

**论著·临床研究** doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.20.023网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200812.1637.004.html>(2020-08-12)

# 入院 BNP 水平对 STEMI 患者长期预后的预测价值

向晶,沈健,黄龙祥,周琪,周薇,罗素新<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属第一医院心内科 400016)

**[摘要]** 目的 分析入院 B 型尿钠肽(BNP)对急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者长期预后的预测价值及其独立影响因素。方法 将该院 2015 年 1 月至 2017 年 12 月收治的 396 例 STEMI 患者按照入院 BNP 水平分为 A 组( $BNP < 100 \text{ pg/mL}$ )、B 组( $BNP 100 \sim 400 \text{ pg/mL}$ )和 C 组( $BNP > 400 \text{ pg/mL}$ )，统计分析患者临床资料和预后资料。结果 3 组患者的临床资料中发病年龄、性别、入院症状、吸烟史、心率、Killip 心功能分级、发病到手术时间、左室舒张末内径(LVEDD)、室间隔搏动幅度、左室射血分数(LVEF)、心力衰竭差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。预后资料中 3 组患者全因病死率的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )；COX 回归分析结果显示,发病年龄、Killip 心功能分级和 BNP 会影响患者预后,  $P$  值分别为 0.009、0.002 和 0.011；Kaplan-Meier 生存分析显示,不同 BNP 组别的最终存活率分别为 95.3%、88.9% 和 78.9%，其中未达到急性心力衰竭诊断标准的 B 组存活率明显低于 A 组。结论 入院 BNP 水平与 STEMI 患者长期全因病死率增加有关,BNP 在  $100 \sim 400 \text{ pg/mL}$  的评估作用不容忽视。

**[关键词]** 急性 ST 段抬高型心肌梗死;入院 BNP;预后**[中图法分类号]** R541.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)20-3419-04

## Predictive value of admission BNP level for long-term prognosis of STEMI patients

XIANG Jing, SHEN Jian, HUANG Longxiang, ZHOU Qi, ZHOU Wei, LUO Suxin<sup>△</sup>

(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the predictive value of B type brain natriuretic peptide (BNP) on the long-term prognosis of the patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) and its independent influencing factors. **Methods** A total of 396 patients with STEMI in this hospital from January 2015 to December 2017 were divided into the group A ( $BNP < 100 \text{ pg/mL}$ ), group B ( $BNP 100 \sim 400 \text{ pg/mL}$ ) and group C ( $400 \text{ pg/mL} < BNP$ ) according to the level of admission BNP. The clinical data and prognosis data of the patients were statistically analyzed. **Results** In the clinical data, the age, gender, admission symptoms, smoking history, heart rate, Killip cardiac function grading, onset to operation time, left ventricular diastolic diameter(LVEDD), ventricular septal amplitude, left ventricular ejection fraction(LVEF), and heart failure had statistically significant differences among 3 groups ( $P < 0.05$ ). In the prognosis data, the all-cause mortality had statistically significant difference among the three groups ( $P < 0.05$ ). The Cox regression analysis results showed that the onset age, Killip cardiac function grading and BNP could affect the prognosis of the patients ( $P = 0.0009, 0.002$  and  $0.011$  respectively). The Kaplan-Meier survival analysis indicated that the final survival rates among different BNP of groups were 95.3%, 88.9% and 78.9%, respectively. Among them, the survival rate of the group B without reaching the diagnostic criteria for acute heart failure was significantly lower than that of the group A. **Conclusion** The admission BNP level is associated with the increase of long-term all-cause mortality of STEMI patients, and the evaluation effect of BNP in  $100 \sim 400 \text{ pg/mL}$  should not be ignored.

**[Key words]** STEMI; admission BNP; prognosis

急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)是冠心病的严重类型,发病率、致残率、致死率均较高,及时有

效的救治不仅能挽救患者生命,而且能维持患者较高的生活和生活质量<sup>[1]</sup>。发达国家经过数十年规范化

的心血管疾病预防,STEMI 的发生率已明显下降,而我国则呈现快速增长态势<sup>[2]</sup>。BNP 属于心肌细胞合成的天然激素,生物学活性较强,广泛存在于心室及脑组织内<sup>[3-4]</sup>。医学界近年来一系列研究证明 BNP 可作为独立因子对 STEMI 患者近、中、远期的预后状况进行预测<sup>[5-8]</sup>。但是,临床中诊断急性心力衰竭的标准为 BNP>400 pg/mL,而目前的研究中大多将患者按 BNP 检测值以 100 pg/mL 为临界点分为正常组和升高组,针对 BNP 在 100~400 pg/mL 的研究报道较少。本研究将 100~400 pg/mL 的 BNP 区间进行独立分组,旨在探讨入院 BNP 对急性 STEMI 患者预后生存率评估的价值,分析 BNP 在 100~400 pg/mL 对急性心肌梗死的预测特点,为我国快速增长的 STEMI 患者人群预后管理提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本文主要针对入院 BNP 水平对 STEMI 患者长期预后的预测价值进行回顾性分析研究,共收集 2015 年 1 月至 2017 年 12 月就诊于本院心血管内科,诊断为 STEMI 并急诊检测 BNP 的患者 396 例。其中进行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)392 例,未进行 PCI 4 例。396 例患者预后资料均通过电话随访获得,随访时间为 2015 年 3 月至 2019 年 3 月。本研究符合人体试验伦理学标准,并得到本院伦理委员会的审批通过。

### 1.2 纳入及排除标准

纳入标准:符合 STEMI 诊断标准<sup>[2]</sup>,急性心肌损伤[血清心脏肌钙蛋白增高和(或)回落,且至少 1 次高于正常值上限(参考值上限值的 99 百分位值)],同时有急性心肌缺血的临床证据,包括:(1)急性心肌缺血症状;(2)新的缺血性心电图改变;(3)新发病理性 Q 波;具备心肌损伤和至少一项心肌缺血的临床证据。排除标准:入选病例均除外合并肾功能不全和既往心力衰竭患者。

### 1.3 方法

#### 1.3.1 BNP 水平的测定

采集患者的静脉血,利用荧光免疫技术对患者血液中的 BNP 做定量检测。通过离心得到患者血样的 BNP 血浆样本,并在 -20 ℃ 保存,测定时启用。采用 Triage® MeterPro 荧光免疫分析仪检测血浆 BNP 水平。

### 1.3.2 BNP 分组标准

本文根据入院 BNP 水平将患者分为 A 组(BNP<100 pg/mL)、B 组(BNP 100~400 pg/mL)、C 组(BNP>400 pg/mL),重点分析 BNP 在 100~400 pg/mL 区间对急性心肌梗死的预测特点。

### 1.4 观察指标

收集患者就诊时的基本资料(年龄、性别、吸烟史、既往心肌梗死、既往 PCI、高血压史、冠心病家族史)、临床资料[体重指数(BMI)、入院症状、心率、Killip 心功能分级、发病到手术时间]、BNP、心脏彩超[左室舒张末内径(LVEDD)、室间隔搏动幅度、左室射血分数(LVEF)]、住院期间是否存在心力衰竭及预后资料(如再次入院、再次 PCI 和全因死亡)。其中 Killip 分级标准<sup>[9]</sup>: I 级为无心力衰竭的临床症状与体征; II 级为有心力衰竭的临床症状与体征,肺部 50% 以下肺野湿性啰音,心脏第三心音奔马律,肺静脉高压,胸片见肺淤血; III 级为严重的心力衰竭临床症状与体征,严重肺水肿,肺部 50% 以上肺野湿性啰音; IV 级为心源性休克。

### 1.5 统计学处理

以 COX 回归分析预后死亡的独立影响因素和其危险度,采用 Kaplan-Meier 描述预后累计生存率。以 SPSS 25.0 统计学软件进行分析,计量数据由四分位表示,采用方差检验;计数资料以率表示,比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 不同 BNP 水平患者的资料比较

按 BNP 水平将 396 例患者分成 3 组,其中 A 组 200 例,B 组 113 例,C 组 83 例。临床资料中,不同 BNP 分组间的既往病史(高血压、既往心肌梗死、冠心病家族史)、BMI、左室后壁搏动幅度的差异均无统计学意义( $P>0.05$ );各组发病年龄、心率、发病到手术时间、心力衰竭比例随着 BNP 值增大而增大( $P<0.05$ );吸烟史占比、LVEF 随着 BNP 值增大而减小( $P<0.05$ );患者入院症状中,胸闷/胸痛/压榨感占比最多,且随着 BNP 值增加而降低,其余特殊表现随 BNP 值增加而增加;Killip 心功能分级中,I 级最多,但随着 BNP 值增加,高级别心功能比例增加。预后资料中,再次入院和再次 PCI 差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),各组全因病死率随着 BNP 值增大而增大( $P<0.05$ ),见表 1、2。

表 1 不同 BNP 水平患者的临床资料比较

指标	A 组(n=200)	B 组(n=113)	C 组(n=83)	P
发病年龄[M(Q1~Q3),岁]	62(54~71)	68(59~75)	72(63~82)	<0.01
男[n(%)]	176(88.0)	86(76.1)	56(67.5)	<0.01
既往心肌梗死[n(%)]	7(3.5)	4(3.5)	6(7.2)	0.332
既往 PCI[n(%)]	4(2.0)	4(3.5)	3(3.6)	0.636
高血压史[n(%)]	104(52.0)	58(51.3)	48(57.8)	0.611

续表 1 不同 BNP 水平患者的临床资料比较

指标	A 组(n=200)	B 组(n=113)	C 组(n=83)	P
吸烟史[n(%)]	149(74.5)	68(60.2)	40(48.2)	<0.01
冠心病家族史[n(%)]	9(4.5)	3(2.7)	2(2.4)	0.574
BMI[M(Q1~Q3), kg/m <sup>2</sup> ]	24.0(22.1~26.4)	24.4(21.7~26.3)	23.0(20.3~26.2)	0.372
入院症状				0.001
胸闷/胸痛/压榨感[n(%)]	193(96.5)	106(93.8)	70(84.3)	
特殊表现 <sup>*</sup> [n(%)]	7(3.5)	7(6.2)	13(15.7)	
心率[M(Q1~Q3), 次/分]	81.0(71.0~94.0)	80.5(70.0~92.8)	88.0(76.0~100.0)	0.004
Killip 心功能分级[n(%)]				0.002
I	154(77.0)	81(71.7)	44(53.0)	
II	21(10.5)	15(13.3)	22(26.5)	
III	3(1.5)	4(3.5)	6(7.2)	
IV	22(11.0)	13(11.5)	11(13.3)	
发病到手术时间[M(Q1~Q3), h]	4.0(3.0~7.0)	7.5(4.3~14.5)	7.5(4.0~18.0)	<0.01
左室舒张末内径[M(Q1~Q3), mm]	49.0(46.8~52.0)	49.0(45.0~52.0)	49.0(46.0~54.0)	0.021
室间隔搏动幅度[M(Q1~Q3), mm]	7.0(6.0~9.0)	7.0(6.0~9.0)	6.0(5.0~8.0)	0.033
左室后壁搏动幅度[M(Q1~Q3), mm]	8.0(7.0~9.0)	8.0(7.0~9.0)	8.0(6.0~9.0)	0.684
LVEF[M(Q1~Q3), %]	57.0(53.0~60.0)	56.0(50.0~59.0)	54.0(45.0~58.0)	0.005
心力衰竭[n(%)]	35(17.5)	27(23.9)	36(43.4)	<0.01

\* :除胸闷、胸痛、压榨感外的其他症状，如腹痛、恶心、乏力等。

表 2 不同 BNP 水平患者的预后资料比较[n(%)]

指标	A 组(n=200)	B 组(n=113)	C 组(n=83)	P
再次入院	64(32.0)	42(37.2)	38(45.8)	0.88
再次 PCI	5(2.5)	5(4.4)	6(7.2)	0.18
全因死亡	9(4.0)	10(8.8)	17(20.5)	<0.01

## 2.2 COX 回归分析

为消除临床资料之间的混杂作用,经筛选后,选择发病年龄、入院症状、心率、心功能分级、BNP 和心力衰竭进入 COX 回归。将结局变量(预后死亡)和生存时间变量作为因变量,发病年龄、入院症状、心率、心功能分级、BNP 和心力衰竭为自变量进行 COX 回归分析,探讨影响预后的因素。随着年龄升高,心血管疾病发病风险及严重程度越高,女性心血管病患者占比亦随之升高,患者吸烟史则随之下降,三者间存在较明显线性关系,故将发病年龄纳入 COX 回归,男性占比及吸烟史未纳入。结果如图 1 所示,最后筛选出的模型仅包含发病年龄、心功能分级和 BNP 分组,  $P$  分别为 0.009、0.002 和 0.011。另外,三者的相对风险比均大于 1,分别为  $HR = 1.043$ 、 $HR = 1.529$  和  $HR = 1.736$ 。

## 2.3 Kaplan-Meier 生存分析

不同 BNP 组别间患者的预后生存数据进行 Kaplan-Meier 生存分析见图 2。A 组、B 组和 C 组的最终存活率分别为 95.3%、88.9% 和 78.9% (A 组 vs. B 组:  $P = 0.113$ , A 组 vs. C 组:  $P = 0.000$ , B 组 vs. C 组:  $P = 0.022$ )。另外,在最初的 11.7 个月内,A 组和 B 组的存活率大致相同,甚至在最初的 2.3 个月内,B 组存活率高于 A 组。然而,11.7 个月后,B 组生存率

开始明显低于 A 组。

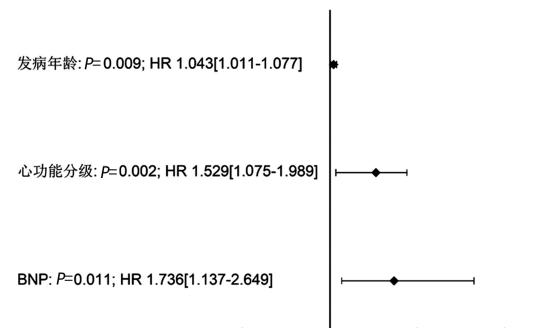


图 1 预后随访(死亡)COX 回归分析结果

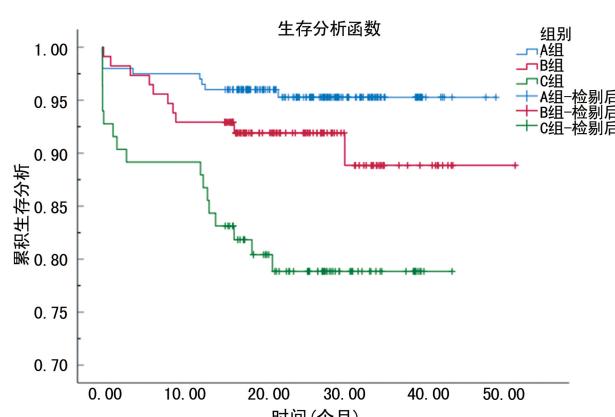


图 2 预后随访 Kaplan-Meier 生存分析结果

## 3 讨 论

研究表明,BNP 对心力衰竭患者预后具有较好地预测作用:如 BNP 对急性冠状动脉综合征患者的短期和长期病死率的预测<sup>[10-11]</sup>,急性心肌梗死后测定的 BNP 对心血管疾病病死率的预测<sup>[5]</sup>及入院 BNP 对急诊心肌梗死患者病情及预后的评估<sup>[12-13]</sup>。国内也有

研究表明,BNP 较高组患者 1 年病死率显著高于较低组<sup>[14-15]</sup>。然而,目前的研究中一般将患者的 BNP 检测值以 100 pg/mL 为临界点分为正常组和升高组,而临床中只有当 BNP>400 pg/mL 时才诊断为急性心力衰竭,因此对 BNP 检测值升高但未达到急性心力衰竭诊断标准 100~400 pg/mL 区间的研究及该区间对急性心肌梗死的预测特点报道较少。另外,上述的研究年代较早,国内研究更主要集中于 10 年之前,考虑到治疗技术的进步,不同 BNP 水平患者的病死率可能均大大降低,BNP 水平对患者预后是否还存在预测价值,仍然值得关注且上述研究随访时间也多为 1~2 年<sup>[1,15-17]</sup>,本研究随访时间达到 4 年,具有更高的参考价值。

本研究结果中,BNP 水平越高,患者年龄越大,左室舒张末内径大、室间隔搏动幅度越小,心力衰竭比例越高,提示预后不良结局发生率应会随之升高。预后资料分析显示随着 BNP 水平升高,全因病死率逐渐越高,与预期相符。BNP 与受损的左室功能相关,并已被证明是预测左室功能障碍和两年生存过程中心肌梗死的重要评估指标<sup>[18]</sup>。STEMI 患者存在不同程度的心肌细胞坏死,梗死区心室肌受到牵拉,使梗死区心肌细胞和非梗死区的交界部位室壁张力最高,刺激心室细胞 BNP 的大量合成和释放,说明 BNP 水平和心梗面积与是否存在心肌梗死后机械并发症等关系密切。研究表明 BNP 水平越高心肌梗死面积越大,在 STEMI 患者中检测 BNP 水平对评估梗死面积、梗死程度具有重要意义,BNP 水平越高疾病预后状况越差,可作为 STEMI 预后的预测指标<sup>[19]</sup>。

PCI 对于 STEMI 患者意义重大,越早进行 PCI 开通犯罪血管,可以减少梗死心肌,缩小梗死面积,降低病死率并可预防急性心肌梗死后严重的心室重构,从而改善患者长期预后<sup>[20]</sup>。本研究中,患者胸痛发作到入院时间越长,则其发病到行 PCI 时间越长,因此心肌梗死面积越大,BNP 水平越高。

本研究中的 COX 回归分析结果及 Kaplan-Meier 生存分析结果均显示 BNP 水平越高的患者,预后死亡率越高,3 组患者在整个随访期间的病死率分别为 4.0%、8.8% 和 20.5%,A 组、B 组分别和 C 组在存活率上均差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。在最初的 11.7 个月内,A 组和 B 组的存活率大致相同。但是,随着随访时间延长,B 组存活率明显低于 A 组,且 B 组患者长期预后病死率仍超过 A 组两倍,提示 BNP 在 100~400 pg/mL 区间的患者长期预后差于 BNP<100 pg/mL 的患者,在临幊上应予以重视,加强随访与管理。

综上所述,研究发现入院 BNP 仍为 STEMI 的长期全因病死率的重要预测因素,且患者中入院 BNP 水平最高组的死亡风险最高:20.5% 的患者在心肌梗死后的 1~4 年内死亡。另外,BNP 水平在 100~400

pg/mL 区间的评估作用也不容忽视。

## 参考文献

- [1] 傅向华,霍勇. 急性 ST 段抬高型心肌梗死溶栓治疗的合理用药指南[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版),2019,11(1):40-65.
- [2] 张瑞岩,高炜. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J]. 中华心血管病杂志,2019,47(10):766-783.
- [3] SUDO H T, MINAMINO N, KANGAWA K, et al. C-Type natriuretic peptide (CNP): A new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain[J]. Biochem Biophys Res Co, 1990,168(2):863-870.
- [4] 张华珊,张爱鹏. 急性心肌梗死患者 BNP 水平变化及预后评价[J]. 华夏医学,2015,28(4):14-16.
- [5] DARBAR D, DAVIDSON N C, GILLESPIE N, et al. Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction[J]. AM J Cardiol, 1996, 78(3):284-287.
- [6] RICARDO L F, PATRYJA A N, STEIN T N, et al. B-type natriuretic peptide and high sensitive C-reactive protein predict 2-year all cause mortality in chest pain patients: a prospective observational study from Salta, Argentina[J]. BMC Cardiovasc Disor, 2011(11):57-68.
- [7] 魏王芬. BNP 在急性心肌梗死诊治中的应用及研究进展[J]. 中国医药指南,2013,11(21):445-447.
- [8] ALAN S. M, JASON M D, NICHOLAS W. Natriuretic peptides in heart failure: atrial and B-type natriuretic peptides[J]. Heart Fail Clin, 2018,14(1):13-25.
- [9] 陈冬生,杨跃进. 不同 Killip 分级急性心肌梗死患者年龄分布特征及其与预后的关系[J]. 新乡医学院学报,2018,35(4):285-288.
- [10] LEMOS J A, MORROW D A, BENTLEY J H, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes[J]. ACC Curr J Rev, 2002,11(2):1014-1021.
- [11] OMLAND T, PERSSON A, Ng L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes [J]. Circulation, 2002,106(23):2913-2918.
- [12] AGNIEZKA M T, ROBERT(下转第 3426 页)

- 2018,47(13):1743-1745.
- [4] 牛金凤,崔惠英,朱丽敏,等.50例新生儿低血糖症临床分析[J].北京医学,2013,35(5):405-406.
- [5] 马琴.新生儿50例低血糖的临床分析[J].中国社区医师,2014,30(34):81,83.
- [6] 郭素梅.新生儿低血糖性脑损伤的临床特点及危险因素探究[J].中国地方病防治杂志,2017,32(6):107-108.
- [7] ZHOU D, QIAN J, CHANG H, et al. Pyruvate administered to newborn rats with insulin-induced hypoglycemic brain injury reduces neuronal death and cognitive impairment[J]. E J Pediatr, 2012, 171(1):103-109.
- [8] 杜晋.不同喂养方式对妊娠期糖尿病患者产后血糖水平、体成分及新生儿并发症的影响[J].中国妇幼保健,2018,33(6):1269-1272.
- [9] 王辉,李冬梅.妊娠期糖尿病孕妇口服75g葡萄糖耐量试验不同时点血糖异常与新生儿低血糖脑损伤的相关性研究[J].中国妇幼保健,2018,33(21):4873-4875.
- [10] 王乐,史苏萍,王莉.新生儿低血糖症267例临床分析[J].新疆医科大学学报,2012,35(2):228-231.
- [11] 高鹰,卢丹.妊娠期糖尿病患者孕期应用胰岛素控制血糖与新生儿低血糖的关系[J].实用临床医药杂志,2018,22(22):76-78,81.
- [12] 黄欣欣,江秀敏,林艳,等.妊娠期糖尿病母亲的新生儿出生48小时内血糖的动态变化及低血糖的影响因素[J].中国循证儿科杂志,2017,12(5):342-346.
- [13] 王昌燕.糖尿病母亲的新生儿早期血糖变化及低血糖的影响因素[J].中国妇幼健康研究,2019,30(3):74-78.
- [14] 李云端,刘伟武,徐秀英.影响临床胎儿生长受限的多因素分析及预防措施[J].实用临床医药杂志,2017,21(1):90-93.
- [15] 虞国芬,王霓.275例胎儿宫内生长受限高危因素的Logistic回归分析[J].中国妇幼保健,2017,32(9):1929-1932.
- [16] SUGAWARA D, SATO H, ICHIHASHI K, et al. Glycated albumin level during late pregnancy as a predictive factor for neonatal outcomes of women with diabetes[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2018, 31(15):2007-2012.

(收稿日期:2020-02-18 修回日期:2020-05-09)

(上接第 3422 页)

- S, BARBARA M, et al. Admission B-type natriuretic peptide level predicts long-term survival in low risk ST-elevation myocardial infarction patients[J]. Kardiol Pol, 2011, 69(10): 1008-1014.
- [13] ANG D S C, KONG C F J, KAO M P C, et al. Serial bedside B-type natriuretic peptide strongly predicts prognosis in acute coronary syndrome independent of echocardiographic abnormalities[J]. Am Heart J, 2009, 158(1): 130-140.
- [14] 郭刚,吴先正,苏立杰.急诊BNP和乳酸检测对急性心肌梗死病人病情及预后评估的价值[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(1):76-79.
- [15] 杨跃进,毛懿,倪新海,等.B型尿钠肽水平对急性心肌梗死患者心源性死亡的预测价值[J].中华内科杂志,2007,46(6):450-453.
- [16] 毛懿,杨跃进,张健,等.急性心肌梗死患者血B-
- 型尿钠肽水平的变化特点[J].中华心血管杂志,2006,34(5):425-428.
- [17] 钟优,冯新恒,毛节明.急性心肌梗死后氮末端脑钠素前体水平与左室扩张的关系[J].中华心血管病杂志,2005,33(9):817-818.
- [18] CHOY A M, DARBAR D, LANG C C, et al. Detection of left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: comparison of clinical, echocardiographic, and neurohormonal methods[J]. Br Heart J, 1994(72):16-22.
- [19] 李思召,谢大昌,刘玉洁.急性心肌梗死患者血浆脑钠肽水平与心肌梗死面积及预后的关系[J].当代医学,2017,23(32):61-63.
- [20] ZHAO R, CONG H. GW26-e1376 The change of plasma B type natriuretic peptide level in patients with acute myocardial infarction and its meaning[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(16s): C159.

(收稿日期:2020-02-18 修回日期:2020-05-15)