植^[21]和真菌性角膜炎^[22]的发病过程。

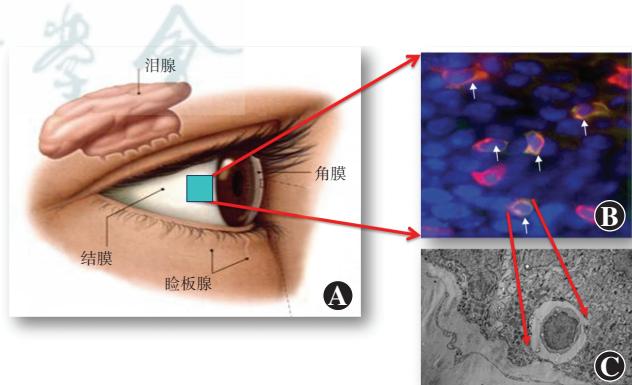


图 5 分布于结膜上皮的 $\gamma\delta$ T 细胞 A: 眼表示意图 B: 位于小鼠角膜缘的 GL3⁺ $\gamma\delta$ T 细胞呈红色荧光(箭头) C: 电子显微镜下角膜缘基底细胞层的 T 细胞结构

6 结语

眼表作为一个特殊的体表界面,居留着许多免疫细胞,其中经典免疫细胞的新功能在眼表自稳态和各种眼表炎性疾病中的作用将需要重新解读。新发现的

细胞,如 $\gamma\delta$ T细胞和ILCs,在维持眼表自稳态和各种疾病中的机制研究将为眼科免疫学研究开辟新的研究方向。本文中所涉及的研究正越来越多地引起免疫研究工作者的兴趣和热情,关注和理解相关的研究进展,积极参与和细化相关的研究领域可为许多眼表疾病的临床诊治提供新的思路。

参考文献

- [1] Eberl G, Colonna M, Di Santo JP, et al. Innate lymphoid cells. Innate lymphoid cells: a new paradigm in immunology [J/OL]. Science, 2015, 348(6237) : aaa6566 [2015-09-08]. <http://www.science.org/content/348/6237/aaa6566.long>. doi:10.1126/science.aaa6566.
- [2] Liu Q, Smith CW, Zhang W, et al. NK cells modulate the inflammatory response to corneal epithelial abrasion and thereby support wound healing [J]. Am J Pathol, 2012, 181(2) : 452-462. doi:10.1016/j.ajpath.2012.04.010.
- [3] Schulz C, Gomez Perdiguero E, Chorro L, et al. A lineage of myeloid cells independent of Myb and hematopoietic stem cells [J]. Science, 2012, 336(6077) : 86-90. doi:10.1126/science.1219179.
- [4] Romani N, Brunner PM, Stingl G. Changing views of the role of Langerhans cells [J]. J Invest Dermatol, 2012, 132(3 Pt 2) : 872-881. doi:10.1038/jid.2011.437.
- [5] Stoitzner P. The Langerhans cell controversy: are they immunostimulatory or immunoregulatory cells of the skin immune system? [J]. Immunol Cell Biol, 2010, 88(4) : 348-350. doi:10.1038/icb.2010.46.
- [6] Kaplan DH, Jenison MC, Saeland S, et al. Epidermal langerhans cell-deficient mice develop enhanced contact hypersensitivity [J]. Immunity, 2005, 23(6) : 611-620.
- [7] Gomez de Agüero M, Vocanson M, Hacini-Rachinel F, et al. Langerhans cells protect from allergic contact dermatitis in mice by tolerizing CD8(+)T cells and activating Foxp3(+) regulatory T cells [J]. J Clin Invest, 2012, 122(5) : 1700-1711. doi:10.1172/JCI59725.
- [8] Bobr A, Olvera-Gomez I, Iggyarto BZ, et al. Acute ablation of Langerhans cells enhances skin immune responses [J]. J Immunol, 2010, 185(8) : 4724-4728. doi:10.4049/jimmunol.1001802.
- [9] Lu LF, Lind EF, Gondev DC, et al. Mast cells are essential intermediaries in regulatory T-cell tolerance [J]. Nature, 2006, 442(7106) : 997-1002.
- [10] Leveson-Gower DB, Segal EI, Kalesnikoff J, et al. Mast cells suppress murine GVHD in a mechanism independent of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells [J]. Blood, 2013, 122(22) : 3659-3665. doi:10.1182/blood-
- 2013-08-519157.
- [11] Zaiss DM, van Loosdregt J, Gorlani A, et al. Amphiregulin enhances regulatory T cell-suppressive function via the epidermal growth factor receptor [J]. Immunity, 2013, 38(2) : 275-284. doi:10.1016/j.immuni.2012.09.023.
- [12] Galli SJ, Tsai M. Mast cells in allergy and infection: versatile effector and regulatory cells in innate and adaptive immunity [J]. Eur J Immunol, 2010, 40(7) : 1843-1851. doi:10.1002/eji.201040559.
- [13] Yona S, Kim KW, Wolf Y, et al. Fate mapping reveals origins and dynamics of monocytes and tissue macrophages under homeostasis [J]. Immunity, 2013, 38(1) : 79-91. doi:10.1016/j.immuni.2012.12.001.
- [14] Ginhoux F, Jung S. Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis [J]. Nat Rev Immunol, 2014, 14(6) : 392-404. doi:10.1038/nri3671.
- [15] Epelman S, Levine KJ, Randolph GJ. Origin and functions of tissue macrophages [J]. Immunity, 2014, 41(1) : 21-35. doi:10.1016/j.immuni.2014.06.013.
- [16] Geissmann F, Jung S, Litman DR. Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties [J]. Immunity, 2003, 19(1) : 71-82.
- [17] Chien YH, Meyer C, Bonneville M. $\gamma\delta$ T cells: first line of defense and beyond [J]. Annu Rev Immunol, 2014, 32 : 121-155. doi:10.1146/annurev-immunol-032713-120216.
- [18] Li Z, Burns AR, Han L, et al. IL-17 and VEGF are necessary for efficient corneal nerve regeneration [J]. Am J Pathol, 2011, 178(3) : 1106-1116. doi:10.1016/j.ajpath.2010.12.001.
- [19] Li Z, Burns AR, Miller SB, et al. CCL20, $\gamma\delta$ T cells, and IL-22 in corneal epithelial healing [J]. FASEB J, 2011, 25(8) : 2659-2668. doi:10.1096/fj.11-184804.
- [20] Reyes NJ, Mayhew E, Chen PW, et al. $\gamma\delta$ T cells are required for maximal expression of allergic conjunctivitis [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(5) : 2211-2216. doi:10.1167/iovs.10-5959.
- [21] Skelsey ME, Mellon J, Niederkorn JY. Gamma delta T cells are needed for ocular immune privilege and corneal graft survival [J]. J Immunol, 2001, 166(7) : 4327-4333.
- [22] He S, Zhang H, Liu S, et al. $\gamma\delta$ T cells regulate the expression of cytokines but not the manifestation of fungal keratitis [J]. Exp Eye Res, 2015, 135 : 93-101. doi:10.1016/j.exer.2015.03.022.

(收稿日期:2015-09-10)

(本文编辑:尹卫靖 刘艳)

消息

欢迎浏览《中华实验眼科杂志》网站

《中华实验眼科杂志》新网站已经启用,欢迎浏览相关信息并留言。网站域名:<http://zhsyykzz.yiigle.com/>。

(本刊编辑部)