

· 新进展 ·

肠道微生物与支气管哮喘发生发展相关性的研究进展

扫描二维码
查看原文石曼欣¹, 耿雨涵², 杨静³, 曹洪丽⁴

【摘要】 近年来,随着对微生物生态学的理解,人们逐渐认识到微生物群落在维持人类健康方面有着重要作用。肠道为人体中最大的微生物群提供环境,当肠道微生态失衡时,不仅对肠道系统产生影响,也会影响其他器官。研究表明,在支气管哮喘的进展过程中,肠道微生物群对疾病有一定影响。本文通过对人体微生物生态学的研究进展、肠道微生态与支气管哮喘发病机制及肠道微生态与支气管哮喘发展的关系进行综述,旨在为支气管哮喘的预防和治疗方向提供新思路。

【关键词】 哮喘;肠道微生态;发病机制;发展过程;综述

【中图分类号】 R 562.25 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.311

石曼欣¹, 耿雨涵², 杨静³, 等. 肠道微生态与支气管哮喘发生发展相关性的研究进展 [J]. 实用心脑血管肺血管病杂志, 2022, 30 (12): 119-122. [www.syxnf.net]

SHI M X Y, GENG Y H, YANG J, et al. Research progress on the correlation between intestinal microecology and the occurrence and development of bronchial asthma [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30 (12): 119-122.

Research Progress on the Correlation between Intestinal Microecology and the Occurrence and Development of Bronchial Asthma

SHI Manxinyu¹, GENG Yuhuan², YANG Jing³, CAO Hongli⁴

1. Beijing Rehabilitation Medical College, Capital Medical University, Beijing 100144, China

2. Department of Rehabilitation Medicine, First Medical Center, PLA General Hospital, Beijing 100853, China

3. Department of Pharmacy, Shandong Provincial Third Hospital, Jinan 250000, China

4. Emergency Medical Center, Beijing Rehabilitation Hospital, Capital Medical University, Beijing 100144, China

Corresponding author: CAO Hongli, E-mail: 343997118@qq.com

【Abstract】 In recent years, with the understanding of microbial ecology, people gradually realize that microbial communities play an important role in maintaining human health. The gut provides an environment for the largest microbiome in the human body. When the gut microecology is out of balance, it not only affects its own system, but also affects other organs. The research suggests that during the progression of bronchial asthma, the gut microbiome has some influence on the disease. This article summarizes and analyzes the research progress of human microecology, the pathogenesis of intestinal microecology and bronchial asthma, and the correlation between intestinal microecology and the occurrence and development of bronchial asthma, aiming to provide new ideas for the prevention and treatment of bronchial asthma.

【Key words】 Asthma; Intestinal microecology; Pathogenesis; Development process; Review

支气管哮喘(以下简称哮喘)是由多种细胞参与的气道慢性炎症性疾病,其发病原因极为复杂,难以治愈,给患者的生活带来许多不利影响^[1-2]。研究发现,肠道微生态失调是诱发哮喘的危险因素之一^[3]。也有研究者认为,肠道菌群失衡是诱发哮喘的原因,因为其影响了黏膜免疫^[4]。此

外,国外有动物实验表明,肠道微生态存在影响哮喘发生发展的分子机制,而调节肠道微生态可以作为预防哮喘的新方法^[5]。本文综述了肠道微生态与哮喘发生发展相关性的研究进展,以期对哮喘的预防及治疗提供参考。

1 研究背景

1.1 肠道微生态 肠道微生态指寄生于人体肠道内的微生物与人体之间相互作用并共同构成的一个生态系统,由肠道菌群与肠道环境构成,承担着人体大部分的免疫调节功能,其平衡被破坏主要由外源性因素和内源性因素共同导致。在肠道微生态所处的宏观环境中,与肠道直接相连的外环境中有多种因素可影响正常菌群的定植,造成有益菌群与有害菌群失衡。此外,营养代谢障碍、器官功能失调、癌症等内源性因素也可影响肠道菌群的免疫反应,导致其对病原菌的抵抗

基金项目: 2020年山东省医学会治疗药物监测科研基金 (YXH2020ZX047)

1.100144北京市,首都医科大学北京康复医学院

2.100853北京市,解放军总医院第一医学中心康复医学科

3.250000山东省济南市,山东省立第三医院药剂科

4.100144北京市,首都医科大学附属北京康复医院急救医学中心

通信作者: 曹洪丽, E-mail: 343997118@qq.com

力降低,从而引发全身多种代谢性疾病或炎症性疾病。

1.2 哮喘 哮喘是由多种细胞(嗜酸粒细胞、肥大细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞、气道上皮细胞等)和细胞组分参与的以气道慢性炎症为特征的抑制性疾病。气道慢性炎症与气道高反应性(airway hyper reactivity, AHR)有关,通常表现为气管黏膜大量炎症细胞浸润,T淋巴细胞表达异常,Th2细胞因子升高,Th1细胞因子下降。Th1细胞和Th2细胞有拮抗作用,二者平衡对AHR的作用是现今研究的主要方向。

1.3 肠道微生物影响哮喘的依据 炎症性肠病患者肺部影像学改变可充分说明肠道与呼吸道之间存在免疫学关联^[6]。新近研究表明,肠道中活跃的微生物群及其代谢产物通过转运的方式穿过肠道屏障和肠系膜淋巴系统,从而调节呼吸道免疫反应^[7]。此外,研究人员在哮喘患儿中还观察到包括肺炎链球菌在内的肠道菌群失衡现象^[8]。以上证据均为肠道微生物生态与哮喘等呼吸道疾病之间的联系提供了理论支持。哮喘作为人类儿童时期最常见的下呼吸道疾病,若能更好地了解肠道微生物群在其发病机制中的作用,将有助于发掘以肠道微生物生态作为靶点来改善及预防哮喘的潜力^[9]。

2 人体微生物学研究进展

目前,人体气道和肠道微生物菌群的研究主要集中在微生物的多样性(包括数量、种类和组成)上。在第一代DNA测序技术的基础上,科研人员不断改进,降低操作成本,提高速度与通量,产生了第二代测序技术和第三代单分子测序技术,使更大规模的宏基因组研究成为可能。宏基因组研究是对整个微生物群的DNA进行排序,其为群落内的生物、基因和基因组编目提供了更广泛、更复杂的微生物群信息^[10]。对微生物的深入了解、微生物检测准确性的提高使学者能从微生物基因组中获取重要的信息,并发现了呼吸道与肠道微生物通过代谢、信号传递等方式影响着疾病的发生发展^[11],这有助于推进疾病预防和个性化医疗的进展。

3 肠道微生物与哮喘发病机制的关系

肠道为微生物群提供了生活活动的环境,微生物通过活动调节体内免疫系统的运行,维持内环境稳态,预防疾病发生。研究表明,肠道微生物群失调在哮喘的发生发展中扮演着关键角色^[12]。

3.1 通过免疫细胞建立相关性

3.1.1 调节性T细胞(regulatory T cell, Tregs) 研究表明,肠道菌群的代谢产物会通过Tregs调节炎症反应,进而影响哮喘的发生率^[13]。当人体消化不良时,肠道内的膳食纤维经厌氧菌发酵而产生短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)(主要是醋酸盐、丙酸盐和丁酸盐)。有学者发现,喂食高膳食纤维的小鼠T细胞池的大小和功能受SCFAs的调节^[14],通过改变小鼠的饮食来补充SCFAs可以逆转肺部Th2型炎症^[15]。该结果在另一个小鼠实验中也得到了证实,实验者阻断了SCFAs对外周T细胞的诱导,导致了小鼠黏膜部位的Th2型炎症反应过度^[16]。未来通过改变饮食方式辅助治疗哮喘患者或可成为预防疾病的措施之一。

Tregs可以调节主要黏膜抗体IgA的产生。在健康小鼠中,Tregs可引导黏膜表面分泌IgA以排除微生物配体,使整

体CD₄⁺、CD₂₅⁺ T淋巴细胞活性增强,从而减轻全身炎症反应^[17],其机制可能是通过促进Tregs中Foxp3启动子的乙酰化,从而增加Foxp3的表达,并增强Tregs抑制炎症的作用。目前,SCFAs启动Tregs完成这一系列反应的过程尚不明确,有待进一步研究。

膳食SCFAs除了通过调节Tregs来预防哮喘外,还可以通过提高循环SCFAs中水平而增加小鼠肺部树突状细胞(dendritic cell, DC)的浸润,而浸润后的DC具有更强的吞噬活性,且可抑制Th2型炎症和过敏性气道炎症^[18]。因此,肠道中的微生物及其代谢产物可以降低AHR、诱导T细胞发挥作用,从而在调节哮喘过敏原耐受性中发挥作用。在之后的研究中,科研人员可以深入研究SCFAs启动工作的一系列机制,以提高机体对过敏性气道炎症的免疫力及减少哮喘的发生。

3.1.2 Th17细胞 Th17细胞是一种新发现的能够分泌IL-17的T细胞亚群,在自身免疫性疾病和机体防御反应中具有重要作用。Th17细胞被激活后可调节哮喘小鼠和哮喘患者的Th2型炎症,其特征是中性粒细胞炎症减轻和对类固醇的反应减弱。因此,Th17细胞对严重哮喘改善有至关重要的作用^[19],在疾病预防方面也有重要意义。

肠道菌群在Th17细胞轴的早期发育和调节中起着关键作用。而微生物群对Th17细胞的影响已经通过动物实验证实了,如单一类型的硬壁菌和分段丝状细菌可以诱导小鼠肠道中Th17细胞的发育^[20],而Th17细胞轴反过来对细菌提供保护作用,使其免受黏膜感染^[21]。这些研究表明,肠道微生物群的改变可能会诱导远端器官(如肺部)炎症的发生,并提示其可能会影响哮喘的发生。

人类肠道微生物群与Th17细胞轴调控之间的关系尚不清楚,目前还没有研究显示人类肠道菌群与Th17细胞诱导直接相关,但人类肠道菌群中的某些物质转移到小鼠体内时被证明能够诱导Th17细胞反应^[22]。人类肠道菌群中的物质成分、发生机制及作用需要进一步研究证实。未来治疗方向可以考虑肠道微生物群,通过影响Th17细胞应答来预防和治疗哮喘。

3.1.3 自然杀伤T(natural killer T, NKT)细胞 NKT细胞是一类既具有T细胞受体,又有自然杀伤细胞受体的T细胞亚群^[23]。主要存在于人体中的NKT细胞——恒定自然杀伤T(invariant nature killer T, iNKT)细胞连接了先天性和适应性免疫功能,其功能障碍与多种炎症性疾病有关^[24]。动物实验表明,在缺乏肠道微生物群的无菌小鼠中,iNKT细胞在肠道和肺部积聚,该类小鼠较正常肠道菌群的小鼠更易发生炎症^[25]。若该情况发生在黏膜免疫系统发育的关键时期(新生期),将肠道微生物群重新引入无菌小鼠体内就可以抑制这种炎症的发生。相关动物实验表明,肠道微生物群有可能通过介导NKT细胞来调节肺部免疫细胞的分化和功能^[26],但NKT细胞在人类肠道菌群中的作用机制尚不完全明确^[27]。未来可进一步研究肺部免疫细胞,以利于哮喘的预防和肺部免疫力的增强。

3.2 通过益生菌建立相关性 目前口服益生菌、益生元等方式已应用于哮喘的临床治疗,益生菌的主要成分包括乳酸

杆菌、双歧杆菌等,其可以调节肠道菌群及血清细胞因子水平,纠正Th1/Th2失衡,改善肺功能,控制疾病发生^[28]。研究表明,在肠道益生菌的辅助治疗下,患者的生理、心理功能均得到改善,且不良反应发生率无明显增加,证明该方法安全有效^[29]。通过副干酪乳杆菌调节大鼠过敏性哮喘的实验探讨了饮食对益生菌的重要作用,结果显示,副干酪乳杆菌可减轻大鼠哮喘严重程度、改善其临床症状^[30-31]。现有的实验为益生菌治疗哮喘提供了理论基础,但样本量较小,需要进一步验证。目前已被证实用于哮喘临床治疗的几种益生菌可以通过联合使用来探究其对疾病的作用,有助于寻找最佳的治疗方法。

4 肠道微生态与哮喘发展的关系

拟杆菌是人体肠道中最丰富的菌群。在健康成年人中,拟杆菌属、肠杆菌属和双歧杆菌属是广泛存在的菌群。成年哮喘患者体内大肠埃希菌和乳酸杆菌数量较多^[32]。长期患有哮喘可导致双歧杆菌含量减少,这种现象在成年人和儿童中均有表现^[33]。国外一项关于瑞典和爱沙尼亚国2岁儿童微生物群多样性的研究发现,哮喘患儿很少出现乳酸杆菌和类杆菌菌落,而需氧菌计数较高,尤其是肠杆菌科和葡萄球菌^[34]。肠道和肺部生态系统通过复杂的相互作用将营养、呼吸和消化系统健康与免疫防御功能联系起来,说明在哮喘的治疗中,不仅要针对呼吸道症状进行治疗,也要维持机体整体的菌群稳态,调整肠道微生态。虽然肠道和肺部生态系统发展的相关性已被证实,但临床样本的来源不同,对微生物组的纵向或侵入性研究进展有限,各实验结果的可重复性、一致性较差。二者之间产生联系的具体机制还需进一步研究,以便明确调整肠道微生态治疗哮喘的科学依据。

5 小结与展望

哮喘是由多种细胞和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病,肠道微生态在哮喘的表型、发病机制、严重程度中发挥重要作用。肠道菌群代谢产物影响肺部免疫状态的途径、发挥免疫调节作用的机制尚不清楚,可以基于现有推测进行考证。

目前人们针对肠道菌群的研究大多基于排出体外的粪便,分析其包含的菌群种类与作用,而残留在肠道内部的微生物容易被忽略。随着基因测序技术的不断更新,越来越多未被发现的微生物逐渐进入科研人员的视野,而对其进行研究有助于打破当前研究的局限,拓宽研究方法和思路。

粪便菌群移植可直接作用于肠道菌群,目前该方法在肠道菌群定植中的研究备受关注。现有研究表明,在粪便菌群移植6 h后,在丧失微生物群的小鼠肺部细菌数量及TNF- α 、IL-10水平趋于正常,充分证实了肠道微生物群对肺部具有保护作用^[35]。但在应用过程中,应当注意患者受到病原菌污染的潜在风险,尽可能避免不良事件的发生。因此,实际应用菌群移植的方法需要安全的、准确的定量操作。同时需要更多的实验支持,为此项新兴疗法提供科学依据。

目前,人类肠道中可以诱导小鼠Th17发生免疫反应的物质成分及机制尚需要更多实验支持,其结果有助于明确人类肠道微生物群与Th17细胞轴之间的联系,推动动物实验中所获得的“利用肠道微生物对Th17细胞轴的调节,影响远端器

官炎症”这一结论在人类中的应用,其可作为预防及治疗哮喘的新方向。

通过肠道微生物群介导NKT细胞的方式调节肺部免疫细胞的分化和功能已经在动物实验中得到证实,具有早期预防哮喘发生与提高肺部免疫力的潜能。进一步开展该作用机制在人体中的深入研究,以更好地实现新的微生态靶向诊断和治疗。

作者贡献:石曼欣好、耿雨涵进行文章的构思与设计,撰写、修订论文;耿雨涵进行文献/资料收集;石曼欣好进行文献/资料整理;杨静、曹洪丽负责文章的质量控制及审核,并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.支气管哮喘防治指南(2020年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2020,43(12):1023-1048.DOI:10.3760/cma.j.cn112147-20200618-00721.
- [2] 叶威,王新华.从肺肠微生物群变化探讨“肺与大肠相表里”治疗呼吸系统疾病[J].浙江中西医结合杂志,2019,29(7):592-596.DOI:10.3969/j.issn.1005-4561.2019.07.026.
- [3] MARCHESI J R, ADAMS D H, FAVA F, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier [J]. Gut, 2016, 65(2):330-339.DOI:10.1136/gutjnl-2015-309990.
- [4] ZHENG D P, LIWINSKI T, ELINAV E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease [J]. Cell Res, 2020, 30(6):492-506.DOI:10.1038/s41422-020-0332-7.
- [5] ZMORA N, ZILBERMAN-SCHAPIRA G, SUEZ J, et al. Personalized gut mucosal colonization resistance to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features [J]. Cell, 2018, 174(6):1388-1405.e21.DOI:10.1016/j.cell.2018.08.041.
- [6] COZZI D, MORONI C, ADDEO G, et al. Radiological patterns of lung involvement in inflammatory bowel disease [J]. Gastroenterol Res Pract, 2018, 2018:5697846.DOI:10.1155/2018/5697846.
- [7] PIERSIGILLI F, VAN GRAMBEZEN B, HOCQ C, et al. Nutrients and microbiota in lung diseases of prematurity: the placenta-gut-lung triangle [J]. Nutrients, 2020, 12(2):E469.DOI:10.3390/nu12020469.
- [8] WATSON R L, DE KOFF E M, BOGAERT D. Characterising the respiratory microbiome [J]. Eur Respir J, 2019, 53(2):1801711.DOI:10.1183/13993003.01711-2018.
- [9] ZHOU A, LEI Y Y, TANG L, et al. Gut microbiota: the emerging link to lung homeostasis and disease [J]. J Bacteriol, 2021, 203(4):e00454-00420.DOI:10.1128/JB.00454-20.
- [10] 王霞,胡丹平,赵德军,等.宏基因组学第二代测序对肺部感染的临床指导价值[J].全科医学临床与教育,2021,19(11):1010-1012.DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2021.011.015.
- [11] DICKSON R P, ERB-DOWNWARD J R, FALKOWSKI N R, et al. The lung microbiota of healthy mice are highly variable,

- cluster by environment, and reflect variation in baseline lung innate immunity [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198 (4): 497–508.DOI: 10.1164/rccm.201711-2180OC.
- [12] WYPYCH T P, WICKRAMASINGHE L C, MARSLAND B J. The influence of the microbiome on respiratory health [J]. *Nat Immunol*, 2019, 20 (10): 1279–1290.DOI: 10.1038/s41590-019-0451-9.
- [13] NAKAJIMA A, SASAKI T, ITOH K, et al. A soluble fiber diet increases bacteroides fragilis group abundance and immunoglobulin A production in the gut [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2020, 86 (13): e00405–00420.DOI: 10.1128/AEM.00405-20.
- [14] YOSHIMATSU Y, MIKAMI Y, KANAI T. Bacteriotherapy for inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Regen*, 2021, 41 (1): 3.DOI: 10.1186/s41232-020-00153-4.
- [15] SCHÜLKE S. Induction of interleukin-10 producing dendritic cells as a tool to suppress allergen-specific T helper 2 responses [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 455.DOI: 10.3389/fimmu.2018.00455.
- [16] MARIA L D, MARCELLO C, MÓNICA V. Editorial: innate immune cells and inflammatory mediators in mucosal pathologies [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1679.DOI: 10.3389/fimmu.2020.01679.
- [17] KEHRMANN J, EFFENBERG L, WILK C, et al. Depletion of Foxp3⁺ regulatory T cells is accompanied by an increase in the relative abundance of firmicutes in the murine gut microbiome [J]. *Immunology*, 2020, 159 (3): 344–353.DOI: 10.1111/imm.13158.
- [18] LEWIS G, WANG B W, SHAFIEI JAHANI P, et al. Dietary fiber-induced microbial short chain fatty acids suppress ILC2-dependent airway inflammation [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2051.DOI: 10.3389/fimmu.2019.02051.
- [19] CHOY D F, HART K M, BORTHWICK L A, et al. TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7 (301): 301ra129.DOI: 10.1126/scitranslmed.aab3142.
- [20] WANG Y L, YIN Y S, CHEN X, et al. Induction of intestinal Th17 cells by flagellins from segmented filamentous bacteria [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2750.DOI: 10.3389/fimmu.2019.02750.
- [21] LEE J Y, HALL J A, KROEHLING L, et al. Serum amyloid A proteins induce pathogenic Th17 cells and promote inflammatory disease [J]. *Cell*, 2020, 183 (7): 2036–2039.DOI: 10.1016/j.cell.2020.12.008.
- [22] PANDIYAN P, BHASKARAN N, ZOU M G, et al. Microbiome dependent regulation of tregs and Th17 cells in mucosa [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 426.DOI: 10.3389/fimmu.2019.00426.
- [23] 李瑞, 艾文兵. NKT细胞在胶质瘤免疫治疗中的研究进展 [J]. *中国临床神经外科杂志*, 2020, 25 (11): 805–807.DOI: 10.13798/j.issn.1009-153X.2020.11.027.
- [24] YIP K H, PAPADOPOULOS M, PANT H, et al. The role of invariant T cells in inflammation of the skin and airways [J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41 (3): 401–410.DOI: 10.1007/s00281-019-00740-9.
- [25] BRAILEY P M, LEBRUSANT-FERNANDEZ M, BARRAL P. NKT cells and the regulation of intestinal immunity: a two-way street [J]. *FEBS J*, 2020, 287 (9): 1686–1699.DOI: 10.1111/febs.15238.
- [26] 罗雅婷. 哮宁口服液对哮喘模型小鼠肠道菌群构成特征的影响研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
- [27] RAJARAM S, CANADAY L M, OCHAYON D E, et al. The promise and peril of natural killer cell therapies in pulmonary infection [J]. *Immunity*, 2020, 52 (6): 887–889.DOI: 10.1016/j.immuni.2020.04.018.
- [28] 李雪. 双歧杆菌联合布地奈德、孟鲁司特钠治疗支气管哮喘效果观察 [J]. *医学理论与实践*, 2022, 35 (2): 292–294.DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2022.02.048.
- [29] 任盛, 夏梅梅, 赵将, 等. 肠道益生菌辅助对支气管哮喘患儿免疫功能、肠道菌群及复发率的影响 [J]. *中国全科医学*, 2020, 23 (S1): 72–75.
- [30] XIE A, SONG J P, LU S, et al. Influence of diet on the effect of the probiotic *Lactobacillus paracasei* in rats suffering from allergic asthma [J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 737622.DOI: 10.3389/fmicb.2021.737622.
- [31] HUANG C F, CHIE W C, WANG I J. Efficacy of *Lactobacillus* administration in school-age children with asthma: a randomized, placebo-controlled trial [J]. *Nutrients*, 2018, 10 (11): 1678.DOI: 10.3390/nu10111678.
- [32] TAKAGI T, NAITO Y, INOUE R, et al. Differences in gut microbiota associated with age, sex, and stool consistency in healthy Japanese subjects [J]. *J Gastroenterol*, 2019, 54 (1): 53–63.DOI: 10.1007/s00535-018-1488-5.
- [33] ZIMMERMANN P, MESSINA N, MOHN W W, et al. Association between the intestinal microbiota and allergic sensitization, eczema, and asthma: a systematic review [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143 (2): 467–485.DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.025.
- [34] WYSS M, BROWN K, THOMSON C A, et al. Using precisely defined in vivo microbiotas to understand microbial regulation of IgE [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 3107.DOI: 10.3389/fimmu.2019.03107.
- [35] SCHUIJT T J, LANKELMA J M, SCICLUNA B P, et al. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia [J]. *Gut*, 2016, 65 (4): 575–583.DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309728.

(收稿日期: 2022-08-07; 修回日期: 2022-10-09)

(本文编辑: 张浩)