

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.01.015

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221024.1754.020.html\(2022-10-25\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221024.1754.020.html(2022-10-25))

沙库巴曲缬沙坦对持续性房颤患者心脏结构及功能的影响*

张 骏,高玉英,李 巧,代 容,郭 盛,陈 杰[△]
(重庆市荣昌区人民医院心血管内科 402460)

[摘要] **目的** 观察沙库巴曲缬沙坦对持续性心房颤动(简称房颤)患者心脏结构及功能的影响。**方法** 选取持续性房颤患者 120 例为研究对象,分为对照组和观察组,每组 60 例。对照组服用胺碘酮复律和维持治疗,观察组在对照组基础上加用沙库巴曲缬沙坦。治疗后 1、6 及 12 个月进行随访,观察患者房颤复发率、血流动力学、左心房、左心室结构及功能指标的变化。**结果** 与对照组比较,观察组治疗后 1、6 及 12 个月心率、左心房内径(LAD)、左心房容积(LAV)、左心房容积指数(LAVI)、舒张末期内径(LVEDD)、收缩末期内径(LVESD)、氨基末端脑钠肽前体(NT-pro BNP)明显降低($P < 0.05$),左心房存储应变(LASr)、左室射血分数(LVEF)明显升高($P < 0.05$),平均动脉压、血氧饱和度无明显差异($P > 0.05$);观察组治疗后 12 个月 LAD、LAV_{max}、房颤复发率明显降低,而左心房射血分数(LAEF)明显升高($P < 0.05$)。**结论** 沙库巴曲缬沙坦有助于改善持续性房颤患者心脏结构及功能,减少房颤复发率。

[关键词] 沙库巴曲缬沙坦;胺碘酮;持续性房颤;心脏结构;心功能**[中图分类号]** R541.7**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)01-0072-05

Effects of sacubitril/valsartan on cardiac structure and function in patients with persistent atrial fibrillation*

ZHANG Jun,GAO Yuying,LI Qiao,DAI Rong,GUO Sheng,CHEN Jie[△]

(Department of Cardiology,Rongchang District People's Hospital,Chongqing 402460,China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of sacubitril/valsartan on the cardiac structure and function in the patients with persistent atrial fibrillation (AF). **Methods** A total of 120 patients with persistent AF were selected as the research subjects and randomly divided into the control group and observation group,60 cases in each group. The control group was given amiodarone for cardioversion and maintenance therapy,and the observation group was additionally given sacubitril/valsartan on the basis of the control group. Follow-up was conducted in 1,6 and 12 months after treatment,the changes of the recurrence rate of AF,hemodynamics, left atrium,left ventricular structure and function indexes were observed. **Results** Compared with the control group,the heart rate,left atrial diameter (LAD),left atrial volume (LAV),left atrial volume index (LAVI), end-diastolic diameter (LVEDD) and amino-terminal natriuretic peptide precursor (NT-pro BNP) level in 1,6 and 12 months after treatment in the observation group were significantly decreased,while Left atrial storage strain (LASr) and the left ventricular ejection fraction (LVEF) were significantly increased ($P < 0.05$),the average arterial pressure and oxyhemoglobin saturation had no obvious change ($P > 0.05$). LAD,LAV_{max} and AF recurrence rate after 12-month treatment in the observation group were decreased significantly,while LAEF was increased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** Sacubitril/valsartan is conducive to improve the cardiac structure and function in the patients with persistent AF,and reduce the recurrence rate of AF.

[Key words] sacubitril/valsartan; amiodarone; persistent atrial fibrillation; cardiac structure; cardiac function

心房颤动(简称房颤)是一种常见的心律失常,是导致患者发生缺血性卒中和心力衰竭的重要原因^[1],

药物及手术治疗均存在较高的复发率,难以达到满意的治疗效果。就其原因与心房结构和电重构及自主

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2021MSXM186)。

作者简介:张骏(1982—),副主任医师,硕士,主要从事冠心病、房颤的临床诊治研究。

△ 通信作者,E-mail:xhycq01@163.com。

神经系统功能障碍有关,其中心房结构重塑可能是所有房颤发生及治疗后复发的关键环节^[2]。有研究显示,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活后的心房重构是导致房颤复发的主要原因之一^[3]。血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)是RAAS的主要介质,外周血AngⅡ水平越高,心房纤维化程度越严重,房颤发生率越高^[4]。同时相关动物实验研究也证实,使用血管紧张素受体阻滞剂可阻断RAAS激活,逆转心房纤维化,降低房颤的发生率^[5]。沙库巴曲缬沙坦是血管紧张素受体和脑啡肽酶受体的联合抑制剂,目前常用于心力衰竭患者的临床治疗,可以明显逆转心室重构,降低患者再住院率和死亡率^[6],但对房颤患者心脏结构及功能的影响,尚缺乏前瞻性研究。有鉴于此,本研究以持续性房颤经复律后的患者作为研究对象,在使用胺碘酮维持窦性节律的基础上,加用沙库巴曲缬沙坦,观察心脏结构及功能的改变、房颤复发率等指标,以期为持续性房颤的临床治疗提供新的策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年9月至2021年1月在本院接受治疗的持续性房颤患者120例为研究对象。纳入标准:(1)根据病史、体格检查及辅助检查(心电图、24h动态心电图及超声心动图)确诊为持续性房颤;(2)超声心动图测量左心房前后径20~50mm;(3)年龄18~75岁。排除标准:(1)瓣膜性房颤及先天性心脏病;(2)合并严重感染性疾病;(3)严重肝肾肾功能不全、肿瘤、血液或免疫系统疾病;(4)甲状腺、慢性阻塞性肺疾病;(5)低血压、电解质紊乱;(6)沙库巴曲缬沙坦和胺碘酮治疗药物禁忌;(7)超声心电图检测左心房血栓。本研究通过医院伦理委员会审核,患者及家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 分组治疗

入组患者口服胺碘酮(杭州赛诺菲,批号:H19993254)0.2g,每天3次,10~14d复律治疗(此时尚未恢复为窦性心律的则予以电复律),对于能够维持稳定窦性心律的患者,分为两组,每组60例。对照组继续单独服用胺碘酮0.2g,每天3次;观察组在对照组基础上加用沙库巴曲缬沙坦(北京诺华,批号:J20190001)50mg,每天2次,血压稳定者可将沙库巴曲缬沙坦逐渐加至100mg,沙库巴曲缬沙坦治疗时间为12个月。两组服用胺碘酮0.2g,每天3次至1个月,第2个月减量至0.2g,每天2次,第3个月减量至0.2g,每天1次,之后维持该剂量至第12个月。

1.2.2 随访

在试验开始后的1、6及12个月进行电话或门诊随访,内容包括有无心悸、胸闷、憋喘、乏力等症状的发作、服用药物的依从性及对药物有无不良反应发生。在整个随访过程中患者若有不适可以及时电话咨询随

访医生或于门诊行心电图检查后咨询随访医生。

1.2.3 观察指标

(1)血流动力学指标:两组治疗前和治疗后1、6及12个月心率、平均动脉压、血氧饱和度;(2)左心房结构:两组治疗前和治疗后1、6及12个月采用心脏超声(Philips,EPIQ7C)检测左心房内径(LAD)、左心房容积(LAV)、左心房容积指数(LAVI)和左心房存储应变(LASr);(3)左心室结构及功能:两组治疗前和治疗后1、6及12个月采用心脏超声检测左心室射血分数(LVEF)、舒张末期内径(LVEDD)、收缩末期内径(LVESD)及氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平;(4)心脏MRI:两组治疗前和治疗后12个月采用心脏MRI(Siemens,Prisma 3.0T MR仪)检测左心房结构,包括LAD、左心房最大容积(LAV_{max})、左心房射血分数(LAEF);(5)记录治疗后1、6及12个月房颤复发率。上述检查采用随机双盲,且检查者为独立工作人员,未参与该研究。

1.3 统计学处理

采用SPSS19.0统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验;等级资料比较采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组患者性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、房颤持续时间、卒中评分、CHA₂DS₂-VASC评分及基础疾病等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 两组患者治疗前后血流动力学指标和房颤复发率比较

两组患者治疗前心率、平均动脉压及血氧饱和度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后1、6、12个月心率明显降低,观察组降低更明显($P < 0.05$),而平均动脉压和血氧饱和度比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组比较,观察组治疗后12个月房颤复发率明显降低($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组患者治疗前后左心房结构相关指标比较

两组患者治疗前左心房结构相关指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与对照组比较,观察组治疗后1、6、12个月LAD、LAV、LAVI明显降低,而LASr明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组患者治疗前后左心室结构及功能指标比较

两组患者治疗前左心室结构及功能比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与对照组比较,观察组治疗后1、6、12个月LVEDD、LVESD、NT-proBNP明显降低,LVEF明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

表1 两组一般临床指标比较($n=60$)

组别	男/女(n/n)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	吸烟史[n (%)]	饮酒史[n (%)]	房颤持续时间 ($\bar{x}\pm s$,年)
对照组	35/25	56.8±10.2	23.2±3.4	28(46.7)	25(41.7)	0.84±0.20
观察组	37/23	57.2±9.8	23.5±3.7	27(45.0)	23(38.3)	0.82±0.18

组别	卒中评分 ($\bar{x}\pm s$,分)	CHA ₂ DS ₂ -VASC 评分($\bar{x}\pm s$,分)	基础疾病[n (%)]		
			高血压	糖尿病	冠心病
对照组	3.7±0.3	3.1±0.4	28(46.7)	22(36.7)	19(31.7)
观察组	3.8±0.2	3.2±0.3	27(45.0)	23(38.3)	20(33.3)

表2 两组患者治疗前后血流动力学指标和房颤复发率比较($n=60$)

组别	时间	心率 ($\bar{x}\pm s$,次/分)	平均动脉压 ($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	血氧饱和度 ($\bar{x}\pm s$,%)	房颤复发率 (%)
对照组	治疗前	118.2±11.6	108.3±8.0	92.3±3.2	
	治疗后1个月	87.2±8.0 ^a	107.6±7.8	93.2±3.0	8.3
	治疗后6个月	84.1±7.5 ^a	107.0±7.3	93.9±3.5	41.7
	治疗后12个月	81.0±6.8 ^a	107.3±6.9	94.2±2.8	53.3
观察组	治疗前	117.7±10.2	107.8±8.3	92.5±3.6	
	治疗后1个月	81.0±7.9 ^{ab}	105.2±8.5	93.6±3.8	3.3
	治疗后6个月	79.2±6.2 ^{ab}	105.6±7.5	93.8±2.5	25.0
	治疗后12个月	76.0±5.6 ^{ab}	105.0±8.1	93.9±2.9	33.3 ^b

^a: $P<0.05$,与治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组比较。

表3 两组患者治疗前后左心房结构相关指标比较($n=60$, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	LAD(mm)	LAV(mL)	LAVI(mL/m ²)	LASr(%)
对照组	治疗前	42.2±5.6	66.5±7.1	40.3±4.5	14.3±3.1
	治疗后1个月	41.8±4.2 ^a	62.6±5.6 ^a	36.2±3.9 ^a	18.7±3.5 ^a
	治疗后6个月	39.4±4.0 ^a	54.0±5.1 ^a	33.5±4.2 ^a	21.3±3.7 ^a
	治疗后12个月	38.0±3.8 ^a	53.3±4.6 ^a	32.8±3.0 ^a	23.5±3.8 ^a
观察组	治疗前	41.9±5.1	67.0±7.4	40.5±4.9	14.8±4.0
	治疗后1个月	39.0±3.9 ^{ab}	58.1±6.8 ^{ab}	33.8±3.5 ^{ab}	21.3±3.6 ^{ab}
	治疗后6个月	35.1±4.2 ^{ab}	50.6±4.6 ^{ab}	29.5±3.9 ^{ab}	27.0±4.0 ^{ab}
	治疗后12个月	32.3±4.4 ^{ab}	46.0±5.0 ^{ab}	26.1±4.0 ^{ab}	30.5±4.1 ^{ab}

^a: $P<0.05$,与治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组比较。

表4 两组患者治疗前后左心室结构及功能指标比较($n=60$, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	LVEF(%)	LVEDD(mm)	LVESD(mm)	NT-pro BNP(pg/mL)
对照组	治疗前	50.2±4.5	58.2±6.0	50.3±5.9	1 214.3±295.2
	治疗后1个月	50.8±4.6 ^a	56.4±5.7 ^a	48.8±5.0 ^a	1 198.5±243.8 ^a
	治疗后6个月	51.2±4.0 ^a	55.8±5.5 ^a	47.7±4.8 ^a	1 045.4±228.4 ^a
	治疗后12个月	51.4±4.6 ^a	55.5±4.8 ^a	47.4±4.5 ^a	984.5±193.5 ^a
观察组	治疗前	50.3±4.3	58.5±6.6	50.5±5.7	1 287.8±234.4
	治疗后1个月	53.5±3.4 ^{ab}	54.1±6.0 ^{ab}	47.0±4.5 ^{ab}	1 032.3±203.3 ^{ab}
	治疗后6个月	56.1±4.0 ^{ab}	51.6±4.9 ^{ab}	43.6±3.9 ^{ab}	894.0±184.4 ^{ab}
	治疗后12个月	57.3±4.8 ^{ab}	48.0±4.1 ^{ab}	40.3±3.6 ^{ab}	785.5±176.7 ^{ab}

^a: $P<0.05$,与治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组比较。

2.5 两组患者治疗前后心脏 MRI 相关指标比较

两组患者治疗前心脏 MRI 结构及功能比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与对照组比较,观察组治疗后 12 个月 LAD、LAV_{max} 明显降低,LAEF 明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 5 两组患者治疗前后心脏 MRI 相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	LAD (mm)	LAV _{max} (mL)	LAEF (%)
对照组	治疗前	41.3±5.2	65.2±6.9	36.3±5.4
	治疗后 12 个月	37.9±5.0 ^a	55.0±5.8 ^a	42.4±5.0 ^a
观察组	治疗前	40.9±4.9	65.5±6.7	37.0±6.2
	治疗后 12 个月	33.0±5.4 ^{ab}	47.6±5.4 ^{ab}	48.9±5.7 ^{ab}

^a: $P<0.05$,与治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组比较。

3 讨 论

房颤是危害人类健康的重要心血管疾病之一。2018 年中国心血管报告中指出房颤患病率约 0.77%,预计总患病人数高达 800 万~1 000 万^[7]。房颤的主要危害是增加体循环血栓栓塞的风险,无论是阵发性房颤,还是持续性房颤,其导致的最为严重的并发症是缺血性卒中^[8]。房颤患者的卒中发生率比无房颤者增加近 5 倍,占卒中患者的 15%~20%,且发生率随着年龄增长而增加^[9]。因此,针对房颤的防治,已成为临床研究工作的热点与难点。

目前,房颤发生的确切机制尚未有定论,心房的电重构、结构重构和自主神经重构均可诱发房颤的发生^[10]。RAAS 是体内重要的神经内分泌系统,是心脏电、结构及自主神经重构的重要环节。房颤患者存在不同程度的 RAAS 激活,其机制可能与 Ang II 引起心房肌细胞内钙超载、导致瞬时外向钾电流、起搏离子电流通蛋白表达和电流密度异常等有关^[11]。动物实验研究表明,血管紧张素受体抑制剂可以抑制心房有效不应期的缩短,心肌细胞传导速度减慢、传导异质性增加,提示 Ang II 在房颤的电重构中起着重要作用^[4]。同时临床研究表明,血管紧张素受体拮抗剂缬沙坦可降低房颤新发风险,特别是对于射血分数降低的患者,加入缬沙坦,房颤的发生率可降低 37%^[12]。沙库巴曲缬沙坦是治疗心力衰竭的创新药物,但对于房颤患者心脏结构及功能的影响,相关研究较少。

近年来,房颤的治疗策略包括:抗栓治疗、控制过快的心室率(心率控制)、转复和维持窦性心律(节律控制)、改善心房基质的上游治疗等。胺碘酮作为预防房颤复发的经典药物,对于维持窦性节律显示出了较好的临床治疗效果,本研究通过在胺碘酮维持窦性节律的基础上加用沙库巴曲缬沙坦,观察房颤患者心

脏结构及功能的变化。结果显示,加用沙库巴曲缬沙坦后,可明显降低患者房颤复发率,其可能通过多种机制影响房颤的发生及发展。左心房扩大与房颤的发生密切相关,与 SOLOMON 等^[13]研究结果一致。一项荟萃分析表明,在射血分数降低的心力衰竭患者中,与服用血管紧张素受体拮抗剂相比,沙库巴曲缬沙坦可降低心肌肥大和心肌纤维化^[14]。除此之外,沙库巴曲缬沙坦还可减轻心肌梗死后心脏重塑和功能障碍^[15]。本研究通过心脏 MRI 检查发现,房颤患者在服用沙库巴曲缬沙坦 1 年后,可有效降低 LAD,提高 LAEF。由于房颤是心力衰竭的重要危险因素,其临床预后较差,因此上游的有效控制与管理,对于预防或减缓房颤的进展至关重要。

综上所述,沙库巴曲缬沙坦可明显改善持续性房颤患者心脏结构及功能。但本研究也存在一定局限性,样本量偏小,同时纳入的患者为单中心,相关不良心脑血管事件较少,无法就改善心脏重构后与减少不良心脑血管事件的相关性进行分析。

参考文献

- [1] ARIYARATNAM J P, LAU D H, SANDERS P, et al. Atrial fibrillation and heart failure: epidemiology, pathophysiology, prognosis, and management [J]. *Card Electrophysiol Clin*, 2021, 13(1):47-62.
- [2] QUINTANILLA J G, SHPUN S, JALIFE J, et al. Novel approaches to mechanism-based atrial fibrillation ablation [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(7):1662-1681.
- [3] ZHAO J, CHEN M, ZHUO C, et al. The effect of renin-angiotensin system inhibitors on the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation [J]. *Int Heart J*, 2020, 61(6):1174-1182.
- [4] SYGITOWICZ G, MACIEJAK-JASTRZEBSKA A, SITKIEWICZ D. A review of the molecular mechanisms underlying cardiac fibrosis and atrial fibrillation [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(19):4430.
- [5] HOLZWIRTH E, KORNEJ J, ERBS S, et al. Myeloperoxidase in atrial fibrillation: association with progression, origin and influence of renin-angiotensin system antagonists [J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109(3):324-330.
- [6] SUZUKI K, CLAGGETT B, MINAMISAWA M, et al. Pulse pressure, prognosis, and influ-

- ence of sacubitril/valsartan in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Hypertension*, 2021, 77(2): 546-556.
- [7] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(3): 209-220.
- [8] ESSA H, HILL A M, LIP G Y H. Atrial fibrillation and stroke[J]. *Card Electrophysiol Clin*, 2021, 13(1): 243-255.
- [9] SINGER D E, ZIEGLER P D, KOEHLER J L, et al. Temporal association between episodes of atrial fibrillation and risk of ischemic stroke [J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(12): 1364-1369.
- [10] KOWALEWSKI C. Mapping atrial fibrillation: an overview of potential mechanisms underlying atrial fibrillation [J]. *Herz*, 2021, 46(4): 305-311.
- [11] SUN Y, LI J, LI G, et al. Impact of renin-angiotensin system inhibitors on outcomes after transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2021, 97(1): E88-94.
- [12] KJELDSEN S E, VON LUEDER T G, SMIS-

ETH O A, et al. Medical therapies for heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Hypertension*, 2020, 75(1): 23-32.

- [13] SOLOMON S D, ZILE M, PIESKE B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 380(9851): 1387-1395.
- [14] MURPHY S P, PRESCOTT M F, CAMACHO A, et al. Atrial natriuretic peptide and treatment with sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction[J]. *JACC Heart Fail*, 2021, 9(2): 127-136.
- [15] RAJ P, SAYFEE K, PARIKH M, et al. Comparative and combinatorial effects of resveratrol and sacubitril/valsartan alongside valsartan on cardiac remodeling and dysfunction in mi-induced rats [J]. *Molecules*, 2021, 26(16): 5006.

(收稿日期: 2022-05-08 修回日期: 2022-09-08)

(上接第 71 页)

cervical discectomy for symptomatic cervical spondylotic radiculopathy using the new Delta system[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 10290.

- [21] XIE P, FENG F, CHEN Z, et al. Percutaneous transforaminal full endoscopic decompression for the treatment of lumbar spinal stenosis[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020, 21(1): 546.
- [22] KIM H S, PAUDEL B, JANG J S, et al. Percutaneous full endoscopic bilateral lumbar decompression of spinal stenosis through uniportal-contralateral approach: techniques and preliminary results[J]. *World Neurosurg*, 2017, 103: 201-209.
- [23] LEE C H, CHOI M, RYU D S, et al. Efficacy and safety of full-endoscopic decompression via interlaminar approach for central or lateral recess spinal stenosis of the lumbar spine: a meta-analysis[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2018, 43(24): 1756-1764.
- [24] LI Z Z, HOU S X, SHANG W L, et al. Percutaneous lumbar foraminoplasty and percutaneous endoscopic lumbar decompression for lateral recess stenosis through transforaminal approach: technique notes and 2 years follow-up [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 143: 90-94.
- [25] MENG S W, PENG C, ZHOU C L, et al. Massively prolapsed intervertebral disc herniation with interlaminar endoscopic spine system Delta endoscope: a case series[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(1): 61-70.
- [26] LEE C W, YOON K J, JUN J H. Percutaneous endoscopic laminotomy with flavectomy by uniportal, unilateral approach for the lumbar canal or lateral recess stenosis[J]. *World Neurosurg*, 2018, 113: e129-137.
- [27] MENG S W, PENG C, ZHOU C L, et al. Massively prolapsed intervertebral disc herniation with interlaminar endoscopic spine system Delta endoscope: a case series[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(1): 61-70.

(收稿日期: 2022-04-08 修回日期: 2022-07-26)