

本文引用: 祁芳, 张泓, 易细芹, 邓石峰, 周予婧, 许明. 电针阳陵泉等下合穴对急性胆囊炎豚鼠组织高迁移率族蛋白 B1 的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(11): 1248-1252.

电针阳陵泉等下合穴对急性胆囊炎豚鼠组织 高迁移率族蛋白 B1 的影响

祁芳, 张泓*, 易细芹, 邓石峰, 周予婧, 许明
(湖南中医药大学针灸推拿学院, 湖南长沙 410208)

〔摘要〕 **目的** 观察电针急性胆囊炎(AC)模型豚鼠阳陵泉、足三里、上巨虚、下巨虚后对胆囊组织中高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、白介素-1 β (IL-1 β)及核因子- κ B 信使核糖核酸(NF- κ B mRNA)表达的影响,探究胆囊下合穴——阳陵泉是否在治疗对应腑病方面存在相对特异性。**方法** 72 只健康豚鼠随机分为正常组、模型组、阳陵泉组、足三里组、上巨虚组、下巨虚组共 6 组,每组 12 只,雌雄各半。除正常组外,其余豚鼠均手术于胆囊内注射大肠杆菌建立急性胆囊炎豚鼠模型,造模成功并治疗 5 d 后,取胆囊组织,免疫组化方法检测胆囊高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)及白介素-1 β (IL-1 β)的水平,RT-PCR 检测 NF- κ B mRNA 的表达。**结果** (1)与模型组比:各穴位组 NF- κ B mRNA 表达均较低($P<0.01$),阳陵泉组 HMGB1、IL-1 β 含量均较低($P<0.01$);(2)与阳陵泉组比:其他各穴位组 HMGB1、IL-1 β 含量及 NF- κ B mRNA 表达均较高 ($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。**结论** (1)电针胃、肠、胆腑下合穴干预 AC 其可能的机制是:经电针治疗的 AC 豚鼠其胆囊组织内 HMGB1、IL-1 β 等炎症因子受到抑制,从而降低了 NF- κ B 信号通路的活化程度,达到缓解胆囊组织炎症的目的;(2)阳陵泉组对 AC 模型豚鼠的干预效果明显优于足三里、上巨虚、下巨虚穴位组,提示电针阳陵泉对 AC 的治疗具有一定的相对特异性。

〔关键词〕 急性胆囊炎;电针;下合穴;豚鼠;高迁移率族蛋白 B1;白介素-1 β ;核因子- κ B 信使核糖核酸

〔中图分类号〕R245.9;R575 **〔文献标志码〕**A **〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.11.006

Effect of Electroacupuncture at Yanglingquan and Other Lower He-Sea Points on the Expression of High-Mobility Group Box Protein B1 in Guinea Pig Model of Acute Cholecystitis

QI Fang, ZHANG Hong*, YI Xiqin, DENG Shifeng, ZHOU Yujing, XU Ming

(School of Acupuncture, Moxibustion & Tuina, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

〔Abstract〕 Objective To observe the effect of electroacupuncture at Yanglingquan, Zusanli, Shangjuxu, and Xiajuxu points on the expression of high-mobility group box protein B1 (HMGB1), interleukin-1 beta (IL-1 β), and nuclear factor kappa B messenger RNA (NF- κ B mRNA) in the gallbladder tissue in a guinea pig model of acute cholecystitis (AC), and to explore the relative specificity of Yanglingquan, the lower He-sea point of the gallbladder, in the treatment of corresponding visceral disease. **Methods** Seventy-two healthy guinea pigs were randomly divided into six groups: normal group, model group, Yanglingquan group, Zusanli group, Shangjuxu group, and Xiajuxu group, with 6 males and 6 females in each group. All guinea pigs except those in the normal group were injected with *Escherichia coli* into the gallbladder to establish the AC model. After successful modeling and treatment for 5 days, gallbladder tissues were taken to measure the expression levels of HMGB1 and IL-1 β by the immunohistochemical method, and the level of NF- κ B mRNA was determined by RT-PCR. **Results** Compared with the model group,

〔收稿日期〕2018-08-10

〔基金项目〕国家自然科学基金面上项目(81173327)。

〔作者简介〕祁芳,女,硕士,助教,研究方向:常见疾病的针灸康复机制与临床研究。

〔通讯作者〕*张泓,男,教授,博士研究生导师,E-mail:zh5381271@sina.com。

all the four lower He-sea groups had significantly lower transcription of NF- κ B mRNA ($P<0.01$). The levels of HMGB1 and IL-1 β in the Yanglingquan group were significantly lower than those in the other groups ($P<0.01$). Compared with the Yanglingquan group, the other lower He-sea groups had significantly higher levels of HMGB1, IL-1 β , and NF- κ B mRNA ($P<0.01$ or $P<0.05$). **Conclusion** Electroacupuncture at lower He-sea points in the stomach, intestine, and gallbladder may interfere with AC by inhibiting inflammatory factors, including HMGB1 and IL- β , in the gallbladder tissue of guinea pigs with AC, thus reducing activation of the NF- κ B signaling pathway and alleviating the inflammation of the gallbladder. For the guinea pig model of AC, electroacupuncture at Yanglingquan has better efficacy than that at Zusanli, Shangjuxu, and Xiajuxu, indicating that electroacupuncture at Yanglingquan may have relative specificity in the treatment of AC.

[Keywords] acute cholecystitis; electroacupuncture; lower He-sea point; guinea pig; high-mobility group box protein B1; interleukin-1 beta; nuclear factor kappa B mRNA

“合治内府”是重要的针灸取穴原则,《灵枢·邪气脏腑病形》有曰:“荣输治外经,合治内府”。针刺下合穴医治六腑之疾历来为临床所推崇,疗效也在各类相关实验及临床中得到广泛验证^[1]。我们前期研究也已部分证实下合穴对炎症性胃肠疾病的疗效优于经合穴,且具有一定的相对特异性^[2-3],为进一步证实胆腑下合穴自身特异性及部分效应机制奠定了基础。在胆腑疾患的针刺治疗中,阳陵泉历来为医家所用之要穴,《灵枢·邪气脏腑病形》记载:“胆病者,善太息,口苦,呕吐宿汁,……取阳陵泉”。胆囊是胆汁储存之所,其健康状态直接影响人体的消化功能。如同足三里之于胃、上巨虚之于大肠、和下巨虚之于小肠,阳陵泉作为胆腑的下合穴位往往对胆囊炎症性疾病的治疗具有良好的效果^[4]。因此,阳陵泉治疗胆腑炎性疾病的相对特异性存在与否以及可能的效应机制究竟如何值得我们进一步探究。高迁移率族蛋白 B1 (High mobility group protein B1, HMGB1), 白介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)和核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)是与胆腑炎性疾病的发生和发展有着密切关系的 3 项实验室指标,因此本实验选取急性胆囊炎(acute cholecystitis, AC)模型豚鼠作为研究对象,以电针胆腑、胃、大肠、小肠下合穴为干预手段,对比电针不同穴位后的 AC 豚鼠胆腑组织中的 HMGB1、IL-1 β 及 NF- κ B mRNA 表达的影响以及胆囊形态学改变,探讨阳陵泉治疗胆腑病 AC 是否存在相对特异性及部分效应机制,以期进一步揭示“合治内府”的内涵。

1 材料和方法

1.1 动物分组

健康豚鼠 72 只,SPF 级,体质量(300 \pm 20) g,由

湖南中医药大学动物实验中心提供(湖南省动物质量合格证编号:43006700005278)。采用随机数字表法分为正常组、模型组、阳陵泉组、足三里组、上巨虚组、下巨虚组,共 6 组,每组 12 只,雌雄各半。适应性饲养 1 周,饲养温度 20~25 $^{\circ}$ C,湿度 50%~70%。

1.2 主要试剂与仪器

ATCC 25922 标准大肠杆菌(上海复祥生物科技有限公司);多聚甲醛(上海未峰生物技术有限公司);IL-1 β 酶联免疫分析试剂盒(武汉华美生物工程有限公司);一抗、二抗 DBA 显色试剂盒(武汉华美生物工程有限公司);THZ-C 型恒温振荡器(金城春兰实验仪器厂);M199-1 型切片机(德国 Micro Tec 公司);显微镜(奥林巴斯 CX41-72C02);TGL16M 台式高速冷冻离心机(北京时代北利离心机有限公司);逆转录试剂盒(上海拜力生物科技有限公司)、Tris、EDTA、DL2000 DNA Marker、dNTP 及 Taq 酶(北京康润诚业生物科技有限公司);引物(上海生物工程有限公司);华佗牌毫针(直径 0.3 mm \times 25 mm);SDZ-V 型电子针疗仪(苏州医疗用品厂公司)、全套小动物手术器械等。

1.3 造模方法

根据文献研究^[5]及预实验改良进行模型制备:造模前对豚鼠禁食 24 h 并备皮,尔后以 10%水合氯醛按 0.35 mg/100 g 的剂量行腹腔麻醉,待豚鼠角膜反射消失后进行手术,于豚鼠胆囊内注射浓度为 8 \times 10⁴mL 的大肠杆菌,0.1 mL/只,随后往腹腔内注入 10 万 U 的庆大霉素,缝合伤口,待豚鼠清醒后放回笼内常规饲养。造模后的豚鼠精神萎靡,活动明显减少,皮毛松散无光泽,大便稀,体质量下降。实验结束后麻醉豚鼠取其胆囊,肉眼观察可见囊内胆汁颜色由健康时的清亮透明变为草绿色且浑浊不

透明,并伴有絮状悬浮;光镜下可见胆囊黏膜下血管充血,黏膜水肿、溃疡等现象,固有层大量炎性细胞浸润。以上症状表明模型制备成功。

1.4 治疗方法

根据李辞蓉等^[6]《豚鼠针灸穴位图谱的研制》提供的方法取穴。阳陵泉:豚鼠距后三里上外侧4 mm;足三里:豚鼠膝关节后外侧,腓骨小头下约3 mm;上巨虚:豚鼠后肢上后三里穴下约5 mm处;下巨虚:豚鼠膝关节外侧胫骨外上髁下约15 mm。

正常组正常饲养而无特殊处理;模型组每日捆绑30 min但不做电针治疗;穴位组每天捆绑并使用SDZ-V型电子针疗仪治疗,参数为疏密波10/50 Hz,左正右负,强度1~3 mA,以肢体出现震颤为度,留针30 min,每天1次,治疗5 d。

1.5 样本的采集与处理

将胆囊沿纵轴方向剪开,以生理盐水冲洗、无菌纱布擦拭干净,再将黏膜平铺于蜡板上,剪取部分组织用10%福尔马林溶液固定、石蜡包埋,常规病理切片,部分光镜下记录胆囊炎情况并评定,用于HE染色和HMGB1、IL-1 β 的免疫组化检测;剩余部分于液氮中保存用于NF- κ B mRNA的PCR检测。

1.6 检测指标

1.6.1 胆囊 HMGB1、IL-1 β 含量的检测 应用免疫组化方法检测胆囊组织中HMGB1、IL-1 β 的含量,先将切片脱蜡,用双氧水浸泡8 min取出后以蒸馏水冲洗干净,用稀释后的山羊血清封管10 min,分别滴加一抗和二抗孵育30 min,然后以PBS冲洗3次,滴加适量链霉卵白素,37℃孵育30 min。再次以PBS冲洗、NBT显色10 min,然后以水反复冲洗、复染,脱水,透明,封片。采用Image-Pro-Plus软件(UVI公司)进行图像分析并计数阳性细胞吸光值。

1.6.2 胆囊 NF- κ B mRNA 检测 以RT-PCR法检测胆囊样本中NF- κ B mRNA表达:首先提取组织总RNA,并进行琼脂糖凝胶电泳检测其的纯度,随后以此为模板进行cDNA的A逆转录,合成第一条cDNA链,随后以1 μ L逆转录反应产物为模板,于冰上配置PCR反应体系:首先95℃预变性10 min,59℃退火/延伸50 s。扩增40个循环,于80℃采集溶解曲线,根据溶解曲线确定产物的纯度。当溶解曲线无杂峰时表示产物具备特异性,接

下来校正目的基因Ct值并计算目的基因mRNA转录水平的差异。以 β -肌动蛋白基因为内参,搜索目的基因的序列,运用Primer5软件设计、合成引物并设计引物序列,扩增引物见表1。

表1 NF- κ B 和 β -actin 内参基因引物序列

引物	序列号	扩增片段
NF- κ B	NF- κ B-F 5'-CCCATCGGGTTCCCATAAAG-3'	146 bp
	NF- κ B-R 5'-GCCTGAAGCAAATGTTGGCGTA-3'	
actin	actin-F 5'-CATCCTGCGTCTGGACCTGG-3'	107 bp
	actin-R 5'-TAATGTCACGCACGATTTC-3'	

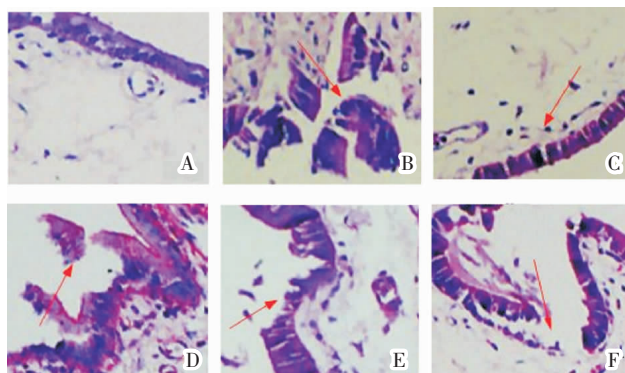
1.7 统计学处理

运用统计软件SPSS 19.0对所得数据进行处理,用“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,在进行对比分析之前所有数据均进行正态性检验。若数据符合正态分布以及方差齐性则采用LSD法进行组间比较;若符合正态分布不符合方差齐性则采用Dunnnett's T3法;若不满足正态分布则采用秩和检验,当 $P < 0.05$ 时表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组豚鼠死亡情况以及胆囊组织病理切片结果 造模后的豚鼠有因腹腔感染而死亡的情况,最终纳入统计的豚鼠总计63只。其中正常组12只,模型组10只,阳陵泉组、足三里组11只,上巨虚组9只,下巨虚组10只。

豚鼠胆囊组织病理切片(HE染色)结果显示:正常组表面黏膜细胞完整,各层组织结构正常,无炎性损害;模型组黏膜下血管充血,有黏膜水肿、坏死、脱落,固有层有大量炎细胞浸润;阳陵泉组黏膜稍不完整,有极少量炎性细胞浸润,组织结构较好;其余穴位组黏膜有不同程度的增厚、缺损等,炎性细胞浸润较明显。见图1。



注:A.正常组;B.模型组;C.阳陵泉组;D.足三里组;E.上巨虚组;F.下巨虚组。

图1 各组豚鼠胆囊切片结果(HE \times 100)

2.2 各组豚鼠胆囊中 HMGB1,IL-1 β 含量及 NF- κ B mRNA 表达的比较

如表 2 所示,相对于正常组,其余各组豚鼠胆囊组织中 HMGB1 和 IL-1 β 的含量均显著升高 ($P<0.01$),NF- κ B mRNA 的表达亦明显偏高 ($P<0.01$);而相较于模型组,阳陵泉组胆囊组织中 HMGB1 和 IL-1 β 的含量,NF- κ B mRNA 的表达则明显偏低 ($P<0.01$),其余各穴位组 HMGB1 及 IL-1 β 的含量较模型组来说无统计学意义 ($P>0.05$),但 NF- κ B mRNA 的表达有显著降低 ($P<0.01$);相较于阳陵泉组,其余各穴位组 HMGB1 和 IL-1 β 的含量,NF- κ B mRNA 的表达有不同程度的偏高 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 2 各组豚鼠胆囊中 HMGB1 与 IL-1 β 含量比较 ($\bar{x}\pm s$)

分组	<i>n</i>	HMGB1 光密度值	IL-1 β 光密度值	NF- κ B mRNA
正常组	12	0.012 \pm 0.009	0.005 \pm 0.001	0.09 \pm 0.07
模型组	10	0.082 \pm 0.037**	0.037 \pm 0.010**	2.71 \pm 0.14**
阳陵泉组	11	0.016 \pm 0.008*** \blacktriangle	0.007 \pm 0.003*** \blacktriangle	1.07 \pm 0.06*** \blacktriangle
足三里组	11	0.065 \pm 0.024*** \bullet	0.029 \pm 0.006*** \bullet	1.37 \pm 0.12*** \bullet
上巨虚组	9	0.071 \pm 0.037*** \bullet	0.020 \pm 0.007*** \bullet	1.38 \pm 0.17*** \bullet
下巨虚组	10	0.066 \pm 0.034*** \bullet	0.016 \pm 0.004*** \bullet	1.30 \pm 0.10*** \bullet

注:与正常组比较,★★ $P<0.01$;与模型组比较,▲▲ $P<0.01$;与阳陵泉组比较● $P<0.05$ 、●● $P<0.01$ 。

3 讨论

急性胆囊炎多由细菌感染引发,在早期多以化学性炎症为主,是临床上的常见病与多发病^[7]。急性胆囊炎在中医多属于“胁痛”“黄疸”“胆胀”等范畴,患者常见胆囊黏膜水肿、充血、渗出等炎症反应,严重者甚至可出现组织的溃疡、坏死^[8]。胆囊的下合穴——阳陵泉历来为针刺治疗相应内腑病变的重要穴位,本课题旨在以急性胆囊炎模型豚鼠作为研究的对象,通过检测胆囊组织内炎性因子及核转录因子的含量,对比观察胆腑下合穴阳陵泉治疗对应胆腑病是否存在相对特异性,藉此探究阳陵泉治疗炎性胆腑病的可能机制,进一步探讨“合治内腑”经典理论的部分内涵,以期为临床应用提供部分可参考依据。

HMGB1 是人体内重要的晚期致炎因子与多项炎性反应疾病的发生、发展有着密切的关系,究其原因该物质能高效诱导炎性细胞因子的生成^[9]。有研究报道细菌性急性胆囊炎的发展就与 HMGB1 有

着重要关系,该物质一方面能够促进和推动脓毒症的发病进程,加重人体内炎症反应,并且在炎症晚期还作为重要的介质致使内毒素效应扩大化^[10]。更有临床试验表明:脓毒症组患者血清内 HMGB1 水平远高于健康人群组,且其血清浓度对患者的预后情况具有重要的参考价值^[11]。IL-1 是人体内致使炎症发生的重要介质之一,其免疫活性广泛且强烈^[12],通过吸引中性粒细胞趋化浸润、细胞因子合成、细胞内颗粒释放等过程来推进和加剧急、慢性炎症的反应^[13]。也因此胆囊炎症的发病早期扮演着重要的角色,并且会在胆总管梗阻时进一步加重炎症反应而致使胆囊组织损害的发生,因此其组织含量可从一定程度上反映炎症的严重程度^[14]。NF- κ B 作为重要的炎症反应转录因子与胆囊炎症的发生发展有着紧密的联系,作为人体内最广泛的炎症反应通路之一,NF- κ B 信号通路一旦被过度激活便会诱发促炎因子的大量转录和释放,而这些炎性因子又会反过来再次刺激该信号通路的活化^[15]。大量的基础研究与临床实验表明:脓毒症动物模型或患者,其重要的器官组织中 NF- κ B 活性会增强,并与疾病的严重程度呈正相关关系^[16]。更有实验研究发现随着胆囊炎症逐渐加重,胆囊组织中 NF- κ B 的表达增强^[17]。

以上 3 种物质与胆囊炎症的关系如下:一方面 HMGB1 同其受体相结合,进而诱导 TNF- α 、IL-1 β 等早期炎性因子的产生,刺激 NF- κ B 信号通路的活化从而引发炎症级联效应,而一旦 NF- κ B 等信号转导通路开始被活化,又会反过来促进原本位于核内活性受抑制的 HMGB1 移行于胞外,二者互为反应底物,相促进形成正性循环致使机体内炎性反应瀑布式扩大并弥散迁延^[18-19]。因此本实验选取观察上述指标以探讨阳陵泉等下合穴对 AC 是否存在相对特异性进行对比研究,从炎症介质及转录因子角度为证实“合治内腑”的部分内涵提供实验依据。本实验结果显示:模型建立后,与正常组相比,各组豚鼠的胆囊组织病理切片炎性改变明显,组织中 HMGB1、IL-1 β 以及 NF- κ B 的表达水平均显著升高 ($P<0.01$),提示炎症反应启动,免疫应答介导,急性胆囊炎模型复制成功;连续 5 d 电针治疗后,与模型组相比,阳陵泉组胆囊组织中 HMGB1、IL-1 β 以及 NF- κ B 的表达水平均显著降低,差异具有显著统计学意义 ($P<0.01$);而

其余穴位组胆囊组织中 HMGB1、IL-1 β 的表达水平仅有下降趋势,却差异无统计学意义($P>0.05$),说明其余穴位具有一定的抑制 AC 炎症反应作用,但效果有限。通过对比可知:阳陵泉对 AC 模型胆囊组织 HMGB1、IL-1 β 以及 NF- κ B 的表达等方面的干预效果优于足三里、上巨虚及下巨虚,且阳陵泉组胆囊炎性损伤的改善程度比其他穴位组明显,说明胆腑下合穴阳陵泉穴对胆囊炎的抑炎作用比其他下合穴更明显。

综上所述:(1)电针与各消化器官相应的内腑下合穴对 AC 模型豚鼠均能起到一定的治疗作用,其机制可能是通过降低 HMGB1、IL-1 β 的含量和 NF- κ B mRNA 的表达来抑制免疫应答、减轻炎症反应从而保护胆囊黏膜来实现的;(2)电针阳陵泉对 AC 模型豚鼠的治疗效果胜于足三里、上巨虚及下巨虚,说明阳陵泉穴与胆腑之间具有一定的相对特异性,同时也部分揭示了“合治内腑”的科学内涵。

参考文献:

- [1] 陆飞,裴景春.下合穴的类属特点及应用探析[J].光明中医,2010,25(3):467-469.
- [2] 杨璐佳,张泓,张雨辰,等.电针曲池与上巨虚穴对溃疡性结肠炎大鼠 NF- κ B 及 HMGB1 表达的影响[J].湖南中医药大学学报,2014,34(5):58-61.
- [3] 易细芹.电针大肠下合穴上巨虚等对 UC 模型大鼠 TNF- α 及 NF- κ B 的影响[D].长沙:湖南中医药大学,2015.
- [4] 赵艳鸿,王富春.下合穴与脏腑相关性探析[J].针灸临床杂志,2002,18(11):6-7.
- [5] 阚红卫,魏安祥.胆囊炎病因及其动物模型研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2008,13(8):957-960.
- [6] 李辞蓉,华兴邦,周浩良,等.豚鼠针灸穴位图谱的研制[J].上海针灸杂志,1992(2):28-30.
- [7] 林三仁.消化内科诊疗常规[M].北京:中国医药科技出版社,2012:81.
- [8] 胡世平.胆囊炎[M].北京:中国医药科技出版社,2010:22.
- [9] ANDERSSON U, TRACEY K J. HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection. *Annu Rev Immunol* [J]. 2011(29):139-162.
- [10] 费军,余洪俊,周健,等.严重创伤患者高迁移率族蛋白-1 的变化[J].中国危重病急救医学,2005,17(5):273-275.
- [11] 毛宝龄.深入研讨全身炎症反应的失控与调控[J].中华内科杂志,1997,36(1):3.
- [12] LEUNG B P, CULSHAW S, GRACIE J A, et al. A role for IL-18 in neutrophil activation[J]. *J Immunol*, 2001 Sep 1,167(5):2879-2886.
- [13] 刘荣鹃.胆总管梗阻致急性胆囊炎及梗阻解除后胆囊组织中 IL-18、内毒素、血清内毒素和胆囊病理的研究[D].石家庄:河北医科大学,2010.
- [14] TUCKER COLLINS, MYRON I, CYBULSKY. The NF- κ B signal transduction pathway in aortic endothelial cells is primed for activation in regions predisposed to atherosclerosis[J]. *Clin Invest*, 2001, 107(3):255-256.
- [15] 施荣,熊旭东.NF- κ B 在脓毒症大鼠肺组织中的活性变化及炎调方对其活性的影响[J].时珍国医国药,2014,25(4):1016-1018.
- [16] 王征.胆总管梗阻致急性胆囊炎与梗阻解除后胆囊病理,胆囊组织中 NF- κ B 的表达,血清及胆囊组织中 IL-8、内皮素变化的研究[D].石家庄:河北医科大学,2010.
- [17] 王焕亮,周长青,王春玲,等.HMGB1 细胞因子作用研究进展[J].医学综述,2009,15(7):963-966.
- [18] 郝旭蕾.HMGB1 在自身免疫和炎症疾病中的作用及研究进展[J].现代生物医学进展,2013,13(17):3378-3381.
- [19] 康华.高迁移率族蛋白 B1 与脓毒症关系的研究进展[J].医学综述,2009,15(16):2410-2413.

(本文编辑 匡静之)