

· 临床论著 ·

降糖消脂胶囊与吡格列酮片治疗 2 型糖尿病
气阴两虚、痰瘀互阻证的非劣效性试验

陈筑红 夏城东 魏子孝

摘要 **目的** 评价降糖消脂胶囊治疗 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)气阴两虚、痰瘀互阻证的疗效及安全性,并观察其对 T2DM 患者炎症及纤溶因子的影响。**方法** 采用随机分组、平行对照、前瞻性的试验设计,应用随机数字表法将 73 例 T2DM 气阴两虚、痰瘀互阻证患者分为降糖消脂胶囊组(试验组,37 例)和吡格列酮组(对照组,36 例),入组后两组患者均维持原基础治疗及生活方式不变,试验组加用降糖消脂胶囊口服治疗,每次 4 粒,每天 3 次;对照组加用盐酸吡格列酮片口服,每次 15 mg,每日 1 次。均连续服用 8 周。比较治疗前后两组患者体重、身高、体重指数(BMI)、腰围、臀围、腰臀比(WHR)及中医症状评分;检测空腹血浆血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 h PBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血清肿瘤坏死因子(TNF- α)、核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)、纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)水平;并对肝、肾功能及不良事件等安全性指标进行评价。**结果** 与治疗前比较,治疗 8 周后,试验组患者体重、BMI、HbA1c 及 2 h PBG 明显降低($P < 0.05$);两组治疗后体重、BMI、HbA1c 及 2 h PBG 指标组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与治疗前比较,两组治疗后 TNF- α 、PAI-1 水平下降($P < 0.01$);治疗 8 周后对照组 NF- κ B 水平明显降低($P < 0.05$),试验组虽有降低但差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前比较,两组患者治疗 8 周后中医症状积分均有所改善($P < 0.01$),且试验组改善程度优于对照组($P < 0.05$)。观察过程中两组均未发生严重不良事件。**结论** 降糖消脂胶囊降糖疗效与阳性对照药吡格列酮相似,两药均能改善临床症状、纤溶活性及炎症状态,但作用途径不同,无严重不良反应。

关键词 降糖消脂胶囊;血糖;2 型糖尿病;炎症因子;纤溶因子;非劣效性随机对照试验

Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus Patients of Qi-Yin Deficiency Phlegm-Stasis Inter-obstruction Syndrome by Jiangtang Xiaozhi Capsule and Pioglitazone Tablet: a Non-inferiority Randomized Controlled Trial CHEN Zhu-hong, XIA Cheng-dong, and WEI Zi-xiao Department of Endocrinology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091), China

ABSTRACT **Objective** To evaluate the efficacy and safety of Jiangtang Xiaozhi Capsule (JTXZC) in treating type 2 diabetes mellitus (T2DM) of qi-yin deficiency phlegm-stasis inter-obstruction syndrome (QYDPSIOS), and to observe its effect on inflammatory factors and fibrinolytic factors. **Methods** By adopting a randomization grouping, parallel control, and prospective study, 73 T2DM patients of QYDPSIOS were assigned to two groups by random digit table, the Pioglitazone Tablet group (36 cases, as the control) and the JTXZC group (37 cases). All patients maintained their basic therapies and lifestyle as previous after recruitment. Patients in the JTXZC group took JTXZC, 4 pills each time, three times per day, while those in control group took Pioglitazone Tablet, 15 mg each time, once daily. The therapeutic course for all was 8 weeks. The body weight (BW), the height, body mass index (BMI), waist circumference (WC), hip circumference, waist-to-hip ratio (WHR), and scoring of Chinese medicine (TCM) symptoms were observed. Levels of fasting blood glucose (FBG), 2 h postprandial blood glucose (2 h

基金项目:首都医学发展基金项目(No. 03-III-10);中国中医科学院西苑医院苗圃课题(No. 2008-08-08)

作者单位:中国中医科学院西苑医院内分泌科(北京 100091)

通讯作者:夏城东, Tel:010-62835388, E-mail: xiachengdong72@163.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2014. 09. 1042

PBG), glycated hemoglobin (HbA1c), tumor necrosis factor α (TNF- α), nuclear factor κ B (NF- κ B), and plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) were detected. The safety indices such as liver and renal functions and adverse reactions were also observed. Results Compared with before treatment, BW, BMI, HbA1c, and PBG were obviously lower after 8-week treatment than before treatment in the JTXZC group ($P < 0.05$). There was no statistical difference in post-treatment BW, BMI, HbA1c, or 2 h PBG between the two groups ($P < 0.05$). Compared with before treatment, levels of TNF- α and PAI-1 were lowered after 8 weeks of treatment in both groups ($P < 0.01$). The level of NF- κ B was obviously lowered after 8 weeks of treatment in the control groups ($P < 0.05$), but it also decreased in the JTXZC group with no statistical difference. The scorings of CM symptoms were somewhat improved after treatment in the two groups ($P < 0.01$). Besides, better effects were obtained in the JTXZC group ($P < 0.05$). No severe adverse event occurred in either group during the whole therapeutic course. Conclusions JTXZC showed similar therapeutic effect to pioglitazone. Both of them could effectively improve patients' clinical symptoms, the inflammation and fibrinolytic activities in different pathways, with no severe adverse reaction.

KEYWORDS Jiangtang Xiaozhi Capsule; blood glucose; type 2 diabetes mellitus; inflammatory factor; fibrinolytic factor; non-inferiority randomized controlled trial

随着社会经济的发展,糖尿病已成为一种常见的慢性疾病,我国成人糖尿病患病率已达 9.7%^[1]。与之伴随的糖尿病合并症、并发症的增加,尤其是心血管疾病发生的风险增加。胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是糖尿病的主要病理机制之一,内皮功能异常是糖尿病心血管并发症发生、发展的重要病理和生理基础^[2]。证据表明,IR 抵抗的发生与炎症有关^[3],而诸多炎症因子还可引起内皮细胞功能紊乱。纤溶系统其活性受组织型纤溶酶原激活剂 (tissue type plasminogen activator, t-PA) 和血浆纤溶酶原激活物抑制剂 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 调节,两者平衡失调提示血管内皮功能受损^[4]。笔者前期临床研究结果表明,基于益气养阴、化痰祛瘀法组方的降糖消脂胶囊治疗 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 取得一定疗效^[5],本研究以阳性药物吡格列酮为对照,采用前瞻性、随机、对照临床试验的方法,进行中药降糖消脂胶囊治疗 T2DM 气阴两虚、痰瘀互阻证的非劣效性临床试验,并研究其对炎症及纤溶因子的影响,进一步探索中药复方治疗 T2DM 的作用机制。

资料与方法

1 诊断标准 T2DM 的诊断标准参照 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准^[6]。

2 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[7]中有关糖尿病的中医诊断辨证标准,属气阴两虚、痰瘀互阻证。血瘀证诊断参照 1988 年血瘀证研究国际会议修订的“血瘀证诊断参考标准”^[8]。

3 纳入及排除标准 纳入标准:(1)符合 T2DM 的诊断标准及中医辨证标准;(2)有糖尿病病史,空腹血糖 (FBG) 为 7.0 ~ 11.1 mmol/L 和 (或) 餐后 2 h 血糖 (2 h PBG) 为 11.1 ~ 16.6 mmol/L,维持原用药方案和生活方式不变,2 周导入期结束后血糖仍维持上述标准,且 FBG 与初筛时 FBG 差值 ≤ 2 mmol/L 者;(3)年龄 30 ~ 70 岁,性别不限;(4)无胰岛素治疗史,能积极配合治疗;(5)受试者知情,自愿签署知情同意书。排除标准:(1)肝、肾功能异常者;(2)合并严重心血管和造血系统疾病,或其他严重原发性疾病及精神疾病患者;(3)近 1 个月内有糖尿病酮症酸中毒等急性代谢紊乱者;(4)妊娠期、哺乳期妇女;(5)近 1 个月合并严重感染者;(6)过敏体质者;(7)导入期不合作者 (指不配合饮食运动控制者);(8)有酗酒或有吸毒史者;(9)有合并应用吡格列酮或可能影响疗效评价的中成药者。

4 样本量估算 按照统计学非劣效试验计算样本量,与阳性药按 1:1 比例安排病例数。根据以下公式计算样本量,假定 $\alpha = 0.025$ (单侧), $\beta = 0.20$ 。目前吡格列酮治疗 T2DM HbA1c 的下降值为 $0.27\% \pm 0.10\%$,按照非劣效设计,设定非劣效标准为 0.06% ,假定脱落 (包括剔除) 率为 20%,两组病例数需 70 例。本研究最终纳入病例数为 73 例。

$$n_T = (1 + \frac{1}{k}) (\mu_{1-\alpha} + \mu_{1-\beta})^2 \sigma^2 / [(X_T - X_C) - \Delta]^2; n_C = kn_T$$

式中 n 表示每组样本量, T 表示试验组, C 表示对照组, X_T 、 X_C 分别为试验组和对照组指标疗效; Δ 为临床非劣效果值; μ 为标准正态分布的分位数。

5 一般资料 73 例患者均为 2008 年 1—5 月中国中医科学院西苑医院门诊病例。采用 SPSS 11.0 统计软件生成随机数字分组表,按患者就诊顺序逐一打开随机信封,将治疗组及对照组按 1:1 比例随机分配入组。其中降糖消脂胶囊治疗组(试验组) 37 例,男 17 例,女 20 例;年龄 38~70 岁,平均(58.06±8.14)岁;病程 3 个月~22 年,平均(14.30±7.58)年,其中合并早期糖尿病肾病 3 例,糖尿病周围神经病变 3 例,糖尿病视网膜膜病变 12 例,血脂异常 8 例,高血压病 15 例,冠心病 4 例。吡格列酮治疗组(对照组) 36 例,男 17 例,女 19 例;年龄 32~65 岁,平均(53.46±11.96)岁;病程 4 个月~25 年,平均(17.29±8.23)年,其中合并早期糖尿病肾病 3 例,糖尿病周围神经病变 2 例,糖尿病视网膜膜病变 10 例,血脂异常 6 例,高血压病 16 例,冠心病 6 例。两组患者性别、年龄、病程、合并症分布及病情程度等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

6 治疗方法 最初的导入评估在治疗开始前 2 周进行,受试者在此期间经内分泌医师、营养师指导进行饮食和运动疗法,获取患者人口统计学信息、病史、包括合并用药,检测 FBG 及 2 h PBG,患者不接受试验药物和对照药。符合入选标准时再进入临床试验。基线(第-3 天—0 天)确认入选/排除标准,进行生命体征检查,记录合并用药,填写中医症状积分表,进行血、尿、便常规,心电图、肝、肾功能,FBG 及 2 h PBG,血脂,HbA1c 等指标检测。进行随机分组,为患者发放第 1 个月的临床试验用药,并给予适当的服药指导,同时发放受试者日记。入组后两组患者均维持原基础治疗及生活方式不变,试验组加用降糖消脂胶囊(药物组成:黄芪、女贞子、荔枝核、昆布、姜黄、黄连,0.4 g/片,由西苑医院制剂室提供)治疗,每次 4 粒,口服,每日 3 次;对照组加用盐酸吡格列酮(商品名:艾汀,15 mg/片,北京太洋药业有限公司提供,生产批号:080101),每次 15 mg 口服,每日 1 次。两组均连续服用 8 周。

7 观察指标及检测方法

7.1 一般指标及疗效学指标测定 治疗前及治

疗 8 周后测量两组患者体重、身高、体重指数(BMI)、腰围、臀围、腰臀比(WHR);测定血糖评价指标(FBG、2 h PBG、HbA1c)。

7.2 炎症及纤溶因子相关指标测定 治疗前及治疗 8 周后进行血清肿瘤坏死因子(TNF-α)、核因子(NF-κB)(酶联免疫法)测定,PAI-1 测定(酶联免疫法)由西苑医院基础实验中心协助完成。

7.3 中医症状评分 治疗前及治疗 8 周进行中医症状评分。主症:口渴多饮,多食善饥,尿频尿多,按无、轻、中、重度进行症状分级量化,分别计 0、2、4、6 分;次症:倦怠乏力,气短懒言,咽干口燥,五心烦热,自汗、盗汗,便秘,脘腹胀满,头身困重,按无、轻、中、重度进行症状分级量化,分别计 0、1、2、3 分,填写症状积分表。

7.4 安全性指标 治疗前后检测血、尿、便常规,肝、肾功能及心电图。

7.5 用药依从性评价 指患者能否按时、按量服药;是否自行服用其他药物。以“实际服药量/应服药量”计算患者的服药依从情况,用药量为 70%~120%视为依从性良好。

7.6 随访 治疗过程中,每 2 周对患者进行随访,对患者血糖及中医症状情况进行登记。

8 统计学方法 采用 SPSS 11.0 软件对数据进行统计学分析。采用全分析集(full analysis set, FAS),疗效相关部分的缺失数据采用之前最后一次观测数据结转的方法进行补充。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用 Ridit 分析或秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组治疗前后体重、腰围、臀围、WHR 及 BMI 比较(表 1) 与本组治疗前比较,治疗 8 周后,试验组体重及 BMI 均下降($P<0.05$)。两组治疗前后组间体重及 BMI 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组其他指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组治疗前后体重、腰围、臀围、腰臀比及 BMI 比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	体重(kg)	腰围(cm)	臀围(cm)	腰臀比	BMI
试验	37	治疗前	67.07±12.91	90.04±10.82	99.67±9.43	0.90±0.06	25.39±4.25
		治疗后	66.07±12.42*	89.81±10.52	99.59±9.42	0.90±0.06	25.17±4.05*
对照	36	治疗前	67.85±13.11	87.01±8.63	98.81±7.71	0.88±0.06	25.04±3.67
		治疗后	68.16±13.15	87.22±8.65	98.53±8.17	0.88±0.06	25.05±3.80

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$

2 两组治疗前及治疗后血糖指标比较 与治疗前比较,治疗 8 周后,试验组及对照组 HbA1c 分别下降 $-0.59\% \pm 1.99\%$ 、 $-0.27\% \pm 2.73\%$; 2 h PBG 分别下降 (-1.71 ± 2.52)、(-0.72 ± 4.17) mmol/L,治疗前后比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。两组治疗前后组间血糖指标比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 两组治疗前后 TNF- α 、NF- κ B 及 PAI-1 水平比较(表 2) 与本组治疗前比较,两组治疗后 TNF- α 、PAI-1 水平均有所下降 ($P < 0.05$);对照组 NF- κ B 下降 ($P < 0.05$),试验组 NF- κ B 虽有下降,但治疗前后比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);两组间治疗前后 TNF- α 、NF- κ B、PAI-1 水平比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 两组治疗前后 TNF- α 、NF- κ B 及 PAI-1 水平比较 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TNF- α	NF- κ B	PAI-1
试验	37	治疗前	10.54 $\pm$ 4.32	8.16 $\pm$ 4.29	27.59 $\pm$ 18.16
		治疗后	8.12 $\pm$ 1.84 *	7.57 $\pm$ 1.95	19.71 $\pm$ 4.33 *
对照	36	治疗前	12.02 $\pm$ 3.71	8.09 $\pm$ 2.15	33.65 $\pm$ 20.09
		治疗后	8.28 $\pm$ 2.26 *	6.64 $\pm$ 1.68 *	19.18 $\pm$ 4.49 *

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$

4 两组中医症状评分比较 治疗后试验组与对照组中医症状评分分别为 (1.24 ± 1.50)、(2.53 ± 2.21) 分,均较治疗前 (7.95 ± 5.90)、(7.86 ± 4.76) 分下降 ($P < 0.01$),两组中医症状评分治疗前后差值 [分别为 (6.73 ± 5.15)、(4.61 ± 3.64) 分] 比较,差异亦有统计学意义 ($P < 0.05$)。

5 不良反应 两组均未出现明显血、尿、便常规,肝、肾功能及心电图异常。试验组发生不良事件 1 例次,发生在患者首次服药后,表现为服用药物后出现恶心症状,即让患者停药,第 2 天将药物改为餐后服用恶心症状消失;对照组发生不良事件 3 例次(1 例出现头晕,发生在首次服药后,症状较轻,停药后症状消失,隔天再次服用药物症状未出现;1 例患者出现咽干,头晕、头胀,发生在服药 2 次后,停药 2 天后症状消失,患者不愿再服用药物,停药;1 例用药 1 周后出现口疮肿痛,咽干口渴,药物减量后症状仍存在,故停药。试验组不良事件发生率为 2.7%,对照组为 8.3%,两组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

6 患者服药依从性 治疗组及对照组服药 8 周时依从性分别为 95.5% 和 94.1%,依从性良好。

讨 论

糖尿病属中医学“消渴”范畴,T2DM 辨证多以气

阴两虚为主,而痰湿、血瘀是糖尿病兼症的致病因素和病理产物。魏子孝教授基于对 T2DM 病机的认识,结合个人的临床体会,汲取中药药理研究的成果,拟订处方降糖消脂胶囊,药物组成为黄芪、女贞子、荔枝核、昆布、姜黄、黄连。方中以黄芪补中益气、女贞子补益肝肾为君,昆布消痰软坚、姜黄活血化瘀为臣,黄连清热解毒、荔枝核行气为佐,通补并行,从疾病之本入手,滋肾阴以降妄炎之火,补脾气以助运化之功,使水升火降,中焦健旺,气复阴回。治标证祛痰化瘀,疏其气血,使其条达,共奏益气养阴,祛痰化瘀之功。

本研究结果提示,降糖消脂胶囊能明显降低 T2DM 患者体重,进而降低 BMI,而降糖消脂胶囊是否通过改变患者体重,达到改善 IR 的效果,是否在改变体重的同时对血脂也有较好的调节作用尚有待进一步研究。两组治疗前后中医症状评分及差值比较,差异亦有统计学意义,提示与对照组比较,降糖消脂胶囊能更好地改善 T2DM 患者口渴多饮、多食善饥、尿频尿多等症状。

本研究结果表明,降糖消脂胶囊可降低 T2DM 患者 HbA1c 及 2 h PBG,提示降糖消脂胶囊有明确的降糖效果。与对照组比较,降糖消脂胶囊能降低炎症因子 TNF- α ,不能降低 NF- κ B,说明其能改善炎症状态,但途径不是通过 NF- κ B 通路;具体通过何种途径影响炎症因子尚有待进一步研究。PAI-1 是纤溶系统的主要调节因子,为动脉粥样硬化性血管疾病的重要危险因素^[9]。遗传和环境因素导致 PAI-1 水平升高,而 PAI-1 可抑制胰岛素的信号转导而导致 IR 或胰岛素分泌不足,从而导致糖尿病和血管疾病的发生、发展^[10]。降糖消脂胶囊可以降低 PAI-1,说明其能改善纤溶活性,与对照组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),提示其效果相当。

本研究结果表明,降糖消脂胶囊降糖疗效与阳性对照药吡格列酮相似,两药均能改善临床症状,并且改善炎症状态及纤溶活性,无严重不良反应。结合既往研究,降糖消脂胶囊对 T2DM 患者 IR 具有一定的改善作用,其对炎症及纤溶因子的影响具体通过何种途径,是否对糖尿病心血管并发症具有一定的防治作用尚有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090 - 1101.
- [2] Turenkov IN, Voronkov AV, Slietsans AA. Role of

- endothelial dysfunction in the development of vascular complications of diabetes [J]. Patol Fiziol Eksp Ter, 2013, (2): 80-84.
- [3] Gao ZG, Ye JP. Why do anti-inflammatory therapies fail to improve insulin sensitivity [J]. Acta Pharmacol Sin, 2012, 33(2): 182-188.
- [4] 祝之明主编. 代谢综合症病因探索与临床实践[M]. 北京:人民军医出版社, 2005: 225-230.
- [5] 陈筑红, 夏城东, 魏子孝, 等. 降糖消脂胶囊治疗 2 型糖尿病患者的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(7): 910-913.
- [6] WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. 2nd ed. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus WHO/NCD/NCS/9[M]. Geneva: World Health Organization, 1999: 1-59.
- [7] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:233-237.
- [8] 王阶, 姚魁武. 血瘀证诊断标准研究述要及思考[J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11(1): 17-19.
- [9] Bicakcigil M, Tasan D, Tasdelen N, et al. Role of fibrinolytic parameters and plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) promoter polymorphism on premature atherosclerosis in SLE patients [J]. Lupus, 2011, 20(10): 1063-1071.
- [10] 陈树春, 宋光耀, 刘铁迎, 等. 2 型糖尿病的非糖尿病一级亲属血浆纤溶受损[J]. 中国老年学杂志, 2004, 24(10): 879-881.

(收稿:2014-02-11 修回:2014-06-08)

《中国中西医结合杂志》第八届编委会名单

总 编 辑 陈可冀

副总编辑 沈自尹 肖培根 雷 燕

顾 问 吴咸中 辛育龄 陈凯先 陈维养 邓铁涛 王永炎 侯 灿 曹洪欣

编辑委员(以姓氏笔画为序)

于德泉	马必生	王一涛	王卫霞	王文健	王宁生	王 伟	王 阶	王拥军	王昌恩
王学美	王宝恩	王硕仁	王 舒	车镇涛	尹光耀	叶文才	史大卓	史载祥	白彦萍
吕志平	吕爱平	吕维柏	朱 兵	朱明军	危北海	庄曾渊	刘干中	刘 平	刘 良
刘建平	刘建勋	刘猷枋	齐清会	阮新民	孙汉董	孙 燕	杨任民	杨宇飞	杨秀伟
李乃卿	李大金	李玉光	李廷谦	李军祥	李连达	李国栋	李国勤	李顺成	李 恩
李 涛	李焕荣	连 方	吴伟康	吴泰相	吴根诚	时毓民	邱 峰	张大钊	张永贤
张永祥	张伯礼	张荣华	张亭栋	张家庆	张敏州	陆付耳	陈士奎	陈小野	陈冬燕
陈香美	范维琥	林志彬	林求诚	林瑞超	郁仁存	果德安	周文泉	周 俊	周霭祥
赵一鸣	赵伟康	赵健雄	胡义扬	胡镜清	饶向荣	洪传岳	栗原 博(日本)	顾振纶	
徐治鸿	徐 浩	殷惠军	郭 军	郭赛珊	唐由之	唐旭东	凌昌全	黄光英	黄怡超
黄晓愚	黄 熙	曹小定	崔 红	麻 柔	梁晓春	葛秦生	董竞成	董福慧	韩济生
谢竹藩	谢明村	谢 恬	蔡定芳	裴正学	廖家桢	廖福龙	衡先培	戴瑞鸿	

Yung-chi CHENG(美国) Sheng-xing MA(美国) Qun-hao ZHANG(美国)