

# 维生素 D 结合不同剂量 rhGH 治疗特发性矮小症的临床研究

邹兰灵<sup>1</sup>, 杨麒麟<sup>2</sup>, 王彬邰<sup>1</sup>

(1. 资阳市第一人民医院内分泌科; 2. 资阳市人民医院肿瘤科, 四川 资阳 641300)

**【摘要】目的:** 探讨维生素 D 结合不同剂量重组人生长激素 (rhGH) 对特发性矮小症 (ISS) 患儿的治疗效果及血清胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (IGFBP-3)、皮质醇水平和骨龄的影响。**方法:** 选取 118 例 ISS 患儿为研究对象, 按治疗方法不同将患儿分为高剂量组 ( $n=61$ ) 和低剂量组 ( $n=57$ )。高剂量组给予维生素 D + 0.2 IU·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> rhGH 治疗; 低剂量组给予维生素 D + 0.15 IU·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> rhGH 治疗, 两组患儿疗程均为 1 年。比较两组患者治疗前后生长发育情况、血清骨代谢指标、IGFBP-3、皮质醇水平、骨龄指标及治疗期间不良反应。**结果:** 治疗后, 两组患儿身高、体重、血清骨钙素 (OC)、骨碱性磷酸酶 (BALP)、25 羟基维生素 D [25-(OH)D]、IGFBP-3 水平、骨龄指数 (BAI)、骨龄年龄差 (BDA) 均升高 ( $P<0.05$ ), 且高剂量组高于低剂量组 ( $P<0.05$ ); 身高标准差积分 (Ht SDS)、血清皮质醇水平均降低 ( $P<0.05$ ), 且高剂量组低于低剂量组 ( $P<0.05$ )。治疗期间, 两组患儿不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。**结论:** 维生素 D 结合高剂量 rhGH 对 ISS 患儿治疗效果更佳, 且能改善血清 IGFBP-3、皮质醇及骨龄水平, 值得临床推广应用。

**【关键词】** 特发性矮小症; 维生素 D; 重组人生长激素; 骨代谢; 胰岛素样生长因子结合蛋白 3

**【中图分类号】** R725.8 **【文献标志码】** A

## Clinical study of vitamin D combined with different doses of rhGH in treatment of idiopathic short stature

ZOU Lan-ling<sup>1</sup>, YANG Qi-lin<sup>2</sup>, WANG Bin-li<sup>1</sup>

(1. Department of Endocrinology, the First People's Hospital of Ziyang; 2. Department of Oncology, Ziyang People's Hospital, Ziyang 641300, Sichuan, China)

**【Abstract】Objective:** To explore the therapeutic effect of vitamin D combined with different doses of recombinant human growth hormone (rhGH) on children with idiopathic short stature (ISS) and the influence on serum insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3), cortisol and bone age. **Methods:** 118 children with ISS were selected as the research subjects. According to different treatment methods, the children were divided into high-dose group ( $n=61$ , vitamin D + 0.2 IU/kg/d rhGH) and low-dose group ( $n=61$ , vitamin D + 0.15 IU/kg/d rhGH). The course of treatment for both groups was 1 year. Growth and development, serum bone metabolism indicators, IGFBP-3, cortisol and bone age indicators before and after treatment and adverse reactions during treatment were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the height, weight, serum levels of osteocalcin (OC), bone alkaline phosphatase (BALP), 25 hydroxyvitamin D [25-(OH)D] and IGFBP-3, BAI and BDA in the two groups were increased ( $P<0.05$ ), and the high-dose group was higher than the low-dose group ( $P<0.05$ ). The Ht SDS and serum cortisol level were reduced in the two groups ( $P<0.05$ ), and the high-dose group was lower than the low-dose group ( $P<0.05$ ). There were no statistical differences in the incidence rates of adverse reactions between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Vitamin D combined with high-dose rhGH has a therapeutic effect on children with ISS, and it can improve serum IGFBP-3, cortisol and bone age, which is worthy of clinical promotion and application.

**【Key words】** Idiopathic short stature; Vitamin D; Recombinant human growth hormone; Bone metabolism; Insulin-like growth factor binding protein 3

特发性矮小症 (idiopathic short stature, ISS) 是指在没有任何内分泌、营养或染色体异常的情况下, 个体身高比同年龄、性别的正常人群平均身高低两个

标准差以上的疾病, 约占矮小症儿童的 80%<sup>[1]</sup>。既往研究<sup>[2]</sup>表明, ISS 患儿生活质量和认知功能显著低于正常身材儿童, 且患儿监护人的心理负担更重。

若早期进行针对性干预,能改善患儿病情并促进患儿生长至同龄人水平。当前国内主要采用重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)治疗 ISS,其主要通过与生长激素受体结合刺激胰岛素样生长因子 1(insulinlikegrowthfactor, IGF-1)合成和软骨细胞增殖,并能够调节内分泌系统<sup>[3]</sup>,但由于 ISS 患儿对生长激素敏感度较差,指南推荐的使用剂量为  $0.1 \sim 0.2 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,若 rhGH 使用剂量不足,效果不够明显;而使用剂量过高,则易增加甲状腺功能、糖代谢异常风险<sup>[4-5]</sup>。因此临床需探究 rhGH 治疗合理剂量。维生素 D 在骨骼生长代谢中起重要作用,经肝脏转化为 25 羟基维生素 D[25-hydroxyvitamin D, 25-(OH)D]来维持钙磷代谢平衡,研究<sup>[6-7]</sup>表明,ISS 患儿普遍存在维生素 D 缺乏,因此血钙、磷含量降低,不利于骨骼生长。本研究旨在探维生素 D 结合不同剂量 rhGH 对 ISS 患儿治疗效果及对血清 IGFBP-3、皮质醇水平和骨龄的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 11 月至 2021 年 11 月资阳市第一人民医院收治的 118 例 ISS 患儿为研究对象,按治疗方法不同分为高剂量组( $n=61$ )和低剂量组( $n=57$ )。高剂量组中,男性 38 例,女性 23 例;年龄( $8.05 \pm 1.49$ )岁;骨龄( $7.42 \pm 1.51$ )岁。低剂量组中,男性 36 例,女性 21 例;年龄( $8.34 \pm 1.86$ )岁;骨龄( $7.58 \pm 1.69$ )岁。本研究经医院伦理委员会批准,两组患儿一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。纳入标准:(1)年龄 5~14 岁;(2)符合 ISS 诊断标准<sup>[8]</sup>,出生无身高、体重异常,当前身高低于同龄正常人群平均身高两个标准差以上,无其他器质性病因。排除标准:(1)合并心、肝、肺、肾功能不全;(2)对本研究所用药物过敏;(3)合并厌食症、全身性营养疾病、内分泌疾病等影响发育疾病;(4)临床资料不全。

### 1.2 方法

入院后均对两组患儿及其监护人进行疾病相关内容宣教,嘱加强维生素、蛋白质等营养摄入,并保证睡眠充足;均给予维生素 D 滴剂(国药控股星鲨制药)口服,1 粒/d,连续治疗 1 年。高剂量组患儿给予  $0.2 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  rhGH(长春金赛药业)睡前 30 min 皮下注射,1 次/d,注射区域可选择腹壁、大腿中部或上臂等部位,同一注射点 1 个月内仅注射 1 次;低剂量组患儿给予  $0.15 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  rhGH,用法同高剂量相同。疗程均为 1 年。

### 1.3 观察指标

(1)生长发育情况:治疗前后测量患儿身高、体重,计算生长速度(GV)、身高标准差积分(HtSDS)。GV=(治疗前身高-治疗后身高)/间隔月数 $\times 12$ ;Ht SDS=(身高-同年龄同性别正常群体平均身高)/同年龄同性别正常群体身高标准差,各年龄段正常群体身高标准见文献<sup>[9-10]</sup>。(2)血清骨代谢指标:治疗前后采集患儿空腹静脉血,3 000 r/min 离心 20 min 分离血清,采用化学发光法检测骨钙素(OC)、骨碱性磷酸酶(BALP)、25-(OH)D 水平。(3)血清胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGFBP-3)及皮质醇水平:治疗前后采用酶联免疫法检测血清 IGFBP-3 水平,免疫发光法检测血清皮质醇水平。(4)骨龄指标:治疗前后采用 X 线在拍摄患儿左手腕关节正位片并评估骨龄<sup>[11]</sup>,计算骨龄指数(BAI)=骨龄/年龄;骨龄年龄差(BAD)=骨龄-年龄。(5)不良反应发生情况:治疗期间甲状腺功能异常、注射部位疼痛、红肿、水肿,关节、肌肉疼痛等发生情况。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料符合正态分布且方差齐性,以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较行独立样本  $t$  检验,组内比较行配对样本  $t$  检验;计数资料以[ $n(\%)$ ]表示,组间比较行独立样本  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患儿生长发育情况比较

治疗前,两组患儿身高、体重、Ht SDS 比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患儿身高、体重均增加( $P<0.05$ ),且高剂量组上述指标及 GV 均高于低剂量组( $P<0.05$ );Ht SDS 均降低( $P<0.05$ ),且高剂量组低于低剂量组( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患儿生长发育情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	身高(m)	体重(kg)	Ht SDS	GV(cm/年)
高剂量组( $n=61$ )				$8.49 \pm 2.16$
治疗前	$1.23 \pm 0.17$	$26.24 \pm 7.21$	$2.74 \pm 0.73$	
治疗后	$1.49 \pm 0.14^*$	$33.14 \pm 7.64^*$	$1.90 \pm 0.49^*$	
低剂量组( $n=57$ )				$7.04 \pm 3.27$
治疗前	$1.18 \pm 0.26$	$26.37 \pm 6.07$	$2.76 \pm 0.82$	
治疗后	$1.36 \pm 0.11^*$	$35.85 \pm 7.09^*$	$2.13 \pm 0.51^*$	
$t_{\text{治疗后值}}$	4.724	1.993	2.498	2.859
$P_{\text{治疗后值}}$	$<0.001$	0.048	0.014	0.005

\*  $P<0.05$ ,与组内治疗前相比。

### 2.2 两组患儿血清骨代谢指标比较

治疗前,两组患儿 OC、BALP、25-(OH)D 水平

比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患儿血清 OC、BALP、25-(OH)D 水平均升高( $P < 0.05$ ),且高剂量组高于低剂量组( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患儿血清骨代谢指标( $\bar{x} \pm s$ )

组别	OC(ng/mL)	BALP(U/mL)	25-(OH)D(ng/mL)
高剂量组( $n=61$ )			
治疗前	88.72 ± 11.48	92.79 ± 14.86	22.87 ± 1.72
治疗后	138.64 ± 15.93*	184.62 ± 19.09*	27.49 ± 1.75*
低剂量组( $n=57$ )			
治疗前	89.25 ± 12.02	92.31 ± 15.28	22.35 ± 1.65
治疗后	124.43 ± 12.38*	149.11 ± 18.53*	25.36 ± 1.88*
$t_{\text{治疗后}}$ 值	5.384	10.241	6.374
$P_{\text{治疗后}}$ 值	<0.001	<0.001	<0.001

\*  $P < 0.05$ ,与组内治疗前相比。

### 2.3 两组患儿血清 IGFBP-3、皮质醇水平比较

治疗前,两组患儿 IGFBP-3、皮质醇水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患儿血清 IGFBP-3 水平均升高( $P < 0.05$ ),且高剂量组高于低剂量组( $P < 0.05$ );皮质醇水平均降低( $P < 0.05$ ),且高剂量组低于低剂量组( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患儿血清 IGFBP-3、皮质醇水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	IGFBP-3( $\mu\text{g/mL}$ )	皮质醇(mmol/mL)
高剂量组( $n=61$ )		
治疗前	3.26 ± 0.49	164.89 ± 13.22
治疗后	3.69 ± 0.38*	144.29 ± 11.74*
低剂量组( $n=57$ )		
治疗前	3.34 ± 0.35	161.47 ± 14.76
治疗后	3.53 ± 0.47*	154.78 ± 13.83*
$t_{\text{治疗后}}$ 值	2.039	4.452
$P_{\text{治疗后}}$ 值	0.044	<0.001

\*  $P < 0.05$ ,与组内治疗前相比。

### 2.4 两组患儿骨龄指标比较

治疗前,两组患儿 BAI、BDA 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患儿 BAI、BDA 水平均升高( $P < 0.05$ ),且高剂量组高于低剂量组( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患儿骨龄指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	BAI	BAD
高剂量组( $n=61$ )		
治疗前	0.92 ± 0.06	-0.63 ± 0.12
治疗后	1.00 ± 0.03*	-0.31 ± 0.06*
低剂量组( $n=57$ )		
治疗前	0.93 ± 0.03	-0.76 ± 0.17
治疗后	0.96 ± 0.04*	-0.48 ± 0.09*
$t_{\text{治疗后}}$ 值	6.171	12.146
$P_{\text{治疗后}}$ 值	<0.001	<0.001

\*  $P < 0.05$ ,与组内治疗前相比。

### 2.5 两组患儿不良反应发生情况比较

治疗期间,两组患儿均出现关节疼痛、注射部位水肿,未出现甲状腺功能异常,其中高剂量组出现高

血糖 1 例,均为一过性反应。两组患儿不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组患儿不良反应发生情况比较[ $n(\%)$ ]

组别	关节疼痛	注射部位水肿	高血糖	合计
高剂量组( $n=61$ )	2(3.28)	1(1.64)	1(1.64)	4(6.56)
低剂量组( $n=57$ )	1(1.75)	1(1.69)	0(0.00)	2(3.51)
$\chi^2$ 值				-
$P$ 值				0.680

“-”为 Fisher 精确概率法。

## 3 讨论

rhGH 对 ISS 患儿矮小身材的改善作用已得到认可,一项研究<sup>[12]</sup>结果表明,接受 rhGH 治疗的儿童在第 1 年身高明显增加,第 2 年持续存在,且成年身高亦明显增加。但 Derraik 等<sup>[13]</sup>发现,对 > 7 岁的 ISS 患儿和健康儿童进行连续 4 d 注射 rhGH 实验后,两组儿童 IGF-1 明显升高,但 ISS 患儿的生长激素结合蛋白水平明显抑制,提示 ISS 患儿可能具有部分生长激素抗性,故需要更高剂量的 rhGH 才能得到较为满意的治疗效果。本研究中,高剂量组患儿治疗后身高、体重、Ht SDS 和 GV、BAI、BDA 均高于低剂量组( $P < 0.05$ ),与 Li 等<sup>[14-15]</sup>研究结果一致,表明维生素 D 结合高剂量 rhGH 的治疗效果更优。

骨代谢与人体骨骼发育生长密切相关。OC 是骨骼中最常见的非胶原蛋白,由成骨细胞分泌,其水平与骨形成相关;BALP 在成骨细胞发育早期产生,是成骨细胞的特异性标志物;25-(OH)D 是维生素 D 的活化产物,影响机体钙、磷代谢,其水平不足能抑制成骨细胞的矿化功能合成骨基质和胶原纤维,既往研究<sup>[16-17]</sup>发现,ISS 患儿血清 25-(OH)D 水平低于健康儿童。本研究发现,两组患儿治疗后血清骨代谢指标 OC、BALP、25-(OH)D 水平均升高,但高剂量组更优( $P < 0.05$ ),与宋靖荣等<sup>[18-19]</sup>的研究结果一致,表明维生素 D 结合高剂量 rhGH 能够调节骨代谢,促进骨生长,效果优于维生素 D 结合低剂量 rhGH,原因是 rhGH 治疗能促进 ISS 患儿的生长,促进骨形成,并有可能造成钙、磷相对缺乏,促进血清 25-(OH)D 水平代偿性升高,高剂量作用更为明显;维生素 D 在体内经肝脏一些催化反应后活化为 25-(OH)D 亦能够增加血清 25-(OH)D 水平,因而维生素 D 结合高剂量 rhGH 对骨代谢指标的改善效果更佳。

既往研究<sup>[20]</sup>表明,IGFBP-3 和皮质醇与 ISS 发生相关,主要是通过下丘脑-垂体-IGF-1 轴作用,rhGH 刺激垂体分泌 IGF-1,发挥促进骨骼生长、调节

机体代谢、促进蛋白质合成的作用。IGFBP-3 是 IGF-1 的主要载体,受到 IGF-1 和生长激素调节<sup>[21]</sup>。邓茜等<sup>[22]</sup>发现 ISS 患儿血清 IGFBP-3 和皮质醇均与身高相关,且在治疗后二者血清水平均显著改善。本研究中经维生素 D 结合高剂量 rhGH 治疗后 ISS 患儿清 IGFBP-3 升高,皮质醇水平降低,与上述研究结果一致,表明维生素 D 结合高剂量 rhGH 对下丘脑-垂体-IGF-1 轴的调节作用更佳,可能是由于高剂量 rhGH 促进 IGF-1 的释放的作用更强,因此 IGFBP-3 表达水平升高,促进细胞生长、分化,改善骨骼生长作用更好。治疗期间均未出现甲状腺功能异常,部分患者出现了注射 rhGH 的一过性反应,总体不良反应发生率较低,表明维生素 D 结合 rhGH 治疗 ISS 的安全性较高。但近期的一项研究<sup>[23]</sup>表明,儿童时期接受 rhGH 治疗的 ISS 患者成年后心血管事件风险增加相关,虽然该研究存在一定局限,但提示需注意 rhGH 的远期不良影响。

综上,维生素 D 结合高剂量 rhGH 对 ISS 患儿治疗效果更佳,且能改善血清 IGFBP-3、皮质醇以及骨龄水平,值得推广应用。

#### 参考文献

[1] Lee B, Kwon CY, Jang S. Comparative effectiveness of East Asian traditional medicine for treatment of idiopathic short stature in children; systematic review and network meta-analysis [J]. *Integrative Medicine Research*, 2022, 11(2): 100832.

[2] Backeljauw P, Cappa M, Kiess W, *et al.* Impact of short stature on quality of life; a systematic literature review [J]. *Growth Hormone & IGF Research*, 2021, 57 - 58: 101392.

[3] Bright GM, Fierro-Renoy JF. A rationale for the treatment of short stature in children with the combination of recombinant human growth hormone (rhGH) and recombinant human insulin-like growth factor-I (rhIGF-I) [J]. *Growth Hormone & IGF Research; Official Journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*, 2020, 52: 101318.

[4] Savage MO, Storr HL. GH resistance is a component of idiopathic short stature; implications for rhGH therapy [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2021, 12: 781044.

[5] Gou P, Cheng X, Leng J, *et al.* A real-world study of recombinant human growth hormone in the treatment of idiopathic short stature and growth hormone deficiency [J]. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2022, 18: 113 - 124.

[6] 钱昊, 俞艳梅, 吴琪, 等. 矮小症儿童骨密度与血清维生素 D IGF-1 IGFBP-3 的相关性分析 [J]. *河北医学*, 2022, 28(7): 1148 - 1151.

[7] 余蓉蓉, 张小燕. 矮小症患儿血清维生素 D、相关元素及其与患儿体格、生长激素、胰岛素样生长因子-1 的相关性 [J]. *中国*

*现代医学杂志*, 2022, 32(9): 78 - 83.

[8] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组.《中华儿科杂志》编辑委员会, 梁雁. 基因重组人生长激素儿科临床规范应用的建议 [J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(6): 426 - 432.

[9] 首都儿科研究所, 九市儿童体格发育调查协作组. 2015 年中国九市七岁以下儿童体格发育调查 [J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(3): 192 - 199.

[10] 袁翔, 尹小俊, 张婷, 等. 中国日本儿童青少年身高体重发育状况比较 [J]. *中国学校卫生*, 2019, 40(11): 1611 - 1615.

[11] 叶义言. 中国儿童骨龄评分法 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.

[12] Paltoglou G, Dimitropoulos I, Kourlaba G, *et al.* The effect of treatment with recombinant human growth hormone (rhGH) on linear growth and adult height in children with idiopathic short stature (ISS): a systematic review and meta-analysis [J]. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism; JPEM*, 2020, 33(12): 1577 - 1588.

[13] Derraik JGB, Miles HL, Chiavaroli V, *et al.* Idiopathic short stature and growth hormone sensitivity in prepubertal children [J]. *Clinical Endocrinology*, 2019, 91(1): 110 - 117.

[14] Li J, Zhang X, Xie S, *et al.* Analysis of the influence of high-dose rhGH therapy on serum vitamin D and IGF-1 levels in school-age children with idiopathic short stature [J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine; ECAM*, 2021, 2021: 5776487.

[15] 陈立娟, 李斌, 刘霞. 不同剂量生长激素对特发性矮小症患者身高、生长速率及骨龄的影响 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2019, 27(11): 1379 - 1380.

[16] Zhang Y, Huang X, Li C, *et al.* Broad application prospects of bone turnover markers in pediatrics [J]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2022, 36(9): e24656.

[17] 陈瑾, 陶林辉, 张爱琳, 等. 不同生长激素分泌状态的矮身材儿童 25-(OH)D 水平的研究 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2020, 28(2): 219 - 221, 229.

[18] 宋靖荣, 董淼. AI 联合 rhGH 对男性特发性矮小症患者生长速率、骨密度及骨代谢的影响 [J]. *医学综述*, 2020, 26(24): 4952 - 4956.

[19] 高璐璐, 殷伏生, 胡华靖, 等. rhGH 联合 VD3 滴剂辅助成长体操对矮小症患者生长发育及 25-(OH)D 水平的干预作用探究 [J]. *内蒙古医科大学学报*, 2022, 44(2): 165 - 168.

[20] Cong M, Qiu S, Li R, *et al.* Development of a predictive model of growth hormone deficiency and idiopathic short stature in children [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2021, 21(5): 494.

[21] 朱梦迪, 杨杨. IGF-1 和 IGFBP-3 在代谢性疾病中的研究 [J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2022, 51(3): 437 - 442.

[22] 邓茜, 陈雨青, 王娟娟, 等. 特发性矮小症患者治疗前后血清 IGF-1、IGFBP-3、25(OH)D、皮质醇水平变化及其与体格发育和骨龄的相关性分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(18): 3524 - 3527, 3595.

[23] Tidblad A, Bottai M, Kieler H, *et al.* Association of childhood growth hormone treatment with long-term cardiovascular morbidity [J]. *JAMA Pediatrics*, 2021, 175(2): e205199.

(收稿日期: 2023 - 01 - 24

修回日期: 2023 - 03 - 15)