

房颤合并肝硬化患者的口服抗凝药物选择及抗栓策略研究

侯微¹, 房德敏^{1*}, 钱皎^{2a}, 曹爱霖^{2a}, 陈文瑶^{2b}, 张金红¹, 吴艳娜³ (1.天津医院药学部, 天津 300211; 2.第二军医大学长海医院, a.药学部, b.心血管内科, 上海 200433; 3.天津医科大学基础医学院药理学系, 天津 300070)

摘要: 目的 探讨房颤合并肝硬化患者临床治疗中口服抗凝药物的选择及安全性。方法 在 1 例房颤合并乙型肝炎肝硬化患者房间隔修补术后抗栓方案的制定中, 通过查阅指南和文献, 总结、分析房颤合并肝硬化患者口服抗凝药物的疗效及安全性评价现状。结果 通过综合评估患者情况, 停用华法林, 予达比加群酯 110 mg, bid, 联合氯吡格雷 75 mg, qd 抗栓 6 个月, 之后达比加群酯 110 mg, bid 长期抗凝治疗。结论 房颤合并肝硬化患者抗栓治疗, 应充分评估血栓及出血风险, 制定个体化的抗栓策略。房颤合并 Child-Pugh A 级肝硬化, 新型口服抗凝药均可使用; 合并 Child-Pugh C 级肝硬化, 口服抗凝剂均不建议使用; 合并 Child-Pugh B 级肝硬化, 出血风险高的患者长期抗凝治疗中可选用小剂量达比加群酯。

关键词: 房颤; 肝硬化; 华法林; 达比加群酯

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2018)10-1549-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.10.026

引用本文: 侯微, 房德敏, 钱皎, 等. 房颤合并肝硬化患者的口服抗凝药物选择及抗栓策略研究[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(10): 1549-1553.

Choice of Oral Anticoagulant Drug and the Antithrombotic Strategy in Patient with Atrial Fibrillation and Cirrhosis

HOU Wei¹, FANG Demin^{1*}, QIAN Jiao^{2a}, CAO Ailin^{2a}, CHEN Wenyao^{2b}, ZHANG Jinhong¹, WU Yanna³ (1.Department of Pharmacy, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China; 2.Changhai Hospital, Second Military Medical University, a.Department of Pharmacy, b.Department of Cardiovasculology, Shanghai 200433, China; 3.Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Medical University of Tianjin, Tianjin 300070, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the choice and safety of oral anticoagulation drugs in the treatment of patients with atrial fibrillation combined cirrhosis. **METHODS** By formulating the antithrombotic therapy plan for a patient after atrioseptopexy with atrial fibrillation and hepatitis B cirrhosis, the efficacy and status of safety evaluation of oral anticoagulation in treatment of atrial fibrillation combined cirrhosis according to the guidelines and literatures summarized and analyzed. **RESULTS** By comprehensive assessment of patient's situation, warfarin was discontinued, dabigatran 110 mg, bid combined with clopidogrel 75 mg, qd were used for 6 months, followed by dabigatran 110 mg, bid in long term anticoagulant therapy was adopted. **CONCLUSION** Thrombosis and bleeding shall be fully concerned in patient with atrial fibrillation and cirrhosis, and of individual antithrombotic therapy strategy will be developed accordingly. Atrial fibrillation and Child-Pugh A cirrhosis, new oral anticoagulants can be used; Child-Pugh C cirrhosis, oral anticoagulants are not recommended; Child-Pugh B cirrhosis with high risk of bleeding, a small dose of dabigatran etexilate can be used in long-term anticoagulation.

KEY WORDS: atrial fibrillation; cirrhosis; warfarin; dabigatran etexilate

房颤导致的脑卒中及体循环栓塞事件, 常可危及患者的生命或严重影响其生存质量。合理的抗凝治疗是预防房颤相关脑卒中新发与复发的有效措施。目前指南推荐房颤的抗凝药物主要有维生素 K 拮抗剂(华法林)、新型口服抗凝药(new oral anticoagulants, NOACs): 直接凝血酶抑制剂达比加群酯; 直接 Xa 因子抑制剂利伐沙班、阿哌沙班与依度沙班^[1-2]。这些药物主要通过干预凝血瀑布中的

多个或某个凝血因子来防止血栓形成, 而肝硬化时肝脏合成的促凝和抗凝因子的改变^[3]对抗凝药物疗效的影响尚不确切。房颤的大型临床试验纳入标准上排除了肝硬化, 致使口服抗凝药物用于治疗房颤合并肝硬化患者的安全性数据匮乏, 那么口服抗凝药物是否可用于此类患者的抗凝治疗? 本研究结合最新指南及文献, 探讨房颤合并肝硬化患者口服抗凝药物的选择及安全性, 为临床提供参考。

作者简介: 侯微, 女, 硕士, 药师 Tel: (022)60910479
药师 Tel: (022)60910495 E-mail: fdm_wx@126.com

E-mail: weiwei821338906@126.com

*通信作者: 房德敏, 女, 硕士, 主任

1 病例资料

患者,男,69岁,2年前无明显诱因感胸闷,伴心悸,持续约10~30 min,少量出汗,1日多次发作,活动后加重,休息可缓解,偶发心前区胸骨后隐痛,持续数秒。近1个月上述症状加重,休息无缓解。入院查体,心率每分钟110次,律绝对不齐,双下肢凹陷性浮肿。动态心电图示:房颤。心超示:先天性心脏病,房间隔缺损。食道超声示:房间隔膨出合并多发缺损。B超示:肝硬化。化验检查:ALT 37 U·L⁻¹、AST 46 U·L⁻¹、ALB 35 g·L⁻¹、TB 15.4 μmol·L⁻¹、HBsAg 阳性、HBeAg 阳性、Anti-HBc 阳性、APTT 39.6 s、PT 14.3 s、INR 1.2、GLU 8.4 mmol·L⁻¹、HbA1c 7.1%、BNP 246 pg·mL⁻¹。入院诊断:①冠状动脉粥样硬化性心脏病,不稳定性心绞痛,阵发性心房颤动,心功能Ⅱ级(NYHA);②先天性房间隔缺损;③高血压病2级;④2型糖尿病;⑤乙型病毒性肝炎,肝炎后肝硬化。

患者既往高血压十几年,口服氨氯地平5 mg, qd;糖尿病1年,口服雪常平2粒, tid, 血糖控制可。乙型病毒性肝炎,确诊以来口服恩替卡韦0.5 mg, qd, 抗病毒治疗。长期口服阿司匹林100 mg, qd;瑞舒伐他汀10 mg, qn;琥珀酸美托洛尔23.75 mg, qd。入院后,初始治疗继续院外的降压,降糖,调脂,控制心室率,抗病毒,抗血小板治疗,加用氯吡格雷首剂300 mg, 75 mg维持, qd;入院第2天停用阿司匹林,行房间隔缺损封堵术,加用依诺肝素钠40 mg, q12h, ih联合华法林3 mg 抗凝治疗,维持INR 2.0~3.0;第4天,凝血功能:PT 15.9 s、INR 1.3,评估患者病情,停用依诺肝素和华法林,给予达比加群酯110 mg, bid联合氯吡格雷75 mg 抗栓治疗,第5天病情平稳出院。

2 房颤合并肝硬化的抗栓治疗

2.1 房颤的抗栓分析

各国指南^[1-2]均建议房颤患者采用CHA₂DS₂-VASc系统评估脑卒中风险,HAS-BLED系统评估抗凝出血风险。推荐所有CHA₂DS₂-VASc评分≥2分的男性房颤患者均须口服抗凝药物预防血栓。而HAS-BLED评分≥3分表示出血风险增高,但出血风险增高亦常伴栓塞事件风险增高,不应将HAS-BLED评分增高视为抗凝治疗的禁忌证。其中HAS-BLED评分中将慢性肝病(如肝硬

化)作为一项危险因素,提示肝硬化可增加房颤患者的出血风险。患者CHA₂DS₂-VASc评分4分(表1),有抗凝指征;HAS-BLED评分4分(表2),出血风险增高。指南^[1-2]指出:无论卒中风险高低,不建议单独使用抗血小板药物用于房颤卒中预防。因此,患者栓塞风险高,出血风险亦高,阿司匹林抗血小板治疗并不能有效预防卒中的情况下,应进一步充分评估其合并疾病肝硬化所致的出血风险,权衡血栓栓塞与出血风险比,决定是否抗凝治疗。

表1 CHA₂DS₂-VASc 评分

Tab. 1 CHA₂DS₂-VASc score

危险因素	评分	患者得分
充血性心力衰竭/左心室收缩功能障碍(C)	1	-
高血压(H)	1	1
年龄≥75岁(A)	2	-
糖尿病(D)	1	1
脑卒中/TIA/血栓栓塞史(S)	2	-
心、血管疾病(V)	1	1
年龄65~74岁(A)	1	1
女性(Sc)	1	-
最高累计分	9	4

表2 HAS-BLED 评分

Tab. 2 HAS-BLED score

危险因素	评分	患者得分
高血压(H)	1	1
肾或肝功能异常(A)	1或2	1
脑卒中史(S)	1	-
出血(B)	1	-
INR波动大(L)	1	-
老年(>65岁)(E)	1	1
合并用药或酗酒(D)	1或2	1
最高累计分	9	4

2.2 房颤合并肝硬化的血栓和出血风险

肝硬化是一种慢性进行性肝病,在我国多为肝炎后肝硬化,临床上常用Child-Pugh分级标准来评估肝脏储备功能^[4],见表3。Child-Pugh A级肝硬化,肝脏代偿功能较强可无明显症状,而Child-Pugh B级、C级肝硬化多为失代偿期表现肝功能减退和门脉高压,并有多系统受累,可出现上消化道出血、腹水、继发感染、脾功能亢进、肝性脑病、癌变等并发症,死亡风险明显增加^[4]。既往认为肝硬化患者凝血因子合成减少,处于“自我抗凝”的状态,出血风险增加,栓塞风险

降低^[5]。然而目前研究证实^[3]，肝硬化患者抗凝血蛋白合成减少远多于凝血因子合成减少，血栓形成风险增加，提示肝硬化患者较普通人群有更高的静脉血栓(vein thromboembolism, VTE)、门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)风险。有研究发现预防性抗凝可降低肝硬化患者的 PVT 风险，显著减缓肝硬化失代偿期的进展，甚至改善整体生存率^[6]。上述研究提示抗凝治疗用于肝硬化患者心血管疾病及卒中预防已不再是禁忌。

评估该例患者肝脏储备功能总计 7 分，为 Child-Pugh B 级肝硬化(表 3)，肝功能处于失代偿期，可能引起并发症，基于上述研究，即使患者未合并房颤，也建议预防性抗凝降低 PVT 风险，而合并阵发性房颤时则应考虑长期抗凝预防栓塞事件，同时考虑对肝功能的影响，应选用肝毒性小的药物，减少药物所致肝功能损伤风险。已有研究表明低分子肝素用于肝硬化患者 PVT 治疗有效、安全^[6]，但考虑长期治疗过程中注射给药的不便，宜选用口服药物。

表 3 Child-Pugh 分级

Tab. 3 Child-Pugh classification

项 目	分数			患者得分
	1	2	3	
肝性脑病	无	1~2 级(或有诱因)	3~4 级(慢性)	1
腹水	无	轻~中度(对利尿剂有反应)	张力腹水(对利尿剂反应差)	2
胆红素/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	<34.2	34.2~51.3	>51.3	1
白蛋白/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	>35	28~35	<28	2
凝血酶原时间(延长秒数, s)	<4	4~6	>6	1
或 INR	<1.7	1.7~2.3	>2.3	-
总计				7

注：A 级：5~6 分；B 级：7~9 分；C 级： ≥ 10 分。

Note: Grade A: 5-6 score; Grade B: 7-9 score; Grade C: ≥ 10 score.

3 房颤合并肝硬化的口服抗凝药物选择及抗栓策略

目前肝硬化患者抗凝研究主要集中在 PVT 领域^[6]，笔者推测肝硬化合并房颤的抗凝治疗也有类似结论。

3.1 华法林

华法林主要通过肝脏 CYP450 酶系代谢，血浆蛋白结合率高达 99%，而肝硬化时，药物代谢酶活性减弱，同时使血浆蛋白结合率高的药物的游离药物浓度增高，因此药效明显增加。临床上华法林有成本低、口服方便的优势，但存在易受

多种因素影响，需频繁监测 INR 的不足。房颤指南指出^[1-2]：INR<2.0，出血并发症少，但预防栓塞的作用显著减弱；INR>4.0，出血并发症显著增多，进一步降低脑卒中的作用有限，建议 INR 维持在 2.0~3.0。沈黎等^[7]研究发现，非瓣膜性心房颤动患者伴有血栓栓塞危险因素，采用华法林抗凝治疗 INR 值控制在 1.6~2.0 可降低和避免出血并发症。而多项研究表明，未行抗凝治疗的肝硬化患者，INR 基线值升高，且肝硬化的严重程度与 INR 的升高程度有关^[3,8]。Potze 等^[8]研究发现，Child-Pugh A、B、C 级的肝硬化患者基线 INR 值分别为 1.1，1.2，1.5。Qi 等^[9]指出，目前肝硬化患者华法林经验治疗的 INR 范围是 2.0~3.0，而肝硬化患者的基线 INR 值升高，其华法林目标 INR 范围尚不明确，无法确切监测华法林疗效。也有研究表明^[10]，INR 值不能预测肝硬化患者栓塞和出血风险，且无法区分 INR 升高是由华法林还是基础疾病进展所致。而华法林说明书指出严重肝功能损害及肝硬化是禁忌。因此，此类患者采用华法林抗凝的安全性有待进一步确认。本例患者为 Child-Pugh B 级肝硬化，华法林抗凝前 INR 1.2，基线值较普通人升高，而目前文献研究结果提示肝硬化患者使用华法林的 INR 安全范围难以掌握，易导致抗凝不足或出现出血并发症，因此不建议华法林长期抗凝治疗，本例患者起始抗凝用药为依诺肝素联合华法林，此时考虑调整抗凝用药。

3.2 NOACs

3.2.1 Xa 因子抑制 利伐沙班、阿哌沙班与依度沙班通过抑制 Xa 因子而抑制血栓形成，肝硬化时 Anti-Xa 减少，导致此类药物抗凝活性难以评估^[3,8]。有研究报道，利伐沙班用于 Child-Pugh A 级肝硬化患者 PVT 治疗安全、有效^[11]。但 10 mg 利伐沙班在 Child-Pugh B 级肝硬化患者中药物暴露量增加，PT 延长，可能导致出血风险升高，而在 Child-Pugh C 级肝硬化患者中抗凝效果明显减弱^[12-13]。因此，不推荐利伐沙班用于 Child-Pugh B 级、C 级肝硬化患者。而研究显示阿哌沙班用于 Child-Pugh A 级肝硬化的 PVT 治疗可能安全有效^[14]，但 Child-Pugh C 级肝硬化的抗凝效果明显减弱^[13]。阿哌沙班的说明书指出不推荐用于 Child-Pugh C 级肝硬化，Child-Pugh B 级肝硬化需谨慎使用。依度沙班(15 mg)在 Child-Pugh A 级、B 级的肝硬化患者中药物暴露量无差异，但由于缺

乏相关研究,不推荐依度沙班用于治疗 Child-Pugh B 级、C 级的肝硬化患者^[15]。因此,Child-Pugh B 级肝硬化患者可以考虑谨慎给予阿哌沙班抗凝治疗,但其安全性尚需进一步研究确认,结合本例患者病情,暂不考虑给予阿哌沙班抗凝。

3.2.2 直接凝血酶抑制剂 达比加群酯是小分子前体药物,口服后经非特异酯酶转化为活性代谢产物,不经肝脏 CYP450 酶系代谢,血浆蛋白结合率低,主要经肾脏排泄,仅 20%经肝脏清除,对肝功能影响小。有研究提示中度肝功能不全(Child-Pugh B 级)患者,150 mg 达比加群酯的药物暴露量和凝血指标无差异^[16]。由于缺乏临床安全性数据,不推荐达比加群酯用于 Child-Pugh C 级的肝硬化患者。指南指出^[1-2]:达比加群酯 150 mg, bid, 较华法林降低卒中或全身性栓塞风险 35%,大出血风险无差异,但胃肠道出血风险明显增加 50%;达比加群酯 110 mg, bid 的疗效不劣于华法林,而大出血和致命出血的发生率降低 20%,更适合出血风险高的患者;推荐 HAS-BLED 评分 ≥ 3 分的患者达比加群酯剂量为 110 mg, bid。

3.3 口服抗凝药物的安全性分析

Intagliata 等^[17]研究表明 NOACs 和传统抗凝药在肝硬化患者 PVT、VTE、房颤卒中的预防中安全性(出血并发症 20% vs 16%)相当。

一项系统回顾和荟萃分析^[18]发现 NOACs 不增加药物诱导的肝损伤风险($RR=0.90$, 95%CI 0.72~1.13, $I^2=0$),且与华法林组比较,NOACs 未显示药物诱导的肝损伤风险增加($RR=0.88$, 95%CI 0.67~1.15, $I^2=0$)。

综上所述,房颤合并 Child-Pugh A 级肝硬化患者,NOACs 均可使用;合并 Child-Pugh C 级肝硬化患者,口服抗凝剂均不建议使用;合并 Child-Pugh B 级肝硬化的患者,长期抗凝治疗可选用小剂量达比加群酯。

达比加群酯不需常规监测抗凝活性,仅在某些重要器官的严重出血、怀疑服药过量、需急诊手术或操作等,才考虑检测凝血指标校准稀释凝血酶、蝰蛇毒凝血时间评估抗凝状态。若出现出血症状,可考虑暂停或延后给药,适度利尿,局部压迫或输注活化的凝血酶原复合物等治疗;针对消化道症状,必要时可考虑加用质子泵抑制剂或 H_2 受体拮抗剂对症处理。患者 HAS-BLED 评分 4 分,出血风险高,可以考虑小剂量达比加群酯

110 mg, bid 预防卒中。

3.4 抗栓策略制定

指南指出^[1-2]:对于房颤合并急性冠脉综合征,高出血风险者,口服抗凝剂、阿司匹林、氯吡格雷三联抗栓 1 个月,之后口服抗凝剂、阿司匹林/氯吡格雷双联抗栓至 6 个月,6 个月后终生口服抗凝剂。亦可以考虑任何一种口服抗凝剂加氯吡格雷 $75\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 的双联治疗替代初始三联治疗,当使用一种 NOAC 时,推荐使用最低的有效剂量预防房颤卒中^[1-2]。低出血风险者,推荐三联抗栓 1 个月,双联抗栓至 12 个月后终生口服抗凝剂。

本例患者冠心病,阵发性房颤, HAS-BLED 评分 4 分, Child-Pugh B 级肝硬化,入院时肝脏 ALT、AST 及相关凝血指标正常,给予阿司匹林 100 mg, qd, 氯吡格雷 300 mg, st 双抗,房间隔封堵术后,停用阿司匹林,氯吡格雷改为维持剂量 75 mg, qd, 加用依诺肝素联合华法林抗凝 3 d 后,凝血指标示 INR 1.3,考虑患者肝硬化进展的并发症及 INR <2.0 ,立即停用依诺肝素和华法林,直接转换为小剂量达比加群酯 110 mg, bid 联合氯吡格雷 75 mg, qd 抗栓治疗。

出院时告知患者 6 个月后停用氯吡格雷,继续达比加群酯抗凝治疗,期间严密监测出凝血迹象,定期复查血红蛋白、肝肾功能,有任何不适随时来院就诊。对患者随访的过程中,其各项指标均正常,未发生任何不良事件。

4 小结

结合指南和循证医学证据,肝硬化患者合并心血管病时抗栓治疗已不再是禁忌,应充分评估患者的血栓及出血风险,制定个体化的抗栓策略。

REFERENCES

- [1] KIRCHHOF P, BENUSSI S, KOTCHA D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2016, 50(5): e1-e88.
- [2] CHIANG C E, WU T J, UENG K C, et al. 2016 Guidelines of the Taiwan Heart Rhythm Society and the Taiwan Society of Cardiology for the management of atrial fibrillation [J]. J Formos Med Assoc, 2016, 115(11): 893-952.
- [3] FUENTES A, GORDON-BURROUGHS S, HALL J B, et al. Comparison of anti-Xa and activated partial thromboplastin time monitoring for heparin dosing in patients with cirrhosis [J]. Ther Drug Monit, 2015, 37(1): 40-44.
- [4] DE FRANCHIS R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension [J]. J Hepatol,

- 2005, 43(1): 167-176.
- [5] LISMAN T, KAMPHUISEN P W, NORTHUP P G, et al. Established and new-generation antithrombotic drugs in patients with cirrhosis: possibilities and caveats [J]. *J Hepatol*, 2013, 59(2): 358-366.
 - [6] CHEN H, LIU L, QI X, et al. Efficacy and safety of anticoagulation in more advanced portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28(1): 82-89.
 - [7] SHEN L, SUN W H, ZHANG D W, et al. Safety and efficacy of different doses of warfarin anticoagulation therapy in non-valvular atrial fibrillation and risk factors associated with ischemic stroke [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2016, 33(6): 818-822.
 - [8] POTZE W, ARSHAD F, ADELMEIJER J, et al. Routine coagulation assays underestimate levels of antithrombin-dependent drugs but not of direct anticoagulant drugs in plasma from patients with cirrhosis [J]. *Br J Haematol*, 2013, 163(5): 666-673.
 - [9] QI X, DE STEFANO V, GUO X. Quality of anticoagulation and outcome of bleeding in cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2016, 64(1): 320-321.
 - [10] PORTE R J, LISMAN T, TRIPODI A, et al. Coagulation in Liver Disease Study Group. The International Normalized Ratio (INR) in the MELD score: problems and solutions [J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(6): 1349-1353.
 - [11] MARTINEZ M, TANDRA A, VUPPALANCHI R. Treatment of acute portal vein thrombosis by nontraditional anticoagulation [J]. *Hepatology*, 2014, 60(1): 425-426.
 - [12] KUBITZA D, ROTH A, BECKA M, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct factor Xainhibitor [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 76(1): 89-98.
 - [13] POTZE W, ADELMEIJER J, LISMAN T. Decreased *in vitro* anticoagulant potency of rivaroxaban and apixaban in plasma from patients with cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2015, 61(4): 1435-1436.
 - [14] INTAGLIATA NM, MAITLAND H, NORTHUP P G, et al. Treating thrombosis in cirrhosis patients with new oral agents: ready or not? [J]. *Hepatology*, 2015, 61(2): 738-739.
 - [15] MENDELL J, JOHNSON L, CHEN S. An open-label, phase 1 study to evaluate the effects of hepatic impairment on edoxaban pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. *J Clin Pharmacol*, 2015, 55(12): 1395-1405.
 - [16] POTZE W, ARSHAD F, ADELMEIJER J, et al. Differential *in vitro* inhibition of thrombin generation by anticoagulant drugs in plasma from patients with cirrhosis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88390.
 - [17] INTAGLIATA NM, HENRY Z H, MAITLAND H, et al. Direct oral anticoagulants in cirrhosis patients pose similar risks of bleeding when compared to traditional anticoagulation [J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(6): 1721-1727.
 - [18] CALDEIRA D, BARRA M, SANTOS A T, et al. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis [J]. *Heart*, 2014, 100(7): 550-556.

收稿日期: 2017-11-08

(本文责编: 曹粤锋)