

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2020.06.03

## 体外膜氧合在肺损伤治疗中的应用

张蓝予, 秦春妮, 张 黔, 刘达兴, 田仁斌, 黑飞龙

**[摘要]:**目的 观察体外膜氧合(ECMO)在肺损伤中的治疗效果。方法 回顾性分析 11 例因肺损伤采用 ECMO 治疗的成人患者临床资料,对治疗过程中血气数据以及生存率进行比较。结果 11 例患者均因肺损伤或肺炎入院,经常规治疗无效(氧合指数 $<100$  mm Hg)进而实施静脉-静脉或静脉-动脉 ECMO 治疗。ECMO 运行前氧合指数  $79.88(44.00\sim 85.00)$  mm Hg, ECMO 运行后,氧分压较运行前显著提升,治疗期间输注红细胞悬液  $1\ 200\sim 7\ 560$  ml,运行期间同时采用肺保护性通气策略(低潮气量  $4\sim 6$  ml/kg)、呼气末正压( $11.63\pm 2.20$ ) cmH<sub>2</sub>O 进行机械通气。ECMO 运行时间为  $5.50\sim 741.00$  h,90 d 观察期内存活 5 人(45.45%),死亡 6 人(54.55%)。ECMO 运行前,生存组较死亡组具有更低的乳酸水平,两组年龄差异具有边缘显著性。结论 ECMO 可显著改善肺损伤患者氧合,患者 ECMO 运行前的乳酸水平可影响肺损伤患者的存活率。

**[关键词]:** 体外膜氧合;肺损伤;氧分压;乳酸;氧合指数

### Application of extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of lung injury

Zhang Lanyu, Qin Chunni, Zhang Qian, Liu Daxing, Tian Renbin, Hei Feilong

Department of Cardiopulmonary Bypass, State key Laboratory of Cardiovascular Diseases, National Center for Cardiovascular Diseases, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, 100037 Beijing, China; Department of Cardial Surgery Extracorporeal life Support Center, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, 563000 Zunyi, China

Corresponding author: Hei feilong, Email: heifeilong@126.com

Tian Renbin, Email: tianrenbin@zmu.edu.cn

**[Abstract]: Objective** To observe the therapeutic effect of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in lung injury. **Methods** Eleven adult patients with lung injury that required ECMO support were collected and the data of blood gas and survival rate during treatment were analyzed retrospectively. **Results** Eleven patients were admitted to the hospital due to lung injury or pneumonia. They received conventional treatment at first which was invalid (Oxygenation index,  $PaO_2/FiO_2 < 100$  mm Hg), and then VV- or VA-ECMO was implemented. Oxygenation index before ECMO support was  $79.88(44.00\sim 85.00)$  mmHg, and  $PO_2$  was significantly improved after receiving ECMO treatment. Infusion of red blood cell was  $1200\sim 7560$  ml and lung protective ventilation strategy (low tidal volume and positive end expiratory pressure (PEEP) ( $11.63\pm 2.20$  cmH<sub>2</sub>O)) was used during ECMO treatment. ECMO running time was  $5.50\sim 741.00$  hours. 5 people survived (45.45%) but 6 people died (54.55%) during the observation period of 90 days. Before ECMO running, the survival group had a lower lactate level than the death group. The age difference between the two groups was marginally significant. **Conclusion** ECMO can significantly improve oxygenation in patients with lung injury. The lactic acid level before ECMO support is significantly associated with survival rate of the patients.

**[Key words]:** Extracorporeal membrane oxygenation; Lung injury; Oxygen partial pressure; lactate; Oxygenation index

基金项目:遵义市科技局项目(遵市科合 HZ 字(2019)110 号)

作者单位:100037 北京,中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 心血管疾病国家重点实验室 阜外医院 体外循环中心(张蓝予、秦春妮、黑飞龙);563000 遵义,遵义医科大学附属医院,心外科/体外生命支持中心(张 黔、刘达兴、田仁斌)

通讯作者:黑飞龙,Email: heifeilong@126.com;田仁斌,Email: tianrenbin@zmu.edu.cn

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)/急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)在全球具有较高发生率及死亡率,而重度 ARDS 死亡率超 40%<sup>[1]</sup>。体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)自 2009 年 H1N1 流感治疗中获得显著疗效后,其在难治性低氧血症中的应用开展得越来越广泛<sup>[2]</sup>。但 ECMO 在 ARDS 治疗指南中的推荐证据仍欠充分<sup>[3]</sup>。本文回顾性分析 11 例应用 ECMO 的肺损伤患者病例资料,以期为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾 2017 年 1 月至 2020 年 1 月在遵义医科大学附属医院因肺损伤或肺炎行 ECMO 治疗的成年患者,共 11 例。年龄 31~71 岁,体重(59.00±11.67)kg,身高(163.73±6.48)cm。11 例患者的病因包括感染性肺炎、尘肺、吸入性肺炎及肺创伤,均经传统治疗无效而实施 ECMO 辅助治疗,患者一般情况见表 1。

表 1 病例资料(n=11)

| 项目   | 数值                    |
|--|-----------------------|
| 年龄(岁)                                      | 47.82±15.54           |
| 男/女(n)                                     | 6/5                   |
| 身高(cm)                                     | 163.73±6.48           |
| 体重(kg)                                     | 59.00±11.67           |
| 心率(次/min)                                  | 116.18±29.49          |
| 体温(℃)                                      | 36.91±0.60            |
| ECMO 启动前 SpO <sub>2</sub> (%)              | 83.27±7.23            |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mm Hg) | 79.88(44.00~85.00)    |
| ECMO 前肾功能                                  |                       |
| 尿素氮(mmol/L)                                | 10.80(5.6,12.3)       |
| 肌酐(mmol/L)                                 | 83.00(51.00,126.00)   |
| ECMO 前机械通气时间*(h)                           | 362.00(187.00,457.00) |
| ECMO 模式                                    |                       |
| V-V ECMO[n(%)]                             | 9(81.82)              |
| V-A ECMO[n(%)]                             | 2(18.18)              |
| ECMO 期间 PEEP(cmH <sub>2</sub> O)           | 11.63±2.20            |
| 输红细胞悬液(ml)                                 | 2 400(1 200,7 560)    |
| ECMO 辅助时间(h)                               | 63.00(5.50,741.00)    |
| CRRT 辅助[n(%)]                              | 6(54.55)              |

注:PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>:氧合指数;ECMO:体外膜氧合;PEEP:呼气末正压;CRRT:持续肾脏替代治疗;SpO<sub>2</sub>:脉氧饱和度;\*为剔除 4 例不使用患者。

1.2 方法

1.2.1 ECMO 适应证<sup>[3-4]</sup> ①氧合指数(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)

<150 mm Hg;②气道平台压(plateau pressure, Pplat) >30 cmH<sub>2</sub>O;③经传统机械通气治疗无效的低氧血症;④机械通气障碍;⑤肺移植过渡期。本研究中采用 ECMO 支持的患者的临床特点如下:在呼气末正压通气(positive end expiratory pressure, PEEP)8~15 cmH<sub>2</sub>O 的情况下, Pplat>30 cmH<sub>2</sub>O, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><100 mm Hg 持续 2 h 以上。目前尚无完全严格的统一标准,需要实施 ECMO 的专家团队根据患者个人情况及单位共识进行综合评估。

1.2.2 设备耗材 设备采用 Maquet ECMO 设备(德国),离心泵血液驱动、中空纤维膜式氧合器氧合血液。股动脉及颈内静脉采用 16 F 插管,股静脉采用 24 F 插管(Edwards Lifesciences, 德国)。若患者在治疗期间出现无尿、少尿或肾功能异常,加用连续肾脏替代疗法(continuous renal replacement therapy, CRRT)。采用 ABL800 仪检测患者动脉血气,热交换器确保患者体温维持在 36.0~36.5℃。

1.2.3 ECMO 临床管理 ECMO 系统及患者全身经肝素抗凝处理,ECMO 管路由 800 ml 生理盐水或乳酸林格液预充排气。患者采用静脉-静脉(veno-venous, V-V)或者静脉-动脉(veno-artery, V-A)模式插管,通过超声、床旁 X 线确定管路位置。ECMO 运行期间,目标流量为 50~80 ml/(kg·min)。转流后根据动脉血气调整 ECMO 流量、膜肺氧气流量及吸入氧浓度。管理过程中,采用去甲肾上腺素或多巴胺维持平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)>60 mm Hg。其它治疗措施包括输血(红细胞悬液、冷沉淀、血小板),维持全血激活凝固时间 180~200 s 和(或)部分凝血活酶时间 1.5 倍正常值,观察管路有无附壁血栓形成,根据血气数据调整患者内环境。观察并记录患者基本资料、ECMO 运行前(A)、ECMO 运行 4 h(B)、12 h(C)、撤机时(D)的血气指标以及患者 90 d 存活率。

1.2.4 机械通气设置 ECMO 运行期间,同时实施肺保护性通气,呼吸机采用容量控制通气或压力控制通气, PEEP 8~15 cmH<sub>2</sub>O,潮气量约为 4~6 ml/kg(理想体重), FiO<sub>2</sub> 0.4,呼吸频率 5~10 次/min, Pplat ≤25 cmH<sub>2</sub>O,驱动压 ≤15 cmH<sub>2</sub>O。

1.2.5 ECMO 撤机<sup>[4]</sup> 经床旁胸片、超声心动图评估心肺等重要脏器功能。当膜肺无气流时,患者可通过机械通气获得足够氧合: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>>200 mm Hg、V-A ECMO 流量<心排量 10%~20%、循环及内环境稳定并持续 48 h,可考虑撤机。

1.3 统计学方法 采用 Graphpad prism 8.0 对数据进行统计学分析及图形绘制。计量资料采用均数±

标准差( $\bar{x}\pm s$ )或者四分位法表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验或 Mann-Whitney U 检验,计数资料组间比较采用 Fisher 精确概率法。 $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

9 例患者采用 V-V ECMO, 2 例患者采用 V-A ECMO。8 例患者经右股静脉插管引流-右颈内静脉回输路径建立 ECMO, 1 例经左股静脉-右颈内静脉插管, 1 例患者经左侧股动静脉插管, 1 例经右侧股动静脉插管。7 例患者在 ECMO 运行前已进行 118~796 h 的机械通气, 另 4 例患者因无法机械通气及急性呼吸衰竭而采用 ECMO 辅助治疗。ECMO 运行前  $PaO_2/FiO_2$  为  $79.88(44.00\sim 85.00)$  mm Hg, 乳酸水平为  $1.3\sim 4.8$  mmol/L, ECMO 辅助时间为  $5.5\sim 741$  h, 输注红细胞悬液  $1\ 200\sim 7\ 960$  ml, 所有患者采用容量控制通气或压力控制通气, 潮气量  $4\sim 6$  ml/kg, PEEP 设置为  $(11.63\pm 2.20)$  cmH<sub>2</sub>O,  $FiO_2$  为 0.4, 呼吸频率  $5\sim 10$  次/min, 6 例患者采用 CRRT 辅助治疗, 见表 1。

ECMO 运行前患者  $PO_2$  为  $(58.38\pm 12.15)$  mm Hg, 运行后患者氧合明显改善, 运行 4 h 后  $PO_2$  为  $(134.33\pm 60.37)$  mm Hg, 运行前后  $PO_2$  差异具有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。撤机时  $PO_2$  较运行前也显著提升 ( $P = 0.017$ ), 见图 1。而 ECMO 运行期间, 二氧化碳分压( $PCO_2$ )、MAP、酸碱度(pH)、乳酸

(lactic acid, Lac)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)变化较 ECMO 运行前未见显著统计学差异。

ECMO 运行后 90 d 观察期内存活 5 例患者, 生存率为 45.45%, 6 例患者观察期内死亡(55.55%), 其中 1 例由感染致死, 1 例因呼吸衰竭致死, 4 例因呼吸循环衰竭致死, 患者生存曲线见图 2 所示。生存组患者在 ECMO 运行前 Lac 水平低于死亡组患者, 差异具有统计学意义 ( $P = 0.047$ )。生存组年龄  $35\sim 46(38.20\pm 4.67)$  岁, 死亡组年龄  $31\sim 71(55.83\pm 17.21)$  岁, 两组患者年龄差异具有边缘显著性 ( $P = 0.054$ )。两组患者采用的 V-V 或 V-A ECMO 模式无显著差异。两组患者 ECMO 运行前的氧合指数、pH 值及是否机械通气未见统计学差异; 两组患者 ECMO 运行中输注的红细胞悬液、ECMO 辅助时间以及 ICU 住院时间未见统计学差异, 见表 2。

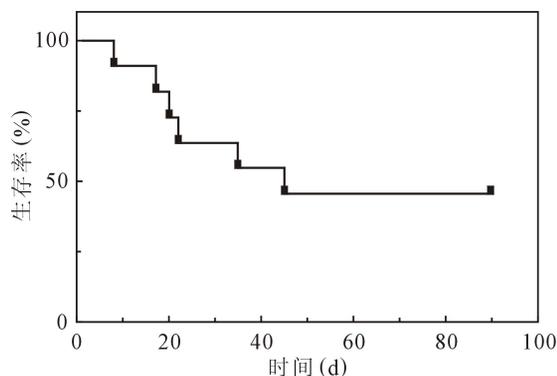
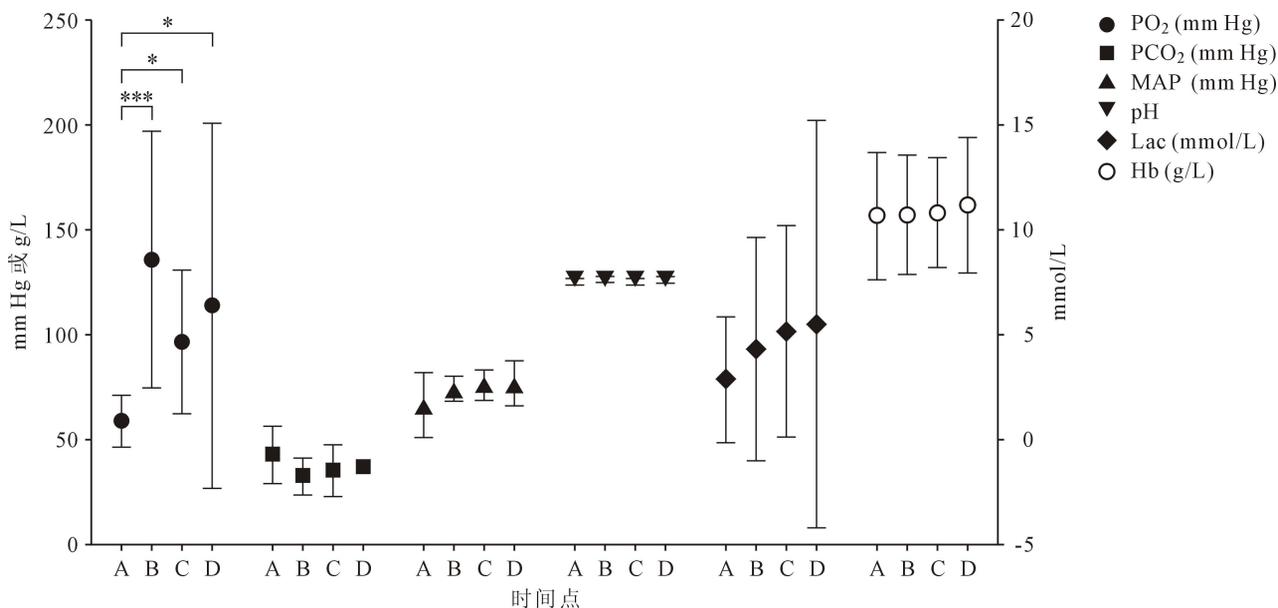


图 2 生存曲线



注:与 A 相比 \* $P < 0.05$ ;  $PO_2$ : 动脉氧分压;  $PCO_2$ : 二氧化碳分压; MAP: 平均动脉压; Lac: 乳酸; pH: 酸碱度; Hb: 血红蛋白。

图 1 ECMO 各时间点血气数据监测

表 2 两组观察值比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 项目   | 生存组(n=5)           | 死亡组(n=6)             | P 值   |
|--|--------------------|----------------------|-------|
| 年龄(岁)                                      | 38.20±4.67         | 55.83±17.21          | 0.054 |
| ECMO 前                                     |                    |                      |       |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mm Hg) | 80.00(44.75,85.00) | 79.50(44.00,85.00)   | 0.574 |
| Lac(mmol/L)                                | 1.36±0.64          | 5.78±4.22            | 0.047 |
| pH   | 7.33±0.12          | 7.45±0.16            | 0.177 |
| 有/无使用机械通气(n)                               | 2/3                | 5/1                  | 1.00  |
| ECMO 运行中                                   |                    |                      |       |
| 红细胞悬液(ml)                                  | 2 400(1 200,7 560) | 5 380(2 000,8 750)   | 0.096 |
| 辅助时间(h)                                    | 6.00(20.00,127.50) | 200.75(17.75,432.00) | 0.100 |
| ECMO 模式                                    |                    |                      |       |
| V-V(n)                                     | 4                  | 5                    | 0.779 |
| V-A(n)                                     | 1                  | 1                    |       |
| ICU 住院时间(d)                                | 3.00(2.00,19.50)   | 18.00(9.50,29.50)    | 0.100 |

注:PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>:氧合指数;Lac:乳酸;V-V:静脉-静脉;V-A:静脉-动脉。

### 3 讨论

ECMO 用于危重症患者救治,可为难治性低氧血症患者提供足够氧合。据国际生命支持组织(Extracorporeal Life Support Organization, ELSO)报道,ECMO 用于呼吸疾病救治的 25 631 例成人患者中,救治成功率为 60%<sup>[5]</sup>。在第三届中国医师协会体外生命支持年会上,侯晓彤教授公布了 2018 年中国体外生命支持的发展现状,国内 ECMO 救治患者的生存率约为 44%~49%。本研究中患者 90 d 存活率为 45.45%,国内外生存率的差距可能与我国 ECMO 支持起步较晚,开展 ECMO 支持经验尚不足相关。

在难治性低氧血症中,ECMO 的应用可对重度 ARDS 的患者提供足够氧合,为患者预后带来一定获益,但重度 ARDS 患者尽早常规采用 ECMO 治疗还是作为抢救治疗手段,其应用的时机选择尤其关键。ELSO 建议当 FiO<sub>2</sub>>90% 而 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><150 mm Hg 时考虑采用 ECMO 治疗<sup>[4]</sup>;而 ARDS 治疗指南推荐在患者无法使用机械通气或 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><80 mm Hg 时可考虑应用 ECMO<sup>[3]</sup>。国内推荐 ECMO 用于 ARDS 患者的挽救治疗<sup>[6]</sup>:推荐在吸纯氧条件下,PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><100 mm Hg;或通气频率>35 次/min 时 pH 值<7.2 且 Pplat>30 cmH<sub>2</sub>O 考虑采用 ECMO 辅助治疗。本项研究中所有患者均因 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><100 mm Hg [79.88(44.00~85.00) mm Hg] 以及无法使用机械通气而采用 ECMO 辅助治疗。Harrington 等<sup>[7]</sup>对 EOLIA 试验进行贝叶斯分析发现,在重度

ARDS 患者中尽早应用 ECMO 可使患者更为获益;Steimer 等<sup>[8]</sup>研究表明入院后 48 h 内建立 ECMO 的 ARDS 患者 90 d 生存率为 80%,而在入院 3~6 d 和入院 7 d 后才建立 ECMO 的患者 90 d 生存率为 60% 和 16.7%,因而对于重度 ARDS 患者尽早建立 ECMO 可明显提升患者生存率。Aoyama<sup>[9]</sup>新近的荟萃分析也得出结论,V-V ECMO 可作为重度 ARDS 成人患者治疗的早期策略。

ECMO 运行期间的机械通气是影响患者预后的重要因素,然而理想的通气策略仍未明确<sup>[10]</sup>。目前临床广泛应用保护性通气策略,它是指将呼吸机的参数控制在潮气量<6 ml/kg、气道压<25 cmH<sub>2</sub>O、呼吸频率 4~10 次/min 以及初始 FiO<sub>2</sub> 0.5<sup>[6]</sup>。ELSO<sup>[4]</sup>建议 ECMO 期间采用 FiO<sub>2</sub><0.4、Pplat<25 cmH<sub>2</sub>O 及可耐受 PEEP 的“肺休息”策略。还有学者提出“超保护性通气”<sup>[10-11]</sup>,指低潮气量(<4 ml/kg)和低气道压(<25 cm H<sub>2</sub>O)。本项研究在 ECMO 运行中对患者采取保护性通气,通气参数 PEEP 为(11.63±2.20)cmH<sub>2</sub>O,潮气量 4~6 ml/kg,FiO<sub>2</sub>约 0.4,且 Pplat<25 cmH<sub>2</sub>O,临床效果满意。

ARDS 患者除严重缺氧和高碳酸血症,有时还存在严重的血流动力学障碍,此时则需采用 V-A ECMO 模式辅助治疗。Kon<sup>[12]</sup>比较了 717 例 ARDS 患者 V-V ECMO 与 V-A ECMO 对 ARDS 患者的治疗效果,结果显示 V-V ECMO 模式具有更高生存率,其原因可能与 V-A ECMO 支持患者同时存在严重呼吸循环障碍,病情更为危重相关。本研究仅两例采用 V-A ECMO 模式,研究结果显示生存与死亡

组间的 ECMO 模式的应用无显著差异,可能与本项研究的样本量较小相关。

大量研究显示 ECMO 对 ARDS 救治效果的影响因素较多。Serpa 等<sup>[13]</sup>研究显示患者在 ECMO 运行前的高乳酸水平也是影响患者死亡率的独立危险因素,本研究发现 ECMO 运行前的乳酸水平在生存组和死亡组间存在显著差异。另外,本研究发现生存组与死亡组患者年龄差异具有边缘显著性,Vaquer 等<sup>[14]</sup>报道高龄是影响 ECMO 辅助 ARDS 患者住院死亡率的独立危险因素。另有其它相关研究<sup>[13, 15]</sup>发现 ECMO 运行前氧合指数、机械通气时间、驱动压、体重指数等也可对 ECMO 辅助 ARDS 患者的死亡率产生影响。

目前 ECMO 技术在危重症救治领域的应用越来越广泛,其在难治性低氧血症治疗中的作用越来越重要,该技术可为患者提供足够氧合,将有创机械通气的有害影响最小化,随着 ECMO 对重度 ARDS 救治经验的不断积累,必将为提升我国危重症救治水平发挥积极作用。

#### 参考文献:

- [1] Combes A, Hajage D, Capellier G, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21): 1965-1975.
- [2] Cho HJ, Heinsar S, Jeong IS, *et al*. ECMO use in COVID-19: lessons from past respiratory virus outbreaks - a narrative review [J]. *Crit Care*. 2020, 24(1):301.
- [3] Papazian L, Aubron C, Brochard L, *et al*. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome[J]. *Ann Intensive Care*, 2019, 9(1): 69.
- [4] ELSO. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Guidelines for Adult Respiratory Failure. 2017. [https://www.elseo.org/Portals/0/ELSO%20Guidelines%20For%20Adult%20Respiratory%20Failure%201\\_4.pdf](https://www.elseo.org/Portals/0/ELSO%20Guidelines%20For%20Adult%20Respiratory%20Failure%201_4.pdf)
- [5] ELSO. International Summary. Extracorporeal life support organization 2020. <https://www.elseo.org/Registry/Statistics/International-Summary.aspx>
- [6] 中国医师协会呼吸医师分会危重症医学专业委员会,中华医学学会呼吸病学分会危重症医学学组. 体外膜式氧合治疗成人重症呼吸衰竭推荐意见[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(9): 660-684.
- [7] Harrington D, Drazen JM. Learning from a trial stopped by a data and safety monitoring board[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21): 2031-2032.
- [8] Steimer DA, Hernandez O, Mason DP, *et al*. Timing of ECMO initiation impacts survival in influenza-associated ARDS[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 67(3): 212-215.
- [9] Aoyama H, Uchida K, Aoyama K, *et al*. Assessment of therapeutic interventions and lung protective ventilation in patients with moderate to severe acute respiratory distress syndrome: a systematic review and network meta-analysis [J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(7): e198116.
- [10] Schmidt M, Pham T, Arcadipane A, *et al*. Mechanical ventilation management during extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome. an international multicenter prospective cohort[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(8): 1002-1012.
- [11] Abrams D, Schmidt M, Pham T, *et al*. Mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome during extracorporeal life support. research and practice [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(5): 514-525.
- [12] Kon ZN, Bittle GJ, Pasrija C, *et al*. Venovenous versus venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for adult patients with acute respiratory distress syndrome requiring precannulation hemodynamic support: a review of the ELSO registry [J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 104(2): 645-649.
- [13] Serpa Neto A, Schmidt M, Azevedo LCP, *et al*. Associations between ventilator settings during extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxemia and outcome in patients with acute respiratory distress syndrome: a pooled individual patient data analysis: mechanical ventilation during ECMO [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(11): 1672-1684.
- [14] Vaquer S, de Haro C, Peruga P, *et al*. Systematic review and meta-analysis of complications and mortality of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for refractory acute respiratory distress syndrome[J]. *Ann Intensive Care*, 2017, 7(1): 51.
- [15] Ibrahim AS, Akkari ARM, Raza T, *et al*. Epidemiological and clinical profiles of patients with acute respiratory distress syndrome admitted to medical intensive care in qatar: a retrospective analysis of the data registry for the year 2015[J]. *Qatar Med J*, 2019, 2019(1): 3.

(收稿日期:2020-08-17)

(修订日期:2020-09-27)