·论　　著·

骨化三醇辅助治疗血液透析继发甲状旁腺功能亢进患者的临床效果

丘宝珍，朱兴华，杜春荔，陈　璐
（广东省梅州市人民医院肾内科，广东 梅州 514031）

［**摘 要**］　**目的** 观察骨化三醇辅助甲状旁腺微波消融治疗血液透析继发甲状旁腺功能亢进（hyperparathyroidism，SHPT）的临床效果。**方法** 选取血液透析 SHPT 患者 82 例，采用随机数字表法分为对照组（给予甲状旁腺微波消融＋盐酸西那卡塞治疗，41 例）和观察组（给予甲状旁腺微波消融＋盐酸西那卡塞＋骨化三醇治疗，41 例）。比较 2 组甲状旁腺激素（parathyroid hormone，PTH）、碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）、血磷、血钙水平、临床疗效、甲状旁腺腺体大小、肾功能指标［尿素氮（urea nitrogen，BUN）、血肌酐（serum creatinine，Scr）］、血清骨保护素（osteoprotectin，OPG）、成纤维细胞生长因子 23（fibroblast growth factor 23，FGF-23）水平、不良反应发生情况、术中消融时间和输出功率。**结果** 治疗后，2 组 PTH、ALP、血磷水平均低于治疗前，血钙水平高于治疗前，观察组 PTH、ALP、血磷水平均低于对照组，血钙水平高于对照组（$P<0.05$）。观察组总有效率血钙水平高于对照组（$P<0.05$）。2 组甲状旁腺腺体纵径、横径、体积均低于治疗前，观察组甲状旁腺腺体纵径、横径、体积均低于对照组（$P<0.05$）。治疗后 2 组 BUN、Scr 水平比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。2 组 OPG 水平低于治疗前，FGF-23 水平高于治疗前，观察组 OPG、FGF-23 水平低于对照组（$P<0.05$）。2 组不良反应总发生率差异无统计学意义（$P>0.05$）。2 组术中消融时间和输出功率比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论** 骨化三醇辅助甲状旁腺微波消融治疗血液透析 SHPT 患者效果较好。

［**关键词**］　甲状旁腺功能亢进症，继发性；肾透析；骨化三醇　　doi：10.3969/j.issn.1007-3205.2024.01.020
［**中图分类号**］　R582.1　　［**文献标志码**］　A　　［**文章编号**］　1007-3205(2024)01-0107-06

Clinical effect of calcitriol in the adjuvant treatment of hyperparathyroidism secondary to hemodialysis

QIU Bao-zhen, ZHU Xing-hua, DU Chun-li, CHEN Lu
(*Department of Nephrology, Meizhou People's Hospital, Guangdong Province, Meizhou* 514031, *China*)

［**Abstract**］　**Objective**　To observe the clinical effect of calcitriol assisted parathyroidism microwave ablation in the treatment of secondary hyperparathyroidism (SHPT) undergoing hemodialysis. **Methods**　A total of 82 patients with SHPT undergoing hemodialysis were selected and divided into control group (treated with microwave parathyroid ablation + cinacase hydrochloride, $n = 41$) and observation group (microwave parathyroid ablation + cinacase hydrochloride + calcitriol, $n = 41$). The parathyroid hormone (PTH), alkaline phosphatase (ALP), blood phosphorus, blood calcium levels, clinical efficacy, parathyroid gland size, and renal function indexes [blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr)], serum osteoprotectin (OPG), fibroblast growth factor 23 (FGF-23) level, occurrence of adverse reactions, intraoperative ablation time, and output power were compared between two groups. **Results**　After treatment, the levels of PTH, ALP and blood phosphorus in two groups were

［收稿日期］2023－02－15
［基金项目］广东省医学科研基金项目（A2020534）；梅州市人民医院科研培育项目（PY－C2020028）
［作者简介］丘宝珍（1983－），女，广东梅州人，广东省梅州市人民医院副主任医师，医学学士，从事肾内科疾病诊治研究。

lower than those before treatment, and the levels of blood calcium were higher than those before treatment. The levels of PTH, ALP and blood phosphorus in the observation group were lower than those in the control group, while the levels of blood calcium were higher than those in the control group ($P<0.05$). The total effective blood calcium level in observation group was higher than that in control group ($P<0.05$). The longitudinal diameter, transverse diameter and volume of the parathyroid gland in the two groups were lower than those before treatment, and the longitudinal diameter, transverse diameter and volume of the parathyroid gland in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in BUN and Scr levels between two groups after treatment ($P>0.05$). The level of OPG in the two groups was lower than that before treatment, the level of FGF-23 was higher than that before treatment, and the levels of OPG and FGF-23 in observation group were lower than those in control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between two groups ($P>0.05$), nor in ablation time and output power between two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Calcitriol assisted parathyroid microwave ablation is effective in the treatment of SHPT patients undergoing hemodialysis.

[**Key words**] hyperparathyroidism, secondary; renal dialysis; calcitriol

慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)为一种肾脏常见病,近年来,其发病率呈逐年上升趋势。慢性肾功能衰竭(chronic renal failure,CRF)是CKD的终末期表现,继发甲状旁腺功能亢进(hyperparathyroidism,SHPT)则为CRF最常见的严重并发症[1-2]。有关研究表明,SHPT在CKD患者中的发病率约为26.5%,其可引发骨骼系统、心血管系统及神经系统等诸多病变,不利于患者预后及远期生存[3]。甲状旁腺微波消融是临床治疗SHPT的一种常用治疗方法,其具有损伤小、并发症少等优点,在临床中已得到了广泛应用[4]。骨化三醇为一种高选择性维生素D受体激活剂,其可作用于甲状旁腺提高甲状旁腺细胞中维生素D受体的表达,进而可加快钙吸收;有研究表明,骨化三醇用于治疗SHPT可有效缓解患者临床症状,并可纠正钙磷代谢紊乱[5]。目前骨化三醇联合甲状旁腺微波消融治疗血液透析SHPT患者的临床效果尚不清楚。鉴于此,本研究通过对血液透析SHPT患者82例进行研究,观察骨化三醇辅助甲状旁腺微波消融治疗血液透析SHPT的效果。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月—2022年6月我院收治的血液透析SHPT患者82例,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组41例。2组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

表1 2组一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

($n=41$)

组别	性别(例数,%)		年龄	血液透析时间	术前甲状旁腺结节	原发性疾病(例数,%)		
	男性	女性	($\bar{x}\pm s$,岁)	($\bar{x}\pm s$,年)	数目($\bar{x}\pm s$,个)	肾小球病变	糖尿病肾病	其他
观察组	23(56.10)	18(43.90)	51.43±7.65	6.32±1.15	1.5±0.3	25(60.98)	10(24.39)	6(14.63)
对照组	25(60.98)	16(39.02)	53.26±7.29	6.87±1.46	1.6±0.6	27(65.85)	9(21.95)	5(12.20)
χ^2/t 值	0.201		1.895	1.078	0.820	0.221		
P 值	0.654		0.062	0.284	0.415	0.896		

纳入标准:①符合SHPT诊断标准[6][甲状旁腺激素(parathyroid hormone,PTH)>300 ng/L,并结合临床症状、病史等进行诊断];②经影像学检查确诊;③血液透析治疗时间>6个月;④年龄>18岁;⑤患者对本研究知情同意。

排除标准:①心、肝、肺等重要脏器功能障碍者;②凝血功能异常者;③近3个月服用糖皮质激素者;④合并甲状腺腺瘤、恶性肿瘤者;⑤原发性甲状旁腺功能亢进者;⑥有慢性胃肠疾病史者;⑦精神行为异常者,合并语言功能障碍者;⑧既往有甲状旁腺微波消融或骨化三醇治疗史者;⑨合并影响钙磷及骨代谢等其他疾病者。

1.2　方法　对照组给予甲状旁腺微波消融＋盐酸西那卡塞治疗，术前对患者进行影像学检查，确认消融甲状旁腺数目、大小及穿刺路径等；取平卧位，充分暴露手术视野，常规消毒铺巾；注射2%利多卡因5 mL进行局部麻醉；超声引导下注射1%利多卡因10 mL于拟消融病灶周围，建立液体隔离带（隔离带宽度＞5 mm）；超声引导下将微波针刺入拟消融病灶开始进行消融；消融后行超声造影确认无增强效果后结束消融；术后口服盐酸西那卡塞（国药准字：H20203518，仁合益康集团有限公司，规格：25 mg×10片）治疗，初始剂量25 mg/次，1次/d，并随患者耐受情况及血钙水平调整剂量，最大剂量100 mg/d，连续治疗3个月。观察组在对照组基础上给予骨化三醇（国药准字：H20030491，青岛正大制药有限公司，规格：0.25 μg×10粒）口服治疗，0.25 μg/次，3次/周，治疗3个月。

1.3　观察指标　（1）比较2组PTH、碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）、血磷、血钙水平，采集空腹肘静脉血3 mL，3 200 r/min离心后（时间：12 min，离心半径：8 cm）分离血清，采用化学发光法测定PTH、ALP水平，采用比色法测定血磷、血钙水平；（2）比较2组临床疗效[7]，①视觉模拟评分法（visual analogue scale，VAS）降低到＜2分，PTH水平降低＞75%为显效；②VAS为2～6分，PTH水平降低30%～75%为有效；③VAS＞6分，PTH水平降低＜30%为无效；（3）比较2组治疗前后甲状旁腺腺体大小，于治疗前后使用超声诊断仪（型号：IE33型，荷兰Philips公司）测量甲状旁腺腺体纵径、横径及体积；（4）比较2组肾功能指标，采集患者肘静脉血5 mL，用全自动生物化学分析仪（型号：BS-480型，深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司）测量尿素氮（urea nitrogen，BUN）、血肌酐（serum creatinine，Scr）水平；（5）比较2组治疗前后血清骨保护素（osteoprotectin，OPG）、成纤维细胞生长因子23（fibroblast growth factor 23，FGF-23），采集肘静脉血3 mL，离心后分离血清，酶联免疫法测定OPG、FGF-23水平；（6）比较2组不良反应，主要包括头痛、呕吐、食欲不振、便秘等；（7）比较2组术中消融时间和输出功率，消融时间：甲状腺开始微波消融时间与确认消融完毕消融结束时间间的差值；输出功率：取消融开始1 min、5 min、10 mim输出功率，计算平均值。

1.4　统计学方法　应用SPSS 21.0统计软件分析数据。计量资料比较采用独立样本t检验和配对t检验；计数资料比较采用χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　2组治疗前后PTH、ALP、血磷、血钙水平比较　治疗前，2组PTH、ALP、血磷及血钙水平比较差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组PTH、ALP、血磷水平均低于治疗前，血钙水平高于治疗前，观察组PTH、ALP、血磷水平均低于对照组，血钙水平高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表2。

表2　2组治疗前后PTH、ALP、血磷、血钙水平比较

Table 2　Comparison of PTH, ALP, blood phosphorus and blood calcium levels between two groups before and after treatment

（$n=41$，$\bar{x}\pm s$）

组别	PTH（ng/L）		ALP（U/L）		血磷（mmol/L）		血钙（mmol/L）	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	948.65±347.59	215.72±136.58*	684.15±149.72	321.58±127.69*	1.92±0.38	1.18±0.27*	1.80±0.31	2.11±0.32*
对照组	975.24±325.68	286.43±157.26*	673.21±136.54	378.72±120.35*	1.87±0.41	1.39±0.32*	1.79±0.34	1.95±0.30*
t值	0.357	2.174	0.346	2.085	0.573	3.212	0.139	2.335
P值	0.722	0.033	0.730	0.040	0.568	0.002	0.889	0.022

*P值＜0.05与治疗前比较（配对t检验）

2.2　2组临床疗效比较　观察组总有效率高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表3。

表3　2组临床疗效比较

Table 3　Comparison of clinical efficacy between two groups

（$n=41$，例数，%）

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组	22(53.66)	17(41.46)	2(4.88)	39(95.12)
对照组	18(43.90)	15(36.59)	8(19.51)	33(80.49)
χ^2值				4.100
P值				0.043

2.3　2组治疗前后甲状旁腺腺体大小比较　治疗前，2组甲状旁腺腺体纵径、横径、体积比较差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组甲状旁腺腺体纵径、横径、体积均低于治疗前，观察组甲状旁腺腺体纵径、横径、体积均低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表4。

表4　2组治疗前后甲状旁腺腺体大小比较

Table 4　Comparison of parathyroid gland size between two groups before and after treatment

(n=41,$\bar{x}\pm s$)

组别	纵径(cm)		横径(cm)		体积(cm³)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1.53±0.56	0.36±0.14*	0.69±0.24	0.14±0.09*	1.72±0.35	0.85±0.24*
对照组	1.51±0.58	0.59±0.18*	0.71±0.25	0.23±0.11*	1.69±0.38	1.19±0.27*
t 值	0.159	6.458	0.370	4.055	0.372	6.027
P 值	0.874	<0.001	0.713	<0.001	0.711	<0.001

* P 值<0.05 与治疗前比较(配对 t 检验)

2.4　2组治疗前后肾功能指标比较　治疗前、治疗后2组BUN、Scr水平比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表5。

2.5　2组治疗前后血清OPG、FGF-23水平比较　治疗前,2组OPG、FGF-23水平比较差异无统计学意义(P>0.05);治疗后,2组OPG水平低于治疗前,FGF-23水平高于治疗前,观察组OPG、FGF-23水平低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表6。

2.6　2组不良反应比较　2组不良反应总发生率比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表7。

表5　2组治疗前后肾功能指标比较

Table 5　Comparison of renal function indexes between two groups before and after treatment

(n=41,$\bar{x}\pm s$,mmol/L)

组别	BUN		Scr	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	29.15±4.36	27.63±4.09	836.72±41.59	847.15±48.56
对照组	28.67±4.51	27.18±4.15	841.69±42.75	845.32±46.72
t 值	0.490	0.495	0.534	0.174
P 值	0.626	0.622	0.595	0.862

表6　2组治疗前后血清OPG、FGF-23水平比较

Table 6　Comparison of serum OPG and FGF-23 levels between two groups before and after treatment

(n=41,$\bar{x}\pm s$,ng/L)

组别	OPG		FGF-23	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	98.03±12.75	60.72±7.84*	7 813.69±415.32	6 842.36±325.41*
对照组	96.54±13.29	74.16±8.19*	7 784.23±406.85	7 210.83±376.82*
t 值	0.518	7.590	0.324	4.739
P 值	0.606	<0.001	0.746	<0.001

* P 值<0.05 与治疗前比较(配对 t 检验)

表7　2组不良反应发生率比较

Table 7　Comparison of adverse reactions between two groups

(n=41,例数,%)

组别	不良反应					总发生率
	头痛	呕吐	食欲不振	便秘	腹胀	
观察组	1(2.44)	2(4.88)	1(2.44)	1(2.44)	0(0.00)	5(12.20)
对照组	2(4.88)	3(7.32)	0(0.00)	2(4.88)	1(2.44)	8(19.51)
χ^2 值						0.823
P 值						0.364

2.7　2组术中消融时间和输出功率比较　2组术中消融时间和输出功率比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表8。

表8　2组术中消融时间和输出功率比较

Table 8　Comparison of ablation time and output power between two groups

(n=41,$\bar{x}\pm s$)

组别	术中消融时间(min)	输出功率(W)
观察组	20.01±3.01	27.50±3.02
对照组	19.84±3.15	27.10±3.10
t 值	0.380	0.592
P 值	0.703	0.556

3　讨　论

SHPT可引发肺钙化、血管钙化等,进而大大增加了患者的肾移植难度,对SHPT进行积极治疗对缓解患者临床症状、提高生活质量和长期生存率具有重要意义[7-10]。超声引导下甲状旁腺微波消融治疗为一种新兴技术,具有手术时间短,损伤小,靶向性强等优点,可在术中杀灭增生的甲状旁腺组织,但其治疗效果仍有待进一步提高[11-13]。分析骨化三醇辅助甲状旁腺微波消融治疗血液透析SHPT的效果对临床该类患者的治疗具有重要的指导

价值。

本研究结果显示，治疗后，观察组PTH、ALP、血磷水平均低于对照组，血钙水平高于对照组，提示骨化三醇辅助甲状旁腺微波消融治疗血液透析SHPT患者可有效调节PTH、ALP、血磷及血钙水平。分析原因可能为骨化三醇可提高机体血液中25-羟维生素D水平，并通过抑制PTH前蛋白基因转录阻断PTH合成，有助于延缓甲状腺增生，进而调节PTH、ALP、血磷及血钙水平[14-15]。治疗后，观察组总有效率高于对照组，提示骨化三醇辅助甲状旁腺微波消融治疗血液透析SHPT患者可提高临床疗效。分析骨化三醇辅助甲状旁腺微波消融治疗血液透析SHPT可发挥协同增效的作用。治疗后，观察组甲状旁腺腺体纵径、横径、体积均低于对照组，提示骨化三醇辅助甲状旁腺微波消融治疗血液透析SHPT患者有助于甲状旁腺腺体大小。分析原因可能为，甲状旁腺微波消融可直接缩减甲状旁腺腺体大小，同时骨化三醇辅助治疗可通过抑制PTH基因转录、细胞增殖，增加甲状旁腺维生素D受体及钙敏感受体，进而有利于抑制SHPT的发展，进一步缩小甲状旁腺腺体大小[16-18]。BUN、Scr为临床常用肾功能指标，可反映患者的肾功能状况。本研究中，治疗后2组BUN、Scr水平相接近，提示骨化三醇辅助甲状旁腺微波消融治疗血液透析SHPT患者对肾功能的影响较小。CKD患者经长时间血液透析往往会伴有骨代谢紊乱，同时高水平PTH可刺激成骨细胞与破骨细胞的表达，促进骨合成及分解代谢，诱发骨重建；OPG可通过与核因子κB受体活化因子竞争性结合其配体，阻断破骨细胞分化、成熟，进而可抑制骨吸收；FGF-23可反映CKD患者骨-钙代谢情况，与SHPT的发生、发展密切相关[19-21]。治疗后，观察组OPG、FGF-23水平低于对照组，提示骨化三醇辅助甲状旁腺微波消融治疗血液透析SHPT患者可降低OPG、FGF-23水平。且2组不良反应总发生率相接近，提示骨化三醇辅助甲状旁腺微波消融治疗血液透析SHPT患者不会明显增加患者的不良反应，安全可靠。

综上所述，骨化三醇辅助甲状旁腺微波消融治疗血液透析SHPT患者效果较好，值得在临床中进行推广应用。

[参考文献]

[1] 费沛，张庆红，程鹏.血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进应用骨化三醇联合西那卡塞治疗的疗效研究[J].河北医学，2020，26(11)：1842-1846.

[2] Massimetti C，Tondo M，Feriozzi S. Long-term efficacy and safety of etelcalcetide in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism[J]. G Ital Nefrol，2020，37(5)：415-418.

[3] Simeoni M，Perna AF，Fuiano G. Secondary hyperparathyroidism and hypertension：an intriguing couple[J]. J Clin Med，2020，9(3)：629-631.

[4] Chen Z，Cheng L，Zhang W，et al. Ultrasound-guided thermal ablation for hyperparathyroidism：current status and prospects[J]. Int J Hyperthermia，2022，39(1)：466-474.

[5] 周美霞，洪启淡.骨化三醇治疗血液透析继发性甲状旁腺功能亢进的疗效观察[J].中国药物与临床，2020，20(8)：1317-1319.

[6] 陈贵言，魏锋，孟丽珍.甲状腺与甲状旁腺疾病现代诊疗学[M].天津：天津科学技术出版社，2010：41-43.

[7] 吴静静，陆志强，刘凌晓.射频消融术(RFA)治疗继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT)的安全性及有效性分析[J].复旦学报(医学版)，2020，47(2)：187-191.

[8] Warady BA，Ng E，Bloss L，et al. Cinacalcet studies in pediatric subjects with secondary hyperparathyroidism receiving dialysis[J]. Pediatr Nephrol，2020，35(9)：1679-1697.

[9] 于茜，朱晗玉，龙玲玲，等.骨化三醇口服或静脉给药联合西那卡塞治疗维持性血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进症的疗效观察[J].中华实用诊断与治疗杂志，2020，34(7)：678-682.

[10] Akizawa T，Ikejiri K，Kondo Y，et al. Evocalcet：a new oral calcimimetic for dialysis patients with secondary hyperparathyroidism[J]. Ther Apher Dial，2020，24(3)：248-257.

[11] Wei Y，Peng LL，Zhao ZL，et al. Risk factors of severe hypocalcemia after US-guided percutaneous microwave ablation of the parathyroid gland in patients with secondary hyperparathyroidism[J]. J Bone Miner Res，2020，35(4)：691-697.

[12] Zeng Z. Letter to the editor regarding "US-guided microwave ablation of hyperplastic parathyroid glands：safety and efficacy in patients with end-stage renal disease-a pilot study"[J]. Med Oncol，2020，37(7)：64-68.

[13] Wei Y，Peng CZ，Wang SR，et al. Effectiveness and safety of thermal ablation in the treatment of primary hyperparathyroidism：a multicenter study[J]. J Clin Endocrinol Metab，2021，106(9)：2707-2717.

[14] 冯惠玲，张莲，张金铭，等.西那卡塞联合骨化三醇治疗血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进的Meta分析[J].临床肾脏病杂志，2022，22(6)：452-464.

[15] Herrera-Martínez Y，Contreras González MJ，Pedraza-Arévalo S，et al. Calcitriol-mediated hypercalcemia，somatostatin receptors expression and 25-hydroxyvitamin d3-1α-hydroxylase in gist tumors[J]. Front Endocrinol (Lausanne)，2022，12(3)：385-389.

[16] Xiang Z, Wang M, Miao C, et al. Mechanism of calcitriol regulating parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism [J]. Front Pharmacol, 2022, 13(5): 858－863.

[17] Bacchetta J. Treatment of hyperphosphatemia: the dangers of high PTH levels[J]. Pediatr Nephrol, 2020, 35(3): 493－500.

[18] Martínez-Arias L, Panizo S, Alonso-Montes C, et al. Effects of calcitriol and paricalcitol on renal fibrosis in CKD[J]. Nephrol Dial Transplant, 2021, 36(5): 793－803.

[19] 袁小强，张献朝，赵丽萍.西那卡塞和骨化三醇联合治疗糖尿病肾病血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进症疗效观察[J].新乡医学院学报，2022，39(2)：131－135，140.

[20] Galassi A, Ciceri P, Porata G, et al. Current treatment options for secondary hyperparathyroidism in patients with stage 3 to 4 chronic kidney disease and vitamin D deficiency[J]. Expert Opin Drug Saf, 2021, 20(11): 1333－1349.

[21] Hashimoto Y, Kato S, Kuro OM, et al. Impact of etelcalcetide on fibroblast growth factor-23 and calciprotein particles in patients with secondary hyperparathyroidism undergoing haemodialysis[J]. Nephrology (Carlton), 2022, 27(9): 763－770.

（本文编辑：赵丽洁）