

病毒——爱滋病的研究重新激发了对宿敌的兴趣

VIRUSES—AIDS RESEARCH SPURS NEW INTEREST IN SOME ANCIENT ENEMIES

克劳迪娅·沃利斯

爱滋病病毒很微小,其大小只有一个大头针尖的1/16 000。它由双层蛋白质包膜包裹着一条作为遗传分子的单链核糖核酸(RNA)所组成,通过性接触进入感染者的血流。爱滋病毒的侵入,引起机体的警觉。一种叫作巨噬细胞的大细胞(机体免疫系统的侦察兵),在察觉到这个小小的异物存在后,立即发生反应,动员细胞产生抗体来对付爱滋病毒的威胁。

爱滋病病毒进入血流后,对多种类型的细胞完全置之不理,它躲开迅速增加的防卫者后,就定居在免疫系统中它的合作者——T辅助细胞之内。在T细胞的表面,爱滋病病毒找到了一种和它的一层蛋白质包膜接合得很紧密的病毒受体,就像一把钥匙插在锁中那样。然后,病毒穿入细胞膜,脱掉蛋白质外衣,半小时后核糖核酸的单链和它所携带的酶就浮动在细胞胞浆中。

由此,即发生了一种转变,即裸露的爱滋病病毒借助于酶的帮助将它的RNA转变为生命的主脑分子双链DNA。DNA穿入细胞核,插入染色体,部分地接管细胞机器,并指导细胞产生更多的爱滋病病毒。细胞释放大量新的病毒,这些新产生的病毒再侵染其他T辅助细胞和巨噬细胞,而细胞则因外源产物而肿胀以至死亡。免疫系统失去众多的维持生命所必需的同细胞后,已不能再指挥抗感染的战斗了。一个条件致病菌的宿主,通常是依靠健康的免疫系统使机体避免疾病的袭击的。爱滋病患者由于病毒的袭击,体质渐弱,有时,在初始症状的数月内就死亡,但大多数是在数年后死亡。截至上周,美国已有15 000人死于爱滋病,有11 500名有症状的患者正在受到死亡威胁,另有100~200万人带有爱滋病病毒,他们说不定什

么时候就会全部倒毙。

病毒这个词来自拉丁语,意为粘液,恶臭,毒物。这些含意不仅对爱滋病病毒是恰当的,对那些距现代人类出现在地球上很早以前就曾使动物、植物遭受浩劫的多种多样的病毒也是恰当的。现今爱滋病的流行对我们是一个严重的警告,它提醒我们,这些极微小的、奇异的生物将成为人类的死敌。科学家们警告说,接连不断的病毒的威胁,即将到来的流感流行季节,将比以前更具有危险性,这些微小的敌人将造成全人类的灾难。

除了引起爱滋病和流感外,病毒还是天花、黄热病和小儿麻痹症的病因。病毒还是许多青少年时代所常发生的鸡痘、麻疹、风疹、感冒、胃肠炎、疱疹、带状疱疹、疣和传染性单核细胞增多症的病因。病毒至少是人类一种恶性肿瘤的病因,并且怀疑它和人类另外几种恶性肿瘤有密切的关系。最近美国国立癌症研究所的盖洛(Gallo)博士宣布,他和他的研究小组分离出一种新的病毒,这种病毒可能是一种淋巴瘤的病因,并在成人慢性疲惫症的发病中起作用。杰出的病毒学家哈兹尔廷(Haseltine)博士说至少有25%的人类肿瘤是由病毒引起的。病毒甚至诡计多端地使免疫系统向自身组织进攻,从而引起所谓的“自家免疫性疾病”。

尽管病毒对人类如此具有敌意并造成损害,但他们在进化中的作用也是很重要的,甚至也许是关键性的。现代分子生物学家,像重组DNA技术那样,正在研究病毒工程。病毒将可能造福于人类而不是毁灭人类。

病毒的有害基因去除后,即可用来制备安全而有效的疫苗。科学家们希望在今后数年内能得

到国家的批准,开始推行基因治疗。他们的目标是利用病毒作为载体,将健康的基因携带至遗传性疾病患者的染色体上,使他们得到治疗。

人类早就熟知病毒所造成的损害,但是很长时间以来并不认识病毒本身。拉姆塞斯V(Ramses V)木乃伊脸上的乾脓痂证实3 000年前这个非凡的埃及人死于天花。16世纪时,西班牙征服者可能是无意中利用病毒进行了一种原始形式的细菌战。他们从欧洲把天花患者使用过的毛毯提供给他们想要杀害的阿兹台克人和印加人。17世纪病毒曾在荷兰间接引起了一场财政危机。由于病毒感染了郁金香的球茎,产生了引人入胜、花色鲜艳的郁金香变种。结果使政府无法控制由此产生的危及国民经济的投机生意。

虽然,当时所有上述传染病的病因仍然是个难解的谜,但第一种安全有效的抗病毒性疾病的疫苗在18世纪就由一名英国乡村医生爱德华金纳(Edward Jenner)制成了。金纳注意到患牛痘(一种轻型的与天花相类似的疾病)的农夫不再患致命的天花。1798年,他将一名患牛痘的挤奶妇人的伤口液体接种在一名男孩身上,后来证明这个男孩产生了对天花的免疫力。

直到19世纪晚期“细菌学的黄金时代”,科学家们才开始猜想可能存在着某种比用显微镜观察到的细菌还要小得多的传染性因子。

将污染有传染性因子的液体,用能阻止最小的细菌通过的滤器过滤,虽然这种滤液仍能在植物和试验动物中引起感染,但在显微镜下却观察不到这种致病的“可过滤因子”。随后科学家们希望这些因子能在有培养基的培养皿上长成集落,以便可用肉眼观察。但这些因子与细菌不同,并未在培养皿上生长。因此像腮腺炎、天花、黄热病、狂犬病和登革热等疾病的病因仍是一个谜。

第一次世界大战期间,发现了病毒存在的线索。一名英国和一名法国科学家分别注意到他们在实验室培养的细菌中出现了一些透明的圆点,取出圆点接种在其他细菌菌落时,很快又出现了同样的透明圆点。法国的细菌学家费利克斯·德·赫莱(Félix d' Hérelle)当时指出“引起透明圆点的是一种看不见的,可过滤器的病毒,它寄生在细菌中”。科学家把它命名为“细菌噬菌体”。

在20世纪20年代,虽然已经证实了病毒的一些性状,但还没有一个人观察到病毒,平均说来,病毒大小只是细菌的1/10~1/100,比可见光的波长小的多。因此使用普通光学显微镜观察不到病毒。1931年德国物理学家厄恩斯特·腊斯卡(Ernst Ruska)发明了电子显微镜,突破了光学

的障碍,他因此获得当年的诺贝尔奖金。这种新的仪器和X线晶体衍射技术(X线被分解后通过结晶的病毒颗粒,揭示它的分子结构)相结合,使人们看到了使人大吃一惊的这个奇异的微小生物世界。

有一些病毒(如引起感冒的病毒),看起来像足球:表面覆盖着凹凸不平的小三角形平面。其他病毒,特别是较大的细菌噬菌体,则像登月舱。流感病毒看起来像古罗马权杖的头,带有伸向各个方向的刺突;疱疹病毒是球形的,和爱滋病毒很相像。不管病毒的形态如何,但他们有共同的特点。他们是生物学界最小的模式,简单地由遗传物质核心——DNA或RNA分子——和保护性蛋白质包膜所组成(大多数病毒有两层外衣,外层由另一种蛋白质或是蛋白质和与细胞膜的脂肪相类似的脂质所组成)。美国国立卫生研究院的斯特劳斯(Straus)博士说:病毒里面没有废物,每种成分都有存在的理由,是一个很了不起的小结构。

与其他已知的生物完全不同,病毒介于有生命和无生命之间,虽然它由蛋白质和遗传物质所组成,但它没有所有有生命的物种所具备的细胞结构。病毒不能也不需要代谢营养物质,没有宿主的帮助它就不能生长和繁殖。美国麻省剑桥Whitehead研究所所长巴尔蒂莫尔(Baltimore)说:病毒是最极端的寄生物种。美国明尼苏达大学、人类遗传学研究所所长安东尼·法拉斯(Anthony Faras)强调说,病毒极度依赖它的宿主,“若将病毒放在试管中,它就什么也干不了,甚至不能复制他自己”。

为了克服它的短缺,病毒必须征用其宿主制造蛋白质的设备和能源工厂。病毒采用遗传学的方法,不是将他的基因组插入宿主细胞DNA中(爱滋病病毒即是如此),就是在宿主细胞核或胞浆中建立一个游离的控制中心。一旦被激活,病毒的基因组即命令细胞开始产生更多的病毒,这些新病毒是原有病毒的复制品。

一般说来,病毒在选择宿主时是有特异性的,虽然有些病毒(如狂犬病毒和流感病毒),既能感染动物也能感染人类,但它们所偏爱的不是某一物种,而是某一物种中有限的几种细胞类型。哈佛大学微生物学和分子遗传学系主任菲尔兹(Fields)博士说:爱滋病病毒通常感染T细胞;小儿麻痹病毒感染脊髓中神经细胞的某些亚群;肝炎病毒则感染肝脏。直到最近,病毒的这种鉴别能力还在使科研人员迷惑不解。狂犬病毒通过狗咬伤大腿进入肌肉组织后,它是怎样知道沿着神经去找到脑内它所偏爱的那种细胞并感染它呢?答案在于病毒和靶细胞的形状。狂犬病毒的包膜上

带有一种蛋白质,它的形状与脑细胞上的另一种蛋白质(或叫作受体)可以精确地啮合,正像爱滋病病毒的表面蛋白与T辅助细胞受体那样嵌合在一起。

大自然并没有给病毒提供方便的停泊点,这些停泊点原是激素和其他对细胞运转至关重要的物质的受体。病毒具有独特的天才,它们能发生变异,并逐渐进展使它的蛋白质形状适宜停泊在细胞受体上。一旦病毒吸附在细胞上,它就像一个来访者那样进入细胞。哈佛大学生化专家斯蒂芬·哈里森(Stephen Harrison)以赞赏的口吻说:这真是一个有趣的事!病毒进入了细胞!病毒的基因组像倒垃圾一样倾倒在胞浆中!在典型的急性感染过程中,如普通感冒或流感,病毒基因直接开始工作,产生蛋白质,最后接管细胞机器并制造新的病毒。

机体对急性病毒性感染的反应是立即的,就像救火一样。感染初期,机体即发出警报,命令免疫系统拿出防御武器。首先,自然杀伤细胞和巨噬细胞赶到出事现场,吞噬掉感染的细胞。一周后,如果这第一道防线失败了,未能控制感染,则免疫系统拿出了导弹,即抗体,它是由T辅助细胞下令由B细胞生产的。这些抗体是专门为某种抗原而设计的,它们破坏敌人或者使之成为无害。

虽然像流感这样的急性传染病,每年致数以千计的人于死命,但实际上,绝大多数的人都击败了这些微小的侵略者。许多典型的症状如发烧、寒战、荨麻疹及局部肿胀等,主要不是由于病毒而是由于免疫系统的反应所致。当机体一旦产生了针对某一病毒的可产生抗体的B细胞后,这种免疫力通常可持续数十年甚至终身。那么为什么人们能反复地患感冒呢?科学家解释说,原因之一是感冒可由数以百计的病毒株(它们大多数属于鼻病毒组)中之一株引起,当人们感染了一株机体免疫系统以前未曾遇到的病毒株时,就患一种新的感冒。

另外一些病毒的感染过程是较长的,称为潜伏感染。病毒基因躲藏起来,直至终身,这期间只是间断性地被激活,例如疱疹病毒(HSV)。HSV-2型病毒通常引起生殖器的损害,而HSV-1型病毒引起嘴角的疱疹。在多数情况下,这些疾患由于免疫系统的反击,是可以痊愈的。

潜伏的疱疹病毒,隐匿在神经中心,或是神经节处。在那里,它们很安静,70个基因只有5~10个有表示,因此免疫系统察觉不到它们。有时,由于受压抑、疲倦、性行为甚至日晒或其它不明原因,免疫系统不再使冬眠的病毒处于抑制状态,它们便觉醒、繁殖、向表皮发展。芝加哥大学的著名

疱疹病毒学家罗伊兹曼(Roizman)说:只要病毒潜伏在神经节处,它便处于自我保护状态,所以疱疹病毒患者没有完全治愈的。

潜伏是疱疹病毒科所有成员的属性。引起鸡痘的带状疱疹病毒,隐藏在药物和抗体达不到的神经细胞中。感染后多年,通常是人到中年或老年后,病毒就悄悄溜出来,引起有剧痛的腰部带状疱疹。EB病毒(疱疹病毒科的另一成员)是传染性单核细胞增多症的病因,也具有相似的属性,但它隐匿之处不是神经细胞而是B细胞,即制造抗病毒抗体的那种细胞。

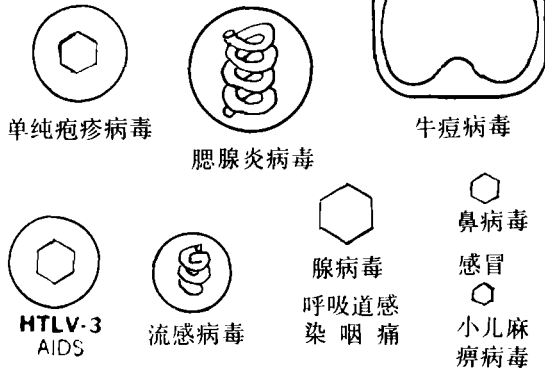
与潜伏的疱疹病毒相反,持续感染的乙肝病毒,可以在肝脏中保持几十年,同时不断的进行繁殖。那些婴儿时期就感染了乙肝病毒的,常常成为终身携带者(例如,在中国,东南亚和非洲的新生儿感染)。美国费城福克斯·蔡斯(Fox Chase)肿瘤中心的杰西·萨默斯(Jesse Summers)说:“在相当一段时间内,病毒并不造成损害,但是,20~30年后,就发展成慢性肝病”。引起疣的乳头瘤状病毒,也能永久性地居住在机体内,在皮肤细胞中等待良机。

一些DNA病毒巧妙的将它们遗传物质插入宿主细胞DNA中,由此逃脱了免疫系统的监视。逆转录病毒,必须先用它的逆转录酶将RNA逆转录为DNA分子后才能插入细胞DNA中,再命令细胞机器生产更多的逆转录病毒。或者,病毒潜伏起来,等待时机。戴维·巴尔蒂莫尔(David Baltimore)因发现逆转录酶,与他人分享了诺贝尔奖金,他说:病毒发现细胞DNA是它最好的隐避场所。

许多慢性病毒与肿瘤有关。美国加州大学R·帕尔默·比斯利(R·Palmer Beasley)博士于1975~1978年在台湾的研究发现,慢性乙肝病毒感染和第三世界主要死因肝癌间有密切的关联。比斯利说:乙肝病毒感染者得肝癌的危险性比正常人大100倍,这还是比较保守的估计。EB病毒与两种恶性肿瘤有关。在中非和新几内亚,与一种儿童的免疫细胞的肿瘤巴基特淋巴瘤有关;在中国南部,此病毒与鼻咽癌的发生有关,这是一种鼻咽部的恶性肿瘤,每年有50 000多人为此而痛苦。早已知道逆转录病毒可引起从小鼠到鸡等多种动物的肿瘤。1980年美国的盖洛博士和他的同事与日本一个研究组同时首次证明逆转录病毒可引起人类的肿瘤。这名“罪犯”现名人类嗜T淋巴细胞病毒1型(HTLV-1),它引起一种很少见的、病程很急的成人白血病,此病主要发生在日本南部岛屿、中非和加勒比。

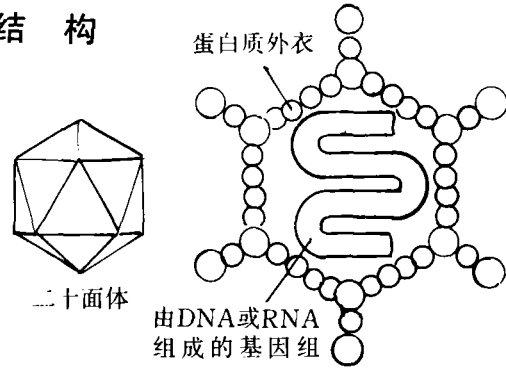
最近的研究工作还证明了乳头状瘤病毒

变种



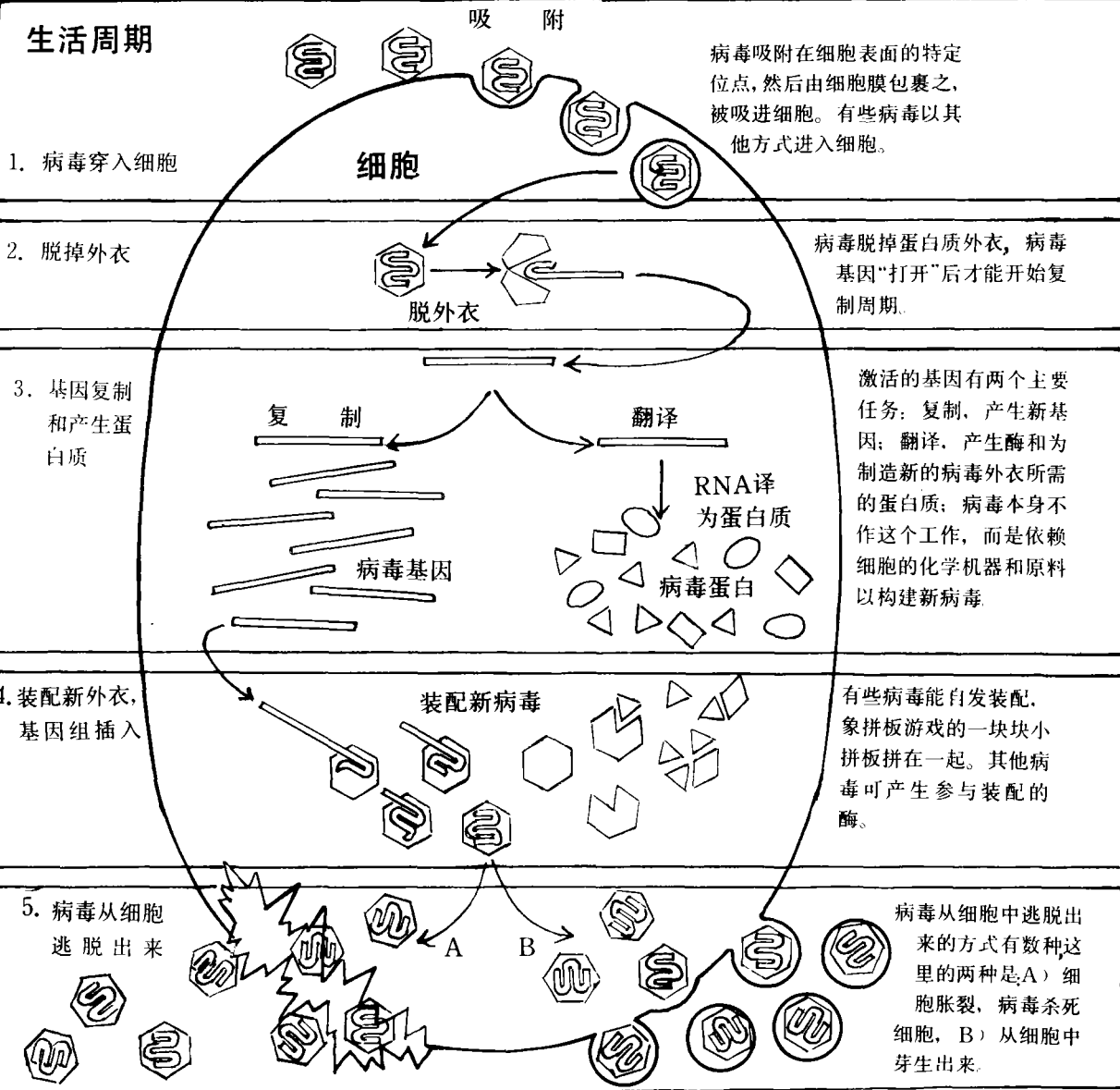
500nm
按此比例人的头发截面宽则为25英尺

结构



病毒由少数基因(DNA或RNA)及保活性蛋白质外衣组成。许多小病毒的形状是一个二十面体,由20个小三角形平面组成。有刺突从表面伸出,帮助病毒识别并吸附在细胞上。

生活周期



(HPV)和宫颈癌间的关系。在美国每年大约有15000名妇女患此病。乳头状瘤病毒科是个很大的科,包括46种型别,可以引起各种各样的疣,如足趾部的疣(HPV-1型和4型)、咽喉部的肿物(HPV-11)以及一种多发生在屠夫和肉食买卖人手上的奇异的疣状疹(HPV-7)。至今,有六个能引起生殖系统良性疾病的型别也与恶性肿瘤有关。联邦德国海德堡肿瘤研究中心的哈拉尔德·兹厄豪森(Harald Zur Hausen)博士说:“至少80%的宫颈癌与乳头状瘤病毒有关。”

感染了以上几种病毒并不意味着一定能得肿瘤。M.I.T.的生物学家南希·霍普金斯(Nancy Hopkins)解释说:“肿瘤是由于DNA受到许多损伤而产生的,病毒只是其中一种损伤,它参与发动癌变过程。”从病毒感染到发生肿瘤,需要一段相当长的时间。一个乙肝病毒携带者从最初感染到肿瘤发生这段时间通常需要30~50年。兹厄豪森认为需要这么长时间产生肿瘤,这一事实提示我们,除了病毒感染外,尚需其他因素才能导致肿瘤产生。

人们提出了乳头状瘤病毒感染和宫颈癌之间的关系的若干其他因素,或称辅助因子,它们是吸烟(增加危险性4倍)、不良卫生习惯和疱疹病毒2型合并感染。疾病控制中心卡洛斯·洛珀(Carlos Lopez)博士说:“这两种病毒一个可能是教唆者,另一个是发难者。”

越来越多的证据证明,在病毒感染后免疫系统的崩溃或减弱,将在产生肿瘤或慢性疾病的过程中起重要作用。例如,器官移植病人,他们的免疫系统由于使用抗排斥药物而受到抑制,患病毒相关性肿瘤的危险性将大大增加。斯坦福医学院的托马斯·梅里甘(Thomas Merigan)博士说:“病毒与免疫有密切的关系。假若人们的免疫力由于这种或那种原因而有点缺陷的话,则更易患进行性疾病。”

爱滋病可能就是如此。一个很难解释的谜是为什么在众多的感染了爱滋病病毒的人中只有一小部分人得爱滋病,而另一些病毒携带者甚至数年之后仍然健康。美国加州大学爱滋病研究者杰伊·利维(Jay Levy)博士认为,其他感染、使用毒品、营养不良、压抑和睡眠不足等任何一种因素都能使免疫系统减弱,他说:“假若免疫系统不是受这些因素牵连的话,我相信它将能战胜并驱逐病毒而不致发病。”

其他学者对此尚有怀疑。他们指出,大多数爱滋病患者能产生抗体,但抗体似乎不能控制病情的发展。对此有几种解释:

1 病毒躲藏在细胞中,因此不能被抗体查

出。病毒还通过细胞融合的方式从一个细胞传递给另一细胞,不需经过血流。明尼苏达大学的微生物学家阿什利·哈泽(Aahley Haase)说:“因此,血流中纵然有抗体存在,也不能控制感染。”

2 血液中病毒量很少,使病毒抗体难于中靶(这也解释了爱滋病只有通过密切接触才能传染的原因)。

3 爱滋病病毒的繁殖和变异比其他病毒要快的多,它的表面抗原结构,即包膜上的蛋白质标志,经常改变,当免疫系统产生了针对某一抗原的抗体时,这个抗原已经改变以致不能被抗体所识别。

4 美国费城威斯塔(Wistar)研究所免疫学专家伊莱恩·德·弗雷塔斯(Elaine De Freitas)认为,病毒在辅助T细胞和巨噬细胞中繁殖起来,而“就是这种细胞是用来消灭病毒的”,这就是它的“最后的武器”。

病毒甚至与几种自家免疫性疾病如胰岛素依赖的糖尿病、风湿性关节炎和多发性硬化病有关。这些疾病患者的免疫系统紊乱,将自身组织当作外来侵略者。病毒怎么可能激怒免疫系统使之侵犯自身机体呢?美国圣地亚哥加利福尼亚大学免疫病毒学家罗伯特·富吉内米(Robert Fujinami)可能已经找到了答案。

富吉内米一直在研究一种叫作“急性感染后脑脊髓炎”的自家免疫性疾病,在1 000个麻疹患儿中大约有一名合并此症。像MS(多发性硬化病)那样,这是一种髓鞘质退化性疾病(髓鞘质包裹在中枢神经系统的神经纤维外面,以加速神经信号的传递)。这种疾病发生于麻疹病毒完全消失后10~14天。富吉内米发现,麻疹病毒部分的蛋白质与髓鞘质的基本蛋白质非常相似,这叫作“分子模拟”。因此他认为,当机体对病毒作出免疫反应时,可以想像得出,这个反应也能破坏中枢神经系统。

一些科学家相信,尚未被发现的“慢性病毒”是一些神经性疾病(如库鲁病(Kuru)、克罗伊茨费尔特——雅各布病(Creutzfeldt-Jakob)和阿兹海默(Alzheimer)氏病)的病因。但是由于这些病毒尚未分离出来,也因为这些疾病的特殊性质,一些研究工作者怀疑一种神秘而不可思议的、完全不同的传染性因子可能与这些疾病的发病有关。

病毒并不总是带来坏消息。它除了能致病外,它对人类的贡献可能比奇异的郁金香变种还多。一些科学家认为,这个无处不在的小生物对进化可能有重要的甚至是有益的影响。他们提出,借助于在染色体中重排DNA,借助于将基因

从一个物种转移到另一个物种,病毒不仅能帮助他们存活,而且能把帮助他们战胜竞争者的属性赋予动物和植物。

医务工作者希望在对病毒的作战中,不久将会有有一个强有力的同盟者:病毒遗传工程疫苗。美国国立卫生研究院伯纳德·莫斯(Bernard Moss)博士,正在用重组DNA技术,将牛痘病毒制成多价疫苗。他计划将8~10种具有危险性的病毒的抗原编码基因插入减毒的活牛痘病毒DNA中。这种工程化的牛痘苗可以产生病毒抗原,但无致病性。一旦接种这种重组的牛痘苗就会刺激免疫系统产生能抵抗上述8~10种具有危险性病毒感染的抵抗力。

另一种更具戏剧性的发展是,很多的科学家正在研究利用病毒对遗传病患者进行基因治疗的技术。利用重组DNA技术,他们计划用除去有害基因的方法使逆转录病毒无害化,再将遗传病患者所缺少的或是不起作用的基因赋予病毒,逆转录病毒将作为载体导入人类相应的细胞中并将健康的基因准确地插入细胞DNA中。

基因治疗首选的病例应是由单基因缺失引起的危及生命的遗传病。如 β -地中海贫血病(这是

一种严重的贫血病)和另外三种罕见病,都是由于缺失一种指令产生简单的生命蛋白质的基因所引起。

怀特黑德(Whitehead)研究所的理查德·马利根(Richard Mulligan)一直在小鼠身上进行基因治疗的研究,虽然在哺乳动物体上的试验进展很慢,但他是乐观的。他说:“我们有可有效转移基因的逆转录病毒载体。我们能安全地感染适宜的细胞。”但是他承认,他还不能诱导基因“打开”并指令细胞产生所缺失的蛋白质。

马利根希望这样来解决这问题:将编码蛋白的基因与一小段DNA相连,作为一个开关或启动子,然后再植入逆转录病毒。他说他希望二三个月后能有一些令人鼓舞的结果。

尽管病毒具有极为明显的潜在的益处,但已充分证明它有更大的害处,如天花、黄热病、狂犬病、小儿麻痹症,再加上现在的流行性爱滋病。戴维·巴尔蒂莫尔断言说:“将所有的病毒从世界上清除掉,不会使这个世界变得更坏。”

(李以莞译)

(上接72页)极场,其轴与天王星自转轴成出乎意料的 60° 大角,并且偏离天王星中心 $0.3R_U$ 。它的偶极矩为 0.23 高斯 R_U^3 ,表明表面磁场强度为 $0.1\sim 1.1$ 高斯。根据场强以及偏移的情况推断,这个偶极场是由于处在中等深度的水可能在足够压力下形成电导体而产生的。设想的从内部产生的磁场的旋转周期,由它的无线电发射确定为 17.24 ± 0.01 小时。

入射的太阳风使磁偶极场变形,从而使它造成一个类似于地球磁场的磁结构,磁尾在天王星后面的 $67R_U$ 处,其半径为 $42R_U$,并有一厚度为 $10R_U$ 左右的等离子罩。由于天王星的自转轴在天王星年的这个时候基本上是指向太阳的,因此磁尾以与天王星相同的周期,绕背阳线旋转。

天王星也有无线电发射,但低于土星的平均功率,因此只有靠近天王星时才能检测到。天王星的无线电发射是左偏振的,当磁N极处于黑暗面、其顶部指向飞船时,功率为极值。在向阳面观

测时,峰频为60千赫;黑暗一面的无线电发射频率扩展到800千赫。由此推断,等离子体层的密度的巨大的昼夜间的不平衡也许影响着无线电波的传播。

结论

“旅行者”2号的飞行,获得了大量有关太阳系外行星的新信息。这些巨大的行星都有自己的卫星族,与太阳系一些较小的内行星——水星、金星、地球、火星,完全不同。最大的外行星——木星,其大小几乎足以成为第二个太阳。这些行星的卫星,有一个令人迷惑的特征序列,从木星的I。的火山活动到天卫五的奇特地质。

“旅行者”发回的新信息需要科学家们研究许多年,只有对此进行完全分析之后,我们对太阳系才会有更清楚的了解。

(宋义荣译)