

致。说明 X 线对棘球蚴原头节具有杀伤作用。

近 40 年来对肿瘤的综合治疗已经取代传统的单一治疗,而且在相当多的肿瘤中提高了治愈率^[8]。阿苯达唑是 WHO 棘球蚴病指导纲要推荐的抗棘球蚴病首选药物之一,口服吸收,作用于全身,类似于肿瘤的全身化疗。借鉴肿瘤的综合治疗原则全身化疗联合局部放疗的方法治疗泡球蚴病,本实验将体外培养的原头节加入阿苯达唑后再分别给予 45 Gy 和 75 Gy 的 X 线照射。结果显示单用阿苯达唑组与对照组原头节死亡率间的差异有统计学意义 ($P<0.05$),与鲍佳春等^[9]认为阿苯达唑对棘球蚴病有效的观点相符。且本实验结果提示,联合 X 线和阿苯达唑较单用阿苯达唑更早地发挥杀伤效应,而较单用 X 线对体外泡球蚴原头节杀伤作用更强。

不同 X 线剂量组每天泡球蚴原头节的死亡率呈递增趋势,符合电离辐射照射生物系统后的效应时间规律,一般经过物理阶段、化学阶段和生物阶段^[5]。今后将在放射生物学的基础上继续探索 X 线对泡球蚴的有效分割剂量和最低杀伤剂量。

体外试验因其简单易行、耗费低、时间短和见效快等特点,成为初步筛选新的治疗方法的有效手段。但因 X 线的体内作用过程较为复杂,还需动物试验的进一步验证。综上所述,本实验初步证实 X 线对体外培养泡球蚴原头节有杀伤作用,作为泡球蚴病治疗的新方法,具有探索价值。

参 考 文 献

[1] Abu-Eshy SA. Clinical characteristics, diagnosis and surgical ma-

nagement of hydatid cysts[J]. West Afr J Med, 2006, 25(2): 144-152.

[2] Beyrouti MI, Beyrouti R, Bouassida M, et al. Hydatid cysts of the spigelian lobe (segment I) of the liver: clinical and therapeutic particularities [J]. Presse Med, 2007, 36(12 Pt1): 1732-1737.

[3] Zhang HW, Peng XY, Zhang SJ, et al. Albendazole in combination with artesunate to prevent the recurrence of cystic echinococcosis in mice[J]. Chin J Pathogen Biol, 2010, 5(5): 368-372. (in Chinese)

(张宏伟, 彭心宇, 张示杰, 等. 青蒿琥酯联合阿苯达唑预防小鼠囊型包虫病术后复发的研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2010, 5(5): 368-372.)

[4] Li HT, Ke S, Wen H, et al. Clinical observation of efficacy on liposomal albendazole on *Echinococcus* infections in 66 cases[J]. Endem Dis Bull, 2004, 19(1): 16-19. (in Chinese)

(李海涛, 柯山, 温浩, 等. 阿苯达唑脂质体治疗 66 例人体包虫病的疗效观察[J]. 地方病通报, 2004, 19(1): 16-19.)

[5] Yin WB, Yu ZH, Xu GZ. Radiation Oncology[M]. 4th ed. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2008; 2, 226-227. (in Chinese)

(殷蔚伯, 余子豪, 徐国镇. 肿瘤放射治疗学[M]. 第 4 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008; 2, 226-227.)

[6] Park GM, Yong TS. Effects of gamma-irradiation on the infectivity and chromosome aberration of *Clonorchis sinensis*[J]. Korean J Parasitol, 2003, 41(1): 41-45.

[7] Wang X, Wang XH, Bao GS, et al. The experimental study on the radiotherapy of echinococcosis[J]. Chin J Zoonoses, 2009, 25(7): 653-656. (in Chinese)

(王欣, 王小虎, 包根书, 等. 放射线治疗包虫病的实验研究[J]. 中国人兽共患病学报, 2009, 25(7): 653-656.)

[8] Sun Y. Manual of Medical Oncology[M]. 5th ed. People's Medical Publishing House, 2007; 23-24. (in Chinese)

(孙燕. 临床肿瘤内科手册[M]. 第 5 版. 人民卫生出版社, 2007; 23-24.)

[9] Bao JC, Yuan FL, Lu WG. Advances in treatment of echinococcosis[J]. Chin J Schisto Control, 2010, 22(2): 197-199. (in Chinese)

(鲍佳春, 袁凤来, 陆伟国. 包虫病治疗进展[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2010, 22(2): 197-199.)

(收稿日期: 2010-12-13 编辑: 张争艳)

文章编号: 1000-7423(2011)-03-0211-04

【信息报道】

加强中国华支睾吸虫病研究

钱门宝¹, 周晓农^{1*}, 方悦怡², 梁松³, 陈颖丹¹

【提要】肝吸虫是华支睾吸虫、麝猫后睾吸虫和猫后睾吸虫等几种食源性吸虫的统称。肝吸虫国际会议于 2011 年 3 月 7~8 日在泰国 Khon Kaen 召开, 会议展示了当前全球肝吸虫病的研究和防控现状。本文根据该次会议的内容, 结合中国当前华支睾吸虫病研究现状和防治需求, 探讨未来我国应优先开展研究的领域。

【关键词】肝吸虫; 华支睾吸虫; 麝猫后睾吸虫; 猫后睾吸虫; 国际会议

中图分类号: R383.2 文献标识码: A

基金项目: 国家传染病重大专项 (No. 2008ZX10004-011)

作者单位: 1 中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所, 世界卫生组织疟疾、血吸虫病和丝虫病合作中心, 上海 200025;

2 广东省疾病预防控制中心, 广州 510300; 3 俄罗斯国立大学, 哥伦布 43210

* 通讯作者, E-mail: ipdzhouxn@sh163.net

(C)1994-2022 China Academic Electronic Journal Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

Strengthening the Research on Clonorchiasis in China

QIAN Men-bao¹, ZHOU Xiao-nong^{1*}, FANG Yue-yi², LIANG Song³, CHEN Ying-dan¹

(1 *National Institute of Parasitic Diseases, Chinese Center for Disease Control and Prevention; WHO Collaborating Centre for Malaria, Schistosomiasis and Filariasis, Shanghai 200025, China*; 2 *Center for Disease Control and Prevention of Guangdong Province, Guangzhou 510300, China*; 3 *Ohio State University, Columbus 43210, USA*)

[Abstract] Liver flukes mainly include *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*, and *Opisthorchis felinus*. The international congress of liver flukes was held in Khon Kaen, Thailand, during 7–8th March, 2011. The congress assembled a wide array of studies and reflected the current status of research, control and prevention of liver flukes in the world. This paper summarizes basic information from the meeting. Meanwhile, based on the research status and needs for control and prevention, priorities of research on clonorchiasis in China are discussed.

[Key words] Liver fluke; *Clonorchis sinensis*; *Opisthorchis viverrini*; *Opisthorchis felinus*; International congress

Supported by the National Special Science and Technology Project for Major Infectious Diseases of China (No. 2008ZX10004-011).

* Corresponding author, E-mail: ipdzhouxn@sh163.net

肝吸虫病,是由肝吸虫引起的、主要累及肝胆系统的食源性寄生虫病。严重危害人体健康的肝吸虫有华支睾吸虫 (*Clonorchis sinensis*)、麝猫后睾吸虫 (*Opisthorchis viverrini*) 和猫后睾吸虫 (*Opisthorchis felinus*) 等^[1-4]。它们主要流行于东南亚国家和前苏联部分地区,在中国流行的是华支睾吸虫^[1-4]。全球感染者数以千万计,但其危害性很少得到国际社会和地方政府的重视^[5,6]。据估算中国华支睾吸虫感染者达 1 249 万,占全球肝吸虫感染者中的多数^[7,8],但对其研究和防治工作,不仅不及泰国和韩国等肝吸虫流行国家,也不如中国在血吸虫病和疟疾等寄生虫病方面深入。

2011 年 3 月 7~8 日,肝吸虫国际会议在泰国 Khon Kaen 召开。以下笔者就该次会议内容作简略介绍,并着重探讨未来中国华支睾吸虫病应优先开展研究的领域。

1 肝吸虫国际会议概况

该次肝吸虫国际会议由泰国 Khon Kaen 大学和泰国卫生部疾病控制局主办,是全球第一次有关肝吸虫方面的综合性大会。

大会主题报告 37 篇。报告人来自 11 个国家,包括有该类疾病流行的泰国、韩国、中国、俄罗斯、老挝、越南和柬埔寨,以及澳大利亚、美国、日本和新加坡等发达国家;报告中参与共同研究的还有瑞士和德国。报告篇数最多的是泰国,为 14 篇,其次为韩国和中国,各 4 篇。按虫种分类,麝猫后睾吸虫最多,为 21 篇;其次为华支睾吸虫 (9 篇)。涉及的学科有流行病学 (12 篇)、病理和致癌 (9 篇)、生物学 (9 篇)、诊断和治疗 (5 篇)、社会和环境学 (2 篇)。

流行病学主要是 2009 年泰国麝猫后睾吸虫病调查结果和全球肝吸虫病流行情况及特征介绍;病理和致癌方面的报告中 8 篇涉及胆管癌。11 篇报告涉及国际合作,其中 10 篇与麝猫后睾吸虫有关,另 1 篇同时与麝猫后睾吸虫和猫后睾吸虫有关,华支睾吸虫相关报告均未涉及国际合作;合作研究中 8 篇为泰国和发达国家合作,2 篇为老挝和瑞士合作,1 篇为俄罗斯和泰国合作;其中病理和致癌方面 5 篇,生物学方面 4 篇,流行病学和治疗方面各 1 篇。

该次会议报告内容,具有以下特点:① 流行病学方面主要是流行现状和人群感染特征的描述;干预措施主要是人群化疗,同时辅以健康教育和卫生设施改善。② 麝猫后睾吸虫相关研究较多,而华支睾吸虫研究较少。如果考虑到感染人数的差异 [华支睾吸虫:中国为 1 249 万^[7,8],韩国为 117 万^[9];麝猫后睾吸虫:泰国约 500 万 (大会交流)],那么华支睾吸虫研究显然偏少,而中国的研究就更显不足。③ 华支睾吸虫的研究缺少国际合作;其他两种吸虫的国际合作集中在病理及致癌和生物学等基础研究。④ 诊断研究集中于分子生物学方面,而免疫学方面涉及较少。⑤ 仅 1 篇报告涉及药物治疗,内容是比较甲氟喹、青蒿琥酯、三苯双脒和吡喹酮现场治疗麝猫后睾吸虫感染的效果^[10]。

2 加强中国华支睾吸虫病研究

根据该次肝吸虫国际会议情况和我国华支睾吸虫病研究现状及防治需求,作者认为中国亟待开展和加强以下方面的工作。

2.1 加强现场流行病学研究 目前,中国华支睾吸

虫病的流行病学资料,主要是基于 2001–2004 年的全国人体重要寄生虫病现状调查结果,已过去近 10 年^[7,8]。随着人口流动的增加、水产养殖业的发展和人群饮食习惯的改变,华支睾吸虫感染人数可能还在上升^[6]。部分地区近年虽开展了调查,但仅选取了少量的乡(镇),难以全面反应当地的流行情况^[11–13],更不足以反映全国的流行水平。因此,需要进一步全面评价当前中国华支睾吸虫病流行形势。血吸虫病研究中的一些新的技术和手段,如地理信息系统(geographical information system, GIS)、遥感(remote sensing, RS)和数学模型等,具有借鉴价值^[14–16]。

华支睾吸虫病的传播特征和流行模式尚不完全清楚。华支睾吸虫生活史复杂,涉及终末宿主——人、第一中间宿主、第二中间宿主和保虫宿主,且种类众多。此外,中国华支睾吸虫病流行区涉及东南、东北和中部不同的自然和社会环境,传播环节存在差异。但是,现有的流行病学研究主要集中于人群感染率调查和流行水平评价,偶有涉及其他流行环节,尚未见其传播特征和模式的系统研究。显然,全面掌握华支睾吸虫病传播特征和流行模式是科学地开展防治工作的基础。

目前,华支睾吸虫病的防治策略仍以人群服药驱虫为主^[17],短期效果明显^[18],但高年龄组人群饮食习惯根深蒂固,难以改变,容易重复感染^[6]。寄生虫病综合防治示范区所采取的综合干预措施有待继续提炼和发展^[19]。

2.2 启动胆管癌流行病学和实验室研究 1994 年,国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)将麝猫后睾吸虫归为明确的一类胆管癌危险因素,而将华支睾吸虫归为二类^[20]。2009 年,基于相关研究以及部分研究者的建议,华支睾吸虫才得以归入一类^[21]。华支睾吸虫作为胆管癌危险因素的研究主要是韩国研究者开展的,中国虽有相关病例-对照研究^[22–24],但主要未针对华支睾吸虫和胆管癌关系开展的,所提供的信息有限,因此需要加强这方面的研究。胆管癌作为华支睾吸虫感染后最严重的结局,其流行病学研究显然有利于全面评价该病的危害和疾病负担,为控制胆管癌发生、降低疾病危害提供重要的基础资料,同时有利于提高人群防病意识。

相对于麝猫后睾吸虫,华支睾吸虫感染致胆管癌实验室方面的研究可谓凤毛麟角。麝猫后睾吸虫致胆管癌的实验室研究,对于华支睾吸虫研究有重要借鉴意义。生物标记应用有助于胆管癌的早期发现和诊断,而一些机制方面的研究(如致癌过程关键因子的发现)将有助于预防和治疗。

2.3 优先发展免疫学诊断研究 目前,血吸虫病的免疫学诊断研究已做了很多工作,一些商用的诊断试剂可用于现场人群筛查,促进了防控工作的开展。华支睾吸虫病相对于血吸虫病等其他寄生虫病,免疫学诊断试剂的研究更加迫切。因为中国华支睾吸虫病不仅流行于经济落后地区,也同样流行于经济发达地区,而经济发达地区的粪便收集较为困难。尽快研制敏感性和特异性高的免疫学诊断方法,显得尤为必要。国内外就华支睾吸虫病的免疫学诊断,虽开展了较多研究,但至今未能获得满意的效果,这也是该次大会未过多涉及免疫学诊断的原因之一。该次大会报告的诊断方法主要是分子生物学技术,种类多,在实验室或小范围推广效果不错,但难以大规模应用于现场。因此,为促进现场人群感染水平的科学评价继而采取相应的干预措施,应优先发展免疫学诊断研究。

2.4 深入进行相关药物研究 吡喹酮是目前治疗华支睾吸虫病的首选药物,但新药研发对于防治具有重要意义。部分地区在现场应用中发现阿苯达唑也有良好的疗效,且不良反应小。目前阿苯达唑主要用于土源性线虫病治疗,故在同时伴有华支睾吸虫病和土源性线虫病流行的地区,使用该药似乎更具优势。但是,这主要是基于长期的防治经验,其实际效果有待严密的试验设计和实施,以期得出全面科学的评价。新药三苯双脒在实验室治疗华支睾吸虫感染有良好的疗效^[25–27],在老挝的小规模现场试验中发现,其对麝猫后睾吸虫感染也有较好的疗效^[10],但其能否大规模现场应用仍需进一步的现场评价。

2006 年,WHO 发起了食源性疾病负担评价行动^[28],2010 年 WHO 又发布了全球第一份被忽视的热带病报告^[6],肝吸虫病均位列其中。中国的华支睾吸虫感染者占全球肝吸虫感染者多数,应抓住该契机,优先开展上述研究,以促进现场防治。

在研究过程中,一要强化现场和实验室的密切结合,二要加强国内外的紧密合作。现场防治人员和实验室研究人员应相互配合,现场的问题特别是一些关键技术需要实验室的支撑,反过来,实验室的工作也只有回归现场,才能作出可靠的评价,发挥作用。同时,要注重利用外部资源,加强国际合作。如前所述,目前有关华支睾吸虫病方面研究的国际合作很少,这显然不利于信息交流和资源利用。当然,这与语言也有一定的关系,中国很多的研究成果未能以英文发表,使得国际社会未能了解中国华支睾吸虫病流行现状和所开展的工作。因此如何提高能力建设,同样是摆在中国研究工作者面前的一个重要问题。

参 考 文 献

- [1] Lun ZR, Gasser RB, Lai DH, *et al.* Clonorchiasis: a key food-borne zoonosis in China[J]. Lancet Infect Dis, 2005, 5(1): 31-41.
- [2] Keiser J, Utzinger J. Emerging foodborne trematodiasis[J]. Emerg Infect Dis, 2005, 11(10): 1507-1514.
- [3] Keiser J, Utzinger J. Food-borne trematodiasis[J]. Clin Microbiol Rev, 2009, 22(3): 466-483.
- [4] Sripa B, Kaewkes S, Intapan PM, *et al.* Food-borne trematodiasis in Southeast Asia epidemiology, pathology, clinical manifestation and control[J]. Adv Parasitol, 2010, 72: 305-350.
- [5] Sripa B. Concerted action is needed to tackle liver fluke infections in Asia[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2008, 2(5): e232.
- [6] WHO. First WHO report on neglected tropical diseases 2010: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases[R]. Geneva: WHO, 2010.
- [7] Technical Steering Panel for National Survey of Current Status of Major Human Parasitic Diseases, Coordinating Office of the National Survey on the Important Human Parasitic Disease in Human Population. Report on the National Survey of Current Status of Major Human Parasitic Diseases in China [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 58-66. (in Chinese)
(全国人体重要寄生虫病现状调查技术指导组, 全国人体重要寄生虫病现状调查办公室. 全国人体重要寄生虫病现状调查报告 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 58-66.)
- [8] Fang YY, Chen YD, Li XM, *et al.* Current prevalence of *Clonorchis sinensis* infection in endemic areas of China[J]. Chin J Parasitol Parasit Dis, 2008, 26(2): 99-103. (in Chinese)
(方悦怡, 陈颖丹, 黎学铭, 等. 我国华支睾吸虫病流行区感染现状调查[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2008, 26(2): 99-103.)
- [9] Kim TS, Cho SH, Huh S, *et al.* A nationwide survey on the prevalence of intestinal parasitic infections in the Republic of Korea, 2004[J]. Korean J Parasitol, 2009, 47(1): 37-47.
- [10] Soukhathammavong P, Odermatt P, Sayasone S, *et al.* Efficacy and safety of mefloquine, artesunate, mefloquine-artesunate, tribendimidine, and praziquantel in patients with *Opisthorchis viverrini*: a randomised, exploratory, open-label, phase 2 trial[J]. Lancet Infect Dis, 2011, 11(2): 110-118.
- [11] Zhang R, Gao S, Geng Y, *et al.* Epidemiological study on *Clonorchis sinensis* infection in Shenzhen area of Zhujiang delta in China[J]. Parasitol Res, 2007, 101(1): 179-183.
- [12] Huang WX, Huang ZX, Wu NJ, *et al.* A cross-sectional survey of the population infection rate of liver fluke disease in Foshan [J]. J Pest Control, 2008, 24(3): 176-180. (in Chinese)
(黄伟宪, 黄祖星, 吴能简, 等. 佛山市肝吸虫病现状研究[J]. 医学动物防制, 2008, 24(3): 176-180.)
- [13] Duan JH, Tang XY, Wang QZ, *et al.* Epidemiological survey on clonorchiasis sinensis in an endemic area of south Hunan Province[J]. Chin J Parasitol Parasit Dis, 2009, 27(6): 467-471. (in Chinese)
(段绩辉, 唐小雨, 王巧智, 等. 湖南省永州市华支睾吸虫病高度流行区的流行病学调查[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2009, 27(6): 467-471.)
- [14] Brooker S, Michael E. The potential of geographical information systems and remote sensing in the epidemiology and control of human helminth infections[J]. Adv Parasitol, 2000, 47: 245-288.
- [15] Yang GJ, Vounatsou P, Zhou XN, *et al.* A review of geographic information system and remote sensing with applications to the epidemiology and control of schistosomiasis in China[J]. Acta Trop, 2005, 96(2-3): 117-129.
- [16] Magalhães RJ, Clements AC, Patil AP, *et al.* The applications of model-based geostatistics in helminth epidemiology and control [J]. Adv Parasitol, 2011, 74: 267-296.
- [17] Montresor A, Cong DT, Sinuon M, *et al.* Large-scale preventive chemotherapy for the control of helminth infection in Western Pacific countries: six years later[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2008, 2(8): e278.
- [18] Choi MH, Park SK, Li Z, *et al.* Effect of control strategies on prevalence, incidence and re-infection of clonorchiasis in endemic areas of China[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2010, 4(2): e601.
- [19] Bureau for Disease Control and Prevention, Ministry of Health of the People's Republic of China, Chinese Center for Disease Control and Prevention. Assessing report of the comprehensive demonstrating zones for controlling and treating parasitic diseases between 2006 and 2009[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010. (in Chinese)
(卫生部疾病预防控制局, 中国疾病预防控制中心. 寄生虫病综合防治示范区评估报告(2006-2009 年)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.)
- [20] WHO, International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 61[M]. Geneva: WHO, 1994.
- [21] Bouvard V, Baan R, Straif K, *et al.* A review of human carcinogens—Part B: biological agents[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(4): 321-322.
- [22] Zhou YM, Yin ZF, Yang JM, *et al.* Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study in China[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(4): 632-635.
- [23] Cai WK, Sima H, Chen BD, *et al.* Risk factors for hilar cholangiocarcinoma: A case-control study in China[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(2): 249-253.
- [24] Peng NF, Li LQ, Qin X, *et al.* Evaluation of risk factors and clinicopathologic features for intrahepatic cholangiocarcinoma in southern China: a possible role of hepatitis B virus[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(5): 1258-1266.
- [25] Xiao SH, Xue J, Tanner M, *et al.* Effect of tribendimidine, artesunate, artemether and praziquantel, administered intragastrically at single, multiple or combined doses, to rats infected with *Clonorchis sinensis*[J]. Chin J Parasitol Parasit Dis, 2008, 26(5): 321-326. (in Chinese)
(肖树华, 薛剑, Tanner M, 等. 三苯双脒、青蒿琥酯、蒿甲醚和吡喹酮单剂、多剂或联合用药治疗大鼠华支睾吸虫感染的实验研究[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2008, 26(5): 321-326.)
- [26] Xue J, Xu LL, Qiang HQ, *et al.* Therapeutic effect of tribendimidine, artesunate and praziquantel administered to hamsters infected with *Clonorchis sinensis* [J]. Chin J Parasitol Parasit Dis, 2009, 27(3): 215-218. (in Chinese)
(薛剑, 徐莉莉, 强慧琴, 等. 三苯双脒、青蒿琥酯和吡喹酮治疗感染华支睾吸虫金色仓鼠的疗效观察[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2009, 27(3): 215-218.)
- [27] Xue J, Xu LL, Qiang HQ, *et al.* Treatment of rats infected with *Clonorchis sinensis* using clinical administration regimens of tribendimidine, praziquantel and artesunate[J]. Chin J Parasitol Parasit Dis, 2010, 28(3): 166-171. (in Chinese)
(薛剑, 徐莉莉, 强慧琴, 等. 用三苯双脒、吡喹酮和青蒿琥酯临床给药方案治疗感染华支睾吸虫大鼠的研究[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2010, 28(3): 166-171.)
- [28] WHO. Initiative to estimate the Global Burden of Foodborne Diseases [OL]. http://www.who.int/foodsafety/foodborne_disease/ferg/en/index.html Accessed 15 May 2010.
(收稿日期: 2011-04-15 编辑: 衣凤芸)