

# 细胞焦亡在儿童肺炎支原体肺炎中的作用及药物干预研究进展

曹因因 燕江雪 丁霞 倪倩

**摘要** 细胞焦亡是一种伴随着高度炎性反应的细胞程序化死亡形式。社区获得性呼吸窘迫综合征毒素由肺炎支原体 (mycoplasma pneumoniae, MP) 产生, 内化进入细胞后可通过腺苷二磷酸核糖基转移酶活性启动 NOD 样受体蛋白 3 炎症体的组装, 产生成熟的半胱氨酸天冬氨酸酶-1, 触发经典细胞焦亡, 释放大量的 IL-1 $\beta$ 、IL-18 至细胞外, 引起强烈的炎症级联反应。MP 为儿童社区获得性肺炎最常见的病原体之一, 儿童肺炎支原体肺炎 (mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP) 的临床表现复杂多样, 病情重者可伴有多种肺内外损害, 易迁延反复, 后遗症发生率较高, 但关于儿童 MPP 发病机制的研究尚不详尽。本文综述了细胞焦亡在儿童 MPP 中的致病作用, 并探讨了靶向细胞焦亡通路治疗 MPP 的药物研究现状。

**关键词** 细胞焦亡 社区获得性呼吸窘迫综合征毒素 NOD 样受体蛋白 3 炎症体 肺炎支原体肺炎

**中图分类号** R725.6 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.06.005

细胞焦亡是一种伴随着高度炎性反应的程序化细胞死亡形式, 为近年来的研究热点。社区获得性呼吸窘迫综合征毒素 (community-acquired respiratory distress syndrome toxin, CARDS Tx) 由肺炎支原体 (mycoplasma pneumoniae, MP) 产生, 是已知 MP 的唯一毒力因子, 被细胞内 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 识别后可触发细胞焦亡, 进而诱发强烈的炎症级联反应<sup>[1]</sup>。肺炎支原体肺炎 (mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP) 为社区获得性肺炎 (community-acquired pneumonia, CAP) 的常见类型之一, MPP 患儿症状易迁延, 若进展为重肺炎支原体肺炎 (severe mycoplasma pneumoniae pneumonia, SMPP), 则可能累及肺外多系统, 严重者甚至引起多脏器功能衰竭而危及生命, 脱离生命危险者亦可能遗留严重后遗症, 影响患儿日后生活质量。随着耐大环内酯类 MP 的感染率逐渐增高, MPP 的治疗急需新的突破。本文旨在探讨细胞焦亡与儿童 MPP 发生、发展的相关性, 及靶向细胞焦亡通路药物的研究现状。

## 一、细胞焦亡

细胞焦亡属基因编码调控的程序化死亡, 与细胞

坏死的无序且不可控相异, 与细胞凋亡的免疫沉默亦不同, 细胞焦亡伴随着强烈的炎性反应, 为许多感染性疾病及慢性炎症性疾病的重要致病因素。炎症性半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cysteiny aspartate-specific protease, caspase) 是细胞焦亡的关键介质, 炎症性 caspase 包括 caspase-1/4/5/11, 其中 caspase-1/4/5 存在于人体内, caspase-1/11 存在于小鼠体内<sup>[2]</sup>。以下详述由 caspase-1 介导的经典细胞焦亡。机体通过 NLRP3 炎症体的活化触发 caspase-1 介导的经典细胞焦亡 (图 1)。

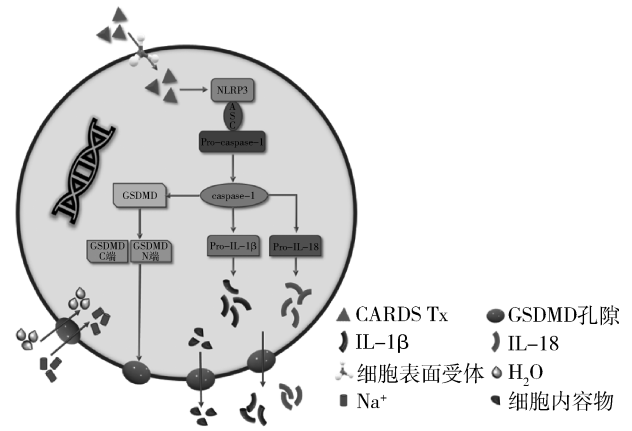


图 1 CARDS Tx 介导 NLRP3 炎症体触发细胞焦亡

NLRP3 是一种胞质型模式识别受体, 通常为沉默状态, 识别相应的病原相关分子模式或危险相关分子模式后, 方可被激活参与固有免疫反应。NLRP3

基金项目: 甘肃省自然科学基金资助项目 (20JR10RA746)  
作者单位: 730000 兰州大学第二临床医学院 (曹因因、燕江雪);  
730000 兰州大学第二医院小儿呼吸科 (丁霞、倪倩)  
通信作者: 倪倩, 主任医师, 硕士生导师, 电子信箱: natelieniqian@yeah.net

炎症体由 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis - associated speck - like protein, ASC) 和 caspase - 1 前体 (pro - caspase - 1) 构成, 其中 NLRP3 为炎症体的中心分子, 由中央的核苷酸寡聚结构域 (nucleotide - binding oligomerization domain, NOD)、C 端的富含亮氨酸重复序列 (leucine - rich repeat, LRR) 和 N 端的热蛋白结构域 (pyrin domain, PYD) 构成; ASC 由 N 端的 PYD 和 C 端的胱天蛋白酶招募结构域 (caspase - activating recruitment domain, CARD) 组成, 在炎症体中作为接头蛋白存在; pro - caspase - 1 为炎症体的效应分子<sup>[3]</sup>。

NLRP3 炎症体的完全活化需要双重信号的刺激, 第一信号促进 NF -  $\kappa$ B 的激活, 上调 NLRP3 和 IL - 1 $\beta$  前体 (pro - IL - 1 $\beta$ )、IL - 18 前体 (pro - IL - 18) 的表达, 为 NLRP3 炎症体的活化提供物质准备; 第二信号直接激活 NLRP3, 启动炎症体的组装<sup>[4]</sup>。NLRP3 的 LRR 域识别第二活化信号后, NOD 结构域发生寡聚化, 随后暴露 N 端的 PYD 结构域, 开始募集接头蛋白 ASC; ASC 的 PYD 区可与 NLRP3 - N 端的 PYD 结构域相互作用, 后将信号传递给 ASC - C 端的 CARD 区, 进而募集同样含有 CARD 结构域的 pro - caspase - 1, pro - caspase - 1 自我切割产生成熟的 caspase - 1<sup>[5]</sup>。

消皮素 D (gasdermin D, GSDMD) 为细胞焦亡的主要效应因子。GSDMD 包含 N 端和 C 端两个结构域, C 端对 N 端具有抑制作用, 当两结构域相互结合时 GSDMD 处于无活性状态。活化的 caspase - 1 可有效切割 GSDMD 的天冬氨酸位点, 导致 C 端与 N 端解离, 使 GSDMD 的 N 端活性结构域得以释放并发挥活性作用。GSDMD - N 结构域在细胞膜中插入多种脂质成分, 组装成弧形的低聚物后逐渐变为更大的缝隙状, 最终转为稳定的环型 GSDMD 孔隙, 致细胞内外渗透压失衡, 钠离子及水大量进入细胞内, 细胞胀破、裂解, 细胞内容物游离至细胞外, 诱导死亡细胞周围发生强烈的炎性反应<sup>[6]</sup>。活化的 caspase - 1 亦剪切 pro - IL - 1 $\beta$  和 pro - IL - 18, 产生成熟的 IL - 1 $\beta$  和 IL - 18, 并经细胞膜上孔隙转运至细胞外, 进一步扩大炎性反应<sup>[7]</sup>。

## 二、CARDS Tx

CARDS Tx 由 591 个氨基酸残基构成, 相对分子质量为 68000, 因其可以与哺乳动物呼吸道上皮细胞膜上的表面活性蛋白 - A 高亲和力结合而被发现<sup>[8]</sup>。CARDS Tx 形似三角形, 二级结构为 17 个  $\alpha$  螺旋和

43 个  $\beta$  折叠, 结构中包含 1 个二硫键, 对构象的稳定及活性的执行具有关键作用<sup>[9]</sup>。CARDS Tx 的 N 端结构域与其生物活性相关, 中段结构域介导 CARDS Tx 内化进入靶细胞, C 端结构域包含多个抗原表位, 可诱导特异性抗体产生<sup>[10]</sup>。CARDS Tx 需进入细胞内发挥活性作用, CARDS Tx 与宿主细胞表面受体结合后, 主要通过网格蛋白介导的途径内化, 进入细胞后运输至内质体和高尔基体, 后集中在核周区通过逆行途径机制到达内质网处激活其生物活性<sup>[11]</sup>。

Li 等<sup>[12]</sup>对比 MPP 患儿与支气管异物患儿 BALF 中的 CARDS Tx 水平, 结果表明, MPP 患儿 BALF 中的 CARDS Tx 水平明显增高。CARDS Tx 作为 MP 的毒力因子, 具有致细胞空泡化作用与腺苷二磷酸核糖基转移酶 (ADP ribosyltransferase, ART) 活性。致细胞空泡化作用表现为在细胞核周围形成空泡, 逐渐融合并将细胞核挤压至一侧, 导致细胞受损甚至死亡<sup>[8]</sup>。ART 活性表现为将烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的 ADP 核糖基团转移到目标蛋白的特定氨基酸后释放烟酰胺, 是一种可逆的蛋白翻译后共价修饰作用, 可以改变靶分子的生物活性<sup>[9]</sup>。

## 三、细胞焦亡在 MPP 中的致病作用

Liu 等<sup>[13]</sup>研究表明, 在 MP 感染的细胞模型中, NLRP3、caspase - 1、GSDMD - N 结构域、IL - 1 $\beta$ 、IL - 18 的表达均显著上调, 并发现 MP 感染患儿外周血单核细胞中 NLRP3、IL - 1 $\beta$ 、IL - 18 的 mRNA 表达明显高于健康儿童。CARDS Tx 的 ART 活性可对 NLRP3 受体蛋白进行翻译后修饰, 使其分子构象发生改变, 从而激活 NLRP3 (图 1)。MP 黏附于呼吸道上皮细胞表面, 通过 Toll 样受体 (Toll - like receptor, TLR) 实现一系列信号转导, 预激活靶细胞内 NLRP3, 随之 MP 释放的 CARDS Tx 内化进入靶细胞, 启动 NLRP3 炎症体的组装。活化的 NLRP3 炎症体激活下游的细胞焦亡通路, 大量 IL - 1 $\beta$  和 IL - 18 被释放至细胞外, 发挥强大的促炎作用 (图 1)。

IL - 1 $\beta$  具有极强的促炎活性, 激活 IL - 1 受体后诱导多种细胞因子快速表达, 短期内大量细胞因子的分泌致机体出现细胞因子风暴<sup>[15]</sup>。IL - 1 $\beta$  可募集活化的中性粒细胞, 释放多种酶造成组织损害, 引起中性粒细胞浸润性炎症, 亦可趋化巨噬细胞、肥大细胞至炎症部位, 产生 CCL2、CCL3、CXCL8 等趋化因子、IL - 1、TNF -  $\alpha$  等炎性细胞因子和白三烯、前列腺素 D<sub>2</sub> 等炎性介质, 造成严重的细胞坏死及组织损伤<sup>[16]</sup>。IL - 18 可明显促进 NK 细胞活化, NK 细胞释

放的 TNF- $\alpha$  与 TNF 受体结合后可预激活 NLRP3, 产生滚雪球效应<sup>[17]</sup>。Dima 等<sup>[18]</sup>研究发现, IL-18 过度表达可使小鼠发生肺气肿病变, 提示 IL-18 可能诱导 MPP 患儿肺部发生慢性炎症反应和气道重塑。

#### 四、靶向经典细胞焦亡通路的药物研究现状

1. 褪黑素 (melatonin, MLT): MLT 是机体分泌的一种胺类激素, 具有昼夜节律调节、抗氧化、抗炎等活性。Zhu 等<sup>[19]</sup>将小鼠角膜进行同种异体移植, 发现 MLT 可通过降低 NLRP3、ASC、IL-1 $\beta$  等的表达量减少移植植物中炎性细胞浸润, 并提高移植物的存活率。Yu 等<sup>[20]</sup>研究发现, MLT 处理糖尿病伴随肝脏脂肪变性的小鼠后, 小鼠肝脏中 NLRP3、caspase-1、IL-1 $\beta$ 、IL-18 的表达显著下调, 小鼠的脂肪性肝炎、血糖、血脂、体质量等明显好转。

2. 奥曲肽: 奥曲肽为生长抑素类似物, 相比生长抑素, 持续作用时间更长。El-Sisi 等<sup>[21]</sup>使用奥曲肽处理肝脏缺血再灌注损伤小鼠后, 小鼠肝脏组织中 NLRP3、ASC、caspase-1、GSDMD-N 结构域的表达量显著降低, 肝脏的病理表现得到改善, 表明奥曲肽可有效抑制细胞焦亡通路, 该研究还对比了 MLT 与奥曲肽处理肝脏缺血再灌注损伤小鼠的结局, 奥曲肽的抗炎作用优于 MLT。

3. 艾司洛尔: 艾司洛尔是一种短效  $\beta_1$  肾上腺素受体阻滞剂, 常用于心血管系统疾病的治疗。李盼等<sup>[22]</sup>研究发现, 艾司洛尔可显著下调脓毒症大鼠 NLRP3、caspase-1、GSDMD、IL-1 $\beta$ 、IL-18 的表达, 心肌细胞死亡得到明显改善, 提示艾司洛尔可降低细胞焦亡通路中各因子的表达, 减轻细胞焦亡所致的机体损伤。艾司洛尔相比同类型药物, 改善心功能的作用显著, 对于伴随心力衰竭的 MPP 患儿或具有较好的疗效, 值得进一步研究。

4. 吡非尼酮: 吡非尼酮为吡啶酮类似物, 临床上主要用于治疗特发性肺纤维化, 具有抗纤维化、抗炎特性, 可有效改善肺通气功能, 延缓病情进展。近年来研究发现, 吡非尼酮通过抑制 NLRP3 炎症体实现其抗炎作用。Sharawy 等<sup>[23]</sup>用吡非尼酮处理急性肾损伤大鼠后, TLR4、NF- $\kappa$ B、NLRP3、caspase-1、IL-1 $\beta$ 、IL-18 的表达显著降低, 肾功能亦明显好转。Li 等<sup>[24]</sup>研究发现, 吡非尼酮可显著下调急性肺损伤小鼠肺组织中 NLRP3、ASC、caspase-1、IL-1 $\beta$  的表达, 并明显减轻肺部炎症及纤维化, 体外细胞实验发现吡非尼酮预处理可降低细胞中 caspase-1、IL-1 $\beta$

的表达水平, 表明吡非尼酮可通过抑制 NLRP3 炎症体减少 IL-1 $\beta$  的分泌, 从而改善肺部病理表现。

5. 他汀类药物: 他汀类药物是一类羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂, 广泛应用于高脂血症、冠心病等疾病的治疗。Sun 等<sup>[25]</sup>研究发现, 阿托伐他汀治疗草酸钙肾结石大鼠组 TLR4、NF- $\kappa$ B、caspase-1、IL-1 $\beta$ 、IL-18 的表达较单纯草酸钙肾结石大鼠组明显降低, 草酸钙结石诱导的肾脏炎症亦明显减轻。Chen 等<sup>[26]</sup>研究发现, 瑞舒伐他汀可显著下调 NLRP3、caspase-1、GSDMD-N 结构域、IL-1 $\beta$  的表达, 从而改善冠状动脉微栓塞后的心脏收缩功能及形态变化, 减小心肌微梗死面积。Kang 等<sup>[27]</sup>研究表明, 门诊应用他汀类药物可降低 CAP 患者的住院率, 但未针对某一病原体细致研究, 结合他汀类药物可抑制细胞焦亡通路, 其是否可改善 MPP 的疾病进展值得深入探究。

6. 西维来司他: 西维来司他是一种中性粒细胞弹性蛋白酶选择性抑制剂, 临床上主要用于改善急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征的肺通气。韩艳奇等<sup>[28]</sup>使用西维来司他处理急性肺损伤小鼠, 结果提示西维来司他处理后可显著下调小鼠肺组织中 NLRP3、caspase-1、IL-18 的表达, 与 NLRP3 抑制剂处理后相似, 均可减轻小鼠肺部病理损伤, 表明西维来司他可抑制 NLRP3 炎症体介导的细胞焦亡通路。

7. 右美托咪定: 右美托咪定是一种选择性  $\alpha_2$  肾上腺素受体激动剂, 临床上主要用于麻醉或机械通气过程中的镇静。近年来, 右美托咪定的抗炎作用备受关注。Ding 等<sup>[29]</sup>在利多卡因诱导的脊髓损伤大鼠模型中研究发现, 右美托咪定通过抑制 NLRP3 炎症体的组装, 减少细胞焦亡下游促炎性细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-18 的产生, 从而明显减轻大鼠脊髓损伤的严重程度。Zhang 等<sup>[30]</sup>研究发现, 右美托咪定可破坏 NLRP3 炎症体的组装过程, 减少成熟的 caspase-1 形成, 最终降低 IL-1 $\beta$  的表达, 减轻由 NLRP3 炎症体诱导的焦亡相关炎症。

#### 五、展 望

本文综述了 CARDS Tx 激活 NLRP3 炎症体后介导的细胞焦亡对 MPP 的致病作用及 MLT、奥曲肽、艾司洛尔、吡非尼酮、他汀类药物、西维来司他、右美托咪定对经典细胞焦亡通路的抑制作用。MP 为儿童呼吸道感染的常见病原体, 感染后可出现多种肺内外症状, 且易发生顽固、反复的感染, 随着大环内酯类耐药型 MPP 的增多, 临床上急需新型靶向药物的出现,

文中所述药物在 MPP 治疗中的应用值得开展更深层次、更细致的研究。

### 参考文献

- Xue G, Zhao H, Yan C, *et al.* Evaluation of the CARDS toxin and its fragment for the serodiagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021, 40(8): 1705–1711
- Man SM, Karki R, Kanneganti TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases[J]. *Immunol Rev*, 2017, 277(1): 61–75
- Gros Lambert M, Py BF. Spotlight on the NLRP3 inflammasome pathway[J]. *J Inflamm Res*, 2018, 11: 359–374
- Huang Y, Xu W, Zhou R. NLRP3 inflammasome activation and cell death[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(9): 2114–2127
- Jo EK, Kim JK, Shin DM, *et al.* Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation[J]. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(2): 148–159
- Mulvihill E, Sborgi L, Mari SA, *et al.* Mechanism of membrane pore formation by human gasdermin-D[J]. *EMBO J*, 2018, 37(14): e98321
- Lu F, Lan Z, Xin Z, *et al.* Emerging insights into molecular mechanisms underlying pyroptosis and functions of inflammasomes in diseases[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4): 3207–3221
- Maselli DJ, Medina JL, Brooks EG, *et al.* The immunopathologic effects of *Mycoplasma pneumoniae* and community-acquired respiratory distress syndrome toxin: a primate model[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 58(2): 253–260
- Balasubramanian S, Pandrangi L, Maupin S, *et al.* Disulfide bond of *Mycoplasma pneumoniae* community-acquired respiratory distress syndrome toxin is essential to maintain the ADP-ribosylating and vacuolating activities[J]. *Cell Microbiol*, 2019, 21(8): e13032
- Becker A, Kannan TR, Taylor AB, *et al.* Structure of CARDS toxin, a unique ADP-ribosylating and vacuolating cytotoxin from *Mycoplasma pneumoniae*[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(16): 5165–5170
- Ramasamy K, Balasubramanian S, Manickam K, *et al.* *Mycoplasma pneumoniae* community-acquired respiratory distress syndrome toxin uses a novel KELED sequence for retrograde transport and subsequent cytotoxicity[J]. *mBio*, 2018, 9(1): e01663–17
- Li G, Fan L, Wang Y, *et al.* High co-expression of TNF- $\alpha$  and CARDS toxin is a good predictor for refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. *Mol Med*, 2019, 25(1): 38
- Liu F, Liu T, Sun M, *et al.* Maxing shigan decoction mitigates *Mycoplasma pneumoniae*-induced pyroptosis in A549 cells via the NLRP3 inflammasome[J]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14: 859–867
- Xia W, Dai X, Wu L, *et al.* *Mycoplasma pneumoniae* toxin of community-acquired respiratory distress syndrome (CARDS) promotes autophagy of THP-1 cells and activates NLRP3 inflammasomes[J]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 2020, 36(12): 1076–1082
- Borthwick LA. The IL-1 cytokine family and its role in inflammation and fibrosis in the lung[J]. *Semin Immunopathol*, 2016, 38(4): 517–534
- Mendiola AS, Cardona AE. The IL-1 $\beta$  phenomena in neuroinflammatory diseases [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2018, 125(5): 781–795
- Chow MT, Duret H, Andrews DM, *et al.* Type I NKT-cell-mediated TNF- $\alpha$  is a positive regulator of NLRP3 inflammasome priming[J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(7): 2111–2120
- Dima E, Koltsida O, Katsaounou P, *et al.* Implication of Interleukin (IL)-18 in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)[J]. *Cytokine*, 2015, 74(2): 313–317
- Zhu Z, Peng R, Shen H, *et al.* Treatment with melatonin after corneal graft attenuates rejection[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 778892
- Yu Y, Chen D, Zhao Y, *et al.* Melatonin ameliorates hepatic steatosis by inhibiting NLRP3 inflammasome in db/db mice[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2021, 35: 20587384211036819
- El-Sisi AEE, Sokar SS, Shebl AM, *et al.* Octreotide and melatonin alleviate inflammasome-induced pyroptosis through inhibition of TLR4-NF- $\kappa$ B-NLRP3 pathway in hepatic ischemia/reperfusion injury[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, 410: 115340
- 李盼, 张欣桐, 刘景卓, 等. 艾司洛尔通过阻断 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 通路抑制早期脓毒症大鼠心脏炎症反应及焦亡[J]. *中国急救医学*, 2021, 41(9): 790–796
- Sharawy MH, Serry MS. Pirfenidone attenuates gentamicin-induced acute kidney injury by inhibiting inflammasome-dependent NLRP3 pathway in rats[J]. *Life Sci*, 2020, 260: 118454
- Li Y, Li H, Liu S, *et al.* Pirfenidone ameliorates lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation and fibrosis by blocking NLRP3 inflammasome activation[J]. *Mol Immunol*, 2018, 99: 134–144
- Sun Y, Liu Y, Guan X, *et al.* Atorvastatin inhibits renal inflammatory response induced by calcium oxalate crystals via inhibiting the activation of TLR4/NF- $\kappa$ B and NLRP3 inflammasome[J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(5): 1065–1074
- Chen A, Chen Z, Zhou Y, *et al.* Rosuvastatin protects against coronary microembolization-induced cardiac injury via inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(1): 78
- Kang JH, Kao LT, Lin HC, *et al.* Do outpatient statins and ACEIs/ARBs have synergistic effects in reducing the risk of pneumonia? A population-based case-control study[J]. *PLoS One*, 2018, 13(6): e0199981
- 韩艳奇, 高志丹, 陈清杰, 等. 西维来司他对急性肺损伤小鼠 NLRP3 炎症小体的作用研究[J]. *湖北科技学院学报: 医学版*, 2021, 35(5): 372–376
- Ding XD, Cao YY, Li L, *et al.* Dexmedetomidine reduces the lidocaine-induced neurotoxicity by inhibiting inflammasome activation and reducing pyroptosis in rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2021, 44(7): 902–909
- Zhang L, Xiao F, Zhang J, *et al.* Dexmedetomidine mitigated NLRP3-mediated neuroinflammation via the ubiquitin-autophagy pathway to improve perioperative neurocognitive disorder in mice[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 646265

(收稿日期: 2021-12-08)

(修回日期: 2021-12-27)