

•综述•

## 靶向皮肤衰老微环境的抗衰对策研究进展

张子远<sup>1</sup> 陆美琪<sup>1</sup> 综述, 姜笃银<sup>1,2</sup> 审校

(山东大学第二医院1.整形烧伤外科; 2.急诊医学中心 山东 济南 250033)

[摘要] 皮肤衰老会导致一系列的不良后果, 而随着人民生活水平的不断提高, 对于抗衰老的需求越来越强烈。皮肤衰老受内在及外在的多种不同因素影响, 其中局部微环境的影响尤为关键。本文概述了皮肤衰老的多种因素, 重点介绍了在微环境层面导致皮肤衰老的几个主要机制, 并针对这些机制阐述微环境层面抗衰对策的最新研究进展, 以期为其未来的研究提供新思路。

[关键词] 皮肤衰老; 微环境; 机制; 抗衰老; 策略

[中图分类号] R339.3<sup>+</sup>8 [文献标志码] A [文章编号] 1008-6455(2025)05-0170-04

### Microenvironmental Mechanisms and its Anti-aging Countermeasures on the Skin Aging

ZHANG Ziyuan<sup>1</sup>, LU Meiqi<sup>1</sup>, JIANG Duyin<sup>1,2</sup>

(1.Department of Plastic and Burn Surgery, 2.Department of Emergency Center, the Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, Shandong, China)

**Abstract:** Skin aging is physical and inevitable. It manifests itself in a variety of ways, including tissue atrophy, weak elasticity, sagging wrinkles, dull color, hyperkeratosis, repair defects, immune deficiency and susceptibility to infection. A series of adverse consequences caused by skin aging make people need to fight against aging more and more intense. Skin aging is affected by a variety of internal and external factors, among which the influence of microenvironment is particularly obvious. A variety of factors will cause changes in the microenvironment and further accelerate skin aging. Therefore, it is of great significance to study the internal microenvironment mechanism and countermeasures of skin aging to combat aging. In recent years, many anti-aging countermeasures targeting the microenvironment mechanism have been researched or applied in clinical practice, providing more directions for the research of microenvironment mechanism and countermeasures. The purpose of this review is to describe the internal mechanisms of skin aging and anti-aging countermeasures at the microenvironmental level.

**Key words:** skin aging; microenvironment; mechanisms; anti-aging; countermeasures

皮肤作为人体中最大的器官, 有八大功能, 即屏障功能、吸收功能、感觉功能、再生功能、体温调节、排泄功能、调节功能、代谢功能和免疫功能。皮肤衰老是生理性、不可避免的, 其表现形式多种多样, 包括真皮层厚度降低、皮肤弹力下降, 皮肤松弛、皱纹、色泽暗沉、角化过度、基因修复缺陷、免疫缺陷及易受感染等<sup>[1-2]</sup>。随着人民生活水平的不断提高, 人们对于抗衰老的需求也越发强烈, 因此探究皮肤衰老的分子机制及如何延缓皮肤衰老成为目前的研究热点之一。

#### 1 皮肤衰老的主要原因

皮肤衰老是整体性的, 过程极其复杂, 其原因众多,

与年龄、性别、种族及遗传等有关, 并受到社会条件、生活环境、职业、季节等因素的影响, 主要可以分为内源性和外源性两大类因素等。

1.1 内源性衰老: 内源性衰老即自然衰老, 其主要机制为氧化应激、DNA损伤、表观基因组、线粒体损伤、端粒缩短、免疫衰退和神经内分泌原因等。

1.2 外源性衰老: 外源性衰老主要是由各类辐射、病原菌和病毒、异物、风吹日晒、臭氧等天然有害气体、大气污染及吸烟等引起的衰老, 其中日光中紫外线辐射是最主要因素, 导致了光老化。长波紫外线和中波紫外线会对皮肤造成辐射, 促进自由基的产生, 如产生活性氧 (Reactive

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81873934); 王正国创伤医学发展基金会 (编号: SZYZ-TR-09); 山东大学临床研究中心急危重症重点专项 (编号: 2021SDUCRCA008); 山东省科技攻关项目 (编号: 2019GGX105011); 济南市科技计划项目 (编号: 202225065)

通信作者: 姜笃银, 主任医师、教授、博士生导师; 研究方向为创烧伤修复和皮肤组织工程。E-mail: jdysb2@vip.163.com

第一作者: 张子远, 研究生在读; 研究方向为创烧伤修复和皮肤组织工程。E-mail: 2286043335@qq.com

oxygen species, ROS) 导致细胞微环境变化, 造成DNA、蛋白质和脂质等损伤<sup>[3-4]</sup>。

与自然衰老相比, 光老化引起的皮肤衰老更为严重。光老化比自然衰老产生的皱纹粗且深, 另外衰老速度更快, 而且长期的日光照射还可能会诱发皮肤癌等更严重的皮肤问题。

## 2 皮肤衰老的微环境机制

随着研究的不断深入, 人们发现微环境的变化也可以导致皮肤衰老的发生, 具体机制包括: 氧化应激、基因调控、线粒体损伤、端粒缩短、免疫衰退和神经内分泌损伤等<sup>[5]</sup>。

2.1 氧化应激: 在正常情况下, 机体代谢会产生ROS, 与机体的正常生理过程密切相关, 体内ROS的动态平衡需要抗氧化防御系统维持。伴随着年龄的增长, 人体抗氧化的能力也逐渐衰退, 主要是抗氧化酶的活性降低, 这会导致ROS发生清除障碍, 在微环境中积聚。当机体无法修复ROS引起的细胞损伤, 细胞状态将会改变甚至丧失分化状态, 继而细胞破裂、凋亡, 最终皮肤衰老<sup>[6]</sup>。ROS大量积聚对皮肤衰老造成的影响主要表现在以下几个方面<sup>[7]</sup>。

2.1.1 对核酸的损伤: ①ROS能够从戊糖部分夺取氢, 造成碱基缺失甚至DNA主链断裂, 导致基因突变; ②ROS与双链DNA中的碱基发生加成反应, 生成异常光化产物, 进而引起碱基破坏, 导致突变; ③ROS使核酸发生交联, 阻碍DNA复制。如果机体的修复能力不能完全修复这些损伤, 那么DNA这些损伤将传至子代细胞, 使得子代细胞发生细胞功能异常或者增殖, 进而导致皮肤衰老甚至皮肤癌。

2.1.2 对蛋白质的损伤: ROS能够与氨基酸发生反应, 改变其结构和空间构象, 引起肽链断裂、聚合与交联, 进而皮肤中胶原蛋白(Collagen protein)、弹性蛋白(Elastin)和表皮生长因子受体蛋白(Epidermal growth factor receptor, EGFR)等发生改变, 影响蛋白质的功能和微环境代谢, 影响信号传导及酶的活性, 使皮肤变薄、长皱纹, 弹性变差, 细胞生长减缓, 最终引起皮肤衰老。

2.1.3 对糖的损伤: ROS可攻击皮肤中的透明质酸分子和蛋白聚糖等糖链, 经氧化脱氢使糖链断裂, 解聚为糖醛类产物, 影响细胞正常功能, 同时也会导致细胞屏障破坏, 与细胞内核酸、蛋白质等发生交联变性。

2.1.4 对脂质的损伤: ROS能够与生物膜上的不饱和脂肪酸发生反应, 导致膜通透性的改变, 造成对膜固有结构的破坏, 使得原有的膜流动性丧失; 另外, 膜中镶嵌的蛋白质分子和多糖可因移位或氧化而导致失活, 进而影响膜信息传递、物质运输等功能。ROS也可引起细胞内微环境的改变, 形成丙二醛(Malondialdehyde, MDA), MDA是一种强交联剂, 容易与蛋白质或核酸发生交联, 形成溶酶体难以清除的荧光性物质脂褐素(Lipofuscin, LPF), 它可沉积

于皮肤的结缔组织, 当达到一定数量时即可形成肉眼可见的老年斑。

2.2 基因调控: 基因和遗传是造成皮肤衰老的关键原因之一, 基因所引起的自然老化是难以避免和逆转的。研究资料表明, 皮肤衰老与基因组、表观遗传等异常密切相关。

DNA甲基化和组蛋白修饰等途径通过对p16、p53、p63等多种衰老相关基因的调控, 进而在表观遗传学机制层面控制衰老进程, 表观遗传途径的异常会影响基因组的稳定性, 进而导致皮肤衰老<sup>[8]</sup>。DNA甲基化即DNA甲基转移酶催化S腺苷甲硫氨酸的甲基转移到DNA分子中胞嘧啶环的第5位碳原子上, 形成5-甲基胞嘧啶(5-mC), 它与衰老、肿瘤、多种遗传病和自身免疫性疾病的发生密切相关, 是生物的表现遗传时钟, 与衰老强烈相关<sup>[9-10]</sup>。细胞衰老的同时, DNA甲基化也发生多样性改变, 整体上基因组甲基化水平下降, Heyn H等<sup>[11]</sup>进行全基因组甲基化测序(Whole genome bisulfite sequencing, WGBS)使用亚硫酸氢盐处理基因, 证明年龄增加的过程中全基因组呈现低甲基化。也伴随着某些特殊基因的高甲基化<sup>[12]</sup>, 编码雌激素受体的DNA就在衰老过程中发生高甲基化。

组蛋白多个位点上发生多种类型的修饰, 能招募不同的效应蛋白, 修饰水平呈现不同的变化趋势, 衰老基因正常的表达调控遭到破坏, 染色质结构状态也受到影响。如H3K9me3是一种常见的抑制性组蛋白修饰, 主要与异染色质的形成有关。异染色质是缺乏转录活动, 具有固缩特性的染色体。在线虫、果蝇和人类的衰老过程中H3K9me3修饰水平变化各不相同, 且都有发现异染色质结构丢失的现象<sup>[13]</sup>。

2.3 线粒体损伤: 线粒体代谢反应为机体提供能量, 但同时也产生了大量ROS, 过量的ROS就会导致线粒体DNA(mtDNA)的氧化损伤, 如8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2 deoxyguanosine, 8-OHDG)的产生就会导致mtDNA突变<sup>[14]</sup>。mtDNA损伤时, 可造成编码呼吸链的蛋白质合成障碍, 从而导致呼吸链的完整性遭到破坏, 引起细胞供能不足, 最终发生衰老。与衰老相关的线粒体突变有大片mtDNA缺失、点突变、碱基插入、替代环或D环(D-loop)区小的串联重复和DNA重排<sup>[15]</sup>。另外, ROS对线粒体膜的损伤和线粒体钙稳态的破坏也会导致衰老<sup>[16]</sup>。

2.4 端粒缩短: 端粒缩短是发现最早最具特征性的导致细胞衰老的机制之一<sup>[17]</sup>。端粒衰老假说认为细胞发生分裂的次数是由遗传基因通过端粒程序决定的。随着细胞发生分裂, 端粒也逐渐缩短, 其缩短至一定程度时, 程序则发出停止分裂信号, 细胞开始启动细胞衰老程序<sup>[18]</sup>。

2.5 免疫衰退: 皮肤中的免疫细胞减少, 免疫组织衰退老化、功能紊乱, 如线粒体异常、自噬/吞噬功能缺陷、内质网应激、泛素/蛋白酶系统缺陷、DNA损伤反应的激活、T细胞老化等都会影响免疫细胞的功能, 皮肤抵御外界损伤的能力下降, 易发生皮肤感染, 最终导致皮肤衰老<sup>[19-20]</sup>。

2.6 神经及内分泌损伤: 皮肤的神经源性因子, 如P物

质 (Substance-p, SP) 和钙基因相关肽 (Calcitonin gene-related peptide, CGRP) 等与光老化密切相关, 参与皮肤光老化的发生过程; 促肾上腺皮质激素释放素 (Corticotropin-releasing hormone, CRH) 则参与过量的氧化应激反应, 与皮肤的炎症反应与衰老密切相关<sup>[21-22]</sup>。

体内内分泌环境的变化也会导致皮肤内源性衰老, 尤其雌激素的影响最为显著, 女性卵巢分泌雌激素的能力降低时, 会加速皮肤衰老的进程。研究表明, 双侧卵巢均切除妇女较双侧卵巢保留妇女的皮肤弹性、湿度和保湿性明显降低, 皮肤皱纹增多, 皮肤衰老更显著<sup>[23]</sup>。

### 3 应对皮肤衰老的对策

随着对衰老机制的探索, 已经从整体水平、器官水平迈向细胞水平和分子水平, 针对微环境层面的抗衰老策略也越来越受到关注。

3.1 抗氧化: 人体中一系列的内源性抗氧化剂可以消耗过量的ROS, 从而避免自由基的损害<sup>[24]</sup>。如谷胱甘肽 (Glutathione, r-glutamyl cysteine+glycine, GSH) 中含有谷氨酸、胱氨酸以及甘氨酸, 有抗氧化作用, 可以减少皮肤中的自由基, 阻止黑色素的生成, 缓解炎症, 维持线粒体的功能, 促进新陈代谢, 达到祛斑祛皱和延缓衰老的目的。含硒的辅酶Q10 (Coenzyme Q10, CoQ10) 又称泛醌 (Ubiquinone, UQ) 可以中和自由基, 阻止污染物以及其他毒素损害皮肤, 其中还含有有助于激活皮肤细胞, 消除自由基的维生素A、C、E, 对保护皮肤组织和修复至关重要, 可以抵抗光老化对皮肤的影响。另外, 尿酸 (Uric acid) 也具有抗氧化功效。天然的外源性抗氧化剂也可以抵消或减轻部分自由基损伤, 在对抗皮肤衰老上也有一定的作用, 如巴西莓、阿拉伊浆果、β胡萝卜素, 白藜芦醇等。某些生物制剂、天然中草药制剂、化学合成和半合成制剂也可通过抗氧化达到抗衰老效果<sup>[25]</sup>。抗氧化手段可针对多个机制对抗皮肤衰老, 已成为抗衰老的重要方法, 尤其在抗初老和抗衰老化妆品中的应用极为广泛。

3.2 活性DNA导入衰老细胞及DNA修复: 通过生物技术, 为衰老细胞导入活性DNA, 弥补衰老细胞的基因缺陷, 通过修补基因物质, 为老化的细胞注入新的活力, 或是用反义RNA封闭特定的抑制DNA合成的基因, 使DNA恢复原有代谢活力, 是延缓皮肤衰老研究的新方向。此外, DNA修复作用也在一些中草药中被发现, 如枸杞、人参、马齿苋、三七、生姜、刺五加、五味子、山茱萸等。

3.3 衰老细胞导入活性端粒酶或提高端粒酶活性: 衰老细胞导入活性端粒酶或提高端粒酶活性, 延长端粒长度, 可以有效对抗端粒衰老。但端粒酶在多种癌细胞中都有大量表达, 与癌细胞的无限增殖密切相关, 于生物体的改造仍有很多风险及不确定因素。此外, 端粒酶技术仅仅从单个细胞的角度延缓衰老, 属于基因抗衰成分, 而整个生物体的新陈代谢是一套统一而复杂的系统, 目前研究的核心是

延缓整个机体的衰老。某些中药, 如锁阳、黄精、五味子、马齿苋等具有上调端粒的长度和活性的作用<sup>[26]</sup>。

#### 3.4 其他对策

3.4.1 针对免疫衰退: 向衰老机体中注射胸腺激素或健康机体来源的免疫细胞可以在一定程度上预防免疫衰退和延缓衰退速度。此外, 能够多向调节免疫功能的中草药也有许多, 如刺五加、冬虫夏草、灵芝、三七、人参、黄芪、马齿苋、沙棘等<sup>[27]</sup>。

3.4.2 激活内分泌系统的多项功能或补充多种激素: 人参、红景天、玉竹、蒺藜、生地、百合、枸杞子、蒲公英、甘草等具有改善神经内分泌的作用, 能够激活肾上腺皮质的功能, 使垂体-肾上腺皮质轴兴奋, 改善垂体-性腺轴的功能<sup>[28]</sup>。补充激素, 如褪黑素 (Melatonin, MT) 能够刺激表皮细胞生长, 促进成纤维细胞生成胶原蛋白和透明质酸, 延缓皮肤衰老。

3.4.3 针对光老化的对策: 近年来, 多项研究已广泛证实紫外线易引起皮肤的光老化, 虽然光老化对皮肤的损伤最为严重, 但采取防晒措施, 防止皮肤遭受紫外线的过度辐射, 就可以控制皮肤光老化的速度或减轻光老化对皮肤的损伤。防晒是防止紫外线损伤的首要措施, 其中防晒剂是关键物质, 分为物理、化学和天然防晒剂三种, 物理和化学防晒共同作用的效果最佳。临床上还发现一些具有吸收紫外线功能的天然动植物, 如仙人球、芦荟、海藻、黄芪、甲壳素、沙棘、银杏等。另外, 还可以使用抗氧化剂、维A酸或医美手术等多种手段来对抗光老化<sup>[29-30]</sup>。

3.4.4 干细胞相关的皮肤抗衰老: 目前, 用于抗衰老研究的干细胞主要有间充质干细胞 (Mesenchymal stem cells, MSCs)、诱导性多能干细胞 (Induced Pluripotent stem cell, iPSC) 以及其他一些新型干细胞等, 其中应用较多的是MSCs, MSCs通过旁分泌方式释放可溶性细胞因子, 发挥再生、抗炎、促血管生成、抗凋亡、抗氧化应激等作用, MSCs衍生的分泌产物, 如外泌体和凋亡小体也在延缓皮肤衰老方面有极大的研究价值<sup>[31-32]</sup>。

### 4 小结

随着社会发展及老龄化社会的到来, 国内外关于衰老及抗衰老的研究逐渐增多。皮肤衰老作为人体普遍衰老的直接体现, 研究皮肤衰老的机制和探索抗衰老对策对于探究衰老的本质有重要意义。皮肤衰老是多重因素共同作用的复杂过程。衰老皮肤的结构及皮肤细胞与其胞外微环境都会随之发生变化, 在这一过程中, 衰老细胞积聚并诱导皮肤或其他组织细胞的衰老和相关功能障碍。目前, 人们对皮肤衰老微环境的研究仍存在许多未知领域。现代抗衰老对策的研究, 要针对多种机制和因素采取全面的针对性对策, 不能用某个单一的理论来回答所有衰老问题, 其中皮肤干细胞疗法在抗衰老研究中具有极大的应用前景。

## [参考文献]

- [1] Russell G E, Murphy G F. The pathobiology of skin aging: new insights into an old dilemma[J]. *Am J Pathol*, 2020,190(7):1356-1369.
- [2] 张松, 党学良, 石磊, 等. 复合藻对D-半乳糖诱导小鼠衰老模型皮肤屏障功能的改善作用[J]. *中国美容医学*, 2022,31(7):110-114.
- [3] Bellei B, Picardo M. Premature cell senescence in human skin: Dualface in chronic acquired pigmentary disorders[J]. *Ageing Res Rev*, 2020,57:100981.
- [4] Orioli D, Dellambra E. Epigenetic regulation of skin cells in natural aging and premature aging diseases[J]. *Cells*, 2018,7(12):268.
- [5] 王惟浩. 皮肤衰老机制及其年轻化治疗策略研究进展[J]. *中国美容医学*, 2020,29(8):178-182.
- [6] 景引. 氧自由基损伤与皮肤美容及其预防措施[J]. *中国医疗美容*, 2017,7(1):63-65.
- [7] 杨善岚, 吴磊, 涂嘉欣, 等. 自由基致衰老的研究进展[J]. *中华疾病控制杂志*, 2022,26(5):589-594.
- [8] Orioli D, Dellambra E. Epigenetic regulation of skin cells in natural aging and premature aging diseases[J]. *Cells*, 2018,7(12):268.
- [9] Liu Z, Leung D, Thrush K, et al. Underlying features of epigenetic aging clocks in vivo and in vitro[J]. *Aging Cell*, 2020,19(10):e13229.
- [10] 徐林, 葛正龙. DNA甲基化与衰老的相关研究进展[J]. *医学综述*, 2018,24(10):1965-1970.
- [11] Heyn H, Li N, Ferreira H J, et al. Distinct DNA methylomes of newborns and centenarians[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012,109(26):10522-10527.
- [12] 沈赟, 钟远, 苗雅. DNA甲基化与衰老的研究进展[J]. *老年医学与保健*, 2018,24(4): 473-475.
- [13] 贾梅, 浦敏铁. 组蛋白修饰调控衰老过程的机制研究进展[J]. *中国科学(生命科学)*, 2019,49(7):806-813.
- [14] 吴媛妮, 尹晓晨, 李梓民, 等. D-半乳糖衰老模型致衰特征及衰老标志物的研究[J]. *中国热带医学*, 2018,18(7):682-686.
- [15] 李福记, 陈凤平, 吕宇, 等. 线粒体DNA突变与衰老关系的研究进展[J]. *生物技术通讯*, 2015,26(3):430-432.
- [16] 刘俊乐, 张良成. 线粒体功能障碍及炎症与衰老的相关关系[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2019,18(6):469-472.
- [17] Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, et al. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021,22(2):75-95.
- [18] 李云基, 熊罗节, 田岳凤, 等. 端粒及线粒体自噬与细胞衰老关系的分析[J]. *中国医学创新*, 2023,20(14):164-169.
- [19] 史敏, 赵月, 李莹, 等. 外泌体在多种衰老相关疾病中的作用研究进展[J]. *中国美容医学*, 2023,32(2):190-194.
- [20] Byun H O, Lee Y K, Kim J M, et al. From cell senescence to age-related diseases: differential mechanisms of action of senescence-associated secretory phenotypes[J]. *BMB Rep*, 2015,48(10):549-558.
- [21] 徐一凤. 成纤维细胞老化分子机制与皮肤衰老的关系及研究进展[J]. *中国美容医学*, 2023,32(7):199-202.
- [22] 宣敏, 程颺. 皮肤衰老的分子机制[J]. *中国老年学杂志*, 2015,35(15): 4375-4380.
- [23] Toz E, Ozcan A, Balsak D, et al. Potential adverse effects of prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy on skin aging in premenopausal women undergoing hysterectomy for benign conditions[J]. *Menopause*, 2016,23(2):138-142.
- [24] 陈耕. 左旋芳樟醇的小鼠体内抗氧化及抗皮肤衰老活性研究[J]. *食品与机械*, 2021,37(2):169-172,185.
- [25] 笈叶婷, 高洁, 彭文潇, 等. 灵芝多糖的抗氧化作用研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2020,36(4):504-508.
- [26] 王佳琪, 胡加亮, 徐寒梅. 衰老机制及抗衰老药物的研究进展[J]. *药学进展*, 2023,47(2):154-160.
- [27] 李少康, 赵赞, 高娜, 等. 补肾类方药及中药有效成分抗衰老的作用机制研究进展[J]. *天津中医药*, 2023,40(4):537-544.
- [28] 郑心怡, 马国. 抗衰老中药的研究进展[J]. *药学研究*, 2021,40(6):386-391.
- [29] 陈洁, 黄永焯, 沈岚, 等. 基于皮肤微生态的炎症性皮肤病和衰老治疗策略[J]. *中国现代应用药学*, 2022,39(8):1110-1120.
- [30] 刘少英, 孟祥瑞, 张祥奎, 等. 皮肤光老化机制及抗光老化药物[J]. *生理科学进展*, 2018,49(4):265-269.
- [31] 李溢溪, 刘启明, 刘娜, 等. 间充质干细胞抗衰老研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020,28(11):997-1001.
- [32] 熊娟, 关亚琳, 杨雨童, 等. 干细胞在皮肤抗衰老中的应用[J]. *中国组织工程研究*, 2023,27(6):948-954.

[收稿日期] 2023-09-13

本文引用格式: 张子远, 陆美琪, 姜笃银. 靶向皮肤衰老微环境的抗衰对策研究进展[J]. *中国美容医学*, 2025,34(5):170-173.

## · 告作者和读者 ·

## 版权转让声明

凡向本刊所投稿件, 全体作者需在收到编辑部发出的稿件回执时签署《论文投送介绍信》, 将该论文的汇编权、发行权、印刷版和电子版的复制权、翻译权、信息网络传播权在世界范围内转让给本刊。本刊已加入《中国学术期刊综合评价数据库》, 被《中国期刊网》和《中国学术期刊(光盘版)》全文收录。凡被本刊录用的稿件将同时通过因特网进行网络出版或提供信息服务, 并赠送当期杂志两册。