

基于网络药理学及分子对接技术分析白花蛇舌草治疗银屑病的作用机制[△]

杨雅瑾^{1*}, 谢彩丽², 肖斌龙³, 钱小容¹, 江雨蔚⁴, 江昌铭^{5#}(1. 第九〇九医院/厦门大学附属东南医院药剂科, 福建漳州 363000; 2. 第九〇九医院/厦门大学附属东南医院皮肤科, 福建漳州 363000; 3. 第九〇九医院/厦门大学附属东南医院检验科, 福建漳州 363000; 4. 第九〇九医院/厦门大学附属东南医院信息科, 福建漳州 363000; 5. 厦门市中医院宣传部, 福建厦门 361009)

中图分类号 R96;R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)05-0563-06
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.05.011



摘要 目的:基于网络药理学及分子对接技术,预测白花蛇舌草治疗银屑病的潜在作用机制。方法:在中药药理学数据库中筛选白花蛇舌草有效活性成分和具体的靶点;在 OMIM、DrugBank、GeneCards 和 DisGeNET 等数据库中筛选银屑病的相关靶点;利用 jvenn 网页工具、Cytoscape 3.9.1 软件以及 STRING 数据库筛选关键的有效成分与靶点;利用微生物网页工具完成基因本体、京都基因与基因组百科全书富集分析,寻出关键靶点的激活酶;利用 PDB 数据库和分子对接网页工具完成关键的有效成分与激活酶的对接分析。结果:白花蛇舌草的关键有效成分是槲皮素,其与银屑病的关键靶点是表皮生长因子受体(EGFR);关键靶点的激活酶是表皮生长因子受体酪氨酸激酶(EGFR-TK);槲皮素与 EGFR-TK 的结合活性很强且分子构象稳定。结论:白花蛇舌草可通过槲皮素与 EGFR-TK 结合,改变 EGFR-TK 的功能活性,从而减少表皮生长因子的表达,适用于活动期寻常型银屑病的治疗,本研究可为后续临床研究提供方向。

关键词 白花蛇舌草;银屑病;网络药理学;分子对接;作用机制

Mechanism of *Hedyotis Diffusae Herba* in the Treatment of Psoriasis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking[△]

YANG Yajin¹, XIE Caili², XIAO Binlong³, QIAN Xiaorong¹, JIANG Yuwei⁴, JIANG Changming⁵
(1. Dept. of Pharmacy, the 909th Hospital/Dongnan Hospital of Xiamen University, Fujian Zhangzhou 363000, China; 2. Dept. of Dermatology, the 909th Hospital/Dongnan Hospital of Xiamen University, Fujian Zhangzhou 363000, China; 3. Dept. of Laboratory Medicine, the 909th Hospital/Dongnan Hospital of Xiamen University, Fujian Zhangzhou 363000, China; 4. Dept. of Information Technology, the 909th Hospital/Dongnan Hospital of Xiamen University, Fujian Zhangzhou 363000, China; 5. Dept. of Publicity, Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fujian Xiamen 361009, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To predict the potential mechanism of *Hedyotis diffusae herba* in the treatment of psoriasis based on network pharmacology and molecular docking. **METHODS:** The active components and specific targets of *Hedyotis diffusae herba* were screened in Traditional Chinese Medicine Pharmacology database, and the related targets of psoriasis were screened in OMIM, DrugBank, GeneCards and DisGeNET databases. The jvenn web tool, Cytoscape 3.9.1 software and STRING database were used to screen the key active components and targets. The enrichment analysis of gene ontology and Kyoto encyclopedia of genes and genomes was completed by using the MicrobeInfo web tool to identify the activating enzymes of key targets. The docking analysis of key active components and activated enzymes was completed by using the PDB database and the molecular docking web tool. **RESULTS:** The key active component of *Hedyotis diffusae herba* was quercetin, and its key target for psoriasis was epidermal growth factor receptor (EGFR). The activating enzyme of key target was EGFR-tyrosine kinase (EGFR-TK). Quercetin had a strong binding activity with EGFR-TK and the molecular conformation was stable. **CONCLUSIONS:** *Hedyotis diffusae*

△ 基金项目:国家中医药管理局监测统计中心 2024 年度深化医改中医药政策研究课题(No. YGZXKT2024202)

* 主管中药师。研究方向:中药学、医院药学、药学科普。E-mail:53353915@qq.com

通信作者:主任药师,教授。研究方向:中药学、中药临床药学、中药制剂等。E-mail:50521228@qq.com

herba could bind to EGFR-TK through quercetin and change the functional activity of EGFR-TK, and thereby reducing the expression of epidermal growth factor, which is suitable for the treatment of active psoriasis vulgaris and provides a direction for subsequent clinical research.

KEYWORDS *Hedyotis diffusae herba*; Psoriasis; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism

银屑病是一种常见的自身免疫性炎症性皮肤病,由肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、 α 干扰素、白细胞介素(IL)12、IL-17、IL-22、IL-23和其他细胞因子共同作用,形成的炎症级联反应^[1]。其中IL-23是辅助性T细胞17(Th17)细胞的上游调控因子,对Th17细胞的分化和成熟至关重要,活化的Th17细胞产生促炎细胞因子,如IL-17AF、IL-22和TNF- α ,这些促炎细胞因子在驱动银屑病中起着核心作用,特别是IL-17A通过调节角质形成细胞中促炎因子、抗菌肽和趋化因子的产生来促进银屑病的发展^[2-4]。相关研究证实,在缺乏IL-23或IL-17受体的动物中,咪喹莫特诱导的皮肤炎症被完全抑制^[5];同时,IL-23/IL-17靶向生物制剂治疗银屑病的临床疗效也已得到证实^[6]。因此,IL-23/IL-17在银屑病的治疗中起着重要作用。

白花蛇舌草属于清热解毒类中草药^[7]。相关白花蛇舌草单药网络药理学分析及动物实验表明,白花蛇舌草能通过抑制IL-6分泌和信号传导及转录激活因子3(STAT3)诱导的IL-17表达来改善狼疮性肾炎^[8-10]。查阅相关资料发现,仅有1项网络药理学分析提及热休克蛋白90AA1(HSP90AA1)是银屑病丸的主要成分“半边莲-白花蛇舌草”用于治疗银屑病关键化学成分结合活性最优的靶蛋白,但无预测其作用机制^[11];同时,目前尚无关于白花蛇舌草单药治疗银屑病的临床研究。白花蛇舌草能抑制狼疮性肾炎与银屑病共同致病因子IL-17的表达,考虑其在治疗银屑病方面可能具有一定的潜在价值。因此,本研究基于网络药理学分析和分子对接技术,并结合临床案例和相关的药理作用资料,预测白花蛇舌草治疗银屑病的作用机制,为后续开展临床研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 白花蛇舌草的化学成分收集

利用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://tcmsp-e.com>)检索“白花蛇舌草”,筛选出口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 和类药性(DL) ≥ 0.18 的有效成分,提取有效成分的分子编号、名称、OB及DL值^[12]。

1.2 白花蛇舌草的靶点收集

在TCMSP数据库中收集白花蛇舌草的靶点信息,与Uniport数据库(<https://www.uniprot.org>)中的“Homo sapiens”靶点数据相匹配,之后利用UniPortKB和Excel的功能,进行蛋白名称的标准化、校正、去重。

1.3 银屑病的靶点收集

在OMIM(<https://omim.org>)、DrugBank(<https://go.drugbank.com/>)、GeneCards(<https://genealacart.geneacards.org>)和DisGeNET(<http://www.disgenet.org>)等数据库中检索“Psoriasis”,之后利用Excel的功能,对检索结果进行去重整理。

1.4 作用靶点筛选与网络构建

(1)利用jvemm网页工具(<https://jvemm.toulouse.inrae.fr/app/example.html>)和Excel的数据整理功能,得到白花蛇舌草的有效成分与银屑病共同靶点,并制图说明;(2)利用Cytoscape 3.9.1软件,构建白花蛇舌草的有效成分、有效成分与银屑病共同靶点以及银屑病的网络图;(3)将共同靶基因导入STRING数据库(<https://string-db.org>),设定生物种类为“Homo sapiens”,可信度 >0.9 ,创建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络图,将构建的PPI网络图在线连接Cytoscape软件,以中介中心性、度中心性、局部平均连接度、接近中心性、特征向量中心性、网络拓扑特性均 $>$ 中位值进行关键靶点的筛选,并制作关键靶点的PPI网络图;(4)利用网络图的特性,节点越多,代表该成分或靶点为疾病治疗的核心有效成分或最佳的作用靶点^[13-14]。

1.5 基因本体(GO)功能富集分析与京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

在DAVID数据库(<https://david.ncifcrf.gov>)中导入白花蛇舌草与银屑病共同靶点,提取进行GO功能与KEGG通路分析的数据,利用P值进行升序排列,选取前10条GO功能和前30条KEGG通路,进行生物过程(BP)、分子功能(MF)、细胞组分(CC)分析以及KEGG通路富集分析^[15]。利用微生信网页工具(<http://www.bioinformatics.com.cn>)绘制GO功能柱形图、KEGG信号通道气泡图。

1.6 分子对接

利用PDB数据库(<https://www.rcsb.org>)查找关键靶点蛋白质结构,并储存为PDB格式文件^[16]。在分子对接平台(<https://www.dockeasy.cn/DockCompound>)中,将筛选出来的关键靶点蛋白与白花蛇舌草的核心有效成分进行分子对接,通过分子构象的结合键能类型和配体与靶蛋白的结合能分值进行结果解读。关于化合物与靶点酶的结合能,结合能 < -20.92 kJ/mol表示结合活性好,结合能 < -29.29 kJ/mol表示结合活性很强;关于分子构象的稳定情况由结合键能类型决定,其中氢键为最稳固的键能。

2 结果

2.1 白花蛇舌草的有效成分筛选

根据本研究制定的有效成分检索方式,初始检索得到37个,排除不满足筛选条件的有效成分后,最终得到白花蛇舌草的有效成分7个,包括槲皮素、 β -谷甾醇、豆甾醇和多孔甾醇等,见表1。

2.2 银屑病与白花蛇舌草的靶点收集

根据本研究制定的靶点检索方式,关于银屑病的靶点有5292个,关于白花蛇舌草的有效成分靶点有281个,关于银屑病与白花蛇舌草有效成分的共同靶点29个。关于有效成分槲皮素、 β -谷甾醇、豆甾醇、多孔甾醇与银屑病的共同关键

表 1 白花蛇舌草的有效成分

分子编号	英文名称	中文名称	OB/%	DL
MOL000098	quercetin	槲皮素	46.43	0.28
MOL000358	beta-sitosterol	β -谷甾醇	36.91	0.75
MOL000449	stigmasterol	豆甾醇	43.83	0.76
MOL001670	2-methoxy-3-methyl-9,10-anthraquinone	NULL	37.83	0.21
MOL001663	(4aS,6aR,6aS,6bR,8aR,10R,12aR,14bS)-10-hydroxy-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptamethyl-1,3,4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13,14b-tetradecahydronicene-4a-carboxylic acid	NULL	32.03	0.76
MOL001659	poriferasterol	多孔甾醇	43.83	0.76
MOL001646	2,3-dimethoxy-6-methanthraquinone	NULL	34.86	0.26

注：“NULL”为对应的有效成分无中文名称。

靶点有 19 个,其余 3 个有效成分 MOL001663、MOL001659、MOL001646 与银屑病无共同关键靶点。

2.3 银屑病-关键靶点-有效成分的网络构建与分析

利用 Cytosape 3.9.1 软件绘制白花蛇舌草有效成分-关键靶点-银屑病网络图,同时将 19 个关键靶点导入 STRING 数据库,构建 PPI 网络图,数据导入 Cytoscape 软件进行条件筛选,见图 1—2。由图 1 可知,MOL000358、MOL000098、MOL001659 和 MOL000449 分别代表 β -谷甾醇、槲皮素、多孔甾醇和豆甾醇,其中槲皮素的节点最多,所以槲皮素是白花蛇舌草治疗银屑病核心有效成分。由图 2 可知,得到 7 个核心靶点,分别为

γ 干扰素、髓过氧化物酶、血红素加氧酶 1、细胞间黏附分子 1、C 反应蛋白、CD40 配体、表皮生长因子受体 (EGFR),其中 EGFR 的节点最多,所以 EGFR 是白花蛇舌草与银屑病的核心靶点。

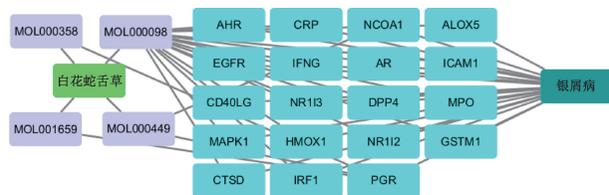
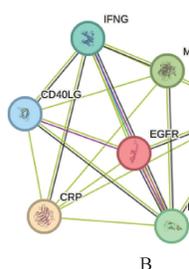
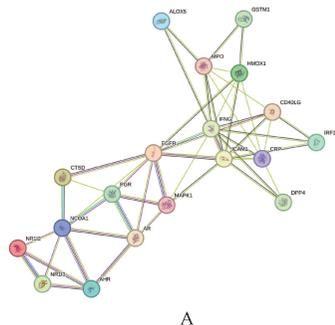


图 1 白花蛇舌草有效成分-关键靶点-银屑病网络图



A. 关键靶点;B. 核心靶点。

图 2 白花蛇舌草与银屑病的靶点 PPI 网络图

2.4 GO 与 KEGG 富集分析

将 19 个关键靶点录入 DAVID 数据库,导出 GO 富集的 BP、CC、MF 以及 KEGG 通道信号的数据,对整体的数据进行 P 值升序排列处理,整理出前 10 条 GO 富集和前 30 条 KEGG 信号通道,并利用网页工具制图,见图 3—4。BP 主要表达在 RNA 聚合酶 II 转录正向调控、DNA 模板转录正向调控、细胞对镉离子的反应等;CC 主要表达在染色质、细胞核、膜筏等;MF 主要表达在酶结合、雌激素受体活性、转录因子活性等,见图 3。KEGG 通路主要表达在化学致癌-受体激活信号通道、化学致癌-活性氧信号通道、雌激素信号通道等,见图 4。综上所述,槲皮素与银屑病的共同关键靶点主要信号通道是在化学致癌-受体上,主要作用方式是以酶结合调控 RNA 或 DNA 转录。

2.5 分子对接

对白花蛇舌草的核心有效成分槲皮素与银屑病共同的核心靶点酶——EGFR 酪氨酸激酶进行分子对接。结果显示,槲皮素与 EGFR 酪氨酸激酶的结合能为 -34.73 kJ/mol ($< -29.29 \text{ kJ/mol}$),说明二者的结合活性很强,发生作用可能性越大;从分子构象可见,配体与靶点酶均可通过氢键发挥

较强结合能力,见图 5。

3 讨论

本研究对白花蛇舌草治疗银屑病进行网络药理学分析和分子对接后,预测白花蛇舌的化学成分——槲皮素可以与 EGFR 酪氨酸激酶稳定结合,从而改变酶的活性功能。其中白花蛇舌草治疗银屑病的核心成分是槲皮素,槲皮素为黄酮

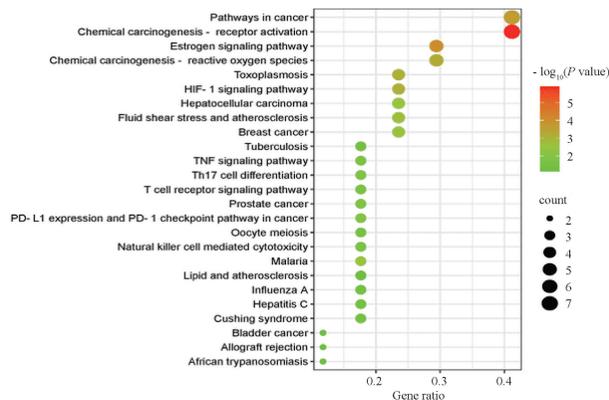


图 3 前 10 条 GO 功能富集结果

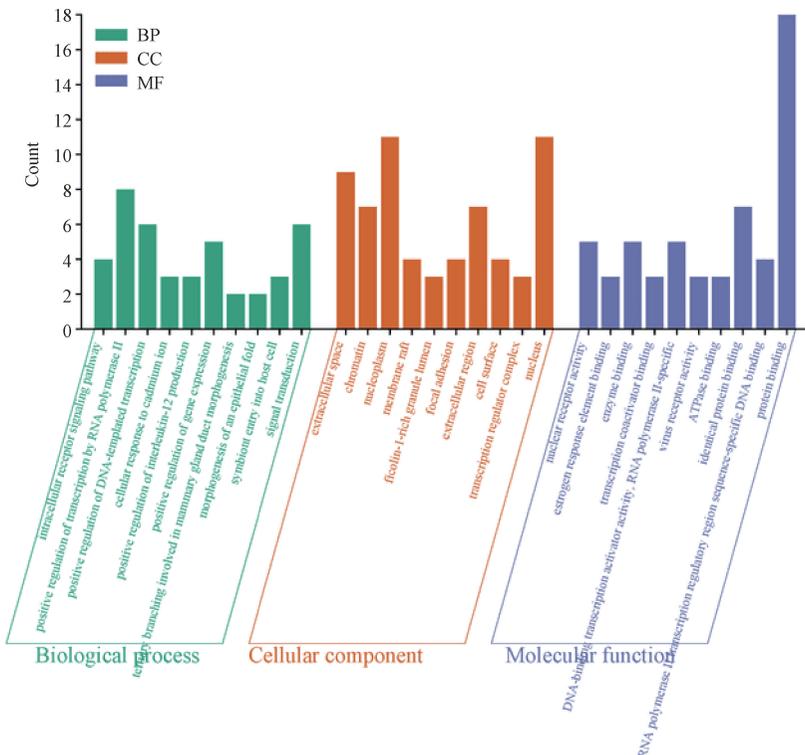


图4 前30条KEGG信号通路富集结果

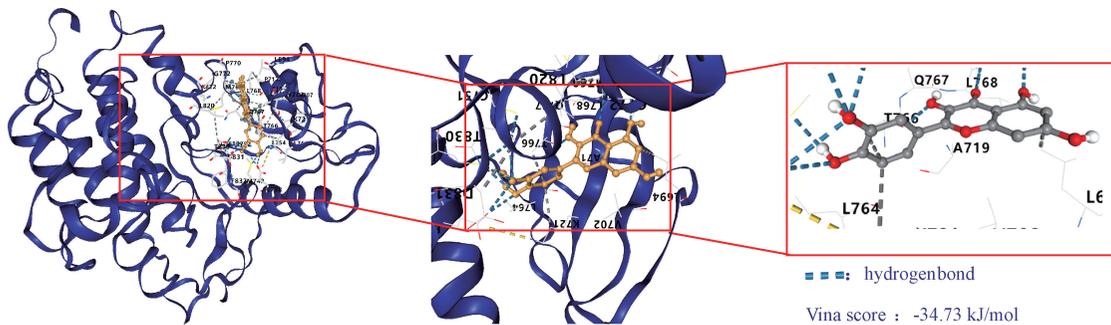


图5 槲皮素与EGFR酪氨酸激酶分子对接模型

类化合物,关于槲皮素的药理学研究,目前研究领域主要以抗肿瘤为主,如肺癌、胃癌、结肠癌及乳腺癌等^[17-21];同时,在高血压、高脂血症以及糖尿病的研究中,也凸显出槲皮素的降压、降血脂以及降血糖作用^[22-24]。槲皮素的体外实验研究发现,其可显著减少恶性肿瘤细胞中表皮生长因子(EGF)的表达,EGF的表达减少程度与槲皮素浓度呈正相关^[25-26]。因此,预测槲皮素具有类似EGFR酪氨酸激酶抑制剂的药理作用。

刘瑞风等^[27]检测了银屑病患者活动期皮损处的EGF表达情况,发现皮损处有大量EGF表达;郭静等^[28]利用免疫组化技术检测进行期寻常型银屑病患者和健康人群EGF的表达情况并进行数据比较,提出高水平的EGF表达与银屑病的严重程度呈正相关。有学者认为,EGFR酪氨酸激酶抑制剂用于抗肿瘤,会引起严重的皮肤不良反应,所以不利于患有慢性皮肤病的肿瘤患者^[29]。然而,有临床案例报道,晚期结肠癌伴有长期寻常型银屑病的患者,接受抗

EGFR抗体单药治疗后,皮肤损伤显著消退,并且在治疗期间持续改善^[30];用于治疗肺癌的EGFR酪氨酸激酶抑制剂改善了银屑病所致皮损^[31];Trivin等^[32]报告了西妥昔单抗与5-氟尿嘧啶/叶酸联合治疗转移性结肠癌后患者银屑病的皮损消退,虽然该报告不能消除5-氟尿嘧啶的可能影响,但后来Neyns等^[33]报告了西妥昔单抗单药治疗转移性结肠癌期间患者银屑病的皮损显著改善。基于以上资料和临床案例,本研究认为,可通过减少EGF的表达实现活动期寻常型银屑病的治理。

综上所述,本研究预测白花蛇舌草治疗活动期寻常型银屑病的作用机制与槲皮素和EGFR酪氨酸激酶结合抑制了酶活性有关,具有一定的可行性。本研究的优点在于利用网络药理学和分子对接技术寻找到白花蛇舌草治疗银屑病的核心成分和能与之稳固结合的靶点酶——EGFR酪氨酸激酶,并通过查阅相关临床资料和体内外研究证实槲皮素的药理作用,所以预测白花蛇舌草可以通过抑制EGFR酪氨酸激酶活性,减少EGF

的表达,适合活动期寻常型银屑病的治疗。目前,国内市场已有白花蛇舌草注射液,其药品说明书中的适应证未提及银屑病,本研究为该药后续的临床研究提供了新方向。然而,本研究的不足在于没有进行动物实验或者临床试验分析,为进一步论证本研究观点,后续还需进行大量的研究,以便为临床治疗银屑病提供强有力的证据。

参考文献

[1] GRIFFITHS C E M, ARMSTRONG A W, GUDJONSSON J E, et al. Psoriasis[J]. Lancet, 2021, 397(10281): 1301-1315.

[2] ZHU Q, ZHAO L N, DING H N, et al. Interleukins and psoriasis[J]. J Cutan Med Surg, 2024, 28(2): NP19-NP35.

[3] XU X F, PRENS E, FLORENCIA E, et al. Interleukin-17a drives IL-19 and IL-24 expression in skin stromal cells regulating keratinocyte proliferation[J]. Front Immunol, 2021, 12: 719562.

[4] NUMASAKI M, TSUKAMOTO H, TOMIOKA Y, et al. A heterodimeric cytokine, consisting of IL-17A and IL-17F, promotes migration and capillary-like tube formation of human vascular endothelial cells[J]. Tohoku J Exp Med, 2016, 240(1): 47-56.

[5] MUSCHAWECKH A, PETERMANN F, KORN T. IL-1 β and IL-23 promote extrathymic commitment of CD27⁺CD122⁻ γ δ T cells to γ δ T17 cells[J]. J Immunol, 2017, 199(8): 2668-2679.

[6] LI Y M, GOLDEN J B, CAMHI M I, et al. Protection from psoriasis-related thrombosis after inhibition of IL-23 or IL-17A[J]. J Invest Dermatol, 2018, 138(2): 310-315.

[7] 张祎, 谢志军, 高燕, 等. 全国名中医治疗系统性红斑狼疮治法和用药特点探析[J]. 新中医, 2020, 52(24): 5-8.

[8] 周国威, 陈雨荟, 夏平, 等. 基于网络药理学探讨狼疮静中药颗粒治疗系统性红斑狼疮的作用机制[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(10): 122-127, 后插 29-后插 30.

[9] 杨科朋, 王新昌, 高祥福, 等. 解毒祛瘀滋阴方对系统性红斑狼疮狼疮活动的影响作用及机制探讨[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(4): 176-179.

[10] LI Y, DING T, CHEN J, et al. The protective capability of *Hedyotis diffusa* Willd on lupus nephritis by attenuating the IL-17 expression in MRL/lpr mice [J]. Front Immunol, 2022, 13: 943827.

[11] 沈乐乐, 席建元, 孙立新, 等. 基于网络药理学及分子对接技术分析“半边莲-白花蛇舌草”药对治疗银屑病的作用机制[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(12): 2136-2145.

[12] ZHANG W J, HUAI Y, MIAO Z P, et al. Systems pharmacology for investigation of the mechanisms of action of traditional Chinese medicine in drug discovery[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 743.

[13] SZKLARCZYK D, KIRSCH R, KOUTROULI M, et al. The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest [J]. Nucleic Acids Res, 2023, 51(D1): D638-D646.

[14] 吴磊宏, 王毅, 范晓辉. 网络药理学技术工具:网络可视化及网络分析[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(21): 2923-2925.

[15] SHERMAN B T, HAO M, QIU J, et al. David: a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update)[J]. Nucleic Acids Res, 2022, 50(W1): W216-

W221.

[16] LIU Z H, LI Y, HAN L, et al. PDB-wide collection of binding data: current status of the PDBbind database[J]. Bioinformatics, 2015, 31(3): 405-412.

[17] NGUYEN N H. A protocol for flavonols, kaempferol and quercetin, staining in plant root Tips[J]. Bio Protoc, 2020, 10(19): e3781.

[18] 赵欣, 张健. 槲皮素抑制肺癌肿瘤细胞的生长和转移的机制[J]. 中南大学学报(医学版), 2015, 40(6): 592-597.

[19] HAGHI A, AZIMI H, RAHIMI R. A comprehensive review on pharmacotherapeutics of three phytochemicals, curcumin, quercetin, and allicin, in the treatment of gastric cancer [J]. J Gastrointest Cancer, 2017, 48(4): 314-320.

[20] AHMED H H, AGLAN H A, ZAAZAA A M, et al. Quercetin confers tumoricidal activity through multipathway mechanisms in a N-methylnitrosourea rat model of colon cancer [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016, 17(11): 4991-4998.

[21] SAFI A, HEIDARIAN E, AHMADI R. Quercetin synergistically enhances the anticancer efficacy of docetaxel through induction of apoptosis and modulation of PI3K/AKT, MAPK/ERK, and JAK/STAT3 signaling pathways in MDA-MB-231 breast cancer cell line [J]. Int J Mol Cell Med, 2021, 10(1): 11-22.

[22] OZAROWSKI M, MIKOŁAJCZAK P Ł, KUJAWSKI R, et al. Pharmacological effect of quercetin in hypertension and its potential application in pregnancy-induced hypertension; review of *in vitro*, *in vivo*, and clinical studies[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 7421489.

[23] WANG T T, LIU L, DENG J, et al. Analysis of the mechanism of action of quercetin in the treatment of hyperlipidemia based on metabolomics and intestinal flora[J]. Food Funct, 2023, 14(4): 2112-2127.

[24] HOSSEIN A, FIROUZEH G, ZEINAB K, et al. Quercetin prevents kidney against diabetes mellitus (type 1) in rats by inhibiting TGF- β /apelin gene expression[J]. Mol Biol Rep, 2024, 51(1): 677.

[25] HUANG D Y, DAI Z R, LI W M, et al. Inhibition of EGF expression and NF- κ B activity by treatment with quercetin leads to suppression of angiogenesis in nasopharyngeal carcinoma[J]. Saudi J Biol Sci, 2018, 25(4): 826-831.

[26] 宋黎明, 王国栋, 王慧萍, 等. 2-甲氧雌二醇与槲皮素体外联合抗前列腺癌的作用[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(2): 95-99.

[27] 刘瑞凤, 杨元文, 赵新程, 等. 银屑病患者皮损间充质干细胞分泌表皮生长因子、干细胞因子、碱性成纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子水平检测[J]. 中国免疫学杂志, 2013, 29(10): 1046-1049, 1063.

[28] 郭静, 郝雁杰, 张伟, 等. 寻常型进行期银屑病皮损中 VEGF、EGFR 的表达及其与 PASI 指数的相关性研究[J]. 皮肤病与性病, 2013, 35(1): 7-10, 17.

[29] EHMANN L M, RUZICKA T, WOLLENBERG A. Cutaneous side-effects of EGFR inhibitors and their management[J]. Skin Therapy Lett, 2011, 16(1): 1-3.

(下转第 572 页)