

髓过氧化物酶在急性冠状动脉综合征患者 近期预后判断中的作用

欧阳茂, 杨侃, 蒋卫红, 梁中书, 匡建华

(中南大学湘雅三医院心内科, 湖南省长沙市 410013)

[关键词] 内科学; 血浆髓过氧化物酶; 急性冠状动脉综合征; 中性粒细胞; 酶联免疫吸附法; 冠状动脉造影; 预后

[摘要] 目的 探讨血浆髓过氧化物酶水平对急性冠状动脉综合征患者近期心脏事件的预测作用。方法 采用酶联免疫吸附法分别测定急性冠状动脉综合征组、稳定型心绞痛组和非冠心病组患者的血浆髓过氧化物酶浓度, 比较各组之间血浆髓过氧化物酶浓度的差异; 常规治疗, 随访半年, 记录心脏事件。结果 急性冠状动脉综合征组血浆髓过氧化物酶浓度 ($30.26 \pm 30.65 \mu\text{g/L}$) 显著高于稳定型心绞痛组 ($15.00 \pm 11.36 \mu\text{g/L}$) 和非冠心病组 ($14.34 \pm 9.25 \mu\text{g/L}$) ($P < 0.001$), 稳定型心绞痛组与非冠心病组之间血浆髓过氧化物酶浓度差异无统计学意义 ($P = 0.73$); 急性心肌梗死和不稳定型心绞痛患者血浆髓过氧化物酶浓度差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 急性冠状动脉综合征组患者血浆髓过氧化物酶与血清高敏 C 反应蛋白、心肌肌钙蛋白 I 及传统心血管病危险因素不相关, 多元 Logistic 回归分析发现血浆髓过氧化物酶是急性冠状动脉综合征诊断最重要的影响因素 ($OR = 16.92$); 血浆髓过氧化物酶高浓度患者的心脏事件发生率较高。结论 血浆髓过氧化物酶可能是急性冠状动脉综合征的生物化学标志物之一; 血浆髓过氧化物酶水平升高的急性冠状动脉综合征患者心脏事件发生率较高。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Prognostic Value of Myeloperoxidase in Patients with Acute Coronary Syndromes

OUYANG Mao, YANG Kan, JIANG Wei-Hong, LIANG Zhong-Shu, and KUANG Jian-Hua

(Department of Cardiology, Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

[KEY WORDS] Plasma Myeloperoxidase; Acute Coronary Syndrome; Leukocytes; Coronary Angiography; Prognosis; Major Cardiovascular Events; Enzyme-Linked Immunosorbent Assays

[ABSTRACT] **Aim** To preliminarily explore the diagnostic value and usefulness for risk stratification of myeloperoxidase (MPO) plasma levels in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** Eighty patients who underwent coronary angiography were enrolled in this study. They were divided into three groups: ACS group ($n = 27$), SAP group ($n = 27$) and the control group ($n = 26$). Blood samples were taken from the artery before angiography in all patients. Each subject was sought in details of history of hypertension, hyperlipidemia, diabetes and smoking habits. The efficacy of therapy, the cardiovascular events (myocardial infarction, the need for revascularization, or death) were recorded after 6 months of follow-up. The concentrations of MPO were measured by enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA). **Results** Median plasma MPO level in ACS group ($30.26 \pm 30.65 \mu\text{g/L}$) was significantly higher than that in SAP group ($15.00 \pm 11.36 \mu\text{g/L}$) and the control group ($14.34 \pm 9.25 \mu\text{g/L}$) ($P < 0.001$), and median plasma MPO level in patients of SAP group and the control group were not significantly different ($P = 0.73$). Median plasma MPO level in patients with acute myocardial infarction (AMI) and unstable angina (UA) were not significantly different ($P > 0.05$). There is no obvious correlation between the levels of plasma MPO and the serum levels of cTnI, hs-CRP, the prevalence of the 4 major risk factors for CHD. Multivariate logistic regression analysis showed that plasma MPO level, fasting plasma glucose and sex were the significant variables and independent between the patients with ACS, SAP and the control subjects, the plasma MPO level is the most important variables ($OR = 16.92$). The risk for subsequent cardiovascular events is higher in the patients with elevated level of MPO ($> 49.89 \mu\text{g/L}$, 90th percentile of MPO distribution). **Conclusions** Plasma MPO maybe a new risk biomarker for ACS. MPO plasma levels powerfully predict an increased risk for subsequent cardiovascular events.

[收稿日期] 2006-02-28 [修回日期] 2006-06-29

[作者简介] 欧阳茂, 硕士, 主治医师, 研究方向为心血管病临床和心脏介入治疗, 联系电话为 0731-8618071, E-mail 为 doctorouyang@126.com. 通讯作者杨侃, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管内科临床与基础研究, 联系电话为 0731-8618075, E-mail 为 yangkan@medmail.com.cn. 蒋卫红, 硕士, 副教授, 研究方向为心血管病临床。

早期明确急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 的诊断及其危险分层, 量化地评估个体近期发生 ACS 的危险性, 对尽早干预治疗 ACS 有重要意义。髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 是活化的中性粒细胞分泌的过氧化物酶类, 研究证实其在动脉粥样硬化斑块的不稳定阶段发挥重要作用。

用^[1,2],本文通过测定 ACS 患者、稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)患者和非冠心病患者的血浆 MPO 浓度,随访半年记录心脏事件,探讨 MPO 在 ACS 患者近期预后判断中的作用。

1 对象与方法

1.1 对象与分组

选择 2004 年 3 月~2005 年 1 月因为胸痛、胸闷住院并完成选择性冠状动脉造影检查的患者。排除标准:近期罹患感染性疾病或慢性炎症性疾病如:严重的上呼吸道感染、肺炎等,④活动性结核,④近期外科手术或组织创伤,④结缔组织病和风湿病,恶性肿瘤,应用炎症抑制药物如非固醇类消炎镇痛药、类固醇类药物等,⑧严重肝肾功能不全。共入选 80 例患者,男 49 例,女 31 例,分为 ACS 组(27 例)、SAP 组(27 例)和非冠心病组(26 例)。ACS 和 SAP 的临床诊断标准参照 ACC/AHA 标准^[3,4],非冠心病组为临床症状不典型,心电图大致正常,并且冠状动脉造影排除冠心病者。

1.2 冠状动脉造影

冠状动脉造影术式采用经桡动脉入路,多体位投照^[5];由 2 名有经验的医师采用目测直径法判定冠状动脉狭窄程度^[6];冠心病诊断^[6]为造影显示至少 1 支冠状动脉血管直径狭窄程度 $\geq 50\%$ 。

1.3 标本收集处理

患者冠状动脉造影术前(空腹)取动脉血 10 mL,均分为抗凝(肝素)和非抗凝标本,静置 30 min,以 3 000 r/min 离心 15 min,分离血浆或血清,编号置于 -80°C 冰箱保存待测。

1.4 酶联免疫吸附法

血浆 MPO 测定采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assays, ELISA),试剂盒购自美国 Assay designs Inc,灵敏度 $0.13 \mu\text{g/L}$,批内变异 3%,批间变异 8.8%,操作步骤按试剂盒说明书进行。血清高敏 C 反应蛋白(igh sensitivity C reactive protein, hsCRP)测定采用乳胶增强免疫比浊法,血清总胆固醇(total cholesterol, TC)测定采用酶法,低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)测定采用 Friedewald 公式计算法,心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)测定采用双抗体夹心法,空腹血糖采用葡萄糖氧化酶法。

1.5 其他

心电图在患者入院后立即完成。患者取血后临床常规治疗,根据病情住院期间行 PCI 治疗;出院后

坚持治疗,随访中督导用药。患者出院后电话随访(1 次/30 天),记录心脏事件,包括死亡、非致死性心肌梗死和再次血运重建。

1.6 统计学处理

应用 SPSS11.0 软件包进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, MPO 浓度进行正态性检验。MPO 浓度呈偏态分布,以中位数和百分位数区间(25%~75%)表示。多组样本间均数比较采用方差分析,两两比较采用 SNK-q 法检验;计数资料采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Spearman 等级相关分析法。多元 Logistic 回归分析各变量对 ACS 的诊断价值。统计学检验水准采用 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 各组基本特征的比较

急性冠状动脉综合征组与 SAP 组的基本特征无差异($P > 0.05$);ACS 组与非冠心病组之间性别、年龄和空腹血糖有差异($P < 0.05$);SAP 组与非冠心病组年龄有差异($P < 0.05$)(表 1)。

表 1. 急性冠状动脉综合征组、稳定型心绞痛组和非冠心病组基本特征的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指 标	ACS 组	SAP 组	非冠心病组
n	27	27	26
男/女(例)	22/5	16/11	11/15 ^a
年龄(岁)	64.9 \pm 11.0	65.5 \pm 10.4	58.9 \pm 9.9 ^{ab}
吸烟史(例)	12	13	10
高血压病(例)	20	21	14
糖尿病(例)	7	4	5
总胆固醇(mmol/L)	4.53 \pm 1.58	4.63 \pm 1.34	4.39 \pm 0.90
LDLC(mmol/L)	2.71 \pm 1.32	2.89 \pm 1.06	2.66 \pm 0.81
脂蛋白(a)(mg/L)	212 \pm 150	274 \pm 108	219 \pm 151
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	319 \pm 130	299 \pm 86	268 \pm 90
空腹血糖(mmol/L)	6.70 \pm 3.48	6.37 \pm 1.38	4.78 \pm 0.81 ^a

a 为 $P < 0.05$,与 ACS 组比较;b 为 $P < 0.05$,与 SAP 组比较。

2.2 各组血浆髓过氧化物酶浓度的比较

正态性检验血浆 MPO 浓度呈右偏态分布($P < 0.05$)。患者血浆 MPO 浓度区间为 6.27~151.37 $\mu\text{g/L}$,中位数 17.45 $\mu\text{g/L}$,90 百分位数为 49.89 $\mu\text{g/L}$,25%~75%的区间为 11.45~26.53 $\mu\text{g/L}$ 。ACS 组、SAP 组和非冠心病组血浆 MPO 浓度分别为 $30.26 \pm 30.65 \mu\text{g/L}$ 、 $15.00 \pm 11.36 \mu\text{g/L}$ 和 $14.34 \pm 9.25 \mu\text{g/L}$,共有 8 名患者血浆 MPO 浓度大于 49.89 $\mu\text{g/L}$ 。血

浆 MPO 浓度数值经自然对数转换后, 正态性检验呈正态分布($P = 0.20$), 以下统计学分析血浆 MPO 浓度取值均为自然对数值。

急性冠状动脉综合征组血浆 MPO 浓度显著高于 SAP 组和非冠心病组($P < 0.001$), SAP 组与非冠心病组血浆 MPO 浓度无差异($P = 0.73$) (表 2)。

2.3 各组血清高敏 C 反应蛋白和肌钙蛋白 I 浓度的比较

急性冠状动脉综合征组和 SAP 组 hsCRP 浓度无差异($P > 0.05$), 两组 hsCRP 浓度均显著高于非冠心病组($P < 0.05$)。ACS 组血清 cTnI 浓度显著高于 SAP 组和非冠心病组($P < 0.05$), SAP 组和非冠心病组血清 cTnI 浓度无差异($P > 0.05$) (表 2)。

表 2. 各组血浆髓过氧化物酶、血清高敏 C 反应蛋白和血清肌钙蛋白 I 浓度的比较 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	MPO	cTnI ($\mu\text{g/L}$)	hsCRP (mg/L)
ACS 组	27	3.42 \pm 0.64	11.12 \pm 17.02	3.18 \pm 2.91
SAP 组	27	2.72 \pm 0.54 ^a	1.33 \pm 0.97 ^a	2.38 \pm 1.31
非冠心病组	26	2.67 \pm 0.44 ^a	0.95 \pm 0.56 ^a	1.31 \pm 1.05 ^{ab}

a 为 $P < 0.05$, 与 ACS 组比较, b 为 $P < 0.05$, 与 SAP 组比较。

2.4 不稳定型心绞痛与急性心肌梗死患者髓过氧化物酶、高敏 C 反应蛋白和肌钙蛋白 I 浓度比较

急性冠状动脉综合征患者中不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP) 患者 14 例, 急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 患者 13 例。两组之间血浆 MPO 和血清 hsCRP 均无差异($P > 0.05$), 血清 cTnI 在 AMI 组显著高于 UAP 组($P < 0.05$) (表 3)。

表 3. 不稳定型心绞痛与急性心肌梗死患者髓过氧化物酶、高敏 C 反应蛋白和肌钙蛋白 I 浓度比较 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	MPO	cTnI ($\mu\text{g/L}$)	hsCRP (mg/L)
UAP 组	14	3.54 \pm 0.53	2.36 \pm 4.42	3.09 \pm 2.43
AMI 组	13	3.29 \pm 0.74	20.91 \pm 21.96 ^a	3.27 \pm 3.45

a 为 $P < 0.05$, 与 UAP 组比较。

2.5 Spearman 等级相关分析

血浆 MPO 浓度与心血管传统危险因素 (年龄、吸烟史、高血压病史、糖尿病病史、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇) 不相关($P > 0.05$); 血浆 MPO 与血清 cTnI ($r = 0.30$, $P > 0.05$)、血清 hsCRP ($r = 0.12$, $P > 0.05$) 之间不相关($P > 0.05$); 血清 cTnI 与 hsCRP 之间不相关($r = 0.07$, $P > 0.05$)。

2.6 多元 Logistic 回归分析

以性别、年龄、吸烟史、高血压病史、糖尿病病史、TC、LDLC、脂蛋白(a)、空腹血糖、血浆 MPO、血清 cTnI 和血清 hsCRP 为自变量, 以是否诊断 ACS 为应变量, 引入 Logistic 回归方程, 采用逐步后退法($\alpha_{\text{入}} = 0.05$, $\alpha_{\text{出}} = 0.10$), 最后筛选出的变量为血浆 MPO (OR = 16.92)、空腹血糖 (OR = 2.00) 和性别 (OR = 0.06)。Logistic 回归方程为: $y = -9.47 + 2.83 \times \text{血浆 MPO} - 2.82 \times \text{性别} (\text{男} = 1, \text{女} = 2) + 0.69 \times \text{空腹血糖}$, 决定系数 $R^2 = 0.451$ 。在 27 例 ACS 患者中, 用 Logistic 回归方程预测有 21 例是 ACS, 正确率为 77.8% (21/27); 在 53 例非 ACS 患者中用 Logistic 回归方程预测 47 例不是 ACS (47/53), 正确率为 88.7%; 总正确率为 85.0% (68/80)。

2.7 随访结果

随访时间为 26~394 天 (平均 187 天), 4 名患者发生心脏事件 (血浆 MPO 浓度均 $> 49.89 \mu\text{g/L}$)。其中 2 名患者死亡 (1 名患者在第 26 天因 AMI 死亡; 1 名患者在第 68 天猝死); 2 名患者需再次血运重建 (1 名在第 31 天行 PCI 治疗, 1 名在第 37 天行冠状动脉搭桥术)。患者未出现新发非致死性心肌梗死。

3 讨论

急性冠状动脉综合征 (ACS) 的转归直接影响冠心病患者的预后。目前认为中性粒细胞活化是 ACS 的特征之一, MPO 不但是活化的中性粒细胞分泌的主要酶类, 而且是中性粒细胞活化的特异性标志物^[7,8]。

髓过氧化物酶在早幼粒细胞阶段合成, 活化的中性粒细胞通过脱颗粒的方式释放入血, 血循环中 95% 的 MPO 由中性粒细胞分泌^[8]。MPO 作为炎症介质参与 ACS 的系统炎症反应, 同时促进中性粒细胞进一步活化, MPO 释放愈加增多, 不断地加强炎症反应^[9]。MPO 可能通过如下机制促进易损斑块形成, 导致 ACS: 催化生成的次氯酸作用于 LDL 酪氨酸残基产生酪酰基, 诱发 LDL 氧化链反应, 随着 MPO 活性的升高, LDL 的氧化随之增强, 从而增加巨噬细胞的吸收和泡沫细胞形成, 促进动脉粥样硬化斑块部位的损害^[8,10]; ④直接降解斑块纤维帽的胶原层, 使其变薄, 同时激活金属蛋白酶, 增加斑块表面的不稳定, 使斑块易于破裂^[11]; ⑤降解内皮源性舒张因子 NO, 使 NO 生物学活性降低, 扩张血管和抗炎的作用受损^[12]。

本实验发现, ACS 组患者血浆 MPO 水平显著高

于 SAP 组或非冠心病组患者,后两组患者血浆 MPO 水平无差异,提示 ACS 患者的中性粒细胞活化程度高,血浆 MPO 水平的显著升高可能意味着斑块由稳定向不稳定的转化,炎症可能在 ACS 的病理生理机制中起着更重要作用^[13]。

本实验还发现:血浆 MPO 浓度是 ACS 诊断最重要的影响因素。Buffon 等^[7]证实 UAP 患者中性粒细胞内 MPO 含量降低,SAP 和对照组患者没有变化。与本实验相互印证:血浆 MPO 升高可能只在 ACS 患者中出现,在 SAP 和非冠心病组患者中不会出现。

本实验 UAP 和 AMI 患者血浆 MPO 浓度无差异,提示中性粒细胞活化的程度在 UAP 和 AMI 是相似的;Sabatine 等^[14]的研究表明细胞内 MPO 含量降低提示 UAP 的急性发作,UAP 治疗后,中性粒细胞内 MPO 含量就会回升到与稳定型心绞痛相似的水平。此外本实验发现血浆 MPO 与传统的心血管危险因素不相关,Zhang^[8]等发现在校正常见心血管病危险因素和 Framingham 危险评分后 MPO 水平仍与冠心病显著相关。由此提示 MPO 可能是 ACS 独立的血液生物化学标志物。

本实验随访发现四名血浆 MPO 高浓度(> 血浆 MPO 的 90 百分位数)的患者发生心脏事件,而血清 hsCRP 和 cTnI 高浓度患者却没有出现类似趋势,提示血浆 MPO 浓度高的 ACS 患者心脏事件发生率较高,MPO 在预报心脏事件的危险方面,较 cTnI、hsCRP 更具独立的警示作用,与国外研究相同^[2,3]。

本实验也发现作为血清炎症标志物的 hsCRP 水平 ACS 组高于非冠心病组,但是 ACS 组和 SAP 组之间无差异。国外学者^[15,16]认为 hsCRP 的敏感性较高,但特异性不尽如人意,hsCRP 应在症状发作后尽早(至少在 12 h 以内)或病情稳定后一月测定,否则 hsCRP 将失去预测价值。

相对于国外研究,本实验受试患者特别是非冠心病患者都是经过冠状动脉造影等检查确诊的患者,并且同时比较血浆 MPO 水平在 ACS、SAP 和非冠心病三组患者中的差异,结果可以更有力的说明 MPO 在 SAP 向 ACS 的转变中起着重要作用。

综上所述,由于 MPO 在斑块不稳定阶段发挥作用,与氧化应激和其他心肌损伤的标志物不同,其可能成为 ACS 的生化标志物;血浆 MPO 水平升高对 ACS 患者近期预后判断有重要作用。但是由于时间的限制,观察的样本量有限,有待加大样本量进一步

深入研究。

[参考文献]

- [1] Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patient with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patient with Unstable Angina) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, **36** (3): 970-1062
- [2] Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher A, Eiserich J, Münzel T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2003, **108** (12): 1440-445
- [3] Brennan ML, Penn MS, Lente FV, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain [J]. *N Engl J Med*, 2003, **349** (17): 1595-604
- [4] Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina) [J]. *Circulation*, 2003, **107** (1): 149-158
- [5] 欧阳茂, 杨侃, 张梦玺, 曹宇, 张志辉, 匡建华, 等. 经桡动脉入路冠状动脉造影 226 例分析 [J]. *医学临床研究*, 2005, **22** (2): 158-160
- [6] 李占全. 冠状动脉造影与临床 [M]. 沈阳: 辽宁科技出版社, 2001; 82-102
- [7] Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, Di Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina [J]. *N Engl J Med*, 2002, **347** (1): 5-12
- [8] Zhang R, Brennan ML, Fu X, Aviles RJ, Pearce GL, Penn MS, et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease [J]. *JAMA*, 2001, **286** (17): 2136-142
- [9] Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease [J]. *Circ Res*, 2000, **86** (5): 494-501
- [10] Heinecke JW. Pathways for oxidation of low density lipoprotein by myeloperoxidase: tyrosyl radical, reactive aldehydes, hypochlorous acid and molecular chlorine [J]. *Biol Factor*, 1997, **6** (2): 145-155
- [11] Fu X, Kassim SY, Parks WC, Heinecke JW. Hypochlorous acid oxygenates the cysteine switch domain of pro-matrix metalloproteinase (MMP-7). A mechanism for matrix metalloproteinase activation and atherosclerotic plaque rupture by myeloperoxidase [J]. *J Biol Chem*, 2001, **276** (44): 41279-287
- [12] Eiserich JP, Baldus S, Brennan ML, Ma W, Zhang C, Tousson A, et al. Myeloperoxidase: a leukocyte-derived vascular NO oxidase [J]. *Science*, 2002, **296** (5577): 2391-394
- [13] 纪求尚, 张运, 杨晓静, 马冬冬, 朱媛媛. 急性心肌梗死患者炎症介质的动态变化及意义 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (4): 349-351
- [14] Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, Murphy SA, Gibson CM, Antman EM, et al. Relationship between baseline blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 trial) substudy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **40** (10): 1761-768
- [15] Zebrack JS, Anderson JL, Maycock CA, Home BD, Bair TL, Muhlestein JB, et al. Usefulness of high sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 2002, **89** (2): 145-149
- [16] van der Meer IM, de Maat MP, Kiliaan AJ, van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. The value of C-reactive protein in cardiovascular risk prediction: the Rotterdam Study [J]. *Arch Intern Med*, 2003, **163** (11): 1323-328

(此文编辑 朱雯霞)