

零射线完全超声引导软性输尿管镜术的安全性及疗效评估

宋超¹ 廖文彪¹ 熊云鹤¹ 孟令超¹ 杨嗣星¹

[摘要] **目的:**探讨零射线完全超声引导下软性输尿管镜术治疗肾结石、肾盏憩室结石的安全性及有效性。**方法:**回顾性分析2016年1月~2017年12月在我中心接受零射线完全超声引导下软性输尿管镜术治疗的330例肾结石及肾盏憩室结石患者的临床资料。其中肾盂及肾盏结石患者312例(肾盂及肾盏结石组),肾盏憩室结石患者18例(肾盏憩室结石组)。312例患者中261例结石位于上盏、中盏或肾盂内,51例位于下盏;单发结石275例,37例位于多个肾盏,均为单侧病变。平均结石大小(1.47±0.24)cm,平均年龄(47.65±21.32)岁,平均体重指数(21.8±5.33)kg/m²。18例肾盏憩室结石患者均有临床症状,均为单侧肾盏憩室结石;结石位于肾上极13例、中部4例、下极1例;平均结石大小(1.35±0.92)cm,平均年龄(31.44±18.26)岁,平均体重指数(22.4±6.53)kg/m²。零射线完全超声引导下软性输尿管镜碎石术通过直视及B超引导实现安全的软镜术操作。收集并分析本组患者手术时间、结石清除率及围手术期并发症等资料。**结果:**肾盂及肾盏结石组患者平均手术时间为(58.3±26.8)min,术后4周一期清石率92.6%(289/312),术后平均住院(4.8±2.1)d,术后Clavien I级并发症13例,表现为发热2例、疼痛3例、恶心或呕吐1例、持续性血尿7例。肾盏憩室结石组患者平均手术时间(75.6±33.8)min,全部成功寻获结石并成功碎石(100%),术后4周一期清石率83.3%(15/18),术后平均住院(5.3±1.6)d,术后Clavien I级并发症1例,为体温<38.5℃的发热;Clavien II级并发症1例,为肾绞痛,给予对症治疗后症状消失。两组输尿管损伤发生率分别为15.1%(47/312)和27.8%(5/18),损伤绝大多数为输尿管黏膜损伤分别为93.6%(44/47)和100%(5/5),2例为浅肌层损伤,1例为输尿管穿孔。两组患者均未出现Clavien IV级或以上并发症。**结论:**零射线完全超声引导下软性输尿管镜术可以有效替代传统的X线引导模式,实现对适应证范围内的肾结石、肾盏憩室结石的安全高效处理。

[关键词] 超声引导;软性输尿管镜术;零射线;标准化

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2018.07.005

[中图分类号] R693 **[文献标识码]** A

Solely ultrasonic guided standardized retrograde flexible ureteroscopy for renal stones: evaluation of safety and efficacy

SONG Chao LIAO Wenbiao XIONG Yunhe MENG Lingchao YANG Sixing

(Department of Urology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, 430060, China)

Corresponding author: YANG Sixing, E-mail: sxyang2004@163.com

Abstract Objective: To evaluate the safety and efficacy of a radiation-free standardized retrograde flexible ureteroscopy (RFS-FU) using ultrasound guidance to manage renal stones in retrograde intra-renal surgery. **Method:** The records of 330 patients by RFS-FU with holmium laser lithotripsy in managing renal stones from January 2016 to December 2017 were retrospectively reviewed. Out of 312 cases with calculus in their collecting system, the mean stone diameter was (1.47±0.24) cm, the mean age was (47.65±21.32) years old, BMI was (21.8±5.33) kg/m². There were 261 cases with their stones in upper, middle calyx or renal pelvic, while 51 cases in lower pole. Cases with single stone or multiple stones were 275 and 37 cases, which were all unilateral cases. The 18 cases with symptomatic caliceal diverticular calculi included 13 upper pole, 4 middle kidney and 1 lower pole cases, which were all unilateral cases. Their mean stone diameter was (1.35±0.92) cm, the mean age was (31.44±18.26) years old, BMI was (22.4±6.53) kg/m². The RFS-FU included 7 major steps, which was trying to achieve a safe and effective surgery comparable to X-ray guided flexible ureteroscopy. **Result:** RFS-FUs were successfully preformed in all patients. Out of the 312 patients with collecting system stones, the mean operation time were (58.3±26.8) min, with the stone free rate of 92.6%(289/312) 4 weeks after operation. Eighteen cases with residual stones were treated with ESWL and got stone free. The postoperative hospital stay was (4.8±2.1) days. There were 13 cases experiencing complications of Clavien grade I including 2 cases with fever, 3 cases with pain, 1 case with nausea or vomiting and 7 cases with persistent hematuria. Out of 18 cases with symptomatic caliceal diverticular calculi, the mean operation time was (75.6±33.8) min, all stones were localized and frag-

¹ 武汉大学人民医院泌尿外科(武汉,430060)

通信作者:杨嗣星,E-mail:sxyang2004@163.com

mented successfully. The stone free rate after 4 weeks was 83.3%(15/18). The average hospital stay was (5.3±1.6) days. One patient experienced fever (Clavien I) and 1 patient experienced renal colic (Clavien II). Those symptoms were relieved after the conservative treatment. Ureteral wall injury was seen in 15.1% (47/312) and 27.8% (5/18) cases in 2 groups, majority of which were mucosal injury (93.6%, 44/47 and 100%, 5/5). Two cases of superficial muscle layer injury and 1 case of ureteral perforation were recorded. No complications up to Clavien IV happened in both groups according to modified Clavien grading system. **Conclusion:** The radiation-free standardized retrograde flexible ureteroscopy using ultrasound guidance can replace X-ray guidance and be carried out in the renal stone cases with indication in an effective and safe fashion without ionizing radiation.

Key words ultrasonic guidance; flexible ureteroscopy; radiation free; standardized

近些年来,软性输尿管镜钬激光碎石术治疗肾结石已成为上尿路结石的一线治疗措施^[1]。经典的软性输尿管镜术需要依赖 X 线进行术中定位及引导^[2],包括观察导丝、输尿管送达鞘(ureteral access sheath,UAS)进入输尿管及 UAS 到达部位、双 J 管及软镜镜体及其头端的位置、定位结石、发现残石等,但射线对于患者及医务人员的危害一直是人们担忧的问题^[3],而且,在我国许多医院的泌尿外科尚没有常规的 X 线设备。本研究中,我们采用零射线完全超声引导下的软性输尿管镜术治疗肾结石取得较好的效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2016 年 1 月~2017 年 12 月在我中心接受零射线完全超声引导下软性输尿管镜术治疗的 330 例患者的临床资料。其中肾盂及肾盏结石患者共 312 例(肾盂及肾盏结石组),平均结石大小(1.47±0.24) cm,平均年龄(47.65±21.32)岁,平均体重指数(21.8±5.33) kg/m²;261 例结石位于上盏、中盏或肾盂内,51 例位于下盏;单发结石 275 例,37 例位于多个肾盏,均为单侧病变。肾盏憩室结石 18 例(肾盏憩室结石组),均有临床症状;平均结石大小(1.35±0.92) cm,平均年龄(31.44±18.26)岁,平均体重指数(22.4±6.53) kg/m²;所有病例均为单侧肾盏憩室结石;结石位于肾上极 13 例,中部 4 例,下极 1 例。本组所用导丝为 0.032 蓝白斑马导丝(Bard 公司,美国),F12/14 和 F12/10 的 UAS(Cook 公司,美国),URF-V 电子软性输尿管镜(Olympus 公司,日本)及 Flex-X² 纤维软性输尿管镜(Storz 公司,德国),超声采用日立 Alpha 6(Aloka,日本)。

1.2 方法

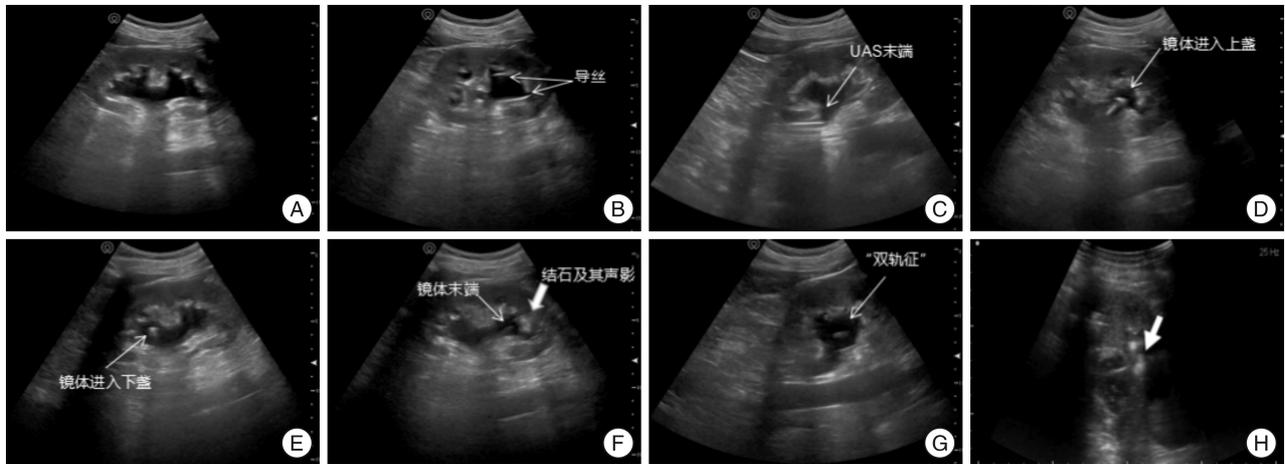
麻醉成功后,患者取截石位,为便于超声操作采用患侧躯干垫高约 30°。术区常规消毒、铺无菌巾。零射线完全超声引导下的软性输尿管镜术的操作流程包括:①术中以输尿管硬镜直接行尿道及膀胱镜检,拔除预置双 J 管,置入导丝,B 超确认导丝进入输尿管及肾集合系统;②以输尿管硬镜镜检输尿管全程,确认有无输尿管狭窄扭曲及结石碎

片;③沿导丝置入 F12/14 UAS,同时将输尿管半硬镜置入膀胱,观察 UAS 进入输尿管开口的过程,置鞘过程中应通过导丝的同轴移动确定 UAS 是否与导丝同处输尿管腔内,期间用 B 超观察 UAS 位置及走向;④置鞘完成后,将软镜镜体通过 UAS 置入集合系统,常规观察整个集合系统,用 B 超扫描软镜镜体与结石的位置关系;⑤对于憩室,特别是腔内无开口或特征不明显的病例,用 B 超引导软镜接近目标,对于不能确定软镜位置的情况,可置入光纤,悬空激发激光,形成“烟雾”以定位,定位明确后,按 B 超指示方向切开憩室壁,当壁破裂时,可见憩室内出现类似“炊烟”的改变;⑥软镜通过 UAS 进入肾集合系统并依次探查上、中、下盏。寻及结石后,置入 200 μm 钬激光光纤开始碎石,使用灌注泵恒压灌注生理盐水。术采碎石方式,粉末化模式能量设置为 0.4~0.8 J/30~40 Hz,爆破模式能量设置为 1~2 J/10~20 Hz。采用套石篮套取大部分结石颗粒,碎石及套石基本完成后,采用 B 超再次扫描,对可疑目标采用引导查证的方式,防止结石残留;⑦在 B 超引导及直视下,将导丝置入特定位置,憩室结石患者应置入憩室内。术后常规留置 5F 或 6F 双 J 管,在 B 超引导下,确定双 J 管末端是否进入指定位置。

B 超引导方法:B 超在患侧以超声探头自患者背侧及腹侧实时监测腔内操作流程过程。手术开始前,应采用 B 超全面探查肾脏及输尿管上段,可见肾盂积水(图 1A);超声监控下可见导丝顺利进入输尿管到达肾盂(图 1B);置 UAS 时,先以输尿管硬镜观察患侧输尿管开口,观察 UAS 是否进入输尿管开口,然后全程实时边推进 UAS 边超声监控 UAS 的推进过程及 UAS 到达的部位,自输尿管膀胱连接部开始,B 超引导操作者在患侧以超声探头沿下腹部向上向侧腹向外转背部同步移动,实时了解 UAS 行进路径,UAS 在输尿管内逐渐上行的过程超声全程清晰可见,直至确认 UAS 到达肾盂输尿管连接部(图 1C);软镜的尖端到达的部位超声亦清晰可见(图 1D、E);有残石及残石定位仍可超声监控(图 1F)。留置双 J 管进入正确位置后,输尿管上段及肾盂内应呈现“双轨征”(图 1G)。

碎石手术过程中超声可见激光在肾内激发产生类似“炊烟”的影像学表现,当钬激光穿透憩室壁时,憩室内可出现更为明显的“炊烟征”(图1H)。B超影像通过影像整合系统,与软镜腔内操作同屏显

示。对于肾盂输尿管交界部B超显示不清的病例,可在置入软镜后直视下调整鞘的位置。患者的软镜手术操作均由同一手术医师完成,B超引导由经专科培训的医师操作完成。



A:术前B超影像,肾冠状面;B:硬镜置入导丝至集合系统;C:UAS通过肾盂输尿管交界部;D:软镜进入上组肾盏;E:软镜进入下组肾盏;F:软镜及残石相对位置;G:双J管置入后可见“双轨征”;H:钬激光穿透憩室壁时可见“炊烟征”。

图1 B超引导下软镜操作影像

1.3 观察指标

在围手术期及术后由2名独立医师评估并发症情况并汇总。术后1个月复诊并拔除双J管,术后1个月复查腹部平片或CT平扫观察结石残留情况。对平均手术时间、术后并发症和两组清石率进行分析。对于术后残石的定义,无症状的 $<4\text{ mm}$ 结石为临床无意义结石,残石最大径 $\geq 4\text{ mm}$ 为有临床意义的结石残留。

2 结果

肾盂及肾盏结石组患者312例,平均手术时间为 $(58.3\pm 26.8)\text{ min}$,术后4周一期清石率92.6%(289/312),18例残留结石患者通过物理振动排石机治疗后实现结石清除,5例随访6个月仍有结石残留。术后平均住院 $(4.8\pm 2.1)\text{ d}$;术后Clavien I级并发症13例(4.2%)分别为发热2例、疼痛3例、恶心或呕吐1例、持续性血尿7例。肾盏憩室结石组患者平均手术时间为 $(75.6\pm 33.8)\text{ min}$,全部成功寻获结石并成功碎石,术后4周一期清石率83.3%(15/18),残留结石3例术后随访期间症状消失,未予特殊处理。术后平均住院 $(5.3\pm 1.6)\text{ d}$;术后Clavien I级并发症1例,体温 $<38.5^{\circ}\text{C}$ 的发热,未经特殊处理体温降至正常;Clavien II级并发症1例,为肾绞痛,给予对症治疗后症状消失。两组输尿管损伤总发生率为17.8%(59/312),分别为15.1%(47/312)和27.8%(5/18)。损伤绝大多数为输尿管黏膜损伤,分别为93.6%(44/47)和100%(5/5),2例为浅肌层损伤,1例为输尿管穿

孔。两组患者均未出现Clavien IV或以上并发症。肾盂及肾盏结石组有7例患者置入Fr12/14 UAS困难,改用Fr12/10 UAS,配合7.5Fr Storz Flex X²软镜碎石成功。312例患者均行结石成分分析,其中草酸钙结石228例(69.9%),尿酸结石24例(7.7%),感染性结石(含碳酸磷灰石或磷酸镁氨)47例(15.1%),其他成分结石(胱氨酸或磷酸钙)13例(4.8%)

3 讨论

软性输尿管镜下钬激光治疗肾结石越来越多的应用于临床,如何规范、安全的完成这一手术对于患者乃至医务人员都有非常重要的意义。传统的软性输尿管镜术需要X线监控完成,这在保障手术安全性的同时给手术的参与者都带来了射线危害。特别是对于长期从事腔内手术的医务人员,长期射线暴露将极大的危害身体健康^[4-6]。同时由于条件所限,许多基层医院在进行操作过程中无法进行有效监控,导致输尿管损伤、残石率高、双J管移位等并发症高发。因此,寻找一种可以替代X线的监控引导手段将极大的改变这一现状。B超引导不存在X线暴露问题,同时成本低,使用简便,更易广泛采用。采用标准化的操作流程,通过与镜下影像协同,将有效的增强了B超的引导定位的有效性和安全性,使其在软镜操作过程中更高效的发挥作用。

近年来,随着超声影像技术的发展,超声影像引导越来越多的获得腔内泌尿外科学界的认可并

全面的应用于临床操作的监控引导之中^[2,4,5,7]。如经皮肾镜碎石术(PCNL)中^[8],多篇大样本随机对照研究已经证实超声引导完全可以取代 X 线完成 PCNL 操作的全过程,且结石清除率及并发症发生率与 X 线引导并无差异^[8],如 Basiri 等^[9]报道超声引导下 PCNL 治疗单发及铸型肾结石清石率可达 88.9% 及 75% 与同期行 X 线引导的病例相仿,国内 Yan 等^[10]报道上述 2 种情况的清石率分别可达 92.6% 及 82.9%,这在一定程度上也说明 B 超在术中对残石的发现能力不弱于 X 线。而且由于完全无射线、设备条件、成本等因素正使这种方法逐渐被更多的中心采用^[8,11]。本组研究也证实了 B 超引导下软性输尿管镜碎石取石术可以获得较高的结石清除率(92.6%),达到或超过了文献中 X 线引导的同等水平。这与本组病例结石负荷较小、常规使用套石篮取石及 B 超对残石的发现能力较强等因素有关。肾盂及肾盏结石组共 5 例患者发生结石残留,研究其影像学资料后发现,残石发生多与结石的位置及所在位置的结构,如下盏、小肾盂漏斗部夹角(IPA)、狭长盏颈等引发的排石困难有关^[12],而非 B 超未能发现细小残石。本组手术时间稍长,主要是与采用的碎石清石策略有关。本组所有病例均严格套石,尽量取尽颗粒状的结石是造成手术时间延长的主要原因。

在传统的逆行途径软性输尿管镜碎石取石术中,X 线监控或引导的主要目的是定位各种工具及残留结石的位置并减少并发症发生,其主要环节有 5 个:①导丝置入;②UAS 置入;③结石(含残石)定位;④软镜位置确定;⑤双 J 管定位。我们在操作过程中发现,B 超同样在各个环节均可清楚显示导丝、UAS、结石、软镜及双 J 管位置。而且,通过前期预置双 J 管、置入 UAS 前全程输尿管镜检、UAS 置入壁间段过程的镜下直视监控、UAS 在肾盂输尿管交界部下方的直视下调整及 B 超定位软镜直视下寻找残石等方法,弥补了 B 超局部定位不清的问题。根据文献报道,即便在 X 线定位下置入 UAS,输尿管损伤的发生率仍高达 54.76%,但 Clavien III 级以上的并发症发生率几乎为零^[7]。这些损伤多为输尿管黏膜损伤,与 UAS 直径和是否预置双 J 管密切相关,无需特殊处理。本研究输尿管损伤的发生率为 17.8%,肌层损伤 3 例,与本中心 X 线引导组的发生率相当^[13],说明超声监控完全和 X 线定位的作用一致,即定位 UAS 的位置,避免进入假道,从而基本避免严重输尿管损伤。一般性轻微损伤主要与输尿管自身条件有关,而与监控无关。操作过程中应切忌暴力操作,遇阻力后应采用硬镜、软镜进入 UAS 内,对阻力来源进行查证,明确有无狭窄或输尿管迂曲等因素后再采取对

应措施。必须说明的是,软性输尿管镜碎石过程中无法也不需要每一个细节过程做到可视化操作,例如 UAS 置入过程中连续的影像学监控。本组病例的围手术期数据分析也表明,B 超定位在安全性方面完全满足临床实践中的要求。在实际工作中,尽管 B 超引导对于安全操作更为有利,但并非所有软性输尿管镜的操作过程都必须进行 B 超引导与监控,监控更多的是确认直视下无法确认的过程,具体有以下 4 类情况:①如存在输尿管迂曲、狭窄等^[14],置入导丝时阻力过大,无法确认其末端位置,担心其置入黏膜下;②UAS 置入受阻而无法确认是否进入其肾盂;③积水严重情况下无法确认是否存在结石残留及其位置;④术后留置的双 J 管位置是否正确。

由于软镜操作过程中形成的人工肾积水及肾内压力升高,良好的声窗使 B 超对残石更敏感,这对碎石取石完成后残石的寻找、确认提供了极大的便利,在动态环境下,B 超甚至可以观察到套石篮伸出套石的全过程。同时 B 超可以及时发现水外渗、包膜下血肿等 X 线无法监控的肾周信息。B 超对于憩室结石较之 X 线定位更具优势^[15],主要是体现在 B 超对憩室的位置显示更清楚,同时可以在操作过程中实时显示软镜末端与结石部位的位置关系,憩室壁是否击穿或软镜是否接近憩室等细节更能清晰显示。文献复习中我们发现,采用软镜处理憩室结石多采用逆行加压推注美蓝及 B 超引导的方法,这可能与 X 线无法对结石有效定位有关。B 超则通过多角度观察,形成立体影像,同时动态了解软镜与结石的相对关系更有利于处理无开口或镜下特征不明显的憩室。本中心自 2011 年来利用 B 超引导技术处理囊肿^[16]及憩室结石,术中未遇到无法定位的病例,充分说明了 B 超引导的可靠性。对于憩室结石,除了准确的定位,术中应尽量将结石击成碎块并采用套石篮将其取出,这也是本组病例憩室结石清石率较高的另一个原因。当然,对于肾下极的憩室结石,有学者将其作为软镜治疗的相对禁忌证,主要是考虑其位置不利于碎石及结石排出,本组中仅 1 例为下极憩室结石,且位置较好,没有影响碎石及清石,考虑到有报道肾盏憩室发生在上、中、下盏的比例为 12:3:2,下盏憩室并不常见^[17],建议术中应根据具体情况选择手术方式,对于 IPA 过小或盏颈狭小的病例应慎重选择软镜治疗。

术前的影像学检查对于软镜术是非常重要的,特别是对于相对复杂的病例。近年来 3D 重建及影像融合技术的广泛采用则为术中的精准定位提供了有利保障。此外,B 超引导的各环节也有许多可以改进之处,可在软镜相关器械头端加入有利于超

声探测反射设计,在操作过程中还可利用超声造影微泡提高对比度^[16],从而进一步提高操作的准确性。这些技术环节的进一步优化,相信将进一步提升零射线超声引导软性输尿管镜术的效率及安全性。

尽管超声影像在实际应用中存在一定的局限性,但实时B超影像可引导逆行途径软性输尿管镜碎石取石术的关键环节,结合镜下观能够确定导丝、UAS、软镜、目标结石及残石的位置,实际应用中可以有效取代传统的X线引导模式,提高了软镜操作可视度,保证了软镜操作安全和高效的同时,避免了射线对手术参与人员的危害且设备要求极低,值得推广应用。

[参考文献]

- 1 中华医学会泌尿外科分会,中国泌尿系结石联盟. 软性输尿管镜术中国专家共识[J]. 中华泌尿外科杂志, 2016,37(8):561-565.
- 2 Singh V, Purkait B, Sinha R J. Prospective randomized comparison between fluoroscopy-guided ureteroscopy versus ureteroscopy with real-time ultrasonography for the management of ureteral stones[J]. Urol Ann, 2016, 8(4):418-422.
- 3 Demirci A, Raif K O, Yalcinkaya F, et al. Radiation exposure of patient and surgeon in minimally invasive kidney stone surgery[J]. Prog Urol, 2016, 26(6):353-359.
- 4 Li X, Long Q, Chen X, et al. Assessment of the SonixGPS system for its application in real-time ultrasonography navigation-guided percutaneous nephrolithotomy for the treatment of complex kidney stones[J]. Urolithiasis, 2017, 45(2):221-227.
- 5 Morrison J C, Kawal T, Van Batavia J P, et al. Use of Ultrasound in Pediatric Renal Stone Diagnosis and Surgery[J]. Curr Urol Rep, 2017, 18(3):22.
- 6 Basiri A, Nouralizadeh A, Kashi A H, et al. X-Ray Free Minimally Invasive Surgery for Urolithiasis in Pregnancy[J]. Urol J, 2016, 13(1):2496-2501.
- 7 Deters L A, Dargosa L M, Herrick B W, et al. Ultrasound guided ureteroscopy for the definitive management of ureteral stones: a randomized, controlled trial[J]. J Urol, 2014, 192(6):1710-1713.
- 8 Liu Q, Zhou L, Cai X, et al. Fluoroscopy versus ultrasound for image guidance during percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis[J]. Urolithiasis, 2017, 45(5):481-487.
- 9 Basiri A, Ziaee S A, Nasseh H, et al. Totally ultrasonography-guided percutaneous nephrolithotomy in the flank position[J]. J Endourol, 2008, 22(7):1453-1457.
- 10 Yan S, Xiang F, Yongsheng S. Percutaneous nephrolithotomy guided solely by ultrasonography: a 5-year study of >700 cases[J]. BJU Int, 2013, 112(7):965-971.
- 11 Nouralizadeh A, Sharifiaghdas F, Pakmanesh H, et al. Fluoroscopy-free ultrasonography-guided percutaneous nephrolithotomy in pediatric patients: a single-center experience[J]. World J Urol, 2018, 36(4):667-671.
- 12 杨嗣星,熊云鹤. 肾脏集合系统结构及研究进展[J]. 中华泌尿外科杂志, 2016, 37(11):805-807.
- 13 宋超,林珍,廖文彪,等. 采用超声监控输尿管软镜钬激光碎石术的有效性及安全性[J]. 中华泌尿外科杂志, 2017, 37(9):662-666.
- 14 曾国华,朱玮,钟文. 浅谈关于输尿管软镜术几个有争议的问题[J]. 临床泌尿外科杂志, 2014, 29(12):1041-1043.
- 15 杨嗣星,吴旭,廖文彪,等. 输尿管软镜下钬激光内切开引流术治疗肾囊性疾病的安全性及疗效[J]. 中华泌尿外科杂志, 2016, 36(1):17-20.
- 16 Rapp D E, Gerber G S. Management of caliceal diverticula[J]. J Endourol, 2004, 18(9):805-810.
- 17 Usawachintachit M, Tzou D T, Mongan J, et al. Feasibility of Retrograde Ureteral Contrast Injection to Guide Ultrasonographic Percutaneous Renal Access in the Nondilated Collecting System[J]. J Endourol, 2017, 31(2):129-134.

(收稿日期:2018-05-21)