

· 综述 ·

类风湿关节炎患者骨密度与维生素 D 相关性研究进展

张娜娜¹, 崔轶霞², 邹琳¹

(1. 延安大学 研究生院, 陕西 延安 716000; 2. 延安大学附属医院 免疫风湿科, 陕西 延安 7160001)

摘要: 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性炎症性疾病,发生骨并发症时常伴有关节周围的骨丢失、骨侵蚀和全身性骨质疏松。RA 患者关节畸形、活动障碍、糖皮质激素使用史都会增加骨质疏松症(osteoporosis, OP)的患病率和骨密度(bone mineral density, BMD)降低的风险。髌部和脊柱部的 BMD 测定对诊断 OP 具有重要意义。维生素 D 的免疫活性形式 1, 25-羟基维生素 D₃ 对自身免疫性疾病具有免疫调节作用,尤其是 RA。因此,探索 RA 患者 BMD 与维生素 D 的关系,可能对 RA 患者 OP 的早期评估和预防具有重要的指导意义。

关键词: 类风湿关节炎; 维生素 D; 骨密度; 骨质疏松症

中图分类号: R593.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-583X(2024)01-0092-05

doi:10.3969/j.issn.1004-583X.2024.01.018

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种常见的慢性自身免疫性疾病,以关节肿胀、关节压痛和滑膜炎及关节破坏为特征,可能导致自身关节软骨、骨组织破坏和功能丧失,甚至增加心血管发病率、心理障碍、癌症风险和骨质疏松症(osteoporosis, OP)等更广泛的综合征^[1]。RA 具有极高的致残率,严重影响患者的生活质量,目前已成为临床研究的热点之一^[2]。据统计,RA 影响着全球约 1% 的人口,可出现在任何年龄,且女性的患病率比男性更高^[3]。尽管其病因尚未完全明了,但已确定遗传、环境因素及免疫紊乱与 RA 的发病有关。RA 患者具有较高的椎体和和非椎体骨折风险,进行性骨破坏和 OP 是 RA 最具特征性的症状^[4]。骨密度(bone mineral density, BMD)测定是评估骨强度和预测骨质疏松性骨折(包括脊椎骨折)风险的关键因素之一,目前是评定 RA 合并 OP 的金标准。有研究表明,维生素 D 可能在 RA 的发生、发展中起至关重要的作用^[2],在人体内起主导作用的稳定活性物质为 25-(OH)D₃,可与维生素 D 受体(vitamin dreceptor, VDR)结合,发挥维持骨骼系统钙平衡的作用,刺激股骨矿化,25-(OH)D₃ 缺乏会引起一系列骨骼病变,补充维生素 D 可改善病情^[5]。本文对 RA 患者 BMD 与维生素 D 相关性进行综述,旨在为临床提供依据。

1 RA 患者 BMD 下降的机制

BMD 是诊断 OP 的金标准,能反映患者的骨丢失程度,BMD 值的降低是发生 OP 的重要机制。较

高的 BMD 测定值已被证明可降低男性和女性的骨折风险^[6]。研究表明,随 RA 患者病情加重、病程延长、疾病活动度升高骨质破坏越严重,患者的 BMD 值呈下降趋势,OP 患病率增加^[7]。

1.1 细胞免疫调控 RA 的骨丢失可表现为侵蚀、近关节丢失或全身性骨丢失^[8]。有研究认为,RA 属于关节囊及关节鞘处发生的自身免疫性疾病,主要由淋巴细胞逐渐浸润及活化引起关节滑膜组织异常增殖所致,其中 T 辅助细胞(Th1/Th2)失衡是引起 RA 炎症性损伤的重要免疫学机制^[9]。此外,RA 作为免疫性疾病,炎症因子激活会下调骨保护素,破骨细胞活化后也会使 BMD 降低,而疼痛导致的活动量减少也是造成 BMD 下降重要原因。

1.2 炎症因子作用 研究表明,炎症介质促进破骨细胞的分化和活化,影响成骨细胞的功能^[10]。在 RA 中,破骨细胞被高度激活,而成骨细胞受到抑制,导致骨吸收和形成间的不平衡。炎症细胞因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 1 和白细胞介素 6 可刺激骨吸收。TNF- α 是 RA 炎症的关键驱动因素,通过 RANK/RANK 配体和骨保护素系统激活破骨细胞^[11],通过增加成骨细胞凋亡、减少其分化抑制骨形成。炎症性风湿性疾病中的骨参与受益于 TNF- α 的抑制。

1.3 抗瓜氨酸蛋白抗体 RA 最重要的血清学标志之一是抗瓜氨酸蛋白抗体(ACPA)。ACPA 可结合并激活破骨细胞,进而导致破骨细胞介导的骨降解的增加和血清胶原蛋白降解产物(如 RANKL9)水平的升高^[12]。另一方面,慢性炎症也可能通过促炎细胞因子介导的破骨细胞活化,导致 RA 患者的骨降

解。因此,具有较高疾病活动性和较高水平炎症标志物的RA患者骨质流失更多。有研究分别在5年和10年期间对408例荷兰和198例瑞典早期RA患者进行了腰椎(LS)和左髌(LH)双X线骨密度仪(DXA)测定^[13],结果发现,与ACPA阴性组患者相比,ACPA阳性组患者的基线BMD较降。表明在严重炎症的情况下,ACPA阳性会导致患者临床疾病发作后的骨质流失。RA相关的炎症活动也可能诱导伴随破骨细胞活化的局部和全身性OP,导致骨重建和骨丢失增加的失衡,使BMD进行性降低^[14]。

1.4 骨代谢异常 RA患者多伴有骨代谢异常,近年来关于RA患者BMD与骨代谢的研究得到了越来越多的关注^[15]。骨代谢标志物是成骨细胞和破骨细胞在各种激素、免疫细胞及细胞因子的作用下代谢生成的一些蛋白质及其衍生物片段。目前国际骨质疏松基金会(IOF)推荐I型前胶原N端前肽和I型胶原羧基末端肽P特殊序列分别作为最具标志性的骨形成标志物和骨吸收标志物。

RA患者骨吸收增加,而骨生成减少,骨形成和骨吸收间的耦合被破坏,BMD降低。骨代谢在某些程度上有助于评价RA患者BMD的变化情况,可反映骨形成和骨吸收,且敏感度较高,与BMD变化有一定的内在联系^[16]。在骨代谢过程中,骨代谢生化指标发挥了不可替代的作用,能直观反映骨质新陈代谢的动态变化,在此基础上结合BMD与骨代谢的关系,检测RA患者骨代谢的各项生化指标,可用于早期BMD变化、骨质破坏及关节损伤的评估^[17]。

2 维生素D对RA的免疫调控作用

维生素D是一种具有免疫调节特性的类固醇激素,负责调节钙和磷的代谢,并维持健康的矿化骨骼,以两种主要形式存在。维生素D₂(麦角钙化醇)从植物中获得,维生素D₃(胆钙化醇)在皮肤暴露于紫外线-UVB辐射时重新合成,也可从少数动物源性食物中获得^[18]。维生素D₃在肝脏中代谢为25-羟基维生素D₃[25-(OH)D₃](骨化二醇),是维生素D在体内的主要循环形式。在肾脏中,25-(OH)D₃还被羟基化为1,25二羟基维生素D₃(1,25(OH)₂D₃)或骨化三醇,是维生素D的活性形式,反映了营养维生素D的状况^[19]。维生素与维生素D受体结合并随后调节靶基因转录,从而发挥其生物学效应^[20]。

RA是一种复杂的多因素疾病,遗传和环境因素相互作用,增加了其患病的风险^[21]。在环境因素中,维生素D已被指出是包括RA在内的自身免疫性疾病

发展的潜在危险因素之一^[22]。多功能维生素D结合蛋白除了转运维生素D外,还可作为炎症、免疫反应和骨骼发育的调节剂^[23]。既往研究认为RA是Th1细胞介导的疾病^[24]。然而,研究表明,Th17细胞、Th22细胞、调节T细胞也在RA的发病机制中发挥作用^[25]。1,25(OH)₂D₃通过抑制Th1细胞、Th17细胞的增殖和活性,增强调节T细胞活性,被认为在RA中起作用^[26]。

此外,基因组研究表明,编码VDR和DBP的基因多态性与RA的易感性相关,这表明维生素D信号通路可能参与RA的发病^[27]。有研究表明,RA患者的血清维生素D水平低于健康对照组,且血清维生素D水平与RA患者疾病活动度呈负相关^[28],低水平的血清25-(OH)D₃与RA风险增加有关。Merlino等^[29]进行了一项前瞻性队列研究,结果显示,维生素D摄入量最高的女性比摄入量最低的女性患RA的风险低33%。同时低血清25-(OH)D₃水平与RA患者较高的疾病活动存在联系^[30-31]。虽然这种相关性可简单地解释为这些患者倾向于进行有限的户外活动和日光暴露,但维生素D及其代谢物被认为具有抗RA的治疗活性,这是基于1,25(OH)₂D₃的免疫活性,即抑制Th1细胞和Th17细胞反应并增强调节T细胞活性。Th1细胞和Th17细胞的过度表达以及功能失调的调节T细胞在引发慢性滑膜炎和类风湿性关节炎中起至关重要的作用^[26],但是潜在的机制仍不清楚^[32]。

3 RA患者的BMD与维生素D的相关性

维生素D参与BMD的物质代谢,进而影响BMD的变化。25-(OH)D₃是维生素D在人体血清中最稳定的形式,因而可以评估维生素D水平。RA患者血清25-(OH)D₃下降的原因包括:缺乏户外运动,25-(OH)D₃合成减少;长期胃肠道受损,25-(OH)D₃吸收不良;长期使用糖皮质激素,出现维生素D代谢障碍^[33]。RA患者中晚期时,随着骨量减少,BMD降低,血清25-(OH)D₃水平逐渐降低,体内维生素D与细胞内特异性维生素D受体结合率减少,骨钙磷代谢过程受到抑制,从而加速了OP的发生发展。维生素D影响骨更新的速度和骨的整体矿化^[34]。

一项对马来西亚的女性研究发现,RA患者低水平的25-(OH)D₃与BMD、RA患者疾病活动评分(DAS28)或维生素D结合蛋白无关^[35]。芝加哥的一项研究检验了104例年轻医生的血清25-(OH)D₃

水平和BMD,发现维生素D不足和低BMD值可能是未来骨质疏松性骨折的重要危险因素^[36]。研究发现,与健康受试者相比,RA患者BMD T值降低^[37]。一项韩国纳入47034例RA患者和235170例健康人群的队列研究表明,与非RA患者相比,所有性别、年龄和不同解剖部位的RA患者BMD的T值都呈偏低状态,发生骨质疏松性骨折的风险增加^[38]。

研究表明,25-(OH)D₃水平与低BMD和高BMD相关维生素D可能在RA患者OP的发病中起重要作用^[39]。25-(OH)D₃的最佳水平曾被定义为最大程度抑制血清甲状旁腺激素(PTH)浓度。较高浓度的PTH可通过刺激骨转换而导致骨丢失。一项基于国家健康和营养检查调查(NHANES) III的研究表明,当血清25-(OH)D₃水平为22.5~94.0 nmol/L时,BMD增加^[40]。此外,在年轻白人和墨西哥裔美国人中,当25-(OH)D₃水平大于100 nmol/L时,BMD也高。韩国的一项横断面研究表明,血清25-(OH)D₃为50~75 nmol/L时,骨骼健康与25-(OH)D₃水平呈正相关^[41]。最佳维生素D水平的定义可能因国家而异,因为遗传和环境可能对维生素D与BMD和骨代谢之间的关系有显著影响。

4 BMD与OP

RA继发OP在临床十分常见,OP被描述为与RA相关的常见共病之一,两者都有很强的遗传成分,根据研究人群的不同,其患病率为10%~50%^[42]。这两种复杂疾病可能有一些共同的遗传机制和生物学过程。

首先,关节周围骨量减少、关节局部骨侵蚀、全身性的OP是RA患者骨质流失的重要方式。其次,在RA治疗过程中使用的药物(如糖皮质激素)进一步促进了OP的发生。此外,患者因关节疼痛而户外运动频率减少,日常光照时间也明显缩短,从而影响了维生素D的生成和钙的吸收,进一步加剧RA患者BMD的降低。据报道,包括TNF-α、白介素17、白介素6和白介素1在内的促炎细胞因子与RA和OP密切相关,它们在疾病发展中起着重要作用^[43]。

由于RA与OP临床症状的相似性,很多情况下OP的诊断会被忽视,错过了OP早期诊断的机会,导致了治疗的延迟。RA患者OP早期常无明显临床症状,但随着病程进展,骨关节会出现进行性破坏,甚至引起骨折,脆性骨折的发生率较高^[44],且由此产生的疼痛和残疾给患者及社会带来巨大的负担。

因此,RA合并OP的诊疗是需要重视的一个临床问题。RA患者应早期筛查OP,及时干预OP进程,对改善患者的疾病预后及提高其生存质量具有重要意义。然而,一项双向孟德尔随机研究发现,RA和OP与BMD间没有直接因果关系,但也表明RA对OP与BMD有间接影响^[45]。有研究发现,在RA患者中,局灶性或全身性骨丢失发生在诊断为RA前,在没有使用缓解疾病的抗风湿药物或皮质类固醇治疗的患者中,BMD似乎主要与人口统计学因素相关^[11,46]。

综上,血清维生素D水平与BMD值在RA患者并发OP的发病中起重要作用,维生素D缺乏与包括自身免疫性疾病在内的多种非骨骼健康疾病的风险增加有关。因此,对于RA患者应早期监测体内维生素D水平、BMD及骨代谢的变化,及时全面评估骨丢失程度。建议适当补充维生素D以合理预防和治疗由糖皮质激素及其他因素诱导的OP,并降低OP患者的骨折风险,提高RA患者的生活质量。

参考文献:

- [1] Ten Klooster PM, de Graaf N, Vonkeman HE. Association between pain phenotype and disease activity in rheumatoid arthritis patients: A non-interventional, longitudinal cohort study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1):257.
- [2] Thambiah SC, Wong TH, Gupta ED, et al. Calculation of free and bioavailable vitamin D and its association with bone mineral density in Malaysian women[J]. *Malays J Pathol*, 2018, 40(3):287-294.
- [3] McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2017, 389(10086):2328-2337.
- [4] Rydell E, Forslind K, Nilsson JÅ, et al. Predictors of radiographic erosion and joint space narrowing progression in patients with early rheumatoid arthritis: A cohort study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1):27.
- [5] 邹晋梅, 李思吟, 杨静, 等. 类风湿关节炎患者血清25-(OH)D₃水平与骨密度的关系[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(19): 109-112.
- [6] Franco-Trepat E, Guillán-Fresco M, Alonso-Pérez A, et al. Visfatin connection: Present and future in osteoarthritis and osteoporosis[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(8):1178.
- [7] Bruno D, Fedele AL, Tolusso B, et al. Systemic bone density at disease onset is associated with joint erosion progression in early naive to treatment rheumatoid arthritis: A prospective 12-month follow-up open-label study [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:613889.
- [8] Mangnus L, van Steenberg HW, Reijnders M, et al. Bone mineral density loss in clinically suspect arthralgia is associated with subclinical inflammation and progression to clinical

- arthritis[J]. *Scand J Rheumatol*, 2017, 46(5):364-368.
- [9] 鲍晓, 何成松. 糖皮质激素诱发骨质疏松的类风湿关节炎患者血清 25-羟维生素 D 的表达与骨密度的关系[J]. *中国老年学*, 2018, 38(2):429-431.
- [10] Zhu Z, Hu G, Jin F, et al. Correlation of osteoarthritis or rheumatoid arthritis with bone mineral density in adults aged 20-59 years[J]. *Orthop Surg Res*, 2021, 16(1):190.
- [11] Cheng TT, Lai HM, Yu SF, et al. The impact of low-dose glucocorticoids on disease activity, bone mineral density, fragility fractures, and 10-year probability of fractures in patients with rheumatoid arthritis[J]. *J Investig Med*, 2018, 66(6):1004-1007.
- [12] Berardi S, Corrado A, Maruotti N, et al. Osteoblast role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(3):2843-2852.
- [13] Hecht C, Englbrecht M, Rech J, et al. Additive effect of anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor on bone erosions in patients with RA[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(12):2151-2156.
- [14] Kurowska W, Slowinska I, Krogulec Z, et al. Antibodies to Citrullinated Proteins (ACPA) associate with markers of osteoclast activation and bone destruction in the bone marrow of patients with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Med*, 2021, 10(8):1778.
- [15] 王长磊, 孔纯玉, 戚务芳. 类风湿性关节炎患者骨代谢指标与骨密度的临床相关性研究[J]. *河北医药*, 2019, 41(18):2816-2818.
- [16] 王鑫, 俞钟明, 孙佳颖. 类风湿关节炎不同疾病活动度下骨代谢指标的变化[J]. *浙江医学*, 2018, 40(22):2462-2465.
- [17] Delgado-Calle J, Tu X, Pacheco-Costa R, et al. Control of bone anabolism in response to mechanical loading and PTH by distinct mechanisms downstream of the PTH receptor[J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(3):522-535.
- [18] Jelsness-Jørgensen LP, Grøvlø L, Julsrud Haugen A. Association between vitamin D and fatigue in patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(2):e034935.
- [19] Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, et al. Vitamin D's effect on immune function[J]. *Nutrients*, 2020, 12(5):1248.
- [20] Di Spigna G, Del Puente A, Covelli B, et al. Vitamin D receptor polymorphisms as tool for early screening of severe bone loss in women patients with rheumatoid arthritis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(22):4664-4669.
- [21] Wen HY, Luo J, Li XF, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ modulates T cell differentiation and impacts on the production of cytokines from Chinese Han patients with early rheumatoid arthritis[J]. *Immunol Res*, 2019, 67(1):48-57.
- [22] Testa D, Calvacchi S, Petrelli F, et al. One year in review 2021: Pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2021, 39(3):445-452.
- [23] Gkekas NK, Anagnostis P, Paraschou V, et al. The effect of vitamin D plus protein supplementation on sarcopenia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Maturitas*, 2021, 145:56-63.
- [24] Paradowska-Gorycka A, Wajda A, Romanowska-Próchnicka K, et al. Th17/Treg-related transcriptional factor expression and cytokine profile in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:572858.
- [25] Mendes MM, Charlton K, Thakur S, et al. Future perspectives in addressing the global issue of vitamin D deficiency[J]. *Proc Nutr Soc*, 2020, 79(2):246-251.
- [26] Bagheri-Hosseinabadi Z, Imani D, Yousefi H, et al. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism and risk of rheumatoid arthritis (RA): Systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(12):3555-3569.
- [27] Lin J, Liu J, Davies ML, et al. Serum Vitamin D level and rheumatoid arthritis disease activity: Review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1):e0146351.
- [28] Charoenngam N, Shirvani A, Kalajian TA, et al. The effect of various doses of oral vitamin D3 supplementation on gut microbiota in healthy adults: A randomized, double-blinded, dose-response study[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(1):551-556.
- [29] Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: Results from the Iowa Women's Health Study[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(1):72-77.
- [30] Meena N, Singh Chawla SP, Garg R, et al. Assessment of vitamin D in rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity[J]. *J Nat Sci Biol Med*, 2018, 9(1):54-58.
- [31] Aslam MM, John P, Bhatti A, et al. Vitamin D as a principal factor in mediating rheumatoid arthritis-derived immune response[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:3494937.
- [32] Harrison SR, Li D, Jeffery LE, et al. Vitamin D, autoimmune disease and rheumatoid arthritis[J]. *Calcif Tissue Int*, 2020, 106(1):58-75.
- [33] Marozik P, Rudenka A, Kobets K, et al. Vitamin D status, bone mineral density, and VDR gene polymorphism in a cohort of belarusian postmenopausal women[J]. *Nutrients*, 2021, 13(3):837.
- [34] Dzik KP, Kaczor JJ. Mechanisms of vitamin D on skeletal muscle function: Oxidative stress, energy metabolism and anabolic state[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2019, 119(4):825-839.
- [35] Wong TH, Gupta ED, Radhakrishnan AK, et al. Effects of 25-hydroxyvitamin D and vitamin D-binding protein on bone mineral density and disease activity in Malaysian patients with rheumatoid arthritis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(5):992-1000.
- [36] Zhao J, Xia W, Nie M, et al. The levels of bone turnover markers in Chinese postmenopausal women: Peking Vertebral Fracture study[J]. *Menopause*, 2011, 18(11):1237-1243.

[37] Kweon SM, Sohn DH, Park JH, et al. Male patients with rheumatoid arthritis have an increased risk of osteoporosis: Frequency and risk factors[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(24):e11122.

[38] Liu YQ, Liu Y, Chen ZY, et al. Rheumatoid arthritis and osteoporosis: A bi-directional Mendelian randomization study [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(10):14109-14130.

[39] Pérez-Castrillón JL, Dueñas-Laita A, Brandi ML, et al. Calcifediol is superior to cholecalciferol in improving vitamin D status in postmenopausal women: A randomized trial[J]. *Bone Miner Res*, 2021, 36(10):1967-1978.

[40] Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged \geq 60 y[J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, 80(3):752-758.

[41] Hwang S, Choi HS, Kim KM, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and bone mineral density and proximal femur geometry in Koreans: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2008-2009[J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(1):163-171.

[42] Colditz J, Thiele S, Baschant U, et al. Postnatal skeletal deletion of dickkopf-1 increases bone formation and bone volume in male and female mice, despite increased sclerostin expression[J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(9):1698-1707.

[43] 钱鑫,赵智明,张蓓蓓,等. 青藤碱对类风湿关节炎患者炎性细胞因子及免疫系统的影响[J]. *中药材*, 2018, 41(5):1226-1228.

[44] Kareem R, Botleroo RA, Bhandari R, et al. The impact of rheumatoid arthritis on bone loss: Links to osteoporosis and osteopenia[J]. *Cureus*, 2021, 13(8):e17519.

[45] Adami G, Saag KG. Osteoporosis pathophysiology, epidemiology, and screening in rheumatoid arthritis[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2019, 21(7):34.

[46] Kim JW, Jung JY, Kim HA, et al. Anti-inflammatory effects of low-dose glucocorticoids compensate for their detrimental effects on bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(13):2944.

收稿日期:2022-11-09 编辑:王晶璇