

3.2 血清生化指标改变

模型组大鼠血清 FT3、FT4 和 rT3 与空白对照组相比显著降低($P<0.01$), 黄连组和胆黄连组大鼠血清 FT3 与模型组比明显增高($P<0.05$), 猪胆汁组大鼠血清 FT4 与模型组相比明显降低($P<0.05$), rT3 没有显著性变化, 结果见表 2。

表 2 各组大鼠血清 FT3、FT4 和 rT3 测定结果($n=10, \bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Results of FT3, FT4 and rT3 of the rats' serum in all the groups($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	FT3/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	FT4/ $\text{ng}\cdot\text{dL}^{-1}$	rT3/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
空白对照组	3.53 \pm 1.00	2.03 \pm 0.45	0.16 \pm 0.05
模型组	1.92 \pm 0.13 ²⁾	1.14 \pm 0.22 ²⁾	0.10 \pm 0.02 ²⁾
黄连组	2.40 \pm 0.39 ²⁾³⁾	0.98 \pm 0.17 ²⁾	0.12 \pm 0.03 ¹⁾
猪胆汁组	2.01 \pm 0.57 ²⁾	0.86 \pm 0.22 ²⁾³⁾	0.11 \pm 0.03 ²⁾
胆黄连组	2.66 \pm 0.95 ²⁾³⁾	0.90 \pm 0.29 ²⁾	0.12 \pm 0.07

注: 与空白对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; 与模型组比较, ³⁾ $P<0.05$ 。
Note: Compared with normal group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; compared with model group, ³⁾ $P<0.05$.

4 讨论

根据中医临床“物极必反”原则, 选用温理药造模, 借鉴酵母制热原理的造模方法, 造成热证模型, 使模型组大鼠体温、血清中 FT3、FT4 和 rT3 均与空白对照组产生显著性差异($P<0.01$, $P<0.05$)。黄连味苦性寒, 具有清热燥湿, 泻火解毒的作用, 成分主要含有季胺型生物碱^[3], 猪胆汁具有清热、润燥、解毒的功效^[4], 主要含有胆汁酸及胆酸盐类化学成分, 故用猪胆汁炮制黄连, 不但起协同作用增加黄连的寒性, 也同样增加生物碱在小肠内的吸收, 增强解热疗效。

由结果可知, 猪胆汁和胆黄连解热效果最好, 黄连在 3 h 时解热效果较好, 可以看出猪胆汁不单

单是只起到辅助作用的辅料, 还具有一定的药效协同作用, 可以更深入地影响主药的性味^[5]。但可能由于黄连主要含有的小檗碱极性较大, 在肠道的吸收较差, 所以只是在 3 h 内体现了显著的解热效果。在生化指标方面, 模型组均呈现甲状腺功能减弱, 黄连与胆黄连的治疗可以促使其恢复正常水平, 这与有关文献报道实热证早期时是交感神经和垂体-肾上腺系统机能增强, 随后垂体-甲状腺系统机能也随之提高^[6], 会呈现甲状腺功能亢进相违背, 其原因可能是实热证的研究进展还只是处于发展阶段, 对于实热证的造模方法及检测指标还未有相对统一的标准, 每个报道的结果只能说明单一方面的问题, 对于实热证的确切发热机制及多种指标的内在联系也还未明确, 所以对于实热证还需进一步研究。

REFERENCES

- [1] GUAN Z H, SONG J M. Research and improvement ideas of traditional Chinese medicine real heat syndrome [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2012, 18(22): 349-353.
- [2] WANG C G, HAN B B, WANG Y, et al. Evaluation on animal model of deficiency cold syndrome and deficiency heat syndrome by using partial least squares-discriminant analysis [J]. Liaoning J Tradit Chin Med(辽宁中医杂志), 2014, 41(6): 1275-1278.
- [3] HU S P, WANG Y, YU P Y, et al. Study on *in vitro* anti-inflammatory mechanism of the essential component of Huanglian Jiedu Decoction [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2014, 31(10): 1171-1174.
- [4] 袁帅, 赵文静, 旺建伟. 猪胆的药理作用和临床应用研究进展[J]. 中医学报, 2014, 42(3): 166-168.
- [5] 白宗利, 任玉珍, 陈彦琳, 等. 胆南星的研究[J]. 中国现代中药, 2010, 12(4): 15-16.
- [6] 徐志伟, 陈群, 孙琪, 等. 中医热证实质研究[J]. 中国比较医学杂志, 2009, 19(3): 53-57.

收稿日期: 2015-06-26

PI3K α 抑制剂 BYL719 抑制脐静脉血管内皮细胞增殖及血管生成的研究

王西双, 庄梦玮, 姜文艳, 张翠, 王凤泽* (泰山医学院生命科学院, 山东 泰安 271016)

摘要: 目的 探讨 PI3K α 抑制剂 BYL719 对人脐静脉血管内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)增殖与血管生成的影响。方法 采用 MTT 法测定 BYL719 对 HUVEC 活力的抑制作用; 用流式细胞术检测 BYL719 对其细胞周期的影响; 体外小管形成实验观察 BYL719 对血管生成的影响; Western blot 检测 Akt、p-Akt、cyclinD1 和 CDK4 蛋白

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81272683)

作者简介: 王西双, 女 Tel: (0538)6236075 E-mail: erik1974@163.com *通信作者: 王凤泽, 男, 博士, 教授 Tel: (0538)6236075 E-mail: wfz221@sina.com

表达水平的变化。**结果** BYL719 抑制了 HUVEC 中 Akt 的磷酸化水平; BYL719 作用细胞后, HUVEC 的细胞活力显著降低; BYL719 能够通过下调 cyclinD1 和 CDK4 的表达而阻滞细胞于 G1 期, 进而抑制 HUVEC 的增殖; HUVEC 经 BYL719 处理后, 体外小管形成能力受到显著抑制。**结论** BYL719 降低了 HUVEC 中 Akt 的磷酸化水平, 能够抑制 HUVEC 的细胞增殖和血管生成。

关键词: 人脐静脉血管内皮细胞; BYL719; PI3K α ; 细胞增殖; 细胞周期; 血管生成

中图分类号: R965.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2015)12-1419-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.12.002

Inhibitor of PI3K α , BYL719 Suppresses Proliferation and Tube Formation of Human Umbilical Vein Endothelial Cells

WANG Xishuang, ZHUANG Mengwei, JIANG Wenyan, ZHANG Cui, WANG Fengze* (School of Life Sciences, Taishan Medical University, Taian 271016, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To assess the effects of BYL719, an inhibitor of PI3K α , on cell proliferation and angiogenesis in cultured human umbilical vein endothelial cells(HUVEC) *in vitro*. **METHODS** Cell viability was detected by MTT assay. Cell cycle was analyzed by flow cytometry. The expression of Akt, p-Akt, cyclinD1 and CDK4 was examined by Western blot analysis. **RESULTS** BYL719 inhibited the phosphorylation of Akt in HUVEC. MTT results indicated that BYL719 inhibited the growth of HUVEC in a dose-dependent manner. BYL719 decreased the expression of cyclinD1 and CDK4, and arrested cell cycle progression at the G1 phase. In addition, tube formation of HUVECs was markedly inhibited by BYL719. **CONCLUSION** BYL719 inhibits the growth and exerts anti-angiogenic activity in HUVEC.

KEY WORDS: human umbilical vein endothelial cells(HUVEC); BYL719; PI3K α ; cell proliferation; cell cycle; angiogenesis

磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/PKB)信号通路在肿瘤的发生、发展过程中发挥重要作用^[1]。该通路中相关因子过度激活或功能缺失能够引起肿瘤细胞增殖、凋亡及侵袭的异常。根据结构特征和活化机制, 通常将 PI3K 家族成员分为 3 种类型: I 型、II 型和 III 型。I 型 PI3K 根据 p110 所结合亚基的不同又分为 I A 和 I B 2 个不同的亚型; 而 I A 类 PI3K 又分为 PI3K α 、PI3K β 、PI3K δ 3 个亚型, 其中 PI3K α 和肿瘤的发生发展关系最为密切^[2-3]。由于 PI3K 和肿瘤发生发展的密切相关性, 设计 PI3K 的特异性抑制剂并用于肿瘤的临床治疗已成为药物研究的热点, 部分针对 PI3K 分子的靶向抑制剂已进入临床研究阶段^[4]。

选择性 PI3K 抑制剂在保留其治疗效果的同时能够减少不良反应, 从而增加机体的耐受力^[5]。BYL719 是一种新型的 PI3K α 选择性抑制剂, 能够抑制 PI3K 下游底物 PKB(Akt)的磷酸化, 进而在非小细胞肺癌等多种肿瘤中表现出较好的抑制活性^[6-7]。本研究以人脐静脉血管内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)为实验材料, 探讨 BYL719 的体外抑制血管生成活性, 为 BYL719 用于肿瘤的临床治疗提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料

BYL719 抑制剂(Selleck Chemicals, 批号: S2814); HUVEC 细胞株(南京凯基生物科技发展有限公司); RPMI 1640 培养基和胎牛血清(Gibco); Matrigel(BD 公司); β -actin 抗体(Sigma); cyclinD1 和 CDK4 抗体(Santa cruz); Akt 抗体(Cell Signaling technology); p-Akt(S473)抗体(Abcam); 山羊抗小鼠 IgG(批号: 112971)和山羊抗兔 IgG(批号: 109525)均购自北京中杉金桥生物公司。

1.2 细胞培养

HUVEC 用含有 10%胎牛血清的 RPMI 1640 培养基, 于 37 °C 和 5% CO₂ 条件下, 孵箱培养。

1.3 MTT 法测定细胞活力

胰酶消化细胞后接种于 96 孔板中, 次日加入不同剂量的 BYL719 进行实验处理。终止培养前 4 h 加 20 μ L(5 g·L⁻¹)的 MTT 于各个孔中, 吸去培养液后加入 150 μ L 的 DMSO, 室温振荡 10 min; 490 nm 波长下测定各孔的 OD 值, 以同样的方法测 6 个平行孔, 并对结果进行统计分析。

1.4 流式细胞术检测细胞周期

HUVEC 经 BYL719 处理 24 h 后, 胰酶消化并离心收集细胞, 加入终浓度为 75%的冷乙醇 4 °C

固定过夜。用 PBS 洗细胞 2 次后加入 $50 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 RNase A, 37°C 孵育 30 min; 然后加入 PI, 闭光染色 30 min 后上机检测。用 Cell Quest 软件分析细胞周期分布, 实验重复 3 次。

1.5 体外小管生成实验

将 Matrigel 基质胶放置 4°C 过夜融化。次日, 在预冷的 96 孔板中加入 $50 \mu\text{L}$ 融化的 Matrigel 基质胶溶液, 37°C 放置 40 min 使基质胶凝固。然后每孔加入 HUVEC(每孔 1.5×10^4)于凝胶表面, 37°C $5\% \text{CO}_2$ 培养箱中继续培养 10 h, 倒置显微镜下观察体外管腔生成结果。

1.6 免疫印迹分析

用含有蛋白酶抑制剂的 RIPA 细胞裂解液冰上裂解细胞 20 min, 然后 4°C $12\ 000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 20 min, 收集上清并测定蛋白含量。取 $30 \mu\text{g}$ 总蛋白进行 SDS-PAGE 实验, 电泳结束后将蛋白电转移至 PVDF 膜上, 5% 脱脂奶粉封闭 2 h, 然后加入一抗, 4°C 孵育过夜; PBST 洗膜 3 次, 每次 10 min; 接着分别加入相应的山羊抗小鼠 IgG 和山羊抗兔 IgG 室温孵育 2 h, PBST 洗膜 3 次, 每次 10 min; 最后用 ECL 显色试剂盒于暗室曝光显影。实验重复 3 次。

1.7 统计处理

各组实验均独立重复 3 次。实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 BYL719 抑制 HUVEC 中 Akt 的磷酸化

由于 BYL719 是 PI3K α 的选择性抑制剂, 所以检测了 BYL719 对 PI3K 通路下游关键因子 Akt 磷酸化的抑制作用。用 Western blot 法检测 HUVEC 中 Akt 和 p-Akt 蛋白的表达, 结果表明, 经 BYL719 处理 24 h 的 HUVEC 中, Akt 的磷酸化水平明显受到抑制。结果见图 1。

2.2 BYL719 抑制 HUVEC 细胞活力

用不同浓度的 BYL719 处理内皮细胞 24 h 后, MTT 法检测细胞活力。结果表明, BYL719 能够显著抑制 HUVEC 的细胞活力, 且抑制作用呈剂量依赖性, 结果见图 2。

2.3 BYL719 诱导 HUVEC 阻滞于 G1 期

由于 BYL719 对内皮细胞的生长具有显著抑

制作用, 因此推测 BYL719 可能通过调节细胞周期的进程而抑制 HUVEC 的增殖, 因此采用流式细胞术检测 BYL719 对 HUVEC 细胞周期的影响。结果发现, HUVEC 经 BYL719 作用 24 h 后, 细胞阻滞于 G1 期。结果见图 3。

不同浓度的 BYL719 处理内皮细胞 24 h 后, Western blot 法检测与细胞周期进程密切相关的 cyclinD1 和 CDK4 蛋白水平的变化。发现 BYL719 诱导细胞 G1 期阻滞与其抑制 cyclinD1 和 CDK4 的蛋白表达密切相关, 结果见图 4。

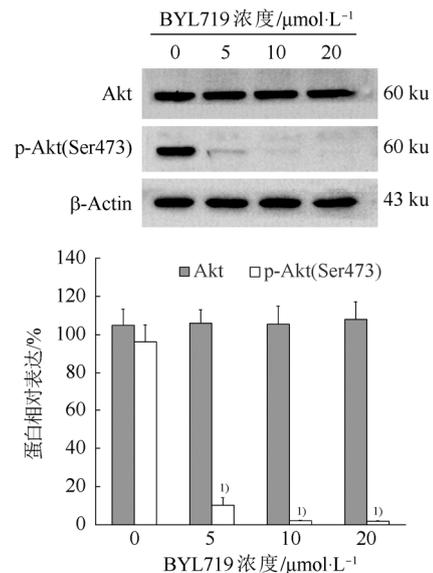


图 1 BYL719 抑制 HUVEC 中 Akt 的磷酸化($n=3$, $\bar{x} \pm s$) 与 $0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ BYL719 比较, $^{1)}P < 0.01$ 。

Fig. 1 BYL719 inhibits the phosphorylation of Akt in HUVEC($n=3$, $\bar{x} \pm s$)

Compared with $0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ BYL719, $^{1)}P < 0.01$.

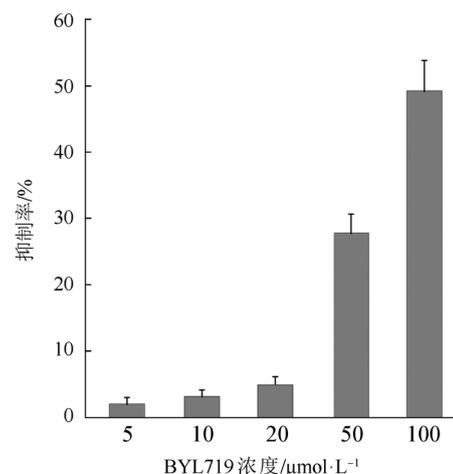


图 2 BYL719 抑制 HUVEC 细胞活力

Fig. 2 BYL719 reduces the viability of HUVEC

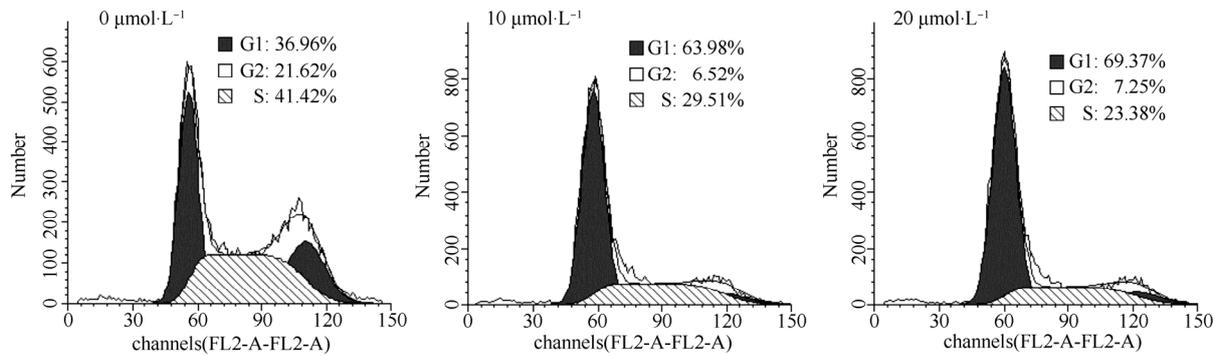


图3 BYL719 阻滞 HUVEC 细胞周期于 G1 期

Fig. 3 Effect of BYL719 on HUVEC cell cycle is detected by flow cytometry

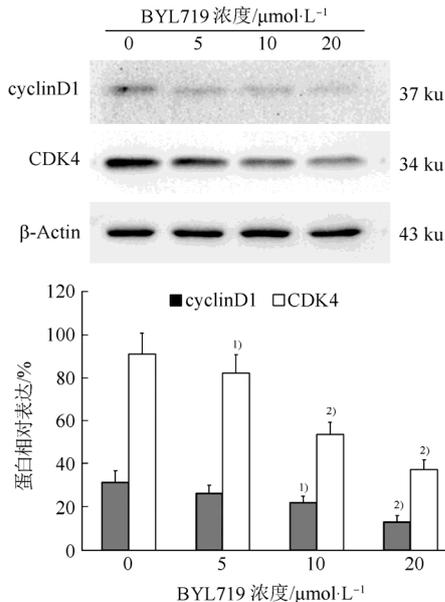


图4 BYL719 下调 cyclinD1 和 CDK4 的蛋白表达($n=3$, $\bar{x} \pm s$)

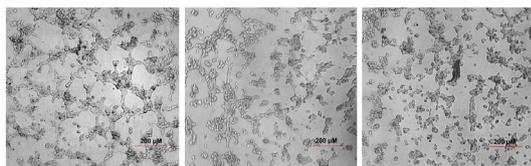
与 $0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ BYL719 比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$.

Fig. 4 BYL719 down-regulates cyclinD1 and CDK4 expression in HUVEC($n=3$, $\bar{x} \pm s$)

Compared with $0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ BYL719, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$.

2.4 BYL719 对 HUVEC 体外小管形成的抑制作用

显微观察 BYL719 对血管生成的影响。体外小管形成实验结果表明, BYL719 作用 HUVEC 10 h 后, 小管数目减少, 结构松散且不完整, 而对照组($0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ BYL719)可形成密度较高的管状结构, 表明 BYL719 能够显著抑制 HUVEC 的体外小管形成。结果见图 5。



BYL719 $0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ BYL719 $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ BYL719 $20 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$

图5 BYL719 抑制 HUVEC 体外小管生成

Fig. 5 BYL719 inhibits the tube formation of HUVECs

3 讨论

血管生成是指从既存血管中长出新生血管的过程, 是机体生长、炎症反应和伤口愈合等生理过程所必需的。但在原发性肿瘤和转移性肿瘤等病理情况下, 血管生成出现调控紊乱^[8-9]。上世纪 70 年代, 美国哈佛大学医学院 Folkman 教授首次指出血管生成在肿瘤的生长过程中发挥着重要作用, 认为肿瘤的生长、增殖均与血管生成密切相关, 抑制血管生成能够减缓肿瘤的生长和转移^[10]。随后, 以肿瘤血管生成信号通路中的关键分子为靶点开发抗肿瘤药物便成为药物研发的热点, 而抑制肿瘤血管生成也成为转化医学中最为成功的范例之一^[11]。另外, 抗血管生成的抑制剂能够特异性靶向遗传稳定的内皮细胞, 不容易产生耐药性, 且不良反应少。

本研究首先观察了 BYL719 对 HUVEC 细胞中 Akt 活性的抑制, 发现较低浓度的 BYL719 能够显著抑制 Akt 的磷酸化。由于血管内皮细胞的增殖和迁移是血管生成的基础, 本研究检测了 BYL719 对 HUVEC 增殖的影响。MTT 实验和流式细胞术结果显示, BYL719 能够剂量依赖性地抑制 HUVEC 的细胞活力, 并通过抑制 cyclinD1 和 CDK4 的表达阻滞 HUVEC 细胞周期于 G₁ 期, 从而抑制细胞的增殖。另外, BYL719 作用于内皮细胞后, 可明显抑制体内 HUVEC 在基质胶中延伸生长, 并抑制其形成管腔状结构。综合以上研究结果推断, PI3K α 抑制剂 BYL719 对血管形成的抑制作用与其抑制血管内皮细胞的增殖相关。

REFERENCES

- [1] PAPLOMATA E, O'REGAN R. The PI3K/AKT/mTOR pathway in breast cancer: targets, trials and biomarkers [J]. Ther Adv Med Oncol, 2014, 6(4): 154-166.
- [2] PORTA C, PAGLINO C, MOSCA A. Targeting PI3K/Akt/

- mTOR signaling in cancer [J]. *Front Oncol*, 2014, 4(4): 64.
- [3] HASSAN B, AKCAKANAT A, HOLDER A M, et al. Targeting the PI3-kinase/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Surg Oncol Clin North Am*, 2013, 22(4): 641-664.
- [4] DIENSTMANN R, RODON J, SERRA V, et al. Picking the point of inhibition: a comparative review of PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors [J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(5): 1021-1031
- [5] WU C J, ZHAO J L, ZHOU Z X, et al. Research progress of selective PI3K inhibitors [J]. *Cent South Pharm(中南药学)*, 2014,12(4): 305-310.
- [6] MUSI E, AMBROSINI G, DE STANCHINA E, et al. The phosphoinositide 3-kinase α selective inhibitor BYL719 enhances the effect of the protein kinase C inhibitor AEB071 in GNAQ/GNA11-mutant uveal melanoma cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(5): 1044-1053.
- [7] KU B M, JHO E H, BAE Y H, et al. BYL719, a selective inhibitor of phosphoinositide 3-Kinase α , enhances the effect of selumetinib (AZD6244, ARRY-142886) in KRAS-mutant non-small cell lung cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2015, 33(1): 12-21.
- [8] LU M, LI L S, SONG X, et al. The process of endothelial cell migration during tumor angiogenesis [J]. *Chin Sci Bull(科学通报)*, 2013, 58(33): 3381-3389.
- [9] ZHONG J J, ZHANG J Y, YUAN Z K, et al. Advance in angiogenesis inhibitors [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2013, 30(2): 213-218.
- [10] TOMAO F, PAPA A, ROSSI L, et al. Angiogenesis and antiangiogenic agents in cervical cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2014(7): 2237-2248.
- [11] ADESUNLOYE B A, KARZAI F H, DAHUT W L. Angiogenesis inhibitors in the treatment of prostate cancer [J]. *Chem Immunol Allergy*, 2014(99): 197-215.
- 收稿日期: 2015-04-08

蒲公英有机萃取物的抗甲型 H1N1 流感病毒作用

王晓丹¹, 夏晓玲², 赵玉娇¹, 王新华³, 张荣平^{2*}, 孙强明^{1*} (1.北京协和医学院/中国医学科学院医学生物学研究所、云南省重大传染病疫苗研发重点实验室, 昆明 650118; 2.昆明医科大学, 昆明 650500; 3.广州医科大学附属第一医院, 广州医科大学呼吸疾病国家重点实验室, 广州 510230)

摘要: 目的 通过检测蒲公英不同的萃取物体外抗甲型 H1N1 流感病毒作用, 探讨其在甲型 H1N1 流感治疗上的应用。方法 首先用乙醇萃取而得到蒲公英的乙醇萃取物, 然后依次采用乙酸乙酯、正丁醇、石油醚、水萃取蒲公英的乙醇萃取物, 得到不同溶剂的萃取物; 选用狗肾传代 MDCK 细胞作为病毒的宿主对病毒进行培养和扩增; 通过血凝效价和 Real time RT-PCR 实验, 间接或直接检测蒲公英不同萃取物对病毒的中和作用和增殖抑制作用。结果 4 种不同溶剂的蒲公英萃取物作用病毒后, 只有石油醚、乙酸乙酯组的血凝效价数值出现了一定程度的下降, 其中乙酸乙酯萃取物组的值下降了 2~4 倍; 而石油醚萃取物在 96 h 时, 中和实验组和增殖抑制组的血凝效价值分别下降了 256 倍和 128 倍。Real time RT-PCR 检测表明, 石油醚和乙酸乙酯萃取物明显抑制病毒的扩增量。作用 96 h 时, 无论是中和实验还是增殖抑制实验, 石油醚萃取物的作用都是最显著的, 病毒扩增率较阳性对照分别减少了 92.4%和 95.6%。结论 蒲公英乙酸乙酯萃取物和石油醚萃取物在体外有明显的抗甲型 H1N1 流感病毒的作用。

关键词: 蒲公英; 甲型流感病毒; 狗肾传代细胞; 抗病毒作用; 萃取物

中图分类号: R978.7 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2015)12-1423-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.12.003

Anti-influenza A (H1N1) Virus Effect of Organic Solvent Extracts from Taraxaci Herba

WANG Xiaodan¹, XIA Xiaoling², ZHAO Yujiao¹, WANG Xinhua³, ZHANG Rongping^{2*}, SUN Qiangming^{1*} (1.Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Yunnan Key Laboratory of Vaccine Research & Development on Severe Infectious Disease, Kunming 650118, China; 2.Kunming Medical University, Kunming 650500, China; 3.The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, National Key Laboratory of Respiratory Disease, Guangzhou 510230, China)

基金项目: 国家自然科学基金(81460593, 81171946); 云南省科技计划项目(2014FA031, 2011CA016, 2012FB188); 中国医学科学院医学生物学研究所科技计划重点项目(2014IMB05ZD)

作者简介: 王晓丹, 女, 研究实习员 Tel: (0871)68335165 E-mail: xiaodanwangtj@imbcams.com.cn 共同第一作者: 夏晓玲, 女, 教授 Tel: 13908712443 E-mail: xx15256@163.com *通信作者: 张荣平, 男, 博士, 教授 Tel: (0871)68317446 E-mail: zhrpkm@163.com 孙强明, 男, 博士, 教授 Tel: (0871)68335165 E-mail: qsun@imbcams.com.cn