

肠道菌群代谢物与心血管疾病关系的研究进展

赵 鹏^{1,2}, 刘新新^{1,2}, 田进伟^{1,2}

(1. 哈尔滨医科大学附属第二医院心内科, 2. 心肌缺血教育部重点实验室, 黑龙江省哈尔滨市 150001)

[关键词] 心血管疾病; 肠道菌群代谢物; 三甲胺-N-氧化物; 短链脂肪酸; 次级胆汁酸

[摘 要] 心血管疾病作为威胁人类健康的主要疾病越来越引起关注。虽然心血管疾病的治疗体系已经初步完备, 但控制相关危险因素后依然存在残余风险, 死亡率高。肠道菌群是人体生理和代谢稳态的重要组成部分, 特别是其代谢物水平可能与某些疾病联系密切。肠道菌群代谢物可作为心血管疾病预防及治疗的一个全新突破口。本综述旨在探讨肠道菌群代谢物与常见心血管疾病如冠心病、心力衰竭、高血压、心律失常的关系, 以期对心血管疾病的预防和治疗提供新的思路。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress in the relationship between intestinal flora metabolites and cardiovascular disease

ZHAO Peng^{1,2}, LIU Xinxin^{1,2}, TIAN Jinwei^{1,2}

(1. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University; 2. The Key Laboratory of Myocardial Ischemia, Chinese Ministry of Education, Harbin, Heilongjiang 150001, China)

[KEY WORDS] cardiovascular disease; intestinal flora metabolites; trimethylamine-N-oxide; short-chain fatty acids; secondary bile acids

[ABSTRACT] Cardiovascular diseases, as a major threat to human health, are attracting more and more attention. Although the treatment system for cardiovascular diseases has been preliminarily completed, there are still residual risks after controlling related risk factors. It is still difficult and the mortality remains stubbornly high. Intestinal flora is an important part of human physiological and metabolic homeostasis, especially its metabolite level may be closely related to some diseases. Intestinal flora metabolites are regarded as a new break-through in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. The purpose of the current review is to explore the relationship between intestinal flora metabolites and common cardiovascular diseases such as coronary heart disease, heart failure, hypertension and arrhythmia, hoping to provide new ideas for the prevention and treatment of cardiovascular diseases.

肠道菌群将宿主摄入的食物代谢成一系列代谢产物, 包括三甲胺-N-氧化物(trimethylamine-N-oxide, TMAO)、短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)、次级胆汁酸(脱氧胆酸、石胆酸)、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、硫酸对甲酚(para-cresol sulfate, PCS)、硫酸吲哚酚(indoxyl sulfate, IS)等。这些终产物作为信号分子来调节代谢、免疫及宿主的炎症应答。本文就肠道菌群主要代谢产物与心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的相关性研究进展予以综述。

1 肠道菌群概述

肠道微生物群是一个高度复杂的群落, 大约含有 10^{13} CFU的微生物, 它们一同构成了胃肠道稠密的生态系统。由于细菌占主要成分, 古细菌、真核生物以及真核和原核病毒数量相对少, 因此狭义上肠道微生物群又称为肠道菌群^[1]。在生理条件下, 寄生于大肠的拟杆菌门和厚壁菌门约占肠道细菌数量的90%, 而拟杆菌门和厚壁菌门的比值又与某些疾病的易感性密切相关, 所以肠道菌群是人体生

[收稿日期] 2021-03-09

[修回日期] 2021-05-15

[基金项目] 心肌缺血教育部重点实验室开放课题(KF202011)

[作者简介] 赵鹏, 硕士研究生, 研究方向为心血管疾病的预防和治疗, E-mail 为 drzhaopeng2020@163.com。通信作者刘新新, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管疾病的预防和治疗, E-mail 为 lxx_hmu@vip.126.com。

理和代谢稳态的重要组成部分,在宿主营养代谢、异生物质和药物代谢、肠道黏膜屏障完整性的保持、免疫调节和病原体保护方面发挥着特定功能。一旦肠道菌群失调,则可能影响相关疾病的发生发展^[2]。

2 肠道菌群代谢物与 CVD

2.1 TMAO 代谢轴

人体研究表明,循环 TMAO 水平与 CVD 的发展及主要不良心血管事件(major adverse cardiac event, MACE)风险的增加有关。血浆 TMAO 的来源是三甲胺,它是由肠道微生物群从含有肉碱或胆碱的食物经胆碱-三甲胺裂解酶系统(CutC/D)和肉碱 Rieske 型加氧酶/还原酶系统(CntA/B、YeaW/X)转化产生,随后被含有肝黄素的单加氧酶氧化形成^[3]。而 TMAO 的清除依赖于肾脏,因此慢性肾病患者血浆 TMAO 水平升高^[4]。最近,研究发现一种新的肠道菌群产生的代谢物 N,N,N-三甲基-5-氨基戊酸(N,N,N-trimethyl-5-aminovaleric acid, TMAVA),它可能是通过肠道菌群利用与赖氨酸相似的途径从 TML 产生。肝脂肪变性受试者血浆中 TMAVA 的水平增加。小鼠实验中,TMAVA 影响小鼠肉碱合成,促进脂肪变性^[5]。可见 TMAVA 与脂质合成有着密切关联,但是血浆 TMAVA 水平与 CVD 之间的关系还缺少相关的基础和临床研究,有待进一步探讨。由于 TMAO 代谢轴以 TMAO 研究最为深透,因此下文主要阐述 TMAO 与 CVD 之间的关系。

2.1.1 TMAO 与动脉粥样硬化 动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是动脉壁内发生的一系列复杂事件,包括流变学、脂质代谢和炎症。整个过程始于脂肪条纹,最终致使斑块破裂和急性动脉粥样硬化血栓形成,导致急性的临床事件。研究表明,TMAO 是冠状动脉粥样硬化性心脏病的独立危险因素。TMAO 促进巨噬细胞向泡沫细胞形成,这与 CD36 和清道夫受体 A1(scavenger receptor-A1, SR-A1)的表达增加有关^[6-7]。TMAO 亦可以通过激活炎症途径,影响血管壁的炎症过程来增强 As^[8]。TMAO 促进炎症的机制主要是核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路的丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)的激活,导致促炎基因及其他炎性因子过度表达^[9]。此外, SIRT3-SOD2-mtROS 信号通路、NLRP3 炎症小体激活可诱导血管炎症^[10]。TMAO 作为一个开关,激活促炎级联反应,导致动脉损伤、内皮细胞功能障碍,

使胆固醇进入动脉壁,随后形成斑块。TMAO 也可通过琥珀酸脱氢酶复合物 B 亚基(succinate dehydrogenase subunit B, SDHB),上调诱导的活性氧促进血管内皮细胞焦亡,导致内皮细胞功能障碍,加速 As 进展^[11]。此外,TMAO 还可以通过抑制胆固醇逆向转运以及对血栓形成产生影响。Zhu 等^[12]证明了 TMAO 可增加血小板对 ADP、凝血酶和胶原蛋白的反应性。经腹腔注射 TMAO 的小鼠比生理盐水对照组血栓形成率明显增加,而且在人群中 TMAO 与血栓风险事件显著相关。

2.1.2 TMAO 与心力衰竭 心力衰竭(heart failure, HF)患者内脏低灌注导致缺血和肠道水肿,使细菌移位和细菌代谢物通过受损的肠道屏障进入血液循环,代谢成分主要是 TMAO。TMAO 通过诱导心肌细胞肥大、心肌纤维化、内皮细胞和血管炎症以及心脏线粒体功能障碍,从而加重 HF 的进展^[13]。对 972 名慢性 HF 患者进行为期 1 年的随访,与治疗前或治疗后 TMAO 水平低于中位值的患者相比,治疗前后水平高于中位值的患者与不良结果高度相关^[14]。在动物实验中,对两组 C57BL/6J 小鼠进行不同处理,结果显示通过 3,3-二甲基-1-丁醇治疗的小鼠,有效阻止了 HF 引起的不利影响,提示血浆 TMAO 水平在 HF 的进程进展中发挥着重要作用^[15]。

2.1.3 TMAO 与高血压 实验表明单独应用 TMAO 输注大鼠对其收缩压和舒张压影响不大,然而 TMAO 与血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)联合应用时可延长 Ang II 的升血压效应^[16]。一项包含 6 176 例高血压病例研究显示,循环 TMAO 浓度与高血压患病率有较高的关联性且呈剂量依赖性^[17]。母体大鼠补充 3,3-二甲基-1-丁醇能够预防子代雄鼠收缩压的升高。因此,以 TMAO 为靶点对高血压进行早期预防,对降低高血压发病率有重要意义^[18]。

2.1.4 TMAO 与心律失常 除了以上几种主要的 CVD,血浆 TMAO 水平与心律失常亦存在关联。Svingen 等^[19]提出血浆 TMAO 作为一个连续变量与心房颤动发生风险之间存在正相关关系。单独给予 TMAO 可增加自主神经节丛中的炎性细胞来增加心房颤动,并通过加重自主神经系统重塑而加重急性电重构。这一过程涉及 NF- κ B p65 信号通路的激活^[20]。此外,静脉和局部注射 TMAO,分别通过中枢神经激活的间接途径和左侧星状神经节的直接途径激活心脏交感神经系统,缩短有效不应期,

加重缺血诱发的室性心动过速^[21]。

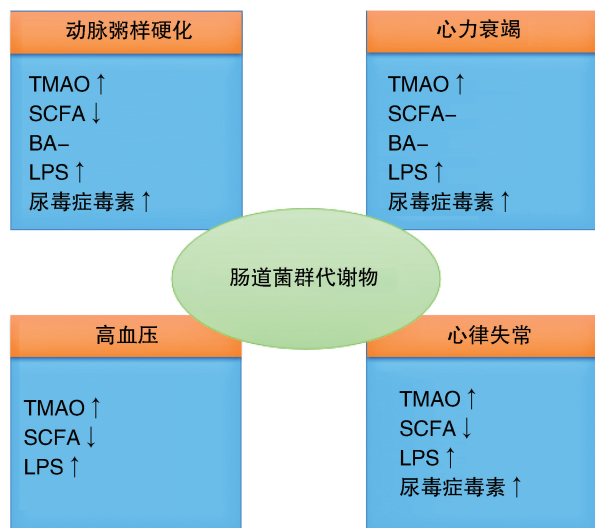


图 1. 肠道菌群代谢物与 CVD 的关系

Figure 1. The relationship between intestinal flora metabolites and CVD

2.2 短链脂肪酸

SCFA 是由 1-6 个碳原子组成的有机脂肪酸,主要由肠道微生物从可发酵纤维,如果胶、 β -葡聚糖、瓜尔豆胶、菊粉以及磷酸寡糖中获得。SCFA 的产生由结肠中微生物的数量和类型、底物来源、肠道运输过程中的底物利用率三种因素共同决定^[22]。SCFA 被认为是肠腔内最丰富的微生物来源的代谢物,其中乙酸、丙酸和丁酸约占 90%,它们可以减少肠道炎症,防止病原体入侵,并维持屏障完整性。

有报道显示 SCFA 的减少会促进内毒素向血液循环的转移,最终导致 HF。在去氧皮质酮醋酸盐模型中发现,通过高纤食可以降低心脏对体质量的比率,减轻心脏纤维化,改善心功能^[23]。在鼠扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)遗传模型中,通过补充纤维和醋酸盐饮食 7 周,与对照组进行比较,结果发现,纤维和醋酸盐的补充并不能改善 DCM 小鼠的超声心动图或血流动力学参数,起不到预防心室重塑、心肌纤维化的作用,不能延缓 HF 的进展^[24]。因此,SCFA 对 HF 的影响仍需进一步探究。在高血压方面,高盐饮食可以影响肠道菌群的组成,进而改变 SCFA 的产生,促进高血压的发展。SCFA 通过其受体 GPR41 和 OLFR78 来调控血压。经抗生素治疗的 OLFR78 基因敲除小鼠肠道菌群产生 SCFA 的生物量减少,血压出现升高。相比之下, GPR41 在血管平滑肌细胞和内皮细胞中表达,基因

敲除后丙酸的抗高血压作用消失^[25]。同样,最近也有证据证明,即使在缺乏膳食纤维的情况下,在 Ang II 诱导的高血压模型中,补充所有三种主要的 SCFA 能够改善高血压及其并发症^[26]。鼠粮中补充丁酸可以抑制 ApoE^{-/-}小鼠的 As 病变进展^[27]。

2.3 次级胆汁酸

胆汁酸(bile acid, BA)是另一类对人体健康有明显影响的代谢物。在肝内,胆固醇转化为初级胆汁酸,然后初级胆汁酸与牛磺酸和甘氨酸结合分泌到肠道。在肠道中,结合的初级胆汁酸被肠道菌群中的胆汁盐水解酶和 7 α / β -去羟化酶作用下,将胆酸和鹅脱氧胆酸分别转化为次级胆汁酸、脱氧胆酸和石胆酸。胆汁酸的作用主要通过两个受体介导,即 FXR 和 G 蛋白偶联受体 TGR5^[28]。在体外,FXR 激动剂上调心肌细胞 FXR 表达,诱导心肌细胞凋亡,降低心肌细胞活力。FXR 受体的缺失可显著降低小鼠心肌梗死后坏死心肌面积,提高心脏射血分数,改善心脏的结构与重构^[29]。然而一些动物实验表明,通过 FXR 的激活,胆汁酸可以减轻 As 的发展,改善脂质结构,并影响血管张力^[30]。同样,关于 TGR5 受体的结果也是矛盾的。有意义的是,临床研究已经证明了胆汁酸和 CVD 危险因素之间的关系,包括血脂水平的调节、葡萄糖和胰岛素抵抗。一项包括 150 名严重阻塞性冠心病患者和 150 名血管造影正常患者的对照研究显示了胆汁酸与冠心病具有显著相关性^[31]。

2.4 脂多糖

肠道菌群紊乱可导致脂多糖分泌增加。研究证明,脂多糖通过 Toll 样受体 4 模式识别受体直接作用于心肌细胞、心肌成纤维细胞和巨噬细胞,诱导各种下游炎症因子的产生^[32]。可见脂多糖与心脏疾病的关系密切。有报道称脂多糖的炎症效应会导致血压升高,冠心病患者体内脂多糖的生物合成及代谢显著增强^[33]。在一项前瞻研究中,脂多糖可能通过增加血小板活化而促进心房颤动患者 MACE 的发生^[34]。

2.5 尿毒症毒素

CVD 是慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)患者高发率和死亡率的主要原因。在此过程中,尿毒症毒素如硫酸对甲酚和硫酸吡啶酚的地位举足轻重。肠道菌群将色氨酸分解为吡啶及其衍生物,它们作为转录因子的内源性配体,与各种信号通路相互作用,从而介导心脏毒性和血管炎症^[35]。硫酸对甲酚水平升高促进 ApoE^{-/-}小鼠 As

斑块形成^[36]。另外,有证据表明血浆硫酸吡啶酚水平对 HF,特别是肥厚性心肌病伴心功能障碍患者 MACE 的预测有积极意义,而且也与血液透析患者首次 HF 事件的发生密切相关^[37-38]。硫酸吡啶酚通过氧化应激的方式增加 CKD 患者心房颤动的发生^[39]。因此,CKD 患者如何做到尿毒症毒素的有效清除是减缓 CVD 进展的一大障碍。

3 总 结

尽管 TMAO 等代谢物与 CVD 的关系已经进行了相当一部分研究,但仍存在矛盾,需进一步研究。当前,首要任务是阐明 TMAO 代谢物对 CVD 患者在预防及治疗上的影响及作用;其次是弄清 TMAO 代谢物的水平来衡量疾病的风险、进展及其预后的可信度。虽然某些措施在临床已经初步应用,但是效果仍需进行系统评估。

[参考文献]

- [1] MILLS S, STANTON C, LANE J A, et al. Precision nutrition and the microbiome, part I: current state of the science [J]. *Nutrients*, 2019, 11(4): 923.
- [2] 何锴琳, 纪浩然, 张 航, 等. 心肠对话: 肠道菌群在心血管疾病中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(8): 718-723.
- [3] KASAHARA K, REY F E. The emerging role of gut microbial metabolism on cardiovascular disease[J]. *Curr Opin Microbiol*, 2019, 50: 64-70.
- [4] TANG W, WANG Z E, KENNEDY D J, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease [J]. *Circ Res*, 2015, 116(3): 448-455.
- [5] ZHAO M, ZHAO L, XIONG X, et al. TMAVA, a metabolite of intestinal microbes, is increased in plasma from patients with liver steatosis, inhibits γ -butyrobetaine hydroxylase, and exacerbates fatty liver in mice[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(8): 2266-2281.
- [6] WANG Z, KLIPFELL E, BENNETT B J, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease[J]. *Nature*, 2011, 472(7341): 57-63.
- [7] MOHAMMADI A, NAJAR A G, YAGHOUBI M M, et al. Trimethylamine-N-oxide treatment induces changes in the ATP-binding cassette transporter A1 and scavenger receptor A1 in murine macrophage J774A.1 cells[J]. *Inflammation*, 2016, 39(1): 393-404.
- [8] AHMAD A F, DWIVEDI G, O'GARA F, et al. The gut microbiome and cardiovascular disease: current knowledge and clinical potential [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 317(5): H923-H938.
- [9] LIN H, LIU T, LI X, et al. The role of gut microbiota metabolite trimethylamine N-oxide in functional impairment of bone marrow mesenchymal stem cells in osteoporosis disease[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(16): 1009.
- [10] CHEN M L, ZHU X H, RAN L, et al. Trimethylamine-N-oxide induces vascular inflammation by activating the NLRP3 inflammasome through the SIRT3-SOD2-mtROS signaling pathway[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(11): e002238.
- [11] WU P, CHEN J N, CHEN J J, et al. Trimethylamine N-oxide promotes ApoE^{-/-} mice atherosclerosis by inducing vascular endothelial cell pyroptosis via the SDHB/ROS pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(10): 6582-6591.
- [12] ZHU W, GREGORY J C, ORG E, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperactivity and thrombosis risk[J]. *Cell*, 2016, 165(1): 111-124.
- [13] ZHANG Y, WANG Y, KE B, et al. TMAO: how gut microbiota contributes to heart failure [J]. *Transl Res*, 2021, 228: 109-125.
- [14] SUZUKI T, HEANEY L M, BHANDARI S S, et al. Trimethylamine N-oxide and prognosis in acute heart failure [J]. *Heart*, 2016, 102(11): 841-848.
- [15] WANG G, KONG B, SHUAI W, et al. 3,3-dimethyl-1-butanol attenuates cardiac remodeling in pressure-overload-induced heart failure mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2020, 78: 108341.
- [16] UFNAL M, JAZWIEC R, DADLEZ M, et al. Trimethylamine-N-oxide: a carnitine-derived metabolite that prolongs the hypertensive effect of angiotensin II in rats [J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30(12): 1700-1705.
- [17] GE X, ZHENG L, ZHUANG R, et al. The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and hypertension risk: a systematic review and dose-response Meta-analysis [J]. *Adv Nutr*, 2020, 11(1): 66-76.
- [18] HSU C N, CHANG-CHIEN G P, LIN S, et al. Targeting on gut microbial metabolite Trimethylamine-N-oxide and short-chain fatty acid to prevent maternal high-fructose-diet-induced developmental programming of hypertension in adult male offspring [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2019, 63(18): e1900073.
- [19] SVINGEN G T, ZUO H, UELAND P M, et al. Increased plasma trimethylamine-N-oxide is associated with incident atrial fibrillation [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 267: 100-106.
- [20] YU L L, MENG G N, HUANG B, et al. A potential relationship between gut microbes and atrial fibrillation: Trimethylamine N-oxide, a gut microbe-derived metabolite, facilitates the progression of atrial fibrillation [J]. *Int J Car-*

- diol, 2018, 255: 92-98.
- [21] MENG G, ZHOU X, WANG M, et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide activates the cardiac autonomic nervous system and facilitates ischemia-induced ventricular arrhythmia via two different pathways [J]. *EBioMedicine*, 2019, 44: 656-664.
- [22] WONG J M, DE SOUZA R, KENDALL C W, et al. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2006, 40(3): 235-243.
- [23] MARQUES F Z, NELSON E, CHU P Y, et al. High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice [J]. *Circulation*, 2017, 135(10): 964-977.
- [24] JAMA H A, FIEDLER A, TSYGANOV K, et al. Manipulation of the gut microbiota by the use of prebiotic fibre does not override a genetic predisposition to heart failure [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17919.
- [25] PLUZNICK J L, PROTZKO R J, GEVORGYAN H, et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(11): 4410-4415.
- [26] KAYE D M, SHIHATA W A, JAMA H A, et al. Deficiency of prebiotic fiber and insufficient signaling through gut metabolite-sensing receptors leads to cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2020, 141(17): 1393-1403.
- [27] AGUILAR E C, DOS SANTOS L C, LEONEL A J, et al. Oral butyrate reduces oxidative stress in atherosclerotic lesion sites by a mechanism involving NADPH oxidase down-regulation in endothelial cells [J]. *J Nutr Biochem*, 2016, 34: 99-105.
- [28] BRANCHEREAU M, BURCELIN R, HEYMES C. The gut microbiome and heart failure: a better gut for a better heart [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2019, 20(4): 407-414.
- [29] GAO J, LIU X, WANG B, et al. Farnesoid X receptor deletion improves cardiac function, structure and remodeling following myocardial infarction in mice [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(1): 673-679.
- [30] VASAVAN T, FERRARO E, IBRAHIM E, et al. Heart and bile acids-clinical consequences of altered bile acid metabolism [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(4 Pt B): 1345-1355.
- [31] LI Y, ZHANG D, HE Y, et al. Investigation of novel metabolites potentially involved in the pathogenesis of coronary heart disease using a UHPLC-QTOF/MS-based metabolomics approach [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15357.
- [32] YC L, YEH W C, OHASHI P S. LPS/TLR4 signal transduction pathway [J]. *Cytokine*, 2008, 42(2): 145-151.
- [33] ZHU Q, GAO RY, ZHANG Y, et al. Dysbiosis signatures of gut microbiota in coronary artery disease [J]. *Physiol Genomics*, 2018, 50(10): 893-903.
- [34] PASTORI D, CARNEVALE R, NOCELLA C, et al. Gut-derived serum lipopolysaccharide is associated with enhanced risk of major adverse cardiovascular events in atrial fibrillation: effect of adherence to mediterranean diet [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(6): e005784.
- [35] VELASQUEZ M T, CENTRON P, BARROWS I, et al. Gut microbiota and cardiovascular uremic toxicities [J]. *Toxins (Basel)*, 2018, 10(7): 287.
- [36] JING Y J, NI J W, DING F H, et al. p-Cresyl sulfate is associated with carotid arteriosclerosis in hemodialysis patients and promotes atherogenesis in ApoE^{-/-} mice [J]. *Kidney Int*, 2016, 89(2): 439-449.
- [37] CAO X S, CHEN J, JZ Z, et al. Association of indoxyl sulfate with heart failure among patients on hemodialysis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(1): 111-119.
- [38] IMAZU M, FUKUDA H, KANZAKI H, et al. Plasma indoxyl sulfate levels predict cardiovascular events in patients with mild chronic heart failure [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 16528.
- [39] CHEN W T, YC C, HSIEH M H, et al. The uremic toxin indoxyl sulfate increases pulmonary vein and atrial arrhythmogenesis [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2015, 26(2): 203-210.
- (此文编辑 秦旭平)