

Citrin 缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症 生化指标动态改变的临床价值

陈凤平 温旺荣 郑仕富 李莉 叶仲毅 吴晓蔓

Citrin 缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症 (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, NICCD) 是近几年来新发现的一种常染色体隐性遗传病,属于 Citrin 缺陷病 (citrin deficiency, CD) 的一种临床表型。国内首例 NICCD 的确诊见于 2006 年^[1]。目前, NICCD 目前缺乏公认的临床或生化诊断标准,其确诊主要依赖于基因诊断。国内外有关文献报道多侧重于如何通过基因检测突变确诊 NICCD,对患者血生化指标改变的报道尚不系统深入,故检测并总结 NICCD 生化指标的动态变化特征并比较临床症状相似的疾病生化指标有望为本病的病情判断及疗效观察临床诊断提供有价值的线索。本研究根据 NICCD 患者临床表现及病程,采用分析 NICCD 患者常见生化指标动态改变及比较分析其与临床相似疾病的方法,为进一步探讨 NICCD 各实验室指标在诊治前后的变化规律、各指标间的相关性研究提供线索,协助临床治疗及预后判断。

一、对象与方法

1. 对象:2006 年 1 月至 2010 年 12 月暨南大学附属第一医院儿科因黄疸就诊,因结合胆红素 (direct bilirubin, D-Bil) 升高,临床可见肝大、黄疸等被诊断为婴儿肝内胆汁淤积症 (cholestatic liver disease, CLD) 的患儿作为研究对象。纳入标准^[1-2]: (1) 临床不同程度的黄疸,尿色深黄而大便颜色变浅,总胆红素 (total bilirubin, T-Bil) > 85 $\mu\text{mol/L}$,且 D-Bil/T-Bil > 20%。 (2) 临床黄疸不明显,但血 D-Bil > 20 $\mu\text{mol/L}$,和(或)血清总胆汁酸 (total bile acid, TBA) > 8.2 $\mu\text{mol/L}$ 和(或) γ -谷氨

酰基转移酶 (γ -glutamyltransferase, GGT) 升高。筛选出研究对象共 60 例,取患儿血样滤纸片,于日本鹿儿岛大学试验室完成 SLC25A13 基因突变分析工作,患儿父母均签署知情同意书。

2. 实验分组: (1) NICCD 组: NICCD 患儿 20 例,其中男 11 例,平均年龄 (6.0 \pm 2.2) 个月;女 9 例,平均年龄 (7.1 \pm 3.0) 个月。参照文献^[1-2]并均经 SLC25A13 基因分析证实^[3-4]为 NICCD 患儿。NICCD 患者组按病程不同再分为治疗前、治疗阶段 1 和治疗阶段 2 共 3 个亚组数据。 (2) 治疗前组: 选取初入院未经治疗前的患儿。该组患儿均为纯母乳喂养/普通奶粉混合喂养。治疗阶段 1 组: 无乳糖治疗奶粉喂养。治疗阶段 2 组: 无乳糖并强化中链脂肪酸的治疗奶粉喂养。 (3) 非 NICCD 组: SLC25A13 基因分析未突变的遴选患儿 40 例。其中男 25 例,平均年龄 (7.4 \pm 3.2) 个月;女 15 例,平均年龄 (8.2 \pm 2.5) 个月。患儿经临床确诊情况: 特发性婴儿肝炎综合征 (idiopathic neonatal hepatitis, INH) 15 例,胆道闭锁 (Biliary Atresia, BA) 3 例,半乳糖血症 10 例,先天性梅毒 2 例,糖原累积病 I 型 1 例,胆囊息肉 1 例,巨细胞病毒性肝炎 5 例,全静脉营养相关性胆汁淤积症 (total parenteral nutrition associated cholestasis, TPNAC) 3 例。

3. 试剂和仪器: 丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、T-Bil、D-Bil、总蛋白 (total protein, TP)、白蛋白 (albumin, Alb) 试剂盒 (日本和光试剂公司); GGT、总胆固醇 (total cholesterol, T-CHOL)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、总胆汁酸 (total bile acid, TBA)、血糖 (Glucose, Glu) 试剂盒 (温州东瓯津玛生物科技公司); 乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase,

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2012.06.018

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81070279); 广东省医学科研基金资助项目 (A2008358, A2009366)

作者单位: 510630 广州, 暨南大学附属第一医院临床检验中心 (陈凤平、温旺荣、郑仕富、李莉、叶仲毅); 广州医学院第二附属医院检验科 (吴晓蔓)

通信作者: 吴晓蔓, 电子信箱: wxm622@21.cn.com

LDH) 试剂盒 (四川迈克科技公司); 乳酸 (lactic acid, Lact) 试剂盒 (北京利德曼生化公司); 甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP) 试剂盒 (美国雅培公司); 血氨 (Ammonia, AMM) 试剂条 (爱科来国际贸易公司); 生化质控液 (美国 Bio-Rad 公司); Hitachi 7600 全自动生化分析仪 (日本日立公司); I-2000 化学发光仪 (美国雅培公司); 血氨测试仪 AA-4120 (日本 KYOTO DAIICHI KAGAKU 公司); 美国生物应用系统公司串联质谱仪 (API 2000 型)。

4. 检测方法: 收集患儿治疗前及病程各阶段的空腹静脉血血清, 排除溶血标本并及时送常规实验室检测。各项生化指标的检测参数均严格按照试剂盒说明书设置, 质控液与标本同时检测, 保证室内质控在控。血串联质谱分析时将患儿治疗前的全血标本采集于血滤纸片上, 参考文献 [5] 行样品处理, 分析患儿血氨基酸和酰基肉碱谱。

5. 统计学分析: 应用 SPSS 13.0 软件进行统计, 计算时符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 呈偏态分布数据取自然对数计算或中位数 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。组间比较前先行方差齐性检验。方差齐的两组间比较选用独立样本 t 检验, 多组间比较选用单因素方差分析 (One Way ANOVA); 各组方差齐时, 进行多个样本均数间每两个均数的比较采用 q 检验。各组方差不齐时, 选择 Tamhane's T2 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. NICCD 组患儿血清生化指标的变化: 检验结果显示, 与参考范围比较, 20 例确诊 NICCD 患儿中发现, 肝脏酶指标 ALT、AST、ALP、GGT 分别有 11、19、16、19 例超出参考范围上限, LDH 有 20 例出现结果异常。TP、ALB 分别有 18、19 例低于参考范围下限。T-Bil、D-Bil、TBA、AFP、Lact、AMM 均有不同程度结果异常, 与报道文献 [6] NICCD 患者临床情况相似。见表 1。

2. NICCD 组治疗前及不同阶段治疗进程中血清生化指标的变化: NICCD 患者组 AST、S/L、ALP、GGT 在治疗后有显著性差异。TP、ALB 在治疗后呈升高趋势, A/G 经阶段 2 治疗后较治疗阶段 1 有改变; LDH 经阶段 1 治疗后无明显改变, 经阶段 2 治疗后降低。T-Bil、D-Bil、I-Bil、TBA、AMM 在治疗后变化显著; AFP 经阶段 1 治疗后无明显改变, 经阶段 2 治疗后有明显差异。TG、CHOL、LDL、HDL 在不同治疗期差异有统计学意义。见表 2。

表 1 20 例 NICCD 患儿生化指标分析结果

检测项目	$\bar{x} \pm s$	参考范围	阳性例数
ALT (U/L)	39.5 ± 19.5	5 ~ 40	11 ↑
AST (U/L)	112.6 ± 70.4	8 ~ 40	19 ↑
S/L	3.12 ± 1.82	-	
ALP (U/L)	806.0 ± 225.5	40 ~ 500	16 ↑
GGT (U/L)	273.5 ± 200.3	7 ~ 50	19 ↑
lnGGT	(2.3 ± 0.2)	-	
LDH (U/L)	431.0 ± 122.5	109 ~ 245	20 ↑
TP (g/L)	48.1 ± 11.0	60 ~ 83.5	18 ↓
Alb (g/L)	30.0 ± 5.5	35 ~ 55	19 ↓
T-Bil (μmol/L)	152.5 ± 65.5	5.1 ~ 23.0	19 ↑
lnTBiL	(2.1 ± 0.2)	-	
DBil (μmol/L)	72.0 ± 31.6	0.6 ~ 6.8	18 ↑
lnDBiL	(1.8 ± 0.2)	-	
TBA (μmol/L)	176.5 ± 90.0	0 ~ 10	18 ↑
lnTBA	(2.2 ± 0.2)	-	
AFP (μg/L)	69 200.5 (1000, 32 955)	0 ~ 13.4	13 ↑
lnAFP	(4.6 ± 0.8)	-	
TG (mmol/L)	1.70 ± 0.52	0.56 ~ 1.7	8 ↑
T-CHOL (mmol/L)	4.15 ± 1.20	3.1 ~ 5.7	5 ↑
HDL-C (mmol/L)	0.79 ± 0.35	0.91 ~ 2.05	11 ↓
LDL-C (mmol/L)	2.35 ± 1.45	1.57 ~ 3.76	5 ↑
Glu (mmol/L)	3.79 ± 2.52	3.89 ~ 6.11	10 ↓
Lact (mmol/L)	3.19 ± 1.60	0.5 ~ 2.2	13 ↑
AMM (μg/dl)	66.5 ± 29.0	0 ~ 75	12 ↑

注: 偏态分布的资料经对数变换为正态分布的资料; ↑ 结果超出参考范围上限; ↓ 结果低于参考范围下限; “-” 表示取对数后无参考范围

3. 20 例 NICCD 患儿与 40 例非 NICCD 患儿血清生化指标的比较: NICCD 与非 NICCD 组比较, ALT、ALP、GGT、LDH、TP、ALB、TBA、Lact 差异具有统计学意义 (表 3)。

4. NICCD 患儿治疗前血串联质谱检测情况: 血串联质谱检测发现有瓜氨酸 (16/20)、苏氨酸 (12/20)、鸟氨酸 (13/20)、精氨酸 (12/20) 及酪氨酸 (13/20) 升高; 此外, 游离肉碱 C0 (12/20)、丙酰肉碱 C3 (13/20)、十六碳酰基肉碱 C16 (17/20) 等酰基肉碱升高。

三、讨论

Citrin 缺陷导致的 NICCD 的致病基因 SLC-25A13 位于染色体 7q21.3, 包含 18 个外显子, 长约 200 kb, 编码一种线粒体内钙结合天冬氨酸/谷氨酸载体蛋白 Citrin [7]。SLC25A 基因突变所导致 Citrin 缺陷症在儿童期表现为肝内胆汁淤积症和黄疸, 称为 NICCD, 而在成人期表现为高氨血症、突发的意识障碍、精神错乱等神经系统症状, 称为成年发病的 II 型瓜氨酸血症 (Adult-onset type II citrullinemia, CTLN2)。NICCD 作为一种由 Citrin 蛋白缺陷而引起的 NICCD 疾病, 在中国, 尤其是华南并不罕见, 如华南四省区 (广东、广西、湖南和香港) 的小样本调

表 2 20 例 NICCD 患儿治疗前及不同阶段治疗进程中血清生化指标的变化比较

检测项目	NICCD 治疗前	治疗阶段 1	治疗阶段 2	F 值	P 值
ALT(U/L)	39.5 ± 19.5	41.2 ± 27.0	42.9 ± 25.5	2.75	0.09
AST(U/L)	112.6 ± 70.4 ^{ab}	71.7 ± 32.5	77.9 ± 30.3	4.11	0.03
S/L	3.12 ± 1.82 ^{ab}	1.98 ± 0.85	1.88 ± 0.72	8.00	<0.01
ALP(U/L)	806.0 ± 225.5 ^{ab}	480.3 ± 115.2	346.1 ± 95.0	6.13	<0.01
GGT(U/L)	273.5 ± 200.3	195.7 ± 147.8	51(11,336)	-	-
lnGGT	(2.3 ± 0.2) ^{cb}	(2.0 ± 1.2) ^d	(1.8 ± 0.3) ^c	5.45	0.01
LDH(U/L)	431.0 ± 122.5 ^b	368.6 ± 98.1 ^b	266.8 ± 36.2	5.55	0.01
TP(g/L)	48.1 ± 11.0 ^{ab}	53.5 ± 9.1 ^d	61.8 ± 10.1	4.58	0.02
Alb(g/L)	30.0 ± 5.5 ^{ab}	33.8 ± 6.4 ^d	42.1 ± 5.3	4.50	0.02
Glo(g/L)	17.9 ± 7.2	19.0 ± 4.2	19.3 ± 5.8	2.78	0.08
A/G	2.06 ± 0.73	1.94 ± 0.38 ^d	2.36 ± 0.75	4.82	0.02
T-Bil(μmol/L)	152.5 ± 65.5	150.5 ± 44.5	11.5(3.7,52.3)	-	-
lnT-Bil	(2.1 ± 0.2) ^{cdc}	(1.6 ± 0.3) ^d	(1.2 ± 0.2) ^c	9.05	<0.01
D-Bil(μmol/L)	72.0 ± 31.6	27.5 ± 16.5	3.75(1.2,45.0)	-	-
lnD-Bil	(1.8 ± 0.2) ^{cdc}	(1.4 ± 0.3) ^d	(1.0 ± 0.2) ^c	9.45	0.00
IBil(μmol/L)	79.3 ± 51.2	43.8 ± 36.3	19.8 ± 12.5	-	-
lnI-Bil	(1.8 ± 0.3) ^{abc}	(1.6 ± 0.3) ^d	(1.2 ± 0.4) ^c	4.14	0.02
TBA(μmol/L)	176.5 ± 90.0	99.8(18.3,171.5)	19.2(5.2,351.2)	-	-
lnTBA	(2.2 ± 0.2) ^{ebc}	(1.7 ± 0.4)	(1.5 ± 0.6)	6.5	<0.01
AFP(μg/L)	69200.5(1000,32955)	72365.8(75.0,227622)	51.2(9.8,11518)	-	-
lnAFP	(4.6 ± 0.8) ^{bc}	(4.4 ± 1.2) ^d	(2.1 ± 1.0) ^c	4.21	0.02
TG(mmol/L)	1.70 ± 0.52 ^{ab}	1.13 ± 0.80 ^d	3.71 ± 1.95	4.13	0.02
T-CHOL(mmol/L)	4.15 ± 1.20 ^d	3.59 ± 1.15	3.30 ± 0.51	4.04	0.03
HDL-C(mmol/L)	0.79 ± 0.35 ^d	0.98 ± 0.19	1.21 ± 0.92	4.15	0.02
LDL-C(mmol/L)	2.35 ± 1.45 ^d	1.95 ± 0.92	1.42 ± 0.40	6.50	<0.01
Glu(mmol/L)	3.79 ± 2.52	3.95 ± 1.13	4.15 ± 1.30	1.72	1.19
AMM(μg/dl)	66.5 ± 29.0 ^{cd}	60.1 ± 27.5	61.5 ± 32.0	4.54	0.02

注: NICCD 治疗前(20 例): 选取初入院未经治疗前的患儿, 该组患儿均为纯母乳喂养/普通奶粉混合喂养; 治疗阶段 1(20 例): 无乳糖治疗奶粉喂养; 治疗阶段 2(20 例): 无乳糖并强化中链脂肪酸的治疗奶粉喂养。与治疗阶段 1 比较, ^a*P* < 0.01, ^b*P* < 0.05; 与治疗阶段 2 比较, ^c*P* < 0.01, ^d*P* < 0.05; ^e 成偏态分布的资料, 经对数变换为正态分布的资料; “-”表示偏态分布资料在做对数变换前未做组间比较

表 3 20 例 NICCD 组与 40 例非 NICCD 组患儿有明显差异生化指标的比较

检测项目	NICCD 组	非 NICCD 组	t 值	P 值
ALT(U/L)	39.5 ± 19.5	135.1 ± 49.0	-8.23	<0.01
ALP(U/L)	806.0 ± 225.5	485.6 ± 257.5	3.82	<0.01
GGT(U/L) ^a	273.5 ± 200.3	254.3(13,2650)	-	-
lnGGT ^a	(2.3 ± 0.2)	(2.0 ± 1.25)	2.45	<0.05
LDH(U/L)	431.0 ± 122.5	300.5 ± 115.6	3.97	<0.01
TP(g/L)	48.1 ± 11.0	56.6 ± 8.4	-3.15	<0.01
Alb(g/L)	30.0 ± 5.5	39.0 ± 6.2	-5.08	<0.01
TBA(μmol/L) ^a	176.5 ± 90.0	108.1 ± 70.9	-	-
lnTBA ^a	(2.2 ± 0.2)	(2.0 ± 0.2)	2.42	<0.05
Lact(mmol/L)	3.19 ± 1.60	2.45 ± 1.15	2.56	<0.05

注: ^a 呈偏态分布的资料, 经对数变换为正态分布的资料; “-”表示偏态分布资料在做对数变换前未做组间比较

查结果显示该地区致病基因携带率达 1/48^[5]。迄今为止, NICCD 只能通过基因突变分析来诊断, 一般用作对可疑阳性患儿的进一步确诊。为此, 选择实验室常见的可反映胆汁淤积症的血液生化指标对 NICCD 的病情诊断、分析疗效具有重要提示作用。

分析 NICCD 患儿组临床资料可见该病发病初期多因肝大、黄疸、呈胆汁淤积症入院, 发病年龄多

在半岁左右。研究认为 NICCD 治疗以饮食控制为主, 对于 NICCD 患儿治疗, 配方奶粉被广泛应用于改善症状^[1]。本组 20 例 NICCD 患儿治疗前生化指标值均为初诊入院时检测结果, 治疗阶段 1 组患儿为无乳糖治疗奶粉喂养, 经治疗阶段 1 方案后该组患儿进入第二阶段治疗即更换无乳糖并强化中链脂肪酸的治疗奶粉喂养。不同阶段各组患儿治疗方案

一致,比较 NICCD 不同治疗阶段(方案)的生化指标该变可以为临床提供有价值的线索。本研究结果说明,随着病程的发展,NICCD 患者肝脏功能出现一定程度的好转。AST、S/L、ALP、GGT 及 TBIL、DBIL、TBA、AMM、AFP 的降低亦提示经过不同治疗阶段治疗后患者胆汁淤积情况得以改善。同时,NICCD 患者血清 CHOL、LDL 水平经阶段 2 治疗后较治疗前明显降低;HDL 则明显升高。出现上述结果在于 NICCD 发病过程中的一个关键环节是胆汁淤积导致脂溶性维生素和脂肪酸肠道吸收不良。所以要减少饮食中的长链脂肪酸,代之以吸收不依赖胆汁的中链脂肪酸,同时注意补充维生素 A、D、E、K 等脂溶性维生素。半乳糖也会加重肝脏负担,加重病情,应减少摄入^[8]。由于 NICCD 患儿存在血半乳糖及短链、长链酰基肉碱增高,因此无乳糖或富含中链脂酰肉碱的配方奶粉被广泛应用于改善症状^[1]。本研究结果提示对于接受治疗方案 2(无乳糖并强化中链脂肪酸的配方奶粉)的患者较治疗方案 1(无乳糖奶粉治疗)的结果稳定性要好。从目前的实验室检查结果来看,某些生化指标的变化特点对 NICCD 病情发展及评价治疗方案均有一定的提示作用。

NICCD 组和非 NICCD 患儿生化指标比较结果可见 Lact、LDH 等指标有明显差异。出现上述结果可能是由于 Citrin 缺陷导致。作为天冬氨酸/谷氨酸载体(AGC),Citrin 将线粒体中的天冬氨酸转运至胞浆,同时将胞浆的谷氨酸转运至线粒体内部。这一过程与苹果酸穿梭、柠檬酸穿梭、尿素循环、蛋白质合成、糖酵解、糖异生等生化反应相耦联,对于肝细胞正常生理功能的发挥至关重要,因此 SLC25A13 的表达异常可导致肝脏物质代谢失常,与其他临床表现相似的非 NICCD 患者的生化指标有一定程度的区别。同时,血串联质谱结果发现 NICCD 患儿的瓜氨酸普遍升高,主要是由于 Citrin 缺陷可使线粒体转入细胞质的天冬氨酸减少,细胞质中的瓜氨酸不能和足够的天冬氨酸反应合成琥珀酸精氨酸,因此瓜氨酸蓄积、尿素循环受阻,造成瓜氨酸升高和高氨血症^[9]。

我国 NICCD 诊断治疗研究起步较晚,尚缺乏大样本调查结论。由于医学伦理方面有关规定,本研究尚缺乏新生儿生化指标正常对照组。而作为一种新发现的疾病,NICCD 在发病机制、临床表现、诊断治疗、远期预后、预防措施等多个环节也还存在许多问题。由于目前患病组样本及对照组确诊病例数

不足等局限性,生化指标对鉴别诊断 NICCD 的特异性及敏感性、生化诊断预警值的确立、生化指标间的相关性有待进一步的研究。随着患者例数的增多,可以针对不同的基因变异位点引起的 NICCD 患儿的各实验室检测指标进行比较分析并通过对患者进行长期随访,日益完善相关研究。但早期识别 NICCD,除了能减轻患儿近期的肝损害和黄疸,尚有远期治疗意义^[10]。根据 NICCD 患儿生化指标的变化特征,可以在诊断前了解患者肝脏功能受损情况,确诊后进入治疗期用于观察疗效,协助临床治疗及预后判断。实验室对这些指标进行检测较容易,可以尽早对新生儿行基因的筛查。临床上遇到黄疸持久不退且有肝功能损害者应考虑到 NICCD,若伴有高乳酸、高血氨同时 AFP、LDH 显著升高则应从速作相关检查,尽早作出 NICCD 的临床诊断,以便采取针对性措施早期治疗,改善患者预后。重视生化指标的动态改变对 NICCD 病情发展、评价治疗方案具有重要临床意义。

参 考 文 献

- [1] 宋元宗,郝虎,牛饲美晴,等. 疑难病研究-citrin 缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症. 中国当代儿科杂志,2006,8:125-128.
- [2] 宋元宗,牛饲美晴,小林圭子,等. 小儿胆汁淤积性肝病的病因学特征. 中华儿科杂志,2009,47:624-627.
- [3] Song YZ, Li BX, Chen FP, et al. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: clinical and laboratory investigation of 13 subjects in mainland of China. Dig Liver Dis, 2009,41:683-689.
- [4] Song YZ, Deng M, Chen FP, et al. Genotypic and phenotypic features of citrin deficiency: five-year experience in a Chinese pediatric center. Int J Mol Med, 2011,28:33-40.
- [5] Lu YB, Kobayashi K, Ushikai M, et al. Frequency and distribution in East Asia of 12 mutations identified in the SLC25A13 gene of Japanese patients with citrin deficiency. J Hum Genet,2005,50:338-346.
- [6] 陈凤平,吴晓蔓. Citrin 缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症患儿血清生化指标的初步分析. 临床检验杂志,2011,29:197-198.
- [7] Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, et al. The gene mutated in adult-onset type II citrullinemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. Nat Genet,1999,22:159-163.
- [8] 宋元宗,盛建胜,牛饲美晴,等. Citrin 缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症 SLC25A13 基因三个新突变的识别及诊断. 中华儿科杂志,2008,46:411-415.
- [9] 邢雅智,邱文娟,叶军,等. Citrin 缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症临床和 SLC25A13 基因突变的研究. 中华医学遗传学杂志,2010,27:180-185.
- [10] 彭炳蔚,徐翼,叶家卫,等. 生化指标用于诊断胆管闭锁和新生儿肝内胆汁淤积综合临床价值研究. 中国实用儿科杂志,2009,12:940-942.

(收稿日期:2011-11-24)

(本文编辑:唐栋)