

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.11.016

血栓弹力图参数联合血浆 D-D、VWF 预测多发性骨髓瘤患者发生 静脉血栓栓塞的价值*

吉 薇¹, 吴 蔚^{1△}, 沈连军¹, 倪 军¹, 王 红¹, 方悦之¹, 孙 幸¹, 施青青¹, 周帮月¹, 王方方²

江苏省苏北人民医院:1. 血液病实验室;2. 血液科, 江苏扬州 225000

摘 要:目的 探讨血栓弹力图参数联合血浆 D-二聚体(D-D)、血管性血友病因子(VWF)在多发性骨髓瘤(MM)患者发生静脉血栓栓塞(VTE)中的预测价值。方法 选择该院 2019 年 1 月至 2023 年 12 月收治的 272 例 MM 患者作为研究对象,根据治疗后 VTE 发生情况分为 VTE 组、非 VTE 组。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血栓弹力图参数联合血浆 D-D、VWF 对 MM 患者发生 VTE 的预测价值。结果 51 例患者治疗后发生 VTE,纳入 VTE 组,221 例未发生 VTE 者纳入非 VTE 组。VTE 组凝血反应时间(R 值)和凝血形成时间(K 值)明显低于非 VTE 组($P<0.05$),凝固角(Angle)明显大于非 VTE 组($P<0.05$)。与非 VTE 组比较,VTE 组 D-D 和 VWF 水平均明显升高($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,R 值、K 值、Angle 联合血浆 D-D、VWF 预测 MM 患者发生 VTE 的灵敏度为 92.16%,特异度为 80.09%,曲线下面积(AUC)为 0.861。结论 D-D 和 VWF 联合血栓弹力图参数对 MM 患者发生 VTE 具有较高预测效能。

关键词:多发性骨髓瘤; 静脉血栓栓塞; 血栓弹力图; D-二聚体; 血管性血友病因子

中图法分类号:R733.3;R543.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)11-1525-05

Predictive value of thromboelastography parameters combined with plasma D-dimer and von Willebrand factor for venous thromboembolism in patients with multiple myeloma*

JI Wei¹, WU Wei^{1△}, SHEN Lianjun¹, NI Jun¹, WANG Hong¹, FANG Yuezhi¹, SUN Xing¹,
SHI Qingqing¹, ZHOU Bangyue¹, WANG Fangfang²

1. Department of Hematology Laboratory; 2. Department of Hematology, Northern Jiangsu
People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu 225000, China

Abstract: Objective To investigate the predictive value of thromboelastography parameters combined with plasma D-dimer (D-D) and von Willebrand factor (VWF) for venous thromboembolism (VTE) in patients with multiple myeloma (MM). **Methods** A total of 272 MM patients admitted to the hospital from January 2019 to December 2023 were enrolled as research subjects. Based on the occurrence of VTE after treatment, patients were divided into the VTE group and non-VTE group. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to evaluate the predictive value of thromboelastography parameters combined with D-D and VWF for the occurrence of VTE in MM patients. **Results** Among the patients, 51 developed VTE after treatment and were assigned to the VTE group, while 221 without VTE were assigned to the non-VTE group. The coagulation reaction time (R value) and coagulation formation time (K value) in the VTE group were significantly lower than those in the non-VTE group ($P<0.05$), while the clotting angle (Angle) was significantly larger in the VTE group compared with the non-VTE group ($P<0.05$). Additionally, plasma levels of D-D and VWF were significantly higher in the VTE group than those in the non-VTE group ($P<0.05$). ROC curve analysis demonstrated that the combination of R value, K value, Angle, plasma D-D and VWF predicted VTE in MM patients with a sensitivity of 92.16%, a specificity of 80.09%, and an AUC of 0.861. **Conclusion** The combination of D-D, VWF and thromboelastography parameters demonstrates high predictive efficacy for the occurrence of VTE in patients with MM.

Key words: multiple myeloma; venous thromboembolism; thromboelastography; D-dimer; von Willebrand factor

* 基金项目:江苏省扬州市科技计划项目(YZ2023085)。

作者简介:吉薇,女,主管技师,主要从事血栓与止血检验方向的研究。△ 通信作者,E-mail:yz_ww2011@163.com。

多发性骨髓瘤(MM)病理表现为骨髓中浆细胞无限制增生,且伴单克隆免疫球蛋白分泌,临床表现为骨痛、贫血、肺部感染和低清蛋白血症等^[1-2]。据统计,静脉血栓栓塞(VTE)在 MM 人群中的发生率较高^[3]。探讨 MM 患者发生 VTE 的影响因素,并在 MM 患者发病早期进行预测,将有助于改善 MM 患者预后。血栓弹力图在凝血功能评估上具有重要意义,有助于预测出血和血栓发生风险^[4]。此外,D-二聚体(D-D)和血管性血友病因子(VWF)与凝血过程密切相关,二者水平可反映凝血功能^[5-6]。因此,本研究通过收集 MM 患者临床资料,分析血栓弹力图联合血浆 D-D、VWF 对 MM 患者发生 VTE 的预测价值,以为 VTE 的预防提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2019 年 1 月至 2023 年 12 月收治的 272 例 MM 患者为研究对象。纳入标准:(1)符合 MM 诊断标准^[7];(2)年龄≥18 岁;(3)临床资料完整;(4)初治患者;(5)至少在本院接受 1 个疗程治疗。排除标准:(1)随访时间不足 6 个月;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)合并先天性凝血功能障碍;(4)长期服用抗血小板或抗凝药物;(5)合并终末期肾病。本研究已通过本院医学伦理委员会审核(20181007),所有研究对象均已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 从本院电子病历系统中收集患者年龄、性别、基础疾病、疾病亚型、国际分期系统(ISS)分期、Durie-Salmon(DS)分期、药物使用情况等资料。

1.2.2 实验室指标检测 治疗开始前 1 d,采集患者空腹静脉血,采用 TEG 5000 型血栓弹力图仪检测血栓弹力图参数,包括凝血反应时间(R 值)、凝血形成时间(K 值)、凝固角(Angle)、血凝块最大振幅(MA)、凝血综合指数(CI)。采用全自动血凝仪检测血浆 D-D 和 VWF 水平。

1.2.3 随访 自治疗开始至治疗后 6 个月内,观察 VTE 发生情况,疑似 VTE 时通过超声检查进行诊断,并根据诊断结果,将 MM 患者分为 VTE 组和非 VTE 组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 25.0 统计软件处理数据。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验。呈正态分布且方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血栓弹力图参数联合血浆 D-D、VWF 对 MM 患者发生 VTE 的预测价值,根据约登指数筛选各指标最

佳截断值;采用 Hosmer-Lemeshow 检验评估预测结果与实际情况的一致性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VTE 组和非 VTE 组临床资料比较 272 例患者中 51 例发生 VTE,221 例未发生 VTE,分别纳入 VTE 组和非 VTE 组。2 组性别、年龄、基础疾病、疾病亚型、ISS 分期等比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 VTE 组和非 VTE 组临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

指标	VTE 组 ($n=51$)	非 VTE 组 ($n=221$)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄(岁)	63.42±7.25	61.35±6.94	1.398	0.163
性别			0.328	0.567
男	32(62.75)	129(58.37)		
女	19(37.25)	92(41.63)		
不良生活习惯				
吸烟	30(58.82)	113(51.13)	0.983	0.321
饮酒	27(52.94)	108(48.87)	0.275	0.600
基础疾病				
糖尿病	14(27.45)	39(17.65)	2.539	0.111
高脂血症	12(23.53)	45(20.36)	0.251	0.616
MM 疾病亚型			2.951	0.399
IgG	31(60.78)	104(47.06)		
IgA	7(13.73)	35(15.84)		
轻链型	11(21.57)	58(26.24)		
其他	2(3.92)	24(10.86)		
ISS 分期			3.607	0.165
I 期	6(11.77)	32(14.48)		
II 期	18(35.29)	104(47.06)		
III 期	27(52.94)	85(38.46)		
DS 分期			4.029	0.133
I 期	4(7.84)	26(11.76)		
II 期	11(21.57)	73(33.03)		
III 期	36(70.59)	122(55.21)		
使用免疫调节剂			2.991	0.084
是	32(62.75)	109(49.32)		
否	19(37.25)	112(50.68)		
使用阿司匹林			1.096	0.295
是	22(43.14)	78(35.29)		
否	29(56.86)	143(64.71)		

2.2 VTE 组和非 VTE 组血栓弹力图参数比较 VTE 组 R 值和 K 值明显低于非 VTE 组($P < 0.05$),

Angle 明显大于非 VTE 组($P<0.05$)。见表 2。

非 VTE 组比较,VTE 组 D-D 和 VWF 水平均明显升高($P<0.05$)。见表 3。

2.3 VTE 组和非 VTE 组 D-D、VWF 水平比较 与

表 2 VTE 组和非 VTE 组血栓弹力图参数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	R 值(min)	K 值(min)	Angle(°)	MA(mm)	CI
VTE 组	51	5.87±1.32	1.51±0.35	73.18±7.45	61.62±6.25	-0.36±1.69
非 VTE 组	221	7.50±1.79	1.99±0.46	68.14±7.03	59.74±7.21	0.09±1.98
<i>t</i>		-6.126	-6.995	4.563	1.719	1.501
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	0.087	0.134

表 3 VTE 组和非 VTE 组 D-D、VWF 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	D-D(mg/L)	VWF(%)
VTE 组	51	1.06±0.29	155.31±22.08
非 VTE 组	221	0.59±0.17	127.25±15.54
<i>t</i>		15.296	10.661
<i>P</i>		<0.05	<0.05

2.4 血栓弹力图参数与血浆 D-D、VWF 对 MM 患者发生 VTE 的预测价值 以 MM 患者是否发生 VTE 为状态变量(是=1,否=0),血栓弹力图指标(R 值、K 值、Angle)和血浆 D-D、VWF 为检验变量进行 ROC 曲线分析。结果显示,R 值、K 值、Angle 预测 MM 患者发生 VTE 的曲线下面积(AUC)分别为 0.756、0.831、0.783;血浆 D-D、VWF 预测 MM 患者发生 VTE 的 AUC 分别为 0.836、0.831;R 值、K 值、An-

gle、血浆 D-D、VWF 联合预测(并联)MM 患者发生 VTE 的 AUC 为 0.861,灵敏度为 92.16%,特异度为 80.09%。见图 1、表 4。

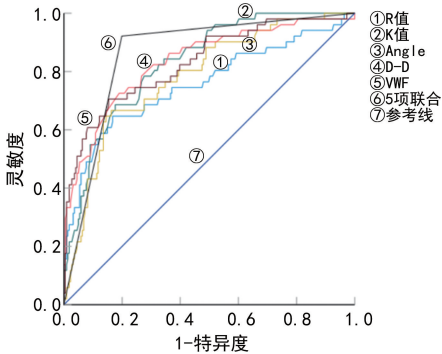


图 1 血栓弹力图参数与血浆 D-D、VWF 单独及联合预测 MM 患者发生 VTE 的 ROC 曲线

表 4 血栓弹力图参数与血浆 D-D、VWF 对 MM 患者发生 VTE 的预测效能

项目	AUC	AUC 的 95%CI	<i>P</i>	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
R 值	0.756	0.701~0.806	<0.001	7.12 min	64.71	83.26	0.480
K 值	0.831	0.781~0.874	<0.001	1.75 min	68.63	82.35	0.510
Angle	0.783	0.729~0.830	<0.001	72.22°	66.67	83.71	0.504
D-D	0.836	0.787~0.878	<0.001	0.72 mg/L	72.55	83.26	0.558
VWF	0.831	0.781~0.873	<0.001	140.77%	70.59	84.62	0.552
5 项联合	0.861	0.814~0.900	<0.001	—	92.16	80.09	0.723

注:—表示无数据。

3 讨 论

本研究 272 例 MM 患者中,51 例治疗后发生 VTE,占 18.75%,可见 MM 患者 VTE 发生率较高,需引起临床重视。研究表明,MM 患者 VTE 的发生与抗凝系统紊乱、血小板过度激活、炎症因子分泌增加等因素有关^[8-9]。鉴于 MM 患者 VTE 发生机制复杂,单一指标难以准确预测,本研究探讨了血栓弹力图参数联合血浆 D-D、VWF 对 MM 患者发生 VTE 的预测价值。

血栓弹力图能够监测血液在体外从凝血、血块形成到纤溶的动态过程,目前在术前出血风险评估、术

后血栓风险评估、抗血小板药物疗效评价等方面应用广泛^[10]。血栓弹力图中:R 值反映凝血因子活性,随凝血因子的缺乏而增大;K 值和 Angle 受纤维蛋白原(Fib)影响,随 Fib 水平升高而增大,反映血凝块形成速率;MA 反映血凝块强度,血小板异常聚集时 MA 增大^[11-12]。有研究显示,MM 患者 R 值、K 值等血栓弹力图参数与健康人群比较存在显著差异,提示 MM 疾病本身会造成患者凝血功能异常,较健康人群发生 VTE 的风险更高^[13]。本研究结果显示,VTE 组 R 值和 K 值明显低于非 VTE 组、Angle 明显大于非 VTE 组,分析认为,对于 MM 患者而言,R 值、K 值越低,

Angle 越高,凝血因子活性越高、Fib 功能越强,导致 VTE 形成风险越高^[14]。有研究报道,K 值、Angle 和 MA 对脑卒中患者发生 VTE 具有一定预测价值,且较常规凝血指标的预测效能更高^[15]。本研究结果显示,R 值、K 值、Angle 预测 MM 患者发生 VTE 的 AUC 分别为 0.756、0.831、0.783,且特异度均较高(>80.00%),提示其具有一定区分能力,能够为 MM 患者 VTE 发生风险的预测提供帮助。

VWF 由内皮细胞、巨噬细胞合成,编码基因位于 12 号染色体,介导血小板的黏附、聚集过程,因此也是血栓形成的重要标志物^[16]。张元莉等^[17]研究报道,急性心肌梗死并发 VTE 患者 VWF 水平高于未并发 VTE 患者。本研究结果发现,VTE 组 VWF 水平高于非 VTE 组,提示 VWF 与 VTE 的发生紧密相关,推测 VWF 通过促进血小板黏附和聚集等促进 VTE 形成^[18]。D-D 为纤维蛋白活化、水解后形成的降解产物,能够反映纤维蛋白的溶解功能,可用于血栓的诊断、预测^[19]。有研究显示,发生 VTE 的老年恶性肿瘤患者 D-D 水平高于未发生 VTE 的老年恶性肿瘤患者,且 D-D 预测老年恶性肿瘤患者发生 VTE 的灵敏度为 75.00%^[20]。本研究显示,D-D 在 VTE 组患者血浆中的水平明显高于非 VTE 组,提示 D-D 与 MM 患者 VTE 的发生密切相关,D-D 水平越高,纤溶系统激活程度越高,VTE 发生风险也越高。张森等^[21]的研究也显示,D-D 水平升高为肺癌患者并发肺部血栓栓塞的危险因素。本研究进一步分析血浆 D-D 和 VWF 对 MM 患者发生 VTE 的预测价值,结果显示,二者预测灵敏度分别为 72.55%、70.59%,且特异度均在 80.00%以上,提示 D-D 和 VWF 能够预测 MM 患者 VTE 的发生。由于单项指标预测 MM 患者 VTE 发生的灵敏度不高,本研究进一步分析 R 值、K 值、Angle 联合血浆 D-D 和 VWF 的预测价值,结果显示,联合预测的灵敏度(92.16%)和 AUC(0.861)均得到提升,提示血栓弹力图参数、D-D 和 VWF 有助于预测 MM 患者发生 VTE,临床上可将多个指标联合检测,以提高预测效能,为 VTE 的预防和及时诊治提供帮助。

综上所述,MM 患者 VTE 的发生与血浆 D-D、VWF 水平密切相关,血栓弹力图参数联合血浆 D-D、VWF 预测 MM 患者发生 VTE 的价值较高,有助于临床预防和治疗该病。但样本量会影响预测效能的准确性,后期将通过前瞻性、大样本研究对血栓弹力图参数联合血浆 D-D、VWF 预测 MM 患者发生 VTE 的效能进行验证。

参考文献

[1] RAJE N S, ANAISSIE E, KUMAR S K, et al. Consensus

guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group[J]. Lancet Haematol, 2022, 9(2): e143-e161.

[2] HAGEN P, ZHANG J W, BARTON K. High-risk disease in newly diagnosed multiple myeloma: beyond the R-ISS and IMWG definitions[J]. Blood Cancer J, 2022, 12(5): 83.

[3] 赵冰妮, 董春霞, 康建民, 等. 多发性骨髓瘤合并静脉血栓栓塞症的危险因素分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2023, 31(4): 1100-1107.

[4] YAN J, LUO M L, XIANG L Q, et al. Congenital dysfibrinogenemia in major surgery: a description of four cases and review of the literature[J]. Clin Chim Acta, 2022, 528: 1-5.

[5] LIU Q, CHEN L, WANG Z Y, et al. The role of D-dimer and fibrinogen testing in catheter-directed thrombolysis with urokinase for deep venous thrombosis[J]. Phlebology, 2023, 38(6): 389-397.

[6] SETH R, MCKINNON T A J, ZHANG X F. Contribution of the von willebrand factor/ADAMTS13 imbalance to COVID-19 coagulopathy[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2022, 322(1): H87-H93.

[7] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017 年修订)[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(11): 866-870.

[8] LONCHARICH A J, FIALA M A, SLADE M J, et al. Venous thromboembolism risk in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2023, 23(11): 825-828.

[9] REES M J, KUMAR S. High-risk multiple myeloma: redefining genetic, clinical, and functional high-risk disease in the era of molecular medicine and immunotherapy[J]. Am J Hematol, 2024, 99(8): 1560-1575.

[10] 唐慧琴, 王伟鑫, 于宝丹, 等. 血栓弹力图联合凝血功能指标在肺血栓栓塞症患者中的应用研究[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(8): 1118-1121.

[11] ZHAO Z S, QI Y C, WU J W, et al. Thromboelastography (TEG) parameters as potential predictors of malignancy and tumor progression in colorectal cancer[J]. World J Surg Oncol, 2023, 21(1): 354-362.

[12] GONG C H, YU K H, ZHANG N R, et al. Predictive value of thromboelastography for postoperative lower extremity deep venous thrombosis in gastric cancer complicated with portal hypertension patients[J]. Clin Exp Hypertens, 2021, 43(2): 196-202.

[13] 刘艳. 血栓弹力图联合常规凝血指标在多发性骨髓瘤诊断及预后价值的临床研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2022.

(下转第 1533 页)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.11.017

支气管哮喘患者血清 lncRNA MEG3、miR-144-3p 表达水平与肺功能及病情严重程度的相关性^{*}

张 华,段兴隆[△]

陕西省汉中市人民医院呼吸内科,陕西汉中 723000

摘 要:目的 探讨支气管哮喘患者血清长链非编码 RNA 母系表达基因 3(lncRNA MEG3)、微小 RNA-144-3p(miR-144-3p)表达水平与肺功能及发作期病情严重程度的相关性。**方法** 选择 2021 年 12 月至 2023 年 6 月于该院住院治疗的 151 例支气管哮喘患者作为研究对象,根据疾病分期分为发作期组(102 例)、缓解期组(49 例)。发作期组按病情严重程度进一步分为轻度组、中度组、重度组。另选择同期 140 例健康体检人员作为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测血清 lncRNA MEG3、miR-144-3p 表达水平;使用肺功能仪检测受试者肺功能指标;采用 Pearson 相关分析支气管哮喘患者血清 lncRNA MEG3 表达水平与 miR-144-3p 表达水平的相关性,以及血清 lncRNA MEG3、miR-144-3p 表达水平与肺功能指标的相关性。采用 Spearman 相关分析急性期患者血清 lncRNA MEG3、miR-144-3p 表达水平与病情严重程度的相关性。**结果** 对照组、缓解期组、发作期组患者血清 lncRNA MEG3 表达水平、每分钟最大通气量(MVV)/预计值、呼气流量峰值(PEF)、第 1 秒用力呼气容积占预计值的百分比(FEV₁%pred)、第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量的百分比(FEV₁/FVC)逐渐降低,miR-144-3p 表达水平逐渐升高,组间两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。随着发作期组患者病情严重程度的增加,血清 lncRNA MEG3 表达水平降低,miR-144-3p 表达水平升高,组间两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。支气管哮喘患者 MVV/预计值、PEF、FEV₁%pred、FEV₁/FVC 与 lncRNA MEG3 表达水平呈正相关($P < 0.05$),与 miR-144-3p 表达水平呈负相关($P < 0.05$)。发作期患者血清 lncRNA MEG3 表达水平与病情严重程度呈负相关($P < 0.05$),血清 miR-144-3p 表达水平与病情严重程度呈正相关($P < 0.05$)。支气管哮喘患者血清 lncRNA MEG3 表达水平与 miR-144-3p 表达水平呈负相关($P < 0.05$)。**结论** 支气管哮喘患者血清 lncRNA MEG3 表达水平降低,miR-144-3p 表达水平升高,二者与患者肺功能指标和病情严重程度密切相关,可作为潜在的病情评估标志物。

关键词:支气管哮喘; 长链非编码 RNA 母系表达基因 3; 微小 RNA-144-3p; 肺功能; 病情严重程度

中图法分类号:R562.2+5;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)11-1529-05

Association of serum lncRNA MEG3 and miR-144-3p levels with pulmonary function and disease severity in bronchial asthma^{*}

ZHANG Hua, DUAN Xinglong[△]

Department of Respiratory Medicine, Hanzhong People's Hospital,
Hanzhong, Shaanxi 723000, China

Abstract:**Objective** To investigate the correlation between serum expression levels of long non-coding RNA maternally expressed gene 3 (lncRNA MEG3) and microRNA-144-3p (miR-144-3p) with pulmonary function and disease severity in patients with bronchial asthma. **Methods** A total of 151 patients with bronchial asthma who were hospitalized in the hospital from December 2021 to June 2023 were enrolled as the study subjects. According to the disease phase, they were divided into the exacerbation group (102 cases) and remission group (49 cases). The exacerbation group was further classified into mild, moderate, and severe subgroups based on disease severity. Additionally, 140 healthy individuals undergoing routine physical examinations during the same period were included as the control group. Serum expression levels of lncRNA MEG3 and miR-144-3p were detected using quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR). Pulmonary function indicators were measured using a pulmonary function analyzer. Pearson correlation analysis was used to evaluate the relationship between lncRNA MEG3 and miR-144-3p expression levels, as well as their correlations with pulmonary function parameters in patients with bronchial asthma. Spearman correlation analysis

^{*} 基金项目:陕西省汉中市人民医院计划项目(sy-2023-02)。

作者简介:张华,女,主治医师,主要从事呼吸系统疾病相关的诊疗研究。 [△] 通信作者, E-mail: g46zsm@163.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20250513.1624.002.html\(2025-05-14\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20250513.1624.002.html(2025-05-14))