

氨甲环酸在创伤性脑损伤患者中的应用

王全 陈昌浩 刘曼 邵建林 陈文栋

【摘要】 创伤性脑损伤 (TBI) 后颅内出血很常见, 可导致患者发生脑疝甚至死亡。氨甲环酸 (TXA) 是一种赖氨酸类似物, 它竞争性抑制纤溶酶原, 抑制纤维蛋白凝块溶解所必需的纤溶酶激活。TXA 可以减少颅外大出血的创伤患者因失血而死亡, 通过减少颅内出血的扩大来改善 TBI 患者的预后。全文从 TBI 对机体的影响、TXA 在 TBI 患者中的应用、TXA 相关并发症三个方面, 对 TXA 在 TBI 患者中的应用做一综述, 为指导 TBI 后不同时间窗内的 TXA 用药方案、降低 TBI 并发症发生率提供参考。

【关键词】 创伤性脑损伤; 氨甲环酸; 颅内出血; 格拉斯哥昏迷评分

Application of tranexamic acid in traumatic brain injury patients WANG Quan, CHEN Changhao, LIU Man, SHAO Jianlin, CHEN Wendong. Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China

Corresponding author: CHEN Wendong, Email: chenwendong1105@163.com

【Abstract】 Intracranial bleeding is common after traumatic brain injury (TBI) and can cause brain herniation and death. Tranexamic acid (TXA) is a lysine analog that competitively inhibits the activation of plasminogen to plasmin, which is essential for the breakdown of fibrin clot. It has been shown to reduce deaths due to blood loss in trauma patients with significant extracranial bleeding. Tranexamic acid may improve outcomes in patients with intracranial bleeding by reducing the expansion of intracranial hemorrhages. This paper reviews the application of TXA in patients with TBI from three aspects: the effect of TBI on the body, the application of TXA in TBI and TXA-associated complications, so as to provide reference to guide the administration of TXA in different time windows after TBI and reduce the incidence of TBI-related complications.

【Key words】 Traumatic brain injury; Tranexamic acid; Intracranial hemorrhage; Glasgow coma scale

创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 是致死致残的重要原因, 全球每年 TBI 患者约 6 900 万^[1]。TBI 患者受伤当日的死亡人数约占住院总死亡人数的 1/3^[2]。凝血功能异常、颅内出血、血肿扩张是导致患者病情急剧恶化的重要原因。60% 的 TBI 患者在创伤后 4~6 h 经历由血肿扩张引起的继发性损害, 与血肿稳定的患者比较, 进行性颅内血肿扩张的患者并发症、慢性病发病率和死亡率更高^[3]。氨甲环酸 (tranexamic acid, TXA) 可通过阻断纤溶酶原上赖氨酸结合位点抑制纤维蛋白溶解, 减少外科患者失血量、降低 TBI 患者死亡风险。全文将对 TXA 在 TBI 患者中的应用做一综述。

TBI 对机体的影响

病理生理学机制 根据创伤的发生时间, TBI 可分为原

发性脑损伤和继发性脑损伤。原发性脑损伤是由外力瞬时作用于颅骨和脑造成的, 表现为局限性或弥漫性脑损伤。继发性脑损伤发生于创伤后数分钟、数小时或数天后, 是起源于原发性脑损伤的一系列复杂过程, 在细胞水平主要表现为兴奋性神经递质大量释放、细胞钙稳态失衡、线粒体功能障碍、炎症反应、氧自由基生成、脂质过氧化及神经元死亡等^[4], 在器官水平表现为脑水肿、颅内出血、颅内高压及脑缺血缺氧。此外, TBI 还可产生广泛的全身效应, 心脏、肺、胃肠道、免疫系统及凝血系统等均可出现不同程度的功能障碍^[5]。其中部分原因是由于脑损伤引发的继发性损伤级联反应引起的, 例如交感系统的过度激活及大量炎症介质释放入血^[5-6]。

凝血功能障碍发生机制 孤立性 TBI 患者凝血功能障碍的发生率高达 60%, 新发的或进行性的颅内出血可导致颅内压剧增, 从而加剧脑水肿和脑缺血, 在继发性脑损伤的发展中起主要作用^[3]。其潜在机制主要是内源性纤溶酶原激活剂的激增导致纤溶亢进, 此外还可能与脑组织因子释放、血小板和内皮功能障碍等有关^[3]。纤溶的主要效应物是纤溶酶, 即循环纤溶酶原的裂解产物, 而纤溶酶原的两种主要

DOI: 10.12089/jca.2021.11.022

基金项目: 云南省卫生科技计划项目 (2017NS044)

作者单位: 650032 昆明医科大学第一附属医院麻醉科

通信作者: 陈文栋, Email: chenwendong1105@163.com

生理激活剂是组织型纤溶酶原激活剂 (tissue plasminogen activator, tPA) 和尿激酶型纤溶酶原激活剂 (urokinase plasminogen activator, uPA)。Hijazi 等^[7]利用 TBI 小鼠模型研究表明,与野生型小鼠比较,tPA 及 uPA 基因敲除的 TBI 小鼠持续性颅内出血明显减少,并提出 TBI 引起的内源性纤溶亢进是血肿扩张和 TBI 后凝血障碍的主要原因。凝血功能障碍的发生是一个连续动态的变化过程,一项 Meta 分析^[8]表明,在 TBI 后 3~6 h 内以凝血级联反应功能障碍和纤溶亢进为特征,而后血小板功能障碍、血小板计数减少,最终由于纤溶关闭和血小板过度活跃,而转变为高凝状态。

TXA 在 TBI 患者中的应用

TXA 的用药方案 纤溶亢进是 TBI 后病情进展不可忽视的环节, TXA 作为一种纤溶酶原抑制剂有望改善 TBI 患者的预后。然而,由于缺乏深入的药理学研究数据及临床使用经验,目前尚不能确定 TBI 患者 TXA 的最佳用药方案,而其它领域相关的研究结果或许能为此提供一定的参考。

TBI 后 3~6 h 内以凝血级联反应功能障碍和纤溶亢进为特征^[8],在该时间窗内用药较为合理。WOMAN 试验^[9]结果表明,与应用安慰剂治疗的患者比较,分娩后 3 h 内应用 TXA 可明显降低产妇出血死亡的风险 (1.2% vs 1.7%, RR = 0.69, 95% CI 0.52~0.91, $P=0.008$)。Gayet-Ageron 等^[10]对 TXA 治疗急性严重出血患者的随机试验进行的 Meta 分析表明,伤后立即治疗可使患者存活率提高 70% 以上 (OR = 1.72, 95% CI 1.42~2.10, $P<0.0001$),但在伤后 3 h 内,治疗每延迟 15 min,治疗的有效性就会下降约 10%,3 h 后用药则无效。CRASH-3 研究^[2]结果表明,伤后 3 h 内应用 TXA 可降低轻、中度 TBI 患者 28 d 的头部损伤相关死亡率 (12.5% vs 14.0%, RR = 0.89, 95% CI 0.80~1.00)。因此,对于 TBI 患者应尽早 (伤后 3 h 内) 应用 TXA。

TXA 的用药剂量在心脏手术中的应用已经进行了深入的研究。Picetti 等^[11]基于体外实验研究的数据表明, TXA 抑制纤溶的有效浓度为 5~15 mg/L。Zufferey 等^[12]对心脏手术患者的 Meta 分析表明, TXA 达到 50% 最大效果所需的血浆浓度为 5.6 mg/L (95% CI 0.7~11.1 mg/L),在不考虑体外循环时间、患者年龄及肾功能等干扰因素的前提下,在心脏手术开始前静注 TXA 100 mg/kg 负荷量+1 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 维持输注或者术前直接静脉给予 TXA 20 mg/kg,手术结束时仍可达到 80% 的有效血药浓度,术后则无需使用, TXA 总量 20 mg/kg 在减少术后失血和红细胞输注以及癫痫风险之间获得了最佳平衡。2016 年中国心胸血管麻醉学会的指南^[13]根据不同的心脏手术类型推荐了更为具体的个体化用药方案。然而,目前尚没有 TBI 患者中 TXA 使用相关的量-效关系研究。当前已发表的多数研究^[2,14-17]均是采用与 WOMAN 及 CRASH-2 试验相似的给药剂量,即静脉给予 TXA 1 g 负荷量+1 g 维持量 (输注时间 8 h)。

TXA 应用于 TBI 患者的疗效 TBI 的严重程度是影响患者转归的一个重要决定因素。格拉斯哥昏迷评分

(glasgow coma scale, GCS) 是一种快速、可重复的评分系统,可在最初检查时用于评估 TBI 的严重程度 (GCS 评分 13~15 分为轻度脑损伤;9~12 分为中度脑损伤;3~8 分为重度脑损伤)。

2011 年的 CRASH-2 颅内出血研究^[14]是第一个评估 TXA 对 TBI 患者疗效的随机对照研究,结果表明,应用 TXA 1 g 推注+1 g 维持输注和同等剂量安慰剂 (0.9% 氯化钠溶液) 处理的平均颅内总出血量增加分别为 5.9 ml vs 8.1 ml,校正混杂因素后分析表明,与安慰剂比较, TXA 治疗可使总出血量减少 3.8 ml (95% CI -11.5~3.9 ml, $P=0.33$); TXA 治疗和安慰剂治疗的新发局灶性脑缺血病变分别为 5% 和 9% (校正后 OR = 0.51, 95% CI 0.18~1.44, $P=0.20$),死亡率分别为 11% vs 18% (校正后 OR = 0.47, 95% CI 0.21~1.04, $P=0.06$)。由于置信区间相对较宽,提示 TXA 对 TBI 患者既可能存在减少颅内出血量增长及降低死亡率的益处,也可能存在导致脑缺血性病变增加的风险^[14]。伊朗的一项随机对照试验^[15]采用相似的研究方案表明,与安慰剂比较,应用 TXA 治疗有减少 TBI 患者颅内出血量增长及降低患者死亡率的趋势,但差异无统计学意义。虽然上述两项研究样本量偏少、没有根据损伤程度进行亚组分析,但为后续的研究提供了理论支撑。

2019 年发表的 CRASH-3 研究^[2]是迄今为止关于 TXA 对 TBI 患者死亡率影响的最大的临床随机对照研究。该研究纳入了 29 个国家 175 家医院共计 12 737 例 TBI 患者,初步研究结果表明,伤后早期 (伤后 3 h 内) 应用 TXA (1 g 推注+1 g 维持输注 8 h) 和安慰剂在与脑外伤相关的 28 d 死亡率方面差异无统计学意义,但当剔除重度 TBI 患者 (GCS 评分为 3 分或双侧瞳孔无反应) 后的亚组分析表明,轻至中度 TBI 患者死亡率为 12.5% vs 14.0% (RR = 0.89, 95% CI 0.80~1.00); 受伤后 24 h 内 TXA 对颅脑损伤相关死亡率的影响分析表明,24 h 内颅脑损伤相关死亡风险 RR 为 0.81 (95% CI 0.69~0.95),剔除重度 TBI 患者后,RR 为 0.72 (95% CI 0.56~0.92),重度颅脑损伤患者无明显影响 (RR = 0.99, 95% CI 0.91~1.07)。因此,研究者认为伤后 3 h 内应用 TXA 治疗可以减少与颅脑损伤相关的死亡风险,患者受伤后应尽快接受治疗。随后, Mahmood 等^[18]基于 CRASH-3 预先研究计划进行的亚研究表明, TXA 可以预防基线状态瞳孔有反应患者的颅内新发出血,降低头部损伤死亡率。Williams 等^[19]基于 CRASH-3 的研究结果进行的成本-效益分析表明,对于轻、中度 TBI 患者而言,在英国使用 TXA 治疗获得每质量调整生命年的费用为 4 428 英镑,巴基斯坦为 24 美元,参照各国相应的成本-效益阈值,在英国和巴基斯坦使用 TXA 具有成本-效益的可能性分别为 99% 和 98%。因此,尽管 CRASH-3 试验结果存在部分争议,但该试验提供了 TXA 早期治疗对轻、中度 TBI 有益的证据,而对重度 TBI 患者是否有益则不明确。

2020 年 9 月发表的一项针对中、重度 TBI 患者院前 (伤后 2 h 内) 使用 TXA 的多中心随机对照试验^[16]对上述问题

进行了进一步的探讨。该试验评估了院外 TXA 1 g 推注+院内 TXA 1 g 8 h 输注、院外 TXA 2 g 推注+院内安慰剂 8 h 输注和院外安慰剂推注+院内安慰剂 8 h 输注三种干预措施,将两种 TXA 治疗方案数据合并后统计结果表明,与安慰剂比较,应用 TXA 治疗对患者的 28 d 死亡率、伤后 6 个月残疾评定量表评分及颅内血肿扩张差异均无统计学意义,因而认为中、重度的 TBI 患者在伤后 2 h 内院外使用 TXA 并不能改善患者伤后 6 个月的神经预后。Nelson 等^[20]研究表明,对于中、重度 TBI 患者, TXA 可减少 26.1% 的颅内血肿扩张,并改善患者神经学预后,但患者全因死亡率差异无统计学意义。Mojallal 等^[17]研究表明, TXA 可以缩短患者的 ICU 停留时间,但并不能减少患者的颅内血肿扩张及死亡率。与 CRASH-3 研究比较,上述研究中所纳入的患者损伤更为严重,结果差异的原因可能与 TXA 对不同的严重程度和解剖损伤类型有着不同的影响有关,对于重度 TBI 患者 TXA 的抗纤溶作用对死亡率的影响可能远没有原发性损伤重要。

重度 TBI 的患者由于原发性创伤较为严重,与其他致命因素比较, TXA 的治疗收益轻微,而应用 TXA 带来的相关风险可能会导致患者进一步恶化。2020 年 12 月发布的一项来自荷兰 9 个创伤中心 2 500 名重度 TBI 患者院前使用 TXA 的研究^[21]表明,接受 TXA 治疗的患者 30 d 死亡率明显高于未接受药物治疗的患者(37% vs 30%, $P=0.005$),调整潜在的混杂因素后,孤立性重度 TBI 患者死亡率仍明显升高($OR=4.49, 95\%CI 1.57\sim 12.87, P=0.005$),因此认为孤立性重度 TBI 患者院前使用 TXA 与死亡率增加有关,在没有颅内出血的证据时应谨慎使用 TXA。

所以,对于轻、中度的 TBI 患者,在伤后早期(3 h 内)尽早使用 TXA 可能是有益的,而对于重度 TBI 患者应该谨慎使用。

TXA 降低 TBI 患者死亡率的可能机制 颅内血肿扩张可导致颅内压升高,引起脑疝甚至死亡, TXA 作为一种赖氨酸的合成衍生物,通过阻断纤溶酶原上的赖氨酸结合位点来抑制纤维蛋白溶解,降低伤后早期的纤溶水平,从而减轻颅内血肿扩张。CRASH-3 的嵌套研究^[22]表明,颅脑损伤死亡者经时间调整后的颅内出血量增长中位数为 37 ml/h,而非颅脑损伤死亡者为 11 ml/h。July 等^[23] Meta 分析表明,与静脉使用安慰剂的患者比较,应用 TXA 的患者死亡率($RR=0.92, 95\%CI 0.88\sim 0.97, P=0.002$)、血肿扩张率($RR=0.79, 95\%CI 0.64\sim 0.97, P=0.03$)明显降低。此外, TBI 后的组织损伤和炎症介质的释放可引起内皮功能障碍,炎症介质的释放可进一步导致血管内皮细胞损伤和凝血因子消耗,炎症反应和交感肾上腺激活可上调细胞外分解酶导致多糖包被的脱落,这些过程作为 TBI 后脑出血和脑水肿发展的可能机制,共同促进了血脑屏障通透性的增加^[24]。Anderson 等^[25]研究表明,中、重度 TBI 患者早期应用 TXA 可降低血浆内 syndecan-1 及血管生成素-2 的升高,抑制蛋白酶介导的血管多糖包被降解,减轻内皮损伤。

TXA 相关并发症

癫痫 TXA 结构与甘氨酸相似,可竞争性抑制大鼠皮层和脊髓神经元中的甘氨酸受体及皮层和延髓神经元中的 γ -氨基丁酸受体, TXA 对这两条通路的抑制均可引起兴奋性突触刺激的增加,导致癫痫发作^[26]。TXA 在外科治疗中的广泛应用导致了癫痫发病率的增加,特别是在心脏手术后的早期,其累计发生率大约为 2.7%^[27]。癫痫的发生率与 TXA 的使用剂量呈正相关,在心脏手术中 TXA 平均血药浓度每增加 10 mg/L,癫痫的发生率可相应增加 1.07%^[12]。此外,Rowell 等^[16]研究表明,与应用安慰剂的患者和应用 TXA 1 g 推注+1 g 维持输注的患者比较,应用单次推注 TXA 2 g 的患者癫痫发生率明显升高。TBI 患者的原发性创伤及继发性损害可导致血脑屏障受损, TXA 相关癫痫发生率可能会更高,而部分重度 TBI 患者镇静药物的早期应用也有可能导致癫痫症状被掩盖。

血栓形成 CRASH-3 研究^[2]结果表明, TXA 治疗并不会增加血栓形成的发生率,但在研究中并未使用客观的检查手段对血栓形成进行评估。Chakroun-Walha 等^[28]研究表明,与应用安慰剂的患者比较,应用 TXA 治疗可导致肺栓塞发生率明显升高(11.5% vs 2.4%, $P=0.02$)。TBI 后凝血功能障碍是一个复杂的动态过程,不同时间窗可能会有不同的凝血功能障碍表型,未个体化应用 TXA 可能是导致血栓形成的潜在因素,但目前尚没有相关研究证实这一说法,伤后早期尽早应用 TXA 仍是目前临床上较为普遍的做法。

小 结

TBI 后凝血功能障碍是影响患者预后的重要因素,其中纤溶亢进是导致凝血功能障碍的主要原因。TXA 作为一种价格低廉、简单易行的治疗措施,尽早使用可以降低轻中度 TBI 患者早期死亡率,但对重度 TBI 患者作用有限。目前应用 TXA 是否会导致相关并发症发生率升高尚不明确, TXA 的最佳给药方案及其风险效益评价仍需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Dewan MC, Rattani A, Gupta S, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg*, 2018; 1-18.
- [2] CRASH-3 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2019, 394 (10210): 1713-1723.
- [3] Karri J, Cardenas JC, Matijevic N, et al. Early fibrinolysis associated with hemorrhagic progression following traumatic brain injury. *Shock*, 2017, 48(6): 644-650.
- [4] Xiong Y, Mahmood A, Chopp M. Current understanding of neuroinflammation after traumatic brain injury and cell-based therapeutic opportunities. *Chin J Traumatol*, 2018, 21(3): 137-151.
- [5] McDonald SJ, Sharkey JM, Sun M, et al. Beyond the brain: pe-

- ripheral interactions after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 2020, 37(5): 770-781.
- [6] 范薇, 孙勇, 李广明, 等. 压力控制容量保证通气模式改善创伤性脑损伤患者早期预后. *临床麻醉学杂志*, 2021, 37(5): 489-493.
- [7] Hijazi N, Abu Fanne R, Abramovitch R, et al. Endogenous plasminogen activators mediate progressive intracerebral hemorrhage after traumatic brain injury in mice. *Blood*, 2015, 125(16): 2558-2567.
- [8] Fletcher-Sandersjö A, Thelin EP, Maegele M, et al. Time course of hemostatic disruptions after traumatic brain injury: a systematic review of the literature. *Neurocrit Care*, 2021, 34(2): 635-656.
- [9] WOMAN trial collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2017, 389(10084): 2105-2116.
- [10] Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K, et al. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients. *Lancet*, 2018, 391(10116): 125-132.
- [11] Picetti R, Shakur-Still H, Medcalf RL, et al. What concentration of tranexamic acid is needed to inhibit fibrinolysis? A systematic review of pharmacodynamics studies. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2019, 30(1): 1-10.
- [12] Zufferey PJ, Lanoiselée J, Graouch B, et al. Exposure-response relationship of tranexamic acid in cardiac surgery. *Anesthesiology*, 2021, 134(2): 165-178.
- [13] 中国心胸血管麻醉学会. 心血管外科手术围术期血液管理-抗纤溶治疗指南(2016版). *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(11): 1137-1140.
- [14] CRASH-2 collaborators, intracranial bleeding study. Effect of tranexamic acid in traumatic brain injury: a nested randomised, placebo controlled trial (CRASH-2 Intracranial Bleeding Study). *BMJ*, 2011, 343: d3795.
- [15] Fakharian E, Abedzadeh-Kalahroudi M, Atoof F. Effect of tranexamic acid on prevention of hemorrhagic mass growth in patients with traumatic brain injury. *World Neurosurg*, 2018, 109: e748-e753.
- [16] Rowell SE, Meier EN, McKnight B, et al. Effect of out-of-hospital tranexamic acid vs placebo on 6-month functional neurologic outcomes in patients with moderate or severe traumatic brain injury. *JAMA*, 2020, 324(10): 961-974.
- [17] Mojallal F, Nikooie M, Hajimagsoudi M, et al. The effect of intravenous tranexamic acid on preventing the progress of cerebral hemorrhage in patients with brain traumatic injuries compared to placebo: a randomized clinical trial. *Med J Islam Repub Iran*, 2020, 34: 107.
- [18] Mahmood A, Needham K, Shakur-Still H, et al. Effect of tranexamic acid on intracranial haemorrhage and infarction in patients with traumatic brain injury: a pre-planned substudy in a sample of CRASH-3 trial patients. *Emerg Med J*, 2020, 38(4): 270-278.
- [19] Williams J, Roberts I, Shakur-Still H, et al. Cost-effectiveness analysis of tranexamic acid for the treatment of traumatic brain injury, based on the results of the CRASH-3 randomised trial: a decision modelling approach. *BMJ Glob Health*, 2020, 5(9): e002716.
- [20] Nelson Yap KB, Albert Wong SH, Idris Z. Tranexamic acid in traumatic brain injury. *Med J Malaysia*, 2020, 75(6): 660-665.
- [21] Bossers SM, Loer SA, Bloemers FW, et al. Association between prehospital tranexamic acid administration and outcomes of severe traumatic brain injury. *JAMA Neurol*, 2021, 78(3): 338-345.
- [22] CRASH-3 intracranial bleeding mechanistic study collaborators. Tranexamic acid in traumatic brain injury: an explanatory study nested within the CRASH-3 trial. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2021, 47(1): 261-268.
- [23] July J, Pranata R. Tranexamic acid is associated with reduced mortality, hemorrhagic expansion, and vascular occlusive events in traumatic brain injury-meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Neurol*, 2020, 20(1): 119.
- [24] Diebel ME, Martin JV, Liberati DM, et al. The temporal response and mechanism of action of tranexamic acid in endothelial glycocalyx degradation. *J Trauma Acute Care Surg*, 2018, 84(1): 75-80.
- [25] Anderson TN, Hinson HE, Dewey EN, et al. Early tranexamic acid administration after traumatic brain injury is associated with reduced syndecan-1 and angiotensin-2 in patients with traumatic intracranial hemorrhage. *J Head Trauma Rehabil*, 2020, 35(5): 317-323.
- [26] de Faria JL, da Silva Brito J, Costa E Silva LT, et al. Tranexamic acid in neurosurgery: a controversy indication-review. *Neurosurg Rev*, 2021, 44(3): 1287-1298.
- [27] Lin Z, Xiaoyi Z. Tranexamic acid-associated seizures: a meta-analysis. *Seizure*, 2016, 36: 70-73.
- [28] Chakroun-Walha O, Samet A, Jerbi M, et al. Benefits of the tranexamic acid in head trauma with no extracranial bleeding: a prospective follow-up of 180 patients. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2019, 45(4): 719-726.

(收稿日期:2021-02-06)