论著

文章编号:1000-5404(2013)18-1980-04

发病前使用他汀类药物对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓疗效的影响

欧阳宛炯[1],黄银辉[2],李明媚[3],卓仕途[1],陈振杰[3],李隽静[1],张碧月[1],叶励超[1],蔡若蔚[1] (362002 福建 泉州,福建医科大学附属第二医院神经内科[1];362008 福建 泉州,解放军第180医院神经内科[2];362400 福建 泉州,安溪县铭选医院神经内科[3])

[摘要] **目的** 探讨发病前使用他汀类药物治疗对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓疗效的影响。**方法** 从2006年4月到2012年11月连续收集发病6 h内静脉溶栓治疗的181例急性缺血性脑卒中患者作为研究对象。根据发病前有无使用他汀类药物将患者分为使用他汀类药物组和未使用他汀类药物组。采用改良的Rankin量表评价神经功能恢复状况。**结果** 181例患者中发病前使用他汀类药物的溶栓治疗组30例,未使用他汀类药物的溶栓治疗组151例。两组在90 d内溶栓预后良好率(50.00% *vs* 56.95%,$P=0.166$)、颅内出血的发生率(26.67% *vs* 18.54%,$P=0.309$)、症状性颅内出血的发生率(16.67% *vs* 11.26%,$P=0.408$)及病死率(10.00% *vs* 4.64%,$P=0.240$)均无统计学差异。**结论** 发病前使用他汀类药物对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓疗效无影响且安全。

[关键词] 他汀类药物;急性缺血性脑卒中;溶栓;疗效
[中图法分类号] K453.9;R743.33;R973.2 [文献标志码] A

Efficacy of statins therapy prior to acute ischemic stroke on intravenous thrombolysis: report of 181 cases

Ouyang Wanjiong[1], Huang Yinhui[2], Li Mingmei[3], Zhuo Shitu[1], Chen Zhenjie[3], Li Juanjing[1], Zhang Biyue[1], Ye Lichao[1], Cai Ruowei[1] ([1]Department of Neurology, Second Affiliated Hospital, Fujian Medical University, Quanzhou, Fujian Province, 362002; [2]Department of Neurology, No. 180 Hospital of PLA, Quanzhou, Fujian Province, 362008; [3]Department of Neurology, Mingxuan Hospital of Anxi County, Quanzhou, Fujian Province, 362400, China)

[**Abstract**] Objective To determine the effect of taking statin drugs before stroke onset on the outcome of thrombolytic therapy in thrombolysis patients within 6 h after acute ischemic stroke. Methods A total of 181 consecutive patients with acute ischemic stroke undergoing intravenous therapy with in 6 h from symptom onset during April 2006 to November 2012 were enrolled in this study. According to whether having prior administration of statin drugs, the parents who met the inclusion criteria were divided into 2 groups, prior use of statin drugs group ($n=30$) and the non-prior use of statin drugs group ($n=151$). Same thrombolytic therapy was carried out to the 2 groups of patients. Modified Rankin Scale were used to evaluate the recovery of neurological functions. All patients were followed up by once per month, for 3 months. Results There was no significant difference in the efficacy of good prognosis (50.00% *vs* 56.95%, $P=0.166$), the incidence of intracranial hemorrhage (26.67% *vs* 18.54%, $P=0.309$), the prevalence of symptomatic intracranial hemorrhage (16.67% *vs* 11.26%, $P=0.408$), and the mortality (10.00% *vs* 4.64%, $P=0.240$) between the 2 groups. Conclusion The prior use of statin drugs has no effect on the therapeutic efficiency and saftety of thrombolytic therapy. Intravenous thrombolysis therapy is safe for patients with acute ischemic stroke but taking stain drugs before stroke onset.

[**Key words**] statin drugs; acute ischemic stroke; thrombolytic therapy; treatment outcome

Corresponding author: Cai Ruowei, E-mail: 251045413@qq.com

众所周知,他汀类药物广泛应用于心脑血管疾病的一级或二级预防,其具有神经保护和血管保护作用,能有效预防缺血性脑卒中的发生,作为急性缺血性脑卒中二级预防的主要药物已写入2010年中国脑血管病诊疗指南[1]。约20.6%接受溶栓治疗的急性缺血性脑卒中患者发病前使用他汀类药物[2]。溶栓是治疗急性缺血性脑卒中唯一有效的方法[3],静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中的安全性和有效性已得到公认。然而,发病前使用他汀类药物是否对溶栓疗效有影响

[通信作者] 蔡若蔚,E-mail: 251045413@qq.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130428.0820.009.html(2013-04-28)

及对于发病前使用他汀类药物的急性缺血性脑卒中患者是否予以静脉溶栓治疗,目前仍存在争议。有研究[4]表明,发病前使用他汀类药物治疗的急性缺血性脑卒中患者溶栓疗效较差,溶栓后症状性颅内出血和死亡的风险有所增加,然而,也有研究[2,5]表明,发病前使用他汀类药物对急性缺血性脑卒中溶栓治疗疗效无影响,其并不增加溶栓后症状性颅内出血和死亡的风险,甚至有研究[6-7]认为发病前使用他汀类药物能上调、重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)功能及抑制纤溶酶原激活剂抑制因子-1(PAI-1)的表达,从而使溶栓疗效更佳。因此,本研究通过对急性缺血性脑卒中静脉溶栓患者进行分析,探讨发病前使用他汀类药物对静脉溶栓疗效的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

连续收集2006年4月至2012年11月在福建医科大学附属第二医院、解放军第180医院神经内科住院的急性缺血性脑卒中静脉溶栓治疗患者181例作为研究对象。静脉溶栓的适应证及禁忌证综合采用2005年中国脑血管病防治指南[8]、2007年美国成人缺血性卒中急性期处理指南及2008年欧洲协作性急性卒中研究(European cooperative acutestroke study, ECASS)Ⅲ制定的标准[9-10]。

1.1.1 入选标准 急性缺血性脑卒中患者;发病6 h以内;美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale,NIHSS)≥4分;经头颅CT已排除颅内出血(包括头颅CT提示未超过大脑中动脉支配区1/3面积的低密度改变);溶栓治疗开始时脑功能障碍持续存在超过30 min;患者或家属签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 3个月内有脑梗死或心肌梗死史;3个月内有头颅外伤史;起病前48 h应用肝素钠且活化的部分凝血活酶时间(APTT)延长;血小板 $<100\times10^9$/L;收缩压>185 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),或舒张压>110 mmHg;血糖<2.7 mmol/L或>22.2 mmol/L;即使头颅CT扫描正常,但症状提示蛛网膜下腔出血;口服抗凝药治疗且国际标准化比值(INR)>1.5;3个月内有外科大手术史或严重外伤史;有增加出血风险的其他疾病。

1.2 方法

1.2.1 溶栓治疗 纳入病例临床根据具体情况分别予以尿激酶(UK,广东天普生化医药股份有限公司生产)和重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA,德国勃林格殷格翰药业公司生产)静脉溶栓治疗,其中90例使用UK,91例使用rt-PA治疗。UK 100万~150万U加入0.9%生理盐水100 mL,在1 h内持续静脉泵入;rt-PA按总量0.9 mg/kg(最大剂量为90 mg),其中10%在最初1 min内静脉推注,其余持续微泵滴入60 min。

根据发病前有无使用他汀类药物将上述患者分为使用他汀类药物组和未使用他汀类药物组。

于溶栓前、溶栓后24 h及7 d行头颅CT检查,对临床观察中风症状恶化患者随时复查头颅CT,对所有患者的溶栓前CT进行重新阅片,以确定有无早期缺血改变(early ischemic changes,EICs)。EICs包括:①低密度改变:可表现为与神经功能缺损相对应区域的低密度病变,皮髓质结构界限模糊,豆状核征,岛带征;②占位效应:表现为脑沟变浅或消失,脑室受压,中线移位。收治的急性缺血性脑卒中患者均予以登记,并于每个月随访1次,共随访90 d。

急性缺血性脑卒中静脉溶栓患者临床资料:年龄,性别,起病到溶栓治疗时间(OTT),既往有血管病变的危险因素(如高血压、糖尿病、高血脂、吸烟等),心房颤动(房颤)例数,既往卒中、短暂性脑缺血发作(TIA)情况,溶栓前及溶栓后2、24 h血压,溶栓前实验室数据(如血糖、血脂等),溶栓前使用的药物,溶栓前NIHSS评分,溶栓前头颅CT有早期缺血改变例数,溶栓后颅内出血及症状性颅内出血的例数,溶栓后预后良好与预后不良例数。

1.2.2 疗效评定 溶栓预后通过脑卒中发病后第90天改良的Rankin量表(mRS)评价。Rankin量表评分0~1分:溶栓预后良好,2~6分:溶栓预后不良[2]。

1.2.3 安全性评定 记录溶栓后90 d内症状性颅内出血、颅内出血及病死率。颅内出血的发生及严重性根据欧洲急性卒中研究协会的标准确定[11]。症状性颅内出血是指溶栓后36 h引起NIHSS评分增加>4分或死亡的颅内出血[9]。

1.3 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件,连续变量以 $\bar{x}\pm s$ 表示,分类变量以计数和百分比表示。连续变量用独立样本 t 检验,分类变量用 χ^2 检验或Fisher精确概率法检验。多因素分析采用多元Logistic回归分析。

2 结果

2.1 2组临床资料比较

181例患者中发病前使用他汀类药物的溶栓治疗组30例,未使用他汀类药物的溶栓治疗组151例。发病前使用的他汀类药物包括阿托伐他汀单药治疗20例(66.67%),4例患者口服剂量10 mg,睡前1次,服药时间最短1个月,最长达60个月,16例患者口服剂量20 mg,睡前1次,服药时间最短6个月,最长达216个月;辛伐他汀单药治疗4例(13.33%),口服剂量均为10 mg,睡前1次,服药时间最短8个月,最长达49个月;氟伐他汀单药治疗6例(20.00%),2例患者口服剂量为40 mg,睡前1次,4例患者口服剂量为80 mg,睡前1次,服药时间最短3个月,最长达200个月。30例发病前使用他汀类药物的患者服药疗程为1~216个月,中位数为38个月,平均疗程为55.133个月。

发病前使用他汀类药物组较发病前未使用他汀类药物组在年龄($P<0.01$)、既往有高血压病史($P=0.038$)、既往有糖尿病病史($P=0.002$)、既往有中风发作($P<0.01$)、既往有高血脂症病史($P<0.01$)、既往使用抗血小板药物史($P<0.01$)、溶栓前收缩压($P=0.007$)、溶栓前低密度脂蛋白($P<0.01$)、溶栓前总胆固醇($P<0.01$)均有统计学差异。见表1。

2.2 2组溶栓疗效及安全性的比较

2组在90 d内溶栓预后良好率、颅内出血的发生率、症状性颅内出血的发生率及病死率比较差异无显著性($P>0.05$)。见表2。

表1 2组患者的临床资料比较

组别	n	年龄(岁)	男/女(例)	既往房颤史[例(%)]	既往高血压病史[例(%)]	既往糖尿病史[例(%)]	既往TIA或卒中史[例(%)]	既往高脂血症史[例(%)]	既往吸烟[例(%)]	溶栓前使用抗血小板药[例(%)]	溶栓前使用降糖药[例(%)]
使用他汀类药物组	30	68.34±10.81	11/19	13(43.33)	23(76.67)	16(53.33)	15(50.00)	30(100.00)	7(23.33)	18(60.00)	10(33.33)
未使用他汀类药物组	151	58.92±14.10	68/83	43(28.48)	85(56.29)	37(24.50)	29(19.21)	26(17.22)	23(15.23)	22(14.57)	30(19.87)
P值		<0.01	0.399	0.108	0.038	0.002	<0.01	<0.01	0.276	0.000	0.104

组别	溶栓前NIHSS评分(分)	起病到治疗时间(min)	溶栓前舒张压(mmHg)	溶栓前收缩压(mmHg)	溶栓前PT血浆凝血酶原时间(s)	溶栓前血浆纤维蛋白原(g/L)	溶栓前白细胞计数($\times10^9$/L)	溶栓前血小板计数($\times10^9$/L)	溶栓前INR
使用他汀类药物组	15.49±6.20	135.63±63.35	89.48±9.68	154.98±19.22	12.85±0.71	3.22±0.99	8.66±3.06	174.29±72.49	1.01±0.17
未使用他汀类药物组	14.05±5.71	155.29±69.54	86.87±10.94	145.80±20.84	12.88±0.81	3.09±1.15	8.15±2.43	181.89±59.05	1.07±0.24
P值	0.148	0.279	0.136	0.007	0.841	0.496	0.262	0.478	0.273

组别	溶栓前APTT(s)	溶栓前低密度脂蛋白(mmol/L)	溶栓前总胆固醇(mmol/L)	溶栓前血糖(mmol/L)	溶栓前头颅CT有早期缺血改变[例(%)]	溶栓后2 h舒张压(mmHg)	溶栓后2 h收缩压(mmHg)	溶栓后24 h舒张压(mmHg)	溶栓后24 h收缩压(mmHg)
使用他汀类药物组	31.16±6.2	2.84±0.88	4.45±0.99	7.64±3.07	3(10.00)	87.91±11.95	149.09±19.61	83.52±10.26	140.83±19.80
未使用他汀类药物组	31.43±5.76	4.19±1.26	5.97±1.12	7.30±2.73	16(10.60)	86.50±12.19	143.75±19.46	82.45±11.60	137.44±19.20
P值	0.301	<0.01	<0.01	0.473	0.923	0.482	0.102	0.658	0.416

表2 2组溶栓疗效及安全性的比较[例(%)]

组别	n	颅内出血	症状性颅内出血	死亡	预后好
使用他汀类药物组	30	8(26.67)	5(16.67)	3(10.00)	15(50.00)
未使用他汀类药物组	151	28(18.54)	17(11.26)	7(4.64)	86(56.95)
P值		0.309	0.408	0.240	0.166

2.3 发病前使用他汀类药物治疗和症状性颅内出血的关系分析

发病前使用他汀类药物治疗的患者更倾向于老年患者,既往有更多的血管危险因素及更多心脑血管事件。2组患者临床特征的不平衡(即2组间存在许多混杂因素)可能会混淆发病前使用他汀类药物治疗和症状性颅内出血之间的关系。为了研究发病前使用他汀类药物治疗是否是影响症状性颅内出血的独立因素,我们以症状性颅内出血为应变量,以表1中观测的指标为自变量,做多因素Logistic模型,剔除无意义的自变量,筛选症状性颅内出血的危险因素。结果显示发病前使用他汀类药物治疗并非是溶栓后症状性颅内出血的危险因素,溶栓前NIHSS评分高、溶栓前头颅CT有早期缺血改变是溶栓后症状性颅内出血的危险因素。见表3。

表3 症状性颅内出血危险因素的多因素Logistic回归分析

变量	B	SE	χ^2	P	OR(95% CI)
发病前使用他汀类药物	0.972	1.109	0.769	0.380	2.644(0.301~23.226)
溶栓前头颅CT有早期缺血改变	0.314	0.118	7.044	0.008	1.369(1.086~1.727)
溶栓前NIHSS评分高	0.172	0.084	4.183	0.041	1.187(1.007~1.400)

2.4 发病前使用他汀类药物治疗和溶栓预后的关系分析

以溶栓预后(好:90 d mRS 0~1;差:90 d mRS 2~5)为应变量,以表1中的观测的指标为自变量,做多因素Logistic模型,剔除无意义的自变量,筛选影响溶栓预后的因素。结果显示发病前使用他汀类药物治疗并非是影响溶栓预后的因素,溶栓前头颅CT有早期缺血改变、溶栓前NIHSS评分、溶栓前血糖、溶栓前收缩压、症状性颅内出血是影响溶栓预后的独立因素。见表4。

表4 影响静脉溶栓预后的多因素Logistic回归分析

变量	B	SE	χ^2	P	OR(95% CI)
发病前使用他汀类药物	0.384	0.369	1.086	0.297	1.469(0.713~3.026)
溶栓前头颅CT无早期缺血改变	−2.554	1.239	4.244	0.039	0.078(0.007~0.883)
溶栓前NIHSS评分低	−0.205	0.052	15.518	0.001	0.815(0.736~0.902)
溶栓前血糖较低	−0.180	0.082	4.879	0.027	0.835(0.712~0.980)
溶栓前收缩压较低	−2.957	1.363	4.706	0.030	0.052(0.004~0.752)
无症状性颅内出血	−0.087	0.033	6.992	0.008	0.917(0.860~0.978)

3 讨论

本回顾性病例对照研究发现,发病前使用他汀类药物治疗组患者往往年龄更大,既往有高血压病史、糖尿病病史、中风或TIA发作、高脂血症病史、使用抗血小板药物史、溶栓前收缩压均较高,溶栓前低密度脂蛋白、溶栓前总胆固醇均较低,这与研究[2]报道相似,原因上考虑发病前使用他汀类药物治疗组患者年龄大,常常合并有更多的血管危险因素及更多心脑血管事件。

本研究发现,发病前使用他汀类药物治疗并非是影响静脉溶栓预后的因素,溶栓前头颅CT有早期缺血改变、溶栓前NIHSS评分、溶栓前血糖、溶栓前收缩压、症状性颅内出血是影响溶栓预后的独立因素,2组在静脉溶栓后90 d预后良好率及90 d内颅内出血、症状性颅内出血、病死率差异均无统计学意义($P>0.05$),这与研究[2,5]相一致。Miedema等[2]进行一项针对476例溶栓的急性缺血性卒中患者的前瞻性队列研究,得出溶栓前使用他汀类降脂药的患者与未使用的患者临床结局类似(45.9% *vs* 45.5%, $P=0.94$),经多变量分析得出他汀类药物的应用与远期良好临床预后无明显关系($OR=1.1$, 95% CI 为0.6~1.9, $P=0.87$),降脂药的应用与症状性颅内出血及早期的病死率均无明显关系。Engelter等[5]对11个静脉溶栓试验的4 012例患者进行荟萃分析,得出治疗前使用他汀类药物的患者,3个月

的良好结局为35.5%,而未使用他汀类药物的为39.7%($P=0.02$),对2组年龄、性别、血压、治疗时间、卒中的严重程度等进行回归分析差异无统计学意义($P=0.20$),认为发病前使用他汀类药物并非是影响静脉溶栓预后的因素。

静脉溶栓最常见并发症是溶栓后继发出血。Alvarez-Sabin等[12]对145例3 h内溶栓的患者进行回归分析,得出发病前使用他汀类药物和未使用他汀类药物的患者在血管再通率、颅内出血转化及病死率等方面均未见明显差别,这与文献[2,5-7]研究结果一致。本研究也发现,发病前使用他汀类药物治疗并非是症状性颅内出血的危险因素,溶栓前NIHSS评分高、溶栓前头颅CT有早期缺血改变是溶栓后症状性颅内出血的危险因素,两组在安全性方面差异无统计学意义($P>0.05$)。然而,Martinez-Ramirez等[4]研究认为他汀类药物通过抗血栓及降低胆固醇等的作用导致溶栓后症状性颅内出血风险有所增加,继而导致死亡的风险增加,溶栓疗效较差,我们发现其研究中发病前使用他汀类药物组较发病前未使用他汀类药物组有更高的NIHSS评分,而NIHSS评分是溶栓后症状性颅内出血的危险因素。因此,我们认为该研究发病前使用他汀类药物组患者溶栓后症状性颅内出血的发生率、病死率均较高,与该组的患者NIHSS评分较高有关。

本研究发现发病前使用他汀类药物治疗的急性缺血性脑卒中患者年龄更大,既往有高血压病史、糖尿病病史、中风或TIA发作、高脂血症病史、使用抗血小板药物史、溶栓前收缩压均较高,溶栓前低密度脂蛋白及溶栓前总胆固醇均较低,因此,我们考虑发病前使用他汀类药物治疗组患者与未使用他汀类药物治疗组患者相比,在静脉溶栓后90 d内溶栓预后良好率,可能存在一定差异,这可能与发病前使用他汀类药物组患者年龄更大,合并有较高的溶栓前收缩压、更多血管危险因素及更多心脑血管事件有关。

本研究局限性:①该研究样本取材的区域小,病例数少,缺少多中心、大规模、随机性、前瞻性和对照的系列性研究的可控性、严密性等特点。②并非所有的患者都做脑血管造影等检查,我们不能正确评估溶栓后阻塞血管再通情况,进一步分析发病前使用他汀类药物治疗与静脉溶栓再通的关系及早期再通与溶栓后颅内出血发生的关系。③虽然不同类型他汀类药物对溶栓疗效也许有不同的影响结果[13],而在本研究中未对他汀类药物进一步分类进行亚组分析。

综上所述,发病前使用他汀类药物组较发病前未使用他汀类药物组相比,在静脉溶栓后90 d预后良好率及90 d内颅内出血、症状性颅内出血、病死率差异均无统计学意义($P>0.05$),其对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓疗效无影响。发病前使用他汀类药物的急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗是安全的。

参考文献:

[1] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组缺血性脑卒中二级预防指南撰写组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2010[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 154-160.

[2] Miedema I, Uyttenboogaart M, Koopman K, *et al*. Statin use and functional outcome after tissue plasminogen activator treatment in acute ischaemic stroke[J]. Cerebrovasc Dis, 2010, 29(3): 263-267.

[3] 黄银辉, 陈振杰, 蔡若蔚, 等. 影响重组组织型纤溶酶原激活剂治疗卒中患者临床预后的相关因素[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(6): 541-545.

[4] Martinez-Ramirez S, Delgado-Mederos R, Marin R, *et al*. Statin pretreatment may increase the risk of symptomatic intracranial haemorrhage in thrombolysis for ischemic stroke: results from a case-control study and a meta-analysis[J]. J Neurol, 2012, 259(1): 111-118.

[5] Engelter S T, Soinne L, Ringleb P, *et al*. IV thrombolysis and statins[J]. Neurology, 2011, 77(9): 888-895.

[6] Essig M, Nguyen G, Prie D, *et al*. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells. Role of geranylgeranylation and Rho proteins[J]. Circ Res, 1998, 83(7): 683-690.

[7] Cappellari M, Bovi P, Moretto G, *et al*. The THRombolysis and STatins (THRaST) study[J]. Neurology, 2013, 80(7): 655-661.

[8] 饶明俐.《中国脑血管病防治指南》摘要(三)[J]. 中风与神经疾病杂志, 2006, 23(1): 4-8.

[9] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, *et al*. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2008, 359(13): 1317-1329.

[10] Adams H P Jr, De-Zoppo G, Alberts M J, *et al*. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists[J]. Stroke, 2007, 38(5): 1655-1711.

[11] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, *et al*. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)[J]. JAMA, 1995, 274(13): 1017-1025.

[12] Alvarez-Sabin J, Huertas R, Quintana M, *et al*. Prior statin use may be associated with improved stroke outcome after tissue plasminogen activator[J]. Stroke, 2007, 38(3): 1076-1078.

[13] Rosenson R S, Tangney C C. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction[J]. JAMA, 1998, 279(20): 1643-1650.

(**收稿**:2013-03-09;**修回**:2013-04-07)

(编辑 王小宴)