

清开消炎方及其组方药物对慢性鼻炎大鼠的药效学研究

谢庆凤^{1,2}, 赖平¹, 黎玉翠¹, 苏子仁², 陈建南², 叶木荣^{2*}

(1. 广州中医药大学, 广州 510006; 2. 东莞广州中医药大学
中医药数理工程研究院, 广东 东莞 523808)

[摘要] **目的:**探讨清开消炎方及其组方药物对慢性鼻炎大鼠的治疗作用。**方法:**将 2 批 SD 大鼠分别按体重随机分为空白组 10 只,造模组 70 只。采用 NO₂ 或 SO₂ 染毒 26 d 并肌注苯甲酸雌二醇 7 d 建立肺气虚型慢性鼻炎模型。造模成功后分为模型组、鼻炎康组(410 mg·kg⁻¹)、藿胆丸组(2 000 mg·kg⁻¹)、清开消炎方组(46.6 mg·kg⁻¹)、广藿香油组(13.3 mg·kg⁻¹)、猪去氧胆酸组(33.3 mg·kg⁻¹),分别 ig 蒸馏水或相应药物 30 d,选用鼻部症状、鼻分泌物及血清嗜酸性粒细胞(EOS)、血清总 IgE、鼻黏膜形态组织学等 5 个评价指标,考察清开消炎方及其组方药物对上述 2 种慢性鼻炎模型的作用。**结果:**与空白组比较,2 种模型组大鼠鼻部症状评分及鼻分泌物 EOS 计数均有所增加、鼻黏膜萎缩变薄,与正常组相比具有显著性差异($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。给药 4 周后,对于 SO₂ 造模组大鼠,清开消炎方及其组方药物可明显改善其鼻部症状及鼻黏膜厚度、降低鼻黏膜及血清 EOS($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),其中清开消炎方组行为学评分下降至(2.10 ± 0.32)分,鼻分泌物 EOS 数减少为(11.8 ± 4.52)个,鼻黏膜厚度为(0.239 ± 0.04)mm;对于 NO₂ 造模组,亦可有效缓解鼻部症状、降低鼻黏膜 EOS 浸润($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),并具有缓解其他相应症状的趋势,其中清开消炎方组行为学评分下降至(5.80 ± 2.35)分,鼻分泌物 EOS 数减少为(35.6 ± 8.07)个,鼻黏膜厚度为(0.290 ± 0.04)mm。其组方药物均可显著改善慢性鼻炎大鼠鼻部症状、减少鼻分泌物 EOS 数量($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。以上结果均具有统计学意义。**结论:**清开消炎方能有效缓解慢性鼻炎大鼠鼻部症状,对鼻分泌物 EOS 及鼻黏膜厚度的影响优于组方药物,具有一定的治疗作用。

[关键词] 清开消炎方;慢性鼻炎;鼻部症状;嗜酸性粒细胞;鼻黏膜

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)01-0149-05

Experimental Study on Pharmacology of Qingkai Xiaoyanfang and its Components in Rats with Rhinitis Chronic

XIE Qing-feng^{1,2}, LAI Ping¹, LI Yu-cui¹, SU Zi-ren², CHEN Jian-nan², YE Mu-rong^{2*}

(1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China;

2. The Dongguan Guangzhou University of Chinese Medicine Academy of Chinese Medicine Mathematical Engineering, Dongguan 523808, China)

[Abstract] **Objective:** To study effect of Qingkai Xiaoyanfang and its components on rhinitis chronic in rat. **Method:** Two groups of SD rats were randomly divided into control group and rhinitis chronic model group, with 10 rats in control group and 70 in model group. NO₂ or SO₂ being as irritants rats were stimulated for 26 days, and injected estradiol benzoate(EB) im for 7 days to establish rhinitis chronic models. Then the 70 rats were divided into model group, Biyankang tablet group(410 mg·kg⁻¹), Huodanwan group(2 000 mg·kg⁻¹), Qingkai Xiaoyanfang group(46.6 mg·kg⁻¹), patchouli oil group(13.3 mg·kg⁻¹) and pig deoxycholic acid group(33.3 mg·kg⁻¹). The experiment lasted 30 days. The ethological performance of nasal symptoms, total IgE in blood serum, eosinophil(EOS) in nasal secretions and blood serum, the nose mucosa by light microscope were observed.

[收稿日期] 20110518(009)

[基金项目] 广东省自然科学基金项目(8152380800000001)

[第一作者] 谢庆凤,在读硕士,从事中药药理与毒理研究, Tel:15913118156, E-mail: xieqingfeng1@126.com

[通讯作者] * 叶木荣,教授,硕士生导师, Tel:020-39358084, E-mail: vip.pharm3@gzhtcm.edu.cn

Result: The model rats' nasal symptoms score and secretions EOS count were increased, the nasal mucosa was thinned, and showed highly significant compared with the normal group ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). After 4 weeks, Qingkai Xiaoyanfang and its components could obviously improve the symptoms induced by SO_2 , as the ethological performance of rats (2.10 ± 0.32), EOS in nasal secretions (11.8 ± 4.52) cells and blood serum, the thickness of nose mucosa (0.239 ± 0.04) mm ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). NO_2 model group could effectively relieve nasal symptoms, reduced the nasal EOS infiltration ($P < 0.01$ or $P < 0.05$), and ameliorated other relevant symptoms. Of which the ethological performance score of Qingkai Xiaoyanfang decreased to (5.80 ± 2.35), nasal EOS secretions declined to (35.6 ± 8.07) cells and, the nasal mucosa thickness averaged (0.290 ± 0.04) mm. Some corresponding symptoms were alleviated by the recipe. Its components could obviously improve the nasal symptoms and reduced nasal secretions EOS in rhinitis chronic rat models ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). The results were statistically significant. **Conclusion:** Qingkai Xiaoyanfang which has better effects than its components on nasal secretions EOS and nasal mucosa thickness could relieve the symptoms on rhinitis chronic. It has potential therapeutic effects on rhinitis chronic.

[**Key words**] Qingkai Xiaoyanfang; rhinitis chronic; nasal symptoms; eosinophil; nasal mucosa

清开消炎方是源自藿胆丸的有效成分和有效部位组方,由广藿香油、猪去氧胆酸 2 味药组成,具有清热通窍、消炎利咽之功效,临床拟用于治疗鼻塞、鼻渊(鼻炎、鼻窦炎)引起的鼻塞、流涕、头痛等。经实验观察本方对过敏性鼻炎大鼠有较好的作用,本文进行清开消炎方及其组方药物对 2 种方法建立的慢性鼻炎大鼠的作用效果评价,以期为临床用药提供依据。

1 材料

1.1 受试药物 清开消炎方由广藿香油、猪去氧胆酸 2 味药按 1:2.5 比例组成,即将广藿香油倍他环糊精包合物、猪去氧胆酸与其余辅料混匀后,制成片剂或胶囊剂,以制剂中广藿香醇及猪去氧胆酸质量分数为质控指标。成方由广州中医药大学新药开发研究中心提供,批号 20090601。广藿香油,佛山市南海中南药化厂生产,批号 090301;猪去氧胆酸,安徽天启化工科技有限公司生产,批号 090121;对照药物:鼻炎康片,佛山德众药业有限公司生产,批号 09071;藿胆丸,广州王老吉药业股份有限公司生产,批号 090601。

1.2 动物 SPF 级 SD 大鼠,雌雄各半,体质量 180~220 g,由广州中医药大学实验动物中心提供,合格证号 0055765。

1.3 试剂与仪器 瑞氏染液,南京建成科技有限公司,批号 20090619;苯甲酸雌二醇注射液,湖北远成药业有限公司,批号 015972123712。NikonTE2000-S 型倒置荧光相差数码照相显微镜,CELL-DYN3700 型自动血球记数仪(美国雅培公司),KM2255 型全自动石蜡切片机、TP1020 型全自动生物组织脱水

机、EG1140 型石蜡包埋机、5010 型全自动染色机(均为德国徕卡公司),YABO200 型漂烘片机(中国雅博公司),MIAS 型医学图像分析管理系统(中国北航公司)。

2 方法

2.1 SO_2 致肺气虚慢性鼻炎动物模型的建立 参照文献[1]方法造模,取 SD 大鼠随机分为正常组 10 只,造模组 70 只。将造模组大鼠放入染毒箱后关闭,以亚硫酸钠和浓硫酸反应生成 SO_2 ,保持染毒 5 min,1 次/d,每 7 d 休息 1 次,至第 23 天在染毒同时开始 im 苯甲酸雌二醇 $0.75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,连续注射 7 d,1 次/d。

2.2 NO_2 致肺气虚慢性鼻炎动物模型的建立 参照文献[2]方法造模,取 SD 大鼠随机分为正常组 10 只,造模组 70 只。将造模组大鼠放入染毒箱后关闭,以铜粉和浓硝酸反应生成 NO_2 ,保持染毒 5 min,1 次/d,每 7 d 休息 1 次,至第 23 天在染毒同时开始 im 苯甲酸雌二醇 $0.75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,连续注射 7 d,1 次/d。上述 2 种大鼠模型,每次染毒后均观察 30 min,内容包括喷嚏、搔抓、流涕等,记录大鼠行为学得分,评分标准见表 1,总分采用叠加法累计。每鼠超过 5 分,鼻分泌物涂片见大量 EOS 为造模成功^[3]。

2.3 分组及给药 筛选造模成功大鼠 60 只,随机分为 6 组,每组 10 只,分别为鼻炎康组($410 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)、藿胆丸组($2000 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)、清开消炎方组($46.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)、广藿香油组($13.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)、猪去氧胆酸组($33.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)及模型组,上述剂量均为 10 倍临床用量。各组大鼠给药 1 次/d,连续 30 d,正常组和模型组每天 ig 等量的蒸馏水。

表1 大鼠过敏性鼻炎模型鼻部症状的评分标准

观察项	轻度	计分	中度	计分	重度	计分
鼻痒	轻碰数次	1分	二者之间	2分	四处摩擦	3分
鼻涕	可见鼻涕少量	1分	涕过中线	2分	涕流满面	3分
喷嚏	1~3次	1分	4~10次	2分	>11次	3分

注:总分以叠加法累计。

2.4 观察指标 从给药第1日开始,每周记录各组大鼠鼻痒、喷嚏、清涕等症状,评分标准如表1所述。药后1个月,制作大鼠鼻部分泌物涂片,采用瑞氏染色法在光镜检查鼻炎大鼠鼻分泌物EOS并计数,即将自制微型小棉棒伸入鼻腔轻擦下鼻甲表面3次,均匀地涂于血球计数板上进行瑞氏染色,在光镜下观察EOS并统计计数板上九小格内EOS个数。末次给药后,以10%水合氯醛麻醉大鼠进行腹主动脉采血,运用自动血球记数仪检查血中EOS,并采用放射免疫吸附剂试验方法检测血清总IgE。处死大鼠后,取鼻中隔黏膜凸起处,以10%中性甲醛固定,常规切片,进行组织学检查并测量鼻黏膜厚度。

2.5 统计方法 试验数据采用SPSS 11.0统计软件进行处理,数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,实验数据采用t检验比较组间差

异, $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 SO₂致大鼠慢性鼻炎模型 造模后,造模各组大鼠鼻部症状评分达标,相互之间无显著性差异。给药1周后,即可见清开消炎方组与模型组相比,有显著性差异($P < 0.01$);给药2周后,清开消炎方及其组方药物鼻部症状评分持续降低,与模型组比较具有显著性差异($P < 0.01$);其作用效果略优于藿胆丸,见表2。

3.2 NO₂致大鼠慢性鼻炎模型 给药前各组鼻炎模型大鼠鼻部症状基本一致且评分达标。给药1周后,即可见清开消炎方及广藿香油组与模型组相比,有显著性差异($P < 0.05$);药物治疗后各组可见症状改善;给药4周后清开消炎方及其组方药物与模型组比较具有显著性差异($P < 0.05$ 或 0.01),见表3。

表2 清开消炎方对SO₂致大鼠慢性鼻炎模型鼻部症状的影响总分($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	症状得分				
		0周	1周	2周	3周	4周
空白	-	0.20 ± 0.42 ²⁾	0.10 ± 0.32 ²⁾	0.10 ± 0.32 ²⁾	0.00 ± 0.00 ²⁾	0.00 ± 0.00 ²⁾
模型	-	5.30 ± 0.48	5.80 ± 0.79	5.50 ± 0.53	3.80 ± 0.63	4.90 ± 0.32
鼻炎康	410	5.40 ± 0.52	5.40 ± 0.52	4.30 ± 0.67 ²⁾	2.30 ± 0.48 ²⁾	2.00 ± 0.47 ²⁾
藿胆丸	2000	5.70 ± 0.48	5.60 ± 0.70	5.00 ± 0.67	2.90 ± 0.32 ²⁾	2.20 ± 0.42 ²⁾
清开消炎方	46.6	5.50 ± 0.53	4.90 ± 0.32 ²⁾	4.40 ± 0.70 ²⁾	2.30 ± 0.48 ²⁾	2.10 ± 0.32 ²⁾
广藿香油	13.3	5.30 ± 0.48	5.60 ± 0.52	4.50 ± 0.53 ²⁾	2.50 ± 0.53 ²⁾	1.30 ± 0.48 ²⁾
猪去氧胆酸	33.3	5.50 ± 0.53	5.30 ± 0.48	4.20 ± 0.63 ²⁾	2.60 ± 0.52 ²⁾	1.60 ± 0.70 ²⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ (表3~6同)。

表3 清开消炎方对NO₂致大鼠慢性鼻炎模型鼻部症状的影响总分($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	症状得分				
		0周	1周	2周	3周	4周
空白	-	0.60 ± 0.52 ²⁾	0.70 ± 0.82 ²⁾	0.70 ± 0.67 ²⁾	0.50 ± 0.53 ²⁾	0.60 ± 0.70 ²⁾
模型	-	6.30 ± 0.82	7.90 ± 0.88	7.70 ± 1.42	7.70 ± 1.34	7.80 ± 1.14
鼻炎康	410	6.30 ± 0.48	6.80 ± 0.92 ¹⁾	6.40 ± 1.26 ¹⁾	6.30 ± 0.82 ¹⁾	5.90 ± 0.99 ²⁾
藿胆丸	2000	6.30 ± 0.95	6.50 ± 0.71 ²⁾	6.30 ± 1.25 ¹⁾	5.80 ± 1.32 ²⁾	5.50 ± 1.51 ²⁾
清开消炎方	46.6	6.30 ± 0.67	6.30 ± 1.70 ¹⁾	6.20 ± 1.81	6.10 ± 1.29 ¹⁾	5.80 ± 2.35 ¹⁾
广藿香油	13.3	6.80 ± 0.63	7.00 ± 0.82 ¹⁾	6.70 ± 1.16	6.40 ± 1.35 ¹⁾	5.60 ± 1.90 ²⁾
猪去氧胆酸	33.3	6.50 ± 0.53	7.00 ± 1.42	6.80 ± 1.14	6.30 ± 1.57 ¹⁾	5.90 ± 1.20 ²⁾

3.3 鼻分泌物 EOS 的计数 与空白组相比,模型组 EOS 明显增多,表明造模成功。给药后,各给药组均能降低大鼠鼻黏膜的 EOS 个数($P < 0.01$),见表 4。

表 4 清开消炎方对大鼠慢性鼻炎模型鼻分泌物 EOS 计数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	EOS/个	
		SO ₂ 造模	NO ₂ 造模
空白	-	3.2 ± 1.03 ²⁾	21.7 ± 8.76 ²⁾
模型	-	31.3 ± 11.37	64.5 ± 13.97
鼻炎康	410	11.5 ± 5.95 ²⁾	35.7 ± 8.67 ²⁾
藿胆丸	2 000	15.5 ± 8.37 ²⁾	34.2 ± 13.69 ²⁾
清开消炎方	46.6	11.8 ± 4.52 ²⁾	35.6 ± 8.07 ²⁾
广藿香油	13.3	14.1 ± 5.24 ²⁾	36.0 ± 9.74 ²⁾
猪去氧胆酸	33.3	13.8 ± 5.31 ²⁾	45.7 ± 13.52 ²⁾

表 5 清开消炎方对慢性鼻炎大鼠血中 EOS 及血清总 IgE 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	SO ₂ 造模		NO ₂ 造模	
		EOS/×10 ⁹ /L	IgE/U·mL ⁻¹	EOS/×10 ⁹ /L	IgE/U·mL ⁻¹
空白	-	0.19 ± 0.13	0.132 ± 0.041	0.08 ± 0.04	1.018 ± 0.214 ¹⁾
模型	-	0.28 ± 0.18	0.137 ± 0.031	0.20 ± 0.25	1.231 ± 0.169
鼻炎康	410	0.14 ± 0.08 ¹⁾	0.132 ± 0.018	0.08 ± 0.04	0.887 ± 0.254 ¹⁾
藿胆丸	2 000	0.15 ± 0.06 ¹⁾	0.138 ± 0.027	0.12 ± 0.08	1.106 ± 0.171
清开消炎方	46.6	0.11 ± 0.06 ¹⁾	0.108 ± 0.036	0.11 ± 0.03	1.085 ± 0.169
广藿香油	13.3	0.18 ± 0.08	0.116 ± 0.037	0.12 ± 0.05	1.028 ± 0.341
猪去氧胆酸	33.3	0.15 ± 0.05 ¹⁾	0.119 ± 0.016	0.10 ± 0.05	1.037 ± 0.218 ¹⁾

体显著减少,甚至消失——黏膜明显萎缩伴明显炎症反应,显示慢性鼻炎模型形成。各给药组均在一定程度上缓解上述症状,部分腺体增生——部分黏膜形态基本恢复正常。鼻炎康组 1 例萎缩变薄,清开消炎方组 1 例轻度变薄,另 9 例均基本正常;藿胆丸组 5 例标本黏膜变薄,其余 5 例标本黏膜厚度基本正常;广藿香油组似鼻炎康组;猪去氧胆酸组 8 例萎缩变薄,2 例均基本正常。见图 1。

与空白组黏膜相比,NO₂ 致慢性鼻炎大鼠模型组 7 例标本黏膜明显萎缩变薄,3 例轻度萎缩,症状类 SO₂ 模型组大鼠。鼻炎康组 1 例萎缩变薄,其余 9 例基本正常;清开消炎方组 2 例轻度变薄,其余 8 例基本正常;藿胆丸组 3 例变薄,其余 7 例基本正常;广藿香油组及猪去氧胆酸组均有 5 例变薄,5 例标本黏膜厚度基本正常。病理切片类似图 1,图略。

3.6 对鼻黏膜厚度的影响 与空白组相比,2 种模型组大鼠鼻黏膜厚度均有显著性差异,表明造模成功。对于 SO₂ 致慢性鼻炎大鼠,清开消炎方及其组

3.4 血液中 EOS 及血清总 IgE 的影响 表 5 结果表明:对于 SO₂ 致慢性鼻炎大鼠,给药后,鼻炎康组、藿胆丸组、清开消炎方组及猪去氧胆酸组血液中 EOS 明显下降,与模型组相比有统计学意义($P < 0.05$),同时,鼻炎康组、清开消炎方组、广藿香油组及猪去氧胆酸组血清总 IgE 有下降的趋势。而对于 NO₂ 致慢性鼻炎大鼠,给药后,给药组血液中 EOS 及血清总 IgE 均有不同程度的下降,除鼻炎康组及猪去氧胆酸组的 IgE 水平具有显著性差异($P < 0.05$)外,其余作用均不明显。

3.5 鼻黏膜形态组织学的检查^[4] 镜检结果表明:正常组无炎症反应,SO₂ 致慢性鼻炎大鼠模型组 7 例标本黏膜明显萎缩变薄,3 例轻度萎缩;黏膜表层部分纤毛脱落、减少甚至消失,局部表面见炎性渗出物附着;黏膜固有层大量淋巴细胞浸润;固有层腺

方药物对鼻黏膜有增厚作用,效果显著($P < 0.01$)。清开消炎方对 NO₂ 致慢性鼻炎大鼠鼻黏膜亦有增厚作用($P < 0.05$),见表 6。

表 6 清开消炎方对大鼠慢性鼻炎模型鼻黏膜厚度的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	鼻黏膜厚度/mm	
		SO ₂ 造模	NO ₂ 造模
空白	-	0.255 ± 0.04 ²⁾	0.297 ± 0.09 ¹⁾
模型	-	0.186 ± 0.04	0.223 ± 0.08
鼻炎康	410	0.235 ± 0.03 ²⁾	0.296 ± 0.04 ¹⁾
藿胆丸	2 000	0.212 ± 0.04	0.289 ± 0.05
清开消炎方	46.6	0.239 ± 0.04 ²⁾	0.290 ± 0.04 ¹⁾
广藿香油	13.3	0.236 ± 0.04 ²⁾	0.265 ± 0.04
猪去氧胆酸	33.3	0.220 ± 0.03 ²⁾	0.267 ± 0.05

4 讨论

目前慢性鼻炎动物模型研究尚未成熟,普遍使用的是 NO₂ 或 SO₂ 染毒和雌激素苯甲酸雌二醇肌

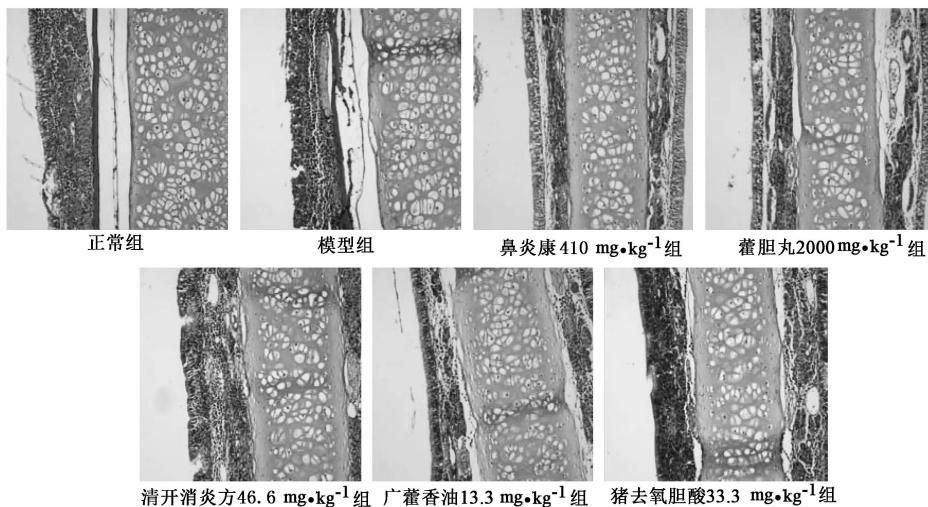


图1 各组大鼠鼻黏膜病理切片(HE, × 400)

注建立肺气虚慢性鼻炎模型。本实验采用上述2种方法建立肺气虚慢性鼻炎模型,选用鼻分泌物EOS、鼻部症状、鼻黏膜形态组织学、血液EOS、血清总IgE等5个指标进行评价。实验结果表明,对于SO₂致慢性鼻炎大鼠模型,清开消炎方作用效果明显优于其组方药物,对于NO₂致慢性鼻炎大鼠模型,则作用相当;且清开消炎方对于鼻部症状的缓解略优于藿胆丸,多数指标作用效果与藿胆丸相当,其能较好的缓解病灶处表征,但对血液中相应指标作用效果较不明显。因临床对于慢性鼻炎患者多为长期用药,推测因给药时长有限,故本实验仅对病理表征有较好的改善。另清开消炎方能显著减少鼻炎患者的服药量,有效降低藿胆丸的不良反应发生,提高患者生活品质。

另有文献报道,慢性鼻炎气虚型患者鼻腔分泌物SIgA含量高于血瘀型患者($P < 0.05$),研究认为鼻腔分泌物SIgA的检测可以作为临床慢性鼻炎中

医证型判断的一个实验室参考指标^[5],动物实验可以考虑鼻腔分泌物IgA的测定。

[致谢] 广州中医药大学第一附属医院病理科完成本实验病理组织学制片工作,广州中医药大学徐勤教授完成本实验中组织学检查工作。

[参考文献]

[1] 熊大经,李平. 肺气虚慢性鼻炎动物模型的建立[J]. 中国中西医结合耳鼻喉科杂志,1999,7(1):12.
 [2] 杨聪娴,李振华,史雪,等. 应用NO₂和雌激素建立慢性鼻炎动物模型[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2005,19(6):364.
 [3] 顾之燕. 变应性鼻炎诊断和疗效评定标准[S]. 中华耳鼻喉科杂志,1991,26(3):134.
 [4] 孔维佳. 耳鼻咽喉科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:53.
 [5] 蔡新,陈丽. 慢性鼻炎证型与SIgA间的相关性研究[J]. 中华实用中西医杂志,2009,22(19):1477.

[责任编辑 聂淑琴]