

• 肿瘤专栏 •

PLR、NLR、CRP 联合评估进展期胃癌 腹膜腔转移的价值研究

朱梅, 吕姣, 李菲, 李晓峰, 赵鸿鹰*

(江苏省徐州市肿瘤医院肿瘤内科, 江苏 徐州 210005)

[摘要] 目的 探讨血小板计数/淋巴细胞计数(platelet count/lymphocyte count, PLR)、中性粒细胞计数/淋巴细胞计数(neutrophil count/lymphocyte count, NLR)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)评估进展期胃癌腹膜腔转移的价值。方法 回顾性选取江苏省徐州市肿瘤医院进展期胃癌患者124例,根据是否出现腹膜腔转移分为腹膜腔转移组36例、非腹膜腔转移组88例。比较2组临床资料、病理学参数及CRP、PLR、NLR, Logistic分析进展期胃癌腹膜腔转移影响因素,构建 Logistic 回归模型,受试者工作特征(receiver operating characteristics, ROC)曲线评估其对腹膜腔转移的预测价值。结果 腹膜腔转移组肿瘤直径大于非腹膜腔转移组,浸润深度、TNM分期及PLR、NLR、CRP水平高于腹膜腔转移组,组织学分化程度低于非腹膜腔转移组($P < 0.05$);排除PLR、NLR和CRP之外的混杂因素肿瘤大小、浸润深度、TNM分期和组织学分化,建立 Logistic 模型,对其行多因素分析,显示PLR、NLR和CRP是进展期胃癌腹膜腔转移的危险因素($P < 0.05$);构建风险预测模型: $\text{logit}(p) = \text{PLR} \times 1.416 + \text{NLR} \times 1.149 + \text{CRP} \times 1.088$;模型预测价值:ROC分析, $\text{logit}(p) > 0.5$ 时,AUC值为0.755, χ^2 为10.212,诊断敏感度为80.95%,特异度为61.64%。结论 进展期胃癌腹膜腔转移与PLR、NLR、CRP水平及相关临床特征相关,根据PLR、NLR、CRP和相关临床因素构建的预测模型对其具有较高预测价值,可为临床决策提供依据。

[关键词] 胃肿瘤;腹膜腔转移;C反应蛋白质 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.09.016

[中图分类号] R735.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)09-1074-05

Study on the value of PLR, NLR and CRP in evaluating peritoneal metastasis of advanced gastric cancer

ZHU Mei, LYU Jiao, LI Fei, LI Xiao-feng, ZHAO Hong-ying*

(Department of Oncology, Xuzhou Cancer Hospital, Jiangsu Province, Xuzhou 210005, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the value of platelet to lymphocyte ratio (PLR), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and C-reactive protein (CRP) in evaluating peritoneal metastasis of advanced gastric cancer. **Methods** A total of 124 patients with advanced gastric cancer in Xuzhou Cancer Hospital were retrospectively selected and divided into peritoneal metastasis group ($n = 36$) and non-peritoneal metastasis group ($n = 88$) according to the occurrence of peritoneal metastasis. The clinical data, pathological parameters, CRP, PLR, NLR were compared between the two groups, to analyze the influencing factors of peritoneal metastasis of advanced gastric cancer. Logistic regression model was constructed, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate its predictive value for peritoneal

[收稿日期]2023-05-23

[基金项目]江苏省卫生健康委科研项目(Z2022097);徐州市卫生健康委科技项目(XWKYHT20200042);徐州市科技局重点研发计划(社会发展)项目(KC22148)

[作者简介]朱梅(1980-),女,江苏徐州人,江苏省徐州市肿瘤医院副主任医师,医学博士,从事消化系统肿瘤疾病的诊治研究。

* 通信作者。E-mail: xzszlyzyhy@126.com

metastasis. **Results** The tumor diameter of the abdominal metastasis group was higher than that of the non-abdominal metastasis group, the invasion depth, TNM stage, and PLR, NLR, CRP levels were higher than those of the abdominal metastasis group, and the degree of histological differentiation was lower than that of the non-abdominal metastasis group ($P < 0.05$). After excluding confounding factors such as tumor size, invasion depth, TNM stage and histological differentiation, the Logistic model was established and multivariate analysis was performed. PLR, NLR and CRP were found to be risk factors for peritoneal metastasis in advanced gastric cancer ($P < 0.05$). The risk prediction model was constructed: $\text{logit}(p) = \text{PLR} \times 1.416 + \text{NLR} \times 1.149 + \text{CRP} \times 1.088$. As for predictive value of the model, when $\text{logit}(p) > 0.5$, the AUC value was 0.755, χ^2 was 10.212, the diagnostic sensitivity was 80.95%, and the specificity was 61.64%. **Conclusion** Peritoneal metastasis of advanced gastric cancer is correlated with the levels of PLR, NLR and CRP and related clinical characteristics. The predictive model based on PLR, NLR, CRP and related clinical factors has high predictive value, and can provide a basis for clinical decision-making.

[Key words] stomach neoplasms; peritoneal metastasis; C-reactive protein

胃癌是我国最常见恶性消化道肿瘤,患病率、病死率居国内恶性肿瘤第2位、第3位。另有报道显示,死亡胃癌患者约70%在低收入地区和发展中国家,仅我国胃癌死亡人数就占全球的40%^[1]。腹膜腔转移为最常见胃癌复发转移方式,亦是主要胃癌死亡原因,预后极差,自然病程平均生存时间及中位生存时间仅为6.5个月和3.1个月^[2]。腹膜腔转移机制目前仍未阐明,尚无确切疗法缓解此困境。因此深入探讨腹膜腔转移机制,科学识别其发生的相关因素,在改善胃癌预后方面有积极意义。随现代医学发展,临床对恶性肿瘤与炎症反应认识更深,相关肿瘤炎症细胞释放细胞因子、炎症介质、酶类物质,可改变血管通透性,介导更多炎症细胞参与炎症;且通过炎症介质释放,可导致DNA突变、氧化损伤,改变肿瘤微环境,进而诱导肿瘤细胞侵袭、增殖、转移^[3]。近些年,C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、血小板计数/淋巴细胞计数(platelet to lymphocyte ratio,PLR)、中性粒细胞计数/淋巴细胞计数(neutrophil-lymphocyte ratio,NLR)等炎症指标和多种实体肿瘤预后及早期诊断的关系研究成为肿瘤领域热点课题^[4]。本研究通过分析胃癌病理学参数、临床因素及PLR、NLR、CRP与其腹膜腔转移的关系,同时,根据上述指标和相关因素,对腹膜腔转移行预测模型的建立,旨在为临床患者的早期决策和诊断提供理论依据,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年4月—2021年4月我院初诊的进展期胃癌患者124例临床资料进行研

究,根据是否出现腹膜腔转移分组,腹腔转移组36例,包括男性23例,女性13例,年龄 < 60 岁22例,年龄 ≥ 60 岁14例;非腹腔转移组男性53例,女性35例,年龄 < 60 岁51例,年龄 ≥ 60 岁37例。2组年龄、性别比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:细胞学或病理组织学诊断证实为胃腺癌,符合《2021 CSCO临床指南:胃癌的诊断和治疗(英文版)》^[5]中进展期胃癌诊断标准;MRI或CT证实存在能客观测量病灶;辅助治疗外无放疗史,预计生存期 ≥ 3 个月;心脏功能、肝肾功能正常。排除标准:入组前非甾体消炎药应用史或伴有明确活性感染、发热症状;合并凝血功能障碍、血栓病史、多发源肿瘤或其他类型肿瘤;合并长期或近期抗凝药应用史。

本研究经医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集 入院收集患者的相关资料,包括年龄、性别、体重指数、病程、居住地、饮酒史、吸烟史等;病理资料包括肿瘤部位、肿瘤大小、浸润深度、TNM分期、组织学分级。

1.2.2 实验室指标检测 入院次日空腹抽取2组2 mL静脉血,置于抗凝管(含乙二胺四乙酸),4℃保存;采用深圳迈瑞生物医疗公司BC 6800型血细胞分析仪行血常规检测,测定中性粒细胞计数(neutrophil,NEU)、淋巴细胞计数(lymphocyte,LYM)、白细胞计数(white blood cell,WBC)、血小板计数(platelet,PLT),并计算PLR(PLT/LYM)、NLR(NEU/LYM);采用贝克曼库尔特AU5800系全自动生化分析仪测定CRP水平,试剂盒购自上海

研生物科技有限公司。

1.3 观察指标 ①比较2组临床资料、病理学参数及WBC、PLR、NLR、CRP水平。②进展期胃癌腹膜腔转移的多因素分析。③根据多因素分析结果,建立进展期胃癌腹膜腔转移的预测模型;④ROC曲线分析胃癌腹膜腔转移预测模型的预测价值。

1.4 统计学方法 应用SPSS 26.0统计软件分析数据。计数资料比较采用 χ^2 检验;计量资料比较采用 t 检验;影响腹膜腔转移因素采用Logistic回归分析并建立模型,检测其特异度和敏感度,模型拟合度采用Hosmer-Lemeshow检验并应用ROC分析其预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2组一般资料、病理学参数及PLR、NLR、CRP水平 2组年龄、性别、BMI、病程、居住地、饮酒史、

吸烟史、肿瘤部位及WBC比较差异无统计学意义($P > 0.05$);腹腔转移组肿瘤大小、浸润深度、TNM分期、组织学分化程度及PLR、NLR、CRP水平与非腹腔转移组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 进展期胃癌腹膜腔转移的多因素分析 以进展期胃癌腹膜腔转移(转移=1;未转移=2)为因变量,以肿瘤大小(连续变量)、浸润深度(≥ 3 cm=1; < 3 cm=2)、TNM分期(III~IV=1;I~II=2)、组织学分化(低未分化=1;中高分化=2)PLR(连续变量)、NLR(连续变量)、CRP(连续变量)为自变量;排除PLR、NLR和CRP之外的混杂因素肿瘤大小、浸润深度、TNM分期和组织学分化,建立Logistic模型,对其行多因素分析,结果显示PLR、NLR和CRP是进展期胃癌腹膜腔转移的危险因素($P < 0.05$),见表2。

表1 2组一般资料、病理学参数及PLR、NLR、CRP水平比较

Table 1 Comparison of clinical data, pathological parameters, PLR, NLR and CRP levels between the two groups

组别	例数	性别(例数,%)		年龄(例数,%)		体重指数 ($\bar{x} \pm s$)	病程(例数,%)		居住地(例数,%)	
		男性	女性	<60岁	≥ 60 岁		<1年	≥ 1 年	农村	城镇
腹腔转移组	36	23(63.89)	13(36.11)	22(61.11)	14(38.89)	22.65 \pm 2.18	23(63.89)	13(36.11)	15(41.67)	21(58.33)
非腹腔转移组	88	53(60.23)	35(39.77)	51(57.95)	37(42.05)	23.24 \pm 1.89	58(65.91)	30(34.09)	34(38.64)	54(61.36)
χ^2/t 值		0.144		0.105		1.508	0.046		0.098	
P 值		0.704		0.746		0.134	0.830		0.754	

组别	例数	肿瘤大小(例数,%)		浸润深度(例数,%)		TNM分期(例数,%)		组织学分化(例数,%)		饮酒 (例数,%)
		<3 cm	≥ 3 cm	T1~T2	T3~T4	I~II期	III~IV期	低未分化	中高分化	
腹腔转移组	36	14(38.89)	22(61.11)	8(22.22)	28(77.78)	0(0.00)	36(100.00)	31(86.11)	5(13.89)	12(33.33)
非腹腔转移组	88	54(61.36)	34(38.64)	62(70.45)	26(29.55)	55(62.50)	33(37.50)	43(48.86)	45(51.14)	31(35.23)
χ^2/t 值		5.211		24.176		10.439		14.730		0.041
P 值		0.022		< 0.001		< 0.001		< 0.001		0.841

组别	例数	吸烟 (例数,%)	肿瘤部位(例数,%)			WBC($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	PLR ($\bar{x} \pm s$)	NLR ($\bar{x} \pm s$)	CRP ($\bar{x} \pm s$,mg/L)
			胃窦	贲门	胃体				
腹腔转移组	36	10(27.78)	17(47.22)	7(19.44)	12(33.33)	5.13 \pm 1.85	145.29 \pm 24.62	2.35 \pm 0.83	25.78 \pm 5.46
非腹腔转移组	88	26(29.55)	45(51.14)	11(12.50)	32(36.36)	4.76 \pm 1.59	118.46 \pm 17.51	1.82 \pm 0.74	11.23 \pm 3.82
χ^2/t 值		0.039	0.993			1.121	6.845	3.493	16.891
P 值		0.844	0.609			0.265	< 0.001	< 0.001	< 0.001

表2 进展期胃癌腹膜腔转移的多因素分析

Table 2 Multivariate analysis of peritoneal metastasis of advanced gastric cancer

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR值	95%CI
肿瘤大小	0.885	0.475	3.471	0.062	2.424	0.955~6.147
浸润深度	1.485	0.841	3.118	0.077	4.417	0.849~22.951
TNM分期	0.861	0.482	3.191	0.074	2.365	0.920~6.084
组织学分化	-0.707	0.397	3.171	0.075	2.028	0.931~4.415
PLR	1.416	0.563	6.328	< 0.001	4.122	2.501~6.792
NLR	1.149	0.428	7.208	< 0.001	3.155	1.824~5.458
CRP	1.088	0.396	7.548	< 0.001	2.968	1.789~4.925

2.3 构建预测模型并评价 根据Logistic模型分析结果并建立方程为: $\text{logit}(p) = \text{PLR} \times 1.416 + \text{NLR} \times 1.149 + \text{CRP} \times 1.088$ 。根据建立的模型并对其行拟合度评价,发现拟合度为6.723,DF=7, $P =$

0.579;似然比卡方为139.27,DF=10, $P < 0.001$; $\chi^2 = 130.42$,DF=8, $P < 0.001$,模型和方程建立有效,且差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 模型预测价值 对建立回归模型行数据分析

并得出 $\text{logit}(p)$, 对其诊断价值分析, 发现当 $\text{logit}(p) > 0.5$ 时, 其预测价值曲线下面积为 0.755, $95\%CI = 0.653 \sim 0.857$, $\chi^2 = 10.212$, 敏感度和特异度分别为 80.95% 和 61.64%, 见图 1。

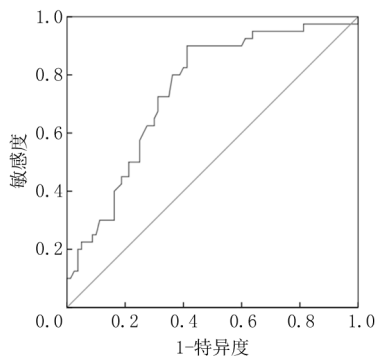


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨 论

腹膜腔转移是严重危害胃癌患者生命安全且亟待解决的难题, 数据显示, 初诊时胃癌患者 10%~20% 已发生腹膜腔转移, 而初诊 IV 期胃癌合并腹膜腔转移比例可达 80%~90%^[6]。其一旦发生可造成恶性肠梗阻, 肿瘤负荷过大使患者短期内发生恶液质, 多脏器衰竭而丧失最佳抗肿瘤时机, 预后极差, 一般生存期仅为 2~6 个月。腹膜腔扩散是一种炎症环境, 含有高水平促炎细胞和免疫抑制因子, 化疗药物无法扩散到腹膜腔, 对腹膜转移癌疗效欠佳^[7]。因此及早识别其高危因素, 做好早期防治显得尤为重要。

肿瘤组织学分化程度指癌细胞与临近正常组织的相似度, 分化程度高提示癌细胞与正常细胞更接近, 恶性程度小。刘文奇等^[8]研究表明, 低分化胃癌生存率明显低于乳头状癌、管状腺癌等高分化癌。TNM 分期是肿瘤学对实体肿瘤的病理分期标准, 临床研究表现, III~IV 期胃癌预后更差, 术后多出现死亡或病情复发。肿瘤转移和组织浸润可促进肿瘤恶化, 且对预后及治疗也有一定影响, 随浸润深度增加会降低肿瘤患者生存率^[9]。肿瘤大小是肿瘤预后评估指标之一, 研究发现, 胃癌复发时间与肿瘤大小明显相关, 肿瘤越小其预后越好^[10]。本研究显示, 胃癌腹膜腔转移组肿瘤 ≥ 3 cm、TNM 分期 III~IV 期、浸润深度 T3~T4、低未分化占比高于未发生腹膜腔转移患者, 与上述研究一致。还有研究指出, 老年人中胃癌进展较慢, 60 岁及以上者 5 年生存率明显更高^[11]。本研究腹膜腔转移组年龄、性别与非腹膜腔转移组比较无明显差异, 与上述研究不同。因此仍

需进行大样本、多中心长期随访研究论证。

肿瘤微环境是由基质细胞、免疫细胞、癌细胞、趋化因子、细胞因子组成, 其组成部分中包含较多炎症因子, 通过激活其相应信号通路, 可重构部分微环境, 诱导肿瘤细胞转移、增殖, 肿瘤发生、进展过程中发挥关键作用^[12]。本研究排除 PLR、NLR 和 CRP 之外的混杂因素肿瘤大小、浸润深度、TNM 分期和组织学分化, 建立 Logistic 模型, 对其行多因素分析, 发现 PLR、NLR 和 CRP 是进展期胃癌腹膜腔转移的危险因素 ($P < 0.05$)。在机体肿瘤细胞相关的炎症反应过程中, PLR 发挥显著作用, 当肿瘤细胞发生增殖分化后, 其可产生大量白细胞介素 1 和白细胞介素 6, 并将其在肿瘤微环境中释放, 导致血小板增生过度; 此外, 淋巴细胞将发挥作用, 抑制肿瘤细胞的增殖和免疫逃逸的发生, 从而减弱与淋巴细胞相关免疫反应。因此, 当机体微环境中血小板表达增高/淋巴细胞减弱后, 机体免疫机制将明显降低, 对肿瘤转移和增殖有一定促进作用, 影响患者预后生存^[13]。NLR 主要作用也是体内微环境中炎症反应过程中参与, 可将机体肿瘤炎症和免疫反应平衡予以调节, 当其水平升高后, 可提示体内环境有严重炎症反应, 为肿瘤增殖转移产生一定促进作用, 当患者行手术或药物治疗时, 可对其效用产生不良影响。对于肿瘤患者而言, 对其行化疗时, 其可发生严重不良反应和毒副作用, 但已有研究指出, 对于处于进展期患者而言, 通过对其行化疗干预, 可将 NLR 水平偏高指标逐渐减弱, 对患者预后有一定的改善, 但对于 NLR 水平正常或过低患者, 应将化疗方案适当的简化或终止, 以保持其体内微环境指标处于正常范围内, 提升预后生活质量^[14]。综上, PLR、NLR 是人体免疫状态与炎症反应组合标志物, 其高水平提示患者免疫下降、炎症反应增加。CRP 是一种急性期蛋白, 由肝细胞合成, 炎症疾病中其呈高表达。有关肿瘤与 CRP 的相关性研究显示, CRP 对肿瘤发生、发展有促进作用, 当机体处于肿瘤微环境时, CRP 表达也有升高的趋势, 因在肿瘤增殖过程中, CRP 可将补体激活以将肿瘤细胞吞噬, 同时可清除机体环境微弱时入侵的体内病原菌和其他微生物, 对坏死和凋亡组织细胞进行清除^[15]。由此本研究尝试探究 PLR、NLR、CRP 与进展期胃癌腹膜腔转移的关系, 结果证实上述指标评估进展期胃癌腹膜腔转移均有一定价值。分析机制: 相关炎症氧化压力可抑制凋亡蛋白翻译后修饰和调控 DNA 修复, 造成抑癌基因失活, 炎症信号经由转录因子、细胞内酶而抑制肿瘤细胞凋亡、促进增殖; 同时炎症通

路活化能促进血管渗透、细胞迁移、血管形成,诱导肿瘤进展^[16]。故 CRP、PLR、NLR 等系统性炎症指标与肿瘤互为因果,相辅相成。

针对实体肿瘤预后的危险因素国内尚无量化、完整预测模型。本研究将胃癌病理学因素、临床因素、实验室指标联合纳入 Logistic 回归方程,结果表明,肿瘤大小、浸润深度、TNM 分期、组织学分化、PLR、NLR、CRP 与进展期胃癌腹膜腔转移有关。据此构建预测腹膜腔转移模型,预测模型 AUC 为 0.755,敏感度和特异度分别为 80.95% 和 61.64%,表明该模型预测准确率较高,可为临床早期诊治提供重要指导价值。

综上所述,PLR、NLR、CRP 升高是进展期胃癌腹膜腔转移的危险因素,通过结合临床组织学分化低、TNM 分期高、肿瘤大、浸润深因素联合构建预测模型,对进展期胃癌腹膜腔转移具有较高预测价值,利于临床及早决策。

[参考文献]

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 殷晓霞, 张凡. 幽门螺杆菌感染与胃癌组织中 p27 蛋白表达的关联性分析[J]. *河北医科大学学报*, 2020, 41(3): 302-305.
- [3] 彭茜, 李仕卿, 武海涛, 等. 肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗治疗胃癌腹膜转移的远期疗效[J]. *中国临床研究*, 2020, 33(11): 1449-1453.
- [4] Zhao G, Liu N, Wang S, et al. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with metastatic gastric cancer [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(10): e19405.
- [5] Wang FH, Zhang XT, Li YF, et al. The Chinese Society of

Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021 [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(8): 747-795.

- [6] 陈小龙, 胡建昆. 腹腔镜探查胃癌腹膜转移的临床意义[J]. *外科理论与实践*, 2021, 26(1): 17-20.
- [7] Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer [J]. *Lancet*, 2020, 396(10251): 635-648.
- [8] 刘文奇, 杜江. 胃癌切除术后淋巴结转移率与 TNM 分期系统对患者预后的影响比较[J]. *山西医药杂志*, 2020, 49(22): 3119-3122.
- [9] 李红, 胡林莉, 贾环. 浸润深度与结直肠癌患者临床特征及预后的关系[J]. *癌症进展*, 2021, 19(3): 290-293.
- [10] 郭鉴婷, 陈俊. 进展期胃癌患者预后的影响因素[J]. *中国卫生工程学*, 2021, 20(1): 78-79.
- [11] Helderma R, Löke DR, Tanis PJ, et al. Preclinical in vivo models to investigate HIPEC: Current methodologies and challenges [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(14): 3430.
- [12] Rosa F, Galiandro F, Ricci R, et al. Survival advantage of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced gastric cancer: Experience from a western tertiary referral center [J]. *Langenbeck Arch Surg*, 2021, 406(6): 1071-1080.
- [13] Yonemura Y, Prabhu A, Sako S, et al. Long term survival after cytoreductive surgery combined with perioperative chemotherapy in gastric cancer patients with peritoneal metastasis [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(1): 116.
- [14] 吴玲芳, 尉理梁, 李永兴, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性发作患者呼出气冷凝液炎症因子检测对预后的评估价值[J]. *中国现代医生*, 2021, 59(6): 53-56.
- [15] 陆一丹, 郑松, 柏玉蓉, 等. 腹腔热灌注化疗联合全身化疗治疗胃癌腹膜转移的 meta 分析[J]. *实用肿瘤杂志*, 2020, 35(2): 159-165.
- [16] 袁晓军. 婴儿恶性实体肿瘤的流行病学及预后相关因素[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(3): 178-183.

(本文编辑:何祯)