

超声脂肪分数定量评估肥胖人群肝脏脂肪变性的临床价值

孙萌 罗芳琼 兰梦 张鑫茹 马喆

摘要 **目的** 探讨超声脂肪分数(UDFF)定量评估肥胖人群肝脏脂肪变性的临床应用价值。**方法** 选取经我院肝脏组织病理结果确诊的肥胖脂肪肝患者70例,其中S1级25例(S1级组),S2级20例(S2级组),S3级25例(S3级组)。应用超声获取各组皮肤到感兴趣区中心的测量深度和UDFF值,并比较其差异。由两名医师分别测量患者UDFF值,记录UDFF值的中位数进行操作者间的一致性分析,分析UDFF值与病理分级、临床资料及测量深度的相关性。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析UDFF值对不同程度肝脏脂肪变性的诊断效能。**结果** S1、S2、S3级组UDFF值分别为 $17.08\% \pm 7.15\%$ 、 $24.80\% \pm 5.22\%$ 、 $28.48\% \pm 5.22\%$,差异有统计学意义($P < 0.05$);各组测量深度比较差异无统计学意义。操作者间测量S1、S2、S3级组UDFF值的组内相关系数分别为0.809、0.777、0.759(均 $P < 0.01$),一致性均较好。相关性分析显示,UDFF值与病理分级、测量深度均呈中度正相关($r = 0.638$ 、 0.313 ,均 $P < 0.01$),与体质量指数、腰围均呈低度正相关($r = 0.236$ 、 0.248 ,均 $P < 0.05$)。ROC曲线分析显示,UDFF值诊断 \geq S2级、 \geq S3级肝脏脂肪变性的曲线下面积分别为0.86、0.82,其对应的灵敏度分别为91.1%、88.0%,特异度分别为72.0%、68.9%。**结论** UDFF在定量评估肥胖人群肝脏脂肪变性中具有较好的临床应用价值。

关键词 超声检查;超声脂肪分数;代谢相关脂肪性肝病;肝脏脂肪变性;分级

[中图分类号]R445.1;R575.5

[文献标识码]A

Clinical value of ultrasound-derived fat fraction in the quantitative assessment of hepatic steatosis in obese population

SUN Meng, LUO Fangqiong, LAN Meng, ZHANG Xinru, MA Zhe

Department of Ultrasound Medicine, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Ji'nan 250013, China

ABSTRACT **Objective** To investigate the clinical application value of ultrasound-derived fat fraction (UDFF) in the quantitative assessment of hepatic steatosis in obese population. **Methods** A total of 70 obese patients with fatty liver confirmed by pathological results of liver tissue in our hospital were selected, including 25 cases of S1 grade (S1 grade group), 20 cases of S2 grade (S2 grade group), and 25 cases of S3 grade (S3 grade group). The depth from the skin to the center of the region of interest and UDFF value were obtained by ultrasound, and the differences were compared. Two physicians independently measured the UDFF value, and the median values were recorded for inter-operator consistency analysis. The correlation between UDFF value and pathological grading, clinical data and measurement depth was analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic efficacy of UDFF value for different degrees of hepatic steatosis. **Results** The UDFF value in S1, S2, and S3 grade groups were $17.08\% \pm 7.15\%$, $24.80\% \pm 5.22\%$, and $28.48\% \pm 5.22\%$, respectively. And the differences was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in measurement depth among the groups. The inter-operator intraclass correlation coefficients for the measurement of UDFF value in S1, S2, and S3 groups were 0.809, 0.777, and 0.759, respectively (all $P < 0.01$), indicating good consistency. Correlation analysis showed that the UDFF value was moderately positively correlated with the pathological grading and measurement depth ($r = 0.638$, 0.313 ,

基金项目:济南市卫生健康委员会科技计划项目(2023-2-30)

作者单位:250013 济南市,山东第一医科大学第一附属医院 山东省千佛山医院超声医学科 山东省医药卫生腹部医学影像学重点实验室

通讯作者:马喆, Email: mazhe315@163.com

both $P < 0.01$), while weakly positively correlated with body mass index and waist circumference ($r = 0.236, 0.248$, both $P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under curve of UDFF value in diagnosing $\geq S2$ and $\geq S3$ grade hepatic steatosis were 0.86, 0.82, with sensitivities of 91.1%, 88.0%, and specificities of 72.0% and 68.9%, respectively. **Conclusion** UDFF has good clinical application value in the quantitative assessment of hepatic steatosis in obese population.

KEY WORDS Ultrasonography; Ultrasound-derived fat fraction; Metabolism-related fatty liver disease; Hepatic steatosis; Classification

代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 又称非酒精性脂肪性肝病^[1], 已成为我国慢性肝病最主要的发病原因^[2]。全球近 30% 的 MAFLD 患者伴有非酒精性脂肪性肝炎^[3]。一项涵盖约 800 万人的 Meta 分析显示, 肥胖患者在 MAFLD 和非酒精性脂肪性肝炎中占比较高, 其中 51% 的肥胖患者存在 MAFLD^[4]。肝活检是目前临床诊断肝脏脂肪变性的金标准^[5], 但其存在有创、可能发生取样误差和感染等不足, 具有一定局限性^[6-7]。磁共振成像-质子密度脂肪分数 (magnetic resonance imaging-proton density fat fraction, MRI-PDFF) 是检测肝脏脂肪含量的一种新方法, 其结果与病理诊断肝脏脂肪变性程度显著相关^[8], 但由于价格高、检查耗时长及患者耐受性差等缺点限制了临床应用。超声作为一种广泛应用的评估肝脏脂肪变性的影像学检查方法^[5], 具有经济、快捷、可动态监测等优势。超声脂肪分数 (ultrasound-derived fat fraction, UDFF) 通过肝组织返回的射频信号定量肝脏脂肪含量, 获得 UDFF 值, 已有文献^[9-11]证实其在定量检测肝脏脂肪变性中具有良好价值。本研究旨在探讨 UDFF 定量评估肥胖人群肝脏脂肪变性的临床应用价值。

资料与方法

一、研究对象

选取 2023 年 4~12 月经我院肝脏组织病理结果确诊的

肥胖脂肪肝患者 70 例, 其中男 15 例, 女 55 例, 年龄 18~61 岁, 平均 (31.99 ± 9.46) 岁; 体质指数 (BMI) $32.2 \sim 60.94 \text{ kg/m}^2$, 平均 $(40.85 \pm 6.43) \text{ kg/m}^2$ 。纳入标准: ① BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$; ② 常规超声检查诊断为肝脏弥漫性脂肪肝或不均匀性脂肪肝; ③ 有血清学检查结果。排除标准: ① 肝脏切除或存在占位性病变; ② 哺乳期或妊娠期妇女; ③ 检查资料不全。本研究经我院医学伦理委

员会批准 [批准号: YXLL-KY-2024(014)], 所有患者均知情同意。

二、仪器与方法

1. 超声检查: 使用西门子 Acuson Sequoia 彩色多普勒超声诊断仪, 5C1 探头, 频率 1.0~5.7 MHz; 带 UDFF 的 DAX 探头, 频率 1.0~3.5 MHz。患者检查前至少空腹 4 h, 于平静状态下取仰卧位, 先行常规腹部超声检查, 使用 5C1 探头观察肝脏实质回声、后场是否衰减、血管纹理清晰度及肝包膜光滑度, 然后切换 DAX 探头置于右肋间, 选择 UDFF 模式将固定大小的感兴趣区 (ROI) 置于肝右叶距肝包膜 1.5 cm 处, 避开肝内管道结构, 嘱患者平静呼吸后屏气, 仪器自动获取皮肤到 ROI 中心的测量深度和 UDFF 值, 于肝右叶重复测量 5 次生成 UDFF 报告图 (图 1), 记录 UDFF 值的中位数及相应的测量深度用于后续分析。以上操作由两名具有 5 年以上工作经验的超声医师共同完成。

2. 肝脏组织病理检查及分组: 所有患者于术中取肝左叶部分肝组织送病理检查, 记录脂肪变性分级结果, 参考指南^[12]分为 S1、S2、S3 级。本研究 70 例患者依据肝脏组织病理结果分为 S1 级 25 例 (S1 级组), S2 级 20 例 (S2 级组), S3 级 25 例 (S3 级组)。

3. 临床资料收集: 查阅病历获取患者性别、年龄、BMI、腰围、腹壁厚度; 实验室检查获取空腹血糖、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)。



A: 测量示意图; B: 报告图 (UDFF: 超声脂肪分数; Depth: 测量深度; Mean: 平均值; Std Dev: 标准差; Median: 中位数; IQR: 四分位距)

图 1 UDFF 值测量示意图和报告图

4. 重复性检验:由两名医师分别测量患者UDFF值,记录UDFF值的中位数进行操作者间的一致性分析。

三、统计学处理

应用SPSS 25.0统计软件,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组比较采用单因素方差分析,两组比较采用Kruskal-Wallis检验;计数资料以频数表示,采用 χ^2 检验。操作者间的一致性使用组内相关系数(ICC)进行评价,ICC>0.75为一致性较好。UDFF值与病理分级的相关性采用Spearman相关分析法,与临床资料及测量深度的相关性采用Pearson相关分析法; $r\geq 0.7$ 为高度正相关, $0.3\leq r<0.7$ 为中度正相关。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析UDFF值对不同程度肝脏脂肪变性的诊断效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、各组临床资料比较

S1、S2、S3级组BMI、腰围比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),且各组两两比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。各組性别、年龄、腹壁厚度、空腹血糖、TG、TC、HDL-C、LDL-C比较差异均无统计学意义。见表1。

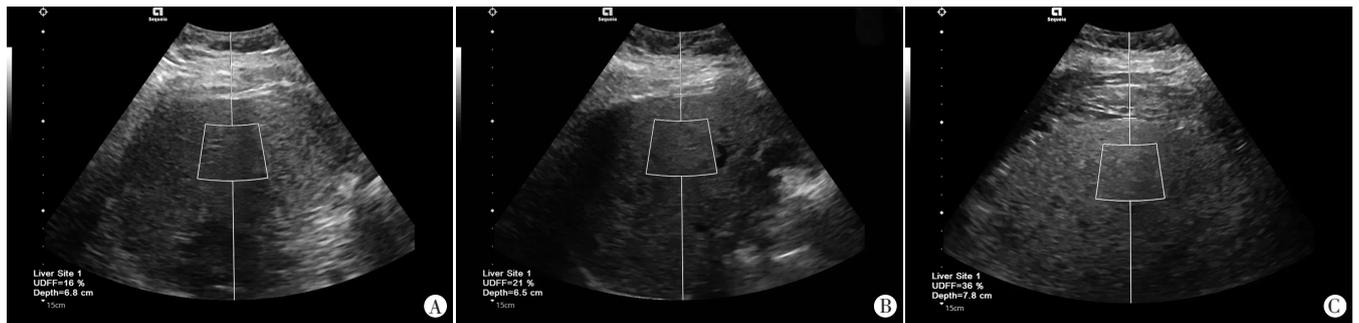
二、各组超声检查结果比较

S1、S2、S3级组UDFF值依次升高,差异有统计学意义($P<0.01$);各组两两比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。各组测量深度比较差异无统计学意义。见图2和表2。

表1 各组临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	男/女 (例)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	腰围 (cm)	腹壁厚度 (cm)	空腹血糖 (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
S1级组(25)	4/21	32.76±9.97	38.12±4.99	117.64±12.57	38.33±7.89	6.06±3.14	2.27±0.43	4.61±0.96	1.08±0.25	2.77±0.57
S2级组(20)	3/17	30.20±8.88	42.72±8.06 ^a	130.50±17.26 ^a	40.34±8.46	6.74±2.88	2.17±2.66	4.46±0.79	1.13±0.25	2.81±0.54
S3级组(25)	8/17	30.20±8.88	42.09±5.51 ^{ab}	128.10±14.73 ^{ab}	39.90±6.66	6.42±2.38	1.99±1.36	4.58±0.68	1.04±0.18	3.06±0.61
χ^2/F 值	2.588	0.493	3.835	5.020	0.457	0.327	0.116	0.224	0.960	1.721
P值	0.274	0.613	0.026	0.009	0.635	0.722	0.891	0.800	0.388	0.187

与S1级组比较,^a $P<0.05$;与S2级组比较,^b $P<0.05$ 。BMI:体质量指数;TG:甘油三酯;TC:总胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇



A: S1级组一患者(女,22岁)UDFF值为16%,测量深度为6.8 cm; B: S2级组一患者(男,32岁)UDFF值为21%,测量深度为6.5 cm; C: S3级组一患者(女,28岁)UDFF值为36%,测量深度为7.8 cm

图2 各组UDFF值测量图

表2 各组超声检查结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	UDFF值(%)	测量深度(cm)
S1级组	17.08±7.15	6.42±0.64
S2级组	24.80±5.22 ^a	6.89±0.81
S3级组	28.48±5.22 ^{ab}	6.66±0.67
F值	23.496	2.502
P值	<0.01	0.090

与S1级组比较,^a $P<0.05$;与S2级组比较,^b $P<0.05$ 。UDFF:超声脂肪分数

三、一致性分析

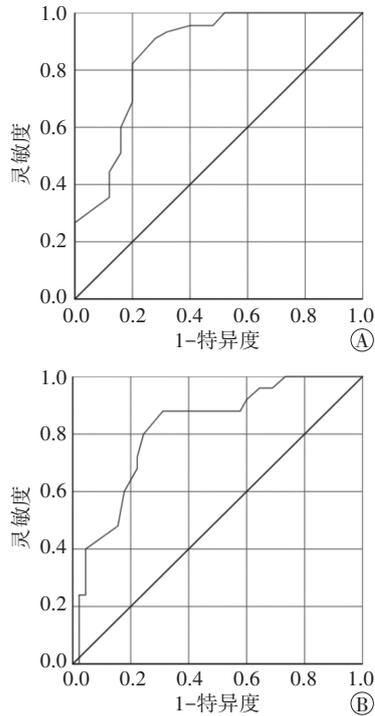
操作者间测量S1、S2、S3级组UDFF值的ICC分别为0.809、0.777、0.759(均 $P<0.01$),一致性均较好。

四、相关性分析

相关性分析显示,UDFF值与病理分级、测量深度均呈中度正相关($r=0.638、0.313$,均 $P<0.01$),与BMI、腰围均呈低度正相关($r=0.236、0.248$,均 $P<0.05$),与年龄、腹壁厚度、空腹血糖、TG、TC、HDL-C、LDL-C均无相关性。

五、ROC曲线分析

ROC曲线分析显示,UDFF值截断值分别为20.5%、23.5%时,诊断 $\geq S2$ 级、 $\geq S3$ 级肝脏脂肪变性的曲线下面积分别为0.86(95%可信区间:0.76~0.96)和0.82(95%可信区间:0.72~0.92),其对应的灵敏度分别为91.1%、88.0%,特异度分别为72.0%、68.9%。见图3。



A:UDFF值诊断≥S2级肝脏脂肪变性;B:UDFF值诊断≥S3级肝脏脂肪变性
图3 UDFF值诊断不同程度肝脏脂肪变性的ROC曲线图

讨 论

近年来,MAFLD的发病率逐渐升高,其与代谢综合征、心血管疾病等多种疾病的发生密切相关^[13],是慢性肝病发展为肝硬化、肝癌的主要原因之一^[14]。因此,对脂肪肝进行早期筛查、诊断及治疗可以有效预防MAFLD的进展并减少不良疾病的转归,具有重要临床意义。超声作为目前诊断成人MAFLD的首选手段^[5],临床已广泛应用。然而,常规超声诊断脂肪肝受操作者主观因素的影响较大,对于脂肪肝的分级诊断缺乏一致性^[15]。近年来,超声衰减成像(ATI)^[16]、可控衰减参数(CAP)^[17]及超声引导衰减参数(UGAP)^[18]逐渐用于肝脏脂肪的定量分析,其中ATI操作简单且在不同操作者间重复性较好^[19],但需手动调节ROI,无法直接输出肝脏脂肪含量^[20];CAP由FibroScan测得,可以无创、快速地评估肝纤维化及脂肪变性程度,但不同研究报道的CAP诊断脂肪肝分级的标准不同^[21],对肝脏形态的评估缺少二维超声图像的引导^[22];UGAP诊断肝脏脂肪变性的灵敏度及特异度均高于CAP,但需参考体模进行后期运算,且无衰减成像^[22],具有一定局限性。相较于上述超声手段,西门子Sequoia超声系统搭载的UDFF可以自动计算衰减系数、背向散射系数^[23],将模型数据集集成到超声系统中,直接输出肝脏脂肪含量,无需扫描后再进行外部验证,且与MRI-

PDFF具有良好一致性^[10]。此外,脂肪肝患者的肝脏体积较大,肝内管道干扰较小,UDFF能在超声可视化下对受检者进行屏气训练,最大限度地减少平面外运动伪影,极大地提高了操作的稳定性。既往研究^[10]已证实UDFF具有良好的可靠性,但鲜有将UDFF值与肝活检结果进行病理对照的研究。本研究以肝脏组织病理结果为金标准,旨在探讨UDFF定量评估肥胖人群肝脏脂肪变性的临床应用价值。

本研究结果显示,S1、S2、S3级组BMI、腰围比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),且各组两两比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),表明脂肪肝的发生发展与患者肥胖状态密切相关,且高BMI及腰围较大的个体面临更高的脂肪肝发生风险。与既往研究^[24]结论相似。提示高BMI、中心性肥胖及胰岛素抵抗均为MAFLD的重要风险因素,BMI和腰围的增加反映了患者体内脂肪含量增多,而腹部脂肪的增加会加剧胰岛素抵抗,促使脂肪肝的发生。本研究发现S1、S2、S3级组UDFF值依次升高,差异有统计学意义($P<0.01$);各组两两比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),表明UDFF值是反映不同程度肝脏脂肪变性的可靠指标,与国内外学者研究^[9-11]结论一致。UDFF是通过计算肝脏返回的背向散射系数和衰减系数量化肝脏脂肪含量,从而输出UDFF值,研究^[24-25]发现,正常肝脏组织主要由水(约77%)、蛋白质(15%)及少量脂质(5%)等构成,而脂肪肝则表现为水和蛋白质含量减少及脂质含量显著增加(可高达45%),这可能是导致各组UDFF值存在差异的主要原因。本研究中S1、S2、S3级组测量深度比较差异无统计学意义,表明无论肝脏脂肪变性程度如何,均未对声束穿透肝脏组织的深度构成显著影响。另外,本研究测量UDFF值时使用DAX探头,相较于常规腹部探头具有更强的穿透力,成像深度更佳,可实现重度肥胖人群腹部深层结构的可视化,极大地提高了测量肥胖人群UDFF值的成功率及稳定性,为临床定量评估肥胖人群肝脏脂肪变性提供了强有力的技术支持。

本研究相关性分析结果显示,UDFF值与病理分级结果、测量深度均呈中度正相关(均 $P<0.01$),表明随着肝脏脂肪变性程度和测量深度的增加,UDFF值随之升高;提示UDFF可以准确、定量检测肥胖患者肝脏脂肪变性程度。本研究ROC曲线分析显示,UDFF值诊断≥S2级、≥S3级肝脏脂肪变性的曲线下面积分别为0.86和0.82,表明UDFF可以较好地评估肝脏脂肪变性程度。与Labyed和Milkowski^[10]研究结论一致。

本研究 UDFF 值诊断 \geq S2 级、 \geq S3 级肝脏脂肪变性的截断值分别为 20.5%、23.5%，而上述研究诊断 \geq S2 级和 \geq S3 级肝脏脂肪变性的截断值分别为 15.9%、16.1%，显著低于本研究，分析原因可能为本研究的纳入对象为 BMI >30 kg/m² 且患有脂肪肝的肥胖人群，与纳入对象及肝脏脂肪变性程度不同有关。另外，本研究一致性分析显示操作者间测量各组 UDFF 值的 ICC 均 >0.75 ，表明 UDFF 具有良好的可重复性。

本研究的局限性：①样本量小且研究人群较为单一，今后的研究应进一步扩大样本量，涵盖更广泛的研究人群，以更加全面地评估 UDFF 的临床应用价值；②未结合其他超声参数如剪切波速度，后续研究可结合超声新参数进行多模态分析。

综上所述，UDFF 所测 UDFF 值与肝脏脂肪变性程度具有一定的相关性，其在定量评估肥胖人群脂肪肝分级中具有较好的临床应用价值，有望为临床无创量化肝脏脂肪变性程度提供更多信息。

参考文献

- [1] Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction associated fatty liver disease: an international expert consensus statement[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(1): 202-209.
- [2] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪肝专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 更新版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(3): 195-203.
- [3] Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic fatty liver disease 2020: the state of the disease[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7): 1851-1864.
- [4] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. *Hepatology*, 2016, 64(1): 73-84.
- [5] Ferraioli G, Berzigotti A, Barr RG, et al. Quantification of liver fat content with ultrasound: a WFUMB position paper[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2021, 47(10): 2803-2820.
- [6] Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(7): 1898-1906.
- [7] Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(7): 495-500.
- [8] Stine JG, Loomba R. Magnetic resonance imaging proton density fat fraction as an imaging-based biomarker of treatment response in patients with nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Clin Liver Dis (Hoboken)*, 2022, 20(6): 198-201.
- [9] 黄韵琳, 程娟, 王颖, 等. 超声脂肪分数定量检测肝脂肪变性的可靠性研究[J]. *肿瘤影像学*, 2023, 32(4): 324-327.
- [10] Labyed Y, Milkowski A. Novel method for ultrasound-derived fat fraction using an integrated phantom[J]. *J Ultrasound Med*, 2020, 39(12): 2427-2438.
- [11] Gao J, Wong C, Maar M, et al. Reliability of performing ultrasound derived SWE and fat fraction in adult livers[J]. *Clin Imaging*, 2021, 80(12): 424-429.
- [12] 中华医学会肝病学分会. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024 年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2024, 22(5): 418-434.
- [13] Tariq R, Axley P, Singal AK. Extra-hepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease: a review[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2020, 10(1): 81-87.
- [14] 薛芮, 范建高. 代谢相关脂肪性肝病新定义的国际专家共识简介[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(6): 1224-1227.
- [15] European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(1): 237-264.
- [16] Tada T, Iijima H, Kobayashi N, et al. Usefulness of attenuation imaging with an ultrasound scanner for the evaluation of hepatic steatosis[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2019, 45(10): 2679-2687.
- [17] Zeng Q, Song Z, Zhao Y, et al. Controlled attenuation parameter by vibration-controlled transient elastography for steatosis assessment in members of the public undergoing regular health checkups with reference to magnetic resonance imaging-based proton density fat fraction[J]. *Hepatol Res*, 2020, 50(5): 578-587.
- [18] Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al. Liver stiffness does not affect ultrasound-guided attenuation coefficient measurement in the evaluation of hepatic steatosis[J]. *Hepatol Res*, 2020, 50(2): 190-198.
- [19] 包静文, 朱宇莉, 王坤, 等. 超声声衰减成像用于肝脏检查的方法学分析[J]. *中国临床医学*, 2022, 29(2): 255-259.
- [20] 王丹, 龙富立, 连溯, 等. 超声声衰减成像对代谢相关性脂肪肝的临床诊断价值及影响因素分析[J]. *临床超声医学杂志*, 2023, 25(1): 8-12.
- [21] 陈静, 唐红. FibroScan 在肝脂肪变无创诊断中的应用价值[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(5): 803-805.
- [22] 包静文, 朱宇莉, 王文平. 代谢相关脂肪性肝病的影像学无创评估研究进展[J]. *肿瘤影像学*, 2022, 31(2): 208-213.
- [23] Han A. Extracting quantitative ultrasonic parameters from the backscatter coefficient[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2023, 1403(1): 43-63.
- [24] Fan JG, Kim SU, Wong VW. New trends on obesity and NAFLD in Asia[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(4): 862-873.
- [25] Han A, Zhang YB, Boehringer AS, et al. Assessment of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease by using quantitative US[J]. *Radiology*, 2020, 295(1): 106-113.

(收稿日期: 2024-01-26)