

# 沙美特罗替卡松气雾剂配合适应性支持通气对急诊呼吸衰竭患者呼吸功能和 AAG 及 ST2 表达的影响

王翠<sup>1</sup> 许方方<sup>1</sup> 曹帅昌<sup>1</sup>

**【摘要】** 目的:分析沙美特罗替卡松气雾剂配合适应性支持通气(ASV)对急诊呼吸衰竭患者呼吸功能及  $\alpha$ 1-酸性糖蛋白(AAG)、可溶性 ST2(ST2)表达的影响。方法:前瞻性收集 2020 年 1 月—2022 年 1 月于我院急诊科救治的呼吸衰竭患者 163 例为研究对象,按照随机数字法分为 ASV 组 78 例、联合治疗组 85 例。ASV 组采用 ASV 进行单一治疗,联合治疗组在 ASV 组基础上配合沙美特罗替卡松气雾剂联合治疗。观察两组研究对象动脉血气指标、机械通气时间、ICU 住院时间、病死率,血清 N-末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)、C 反应蛋白(CRP)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶水平,呼吸功能,AAG、ST2 表达以及治疗效果。结果:联合治疗组乳酸(Lac)和病死率低于 ASV 组,pH 值和氧合指数(OI)高于 ASV 组,机械通气时间和 ICU 住院时间短于 ASV 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。联合治疗组血清 NT-proBNP、CRP、MDA 水平低于 ASV 组,血清 SOD 高于 ASV 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。联合治疗组静态顺应性(Cst)高于 ASV 组,内源性呼吸末正压(PEEPi)和气道阻力低于 ASV 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。联合治疗组 AAG、ST2 表达低于 ASV 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。联合治疗组治疗总有效率高于 ASV 组( $P < 0.05$ )。结论:沙美特罗替卡松气雾剂配合 ASV 可有效改善急诊呼吸衰竭患者血氧状态、呼吸功能,缓解机体炎症反应、氧化应激反应,降低 AAG、ST2 表达,缩短机械通气时间。

**【关键词】** 沙美特罗替卡松气雾剂;适应性支持通气;呼吸衰竭; $\alpha$ 1-酸性糖蛋白;可溶性 ST2

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.10.004

[中图分类号] R563.8 [文献标志码] A

## Effects of salmeterol ticasone aerosol combined with ASV on respiratory function and the expression of AAG and ST2 in patients with emergency respiratory failure

WANG Cui XU Fangfang CAO Shuaichang

(Department of Respiratory Nephrology, Luoyang Renda Hospital, Luoyang, Henan, 471300, China)

Corresponding author: WANG Cui, E-mail: wangcuihnly@163.com

**Abstract Objective:** To analyze the effect of salmeterol and ticasone aerosol combined with adaptive support ventilation(ASV) on respiratory function and respiratory function in patients with emergency respiratory failure  $\alpha$  The expression of 1-acid glycoprotein(AAG) and soluble ST2(ST2). **Methods:** One hundred and sixty-three patients with respiratory failure treated in the emergency department of our hospital from January 2020 to January 2022 were prospectively collected as the research objects. They were randomly divided into 78 cases in ASV group and 85 cases in combined treatment group. ASV group was treated with ASV alone, and the combined treatment group was treated with salmeterol ticasone aerosol on the basis of ASV group. The arterial blood gas index, mechanical ventilation time, serum N-terminal B-type natriuretic peptide(NT-proBNP), C-reactive protein(CRP), malondialdehyde(MDA) and superoxide dismutase(SOD) levels, respiratory function, AAG and ST2 expression and treatment effect were observed. **Results:** The oxygenation index(Lac) and mechanical ventilation index(OI) were lower in the combined treatment group( $P < 0.05$ ). The levels of serum NT-proBNP, CRP and MDA in the combined treatment group were lower, and the serum SOD was higher( $P < 0.05$ ). Static compliance(Cst) was higher, endogenous positive end respiratory pressure(PEEPi) and airway resistance were lower in the combined

<sup>1</sup>洛阳仁大医院呼吸肾内科(河南洛阳,471300)  
通信作者:王翠,E-mail:wangcuihnly@163.com

引用本文:王翠,许方方,曹帅昌.沙美特罗替卡松气雾剂配合适应性支持通气对急诊呼吸衰竭患者呼吸功能和 AAG 及 ST2 表达的影响[J].临床急诊杂志,2022,23(10):703-707. DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.10.004.

treatment group( $P < 0.05$ ). The expressions of AAG and ST2 were lower in the combined treatment group( $P < 0.05$ ). The total effective rate of the combined treatment group was higher( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Salmeterol ticasone aerosol combined with ASV can effectively improve the blood oxygen status and respiratory function of patients with emergency respiratory failure, alleviate the inflammatory reaction and oxidative stress reaction, reduce the expression of AAG and ST2, and shorten the time of mechanical ventilation.

**Key words** salmeterol ticasone aerosol; adaptive support ventilation; respiratory failure;  $\alpha$  1-acid glycoprotein; soluble ST2

呼吸衰竭是指肺通气和(或)换气功能受多种因素影响严重障碍,无法进行有效的气体交换,导致缺氧伴(或不伴)二氧化碳潴留,从而引起一系列生理功能和代谢紊乱的临床综合征<sup>[1-3]</sup>。目前临床上暂无治疗呼吸衰竭的特效药,有研究指出,沙美特罗替卡松气雾剂对呼吸衰竭患者血气指标具有显著的改善作用,还可减少不良反应发生率,有助于促进患者早日康复,其作用机制可能为药物通过被患者吸入后均匀地沉积分布于患者气道黏膜上,对炎症细胞、感觉神经具有一定的抑制作用<sup>[4]</sup>。单一药物的使用治疗效果并不显著,故联合治疗有助于提高治疗效果,ASV 是一种机械通气方案,不仅可有效维持机体的氧供、改善换气功能,还可提高氧分压水平、减轻呼吸肌负担<sup>[5]</sup>。目前临床上暂无沙美特罗替卡松气雾剂配合 ASV 应用于急诊呼吸衰竭中的报道,故在本文研究中,首先 ASV 可借助于鼻面罩将患者与呼吸机相连,减少因建立人工气道引起的肺部损伤和其他并发症,再加之沙美特罗替卡松气雾剂吸入能够对气管平滑肌起到舒张效果,两者联合使用治疗效果更佳,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

前瞻性收集 2020 年 1 月—2022 年 1 月于我院急诊科救治的呼吸衰竭患者 163 例为研究对象,按照随机数字法分为 ASV 组(78 例)和联合治疗组(85 例)。ASV 组 78 例中,男 37 例,女 41 例;年龄 54~73 岁,平均(58.23±6.14)岁。联合治疗组 85 例中,男 46 例,女 39 例;年龄 55~71 岁,平均(58.41±6.08)岁。两组基线资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经洛阳仁大医院伦理委员会批准通过(No:20220349),患者及家属均知情研究并签署知情同意书。

**纳入标准:**符合呼吸衰竭临床诊断标准且为急性 II 型呼吸衰竭者;均出现呼吸困难、呼吸频率过快等临床症状。

**排除标准:**预计存活时间 < 1 周者;合并其他严重呼吸系统疾病、恶性肿瘤者;对研究所用药物过敏者。

### 1.2 治疗方法

ASV 组采用 ASV 进行单一治疗,采用呼吸机

对患者以经鼻或经口气管方式进行机械通气,治疗插管直径为 7.0~8.5 mm,辅助控制为上机初期模式,持续通气 4~12 h,患者的生命体征稳定后调至 ASV 模式,百分百通气、吸氧浓度为 50%、吸氧浓度、3~5 cmH<sub>2</sub>O(1 cmH<sub>2</sub>O=0.098 kPa)呼气末正压,通气 30 min 后复查血气指标并以血气指标为参照调整呼吸机参数。联合治疗组在 ASV 组基础上配合沙美特罗替卡松气雾剂联合治疗,吸入治疗,100~400  $\mu$ g/次,1 次/d。两组研究对象均持续治疗 3 周。

### 1.3 指标检测

**1.3.1 动脉血气指标、机械通气时间、ICU 住院时间和病死率** 分别收集研究对象治疗前、治疗 3 周后 5 mL 清晨空腹静脉血,以半径为 15 cm、3000 r/min,离心 10 min,冷藏、待用。采用罗氏 cobas b 123 血气分析仪(型号:235)对两组 Lac、pH 值、OI 进行检测并记录机械通气时间、ICU 住院时间,统计病死率。

**1.3.2 血清指标** 采用酶联免疫吸附法检测治疗前、治疗 3 周后血清 NT-proBNP、CRP、MDA、SOD 水平;采用比色法检测丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD),上述研究均严格按照操作试剂盒说明书进行。

**1.3.3 呼吸功能** 采用肺功能测试仪检测治疗前、治疗 3 周后 Cst、PEEPi、气道阻力水平。

**1.3.4 AAG、ST2 表达** 采用免疫比浊法检测治疗前、治疗 3 周后患者 AAG 表达,酶联免疫吸附法检测 ST2 表达,均严格按照操作试剂盒说明书进行。

### 1.4 治疗效果

治疗效果通过显效、有效、无效来进行评估,其中显效为生命体征、心率趋于正常范围,呼吸障碍和发绀改善显著;有效为生命体征、心率接近正常范围,呼吸障碍和发绀部分改善;无效为未达到上述标准。治疗总有效率=显效率+有效率。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据处理。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间、组内比较分别采用独立样本  $t$ 、配对  $t$  检验,计数资料以例(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

ASV 组和联合治疗组患者性别、年龄、发病时间、入院时平均心率、APACHE II 评分、诱发原因等进行比较,均差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

2.2 动脉血气指标、机械通气时间、ICU 住院时间、病死率比较

ASV 组和联合治疗组治疗前动脉血气指标比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后两组 Lac 呈降低趋势,pH 值、OI 呈升高趋势,且治疗后

联合治疗组 Lac 和病死率低于 ASV 组,pH 值和 OI 高于 ASV 组,机械通气时间和 ICU 住院时间短于 ASV 组,两组之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

2.3 血清指标比较

ASV 组和联合治疗组治疗前血清指标比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后两组 NT-proBNP、CRP、MDA 水平降低,SOD 水平升高;且治疗后联合治疗组血清 NT-proBNP、CRP、MDA 水平低于 ASV 组,血清 SOD 水平高于 ASV 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 1 两组基线资料比较

组别	例数	性别/例		平均年龄 /岁	平均发病 时间/d	入院时平均 心率/(次·min <sup>-1</sup> )	APACHE II 评分/分	诱发原因/例			
		男	女					重症 哮喘	心源性 肺水肿	社区获得 性肺炎	其他
ASV 组	78	37	41	58.23±6.14	2.15±0.24	96.35±3.46	21.09±2.09	16	18	16	28
联合治疗组	85	46	39	58.41±6.08	2.19±0.22	96.41±3.42	21.06±2.14	19	15	14	37
$\chi^2/t$		0.727		0.188	1.110	0.111	0.090	1.612			
$P$		0.394		0.851	0.269	0.912	0.928	0.657			

表 2 ASV 组和联合治疗组动脉血气指标、机械通气时间、ICU 住院时间、病死率比较

组别	例数	Lac/(mmol·L <sup>-1</sup> )		pH 值		OI/mmHg		机械通气 时间/d	ICU 住院 时间/d	病死率 /%
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后			
ASV 组	78	2.57±	1.87±	7.13±	7.26±	199.86±	284.07±	14.29±	22.65±	37.18
		0.28	0.19	0.72	0.73	20.06	28.43	1.48	2.28	(29/78)
联合治疗组	85	2.53±	1.56±	7.15±	7.58±	199.83±	305.46±	10.36±	16.39±	16.47
		0.33	0.17	0.69	0.79	20.09	30.57	1.07	1.62	(14/85)
$t/\chi^2$		0.831	10.990	0.181	2.679	0.010	4.614	19.540	20.330	8.982
$P$		0.407	0.001	0.567	0.008	0.992	0.001	0.001	0.001	0.003

表 3 ASV 组和联合治疗组血清指标比较

组别	例数	NT-proBNP/(pg·mL <sup>-1</sup> )		CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )		MDA/(μmol·L <sup>-1</sup> )		SOD/(U·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ASV 组	78	783.46±	213.65±	36.85±	24.17±	9.86±	7.51±	57.63±	81.57±
		78.35	21.38	3.69	2.43	0.99	0.78	5.78	8.16
联合治疗组	85	783.51±	187.46±	36.82±	19.85±	9.84±	6.13±	57.66±	92.34±
		78.26	18.77	3.74	1.93	1.03	0.64	5.74	9.25
$t$		0.004	8.326	0.051	12.620	0.126	12.390	0.033	7.854
$P$		0.997	0.001	0.959	0.001	0.90	0.001	0.974	0.001

2.4 呼吸功能比较

ASV 组和联合治疗组治疗前呼吸功能比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后两组 Cst 升高,PEEPi、气道阻力降低,且联合治疗组 Cst 高于 ASV 组,PEEPi、气道阻力低于 ASV 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

2.5 AAG 和 ST2 表达比较

ASV 组和联合治疗组患者治疗前 AAG、ST2

表达进行比较,均差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后两组 AAG、ST2 表达呈降低趋势,且治疗后联合治疗组 AAG、ST2 表达低于 ASV 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 5。

2.6 治疗效果比较

治疗后联合治疗组治疗总有效率(96.71%)高于 ASV 组(87.18%),两组差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 6。

表 4 ASV 组和联合治疗组呼吸功能比较

$\bar{X} \pm S$

组别	例数	Cst/(mL · mH <sub>2</sub> O <sup>-1</sup> )		PEEPi/cmH <sub>2</sub> O		气道阻力/(cmH <sub>2</sub> O · L <sup>-1</sup> · s <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ASV 组	78	21.56 ± 2.17	26.78 ± 2.69	8.15 ± 0.83	6.35 ± 0.64	21.59 ± 2.24	18.79 ± 1.93
联合治疗组	85	21.53 ± 2.21	30.56 ± 3.08	8.19 ± 0.79	4.67 ± 0.48	21.54 ± 2.28	16.35 ± 1.64
<i>t</i>		0.087	8.313	0.315	19.060	0.141	8.720
<i>P</i>		0.931	0.001	0.753	0.001	0.888	0.001

表 5 ASV 组和联合治疗组 AAG、ST2 表达比较

$\bar{X} \pm S$

组别	例数	AAG/(g · L <sup>-1</sup> )		ST2/(ng · L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ASV 组	78	8.67 ± 0.91	3.24 ± 0.36	526.13 ± 52.64	184.26 ± 18.44
联合治疗组	85	8.73 ± 0.85	1.38 ± 0.15	526.18 ± 52.58	133.52 ± 13.38
<i>t</i>		0.435	43.690	0.006	20.220
<i>P</i>		0.664	0.001	0.955	0.001

表 6 两组疗效比较 例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	治疗总有效率
ASV 组	78	41	27	10	68(87.18)
联合治疗组	85	59	23	3	82(96.71)
$\chi^2$					4.784
<i>P</i>					0.029

### 3 讨论

胸廓病变、肺组织病变、呼吸道病变及传导系统呼吸肌疾患等均可造成呼吸衰竭的发生,目前临床上治疗此病多采取祛痰药物、纠正酸碱平衡、纠正低氧血症、调节改善支气管痉挛等,在一定程度上有助于缓解患者的临床症状,促进患者早日康复<sup>[6-7]</sup>。

丙酸氟替卡松、沙美特罗为沙美特罗替卡松气雾剂的重要组成部分,此雾剂为长效  $\beta_2$  受体类激动剂,对平滑肌细胞增殖具有抑制作用,进而缓解平滑肌功能异常症状,还可舒张支气管、激活中性粒细胞,达到抑制气道高反应、炎症介质释放的效果,最终改善患者临床症状<sup>[8-9]</sup>。临床研究表明<sup>[10]</sup>,沙美特罗替卡松气雾剂见效快,对患者临床症状的改善具有显著作用,还可提高治疗效果。既往研究显示,单一治疗疗效不显著,故联合治疗不失为提高治疗效果的有效方案。机械通气在临床属于治疗呼吸衰竭的最佳治疗方案,可有效引流痰液、降低痰液阻塞气道的概率,进而改善、控制炎症,促进患者病情好转<sup>[11]</sup>。相比传统通气模式,ASV 支持部分模式,可减轻患者对呼吸机的依赖程度,即便在连接呼吸机时仍可进行自主呼吸,辅助通气支持下呼吸肌维持正常功能、不易萎缩或疲劳,预后良好<sup>[12-13]</sup>。本文研究中,沙美特罗替卡松气雾剂配合 ASV 可有效改善急诊呼吸衰竭患者临

床症状,其原因可能为两者联合可起到良好的协同作用,最终达到显著的治疗效果。

有研究显示<sup>[14-15]</sup>,呼吸衰竭患者发病过程中伴随心功能损伤、机体炎症反应和氧化应激反应,其中临床常用 NT-proBNP 评估心力衰竭,CRP 评估炎症反应,MDA、SOD 评估氧化应激。在本文研究中,治疗后两组 NT-proBNP、CRP、MDA、SOD 指标均有所改善,且联合治疗组改善效果更为显著,其原因可能为两者联合可通过调节 Bax、Bcl-2、Caspase-3 等蛋白表达调控死亡信号通路,进而对炎症因子水平起调节作用,延缓或减轻炎症损伤导致的气道重塑,进而从整体上提高临床疗效。急诊呼吸衰竭患者临床治疗具有一定难度,此病起病迅速急骤,发病患者需立即得到治疗;此外,随着疾病的进展,患者呼吸功能下降<sup>[16]</sup>。本文两组经治疗后呼吸功能指标均得到改善,且联合治疗组呼吸功能指标 Cst、PEEPi、气道阻力改善幅度大于 ASV 组,说明两者联合对急诊呼吸衰竭患者呼吸功能的改善效果更为显著,其原因可能为 ASV 治疗中的压力调节容量控制模式具有控制容量及压力等优点,对患者呼吸情况进行实时监测并及时调整呼吸压力,避免患者气道压伤。AAG 是急性炎症时相反反应蛋白,其水平高低与机体炎症反应呈正相关;ST2 水平高低与呼吸衰竭患者呼吸困难程度呈正相关<sup>[17-18]</sup>。本文比较两种治疗方法患者 AAG、ST2 表达,发现联合治疗可显著降低上述两种指标表达,其原因可能为两者联合可阻止疾病恶化,减少炎症介质,延缓疾病进展,维持机体正常循环血压,进而缓解全身炎症、改善呼吸困难。

综上所述,本文研究结果显示,沙美特罗替卡松气雾剂配合 ASV 可有效改善急诊呼吸衰竭患者动脉血气指标、机体炎症反应、氧化应激反应、呼吸



功能,缩短机械通气时间,降低 AAG、ST2 表达,提高治疗效果,临床应用价值较高,对促进患者恢复具有积极影响。但本文研究仍存在不足之处,如样本量小、研究对象单一、病例来源受地域限制,故在今后研究中需增加样本量、纳入多中心研究对象并扩大病例来源范围,以证实本文研究的准确性。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

#### 参考文献

- [1] Piraino T. Noninvasive Respiratory Support in Acute Hypoxemic Respiratory Failure [J]. *Respir Care*, 2019,64(6):638-646.
- [2] Niedermeyer S, Murn M, Choi PJ. Respiratory Failure in Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. *Chest*, 2019,155(2):401-408.
- [3] Azoulay E, Mokart D, Kouatchet A, et al. Acute respiratory failure in immunocompromised adults[J]. *Lancet Respir Med*, 2019,7(2):173-186.
- [4] 徐琳琳,周瑞清. 罗氟司特片联合沙美特罗替卡松吸入气雾剂治疗中/重度慢性阻塞性肺疾病患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021,37(11):1318-1321.
- [5] 陈琳,杨磊,杨阳,等. COPD 患者使用 NAVA 或 ASV 通气模式的对比研究[J]. *中国地方病防治杂志*, 2017,32(5):557-558.
- [6] Singh TD, Wijedicks EFM. Neuromuscular Respiratory Failure[J]. *Neurol Clin*, 2021,39(2):333-353.
- [7] Rochweg B, Granton D, Wang DX, et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2019,45(5):563-572.
- [8] 贺新伟,吴国丽. 沙美特罗替卡松气雾剂联合辛伐他汀治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病患者的临床效果[J]. *海南医学*, 2021,32(12):1523-1526.
- [9] 曹玉海. 沙美特罗替卡松气雾剂治疗轻、中度慢性阻塞性肺疾病稳定期疗效分析[J]. *中国基层医药*, 2019,26(21):2565-2568.
- [10] 李研,佟飞,米香. 沙美特罗替卡松气雾剂联合异丙托溴铵对 ACOS 患者血清 hs-CRP 及血 EOS 的影响[J]. *临床肺科杂志*, 2018,23(1):83-86.
- [11] 黄菲菲,秦继山. 高龄慢性肺源性心脏病并发 II 型呼吸衰竭患者 ASV 模式治疗的应用价值[J]. *检验医学与临床*, 2020,17(24):3604-3607.
- [12] 代涛,张秀春,孙颖,等. 适应性支持通气对急诊老年呼吸衰竭患者呼吸力学指标的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018,38(2):386-388.
- [13] Kacmarek RM. Noninvasive Respiratory Support for Postextubation Respiratory Failure[J]. *Respir Care*, 2019,64(6):658-678.
- [14] 张伟,何正琼,吴希. 老年 COPD 合并呼吸衰竭患者血清 hs-CRP、GGT、CysC 水平与病情急性发作的相关性分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2021,28(1):81-84,97.
- [15] 黄红铭,陈旭,陈良春. PCT、CRP 及 6 h 乳酸清除率对 AECOPD 患者合并呼吸衰竭的诊断及预后评估分析[J]. *中国实验诊断学*, 2021,25(1):13-16.
- [16] 刘振来. 喜炎平联合高流量湿化氧吸入对急性呼吸衰竭患者炎症介质和肺功能的影响[J]. *中国药物与临床*, 2021,21(2):223-227.
- [17] 王小丽,钱军. ASV 对急诊老年呼吸衰竭患者呼吸力学及血清 CRP、PCT、AAG 水平的影响[J]. *现代医学与健康研究(电子版)*, 2020,4(21):39-41.
- [18] 孙彩玲,张华钊,孙淑红. 血清 NT-proBNP、D-二聚体、ST2 水平与 COPD 合并呼吸衰竭患者预后的相关性分析[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020,12(2):229-233.

(收稿日期:2022-03-21)