

## ·综述 General review·

## 儿童肾血管性高血压诊断和治疗进展

郭聚龙, 郭建明, 郭连瑞

**【摘要】** 肾血管性高血压(RVH)作为一种不常见的儿童继发性高血压,其病因、诊断、治疗等方面仍有问题等待解决。虽然有治愈的可能性,但也可能造成儿童严重的心、肾功能损伤甚至危及生命。因此必须及时发现并给予干预。临床实践中需要合理规范的诊疗计划,根据患者具体临床情况制定个性化治疗方案,联合应用药物治疗、介入治疗或外科开放手术,以获得最好的治疗效果。该文就儿童 RVH 的病因、诊断、治疗进展作一综述。

**【关键词】** 肾血管性高血压; 儿童; 诊断; 治疗

中图分类号:R544.1 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2021)-04-0418-05

**Recent advances in the diagnosis and management of renovascular hypertension in children GUO Julong, GUO Jianming, GUO Lianrui. Department of Vascular Surgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China**

Corresponding author: GUO Lianrui, E-mail: lianruiguo@sina.com

**【Abstract】** As an uncommon secondary hypertension in children, renovascular hypertension (RVH) still has many issues to be clarified and solved, which include the etiology, diagnosis, treatment and other aspects of RVH. RVH is potentially curable, but it can probably cause severe damages of heart and kidney and even threat patient's life. Therefore, it is extremely important to timely detect these complications and to adopt necessary interventions. In clinical practice, an individualized, reasonable and standardized scheme for diagnosis and treatment of RVH is indispensable, which should be formulated based on the specific clinical situation of patients. Combination use of medication, different interventional methods and surgeries should be taken into consideration so as to achieve the best therapeutic effect. This paper aims to make a comprehensive review about the etiology, diagnosis, treatment and other aspects of RVH in children. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 418-422)

**【Key words】** renovascular hypertension; child; diagnosis; treatment

肾血管性高血压(renovascular hypertension, RVH)是由肾血管病变所致单侧或双侧肾脏灌注减少,激活肾素-血管紧张素系统引起的继发性高血压。在儿童这一特殊群体, RVH 发现和诊断时常延迟,虽有治愈可能性,但诊断和治疗等方面仍有存困难。本文就儿童 RVH 病因、诊断、治疗进展作一综述。

### 1 流行病学特点

高血压是成人群体中常见慢性病,儿童中患病率国内报道仅为 4%~5%<sup>[1]</sup>,国外报道在 1%~2%,其中 10% 左右为 RVH<sup>[2]</sup>。目前尚无文献报道儿童 RVH

发病率有明显的性别、地区等差异。

### 2 病因及相关疾病

与成人 RVH 主要病因为动脉硬化不同,儿童 RVH 主要病因为多发性大动脉炎(Takayasu arteritis, TA)和肌纤维发育不良(fibromuscular dysplasia, FMD)<sup>[3]</sup>。TA 在亚洲和南非儿童 RVH 中更为常见<sup>[4]</sup>,而西方国家大多数患儿被诊断为 FMD<sup>[5]</sup>。由于血管造影结果相似,临幊上区别 TA 和 FMD 常有一定困难,D'Souza 等<sup>[6]</sup>提出明确的鉴别不如有效的治疗关键。引起儿童 RVH 的疾病还有 1 型神经纤维瘤病、

Williams 综合征、Marfan 综合征、结节性硬化症、烟雾病以及其他血管炎,如结节性多动脉炎、川崎病等<sup>[4]</sup>。有文献报道 1 例 2 型神经纤维瘤病儿童患 RVH<sup>[7]</sup>,但尚无证据表明两者存在联系。另外在肾移植术后儿童患者中有 5%~9% 发生移植肾动脉狭窄<sup>[8]</sup>。其他一些更少见的儿童 RVH 病因有外源性压迫(肿瘤)、创伤、有创医疗操作等。

### 3 临床特征

#### 3.1 RVH 表现

儿童 RVH 测得的血压通常很高,有报道统计收缩压可高于同性别、身高、体重群体血压第 95 百分位(P95)值 27~126 mmHg(中位数 52 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa)<sup>[9]</sup>;且通常单一降压药物控制困难,即使 2 种及以上降压药物联合应用,效果亦可能不理想<sup>[4]</sup>。

RVH 患儿无明显特异性临床症状,这是造成其诊疗延迟、诊断困难的主要原因之一。最常见情况是无症状儿童偶然发现血压升高,既往报道此类情况占 26%~70%<sup>[3]</sup>,其中年龄较大的儿童更有可能出现无症状高血压<sup>[10]</sup>。有症状者可能出现颅内压升高引起的头晕、头痛、呕吐、嗜睡,甚至面神经麻痹、癫痫发作及其他神经系统症状,心功能受损引起的活动耐力下降、易疲劳,下肢血供不足引起的下肢无力、间歇性跛行。出现上述症状均提示有可能存在 RVH。更严重症状可出现在相应靶器官严重受损时,如严重的肾功能不全、心力衰竭、脑血管意外,均有可能出现在早期症状不明显、未能及时发现并治疗的 RVH 患儿中。

#### 3.2 病变解剖特点

与患有肾外疾病或血管炎的 RVH 患儿相比,没有这些共病的 RVH 患儿常表现为单侧局灶性肾动脉病变,而肾外疾病或血管炎更容易同时累及中段主动脉、单侧或双侧肾动脉、肠系膜上动脉或其他动脉,引起多灶性或弥漫性狭窄<sup>[11]</sup>。后者的治疗往往更加复杂,因此明确病变位置和程度变得非常重要。

### 4 早期发现

RVH 起病隐匿,但临床危害大,一旦对患儿心、肾功能造成不可逆损伤则很难治疗,因此早期发现至关重要。造成儿童 RVH 诊疗延迟的原因主要包括:<①儿童不常规测量血压;②儿童血压测量困难;③错误解读、忽视测量结果;④无明显特异性临床

症状;⑤缺乏规范、统一的诊断标准和诊疗流程。规律、正确的血压测量,重视异常结果及异常表现,均有助于及时发现儿童 RVH 并就诊。

儿童不明原因血压升高并出现下列情况,需要怀疑 RVH 存在:①血压明显升高;②2 种及以上降压药物不能有效控制血压;③有前文所述相关病因、高危因素或确诊相关疾病;④出现前文所述相关临床症状;⑤腹部闻及血管杂音;⑥血肾素、血管紧张素水平升高;⑦低钾血症。此时初步的超声筛查,必要时 CTA、进一步诊断性血管造影,可对儿童 RVH 诊断起到良好效果。

### 5 诊断

#### 5.1 诊断标准

儿童高血压诊断一般需要测量 3 个时点血压,每 2 个时点间隔至少 2 周,每时点测量 3 次取后 2 次均值或最低值作为结果。3 个时点收缩压(SBP)和/或舒张压(DBP)均达到诊断标准可诊断高血压<sup>[1,12]</sup>。

以年龄计算值诊断儿童高血压在临床应用广泛(表 1),SBP 和/或 DBP 高于相同年龄段平均血压 20 mmHg 可诊断。简化诊断标准见表 2,一般认为高于相应年龄段标准即可诊断高血压。由于仅考虑年龄因素,不可避免出现假性结果。目前国际上推荐应用百分位法诊断儿童高血压,即血压高于同年龄、性别、身高群体血压 P95 值作为诊断标准<sup>[13-14]</sup>。进一步检查明确存在肾动脉和/或中段主动脉狭窄性病变存在,经肾静脉肾素活性测定确定病变是引起高血压的原因,或排除原发性高血压和其他继发高血压后可诊断。

表 1 儿童平均血压以年龄换算公式 mmHg

年龄组	SBP	DBP
<1 岁	68+月龄×2	2/3 SBP
≥1 岁	80+年龄×2	2/3 SBP

表 2 儿童各年龄段血压高值 mmHg

年龄组	SBP/DBP
婴幼儿期	100/60
学龄前期	110/70
学龄期	120/80
>13 岁	140/90

#### 5.2 实验室检查

外周血肾素、血管紧张素可在 RVH 时升高,但易受药物及其他因素影响出现假性结果。有观点认为准确测量的外周肾素值 <5 ngAI/(ml·h),可基本除外儿童 RVH<sup>[12]</sup>。单侧肾功能受损时由于健侧的代

偿作用,外周血肌酐浓度可呈现正常值。

### 5.3 影像检查和肾静脉肾素活性测定

多普勒超声、CTA、MRA 为临床诊断 RVH 常用的无创检查。超声检查为最简便、快捷的检查手段,最常用于临床筛查。超声检查可通过观察肾动脉血收缩期峰值流速(peak systolic velocity,PSV)、肾内阻力指数(resistance index, RI)等指标判断病变位置及程度<sup>[15]</sup>。一般将 PSV>200 cm/s 和双侧肾内 RI 差值>0.05 作为诊断成人肾动脉狭窄>60% 的依据,此标准已证明同样适用于儿童<sup>[16]</sup>。但对于儿童更小的分支动脉或副肾动脉,超声往往无法起到好的诊断效果<sup>[17]</sup>。文献报道肾内多普勒超声阴性结果对介入或外科手术治愈儿童 RVH 有预测作用<sup>[18]</sup>。

CTA、MRA 能够很好地发现主动脉和部分肾动脉病变,但同样可能会遗漏儿童管径小的肾动脉、分支动脉、副肾动脉以及肾内段动脉病变<sup>[19]</sup>。

在实际临床工作中,超声、CTA、MRA 检查的假阴性、假阳性结果并不少见。有数据统计三者诊断儿童肾血管病的灵敏度分别为 63%、88%、80%,特异度分别为 95%、81%、63%<sup>[19]</sup>,其中 CTA 具有相对较高的灵敏度。

有创检查主要有 DSA 检查和肾静脉肾素比值(renal vein renin ratio, RVRR)测定。DSA 仍是当前儿童肾血管病评估金标准<sup>[20]</sup>,可在全身麻醉或局部麻醉下操作,一般采用股动脉入路,但操作前需注意评估患儿年龄、精神状态等情况。腹主动脉造影可检查腹主动脉是否受累,进一步选择性肾动脉造影能明确肾动脉病灶,甚至肾内小动脉病变<sup>[4]</sup>,这也是其优势所在。根据造影图像,可以明确血管狭窄或阻塞病灶位置,必要时可同时予以介入处理。RVRR 可明确肾动脉病变与高血压相关性,一般可与 DSA 同时进行,采用股静脉入路,血样取自下腔静脉、主肾静脉及其较大的肾内支,通过测定肾素判断缺血部位,甚至具体到局部肾<sup>[21]</sup>,但须注意影响肾素-血管紧张素轴药物的应用,亦有研究认为 RVRR 测定对儿童 RVH 诊断没有帮助<sup>[22]</sup>。

## 6 治疗

儿童 RVH 治疗应根据患儿具体情况制定个性化治疗方案,单纯药物治疗、介入治疗和外科手术的总体获益率约为 79%<sup>[3]</sup>。虽然有治愈可能,但仍有一部分患儿不能获益。

### 6.1 药物治疗

儿童 RVH 确诊后,应给予降压药物控制血压。用药时注意初始单一、小剂量给药,优选长效药,缓慢降压。单药效果不佳时考虑逐渐加量,或联合用药<sup>[23]</sup>。目前临幊上常用的治疗儿童高血压药物有血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、钙通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)、利尿剂、β受体阻滞剂和 α受体阻滞剂、血管扩张药<sup>[1,13,23]</sup>。儿童 RVH 患者首选 CCB 和 β受体阻滞剂<sup>[13]</sup>。对确诊甚至怀疑 RVH 的儿童患者,应慎用 ACEI 类药物,ACEI 类药物可扩张肾小球出球小动脉,以降低肾小球滤过压。双侧肾血管病变患者应用 ACEI 类药物后,可引起肾小球滤过压显著下降,可出现急性肾衰竭,而对单侧病变患者建议在应用过程中采用肾静态显像检测肾功能<sup>[4,24]</sup>。严重 RVH 患儿单独应用利尿剂也可能引起肾功能损伤<sup>[4]</sup>。就儿童 RVH 而言,单纯药物治疗往往不能起到好的降压效果。

### 6.2 腔内介入治疗

经皮腔内血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)治疗成人 RVH 可取得满意效果<sup>[25,26]</sup>,也已证实是治疗儿童 RVH 安全有效的方法,多作为首选治疗<sup>[6,27]</sup>。儿童肾动脉成形术一般采用成人冠状动脉血管成形术的设备装置。PTA 多采用股动脉入路,应用普通球囊对狭窄的腹主动脉或肾动脉进行扩张,残余狭窄≤30% 为技术成功。选择球囊直径一般等于或略小于狭窄近端动脉直径。为了避免血管破裂,球囊压力不能过高,因此对于顽固性狭窄,普通球囊往往不能起到好的效果。切割球囊已证实能良好扩张顽固性肾动脉狭窄,其作用机制是在扩张时用金属刀片定向切割血管内膜,有动脉破裂和动脉瘤形成的风险<sup>[28-29]</sup>。双导丝球囊用导丝代替切割球囊的金属刀片,可一定程度上起到切割球囊的效果而降低风险。根据近几年报道,PTA 治疗儿童 RVH 治愈率为 17%~27%,好转率为 39%~64%,再干预率为 24%~40%<sup>[3,6,10]</sup>。病灶长度是影响 PTA 预后的重要因素,据报道单侧肾动脉局灶性(<10 mm)病变介入治疗后残余狭窄<10%者血压改善明显<sup>[2]</sup>,也有报道称残余狭窄<20%<sup>[30]</sup>。PTA 预后还受患者年龄、病因、病灶分布、狭窄程度、靶器官损伤程度等因素影响<sup>[6]</sup>。PTA 术后有再狭窄可能,≥2 次 PTA 对于 PTA 有效的 RVH 患儿是一种可行方案,进一步外科手术治疗可等到儿童成长到一定年龄后进行。

支架的存在可能限制动脉生长、使再狭窄处理困难、易导致血栓形成等问题,但不是绝对的应用禁忌,对于儿童患者需严格把握支架适应证,一般用于严重残余或复发性狭窄,或出现限制血流的夹层时处理<sup>[3,10]</sup>。

PTA 术后常规需给予抗血栓治疗,但目前关于儿童 PTA 术后抗凝、抗血小板治疗尚无统一标准。各中心多根据经验用药,包括围手术期应用肝素或低分子肝素,术后应用阿司匹林和/或氯吡格雷抗血小板治疗,一般应用 3~6 个月<sup>[6,31-32]</sup>。

腔内介入手术仍存在一定的问题。首先,其在技术上不总是可行的,无法处理不允许导丝导管通过的重度狭窄和管腔曲折的病灶。第二,即使应用切割球囊、支架等手段,仍可能有严重残余狭窄和再狭窄可能。第三,可能出现夹层、动脉瘤、动脉破裂、血栓形成和肾梗死等并发症。第四,与狭窄相关发育异常的动脉瘤行肾动脉 PTA 的破裂风险高,应视为禁忌证<sup>[33]</sup>。

### 6.3 外科开放手术

外科手术治疗的目的是在手术中一次性明确地处理肾血管病,因为手术创伤大,难度高,尤其在 20 世纪 80 年代出现微创的腔内介入后,一般不再作为治疗儿童 RVH 的首选方法,其适应证为药物治疗和介入治疗无效,或无法行介入治疗、靶器官受损、无法耐受药物治疗的不良反应<sup>[4]</sup>。对于长节段狭窄、弥漫性狭窄或肾动脉阻塞时,外科手术干预可能是更好的选择<sup>[3]</sup>。治疗 RVH 主要的外科手术方法包括肾血流重建术和肾切除术两种方法。

血流重建的长期有效性已证实,可通过局部病灶切除再吻合、内脏动脉吻合或旁路手术实现<sup>[34]</sup>。旁路手术一般是连接狭窄远端肾动脉和主动脉,其关键点在于选择合适的移植物,应用较多的是自体髂内动脉,隐静脉因移植后发生动脉瘤的可能超过 20% 而应用较少,而人工血管一般只在单纯主动脉转流时应用<sup>[34]</sup>。长节段或多发狭窄情况下,自体肾移植可考虑作为保肾手段,通过将功能尚可的患侧肾切下、血管重建并移植至髂动脉实现。当介入手术、血流重建均无法治疗,患肾功能严重受损失去保留价值而健侧肾功能正常时,肾切除术可予以考虑。然而当孤立肾出现患者这种情况时就不得不考虑肾移植,在此之前,需尽可能保护肾功能。

治疗经验在治疗方式选择上发挥了重要作用。相对于介入手术而言,一些中心更多关注开放手术<sup>[33,35]</sup>。在他们发表的较大研究中,外科手术治疗

的治愈率为 50%~82%,大约是介入治疗的 2 倍,约 20% 患者需二次手术。另外,Eliason 等<sup>[36]</sup>研究发现儿童 RVH 患者 PTA 失败后,再行补救性手术治疗更困难,同时补救手术后行肾切除的风险更高。但是与介入治疗相比,开放手术对患者要求更高、手术创伤更大、技术难度更大,尤其是在年龄较小患儿中,因此在多数情况下不作为首选考虑。

综上,儿童 RVH 是一种有治愈可能的继发性高血压,也可导致严重的后遗症。RVH 治疗必须根据每个患者具体病变特征进行个体化考虑,有效的治疗方法包括单纯药物治疗、介入治疗和外科手术,期待新的治疗手段提高患者获益率。RVH 多学科治疗方法应包括心脏内科、肾科、介入放射科和外科等专科的共同努力,以达到最佳结果。

### [参考文献]

- [1] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南 2018 年修订版[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19: 1-44.
- [2] Srinivasan A, Krishnamurthy G, Fontalvo - Herazo L, et al. Angioplasty for renal artery stenosis in pediatric patients: an 11-year retrospective experience[J]. J Vasc Interv Radiol, 2010, 21 (11): 1672-1680.
- [3] Lobeck IN, Alhajjat AM, Dupree P, et al. The management of pediatric renovascular hypertension: a single center experience and review of the literature[J]. J Pediatr Surg, 2018, 53: 1825-1831.
- [4] Tullus K, Brennan E, Hamilton G, et al. Renovascular hypertension in children[J]. Lancet, 2008, 371: 1453-1463.
- [5] Zhu G, He F, Gu Y, et al. Angioplasty for pediatric renovascular hypertension: a 13-year experience[J]. Diagn Interv Radiol, 2014, 20: 285-292.
- [6] D'souza SJ, Tsai WS, Silver MM, et al. Diagnosis and management of stenotic aorto-arteriopathy in childhood[J]. J Pediatr, 1998, 132: 1016-1022.
- [7] Cordeiro NJ, Gardner KR, Huson SM, et al. Renal vascular disease in neurofibromatosis type 2: association or coincidence? [J]. Dev Med Child Neurol, 2006, 48: 58-59.
- [8] Ghirardo G, De Franceschi M, Vidal E, et al. Transplant renal artery stenosis in children: risk factors and outcome after endovascular treatment[J]. Pediatr Nephrol, 2014, 29: 461-467.
- [9] Shroff R, Roebuck DJ, Gordon I, et al. Angioplasty for renovascular hypertension in children: 20-year experience[J]. Pediatrics, 2006, 118: 268-275.
- [10] Kari JA, Roebuck DJ, McLaren CA, et al. Angioplasty for renovascular hypertension in 78 children[J]. Arch Dis Child, 2015, 100: 474-478.
- [11] Vo NJ, Hammelman BD, Racadio JM, et al. Anatomic distribution of renal artery stenosis in children: implications for imaging[J]. Pediatr Radiol, 2006, 36: 1032-1036.

- [12] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002:1693-1697.
- [13] 蒋小云,容丽萍. 儿童高血压的诊断与治疗研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28:1037-1040.
- [14] 田杰,孙慧超. 儿童高血压的临床表现及判断标准[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30:968-971.
- [15] Spyridopoulos TN, Kaziani K, Balanika AP, 等. 超声可作为肾动脉狭窄的一线筛查工具[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19: 589-591.
- [16] Voiculescu A, Heusch A, Dupperts P, et al. Duplex ultrasound findings before and after surgery in children and adolescents with renovascular hypertension[J]. Ultrasound Med Biol, 2014, 40: 2786-2793.
- [17] Dillman JR, Smith EA, Coley BD. Ultrasound imaging of renin-mediated hypertension[J]. Pediatr Radiol, 2017, 47: 1116-1124.
- [18] Garel L, Dubois J, Robitaille P, et al. Renovascular hypertension in children: curability predicted with negative intrarenal Doppler US results[J]. Radiology, 1995, 195: 401-405.
- [19] Trautmann A, Roebuck DJ, McLaren CA, et al. Non-invasive imaging cannot replace formal angiography in the diagnosis of renovascular hypertension[J]. Pediatr Nephrol, 2017, 32: 495-502.
- [20] Tullus K. Renal artery stenosis: is angiography still the gold standard in 2011?[J]. Pediatric Nephrol, 2011, 26: 833-837.
- [21] McLaren CA, Roebuck DJ. Interventional radiology for renovascular hypertension in children[J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2003, 6: 150-157.
- [22] Saida K, Kamei K, Hamada R, et al. A simple, refined approach to diagnosing renovascular hypertension in children: a ten-year[J]. Pediatr Int, 2020, 62:937-943.
- [23] 石琳,张静,姚玮. 儿童高血压的诊断和治疗[J]. 北京医学, 2019, 41:976-979.
- [24] Wong H, Hadi M, Khoury T, et al. Management of severe hypertension in a child with tuberous sclerosis - related major vascular abnormalities[J]. J Hypertens, 2006, 24: 597-599.
- [25] 俞恒锡,张建,董宗俊,等. 经皮经腔肾动脉成形术治疗肾血管性高血压的探讨[J]. 中华实用医药杂志, 2004, 4:1165-1167.
- [26] Dong ZJ, Li SH, Lu XC. Percutaneous transluminal angioplasty for renovascular hypertension in arteritis: experience in China [J]. Radiology, 1987, 162: 477-479.
- [27] Agrawal H, Moodie D, Qureshi AM, et al. Interventions in children with renovascular hypertension: a 27-year retrospective single-center experience[J]. Congenit Heart Dis, 2018, 13: 349-356.
- [28] Towbin RB, Pelchovitz DJ, Cahill AM, et al. Cutting balloon angioplasty in children with resistant renal artery stenosis [J]. J Vasc Interv Radiol, 2007, 18: 663-669.
- [29] Son JS. Successful cutting balloon angioplasty in a child with resistant renal artery stenosis[J]. BMC Res Notes, 2015, 8: 670-674.
- [30] Tyagi S, Kaul UA, Satsangi D, et al. Percutaneous transluminal angioplasty for renovascular hypertension in children: initial and long-term results[J]. Pediatrics, 1997, 99: 44-49.
- [31] Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS)[J]. Rev Esp Cardiol(Engl Ed), 2018, 71:111.
- [32] Colyer JH, Ratnayaka K, Slack MC, et al. Renal artery stenosis in children: therapeutic percutaneous balloon and stent angioplasty[J]. Pediatr Nephrol, 2014, 29: 1067-1074.
- [33] Lacombe M. Surgical treatment of renovascular hypertension in children[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2011, 41: 770-777.
- [34] Stanley JC, Zelenock GB, Messina LM, et al. Pediatric renovascular hypertension: a thirty-year experience of operative treatment[J]. J Vasc Surg, 1995, 21: 212-227.
- [35] Chavent B, Duprey A, Lavocat MP, et al. Renovascular hypertension: results in adulthood of renal autotransplantation performed in children[J]. Pediatr Nephrol, 2017, 32: 1935-1940.
- [36] Eliason JL, Coleman DM, Criado E, et al. Remedial operations for failed endovascular therapy of 32 renal artery stenoses in 24 children[J]. Pediatr Nephrol, 2016, 31: 809-817.

(收稿日期:2020-03-17)

(本文编辑:边信)