

注射用血栓通(冻干)对糖尿病大鼠海马损伤保护作用的研究

张明杰¹, 王金鑫², 袁庆², 郭虹², 胡利民², 王少峡^{1*}

1. 天津中医药大学 中西医结合学院, 天津 301600

2. 天津中医药大学 中医药研究院, 省部共建组分中药国家重点实验室, 天津 301600

摘要: 目的 研究注射用血栓通(冻干)(XST)减轻糖尿病大鼠海马神经损伤的作用。方法 ip链脲佐菌素(STZ)制备糖尿病大鼠模型, 随机分为模型组和XST(50 mg/kg)组, 每组10只, 另随机取10只SD大鼠为对照组。ip给药, 每天给药1次, 于屏障环境中连续给药60 d, 对照组和模型组大鼠ip等量生理盐水。常规HE染色观察大鼠海马CA1区细胞的形态; 采用实时荧光定量PCR(qRT-PCR)技术对海马Bax、Bcl-2、Bcl-xl、脑源性神经营养因子(BDNF)、胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)、神经突触素(Syn) mRNA水平进行检测; 采用Western blotting法对3种紧密连接蛋白——海马闭锁小带蛋白1(ZO-1)、咬合蛋白(Occludin)、封闭蛋白5(Claudin-5)和BDNF蛋白表达水平进行检测。结果 与模型组比较, XST减轻糖尿病引起的海马神经细胞形态改变, 显著增加细胞数目($P < 0.05$); 显著升高抑凋亡基因Bcl-2、Bcl-xl mRNA的表达, 降低促凋亡基因Bax mRNA的表达($P < 0.05$); XST组3种紧密连接蛋白的表达量均不同程度的升高, 其中Occludin、Claudin-5差异有统计学意义($P < 0.05$ 、 0.01); XST组GDNF、BDNF mRNA表达、BDNF蛋白表达均显著升高($P < 0.05$)。结论 XST可以减轻糖尿病大鼠海马神经损伤, 其机制可能与提高紧密连接蛋白及神经营养因子表达有关。

关键词: 糖尿病; 注射用血栓通(冻干); 神经损伤; 海马; 紧密连接蛋白; 神经营养因子

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)10-2155-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.10.017

Protective effects of Xueshuantong Injection on hippocampus injury in diabetic rats

ZHANG Mingjie¹, WANG Jinxin², YUAN Qing², GUO Hong², HU Limin², WANG Shaoxia¹

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, College of Integrated Chinese and Western medicine, Tianjin 301600, China

2. The Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, the Academy of Traditional Chinese Medicine, and the state key laboratory of component traditional Chinese medicine, Tianjin 301600, China

Abstract: **Objective** To study the protective effect of Xueshuantong Injection (XST) on hippocampus nerve injury in diabetic rats. **Methods** Streptozotocin (STZ) was used to prepare diabetic rat models. Diabetic rat models were randomly divided into model group and XST (50 mg/kg) group. Another 10 SD rats were randomly selected as control group. XST was ip administration, once a day, in the barrier environment for 60 days. Rats in control group and model group were given the same amount of normal saline. Hematoxylin-eosin staining was used to observe the morphology of CA1 cells in the hippocampus of rats. Western blotting and qRT-PCR were used to detect the expression of apoptosis-related genes, tight-junction proteins and neurotrophic factors. **Results** Compared with model group, XST reduced the morphological changes of hippocampal nerve cells induced by diabetes mellitus and significantly increased the cell number ($P < 0.05$). The expression of anti-apoptotic genes Bcl-2 and Bcl-XL mRNA was significantly increased, and the expression of pro-apoptotic gene Bax mRNA was decreased ($P < 0.05$). The expression levels of Occludin and Claudin-5 in XST group increased to varying degrees, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$, 0.01). The mRNA expression of GDNF, BDNF and BDNF protein in XST group were significantly increased ($P < 0.05$).

收稿日期: 2021-04-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81573644); “十三五”期间天津市高等学校“创新团队培养计划”(TD13-5050); 天津市2019年“131创新团队”项目

第一作者: 张明杰(1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向中药药理学。Tel: 18222630539 E-mail: 1935086018@qq.com

*通信作者: 王少峡 E-mail: wangshaoxia1@163.com

Conclusion XST could reduce the injury of hippocampus nerve in diabetic rats, and its mechanism may be related to the increased expression of tight junction protein and neurotrophic factor.

Key words: diabetes; Xueshuantong Injection; nerve injury; hippocampus; tight junction protein; neurotrophic factor

糖尿病是一种终身代谢性疾病,随着近年来人民生活水平的提高,其发病率也随之提高。糖尿病是由于胰岛素分泌缺陷或胰岛素作用障碍引起的慢性代谢性疾病,会诱发微血管及大血管受损,引起多种并发症^[1]。其中由糖尿病诱发中枢神经系统病变的患者会出现记忆及学习功能的下降,甚至会发生痴呆^[2]。糖尿病引起的中枢神经损伤发病机制复杂,目前普遍认为是由于长期处于高血糖和血糖波动状态下,出现的氧化应激、内质网应激和炎症反应等多因素诱导海马神经元凋亡,从而导致疾病的发生^[2],其中海马区神经细胞的损伤可能是发病的中心环节,因此以海马区为靶点的治疗方案和思路成了科学界关注的热点^[2]。

注射用血栓通(冻干)(XST)的主要成分是三七总皂苷^[3],具有活血祛瘀、扩张血管、改善血液循环的作用,在临床上应用广泛,主要用于抗脑缺血、抗血栓及糖尿病视网膜病变的治疗^[4-6]。但其对糖尿病引起的中枢神经损伤的影响鲜有报道,本课题组研究其对糖尿病模型大鼠海马神经损伤的影响,以期为后继的临床应用提供参考。

1 材料

1.1 实验动物

成年健康SD大鼠,30只,雄性,体质量250~270 g,购自北京维通利华有限公司,实验动物生产许可证号SCXK(京)2017-0011。

1.2 主要试剂

XST(批号Z200025652,广西梧州制药集团股份有限公司,规格150 mg/瓶);HE染色试剂盒、微量RNA提取试剂盒(北京索莱宝公司);逆转录试剂盒、PCR mix、10%聚丙烯酰胺预制胶(Life公司);

Bax、Bcl-2、Bcl-xl、脑源性神经营养因子(BDNF)、胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)、神经突触素(Syn) PCR引物由上海生工合成,引物序列见表1。闭锁小带蛋白1(zonula occludens 1, ZO-1, ab59720)、咬合蛋白(Occludin, ab167161)、封闭蛋白5(Claudin-5, ab53765)、BDNF(ab108319)、 β -actin(ab8227)抗体,均购于abcam公司。

2 方法

2.1 糖尿病模型的制备及动物分组给药

大鼠禁食12 h后称体质量,ip链脲佐菌素(STZ, 60 mg/kg)造模,1周后尾尖取血,检测血糖,血糖 ≥ 18 mmol/L即可认定糖尿病模型建模成功^[7],随机分为模型组和XST(50 mg/kg,剂量为临床最高用量的等效剂量,根据预试验结果确定)组,每组10只,另随机取10只SD大鼠为对照组。ip给药,每天给药1次,于屏障环境中连续给药60 d,对照组和模型组大鼠ip等量生理盐水。

2.2 海马HE染色

10%水合氯醛ip麻醉大鼠,4%多聚甲醛溶液心脏灌注,取脑,固定,石蜡包埋。选择有海马部位的脑冠状面石蜡切片,切制厚度3 μ m的切片。常规HE染色^[8],于普通光学显微镜下观察海马CA1区的细胞形态,进行神经细胞计数。

2.3 实时荧光定量PCR(qRT-PCR)技术对海马Bax、Bcl-2、Bcl-xl、BDNF、GDNF、Syn mRNA水平的检测

10%水合氯醛ip麻醉大鼠,生理盐水心脏灌注,迅速剥离海马组织后放入液氮罐中速冻,-80 $^{\circ}$ C冰箱保存。Trizol试剂提取海马组织总RNA;按反转录试剂盒说明书,将总RNA(0.2 μ g)反转录为

表1 引物序列

Table 1 Primer sequences

基因	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')
β -actin	GTAAAGACCTCTATGCCAACA	GGACTCATCGTACTCCTGCT
Bax	CCAAGAAGCTGAGCGAGTGTCTC	AGTTGCCATCAGCAAACATGTCA
Bcl-2	GGAGCGTCAACAGGGAGATG	GATGCCGGTTCAGGTACTCAG
Bcl-xl	TGACCACCTAGAGCCTTG	GAACACACAGCCACAG
BDNF	CCA TAA GGA CGC GGA CTT G	GAC ATG TTT GCG GCA TCC A
GDNF	TATCCTGACCAGTTTGATGA	TCTAAA AACGACAGGTCGTC
Syn	CCCTACATTCACCCACTTCTCC	TTATCTCTCTCTGCCCCGTTTC

cDNA; 以 cDNA 为模板, qRT-PCR 法检测 Bax、Bcl-2、Bcl-xl、BDNF、GDNF mRNA 的表达。2^{-ΔΔCt} 法处理数据^[9]。

2.4 Western blotting 检测海马 ZO-1、Occludin、Claudin-5、BDNF 蛋白表达水平

取-80℃冻存的海马组织,加入100 μL动物组织蛋白提取液研磨充分后,离心取上清液。蛋白质聚丙烯酰胺凝胶电泳后,转移至PVDF膜,再用5%脱脂牛奶室温摇动封闭2 h,之后加入ZO-1、Occludin、Claudin-5、BDNF抗体(1:1 000)在4℃摇床温和摇晃过夜;TBST液清洗,加入二抗(1:10 000),于室温孵育1 h;TBST液清洗5次,最后进行显影和定影,测定蛋白的表达水平^[8]。

2.5 统计学处理

所有数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用SPSS 19.0软件进行数据处理,多组数据间差异用单因素方差分析,单独两组数据间比较,方差齐用LSD检验,方差不齐用Dunnett's T3检验。

3 结果

3.1 XST对糖尿病大鼠海马组织形态的影响

HE染色结果表明,对照组脑组织切片中可见海马CA1区神经细胞数目多、外形规则,细胞呈圆形或椭圆形,染色较淡,染色质均匀,核膜边界清晰,核仁圆且明显。模型组组织切片中可见海马CA1区神经细胞数量减少、排列紊乱、稀疏,细胞周围间隙增大,细胞内出现空腔,细胞间质成分颗粒状多见。XST组可见海马CA1区神经细胞外形基本接近正常。与对照组比较,模型组神经细胞数目显著降低($P < 0.05$);与模型组比较,XST组神经细胞数目显著增加($P < 0.05$)。见图1。

3.2 XST对糖尿病大鼠海马组织中凋亡相关基因表达的影响

结果如图2所示,与对照组比较,模型组抑凋亡相关基因Bcl-2和Bcl-xl mRNA的表达显著降低($P < 0.01$),而促凋亡基因Bax mRNA的表达显著升高($P < 0.01$)。经过XST治疗后,与模型组比较,Bcl-2和Bcl-xl mRNA表达显著增加($P < 0.01$),而Bax mRNA表达显著降低($P < 0.01$)。

3.3 XST对糖尿病大鼠海马组织中紧密连接蛋白表达的影响

Western blotting检测结果表明,与对照组比较,模型组大鼠海马组织中ZO-1、Occludin、Claudin-5 3种紧密连接蛋白的表达量均显著降低($P < 0.05$ 、0.01);与模型组比较,XST组3种紧密连接蛋白的

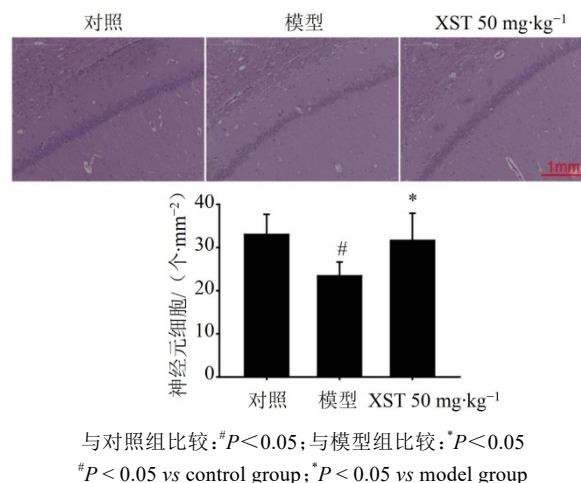


图1 XST对糖尿病大鼠海马组织形态的影响($\bar{x} \pm s, n=5$)
 Fig. 1 Effect of XST on neuron injury induced by diabetes in rats ($\bar{x} \pm s, n=5$)

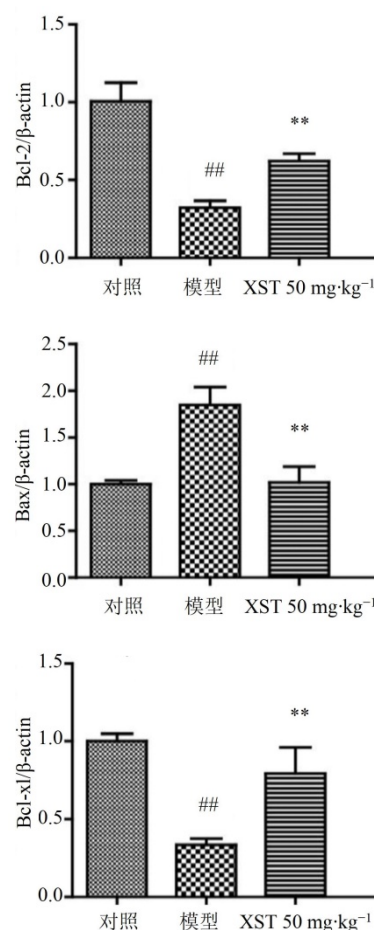


图2 XST对糖尿病大鼠海马组织中凋亡相关基因表达的影响($\bar{x} \pm s, n=5$)

Fig. 2 Effect of XST on expression of apoptosis-related genes in brain of diabetic rats ($\bar{x} \pm s, n=5$)
 表达量均不同程度的升高,其中Occludin、Claudin-5 差异有统计学意义($P < 0.05$ 、0.01)。见图3。

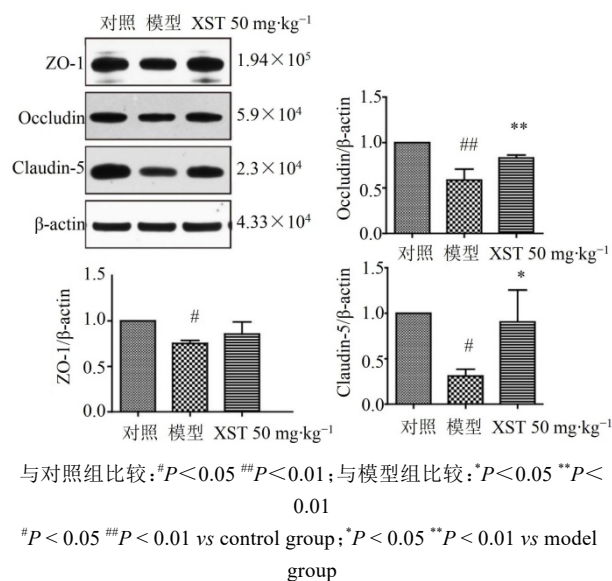


图3 XST对糖尿病大鼠海马组织中紧密连接蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s, n=5$)

Fig. 3 Effect of XST on expression of tight junction protein in brain of diabetic rats

3.4 XST对糖尿病大鼠海马组织中神经营养因子表达的影响

如图4所示,与对照组比较,模型组大鼠海马组织中神经营养因子GDNF、BDNF和Syn mRNA表达、BDNF蛋白表达均显著降低($P < 0.05, 0.01$);与模型组比较,XST组GDNF、BDNF mRNA表达、BDNF蛋白表达均显著升高($P < 0.05$)。

4 讨论

长期的高糖会损害各种器官和组织,中枢神经

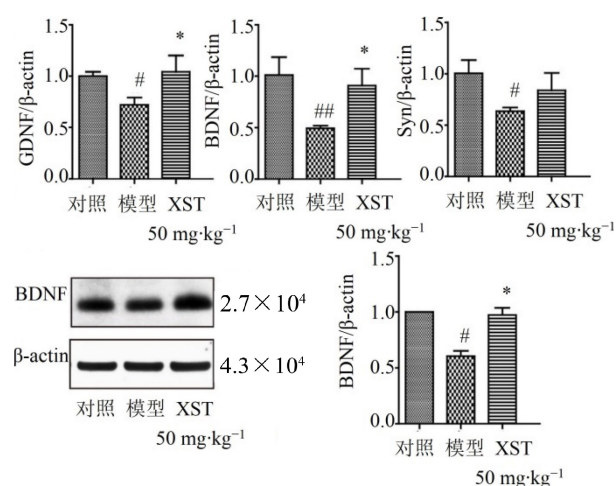


图4 XST对糖尿病大鼠海马组织中神经营养因子表达的影响($\bar{x} \pm s, n=5$)

Fig. 4 Effect of XST on expression of neurotrophin in brain of diabetic rats ($\bar{x} \pm s, n=5$)

系统损害也是其中之一,主要表现为认知障碍、学习及记忆能力减退。其发病机制尚不清楚,研究发现可能与糖代谢紊乱、炎症反应和氧化应激有关^[10]。海马组织是人类和动物记忆及学习的关键脑区^[11]。本实验中,HE染色表明糖尿病大鼠海马神经细胞数量减少,结构紊乱,抑凋亡基因较对照组表达显著降低,而促凋亡基因较对照组表达显著升高;XST治疗后,神经细胞与正常大鼠神经细胞的形态基本接近。

糖尿病所带来的炎症和氧化应激会导致血脑屏障的破坏^[12],紧密连接是血脑屏障结构的基础,紧密连接蛋白在相邻细胞间形成紧密接触,对维持血脑屏障的稳定性起关键作用^[13-14]。紧密连接蛋白表达的减少会影响血脑屏障的正常功能,从而破坏了血脑屏障的完整性^[15-16]。研究显示^[17-18],与对照组大鼠比较,糖尿病大鼠的紧密连接蛋白Occludin、Zo-1、Claudin-5蛋白表达显著减低,与本实验结果一致。XST组3种紧密连接蛋白的表达量较模型组均不同程度的升高,其中Occludin、Claudin-5差异有统计学意义。

神经营养因子BDNF对神经元的发育和存活起着重要的作用,已有证据证明BDNF有助于神经系统的发育,对神经细胞的损伤有着重要的保护作用^[19]。GDNF是一种功能强大的神经营养因子,与细胞的凋亡也有着密切的关系,且在糖尿病早期阶段保护视网膜细胞,使其免受神经退化,还能间接诱导胰岛素分泌。Syn作为突触前终末的特异性蛋白标记物,与大脑中突触的特异性和学习记忆能力有着密切的关系^[20]。已有研究表明^[21],糖尿病模型大鼠海马中的BDNF、GDNF、Syn表达明显低于正常大鼠。缺血再灌注损伤的小鼠在应用XST之后,神经营养因子的表达明显提高,起到了保护神经系统的作用^[22]。本实验结果也显示,XST升高糖尿病大鼠神经营养因子的表达量。

本研究结果表明,XST可以改善STZ诱导糖尿病大鼠模型的海马组织的细胞形态,其机制可能与提高紧密连接蛋白及神经营养因子表达有关,为阐明XST神经保护作用机制,拓展临床适应症提供了实验依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 黄壮壮,刘峰,丁腾,等. 糖尿病并发症的发病机制及其药物治疗研究进展[J]. 西北药学杂志, 2019, 34(6): 848-851.

- Huang Z Z, Liu F, Ding T, et al. Research progress on pathogenesis of diabetic complications and drug therapy [J]. Northwest Pharm J, 2019, 34(6): 848-851.
- [2] Bukhari S A, Naqvi S A, Nagra S A, et al. Assessing of oxidative stress related parameters in diabetes mellitus type 2: cause excessive damaging to DNA and enhanced homocysteine in diabetic patients [J]. Pak J Pharm Sci, 2015, 28(2): 483-491.
- [3] 莫庆优, 陆祖娥. 三七的临床应用效果及药理分析 [J]. 全科口腔医学电子杂志, 2018, 5(21): 110-111.
- Mo Q E, Lu Z E. Clinical application and pharmacological analysis of *Panax Notoginseng* [J]. Elect J Gen Stomatol, 2018, 5(21): 110-111.
- [4] 吴沂旎, 吴雪梅, 韩治华, 等. 复方血栓通胶囊联合前列地尔治疗糖尿病视网膜病变及其对血清活性多肽和SPARC表达的影响 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(3): 587-593.
- Wu Y N, Wu X M, Han Z H, et al. Effect of Compound Xueshuantong Capsules combined with alprostanil on serum Apelin and SPARC expression in diabetic retinopathy [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(3): 587-593.
- [5] 唐静. 复方血栓通辅助治疗糖尿病视网膜病变疗效观察 [J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(9): 1121-1122.
- Tang J. Curative effect of Compound Xueshuantong on diabetic retinopathy [J]. J Pract Tradit Chin Med, 2019, 35(9): 1121-1122.
- [6] 王富江, 李芮琳, 贾壮壮, 等. 注射用丹参多酚酸和血栓通注射液联合应用对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑组织星形胶质细胞和小胶质细胞的影响及作用机制研究 [J]. 中草药, 2017, 48(19): 4029-4036.
- Wang F J, Li R L, Jia Z Z, et al. Effect and mechanism of Salvianolate Lyophilized Injection combined with Xueshuantong Injection on expression of astrocytes and microglia on focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 48(19): 4029-4036.
- [7] 陆少君, 曾伟斌, 臧林泉. 2型糖尿病大鼠模型制备实验研究 [J]. 广东药科大学学报, 2017, 33(5): 624-628.
- Lu S J, Zeng W B, Zang L Q. Experimental study on the preparation of type 2 diabetic rats [J]. J Guangdong Pharm Univ, 2017, 33(5): 624-628.
- [8] 庞赓, 李沙, 唐新月, 等. 推拿疗法对骨骼肌纤维化大鼠MMP-1和TIMP-1表达的影响 [J]. 天津中医药大学学报, 2020, 39(2): 209-214.
- Pang Q, Li S, Tang X Y, et al. Effect of massage therapy on the expression of MMP-1 and TIMP-1 in rats with skeletal muscle fibrosis [J]. J Tianjin Coll Tradit Chin Med, 2020, 39(2): 209-214.
- [9] Bukhari S A, Naqvi S A, Nagra S A, et al. Assessing of oxidative stress related parameters in diabetes mellitus type 2: cause excessive damaging to DNA and enhanced homocysteine in diabetic patients [J]. Pak J Pharm Sci, 2015, 28(2): 483-491.
- [10] 金贾强, 李焱, 刘小粉, 等. 硫化氢对糖尿病大鼠空间学习记忆和海马组织氧化应激的影响 [J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(4): 447-451.
- Jin J Q, Li Y, Liu X F, et al. Effects of hydrogen sulfide on spatial learning and memory and oxidative stress in hippocampus tissue of diabetic rat [J]. Acta Acad Med Bengbu, 2020, 45(4): 447-451.
- [11] 李丹丹, 马芮, 王少朋, 等. 早期母子分离对大鼠成年后认知功能及海马区神经型一氧化氮合酶表达的影响 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2018, 44(11): 662-667.
- Li D D, Ma R, Wang S P, et al. Early maternal separation induces cognitive deficits in adult rats via the dysregulation of hippocampal neuronal nitric oxide synthase expression [J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2018, 44(11): 662-667.
- [12] Brook E, Mamo J, Wong R, et al. Blood-brain barrier disturbances in diabetes-associated dementia: Therapeutic potential for cannabinoids [J]. Pharmacol Res, 2019, 141: 291-297.
- [13] 郭秀丽, 王传宝, 郭蕾. 实验性自身免疫性脑脊髓炎大鼠紧密连接蛋白表达的变化研究 [J]. 中华神经医学杂志, 2018, 17(8): 772-777.
- Guo X L, Wang C B, Guo L. Effect of GFAP and MMP9 expressions on tight junction proteins in experimental autoimmune encephalomyelitis rats [J]. Chin J Neuromed, 2018, 17(8): 772-777.
- [14] 郭慕真, 朱晨笛, 蔡倩, 等. PKC α/β 通过调控紧密连接蛋白参与百草枯致脑微血管内皮细胞的通透性异常 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2018, 36(12): 881-889.
- Guo M Z, Zhu C D, Cai Q, et al. The regulation of tight junction protein via PKC α/β for abnormal permeability of brain microvascular endothelial cells exposed to paraquat [J]. Chin J Ind Hyg Occup Dis, 2018, 36(12): 881-889.
- [15] Bogush M, Heldt N A, Persidsky Y. Blood brain barrier injury in diabetes: Unrecognized effects on brain and cognition [J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2017, 12(4): 593-601.
- [16] Sun Z Y, Wang F J, Guo H, et al. Shuxuetong injection protects cerebral microvascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation reperfusion [J]. Neural Regen Res, 2019, 14(5): 783-793.
- [17] 王木兰, 陈姣姣, 郁晨, 等. Zucker糖尿病肥胖大鼠脑血管病变特点和发病机制研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(10): 47-53.
- Wang M L, Chen J J, Yu C, et al. Study of the

- characteristics and pathogenesis of cerebrovascular lesions in Zucker diabetic fatty rats [J]. *Chin J Comp Med*, 2019, 29(10): 47-53.
- [18] 袁有才, 张效科, 问莉娜, 等. 新葛根芩连汤对糖尿病脑病大鼠血脑屏障通透性及 occludin/Claudins-5 蛋白表达的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(9): 2108-2111.
- Yuan Y C, Zhang X K, Wen L N, et al. Effects of modified gegenqinlian decoction on blood-brain barrier permeability and expression of occludin / claudins-5 protein in diabetic encephalopathy rats [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2018, 29(9): 2108-2111.
- [19] Cui W G, Zhang Y H, Ren M X, et al. Upregulation of p-Akt by glial cell line-derived neurotrophic factor ameliorates cell apoptosis in hippocampus of streptozotocin-induced diabetic encephalopathy [A] // Chinese Society for Anatomical Sciences. Abstracts of the 18th Congress of the International Federation of Associations of Anatomists (IFAA 2014) [C]. Beijing: Chinese Society for Anatomical Sciences, 2014.
- [20] Tian X, Liu Y, Ren G, et al. Resveratrol limits diabetes-associated cognitive decline in rats by preventing oxidative stress and inflammation and modulating hippocampal structural synaptic plasticity [J]. *Brain Res*, 2016, 1650: 1-9.
- [21] 毛小元, 李秋琪, 周宏灏, 等. 大黄酚对糖尿病脑病大鼠海马中 BDNF、iNOS 和氧化应激的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2015(9): 1211-1215.
- Mao X Y, Li Q Q, Zhou H H, et al. Effects of chrysophanol on BDNF and iNOS together with oxidative stress in rats with diabetes-associated cognitive decline [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2015(9): 1211-1215.
- [22] 高文慧, 徐梦, 马青, 等. 复方血栓通胶囊对脑缺血再灌注小鼠神经可塑性的影响 [J]. *北京中医药大学学报*, 2019, 42(5): 378-388.
- Gao W H, Xu M, Ma Q, et al. Influence of Fufang Xueshuantong Capsule on neuroplasticity in mice with cerebral ischemia-reperfusion [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2019, 42(5): 378-388.

【责任编辑 兰新新】