

## ·血管介入 Vascular intervention·

TIPS 对比 EBL 治疗肝硬化食管静脉曲张出血  
Meta 分析

唐世伟, 赵新建, 王忠敏, 侯蔚蔚, 陈俊, 王晨, 吴志龙

**【摘要】 目的** 系统评价经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)对比内镜下套扎术(EBL)治疗肝硬化食管静脉曲张出血。**方法** 检索 PubMed、Embase、Cochrane、中国知网和中国万方等数据库中 TIPS 对比 EBL 治疗肝硬化食管静脉曲张出血的随机对照试验研究文献,检索时限均自建库至 2015 年 11 月,并追溯各文献中参考文献。2 名研究员按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料并评价质量,采用 RevMan 5.3 软件作统计学分析。**结果** 最终 6 篇文献纳入研究,总病例数 413 例。Meta 分析结果显示,TIPS 术后肝性脑病发生率与 EBL 相比,差异无统计学意义( $OR=1.16, 95\%CI\ 0.71-1.88, P=0.55$ );TIPS 术后再出血发生率低于 EBL,差异有统计学意义( $OR=0.23, 95\%CI\ 0.11-0.50, P=0.0002$ );两者间总死亡率差异无统计学意义( $OR=0.76, 95\%CI\ 0.50-1.17, P=0.21$ ),但亚组 2 TIPS 总死亡率(23%)低于 EBL 组(43%)。**结论** TIPS 术后肝性脑病发生率高达 24%,与 EBL 相比差异虽无统计学意义,但应予以重视。TIPS 与 EBL 相比可更好地控制食管静脉曲张出血。非早期 TIPS 治疗肝硬化食管静脉曲张出血与 EBL 相比总死亡率相同,但早期 TIPS 治疗可降低总死亡率。

**【关键词】** 经颈静脉肝内门体分流术;内镜下套扎术;系统评价;Meta 分析

中图分类号:R575.2 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2016)-09-0761-05

**The treatment of cirrhosis esophageal variceal bleeding: a meta-analysis of TIPS versus EBL** TANG Shi-wei, ZHAO Xin-jian, WANG Zhong-min, HOU Wei-wei, CHEN Jun, WANG Chen, WU Zhi-long. Department of Radiology, First Affiliated Hospital, Medical College of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang Uygur Autonomous Region 832008, China

Corresponding author: WANG Zhong-min, E-mail: wzm0722@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** To systematically evaluate transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) and endoscopic band ligation (EBL) in treating cirrhosis esophageal variceal bleeding. **Methods** The randomized controlled trials concerning TIPS and EBL treatment for cirrhosis esophageal variceal bleeding were searched from database, including PubMed, Embase, Cochrane, China National Knowledge Internet (CNKI) and Wanfang Data, the retrieval time was from the establishment of database to November 2015, and the references in the literature were traced back. According to the inclusion and exclusion criteria, the selected scientific studies were separately screened by two researchers. The data were extracted and evaluated. RevMan 5.3 software was used to make statistical analysis. **Results** A total of 6 randomized controlled trials were finally enrolled in this study, a total of 413 patients were included. Meta-analysis showed that no statistically significant difference in the occurrence of postoperative hepatic encephalopathy existed between TIPS and EBL ( $OR=1.16, 95\%CI:0.71-1.88, P=0.55$ ). The postoperative re-bleeding rate of TIPS was lower than that of EBL, and the difference was statistically significant ( $OR=0.23, 95\%CI:0.11-0.50, P=0.0002$ ). The difference in the total mortality between TIPS and EBL was not statistically significant ( $OR=0.76, 95\%CI:0.50-1.17, P=0.21$ ), although in sub-group II, the total mortality of TIPS group was 23%, which was strikingly lower than 43% of EBL group. **Conclusion** The incidence rate of hepatic encephalopathy after

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2016.09.005

作者单位: 832008 新疆石河子大学医学院第一附属医院放射科(唐世伟、赵新建);石河子大学医学院第三附属医院介入血管科(王忠敏、侯蔚蔚、陈俊、王晨、吴志龙);上海交通大学医学院附属瑞金医院介入科(王忠敏)

通信作者: 王忠敏 E-mail: wzm0722@hotmail.com

TIPS treatment can be as high as 24%, to which attention should be paid, although it has no statistical significance when compared with the incidence rate of hepatic encephalopathy after EBL treatment. Compared with EBL, TIPS can control the esophageal variceal bleeding more effectively. Non-early TIPS treatment of cirrhosis esophageal variceal bleeding carries the same total mortality as EBL treatment does, but early TIPS treatment can reduce the total mortality. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 761-765)

**【Key words】** transjugular intrahepatic portosystemic shunt; endoscopic band ligation; systematic evaluation; meta-analysis

乙型肝炎肝硬化是我国常见病,约 90%患者会随着疾病进展出现食管静脉曲张<sup>[1]</sup>,Child B 级和 C 级肝硬化患者中约 50%有食管静脉曲张<sup>[2]</sup>。食管静脉曲张首次出血后 1 年内再次出血发生率约为 60%<sup>[3]</sup>,因此预防首次出血是临床重点。预防治疗方法针对相应适应证,主要有药物治疗、内镜下静脉曲张硬化剂注射、内镜下套扎术(EBL)、经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)等。TIPS 较其它方法有更好的控制出血效果,但肝性脑病加重或增加概率达 30%<sup>[4-5]</sup>,使得其临床应用颇为谨慎。但最近一项随机对照试验研究报道提示,TIPS 和 EBL 间术后肝性脑病发生率差异无统计学意义( $P=0.53$ )<sup>[6]</sup>。为此,我们对既往 TIPS 与 EBL 随机对照试验研究文献进行系统评价与 Meta 分析,期望对临床工作有一定参考作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 文献纳入和排除标准

本研究文献纳入标准:①文献类型为随机对照试验研究;②研究对象为肝硬化食管静脉曲张患者;③干预措施为 TIPS(试验组)和 EBL(对照组);④观察指标为肝性脑病发生率、再出血发生率、总死亡率。排除标准:①会议摘要;②综述;③Meta 分析;④非随机对照试验研究;⑤研究对象非 TIPS 和 EBL。

### 1.2 检索策略

本研究检索数据库包括 PubMed、Embase、Cochrane、中国知网和中国万方。通过多次预检索,确定英文检索词为“transjugular intrahepatic portosystemic shunt”“ligation”“randomized”,中文检索词为“经颈静脉肝内门体分流术”“套扎”“随机”后,由 2 名研究员独立进行检索,如有分歧再协商决定。检索时限均为建库至 2015 年 10 月,末次检索时间为 2015 年 11 月 29 日。

### 1.3 文献筛选与资料提取

2 名研究员采用 EndNote X7 文献管理软件独立对检索文献进行筛选并提取资料、交叉核对,若

有分歧讨论解决,必要时与第 3 位研究者讨论解决。提取资料包括患者一般情况、纳入文献特征和观察指标。采用《Cochrane 干预措施系统评价手册》(第 5 版)<sup>[7]</sup>随机对照试验偏倚风险评估工具评价纳入文献方法学质量。

### 1.4 统计学方法

采用 RevMan 5.3 软件进行统计学分析。所有指标均为二分类变量,故用比值比(OR)及其 95%CI 统计描述,检验水准为  $\alpha=0.05$ 。用卡方检验作异质性分析,无异质性或异质性可忽略( $P>0.10, I^2<50\%$ )用固定效应模型作 Meta 分析;异质性不可忽略( $P\leq 0.10, I^2\geq 50\%$ )用随机效应模型作 Meta 分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果与纳入文献基本特征

通过检索各数据库共获得相关文献共 248 篇,阅读题目及摘要后排除 232 篇,阅读全文后排除 7 篇,共 9 篇文献符合条件,其中 4 篇文献因同属一项研究,故最终 6 篇研究文献纳入研究,总病例数 413 例(实验组 212 例,对照组 201 例)。文献筛选流程见图 1,纳入文献基本特征见表 1。

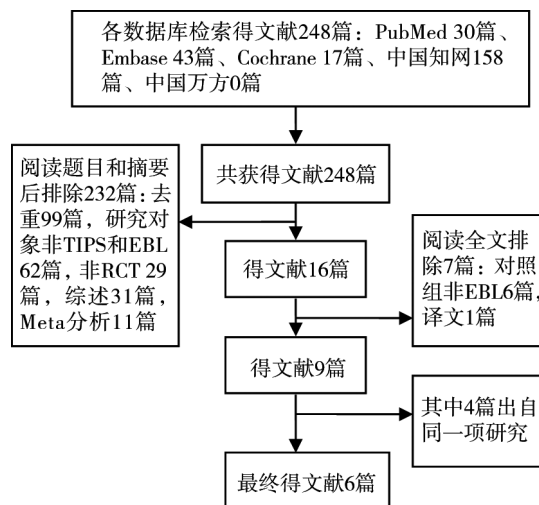


图 1 文献筛选流程

支架类型及其直径对 TIPS 疗效影响较大,有研

表 1 纳入文献基本特征

纳入文献	患者/例 (试验组/对照组)	平均年 龄/岁	性别/ 男(女)	Child 评分/A 级/B 级/C 级	腹水/% 试验组/对照组	随访/月 试验组/对照组	支架类型 (直径/mm)	对照组
Jalan 等 <sup>[8]</sup> (1997)	58(31/27)	57	37(21)	7/23/28	90/78	15.7±10.2/16.8±10.9	裸支架(12)	套扎
Pomier-Layrargues 等 <sup>[9]</sup> (2001)	80(41/39)	53	56(24)	—	—	22.6/19.4	裸支架(10)	套扎
Gulberg 等 <sup>[10]</sup> (2002)	54(28/26)	56	39(15)	39/50/11	—	22/24	裸支架(8~10)	套扎
Sauer 等 <sup>[11]</sup> (2002)	85(43/42)	54	50(35)	29/42/29	35/45	49.2±3.1/43.7±3.0	裸支架(8~12)	套扎+普蔡洛尔
Garcia-Pagan 等 <sup>[12]</sup> (2010)	63(32/31)	51	44(19)	0/32/31	58/59	10.6±9.9/14.6±8.4	覆膜支架 (8~10)	套扎+普蔡洛尔
Luo 等 <sup>[6]</sup> (2015)	73(37/36)	50	43(30)	0/49/24	54/56	24/24	覆膜支架(8)	套扎+普蔡洛尔

究认为覆膜支架优于裸支架<sup>[13-15]</sup>, 8 mm 支架优于 10 mm 或 12 mm 支架<sup>[16-17]</sup>。早期 TIPS 研究文献与近期文献相比, 手术技术及材料水平相对较低, 可能会增加研究对象间异质性。各研究文献中患者肝功能情况不同, 疗效及并发症会有所不同<sup>[18]</sup>, 这也会增加研究对象间异质性。鉴于纳入的文献[8]、[9]、[10]、[11] 均报道于 2002 年前、包含 Child A 级肝功能且使用裸支架(亚组 1), 而文献[12]、[6] 均报道于 2010 年后、不包含 Child A 级肝功能且使用覆膜支架(亚组 2), 我们作了亚组分析。

## 2.2 纳入文献偏倚风险评估结果

TIPS 与 EBL 手术操作差别较大, 无法实施盲法评估, 所有 6 篇文献均未以盲法设计评估。由于文献 [8]、[9]、[10] 中未提及如何产生随机序列, [6]、[8]、[11] 中未提及如何隐蔽分组, 我们用电子邮件联系作者了解具体情况, 但未收到回复。纳入文献偏倚风险评估结果见表 2。

表 2 纳入文献偏倚风险评估结果

纳入文献	随机序 列产生	隐蔽 分组	盲法	结果数据 不完整	选择性 报告	其它
Jalan 等 <sup>[8]</sup> (1997)	高	高	高	低	低	低
Pomier-Layrargues 等 <sup>[9]</sup> (2001)	高	低	高	低	低	低
Gulberg 等 <sup>[10]</sup> (2002)	高	低	高	低	低	低
Sauer 等 <sup>[11]</sup> (2002)	低	高	高	低	低	低
Garcia-Pagan 等 <sup>[12]</sup> (2010)	低	低	高	低	低	低
Luo 等 <sup>[6]</sup> (2015)	低	高	高	低	低	低

## 2.3 Meta 分析结果

6 篇研究文献均报道了术后肝性脑病发生率, 异质性检验表明异质性可忽略( $P=0.41, I^2=1\%$ )。采用固定效应模型作 Meta 分析, 结果显示 TIPS 组肝性脑病发生率(24%)与 EBL 组(21%)相比, 差异无统计学意义( $OR=1.16, 95\%CI 0.71, 1.88, P=0.55$ ); 亚组 1 TIPS 组肝性脑病发生率(28%)与 EBL 组(21%)相比, 差异无统计学意义; 亚组 2 TIPS 肝性脑病发生率(14%)与 EBL 组(22%)相比, 差异亦无

统计学意义(表 3)。

表 3 Meta 分析结果

指标	分组	OR(95%CI)	P 值
肝性脑病发生率	全组	1.16(0.71, 1.88)	0.55
	亚组 1	1.55(0.87, 2.77)	0.21
	亚组 2	0.55(0.22, 1.40)	0.14
再出血发生率	全组	0.23(0.11, 0.50)	0.0002
	亚组 1	0.32(0.13, 0.77)	0.01
	亚组 2	0.10(0.02, 0.60)	0.01
总死亡率	全组	0.76(0.50, 1.17)	0.21
	亚组 1	1.08(0.63, 1.85)	0.78
	亚组 2	0.39(0.18, 0.82)	0.01

6 篇研究文献均报道了再出血发生率, 异质性检验发现异质性较大( $P=0.03, I^2=59\%$ )。采用随机效应模型作 Meta 分析, 结果显示 TIPS 组再出血发生率(17%)低于 EBL 组(46%)( $OR=0.23, 95\%CI 0.11, 0.50, P=0.0002$ ); 亚组 1 TIPS 组再出血发生率(18%)低于 EBL 组(41%), 亚组 2 TIPS 再出血发生率(13%)亦低于 EBL 组(55%)(表 3)。

6 篇研究文献均报道了总死亡率, 异质性检验表明异质性可忽略( $P=0.26, I^2=23\%$ )。采用固定效应模型作 Meta 分析, 结果显示 TIPS 组总死亡率(28%)与 EBL 组(33%)相比, 差异无统计学意义( $OR=0.76, 95\%CI 0.50, 1.17, P=0.21$ ); 亚组 1 TIPS 组总死亡率(30%)与 EBL 组(28%)相比, 差异无统计学意义; 亚组 2 TIPS 组总死亡率(23%)低于 EBL 组(43%)(表 3)。

## 3 讨论

肝性脑病依然是 TIPS 术后主要问题。Zheng 等<sup>[19]</sup>Meta 分析发现, TIPS 与内镜治疗(内镜下硬化剂注射、EBL)相比, 术后肝性脑病发生率较高, 但该分析纳入研究文献均发表于 2002 年前, 对照组含 2 种治疗方法可能会增加研究异质性。Qi 等<sup>[20]</sup>Meta 分析发现, TIPS 与内镜治疗(内镜下硬化剂注射、EBL)相比, 术后肝性脑病发生率差异无统计学意义, 但

该分析纳入 6 篇研究文献中仅 3 篇为随机对照试验研究。本研究纳入文献中包含既往所有 TIPS 与 EBL 对比的 6 项随机对照试验研究,提示 TIPS 组与 EBL 组肝性脑病发生率差异无统计学意义,但 TIPS 组肝性脑病发生率高达 24%。

肝性脑病机制研究中氨中毒学说占主导地位<sup>[21]</sup>。TIPS 术后部分门静脉血流不经过肝脏代谢直接通过肝静脉回心,造成大脑血液中氨浓度增高,从而增加肝性脑病发生概率。不过临床上相对重视预防 TIPS 术后肝性脑病,如预防性应用乳果糖<sup>[22]</sup>、加强护理<sup>[23]</sup>,可有效降低肝性脑病发生。EBL 能控制部分胃底静脉曲张出血,但术后出血发生率高于 TIPS,这种消化道出血也会增加血氨浓度,引起肝性脑病,这样可能会缩小两者间差距。本研究 TIPS 组与 EBL 组间肝性脑病发生率差别无统计学意义,但 TIPS 会增加脑血流中氨浓度是肯定的。高龄、既往肝性脑病和肝功能较差是 TIPS 术后肝性脑病 3 大危险因素<sup>[17]</sup>,对这些患者应更加注意预防肝性脑病。

门静脉高压是肝硬化食管胃底静脉曲张患者出血的根本原因。EBL 虽可有效控制食管胃底静脉曲张,但不能降低门静脉压力,故食管胃底静脉曲张会复发并发生再出血。TIPS 可降低门静脉压力,降低食管胃底静脉曲张再出血发生率,得到国内外学者公认<sup>[2,20-21,24]</sup>。本研究也提示 TIPS 术后再出血发生率比 EBL 低,亚组分析也得到同样结果。

TIPS 可有效降低食管胃底静脉再出血所致死亡<sup>[19]</sup>,也能降低急性出血死亡<sup>[20,25]</sup>。TIPS 术后患者主要死亡原因为肝衰竭、多器官衰竭和败血症,并非食管静脉曲张再出血<sup>[26-27]</sup>。本研究显示 TIPS 与 EBL 相比总死亡率相同,但亚组 2 TIPS 术后总死亡率明显低于 EBL。Garcia-Pagan 等<sup>[12]</sup>报道提示,其它治疗方式失败后再选择 TIPS 治疗患者死亡率较高,早期(72 h)TIPS 治疗可有效降低死亡率。Deltenre 等<sup>[28]</sup>Meta 分析也发现 TIPS 早期治疗后急性出血死亡率低于非早期治疗。本研究纳入文献中除 Garcia-Pagan 等<sup>[12]</sup>报道为早期 TIPS 治疗外,其余均为非早期 TIPS 治疗。因此,本研究中非早期 TIPS 治疗肝硬化食管静脉曲张出血与 EBL 相比患者总死亡率相同,但早期 TIPS 治疗能降低总死亡率。

本研究有一些不足之处,如仅纳入随机对照试验研究文献,有可能失去一些质量较高的非随机对照试验研究文献;纳入文献不包含胃镜下注射硬化剂治疗食管静脉曲张出血的实验研究,可能失去一

些重要的 TIPS 随机对照试验研究文献。

综上所述,TIPS 术后肝性脑病发生率高达 24%,与 EBL 相比差异虽无统计学意义,但应予以重视。TIPS 与 EBL 相比可更好地控制食管静脉曲张出血。非早期 TIPS 治疗肝硬化食管静脉曲张出血与 EBL 相比总死亡率相同,但早期 TIPS 治疗可降低总死亡率。

#### [参考文献]

- [1] Biecker E. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding: diagnosis, prevention and management[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19: 5035-5050.
- [2] Kovalak M, Lake J, Mattek N, et al. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database[J]. Gastrointest Endosc, 2007, 65: 82-88.
- [3] Bosch J, Garcia-Pagan JC. Prevention of variceal rebleeding[J]. Lancet, 2003, 361: 952-954.
- [4] Riggio O, Masini A, Efrati C, et al. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study[J]. J Hepatol, 2005, 42: 674-679.
- [5] 原姗姗, 韩国宏, 樊代明. TIPS 治疗门静脉高压并发症预后评价的现状[J]. 介入放射学杂志, 2011, 20: 245-248.
- [6] Luo XE, Wang Z, Tsao J, et al. Advanced cirrhosis combined with portal vein thrombosis: a randomized trial of TIPS versus endoscopic band ligation plus propranolol for the prevention of recurrent esophageal variceal bleeding[J]. Radiology, 2015, 276: 286-293.
- [7] Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0[EB/OL]. <http://www.handbook.cochrane.org>.
- [8] Jalan R, Forrest EH, Stanley AJ, et al. A randomized trial comparing transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt with variceal band ligation in the prevention of rebleeding from esophageal varices[J]. Hepatology, 1997, 26: 1115-1122.
- [9] Pomier-Layrargues G, Villeneuve JP, Deschenes M, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) versus endoscopic variceal ligation in the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis: a randomised trial[J]. Gut, 2001, 48: 390-396.
- [10] Gulberg V, Schepke M, Geigenberger G, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting is not superior to endoscopic variceal band ligation for prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients: a randomized, controlled trial[J]. Scand J Gastroenterol, 2002, 37: 338-343.
- [11] Sauer P, Hansmann J, Richter GM, et al. Endoscopic variceal ligation plus propranolol vs. transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: a long-term randomized trial[J]. Endoscopy, 2002, 34: 690-697.
- [12] Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C, et al. Early use of TIPS in



- patients with cirrhosis and variceal bleeding[J]. N Engl J Med, 2010, 362: 2370-2379.
- [13] Tripathi D, Ferguson J, Barkell H, et al. Improved clinical outcome with transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt utilizing polytetrafluoroethylene-covered stents[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2006, 18: 225-232.
- [14] Bureau C, Pagan JC, Layrargues GP, et al. Patency of stents covered with polytetrafluoroethylene in patients treated by transjugular intrahepatic portosystemic shunts: long-term results of a randomized multicentre study[J]. Liver Int, 2007, 27: 742-747.
- [15] Perarnau JM, Le Gouge A, Nicolas C, et al. Covered vs. uncovered stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled trial[J]. J Hepatol, 2014, 60: 962-968.
- [16] 梁松年, 徐克. TIPS 中 8 mm 直径覆膜支架应用的临床研究[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 98-101.
- [17] Riggio O, Ridola L, Angeloni S, et al. Clinical efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt created with covered stents with different diameters: results of a randomized controlled trial[J]. J Hepatol, 2010, 53: 267-272.
- [18] Bai M, Qi X, Yang Z, et al. Predictors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients: a systematic review[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26: 943-951.
- [19] Zheng M, Chen Y, Bai J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy in the secondary prophylaxis of variceal rebleeding in cirrhotic patients: meta-analysis update[J]. J Clin Gastroenterol, 2008, 42: 507-516.
- [20] Qi X, Jia J, Bai M, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for acute variceal bleeding: a meta-analysis[J]. J Clin Gastroenterol, 2015, 49: 495-505.
- [21] Dhiman RK, Saraswat VA, Sharma BK, et al. Minimal hepatic encephalopathy: consensus statement of a working party of the Indian National Association for Study of the Liver[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 25: 1029-1041.
- [22] Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo[J]. Gastroenterology, 2009, 137: 885-891.
- [23] 冯建琼, 熊碧君, 张小丽, 等. 护理干预对 TIPS 术后并发肝性脑病的影响[J]. 中国医药指南, 2013, 11: 341-341.
- [24] Loffroy R, Estivalet L, Cherblanc V, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of acute variceal hemorrhage[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19: 6131-6143.
- [25] Monescillo A, Martinez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding[J]. Hepatology, 2004, 40: 793-801.
- [26] Funes FR, Silva-Rde C, Arroyo PC Jr, et al. Mortality and complications in patients with portal hypertension who underwent transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): 12 years experience[J]. Arq Gastroenterol, 2012, 49: 143-149.
- [27] Berry K, Lerrigo R, Liou IW, et al. Association between transjugular intrahepatic portosystemic shunt and survival in patients with cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016, 14: 118-123.
- [28] Deltenre P, Trepo E, Rudler M, et al. Early transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients with acute variceal bleeding: a systematic review and meta-analysis of controlled trials[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2015, 27: e1-e9.

(收稿日期:2015-11-29)

(本文编辑:边 皓)