

## 苍艾挥发油经豚鼠外耳道给药的安全性评价\*

杨洪<sup>1</sup>, 张建英<sup>1</sup>, 任丹妮<sup>1</sup>, 王进进<sup>1</sup>, 熊磊<sup>1</sup>, 秦琼<sup>2△</sup>

(1. 云南中医药大学, 云南 昆明 650500; 2. 云南中医药大学第一附属医院, 云南 昆明 650021)

**摘要:** **目的** 考察苍艾挥发油经外耳道给药的急性毒性、皮肤过敏性及外耳道皮肤刺激性反应,以评价该挥发油水溶剂的临床前安全性。**方法** ①外耳道急性毒性实验:分别采用豚鼠完整皮肤和破损皮肤模型,按苍艾挥发油水溶剂 15%浓度给药,1 d 内 4 次耳道内给药后连续观察 7 d;②皮肤过敏性实验:分别采用豚鼠完整皮肤和破损皮肤模型,连续 7 d 涂抹不同浓度(1%、5%、15%)苍艾挥发油水溶剂,以聚山梨酯 80 水溶液作为阴性对照,进行过敏性考察;③外耳道皮肤刺激性试验:分别采用豚鼠完整皮肤和破损皮肤模型,连续 7 d 将不同浓度(1%、5%、15%)苍艾挥发油水溶液浸湿的棉球,以聚山梨酯 80 作为阴性对照,分别放置耳道内,6 h 后取出,连续给药 7 d,进行外耳道皮肤刺激性考察。**结果** ①外耳道急性毒性实验中,所有豚鼠外耳道及鼓膜、体质量无明显变化,未见明显全身毒性反应;②苍艾挥发油水溶剂及聚山梨酯 80 在所有豚鼠中未出现红斑、水肿等情况,评价为无致敏性;③外耳道皮肤完整组和破损组,均未出现红斑、水肿以及鼓膜变化反应,评价为无刺激性。**结论** 15%以内的苍艾挥发油对豚鼠外耳道及鼓膜安全无刺激性、无致敏性,是一种安全性较高的外用中成药,可用于临床上外耳道治疗的局部应用。

**关键词:** 苍艾挥发油;外耳道给药;急性毒性;皮肤刺激性;皮肤过敏性

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2020)05-0011-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2020.05.003

## Safety Evaluation of Cangai Volatile Oil via External Auditory Canal Administration in Guinea Pigs

YANG Hong<sup>1</sup>, ZHANG Jianying<sup>1</sup>, REN Danni<sup>1</sup>, WANG Jinjin<sup>1</sup>, XIONG Lei<sup>1</sup>, QIN Qiong<sup>2</sup>

(1. Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China;

2. The First Affiliated Hospital of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650021, China)

**ABSTRACT: Objective** To investigate the acute toxicity, skin hypersensitivity and external auditory canal skin irritation reactions of Cangai Volatile Oil administered via external auditory canal, in order to evaluate the preclinical safety of Cangai Volatile Oil aqueous solution. **Methods** ① Acute toxicity test in external auditory canal: guinea pigs with intact skin and broken skin models were used respectively, and Cangai Volatile Oil was administered at a concentration of 15% and observed continuously for 7 d after 4 times intra-ear canal administrations in 1 d; ② Dermal allergenicity test: guinea pigs with intact skin and broken skin models were used respectively, and different concentrations (1%, 5%, 15%) of Cangai Volatile Oil were applied for 7 d, and polysorbate 80 solution as the blank control; ③ External auditory canal skin irritation test: guinea pigs with intact skin and broken skin models were used respectively, and cotton balls soaked with different concentrations (1%, 5%, 15%) of Cangai Volatile Oil were placed in the ear canal for 7 d, and polysorbate 80 as the blank control, and removed after 6 h administration, and treatment lasted for 7 d. **Results** ① In the acute toxicity test, there were no significant changes in external auditory canal, tympanic membrane and body weight in all guinea pigs, and no

收稿日期: 2020-09-28

\* 基金项目: 云南省应用基础研究项目[2018FF001(-047)]; 云南中医学院中医治未病理论应用研究省创新团队项目(2017HC011)

第一作者简介: 杨洪(1994-),男,在读硕士研究生,研究方向:耳鼻喉科疾病的中医防治研究。

△通信作者: 秦琼, E-mail: yhlqq@189.cn

systemic toxic reactions observed; ② No erythema and edema were observed in the Cangai Volatile Oil and polysorbate 80 in all guinea pigs, which were evaluated as non-sensitizing; ③ No erythema, edema and tympanic membrane changes were observed in the intact and damaged external auditory canal skin groups which were evaluated as non-irritating. **Conclusion** Cangai Volatile Oil at lower concentration (less than 15%) is safe, non-irritating and non-sensitizing to the external auditory canal and tympanic membrane of guinea pigs, a topical Chinese medicine with high safety, which could be used for topical application of external auditory canal treatment in clinical practice.

**KEY WORDS:** Cangai Volatile Oil; external auditory canal administration; acute toxicity; skin hypersensitivity; skin irritation

苍艾挥发油是以熊磊教授预防上呼吸道感染的临床验方为基础,选用苍术、艾叶、丁香、藿香、豆蔻、花椒、佩兰7味中药组成<sup>[1]</sup>。组方气味清香,祛风燥湿止痒,符合“芳香化浊避秽”的用药原则,部分药物还有增强机体特异性、非特异性免疫的功能<sup>[2-3]</sup>。前期急性毒性实验确定了小鼠灌胃浓度为3.47 mL/kg,相当于儿童最大用量的2 478.57倍,呼吸刺激性实验证明苍艾挥发油对家兔呼吸系统无明显刺激作用<sup>[4]</sup>。在对肺气虚大鼠进行灌胃给药时,发现苍艾挥发油高、中剂量组CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值显著升高,能够有效调节T细胞亚群比例,从而改善肺气虚大鼠肺组织病理变化<sup>[5]</sup>。苍艾挥发油经鼻吸收后,能够快速分布在肺组织、心脏及脑组织中,展示了经鼻给药后其良好的肺靶向及脑靶向趋势<sup>[6-7]</sup>。

前期研究发现苍艾挥发油用于空气消毒、灭菌效果优于醋熏及紫外线消毒,且对白色念珠菌有较强的抑制作用<sup>[8]</sup>,其组方中单味药所制的挥发油大都具有抗真菌作用<sup>[9-10]</sup>。在前期药效实验发现苍艾挥发油对外耳道真菌病常见感染菌如曲霉菌、白色念珠菌、青霉菌均有一定的抑制效果<sup>[11]</sup>。随着抗生素、激素的临床大量应用,外耳道真菌病发病率有上升趋势。目前外耳道真菌病治疗方法存在一定的局限性,临床效果不尽如人意,且复发率较高<sup>[12-15]</sup>。苍艾挥发油对外耳道真菌病常见菌群有一定的抑制作用,为进一步研究其外耳道给药的可行性,本实验通过豚鼠外耳道急性毒性、皮肤过敏性、外耳道皮肤刺激性进行考察,为评价该制剂临床外耳道用药安全性提供实验依据。

## 1 材料与方

1.1 实验动物 豚鼠,雌雄各半,体质量219~292 g,由昆明楚商科技有限公司提供,生产许可证号:SCXK(滇)K2018-0001。所有动物均饲养于云南中医药大学动物实验中心,饲养室温度(23±2)℃,湿度40%~70%,光照周期12 h,自由进食饮水,适应性喂养1周

后进行实验。

1.2 药物与试剂 苍艾挥发油取自云南中医药大学芳香疗法实验室,苍艾挥发油的提取<sup>[16]</sup>采用水蒸气蒸馏法。按比例称取苍术、艾叶等药物,加8倍量水,浸泡4 h,提取6 h而成。聚山梨酯80(一般药用,广州赛国生物科技有限公司产品,批号:EZ4567C109);用聚山梨酯80作为溶剂,分别将100%苍艾挥发油原液和聚山梨酯80放入研钵中进行研磨,待溶解后加入适量的纯净水,稀释成浓度分别为1%、5%、15%浓度的水溶液,每瓶各20 mL,并用等体积聚山梨酯80水溶液作为阴性对照。

## 1.3 实验方法

1.3.1 外耳道急性毒性实验 取健康豚鼠8只,随机分为外耳道皮肤完整组及外耳道皮肤破损组,每组各4只。实验前完成称重、右侧外耳道及鼓膜的检查。外耳道破损组使用消毒后的砂纸卷曲成小火柴棍状,作“\*”样轻轻搔刮右侧外耳道皮肤,以微微出血为原则并且不伤及鼓膜,造成临床上自然的外耳道损伤,模拟人类自然挖耳导致的外耳道皮肤损伤状况;另一组右侧外耳道皮肤完整无破损。每组豚鼠做好染色标识,前期药效实验发现15%为有效浓度,故本实验选用15%浓度,通过增加给药次数,使其给药剂量远超出临床剂量,即为急性毒性实验。将15%苍艾挥发油水溶液分别滴入豚鼠的右侧外耳道内,1次滴入20 μL,上午给药2次,间隔4~5 h后再给药2次。给药次日清水清洗给药部位,连续处理7 d<sup>[17-18]</sup>。每天记录各组豚鼠的体质量,观察其饮食、皮肤、毛发、睡眠、分泌物、排泄物、外耳道及鼓膜是否有异常变化,并观察其呼吸系统、中枢神经系统和四肢活动等是否有中毒表现。若出现中毒反应,则记录反应的症状、严重程度、起始时间、持续时间、是否可逆等,如出现动物死亡,及时观察并尸检,必要时进行病理学检查。

1.3.2 皮肤过敏性实验 选择健康豚鼠16只,按不

同浓度的受试药液随机分为 4 组,每组 4 只。于实验前做好染色标识并用剪刀剪除背部面积约 4 cm×4 cm 的长毛,剃须刀剃净短毛,使皮肤外露,并完成称重。将豚鼠去毛区域分为大小均等两格,其中一格为皮肤破损面,用粗磨砂纸对豚鼠背部皮肤进行轻微的摩擦,使皮肤表面微微出血即可;另一格为皮肤完整面,将 1%、5%、15%苍艾挥发油水剂分别滴入对应的豚鼠背部皮肤,对照组选用聚山梨酯 80 水溶液滴入,每次滴入 0.5 mL 并用棉签涂抹均匀,保证给药面积均为 2.5 cm×2.5 cm,且覆盖皮肤完整面和皮肤破损面,涂抹后用无菌纱布覆盖给药区域,并用低过敏胶布固定,放置笼内。6 h 后除去胶布和纱布,连续给药 7 d,每天 1 次,末次给药 24 h 后洗去残留药物<sup>[19]</sup>。观察 1、24、48、72 h 局部皮肤的红斑、水肿等情况,按《皮肤过敏反应程度的评分标准》<sup>[20]</sup>进行评分。

1.3.3 外耳道皮肤刺激性试验 选择健康豚鼠 16 只,按不同浓度的受试药液随机分为 4 组,每组各 4 只,并做好染色标识,豚鼠右侧外耳道为破损模型,同上处理造成外耳道损伤模型,左侧外耳道为皮肤完整模型。豚鼠左右耳均放置相同浓度药液棉球进行对照。将 1%、5%、15%的苍艾挥发油水溶液浸透棉球,第 4 组用聚山梨酯 80 水溶液棉球浸湿作为阴性对照,将浸有药液的棉球放置在豚鼠外耳道内,覆盖于外耳道内壁,并以干净的棉球填塞固定,外耳口软胶布封闭固定,6 h 后除去包扎和棉球,每天给药 1 次,连续给药 7 d<sup>[21]</sup>。每天观察贴药区外耳道内有无红斑、水肿、出血、渗液、溃烂、色素沉着、皮肤粗糙或非薄以及鼓膜颜色,有无穿孔等反应,停药后继续观察 72 h,按《皮肤刺激反应评分标准》<sup>[22]</sup>进行评分。

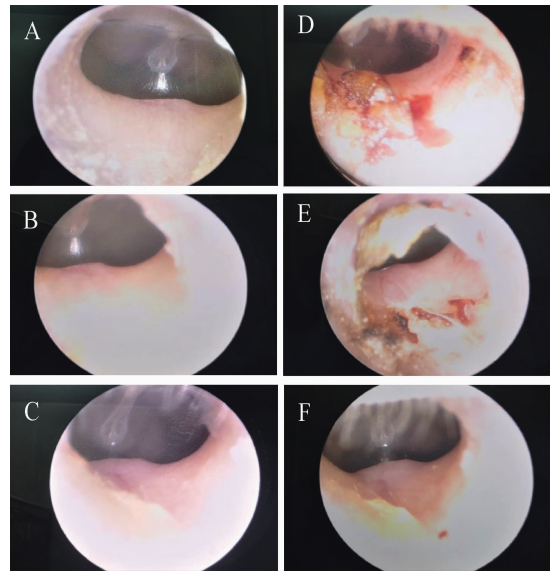
1.4 统计学分析 采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较,方差齐时采用独立样本 *t* 检验,方差不齐时采用非参数检验。以  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 苍艾挥发油水溶液对豚鼠外耳道急性毒性作用 涂抹药液期间及给药后 7 d 内,所有豚鼠外观、行为、鼓膜情况、四肢活动、进食、排泄等未见明显异常,无死亡,体质量增长正常。急性毒性 2 组均未见明显毒性,见图 1。完整组体质量与破损组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 苍艾挥发油水溶液对外耳道给药急性毒性豚鼠体质量增长的影响( $\bar{x} \pm s, n=4, g$ )

组别	给药前	给药 3 d	给药 7 d
完整组	274.80±11.68	285.30±5.83	291.45±8.35
破损组	275.00±24.80	280.88±25.44	295.40±18.70



注:A.完整组给药 1 d; B.完整组给药 3 d; C.完整组给药 7 d; D.破损组给药 1 d; E.破损组给药 3 d; F.破损组给药 7 d。

图 1 豚鼠急性毒性实验

2.2 皮肤过敏性实验 苍艾挥发油水溶液及聚山梨酯 80 水溶液,涂抹豚鼠背部,皮肤完整组与皮肤破损组均未出现红斑、红肿等反应,过敏反应评分值均为 0,致敏率为 0%,评价为无致敏性,见表 2。

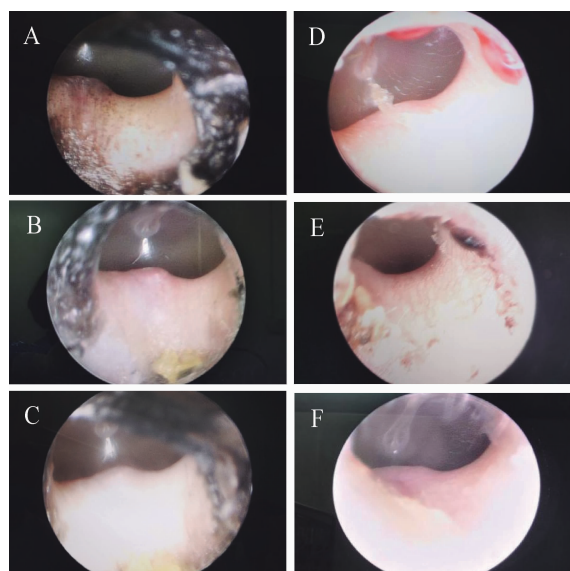
表 2 各组豚鼠皮肤过敏性评价及致敏发生率( $n=4$ )

时间	外耳道皮肤完整组				外耳道皮肤破损组			
	1%	5%	15%	对照	1%	5%	15%	对照
给药 1 d	0	0	0	0	0	0	0	0
给药 3 d	0	0	0	0	0	0	0	0
给药 5 d	0	0	0	0	0	0	0	0
给药 7 d	0	0	0	0	0	0	0	0
停药 1 d	0	0	0	0	0	0	0	0
停药 2 d	0	0	0	0	0	0	0	0
停药 3 d	0	0	0	0	0	0	0	0
致敏性评价	无致敏性	无致敏性	无致敏性	无致敏性	无致敏性	无致敏性	无致敏性	无致敏性

2.3 外耳道皮肤刺激实验 豚鼠外耳道完整组与破损组连续7 d 涂抹苍艾挥发油水溶液和聚山梨酯80水溶液,均未出现明显的红斑、水肿以及鼓膜变化反应。完整组皮肤正常,皮肤破损组7 d后均正常愈合,干痂脱落,无明显刺激性,见图2。苍艾挥发油水溶液、聚山梨酯80水溶液对外耳道及鼓膜刺激反应评分,见表3。

表3 各组豚鼠皮肤刺激反应评分(n=4)

时间	外耳道皮肤完整组				外耳道皮肤破损组			
	1%	5%	15%	对照	1%	5%	15%	对照
给药1d	0	0	0	0	0	0	0	0
给药3d	0	0	0	0	0	0	0	0
给药5d	0	0	0	0	0	0	0	0
给药7d	0	0	0	0	0	0	0	0
停药1d	0	0	0	0	0	0	0	0
停药2d	0	0	0	0	0	0	0	0
停药3d	0	0	0	0	0	0	0	0
总体评价	无刺激性	无刺激性	无刺激性	无刺激性	无刺激性	无刺激性	无刺激性	无刺激性



注:A.完整组给药1 d; B.完整组给药3 d; C.完整组给药7 d; D.破损组给药1 d; E.破损组给药3 d; F.破损组给药7 d。

图2 豚鼠外耳道皮肤刺激性实验

### 3 讨论

中药挥发油在耳鼻喉科具有潜在应用前景。有研

究报道,辛夷挥发油纳米脂质体滴鼻剂用于确诊的变应性鼻炎儿童,综合有效率和主要症状有效率,均高于对照组;喷嚏、鼻塞等主要症状及血液嗜酸性粒细胞计数均较对照组改善;临床效果好,疗效肯定,副作用少,得到患者的认可<sup>[23]</sup>。另有研究根据患者症状选用不同的天然植物挥发油治疗儿童慢性咽炎,疗效确切无副作用,易被患儿及家属接受<sup>[24]</sup>。本课题通过探究中药挥发油经外耳道给药的安全性,使其更好的应用于耳部治疗,增强其临床治疗效果,充分发挥中医药特色及优势。

经外耳道给药是治疗耳科疾病的主要给药方法,其给药方式一般分为水剂、乳膏剂、喷雾剂给药<sup>[25]</sup>。有报道表明水剂滴耳液使用方便,患者依从性较高,药物分布相对均匀,疗效肯定;而膏剂因患者外耳道弯曲或狭窄等因素导致药物涂抹不到位,容易造成外耳道损伤,患者需经常至门诊给药,依从性较差,从而影响治疗效果<sup>[26]</sup>。目前外耳道真菌病主要治疗方法为耳内镜清理之后运用抗真菌药物治疗,但清理之后的药物治疗选择及给药方法未有明确指导<sup>[12]</sup>。抗真菌水剂在临床中使用更方便,患者接受程度高,依从性好,药物分布均匀可触及深处的病变范围,但应用于耳部的抗真菌滴耳液暂无上市的外用水剂<sup>[27]</sup>。因此,研发一种抗真菌能力强、水剂滴耳液具有重要的临床意义。

苍艾挥发油是由苍术、艾叶等组成的经验方提取而来的复方精油<sup>[16]</sup>,几乎不溶于水,通过加入助溶剂,可做成水剂。中药挥发油不仅具有促透皮吸收作用<sup>[28]</sup>,且安全性好,对皮肤无刺激和毒性较低<sup>[29]</sup>,部分中药挥发油因具有较强的抗菌、抗病毒活性而广泛用于外科治疗<sup>[30]</sup>。本实验选用聚山梨酯80作为助溶剂,其在经口途径、肌肉注射或静脉注射药物制剂中大量应用,具有较宽的安全窗<sup>[31-32]</sup>。在实验过程中,发现苍艾挥发油水溶剂安全无毒性能够很快自然挥发,不会潴留在耳道内,而引起不适。

为了进一步推广苍艾挥发油水剂在临床中的应用,保证其用药安全性,进行外耳道急性毒性实验、皮肤过敏性实验、外耳道皮肤刺激性实验。结果显示,苍艾挥发油水溶剂经外耳道给药无毒性,对豚鼠一般情况无明显影响。给药及恢复期间,所有豚鼠的行为、饮水进食、排泄物、毛发基本正常。苍艾制剂对豚鼠听力

无影响,对鼓膜、外耳道无刺激性、无过敏性等不良反应,所有豚鼠均无死亡发生,体质量增长正常。以上结果表明苍艾挥发油是一种安全性较高的外用中成药,可应用于临床耳部局部给药。

#### 参考文献:

- [1] 莫愁. 苍艾挥发油对肺气虚证大鼠免疫调节作用的研究 [D]. 昆明:云南中医学院,2013.
- [2] 梅全喜. 艾叶的药理作用研究概况 [J]. 中草药,1996,27(5):311-314.
- [3] 曾虹燕,周朴华,唐艳林. 石香薷挥发油提取的比较研究 [J]. 天然产物研究与开发,2003,15(2):135-137.
- [4] 明溪,熊磊. 苍艾香薰油急性毒性和刺激性试验研究[C]//第 25 届全国中医儿科学术研讨会暨中医药高等教育儿科教学研究会. 沈阳:中华中医药学会儿科分会,2008:3.
- [5] 解宇环,莫愁,李刚,等. 苍艾挥发油对肺气虚大鼠肺组织病理形态和 T 细胞亚群的影响 [J]. 时珍国医国药,2015,26(8):1845-1847.
- [6] 黄秋艳,熊磊,孔淑君,等. 苍艾挥发油经鼻吸收的药代动力学及组织分布[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(23):94-97.
- [7] 齐学洁,崔元璐,张艺,等. 鼻腔给药治疗中枢神经系统疾病的研究进展[J]. 海峡药学,2015,27(7):84-88.
- [8] 明溪,钟晓君,杨江凤,等. 苍艾香薰油空气消毒作用研究 [J]. 云南中医学院学报,2013,36(2):27-29.
- [9] 吴传茂,吴周和. 丁香提取液的抑菌作用研究[J]. 湖北工学院学报,2000(1):43-45.
- [10] 唐裕芳,张妙玲,刘忠义,等. 佩兰超临界 CO<sub>2</sub> 萃取物的抑菌活性研究[J]. 食品研究与开发,2004(4):104-105.
- [11] 周珍,倪海峰,汤建国,等. 外耳道真菌病的真菌鉴定及筛选敏感性药物治疗 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科,2014,21(3):157-158.
- [12] 李永奇,何理风. 耳内镜下抗真菌药局部注入治疗真菌性外耳道炎的临床疗效[J]. 中国临床研究,2020,33(1):88-91.
- [13] 简雷,肖才文,何庆文,等. 真菌性外耳道炎应用半导体激光与硼酸粉联合治疗的临床效果分析 [J]. 安徽医药,2017,21(2):327-329.
- [14] 侯英,申国东,金晓娟. 耳内镜下清理联合半导体激光照射及药物治疗真菌性外耳道炎的疗效分析[J]. 山西医药杂志,2016,45(3):284-286.
- [15] STEVENS S M, LAMBERT P R, BAKER A B, et al. Malignant otitis externa: a novel stratification protocol for predicting treatment outcomes[J]. Otol Neurotol,2015,36(9):1492-1498.
- [16] 明溪,熊磊. 苍艾香薰油的制备工艺研究[J]. 云南中医中药杂志,2014,35(5):77-78.
- [17] 高源,朱凤,杨志斌,等. 蜜蜂蜂毒涂膜剂经皮给药的安全性评价[J]. 中国药房,2019,30(16):2181-2186.
- [18] 杨军炎. 咪康唑氯霉素乳膏对豚鼠皮肤的安全性评价 [J]. 中国药房,2009,20(22):1716-1718.
- [19] 周燕萍,肖柳,杨全伟,等. 癌痛贴巴布剂的皮肤刺激性及毒性实验研究 [J]. 中国医院药学杂志,2016,36(4):273-276.
- [20] 国家食品药品监督管理局. 中药、天然药物免疫毒性(过敏性、光过敏反应)研究的技术指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2005:12-13.
- [21] 林琼芳,周智,吴植强,等. 金黄洗剂对豚鼠皮肤安全性实验研究[J]. 广西医学,2009,31(6):885-886.
- [22] 国家食品药品监督管理局. 中药、天然药物刺激性和溶血性研究的技术指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2005:14-15.
- [23] 梁少瑜,谭晓梅,曾永长,等. 细辛挥发油对过敏性鼻炎豚鼠鼻黏膜和组胺影响的初步研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(2):149-151.
- [24] 林尚泽. 应用天然植物挥发油治疗儿童慢性咽炎的经验 [J]. 国外医学. 耳鼻咽喉科学分册,2000(4):248.
- [25] 蔡云香,薛小燕,张克辉,等. 盐酸特比萘芬喷雾剂、氟康唑滴液与派瑞松乳膏治疗外耳道真菌病的疗效对比[J]. 中国医药指南,2017,15(31):49-50.
- [26] 姜妍,沈莹. 两种不同药物治疗霉菌性外耳道炎疗效分析[J]. 听力学及言语疾病杂志,2018,26(5):564-565.
- [27] 韦永豪,刘雅凌,帅丽华. 3 种不同给药方法治疗真菌性外耳道炎的疗效分析 [J]. 江西医药,2019,54(7):822-823.
- [28] 王艳宏,刘书博,王锐,等. 中药挥发油促透皮吸收及透皮吸收作用的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(3):192-199.
- [29] 陈军,刘培,蒋秋冬,等. 中药挥发油作为透皮吸收促进剂的现状与展望[J]. 中草药,2014,45(24):3651-3655.
- [30] 姜平川,梁江昌. 植物挥发油在外用制剂中的应用[J]. 内科,2011,6(5):467-469.
- [31] 王庆利,彭健. 吐温 80 的安全性研究进展[J]. 毒理学杂志,2006(4):262-264.
- [32] 宋海波,王涛,朱兰,等. 吐温 80 及其在注射剂中应用的安全性分析 [C]//中国毒理学会中药与天然药物毒理专业委员会第二次(2017 年)学术交流大会论文集. 苏州:中国毒理学会,2017:7.