

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.20.033

利肺片药理作用、临床应用及质量标准研究进展*

肖琦¹, 赵培静², 朱泽兵^{1△}, 黄小兰¹, 张德伟¹, 郭娅¹, 黎昌权¹, 木林¹, 肖跃华¹

(1. 重庆市万州食品药品检验所·三峡库区道地药材开发利用重庆市重点实验室, 重庆 404000; 2. 广东省华微检测股份有限公司, 广东 广州 510000)

摘要:目的 为利肺片的进一步研究和使用提供参考。方法 查阅文献,从临床应用、药理作用及质量标准3方面总结利肺片的研究进展。结果 药理作用,利肺片对慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肺炎、支气管哮喘均有一定改善作用,且能镇咳祛痰;临床应用,利肺片对肺结核、慢性支气管炎、COPD、支气管哮喘有良好的临床疗效;质量标准,其收载的质量标准不完善,对其成分及含量研究主要集中在五味子等单味药材,对甘草酸、腺苷、齐墩果酸测定和指纹图谱研究的报道各仅有1篇,对其他药材含量测定特别是同时测定多成分(如白及、枇杷叶、甘草等)含量的较少。结论 对利肺片药理作用和质量标准控制的研究尚不全面,需进一步加强。

关键词:利肺片;药理作用;临床应用;质量标准

中图分类号:R974;R287

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)20-0128-04

Research Progress of Pharmacological Effect, Clinical Application and Quality Standard of Lifei Tablets

XIAO Qi¹, ZHAO Peijing², ZHU Zebing¹, HUANG Xiaolan¹, ZHANG Dewei¹, GUO Ya¹, LI Changquan¹, MU Lin¹, XIAO Yuehua¹

(1. Wanzhou Institute for Food and Drug Control · Key Laboratory of Development and Utilization of Genuine Medicinal Materials in Three Gorges Reservoir Area, Chongqing, China 404000; 2. Guangdong Huawei Testing Co., Ltd., Guangzhou, Guangdong, China 510000)

Abstract: Objective To provide a reference for further study and use of Lifei Tablets. **Methods** The research progress of Lifei Tablets was summarized from the aspects of clinical application, pharmacological effect and quality standard by reviewing relevant literature. **Results** In terms of pharmacological effect, Lifei Tablets can improve chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pneumonia, bronchial asthma, and relieve cough and expectorant. In terms of clinical application, Lifei Tablets have good clinical efficacy in the treatment of pulmonary tuberculosis, chronic bronchitis, COPD and bronchial asthma. In terms of quality standard, the quality standard of Lifei Tablets is not perfect, the research on their components and contents is mainly focused on single medicinal materials such as Schisandrae Chinensis Fructus, with only one report on the determination of glycyrrhizic acid, adenosine, oleanolic acid respectively and one study on the fingerprint, while the reports on the content determination of other medicinal materials, especially the simultaneous determination of the content of multiple components (such as Bletillae Rhizoma, Eriobotryae Folium, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, etc.) were few. **Conclusion** The research on the pharmacological effect and quality standard control of Lifei Tablets is not comprehensive, which needs to be further strengthened.

Key words: Lifei Tablets; pharmacological effect; clinical application; quality standard

*基金项目:重庆市药品科研项目[渝药监[2021]30号]。

第一作者:肖琦,男,硕士研究生,副主任药师,研究方向食品药品检测,(电子信箱)1600818606@qq.com。

△通信作者:朱泽兵,男,大学本科,主管中药师,研究方向食品药品检测,(电子信箱)420783630@qq.com。

Cosmetic Product (Kohl) of Pits Dates by Cyclic Voltammetry[J].
J Chem Pharm, 2017, 9(3): 319-323.

[30] DIBASE M, TARLETON SM. Hair, Nails, and Skin: Differentiating cutaneous manifestations of micronutrient deficiency[J].
Natr Clin Pract, 2019, 34(4): 490-503.

[31] HASSON S, AL-SHAQSI M, ALBUSAIDI J, et al. Influence of different cultivars of *Phoenix dactylifera* L-date fruits on blood clotting and wound healing[J]. Asian Pac J Trop Biomed, 2018, 7: 371-376.

[32] RAMBABU K, EDATHIC AA, NIRMALA GS, et al. Date - fruit syrup waste extract as a natural additive for soap production with enhanced antioxidant and antibacterial activity[J]. Environ Technol Innov, 2020, 20: 101153.

[33] BENTRAD N, RABÉA GT. Evaluation of the level of biomol-

ecules isolated from date palm seeds (*Phoenix dactylifera* L) and *in vitro* Antioxidant property[J]. Biomedicine (Taipei), 2020, 10(2): 23-29.

[34] BULUSHI KA, ATTARD TM, NORTH M, et al. Optimisation and economic evaluation of the supercritical carbon dioxide extraction of waxes from waste date palm (*Phoenix dactylifera*) leaves[J]. Journal of Cleaner Production, 2018, 186(10): 988-996.

[35] BENMEZIANE - DERRADJI F. Nutritional value, phytochemical composition, and biological activities of Middle Eastern and North African date fruit: an overview[J]. Euro-Mediterranean Journal for Environmental Integration, 2019, 4(1): 39.

(收稿日期:2022-01-24;修回日期:2022-03-20)

利肺片由五味子、白及、枇杷叶、甘草、蛤蚧、牡蛎、百部、百合、冬虫夏草等9味药组方,具有驱癆补肺,镇咳祛痰功效,用于肺癆咳嗽、咯痰咯血、气虚哮喘、慢性气管炎等的治疗,收载于《卫生部药品标准·中药成方制剂》第十一册(WS₃-B-2152-96)、第八册(WS₃-B-1547-93),以及国家药品监督管理局《国家药品标准(试行)》[WS-10193(ZD-0193)-2002]。该药有补肺益肾、化痰止咳平喘之功效^[1-3],用于呼吸科疾病的治疗前景较好。为此,本研究中通过查阅文献,从药理作用、临床应用及质量标准3个方面对利肺片的研究进展进行了总结,为进一步研究和使用的利肺片提供参考。

1 药理作用

1.1 改善慢性阻塞性肺疾病(COPD)

陈霞等^[4]采用烟熏、气管内滴注脂多糖复制COPD大鼠模型,结果表明,利肺片可能通过抗炎、抗氧化、下调肺组织中基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平发挥对模型大鼠COPD的改善作用。

1.2 改善肺炎

张馨月等^[5]的研究结果表明,利肺片可有效减轻放射性肺炎模型小鼠肺部炎性反应及局部氧化应激反应,缓解肺纤维化。

1.3 改善支气管哮喘

魏恩奎等^[6]的研究结果显示,在常规治疗基础上加用利肺片治疗稳定期支气管哮喘可进一步缓解病情,安全性高。马月珍等^[7]的研究表明,利肺片能显著降低慢性支气管炎模型大鼠血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,并下调肺组织核因子- κ B(NF- κ B)的表达水平。

1.4 镇咳祛痰

孟玲洁等^[8]采用小鼠氨水引咳法、酚红排泄法及豚鼠组胺和乙酰胆碱混合液喷雾引喘法的研究结果表明,利肺片能抑制小鼠咳嗽和稀释痰液,还能对抗乙酰胆碱-组胺等引起的支气管收缩,具有镇咳、祛痰和平喘作用。

2 临床应用

2.1 治疗肺结核

周毅^[9]发现,利肺片辅助治疗肺结核并空洞可促进空洞闭合。刘琳等^[10]发现,CT引导经皮肺穿刺注药及全身化学药物治疗(简称化疗)联合利肺片治疗耐多药空洞型肺结核的疗效优于单纯全身化疗,且操作安全,不良反应少。杨一^[11]的研究结果表明,利肺片可辅助用于肺结核化疗。胡群英^[12]探讨了利肺片联合帕司烟肼、利福喷丁治疗难治性肺结核有效、安全。尹良胜等^[13]发现,利肺片联合穴位注射及敷贴的冬病夏治方法治疗耐多药肺结核,可改善患者的临床症状,提高痰菌阴转率,升高患者T淋巴细胞CD₄⁺水平及CD₄⁺/CD₈⁺,提高机体细胞免疫功能。苏锦瑞等^[14]关于利肺片联合抗结

核药物治疗糖尿病合并肺结核患者的研究结果表明,利肺片能提高机体免疫功能,同时具有抗结核功效,可促进病灶吸收、临床症状改善、痰菌阴转。梅早仙等^[15]的研究结果表明,利肺片可缓解肺结核合并糖尿病患者乏力、咳嗽咳痰、咯血等临床症状,促进病变吸收,有效率高于仅使用联合抗结核化疗方案。李显辉等^[16]的研究结果表明,利肺片联合化疗治疗肺结核合并糖尿病疗效良好。陈雪林等^[17]的研究结果表明,利肺片能较早改善老年肺结核患者的临床症状,促进早期痰菌阴转,促进后期病灶吸收、空洞闭合。

2.2 治疗慢性支气管炎

王红红^[18]的研究结果表明,利肺片治疗慢性支气管炎疗效良好。刘笑柳^[19]发现,百令胶囊联合利肺片治疗慢性支气管炎后,患者临床症状改善快,效果显著。原全利等^[20]发现,利肺片联合丙酸倍氯米松吸入气雾剂治疗慢性支气管炎急性发作疗效确切,能改善患者的临床症状和肺功能,减轻肺部炎性反应。崔省珍^[21]采用利肺片治疗慢性支气管炎患者200例,并与养阴清肺丸作对照,未见利肺片对心、肝、肾、血等有不良反应。张惠勇等^[22]的研究结果表明,利肺片治疗慢性支气管炎(肺肾两虚型)能有效改善慢性支气管炎患者的临床症状、肺功能及免疫功能,并提高其生活质量。唐冬梅等^[23]发现,利肺片配合冬病夏治哮喘膏可减轻慢性支气管炎患者的临床症状,可能的作用机制为提高气道黏膜的保护作用,促进病灶吸收,增强机体免疫功能,减轻气道局部炎性反应。

2.3 治疗 COPD

张艳等^[24]发现,利肺片和人参健脾丸治疗COPD稳定期患者的临床疗效显著,并能改善患者预后及生活质量。裴素莉等^[25]发现,利肺片辅助治疗老年COPD急性发作(AECOPD),可协助改善患者的肺功能,并在一定程度上抑制气道炎性反应。陆强峰^[26]的研究结果表明,利肺片联合西医常规疗法治疗稳定期COPD(肺肾两虚证)可明显改善患者临床症状,减轻呼吸困难程度,提高生活质量。辛大永^[27]发现利肺片治疗稳定期COPD的临床疗效显著。张秀爱等^[28]采用注射用阿莫西林钠舒巴坦钠联合利肺片治疗与护理80例肺心病患者,疗效良好。

2.4 治疗支气管哮喘

孙航成等^[29]的研究结果表明,利肺片治疗支气管哮喘(肺肾两虚证)疗效显著。张丽等^[30]的研究结果表明,利肺片联合异丙托溴铵气雾剂治疗支气管哮喘慢性持续期能改善患者的肺功能,调节血清白细胞介素17(IL-17)及白三烯B₄(LTB₄)水平,降低中性粒细胞(PMN)计数,安全性较好。陈珊等^[31]的研究结果表明,

参苓白术颗粒联合利肺片治疗儿童支气管哮喘缓解期临床疗效好。

3 质量标准

利肺片现行标准中含量测定较少,其3条国家标准中,卫生部的2条标准中均无含量测定项,国家药监局标准中对制剂中五味子、白及、枇杷叶、百部、甘草采用薄层色谱法进行了鉴定,并对五味子醇甲进行了含量测定。

张永萍等^[32]建立了筛查利肺片中南五味子代替五味子的高效液相色谱(HPLC)法,色谱柱为依利特C₁₈柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm),流动相为甲醇-0.1%甲酸(梯度洗脱),流速为1.0 mL/min,检测波长为250 nm,柱温为30℃,通过计算五味子酯甲/五味子醇甲峰面积比值来判断具体药材,确保准确投料。

韩桂茹等^[33]制订了利肺片的质量标准,对五味子、白及、枇杷叶、百部、甘草进行了薄层鉴别;采用HPLC法测定其中五味子醇甲的含量,色谱柱为C₁₈柱;流动相为甲醇-水(65:35, V/V),检测波长为250 nm,柱温为室温,流速为1.0 mL/min。

乔艳玲等^[34]采用HPLC法测定利肺片中五味子醇甲含量,色谱柱为Kromasil-C₁₈柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm),流动相为乙腈-0.5%磷酸溶液(45:55, V/V, pH 2.1~2.3),检测波长为250 nm,柱温为30℃,流速为0.8 mL/min。

田军等^[35]采用HPLC法测定利肺片中五味子甲素含量,色谱柱为C₁₈柱(200 mm × 4.6 mm, 5 μm),流动相为甲醇-水(77:23, V/V),检测波长为313 nm,流速为1.0 mL/min。

杨立志等^[36]建立了测定利肺片中五味子醇甲、五味子甲素、五味子乙素含量的HPLC法,色谱柱为Agilent Extend-C₁₈柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm),流动相为乙腈-水(梯度洗脱),检测波长为220 nm,流速为1.0 mL/min。

刘源^[37]建立了测定利肺片中甘草酸含量的HPLC法,色谱柱为Shimadzu C₁₈柱(150 mm × 6 mm, 5 μm),流动相为甲醇-0.2%乙酸铵溶液-冰乙酸(60:40:1, V/V/V),检测波长为250 nm,柱温为30℃,流速为1.0 mL/min。

胡东梅等^[38]建立了测定利肺片中五味子醇甲和五味子甲素的HPLC法。色谱柱为Acclaim™ 120 C₁₈柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm),流动相为甲醇-水(梯度洗脱),检测波长为254 nm。

唐秋竹等^[39]建立了利肺片中五味子醇甲含量的HPLC法,色谱柱为Agilent C₁₈柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm),流动相为甲醇-水(60:40, V/V),检测波长为250 nm,流速为0.8 mL/min,柱温为35℃。

孙楠等^[40]建立了测定利肺片中五味子醇甲含量的HPLC法,色谱柱为Ultimate XB-C₁₈柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm),流动相为甲醇-水(13:7, V/V),检测波长为250 nm,流速为1.0 mL/min。

宋霞等^[41]建立了由12个共有峰组成的利肺片HPLC指纹图谱,鉴定了其中的6个共有峰,并以HPLC-MS/MS法进行确认。

唐静雯^[42]建立测定利肺片中腺苷含量的HPLC法,色谱柱为Waters Spherisorb C₁₈柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm),流动相为甲醇-0.05 mol/L磷酸二氢钾(11:89, V/V),检测波长为260 nm。

张火旺等^[43]建立了测定利肺片中齐墩果酸含量的HPLC法,色谱柱为Agilent Eclipse XDB-C₁₈柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm),流动相为乙腈-甲醇-0.5%醋酸铵溶液(67:12:21, V/V/V),检测波长为210 nm,流速为1.0 mL/min。

4 结语

利肺片组方中,冬虫夏草补肺益肾、止咳化痰,用于治疗肺虚久咳、肾虚嗽,病后体虚自汗等;蛤蚧补肺气、助肾阳、定喘咳、益精血,与冬虫夏草配伍,共奏补肺益肾、纳气平喘之功。百合能滋肺阴、润肺燥;枇杷叶性偏寒,具有收敛肺气、清热化痰止咳作用,主治肺虚咳嗽;牡蛎为重镇之品,可平肝阳安神,软坚散结;五味子味酸,能上敛肺气,下收肾气,与主药相合加强敛气降气止咳喘之功,白及亦有收敛之性。甘草补肺益气,润肺止咳,调和诸药。

利肺片作为抗结核及补肺的中成药,其收载的质量标准不完善,对其成分及含量研究主要集中在五味子等单味药材,对甘草酸、腺苷、齐墩果酸测定和指纹图谱研究的报道各仅有1篇,对其他药材含量测定特别是同时多成分(如白及、枇杷叶、甘草等)含量测定的较少^[44-46],不能较好地控制其质量,也不利于对其药理作用的研究。目前,对利肺片临床应用的研究较多,但对其药理作用及其作用机制的研究较少;方中含有8味中药,鉴于中药成方复杂,其药理作用可能是多种药材的协调或加和作用,有必要加强对其药理作用及其质量标准的研究,以期为临床使用提供参考。

参考文献

- [1] 尹 婷,张晓梅,肖培新. 利肺片临床应用研究[J]. 中华中医药杂志,2015,30(3):938-940.
- [2] 高 琳,任慧利,杨 楨. 浅析抗癆补肺专药利肺片组方机制[J]. 中华中医药杂志,2015,30(3):941-942.
- [3] 许有慧,牛晓亚. 利肺片治疗支气管哮喘慢性持续期49例[J]. 中医杂志,2011,52(24):2135-2136.
- [4] 陈 霞,刘 丹,段娟娟,等. 利肺片对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠的影响[J]. 中成药,2020,42(2):504-507.

- [5] 张馨月,付世东. 利肺片对放射性肺炎小鼠肺部炎症因子及氧化应激指标的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2018,27(30):3336-3339.
- [6] 魏恩焱,张文斌,李世川,等. 利肺片治疗稳定期支气管哮喘的临床疗效及对血清基质金属蛋白酶-9表达的影响[J]. 世界中医药,2018,13(5):1172-1175.
- [7] 马月珍,吴刚. 利肺片对慢性支气管炎大鼠血清TNF- α 及肺组织NF- κ B的影响[J]. 滨州医学院学报,2014,37(3):202-204.
- [8] 孟玲洁,孟玲菊. 利肺片镇咳、平喘及祛痰作用的实验研究[J]. 中国社区医师(医学专业),2013,15(9):6.
- [9] 周毅. 中成药辅助治疗肺结核并空洞疗效观察[J]. 当代医学,2020,26(1):88-90.
- [10] 刘琳,王涛,王仲元,等. 经皮肺穿刺注药结合利肺片治疗耐药药空洞型肺结核疗效分析[J]. 世界中医药,2013,8(3):297-299.
- [11] 杨一. 利肺片联合化疗治疗肺结核疗效分析[J]. 医学信息,2012,25(10):92.
- [12] 胡群英. 利肺片联合力克肺疾与利福喷汀治疗难治性肺结核[J]. 西藏医药杂志,2012,33(2):7-9.
- [13] 尹良胜,魏强,陈凌燕,等. 利肺片联合穴位用药冬病夏治法治疗耐药药肺结核的临床研究[J]. 中华中医药杂志,2015,30(8):3033-3034.
- [14] 苏锦瑞,梅早仙,李丽. 利肺片配合抗结核药物治疗糖尿病合并肺结核46例[J]. 天津中医药,2008,25(4):321.
- [15] 梅早仙,白大鹏,李丽. 利肺片配合化疗治疗肺结核合并糖尿病疗效研究[J]. 北京中医药大学学报(中医临床版),2012,19(2):45-47.
- [16] 李显辉,韩中波. 利肺片联合化疗治疗肺结核合并糖尿病128例分析[J]. 糖尿病新世界,2016,19(16):24-25.
- [17] 陈雪林,石芸,马亮亮,等. 利肺片联合化疗治疗老年初治肺结核疗效观察[J]. 中华中医药杂志,2015,30(8):3037-3039.
- [18] 王红红. 利肺片治疗慢性支气管炎的效果观察[J]. 健康大视野,2020(13):236-237.
- [19] 刘笑柳. 百令胶囊联合利肺片治疗慢性支气管炎患者的临床研究[J]. 中国社区医师,2020,36(23):97-98.
- [20] 原全利,高桂梅,闫娇娇,等. 利肺片联合丙酸倍氯米松治疗慢性支气管炎急性发作的临床研究[J]. 现代药物与临床,2021,36(11):2304-2308.
- [21] 崔省珍. 利肺片治疗慢性支气管炎200例[J]. 中国中医药信息杂志,2005,12(8):54-55.
- [22] 张惠勇,吴定中,鹿振辉,等. 利肺片治疗肺肾两虚型慢性支气管炎临床研究[J]. 上海中医药杂志,2006,40(2):12-14.
- [23] 唐冬梅,张赛,王昊,等. 利肺片配合冬病夏治哮喘膏治疗肺肾两虚型慢性支气管炎的临床观察[J]. 中华中医药杂志,2015,30(8):2762-2764.
- [24] 张艳,王涓涓,邵岩. 利肺片联合人参健脾丸治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床观察[J]. 特别健康,2017(14):95.
- [25] 裴素莉,何淑娟. 利肺片辅助治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性发作患者效果观察[J]. 实用老年医学,2012,26(1):85-87.
- [26] 陆强峰. 利肺片联合西医常规疗法治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病的临床观察[J]. 医药前沿,2012,2(35):66-67.
- [27] 辛大永. 利肺片治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床观察[J]. 中华中医药杂志,2015,30(8):3043-3044.
- [28] 张秀爱,袁瑞林. 肺源性心脏病治疗与护理[J]. 中华临床医学研究杂志,2003,9(20):12988-12989.
- [29] 孙航成,谌晓莉,朱启勇,等. 利肺片治疗支气管哮喘(肺肾两虚证)30例临床观察[J]. 长春中医药大学学报,2012,28(2):313-314.
- [30] 张丽,范忠杰,孔媛媛,等. 利肺片联合异丙托溴铵治疗支气管哮喘慢性持续期的临床研究[J]. 现代药物与临床,2018,33(10):2567-2570.
- [31] 陈珊,郑丽霞. 参苓白术颗粒联合利肺片治疗儿童支气管哮喘缓解期45例临床观察[J]. 中医儿科杂志,2018,14(3):37-40.
- [32] 张永萍,李永鹏. 高效液相色谱法筛查利肺片中南五味子代替五味子[J]. 中国药业,2020,29(11):62-65.
- [33] 韩桂茹,徐初柳,胡孟魁. 利肺片质量标准研究[J]. 中国现代应用药学,2004,21(3):209-211.
- [34] 乔艳玲,卢海霞,陈天炎. HPLC法测定利肺片中五味子醇甲[J]. 中草药,2007,38(11):1668-1669.
- [35] 田军,贺飞,李刘辉,等. 高效液相色谱法测定利肺片中五味子甲素的含量[J]. 时珍国医国药,2006,17(12):2492-2493.
- [36] 杨立志,姜雪敏. 高效液相色谱法测定利肺片中五味子醇甲、五味子甲素及五味子乙素含量[J]. 中国药业,2017,26(2):38-40.
- [37] 刘源. 高效液相色谱法测定利肺片中甘草酸含量[J]. 中国药业,2012,21(1):27-28.
- [38] 胡东梅,张瑞. 利肺片中五味子醇甲和五味子甲素含量测定方法研究[J]. 北方药学,2016,13(2):20-21.
- [39] 唐秋竹,沈丽娟,曹小平. 高效液相色谱法测定利肺片中五味子醇甲的含量[J]. 中国药业,2004,13(11):42.
- [40] 孙楠,曲香仁,王侠. HPLC测定利肺片中五味子醇甲的含量[J]. 人参研究,2013,25(1):34-37.
- [41] 宋霞,林鹏程,刘亚蓉,等. 利肺片HPLC指纹图谱研究[J]. 中药材,2017,40(11):2620-2624.
- [42] 唐静雯. HPLC测定利肺片中腺苷的含量[J]. 广东药学,2005,15(2):30-32.
- [43] 张火旺,邓淑芳,徐华健. HPLC法测定利肺片中齐墩果酸的含量[J]. 今日药学,2018,28(5):314-315.
- [44] 杨深应,陶明宝,董全玉,等. 白及颗粒质量标准研究[J]. 中国药业,2021,30(19):80-83.
- [45] 辜俊鑫,辜瑜,张学霞,等. 高效液相色谱法测定枇杷叶膏中绿原酸含量[J]. 中国药业,2019,28(5):43-45.
- [46] 田涛,余敏灵. 以橙皮苷为对照品的内加法测定甘草中甘草苷和甘草酸含量[J]. 中国药业,2021,30(13):67-71.

(收稿日期:2022-02-25;修回日期:2022-04-27)