

膝悦颗粒治疗慢性膝关节滑膜炎的随机、双盲、安慰剂对照并剂量探索多中心临床研究

赵新杰¹, 杜志谦¹, 吕发明², 王战朝¹, 孙实¹

1. 河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院), 河南 洛阳 471002

2. 新疆维吾尔自治区中医医院, 新疆 乌鲁木齐 830000

摘要: **目的** 评价膝悦颗粒治疗慢性膝关节滑膜炎(气虚血瘀证)的疗效和安全性。**方法** 采用随机、双盲、安慰剂对照并剂量探索多中心临床试验, 共纳入慢性膝关节滑膜炎(气虚血瘀证)患者 240 例, 低剂量组、高剂量组、安慰剂组各 80 例。低剂量组口服膝悦颗粒、膝悦颗粒模拟剂, 每次各 1 袋, 2 次/d, 高剂量组口服膝悦颗粒, 2 袋/次, 2 次/d, 安慰剂组服膝悦颗粒模拟剂, 2 袋/次, 2 次/d, 疗程 4 周。治疗后, 观察 3 组患者综合疗效、中医证候疗效、膝关节肿胀程度、膝关节疼痛程度和运动功能视觉模拟评分法(VAS)评分及关节积液深度(一径)。**结果** 治疗 4 周后, 高、低剂量组的关节肿胀消失率、疼痛程度 VAS 评分下降值、膝关节运动功能 VAS 评分下降值和关节积液(深度)下降值均显著高于安慰剂组($P < 0.05$)。高、低剂量组的综合疗效、中医证候疗效总有效率均显著高于安慰剂组($P < 0.05$)。**结论** 膝悦颗粒能显著改善气虚血瘀型慢性膝关节滑膜炎的关节肿胀和疼痛情况, 促进积液吸收, 恢复关节运动功能, 缓解中医证候, 无明显不良反应。

关键词: 膝悦颗粒; 膝关节滑膜炎; 视觉模拟评分法; 关节积液深度; 中医证候疗效

中图分类号: R914 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)01-0153-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.01.025

A randomized, double-blind, placebo-controlled and dose-explored multicenter clinical study of Xiyue Granules in treatment of chronic knee synovitis

ZHAO Xin-jie¹, DU Zhi-qian¹, LÜ Fa-ming², WANG Zhan-chao¹, SUN Shi¹

1. Luoyang Orthopedic-Traumatological Hospital of Henan Province (Henan Provincial Orthopedic Hospital), Luoyang 471002, China

2. Traditional Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of Xiyue Granules in the treatment of chronic knee synovitis (*qi* deficiency and blood stasis syndrome). **Methods** A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-controlled multicenter clinical trial was conducted in 240 patients with chronic knee synovitis (*qi* deficiency and blood stasis syndrome), there were 80 cases each in low dose group, high dose group and placebo group. The low dose group was *po* administered with Xiyue Granules and Xiyue Granules Simulator, 1 bag/time, twice daily. The high dose group was *po* administered with Xiyue Granules, 2 bags/time, twice daily, and the placebo group was *po* administered with Xiyue Granules simulator, 2 bags/time, twice daily, all patients in three groups were treated for 4 weeks. After treatment, the comprehensive efficacy, therapeutic effect of TCM Syndromes, total VAS score analysis of knee joint swelling, knee joint pain and knee movement function, and depth of joint effusion in three groups were observed. **Results** After 4 weeks of treatment, the disappearance rate of joint swelling, the decrease of VAS score of pain degree and knee joint motor function, and the decrease of joint effusion (depth) in the high and low dose groups were significantly higher than those in the placebo group ($P < 0.05$). The comprehensive curative effect and the total effective rate of TCM syndrome in the high and low dose groups were significantly higher than those in the placebo group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiyue Granules can significantly improve the joint swelling and pain of chronic knee synovitis of *qi* deficiency and blood stasis type, promote the absorption of effusion, restore joint motor function, alleviate TCM syndrome, and there is no obvious adverse reaction.

Key words: Xiyue Granules; knee synovitis; VAS; depth of joint effusion; curative effect of TCM syndrome

收稿日期: 2022-06-09

基金项目: 河南省重大科技专项(161100310500)

作者简介: 赵新杰, 男, 副研究员, 本科, 研究方向为中药新产品开发。E-mail: 2225834032@qq.com

膝悦颗粒是根据我国洛阳平乐郭氏正骨第 6 代传人、“白求恩奖章”获得者郭维淮先生的经验方“通经活利汤”开发的中药新药,由黄芪、秦艽、当归、续断、牡丹皮、柴胡、姜黄等 11 味中药组成,具有益气活血、通利关节、化湿消肿的功效,用于膝关节滑膜炎所致的膝关节肿胀、疼痛、功能受限等症[1-2]。在临床前研究中,膝悦颗粒显示出良好的抗炎、镇痛、提高免疫、活血化淤的功效,并可明显减轻关节炎大鼠滑膜充血、增生[3]。为进一步评价膝悦颗粒治疗慢性膝关节滑膜炎的临床疗效、安全性以及最佳剂量,在既往研究[4-9]的基础上,本研究进行了随机、双盲、安慰剂对照并剂量探索多中心新药 II 期临床研究。

1 临床资料

1.1 一般临床资料

选择在新疆维吾尔自治区中医医院(组长单位)、广东省第二中医院、黑龙江中医药大学附属第二医院、广西中医药大学附属瑞康医院、贵阳医学院第一附属医院、深圳市中医院、郴州市第一人民医院门诊或住院的 240 例慢性膝关节滑膜炎患者为研究对象。试验方案经各家医院伦理委员会审核通过,组长单位伦理批件号 2018XE073。

1.2 诊断标准

1.2.1 慢性膝关节滑膜炎诊断标准 参考《骨伤科学》[10]。临床上多为老年人或急性滑膜炎失治所致,常伴有膝部畸形或骨质增殖症,两腿沉重不适,膝关节伸曲困难,关节肿胀,浮髌试验阳性,被动活动膝关节无明显障碍,疼痛不剧烈,局部不红不热,无创伤,髌韧带两膝肿胀处隆起,饱满,以手诊之,该处松软,甚则有囊性感。

1.2.2 中医证候诊断标准 气虚血瘀证参考《骨伤科学》[10]和《中医诊断学》[11]有关内容制定。主症:关节肿胀、疼痛、活动不利;次症:关节积液,气短乏力,或面色少华,食少纳呆便溏;舌脉:舌质淡体胖或有瘀斑,苔薄或薄白或薄腻,脉滑或弦或涩或濡。主症必备,次症 2 项及以上结合舌脉即可诊断。

1.3 纳入标准

同意参加本临床试验并自愿签订知情同意书;临床诊断为慢性膝关节滑膜炎;X 线提示膝关节进行性病变;中医辨证为气虚血瘀证;年龄 40~65 周岁,性别不限。

1.4 排除标准

因急性滑膜炎失治、风湿、类风湿、结核、变

态反应引起的慢性膝关节滑膜炎;因关节内血肿、色素沉着绒毛结节性滑膜炎、血友病性关节炎、半月板损伤、膝部滑囊炎等其它膝关节损伤引起的膝关节疼痛、肿胀及功能障碍;合并有心、肝、肾、造血系统等重要器官和系统严重原发性疾病;丙氨酸氨基转移酶(ALT)、谷氨酸氨基转移酶(AST) > 正常值上限,肌酐(Cr) > 正常值上限;1 周内有用治疗膝关节滑膜炎的药物或疗法;必须抽取关节积液;有药物滥用史、酗酒史或精神病史;妊娠、哺乳期妇女及近期有生育计划;对本试验药已知成份过敏及过敏体质。

1.5 脱落病例标准

出现过敏反应或严重不良事件,根据医生判断应停止试验者;试验过程中,患者发生其他并发症和特殊生理变化,不宜继续接受试验者;受试者依从性差;受试者自行退出。

1.6 剔除病例标准

不符合纳入标准而被误纳入者或符合排除标准中任一项者;虽符合纳入标准而纳入后未曾用药者,或无任何复诊记录者;自行中途换药或加用非规定范围内联合用药,特别是合用对试验药物影响较大的药物,影响有效性和安全性判断者。

2 方法

2.1 试验设计

采用随机、双盲、安慰剂平行对照并剂量探索、多中心、优效临床试验。以关节肿胀消失率作为主要结局,并据之估计样本。试验设置高、低剂量组及安慰剂组,按 1:1:1 比例分配病例,每组 80 例,共计 240 例。所有病例配备相应编号的试验药物。每个试验中心分配相互衔接的连续编码药物。入选病例可为住院患者或门诊患者。试验采用中心分层随机方法。随机分配编码由统计学专业人员采用 SAS 软件在计算机上模拟产生。所有编号分段发至各试验中心,并配备相应的治疗药盒。采用两级盲法设计,第 1 级为各病例号所对应的组别(如 A 组、B 组和 C 组),第 2 级为各组所对应的处理(试验 1 组、试验 2 组和对照组)。随机编码表由统计单位建立,两级盲底分别单独密封,各一式 2 份,分别存放于组长单位及申办者处。采用 2 次揭盲的方法,试验结束,数据录入后,数据锁定,由保存盲底的工作人员进行第 1 次揭盲(即明确 A 组、B 组和 C 组),交由统计人员统计分析。统计分析结束后进行第 2 次揭盲,明确试验 1 组、试验 2 组和对

照组。

2.2 药物

膝悦颗粒由河南省洛正药业有限责任公司生产,规格4 g/袋,产品批号20180301;膝悦颗粒模拟剂由河南省洛正药业有限责任公司生产,规格4 g/袋,产品批号20180302。

2.3 治疗方法

低剂量组患者口服膝悦颗粒及膝悦颗粒模拟剂,每次各1袋,2次/d,高剂量组服膝悦颗粒,2袋/次,2次/d,安慰剂组服膝悦颗粒模拟剂,2袋/次,2次/d,疗程4周。试验过程中不得合并使用影响疗效评价的药物或疗法。

2.4 疗效评价方法

综合疗效判定标准:参考《中药新药临床研究指导原则》中膝关节炎疗效判定方法^[12]结合膝关节滑膜炎的疾病特点制定。治愈:肿胀疼痛消失,关节活动正常;好转:肿胀疼痛程度降低,关节活动功能改善;无效:肿胀疼痛程度及关节活动功能较疗前无改善或加重。

总有效率=(治愈例数+好转例数)/总例数

中医证候疗效:参考《中药新药临床研究指导原则》制定^[12],根据中医证候评分表,比较治疗后各组的中医证候疗效的差别。临床痊愈:中医临床症状消失或基本消失,证候积分 $\geq 95\%$;显效:中医临床症状明显改善,70% $\leq$ 证候积分 $< 95\%$;有效:中医临床症状有好转,30% $\leq$ 证候积分 $< 70\%$;无效:中医临床症状无明显改善,甚或加重,证候积分 $< 30\%$ 。

愈显率=(临床痊愈例数+显效例数)/总例数

总有效率=(临床痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数

2.5 观察指标

2.5.1 膝关节肿胀程度 参考《中药新药临床研究指导原则》中相关内容制定^[12]。无:无肿胀;轻度:皮肤纹理变浅,骨标志仍明显;中度:肿胀明显,皮肤纹理基本消失,骨标志不明显;重度:肿胀明显,皮肤紧,骨标志消失。比较各组各时点关节肿胀程度的消失情况。

2.5.2 膝关节疼痛程度评价 参考 WOMAC 量表关节疼痛部分^[13],采用视觉模拟评分法(VAS)评价不同情况下关节疼痛程度。膝关节运动功能评价标准:参考 WOMAC 量表关节功能评价部分^[13],采用视觉模拟评分法(VAS)对不同情况下关节运动

功能进行评价。

2.5.3 各指标检测时间 膝关节肿胀程度 双侧受累时选右侧关节。入组前、用药2周后、用药结束后各评价1次。综合疗效:用药结束后评价1次。膝关节疼痛程度、膝关节运动功能、中医证候疗效、肝肾功能:入组前、用药2周后、用药结束后各评价1次。关节积液量:采用膝关节超声检查,浮髌试验阳性者入组前、用药结束后各检查1次。生命体征、血、尿、粪常规、潜血和十二导联心电图:入组前、用药结束后各检查1次。

2.6 统计方法

分析软件:SAS 9.1.3。定量资料:服从正态分布且方差齐性时,采用方差分析,否则采用 Kruskal-Wallis 秩和检验。定性(或等级)资料:采用 χ^2 检验、精确概率或 CMH 检验等方法。若考虑到中心或其他因素的影响,本研究采用校正中心效应的 CMH 检验。

3 结果

3.1 各数据集及基线情况

各数据集见表1。全分析集(FAS)分析结果显示:入组前,3组基线资料比较,组间差异均无统计学意义。符合方案集(PPS)分析与FAS分析结论一致(未入PPS病例,下同)。

3.2 综合疗效分析

FAS 分析结果显示:治疗4周后,高、低剂量组和安慰剂组的综合疗效治愈分别为21、19、4例,综合疗效总有效率分别为88.46%、85.53%、68.42%,综合疗效总有效率组间比较,高、低剂量组均显著高于安慰剂组($P < 0.05$),见表2。PPS分析与FAS分析结论一致。

3.3 中医证候疗效分析

FAS 分析结果显示:治疗4周后,高、低剂量组和安慰剂组的中医证候疗效愈分别为18、17、1例,中医证候疗效总有效率分别为75.64%、72.37%、42.11%,中医证候疗总有效率组间两两比较,高、低剂量组均显著高于安慰剂组($P < 0.05$),见表3。PPS分析与FAS分析结论一致。

3.4 膝关节肿胀程度分析

FAS 分析结果显示:治疗4周后,高、低剂量组和安慰剂组的关节肿胀消失率分别为39.74%(31例)、43.42%(33例)和18.42%(14例),组间两两比较,高、低剂量组均显著高于安慰剂组($P < 0.05$)。PPS分析与FAS分析结论一致。

3.5 膝关节疼痛程度 VAS 评分分析

FAS 分析结果显示：治疗 4 周后分别下降 87.859 ± 65.465 、 94.000 ± 64.292 、 49.750 ± 55.821 ；膝关节疼痛程度 VAS 评分下降值组间两两比较，高、低剂量组均显著高于安慰剂组 ($P < 0.05$)，见表 4。PPS 分析与 FAS 分析结论一致。

3.6 膝关节运动功能 VAS 评分分析

FAS 分析结果显示：治疗 4 周后，高、低剂量组和安慰剂组的膝关节运动功能 VAS 评分分别较入组前下降 256.295 ± 185.993 、 298.803 ± 190.731 、 157.632 ± 186.369 ；膝关节运动功能 VAS 评分下降值组间两

两比较，高、低剂量组均显著高于安慰剂组 ($P < 0.05$)，见表 5。PPS 分析与 FAS 分析结论一致。

3.7 关节积液深度（一径）分析

FAS 分析结果显示：治疗 4 周后，高、低剂量组的关节积液深度分别较入组前下降 11.088 ± 16.688 、 10.427 ± 20.196 ，安慰剂组较入组前略有升高。关节积液深度下降值组间两两比较，高、低剂量组均显著高于安慰剂组 ($P < 0.05$)，见表 6。PPS 分析与 FAS 分析结论一致。

3.8 安全性评价结果

试验过程中，3 组共发生 23 例 25 件不良事件。

表 1 各分析数据集病例情况

Table 1 Case situation of each analysis dataset

组别	PPS/例	FAS/例	安全性分析集 (SS) /例
高剂量	66	78	80
低剂量	62	76	80
安慰剂	66	76	80
合计	194	230	240

表 2 按中心分层校正的综合疗效分析 (FAS 数据集分析)

Table 2 Comprehensive efficacy analysis adjusted by center stratification (FAS analysis)

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
高剂量	78	21	48	9	88.46 [▲]
低剂量	76	19	46	11	85.53 [▲]
安慰剂	76	4	48	24	68.42

与安慰剂组比较：[▲] $P < 0.05$

[▲] $P < 0.05$ vs placebo group

表 3 按中心分层校正的中医证候疗效分析 (FAS 数据集分析)

Table 3 Analysis on therapeutic effect of TCM Syndromes adjusted by center stratification (FAS analysis)

组别	n/例	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	愈显率/%	总有效率/%
高剂量	78	18	9	32	19	34.62 [▲]	75.64 [▲]
低剂量	76	17	14	24	21	40.79 [▲]	72.37 [▲]
安慰剂	76	1	7	24	44	10.53	42.11

与安慰剂组比较：[▲] $P < 0.05$

[▲] $P < 0.05$ vs placebo group

表 4 膝关节疼痛程度 VAS 总分分析 (FAS 数据集分析)

Table 4 Total VAS score analysis on knee joint pain (FAS analysis)

组别	n/例	治疗前评分	治疗后评分	治疗前后评分差值
高剂量	78	189.154 ± 47.62	$101.295 \pm 66.769^{\Delta}$	$87.859 \pm 65.465^{\Delta}$
低剂量	76	183.553 ± 53.214	$89.553 \pm 67.799^{\Delta}$	$94.000 \pm 64.292^{\Delta}$
安慰剂	76	175.276 ± 48.089	125.526 ± 57.074	49.750 ± 55.821

与安慰剂组比较：[▲] $P < 0.05$

[▲] $P < 0.05$ vs placebo group

表5 膝关节运动功能 VAS 总分分析 (FAS 数据集分析)

Table 5 Total VAS score analysis of knee movement function (FAS analysis)

组别	n/例	治疗前评分	治疗后评分	治疗前后评分差值
高剂量	78	587.526±198.967	331.231±240.650	256.295±185.993 [▲]
低剂量	76	601.447±216.354	302.645±230.094	298.803±190.731 [▲]
安慰剂	76	564.395±205.393	406.763±199.158	157.632±186.369

与安慰剂组比较: [▲]P<0.05[▲]P<0.05 vs placebo group

表6 关节积液深度分析 (FAS 数据集分析)

Table 6 Analysis of depth of joint effusion (FAS analysis)

组别	n/例	治疗前积液深度/mm	治疗后积液深度/mm	治疗前后积液深度差值/mm
高剂量	48	18.842±14.250	7.754±10.843	11.088±16.688 [▲]
低剂量	44	19.245±15.202	8.818±14.109	10.427±20.196 [▲]
安慰剂	22	14.240±13.400	14.512±17.261	-0.271±17.356

与安慰剂组比较: [▲]P<0.05[▲]P<0.05 vs placebo group

高剂量组共发生 7 例 9 件不良事件, 6 例 8 件为不良反应。不良反应主要表现为肝功能异常 (4 例 4 件)、恶心 (2 例 2 件) 和腹泻 (2 例 2 件)。低剂量组共发生 11 例 11 件不良事件, 9 例 9 件为不良反应。不良反应主要表现为肝功能异常 (5 例 5 件)、恶心和/或呕吐 (2 例 2 件)、尿糖升高 (1 例 1 件) 和腰酸腿痛 (1 例 1 件)。

安慰剂组共发生 5 例 5 件不良事件, 2 例 2 件为不良反应。不良反应主要表现为肝功能异常 (1 例 1 件) 和恶心 (1 例 1 件)。3 组不良事件发生率和不良反应发生率比较, 组间差异均无统计学意义。除失访病例外, 所有不良事件均得以好转或消失。

4 讨论

膝关节慢性滑膜炎是临床上的常见病、多发病, 具有病程长、缠绵难愈、易复发等特点, 以膝关节肿胀、疼痛、积液、功能受限等为主要症状。慢性滑膜炎在类风湿性关节炎 (RA)、骨关节炎 (OA) 等疾病中更为常见。在骨关节炎性滑膜炎即退行性滑膜炎中, 损伤的软骨病变后引发滑膜炎, 滑膜过度增生, 加剧软骨破坏^[14]。目前 OA 已被认为是一种包括滑膜组织在内的关节疾病, 软骨、骨和滑膜之间通过释放可溶性介质进行相互作用, OA 的早期到晚期, 均伴有滑膜炎的发生与发展, 关节腔镜和组织学检查表明滑膜是 OA 中发生炎症反应的主要部位^[15]。

中国传统医学认为该病属“痹症”“鹤膝风”等症的范畴, 其病机为跌仆劳损、风寒湿热内侵, 致

经络闭阻, 气血运行不畅而成瘀, 水湿停聚, 瘀湿凝聚关节而成疾^[16]。目前市场上专门治疗慢性滑膜炎的中成药为数不多。郭维淮主任医师在继承平乐郭氏正骨学术思想和技术基础上, 经过多年的临床实践, 形成了用于治疗膝关节滑膜炎的经验方, 在此基础上进一步研制开发了新药膝悦颗粒。

慢性膝关节滑膜炎不属于急、危、重病, 而安慰剂对照是证实新药或新疗法的最基本方法, 为可靠、客观的评价药物的有效性和安全性, 本试验选择安慰剂为对照药。试验表明, 膝悦颗粒能明显改善慢性膝关节滑膜炎的肿胀、疼痛、积液、功能受限症状, 高、低剂量组的疗效均显著高于安慰剂, 且安全性较好, 故推荐Ⅲ期选择低剂量组用药方法进一步评价膝悦颗粒治疗慢性膝关节滑膜炎的有效性和安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 杜志谦, 夏华玲, 袁秀荣, 等. 膝悦颗粒的定性定量方法 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(8): 58-60.
- [2] 夏华玲, 杜志谦. 膝悦颗粒提取及纯化工艺优选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(21): 9-12.
- [3] 夏华玲, 杜志谦, 袁秀荣. 膝悦颗粒治疗大鼠佐剂性关节炎的实验研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(4): 376-378.
- [4] 王战朝, 杜志谦, 闫永昌, 等. 通经活利汤治疗膝关节滑膜炎的临床研究 [J]. 中医正骨, 2012, 24(4): 26-29.
- [5] 吴一梦, 刘又文, 高书图, 等. 刘又文治疗髌关节滑膜炎经验 [J]. 中医临床研究, 2015, 7(35): 94.

- [6] 刘斌, 郭艳幸, 郭珈宜, 等. 通经活利汤联合展筋酞治疗慢性膝关节滑膜炎临床观察 [J]. 风湿病与关节炎, 2015, 4(9): 17-19.
- [7] 吴一梦. 通经活利汤治疗湿热阻络型髋关节单纯性滑膜炎的临床观察 [D]. 郑州: 河南中医学院, 2015.
- [8] 段小波. 通经活利汤对小鼠气囊滑膜炎模型细胞因子 TNF 及 IL-12 的影响 [D]. 郑州: 河南中医学院, 2014.
- [9] 段小波, 高书图, 刘又文, 等. 通经活利汤配合皮肤牵引治疗小儿髋关节滑膜炎 53 例 [J]. 中国民族民间医药, 2014, 23(4): 65.
- [10] 施杞, 王和鸣. 骨伤科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001.
- [11] 张家锡. 中医诊断学 [M]. 成都: 四川科学技术出版社, 2007.
- [12] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 349-353.
- [13] Bellamy N, Buchanan W W, Goldsmith C H, *et al.* Validation study of WOMAC: A health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee [J]. *J Rheumatol*, 1988, 15(12): 1833-1840.
- [14] 黄志, 郭卫兵, 王小虎, 等. 早期骨关节炎中慢性滑膜炎的发生机制研究进展 [J]. 实用骨科杂志, 2016, 22(5): 428-431.
- [15] Zheng W H, Zhang H, Jin Y L, *et al.* Butein inhibits IL-1 β -induced inflammatory response in human osteoarthritis chondrocytes and slows the progression of osteoarthritis in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 42: 1-10.
- [16] 张潇斌, 马玉宁, 颜晓, 等. 基于数据挖掘探讨中药热熨治疗膝骨关节炎用药规律及其毒性中药的应用 [J]. 中草药, 2022, 53(5): 1483-1493.

[责任编辑 金玉洁]