

· 临床医学 ·

甲状腺细针穿刺细胞学检查联合 BRAF^{V600E} 基因检测在 TI-RADS 5 微小结节术前诊断中的应用

周锋盛¹, 张雨¹, 丁炎¹, 朱晓巍², 秦安³, 邹健⁴, 常艳华⁵, 吴鹏西^{1*}

¹南京医科大学附属无锡人民医院超声科, ²内分泌科, ³甲乳外科, ⁴中心实验室, ⁵病理科, 江苏 无锡 214023

[摘要] 目的: 评估甲状腺结节细针穿刺(fine-needle aspiration, FNA)细胞学检查联合 BRAF^{V600E} 基因检测对直径≤5 mm、美国放射学会甲状腺超声影像数据报告系统(TI-RADS)评分为5的甲状腺微小结节良恶性的术前诊断价值及意义。方法: 回顾性分析75例患者的96枚直径≤5 mm、TI-RADS 5的甲状腺微小结节术前FNA细胞学检查和 BRAF^{V600E} 基因检测结果, 以手术病理为金标准, 分析FNA细胞学检查、BRAF^{V600E} 基因突变检测以及两者联合对甲状腺微小结节良恶性的诊断价值。结果: FNA细胞学检查联合 BRAF^{V600E} 基因突变检测的敏感性、准确性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为95.0%、93.8%、91.7%、95.0%、91.7%, 受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积为0.933。联合检测的敏感性、准确性和ROC曲线下面积均高于单一的FNA细胞学检查及 BRAF^{V600E} 基因突变检测, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: FNA细胞学检查联合 BRAF^{V600E} 基因突变检测可以提高直径≤5 mm且评分为TI-RADS 5的甲状腺微小结节的术前诊断效能, 减少漏诊的发生。同时对于直径≤5 mm的特殊位置以及多灶性的甲状腺微小结节, 可以在提高穿刺准确性的基础上, 帮助患者确定最佳的手术方案。

[关键词] 甲状腺结节细针穿刺活检; BRAF^{V600E} 基因; TI-RADS; 甲状腺癌

[中图分类号] R736.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2021)08-1227-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20210819

甲状腺癌是常见的内分泌系统恶性肿瘤之一, 其发病率呈逐年增长的趋势。其中最常见的病理类型是甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)^[1]。超声引导下甲状腺结节细针穿刺(fine-needle aspiration, FNA)细胞学检查是术前诊断甲状腺结节良恶性最可靠和最有效的方法, 对于甲状腺结节的术前诊断有一定价值^[2]。但也有研究报道^[3], 对于直径≤5 mm的甲状腺结节, 由于FNA穿刺样本的质量不佳, 给细胞学诊断带来了一定困难。因此临床上对于直径≤5 mm高度可疑结节的处理多采取保守治疗。但对于一些位于特殊部位或甲状腺内多灶性的结节而言, 极易发生外侵犯和淋巴结转移^[4-5], 因此盲目保守治疗会错过治愈疾病的最佳时机, 也会影响手术方案的制定。而PTC的侵袭性与多基因突变相关, 其中 BRAF^{V600E} 基因突变最常见^[6]。有研究报道FNA细胞学检查联合 BRAF^{V600E} 基因突变可以明显提高对甲状腺结节良恶性诊断的准确性。因

[基金项目] 无锡市科技局指令性项目(N20192049)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wupx@wuxiph.com

此本研究旨在对美国放射学会(American College of Radiology, ACR)^[7]甲状腺超声影像数据报告系统(TI-RADS)中评分为5的甲状腺微小结节进行FNA及 BRAF^{V600E} 基因检测, 评估其对直径≤5 mm的良性微小甲状腺结节的术前诊断价值及意义。

1 对象和方法

1.1 对象

2018年7月—2019年12月在南京医科大学附属无锡人民医院行甲状腺切除术, 并且术前在超声引导下对直径≤5 mm的微小甲状腺结节行FNA的患者75例, 共96枚结节。其中, 女48例, 男27例, 年龄(48±12)岁(24~71岁)。纳入研究的标准为: ①根据ACR TI-RADS分类标准, 术前行常规超声检查, 甲状腺结节评分为TI-RADS 5; ②甲状腺结节的最大直径≤5 mm; ③甲状腺引流区域存在明显异常的淋巴结; ④无FNA手术禁忌证。本研究经医院伦理委员会批准, 所有患者知情同意。

仪器采用飞利浦IU-22和GE LOGIQ E8超声诊

断仪,高频线阵探头,探头频率分为5~12 MHz、3~12 MHz。穿刺针采用BD医疗器械有限公司生产的23 G、0.6×32.0 mm针头;意大利GALLINI公司生产的23 G活检针;KDL集团生产的25 G无菌牙科注射针。BRAF^{V600E}基因检测试剂采用厦门艾德生物医药科技有限公司的人类BRAF基因V600E突变荧光PCR检测试剂盒。

1.2 方法

1.2.1 超声检查

患者取仰卧位,颈部垫高,使头稍向后仰,充分暴露颈部。由甲状腺结节超声诊断5年以上高年资医师对其进行检查,扫查甲状腺左右叶、峡部及颈部淋巴结。严格根据ACR TI-RADS指南中的分类标准(结节的成分、内部回声、纵横比、边缘、钙化的有无及类型),对直径≤5 mm甲状腺微小结节进行评分和TI-RADS分类。其中直径≤5 mm并且评分≥7分(TI-RADS 5)的甲状腺结节纳入本研究。

1.2.2 FNA

所有患者在行FNA前,完善凝血功能检查并签署知情同意书。医生坐于患者头侧,患者取仰卧位,颈部稍垫高,使头稍向后仰,充分暴露颈部。本研究中所有结节的穿刺均由10年以上超声引导下徒手穿刺经验的高年资医生完成。穿刺前首先对甲状腺结节进行常规超声扫查,选取合适的进针路径和角度。然后常规消毒、铺巾,探头套无菌护套,一手持探头,一手持连接注射器的细针,使用平面内穿刺的方法,小角度进针,沿预设路线进针至结节内,穿刺过程中穿刺针贯穿结节,保持针芯内零压或负压的状态,对结节进行多点位的多次抽吸和提插,每个结节至少进行3次细针穿刺操作,当穿刺针尖清晰到达结节内部时,由助手进行规范存图留证。取材结束后快速拔针,将穿刺物用5 mL针筒喷于载玻片上,之后迅速均匀涂片,放于无水乙醇中固定送检细胞学检查。FNA细胞病理诊断结果参照甲状腺细胞病理学Bethesda分类法(the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology, TBSRTC)^[8]: I级为细胞成分不足或无法明确诊断;II级为良性病变;III级为滤泡性病变或意义不明确的细胞异型性;IV级为滤泡性肿瘤或可疑滤泡性肿瘤;V级为可疑甲状腺癌;VI级为甲状腺癌。将≥VI级视为细胞学阳性,I级和III级视为细胞学无法诊断,II级视为细胞学阴性。

1.2.3 BRAF^{V600E}基因检测

标本来源于FNA,检测试剂盒由厦门艾德生物

医药科技有限公司生产,严格按照说明书进行检测。取患者每次FNA后的冲洗液,其中的DNA信息利用DNA提取试剂盒进行获取,然后通过荧光定量PCR法得到突变信号或内控信号的C_T值,最后根据C_T值的大小来判断甲状腺结节是否发生了基因突变。若得到的C_T值≥28,则判定为阴性,若得到的C_T值<28,则判定为阳性。

1.2.4 FNA联合BRAF^{V600E}基因检测

FNA联合BRAF^{V600E}基因突变检测中细胞学或基因检测其一阳性则视为阳性结果。

1.3 统计学方法

采用SPSS 23.0软件进行统计学分析,组间计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,并采用 t 检验;组间计数资料的比较采用配对 χ^2 检验,并分别计算FNA细胞学检查、BRAF^{V600E}基因突变检测以及FNA细胞学检查联合BRAF^{V600E}基因突变检测判断直径≤5 mm并且评分为TI-RADS 5的甲状腺微小结节性质的敏感性、准确性、特异性、阳性预测值、阴性预测值。以术后病理结果为金标准,灵敏度为纵坐标,1-特异度为横坐标,构建受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,ROC曲线分析采用非参数Mann-Whitney统计,并计算曲线下面积(area under curve, AUC)。P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

本组96枚结节术前全部进行了FNA细胞学检查和BRAF^{V600E}基因突变检测,并且取得术后病理结果。本组96枚结节中良性结节36枚(结节性甲状腺肿20枚,甲状腺腺瘤11枚,桥本氏甲状腺炎5枚);恶性结节60枚,均为甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC)。96枚结节中,FNA细胞学检查阳性结节共计30枚,最终得到病理证实为恶性的结节27枚(27/30);FNA细胞学检查阴性结节共计43枚,最终得到病理证实为恶性的结节19枚(19/43);FNA细胞学检查无法确定良恶性结节共计23枚,最终得到病理证实为恶性的结节14枚(14/23)。BRAF^{V600E}基因突变检测阳性结节40枚,最终病理证实为恶性的结节40枚(40/40);BRAF^{V600E}基因突变检测阴性结节56枚,最终病理证实为恶性的结节20枚(20/56)。FNA联合BRAF^{V600E}基因突变检测诊断阳性结节60枚,最终病理证实为恶性的结节57枚(57/60);FNA联合BRAF^{V600E}基因突变检测阴性结节36枚,最终病理证实为恶性的结节3枚(3/36)(表1)。

表1 甲状腺内直径≤5 mm 并且评分为 TI-RADS 5 的甲状腺微小结节 FNA 细胞学检查、BRAF^{V600E} 基因检测与临床病理结果对照 (n)

FNA 细胞学检查	病理诊断阳性(n=60)		病理诊断阴性(n=36)	
	BRAF ^{V600E} 测阳性	BRAF ^{V600E} 测阴性	BRAF ^{V600E} 测阳性	BRAF ^{V600E} 测阴性
	阳性	10	17	0
阴性	16	3	0	24
无法确定	14	0	0	9

除无法诊断结节外, FNA 细胞学检查判断直径 ≤5 mm 并且评分为 TI-RADS 5 的甲状腺微小结节性质的敏感性、准确性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 58.6%、69.9%、88.9%、90.0%、55.8% (表 2), AUC 为 0.738。BRAF^{V600E} 基因突变检测判断直径 ≤5 mm 并且评分为 TI-RADS 5 的甲状腺微小结节性质的敏感性、准确性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 66.7%、79.2%、100.0%、100.0%、64.3%, ROC 曲线下面积为 0.833。FNA 细胞学检查联合 BRAF^{V600E} 基因突变检测判断直径 ≤5 mm 并且评分为 TI-RADS 5 的甲状腺微小结节性质的敏感性、准确性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 95.0%、93.8%、91.7%、95.0%、91.7%, AUC 为 0.933 (图 1)。运用 χ^2 检验, FNA 细胞学检查联合 BRAF^{V600E} 基因突变检测的敏感性、准确性和 AUC 均高于单独应用 FNA 细胞学检查或单独应用 BRAF^{V600E} 基因突变检测, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表2 FNA 细胞学检查、BRAF^{V600E} 基因突变检测及两者联合的诊断效能比较 (%)

诊断方法	敏感性	准确性	特异性	阳性预测值	阴性预测值
FNA	58.6	69.9	88.9	90.0	55.8
BRAF ^{V600E}	66.7	79.2	100.0	100.0	64.3
FNA+BRAF ^{V600E}	95.0	93.8	91.7	95.0	91.7

在 96 枚甲状腺微小结节中, 贴近甲状腺包膜的微小结节共计 19 枚, 其中恶性结节 15 枚, FNA 细胞学检查联合 BRAF^{V600E} 基因突变检测预测贴近甲状腺包膜微小结节良恶性的准确性为 89.5%; 位于甲状腺峡部的微小结节共计 12 枚, 其中恶性结节 11 枚, FNA 细胞学检查联合 BRAF^{V600E} 基因突变检测预测甲状腺峡部微小结节良恶性的准确性为 91.7%; 甲状腺内存在多灶性结节共计 38 枚, 其中恶性结节 29 枚, FNA 细胞学检查联合 BRAF^{V600E} 基因突变检测预

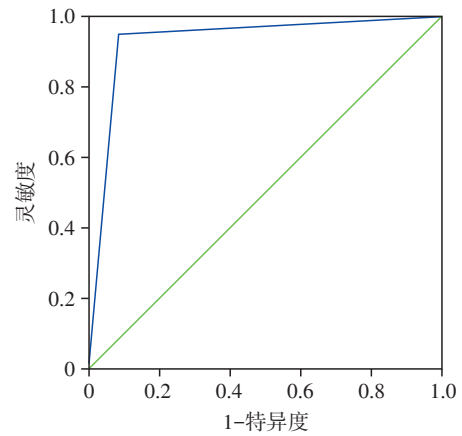


图1 FNA 联合 BRAF^{V600E} 基因突变检测判断直径 ≤5 mm 并且评分为 TI-RADS 5 的甲状腺微小结节的 ROC 曲线

测甲状腺多灶性微小结节良恶性的准确性为 76.3%。典型病例的超声检查情况见图 2~4。

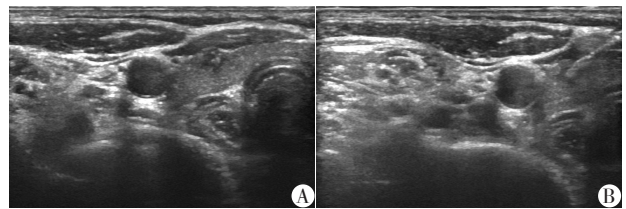


图2 甲状腺微小结节 FNA 病例 1
A: 甲状腺左叶的 1 枚低回声微小结节, 伴有局部的包膜隆起及微小钙化, 边缘不光整; B: 对甲状腺左叶可疑微小结节进行 FNA。FNA 细胞学检查无法确定, BRAF^{V600E} 基因检测结果阳性, 术后病理为 PTMC。

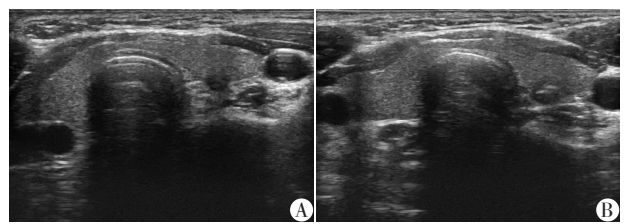
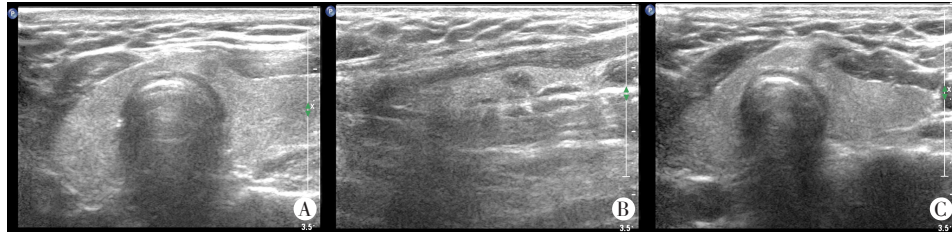


图3 甲状腺微小结节 FNA 病例 2
A: 甲状腺右叶 1 枚极低回声微小结节, 部分边缘模糊, 甲状腺后缘包膜连续性似中断, 同时伴同侧颈部淋巴结的回声不均匀; B: 对甲状腺右叶微小可疑结节进行 FNA, FNA 细胞学检查为阴性, BRAF^{V600E} 基因检测结果阳性, 术后病理为 PTMC。

图3 甲状腺微小结节 FNA 病例 2

3 讨论

目前术前明确诊断甲状腺结节良恶性最可靠的方法就是超声引导下的 FNA 细胞学检查, 但是目前大多数医者因为穿刺取材结果不满意、细胞量少或无法诊断等原因, 仅针对 5~10 mm 的结节进行 FNA, 对于 ≤5 mm 的甲状腺结节只进行临床随访。但这对于一些位于特殊位置的结节, 如位于甲状腺峡部或贴近甲状腺包膜的结节, 或者甲状腺内存在



A、B: 甲状腺峡部一枚低回声微小结节, 内部伴有微小钙化, 边缘不光整; C: 对甲状腺峡部微小可疑结节进行 FNA, FNA 细胞学检查无法确定, BRAF^{V600E} 基因检测结果阳性, 术后病理为 PTMC。

图4 甲状腺微小结节 FNA 病例3

多个大小不同的可疑结节, 在疾病早期就极有可能发生甲状腺外的侵犯和甲状腺淋巴引流区域的转移^[4-5], 患者预后差。因此对于这类高度怀疑恶性的结节, 即使直径 ≤ 5 mm, 临床也必须予以重视。

BRAF^{V600E} 基因是 PTC 最常见的基因突变类型, 也是 PTC 最具特征性的一个生物学标志。BRAF^{V600E} 基因是细胞质内的蛋白激酶成员之一, 可以协助细胞核进行有丝分裂信号的传递, 在促进细胞分裂和增殖中发挥重要作用, 并且与 RAS 蛋白结合后进一步发生氨基酸突变, 使得丝裂原活化蛋白激酶通路持续失控, 最后导致甲状腺细胞从良性到恶性的转化^[9]。研究证明 BRAF^{V600E} 基因突变检测有助于降低 FNA 细胞学检查不确定类型的诊断率, 从而提高甲状腺结节的术前诊断率^[10]。本研究中, 判断直径 ≤ 5 mm 并且评分为 TI-RADS 5 的甲状腺微小结节的性质, FNA 细胞学检查联合 BRAF^{V600E} 基因突变检测的敏感性、准确性以及 AUC 均高于单独应用 FNA 细胞学检查或单独应用 BRAF^{V600E} 基因突变检测, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 与既往研究结果相似^[11]。故可以认为, FNA 联合 BRAF^{V600E} 基因突变检测可以提高直径 ≤ 5 mm 且评分为 TI-RADS 5 的甲状腺微小结节的术前诊断效能, 减少漏诊的发生。并且可以在保证穿刺成功率的基础上, 大幅度提高穿刺准确性, 对于改善患者预后、术前明确诊断、确定手术方式意义重大。

本研究中, FNA 细胞学检查无法确定良恶性的甲状腺微小结节 23 枚, 其中 14 枚术后病理为 PTMC, BRAF^{V600E} 基因突变检测全部 (14/14) 为阳性。FNA 细胞学检查为阴性的甲状腺微小结节 43 枚, 其中 19 枚术后病理为 PTMC, BRAF^{V600E} 基因突变检测 16 (16/19) 枚阳性。说明对于部分 FNA 细胞学检查结果为阴性或者无法确定良恶性的甲状腺微小结节, 联合 BRAF^{V600E} 基因突变检测, 可以大大提高术前对甲状腺微小结节良恶性的诊断率。本研究中, BRAF^{V600E} 基因突变检测阴性结节 56 枚, 最终病理证

实为恶性结节 20 枚 (20/56)。分析其原因, 可能为 BRAF^{V600E} 基因突变在 PTC 中的特异度较高, 可达到 99%, 但灵敏度仍需提高^[12]。在这 20 枚恶性结节中, FNA 细胞学检查阳性结节为 17 (17/20) 枚, 阴性结节为 3 (3/20) 枚, FNA 穿刺准确性为 85%, 这样的结果也说明虽然结节直径过小, 但是穿刺准确性仍然较高, 与穿刺医师的经验和手法有关。其余 3 枚阴性结节, 分析其原因, 一方面有可能是 PTMC 癌灶过小, FNA 并未取得癌细胞; 另一方面也有可能是 FNA 取得的细胞量过少, 导致细胞学无法作出明确诊断。而这样假阴性的结果却与结节大小相关性较小, 在直径 > 5 mm 结节中仍然存在。将 FNA 细胞学检查和 BRAF^{V600E} 基因突变检测相结合来作为术前预测甲状腺微小结节良恶性的方法, 可以将两者优势互补, 极大程度降低两种检查方法的假阴性率, 提高诊断准确性。

此外, 对于一些特殊位置的甲状腺恶性结节, 如甲状腺峡部结节或者结节紧贴甲状腺包膜等, 即使结节直径较小但其侵袭性仍然很高, 这些结节极易突破甲状腺的被膜引起甲状腺外侵犯或引流区域淋巴结转移。因此, 对这些高度可疑结节进行早期确诊, 对于患者治疗方案和手术方式的选择有着重要影响。本研究也对此类结节进行了初步分析。本组病例中, 贴近甲状腺包膜位置的微小结节 19 枚, 其中术后病理为恶性结节 15 枚, FNA 细胞学检查联合 BRAF^{V600E} 基因突变检测的术前准确性为 89.5%; 位于甲状腺峡部微小结节 12 枚, 其中术后病理为恶性结节 11 枚, FNA 细胞学检查联合 BRAF^{V600E} 基因突变检测的术前准确性为 91.7%。以上结果可以说明, 术前对这类位于特殊位置并且直径 ≤ 5 mm 的具有高侵犯特征的甲状腺微小结节进行 FNA 细胞学检查联合 BRAF^{V600E} 基因突变检测十分必要, 术前穿刺结果的准确性较高, 可以帮助临床尽早明确结节性质, 对于改善患者预后或为患者早期微创手术争取了一定机会。同时本研究中, 38 枚微小结节为

甲状腺内的多发结节,其中25枚分别分布在甲状腺的不同侧叶。这25枚微小结节中,术后病理诊断恶性结节20(20/25)枚,其中FNA细胞学检查联合 BRAF^{V600E}基因突变检测提示阳性结节19(19/25)枚;而在术后病理确诊的20枚恶性结节中,12枚结节中直径>5 mm的可疑结节术后病理提示良性病变,而直径≤5 mm的微小结节术后病理提示恶性病变。这样的结果也说明在临床工作中需高度重视多灶性直径≤5 mm的甲状腺微小结节,尤其是伴有较大可疑结节的患者。一方面因为多灶性的甲状腺结节具有较高的侵袭性,影响患者的预后及手术方式的选择;另一方面只对大结节进行穿刺细胞学检查,对直径≤5 mm的高度可疑并侵袭性较高的结节只进行简单的临床随访和观察,大结节的良性结果可能会指导临床不做任何处理,从而使得侵袭性高的小结节成为后患。而如果大结节是恶性的,却没有明确小结节的性质,对于一部分想要保留甲状腺功能和美观而选择单侧叶切除的患者来说,只进行了大结节所在甲状腺单侧叶的手术切除,而盲目保留性质未定的微小结节侧叶,那么不仅会贻误患者治疗的最佳时机,同时也使再度手术成为必然。

综上所述,FNA细胞学检查联合 BRAF^{V600E}基因突变检测对于直径≤5 mm且评分为 TI-RADS 5 的甲状腺微小结节的诊断效能明显高于单独应用 FNA 细胞学检查或者 BRAF^{V600E}基因突变检测,两者联合应用后可以明显降低 FNA 细胞学诊断对于直径≤5 mm 的甲状腺微小结节的误诊率,从而大大提高甲状腺微小结节的术前诊断准确性。基于此,如在临床工作中遇到位置特殊、恶性征象明显、预判其侵袭性较强的直径≤5 mm 甲状腺结节时,可以结合 FNA 和 BRAF^{V600E}基因突变检测,不仅可以帮助患者争取最佳治疗时间,而且可以指导临床制定最佳的手术方案。但是对于 FNA 操作经验不丰富的医师,不建议对直径≤5 mm 的甲状腺结节进行盲目穿刺。同时本研究的样本量较小,需要进行进一步的探讨和验证。

[参考文献]

[1] TAKAGI N, HIROKAWA M, NOBUOKA Y, et al. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: a study

of fine needle aspiration cytology in 20 patients[J]. *Cytopathology*, 2014, 25(3):199-204

- [2] 方达,马雯婷,徐露,等.超声引导下细针穿刺在不同大小甲状腺结节中的鉴别诊断[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(12):1806-1809
- [3] KIM D W, PARK A W, LEE E J, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules smaller than 5 mm in the maximum diameter: assessment of efficacy and pathological findings[J]. *Korean J Radiol*, 2009, 10(5):435-440
- [4] 黄韵琳,薛恩生,何以救,等.甲状腺峡部乳头状癌超声特征分析[J]. *中国超声医学杂志*, 2017, 33(1):77-78
- [5] 樊秀齐,薛继平.甲状腺微小乳头状癌常规超声特征及剪切波弹性成像定量参数与中央区淋巴结转移的关系[J]. *临床超声医学杂志*, 2020, 22(3):175-179
- [6] KIM M H, BAE J S, LIM D J, et al. Quantification of BRAF V600E alleles predicts papillary thyroid cancer progression[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(6):891-902
- [7] TESSLER F N, MIDDLETON W D, GRANT E G, et al. ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS committee[J]. *J Am Coll Radiol*, 2017, 14(5):587-595
- [8] EDMUND S C, SYED Z A. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology[J]. *Thyroid*, 2009, 19(11):1159-1165
- [9] PAK K, SUH S, KIM S J, et al. Prognostic value of genetic mutations in thyroid cancer: a meta-analysis[J]. *Thyroid*, 2015, 25(1):63-70
- [10] XING M, ALZHRANI A S, CARSON K A, et al. Association between BRAF V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(1):42-50
- [11] 罗志京,薛恩生.超声引导下细针穿刺细胞学检查联合 BRAF V600E 基因检测对甲状腺良恶性结节的诊断价值[J]. *中华超声影像学杂志*, 2018, 27(6):500-504
- [12] HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBLE K C, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2016, 26(1):1-133

[收稿日期] 2021-05-31