

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.20.014

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230620.1709.002\(20232-06-20\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230620.1709.002(20232-06-20))度拉糖肽对糖尿病合并轻度单纯夜间高血压
患者的血压和 EMPs 的影响*袁彬¹, 张晶^{2△}, 何胜虎², 邱炜炜¹, 黄辉¹, 冯凯¹

(1. 江阴市中医院心内科, 江苏无锡 214400; 2. 扬州大学临床医学院/

江苏省苏北人民医院心内科, 江苏扬州 225001)

[摘要] **目的** 研究度拉糖肽对糖尿病合并轻度单纯夜间高血压患者的血压和血浆内皮微粒(EMPs)的影响。**方法** 选取 2021 年 1—12 月在江阴市中医院及江苏省苏北人民医院门诊治疗的 80 例糖尿病合并轻度单纯夜间高血压患者作为研究对象。将受试者分为两组, 每组各 40 例, 度拉糖肽组皮下注射度拉糖肽(0.75 mg/周), 奥美沙坦组口服奥美沙坦酯(20 mg/d)。评价两组患者治疗前后血压情况、血浆 EMPs 水平; 随访 8 周, 观察两组不良反应发生情况。**结果** 奥美沙坦组治疗后白天、夜间血压均明显下降($P < 0.05$); 度拉糖肽组夜间血压明显下降($P < 0.05$), 白天血压亦下降但差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者夜间血压控制均达标, 夜间血压达标比例差异无统计学意义(奥美沙坦组 90.0% vs. 度拉糖肽组 82.5%, $P > 0.05$); 奥美沙坦组夜间血压下降幅度更大($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者高血压类型有明显变化, 其中勺型高血压比例均明显升高($P < 0.05$)。两组患者治疗后血浆 EMPs 水平均明显下降, 且奥美沙坦组下降幅度更大, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者均未出现明显不良反应。**结论** 度拉糖肽能明显降低糖尿病合并轻度单纯高血压患者的夜间血压, 并能减少血浆 EMPs 水平。

[关键词] 度拉糖肽; 内皮微粒; 糖尿病; 夜间血压; 高血压**[中图分类号]** R451**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)20-3115-05Effect of dulaglutide on blood pressure and endothelial microparticles in patients
with diabetes complicating mild simple nocturnal hypertension*YUAN Bin¹, ZHANG Jing^{2△}, HE Shenghu², QIU Weiwei¹, HUANG Hui¹, FENG Kai¹

(1. Department of Cardiology, Jiangyin Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuxi, Jiangsu 214400, China; Department of Cardiology, Clinical Medical College, Yangzhou University/North Jiangsu People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu 225001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of dulaglutide on the blood pressure and plasma endothelial microparticles (EMPs) level in the patients with diabetes complicating mild simple nocturnal hypertension. **Methods** Eighty patients with diabetes complicating mild simple nocturnal hypertension treated in the outpatients department of Jiangyin Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine and North Jiangsu People's Hospital were treated in Jiangyin TCM Hospital and North Jiangsu People's Hospital from January 2021 to December 2021 were selected as the study subjects and randomly divided into the two groups, 40 cases in each group. The dulaglutide group was subcutaneously injected by dulaglutide(0.75 mg/week) and the olmesartan group orally took olmesartan medoximil (20 mg/d). The blood pressure situation and plasma EMPs level before and after treatment were evaluated in the two groups. The follow up lasted for 8 weeks. The occurrence situation of adverse reactions was observed in the two groups. **Results** The nocturnal blood pressure and daytime blood pressure after treatment in the olmesartan group were decreased significantly($P < 0.05$), the nocturnal blood pressure in the dulaglutide group was significantly decreased ($P < 0.05$), the daytime blood pressure was also decreased, but the difference was not statistically significant($P > 0.05$). The nocturnal blood pressure control after treatment reached the standard in both groups, the proportion of nocturnal blood pressure reaching standard had no statistical difference between the two groups (90.0% vs. 82.5%, $P >$

* 基金项目: 江苏省扬州市科技计划项目(YZ2020103)。 作者简介: 袁彬(1981—), 副主任医师, 硕士, 主要从事心血管疾病的基础与临床

研究。 △ 通信作者, E-mail: zhangjingyjs@163.com。

0.05). The range of nocturnal blood pressure decrease in the olmesartan was greater($P<0.05$). The hypertension type after treatment in the two groups had obvious change, in which the proportion of spoon type hypertension was increased significantly($P<0.05$), the plasma EMPs level after treatment in the two groups was significantly decreased, moreover the decrease range in the olmesartan group was greater, and the differences were statistically significant($P<0.05$). No significant adverse reactions occurred in both groups. **Conclusion** Dulaglutide could significantly reduce the nocturnal blood pressure in the patients with diabetes complicating mild simple nocturnal hypertension, moreover could decrease the plasma EMPs level.

[Key words] dulaglutide; endothelial microparticles; diabetes mellitus; nocturnal blood pressure; hypertension

高血压是临床上常见的心血管疾病,有研究统计显示,我国成人高血压的患病率为 27.9%,老年高血压患者占比高达 49.0%^[1]。临床往往比较注重控制白天血压,而夜间高血压也是常见的高血压表现,比较隐匿,容易被忽视,且夜间高血压与心血管事件的相关性较高^[2]。糖尿病患者由于自主神经功能紊乱,夜间高血压发生率较高。老年患者患高血压合并糖尿病等多种慢性疾病者比例较高,需要联合多种药物治疗。内皮微粒(endothelial microparticles, EMPs)是内皮功能障碍的生物学标志,与高血压的发生、发展相关^[3]。度拉糖肽是一种新型的降糖药物,为长效胰高血糖素样肽-1 受体激动剂,有研究发现其在降血糖的同时有轻度降压及降脂作用。本研究纳入糖尿病合并夜间高血压人群,研究度拉糖肽对夜间高血压的影响,为临床治疗糖尿病合并夜间高血压提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1—12 月在江阴市中医院、江苏省苏北人民医院门诊治疗的 80 例 2 型糖尿病合并轻度单纯夜间高血压的患者作为研究对象,高血压分级均为 1 级。高血压诊断符合《中国高血压防治指南》(2018 年修订版)的诊断标准^[1],2 型糖尿病诊断符合 1999 年世界卫生组织糖尿病诊断标准,排除继发性高血压、严重肝肾功能损伤。动态血压明确有夜间高血压,夜间(22:00 至次日 6:00)平均收缩压(systolic blood pressure, SBP)≥120 mmHg、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)≥70 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),白天(6:00 至 22:00),平均 SBP<135 mmHg、平均 DBP<85 mmHg,诊室血压<160/100 mmHg。根据动态血压结果中夜间血压下降幅度,定义患者血压类型。(1)勺型:夜间血压下降 10%~20%;(2)非勺型:夜间血压下降<10%;(3)超勺型,夜间血压下降>20%;(4)反勺型:夜间血压超过白天血压。将患者分为奥美沙坦组、度拉糖肽组,每组各 40 例。本研究已通过医院伦理委员会批准(审批号 LL2018017),所有患者均知情并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

奥美沙坦组给予晨起口服奥美沙坦(第一三共制药有限公司,20 mg/7 片,批准文号:国药准字 H20060371)20 mg/次,1 次/d。度拉糖肽组给予晨起腹部皮下注射度拉糖肽(德国 Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG 公司,0.75 mg/0.5 mL,批准文号:注册证号 S20190022)0.75 mg/次,1 次/周,疗程共 8 周。

1.2.2 观察指标

(1)检测治疗前后 CD34⁺/CD42⁻ EMPs 水平:取静脉血 5 mL,离心后取去血小板血浆 50 μL,加入特异性抗体 CD42、CD31,采用流式细胞仪(美国 BD 公司)检测 EMPs。(2)监测治疗前后血压水平:随访治疗前后 24 h 动态血压水平,包括白天和夜间平均 SBP 和 DBP,比较两组患者夜间血压达标比例(夜间血压<120/70 mmHg)及两组患者治疗前后血压类型变化。(3)监测治疗前后血糖、糖化血红蛋白及血清肌酐水平。(4)不良反应:记录治疗期间的不良反应发生情况,包括头晕、恶心及肾功能情况等。

1.3 统计学处理

采用 SPSS18.0 统计学软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般临床资料比较

两组患者一般资料、EMPs 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后血压比较

两组治疗后夜间平均 SBP、DBP 均明显下降($P<0.05$);度拉糖肽组夜间血压达标率 82.5%,略低于奥美沙坦组(90.0%),但两组患者比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前两组患者中血压类型均以非勺型高血压为主,治疗后勺型高血压比例较治疗前明显升高,非勺型高血压比例明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2~4。

2.3 两组患者治疗前后血浆 EMPs 水平比较

两组患者治疗后 EMPs 水平较治疗前均明显下降($P<0.05$)。度拉糖肽组治疗后 EMPs 水平下降较奥美沙坦组更明显($P<0.01$),见表 5。

表 1 两组患者的一般资料比较

项目	度拉糖肽组(<i>n</i> =40)	奥美沙坦组(<i>n</i> =40)	<i>t</i> / <i>χ</i> ²	<i>P</i>
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	48.3±8.5	48.6±8.2	0.263	0.794
性别(<i>n</i>)				
男	25	26		
女	15	14	0.110	0.742
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	25.6±2.2	25.1±2.5	0.221	0.826
吸烟(<i>n</i>)	22	23	0.081	0.819
胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	5.3±0.7	5.4±0.7	0.268	0.790
甘油三酯($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.7±0.2	1.8±0.2	0.369	0.714
肌酐($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	78.5±15.2	77.2±14.6	0.551	0.585
尿酸($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	352.5±65.3	354.2±66.1	0.466	0.644
空腹血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	6.9±1.0	6.8±1.1	0.413	0.682
餐后血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	10.4±2.3	10.6±2.5	0.519	0.606
糖化血红蛋白($\bar{x}\pm s$,%)	6.8±1.2	6.9±1.1	0.388	0.701
口服降糖药物(<i>n</i>)	38	37	0.526	0.662
胰岛素(<i>n</i>)	22	23	0.081	0.819
糖尿病病程($\bar{x}\pm s$,年)	3.6±0.5	3.5±0.6	0.378	0.707
口服他汀(<i>n</i>)	10	9	0.143	0.736
EMPs($\bar{x}\pm s$,个/μL)	1 068.5±212.6	1 073.8±216.5	0.557	0.581

两组比较 *P* 均>0.05。

表 2 两组患者治疗前后白天血压比较($\bar{x}\pm s$,mmHg)

组别	<i>n</i>	SBP		<i>t</i>	<i>P</i>	DBP		<i>t</i>	<i>P</i>
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
度拉糖肽组	40	133.3±5.6	131.4±4.1	1.035	0.307	83.6±2.6	81.9±2.2	1.026	0.311
奥美沙坦组	40	132.8±5.3	123.6±4.2	2.782	0.018	83.3±2.9	76.2±3.6	2.253	0.030
<i>t</i>		0.121	2.452			0.116	2.016		
<i>P</i>		0.582	0.030			0.613	0.047		

表 3 两组患者治疗前后夜间血压比较($\bar{x}\pm s$,mmHg)

组别	<i>n</i>	SBP		<i>t</i>	<i>P</i>	DBP		<i>t</i>	<i>P</i>
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
度拉糖肽组	40	122.3±6.1	118.3±3.2	2.046	0.046	71.4±5.7	68.2±3.6	2.034	0.046
奥美沙坦组	40	122.9±5.8	113.7±4.1	2.546	0.015	71.9±5.9	62.1±3.2	2.391	0.021
<i>t</i>		0.158	2.069			0.121	0.798		
<i>P</i>		0.725	0.045			0.583	0.412		

表 4 两组患者治疗前后高血压类型比较[*n*(%)]

项目	度拉糖肽组(<i>n</i> =40)	奥美沙坦组(<i>n</i> =40)
勺型高血压		
治疗前	2(5.0)	3(7.5)
治疗后	26(65.0) ^a	30(75.0) ^a
非勺型高血压		
治疗前	36(90.0)	35(87.5)
治疗后	13(32.5) ^a	9(22.5) ^a

续表 4 两组患者治疗前后高血压类型比较[*n*(%)]

项目	度拉糖肽组(<i>n</i> =40)	奥美沙坦组(<i>n</i> =40)
超勺型高血压		
治疗前	0	0
治疗后	0	1(2.5)
反勺型高血压		
治疗前	2(5.0)	2(5.0)
治疗后	1(2.5)	0

^a:*P*<0.05,组内与治疗前比较。

表 5 两组患者治疗前后血浆 EMPs 水平比较 ($\bar{x}\pm s$,个/ μ L)					
组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
度拉糖肽组	40	1 073.8 $\pm$ 216.5	762.3 $\pm$ 125.6	3.368	0.007
奥美沙坦组	40	1 068.5 $\pm$ 212.6	635.4 $\pm$ 115.5	3.412	0.007
<i>t</i>		0.142	2.790		
<i>P</i>		0.837	0.016		

2.4 两组患者治疗前后血糖、肌酐和 BMI 水平比较

度拉糖肽组患者治疗前较治疗后空腹、餐后血糖及糖化血红蛋白均明显下降($P<0.05$);两组治疗前后血清肌酐水平、BMI 无明显变化($P>0.05$),见表 6。

表 6 两组患者治疗前后血糖、肌酐和 BMI 水平比较($\bar{x}\pm s$)		
项目	度拉糖肽组(<i>n</i> =40)	奥美沙坦组(<i>n</i> =40)
空腹血糖(mmol/L)		
治疗前	6.9 $\pm$ 1.0	6.8 $\pm$ 1.1
治疗后	5.8 $\pm$ 0.9 ^a	6.8 $\pm$ 0.9
餐后血糖(mmol/L)		
治疗前	10.4 $\pm$ 2.3	10.6 $\pm$ 2.5
治疗后	8.7 $\pm$ 1.0 ^a	10.5 $\pm$ 2.5
糖化血红蛋白(%)		
治疗前	6.8 $\pm$ 1.2	6.9 $\pm$ 1.1
治疗后	5.9 $\pm$ 1.1 ^a	6.9 $\pm$ 1.2
肌酐(μ mol/L)		
治疗前	78.5 $\pm$ 15.2	77.2 $\pm$ 14.6
治疗后	78.2 $\pm$ 13.6	76.3 $\pm$ 14.2
BMI(kg/m ²)		
治疗前	25.6 $\pm$ 2.2	25.1 $\pm$ 2.5
治疗后	24.6 $\pm$ 2.3	25.2 $\pm$ 2.4

^a: $P<0.05$,组内与治疗前比较。

2.5 不良反应发生情况

随访 8 周,两组患者治疗期间均未出现严重不良反应,度拉糖肽组及奥美沙坦组各出现 1 例轻微头晕不适,观察后均自行缓解;奥美沙坦组出现 3 例轻度消化道反应,经治疗后均好转。

3 讨 论

白天和夜间的血压变化受到机体昼夜节律影响,因此白天和夜间的血压往往存在差异。夜间高血压指夜间平均血压 $\geq 120/70$ mmHg,其诊断往往需要 24 h 动态血压监测,临床上主要通过服用半衰期较长的药物或调整服药时间来控制夜间高血压。夜间高血压与心脑血管疾病发生相关,研究发现夜间高血压可导致肾动脉透明变性^[4]。一项回顾性研究发现,夜间高血压可导致 ICU 患者致死率升高^[5]。单中心研究发现,夜间高血压是高龄糖尿病患者发生主要心血

管不良事件的主要参数^[6]。

EMPs 主要由内皮细胞脱落产生,反映血管内皮的损伤情况。其与血管的动脉粥样硬化、炎症反应、血栓形成等相关^[7-8]。EMPs 不能清除则会出现内皮损伤进一步加重,导致动脉粥样硬化性疾病的加重及进展。研究发现,急性心肌梗死患者循环 EMPs 水平升高,其升高程度与冠状动脉疾病的严重程度及远期预后相关^[9]。高血压疾病的发生、发展过程中往往存在内皮损伤,高血压与内皮功能受损相关^[10]。国内研究发现,EMPs 与高血压患者血压变异相关^[11]。高血压患者 EMPs 水平明显高于非高血压患者,与高血压相关的内皮损伤有关^[12],糖尿病也常常伴随严重内皮功能的损伤,研究发现糖尿病合并动脉硬化患者的 EMP 水平明显升高^[13]。

胰高血糖素样肽-1 受体激动剂以葡萄糖浓度依赖的方式刺激胰岛素分泌和抑制胰高糖素分泌,发挥降糖作用,并可抑制胃排空,抑制食欲,可有效降低血糖,并能部分恢复胰岛 β 细胞功能。研究发现,度拉糖肽能减少糖尿病患者心血管事件的风险^[14]。2 型糖尿病患者长期使用度拉糖肽能延缓肾功能进展,起到保护肾功能作用。对于糖尿病合并脂肪肝的患者,度拉糖肽能减少肝脏脂肪的分布并降低肝酶^[15]。研究也发现,度拉糖肽等减少糖尿病患者缺血性卒中风险,但和症状的严重程度不相关^[16]。国内外指南均明确指出胰高血糖素样肽-1 受体激动剂在良好控制血糖的同时还能改善患者的远期预后。

常规口服降压药物有时并没有考虑血压的昼夜节律变化,而且某些药物作用时间不能维持 24 h,因此夜间血压往往控制不佳,长期可导致心脑血管并发症,夜间高血压也是临床血压控制的难题。睡眠状态下机体血压失调是夜间高血压的主要发病机制,与神经内分泌、情绪、不良生活习惯、肥胖等因素有关,特别是神经内分泌因素包括肾素、血管紧张素、醛固酮系统地过度激活、水钠平衡失调等^[17]。临床指南均指出,度拉糖肽等可改善心血管事件的预后^[18],其可能的作用机制包括:降低体重、改善胰岛素抵抗、减少肥胖和高血糖产生的氧化应激、改善内皮功能等,而这些作用机制对高血压的控制也有明显益处。

本研究纳入糖尿病合并单纯夜间高血压(主要为血压轻度升高)患者,对比常规口服降压药物和每周皮下注射度拉糖肽对夜间血压的控制效果,发现两种方式均能减低白天和夜间血压,虽然度拉糖肽降压幅度要低于奥美沙坦,但两组患者夜间高血压患者达标率没有明显差异。高血压、糖尿病等慢性疾病患者常常需联合使用多种药物,临床经常存在漏服或服药依从性差的现象,本研究结果显示,临床上一方面可以减少患者因不同时间服用药物带来的不便和漏服风险,另一方面对于高血压合并糖尿病的患者,特别是合并轻度夜间高血压的患者,每周 1 次使用度拉糖肽

可在控制血糖的同时进一步控制夜间血压,从而减少患者使用药物的种类和数量。同时,两组患者夜间血压达标后循环 EMPs 水平亦明显下降,度拉糖肽治疗后血浆 EMPs 下降更加明显,提示度拉糖肽在良好控制夜间血压的同时能有更好地保护血管内皮功能,进而降低心脑血管不良事件的发生率。

参考文献

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会,等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. 中国心血管杂志,2019,24(1):24-56.
- [2] KARIO K. Evidence and P perspectives on the 24-hour management of hypertension: hemodynamic biomarker-initiated “anticipation medicine” for zero cardiovascular event [J]. *Prog Cardiovasc Dis*,2016,59(3):262-281.
- [3] 卢冬雨,蔡鑫. 内皮微粒和内皮功能不全与原发性高血压的研究进展[J]. 中华高血压杂志,2008,16(1):13-15.
- [4] UCHIDA H A,KITAGAWA M,WADA J. Impact of nocturnal blood pressure variability on renal arterioles[J]. *Hypertens Res*,2018,41(1):6-7.
- [5] LI J,LI R,GAO Y,et al. Nocturnal mean arterial pressure rising is associated with mortality in the intensive care unit:a retrospective cohort study[J]. *Am Heart Assoc*,2019,8(19):e012388.
- [6] FABBIAN F,TONELLI L,GIORGI A,et al. Early prognostic value of nocturnal blood pressure:a single-centre experience[J]. *Blood Press Monit*,2019,24(3):120-122.
- [7] LESLIE A H,NATALIE N B. On the origin of microparticles:from “platelet dust” to mediators of intercellular communication[J]. *Pulm Circ*,2013,3(2):329-340.
- [8] SABRINA H I,PHILIPPE G J,EMELINE M C,et al. The endothelium,a protagonist in the pathophysiology of critical illness:focus on cellular markers[J]. *Biomed Res Int*,2014,9(8):660-677.
- [9] YUJUAN Y,MIRIBANI M,NIJIATI M. Association of endothelial and red blood cell microparticles with acute myocardial infarction in Chinese:a retrospective study[J]. *Ann Palliat Med*,2020,9(4):1564-1570.
- [10] DYLAN B,RHIAN M T. Cellular biomarkers cellular biomarkers of endothelial health: microparticles, endothelial progenitor cells, and circulating endothelial cells[J]. *J Am Soc Hypertens*,2012,6(2):85-99.
- [11] 任智超,张子新,李烨,等. 原发性高血压患者血压变异性、昼夜节律与内皮微粒水平的相关性[J]. 中华高血压杂志,2015,23(11):1045-1052.
- [12] ANTONIOS L,ELENI G,BARBARA N,et al. A study of endothelial and platelet microvesicles across different hypertension phenotypes [J]. *J Hum Hypertens*,2021,9(10):1038.
- [13] JUNG K H,CHU K,LEE S T,et al. Risk of macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus:endothelial microparticle profiles[J]. *Cerebrovasc Dis*,2011,31(5):485-493.
- [14] HERTZEL C G,HELEN M C,GILLES R D,et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trials [J]. *Lancet*,2019,394(10193):121-130.
- [15] MOHAMMAD S K,SONAL K,SUNIL K M,et al. Effect of dulaglutide on liver fat in patients with type 2 diabetes and NAFLD: randomised controlled trial(D-LIFT trial)[J]. *Diabetologia*,2020,63(11):2434-2445.
- [16] HERTZEL C G,ROBERT H,HELEN M C,et al. The effect of dulaglutide on stroke:an exploratory analysis of the REWIND trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*,2020,8(2):106-114.
- [17] ANDROULAKIS E,PAPAGEORGIOU N,CHATZISTAMATIOU E,et al. Improving the detection of preclinical organ damage in newly diagnosed hypertension: nocturnal hypertension versus non-dipping pattern[J]. *J Hum Hypertens*,2015,9(11):689-695.
- [18] LESLEY J S. Dulaglutide:a review in type 2 diabetes[J]. *Drugs*,2020,80(2):197-208.

(收稿日期:2022-12-23 修回日期:2023-05-09)

(编辑:张芃捷)