

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2024.03.002

益肾排毒方联合非布司他片治疗肾虚血瘀型尿酸性肾病临床研究^{*}

曹宇翔¹ 彭斌² 冯立² 冯雪² 高智^{2△}

¹湖北中医药大学中医学院,武汉 430060

²湖北中医药大学附属国医医院/武汉市中医医院肾病科,武汉 430014

摘要 目的 研究益肾排毒方联合非布司他片治疗肾虚血瘀型尿酸性肾病的临床疗效。**方法** 纳入 70 例符合肾虚血瘀证型的尿酸性肾病患者,按照随机数字表法将其分为观察组($n=35$)和对照组($n=35$)。对照组给予非布司他片治疗,观察组在对照组基础上给予中药益肾排毒方治疗,2 组疗程均为 12 周。比较 2 组临床总有效率,治疗前后中医证候评分变化,血尿酸(uric acid,UA)、血清肌酐(serum creatinine,Scr)、血尿素氮(blood urea nitrogen,BUN)、胱抑素 C(cystatin C,Cys-C)、24 h 尿蛋白定量(24 h urine protein quantification,24 h Upro)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG)等指标变化以及治疗过程中不良反应发生率。**结果** 治疗后,观察组临床总有效率为 91.43%(32/35),对照组为 65.71%(23/35),组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组中医证候评分、UA、BUN、Scr、Cys-C 以及 24 h Upro、 β_2 -MG 水平均低于对照组(P 均 <0.05),eGFR 高于对照组($P<0.05$)。治疗过程中,观察组不良反应发生率为 5.71%(2/35),对照组为 2.86%(1/35),组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 益肾排毒方联合非布司他片治疗肾虚血瘀型尿酸性肾病疗效显著,能够改善患者肾功能,降低 24 h Upro、 β_2 -MG 水平,缓解临床症状,且具有良好的安全性,值得临床推广。

关键词 尿酸性肾病;益肾排毒方;肾虚血瘀型;非布司他

中图分类号 R277.5 **文献标志码** A

Clinical Study on the Combination of Yishen Paidu Formula and Febuxostat Tablets in Treating Uric Acid Nephropathy of Kidney Deficiency and Blood Stasis Type

CAO Yuxiang¹, PENG Bin², FENG Li², FENG Xue², GAO Zhi²

¹College of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430060, China

²Department of Nephrology, Hubei University of Chinese Medicine Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital/Wuhan Traditional Chinese Medicine Hospital, Wuhan 430014, China

Abstract Objective To study the clinical efficacy of Yishen Paidu formula combined with febuxostat tablets in the treatment of uric acid nephropathy of kidney deficiency and blood stasis type. **Methods** Seventy patients with uric acid nephropathy of kidney deficiency and blood stasis were included and randomly divided into the observation group($n=35$) and the control group($n=35$) according to the random number table method. The control group was treated with febuxostat tablets, while the observation group was treated with traditional Chinese medicine Yishen Paidu formula on the basis of the control group. The treatment course for both groups were 12 weeks. The total clinical effective rate, changes of traditional Chinese medicine syndrome scores, blood uric acid (UA), serum creatinine(Scr), blood urea nitrogen(BUN), cystatin C(Cys-C), 24-hour urine protein quantification (24 h Upro) and β_2 -microglobulin(β_2 -MG) before and after treatment, as well as the incidence rate of adverse reac-

^{*} 武汉市知识创新专项项目(No. 2023020201020556);武汉市中医药科研项目(No. WZ22Q51)

[△] 通信作者, Corresponding author, E-mail: gaozhiys@sina.com

tions in the course of treatment were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total clinical effective rate in the observation group was 91.43% (32/35), while the control group was 65.71% (23/35). There was a statistical difference between the two groups ($P < 0.05$). The TCM syndrome scores, UA, BUN, Scr, Cys-C as well as 24 h Upro and β_2 -MG levels of the observation group were lower than those of the control group (all $P < 0.05$), and eGFR was higher than that of the control group ($P < 0.05$). During the treatment process, the incidence of adverse reactions in the observation group was 5.71% (2/35), while the control group was 2.86% (1/35). There was no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The combination of Yishen Paidu formula and febuxostat tablets had a significant therapeutic effect on uric acid nephropathy of kidney deficiency and blood stasis type, which could improve renal function, reduce the levels of 24 h Upro and β_2 -MG, and alleviate the clinical symptoms. Besides, it had good safety and was worthy of clinical promotion.

Key words uric acid nephropathy; Yishen Paidu formula; kidney deficiency and blood stasis type; febuxostat

尿酸性肾病(uric acid nephropathy, UAN)又称痛风性肾病,系机体嘌呤代谢紊乱,致使血尿酸排泄减少或生成过多,尿酸结晶在肾脏沉积而引起的肾损害^[1];主要包括急性尿酸性肾病、慢性尿酸性肾病和尿酸结石3种类型^[2]。随着人口老龄化以及人们生活习惯和饮食结构的改变, UAN 发病率逐渐增加, 发病年龄也趋于年轻化。据《2017 年中国痛风现状白皮书》报道,我国有 1.7 亿人患高尿酸血症,其中痛风患者有 8000 万,并逐年呈上升趋势^[3-4]。UAN 的治疗目前仍缺乏特效药,以对症治疗、兼顾并发症为主要原则,且临床常用非布司他片降尿酸治疗。高智教授认为,脾肾亏虚为 UAN 的基本病机,而浊瘀作为主要病理产物、贯穿疾病始终,故肾虚血瘀为该病病机最全面的概括。益肾排毒方系高智教授根据多年临证经验总结而来,全方共 16 味中药,由参芪地黄汤加味化裁而成,以补益脾肾为主,兼以化瘀泄浊,在改善慢性肾脏病方面疗效显著^[5-6]。本研究探讨益肾排毒方联合非布司他片治疗肾虚血瘀型 UAN 的临床疗效,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2022 年 10 月—2023 年 12 月湖北中医药大学附属武汉市中医医院汉口院区肾内科收治的 70 例 UAN 肾虚血瘀证患者,采用随机数字表法将其分为观察组和对照组,每组 35 例。观察组男 26 例,女 9 例;年龄 25~75 岁,平均年龄(50.46±4.03)岁。对照组男 27 例,女 8 例;年龄 24~73 岁,平均年龄(49.91±4.72)岁。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究已通过医院伦理委员会审批(伦理审批号:武中医伦 XW-2021-006)。

1.2 诊断标准

西医诊断标准:符合《尿酸性肾病的诊断、辨证分

型及疗效评定(试行方案)》中相关诊断标准^[7],①具有痛风石、痛风性关节炎、尿酸性肾结石等病史;②临床可表现为慢性间质性肾炎,早期仅表现为轻或中度蛋白尿以及浓缩尿液功能减退,肾小球滤过率正常,晚期出现高血压或氮质血症;③男性血尿酸>417 $\mu\text{mol/L}$ (70 mg/L),女性血尿酸>357 $\mu\text{mol/L}$ (60 mg/L);④尿检可见尿酸盐结晶、血尿、脓尿;⑤影像学诊断提示受损关节有圆形或不整齐的穿凿样透亮缺损影;⑥肾脏组织学表现为肾小管间质病变。具备①和②且合并另外其中任意 1 项即可诊断为 UAN。

中医诊断标准:参照《中医病证诊断疗效标准》^[8]中的肾虚血瘀证制定,临床表现为关节疼痛,一侧或双侧腰痛,面色萎黄或晦暗,神疲乏力,少气懒言,胸闷腹胀,纳呆恶呕,面浮肢肿,小便清长,夜尿频多,尿浊,舌质淡或黯,苔白腻或黄腻,脉细涩或弦。

1.3 纳入与排除标准

纳入标准:符合 UAN 西医诊断标准;中医辨证属肾虚血瘀型;年龄 20~75 岁;对非布司他及本研究所使用的中药制剂无过敏情况;患者及家属同意并签署知情同意书。

排除标准:继发性高尿酸血症及其他因素所致的肾损害;痛风急性发作;恶性肿瘤患者;自身免疫性疾病及血液系统疾病患者;合并心、脑、肝、肾等严重原发性疾病;妊娠期或哺乳期妇女;精神疾病患者;依从性较差者。

1.4 治疗方法

所有患者均予以低盐低脂及优质低蛋白饮食,禁饮酒,多饮水,作息规律,劳逸结合,避免肉汤、海鲜、菌类、动物内脏等高嘌呤食物;基于患者病情变化,予以相应的对症处理,并积极控制原发病。对照组另给予非布司他片(杭州朱养心药业有限公司,国药准字 H20130009)口服,20 mg/次,1 次/d,连续治疗 12 周。

观察组在对照组治疗基础上给予益肾排毒方治疗,益肾排毒方组方:黄芪 30 g,党参 15 g,熟地黄 10 g,山药 20 g,茯苓 15 g,山茱萸 10 g,丹皮 6 g,积雪草 20 g,川芎 15 g,枸杞子 15 g,淫羊藿 15 g,熟大黄 6 g,鬼箭羽 15 g,丹参 15 g,白术 10 g,当归 15 g。对于尿酸偏高者,加用粉萆薢、土茯苓、百合、薏苡仁;尿蛋白明显者,加用芡实、金樱子;夜尿偏多者,则加用沙苑子、芡实、煅牡蛎。合并严重便秘者,将熟大黄更换为生大黄。中药由院内煎药中心进行统一煎煮,每剂煎至 400 mL,1 剂/d,200 mL/次,早晚分服,连续治疗 12 周。

1.5 观察指标与评价标准

比较 2 组患者临床总有效率。参照《尿酸性肾病的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)》^[7]拟定疗效评价标准,证候评分减少 $\geq 70\%$ 为显效; $30\% \leq$ 证候评分减少 $< 70\%$ 为有效;证候评分减少 $< 30\%$,甚或症状加重为无效。证候评分减少 $=[(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分] \times 100\%$,总有效率 $=(显效+有效)例数/总例数 \times 100\%$ 。

比较 2 组患者中医证候评分。主症:关节疼痛,一侧或双侧腰痛,面浮肢肿,小便清长,夜尿频多,尿浊。次症:面色萎黄或晦暗,神疲乏力,胸闷腹胀,舌质淡或黯,苔白腻或黄腻,脉细涩或弦。每项主症 0~6 分,次症 0~3 分,得分越高代表症状越重。

比较 2 组患者 24 h 尿蛋白定量(24 h urine protein quantification,24 h Upro)、尿 β_2 微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG)水平变化。分别使用邻苯三酚红钼比色法、免疫比浊法对 2 组患者的 24 h Upro、 β_2 -MG 水平进行测定,参照试剂盒(基蛋生物科技)和相关仪器的使用指南进行操作。

比较 2 组患者血尿酸(uric acid,UA)、尿素氮(blood urea nitrogen,BUN)、血清肌酐(serum creatinine,Scr)、胱抑素 C(cystatin C,Cys-C)以及估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR)水平变化。应用生化分析仪(美国贝克曼 AU5800)测定以上肾功能指标。

记录治疗过程中所发生的不良事件,包括症状/体

征变化、过敏反应等,比较 2 组患者不良反应发生率。

1.6 统计学方法

选用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行分析,计数资料以例数和百分比(%)表示,采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组总有效率比较

治疗后,观察组临床总有效率为 91.43%,对照组为 65.71%;组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者治疗总有效率比较($n=35$,例,%)

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组	5	18	12	23(65.71)
观察组	8	24	3	32(91.43) Δ

与对照组比较 $\Delta P < 0.05$ 。

2.2 2 组治疗前后中医证候评分比较

治疗后,2 组中医证候评分均较前降低(P 均 < 0.05),且观察组中医证候评分低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后中医证候评分比较($n=35$,分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	中医证候评分
对照组	治疗前	15.41 $\pm$ 3.83
	治疗后	9.47 $\pm$ 2.37*
观察组	治疗前	15.13 $\pm$ 3.23
	治疗后	7.06 $\pm$ 2.20* Δ

与治疗前比较* $P < 0.05$;与对照组比较 $\Delta P < 0.05$ 。

2.3 2 组治疗前后 UA、BUN、Scr、Cys-C、eGFR 水平比较

治疗后,2 组 UA、BUN、Scr、Cys-C 水平均较前降低(P 均 < 0.05),eGFR 水平较前升高($P < 0.05$),且观察组血 UA、BUN、Scr、Cys-C 水平低于对照组(P 均 < 0.05),eGFR 水平高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组患者治疗前后 UA、BUN、Scr、Cys-C、eGFR 水平比较($n=35$, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	UA($\mu\text{mol/L}$)	Scr($\mu\text{mol/L}$)	BUN(mmol/L)	Cys-C(mg/L)	eGFR($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^2$)
对照组	治疗前	523.92 $\pm$ 60.80	166.10 $\pm$ 27.69	10.93 $\pm$ 1.49	1.52 $\pm$ 0.24	44.81 $\pm$ 7.62
	治疗后	383.71 $\pm$ 46.69*	136.41 $\pm$ 19.32*	8.97 $\pm$ 1.22*	1.15 $\pm$ 0.37*	48.95 $\pm$ 10.98*
观察组	治疗前	529.79 $\pm$ 62.33	167.88 $\pm$ 28.16	10.45 $\pm$ 1.76	1.48 $\pm$ 0.32	43.97 $\pm$ 8.31
	治疗后	352.69 $\pm$ 46.41* Δ	120.98 $\pm$ 18.40* Δ	7.41 $\pm$ 1.16* Δ	1.09 $\pm$ 0.30* Δ	54.16 $\pm$ 12.50* Δ

与治疗前比较* $P < 0.05$;与对照组比较 $\Delta P < 0.05$ 。

2.4 2 组治疗前后 24 h Upro、β₂-MG 水平比较

治疗后,2 组 24 h Upro、β₂-MG 水平均较前降低(*P* 均<0.05),且观察组 24 h Upro、β₂-MG 水平低于对照组(*P* 均<0.05)。见表 4。

表 4 2 组患者治疗前后尿蛋白相关指标比较(*n*=35, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	24 h Upro(g)	β ₂ -MG(mg/L)
对照组	治疗前	2.05±0.52	3.96±1.11
	治疗后	1.67±0.42 [*]	2.89±0.90 [*]
观察组	治疗前	1.97±0.53	4.21±1.20
	治疗后	1.13±0.27 ^{*△}	2.61±0.94 ^{*△}

与治疗前比较^{*} *P*<0.05;与对照组比较[△] *P*<0.05。

2.5 2 组治疗过程中不良反应发生率比较

在治疗过程中,观察组有 2 例患者出现不良反应,其中 1 例表现为失眠,另外 1 例表现为腹泻,观察组不良反应发生率为 5.71%(2/35);对照组有 1 例患者出现不良反应,表现为头晕;对照组不良反应发生率为 2.86%(1/35);不良反应发生率组间比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。

3 讨论

高尿酸血症所致肾损伤的病理机制尚不完全清楚,目前研究认为,机体在高尿酸环境下,易形成尿酸盐晶体,尿酸盐晶体沉积在肾间质中可能会导致肾损伤,并诱导氧化应激和炎症反应,以及引起内皮功能障碍等,继而导致肾脏呈纤维化改变^[9]。由于 UAN 早期并无明显临床表现,其诊断与治疗常常被忽视。其早期可表现为少量的蛋白尿和血尿,肾脏浓缩功能受损时,可出现夜尿增多,并损伤肾功能,出现慢性肾功能衰竭,最终发展为“尿毒症”。目前降低血清尿酸水平是治疗 UAN 的主要原则,非布司他是目前降尿酸治疗的一线用药,其通过降低血尿酸浓度来间接实现对肾脏的保护作用,但在治疗上具有一定的局限性^[10]。

UAN 归属于中医学“肾劳”“痹证”“腰痛”“水肿”等范畴,为本虚标实之证,以脾肾亏虚为本,瘀血痰浊在内为其标。患者先天禀赋不足,脾肾两虚,脏气失调,水液代谢失常,再加之嗜食肥甘厚味、劳逸不当,形成水湿之邪;水湿郁久而化热,湿热蕴结,气血运行不畅,血滞而为瘀,津停而为痰,瘀血痰浊相互胶结,痹阻经络,而发为本病。故临床应以补脾益肾、祛瘀化浊为治则。益肾排毒方由参芪地黄汤加味化裁而来,以补益为主,兼以泄浊排瘀。参芪地黄汤在六味地黄汤基础上去泽泻加党参、黄芪,平补平泻的同时,

又增加了补中益气之效。枸杞子滋补肝肾,《本草经解》言枸杞子“主五内邪气,热中消渴,周痹风湿,久服坚筋骨,轻身不老”。淫羊藿温补肾阳,白术益气健脾、燥湿利水;淫羊藿与白术同用,脾肾同调,先后天同补。积雪草清热利湿,解毒消肿,再配伍川芎、丹参、当归、鬼箭羽活血化瘀,《名医别录》言丹参“主养血,去心腹痼疾、结气,腰脊强,脚痹,除风邪留热”。大黄通腑泄浊,逐瘀通经。以上诸药合用,补中有泻,共奏补益脾肾、祛瘀排毒之功效。药理学研究显示,黄芪主要活性成分——黄芪甲苷可以通过调控 TGF-β1/Smads 信号通路来改善慢性肾衰竭大鼠肾功能^[11]。枸杞子的主要活性成分——枸杞多糖能通过促进肾脏排泄尿酸和抑制肝黄嘌呤氧化酶来保护小鼠免受高尿酸血症的侵害^[12]。有研究^[13]表明,大黄中的大黄素可以通过调控 PPARγ/NF-κB 信号通路,来抑制下游炎症因子表达,从而改善高尿酸所引起的肾脏炎症损伤。

Scr 是目前临床上应用最广泛的评价肾小球滤过率的指标,但由于肾脏具有较强的储备功能,只有在 70%以上肾功能受损时 Scr 浓度才会明显升高。BUN 是蛋白质代谢的终末产物,当肾实质受损时,会导致 BUN 浓度升高,但 BUN 和 Scr 一样,不能作为肾脏早期损害的指标。Cys-C 在血液中的浓度比较恒定,可作为早期肾滤过功能受损的指标,弥补了其他反映肾小球滤过功能指标的不足。尿蛋白是 UAN 早期诊断的重要指标;β₂-MG 是存在于人体血液或尿液中的小分子球蛋白,可作为反映肾小管疾病的特异性指标。本研究结果发现,观察组 UA、Scr、BUN、Cys-C、24 h Upro、β₂-MG 等指标水平均低于对照组,eGFR 高于对照组,且观察组临床总有效率明显高于对照组;提示经益肾排毒方治疗后,UAN 患者血尿酸显著降低,肾功能损害明显减轻,疗效显著。

综上所述,益肾排毒方联合非布司他片治疗肾虚血瘀型尿酸性肾病能够缓解临床症状,改善肾功能指标,降低 24 h Upro、β₂-MG 水平,其疗效确切,且安全可靠。

参 考 文 献

[1] 杜少鹏,刘维,高晶月,等. 中医药治疗尿酸性肾病研究进展[J]. 河北中医,2023,45(1):171-176.
[2] 廖丹,马良. 高尿酸肾病的研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志,2022,42(1):190-193.
[3] 路杰,崔凌凌,李长贵. 原发性痛风流行病学研究进展[J]. 中华内科杂志,2015,54(3):244-247.

[4] 邵继红,徐耀初,莫宝庆,等. 痛风与高尿酸血症的流行病学研究进展[J]. 疾病控制杂志,2004,8(2):152-154.

[5] 冯雪,高智. 积雪益肾排毒方治疗慢性肾功能衰竭 78 例临床观察[J]. 中西医结合研究,2016,8(2):66-68,71.

[6] 冯雪,彭斌,高智. 益肾排毒方治疗老年糖尿病肾病患者疗效及对 24h 尿蛋白与 β_2 微球蛋白的影响[J]. 辽宁中医杂志,2023,50(3):119-122.

[7] 中华中医药学会肾病分会. 尿酸性肾病的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)[J]. 上海中医药杂志,2008,42(1):23-25.

[8] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京:中国医药科技出版社,2012:55-56.

[9] Méndez Landa CE. Renal effects of hyperuricemia[J]. Contrib Nephrol,2018,192:8-16.

[10] Zeng XX,Tang Y,Hu K,et al. Efficacy of febuxostat in hyperuricemic patients with mild-to-moderate chronic kidney disease;a meta-analysis of randomized clinical trials: A PRISMA-compliant article[J]. Medicine (Baltimore), 2018,97(13):e0161.

[11] 江璇,叶焰,周毅业,等. 黄芪甲苷通过 TGF- β 1/Smads 信号通路对慢性肾衰竭大鼠肾保护作用研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2022,23(8):701-703,761.

[12] Yu X,Zhang L,Zhang P,et al. Lycium barbarum polysaccharides protect mice from hyperuricaemia through promoting kidney excretion of uric acid and inhibiting liver xanthine oxidase[J]. Pharm Biol,2020,58(1):944-949.

[13] 王洁,孟凤仙,商学征,等. 大黄素对高尿酸环境下人肾小管上皮细胞 PPAR γ /NF- κ B 通路的影响[J]. 辽宁中医杂志,2023,50(9):174-179.

(收稿日期:2024-02-03)

(上接第 154 页)

perimental colitis in mice with a target against pathogenic bacteria[J]. J Cell Biochem,2019,120(4):5687-5694.

[14] Kumar G,Gupta R,Sharan S,et al. Anticancer activity of plant leaves extract collected from a tribal region of India [J]. 3 Biotech,2019,9(11):399.

[15] 刘文斌,曹广文. 癌症进化发育学:基于炎-癌转化研究的新学说[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2017,24(2):103-111.

[16] Bi Q,Wu JY,Qiu XM,et al. Tumor-associated inflammation:the tumor-promoting immunity in the early stages of tumorigenesis[J]. J Immunol Res,2022,2022:3128933.

[17] 巩婷婷,司凯,刘会平,等. MAPK 级联调控细胞生长及其在免疫、炎症及癌症中作用的研究进展[J]. 中南大学学报(医学版),2022,47(12):1721-1728.

[18] Yu X,Sha J,Xiang S,et al. Suppression of KSHV-induced angiopoietin-2 inhibits angiogenesis,infiltration of inflammatory cells,and tumor growth[J]. Cell Cycle,2016,15(15):2053-2065.

[19] 董转丽,肖丽昕,付婷,等. 炎症因子介导乙型肝炎病毒感染后机体免疫反应的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2022,21(9):704-706.

[20] Yamagishi S. Role of advanced glycation end products (AGEs)and receptor for AGEs(RAGE)in vascular damage in diabetes[J]. Exp Gerontol,2011,46(4):217-224.

[21] 梁静静,吕俊,鲁林荣. T 细胞受体(TCR)信号传递的调控及其功能[J]. 生命科学,2016,28(2):153-161.

[22] Xie X,Liang J,Huang R,et al. Molecular pathways underlying tissue injuries in the bladder with ketamine cystitis[J]. FASEB J,2021,35(7):e21703.

(收稿日期:2023-11-02)