

· 论 著 ·

可溶性生长刺激表达基因2蛋白联合非对称二甲氨基精氨酸对哮喘急性发作风险的预测价值

魏衍召, 叶明霞, 曾超, 徐平

北京大学深圳医院呼吸与危重症科, 广东 深圳 518036

摘要: **目的** 探讨可溶性生长刺激表达基因2蛋白(sST2)与非对称性二甲氨基精氨酸(ADMA)联合应用在支气管哮喘(哮喘)患者急性发作预测中的价值。**方法** 本研究为前瞻性研究,于2018年1月至2020年10月对在北京大学深圳医院诊断为哮喘的病例进行电话随访,记录其3个月内有无急性发作的发生。将有哮喘急性发作者分入风险组,无急性发作者分入稳定组。比较两组基线资料的均衡性;将可能影响哮喘急性发作的参数纳入单因素分析;将单因素分析中有意义的指标纳入多因素Cox回归模型,获取对哮喘急性发作有预测价值的指标;使用受试者工作特征曲线(ROC)分析各指标单独及联合检测对哮喘急性发作的预测价值。**结果** 共纳入哮喘患者194例,21例急性发作,173例患者在3月内未出现急性发作。多因素Cox回归显示,高sST2水平($HR=1.107, 95\%CI:1.057\sim 1.160, P<0.01$)及高ADMA水平($HR=1.076, 95\%CI:1.020\sim 1.135, P<0.01$)为预测哮喘急性发作的独立预测因子。ROC曲线分析显示,sST2(截断值为18.0 ng/ml)及ADMA(截断值为0.54 $\mu\text{mol/L}$)联合预测哮喘患者急性发作的AUC值(0.809)高于sST2(0.766)和ADMA(0.742)单独预测($P<0.05$)。**结论** sST2及ADMA是哮喘患者急性发作风险的预测因子,两者联合预测效能更强。

关键词: 支气管哮喘;急性发作期;非对称二甲氨基精氨酸;可溶性生长刺激表达基因2蛋白

中图分类号: R562.2⁺5 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2022)10-1361-05

Predictive value of soluble growth stimulating expressed gene 2 protein combined with asymmetric dimethylarginine on the risk of acute asthma attack

WEI Yan-zhao, YE Ming-xia, ZENG Chao, XU Ping

Department of Respiratory and Critical Care, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen, Guangdong 518036, China

Corresponding author: XU Ping, E-mail: 799721206@qq.com

Abstract: **Objective** To explore the value of soluble growth stimulation expressed gene 2 protein (sST2) and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in predicting the acute attack of patients with asthma. **Methods** A prospective study was conducted on the patients with asthma in Peking University Shenzhen Hospital from January 2018 to October 2020. Telephone follow-up for the patients was performed to record the occurrence of acute attacks within 3 months. According to the outcome, the patients were divided into stable group and risk group. The baseline data balance was compared between two groups. The parameters that possibly affected the prognosis of asthma were included in the univariate analysis, in which the meaningful indicators were included in a multivariate Cox regression model to obtain the indexes with predictive value for the acute attack of asthma. The ROC curve was used to analyze the predictive value of individual or combined detection of each index for acute asthma attack. **Results** Of 194 patients with asthma enrolled, there were 21 patients with acute attacks, 173 patients did not have acute attacks within 3 months. Multivariate Cox regression showed that high sST2 level ($HR=1.107, 95\%CI:1.057\sim 1.160, P<0.01$) and high ADMA level ($HR=1.076, 95\%CI:1.020\sim 1.135, P<0.01$) were the independent predictors of acute asthma attack. ROC curve analysis showed that the combined AUC value of sST2 (cut-off value 18.0 ng/ml) and ADMA (cut-off value 0.54 $\mu\text{mol/L}$) in predicting

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.10.006

基金项目: 2020年深圳市科创委资助项目(JCYJ20190809103203711)

通信作者: 徐平, E-mail: 799721206@qq.com

出版日期: 2022-10-20

acute attack of asthma patients was higher than that of sST2 (0.766) and ADMA (0.742) alone prediction ($P < 0.05$).

Conclusion In the patients with asthma, sST2 and ADMA are the predictors of acute attack risk, and the combined detection of them has a stronger predictive value.

Keywords: Bronchial asthma; Acute attack period; Asymmetric dimethylarginine; Soluble growth stimulation expressed gene 2 protein

Fund program: Shenzhen Science and Technology Innovation Commission Funded Project in 2020 (JCYJ 20190809103203711)

支气管哮喘(哮喘)是最常见的慢性呼吸系统疾病之一。据估计,它影响了全球 3 亿人^[1]。尽管目前有有效的治疗选择,但哮喘控制仍不理想^[2]。为了防止可能危及生命的哮喘发作,对高危患者进行危险分层尤为重要。然而,研究表明,患者的主观自我评估偏向于对哮喘控制的高估,对于病程较长的患者,主观评估的可靠性有限。此外,患者认为客观的哮喘监测方法[例如,自我管理的哮喘控制测试(ACT)或峰值流量监测]是不切实际的,在实践中仍很少采用^[3]。因此急需新型的血液学标记物来解决这一问题。可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(soluble growth stimulation expressed gene 2 protein, sST2)是 sST2 白细胞介素(IL)受体家族成员之一,主要参与机体炎症反应及免疫应答,目前研究表明血清 sST2 水平与嗜中性粒细胞炎症显著相关,如肺炎、慢性阻塞型肺疾病、败血症等。在特异性哮喘急性期,血清 sST2 水平升高,且与哮喘炎症程度相关。不对称的二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)是人体蛋白质更新的代谢产物,是一氧化氮(NO)体内稳态的重要因素,它可能会干扰与炎症性气道疾病发展相关的多个过程。ADMA 为一氧化氮合酶(NOS)的内源性竞争性抑制剂,动物研究表明 ADMA 本身可引起气道高反应性,增加胶原蛋白形成并诱导小鼠可逆性纤维化^[4]。目前研究表明在没有全身性炎症的情况下,ADMA 和气道阻力之间呈正相关,这意味着较高的 ADMA 对 NO 稳态具有有害作用,并且可能导致哮喘的不良预后^[5]。目前国内外尚未见 sST2 与 ADMA 联合对哮喘急性加重预测价值的研究报道,本研究特进行相关探讨并报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究为前瞻性研究,对象为 2018 年 1 月至 2020 年 10 月就诊于北京大学深圳医院的 194 例哮喘患者。纳入标准:参照并符合《支气管哮喘防治指南(2016)》中哮喘的诊断标准^[6];参加研究时,至少 4 个月哮喘未急性发作,并进行了 3 个月的

随访。排除标准:(1)严重的心、肝、肾功能障碍;(2)精神性疾病,交流障碍;(3)资料不全,不愿配合者。主要终点为严重加重:定义为需要入院或急诊就诊的哮喘恶化。本临床研究 2018 年 1 月已报请医院伦理委员会审核通过,纳入患者均签署知情同意书。

1.2 基线资料 (1)一般情况:统计并记录年龄、性别、体质指数、是否吸烟、哮喘的控制。(2)一般实验室指标:所有患者于入院次日清晨,采集空腹静脉血标本,检验白细胞、中性粒细胞、C 反应蛋白、IgE、IL-8、IL-6,检测试剂盒来源于上海瑞齐生物技术公司。另取一管血液标本静置 30 min 后离心 15 min,分离血清后保存至 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 备用,用酶联免疫吸附测定法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测 ADMA 和 sST2。sST2、ADMA 的血清水平根据制造商的说明使用 Quantikine ELISA 试剂盒(R & D Systems, MN, 美国)进行定量。sST2 的正常值参考范围为男性 $4\sim 31\text{ ng/ml}$ 和女性 $2\sim 21\text{ ng/ml}$;ADMA 的范围为 $0.2\sim 0.4\text{ }\mu\text{mol/L}$ 。

1.3 肺功能指标的检测 采用 spiroLab II 型肺功能仪(意大利 MIR 公司)对肺功能进行检测,患者吸入支气管舒张剂后,以最快速度、最大力量呼气,获得最大呼气流量占预计值百分比(peak expiratory flow as a percentage of predicted, PEF% pred)、第一秒用力呼气容积占预计值百分比(forced expiratory volume in the first second as a percentage of predicted, FEV1% pred)。

1.4 统计学方法 使用 SPSS19.0.0 进行统计分析。用 Shapiro-Wilk 检验评估计量数据的正态性,符合正态分布表示为 $\bar{x}\pm s$,使用成组 t 检验比较两组间差异;使用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验比较分类数据组间差异;使用 Spearman 相关系数进行相关分析;多因素 Cox 比例风险模型用于确定研究终点预测指标。使用受试者工作特征曲线(ROC)分析,计算曲线下面积(AUC)和截断值(由 Youden 指数确定)。检验水准取 $\alpha=0.05$,双侧检验。

2 结果

2.1 一般资料比较 共有 194 例哮喘患者入选,在 3

个月的随访中,有 21 例患者病情加重再次入院治疗(风险组),急性发作诱因:20 例患者哮喘自然恶化,1 例患者感染。173 例无急性发作(稳定组),年龄(52.34±16.91)岁,男性 90 例(52.02%),吸烟 47 例(27.17%),体质指数 22.3±2.41,冠心病病史 23 例(13.29%),高血压病史 51 例(29.48%);风险组 21 例,年龄(52.71±15.43)岁,男性 10 例(47.6%),吸烟 6 例(28.57%),体质指数 22.42±2.33,冠心病病史 3 例(14.29%),高血压病史 7 例(33.33%)。两组的年龄、体质指数以及性别、吸烟史、冠心病和高血压病史构成差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 哮喘患者发作风险的单因素分析 白细胞、中性粒细胞、CRP、IgE、PEF%pred 和 FEV1%pred 水平与哮喘是否发作无关($P>0.05$);相对于稳定组,风险组 IL-6、IL-8、sST2 及 ADMA 水平更高,是哮喘发作的危险因素($P<0.05, P<0.01$)。见表 1。

2.3 相关性分析 使用 Spearman 相关系数法分析 sST2、ADMA 与哮喘患者各临床参数的相关性,结果表明,血清 CRP 水平与 sST2 和 ADMA 水平存在正相关($P<0.05, P<0.01$)。见表 2。

2.4 哮喘患者急性发作风险因素的多因素 Cox 回归分析 将 sST2、ADMA、IL-6 及 IL-8 纳入多因素 Cox 回归模型中,结果表明,高 sST2 水平($HR = 1.107, 95\% CI: 1.057 \sim 1.160, P < 0.01$)及高 ADMA 水平($HR = 1.076, 95\% CI: 1.020 \sim 1.135, P < 0.01$)为预测哮喘急性发作的独立预测因子。见表 3。

2.5 ROC 曲线分析 sST2>18.0 ng/ml 预测哮喘急性发作的敏感度为 76.19%,特异度为 89.02%,AUC 为 0.766;ADMA>0.54 μmol/L 预测哮喘急性发作的敏感度为 66.47%,特异度为 86.97%,AUC 为 0.742,两者联合预测哮喘急性发作的 AUC 更高,可达 0.809,具体见图 1 及表 4。

表 1 哮喘患者发作风险的单因素分析 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Univariate analysis of the risks of exacerbation in asthma patients ($\bar{x} \pm s$)

项目	风险组 (n=21)	稳定组 (n=173)	t 值	P 值
白细胞($\times 10^9/L$)	5.72±1.03	5.66±0.97	0.268	0.791
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	3.55±0.39	3.51±0.36	0.510	0.611
CRP(mg/L)	28.37±6.33	26.53±7.04	1.138	0.257
IgE(IU/ml)	332.37±67.33	328.37±77.16	0.227	0.821
IL-6(pg/ml)	43.42±17.93	33.53±7.46	2.501	0.021
IL-8(pg/ml)	52.56±21.13	32.34±11.20	4.314	<0.001
sST2(ng/ml)	18.37±9.45	15.02±6.45	2.633	0.017
ADMA(μmol/L)	0.59±0.12	0.54±0.11	2.279	0.024
PEF%pred	71.47±9.89	73.52±8.66	1.009	0.315
FEV1%pred	66.54±12.14	69.53±8.02	1.515	0.132

表 2 sST2、ADMA 与哮喘患者的临床参数的相关性

Tab. 2 Correlation of sST2, ADMA and clinical parameters of asthma patients

变量	sST2		ADMA	
	r 值	P 值	r 值	P 值
CRP	0.003	0.041	0.324	0.002
IgE	0.064	0.634	-0.214	0.056
IL-6	0.175	0.062	0.225	0.073
白细胞	0.183	0.146	0.910	0.641
中性粒细胞计数	0.109	0.119	0.154	0.923

表 3 哮喘急性发作风险因素的多因素分析

Tab. 3 Multivariate analysis of risk factors for asthma exacerbation

变量	β	SE	HR(95%CI)	Wald 值	P 值
sST2	0.102	0.024	1.107 (1.057~1.160)	18.223	<0.001
ADMA	0.073	0.027	1.076 (1.020~1.135)	7.286	0.007
IL-6	0.069	0.042	1.072 (0.987~1.164)	2.694	0.100
IL-8	0.088	0.059	1.092 (0.972~1.227)	2.210	0.140

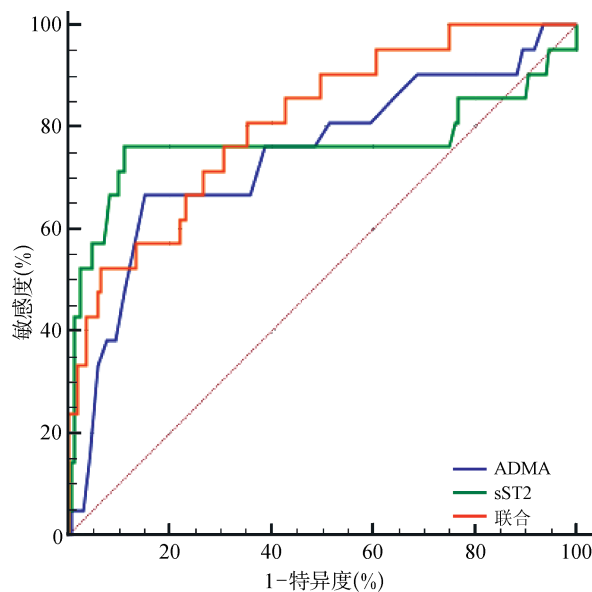


图 1 sST2、ADMA 单独及联合预测哮喘急性发作的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of sST2 and ADMA alone and in combination for predicting acute asthma exacerbation

表 4 sST2 和 ADMA 单独及联合检测对哮喘急性发作的预测效能
Tab. 4 Predictive efficacy of sST2 and ADMA alone and in combination on asthma exacerbation

变量	截点值	AUC	95%CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值	阴性预测值	总有效率 (%)	约登指数
sST2	>18.0 ng/ml	0.766	0.700~0.824	76.19	89.02	45.71	96.86	88.08	0.652
ADMA	>0.54 $\mu\text{mol/L}$	0.742	0.675~0.802	66.47	86.97	37.84	95.54	85.54	0.514
sST2+ADMA	-	0.809	0.746~0.862	52.38	93.64	50.00	94.19	89.18	0.460

3 讨论

本研究表明,血清 sST2 水平及 ADMA 水平可作为预测哮喘疾病 3 个月内恶化的风险因子。血清 sST2 水平反映气道氧化应激的程度和血清趋化活性,而 ADMA 水平普遍与病情呈伴随性升高,且有理论支持其间接或直接导致了炎症反应的进展。

ST2 是 IL-1 超家族的成员,其唯一已知的配体是 IL-33。ST2 作为剪接变体以两种形式存在:可溶性形式 ST2,作为诱饵受体,仅隔离游离 IL-33,不发出信号;膜结合形式 ST2,可通过激活髓样分化因子 (MyD88)/核转录因子 κB (NF- κB) 信号通路增强肥大细胞、辅助 T 细胞 2 (Th2)、调节性 T 细胞和 2 型先天淋巴细胞功能^[7]。高血清 sST2 水平可作为哮喘严重程度的生物标志物。Oshikawa 等^[7]评估了特异性哮喘患者,并报告其加重期间的血清 sST2 水平高于稳定状态下的 sST2 水平,且与哮喘的严重程度(即峰值血流量和动脉血 CO_2 分压)有关。本研究评估的哮喘患者,不论其特异性状态如何,稳定状态下的血清 sST2 水平也与疾病严重程度(即治疗步骤)相关,并且血清 sST2 水平 >18 ng/ml 是 3 个月内病情恶化的合理预测指标。综上所述,哮喘患者的血清 sST2 水平与稳定状态和加重期间的严重程度相关,可作为哮喘急性发作风险的预测指标。sST2 是在肺部产生,多种类型的人肺细胞(即支气管细胞,肺泡细胞和血管内皮细胞)体外释放 sST2,其可以刺激促炎细胞因子和 Th2 细胞因子分泌^[8-9]。中性粒细胞性(即细菌性肺炎和 COPD)和嗜酸性粒细胞性肺炎患者的血清(或血浆)sST2 水平升高。肺炎患者的血清 sST2 水平与疾病严重程度相关。这些提示血清 sST2 水平反映了气道炎症的程度。此外,本研究证明哮喘患者血清 sST2 水平与 CRP 呈正相关,这也表明高血清 sST2 水平与气道炎症存在相关性。

ADMA 为蛋白质降解的产物,是一种内源性 NOS 抑制剂,在过敏性气道炎症的小鼠模型中增加,并且与气道超敏反应相关^[10]。据报道,小儿哮喘患者痰液样本及呼出气冷凝物中 ADMA 也增加。血清中的

ADMA 增加^[11]。最近发现血清中的 ADMA 与迟发哮喘和肥胖症的症状严重程度有关^[12-13]。在对哮喘患儿进行评估后,一组发现血清 ADMA 浓度对应于 $0.53 \mu\text{mol/L}$ ^[14],而另一组报告的平均血浆 ADMA 浓度为 $(0.58 \pm 0.05) \mu\text{mol/L}$ ^[15]。其他人描述患有哮喘的儿童中 ADMA 的循环水平明显较高,为 $(0.92 \pm 0.20) \mu\text{mol/L}$,但是与该研究中的健康对照组 $[(0.91 \pm 0.23) \mu\text{mol/L}]$ 相比无显著差异 ($P=0.88$)^[16]。

本研究首次探讨 sST2 及 ADMA 对于哮喘患者急性发作风险的预测价值,多因素 Cox 回归分析表明 sST2 及 ADMA 是哮喘急性发作的独立预测因子。ROC 曲线分析显示 ADMA 预测哮喘患者急性发作后的截点值 > $0.54 \mu\text{mol/L}$; sST2 预测哮喘患者急性发作的截点值 > 18 ng/ml。两者联合预测效能大于单独预测, sST2 及 ADMA 具有简便、易获取、检测价格低廉、可重复性高等优势,哮喘患者入院进行 sST2 及 ADMA 检测,可评估其目前炎症状况及出院后急性发作的潜在风险。本研究具有一定新颖性,可为未来进一步的干预提供一定的帮助。但本研究仍存在一些局限性:为相对较小的单中心研究;随访时间较短,仅随访了 3 个月,因此,该结论需要得到较大研究的进一步证实。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Singh D, Agusti A, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019[J]. Eur Respir J, 2019, 53(5): 1900164.
- [2] GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2018, 392(10159): 1789–1858.
- [3] Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control[J]. J Allergy Clin Immunol, 2004, 113(1): 59–65.
- [4] Huang ML, Huang H, Lv WY, et al. The role of reactive oxygen species and nitric oxide in the inhibition of *Trichophyton rubrum*

- growth by HaCaT cells [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 8548619.
- [5] Tajti G, Papp C, Kardos L, et al. Positive correlation of airway resistance and serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) in bronchial asthma patients lacking evidence for systemic inflammation [J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2018, 14: 2.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(9): 675-697. Asthma group, respiratory branch, Chinese Medical Association Guidelines for prevention and treatment of bronchial asthma (2016 edition) [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2016, 39(9): 675-697.
- [7] Oshikawa K, Kuroiwa K, Tago K, et al. Elevated soluble ST2 protein levels in sera of patients with asthma with an acute exacerbation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(2): 277-281.
- [8] Lotierzo M, Dupuy AM, Kalmanovich E, et al. sST2 as a value-added biomarker in heart failure[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 501: 120-130.
- [9] An MT, Zhu YJ, Xu C, et al. Soluble ST2 (sST2) as potential marker for hepatic cystic echinococcosis activity[J]. *J Infect*, 2020, 80(4): 462-468.
- [10] Park MJ, Oh KS, Nho JH, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) treatment induces apoptosis in cultured rat mesangial cells via endoplasmic reticulum stress activation[J]. *Cell Biol Int*, 2016, 40(6): 662-670.
- [11] Huang FY, Del-Río-Navarro BE, Torres-Alcántara S, et al. Adipokines, asymmetrical dimethylarginine, and pulmonary function in adolescents with asthma and obesity[J]. *J Asthma*, 2017, 54(2): 153-161.
- [12] Scott JA, Maarsingh H, Holguin F, et al. Arginine therapy for lung diseases[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 627503.
- [13] Holguin F, Grasmann H, Sharma S, et al. L-citrulline increases nitric oxide and improves control in obese asthmatics [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(24): e131733.
- [14] Carraro S, Giordano G, Piacentini G, et al. Asymmetric dimethylarginine in exhaled breath condensate and serum of children with asthma[J]. *Chest*, 2013, 144(2): 405-410.
- [15] Riccioni G, Bucciarelli V, Verini M, et al. ADMA, SDMA, L-Arginine and nitric oxide in allergic pediatric bronchial asthma[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2012, 26(3): 561-566.
- [16] Lau EM, Morgan PE, Belousova EG, et al. Asymmetric dimethylarginine and asthma: results from the Childhood Asthma Prevention Study[J]. *Eur Respir J*, 2013, 41: 1234-1237.
- 收稿日期:2022-03-14 修回日期:2022-04-15 编辑:石嘉莹

(上接第 1360 页)

- [16] Stringer D, Gardner LM, Peacock JL, et al. Update to the study protocol, including statistical analysis plan, for the multicentre, randomised controlled OutSMART trial: a combined screening/treatment programme to prevent premature failure of renal transplants due to chronic rejection in patients with HLA antibodies[J]. *Trials*, 2019, 20: 476.
- [17] González-Almada A, Arreola-Guerra JM, López-Sánchez JA, et al. Pretransplant angiotensin II type 1-receptor antibodies point to an increase in renal graft sub-intimal fibrosis in living-donor kidney transplant recipients[J]. *Transpl Immunol*, 2019, 54: 1-8.
- [18] Nakamura T, Yoshimura N, Akioka K, et al. Clearance of intra-graft donor specific anti-HLA antibodies in the early stage of antibody-mediated rejection following rituximab and apheresis therapy in renal transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(5): 1365-1370.
- [19] Karahan HI, Soyöz M, Pehlivan M, et al. Assessment of interleukin 2 cytokine expression levels after renal transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(4): 1074-1077.
- [20] Taylor AS, Cooling L, Yamada C. ABO-associated antibody-mediated rejection following A2B-to-B renal transplantation and successful treatment with therapeutic plasma exchange[J]. *Transfusion*, 2019, 59(5): 1883-1885.
- [21] 李琼, 李江涛, 杨帆, 等. 免疫抑制剂在常染色体显性遗传性多囊肾患者肾移植术后的应用[J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(4): 538-543. Li Q, Li JT, Yang F, et al. Application of immunosuppressants in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease after kidney transplantation [J]. *J South Med Univ*, 2020, 40(4): 538-543.
- [22] Carron C, Pais de Barros JP, Gaiffe E, et al. End-stage renal disease-associated gut bacterial translocation: evolution and impact on chronic inflammation and acute rejection after renal transplantation [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1630.
- 收稿日期:2022-03-06 修回日期:2022-03-24 编辑:石嘉莹