DOI:10.16016/j.1000-5404.201508034

生长激素/胰岛素样生长因子-1轴与脑瘫儿童认知、大运动功能的关系

吴至凤[1],赵聪敏[1],廖 伟[2],张雨平[1],王丽雁[1],何 菲[1],冯雪菲[1],李胤颖[1],余秀梅[1] (400037 重庆,第三军医大学新桥医院儿科[1];400038 重庆,第三军医大学西南医院儿科[2])

[**摘要**] **目的** 评估GH/IGF-1轴与幼龄脑瘫儿童粗大运动功能与认知发育的关系。**方法** 纳入2012年1月至2014年12月新桥医院儿科住院的1~4岁脑瘫儿童71例作为脑瘫组,按体格发育落后与否划分为脑瘫伴发育迟滞组(cerebral palsy with retardation,CP-R)50例及脑瘫发育正常组(cerebral palsy with normal growth,CP-N)21例;按粗大运动功能分类系统(gross motor function classification system,GMFCS)划分为Ⅰ~Ⅱ级组20例(CP-GMFCS Ⅰ~Ⅱ),Ⅲ~Ⅴ级组51例(CP-GMFCS Ⅲ~Ⅴ);按Bayley评分划分智力发育指数(mental development index,MDI)≥70组15例(CP-MDI≥70),MDI<70组56例(CP-MDI<70)。健康对照组为同期体检的健康儿童15例。观察上述儿童的血浆GH基础值及激发值、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor Ⅰ, IGF-1)、类胰岛素生长因子结合蛋白3(insulin-like growth factor-binding protein 3,IGFBP-3)水平作对照研究。**结果** ①CP-R组较CP-N组GH峰值显著降低,上述2组均较健康对照组GH峰值和IGF-1值显著降低($P<0.05$)。②CP-GMFCS Ⅰ~Ⅱ组和CP-GMFCS Ⅲ~Ⅴ组较健康对照组GH峰值和IGF-1值显著降低,CP-GMFCS Ⅲ~Ⅴ组较CP-GMFCS Ⅰ~Ⅱ组GH峰值和IGF-1值显著降低($P<0.05$)。③CP-MDI<70组和CP-MDI≥70组较健康对照组GH峰值显著降低($P<0.05$);CP-MDI<70组较CP-MDI≥70组和健康对照组IGF-1值显著降低($P<0.05$)。**结论** 脑瘫伴体格发育迟缓、重度粗大运动功能障碍及明显MDI指数落后的儿童存在GH/IGF-1轴受损,提示GH、IGF-1低下可能是脑瘫儿童运动伴认知水平低下的原因之一。

[**关键词**] 生长激素;胰岛素样生长因子-1;GH/IGF-1轴;脑瘫;儿童;智力;运动
[**中图法分类号**] R741.02;R742.3;R977.1 [**文献标志码**] A

Relationship of GH/IGF-1 axis with gross motor and cognitive development in cerebral palsy toddlers

Wu Zhifeng[1], Zhao Congmin[1], Liao Wei[2], Zhang Yuping[1], Wang Liyan[1], He Fei[1], Feng Xuefei[1], Li Yinying[1], Yu Xiumei[1]([1]Department of Pediatrics, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University; [2]Department of Pediatrics, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To evaluate the relationship of the growth hormone/insulin-like growth factor-l (GH/IGF-1) axis with gross motor and cognitive development in cerebral palsy (CP) toddlers. **Methods** A total of 86 toddlers, who suffered from CP($n=71$) or were normal ($n=15$) from 1 to 4 years old, were divided into control group and CP group. The CP group was further divided into CP with retardation group (CP-R group, $n=50$) and CP with normal growth group (CP-N group, $n=21$ toddlers). According to the gross motor function classification system (GMFCS), the CP group were also designated into CP-GMFCS Ⅰ~Ⅱ group ($n=20$) and CP-GMFCS Ⅲ~Ⅴ group ($n=51$). According to Bayley scores, the CP was designated into mental development index (MDI)≥70 group (CP-MDI≥70 group, $n=15$) and MDI<70 group (CP-MDI<70 group, $n=56$). The

[**基金项目**] 金赛儿科中青年内分泌医师科研基金(2011)
[**通信作者**] 赵聪敏,E-mail:zhao_54@163.com
廖 伟,E-mail:liaowei01@163.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160126.1536.022.html(2016-01-26)

base value and peak value of plasma GH, and the levels of IGF-1 and insulin-like growth factor-binding protein 3 (IGFBP-3) were analyzed. **Results** The GH peak value of CP-R group was lower than that of CP-N group, and both GH peak value and IGF-1 level of the 2 groups were lower than those of the control group ($P<0.05$). CP-GMFCS Ⅰ ~ Ⅱ group and CP-GMFCS Ⅲ ~ Ⅴ group showed lower GH peak value and IGF-1 level than the control group, and CP-GMFCS Ⅲ ~ Ⅴ group showed lower GH peak value and IGF-1 level than CP-GMFCS Ⅰ ~ Ⅱ group ($P<0.05$). CP-MDI<70 group and CP-MDI≥70 group showed lower GH peak value than control group ($P<0.05$), and CP-MDI<70 group showed lower IGF-1 level than CP-MDI≥70 group and control group ($P<0.05$). **Conclusion** The GH/IGF-1 axis damage exists in the toddlers with CP with retardation, gross motor function disorder and obviously low MDI, which predicts that low GH and IGF-1 levels may be one of the factors causing laggardly motor and cognition in CP toddlers.

[**Key words**] growth hormone; insulin-like growth factor-1; growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis; cerebral palsy; toddlers; cognition; motor

Supported by the Ginsci Scientific Research Funds for Youth in Pediatric Endocrinologists (2011). Corresponding author: Zhao Congmin, E-mail: zhao_54@163.com; Liao Wei, E-mail: liaowei01@163.com

脑瘫(cerebral palsy,CP)是中枢神经系统损害或未成熟大脑发育异常所致的运动障碍及姿势异常为主的神经系统疾病,多数脑瘫儿童智力较同龄儿落后[1],同时常伴有生长发育不良。生长激素(growth hormone, GH)/胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor Ⅰ, IGF-1)轴不但在儿童的生长、发育,还在认知功能中有重要的作用,还通过神经新生调节大脑可塑性[2]。据报道 GH/IGF-1 轴功能障碍可能是脑瘫儿童伴生长发育迟滞的一个重要因素[3]。GH 缺乏与脑瘫儿童的粗大运动功能与痉挛程度密切相关,目前较少研究 GH/IGF-1 与年幼脑瘫儿童在粗大运动与认知发育的关系,为了进一步明确脑瘫儿童血清 GH/IGF-1 是否与运动及认知水平的相关,本研究对幼龄脑瘫儿童血清 GH、IGF-1、类胰岛素生长因子结合蛋白3(insulin-like growth factor-binding protein 3, IGFBP-3)进行检测,并分析其是否与脑瘫患儿的粗大运动及认知水平存在相关性,有利于进一步研究 GH 替代治疗在脑瘫患儿中的影响,旨在为脑瘫的治疗开拓思路。

1 资料与方法

1.1 临床研究对象

选择 2012 年 1 月至 2014 年 12 月在第三军医大学新桥医院脑瘫康复病区住院的 1 ~ 4 岁脑瘫儿童及同期在本院体检的健康同龄儿童 15 例作为健康对照组。两组均告知儿童家长儿童需接受血液标本采集和药物激发试验,本研究经中国临床试验注册中心批准(注册号 ChiCTR-RCS-13003490),经医院伦理委员会批准,与家长签署知情同意书。

脑瘫儿童的纳入标准:①符合脑瘫诊断标准:具有中枢性运动功能障碍或运动发育落后、异常姿势、异常反射、异常肌力和肌张力,胎儿期和婴儿期脑损伤病史,头颅影像学异常[4]。②3 d 内能量及蛋白质摄入量未见明显减少,符合该年龄段正常摄入水平。③同意参与本研究的患儿家庭。排除标准:①符合脑瘫纳入标准的基础上排除遗传代谢疾病、基因病、神经退行性病变、影响生长的疾病、癫痫。②服用左旋多巴片后 15、30、60 min 后未按时抽血者。

健康儿童的纳入标准:①身高(长)或/和体质量在同年龄和性别平均身高(长)或/和体质量的 2 个标准差以内。②3 d 内能量及蛋白质摄入量未见明显减少,符合该年龄段正常摄入水平。③同意参与本研究的儿童家庭。排除标准:服用左旋多巴片后 15、30、60 min 后未按时抽血者。

1.2 分组

2 组共计纳入儿童 86 例,男性 55 例,女性 31 例,年龄(2.22 ± 1.00)岁。上述儿童按疾病与否划分为健康对照组 15 例及脑瘫组 71 例。其中健康对照组男性 10 例,女性 5 例;脑瘫组男性 45 例,女性 26 例。脑瘫组进一步按体格发育落后与否划分为脑瘫伴发育迟滞组(cerebral palsy with retardation,CP-R)50 例及脑瘫发育正常组(cerebral palsy with normal growth,CP-N)21 例。判断体格发育落后的标准根据世界卫生组织的标准,z 分低于同年龄和性别平均身高(长)或/和体质量的两个标准差及以上判定为身高(长)或/和体质量落后,在 2 个标准差以内判定为正常。根据 GMFM-88 操作手册里的粗大运动功能分类系统(gross motor function classification system,GMFCS)将脑瘫患儿的大运动功能按病情严重程度分为Ⅰ ~ Ⅴ个功能级别,Ⅰ

级功能最高,Ⅴ级功能最低[5]。参考 Hamza 等[6]的方法将 GMFCS Ⅰ~Ⅱ级划分为粗大运动功能轻度障碍,Ⅲ~Ⅴ级划分为粗大运动功能中-重度障碍,将上述 71 例脑瘫儿童按 GMFCS 分级划分为Ⅰ~Ⅱ级组(CP-GMFCS Ⅰ~Ⅱ)20 例,Ⅲ~Ⅴ级组(CP-GMFCS Ⅲ~Ⅴ)51 例。根据 Bayley-Ⅲ 量表的操作手册智力发育指数(mental development index,MDI)得分<70 为神经发育延迟[7],参考 Maunu 等[8]的方法将 MDI 得分<70 的脑瘫患儿划分入脑瘫伴智力低下组(CP-MDI<70)56 例,MDI 得分≥70 的脑瘫患儿划分入脑瘫不伴智力低下组(CP-MDI≥70)15 例。

1.3 血清 GH/IGF-1 轴测定

嘱所有受试者于试验前晚 22:00 开始禁食、禁饮并卧床休息。第 2 天上午 8~10 时进行生长激素相关检查及激发试验。第 1 次空腹抽静脉血3 mL 用于检测 GH 基础值、IGF-1、IGFBP-3,第 1 次抽血完毕后立即服用左旋多巴片(1~<3 岁 7 mg/kg,3~4 岁 10 mg/kg),溴吡斯的明片(1~<3 岁 0.7 mg/kg,3~4 岁 1 mg/kg)进行生长激素激发试验,上述药物服用后 15、30、60 min 分别抽血 3 mL 空腹静脉血用于检测 GH 的变化。上述血液标本均 EDTA 抗凝,分离血清,于 -20 ℃冰箱保存集中检测。GH 值、IGF-1 值用ng/mL 表示,IGFBP-3 用 μg/mL 表示。GH、IGF-1 和 IGFBP-3 浓度测量均采用化学发光免疫测定法(IMMULITE® 2000 system),配套试剂由西门子医学诊断产品有限公司提供(Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Los Angeles,CA 90045 USA)。

1.4 生长发育指标测定

2 岁以下仰卧位测量身长;2 岁以上立位测身高。身高(长)精确至 0.1 cm。体质量测量采用电子秤,精确至 0.1 kg。头围数据精确至 0.1 mm。通过公式计算体质量指数(BMI)、体质量/年龄 z 分,体质量/身高(长)z 分和身高(长)/年龄 z 分。

1.5 评估量表

采用粗大运动功能评估量表(gross motor function measure,GMFM-88)和贝利婴幼儿发展量表第 3 版(Bayley scales of infant development,3rd edition,BSID-Ⅲ)进行粗大运动及认知功能的评估。

1.6 统计学方法

应用 SPSS 16.0 统计软件,实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析对多组均数进行比较,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

CP-R 组、CP-N 组、CP-GMFCS Ⅰ~Ⅱ组、CP-GMFCS Ⅲ~Ⅴ组及健康对照组在年龄、性别、父母教育程度、是否母乳喂养、BMI 指数等方面差异无统计学意义($P>0.05$)。CP-R 组、CP-GMFCS Ⅲ~Ⅴ组出生体质量分别与健康对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。CP-R 组头围分别与健康对照组、CP-N 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。CP-R 组、CP-N 组、健康对照组体质量/年龄 z 分组间两两比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),CP-GMFCS Ⅰ~Ⅱ组、CP-GMFCS Ⅲ~Ⅴ组分别与健康对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。各组体质量/身高(长)z 分与健康对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$,表 1)。

表 1 各组社会人口学资料和生长发育测量数据

组别	例数	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	性别		父教育程度				母教育程度				喂养方式		
			男	女	初中及以下	高中或中专	大专或本科	研究生及以上	初中及以下	高中或中专	大专或本科	研究生及以上	母乳	混合	配方奶
CP-N 组	21	2.44±1.10	12	9	8	9	3	1	7	12	2	0	8	7	6
CP-R 组	50	2.09±0.97	33	17	15	19	14	2	16	22	11	1	30	8	12
CP-GMFCS Ⅰ~Ⅱ组	20	2.18±1.07	14	6	4	10	5	1	5	11	0	4	12	3	5
CP-GMFCS Ⅲ~Ⅴ组	51	2.20±1.00	31	20	19	18	12	2	18	23	1	9	26	12	13
健康对照组	15	2.28±0.99	10	5	3	7	5	0	7	5	3	0	9	3	3

组别	出生体质量(kg)	BMI(kg/m^2)	头围(cm)	体质量/年龄 z 分	身高(长)/年龄 z 分	体质量/身高(长)z 分
CP-N 组	2.92±0.61	15.24±1.70	47.54±2.51[b]	-1.05±0.90[ab]	-0.96±0.85	0.13±0.02[a]
CP-R 组	2.69±0.71[a]	15.13±1.36	45.54±2.82[a]	-1.73±0.87[a]	-1.95±1.11	0.12±0.02[a]
CP-GMFCS Ⅰ~Ⅱ组	2.99±0.66	15.62±1.68	46.15±2.35	-1.22±1.08[a]	-1.53±1.14	0.13±0.21[a]
CP-GMFCS Ⅲ~Ⅴ组	2.66±0.67[a]	14.99±1.33	46.10±3.05	-1.65±0.83[a]	-1.71±1.14	0.12±0.16[a]
健康对照组	3.27±0.43	15.40±1.26	47.95±2.45	1.09±1.34	-1.26±3.23	0.17±0.03

a:$P<0.05$,与健康对照组比较;b:$P<0.05$,与 CP-R 组比较

2.2 CP-N 组、CP-R 组及健康对照组 GH 基础值及峰值、IGF-1、IGFBP-3 水平比较

CP-R 组 GH 峰值较 CP-N 组低,且 CP-R 组和 CP-N 组均较健康对照组低($P<0.05$)。CP-R 组 IGF-1 值和 CP-N 组分别较健康对照组降低($P<0.05$),其余各组的各指标比较差异无统计学意义($P>0.05$,表 2)。

表 2 CP-N、CP-R 及健康对照组 GH 基础值、GH 峰值和 IGF-1 水平对比 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	GH 基础值(ng/mL)	GH 峰值(ng/mL)	IGF-1(ng/mL)	IGFBP-3(μg/mL)
CP-N 组	21	1.29±0.92	9.07±4.26[ab]	67.44±41.90[a]	3.89±4.56
CP-R 组	50	2.34±2.20	6.74±3.33[a]	48.60±45.82[a]	2.22±0.91
健康对照组	15	1.15±0.68	12.84±2.80	108.60±47.96	2.67±1.03

a:$P<0.05$,与健康对照组比较;b:$P<0.05$,与 CP-R 组比较

2.3 CP-GMFCS Ⅰ~Ⅱ组、CP-GMFCS Ⅲ~Ⅴ组、CP-MDI<70 组、CP-MDI≥70 组及健康对照组 GH 基础及峰值、IGF-1、IGFBP-3 水平比较

CP-GMFCS Ⅰ~Ⅱ组和 CP-GMFCS Ⅲ~Ⅴ组较健康对照组显著降低($P<0.05$),CP-GMFCS Ⅲ~Ⅴ组 GH 峰值和 IGF-1 值较 CP-GMFCS Ⅰ~Ⅱ组显著降低($P<0.05$)。CP-MDI<70 组和 CP-MDI≥70 组 GH 峰值均较健康对照组显著降低($P<0.05$)。CP-MDI<70 组 IGF-1 值较 CP-MDI≥70 组和健康对照组显著降低。其余各组的各指标差异无统计学意义($P>0.05$,表 3)。

3 讨论

脑瘫儿童运动障碍常伴发生长发育不良及智力落后。文献[9]报道脑瘫伴智力落后(IQ<70)的患儿在脑瘫儿童中比例高达 67.6%。大多数脑瘫儿童在儿童时期身高/长线性增长缓慢,最终导致成年身材矮小[10],而导致脑瘫儿童身材矮小,脑瘫伴智力及运动落后的机制可能与 GH/IGF-1 轴有关[3]。GH/IGF-1 轴在哺乳动物的生长发育中非常重要,不仅在大脑的生长发育和髓鞘形成中起作用,而且还通过神经新生调节大脑可塑性。GH 是一种多效性的激素,在儿童和成年期对许多系统包括中枢神经系统具有重要的影响。Shim 等[11]报道 GH 对脑瘫儿童的治疗可能有很大的疗效。GH 对改善人体运动、力量及体脂比例方面具有益处,应用于脑瘫儿童能增加骨骼肌的体量,提高无氧运动能力及耐力,增加胶原蛋白的合成和改善中间代谢,提高无氧运动能力及耐力,增加胶原蛋白的合成和改善中间代谢[12]。文献[13]报道脑瘫儿童 70% 缺乏正常的 GH 分泌,生长激素替代疗法不仅仅是为了让其身高的增长,还因为 GH 已知的神经营养作用对脑瘫儿童的治疗有利。

鉴于年幼脑瘫的儿童发育具有很强的可塑性,且 GH、IGF-1 对神经细胞的生长具有调节作用,因此本研究探讨 GH/IGF-1 轴在年幼脑瘫儿神经发育中的作用,表 2、3 结果显示脑瘫儿童的 GH 峰值及 IGF-1 与正常儿童差异有统计学意义,尤其是体格发育迟缓的脑瘫儿童,运动障碍及认知障碍的严重程度与 GH 峰值及 IGF-1 相关,提示脑瘫儿童存在 GH/IGF-1 轴受损,运动及智力损伤程度重的脑瘫儿童其 GH 及 IGF-1 的分泌受阻,我们推测脑损伤程度重可能影响丘脑区域 GH 及 IGF-1 的分泌。严重的脑损伤可能会影响参与 GH 调控的许多神经递质通路,从而影响正常的生长激素的分泌,与 Devesa 等[13]的报道一致。根据本研究的观察结果,建议对脑瘫儿童伴重度粗大运动功能障碍及明显 MDI 发育指数落后时,应进一步做 GH/IGF-1 轴功能检查。我们下一步的研究方向为脑瘫儿童的生长激素替代治疗,对体格发育落后的脑瘫儿童尽可能早地开始 GH 替代疗法和物理康复训练配合治疗,两者的结合有望防止或纠正大部分脑瘫儿童出现的运动及智力障碍。

表 3 5 组 GH 基础及峰值、IGF-1、IGFBP-3 水平比较

组别	例数	GH 基础值(ng/mL)	GH 峰值(ng/mL)	IGF-1(ng/mL)	IGFBP-3(μg/mL)
CP-GMFCS Ⅰ~Ⅱ组	20	1.46±1.05	10.07±3.79[a]	77.93±55.27[a]	3.64±4.73
CP-GMFCS Ⅲ~Ⅴ组	51	2.25±2.20	6.65±3.45[ab]	44.84±37.29[ab]	2.35±0.98
CP-MDI<70 组	56	2.14±2.11	7.41±3.87[a]	43.24±36.96[ac]	2.79±2.96
CP-MDI≥70 组	15	1.60±1.24	8.39±3.78[a]	94.94±51.05	2.43±1.01
健康对照组	15	1.15±0.68	12.84±2.80	108.60±47.96	2.68±1.03

a:$P<0.05$,与健康对照组比较;b:$P<0.05$,与 CP-GMFCS Ⅰ~Ⅱ组比较;c:$P<0.05$,与 CP-MDI≥70 组比较

参考文献:

[1] Colver A, Fairhurst C, Pharoah P O. Cerebral palsy[J]. Lancet, 2014, 383(9924): 1240 - 1249.

[2] Aberg D. Role of the growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis in neurogenesis[J]. Endocr Dev, 2010, 17: 63 - 76. DOI: 10.1159/000262529

[3] Hegazi M A, Soliman O E, Hasaneen B M, *et al*. Growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis: a possible non-nutritional factor for growth retardation in children with cerebral palsy[J]. J Pediatr (Rio J), 2012, 88(3): 267 - 274.

[4] Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, *et al*. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005[J]. Dev Med Child Neurol, 2005, 47(8): 571 - 576. DOI: http://dx.doi.org/10.1017/S001216220500112X

[5] Russell D J, Rosenbaum P L, Avery L M, *et al*. Gross motor function measure (GMFM-66 and GMFM-88) user's manual [M]. Londen: Cambridge University Press, 2002.

[6] Hamza R T, Ismail M A, Hamed A I. Growth hormone deficiency in children and adolescents with cerebral palsy: relation to gross motor function and degree of spasticity[J]. Pak J Biol Sci, 2011, 14(7): 433 - 440.

[7] Bayley N. Bayley scales of infant and toddler development: Bayley-Ⅲ[M]. 3rd ed. San Antonio: Harcourt Assessment, Psychological Corporation, 2006.

[8] Maunu J, Lehtonen L, Lapinleimu H, *et al*. Ventricular dilatation in relation to outcome at 2 years of age in very preterm infants: a prospective finnish cohort study[J]. Dev Med Child Neurol, 2011, 53(1): 48 - 54. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2010.03785.x

[9] Dalvand H, Dehghan L, Hadian M R, *et al*. Relationship between gross motor and intellectual function in children with cerebral palsy: a cross-sectional study[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2012, 93(3): 480 - 484. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2011.10.019

[10] Gunnell D, Miller L L, Rogers I, *et al*. Association of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor-binding protein-3 with intelligence quotient among 8- to 9-year-old children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children[J]. Pediatrics, 2005, 116(5): e681 - e686.

[11] Shim M L, Moshang T Jr, Oppenheim W L, *et al*. Is treatment with growth hormone effective in children with cerebral palsy? [J]. Dev Med Child Neurol, 2004, 46(8): 569 - 571. DOI: http://dx.doi.org/10.1017/S0012162204000945

[12] Ali O, Shim M, Fowler E, *et al*. Growth hormone therapy improves bone mineral density in children with cerebral palsy: a preliminary pilot study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(3): 932 - 937. DOI: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-0385

[13] Devesa J, Casteleiro N, Rodicio C, *et al*. Growth hormone deficiency and cerebral palsy[J]. Ther Clin Risk Manag, 2010, 6: 413 - 418.

(收稿:2015-08-09;修回:2015-11-16)

(编辑 黄 超)