

· 临床研究 ·

急性缺血性脑卒中血栓取出物病理成分与临床特征的相关性分析

吴岩峰^{1,2}, 丁桂兵¹, 陈亮¹, 刘梅¹, 刘庆萍¹, 吴晋^{1*}

¹南京医科大学第二附属医院神经内科, 江苏 南京 210011; ²南京医科大学附属克州人民医院神经内科, 新疆 阿图什 845350

[摘要] 目的:分析急性缺血性脑卒中机械取栓患者血栓取出物的病理成分,并探讨其与实验室检查、手术操作、预后等临床特征的关系。方法:2018年8月—2019年12月连续入组南京医科大学第二附属医院脑卒中登记系统的70例接受机械取栓的急性缺血性脑卒中患者。采用苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色方法半定量分析血栓取出物的红细胞、白细胞、纤维蛋白、血小板成分。根据红细胞及纤维蛋白(含血小板)的含量将患者分为红细胞富集组(红细胞含量 $\geq 50\%$)和纤维蛋白富集组(红细胞含量 $< 50\%$)。比较两组之间实验室检查、手术操作、预后等差异。结果:70例急性缺血性脑卒中患者中,49例取得了血栓组织,血栓部位包括颈内动脉、大脑中动脉、基底动脉。红细胞富集组30例,纤维蛋白富集组19例。两组间性别、年龄、高血压、糖尿病、房颤病史、是否静脉溶栓、入院到静脉溶栓时间、入院到穿刺时间、取栓术后改良脑梗死溶栓(modified thrombolysis in cerebral infarction, mTICI)分级、90 d良好预后率差异无统计学意义。急性卒中Org10172治疗试验(the trial of Org 10172 in acute stroke treatment, TOAST)分型显示两组间心源性栓塞的比例差异无统计学意义。纤维蛋白富集组的穿刺到复流的时间[(68.42 \pm 29.99)min vs. (87.07 \pm 37.29)min, $P=0.04$]、取栓次数(1.63次 vs. 2.20次, $P=0.04$)低于红细胞富集组,差异有统计学意义。纤维蛋白富集组首次使用抽吸联合支架取栓技术的比例高于红细胞富集组(84.21% vs. 56.67%, $P=0.03$),差异有统计学意义。结论:血栓成分可能影响取栓策略,纤维蛋白富集血栓与首次使用支架联合中间导管取栓有关,并且与穿刺到复流时间、操作次数减少相关。

[关键词] 急性缺血性脑卒中;血栓;病理成分;机械取栓

[中图分类号] R743.32

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2022)01-047-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20220108

Relationship between thrombi composition and prognosis in patients with acute ischemic stroke undergoing mechanical thrombectomy

WU Yanfeng^{1,2}, DING Guibing¹, CHEN Liang¹, LIU Mei¹, LIU Qingping¹, WU Jin^{1*}

¹Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011;

²Department of Neurology, the Affiliated Kezhou People's Hospital of Nanjing Medical University, Atushi 845350, China

[Abstract] **Objective:** The aim of this study was to evaluate thrombi composition and its association with clinical, laboratory, and neurointerventional findings in patients with acute ischemic stroke (AIS) treated by mechanical thrombectomy (MT). **Methods:** Seventy patients were treated by mechanical thrombectomy using a stent retriever and/or aspiration catheter between August 2018 and December 2019 at the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University. The retrieved thrombi were quantitatively analyzed to quantify red blood cells, white blood cells, and fibrin by area. We divided the patients into two groups, the fibrin-rich group and the erythrocyte-rich group which were based on the predominant composition in the thrombi. The groups were compared for clinical, and neuro-interventional data. **Results:** The retrieved thrombi from 49 patients with acute stroke from internal carotid artery, middle

[基金项目] 南京医科大学科技发展基金重点项目(2017NJMUZD032);江苏省大学生创新创业训练计划重点项目(201910312001Z)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wujin@njmu.edu.cn

cerebral artery, or basilar artery occlusion were histologically analyzed by hematoxylin-eosin (HE). Erythrocyte-rich thrombi were present in 30 cases, while fibrin-rich thrombi were present in 19 cases. A cardioembolic etiology was not significantly more prevalent among the patients with fibrin-rich thrombi than among those with erythrocyte-rich thrombi. All other clinical and laboratory characteristics remained the same. Patients with fibrin-rich thrombi had a shorter time interval between arrival and recanalization [(68.42±29.99) min vs. (87.07±37.29) min, $P=0.04$], and less procedure times (1.63 vs. 2.20, $P=0.04$). The proportion of stent retriever combined aspiration as first-line thrombectomy strategy in fibrin-rich thrombi group was higher than in erythrocyte-rich group (84.21% vs. 56.67%, $P=0.03$). **Conclusion:** Fibrin-rich thrombi may influence the thrombectomy strategy and be associated with stent retriever combined aspiration thrombectomy strategy, reduced recanalizational time and procedure times.

[Key words] acute ischemic stroke; thrombi; histopathology; mechanical thrombectomy

[J Nanjing Med Univ, 2022, 42(01):047-052]

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)的大血管闭塞(large vessel occlusion, LVO)具有起病急骤、症状严重的特点,时间窗内阿替普酶(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)静脉溶栓(intravenous thrombolysis)的良好预后率约为20%^[1],随着多模式影像技术和机械取栓(mechanical thrombectomy, MT)技术的发展,治疗时间窗的延长,急性大血管闭塞患者的良好预后率也大大提高。取栓技术使得大血管闭塞的血栓取出物的病理分析成为可能^[2]。不同病因的大血管闭塞其血栓红细胞、白细胞、纤维蛋白等的比例不同,而不同成分的血栓也影响了静脉溶栓的成功率,以及机械取栓的操作次数、并发症的发生率及临床预后^[3]。研究发现红细胞富集血栓与心源性栓塞相关,行机械取栓的血管复流时间较纤维蛋白血栓的患者短,但在临床预后上没有差异^[4]。也有发现急性脑梗死取栓患者心源性血栓中纤维蛋白/血小板的含量明显高于大动脉粥样硬化性血栓,而血栓成分中纤维蛋白/血小板含量较高的患者预后较差^[5]。因此,本研究旨在通过分析大血管闭塞患者的血栓病理成分,以及不同的病理成分与病因、手术操作及临床预后的关系,以期为AIS机械取栓的治疗提供病理学及预后判断依据。

1 对象和方法

1.1 对象

前瞻性收集2018年8月—2019年12月南京医科大学第二附属医院卒中登记系统接受机械取栓的AIS患者70例。其中49例患者获得了血栓组织,49例患者中男28例,女21例;年龄42~86岁,平均(67.94±10.53)岁。参考Maekawa等^[4]的方法,根据血栓红细胞含量将49例患者分为两组,即红细胞含量≥50%为红细胞富集组,共30例;红细胞含量<

50%,纤维蛋白、血小板等成分合计≥50%为纤维蛋白富集组,共19例。机械取栓的入组及排除标准参照《急性缺血性卒中血管内治疗中国指南2015》推荐意见执行^[6]。入组标准:年龄≥18岁;CT排除脑出血及蛛网膜下腔出血;存在神经功能缺损症状,影像学检查证实大血管闭塞;美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health stroke scale, NIHSS)评分≥6分;发病24 h之内;患者或者法定代理人签署知情同意书。排除标准:严重的肝、肾、心功能不全;活动性出血或已知有明确的出血倾向者;血糖≤2.7 mmol/L或≥22.2 mmol/L;药物难以控制的严重高血压。收集的临床资料包括性别、年龄、既往高血压、糖尿病、冠心病、脑卒中等病史以及吸烟、饮酒史等;入院时的病情及临床治疗特征评估包括NIHSS评分、Alberta卒中项目早期CT(Alberta stroke program early CT, ASPECT)评分、急性卒中Org10172治疗试验(the trial of Org10172 in acute stroke treatment, TOAST)分类、随机血糖、发病到入院时间、入院到静脉溶栓时间、入院到股动脉穿刺时间、穿刺到复流时间、机械取栓次数、首次使用取栓技术(支架联合抽吸、单支架取栓、抽吸取栓)等。所有入组患者或者家属均签署知情同意书,本研究经南京医科大学第二附属医院伦理委员会批准(伦理批号:[2019]KY第116号)。

1.2 方法

1.2.1 机械取栓治疗

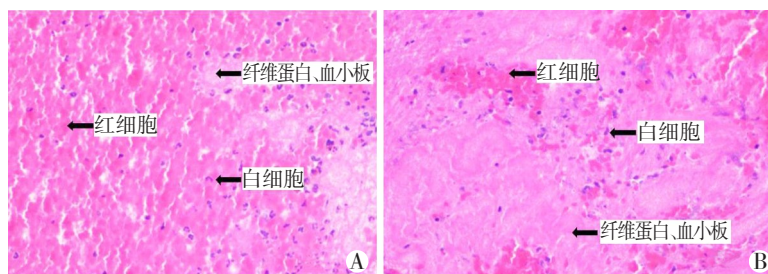
机械取栓治疗的流程按照《急性缺血性卒中血管内治疗中国指南2015》血管内治疗方案执行^[6]。符合静脉溶栓适应证的行阿替普酶静脉溶栓,同时桥接机械取栓治疗。使用Solitaire支架取栓装置(Covidien公司,美国)进行机械取栓。当位于颈内

动脉末端、大脑中动脉M1段、M2段、基底动脉等位置急性闭塞时,联合使用Navien中间导管(Covidien公司,美国)行支架联合抽吸取栓技术。当机械取栓失败,则采用补救措施,包括动静脉使用替罗非班抗血小板聚集、颅内球囊成形术、颅内支架置入术等。取栓结束最后一次造影判断脑血管复流等级,按照改良脑梗死溶栓(modified thrombolysis in cerebral infarction, mTICI)分级评估其复流等级。0级为无灌注;1级为仅有微量的血流通过闭塞段,极少或无灌注;2a级为前向血流部分灌注小于下游一半缺血区;2b级前向血流部分灌注大于下游一半缺血区;3级为前向血流完全灌注下游缺血区。达2b/3级为再灌注成功。采用改良Rankin评分(modified Rankin scale, mRS)评估取栓治疗90 d

后的神经功能恢复状态,评分0~2分为功能预后良好,>2分为功能预后不良。

1.2.2 血栓病理学处理与分析

所有取出血栓拍照后立即放入10%的中性缓冲福尔马林中,固定24~48 h,石蜡包埋。切成5 μm厚度的切片。全部栓子进行HE染色。然后切片使用显微镜200、400倍放大观察拍照。采用Image pro plus软件对红细胞、纤维蛋白、血小板以及白细胞的面积进行半定量分析。由两位不了解患者临床特征及影像特征的病理科医生进行组织病理学评价。红细胞含量≥50%为红细胞富集组,即为红色血栓;红细胞含量<50%,纤维蛋白、血小板等成分合计≥50%为纤维蛋白富集组,即为白色血栓(图1、2)。



A:红细胞富集血栓;B:纤维蛋白富集血栓(HE染色,×400)。

图1 急性大血管闭塞性脑梗死患者的血栓病理结果

Figure 1 Histopathological analysis of a retrieved thrombi in acute cerebral infarction patients with large vessel occlusion

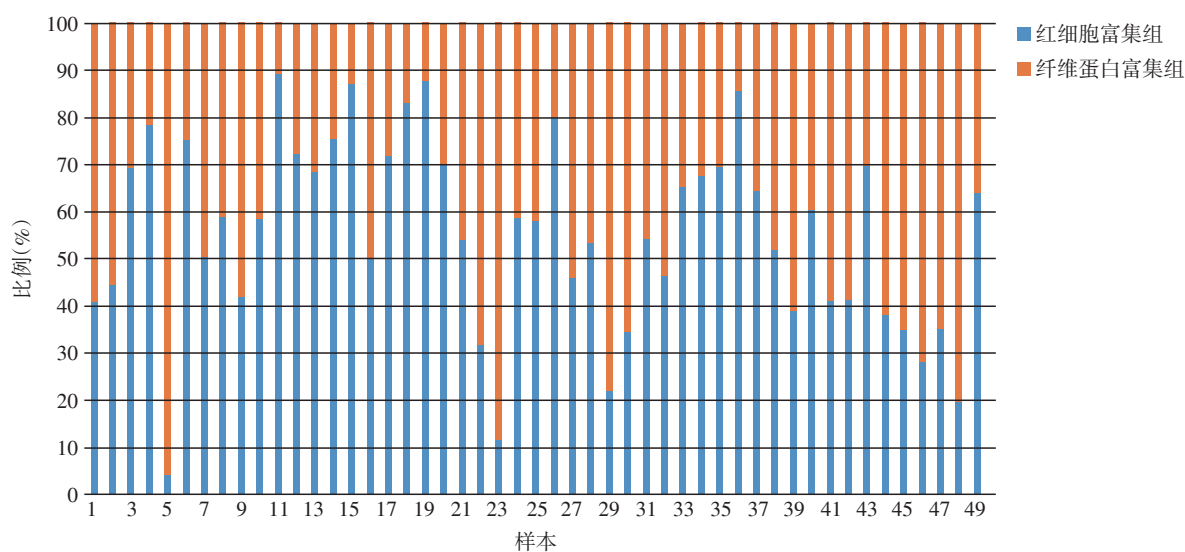


图2 49例血栓病理样本红细胞和纤维蛋白、血小板比例图

Figure 2 Ratio of erythrocytes, fibrin and platelets in 49 thrombotic pathology samples

1.3 统计学方法

使用SPSS23.0统计软件进行统计学分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,单变量分析包括两

组间比较符合正态分布采用t检验,不符合正态分布采用秩和检验(Mann-Whitney U检验);对计数资料采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 红细胞富集组与纤维蛋白富集组一般临床资料比较

由表1可知,红细胞富集组与纤维蛋白富集组在年龄、性别、入院NIHSS评分、既往史、闭塞部位、随机血糖、ASPECT评分、静脉溶栓比例、发病到入院时间、入院到静脉溶栓时间、入院到股动脉穿刺时间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。TOAST分型显示两组间心源性栓塞的比例差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 红细胞富集组与纤维蛋白富集组机械取栓治疗比较

由表2可知,纤维蛋白富集组穿刺到复流时

间[(68.42±29.99)min vs. (87.07±37.29)min, $t=1.68$, $P = 0.04$]、取栓次数(1.63次 vs. 2.20次, $Z = 1.67$, $P = 0.04$)均低于红细胞富集组,差异有统计学意义。纤维蛋白富集组首次使用抽吸联合支架取栓技术16例,占84.21%,高于红细胞富集组17例,占56.67%,差异有统计学意义($\chi^2 = 2.86$, $P = 0.03$)。

2.3 红细胞富集组与纤维蛋白富集组临床预后比较

由表3可知,取栓术后mTICI \geq 2b红细胞富集组为29例,占96.67%,纤维蛋白富集组17例,占89.47%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。90 d mRS \leq 2红细胞富集组为17例,占56.67%,纤维蛋白富集组10例,占52.63%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 红细胞富集组与纤维蛋白富集组一般临床资料比较

Table 1 Clinical characteristics of patients in erythrocyte-rich group and fibrin-rich group

临床资料	红细胞富集组(n=30)	纤维蛋白富集组(n=19)	t/χ^2 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	65.73 ± 10.42	71.42 ± 10.01	1.89	0.06
性别[n(%)]			3.96	0.05
男	21(70.00)	7(36.84)		
女	9(30.00)	12(63.16)		
入院NIHSS评分(分, $\bar{x} \pm s$)	15.90 ± 7.51	15.42 ± 4.99	2.01	0.79
高血压[n(%)]	21(70.00)	15(78.94)	0.48	0.49
糖尿病[n(%)]	7(23.23)	8(42.11)	1.93	0.16
房颤[n(%)]	10(33.33)	4(21.05)	0.86	0.35
抗凝治疗[n(%)]	3(10.00)	1(5.26)	0.28	0.60
抗血小板聚集治疗[n(%)]	14(46.67)	9(47.36)	0.01	0.96
吸烟[n(%)]	16(53.33)	6(31.58)	1.43	0.23
饮酒[n(%)]	14(46.67)	6(31.58)	0.56	0.45
随机血糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	7.72 ± 3.41	7.74 ± 1.47	2.02	1.97
TOAST分型[n(%)]			0.23	0.89
大动脉粥样硬化	13(43.33)	9(47.37)		
小动脉闭塞	0(0)	0(0)		
心源性栓塞	16(53.33)	9(47.37)		
其他原因	0(0)	0(0)		
不明原因	1(3.34)	1(5.26)		
闭塞部位[n(%)]			2.78	0.24
颈内动脉	10(33.33)	8(42.11)		
大脑中动脉	13(43.33)	10(52.63)		
椎基底动脉	7(23.34)	1(5.26)		
ASPECT评分(分, $\bar{x} \pm s$)	9.30 ± 0.99	9.26 ± 1.05	1.67	0.45
静脉溶栓[n(%)]	6(20.00)	4(21.05)	0.01	0.93
发病到入院时间(min, $\bar{x} \pm s$)	274.37 ± 140.09	354.16 ± 257.04	2.06	0.23
入院到静脉溶栓时间(min, $\bar{x} \pm s$)	29.83 ± 17.31	33.00 ± 10.82	2.31	0.76
入院到股动脉穿刺时间(min, $\bar{x} \pm s$)	92.50 ± 56.49	75.11 ± 37.48	2.01	1.68

表2 红细胞富集组与纤维蛋白富集组机械取栓操作比较

Table 2 Procedures of mechanical thrombectomy in erythrocyte-rich and fibrin-rich group

指标	红细胞富集组(n=30)	纤维蛋白富集组(n=19)	t/Z/χ ² 值	P值
穿刺到复流时间(min, $\bar{x} \pm s$)	87.07 ± 37.29	68.42 ± 29.99	1.68	0.04
取栓次数(次)	2.20	1.63	1.67	0.04
首次使用取栓技术[n(%)]			2.86	0.03
支架联合抽吸	17(56.67)	16(84.21)		
单支架取栓/抽吸取栓	13(43.33)	3(15.79)		

表3 红细胞富集组与纤维蛋白富集组临床预后比较

Table 3 Clinical prognosis in erythrocyte-rich and fibrin-rich group

临床预后	红细胞富集组(n=30)	纤维蛋白富集组(n=19)	t/χ ² 值	P值
取栓术后mTICI≥2b	29(96.67)	17(89.47)	1.05	0.30
90 d mRS≤2	17(56.67)	10(52.63)	0.08	0.78

3 讨论

随着2015年AIS“五大随机对照试验”结果的发表,机械取栓已经成为急性前循环大血管闭塞一线的治疗方法,显著改善了患者的预后,也使得血栓病理标本的获得成为可能^[3]。本研究连续登记70例大血管闭塞患者,49例获得了血栓组织。Maekawa等^[4]连续入组79例机械取栓患者,其中43例获得了血栓组织。Sporns等^[7]纳入242例行机械取栓的大血管闭塞患者,其中187例取得了血栓组织。因此,虽然机械取栓技术能获得大部分血栓组织,但仍有20%左右的患者不能取得血栓成分,其原因包括机械取栓操作过程中血栓自溶或者机械破碎流向远端血管,以及机械取栓失败,导致血栓组织不能取出^[8]。

既往研究发现,血栓的病理成分可能和AIS的发病机制相关。TOAST是缺血性脑卒中病因分析最常用的分类方法之一。本研究发现红细胞富集组患者中,心源性栓塞的比例高于纤维蛋白富集组,但是差异无统计学意义。可能与研究的样本量小有关。Sporns等^[7]分析了187例患者的血栓组织,其中心源性栓塞型77例,非心源性卒中46例,隐源性卒中64例。结果发现,心源性栓塞型患者的血栓纤维蛋白/血小板比例更高,红细胞更少,白细胞更多。此外还发现隐源性卒中与心源性卒中的血栓成分有很高的相似性,这就进一步验证了隐源性卒中多数为心源性卒中。进一步的免疫组化分析并未发现CD3、CD20以及CD68/KiM1P等因子在不同发病机制卒中的区别。由于CD3是一种白细胞

分化抗原,CD20是B细胞分化抗原,CD68是细胞浆糖蛋白,与溶酶体颗粒有关,是巨噬细胞最可靠的标志,表达于单核细胞、巨噬细胞、粒细胞等细胞中。Dargazanli等^[9]研究发现血栓CD3⁺的表达与动脉粥样硬化性卒中相关。由于HE染色法主要用于观察血栓的大体结构及成分的初步判断,而免疫组化的方法可以更为精确地判定血栓具体成分,除了上述CD3、CD20、CD68外,还可通过马休猩红蓝(Martius scarlet blue, MSB)染色判断血栓的纤维蛋白、红细胞成分,血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)多克隆抗体检测血栓中的vWF,CD45单克隆抗体检测血栓的白细胞水平,以及扫描电子显微镜对血栓的血纤维蛋白超微网状结构进行可视化分析等^[3,10]。因此,通过不同的病理学技术综合分析血栓的成分,可以更为精准地判断AIS的病因,为后续的抗栓治疗策略提供依据。

在机械取栓治疗策略、技术指标以及临床预后的比较中,本研究未发现不同血栓成分组间取栓术后mTICI≥2b比例、90 d mRS≤2比例的差异。但在机械取栓操作过程中,纤维蛋白富集组首次使用抽吸联合支架取栓技术的比例高于红细胞富集组,并且其复流时间更短,取栓次数更少。但在Maekawa等^[4]研究中却发现红细胞富集组中取栓次数更少,复流时间更短。其所在的中心多采用单支架取栓技术,对于红细胞富集血栓可能有更好的开通率,但对于纤维蛋白血栓其开通率更低,操作时间更长或者需要增加取栓次数。而本研究中,对于白细胞富集组患者,更多采用支架联合中间导管的取栓技术,对于纤维蛋白富集血栓,大大提高了开通效率,

尤其是一次再通效率^[11]。Hafeez等^[12]比较了直接抽吸(a direct first-pass aspiration, ADAPT)、支架联合抽吸(stent retriever with aspiration, SrADAPT)、支架联合球囊导引导管(stent retriever with balloon guide catheter, SRBG)以及支架-抽吸联合近段阻断(stent retriever-aspiration and proximal flow arrest, STRAP)4种机械取栓策略对于首次复流的影响,结果发现4种机械取栓方式对首次复流无影响,差异无统计学意义。但是进一步与预后的相关性比较发现,STRAP技术的患者预后更好。

本研究也有一些不足之处:第一,作为1项前瞻性研究,病理结果的判断是在机械取栓治疗之后,未来需要联合治疗之前的非对比计算机断层扫描(non-contrast computed tomography, NCCT)、CT血管成像(CT angiography, CTA)、CT灌注成像(CT perfusion, CTP)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等影像学技术,根据血栓的影像学特征来判断血栓的成分,有利于治疗方案的快速选择^[13]。第二,由于4.5 h时间窗内的大血管内闭塞患者是用了阿替普酶静脉溶栓,对于那些阿替普酶敏感而溶解的血栓,我们不能获得其血栓组织,对于这一部分血栓成分的病理学研究未纳入。第三,本研究只采用了HE染色的方法判断血栓的大体结构,未来需要综合运用免疫组化、电子显微镜等技术,更加精准地判断血栓的成分。此外,需联合AIS其他临床特征,建立脑卒中功能恢复预测模型,指导AIS的综合治疗^[14]。

总之,血栓成分可能影响取栓策略,纤维蛋白富集血栓与首次使用支架联合中间导管取栓有关,并且与穿刺到复流时间、操作次数减少相关。但这一结论需要更大样本的前瞻性队列研究来进一步验证。

[参考文献]

[1] ROSSI R, FITZGERALD S, MOLINA S, et al. The administration of rtPA before mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke patients is associated with a significant reduction of the retrieved clot area but it does not influence revascularization outcome [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2021, 51(2):545-551

[2] STAESSENS S, DE MEYER S F. Thrombus heterogeneity in ischemic stroke [J]. *Platelets*, 2021, 32(3):331-339

[3] STAESSENS S, DENORME F, FRANCOIS O, et al. Structural analysis of ischemic stroke thrombi: histological indications for therapy resistance [J]. *Haematologica*, 2020, 105(2):498-507

[4] MAEKAWA K, SHIBATA M, NAKAJIMA H, et al. Erythrocyte-rich thrombus is associated with reduced number of maneuvers and procedure time in patients with acute ischemic stroke undergoing mechanical thrombectomy [J]. *Cerebrovasc Dis Extra*, 2018, 8(1):39-49

[5] 王素匣, 吴虹辰, 文 岚, 等. 急性脑梗死取栓患者血栓成分与预后的特性分析 [J]. *第三军医大学学报*, 2019, 41(20):1976-1981

[6] 高 峰, 徐安定. 急性缺血性卒中血管内治疗中国指南2015 [J]. *中国卒中杂志*, 2015, 10(7):590-606

[7] SPORNS P B, HANNING U, SCHWINDT W, et al. Ischemic stroke: what does the histological composition tell us about the origin of the thrombus? [J]. *Stroke*, 2017, 48(8):2206-2210

[8] STAESSENS S, FITZGERALD S, ANDERSSON T, et al. Histological stroke clot analysis after thrombectomy: Technical aspects and recommendations [J]. *Int J Stroke*, 2020, 15(5):467-476

[9] DARGAZANLI C, RIGAU V, EKER O, et al. High CD3⁺ cells in intracranial thrombi represent a biomarker of atherothrombotic stroke [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5):e0154945

[10] DI MEGLIO L, DESILLES J P, MAZIGHI M, et al. Thrombolysis-resistant intracranial clot [J]. *Neurology*, 2018, 90(23):1075

[11] MUNICH S A, VAKHARIA K, LEVY E I. Overview of mechanical thrombectomy techniques [J]. *Neurosurgery*, 2019, 85(suppl_1):S60-S67

[12] HAFEEZ M U, KAN P, SRIVATSAN A, et al. Comparison of first-pass efficacy among four mechanical thrombectomy techniques: a single-center experience [J]. *World Neurosurg*, 2020, 144:e533-e540

[13] WONG J H, MARKS M P. Clot imaging in large vessel occlusion strokes [J]. *Top Magn Reson Imaging*, 2017, 26(3):121-125

[14] 周 玮, 卢 姗, 杨 洁, 等. 空腹血糖对缺血性脑卒中患者脑血管狭窄程度的影响 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(2):228-231

[收稿日期] 2020-02-23

(本文编辑:蒋 莉)