

多梳家族蛋白 Bmi-1 在妇科肿瘤中作用的研究进展

覃 睿, 农文政(综述), 莫秋荣(审校)

基金项目: 广西卫健委科研课题(编号:Z2013282)

作者单位: 530001 南宁, 广西医科大学附属民族医院妇科

作者简介: 覃 睿(1981-), 女, 大学本科, 医学学士, 副主任医师, 研究方向: 临床妇科和妇科肿瘤研究。E-mail: 503536318@qq.com

通讯作者: 莫秋荣(1973-), 女, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 妇科肿瘤和淋巴瘤临床病理学研究。E-mail: mqf021230@sina.cn

[摘要] B 细胞特异性莫罗尼鼠科白血病病毒集成位点 1(B cell-specific Moloney murine leukemia virus integration site 1, Bmi-1) 是抑制性多梳蛋白复合体 1(polycomb repressor complex 1, PRC1) 成员之一, PRC1 通过调控染色质结构来调解静默基因, 是正常细胞和肿瘤干细胞自我更新必不可少的基因。该文对 Bmi-1 在妇科肿瘤中作用的研究进展作一综述。

[关键词] B 细胞特异性莫罗尼鼠科白血病病毒集成位点 1; 妇科肿瘤; 病理学

[中图分类号] R 737 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)12-1358-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.12.27

Progress of research on polycomb group protein Bmi-1 in gynecological oncology QIN Rui, NONG Wen-zheng, MO Qiu-rong. Department of Gynecology, Minzu Hospital Affiliated to Guangxi Medical University, Nanning 530001, China

[Abstract] B cell-specific Moloney murine leukemia virus integration site 1 (Bmi-1) is a member of the polycomb repressor complex 1 (PRC1) that mediates gene silencing by regulating chromatin structure and is indispensable for self-renewal of both normal and cancer stem cells. This paper summarizes the progress of research on polycomb group protein, Bmi-1 in gynecological oncology.

[Key words] B cell-specific Moloney murine leukemia virus integration site 1 (Bmi-1); Gynecological oncology; Pathology

在 Eμ-myc 转录基因鼠中, B 细胞特异性莫罗尼鼠科白血病病毒集成位点 1(B cell-specific Moloney murine leukemia virus integration site 1, Bmi-1) 作为一个莫罗尼病毒频繁插入的位点而被发现, 病毒插入该位点最终产生病毒性扩张的 B 细胞淋巴瘤, 因而称之为 Bmi-1^[1]。自从 Bmi-1 被发现, 它就与细胞自我更新、细胞周期、DNA 损伤应答、干细胞等生物学路径相关。早期的研究认为 Bmi-1 在某些疾病^[2]和多种肿瘤^[3~6]中过表达与临床特征部分参数有关。本文对 Bmi-1 的结构功能, 其与 C-myc、人端粒酶逆转录酶(hTERT)的关系, 其在女性肿瘤的蛋白表达及临床特征的相关研究进行综述。

1 Bmi-1 的结构

Bmi-1 的蛋白结构具有高度的守恒进化, 充分展示了与人类 Bmi-1 的一种转录抑制因子 Mel-18 基因和果蝇的 Psc (posterior sex combs, Psc) 蛋白同源^[7]。

Bmi-1 蛋白的功能主要特征是由三个区域决定的, 一个是中心螺旋-转角-螺旋区域 (HTH), 一个是位于氨基末端恒定的指环区域 (RING) 和一个羧基端的 PEST 样区域 (PEST)^[8]。指环区域使 Bmi-1 定位的 DNA 链断裂, 因此它在 DNA 损伤应答中极为重要^[9]。指环区域和 HTH 区域对于阻止细胞衰老有着重要作用, 故两者有助于细胞寿命内的连续复制。HTH 区域还在 Bmi-1 绑定 DNA 中起着重要作用, 也为后续蛋白绑定提供有用的支架。PEST 样区域是蛋白区域, 该区域受到充当蛋白水解信号的基本残留物束缚时, 可导致蛋白退化。有一项研究^[10]认为 Bmi-1 的 PEST 样区域主要包含脯氨酸和丝氨酸残留物, 该区域缺失了这两种氨基酸, 会增加 Bmi-1 的半衰期, 推动细胞增殖。

2 多梳家族蛋白的功能

作为多梳家族蛋白 (polycomb group, PcG) 之一,

Bmi-1 与其他 PcG 联合作为一种遗传抑制因子,通过组蛋白 2A 改变染色体,继而组蛋白甲基化。PcG 在肿瘤细胞、健康组织内的干细胞内表现出牵制一小部分具有潜在变形和影响转录调节模式的细胞;也由于 PcG 在转录抑制因子上发挥重要作用,因此部分研究人员认定 PcG 与干细胞自我更新和肿瘤进展有高度相关性^[11]。有两种抑制性多梳蛋白复合体,即抑制性多梳蛋白复合体 1 (PRC1) 和抑制性多梳蛋白复合体 2 (PRC2),研究发现这两种复合体的功能性核结构确定了它们都属于多梳蛋白家族。作为 PRC1 的一部分的 Bmi-1 的指环区域与 RING1B 相互作用,增强 E3 泛素连接酶活性致组蛋白 H2A 泛激酶化^[1]。传统认为胚胎外胚层发育 (embryonic ectoderm development, EED) 只与 PRC2 联系,然而,最近的一项研究表明 EED 在 PRC1 和 PRC2 中均起着重要的作用,在转录调节中可能是潜在的协调器^[12]。

3 Bmi-1 与 C-myc、hTERT 的关系

Bmi-1 有许多的转录调节器和转录后调节器, C-myc 癌基因、Myc-N 基因、抗雌激素受体 α 抗体 (Sp1)、转录因子 Twist、转录因子 E2F-1 和 SALL4 基因已经被证明调节 Bmi-1 的表达, KLF4 基因、Mel-18 抗体和组氨酸脱乙酰酶抑制剂已被证明在转录水平抑制 Bmi-1 的表达。在剂量依赖方式上, C-myc、Myc-N 直接作用和下调 Bmi-1 mRNA, 这种机制可能发生在 C-myc 绑定 Bmi-1 启动区的增强盒子序列^[13-15]。早期研究^[16]表明, Bmi-1 与 C-myc 相互作用并依赖于 INK4a-ARF 通路而调控细胞周期, 虽然是不同的作用机制, 但却协同干预细胞周期的正常进行, 促使肿瘤形成。同时, 一些研究还发现 Bmi-1 在乳腺癌^[17] 和卵巢癌^[18] 中高表达的机制是通过增强端粒酶活性来阻止细胞衰老, 导致细胞增殖旺盛, 肿瘤形成, 并不是与 C-myc 的共同作用。hTERT 表达可诱导端粒酶活性, 在乳腺上皮细胞, hTERT 是 C-myc 诱导转录的直接靶向。Bmi-1 是一种转录抑制因子, 与 C-myc 相比, 具有相对独立性。研究^[1]表明, Bmi-1 基因能够诱导其下游基因 hTERT 的表达, 阻止细胞的衰老, 使细胞永生, 在细胞的恶性转化中起重要作用。有数据^[19]表明, 在乳腺上皮细胞 Bmi-1 诱导端粒酶表达, 在人类乳腺癌的发生发展过程中起着重要的作用且与乳腺癌的恶变相关。发病过程中 Bmi-1 基因调控端粒酶表达具有重要意义, 两者联合检测将有助于乳腺癌的早期诊断及鉴别诊断。然而, Bmi-1 诱导端粒酶是某些特定类型细胞所具有的, Bmi-1 在成纤维细胞中就不能诱导端粒酶。Bmi-1 过表达

不能使人类成纤维细胞永生。Bmi-1 的 RING 和 HTH 都有相同功能, 即有诱导端粒酶和使乳腺上皮细胞永生的功能, 因此, 在正常乳腺干细胞中, Bmi-1 与端粒酶功能的关系尚待研究。

4 Bmi-1 与女性肿瘤的关系

4.1 乳腺癌 郑伟等^[20]研究了 68 例乳腺癌病例, 采用免疫组化方法检测 Bmi-1 蛋白在乳腺癌中的表达, 结果显示, Bmi-1 蛋白高表达与乳腺癌的恶变演进有关。邓小园等^[21]研究 20 例乳腺癌病例, 采用实时荧光定量 PCR 检测 Bmi-1 表达, 采用转染试剂 LipofectamineTM RNAiMAX 将靶向 Bmi-1 基因的小干扰 RNA (siRNA) 转染给 MCF-7 细胞, 流式细胞术检测 Bmi-1 沉默后细胞周期凋亡的改变。结果显示, 下调 Bmi-1 的表达可引起人乳腺癌细胞 (MCF-7) G₁ 期阻滞, 促进细胞凋亡, 同时可抑制 MCF-7 细胞侵袭性, 与抑制肿瘤上皮间质转化有关。刘春灵等^[22]采用四唑盐比色 (MTT) 法检测乳腺癌细胞的增殖抑制情况, 并确定所选用的药物浓度, 逆转录-聚合酶链反应 (RT-PCR), 免疫印迹法 (Western blot) 检测 Bmi-1、hTERT 的 mRNA 及蛋白的表达, 以原位末端标记 (TUNEL) 法和流式细胞术检测乳腺癌细胞的凋亡情况, 结果用五氟尿嘧啶 (5-FU) 干预后, 乳腺癌细胞系的 Bmi-1 和 hTERT 的 mRNA 及蛋白表达水平均降低, 细胞凋亡指数增加, 两者呈正相关关系, 但两者与凋亡呈负相关关系。

4.2 子宫颈癌 李娇等^[23]采用免疫组化法检测 41 例宫颈癌和 45 例宫颈上皮内瘤变中 Bmi-1、HR-HPV 的表达, 结果显示 Bmi-1 在宫颈癌组织中呈过表达且与临床分期、肿瘤分期及淋巴结转移有一定相关性, 与病理分型及年龄无关。提示其可能参与了宫颈癌的发生发展, 在一定条件下可以作为宫颈癌的一个预后指标。唐晓琳等^[24]采用免疫组化法检测 76 例宫颈癌及癌前病变组织中的 Bmi-1 和增殖细胞核抗原 (PCNA), 结果显示 Bmi-1 在宫颈癌中的表达率与临床分期、淋巴结转移有关, 与病理分级和年龄无关, 认为联合检测 Bmi-1 和 PCNA 在宫颈病变中的表达情况, 可作为诊断及鉴别诊断宫颈病变严重程度的有效辅助手段。

4.3 卵巢癌 杨涵和黄学惠^[25]研究 10 例浆液性囊腺癌、8 例黏液性囊腺癌、6 例子官内膜样癌、28 例良性卵巢肿瘤和 30 例正常卵巢组织, 运用链霉亲和素-生物素复合物 (SABC) 法检测 Bmi-1 的表达情况。结果发现, Bmi-1 在浆液性癌中阳性率为 60.0%, 在黏液性癌中为 62.5%, 在子宫内膜样癌中为 50.0%,

与卵巢良性病变和正常组织的差异有统计学意义($P < 0.05$)。卵巢癌中 Bmi-1 与临床分期相关,表明 Bmi-1 在卵巢上皮性肿瘤的发生发展中起重要作用。莫利花等^[26]研究了 62 例卵巢癌组织、良性病变和正常卵巢组织,运用 P-V 免疫组化法检测 Bmi-1 和磷酸化抑癌基因 P16 的表达情况,结果 Bmi-1 与淋巴结转移呈正相关,与组织学类型和年龄无关,说明 Bmi-1 和 P16 可能参与卵巢癌的发生过程。黄小杏等^[27]运用免疫组化法检测 124 例卵巢癌、28 例卵巢交界性肿瘤、20 例卵巢囊腺瘤和 12 例正常组织中的 Bmi-1,结果显示 Bmi-1 在卵巢癌中过表达,与临床分期、pT 分期、pN 分期、淋巴结转移及组织学分级呈正相关,Kaplan-Meier 生存分析显示,Bmi-1 高表达卵巢癌患者生存时间短,多因素 Cox 回归分析显示,Bmi-1 表达是影响卵巢癌预后的独立危险因素。

4.4 子宫内膜癌 曹成成等^[28]运用免疫组化法检测 Bmi-1 在 42 例子官内膜癌、20 例子官内膜增生症和 15 例正常子宫内膜中的表达,结果显示在子宫内膜癌中 Bmi-1 的表达与手术分期、肌层浸润深度、淋巴结有否转移相关,所以认为 Bmi-1 与子宫内膜癌的发生发展、浸润及转移密切相关。

5 结语

在至少 16 种不同类型的肿瘤里,Bmi-1 是一个重要的节点。在已知的调节肿瘤干细胞(CSC)功能的小部分基因里,Bmi-1 有望成为出色的靶。在恶性肿瘤中 Bmi-1 过表达时,将是一个重要的治疗新靶向。有研究^[29]表明,青蒿素有抑制 Bmi-1 表达的作用,不仅在蛋白水平,而且在转录水平也有抑制作用。无论从体外还是体内,从卵巢癌到前列腺癌等不同类型的肿瘤的研究中均发现 Bmi-1 可作为一个临床治疗新靶向。唐建周和郝军^[30]提出,随着肿瘤分子分型的出现,新辅助治疗也从最初的化疗转变为化疗、内分泌治疗及靶向治疗联合的综合模式,靶向治疗是患者最容易接受的治疗方式。但是,目前还没有一种药物能确定为 Bmi-1 的抑制剂。Bmi-1 的酶活性还没有直接确定,所以,研究 Bmi-1 作为一个小分子抑制剂的直接靶向作用将会是今后药理学的挑战点。

参考文献

- Bhattacharya R, Muatafi SB, Street M, et al. Bmi-1: At the crossroads of physiological and pathological biology[J]. *Genes Dis*, 2015, 2(3):225-239.
- 谷晓媛,倪克樑,林万隆. 慢性萎缩性胃炎组织中 Bmi-1、pAkt 与临床病理参数的关系[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2013, 34(5): 16-20.

- 周国华,姚维深,莫春生. Bmi-1 和 hTERT 在食管鳞状细胞癌中的表达及相关性分析[J]. *中国临床研究*, 2014, 27(8):904-906.
- 黄喆. 大肠癌干细胞基因 Bmi-1 表达与大肠肿瘤组织病理特征的关系[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(6):894-899.
- 刘志,赵春清,张彬,等. VEGF、Bmi-1 在结肠癌组织中的表达及意义[J]. *河北医学*, 2016, 38(20):3104-3106.
- 潘钢,徐晓诚,张煜,等. 多梳基因 Bmi-1 在甲状腺乳头状癌中的表达及意义[J]. *浙江医学*, 2015, 37(4):287-310.
- 唐晓琳,李瑶,杨永秀. 原癌基因 Bmi-1 在肿瘤形成中的研究进展[J]. *中国临床研究*, 2014, 27(11):1418-1420,1423.
- Cao L, Bombard J, Cintron K, et al. BMI1 as a novel target for drug discovery in cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(10):2729-2741.
- Ginjala V, Nacerddine K, Kulkarni A, et al. BMI1 is recruited to DNA breaks and contributes to DNA damage-induced H2A ubiquitination and repair[J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(10):1972-1982.
- Yadav AK, Sahasrabudhe AA, Dimri M, et al. Detention analysis of BMI1 oncoprotein identifies its negative regulatory domain[J]. *Mol Cancer*, 2010, 9:158.
- Sauvageau M, Sauvageau G. Polycomb group proteins: multi-faceted regulators of somatic stem cells and cancer[J]. *Cell Stem Cell*, 2010, 7(3):299-313.
- Cao Q, Wang X, Zhao M, et al. The central role of EED in the orchestration of polycomb group complexes[J]. *Nat Commun*, 2014, 5:3127.
- Wang Z, Zheng Y, Park HJ, et al. Targeting FoxM1 effectively retards p53-null lymphoma and sarcoma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(5):759-767.
- Yu T, Chen X, Zhang W, et al. Regulation of the potential marker for intestinal cells, bmi1, by β -catenin and the zinc finger protein KLF4: implications for colon cancer[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(6):3760-3768.
- Wang HB, Liu GH, Zhang H, et al. Sp1 and c-Myc regulate transcription of BMI1 in nasopharyngeal carcinoma[J]. *FEBS J*, 2013, 280:2929-2944.
- Renkonen S, Hayry V, Heikkilä P, et al. Stem cell-related proteins C-KIT, C-MYC and BMI-1 in juvenile nasopharyngeal angiofibroma - do they have a role? [J]. *Virchows Arch*, 2011, 458(2):189-195.
- 王晓亮,李绍刚,李赛飞,等. 乳腺癌组织中 Bmi-1 蛋白表达与病理学特征的相关性研究[J]. *成都医学院学报*, 2013, 8(2):165-167.
- Zhang F, Sui L, Xin T. Correlations of BMI-1 expression and telomerase activity in ovarian cancer tissues[J]. *Exp Oncol*, 2008, 30(1):70-74.
- 吉巧红,冯艳铭,张朝晖,等. Bmi-1 和 hTERT 与乳腺癌发生发展的关系[J]. *中国实验诊断学*, 2012, 16(7):1230-1233.
- 郑伟,吉巧红,李三强,等. Bmi-1、Notch1 在乳腺癌中的表达及意义[J]. *河南科技大学学报(医学版)*, 2014, 32(1):7-9.
- 邓小园,武向梅,翁华莉,等. 沉默 Bmi-1 表达可促进 MCF-7 乳腺癌细胞凋亡并抑制其侵袭[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32(8):1036-1040.

22 刘春灵,李晓莉,杨旭,等. Bmi-1、hTERT在乳腺癌细胞中的表达与凋亡的关系[J]. 中国临床解剖学杂志,2014,32(1):61-66.

23 李娇,韩萍,白洁. Bmi-1在宫颈癌中的表达及与HR-HPV感染的相关性研究[J]. 现代肿瘤医学,2015,23(9):1275-1279.

24 唐晓琳,郑捷,杨永秀. Bmi-1和PCNA在宫颈病变中临床意义与关系[J]. 中国优生优育,2014,20(1):4-7.

25 杨涵,黄学惠. Bmi-1基因在不同类型上腭性卵巢癌组织中的表达及临床意义[J]. 昆明医科大学学报,2014,35(5):52-56.

26 莫利花,凌文,陈赛. BMI-1、P16在上皮性卵巢癌中的表达及临床意义[J]. 中医临床研究,2014,6(18):129-130.

27 黄小杏,陈杰伟,李梅,等. Bmi-1在卵巢癌组织中的表达与临床病理意义[J]. 中山大学学报(医学科学版),2010,31(6):862-866.

28 曹成成,谷丽萍,夏志梅,等. 多峰房蛋白BMI-1在子宫内膜癌中的表达及意义[J]. 中国实验诊断学,2012,16(3):451-453.

29 Wu J, Hu D, Yang G, et al. Down-regulation of BMI-1 cooperates with artemisinin on growth inhibition of nasopharyngeal carcinoma cells[J]. J Cell Biochem,2011,112(7):1938-1948.

30 唐建周,郝军. 乳腺癌新辅助治疗的研究概况[J]. 中国临床新医学,2018,11(7):724-727.

[收稿日期 2018-03-17][本文编辑 潘洪平 韦颖]

《中国临床新医学》2019年第12卷总目次

院士论坛

加强区域卒中防控体系建设 促进减少百万残疾新发工程实施
..... 赵继宗 6(585)

呼吸疾病专栏

侵袭性肺曲霉病诊治需要注意的几个问题 周新 1(1)

经鼻高流量氧疗 李正东,詹庆元 1(5)

2018年新版《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》的解读与思考
——以循证医学指南指导临床实践 张云霞,翟振国 1(10)

特发性肺纤维化的HRCT诊断新观点 刘寅,蔡后荣 1(13)

嗜酸性粒细胞在慢性阻塞性肺疾病中的临床研究进展
..... 黄可,杨汀 1(18)

慢性阻塞性肺疾病稳定期家庭无创通气治疗 秦志强 1(22)

乳腺癌伴随疾病全方位管理专栏

乳腺癌伴随疾病全方位管理之内分泌代谢性疾病管理
..... 李浩,罗欢,孔令泉,等 2(111)

乳腺癌伴随疾病全方位管理之乳腺癌患者的生育保护
..... 王本忠,骆广涛 2(117)

乳腺癌伴随疾病全方位管理之妇科问题管理 胡琰琪 2(120)

乳腺癌伴随疾病全方位管理之乳腺癌治疗的心脏毒性管理
..... 陈坤,高电萨,左中 2(125)

乳腺癌伴随疾病全方位管理之疼痛管理 杨晓秋 2(130)

乳腺癌伴随疾病全方位管理之肥胖管理 ... 葛菲,陈文林 2(135)

乳腺癌伴随疾病全方位管理之乳腺癌治疗副作用的中医药管理
..... 施航,徐央波,陆宁,等 2(139)

乳腺癌伴随疾病全方位管理之骨健康管理
..... 戴威,孔令泉,吴凯南 2(145)

甲状旁腺功能亢进专栏

我国外科治疗肾性继发性甲状旁腺功能亢进的适应证与风险思考
..... 程若川,苏艳军 3(241)

继发性甲状旁腺功能亢进外科治疗的发展历程 现状与目标
..... 郑洵,陈宝杰,苏安平,等 3(247)

原发性甲状旁腺功能亢进的诊断及治疗 ... 王鸿程,陈炯 3(252)

甲状旁腺全切除术与甲状旁腺全切除加自体移植术治疗尿毒症
继发性甲状旁腺功能亢进的疗效比较
..... 廖丹,刘天奇,朱懋光 3(256)

纳米炭甲状旁腺负显影技术在慢性肾脏病 SHPT患者手术中的
应用研究 廖丹,张梦蝶,郑厚善,等 3(261)

恶性肿瘤防治专栏

肝癌的免疫治疗进展 徐细明 4(347)

食管癌免疫治疗研究进展 周益臣,马代远 4(354)

乳腺癌靶向治疗相关心脏毒性防治的研究进展
..... 陈浩然,孔令泉,吴凯南 4(361)

软组织肉瘤靶向治疗药物的研究进展
..... 崔抗,赵瑞华,冯涵 4(366)

肾上腺肿瘤手术方式的研究进展 夏开国,宣强 4(372)

宫颈癌早期预防及疫苗应用的研究进展
..... 刘景慧,杨姣,蒿艳蓉 4(377)

心血管疾病治疗专栏

白介素-10基因多态性与广西壮族人群冠心病发病风险的
关联性研究 杨子聪,施莹,薛焱,等 5(469)

白介素-37b与动脉粥样硬化的基础与临床研究进展
..... 吉庆伟 5(474)

急性心肌梗死患者PCI与认知功能的关联性研究
..... 施莹,刘海润,杨子聪,等 5(478)

地中海贫血与动脉粥样硬化的风险 钟优,汪芳 5(484)

难治性高血压的诊疗进展 李师承,刘伶,严晓伟 5(488)

心脏再同步化治疗的认识和存在问题 张海峰,王景峰 5(494)

脑血管疾病专栏

静脉高压性脑干水肿的诊断与治疗
..... 马永杰,李桂林,洪韬,等 6(588)

高龄急性前循环大血管闭塞缺血性卒中患者血管内治疗预后的
影响因素分析 张洪剑,沈红健,杨鹏飞,等 6(592)

创伤性颈内动脉海绵窦瘘血管内介入治疗效果分析
..... 蓝胜勇,庞刚,钟书,等 6(597)

破裂性大脑中动脉宽颈动脉瘤支架辅助管栓塞治疗与开颅夹闭术
治疗的对比研究 钟书,庞刚,唐玺和,等 6(600)

急性缺血性脑卒中颅内血栓病理研究进展
..... 宋朝阳,朱良付,郑春玲,等 6(604)

肾脏病与肾脏纤维化防治专栏

硫酸吡嗪酮对心血管毒性作用的研究进展
..... 唐小芳,刘虹 7(697)

乌索酸及其同分异构体齐墩果酸治疗2型糖尿病及相关并发症
机制的研究进展 徐莉,范秋灵 7(702)

从肾内科医师视角看系统性红斑狼疮诊断的更新
..... 卓莉 7(708)

TM5275对TGF-β1诱导的人肾小球系膜细胞增殖 凋亡和
细胞外基质的影响 黄文坛,伍秋霞,彭小梅,等 7(714)

特发性膜性肾病患者血清25(OH)D水平的相关因素分析
..... 叶琨,吕霞,伍秋霞 7(720)