

· 综 述 ·

载瘤骨段液氮灭活回植的应用现状

李文泽, 李 栋*

(山东第一医科大学附属省立医院骨关节骨肿瘤科, 山东济南 250021)

摘要: 骨的恶性肿瘤目前多采用保肢治疗, 以尽可能保留肢体功能。肿瘤切除后造成的骨缺损, 多采用假体重建或者生物型重建。近年来, 液氮灭活载瘤骨回植重建, 因其操作简单、灭活彻底、骨愈合率高等优点, 而成为有广泛应用前景的生物重建技术。该技术目前在日本及欧美应用较多, 我国开展较少。本文就液氮灭活载瘤骨重建骨缺损在骨恶性肿瘤保肢术中的应用及进展作一综述。

关键词: 骨肿瘤, 液氮灭活, 自体骨, 回植, 保肢术

中图分类号: R738.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2023) 10-0896-05

Current clinical application of liquid nitrogen-treated tumor-bearing bone // Li Wen-ze, Li Dong. Department of Joint Surgery and Bone Oncology, Shandong Provincial Hospital, Shandong First Medical University, Jinan 250021, China

Abstract: Limb salvage surgery is more and more popularly used to treat malignant tumors of bone, in order to preserve limb function as much as possible. The bone defect secondary to tumor resection is usually reconstructed by prostheses or bioactive materials. In recent years, replantation of liquid nitrogen treated tumor-bearing bone has become a widely used biological reconstruction technique due to its advantages of simple operation, complete inactivation and high bone healing rate. At present, the technology is widely applied in Japan and Europe and America, while seldomly used in China. This article reviews the progress of bone defect reconstruction by replantation of liquid-nitrogen treated tumor-bearing bone in limb salvage surgeries for bone malignant tumors.

Key words: bone neoplasms, liquid nitrogen inactivation, autologous bone, replantation, limb salvage

随着新辅助化疗和手术技术的进步, 保肢术已成为恶性骨肿瘤的首选手术方式^[1, 2]。对肿瘤切除后造成的骨缺损, 将载瘤骨使用各种方式(如巴氏灭活^[3, 4]、高温高压^[5, 6]、射线^[7, 8]、酒精^[9]、微波^[10, 11]等)灭活后回植重建是很好的选择。灭活自体骨无传染疾病风险, 无排斥反应, 并且廉价、易获得^[2, 12, 13]。但上述灭活方法对设备或温度的要求较高, 有的灭活后会减弱骨强度或骨诱导性。

近年来, 液氮灭活载瘤骨修复骨缺损的应用越来越多^[12-14]。液氮灭活除了具有其他灭活方式的优点外, 还具有独特的优势: 如灭活彻底、不影响骨强度、具有骨传导性及诱导性等。本文通过回顾国内外文献, 详细介绍液氮灭活载瘤骨在修复骨缺损中的应用。

1 液氮灭活技术在骨科中的应用及演变

1969年, Marcove等^[15]开始用液氮灭活骨肿瘤刮除后的瘤腔, 以降低局部复发率。此后, 陆续有其他学者使用该方式治疗良性、侵袭性或者恶性骨肿瘤^[16, 17]。直到2005年, Tsuchiya等^[18]首次报道使用液氮体外灭活自体载瘤骨并回植重建骨缺损, 最终获得了满意的临床结果。此后, 载瘤骨液氮灭活回植技术开始应用于保肢术中, 并取得了较好的效果。在临床操作中, 又根据灭活方式不同, 分为游离体外灭活(free frozen)和带蒂在体灭活(pedicle frozen)两种方式^[19]。

2 液氮冷冻灭活的原理

液氮对肿瘤细胞损伤的机制, 主要有两种理论: (1) 直接细胞损伤, 包括诱导细胞脱水和细胞内冰晶形成^[20]。液氮冷冻产生的极端温度首先会导致细胞外的溶质浓度开始增加, 导致细胞渗透脱水; 其次,

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2023.10.07

作者简介: 李文泽, 医师, 硕士研究生, 研究方向: 退变性骨病及骨肿瘤, (电话)17865770626, (电子信箱)leewinze@163.com

* 通信作者: 李栋, (电话)15168867753, (电子信箱)leexiaoyoung@163.com

会破坏细胞的酶促机制和细胞膜，细胞内冰晶形成，细胞发生脱水及蛋白质变性，从而导致细胞死亡；(2) 微循环血栓形成导致的局部缺血性坏死。低温会引起血管痉挛、毛细血管内皮细胞机械性损伤，从而导致血液内成分破坏，引起微血管栓塞直至肿瘤细胞缺血坏死。已有研究表明，1个周期或者多个周期的液氮灭活对肿瘤灭活的效果相似^[21]。

3 载瘤骨液氮灭活回植术的适应证及操作

3.1 适应证

(1) 能达到扩大切除边界的原发恶性或者交界性骨肿瘤，或者软组织肉瘤累及皮质骨；(2) 载瘤骨有一定的力学强度。

3.2 手术操作

广泛切除肿瘤：术前根据MRI判断截骨长度，决定是否保留关节、骺板、重要韧带和肌腱等。术中在截骨操作时，可预先标记截骨部位，以便于灭活骨回植。截骨时可进行台阶或螺旋截骨以增大接触面积，增加骨愈合机会。术中送检髓腔组织以确保阴性切缘。

瘤骨灭活：在单独的无菌操作区内，去除瘤骨表面及髓腔内所有软组织及肿瘤，最好仅保留皮质骨，之后将其浸泡于液氮灌内20 min，取出室温下(26℃)复温15 min，然后蒸馏水或者生理盐水中复温15 min。操作过程中应严格注意无菌操作，避免术后感染的发生。

灭活骨回植：将灭活后的载瘤骨原位回植，修复骨缺损。一般使用髓内钉或锁定钢板螺钉固定。瘤腔内及截骨处可植骨，以促进骨愈合及形成皮质外骨桥。灭活骨回植前可应用抗生素盐水浸泡，以降低感染风险。

软组织修复：良好的软组织覆盖是避免术后伤口并发症的重要因素。骨缺损修复后，需修复韧带及肌肉止点，必要时使用人工补片及锚钉。特殊部位(尤其是胫骨)可进行肌肉翻转覆盖或肌皮瓣转位。

4 液氮灭活所致的免疫学效应

液氮处理的自体骨保留了组织的微结构和某些肿瘤抗原，具有特定的抗原特性，可以启动针对肿瘤的免疫反应。Nishida等^[22, 23]将冷冻灭活的骨肉瘤组织重新植入小鼠体内，结果发现，经灭活后的肿瘤组织可诱导机体产生免疫反应，增加了抗肿瘤活性。

Kawano等^[24]采用小鼠骨肉瘤模型，验证了液氮灭活骨肉瘤细胞回植后，可以联合树突状细胞促进肿瘤特异性免疫反应，抑制肿瘤转移。Yonezawa等^[25]报道，载瘤自体灭活骨的回植对肿瘤的生长有一定的抑制作用。

5 液氮灭活回植骨的愈合能力

经液氮处理后，灭活骨仍具有骨诱导和骨传导性，具有很强的愈合能力。据Takata等^[26]报道，液氮灭活的自体骨中骨形态发生蛋白的活性得到了很好的保存。另有作者报道，将灭活骨自体内取出后，组织学上可见灭活骨内重新出现成骨细胞、新生血管，并观察到灭活骨与宿主骨愈合^[27]。据文献报道，灭活骨愈合率为83.3%~100%，平均愈合时间约5.2~12.7个月^[12-14, 18, 19, 28-32]。重建术后需定期随访患者，严密观察骨愈合的情况。可根据内固定和灭活骨强度决定负重时间，术后可部分负重，直至骨愈合后完全负重。如果随访超过12个月，骨仍未愈合，也不宜定义为不愈合，可继续动态观察愈合情况。必要时，可使内固定动力化，解除局部的应力遮挡，刺激局部骨痂形成，提高愈合率。如果已经形成骨不连，可以重新断端植骨，更换内固定，以达到骨愈合。

6 术后功能

液氮灭活骨回植重建后，由于邻近关节得到保留，一般会获得较好的功能结果^[31]。文献报道MSTS评分多80%~90%^[12-14, 18, 19, 28-30]。Kimura等^[30]使用液氮灭活骨回植治疗肱骨近端肿瘤8例，术后可以保留肩关节大部分功能，平均肩关节活动外展和屈曲分别为130°和132°，平均ISOLS评分为90.8%。与假体置换相比，灭活骨可以更容易地与软组织和肌肉结合，从而可以更好地控制肢体并获得更好的功能。

7 手术相关并发症

软组织损伤和感染：软组织损伤主要是指局部冻伤，包括术中应用液氮时出现邻近软组织坏死及神经损伤等，术中仔细操作可完全避免这种损伤。感染包括浅表软组织感染及深部感染。感染是灭活再植术最常见的术后早期并发症^[19, 28]。据文献报道，发生率多为5.9%~15%^[12-14, 18, 19, 28-30]。感染的原因可能为：手术时间长；软组织切除多；术后化疗导致免疫力降

低；灭活过程中无菌操作不当。预防措施主要包括：术前预防性应用抗生素，术中灭活操作应在独立无菌区域进行，灭活骨回植前应用抗生素盐水浸泡，保证良好的软组织覆盖，特殊部位（尤其是胫骨）可进行肌肉翻转覆盖或肌皮瓣转移。术后要充分引流，可应用抗生素治疗。对浅表伤口问题应及时处理，避免发展为深部感染。一旦细菌学确认发生深部感染，则需取出灭活骨和内植物，彻底清创，置入骨水泥临时假体，待二期决定新的重建方式。

肿瘤复发：灭活骨回植后的局部复发率多为7.1%~13.6%^[12-14, 18, 19, 28-30]，并且复发的部位大多并非灭活骨内，而是周围软组织内复发，这可能是由于手术切除不彻底所致。因此，术前MRI评估至关重要，以达到广泛的切缘。足够的外科边界是降低局部复发的关键。一旦出现复发，可再次手术切除，若累及重要血管神经无法切除，可能需截肢。

灭活骨吸收及骨折：尽管液氮灭活对骨强度影响轻微，但如果载瘤骨本身已有严重的骨溶解破坏，则是手术禁忌。骨破坏程度可使用Mirel评分系统（根据肿瘤位置、性质、疼痛、直径、长度等评分，总分5~12分）进行评估^[33]。Chen等^[34]发现当评分≤8分时，28例行灭活回植等生物型重建患者中，仅1例（3.6%）患者出现术后骨折；而评分>8分时，其生物重建术后的骨折风险将提高13.5倍。灭活骨回植后，即使截骨处形成骨痂及骨愈合，但仍需较长时间的爬行替代，在此期间骨吸收及骨折仍不可避免。据报道，液氮灭活骨的骨折发生率为4.5%~19.4%^[12-14, 18, 19, 28-30]。有作者认为，术后骨吸收相关因素有：长度>20 cm的灭活骨、离体灭活骨、含关节面的灭活骨^[30]。因此，坚强的内固定变得尤为重要，可根据情况选择钛板或者髓内钉或者二者联合固定。灭活骨刮除肿瘤后，瘤腔内填充骨水泥是增加灭活骨强度的方法之一^[35]。还有作者使用灭活骨联合自体带血管蒂腓骨移植来增加骨强度^[36]。若出现术后回植骨吸收及骨折，可再次植骨内固定；或者选择假体置换。

关节退变：如果肿瘤累及软骨下骨或者关节面，则灭活时关节软骨通常会一并灭活，回植后软骨很难重新成活，因此关节退变不可避免。Hayashi等^[37]报道27例累及关节面的骨恶性肿瘤患者，平均随访94个月，结果发现，12例发生重度关节炎。尽管如此，大部分患者仍然可通过灭活骨重建获得长期良好的肢体功能，即使最终仍需关节置换，其接受关节置换的时间也大大推迟了。现在有作者主张，可一期行

灭活骨+假体置换来避免这一问题，虽然可避免关节退变，但假体相关并发症如松动等仍是需要考虑的问题^[32]。

肢体短缩：对于儿童及青少年患者，术前规划手术时，应考虑到骨骺是否能保留，尤其是肿瘤位于下肢者。如果骨骺受累或者切除，则不可避免会导致肢体长度差异。骨骼未成熟的患者可行骨骺阻滞来平衡肢体长度，但需评估该手术对身高及身体比例的影响。骨骼成熟后，2~5 cm内的肢体长度差异可通过增高鞋来矫正，超过5 cm的肢体差异可行骨延长术^[38]。Takeuchi等^[39]研究了12例膝关节周围骨肉瘤的儿童，均接受了含骨骺的灭活回植术，结果发现6例出现肢体短缩(>3 cm)，最终2例进行了肢体延长术。Zekry等^[28]认为如果肢体短缩超过2 cm，在骨骼发育结束后，通常就应考虑骨延长。如果灭活骨位于股骨，则行胫骨延长，反之亦然。

8 与其他灭活技术相比的优缺点

如前所述，载瘤骨的灭活方式还包括巴氏灭活和改良巴氏灭活（高渗盐水法）、高温高压灭活、射线外照射灭活、酒精灭活、微波原位灭活等。本研究汇总了各种灭活方法的复发率、骨不愈合率、骨折率及感染率等（表1）。由表可见，液氮灭活的复发率接近巴氏法，优于其余方式；骨不愈合率低于其余方式；而骨折率高于射线灭活，与高压及巴氏法相当，优于其余方式；感染率与其他方法差别不大。

9 小结及展望

使用液氮灭活自体骨回植技术来修复肿瘤切除后的骨缺损是一种可行的和经济的选择，尤其适合我国的国情。液氮便宜易得，使用液氮对瘤骨灭活，不需要复杂设备，术中操作简便，杀灭肿瘤细胞彻底，还能保留骨强度，灭活骨仍具有骨传导性及骨诱导性，骨愈合率高。一旦愈合，便成为一种永久的生物重建。但该方式跟其他灭活回植的方式一样，其最大限制是只能在骨破坏较小的患者中使用，这意味着，一旦出现严重的溶骨性病变，灭活后无法保留足够的骨强度时，便应谨慎使用该技术。

目前液氮灭活回植重建骨缺损的临床工作主要在日本开展，其他国家和地区的报道比较少见。因此，文献报道病例数较少，均为回顾性研究，并且缺乏长期随访结果。随着该技术的逐步推广应用，下一步的

研究重点：(1) 通过长期随访，观察灭活骨的成骨、复发及相关并发症；(2) 通过多中心合作，进行大规

模对照前瞻性研究，进一步验证该技术的安全性及可靠性。

表 1 液氮灭活与其他灭活方式对比

指标	液氮 (%) ^[12-14, 18, 19, 28-30]	射线 (%) ^[7, 8]	高压 (%) ^[5, 6]	酒精 (%) ^[7, 9, 34]	巴氏 (%) ^[3, 4]	微波 (%) ^[10, 11, 40]
复发率	5.9~13.6	1.0~20.0	5.0~20.0	13.9~22.9	2.1~15.4	4.3~26.7
不愈合率	2.8~16.7	3.5~36.0	5.0~30.0	15.1~40.0	7.4~28.0	-
骨折率	4.5~19.4	1.8~10.0	5.0~20.0	9.4~40.0	3.7~21.0	1.3~40.0
感染率	2.9~25.0	7.1~32.7	7.5~10.0	7.6~20.4	7.7~33.3	4.0~5.6

参考文献

[1] Wang J, Tang J, Tan X, et al. Amputation predisposes to higher cancer-specific mortality than limb salvage surgery in pediatric patients with osteosarcoma of the limbs: a propensity matching analysis [J]. *Front Surg*, 2022, 9: 817051.

[2] 纪舒好, 黄先盈, 刘云, 等. 瘤段切除灭活再植联合化疗治疗胫骨骨膜骨肉瘤: 1 例及文献复习 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (21): 1969-1973.

[3] Liu T, Ling L, Zhang Q, et al. Evaluation of the efficacy of pasteurized autograft and intramedullary vascularized fibular transfer for osteosarcoma of the femoral diaphysis [J]. *Orthop Surg*, 2019, 11 (5): 826-834.

[4] Ji T, Li Y, Xing Z, et al. Assessment of the viability and union feature of diaphysis reconstruction using pasteurized tumor bone and intramedullary free fibular after tumor resection [J]. *J Pediatr Orthop*, 2021, 41 (9): e833-e840.

[5] Umer M, Umer HM, Qadir I, et al. Autoclaved tumor bone for skeletal reconstruction in paediatric patients: a low cost alternative in developing countries [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 698461.

[6] Pan KL, Chan WH, Ong GB, et al. Limb salvage in osteosarcoma using autoclaved tumor-bearing bone [J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10 (1): 105.

[7] Yan H, Zhang B, Fang C, et al. The therapeutic effects of X-ray devitalization and replantation and alcoholic devitalization and replantation in adolescent patients with lower limb osteosarcoma [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13 (5): 5547-5553.

[8] Outani H, Takenaka S, Hamada K, et al. A long-term follow-up study of extracorporeal irradiated autografts in limb salvage surgery for malignant bone and soft tissue tumors: a minimum follow-up of 10 years after surgery [J]. *J Surg Oncol*, 2020, 121 (8): 1276-1282.

[9] 王鑫, 姚伟涛, 蔡启卿, 等. 酒精灭活、射线灭活、液氮灭活 3 种体外灭活方法治疗儿童股骨骨肉瘤的比较 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36 (15): 1166-1171.

[10] Fan QY, Zhou Y, Zhang M, et al. Microwave ablation of primary malignant pelvic bone tumors [J]. *Front Surg*, 2019, 6: 5.

[11] Li N, Wei X, Zhang Z, et al. Use of microwave thermal ablation in management of skip metastases in extremity osteosarcomas [J]. *Cancer Manage Res*, 2019, 11: 9843-9848.

[12] Li D, Li P, Ma H, et al. Extraperiosteal segmental excision for osteofibrous dysplasia of tibia with reconstruction by liquid nitrogen-treated recycled autograft [J]. *J Orthop Sci*, 2019, 24 (2): 342-346.

[13] Li Y, Yang Y, Huang Z, et al. Bone defect reconstruction with autologous bone inactivated with liquid nitrogen after resection of primary limb malignant tumors: an observational study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99 (24): e20442.

[14] Hindiskere S, Doddarangappa S, Chinder PS. What are the challenges and complications of sterilizing autografts with liquid nitrogen for malignant bone tumors? A preliminary report [J]. *Clin Orthop*, 2020, 478 (11): 2505-2519.

[15] Marcove RC, Miller TR. Treatment of primary and metastatic bone tumors by cryosurgery [J]. *JAMA*, 1969, 207 (10): 1890-1894.

[16] Abdelrahman M, Bassiony AA, Shalaby H, et al. Cryosurgery and impaction subchondral bone graft for the treatment of giant cell tumor around the knee [J]. *HSS J*, 2009, 5 (2): 123-128.

[17] 郭士方, 郭万民, 郭世元, 等. 骨巨细胞瘤的冷冻手术治疗 (附 48 例报告) [J]. *中国矫形外科杂志*, 1999, 6 (1): 53.

[18] Tsuchiya H, Wan SL, Sakayama K, et al. Reconstruction using an autograft containing tumour treated by liquid nitrogen [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2005, 87 (2): 218-225.

[19] Tsuchiya H, Nishida H, Srisawat P, et al. Pedicle frozen autograft reconstruction in malignant bone tumors [J]. *J Orthop Sci*, 2010, 15 (3): 340-349.

[20] Goldstein RS, Hess PW. Cryosurgical treatment of cancer [J]. *Vet Clin North Am*, 1977, 7 (1): 51-64.

[21] Emori M, Hashimoto N, Hamada K, et al. Extracorporeally irradiated autograft-prosthetic composite arthroplasty with vascular reconstruction for primary bone tumor of the proximal tibia [J]. *Ann Vasc Surg*, 2011, 25 (2): 261-264.

[22] Nishida H, Shirai T, Hayashi K, et al. Cryotreatment against metastatic renal cell bone tumour reduced multiple lung metastases [J]. *Anticancer Res*, 2011, 31 (9): 2927-2930.

[23] Poffyn B, Sys G, Mulliez A, et al. Extracorporeally irradiated autografts for the treatment of bone tumours: tips and tricks [J]. *Int Orthop*, 2011, 35 (6): 889-895.

[24] Kawano M, Nishida H, Nakamoto Y, et al. Cryoimmunologic antitumor effects enhanced by dendritic cells in osteosarcoma [J]. *Clin Orthop*, 2010, 468 (5): 1373-1383.

[25] Yonezawa N, Murakami H, Demura S, et al. Abscopal effect of fro-

- zen autograft reconstruction combined with an immune checkpoint inhibitor analyzed using a metastatic bone tumor model [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (4) : 1973.
- [26] Takata M, Sugimoto N, Yamamoto N, et al. Activity of bone morphogenetic protein-7 after treatment at various temperatures: freezing vs. pasteurization vs. allograft [J]. *Cryobiology*, 2011, 63 (3) : 235-239.
- [27] Tanzawa Y, Tsuchiya H, Yamamoto N, et al. Histological examination of frozen autograft treated by liquid nitrogen removed 6 years after implantation [J]. *J Orthop Sci*, 2008, 13 (3) : 259-264.
- [28] Zekry KM, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Intercalary frozen autograft for reconstruction of malignant bone and soft tissue tumours [J]. *Int Orthop*, 2017, 41 (7) : 1481-1487.
- [29] Garg SK, Aggarwal P, Virk J, et al. Limb salvage using liquid nitrogen-treated tumour-bearing autograft: a single institutional experience of 10 patients [J]. *Indian J Orthop*, 2020, 54 (2) : 200-207.
- [30] Kimura H, Yamamoto N, Shirai T, et al. Clinical outcome of reconstruction using frozen autograft for a humeral bone tumor [J]. *Anti-cancer Res*, 2016, 36 (12) : 6631-6635.
- [31] Igarashi K, Yamamoto N, Shirai T, et al. The long-term outcome following the use of frozen autograft treated with liquid nitrogen in the management of bone and soft-tissue sarcomas [J]. *Bone Joint J*, 2014, 96-B (4) : 555-561.
- [32] Xu G, Miwa S, Yamamoto N, et al. Pedicle frozen autograft-prosthesis composite reconstructions for malignant bone tumors of the proximal femur [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020, 21 (1) : 81.
- [33] Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures [J]. *Clin Orthop*, 1989, 249 (249) : 256-264.
- [34] Chen Y, Yu XC, Xu SF, et al. Impacts of tumor location, nature and bone destruction of extremity osteosarcoma on selection of limb salvage operative procedure [J]. *Orthop Surg*, 2016, 8 (2) : 139-149.
- [35] 丁易, 牛晓辉, 刘巍峰, 等. 酒精灭活再植术在骨肿瘤治疗中的应用 [J]. *中华骨科杂志*, 2011, 31 (6) : 652-657.
- [36] Ogura K, Miyamoto S, Sakuraba M, et al. Intercalary reconstruction after wide resection of malignant bone tumors of the lower extremity using a composite graft with a devitalized autograft and a vascularized fibula [J]. *Sarcoma*, 2015, 2015 : 861575.
- [37] Hayashi K, Yamamoto N, Takeuchi A, et al. Clinical course of grafted cartilage in osteoarticular frozen autografts for reconstruction after resection of malignant bone and soft-tissue tumor involving an epiphysis [J]. *J Bone Oncol*, 2020, 24 : 100310.
- [38] Vogt B, Gosheger G, Wirth T, et al. Leg length discrepancy- treatment indications and strategies [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2020, 117 (24) : 405-411.
- [39] Takeuchi A, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Growth of epiphysis after epiphyseal-preservation surgery for childhood osteosarcoma around the knee joint [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2018, 19 (1) : 185.
- [40] 范清宇, 马保安, 周勇, 等. 骨盆恶性或高度侵袭性骨肿瘤微波高温灭活保肢技术 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2009, 17 (13) : 961-964.
- (收稿:2022-03-04 修回:2022-10-17)
(同行评议专家: 于秀淳 李振峰 刘 斌)
(本文编辑: 宁 桦)