

注射用羟基红花黄色素 A 治疗急性缺血性 中风血瘀证疗效观察

秦劭晨¹, 梁伟雄², 温晓文³, 邓敏贞^{2*}

(1. 山西中医学院附属医院, 太原 030024;

2. 广东省中医院, 广州中医药大学第二附属医院, 广州 510120;

3. 中山市中医院, 广东中山 528400)

[摘要] **目的:**评价注射用羟基红花黄色素 A 治疗急性缺血性中风血瘀证的中医证候疗效,及对氧化应激指标超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)的影响。**方法:**纳入符合条件的急性缺血性中风血瘀证患者共 71 例,随机分为治疗组与对照组,治疗组 35 例,予羟基红花黄色素 A 注射液 50 mg/次,对照组 36 例,予灯盏细辛注射液 30 mg/次,治疗药物加入 0.9% 生理盐水 250 mL 中静脉滴注,1 次/d,治疗 14 d。以 3 个不同时点(用药前,用药后 30 d,用药后 90 d)的血瘀证评分作为临床结局指标,对两组治疗急性缺血性中风血瘀证的中医证候疗效进行评价;检测治疗前及治疗后 30 d 患者血清 SOD 和 MDA 水平。**结果:**中医证候疗效比较,治疗组中医血瘀证的疗效优于对照组($P < 0.05$)。中医证候的协方差分析,治疗 30 d 后,治疗组得分下降(0.69 ± 2.48)分,高于对照组的(0.28 ± 1.16)分,校正基线后,治疗组 30 d 疗效优于对照组($P < 0.05$);治疗 90 d 后,治疗组下降(1.17 ± 2.68)分,高于对照组(0.42 ± 1.40)分,校正基线后,治疗组 90 d 疗效优于对照组($P < 0.01$)。血清 SOD 和 MDA 比较,治疗后治疗组 SOD 水平高于对照组($P < 0.01$),MDA 水平低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**注射用羟基红花黄色素 A 与灯盏细辛注射液均能不同程度改善血瘀证患者的临床症状,对于血瘀证均显示出一定疗效,羟基红花黄色素 A 对血瘀证的疗效优于灯盏细辛,其作用机制可能与减轻氧化应激损伤有关。

[关键词] 注射用羟基红花黄色素 A; 急性缺血性中风; 血瘀证; 中医证候; 超氧化物歧化酶; 丙二醛

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)21-0157-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2016210157

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160906.0928.054.html>

[网络出版时间] 2016-09-06 9:28

Clinical Efficacy of Hydroxysafflor Yellow A Injection for Acute Ischemic Stroke with Blood Stasis Syndrome Treated

QIN Shao-chen¹, LIANG Wei-xiong², WEN Xiao-wen³, DENG Min-zhen^{2*}

(1. The Hospital of Shanxi University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Taiyuan 030024, China;

2. The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong Hospital of TCM, Guangzhou 510120, China;

3. Hospital of TCM of Zhongshan, Zhongshan 528400, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the clinical efficacy of hydroxysafflor yellow A (HSYA) injection for traditional Chinese medicine (TCM) syndrome of acute ischemic stroke with blood stasis syndrome, and investigate its effects on levels of superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA). **Method:** A total of 71 eligible cases with acute ischemic stroke with blood stasis were randomly divided into treatment group (35 cases) and control group (36 cases). Patients in treatment group received HSYA injection, 50 mg/time, and patients in control group received Erigeron breviscapus injection, 30 mg/time. Both of the two kinds of medicines were

[收稿日期] 20160130(003)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2012ZX09303009-003)

[第一作者] 秦劭晨,博士,从事神经内科疾病的基础与临床研究,Tel:18234192916,E-mail:410291246@qq.com

[通讯作者] * 邓敏贞,博士,从事神经系统疾病的药理作用及其机制研究,Tel:15920408076,E-mail:dengmz1@126.com

dissolved into 250 mL 0.9% normal saline for intravenous drip, once per day for 14 days. Scores of blood stasis syndrome from three different time points (before drug medication, 30 days after drug medication and 90 days after drug medication) were regarded as the clinical outcome indexes to evaluate their efficacy for TCM syndrome between control group and treatment group in treatment of acute ischemic stroke (blood stasis syndrome). Levels of SOD and MDA were tested before and 30 days after treatment. **Result:** In comparison of efficacy for TCM syndrome, the treatment group was better than control group ($P < 0.05$). The Covariance analysis of TCM syndrome showed that 30 days after treatment, the scores decrease in treatment group (0.69 ± 2.48) points was higher than that in control group (0.28 ± 1.16) points, and after correcting baseline, the efficacy in treatment group was better than that in control group ($P < 0.05$), while 90 days after treatment, the scores decrease in treatment group (1.17 ± 2.68) points was higher than that in control group (0.42 ± 1.40) points, and after correcting baseline, the efficacy in treatment group was better than that in control group ($P < 0.01$). Levels of SOD in treatment group were higher than those in control group after treatment ($P < 0.01$), but the levels of MDA in treatment group were lower than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Both HSYA injection and Erigeron breviscapus injection could improve the clinical symptoms to different degrees in patients with blood stasis syndrome. Both of them showed certain efficacy for blood stasis syndrome, but the efficacy in treatment group was superior to that in control group. Its mechanism may be related to relieving oxidative stress injury.

[**Key words**] hydroxysafflor yellow A (HSYA) injection; acute ischemic stroke; blood stasis syndrome; traditional Chinese medicine syndrome; superoxide dismutase (SOD); malondialdehyde (MDA)

缺血性中风是指各种原因引起的脑部血液供应障碍,使局部脑组织发生不可逆性损害,导致脑组织缺血、缺氧性坏死。血管损伤、代谢紊乱、氧化应激等诸多因素共同作用导致此病的发生。中医学认为缺血性脑血管病的主要病机之一是气虚血瘀,闭阻经脉,从而诱发神经系统的功能紊乱^[1]。有鉴于此,中医在治疗缺血性中风时,常遵循活血化瘀的治则。中药菊科植物红花为传统的活血化瘀要药之一,素有“活血之王”的美称,有活血通经、祛瘀止痛的功效^[2]。著名的活血化瘀之方,如桃红四物汤、血府逐瘀汤、补阳还五汤等方剂中,均将红花作为方中主药,其活血之功效不可小觑。现代药理学研究也表明红花能够减轻脑水肿,对脑梗死动物的脑组织有保护作用^[3]。红花中抗脑梗死的有效成分是羟基红花黄色素 A (HSYA),大量的药理研究表明,HSYA 对动物实验性全脑、局灶性脑缺血以及缺血后的再灌注模型均有显著的防治作用,较其对于外周血管的作用,HSYA 对于脑血流的增加作用更为明显,并可有效预防血栓的形成^[4]。注射用 HSYA 目前在临床上已广泛应用于心血管疾病的治疗,其不但与含有红花的活血之诸方剂功效相仿,亦契合缺血性中风的主要病机。

目前中医疗效评价一直是中医药研究面临的难题^[5]。近些年来,关于注射用 HSYA 临床有效性及安全性的研究较多,但其对缺血性中风之血瘀证疗

效评价的相关研究相对较少。本文以注射用 HSYA 治疗急性脑梗死(中风病·中经络·血瘀阻络证)的 II 期临床试验(编号 KCDC-2004L01190)为依托开展相关的研究工作。研究注射用 HSYA 治疗缺血性中风血瘀证的中医证候疗效,并探讨其对氧化应激指标超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择广东省中医院大德路总院和芳村分院脑病科 2013 年 9 月—2015 年 4 月符合条件的 74 例患者,按随机数字表法随机分为治疗组和对照组,各 37 例。完善相关检查后,治疗组有 1 例因确诊为骨科疾病不符合纳入标准而被剔除,1 例因不符合纳入标准(误纳)而被剔除,对照组有 1 例因颅脑 MR 提示脑梗死合并渗血而被剔除,治疗组最终纳入 35 例,对照组最终纳入 36 例,纳入患者均签署知情同意书。治疗组男性 27 例,女性 8 例;平均年龄(62.29 ± 9.68)岁;平均病程(1.13 ± 0.74)d;高血压患者 21 人;糖尿病患者 17 人;高脂血症患者 13 人;心脏病患者 5 人;吸烟者 17 人;饮酒者 7 人。对照组男性 23 例,女性 13 例;平均年龄(62.22 ± 9.07)岁;平均病程(1.38 ± 0.41)d;高血压患者 28 人,糖尿病患者 14 人,高脂血症患者 6 人,心脏病患者 3 人,吸烟者 13 人,饮酒者 7 人。两组患者用药期间均未出现不良反应事件,无脱落病

例。两组受试者的社会人口学特征、病程、既往史(高血压、糖尿病、高脂血症、心脏病)、个人史(吸烟、饮酒)基线特征接近、均衡,具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参照 1995 年中华医学会第四次全国脑血管病学术会议修订的《各类脑血管疾病诊断要点》^[6] 和牛津郡社区卒中计划(OCSPI)的完全前循环梗死(TACI)分型标准^[7] 制定。动脉粥样硬化性血栓性脑梗死的诊断标准^[6]: 常于安静状态下发病;大多数无明显头痛和呕吐;发病可较缓慢,多逐渐进展,或呈阶段性进行,多与动脉粥样硬化有关;一般发病后 1~2 日内意识清楚或轻度障碍;有颈内动脉系统和(或)椎-基底动脉系统症状和体征;应做头颅 CT 或核磁共振成像(MRI)检查;腰穿脑脊液一般不含血。

中医诊断标准,中风病诊断标准采用 1996 年国家中医药管理局脑病急症科研协作组起草制订的《中风病诊断与疗效评定标准(试行)》^[8]。血瘀证诊断标准参照 1993 年国家中医药管理局脑病急症科研协作组起草制订的《中风病辨证诊断标准》^[9]。

1.3 纳入标准 ①符合中医中风病诊断,同时符合血瘀证诊断标准,西医诊断为动脉粥样硬化性血栓性脑梗死;②中风病的分期属于急性期者,且为中经络患者;③神经功能缺损美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 ≥ 7 分,且 < 22 分;④患者为前循环梗死者;⑤本次发病为首次中风,既往无中风病史者;⑥年龄 35~85 岁;⑦发病后未曾行动、静脉溶栓、动脉取栓或支架成形术等血管开通治疗者;⑧患者或法定监护人知情同意接受本临床试验,并签署知情同意书者。

1.4 排除标准 ①出血性脑梗死者;②有房颤病史,考虑为心源性脑栓塞者;③凝血酶时间、凝血酶原时间、部分凝血活酶时间延长超过正常范围上限 1.5 倍,或纤维蛋白原 $< 1.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,或存在活动性消化道出血等有出血倾向者;④妊娠或准备妊娠及哺乳期妇女;⑤过敏体质者(指对两种以上的药物或食品过敏)或对已知本药组成成分过敏者;⑥入选前 2 周内使用过红花及其他类似药物者。

1.5 治疗方法 基础治疗,在随访期内(至治疗后 90 d),治疗组与对照组患者均常规进行脑梗死的二级预防治疗,一般治疗措施为口服拜阿司匹林(100 mg, qd),若患者不能耐受,则可换为口服氯吡格雷(75 mg, qd)。不能使用其他治疗中风病的同类药物,如含有三七、红花等活血化瘀成分的饮片或中成药,亦不能应用改善脑血管功能的神经营养剂等化

学药物,如神经节苷酯、依达拉奉等。治疗组予 HSYA 注射液(广州悦康生物制药有限公司,该药尚处于 II 期临床试验阶段,临床批件号 2004L01190, 25 mg/瓶),50 mg 加入 0.9% 生理盐水 250 mL,静脉滴注,1 次/d,对照组予灯盏细辛注射液(云南生物谷灯盏花药业有限公司,国药准字 Z53021569, 10 mL/支),30 mg 加入 0.9% 生理盐水 250 mL,静脉滴注,1 次/d,两组疗程均为 2 周。

1.6 观察指标 ①中医证候评分,该指标于用药第 0 天,用药后第 30,90 天分别记录;②采用黄嘌呤氧化酶法检测 SOD,硫代巴比妥酸法检测 MDA,试剂盒由南京建成生物工程研究所提供,SOD 及 MDA 均于治疗前及治疗后 30 d 分别进行检测。

1.7 疗效标准 临床痊愈:中医临床症状消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$ 。显效:中医临床症状明显改善,70% \leq 证候积分减少 $< 95\%$ 。有效:中医临床症状有好转,30% \leq 证候积分减少 $< 70\%$ 。无效:中医临床症状无明显改善,甚或加重,证候积分减少 $< 30\%$ 。

$$\text{证候积分} = (\text{治疗前总积分} - \text{治疗后 90 d 总积分}) \times 100\%$$

1.8 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计分析软件,患者年龄、中医证候评分按计量资料进行统计描述,其中符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示;性别、既往史及个人史按计数资料进行统计描述;血瘀证疗效比较,采用卡方检验或 Fisher 精确概率法进行统计描述;3 个时点的中医证候变化选用协方差分析模型(以基线为协变量,进行组间比较)进行统计分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者中医证候疗效比较 治疗组中医血瘀证疗效优于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者中医证候疗效的比较

Table 1 Comparison of efficacy for traditional Chinese medicine (TCM) syndromes between two groups (例(%))

组别	无效	有效
治疗	27(77.1)	8(22.9) ¹⁾
对照	34(94.4)	2(5.6)

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者中医证候协方差分析 治疗 30,90 d 后,两组中医证候积分均比治疗前下降,且治疗组平均下降积分高于对照组,采用一般线性模型校正基线(中医证候 0 d)之后,治疗 30,90 d 治疗组中医证候疗效均优于对照组($P < 0.05$)。见表 2~4。

表 2 两组患者治疗 30, 90 d 中医证候评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of TCM syndrome scores after 30, 90 days between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 30 d	治疗前 - 治疗 30 d	治疗 90 d	治疗前 - 治疗 90 d
治疗	35	9.31 ± 2.21	8.63 ± 2.27 ^{1,2)}	0.69 ± 2.48	8.14 ± 2.13 ^{1,3)}	1.17 ± 2.68
对照	36	12.11 ± 3.66	11.83 ± 3.41 ¹⁾	0.28 ± 1.16	11.69 ± 3.58 ¹⁾	0.42 ± 1.40

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$ 。

表 3 治疗 30, 90 d 中医证候的协方差分析

Table 3 Covariance analysis of TCM syndromes after 30 days

方差来源	Ⅲ型平方和	df	均方	F	P
校正模型	40.582	2	20.291	6.296	0.003
截距	23.223	1	23.223	7.206	0.009
组别	17.286	1	17.286	5.364	0.024
中医证候 0 d	37.629	1	37.629	11.677	0.001
误差	219.136	68	3.223		
总计	276.000	71			
校正的总计	259.718	70			

注: R^2 为协方差决定系数, $R^2 = 0.156$ (调整 $R^2 = 0.131$), 因变量: 治疗前 - 治疗 30 d。

表 4 治疗 90 d 中医证候协方差分析

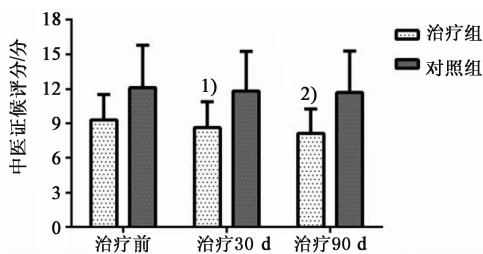
Table 4 Covariance analysis of TCM syndromes after 90 days

方差来源	Ⅲ型平方和	df	均方	F	P
校正模型	56.539a	2	28.269	7.192	0.001
截距	22.725	1	22.725	5.781	0.019
组别	33.282	1	33.282	8.467	0.005
中医证候 0 d	46.429	1	46.429	11.812	0.001
误差	267.292	68	3.931		
总计	368.000	71			
校正的总计	323.831	70			

注: $R^2 = 0.175$ (调整 $R^2 = 0.150$); 因变量: 治疗前 - 治疗 90 d。

2.3 两组患者中医证候评分在不同时间点的变化

治疗 30, 90 d 后, 两组中医证候积分均比治疗前下降, 且治疗 30, 90 d 治疗组中医证候疗效均优于对照组 ($P < 0.05$)。见图 1。



与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$

图 1 两组患者中医证候评分在不同时间点变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Fig. 1 Comparison of TCM syndrome scores change between two groups at different time points ($\bar{x} \pm s$)

2.4 两组患者治疗 30 d 后血清 SOD 和 MDA 比较

治疗后两组 SOD 水平均较治疗前上升, 且治疗后治疗组 SOD 高于对照组 ($P < 0.01$), 治疗后两组 MDA 水平均较治疗前下降, 且治疗后治疗组 MDA 低于对照组 ($P < 0.01$)。见表 5。

表 5 两组患者治疗前后血清 SOD 和 MDA 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of SOD and MDA levels in serum of two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	SOD/U·mL ⁻¹	MDA/nmol·L ⁻¹
治疗	35	治疗前	71.56 ± 8.70	4.41 ± 0.88
		治疗后 30 d	73.80 ± 8.68 ^{1,2)}	4.34 ± 0.57 ^{1,2)}
对照	36	治疗前	66.00 ± 5.15	5.68 ± 1.12
		治疗后 30 d	67.51 ± 5.63 ¹⁾	4.83 ± 0.82 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ 。

2.5 安全性评价 两组患者在用药期间均未出现不良反应事件。

3 讨论

中医学者对于中风病的理论探讨和临床规律研究提示, 血瘀证是中风病的核心证候, 活血化瘀是中医药治疗中风的重要方法, 对改善脑缺血损伤和临床缺血性脑血管病有一定的作用^[10]。但这些结果的科学性和客观性受到动物模型研究的局限性和中药临床随机对照试验质量较低、难以推广等问题的限制。HSYA 是红花的主要成分, 其对动物的实验性全脑、局灶性脑缺血以及缺血后的再灌注模型均有显著的防治作用, 并可有效预防血栓的形成^[11]。王明明等^[12]研究表明, HSYA 能显著改变血瘀证大鼠的凝血功能, 增加血浆 NO 与 cGMP 的含量。但由于高质量的临床随机对照试验难以大规模开展, 关于 HSYA 对于中医血瘀证的临床疗效评估受到很大限制, 导致相关临床研究相对匮乏。

灯盏细辛性寒、微苦、甘辛, 具有散寒解表、祛风除湿、活血化瘀、通经活络止痛等诸多功效^[13]。研究表明, 灯盏细辛可以通过血脑屏障, 调节脑缺血导致的物质代谢障碍, 具有对抗脑缺血、再灌注损伤引起的脑水肿、缩小动物模型的脑梗面积、减轻钙超

载、减少神经元损伤、抗细胞凋亡、抗炎症反应等作用^[14]。相关临床研究证实,灯盏细辛调节急性脑梗死患者的血管内皮功能,改善患者预后,治疗显效率、总有效率均优于对照组,且安全性好,毒副作用小,是目前治疗急性脑梗死常用的安全有效的药物^[15]。注射用 HSYA 与灯盏细辛注射液均具有活血化瘀功效,但关于二者对中医血瘀证的疗效评价的相关临床研究相对不足。本研究结果表明,在 2 个不同的随访时点,治疗组中医证候平均下降分值均高于对照组,治疗组对于血瘀证的疗效优于对照组。

氧化应激是脑缺血损伤的重要环节。正常情况下,自由基广泛存在于生物体内,可参与降解药物,灭杀细菌、调节机体免疫力等生理过程。由于体内的一些有力的抗氧化酶或抗氧化剂(如 SOD)可调节自由基的生产和清除,使细胞膜对自由基反应具有防御作用。因此,SOD 活力直接反映了机体清除自由基的能力。MDA 浓度的高低可以反映细胞的脂质过氧化程度,并可间接反映细胞内自由基产生的状况。本研究显示,用药后两组 SOD 水平均较治疗前上升,MDA 水平均较治疗前下降,二药均具有抗氧化应激的作用。治疗后治疗组 SOD 水平高于对照组,MDA 水平低于对照组,说明注射用羟基红花黄色素 A 抗氧化应激损伤的作用较强。

综上,注射用 HSYA 与灯盏细辛注射液均能不同程度改善血瘀证患者的临床症状,对血瘀证均显示出一定的疗效,其作用机制可能与减轻氧化应激损伤有关。注射用 HSYA 对于血瘀证的疗效优于灯盏细辛注射液,且其抗氧化应激损伤的作用较强。由于本研究以注射用 HSYA 治疗急性脑梗死的 II 期临床试验为依托,为该临床试验的一部分,故所收集病例数相对较少,且中医证候的疗效评价具有较强的主观性,因此该结论具有一定的局限性,尚须大量高质量、大样本的随机对照试验来验证。

[参考文献]

[1] 王烁. 椎-基底动脉供血不足性眩晕的文献分析及临床证候研究[D]. 北京:北京中医药大学,2012.
[2] 姚苗苗. 红花中两种红花黄色素的提取分离及其

组合冻干粉针剂的初步研究[D]. 南京:江苏大学,2010.

[3] 马欣宇. 中药红花通络对大鼠急性脑缺血的改善作用及其机制[D]. 长春:吉林大学,2004.
[4] 肖健,王坤,祝美珍,等. 羟基红花黄色素 A 对大鼠急性脑缺血再灌注后白细胞介素-1 β 和白细胞介素-6 表达的影响[J]. 广西医科大学学报,2007,24(6): 898-899.
[5] 梁茂新,王雪峰. 中医疗效评价指标和方法研究需要解决的认识问题[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2006,8(1):31-35.
[6] 王新德. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志,1996,29(6):379-380.
[7] Majno G, Joris I. Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death[J]. Am J Pathol,1995,146(1): 3-15.
[8] 国家中医药管理局脑病急症协作组. 中风病诊断与疗效评定标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报,1996,19(1):55-56.
[9] 脑病急症科研组. 中风病辨证诊断标准[J]. 北京中医药大学学报,1991,17(3):64-66.
[10] 杨楠,王本国,何丽,等. 急性缺血性中风合并脑微出血中医证候演变及其与血瘀证的相关性研究[J]. 新中医,2013(1):21-23.
[11] 朱海波,王振华,田京伟,等. 羟基红花黄色素 A 对实验性脑缺血的保护作用[J]. 药学学报,2005,40(12):1144-1146.
[12] 王明明,陈敏纯,李玉文,等. 羟基红花黄色素 A 连用 β -乳香酸对血瘀证模型大鼠凝血功能、NO、cGMP 的影响[J]. 中国药房,2014(47):4417-4419.
[13] 张春霞,康丽源,胡利民,等. 灯盏细辛中黄酮类成分药理活性的研究进展[J]. 中国新药杂志,2008,17(2):110-113.
[14] 刘华,廖维靖,魏黎,等. 灯盏细辛对脑缺血再灌注后血脑屏障通透性及脑代谢物质的影响[J]. 中国中药杂志,2009,34(2):208-211.
[15] Carloni S, Girelli S, Scopa C, et al. Activation of autophagy and Akt/REB signaling play an equivalent role in the neuroprotective effect of rapamycin in neonatal hypoxia-ischemia[J]. Autophagy,2010,6(3): 366-377.

[责任编辑 张丰丰]