

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.05.011

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211110.1724.003.html\(2021-11-12\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211110.1724.003.html(2021-11-12))

## 高流量湿化氧疗和机械通气对 IPF 合并呼衰患者的疗效观察\*

朱宁<sup>1</sup>,贺磊<sup>1</sup>,王林峰<sup>1</sup>,孔伟良<sup>1</sup>,周国莲<sup>2</sup>

(浙江省宁波市第一医院:1.呼吸与危重症医学科;2.重症医学科 315010)

**[摘要]** **目的** 探讨经鼻高流量湿化氧疗(HFNC)和机械通气(MV)对特发性肺纤维化(IPF)合并呼吸衰竭患者的死亡率和住院时间的影响。**方法** 回顾性分析2017年1月至2021年2月该院收治的55例IPF合并呼吸衰竭的患者,其中40例接受单纯HFNC治疗(HFNC组),8例接受单纯MV治疗(MV组),7例先后接受HFNC、MV治疗(HFNC+MV组),比较3组住院总时间及住院死亡率。**结果** 所有患者总死亡率为56.4%(31/55),其中HFNC组为47.5%(19/40),MV组为62.5%(5/8),HFNC+MV组为100.0%(7/7),3组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。HFNC组住院时间较MV组、HFNC+MV组明显缩短( $P < 0.05$ )。**结论** IPF合并呼吸衰竭的患者接受HFNC治疗失败后再继续MV治疗的死亡率明显高于仅接受HFNC或MV的治疗,单纯HFNC的治疗可以明显缩短患者的住院日。

**[关键词]** 特发性肺纤维化;呼吸衰竭;经鼻高流量湿化氧疗;机械通气;疗效

**[中图分类号]** R459.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)05-0774-05

## Observation on the effect of high flow humidified oxygen therapy and mechanical ventilation in patients with IPF complicated with respiratory failure\*

ZHU Ning<sup>1</sup>, HE Lei<sup>1</sup>, WANG Linfeng<sup>1</sup>, KONG Weiliang<sup>1</sup>, ZHOU Guolian<sup>2</sup>

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine; 2. Department of Intensive Care Unit, Ningbo First Hospital, Ningbo, Zhejiang 315010, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the mortality and length of hospital stay of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) complicated with respiratory failure after nasal high flow humidifying oxygen therapy (HFNC) and mechanical ventilation (MV). **Methods** A total of 55 patients with IPF combined with respiratory failure admitted to a hospital from January 2017 to February 2021 were retrospectively analyzed. Among them, 40 patients received HFNC treatment alone (the HFNC group), eight patients received MV treatment alone (the MV group), and seven patients received HFNC and MV treatment successively (the HFNC+MV group). The total length of stay and in-hospital mortality were compared among the three groups. **Results** The total mortality rate of all patients was 56.4% (31/55), including 47.5% (19/40) in the HFNC group, 62.5% (5/8) in the MV group, and 100.0% (7/7) in the HFNC+MV group, and the difference among the three groups was statistically significant ( $P < 0.05$ ). In addition, the length of hospital stay in the HFNC group was significantly shorter than that in the MV group and the HFNC+MV group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The mortality rate of patients with IPF complicated with respiratory failure after continuing MV treatment after failure of HFNC treatment is higher than that after only receiving HFNC or MV treatment. The treatment of HFNC alone could shorten the hospital stay of patients.

**[Key words]** idiopathic pulmonary fibrosis; respiratory failure; nasal high flow humidifying oxygen therapy; mechanical ventilation; efficacy

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种病因不明的慢性进行性纤维化性肺部疾

\* 基金项目:2019年浙江省医药卫生科技计划项目(2019KY156)。 作者简介:朱宁(1984—),主治医师,硕士,主要从事呼吸疾病及烟草病学研究。

病,表现为弥漫性肺肺炎和肺泡结构紊乱,最终导致呼吸衰竭甚至死亡,该病的发病率和病死率均有增加趋势,临床上的典型特征是急性加重,进展到呼吸衰竭的风险较高<sup>[1]</sup>。近年来,虽然吡非尼酮和尼达尼布已被证明对缓解患者的症状及抑制疾病的进展起到一定的作用<sup>[2-3]</sup>,但这些药物对IPF总体预后的影响有限。肺移植可能是IPF患者药物治疗失败后的唯一选择,但由于肺供体不足、移植相关技术难度等因素,导致接受肺移植的患者甚少<sup>[4-5]</sup>。在美国,65岁及以上IPF患者的中位生存期仅为3.8年,特别是伴有呼吸衰竭的患者预后极差,住院死亡率接近85%<sup>[6]</sup>。此外,与其他原因引起的呼吸衰竭不同,机械通气(mechanical ventilation, MV)对IPF患者的生存没有明显的改善,IPF患者的气体交换受损和肺顺应性降低等可能是加速疾病进展的相关原因。

经鼻高流量湿化氧疗(high flow nasal cannula oxygen therapy, HFNC)是一种新型的氧疗方式,很多大样本量、前瞻性临床研究已经证实了其在轻中度单纯性低氧血症的治疗价值,目前已广泛应用于急性I型呼吸衰竭的临床治疗<sup>[7]</sup>,但国内外目前缺乏针对HFNC或MV治疗IPF合并呼吸衰竭患者的临床研究。本研究回顾性分析了本院因呼吸衰竭入院的IPF患者,分析对比经过HFNC、MV或HFNC+MV序贯治疗后的总死亡率和住院时间,为终末期IPF患者在临床呼吸支持方面的选择提供证据,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析2017年1月至2021年2月本院收治并确诊IPF合并呼吸衰竭的55例患者,其中男42例,女13例,平均年龄(70.9±7.3)岁。纳入标准:(1)符合IPF的诊断标准,即参照美国胸科学会(ATS)/欧洲呼吸学会(ERS)2013年修订的临床诊断标准;(2)住院期间接受HFNC或MV支持治疗。排除标准:(1)临床资料不全的患者;(2)未接受HFNC或MV治疗的患者。本研究经医院伦理委员会批准(批准编号:2021RS031)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 分组和治疗方式

所纳入的病例入院后接受IPF不同的常规药物治疗,具体药物治疗方式如下,(1)激素:根据不同呼吸困难程度,起始给予强的松10~30 mg/d,最终剂量为40~160 mg/d控制临床症状。(2)吡非尼酮胶囊:按剂量递增原则逐渐增加用量,初始用量为每次200 mg,每天3次,在2周时间内,通过每次增加200 mg,最后将药量维持在每次600 mg(每天最大剂量1 800 mg),考虑到每个患者药物耐受情况的不同(尤

其是胃肠道症状),增减药物的剂量及速度适当调整。(3)尼达尼布:每次150 mg,每天2次,间隔约12 h与食物服用。(4)乙酰半胱氨酸胶囊:每次0.2 g,每天2次,口服。按照呼吸支持方式的不同将患者分为3组,其中单纯HFNC治疗组40例,单纯MV治疗组8例,其余是入院后经过HFNC治疗期间因疾病进展(如低氧血症和呼吸窘迫)接受了气管插管并转入ICU进一步MV治疗的7例患者作为HFNC+MV组。所有患者在住院期间均未使用无创通气治疗。

#### 1.2.2 观察内容与评价指标

(1)收集所有患者的一般资料及入院前6个月内的最新肺活量和肺一氧化碳弥散量(DLCO)的结果来评估入院前IPF的严重程度,并据此计算出GAP指数<sup>[8]</sup>和du Bois评分<sup>[9]</sup>。①GAP指数是采用竞争风险回归模型,纳入4个变量[G:性别;A:年龄;P:肺生理变量,包括用力肺活量(FVC)和DLCO]用于预测IPF患者的病死率,建立的一种简便、适合临床应用的IPF患者评分和分期系统。将IPF患者分为I、II和III期分别对应GAP评分0~3、4~5和6~8分。I期IPF患者1、2、3年病死率分别为5.6%、10.9%和16.3%,II期患者为16.2%、29.9%和42.1%,III期患者为39.2%、62.1%和76.8%。②du Bois评分是一种采用Cox比例风险模型,将4个IPF死亡独立预测因子(年龄、既往24周因呼吸系统疾病住院、FVC占预计值百分比和既往24周FVC占预计值百分比的变化)转化为简易评分系统建立的简化的评分系统,可以较为准确地评估IPF患者的1年病死率,为治疗决策提供依据,上述指标分别对应的评分范围为0~8、0~14、0~18和0~21分。当总分为0~4、22~29、38~40、>50分时,IPF患者的1年病死率分别为<2%、10%~20%、40%~50%或>80%。(2)通过生命体征和动脉血气确定患者入院时的状态。(3)主要指标是住院死亡率,次要指标是住院时间。

#### 1.3 统计学处理

采用SPSS17.0软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用方差分析;不符合正态分布的计量资料以M(Q1, Q3)表示,比较采用Kruskal-Wallis检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3组一般资料比较

3组冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)病史比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),其余基本资料、入院时生命体征及动脉血气比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。GAP指数在HFNC组中III期较多,另

外两组以Ⅱ期为主,平均 du Bois 评分为 42.1 分,见表 1、2。

## 2.2 3 组住院死亡和住院时间比较

MV 组 4 例(26.7%)发生呼吸机相关性肺炎,2 例(13.3%)发生气压性创伤(纵隔气肿和气胸)。所

有患者总死亡率为 56.4%(31/55),其中 HFNC+MV 组最高,3 组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。HFNC 组住院时间较 MV 组和 HFNC+MV 组均有缩短,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 1 3 组基本资料比较

项目	HFNC 组( $n=40$ )	MV 组( $n=8$ )	HFNC+MV 组( $n=7$ )	$\chi^2/F$	$P$
男/女( $n/n$ )	31/9	7/1	4/3	2.011	0.366
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	72.4 ± 6.4	69.4 ± 3.2	70.8 ± 9.0	0.113	0.862
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	22.9 ± 3.4	21.6 ± 3.1	26.1 ± 3.9	0.474	0.614
基础疾病[ $n(\%)$ ]					
高血压	10(25.0)	2(25.0)	3(42.9)	0.982	0.612
糖尿病	15(37.5)	4(50.0)	3(42.9)	0.461	0.794
恶性肿瘤	9(22.5)	1(12.5)	2(28.6)	0.605	0.739
脑血管疾病	5(12.5)	2(25.0)	0		0.443 <sup>a</sup>
冠心病	3(7.5)	2(25.0)	3(42.9)	6.815	0.033
肺动脉高压	22(55.0)	3(37.5)	4(57.1)	0.882	0.643
肺总量占预计值百分比( $\bar{x} \pm s$ , %)	42.9 ± 21.2	49.5 ± 19.2	48.7 ± 8.9	0.678	0.513
FVC 占预计值百分比( $\bar{x} \pm s$ , %)	46.3 ± 11.7	52.3 ± 11.9	44.5 ± 8.7	1.233	0.312
1 s 用力呼气容积占预计值百分比( $\bar{x} \pm s$ , %)	56.6 ± 12.0	62.9 ± 14.3	52.1 ± 10.9	1.535	0.208
DLCO 占预计值百分比( $\bar{x} \pm s$ , %)	24.5 ± 12.3	22.4 ± 20.2	23.5 ± 6.1	0.153	0.833
家庭氧疗[ $n(\%)$ ]	30(75.0)	5(62.5)	4(57.1)	1.242	0.537
IPF 治疗方式[ $n(\%)$ ]					0.832 <sup>a</sup>
吡非尼酮	7(17.5)	1(12.5)	2(28.6)		
尼达尼布	5(12.5)	0	1(14.3)		
糖皮质激素	20(50.0)	4(50.0)	3(42.9)		
乙酰半胱氨酸	8(20.0)	3(37.5)	1(14.3)		
GAP 指数[ $n(\%)$ ]				5.327	0.081
Ⅱ期	11(27.5)	5(62.5)	4(57.1)		
Ⅲ期	29(72.5)	3(37.5)	3(42.9)		
du Bois 评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)	42.4 ± 12.3	41.6 ± 16.7	50.9 ± 10.3	1.321	0.261

<sup>a</sup>: Fisher 确切概率法。

表 2 入院时生命体征及动脉血气比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	HFNC 组( $n=40$ )	MV 组( $n=8$ )	HFNC+MV 组( $n=7$ )	$F$	$P$
收缩压(mm Hg)	121.6 ± 21.0	122.2 ± 25.5	127.3 ± 14.7	0.193	0.824
舒张压(mm Hg)	77.1 ± 13.3	66.8 ± 26.3	76.2 ± 13.5	0.314	0.677
脉搏(次/分钟)	100.3 ± 19.3	121.0 ± 25.1	109.1 ± 22.1	0.541	0.579
呼吸频率(次/分钟)	30.2 ± 9.3	27.8 ± 6.1	27.6 ± 5.1	0.577	0.551
体温(°C)	36.9 ± 0.5	37.0 ± 0.8	37.0 ± 0.4	0.499	0.603
动脉血 pH	7.45 ± 0.05	7.39 ± 0.06	7.45 ± 0.07	2.815	0.057
动脉血二氧化碳分压(mm Hg)	39.0 ± 5.9	41.3 ± 6.2	40.3 ± 11.1	0.886	0.413
动脉血氧分压(mm Hg)	80.0 ± 48.2	80.8 ± 44.5	81.8 ± 45.7	0.936	0.517
氧合指数(mm Hg)	200.0 ± 119.2	201.1 ± 98.2	199.6 ± 88.9	0.075	0.972

表 3 3 组住院死亡和住院时间比较

项目	HFNC 组(n=40)	MV 组(n=8)	HFNC+MV 组(n=7)	$\chi^2/H$	P
住院死亡[n(%)]	19(47.5)	5(62.5)	7(100.0)	6.820	0.036
住院时间[M(Q1,Q3),d]	10(6,14)	23(11,34)	19(10,39)	6.437	0.048

### 3 讨 论

本研究回顾性分析了需要 HFNC 或 MV 呼吸支持治疗的 IPF 合并呼吸衰竭患者的临床结局。结果显示, HFNC 组与 MV 组的住院死亡率比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 但 HFNC 治疗失败后再改为 MV 的治疗组(HFNC + MV 组)死亡率极高(100.0%)。

目前尚无有效的治疗方法来逆转 IPF 患者病情的进展。本研究中, 无论是采用 HFNC 还是 MV, 均有约半数的患者最终死亡。除了不能逆转疾病的进程外, 选择 MV 还可能导致患者的痛苦, 增加呼吸机相关性肺炎等并发症。此外, 由于肺纤维化特性导致肺易受到机械通气时气压的影响, 甚至出现气压伤(如纵隔气肿、气胸)。本研究显示, 在使用机械通气的患者中, 26.7%(4/15)的患者出现呼吸机相关性肺炎和 13.3%(2/15)患者出现气压伤。因此, 考虑到 IPF 独特的病理生理特点, 终末期 IPF 患者合并呼吸衰竭是否积极行气管插管进行机械通气治疗仍存争议。然而, 根据最近的一份报告, 约 10% 的 IPF 患者仍接受 MV, 并与住院费用和死亡率的增加有关<sup>[10]</sup>。

HFNC 是近年来国内外应用较为广泛的一种非侵入性、可精确提供恒定吸氧浓度与湿化温度的新型呼吸支持手段, 其较高的流量可产生一定气道正压, 冲刷生理无效腔和促进肺泡复张, 临床上通常用于治疗 I 型呼吸衰竭、气管插管前后及临终姑息性治疗等方面<sup>[11]</sup>。与传统氧疗或侵入性机械通气比较, HFNC 具有疗效确切、耐受性好, 患者依从性与舒适感强等优点<sup>[12]</sup>。PETERS 等<sup>[13]</sup>提出, HFNC 可以作为非插管状态下呼吸衰竭患者的有效辅助治疗方法。也有研究认为, 在因 HFNC 治疗失败而导致延迟气管插管的患者中可能存在更高的死亡率<sup>[14]</sup>。但本研究结果显示, 在 HFNC 治疗期间因疾病进展(如低氧血症和呼吸窘迫)改为气管插管, 转入 ICU 进一步 MV 治疗的患者中具有高达 100% 的死亡率, 似乎与上述文献观点不符。有文献认为, IPF 患者的气体交换受损和肺顺应性降低等特性可能是机械通气加速疾病进展的原因。因此, 在 HFNC 治疗失败的情况下, 机械通气只能作为肺移植临时过渡的支持手段<sup>[15]</sup>, 在没有进一步治疗计划(如肺移植)的情况下, 有创通气的决定应该慎重考虑。另外, 与气管插管不同, HFNC 在终末期 IPF 患者的姑息性治疗中也发挥着重要作用。

因为它可以缓解呼吸困难等症状, 患者可以在意识清醒的状态下自行做出临终决定。所以, 对于因呼吸衰竭住院的终末期 IPF, 考虑到患者的姑息性治疗和临终决定的诉求, HFNC 治疗或许是最合适的呼吸支持方式。

本项研究也有一定的局限性: (1) 这是一项单中心回顾性研究, 所纳入的病例数不多, 可能存在一定的选择性偏倚。(2) 由于 HFNC 或 MV 的应用取决于医生的临床决定, 虽然比较了患者的年龄、肺功能、疾病的严重程度等基线特征, 但由于随机试验受到患者病情、患方知情选择权等因素的限制而实施起来比较困难, 此种情况下, 病情较重的患者可能被纳入 MV 组。因此, 如果条件允许, 需要进一步开展多中心、大样本量的前瞻性随机对照研究来提供更充足的证据。

综上所述, 考虑到机械通气的并发症及临终关怀等因素, IPF 合并呼吸衰竭的患者在 HFNC 治疗失败后再接受 MV 的死亡率明显高于仅接受 HFNC 或 MV 的治疗, 应慎重选择由 HFNC 向 MV 的过渡性治疗。此外, 单纯 HFNC 治疗较其他两组的总住院时间较短, 进一步减轻了医疗资源的压力和患者的经济负担, 可能是终末期 IPF 患者较为理想的呼吸支持方式。

### 参考文献

- [1] MORTIMER K M, BARTELS D B, HARTMANN N, et al. Characterizing health outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis using US health claims data[J]. Respiration, 2020, 99(2): 108-118.
- [2] CHUNG M P, PARK M S, OH I J, et al. Safety and efficacy of pirfenidone in advanced idiopathic pulmonary fibrosis: a nationwide post-marketing surveillance study in Korean patients [J]. Adv Ther, 2020, 37(5): 2303-2316.
- [3] 江训盛, 董必文, 张子龙. 尼达尼布治疗特发性肺纤维化疗效韵荟萃分析[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(2): 238-243.
- [4] KISTLER K D, NALYSNYK L, ROTELLA P, et al. Lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review of the litera-

- ture[J]. *BMC Pulm Med*, 2014, 14:139.
- [5] RANGANATH N K, MALAS J, PHILLIPS K G, et al. Single and double lung transplantation have equivalent survival for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Ann Thorac Surg*, 2020, 109(1): 211-217.
- [6] RAGHU G, CHEN S Y, YEH W S, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11 [J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(7):566-572.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会呼吸危重症医学学组, 中国医师协会呼吸医师分会危重症医学工作委员会. 成人经鼻高流量湿化氧疗临床规范应用专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(2): 83-91.
- [8] LEY B, RYERSON C J, VITTINGHOFF E, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Ann Intern Med*, 2012, 156(10):684-691.
- [9] DU BOIS R M, WEYCKER D, ALBERA C, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(4): 459-466.
- [10] MOONEY J J, RAIMUNDO K, CHANG E, et al. Mechanical ventilation in idiopathic pulmonary fibrosis: a nationwide analysis of ventilator use, outcomes, and resource burden [J]. *BMC Pulm Med*, 2017, 17(1):84.
- [11] DELORME M, BOUCHARD P A, SIMON M, et al. Effects of high-flow nasal cannula on the work of breathing in patients recovering from acute respiratory failure [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(12):1981-1988.
- [12] 刘嘉琳. 经鼻高流量氧疗的临床应用[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(9):660-662.
- [13] PETERS S G, HOLETS S R, GAY P C. High-flow nasal cannula therapy in do-not-intubate patients with hypoxemic respiratory distress [J]. *Respir Care*, 2013, 58(4):597-600.
- [14] KANG B J, KOH Y, LIM C M, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality [J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(4):623-632.
- [15] WEILL D, BENDEN C, CORRIS P A, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2015, 34(1):1-15.
- (收稿日期:2021-06-22 修回日期:2021-10-29)
- (上接第 773 页)
- [22] 许沛, 周琪, 黄显龙. PCI 术后 AMI 患者再发心肌梗死的 Logistic 回归分析[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(23):3625-3628.
- [23] Writing Group Members, MOZAFFARIAN D, BENJAMIN E J, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2016, 133(4):e38-360.
- [24] 杨德梅, 蔡文晓. 急性心肌梗死冠状动脉介入治疗患者出院后行延续性护理的效果观察[J]. *慢性病学杂志*, 2017, 18(9):1047-1048.
- [25] 王少娜, 董瑞, 谢晖, 等. 德尔菲法及其构建指标体系的应用进展[J]. *蚌埠医学院学报*, 2016, 41(5):695-698.
- [26] 吴巧媚, 张利娟, 郑静霞. 基于 Delphi 法 ICU 患者误吸风险评估体系的构建[J]. *护理学报*, 2018, 25(2):1-6.
- [27] 李晓卫, 刘寅, 高静, 等. 冠状动脉支架置入 1 年后发生急性心肌梗死患者近期及远期临床结局分析[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(15):1136-1141.
- [28] 黄英茹, 张盼盼, 张亚娣. 急性心肌梗死患者经介入治疗后再发情况及危险因素分析[J]. *四川解剖学杂志*, 2020, 28(1):49-50.
- [29] 杨楠, 李娜. 急性心肌梗死行经皮冠脉介入术后再发的危险因素与预防护理[J]. *实用临床医药杂志*, 2018, 22(22):117-120.
- [30] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要 [J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(9):833-854.
- (收稿日期:2021-06-19 修回日期:2021-11-08)