

注射用丹参多酚酸盐治疗缺血性脑卒中疗效与安全性的系统评价

曾明^{*}, 邱晓辉, 王金萍
(北京军区总医院, 北京 100700)

[摘要] **目的:**系统评价注射用丹参多酚酸盐治疗缺血性脑卒中的疗效与安全性。**方法:**计算机检索 PubMed, Cochrane 图书馆, CBM, CNKI 和 WanFang Data, 查找丹参多酚酸盐治疗缺血性脑卒中的随机对照试验, 检索时限均从 1994 年 1 月至 2014 年 4 月。由 2 名研究者按照纳入与排除标准独立进行文献筛选、资料提取和质量评价后, 采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。**结果:**纳入 12 个 RCT, 共 1 574 例患者。Meta 分析结果显示, 丹参多酚酸盐治疗组, 6 项研究的有效率 [OR = 2.78, 95% CI(1.87, 4.12), $P < 0.000\ 01$], 5 项研究的 NIHSS 评分 [OR = -2.05, 95% CI(-2.51, -1.59), $P < 0.000\ 01$], 以及对多项血管内皮细胞参数的影响优于常规治疗对照组。在安全性评价方面, 未见丹参多酚酸盐的毒副反应报告。**结论:**本系统评价结果显示, 与常规治疗相比, 注射用丹参多酚酸盐有更好的治愈率, 且能提高血管内皮细胞保护功能, 改善血液流变学。但由于纳入文献数量较少, 质量较低, 当前证据尚不能确定完全适用于临床, 但其疗效优势值得进一步研究, 特别需要高质量的多中心大样本随机双盲对照试验来验证。

[关键词] 丹参多酚酸盐; 缺血性脑卒中; 系统评价; Meta 分析; 随机对照试验

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)05-0225-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015050225

Effectiveness and Safety of Salvianolate Injection on Acute Cerebral Infarction ZENG Ming^{*}, DI Xiao-hui, WANG Jin-ping (The Military General Hospital of Beijing PLA, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the effectiveness and safety of salvianolate injection (SI) on acute cerebral infarction (ACI) versus conventional treatment (CT). **Method:** Systematic literature searches were performed in PubMed, Cochrane Library, CBM, CNKI and WanFang database from Jan 1994 to Apr 2014. Randomized controlled trials (RCTs) on SI treating ACI were enrolled. Two reviewers screened articles according to the inclusion and exclusion criteria, extracted data and assessed the quality of the included studies independently. The Meta-analysis was performed using RevMan 5.2. **Result:** A total of 12 RCTs involving 1 574 patients were included. The results of Meta-analysis demonstrated that SI had higher curative rate [OR = 2.78, 95% CI (1.87, 4.12), $P < 0.000\ 01$] on 6 RCTs, improvement evaluation of NIHSS [OR = -2.05, 95% CI (-2.51, -1.59), $P < 0.000\ 01$] on 5 RCTs, and amendment many endothelia parameters as compared with the CT group. No severe adverse reactions after SI treatment were reported. **Conclusion:** Current evidence shows SI may be superior to CT in treating ACI patients in recovery rate, vascular endothelial cell protection and improvement hemorheology index. However, due to lack of enough high-quality studies, SI has to be further studied by conducting more strictly-designed, multicenter, large-scale and double-blind RCTs.

[Key words] salvianolate; acute cerebral infarction; systematic review; Meta-analysis; randomized controlled trial

急性缺血性脑卒中又称急性脑梗死,是中老年患者的常见疾病,缺血性脑卒中的发病率约为出血性脑卒中的 3 倍, 目前其发病率有逐年增高且有年轻化的趋势,50% ~ 70% 的存活者遗留瘫痪、失语等严重残疾,严重影响患者的生活质

量及预后。至今在急性缺血性脑卒中药物治疗方面,仅阿司匹林在发病 4.5 h 内、重组组织型纤溶酶原激活剂 (rtPA) 在发病 3 h 内静脉溶栓具有 A 级证据、达到 I 级推荐^[1-2]。因此,研发新药或对已上市的药物继续深入研究以提供更多高质量证据仍然十分必要。注射用丹参多酚酸盐是从单味中药丹参中提取的以丹参乙酸镁为主要成分的丹参多酚酸盐类化合物,功能活血化瘀,具有改善微循环、抗栓、抗炎、抗氧化、改善缺血再灌注损伤、清除自由基、抑制内皮素释放、钙通道阻滞等作用,在药理活性上体现出多靶点、多环节作用的特点^[3]。动物实验发现丹参多酚酸盐能减少大鼠局部脑缺血后脑梗死面积,对缺血再灌注造成的全脑损伤有保护作用,并可延长低压缺氧小鼠的存活时间^[4-5]。丹参多酚酸盐主要用于治疗冠心病心绞痛,笔者在工作中发现临床上已在使用丹参多酚酸盐治疗急性缺血性脑卒中,也有文献报道,但属超说明书使用。本研究系统评价注射用丹参多酚酸盐治疗急性缺血性脑卒中的有效性和安全性,以期为其临床应用提供更可靠的依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 ①符合 1995 年全国第四届脑血管病会议修改制定的脑血管疾病诊断标准,或 WHO 的标准诊断为缺血性脑卒中(急性脑梗死)^[6],并经头颅 CT 或 MRI 排除出血性卒中;②性别、年龄不限,起病 6 ~ 72 h 内入院治疗,并无明显的心肝肾肺等严重障碍及体质过敏者。

1.1.3 干预措施 丹参多酚酸盐与治疗急性脑梗死的常规治疗或安慰剂比较,其治疗开始的时间、疗程和给予途径不限。疗效判定指标:研究采用下列指标判定丹参多酚酸盐治疗缺血性脑卒中的疗效和安全性,①治疗结束后神经功能缺损评分变化或神经功能缺损改善的有效率;②随访期末生活质量评价,治疗后评估患者日常生活能力采用 ADL 评分或 Barthel 指数;③对血管内皮功能的保护作用;④对血液流变学的影响;⑤安全性评价,治疗前和治疗后(>1 周),检查血常规,凝血功能及肝肾功能,心电图,并观察丹参多酚酸盐治疗期间及疗程结束时的不良反应。凡采用上述一项或多项指标的试验均被纳入。

1.1.4 结局指标 ①有效率:根据美国国立卫生研究院卒中量表评分(NIHSS)或 1995 年第四次全国脑血管病会议制定的神经功能缺损程度及生活状态标准,评价患者的神经功能缺损情况进行评分^[4],分基本痊愈、显著进步、进步、无变化、恶化几个等级,确定有效率。② NIHSS 和 Barthel 评分。③ 血管内皮细胞的保护:C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP),非对称性二甲基精氨酸(ADMA),内皮细胞钙黏蛋白(VE-Ca),血管性假血友病因子(von Willebrand, vWF)可溶性血管内皮细胞蛋白 C 受体(Soluble endothelial protein C receptor, sEPCR)等。④ 血液流变学各项指标。

1.1.5 排除标准 ①出血性脑卒中;②联合使用其他干预药物,并且对疗效有显著影响者;③文中未出现上述任何评

价指标的;④丹参类药物过敏者;⑤合并有肝、肾、造血系统和内分泌系统等严重原发性疾病或精神病患者。

1.2 检索策略 计算机检索 Cochrane 图书馆, PubMed, CBM, CNKI, WanFang Data。

CBM 中文检索策略:高级检索,缺省。#1 缺血性脑卒中;#2 急性脑梗死;#3 丹参多酚酸盐;#4#1 or #2 + #3;检索时限均为 1994 年 1 月—2014 年 4 月。

Pubmed 检索策略同中文,换为相应的英文检索词包括 acute cerebral infarction, ischemic stroke, acute stroke, Salvianolate, Randomized controlled trial。检索选项,检索主题词和摘要。

中文检索词包括缺血性脑卒中,急性脑梗死,丹参多酚酸盐,随机对照试验;英文检索词包括 cerebral infarction, acute ischemic stroke, salvianolate, Danshen injection, Randomized controlled trial。

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价 由 2 位评价员根据纳入与排除标准独立进行文献筛选、资料提取并交叉核对,如遇分歧通过讨论或征求第三方意见解决。然后采用 Cochrane 系统评价员手册偏倚风险评估工具^[7]对纳入研究的方法学质量进行评价。

1.4 统计分析 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。分类变量使用比值比(OR)或相对危险度(RR),计量资料采用加权均数差(WMD)或标准化均数差(SMD),均以 95% CI 表示。各纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析。若各研究结果间有统计学同质性($P>0.1, I^2<50\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。若各研究结果间存在统计学异质性($P<0.1, I^2>50\%$),首先分析其异质性来源,并根据可能导致异质性的因素进行分析,若各研究结果间及亚组间有足够相似性时($P>0.1, I^2<50\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析;若各研究结果间存在统计学异质性而无临床异质性或临床差异无统计学意义时,采用随机效应模型进行 Meta 分析。若异质性过大则仅行描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果、基本特征与质量评价 初检文献 21 篇。经逐层筛选后,最终纳入 12 个 RCT^[8-19],包括患者 1 574 例,其中试验组 794 例,对照组 780 例。纳入研究的基本特征。见表 1。文献筛选流程及结果。见图 1。纳入研究的方法学质量评价。见表 2。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 有效率 6 个 RCT^[11,13,15-17,19]报告了有效率。固定效应模型 Meta 分析结果显示,试验组在有效率方面优于对照组[OR = 2.78, 95% CI(1.87, 4.12), $P<0.000\ 01$]。见图 2。基于有效率的漏斗图分析结果显示,图形呈倒漏斗图分布,但左右不完全对称,提示可能存在一定的发表性偏倚。见图 3。

2.2.2 神经功能缺损评分和日常生活能力改善 采用 NIHSS 评价患者的神经功能缺损情况、Barthel 指数评定患者

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1 Characteristics of included studies

纳入研究	男 (T/C)	例数 (T/C)	平均年龄(T/C)		干预措施		疗程 /d	结局指标
			/($\bar{x} \pm s$) 岁		T	C		
张震 2010 ^[8]	32/35	60/60	65.30 ± 9.34	64.92 ± 9.68	丹参多酚酸盐 200 mg·d ⁻¹ + 基础疗法	基础疗法(抗栓、脱水、抗血 小板凝聚、改善脑供血等)	14	②③④
吉佩忠 2010 ^[9]	43/50	74/71	60.76 ± 7.93	61.04 ± 8.00	丹参多酚酸盐 200 mg·d ⁻¹ + 基础疗法	基础疗法(抗栓、抗凝、扩 容、降糖、降脂、抗高血压、降 颅内压等)	14	②
米玉霞 2012 ^[10]	78/74	150/150	65.00 ± 5.70	64.20 ± 6.10	丹参多酚酸盐 200 mg·d ⁻¹ + 基础疗法	基础疗法(阿司匹林或氯吡 格雷、降压、降脂等)	14	①③
米玉霞 2012 ^[11]	89/83	150/150	63.50 ± 11.60	64.10 ± 10.80	丹参多酚酸盐 200 mg·d ⁻¹ + 基础疗法	基础疗法(拜阿司匹林、奥 扎格雷钠、降压、降脂等))	14	①②
米玉霞 2013 ^[12]	29/32	52/52	63.32 ± 9.71	62.78 ± 8.99	丹参多酚酸盐 100 mg·d ⁻¹ + 基础疗法	基础疗法(拜阿司匹林、奥 扎格雷钠、降压、降脂等)	10	②
郝绍江 2012 ^[13]	16/15	30/30	60.30 ± 5.30	61.92 ± 17.92	丹参多酚酸盐 200 mg·d ⁻¹ + 基础疗法	基础疗法(降压、抗血小板 凝聚、降脂、脱水等)	14	①②③
陈洪汉 2012 ^[14]	12/11	18/18	61.76 ± 8.51	64.21 ± 9.07	丹参多酚酸盐 100 mg·d ⁻¹ + 基础疗法	基础疗法(基础疗法(拜阿 司匹林、奥扎格雷钠、降压、降 脂等)	10	③
张琼 2013 ^[15]	24	32/32	65.42 ± 11.25	—	丹参多酚酸盐 200 mg·d ⁻¹ + 基础疗法	基础疗法(控制血压、抗血 小板聚集、脑保护剂、改善脑 循环药物等	14	①②
蒋闻铭 2013 ^[16]	76/72	126/114	54.80 ± 4.50	53.50 ± 4.90	丹参多酚酸盐 200 mg·d ⁻¹ + 基础疗法	基础疗法(限盐,吸氧,控制 血压,抗血小板聚集并给予神 经营养药物,	7	①②
马增玉 2013 ^[17]	38/36	56/56	61.07 ± 8.12	60.09 ± 8.37	丹参多酚酸盐 200 mg·d ⁻¹ + 基础疗法	基础疗法(舒血宁、胞磷胆 碱钠、吡拉西坦、肠溶阿司匹 林片)	28	①②③
沈燕 2012 ^[18]	—	27/28	—	—	丹参多酚酸盐 200 mg·d ⁻¹ + 基础疗法	基础疗法给予奥扎格雷钠 其余常规抗血小板聚集、稳定 斑块、降压等治疗	14	③
周徐洲 2014 ^[19]	11/12	19/19	64.50 ± 9.30	65.70 ± 8.20	丹参多酚酸盐 200 mg·d ⁻¹ + 基础疗法	基础疗法(控制血脂、血糖 和血压以及抗血小板聚集等)	14	①③

注:T/C;试验组/对照组;① 有效率;②神经功能缺损评分日常生活能力改善;③对内皮细胞保护;④血液流变学。

的日常生活能力(ADL),Meta 分析结果,见表 3。

2.2.3 血管内皮细胞的保护 当血管内皮功能损伤时,会促进动脉粥样硬化斑块的形成,导致血管凝血与纤溶系统失调。本研究观察了 CPR,ADMA,vWF,sEPCR,VE-Ca 等与血管内皮细胞功能相关的生化指标的改变情况,评价注射用丹参多酚酸盐对血管内皮细胞的保护作用,Meta 分析结果,见表 4。

2.2.4 血液流变学 3 个研究^[8,11,16]的血流变学检测指标不完全相同,全血高切黏度、全血低切黏度,由于 3 个研究的异质性较大,无法进行 Meta 分析,各个独立研究对数据显示,试验组与对照组的全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、红细胞比容、纤维蛋白原等指标有显著差异($P<0.05$)。2 项研究^[11,16]检测了脑动脉平均血流速度,试验组平均血流速度改善显著优于对照组($P<0.05$)。

2.3 安全性评估 4 个研究^[8-9,15-16]报道了试验组与对照组,两组患者治疗期间,血、尿、大便常规、肝肾功能、凝血时间、心电图等项目在治疗前后比较无显著性改变;治疗过程未出现明显不良反应。但没给出具体指标。

3 讨论

缺血性脑卒中(急性脑梗死)的发病率及致残率较高,动脉粥样硬化是其发生的基本病因,而血管内皮功能损伤是动脉粥样硬化发生的始动环节。目前临床上尚缺乏系统及疗效确切的治疗方法或药物,主要以改善血循环为主,但疗效均不令人满意。中医认为脑梗死主要为气血逆乱、脑络痹阻,治疗以活血通络为主。注射用丹参多酚酸盐可改善患者的神经功能缺损,降低血管阻力,增加脑血流量,改善脑梗死急性期患者的血液流变学异常,促进物质代谢,改善脑循环。通过对急性脑梗死患者血清 C 反应蛋白,vWF,ADMA 水平

表 2 纳入研究的方法学质量评价

Table 2 Quality assessment of included studies			
纳入研究	随机方法	患者和医生 盲法	选择性 报告结果
张震 2010 ^[8]	随机数字表	不清楚	不清楚
吉佩忠 2010 ^[9]	随机数字表	双盲	对照组 3 例脱落
米玉霞 2012 ^[10]	随机数字表	不清楚	不清楚
米玉霞 2012 ^[11]	随机数字表	不清楚	不清楚
米玉霞 2013 ^[12]	随机数字表	不清楚	不清楚
郝绍江 2012 ^[13]	不清楚	不清楚	不清楚
陈洪汉 2012 ^[14]	不清楚	不清楚	不清楚
张琼 2013 ^[15]	不清楚	不清楚	不清楚
蒋闻铭 2013 ^[16]	随机、平行对照	双盲双模拟	不清楚
马增玉 2013 ^[17]	不清楚	不清楚	不清楚
沈燕 2012 ^[18]	不清楚	不清楚	不清楚
周徐洲 2014 ^[19]	不清楚	不清楚	不清楚

注:分配隐藏均为“不清楚”;结局测量者盲法均为“不清楚”;结局数据均完整;其他偏倚均为“不清楚”。`

等多项指标的调节,从而实现对血管内皮功能的保护作用^[20-22]。

注射用丹参多酚酸盐在我院药品使用数量和金额排名中名列前茅。无论发表或未发表的数据显示,临床目前已在 使用注射用丹参多酚酸盐治疗急性脑卒中,开展其治疗脑卒 中的规范临床治疗研究迫在眉睫。

表 3 神经功能缺损评分和日常生活能力改善情况的 Meta 分析

Table 3 Date of Meta analysis in defecting score on nervous function and daily life ability					
指标	纳入研究数	异质性	均数差 (MD)	研究模型 (F/R)	总体效应
NIHSS	5 ^[8,9,10,13,15]	$I^2 = 0$	- 2. 05 (- 2. 51 , - 1. 59)	F	$Z = 8. 97, P < 0. 000\ 1$, 利于试验组
Barthd	2 ^[9,15]	$I^2 = 0$	4. 10 (1. 07, 7. 13)	F	$Z = 2. 65, P = 0. 008$, 利于试验组

表 4 血管内皮细胞保护作用的 Meta 分析

Table 4 Date of Meta analysis in protecting vascular endothelial cell					
指标	纳入研究数	异质性	均数差 (MD)	研究模型 (F/R)	总体效应
CRP	4 ^[8,10,13,19]	$I^2 = 0$	- 1. 05 (- 1. 23 , - 0. 86)	F	$Z = 11. 15, P < 0. 000\ 1$, 利于试验组
ADMA	2 ^[12,18]	$I^2 = 0$	- 0. 05 (- 0. 07 , - 0. 03)	F	$Z = 4. 94, P < 0. 000\ 1$, 利于试验组
vWF	2 ^[12,14]	$I^2 = 0$	10. 36 (4. 83, 15. 89)	F	$Z = 3. 67, P = 0. 000\ 2$, 利于试验组
sEPCR	2 ^[12,14]	$I^2 = 0$	6. 15 (0. 56, 11. 74)	F	$Z = 2. 16, P = 0. 03$, 利于试验组
VE-Ca	2 ^[12,14]	$I^2 = 12\%$	0. 17 (- 0. 02, 0. 37) ,	F	$Z = 1. 75, P = 0. 08$

注:CRP. C 反应蛋白;ADMA. 非对称性二甲基精氨酸;vWF. 血管性假血友病因子;sEPCR. 可溶性血管内皮细胞蛋白 C 受体;VE-Ca. 内皮细胞钙黏蛋白。

此次纳入研究均为国内发表,证据质量不高。对照组常 规治疗方法。纳入研究治疗组和对照组之间的基线可比性

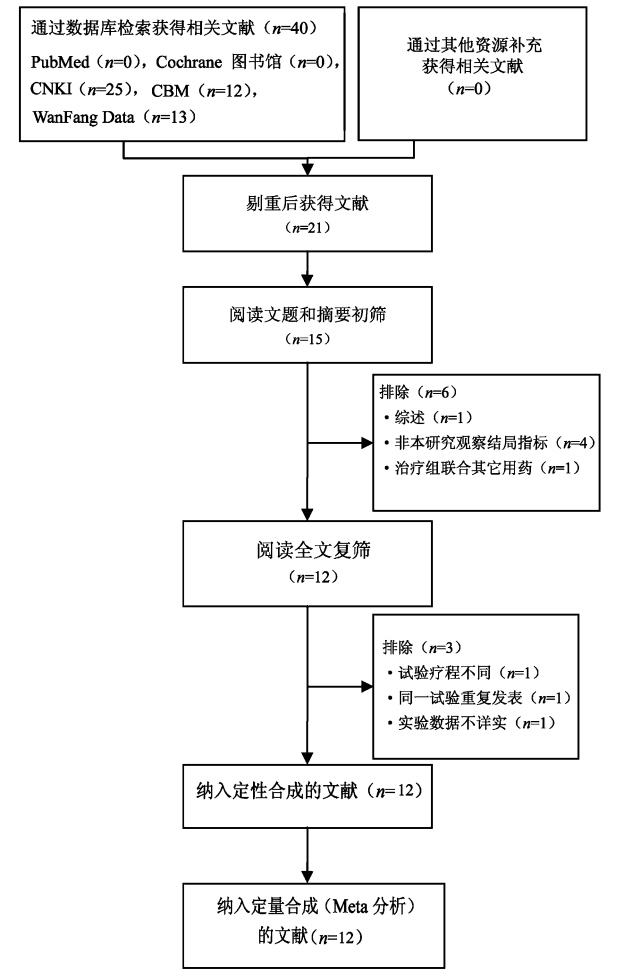


图 1 文献筛选流程及结果
Fig.1 Flow diagram of screening literature

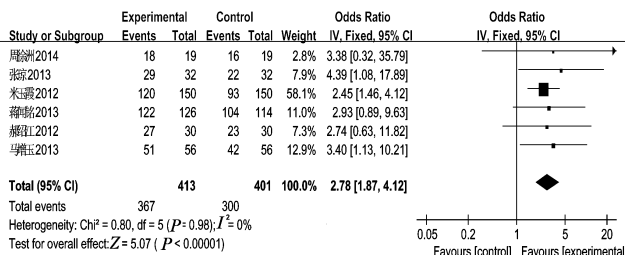


图 2 有效率比较的 Meta 分析
Fig.2 Data and Forest plots in effective rates

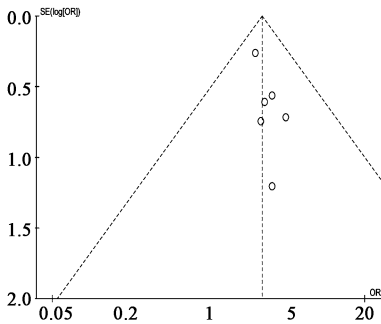


图 3 基于有效率的漏斗分析
Fig.3 Funnel plots in effective rates

法不详。多数研究未描述退出/失访情况,未行意向性分析。纳入研究在诊断标准、病情评估和疗效判定标准方面不统一。经漏斗图分析提示可能存在发表性偏倚。注射用丹参多酚酸缺血性脑卒中,受限于纳入研究的数量和质量,上述结论尚需今后开展更多大样本、高质量的 RCT 加以验证。

【参考文献】

[1] Adams H P, Zoppo G, Alberts M J, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke [J]. Stroke, 2007, 38(5):1655-1711.

[2] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中国医学前沿杂志:电子版,2010, 2(4):50-59,69.

[3] 张晓雷,陈俊华,郭春霞,等. 丹参多酚酸盐的药理作用研究[J]. 世界临床药物,2013,34(5):292-297.

[4] 蒋玉凤,王秋华,刘智勤,等. 丹酚酸 B 对缺血小鼠脑能量代谢和脑水肿的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2007,23(12):2300-2303.

[5] 王强,张一,李璐. 丹参多酚酸盐对大鼠脑缺血再灌注过氧化损伤的保护作用[J]. 浙江医学,2010,38(6):665-667.

[6] 中华神经科学会,中华神经外科学会. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995) [J]. 中华神经科杂志,1996,29(7):381-383.

[7] Higgins J P T, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 (updated march 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. <http://www.cochrane-handbook.org>.

[8] 张震,尹泽黎,刘育进. 丹参多酚酸盐治疗急性脑梗死患者的疗效观察[J]. 湖南师范大学学报:医学版, 2010,3(1):65-67.

[9] 吉佩忠,罗仲秋,王春革. 丹参多酚酸盐治疗急性缺血性脑卒中的疗效[J]. 药学服务与研究, 2010,10(1):16-19.

[10] 米玉霞,苏海涛,张广玉,等. 丹参多酚酸盐对急性脑梗死患者 C 反应蛋白水平的影响[J]. 中国现代药物应用, 2012,6(9):9-10.

[11] 米玉霞. 丹参多酚酸盐治疗对急性脑梗死患者血清 C 反应蛋白和血液流变学的影响[J]. 医学综述, 2012,18(22):3903-3905.

[12] 米玉霞. 丹参多酚酸盐对急性脑梗死患者血管内皮功能的保护作用[J]. 中国实用神经疾病杂志,2013, 16(16):9-11.

[13] 郝绍江,安慧娟. 丹参多酚酸盐治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(9):1076-1077.

[14] 陈洪汉. 急性脑梗死危险因素与血管内皮功能的相关研究及丹参多酚酸盐的保护作用[D]. 武汉:湖北中医药大学,2012

[15] 张琼,陈书艳. 丹参多酚酸盐治疗急性脑缺血的临床研究[J]. 实用药物与临床,2013,16(2):114-116.

[16] 蒋闻铭. 注射用丹参多酚酸盐治疗急性脑梗死患者疗效分析[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2013

[17] 马增玉,吕建卫. 注射用丹参多酚酸盐注射液对急性脑梗死患者血浆肿瘤坏死因子 α 及 C 反应蛋白的影响[J]. 河北中医,2013,35(6):899-901.

[18] 沈燕,黎红华,徐志鹏,等. 丹参多酚对脑梗死患者血管内皮功能的保护作用[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012,15(19):25-27.

[19] 周徐洲. 丹参多酚酸盐治疗急性脑梗死患者 19 例疗效观察[J]. 中国现代药物应用,2014,8(6):28-29.

[20] Ridker P M, Danielson E, Fonseca F A, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein[J]. N Engl J Med, 2008,359(21):2195-2207.

[21] Tamam Y, Ilutmur K, Apak I. Assesment of acute phase proteins in acute ischemic stroke [J]. Tohoku J Exp Med, 2005,206:91-98.

[22] Cooke J P. Does ADMA cause endothelial dysfunction [J]. Arterioscler Thromb Vase Biol, 2000, 20(9): 2032-2037.

【责任编辑 邹晓翠】