

论 著

TG/HDL-C比值与
revolution CT肝脏脂肪含量测定的相关性谢安杰¹ 刘 豪^{1,*} 陈素萍²汪禾青¹ 张进慧¹ 朱柳红¹1.复旦大学附属中山医院厦门医院放射
诊断科(福建 厦门 361015)2.通用电气医疗系统(上海)贸易发展有限
公司(上海201203)

【摘要】目的 探讨TG/HDL-C比值与revolution CT肝脏脂肪含量测定的相关性。方法 选取非酒精性脂肪肝(NAFLD)患者108例为NAFLD组,按TG/HDL-C比值将NAFLD组分为低分位组(<1)、中分位组(1-1.5)及高分位组(>1.5);另选取非NAFLD的健康者80例为对照组,均行Revolution CT能谱成像检查,分析TG/HDL-C比值与CT指标的相关性,对NAFLD相关影响因素进行分析,并分析各指标对NAFLD的诊断效能。结果 合并基础疾病(糖尿病、高脂血症)占比、BMI、TC指标,高分位组、中分位组>低分位组、对照组($P<0.05$);LDL-C指标:高分位组>中分位组、低分位组>对照组($P<0.05$);TG指标:高分位组>中分位组>低分位组、对照组($P<0.05$);HDL-C、70Kev CT值、CT能谱曲线:高分位组<中分位组<低分位组<对照组($P<0.05$);肝脏脂肪含量(FF):高分位组>中分位组>低分位组>对照组($P<0.05$);相关分析显示,TG/HDL-C比值与FF、能谱曲线斜率呈正相关($r=0.735$ 、 0.467 ,均 $P<0.001$),与70Kev CT值呈负相关($r=-0.687$ 、 $r=-0.664$,均 $P<0.01$)。logistic回归分析显示,TG/HDL-C($OR=3.159$)、FF($OR=3.832$)是NAFLD的独立危险因素($P<0.05$);ROC分析显示,TG/HDL-C、FF诊断NAFLD的AUC值为0.844、0.953,截断值为2.17、5.109($P<0.05$)。结论 TG/HDL-C比值与revolution CT指标密切相关,TG/HDL-C比值、FF作为评估NAFLD的参考指标具有较佳效能。

【关键词】TG/HDL-C比值;CT;非酒精性脂肪肝;
【中图分类号】R575.5
【文献标识码】A
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.12.030

Correlation between TG/HDL-C Ratio and
Liver Fat Content Measured by Revolution CTXIE An-jie¹, LIU Hao^{1,*}, CHEN Su-ping², WANG He-qing¹, ZHANG Jin-hui¹, ZHU Liu-hong¹.

1.Department of Radiological Diagnosis, Xiamen Branch, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Xiamen 361015, Fujian Province, China

2. GE Medical System (Shanghai) Trade Development Co., LTD., Shanghai 201203, China

ABSTRACT

Objective To explore the correlation between TG/HDL-C ratio and revolution CT determination of liver fat content. **Methods** 108 patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) were selected as THE NAFLD group. According to the TG/HDL-C ratio, the NAFLD group was divided into low quantile group (<1), middle quantile group (1-1.5) and high quantile group (>1.5). In addition, 80 healthy people without NAFLD were selected as the control group, and all of them were examined by Revolution CT energy spectrum imaging, and the correlation between TG/HDL-C ratio and CT indexes was analyzed, and the related influencing factors of NAFLD were analyzed, and the diagnostic efficiency of each index for NAFLD was analyzed. **Results** The proportion of basic diseases (diabetes, hyperlipidemia), BMI and TC were higher in high score group and middle score group than in low score group and control group ($P<0.05$). Ldl-c index was higher in high score group than in middle score group and lower score group than in control group ($P<0.05$). TG index: high score group > middle score group > low score group and control group ($P<0.05$); Hdl-c, 70Kev CT value and CTL/S: high score group < middle score group < low score group < control group ($P<0.05$); Liver fat fraction (FF) and CT energy spectrum curves were as follows: high score group > middle score group > low score group > control group ($P<0.05$); Correlation analysis showed that TG/HDL-C ratio was positively correlated with FF and ENERGY spectrum curve slope ($r=0.735$, 0.467 , all $P<0.001$), and negatively correlated with 70Kev CT value ($r=-0.687$, $r=-0.664$, all $P<0.01$). logistic regression analysis showed that TG/HDL-C ($OR=3.159$) and FF ($OR=3.832$) were independent risk factors for NAFLD ($P<0.05$). ROC analysis showed that AUC values of TG/HDL-C and FF in diagnosing NAFLD were 0.844 and 0.953, and cut-off values were 2.17 and 5.109 ($P<0.05$). **Conclusion** The TG/HDL-C ratio was closely correlated with revolution CT index, and TG/HDL-C ratio and FF had better performance as reference indexes for evaluating NAFLD.

Keywords: TG/HDL - C Ratio; Computed Tomography (CT); Nonalcoholic Fatty Liver Disease

非酒精性脂肪肝(NAFLD)为代谢性肝损伤,患者以肝实质内脂肪过多沉积为主要临床特征,与2型糖尿病、高脂血症、高血压、冠心病等密切相关,可发展为肝硬化、肝癌而危及生命^[1]。对NAFLD进行早期诊断及干预对于有效防止病情进展至关重要。NAFLD的影像检查方法包括超声、CT检查及MRI检查。超声无法定量评估NAFLD,且易受操作者主观因素影响。MRI诊断价值高,有着极高的敏感度,然而其存在检查时间长、费用昂贵的弊端,对受检者吸气屏气配合度要求高。传统CT是最常用的诊断NAFLD有效手段,但对于轻度NAFLD诊断准确性仍欠理想^[2]。Revolution CT将“能谱”、“宽体”、“速度”三合为一,具有多种定性及定量诊断功能,但目前关于Revolution CT诊断NAFLD的研究大多为动物模型实验^[3-4],存在一定的局限性。NAFLD患者肝内沉积的脂类物质主要是TG,由于TG升高往往伴有HDL-C减低,研究者普遍认为TG/HDL-C比值可更全面了解脂质代谢的综合水平,但目前临床上尚无公认的TG/HDL-C量化指标^[5]。本研究对我院收治的108例NAFLD患者及80例健康体检者进行Revolution CT能谱成像(GSI)检查,结合TG/HDL-C指标进行综合分析,探讨其在NAFLD诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取非酒精性脂肪肝(NAFLD)患者108例为NAFLD组。

纳入标准:接受Revolution CT能谱成像(GSI)检查,满足《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[6]中相关要求:肝/脾CT(CTL/S)值 ≤ 1 。排除标准:(1)无过量饮酒史(男性每周饮酒超过140g,女性超过70g);(2)由肝脏恶性占位病变、自身免疫性肝病等可能导致NAFLD或影响腹部CT检查结果的患者。另选取同期体检的健康者80例为对照组,均经GSI检查排除NAFLD,且排除其他肝病。NAFLD组男61例,女47例,年龄33~78岁,平均(54.82 ± 8.65)岁;对照组男46例,女34例,年龄36~76岁,平均(53.25 ± 7.48)岁。两组信息资料对比无差异($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 GSI检查 (1)检查方法:采用Revolution CT机(Revolution CT, GE Heahhcare, USA),取平卧位,对腹部进行平扫。参数:选择GSI模式,螺距设置为0.508,转速设置为0.8s/r,探测器宽度设置为80mm,管电流设置为350mA,层厚及层间距均设置为5mm,重组方法50%自适应统计迭代重组(ASIR-V),重组得到70 keV单能量图像。

(2)图像处理与数据测量:完成以上扫描工作后,将重组得到的图像上传至工作站。让2名诊断经验丰富的放射科医师测量图像。通过门静脉右支进入肝脏,选取三个

【第一作者】谢安杰,男,初级技师,主要研究方向:腹部影像诊断。E-mail: xianjie@zsxmhospital.com

【通讯作者】刘 豪,男,副主任技师,主要研究方向:腹部影像诊断。E-mail: liuhao@zsxmhospital.com

感兴趣区(ROI),即左叶、右前叶及右后叶,ROI直径设置约为15mm,注意避开肝门部血管,并与肝脏边缘保持一定距离,同时避开腹腔内脂肪组织。点击选择单能量选项,调到70Kev水平,获得ROI的70Kev单能量CT值及能谱曲线,并计算能谱曲线的斜率。再点击Liver fat分析选项,保持ROI不变,获得ROI的脂肪含量百分比。将上述三次测量的结果取平均值作为肝脏脂肪浓度最终结果。

1.2.2 临床资料收集:记录患者性别、年龄、病史等资料,测量其身高、体重,计算体质指数(BMI),并常规检测血脂指标。

1.2.3 分组:按TG/HDL-C比值将NAFLD组分为低分位组(<1)31例、中分位组(1-1.5)35例及高分位组(>1.5)42例。

1.3 统计学方法 使用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用t检验。采用Pearson进行相关性分析;影响NAFLD的因素进行Logistic回归分析;采用ROC曲线分析各变量预测NAFLD的效能。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同TG/HDL-C比值NAFLD患者与对照组临床指标比较 合并基础疾病(糖尿病、高脂血症)占比、BMI、TC指标,高分位

组、中分位组>低分位组、对照组($P<0.05$);LDL-C指标:高分位组>中分位组、低分位组>对照组($P<0.05$);TG指标:高分位组>中分位组>低分位组、对照组($P<0.05$);HDL-C、70Kev CT值、CT能谱曲线:高分位组<中分位组<低分位组<对照组($P<0.05$);肝脏脂肪含量(FF):高分位组>中分位组>低分位组>对照组($P<0.05$),见表1。

2.2 TG/HDL-C比值与CTL/S值及各项CT指标的相关性 相关分析显示,TG/HDL-C比值与FF、能谱曲线斜率呈正相关($r=0.735$ 、 0.467 ,均 $P<0.001$),与70Kev CT值呈负相关($r=-0.687$ 、 $r=-0.664$,均 $P<0.01$)。

2.3 NAFLD的影响因素logistic分析 以是否发生NAFLD为因变量,以是否合并糖尿病、是否合并高脂血症、BMI、TC、TG、LDL-C、HDL-C、70Kev CT值、FF、能谱曲线斜率、TG/HDL-C比值作为自变量,赋值后纳入方程中,进行logistic回归分析,结果显示,TG/HDL-C($OR=3.159$)、FF($OR=3.832$)是NAFLD的独立危险因素($P<0.05$),见表2。

2.4 ROC分析 ROC分析显示,TG/HDL-C、FF诊断NAFLD的AUC值为0.844、0.953,截断值为2.17、5.109%($P<0.05$)。

2.5 NAFLD的CT特征(见图2-7)

表1 不同TG/HDL-C比值NAFLD患者与对照组临床指标比较

指标	高分位组(n=42)	中分位组(n=35)	低分位组(n=31)	对照组(n=80)	F/ χ^2 值	P值
性别(n,%)					0.108	0.991
男	23(54.76)	20(57.14)	18(58.06)	46(57.50)		
女	19(45.24)	15(42.86)	13(41.94)	34(42.50)		
年龄(岁)	56.14 $\pm$ 9.33	55.13 $\pm$ 10.73	53.19 $\pm$ 11.12	53.25 $\pm$ 7.48	1.742	0.628
合并糖尿病(n,%)	19(45.24)*#	15(42.86)*#	6(19.35)	7(8.75)	26.921	<0.001
合并高脂血症(n,%)	29(69.05)*#	23(65.71)*#	14(45.16)*	9(11.25)	52.351	<0.001
吸烟(n,%)	13(30.95)	12(34.29)	8(25.81)	19(23.75)	1.660	0.646
BMI(kg/m ²)	25.89 $\pm$ 1.83*#	25.46 $\pm$ 1.51*#	24.53 $\pm$ 1.26	24.14 $\pm$ 1.48	16.596	0.002
TC(mmol/L)	5.52 $\pm$ 1.08*#	5.43 $\pm$ 0.86*#	4.18 $\pm$ 0.79	4.03 $\pm$ 0.94	18.193	<0.001
TG(mmol/L)	3.66 $\pm$ 1.34*# Δ	2.51 $\pm$ 1.03*#	1.84 $\pm$ 0.75	1.67 $\pm$ 0.63	27.482	<0.001
LDL-C(mmol/L)	3.94 $\pm$ 0.86*#	3.56 $\pm$ 0.93*	3.11 $\pm$ 0.84*	2.86 $\pm$ 1.09	21.856	<0.001
HDL-C(mmol/L)	0.79 $\pm$ 0.25*# Δ	1.15 $\pm$ 0.31*#	1.48 $\pm$ 0.19*	1.71 $\pm$ 0.42	31.721	<0.001
70Kev CT值(HU)	49.51 $\pm$ 4.23*# Δ	55.91 $\pm$ 3.98*#	59.25 $\pm$ 4.37*	63.46 $\pm$ 5.24	15.994	<0.001
FF(%)	9.17 $\pm$ 5.20*# Δ	5.23 $\pm$ 5.62*#	2.15 $\pm$ 4.07*	1.35 $\pm$ 3.16	19.742	<0.001
能谱曲线斜率	0.21 $\pm$ 0.14*# Δ	0.36 $\pm$ 0.11*#	0.41 $\pm$ 0.12*	0.50 $\pm$ 0.15	24.864	<0.001

注: * $P<0.05$,与对照组比较; # $P<0.05$,与低分位组比较; $\Delta P<0.05$,与中分位组比较。

表2 NAFLD的影响因素logistic分析

指标	β	Sb	Wald	P	OR	95%CI
TG/HDL-C	1.428	0.521	7.582	<0.001	3.159	2.538~9.321
FF	1.664	0.487	8.395	<0.001	3.832	3.824~11.423

表3 TG/HDL-C、FF诊断NAFLD的ROC分析

变量	AUC	95%CI	P	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
TG/HDL-C	0.844	0.786~0.908	<0.001	2.17	85.63	86.82
FF	0.953	0.936~0.982	<0.001	5.109%	96.84	95.78

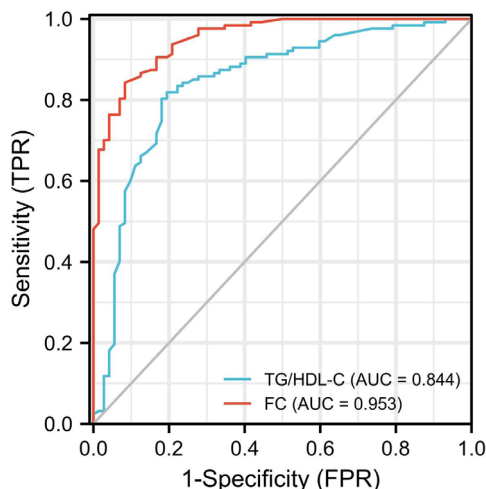


图1 TG/HDL-C、FF诊断NAFLD的ROC曲线

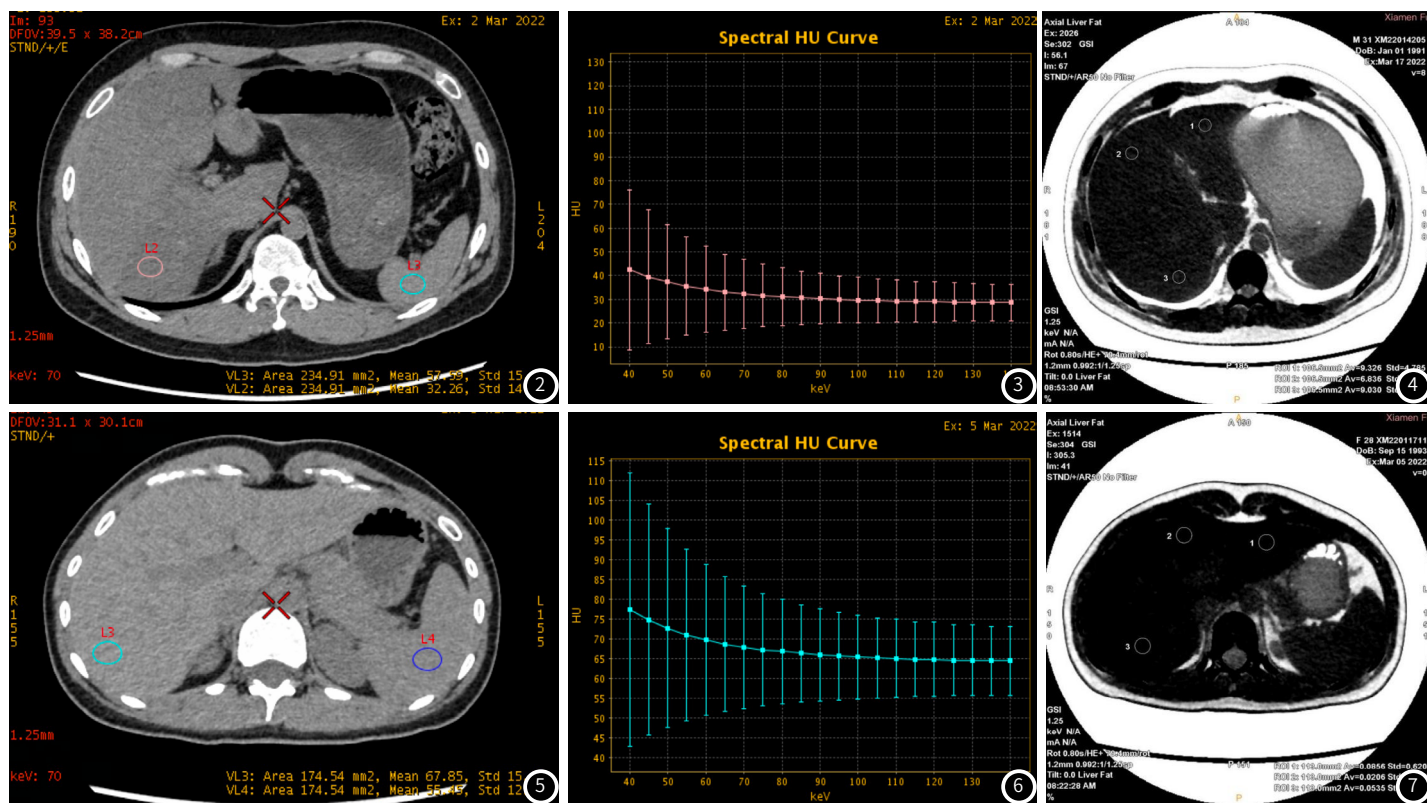


图2 高分组: 70keV单能量图肝右叶ROI的CT值32.26HU, 肝脾CT比值0.56;
图3 高分组: ROI能谱曲线斜率为0.15;
图4 高分组: 测得肝左叶9.326、肝右前叶6.836、肝右后叶9.030;
图5 对照组: 70keV单能量图肝右叶ROI的CT值为67.85HU, 肝脾CT比值1.22;
图6 对照组: ROI能谱曲线斜率为0.36;
图7 对照组: 测得肝左叶0.0856、肝右前叶0.0206、肝右后叶0.0535;

3 讨论

采用肝穿刺诊断NAFLD的诊断效能高, 是该种疾病诊断的“金标准”, 但作为有创性检查, 可能引起出血、感染等并发症, 而且因穿刺点抽样误差以及观察者差异而不被临床广泛接受^[7]。B超、传统CT以及MRI为最常用的诊断NAFLD的影像学手段, B超操作简单、经济、无辐射, 但缺乏量化标准, 受操作者主观影响较大^[8]。MRI可应用磁共振波谱、化学位移以及脂肪饱和成像等多种影像技术, 但大部分仅适用于定性或半定量诊断, 而且容易受铁沉积影响^[9]。以往常通过肝脏CT值评估脂肪含量, 研究证实NAFLD患者肝/脾CT值与肝脏病理学诊断结果一致性较高, 但

对于脂肪变性<30%的NAFLD诊断缺乏准确性^[10]。此外, 含碘类药物摄入后也会影响肝脏CT值, 且由于脾的CT值变化较大, 使得定量分析NAFLD的准确性不可避免地受到影响^[11]。

随着CT诊断技术的提高及设备的更显示代, 多层螺旋CT在临床广泛使用, 本次研究采用的Revolution CT机, 其提高了扫描速度, 保证了图像质量, 同时又降低辐射剂量, 保证了患者安全。其利用单个管球在一个旋转周期内(80kVp、140kVp)的高速瞬时切换, 在一次扫描后, 可获得单能量图像、物质密度图像、能谱曲线等多参数图。既往研究证实, 与传统CT图像相比, Revolution

CT单能量图像改善了射线的硬化伪影,可提高对病变的图像显示质量^[12]。一项动物实验证实,70 keV水平时,通过单能量CT可对不同病理分级的脂肪肝进行准确区分^[13]。但也有研究认为,NAFLD早期脂肪含量有限,采用CT诊断时,肝脏血流量、碘等物质会影响诊断结果准确性。因此,采用单能量CT值早期诊断轻度NAFLD的诊断效能有限,敏感度不足,易出现假阴性^[14]。

Revolution CT可获得能谱曲线,通过X线衰减系数,获得特定物质在不同单能量水平的CT值变化的衰减曲线,有助于了解不同组织的特性^[15]。研究证实,随着管电压升高,脂肪组织的CT衰减增加,呈现弓背向上曲线^[16]。已有研究证实,能谱曲线可准确鉴别区分肝脂肪浸润与肝内低密度病变^[17]。另外,动物实验研究证实,NAFLD严重程度不同,能谱曲线形态也存在差异。王微等^[18]研究报道,病理程度不同,脂肪肝大鼠的能谱曲线斜率也存在显著差异,其与病理程度分级存在密切关联。

Revolution CT的物质密度分析是将一种物质的衰减转化为两种基物质对的衰减,其目的不是分析物质成分而是分析物质的衰减效应,根据不同物质的X线衰减特性,获取物质分离图。假定体素由2种基物质组成,形成2种不同基物质图,图中每个体素可反应其密度信息,减小射速硬化伪影对CT值的影响。研究发现,此种计算方式有显著优势,最大程度降低肝铁沉积对脂肪肝CT值的影响,提高诊断结果的准确性^[19]。传统CT多以水和碘作为基物质对用于虚拟平扫的研究,而revolution CT可任意选择两个基物质。此前动物实验研究发现,选用脂水配对优于脂/碘及脂/钙等物质配对^[20]。通过本研究发现,选择脂水配对,识别体素内水,生成脂肪虚拟图,通过能谱CT,将脂水分离,形成脂肪含量图,减少其他物质对检测结果的影响。本研究结果显示,revolution CT检查获得的70Kev CT值、能谱曲线斜率、脂/水图FF均可较好区分高、中、低分位组与对照组,但logistic回归分析中,CT指标中仅FF进入回归方程,这可能是由于70Kev CT值、能谱曲线斜率、FF之间存在相关,而FF值比70Kev CT值、能谱曲线斜率更加敏感、精准地反映肝脏脂肪含量的变化,为轻度NAFLD诊断提供影像学依据。

有研究者提出,采用超声瞬时弹性成像技术和受控衰减技术(CAP)对肝脏脂肪进行量化测量,其AUC面积为0.70~0.89^[16]。本研究ROC分析显示,当FF为5.109 %时,敏感性和特异性分别为96.84%与95.78%,证明了能谱CT在定量脂肪肝中的优势。

本研究结果发现,TG/HDL-C比值与各项CT指标均存在相关,分析其原因:肝细胞合成的TG过多,超过机体最大摄取能力时,血液中的TG含量会显著提升,导致其在肝内大量沉积,进而导致脂肪肝脂质沉积。因此,可通过测量血清中TG水平,了解有无脂肪肝及其病变程度。HDL-c可转运TC至肝脏,在胆固醇酯转移蛋白的作用下,脂蛋白中的TG与脂蛋白LDL-c、HDL-c中的胆固醇发生脂质交换,且TG水平越高、交换越活跃,导致LDL-c浓度升高,HDL-c水平降低,富含TG的脂蛋白残粒水平增加、胆固醇含量增多^[20]。已有研究证实,HDL对脂肪肝起到保护作用,其水平下降,则患脂肪肝的风险增高。因此,TG/HDL-C比值比单项TG指标能够更全面反映三酰甘油脂蛋白的内在组成及含量。这也提示,在临床诊断中,应结合多个能谱CT指标以及血清指标进行综合分析。

综上所述,revolution CT可对脂肪进行定量检测,其与TG/HDL-C比值密切相关。TG/HDL-C比值、FF作为评估NAFLD的参考指标具有较佳效能,可作为评估NAFLD的参考指标具有较佳效能。

参考文献

- [1]Chalasanani N,Younossi Z,Lavine JE,et al.The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease:practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases[J].Hepatology,2018,67(1):328-357.
- [2]赵森,刘梦雯,刘双峰,等.磁共振IDEAL—ZQ技术和CT定量分析在非酒精性脂肪肝病的临床应用[J].医学影像学杂志,2019,29(12):2162-2166.
- [3]Choi MH,Choi JI,Park MY,et al.Validation of intimate correlation between visceral fat and hepatic steatosis:quantitative measurement techniques using CT for area of fat and MR for hepatic steatosis[J].Clin Nutr,2018,37(1):214-222.
- [4]Gun Z,Blake GM,Li K,et al.Liver fat content measurement with quantitative CT validated against MRI proton density fat fraction:a prospective study of 400 healthy volunteers[J].Radiology,2020,294(1):89-97.
- [5]中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J].中国肝病杂志(电子版),2010,2(4):4348.
- [6]中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会.非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新版)[J].中华肝病杂志,2018,26(3):195-203.
- [7]Li J,Zou B,Yeo YH,et al.Prevalence,incidence,and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia,1999-2019:a systematic review and meta-analysis[J].Lancet Gastroenterol Hepatol,2019,4(5):389-398.
- [8]朱德斌,吴金明,董金玲.非肥胖型与肥胖型非酒精性脂肪肝临床特点比较分析[J].医学研究杂志,2019,48(11):61-65.
- [9]陈刚,索方方,陈少武,等.QCT和MR在非酒精性脂肪肝诊断中的应用价值[J].中国CT和MRI杂志,2018,16(8):93-95,103.
- [10]Eddowes PJ,Sasso M,Allison M,et al.Accuracy of fibro scan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J].Gastroenterology,2019,156(6):1717-1730.
- [11]中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会.中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J].中华健康管理学杂志,2017,11(1):7-28.
- [12]宋佳希,汪俊军.关注非传统危险因素在心血管疾病残余风险评估中的作用[J].中华检验医学杂志,2019,42(8):595-601.
- [13]Sandesara P B,Virani S S,Fazio S,et al.The forgotten lipids:triglycerides,remnant cholesterol,and atherosclerotic cardiovascular disease risk[J].Endocr Rev,2019,40(2):537-557.
- [14]中国胆固醇教育计划委员会.高甘油三酯血症及其心血管风险管理专家共识[J].中华心血管病杂志,2017,45(2):108-115.
- [15]张钦和,刘爱连,刘义军,等.像素闪烁算法对提升高BMI者Revolution CT单能量图像质量的价值[J].临床放射学杂志,2018,37(11):1922-1926.
- [16]张敏,李建颖,于楠,等.非酒精性脂肪肝的定量:能谱CT脂肪浓度和肝脾CT比值与磁共振Q-dixon技术的精确度比较[C]//中国中西医结合学会医学影像专业委员会第十七次全国学术大会暨甘肃省中西医结合学会医学影像专业委员会第六届学术年会资料汇编.
- [17]王畅,王译妮,彭云,等.多参数能谱CT成像对免非酒精性脂肪性肝病定量诊断价值[J].实用放射学杂志,2019,35(6):992-996.
- [18]王微.能谱CT定量评估NAFLD大鼠肝内脂肪含量的研究[D].吉林大学,2017.
- [19]曹邱婷,赵丽琴,杨正汉,等.单源双能能谱CT对大鼠脂肪肝定量分析的多参数研究[J].放射学实践,2017,32(5):475-478.
- [20]官宝怡,赵福海.高密度脂蛋白胆固醇与心血管风险研究进展[J].心血管病学进展,2019,40(3):317-320.

(收稿日期:2022-08-31)

(校对编辑:韩敏求)