

## · 综述 ·

## 血清心肌肌钙蛋白水平与糖尿病肾脏疾病的关系

傅雯雯 杨菊红 单春艳

天津医科大学代谢病医院糖尿病肾病科, 国家卫生健康委员会激素与发育重点实验室 (天津医科大学), 天津市代谢性疾病重点实验室, 天津医科大学代谢病医院内分泌研究所 300070

通信作者: 单春艳, Email: chunyanshan@hotmail.com

**【摘要】** 心肌肌钙蛋白(cTn)是心肌细胞损伤的特异性标志物之一。众所周知,其水平升高提示急性心肌梗死。近 10 年研究发现,cTn 水平升高也存在于糖尿病肾脏疾病(DKD)患者中。目前研究认为,血清 cTn 水平升高与 DKD 之间的关系既互为因果,又可能同时发生。DKD 患者血清 cTn 水平升高不仅提示亚临床心肌损伤,而且能够预测早期肾功能减退。因此,检测血清 cTn 水平有助于识别 DKD 人群中肾功能显著恶化的高危患者,指导临床医生实施针对性的决策。

**【关键词】** 糖尿病肾病;肌钙蛋白;心肌梗死;心肌缺血

**基金项目:**国家自然科学基金(81473472);天津市科技重大专项与工程(17ZXSCSY00060)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.03.013

**Relationship between serum cardiac troponin and diabetic kidney disease** Fu Wenwen, Yang Juhong, Shan Chunyan. Department of Diabetic Nephropathy, NHC Key Laboratory of Hormones and Development (Tianjin Medical University), Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, The Metabolic Diseases Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China  
Corresponding author: Shan Chunyan, Email: chunyanshan@hotmail.com

**【Abstract】** Cardiac troponin (cTn) is one of the specific markers of myocyte damage. It is well known that elevated cTn level suggests acute myocardial infarction. In the last ten years, elevated cTn was found to be present in patients with diabetic kidney disease (DKD). It is generally accepted that the relationship between elevated cTn and DKD is reciprocal or coexistent. Elevated serum concentrations of cTn in patients with DKD not only suggests subclinical myocardial injury, but also predicts early renal dysfunction. Therefore, the detection of serum cTn is useful for identifying high-risk patients with deteriorating renal function in the patients with DKD and enabling individualized interventions.

**【Key words】** Diabetic kidney disease; Troponin; Myocardial infarction; Myocardial ischemia

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81473472); Tianjin Major Science and Technology Projects (17ZXSCSY00060)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.03.013

糖尿病肾脏疾病(DKD)是糖尿病患者最常见也是最严重的微血管并发症之一,其发生率约为 30%~40%<sup>[1]</sup>,是导致终末期肾病(ESRD)的主要原因<sup>[2]</sup>。DKD 起病隐匿,初期症状不典型,一旦出现持续性白蛋白尿,肾功能逐步下降的过程将不可逆转,绝大多数患者都会很快进展为 ESRD<sup>[3]</sup>。故寻找 DKD 患者肾功能下降的早期标志物尤为重要。近年研究发现,血清心肌肌钙蛋白(cTn)不仅是心肌损伤的标志物,而且与 DKD 患者的肾功能下降相关,已成为糖尿病并发症的潜在标志物<sup>[4]</sup>。现就血

清 cTn 水平与 DKD 关系的研究进展进行综述。

## 1 肌钙蛋白概述

cTn 具有心脏专一性,在心肌细胞中含量丰富,其同工酶心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、心肌肌钙蛋白 T(cTnT)具有较高的心脏特异性<sup>[5]</sup>。cTnT 较 cTnI 敏感性更好,因此,可作为诊断早期心肌损害和心肌梗死的标志<sup>[6]</sup>。既往对 cTn 的研究主要集中在冠心病、心肌梗死和非 2 型糖尿病(T2DM)相关的慢性肾脏疾病(CKD)等领域<sup>[7-8]</sup>。最新研究发现,DKD 也与血清 cTn 水平密切相关,血清 cTn 水平升高不

仅提示亚临床心肌损伤,而且对 DKD 患者的肾功能下降有预测作用,可能成为预测早期肾功能衰退的标志物<sup>[4,9-11]</sup>。

## 2 血清 cTn 水平升高与 DKD 之间的关系

在血清 cTn 水平升高的非急性冠状动脉综合征人群中的随访研究显示,糖尿病患者相对于其他患者血清 cTn 水平更高。Gidding 等<sup>[12]</sup>在无明显急性冠状动脉综合征的糖尿病患者中进行的前瞻性队列研究发现,约 34.2% 的糖尿病患者存在血清 cTn 水平升高( $\geq 0.01 \mu\text{g/L}$ )。Langsford 等<sup>[13]</sup>在 1 157 例 CKD 患者(包括 663 例 DKD 患者)中进行的 44 个月的随访研究显示,与其他 CKD 患者相比,DKD 患者有较高水平的 cTnI 和氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)。Kim 等<sup>[14]</sup>在韩国 CKD 人群(包括 519 例 DKD 患者)中的研究发现,DKD 患者的高敏肌钙蛋白(hsTnT)水平与估算的肾小球滤过率(eGFR)( $P < 0.001$ )和尿白蛋白肌酐比率(ACR)( $P = 0.001$ )显著相关。

进一步研究表明,血清 cTn 与 DKD 的关系可能有 3 种:DKD 通过能量代谢障碍、神经体液因子激活、异常的纤溶、凝血机制、毒素升高等途径导致亚临床心肌损伤,引起 cTn 水平升高;心脏微血管病变与肾脏微血管病变并行,cTn 水平升高与 DKD 同时发生;cTn 水平升高可能早于 DKD,其提示心肌损伤、心脏收缩及泵功能受损,继而加速肾功能恶化。

### 2.1 DKD 引起血清 cTn 水平升高的机制

2.1.1 引起能量代谢障碍 慢性高血糖是 DKD 的关键启动因子,也是 DKD 引起 cTn 水平升高的首要因素。与糖尿病患者相比,DKD 患者存在更为严重的糖、脂代谢紊乱,如较高水平的 HbA1c。最近已发现 hsTnT 与 HbA1c 密切相关<sup>[4]</sup>。一方面,DKD 患者长期血糖控制不佳,高血糖可以通过氧化呼吸链产生过量的活性氧簇,进而激活心肌损伤的级联反应,包括多元醇通路、己糖胺通路、蛋白激酶 C 的激活以及晚期糖基化终末产物的增加,诱导心肌细胞凋亡,导致血清 cTn 水平升高<sup>[15]</sup>。另一方面,高糖状态下,心肌细胞表现出脂肪酸  $\beta$  氧化增加以及葡萄糖氧化能力降低,导致心肌细胞中脂肪酸的堆积,引起活性氧簇、神经酰胺的生成过多,诱发心肌细胞凋亡,使 cTn 进入血液循环<sup>[16-17]</sup>。DKD 患者显著的糖、脂代谢紊乱可直接影响线粒体功能,导致心肌细胞能量代谢异常,损伤心肌细胞功能,诱发亚临床心肌细胞损伤,从而升高血清 cTn 水平<sup>[18]</sup>。

2.1.2 影响神经体液因子 糖尿病发展至 DKD 阶段时,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、交感神经系统(SNS)以及钙稳态失衡成为引起心肌损伤的重要因素<sup>[19]</sup>。RAAS 的异常激活会导致全身血管收缩和水钠潴留,增加心脏负荷,影响心肌的血供,同时还增加氧化应激、炎性因子释放以及神经激素的活化,导致心肌纤维化以及心肌肥厚;SNS 过度兴奋能够导致心脏  $\beta$  肾上腺素能受体的密度和敏感性降低、心肌细胞肥大,并且通过增加神经肽 Y 的表达,促进新生血管内膜的形成,导致心肌细胞供血不足,发生缺血性微梗死;异常的血糖、过氧化物累积等因素导致钙泵活性降低,肌质网摄取  $\text{Ca}^{2+}$  能力减弱,同时  $\text{Na}^{+}$ - $\text{Ca}^{2+}$  交换、 $\text{Na}^{+}$ - $\text{H}^{+}$  交换功能障碍,共同导致细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  超载,影响心肌收缩力和兴奋性,导致心功能不全。

2.1.3 引起异常的纤溶、凝血 DKD 状态下,高血糖、胰岛素抵抗、内皮功能障碍和炎性反应导致多种凝血因子水平升高,包括组织因子、凝血因子 VII、VIII,凝血酶和纤维蛋白原;也导致纤溶酶原激活物抑制剂-1 水平升高,其抑制组织型纤溶酶原激活物诱导的纤溶酶原产生纤溶酶,从而促使血凝块溶解减少,使机体处于一种低纤维蛋白溶解状态;另外,高糖状态下一氧化氮生物利用度降低,引起血小板活化增加,血栓形成和血管收缩,这种血栓形成前环境导致心脏微循环栓塞、心肌供血供氧障碍,引起心肌细胞缺血性损伤<sup>[20]</sup>。

2.1.4 引起毒素堆积 DKD 患者常伴随一系列毒素的逐渐累积,可引起贫血、血栓形成、血管病变,导致广泛的全身炎性反应、血管内皮功能障碍,使心肌发生缺血性损伤;毒素也可直接作用于心肌细胞,导致心肌细胞淀粉样变、纤维化以及微小坏死,使血清 cTn 水平升高<sup>[21]</sup>。

2.2 血清 cTn 水平升高与 DKD 并行发生 冠状动脉微血管系统可以动态调节冠状动脉系统,满足心肌细胞的氧气和能量供应。心肌微血管床位于心肌内,占心脏血容量的 90%。糖尿病心脏微血管病变主要表现为动脉周围纤维化,小动脉增厚,局灶性收缩,微血管迂曲,毛细血管基底膜增厚,毛细血管微动脉瘤和毛细血管密度降低。内皮功能障碍和胰岛素抵抗既是早期冠状动脉微循环障碍的主要原因,又是肾脏微血管病变的重要因素<sup>[22]</sup>。Hellemons 等<sup>[23]</sup>认为,全身炎性反应可能与心脏及肾脏微血管床功能障碍同时发生有关。在高糖状态下,晚期糖

基化终末产物、活性氧簇产生增多、二酰基甘油-蛋白激酶 C 通路激活,会引起广泛的微血管炎性反应和內皮功能障碍,从而导致肾小球基底膜增厚、系膜基质增宽、肾小球硬化和心肌细胞的缺血、缺氧性损伤;胰岛素抵抗还通过加重肾小球的高滤过状态以及削弱胰岛素介导的心脏微循环灌注增加效应,同时导致肾功能损伤和心肌损伤标志物 cTn 自微梗死心肌中释放;此外,供养神经的微血管发生病变,引起轴突变性,使神经纤维发生脱髓鞘改变,最终导致心脏自主神经病变,从而影响心脏的舒缩功能和节律性<sup>[24]</sup>。

因此,DKD 的发生和心肌损伤导致的血清 cTn 水平升高均由微血管病变引起,二者的发生可能是并行的。

**2.3 cTn 升高提示心肌损伤,并可导致 DKD 肾功能的下降** DKD 的发生、发展是多因素作用的结果,其中心肌损伤对于肾功能的影响不容忽视。Selvin 等<sup>[25]</sup>在社区中选取 9 331 名非糖尿病、糖尿病前期及糖尿病人群进行了 6 年的随访,发现血清 hsTnT 水平升高提示亚临床心肌损伤,这种损伤在糖尿病前期及糖尿病期即出现,早于 DKD 的发生。Desai 等<sup>[26]</sup>揭示了 DKD 患者的心肌损伤标志物 (hsTnT、NT-proBNP) 与 ESRD 的进展有关。达拉斯心脏病研究项目认为,cTn 水平升高与 CKD 患者的左心室增厚及收缩功能不全有关,心脏收缩功能受损可通过影响肾脏血流灌注和神经内分泌系统而导致肾小球滤过功能下降<sup>[27]</sup>。

最新研究显示,25% 的 T2DM 患者在没有白蛋白尿的情况下已出现肾功能损伤,尿白蛋白并不能完全反映肾功能早期受损情况<sup>[28]</sup>。基于上述研究,人们开始探索心肌损伤标志物 cTn 能否成为预测 DKD 早期肾功能减退的新标志物。

Welsh 等<sup>[29]</sup>研究发现,hsTnT 联合 NT-proBNP 能够提高对糖尿病微血管病变的预测,特别是对 DKD 的风险预测。Bidadkosh 等<sup>[30]</sup>研究发现,在 DKD 患者中,hsTnT 联合 NT-proBNP 能够预测肾功能减退。Hellemons 等<sup>[23]</sup>研究发现,hsTnT 可以预测 DKD 患者白蛋白尿的进展。Jenks 等<sup>[31]</sup>对 1 066 例 T2DM 患者进行随访,中位随访时间为 6.7 年,发现 hsTnT 能够预测 T2DM 患者肾功能减退,能够使肾功能减退的风险预测模型的净重新分类指数 (NRI) 显著改善 16.3% ( $P=0.02$ ),并且更进一步发现,hsTnT 水平升高发生在 T2DM 出现肾功能损伤之前。

Galsgaard 等<sup>[4]</sup>对 900 例 1 型糖尿病患者进行了 12 年随访,其中 458 例发展为 DKD,该研究首次发现,在 1 型糖尿病人群中 hsTnT 可以预测 DKD 患者 eGFR 的下降,hsTnT 水平每升高 1 倍,eGFR 年均降低  $2.9 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 。

关于血清 cTn 水平升高预测 DKD 患者肾功能下降的机制,Welsh 等<sup>[29]</sup>认为,血清 cTn 对肾功能下降的预测主要是由于心脏和肾脏微血管病变同时发生,而心肌组织对于缺血、缺氧的敏感性较高,在 T2DM 发生微血管病变时,心肌细胞处于异常代谢及缺血状态,更容易发生损伤;因此,TnT 水平升高反映 T2DM 的早期微血管病变,并且早于尿白蛋白的产生,从而可能预测 DKD 患者早期肾功能下降。

目前普遍认为,cTn 可能通过引起心脏泵功能障碍以及神经内分泌调节异常来影响肾功能,从而预测肾功能下降。当心肌细胞出现缺血性损伤以及牵拉损伤后,局部心肌细胞可能出现凋亡或纤维化,使心脏的泵功能受损(心输出量与平均动脉压的乘积降低),而 DKD 患者存在广泛的微血管病变和肾脏 RAAS 的异常激活,会造成肾脏血流自身调节的异常,影响肾脏的血流灌注,引起肾小球毛细血管静水压降低,导致肾小球滤过功能下降<sup>[31]</sup>。肾脏灌注压下降后,会激活 SNS 和 RAAS,代偿性引起血管收缩、水钠潴留,使血容量增加,同时舒张入球小动脉,收缩出球小动脉,维持肾小球的正常滤过功能,但随着神经内分泌系统的持续激活,机体出现失代偿状态,肾功能持续恶化。已有动物模型实验验证了糖尿病大鼠会同时发生心脏和肾脏功能障碍,并且心脏损伤会加速肾脏疾病的进展。因此,血清 cTn 主要通过影响肾脏血流动力学以及神经内分泌系统来预测肾功能的情况。

综上所述,血清 cTn 水平升高与 DKD 既可能互为因果又可能同时发生,而最重要的是血清 cTn 水平升高对 DKD 患者肾功能的减退有预测作用。

### 3 展望

cTn 可能成为预测 DKD 患者早期肾功能减退的新标志物。血清 cTn 水平升高普遍存在于非急性心肌损伤的 DKD 患者中,不仅提示 DKD 患者合并心肌的亚临床损伤,而且其对肾功能减退的预测作用可能优于尿白蛋白,对于 DKD 的早发现、早治疗具有重要的指导意义,有助于临床医师对 DKD 人群中未来发生肾功能衰退的高风险个体进行识别,并尽早进行针对性干预。

# 参 考 文 献

- [1] Han Q, Zhu H, Chen X, et al. Non-genetic mechanisms of diabetic nephropathy[J]. *Front Med*, 2017, 11 (3): 319-332. DOI: 10.1007/s11684-017-0569-9.
- [2] Zhang L, Long J, Jiang W, et al. Trends in chronic kidney disease in China[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (9): 905-906. DOI: 10.1056/NEJMc1602469.
- [3] Kanwar YS, Sun L, Xie P, et al. A glimpse of various pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy[J]. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6: 395-423. DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092150.
- [4] Galsgaard J, Persson F, Hansen TW, et al. Plasma high-sensitivity troponin T predicts end-stage renal disease and cardiovascular and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes and diabetic nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2017, 92 (5): 1242-1248. DOI: 10.1016/j.kint.2017.04.018.
- [5] Kimenai DM, Henry RM, van der Kallen CJ, et al. Direct comparison of clinical decision limits for cardiac troponin T and I[J]. *Heart*, 2016, 102 (8): 610-616. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308917.
- [6] Than MP, Aldous SJ, Troughton RW, et al. Detectable high-sensitivity cardiac troponin within the population reference interval conveys high 5-year cardiovascular risk: an Observational Study[J]. *Clin Chem*, 2018, 64 (7): 1044-1053. DOI: 10.1373/clinchem.2017.285700.
- [7] Biener M, Giannitsis E, Kuhnner M, et al. Risk prediction in stable cardiovascular disease using a high-sensitivity cardiac troponin T single biomarker strategy compared to the ESC-SCORE[J]. *Open Heart*, 2018, 5 (1): e000710. DOI: 10.1136/openhrt-2017-000710.
- [8] Ballew SH, Matsushita K. Cardiovascular risk prediction in CKD[J]. *Semin Nephrol*, 2018, 38 (3): 208-216. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.02.002.
- [9] Swoboda PP, McDiarmid AK, Erhayiem B, et al. Diabetes mellitus, microalbuminuria, and subclinical cardiac disease: identification and monitoring of individuals at risk of heart failure[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6 (7): pii: e005539. DOI: 10.1161/JAHA.117.005539.
- [10] Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2013, 10 (11): 623-634. DOI: 10.1038/nrcardio.2013.129.
- [11] Fioretto P, Avogaro A. Dapagliflozin: potential beneficial effects in the prevention and treatment of renal and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18 (5): 517-527. DOI: 10.1080/14656566.2017.1300253.
- [12] Gidding SS, Bacha F, Bjornstad P, et al. Cardiac biomarkers in youth with type 2 diabetes mellitus; results from the TODAY study[J]. *J Pediatr*, 2018, 192: 86-92. e5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.09.012.
- [13] Langsford D, Tang M, Cheikh Hassan HI, et al. The association between biomarker profiles, etiology of chronic kidney disease, and mortality[J]. *Am J Nephrol*, 2017, 45 (3): 226-234. DOI: 10.1159/000454991.
- [14] Kim H, Yoo TH, Choi KH, et al. Baseline cardiovascular characteristics of adult patients with chronic kidney disease from the KoreaN Cohort Study for Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD)[J]. *J Korean Med Sci*, 2017, 32 (2): 231-239. DOI: 10.3346/jkms.2017.32.2.231.
- [15] Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, et al. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain[J]. *Neuron*, 2017, 93 (6): 1296-1313. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.02.005.
- [16] Ghosh N, Katar R. Molecular mechanism of diabetic cardiomyopathy and modulation of microRNA function by synthetic oligonucleotides[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17 (1): 43. DOI: 10.1186/s12933-018-0684-1.
- [17] Schilling JD. The mitochondria in diabetic heart failure: from pathogenesis to therapeutic promise[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22 (17): 1515-1526. DOI: 10.1089/ars.2015.6294.
- [18] Galloway CA, Yoon Y. Mitochondrial dynamics in diabetic cardiomyopathy[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22 (17): 1545-1562. DOI: 10.1089/ars.2015.6293.
- [19] Patney V, Chaudhary K, Whaley-Connell A. Treatment of diabetic kidney disease with hypertension control and renin angiotensin system inhibition[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2018, 25 (2): 158-165. DOI: 10.1053/j.ackd.2017.11.002.
- [20] King RJ, Grant PJ. Diabetes and cardiovascular disease: pathophysiology of a life-threatening epidemic[J]. *Herz*, 2016, 41 (3): 184-192. DOI: 10.1007/s00059-016-4414-8.
- [21] Di Lullo L, Bellasi A, Barbera V, et al. Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1-5: an update[J]. *Indian Heart J*, 2017, 69 (2): 255-265. DOI: 10.1016/j.ihj.2017.01.005.
- [22] Lee WS, Kim J. Diabetic cardiomyopathy: where we are and where we are going[J]. *Korean J Intern Med*, 2017, 32 (3): 404-421. DOI: 10.3904/kjim.2016.208.
- [23] Hellemons ME, Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, et al. High-sensitivity troponin T predicts worsening of albuminuria in hypertension; results of a nested case-control study with confirmation in diabetes[J]. *J Hypertens*, 2013, 31 (4): 805-812. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32835eb5e8.
- [24] Felicio JS, Koury CC, Carvalho CT, et al. Present insights on cardiomyopathy in diabetic patients[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2016, 12 (4): 384-395.
- [25] Selvin E, Lazo M, Chen Y, et al. Diabetes mellitus, prediabetes, and incidence of subclinical myocardial damage[J]. *Circulation*, 2014, 130 (16): 1374-1382. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010815.
- [26] Desai AS, Toto R, Jarolim P, et al. Association between cardiac biomarkers and the development of ESRD in patients with type 2 diabetes mellitus, anemia, and CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 58 (5): 717-728. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.05.020.
- [27] de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population[J]. *JAMA*, 2010, 304 (22): 2503-2512. DOI: 10.1001/jama.2010.1768.
- [28] Umanath K, Lewis JB. Update on diabetic nephropathy: core curriculum 2018[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71 (6): 884-895. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.10.026.
- [29] Welsh P, Woodward M, Hillis GS, et al. Do cardiac biomarkers NT-proBNP and hsTnT predict microvascular events in patients with type 2 diabetes results from the ADVANCE trial[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37 (8): 2202-2210. DOI: 10.2337/dc13-2625.
- [30] Bidadkosh A, Lambooy SPH, Heerspink HJ, et al. Predictive properties of biomarkers GDF-15, NTproBNP, and hs-TnT for morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes with nephropathy[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40 (6): 784-792. DOI: 10.2337/dc16-2175.
- [31] Jenks SJ, Conway BR, McLachlan S, et al. Cardiovascular disease biomarkers are associated with declining renal function in type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2017, 60 (8): 1400-1408. DOI: 10.1007/s00125-017-4297-0.

(收稿日期:2018-07-31)

(本文编辑:刘欣)