

氯沙坦对自发性高血压大鼠血管组织激肽释放酶表达的影响

杨小虎¹, 吕莎¹, 彭应枝¹, 余杨¹, 岳影星², 张勇³(1.浙江医院药剂科, 杭州 310030; 2.浙江省老年医学重点实验室和老年医学研究所, 杭州 310013; 3.湖北医药学院药学院, 湖北 十堰 442000)

摘要:目的 探讨氯沙坦对自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)血管组织激肽释放酶(Kallikrein)表达的影响。方法 16只♂ SHR大鼠随机分为高血压模型组和氯沙坦组, 8只♂ Wistar-Kyoto大鼠为正常血压组。无创血压测量仪测量各组收缩压变化; ELISA试剂盒检测血清中 Kallikrein、一氧化氮(NO)及前列环素(PGI₂)含量变化; HE染色观察药物对主动脉病理学改变; 实时定量 qRT-PCR 检测主动脉组织间 Kallikrein 基因表达变化; Western blotting 检测主动脉组织中 Kallikrein 蛋白表达变化。结果 SHR大鼠连续给药4周后, 氯沙坦组收缩压呈时间依赖性下降; 大鼠血清中 Kallikrein、NO 及 PGI₂ 分别上升了 54.1%, 49.5%, 49.2%; 组织病理学显示, 氯沙坦组血管重构现象明显低于模型组; qRT-PCR 显示, 氯沙坦组的 Kallikrein 表达量上调了 66.7%; Western blotting 显示氯沙坦组 Kallikrein 蛋白表达与基因表达一致, 呈正相关。结论 氯沙坦降低 SHR 大鼠收缩压及改善血管重构的作用可能与上调 Kallikrein 表达相关。

关键词: 氯沙坦; 高血压; 血管重构; 激肽释放酶

中图分类号: R965.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2020)18-2206-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.18.006

引用本文: 杨小虎, 吕莎, 彭应枝, 等. 氯沙坦对自发性高血压大鼠血管组织激肽释放酶表达的影响[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(18): 2206-2210.

Effect of Losartan on Kallikrein Expression in Spontaneously Hypertensive Rat Aorta

YANG Xiaohu¹, LYU Sha¹, PENG Yingzhi¹, YU Yang¹, YUE Yingxing², ZHANG Yong³(1.Department of Pharmacy, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310030, China; 2.Zhejiang Provincial Key Laboratory of Geriatrics & Geriatrics Institute, Hangzhou 310013, China; 3.College of Pharmacy, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effect of losartan on Kallikrein expression in spontaneously hypertensive rats(SHR). **METHODS** Sixteen ♂ SHR rats were randomly divided into hypertension model group and losartan group, while eight ♂ normotensive Wistar-Kyoto rats was normal blood pressure group. Non-invasive blood pressure measuring instrument monitored systolic blood pressure(SBP) of each group rats in every week. The serum levels of total Kallikrein, NO and PGI₂ were measured. Aorta change was evaluated with histopathologic examination by HE staining. qRT-PCR tested the gene expression change of Kallikrein. And the expression of Kallikrein in aortic tissue was measured by Western blotting. **RESULTS** After 4 weeks of continuous administration in SHR rats, the SBP of the losartan group decreased in a time-dependent manner. The serum levels of Kallikrein, NO and PGI₂ in rats increased by 54.1%, 49.5%, and 49.2%, respectively. Histopathology showed that the vascular remodeling phenomenon in the losartan group was significantly lower than that in the model group. qRT-PCR showed that the expression of Kallikrein in the losartan group was up-regulated by 66.7%. Western blotting showed that Kallikrein protein expression and gene expression in the losartan group were consistent and positively correlated. **CONCLUSION** Losartan decreasing SBP and improving vascular remodeling from SHR rats may be related to up-regulation of Kallikrein expression.

KEYWORDS: losartan; hypertension; vascular remodeling; Kallikrein

激肽释放酶-激肽系统(Kallikrein-kinin system, KKS)的过度激活在高血压并发症血管重构的发生发展中发挥着重要作用。近年来, 研究发现 Kallikrein 能够高效激活激肽的生成, 促进前列环素(prostaglandin I₂, PGI₂)及一氧化氮(NO)的生物合成, 而这 2 种物质是重要的血管功能调节剂, 能够降低血压、舒张血管, 具有改善血管重构等作

用^[1-3]。因此, Kallikrein 在 KKS 系统中发挥着中枢性的调节作用。国外学者发现 Kallikrein 基因敲除的小鼠出现血压升高, 血管功能紊乱以及血管重构现象^[4]。目前, 对于高血压等心血管疾病的临床和基础研究均显示 Kallikrein 发挥着强大的血管保护功能。此外, 研究证实, 自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)动脉管腔狭

基金项目: 浙江医院院级课题项目(2015YJ038)

作者简介: 杨小虎, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (0571)87377739

E-mail: xtigeryang@yeah.net

窄较正常血压大鼠(Wistar- Kyoto, WKY)增加, 血管中膜增厚^[5]。然而, 在自发性高血压模型中, AT-1受体阻断剂氯沙坦对血管 Kallikrein 表达影响的研究, 国内外报道较少。因此, 本研究将观察氯沙坦对 SHR 血管组织 Kallikrein 表达的影响, 探究其改善血管重构的机制。

1 材料与方法

1.1 药品和动物

氯沙坦钾片(默沙东制药有限公司, 批号: R002544; 规格: 50 mg)。♂ SPF 级 SHR 16 只及 WKY 大鼠(WKY)8 只, 体质量(220±20)g, 上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供, 动物许可证号: SCXK(沪)2013-0016。

1.2 仪器和试剂

无创血压测量仪(Kent Scientific Corporation, CT, USA); 全自动生化分析仪(日本日立 7020); 3K15 台式高速冷冻离心机(Sigma 公司); Ti-U 倒置荧光显微镜(日本尼康); Image J Software(美国 NIH); NANO Drop 2 000/2 000c 微量紫外分光光度计(Thermo 公司); real time RT-PCR 仪器(Biometra 公司)。TRIzol 试剂盒(Invitrogen Life Technologies 公司, 批号: 15696-129); RT-PCR 反转录试剂盒(Roche 公司, 批号: 0489703-0001); BCA 蛋白浓度测定试剂盒(批号: PC00200)、ECL 化学发光法检测试剂盒(批号: YT061)均购自 Solarbio 公司; SDS-PAGE 凝胶配制试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司, 批号: P0012A); 鼠抗人 Kallikrein 单克隆抗体(Abcam 公司, 货号: H00003816-M02); Kallikrein(批号: RJ15820)、PGI₂(货号: GOY-S1069)试剂盒购自上海仁捷生物科技有限公司; NO Griess Reagent Kit 试剂盒(Invitrogen Life Technologies 公司, 批号: 1761297)。

1.3 动物分组及给药

所有大鼠适应性饲养 1 周后, SHR 大鼠随机分成 2 组: 高血压模型组、氯沙坦组, WKY 大鼠为正常血压组, 每组 8 只。待每组血压测定后, 每天正常饮食和给水外, 正常血压组及高血压模型组给予同氯沙坦组等体积量生理盐水, 氯沙坦钾片用生理盐水溶解配成浓度为 8 mg·kg⁻¹(相当于人临床等效量)的混悬液, 每周根据各组大鼠体质量调整给药剂量, 给药 4 周。

1.4 血压测量

所有大鼠给药前, 使其适应测量血压时的环

境, 利用无创血压测量仪测量大鼠尾根部血压(严格按照监测方法进行^[6])并记录平均压。各组开始给药后, 每周测量 1 次血压, 连续监测 4 周, 血压监测时间为上午 09:30-11:30。每只大鼠血压测量 6 次, 取其平均值。

1.5 血清 Kallikrein、NO 及 PGI₂ 含量的测定

末次给药后禁食 12 h, 戊巴比妥钠麻醉后腹主动脉取血 5 mL, 以 3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 分离血清备用, 按照试剂盒说明书步骤测定血清中 Kallikrein、NO 及 PGI₂ 含量。

1.6 血管组织病理形态学检查

腹主动脉取血后, 放血处死大鼠, 迅速解剖取出胸主动脉, 剪取中间 1/3 段血管组织, 置于 4%甲醛溶液中固定, 石蜡包埋, 切片 5 μm。切片常规脱蜡至水, 苏木精染色 5 min, 1%盐酸分化, 伊红染色 2 min, 常规梯度乙醇脱水, 二甲苯透明, 中性树脂胶封片^[6-7]。光镜下观察各组大鼠血管病理形态学变化。

1.7 血管组织中 Kallikrein 基因表达

剪取一小部分大鼠胸主动脉置于无 RNA 酶的冻存管中, 液氮速冻后于 -80 °C 冰箱冻存。按照 Trizol 试剂盒操作方法提取大鼠胸主动脉组织中总 RNA。cDNA 扩增: PCR 反应程序为 95 °C 预变性 3 min; 进行 49 次循环扩增反应(95 °C 变性, 30 s; 退火温度视引物而定(50~60 °C), 40 s; 72 °C 延伸, 40 s); 然后 72 °C 恒温 5 min。Kallikrein, 上游引物: 5' ATGCAGTGAGCCCCATAACC 3', 下游引物: 5' CAGAGTTTGCCGTCCCTCAT 3'。使用 1%琼脂糖凝胶电泳, 凝胶成像分析系统成像后进行灰度扫描, 以 β-actin 做内参, 计算各基因表达的相对量。

1.8 主动脉组织中 Kallikrein 蛋白表达

剪取一小部分大鼠胸主动脉血管进行溶解, 使用细胞裂解液进行溶解, 离心 10 min, 取上清, BCA 蛋白浓度测定试剂盒测定血管组织蛋白浓度。等量蛋白上样进行 SDS-PAGE 电泳, 硝酸纤维素滤膜电转移, 5%脱脂牛奶封闭 1 h; 按照一抗说明书稀释抗体, 4 °C 孵育过夜; TBST 洗膜 3 次; 在 37 °C 孵育抗兔二抗 1 h; TBST 洗膜 3 次; 利用 ECL 化学发光试剂盒在凝胶成像系统曝光, 采集图片。在 Image J Software 中进行蛋白灰度测定和图片分析, 计算 3 次, 取平均值, 确定目的蛋白

的相对表达量。

1.9 统计学处理

使用 SPSS 22.0 软件进行数据统计。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用单因素方差分析 (One-way ANOVA), 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠血压的比较

给药 0 周, 与正常血压组比较, 高血压模型组及氯沙坦组 SHR 大鼠收缩压水平明显较高, 说明 SHR 大鼠为高血压模型, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 给药 1~4 周, 与高血压模型组比较, 氯沙坦组 SHR 大鼠血压降低明显, 收缩压下降呈时间依赖性关系, 差异有明显统计学意义 ($P < 0.01$)。结果见表 1。

表 1 每组大鼠收缩压的变化 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Tab. 1 Changes of systolic blood pressure in rats of each group rats ($\bar{x} \pm s$, $n=8$) mmHg

时间/周	正常血压组	高血压模型组	氯沙坦组
0	120.3±4.5	193.4±5.2 ¹⁾	196.5±6.1 ¹⁾
1	123.4±5.3	191.5±4.7 ¹⁾	180.5±4.7 ²⁾
2	122.8±3.1	192.7±5.2 ¹⁾	157.2±6.2 ²⁾
3	124.5±5.6	194.6±8.7 ¹⁾	145.9±5.3 ²⁾
4	125.7±3.1	195.5±7.2 ¹⁾	132.6±4.3 ²⁾

注: 与正常血压组比较, ¹⁾ $P < 0.01$; 与高血压模型组比较, ²⁾ $P < 0.01$ 。
Note: Compared with normal blood pressure group, ¹⁾ $P < 0.01$; compared with hypertension model group, ²⁾ $P < 0.01$.

2.2 大鼠血清 Kallikrein、NO 及 PGI₂ 的含量比较

与正常血压组比较, 高血压模型组 SHR 大鼠血清 Kallikrein、NO 和 PGI₂ 含量明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。与高血压模型组比较, 氯沙坦组 SHR 大鼠血清 Kallikrein、NO 和 PGI₂ 含量显著升高, 差异具有明显统计学意义 ($P < 0.01$)。结果见表 2。

表 2 大鼠血清 Kallikrein、NO 和 PGI₂ 含量的变化 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Tab. 2 Changes of Kallikrein, NO and PGI₂ concentration ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组别	Kallikrein/ ng·mL ⁻¹	NO/ μmol·L ⁻¹	PGI ₂ / mmol·L ⁻¹
正常血压组	3.8±0.2	155.0±5.4	1.05±0.17
高血压模型组	2.4±0.6 ¹⁾	99.6±7.9 ¹⁾	0.65±0.27 ¹⁾
氯沙坦组	3.7±0.3 ²⁾	148.4±6.8 ²⁾	0.97±0.13 ²⁾

注: 与正常血压组比较, ¹⁾ $P < 0.01$; 与高血压模型组比较, ²⁾ $P < 0.01$ 。
Note: Compared with normal blood pressure group, ¹⁾ $P < 0.01$; compared with hypertension model group, ²⁾ $P < 0.01$.

2.3 大鼠血管组织病理学改变

光镜下肉眼观察, 正常血压组血管环大小正常、管腔内外径比值适中, 正常组织血管内皮细胞 (endothelial cells, ECs)、血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs) 以及细胞间质结构清晰完整, 形态正常; 高血压模型组 SHR 大鼠血管环大小异常、血管壁增厚、管腔内外径比值减小, 血管组织中 ECs 稀少、VSMCs 异常增大以及细胞间质大量增多; 与高血压模型组比较, 氯沙坦组血管环管径大小适中、管腔内外径比值减小明显减轻、血管壁增厚明显减轻, 差异具有明显统计学意义 ($P < 0.01$), 结果见图 1。

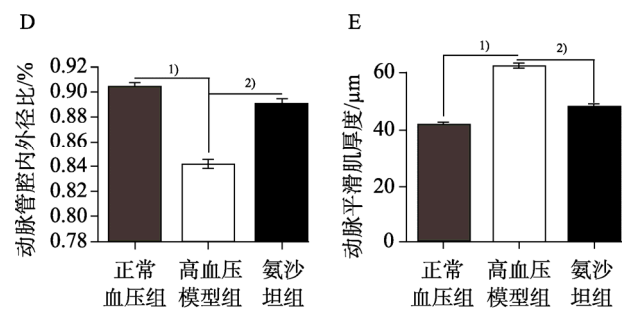
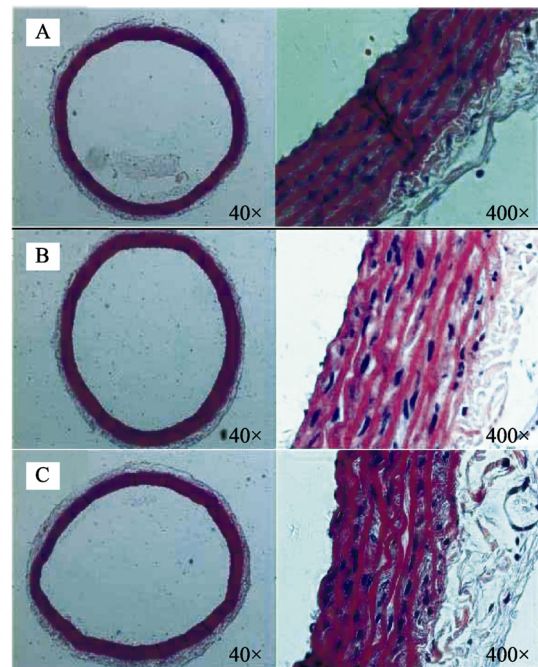


图 1 大鼠主动脉组织病理变化 (HE, $\bar{x} \pm s$, $n=8$)

A-正常血压组; B-高血压模型组; C-氯沙坦组; D-动脉管腔内外径比; E-动脉平滑肌厚度; 与正常血压组比较, ¹⁾ $P < 0.01$; 与高血压模型组比较, ²⁾ $P < 0.01$ 。

Fig. 1 Pathological histology of rat aorta (HE, $\bar{x} \pm s$, $n=8$)

A-normal blood pressure group; B-hypertension model group; C-losartan group; D-ratio of lumen/outer diameter; E-aorta VSMCs thickness; compared with normal blood pressure group, ¹⁾ $P < 0.01$; compared with hypertension model group, ²⁾ $P < 0.01$.

2.4 大鼠血管组织中 Kallikrein 基因的表达

与正常血压组比较, 高血压模型组 Kallikrein mRNA 相对表达量显著降低($P<0.01$); 与高血压模型组比较, 氯沙坦组 Kallikrein 基因表达量显著性增高($P<0.01$), 结果见表 3, 提示氯沙坦可上调血管组织中 Kallikrein 功能基因的表达。

表 3 大鼠主动脉功能 Kallikrein 基因表达变化($\bar{x} \pm s$, $n=8$)
Tab. 3 Kallikrein gene expressive changes of aorta related to function ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组别	Kallikrein mRNA 相对表达量
正常血压组	1.00 $\pm$ 0.08
高血压模型组	0.51 $\pm$ 0.03 ¹⁾
氯沙坦组	0.85 $\pm$ 0.07 ²⁾

注: 与正常血压组比较, ¹⁾ $P<0.01$; 与高血压模型组比较, ²⁾ $P<0.01$ 。
Note: Compared with normal blood pressure group, ¹⁾ $P<0.01$; compared with hypertension model group, ²⁾ $P<0.01$.

2.5 大鼠主动脉组织中 Kallikrein 蛋白的表达

与正常血压组比较, 高血压模型组 Kallikrein 蛋白的相对表达量显著降低($P<0.01$)。与高血压模型组比较, 氯沙坦组 Kallikrein 蛋白的相对表达量显著升高($P<0.01$), 结果见图 2。

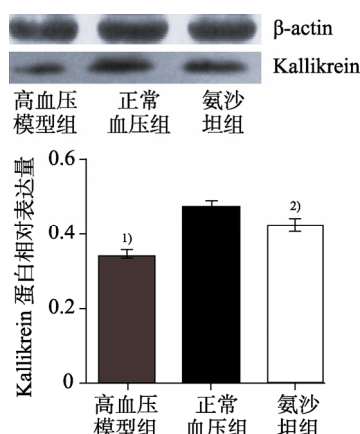


图 2 大鼠主动脉功能 Kallikrein 蛋白表达变化($\bar{x} \pm s$, $n=8$)
与正常血压组比较, ¹⁾ $P<0.01$; 与高血压模型组比较, ²⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 2 Kallikrein protein relative expression of aorta($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Compared with normal blood pressure group, ¹⁾ $P<0.01$; compared with hypertension model group, ²⁾ $P<0.01$.

3 讨论

高血压患者动脉壁增厚是微动脉和主动脉病变常见的结构特征之一。长期持续升高的血压改变了动脉壁的形态和特性, 这些改变直接影响动脉的基本机能; 尤其是引起的血管重构, 包括了 VSMCs 的增殖、迁移、肥大, 血管顺应性降低以及血管腔狭窄^[8]。研究发现, KKS 是血压调节

的主要内分泌系统之一, 对维持正常血压水平和血管功能起着至关重要的作用^[1-4], 尤其在 Kallikrein 基因、蛋白表达以及血清中含量相对不足的 SHR 大鼠体内^[3-9]。在心脑血管疾病中, KKS 调节着血管平滑肌活性、调控和维持着正常血压以及逆转血管重构^[8-10]; 此外, 无论是组织还是血清中 Kallikrein 的缺失都会引起血压升高^[3]。

大量研究发现, 利血平、胍苯达嗪、胍乙啶、氢氯噻嗪、 β 受体阻断剂等, 仅能降低血压, 并不能逆转或者改善血管肥厚(血管重构)现象; 而 AT-1 受体阻断剂和钙通道阻滞剂药物除了很好地降低血压外, 还能够改善或者逆转血管重构现象, 钙通道阻滞剂的这种现象大多是通过调节平滑肌细胞中钙网蛋白、caspase-12 等的表达^[11]。AT-1 受体阻断剂氯沙坦能够治疗原发性高血压已被临床和动物研究证实, 现已广泛用于高血压等心脑血管疾病的治疗。研究发现, 氯沙坦能够降低血压、改善或者逆转血管重构可能涉及到的 NOX/VPO1、PRCP、p22phox、GIPC-27 等分子信号通路^[12-15]。本实验中, 同样证实氯沙坦能够显著降低 SHR 大鼠收缩压, 同时, 发现高血压模型组大鼠较正常血压组动脉壁呈现增厚及管腔狭窄; 而氯沙坦组能够显著降低 SHR 大鼠动脉壁增厚及管腔狭窄。KKS 与血管重构现象之间存在重要的联系, Kallikrein 的缺失能够促进了血管重构的发生与发展。大量研究证实, 无论是血清中还是组织中 Kallikrein 过表达都能够降低 SHR 大鼠动脉厚度及管腔狭窄^[5-7]。在本实验中却发现氯沙坦能够显著增加血清中 Kallikrein 含量以及上调 SHR 大鼠动脉中 Kallikrein 基因与蛋白表达, 同时, 由 Kallikrein 引起的下游血管活性产物 NO、PGI₂ 含量均显著增加。这些活性产物的增加同样对血压的降低、血管重构的改善或逆转具有积极促进作用。

综上所述, 本研究观察了 AT-1 受体阻断剂氯沙坦对 SHR 大鼠血管组织 Kallikrein 表达情况, 结果显示氯沙坦能够降低 SHR 大鼠血压和改善血管重构相关指标, 很可能与上调 Kallikrein 表达介导的 KKS 分子信号途径有关。氯沙坦能够阻断血管紧张素 II 受体, 使血管紧张素 II 不能够结合到其相应的受体上发挥血管收缩作用, 达到降低血压作用; 同时, 氯沙坦作用到血管紧张素 II 受体上, 可能直接或间接激活局部血管组织中的

Kallikrein 介导的 KKS 系统, 因此, 该作用不仅仅是源于氯沙坦的降压作用, 还可能是血管局部组织肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)抑制、KKS 激活的双重影响。在心血管疾病中, KKS 和 RAAS 这两大平衡系统相互交叉, KKS 的升高则会抑制 RAAS 的升高。AT-1 受体阻断剂氯沙坦直接抑制了 RAAS 过表达, 直接或间接促进激活了 KKS 过表达, 这一点不容忽视, 有待于进一步研究。

REFERENCES

- [1] LEZAMA-MARTINEZ D, FLORES-MONROY J, FONSECA-CORONADO S, et al. Combined antihypertensive therapies that increase expression of cardioprotective biomarkers associated with the renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2018, 72(6): 291-295.
- [2] MADEDDU P, EMANUELI C, EL-DAHR S. Mechanisms of disease: The tissue kallikrein-kinin system in hypertension and vascular remodeling [J]. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2007, 3(4): 208-221.
- [3] SILTARI A, ROIVANEN J, KORPELA R, et al. Long-term feeding with bioactive tripeptides in aged hypertensive and normotensive rats: Special focus on blood pressure and bradykinin-induced vascular reactivity [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2017, 68(3): 407-418.
- [4] GRIOL-CHARHBILI V, SABBAH L, COLUCCI J, et al. Tissue kallikrein deficiency and renovascular hypertension in the mouse [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2009, 296(5): 1385-1391.
- [5] CARRETERO O A. Vascular remodeling and the kallikrein-kinin system [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(3): 588-591.
- [6] YANG X, ORGAH J, WANG D, et al. Danhong injection reduces vascular remodeling and up-regulates the Kallikrein-kinin system in spontaneously hypertensive rats [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4308. Doi: 10.1038/s41598-017-04661-1.
- [7] ZHANG L, YANG X H. Vasodilative effect of Danhong injection long-term treatment in rats [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2019, 36(3): 303-306.
- [8] RIZZONI D, CASTELLANO M, PORTERI E, et al. Vascular structural and functional alterations before and after the development of hypertension in SHR [J]. *Am J Hypertens*, 1994, 7(2): 193-200.
- [9] POTIER L, WAECKEL L, RICHER C, et al. Tissue kallikrein, blood pressure regulation, and hypertension: Insight from genetic kallikrein deficiency [J]. *Biol Chem*, 2013, 394(3): 329-333.
- [10] RHALEB N E, YANG X P, NANBA M, et al. Effect of chronic blockade of the kallikrein-kinin system on the development of hypertension in rats [J]. *Hypertension*, 2001, 37(1): 121-128.
- [11] 韩启德, 文允镒. 血管生物学[M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1997.
- [12] 杨丽珍. SHR 大鼠心血管重构中 VPO1 表达变化及氯沙坦的干预作用[D]. 湖南: 中南大学, 2013.
- [13] LI X H, QIN Y F, CHEN G, YANG X Q, QIN X P. Inhibitory effect of losartan mediated by prolyl carboxypeptidase on vascular remodeling in hypertensive rats [J]. *China Pharm(中国药房)*, 2013, 24(13): 1168-1171.
- [14] LI F X, SHI R Z, LIAO M C et al. Losartan attenuates aortic remodeling in spontaneously hypertensive rats and its mechanism [J]. *J Central South Univ(Med Sci)(中南大学学报: 医学版)*, 2010, 35(8): 807-813.
- [15] 程铁群. G 蛋白抑制肽 GCIP-27 对自发性高血压大鼠主动脉重构和血压的影响及机制研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2007.

收稿日期: 2019-09-10

(本文责编: 沈倩)