

研究论著

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.10.005

依洛尤单抗在冠心病合并轻度肾功能不全患者中的应用

欢迎扫码观看
文章视频简介

张于 吴宾 冯嘉旭 王汝涛 袁铭

【摘要】 目的 评价前蛋白转化酶枯草溶菌素9 (PCSK9) 抑制剂依洛尤单抗在冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 合并轻度肾功能不全患者中降低 LDL-C 水平的有效性和安全性。方法 回顾性收集心内科确诊为冠心病合并轻度肾功能不全 [估算的肾小球滤过率 (eGFR) 为 60~90 mL/(min·1.73 m²)] 的患者, 根据调脂治疗策略分为 2 组: 使用 PCSK9 抑制剂依洛尤单抗联合他汀类药物 (瑞舒伐他汀) 治疗的为实验组 (50 例), 单纯使用他汀类药物 (瑞舒伐他汀) 治疗的为对照组 (42 例), 观察 2 组患者治疗 1 个月和 3 个月后的 LDL-C 水平、肾功能指标及 2 组患者不良反应和心血管事件的发生率。结果 与对照组相比, 实验组治疗 1 个月后 LDL-C 水平降低 [(1.27 ± 0.90) mmol/L vs. (1.75 ± 0.82) mmol/L, $P < 0.05$]; 3 个月后 LDL-C 水平明显降低 [(0.94 ± 0.44) mmol/L vs. (1.53 ± 0.53) mmol/L, $P < 0.05$]。而实验组治疗 1 个月和 3 个月后肾功能指标变化差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在 3 个月的治疗期内, 2 组患者均未观察到新发糖尿病、神经认知功能障碍的发生, 且 2 组患者出现心血管事件 (再次不稳定性心绞痛住院、AMI、再次 PCI) 和其他不良反应 (皮疹、肌痛) 等事件的发生率比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。结论 冠心病合并轻度肾功能不全患者中, 与瑞舒伐他汀单药治疗相比, 依洛尤单抗联合瑞舒伐他汀在 1 个月和 3 个月治疗期内能够明显降低 LDL-C 的水平, 且安全性良好。

【关键词】 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9; 依洛尤单抗; 低密度脂蛋白胆固醇; 冠心病; 肾功能不全

Application of evolocumab in patients with coronary heart disease complicated with mild renal insufficiency Zhang Yu[△], Wu Bin, Feng Jiayu, Wang Rutao, Yuan Ming. [△]Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

Correspondent author, Wang Rutao, E-mail: 1 rutaowang@qq.com; Yuan Ming, E-mail: 1446534236@qq.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of evolocumab, a proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitor, in lowering LDL-C levels in patients with coronary heart disease complicated with mild renal insufficiency. **Methods** Clinical data of patients diagnosed with coronary heart disease complicated with mild renal insufficiency in Department of Cardiology (estimated glomerular filtration rate (eGFR) 60-90 mL/(min·1.73 m²)) were retrospectively collected. All patients were divided into two groups according to the LDL-C lowering strategy. In the experimental group ($n=50$), patients were treated with evolocumab, a PCSK9 inhibitor, combined with statins (rosuvastatin calcium tablets), and their counterparts in the control group ($n=42$) were treated with statins (rosuvastatin calcium tablets) alone. LDL-C level, renal function indicators, side effects and adverse cardiovascular events at 1 and 3 months were observed between two groups. **Results** Compared with the control group, the LDL-C level at 1 month was significantly lower in the experimental group ((1.27 ± 0.90) mmol/L vs. (1.75 ± 0.82) mmol/L, $P < 0.05$), and the LDL-C level 3 months was even lower ((0.94 ± 0.44) mmol/L vs. (1.53 ± 0.53) mmol/L, $P < 0.05$). However, no significant differences were noted in the changes of renal function indicators at 1 and 3 months between two groups (all $P > 0.05$). During 3-month treatment period, no adverse reactions, such as new-onset diabetes mellitus and neurocognitive dysfunction, were observed in both groups. The incidence of cardiovascular events (readmission for unstable angina, acute myocardial infarction and repeated percutaneous coronary intervention) and other adverse reactions (rash and myalgia) did not significantly differ between two groups (all $P > 0.05$). **Conclusions** In coronary heart disease patients complicated with mild renal insufficiency, evolocumab combined with rosuvastatin can significantly reduce LDL-C levels at 1 and 3 months and maintain high safety compared with compared to rosuvastatin

基金项目: 陕西省科技厅社会发展领域课题 (2021SF-324)

作者单位: 710032 西安, 空军军医大学第一附属医院 (西京医院) 心内科 (张于, 冯嘉旭, 王汝涛, 袁铭); 830000 乌鲁木齐, 新疆军区总医院老年医学科 (吴宾)

通信作者, 王汝涛, E-mail: rutaowang@qq.com; 袁铭, E-mail: 1446534236@qq.com

alone.

【Key words】 Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; Evolocumab; Low-density lipoprotein cholesterol; Coronary heart disease; Renal insufficiency

LDL-C水平与动脉粥样硬化性心血管疾病风险呈正相关^[1]。降低LDL-C水平能够降低心血管疾病风险,而且心血管事件的减少程度与LDL-C水平的降低程度成正比^[2]。降低LDL-C的药物包括传统的他汀类药物、依折麦布以及前蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9)抑制剂。研究表明,与他汀类药物单药治疗相比,他汀类药物联合依折麦布或PCSK9抑制剂降低LDL-C更为明显,但联合治疗方案的安全性仍有待进一步验证^[3,5]。

慢性肾脏病(CKD)与冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)关系密切,冠心病的患病率随着肾功能不全程度的加重而增加^[6]。冠心病合并CKD患者是适合强化降脂的超高危人群,对于冠心病合并CKD的患者更应关注血脂管理^[7]。但是目前联合降脂治疗方案在冠心病合并CKD的患者中的研究相对较少,联合治疗方案的有效性和安全性有待进一步考证。在本研究中,我们对PCSK9抑制剂依洛尤单抗在冠心病合并轻度肾功能不全患者二级预防中应用的适应证及其有效性、安全性进行研究,旨在为冠心病合并轻度肾功能不全患者应用依洛尤单抗联合他汀进行调脂治疗提供临床证据。

对象与方法

一、研究对象

回顾性纳入2021年6至12月于空军军医大学第一附属医院(西京医院)心内科就诊,冠状动脉造影确诊为冠心病并成功行PCI,且合并符合文献^[8]轻度肾功能不全[估算的肾小球滤过率(eGFR)60~90 mL/(min·1.73 m²)]的患者,根据患者的调脂策略分为2组:术后应用依洛尤单抗(140 mg,皮下注射,1次/2周)联合瑞舒伐他汀(10 mg,口服,1次/日)治疗的患者为实验组,术后单纯使用瑞舒伐他汀(10 mg,口服,1次/日)治疗的患者为对照组。本研究共纳入患者92例,其中实验组50例,对照组42例。

纳入标准:①年龄>18岁且<80岁;②确诊为冠心病(包括ACS及慢性冠状动脉病),同时合并轻度肾功能不全[eGFR 60~90 mL/(min·1.73 m²)];③他汀类药物联合治疗4周后LDL-C水平>1.4 mmol/L。

排除标准:①依洛尤单抗药物过敏者;②他汀类药物不耐受者;③妊娠及哺乳期女性;④严重肝、肾功能不全者;⑤凝血异常及活动性出血者;⑥合并恶性肿瘤患者;⑦患者住院病历和(或)随访病历资料不全。

本研究已获得西京医院伦理委员会批准(批号:KY20222189-C-1)。

二、信息采集

通过电子病历系统进行病史采集,并对患者的危险因素和临床资料(病史、检验、检查以及造影结果等)进行分析,同时收集其介入治疗和调脂治疗方案;通过门诊复诊、电话随访等方式获取患者应用依洛尤单抗治疗1个月和3个月的LDL-C水平、肾功能指标(肌酐、尿素氮、eGFR、尿 β_2 -微球蛋白)、不良反应(新发糖尿病、神经认知功能障碍、皮疹、肌痛)和心血管事件(再次不稳定性心绞痛住院、AMI、再次PCI治疗)发生等随访信息。

三、统计学处理

采用SPSS 24.0软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,比较采用两独立样本 t 检验或Mann-Whitney U 检验。计数资料以构成比表示,采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。对符合正态分布且满足方差齐性的重复测量疗效指标进行分析,若满足Mauchly's球形假设检验则采用两因素方差分析,若不符合球形假设检验,则行Greenhouse-Geisser法校正。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。进行两两比较时采用Bonferroni方法对检验水准进行校正, $P < 0.017$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、实验组和对照组临床基线资料比较

实验组和对照组年龄、性别、血压、心率、合并疾病、LDL-C、肌酐、尿素氮、eGFR、尿 β_2 -微球蛋白以及服药情况比较差异均无统计学意义(P 均>0.05)。见表1。

二、实验组和对照组治疗前后血脂变化情况

治疗后, 2组 LDL-C 水平的交互效应差异有统计学意义 ($F = 10.581, P < 0.001$), 提示时间因素对 LDL-C 水平的影响随治疗方法的不同而不同。2组患者治疗期内的肌酐、尿素氮、eGFR、尿 β_2 -微球蛋白在交互效应、组间效应、时间效应方面差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

因此, 2组患者的 LDL-C 水平应再次进行单独效应检验, 试验组治疗后1个月和治疗后3个

月的 LDL-C 水平均低于对照组 (治疗后1个月 $t = 2.640, P = 0.010$; 治疗后3个月 $t = 5.832, P < 0.001$)。见表2。

三、应用依洛尤单抗的安全性

治疗1个月和3个月后, 2组患者均未观察到有新发糖尿病、神经认知功能障碍发生。2组患者出现心血管事件以及其他不良反应比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表3。

表1 实验组和对照组临床基线资料比较

项目	实验组 (50例)	对照组 (42例)	$t/Z/\chi^2$ 值	P 值
年龄 / 岁	62.5 ± 8.5	59.3 ± 10.2	-1.625	0.108
男性 / 例 (%)	36 (72)	31 (74)	-0.038	0.846
收缩压 / mmHg	128.7 ± 2.2	124.1 ± 2.6	1.373	0.173
舒张压 / mmHg	78.3 ± 1.5	80.4 ± 1.6	-0.942	0.349
心率 / (次 / 分)	71.0 ± 1.9	74.0 ± 1.6	-1.335	0.185
高血压病 / 例 (%)	29 (58)	22 (52)	-0.292	0.598
2型糖尿病 / 例 (%)	14 (28)	12 (29)	-0.004	0.952
白细胞 / ($\times 10^9/L$)	6.8 ± 1.8	7.3 ± 2.3	-1.148	0.254
血小板 / ($\times 10^9/L$)	211.0 (177.3, 237.8)	229.0 (182.0, 300.0)	-1.054	0.292
血红蛋白 / (g/L)	140.0 ± 17.3	150.3 ± 30.9	-1.694	0.096
AST / (U/L)	22.0 (16.0, 31.5)	20.0 (16.5, 27.0)	-0.353	0.724
γ -谷氨酰转肽酶 / (U/L)	25.5 (20.8, 33.3)	29.0 (17.0, 34.0)	-0.886	0.376
ALT / (U/L)	23.0 (15.8, 43.3)	27.0 (16.0, 43.0)	-0.251	0.802
肌酐 / ($\mu\text{mol/L}$)	80.7 ± 18.2	86.6 ± 14.1	-1.727	0.088
尿素氮 / (mmol/L)	6.7 ± 2.4	6.5 ± 2.7	-0.400	0.690
eGFR / [$\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]	80.4 ± 9.2	80.3 ± 7.7	-0.031	0.975
尿 β_2 -微球蛋白 / (mg/L)	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.1	-0.342	0.737
尿酸 / ($\mu\text{mol/L}$)	354.2 ± 94.0	337.5 ± 77.3	-0.901	0.370
CK-MB / (U/L)	16.7 ± 19.7	17.7 ± 14.1	-0.264	0.792
肌钙蛋白 I / (ng/mL)	0.009 (0.003, 0.410)	0.004 (0.002, 0.018)	-1.854	0.064
N端脑钠肽前体 / (pg/mL)	222.8 (59.0, 671.9)	89.6 (36.2, 369.5)	-1.991	0.060
LVEF / %	53.3 ± 7.8	52.8 ± 8.2	-0.297	0.767
超敏 CRP / (mg/L)	3.0 (1.9, 5.5)	4.0 (1.7, 7.3)	-0.896	0.370
服药情况 / 例 (%)				
阿司匹林联合氯吡格雷 / 替格瑞洛	48 (96)	40 (95)	-0.032	0.858
β 受体阻滞剂	40 (80)	35 (83)	-0.168	0.682
ACEI/ARB	14 (28)	11 (26)	0.038	0.846
血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂	31 (62)	27 (64)	0.051	0.821
钙离子拮抗剂	17 (34)	14 (33)	-0.005	0.946

表2 实验组和对照组治疗期内 LDL-C 水平变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后1个月	治疗后3个月	F 值	P 值
实验组	50	2.90 ± 0.71	1.27 ± 0.90 ^a	0.94 ± 0.44 ^{ab}	193.449	<0.001
对照组	42	2.81 ± 0.69	1.75 ± 0.82 ^a	1.53 ± 0.53 ^a	69.472	<0.001
t 值		0.588	2.640	5.832		
P 值		0.558	0.010	<0.001		

注: 经 Bonferroni 法校正, 两两比较检验水准 $\alpha' = 0.017$; 与治疗前比较, ^a $P < 0.017$; 与治疗前1个月比较, ^b $P < 0.017$ 。

表3 治疗后安全性比较 [例 (%)]

项目	实验组 (50例)	对照组 (42例)	P值
心血管事件			
再次不稳定性心绞痛住院	4(8)	3(7)	0.598 ^b
AMI	1(2)	1(2)	0.707 ^b
再次PCI	5(10)	4(10)	0.611 ^a
不良反应			
皮疹	2(4)	1(2)	0.566 ^b
肌痛	2(4)	2(5)	0.623 ^b
新发糖尿病	0(0)	0(0)	—
神经认知功能障碍	0(0)	0(0)	—

注: ^a 连续性校正 χ^2 检验, ^b Fisher 确切概率法。

讨 论

冠心病是肾功能不全患者发病和死亡的最主要原因^[9]。一方面,冠心病患者更易罹患CKD;另一方面,CKD不仅明显增加冠心病的患病率,并且严重影响心血管疾病的预后。肾脏疾病脂蛋白代谢紊乱,使其更容易造成动脉粥样硬化。有研究表明,极低密度脂蛋白胆固醇、中密度脂蛋白胆固醇和氧化LDL-C在肾系膜细胞中大量积累,从而引起系膜增殖,最终肾小球硬化^[10-11]。因此,在冠心病合并轻度肾功能不全患者中,进行调脂治疗必须要同时关注血脂水平和肾功能这两个方面的指标。

目前针对冠心病患者的血脂治疗方案选择中,他汀类药物仍是基石^[12]。然而,他汀类药物治疗也有一定的局限性,他汀类药物不良反应发生率会随着其剂量的增加而明显增大,包括肌痛、肝损害以及横纹肌溶解等不良反应的发生率均与其剂量有关^[13]。而PCSK9抑制剂则罕有此类不良反应的发生。且有临床资料显示,依洛尤单抗联合强效他汀类药物其多效性可呈现出协同作用,这就为冠心病合并CKD的超高危患者提供了新的治疗途径。

已有多项研究证实PCSK9抑制剂能明显降低LDL-C水平,在GLAGOV研究中,招募了968例接受冠状动脉造影的患者,入组患者均接受了他汀类药物治疗,研究通过连续血管内超声测量冠状动脉斑块的大小及监测血脂水平的方法,结果显示加用PCSK9抑制剂可使动脉粥样硬化斑块体积缩小的更明显,LDL-C水平下降更低^[14]。MENDEL试验评价了依洛尤单抗治疗高胆固醇血症患者的降脂效果,结果显示患者LDL-C水平降

低了40%~50%^[15]。已有多项研究关于PCSK9抑制剂应用于冠心病合并CKD患者,并未加重肾功能损害,这些研究的结论均与我们的结果一致。FOURIER研究纳入了27564例动脉粥样硬化性心血管疾病患者,该研究不但揭示依洛尤单抗能够降低LDL-C水平,同时纳入人群中依据肾功能指标不同进行分期,与安慰剂相比,依洛尤单抗在肾功能保留组、轻度损害组及中度肾损害组中显示出了相似的降低LDL-C的效力和安全性^[16]。另一项回顾性多中心队列研究表明,PCSK9抑制剂治疗血脂异常可以改善CKD患者的脂质分布,同时降低蛋白尿,这一效果可能是由于脂质肾毒性的降低^[10]。

我们的研究是国内较少开展的关于冠心病合并轻度肾功能不全患者应用依洛尤单抗的临床观察,2组患者出现主要心血管事件及其他不良反应的发生率比较差异均无统计学意义。国外的研究也得出一致结论,ODYSSEY III期研究涉及PCSK9抑制剂长期使用的有效性和安全性,该研究表明,PCSK9抑制剂联合标准降脂治疗可以有效降低患者的LDL-C水平^[17]。同时,联合治疗也可明显减少患者心血管事件的发生率。SHARP研究不仅证实降脂治疗可降低心血管事件发生率,还证实其对于晚期CKD患者也同样有益^[18]。FOURIER-OLE试验是FOURIER试验的延长试验,平均随访时间为5.0年,最长8.4年,是目前关于PCSK9抑制剂随访时间最长的研究,研究表明长期应用依洛尤单抗的严重不良事件、肌病、新发糖尿病、出血性卒中和神经认知功能障碍等发生率均不高于安慰剂组,且不良事件发生风险未随着时间的延长而增加^[19]。可见,PCSK9抑制剂降脂效果明显,安全性良好。相较于单用他汀类药物无法达到靶治疗目标,联合依洛尤单抗治疗是更积极合理的调脂治疗方案,能够使心血管和肾脏同时获益。

本研究也存在一定的局限性。首先为单中心、回顾性分析,且样本量较小,但研究结果仍可以在一定程度上反映依洛尤单抗在冠心病合并轻度肾功能不全患者中的调脂效果及安全性。其次,仅纳入了轻度肾功能不全患者,对于中、重度肾功能不全患者的安全性仍有待观察。最后,本研究观察期较短,对于依洛尤单抗在长期使用的调脂疗效、能否持续降低心血管事件的发生率等方面,还需要前瞻性、大样本、随机对照研究进一步证实。

参 考 文 献

- [1] Ference B A, Ginsberg H N, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*, 2017, 38 (32): 2459-2472.
- [2] Koskinas K C, Siontis G C M, Piccolo R, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*, 2018, 39 (14): 1172-1180.
- [3] Raal F, Scott R, Somaratne R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation*, 2012, 126 (20): 2408-2417.
- [4] Roth E M, McKenney J M, Hanotin C, et al. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 2012, 367 (20): 1891-1900.
- [5] McKenney J M, Koren M J, Kereiakes D J, et al. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59 (25): 2344-2353.
- [6] Kadowaki T, Maegawa H, Watada H, et al. Interconnection between cardiovascular, renal and metabolic disorders: a narrative review with a focus on Japan. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24 (12): 2283-2296.
- [7] Wang S W, Li L C, Fu C M, et al. Trajectory of low-density lipoprotein cholesterol in patients with chronic kidney disease and its association with cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9 : 887915.
- [8] 上海市肾内科临床质量控制中心专家组. 慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南(2022年版). *中华肾脏病杂志*, 2022, 38 (5): 453-464.
- [9] Igweonu-Nwakile E O, Ali S, Paul S, et al. A systematic review on the safety and efficacy of PCSK9 inhibitors in lowering cardiovascular risks in patients with chronic kidney disease. *Cureus*, 2022, 14 (9): e29140.
- [10] Muñoz Ramos P, Gil Giraldo Y, Álvarez-Chiva V, et al. Proteinuria-lowering effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors in chronic kidney disease patients: a real-world multicentric study. *Metabolites*, 2021, 11 (11): 760.
- [11] 陈洁欣, 汤睿莹, 梁波, 等. 554例IgA肾病患者临床特征分析. *新医学*, 2022, 53 (6): 436-440.
- [12] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170, 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2010, 376 (9753): 1670-1681.
- [13] Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, 344 (8934): 1383-1389.
- [14] Nicholls S J, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*, 2016, 316 (22): 2373-2384.
- [15] Koren M J, Scott R, Kim J B, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet*, 2012, 380 (9858): 1995-2006.
- [16] Charytan D M, Sabatine M S, Pedersen T R, et al. Efficacy and safety of evolocumab in chronic kidney disease in the FOURIER trial. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73 (23): 2961-2970.
- [17] Farnier M, Gaudet D, Valcheva V, et al. Efficacy of alirocumab in high cardiovascular risk populations with or without heterozygous familial hypercholesterolemia: pooled analysis of eight ODYSSEY Phase 3 clinical program trials. *Int J Cardiol*, 2016, 223 : 750-757.
- [18] Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9, 438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*, 2010, 160 (5): 785-794.e10.
- [19] O'Donoghue M L, Giugliano R P, Wiviott S D, et al. Long-term evolocumab in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation*, 2022, 146 (15): 1109-1119.

(收稿日期: 2023-05-25)

(本文编辑: 杨江瑜)