

研究论著

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.10.005

肌骨超声与能谱 CT 对急性痛风性关节炎首次发作尿酸盐结晶沉积的检测价值

欢迎扫码观看
文章视频简介

柴岚 徐森胤 袁放 周华狄 戴小娜 黄艳 鲍宝生

【摘要】 目的 探讨肌骨超声 (MSUS) 与能谱 CT (DECT) 在急性痛风性关节炎首次发作时对发病关节内尿酸盐结晶沉积的检测价值。方法 收集首次关节肿痛发作就诊并被诊断为急性痛风性关节炎的 48 例患者的临床资料, 比较痛风首次发作时 MSUS 及 DECT 对尿酸盐结晶的检出率, 分析二者对发作关节的尿酸盐结晶沉积、骨侵蚀、关节腔积液、滑膜炎等的检出情况。结果 痛风首次发作急性期 DECT 对尿酸盐结晶的检出率为 29%, MSUS 对尿酸盐结晶的检出率为 88%, MSUS 对尿酸盐结晶的检出率高于 DECT ($P < 0.001$)。其中 31 例 (65%) 痛风患者的 DECT 未见尿酸盐结晶, 而 MSUS 可显示尿酸盐结晶; 7 例膝关节首次发作患者的 DECT 均显示出尿酸盐结晶, 而 MSUS 却有 3 例显示阴性。尿酸盐沉积的 MSUS 表现以双轨征最常见, 其检出率为 42%, 其次为点状高回声的 40% 和痛风石的 29%。结论 MSUS 对痛风性关节炎首次急性发作时尿酸盐结晶总体检出率高于 DECT, 建议首先使用 MSUS 进行急性痛风性关节炎首次发作的尿酸盐结晶评估; 对于膝关节为首次发作关节者则更推荐 MSUS 联合 DECT 共同检测, 以提高尿酸盐结晶沉积的检出率。

【关键词】 痛风首次发作; 关节炎; 肌骨超声; 能谱 CT; 尿酸盐结晶

The application value of musculoskeletal ultrasound and dualenergy CT for monosodium urate crystals during the first episode of acute gouty arthritis Chai Lan[△], Xu Senyin, Yuan Fang, Zhou Huadi, Dai Xiaona, Huang Yan, Bao Baosheng. [△]Department of Rheumatology and Immunology, Affiliated Zhejiang Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310000, China
Corresponding author, Xu Senyin, E-mail: xsy5757@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the application value of musculoskeletal ultrasound (MSUS) and dualenergy CT (DECT) in the detection of monosodium urate crystals during the first onset of acute gouty arthritis. **Methods** Clinical data of 48 patients who presented with the first episode of joint swelling and pain and were diagnosed with acute gouty arthritis were collected. The detection rates of monosodium urate crystals during the first onset of gout by MSUS and DECT were compared. The detection of monosodium urate crystals, bone erosion, joint cavity effusion and synovitis by two tools was analyzed. **Results** In the acute phase of the first onset of gout, the detection rate of monosodium urate crystals by DECT was 29%, significantly lower than 88% by DECT ($P < 0.001$). DECT failed to detect monosodium urate crystals in 31 gout patients (65%), which could be displayed by MSUS. For 7 patients with the first onset of knee joint, DECT could detect monosodium urate crystals in all 7 patients, whereas MSUS failed to detect monosodium urate crystals in 3 cases. The most common MSUS manifestation of monosodium urate crystals was the "dual track sign", accounting for 42%, followed by punctate hyperechoic foci (40%) and tophi (29%). **Conclusions** Compared with DUCT, MSUS yields higher detection rate of monosodium urate crystals during the first onset of acute gouty arthritis. Hence, it is recommended to employ MSUS to evaluate monosodium urate crystals during the first episode of acute gouty arthritis. For patients presenting with the first onset of knee joint, MSUS combined with DECT is recommended to improve the detection rate of monosodium urate crystals.

【Key words】 First onset of gout; Arthritis; Musculoskeletal ultrasound; Dualenergy CT; Monosodium urate crystal

痛风性关节炎 (GA) 是嘌呤代谢异常引起的代谢性疾病, 临床表现为血尿酸持续升高和反复发作的急慢性关节炎。痛风早期症状具有非特异

性和多样性的特点, 易出现漏诊及误诊, 因此如何在早期准确地诊断痛风依然是临床医师面临的挑战, 也是临床上亟待解决的问题。国内外的指

基金项目: 浙江省公益技术研究项目 (LGF20H180006); 浙江省医药卫生科技项目 (2019PY066)

作者单位: 310000 杭州, 浙江大学医学院附属浙江医院风湿免疫科 (柴岚, 袁放, 戴小娜, 黄艳, 鲍宝生), 超声影像科 (徐森胤), 放射科 (周华狄)

通信作者: 徐森胤, E-mail: xsy5757@126.com

南均认为合并痛风石的患者具有降尿酸指征,且其尿酸的达标值为 $300\ \mu\text{mol/L}$ 以下。痛风的有效达标治疗是持续稳定保持血尿酸水平低于尿酸在血液中的饱和度,从而促进尿酸盐结晶的溶解并阻止新结晶形成^[1]。准确地检出关节腔内的尿酸盐结晶并制定合适的尿酸达标值有利于GA的控制及其预后的改善。本研究分析了肌骨超声(MSUS)和能谱CT(DECT)对急性GA首次发作不同部位尿酸盐检测的敏感性,探讨在急性GA首次发作时上述2种检查方式对于尿酸盐结晶检出的应用价值,为GA首次发病的诊断及早期规范治疗寻找更可靠、更准确、更经济的影像学评估手段。

对象及方法

一、研究对象

收集2020年1至12月因首次急性关节肿痛发作至浙江大学医学院附属浙江医院风湿免疫科门诊就诊或住院,并首次被诊断为GA的48例患者。纳入标准:符合2015年美国风湿病学会(ACR)/欧洲抗风湿联盟(EULAR)痛风分类标准;痛风首次发作2周内就诊,且从未使用降尿酸药物治疗;痛风首次发作2周内已完成一般资料采集、血清学检测、MSUS及DECT检查,且MSUS和DECT检查时间间隔在24h内^[2]。排除标准:检查资料不完整者;继发性痛风者;合并其他关节炎者。48例患者中,男46例、女2例,发病年龄20~73岁。本研究经浙江大学医学院附属浙江医院伦理委员会批准(批件号:2021临审第56K号),所有患者均已签署知情同意书。

二、检查方法

1. DECT

采用德国西门子Somatom Definition Force三代双源CT、syngo.via后处理工作站、双源双能量CT分析软件进行尿酸盐检测。痛风参数设置为:软组织Sn150 kV、80 kV,比率1.4,CT值计算范围150~500 Hu,痛风后处理得到多平面重建(MPR)灰度伪彩融合图像,以及容积再现(VR)伪彩图像,尿酸盐结晶以高亮绿色显示。检查部位区分为足部(包括踝关节至趾尖的整个足部)、膝关节、腕关节及腕关节远端的手指部分。若通过常规视窗下无法发现绿色尿酸盐显影,则放大400%~800%观察。

2. MSUS

采用美国GE公司LOGIQ E9彩色多普勒超声(彩超)诊断仪,16-5M线阵式探头,选择肌肉骨骼检查条件,经灰阶超声对所有患者的肿痛关节进行检测,并观察血流信号。灰阶超声检测尿酸盐结晶沉积、滑膜增生、滑膜炎、骨侵蚀和关节腔积液,彩超检测血流信号。检查部位分为趾间关节、踝关节、膝关节、腕关节和指间关节区。

3. 图像解读

DECT检查处理后图像显示:①尿酸盐结晶或痛风结节;②骨质破坏或骨质侵蚀;③关节腔积液;④关节区软组织异常。关节及关节周围、韧带及肌腱部位出现绿色标记为尿酸盐结晶,结果用阳性表示,否则为阴性;足跟、皮肤等角质层比较厚的部位及指甲等处出现绿色伪彩,均不认为是尿酸盐结晶,结果用阴性表示。尿酸盐结晶的识别由机器标识及放射科医师人工复核确定。发作部位出现绿色标志物即该患者DECT检查结果阳性。

MSUS采用彩超显示关节及周围滑膜血流信号:①尿酸盐结晶,关节内可见点状强回声、关节软骨双轨征、关节内强回声团伴声影;②关节腔积液,关节腔内可见液性暗区;③骨侵蚀,骨表面不光滑并存在局部凹陷缺损;④滑膜增生,双侧关节滑膜比较中一侧关节滑膜明显增厚;⑤滑膜炎,滑膜内可见血流信号。发作部位出现点状结晶或双轨征或关节内强回声团伴声影即该患者MSUS检查结果阳性。

本研究由同1位超声科医师进行MSUS检查及同1位放射科医师进行DECT复核读片。比较DECT及MSUS对发作关节内尿酸盐结晶沉积、滑膜增生、滑膜炎、骨侵蚀、关节腔积液等的检出率及MSUS在肿痛关节中显影的诊断效能差异。

三、临床资料收集

收集患者的病历资料,记录其年龄、性别,分析其痛风影响因素如家族史、BMI、高脂血症、甘油三酯、LDL-C等,观察其受累关节部位以及急性期(发作时空腹)和缓解期(疼痛缓解4周后空腹)血尿酸水平^[2]。

四、统计学处理

使用SPSS 22.0进行统计分析,符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的计量资

料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 计数资料采用频数(构成比)表示。DECT 及 MSUS 对尿酸盐结晶检出率的差异采用 McNemar 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

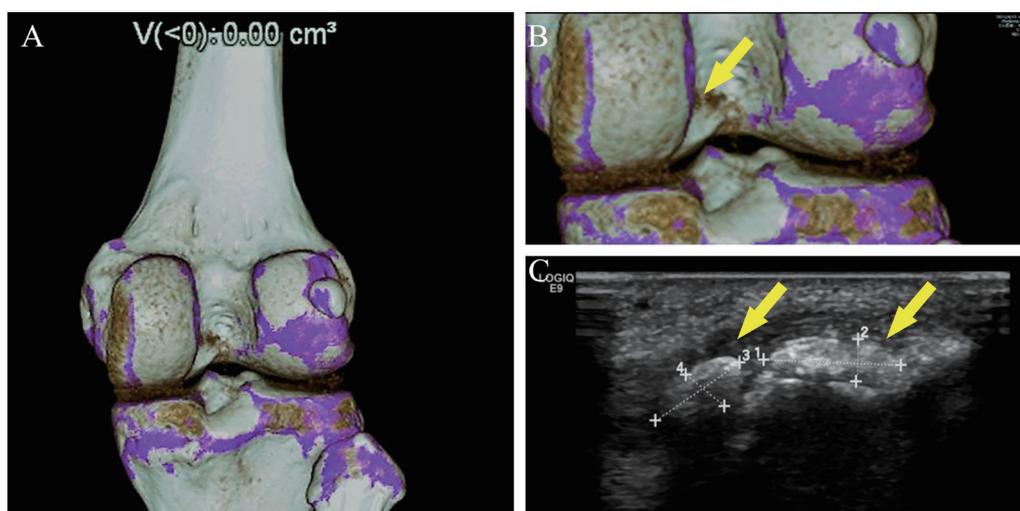
一、48 例急性 GA 首次发作患者的一般特点

48 例患者的发病年龄为 32.5 (28.0, 40.5) 岁, 其中男 46 例 (96%); BMI 25.4 (24.3, 29.3) kg/m^2 ; 有痛风家族史者 16 例 (33%), 39 例 (81%) 超重或肥胖; 高脂血症 25 例 (52%), 甘油三酯 1.81 (1.29, 2.99) mmol/L , LDL-C 2.91 (2.33, 3.32) mmol/L ; 受累关节 48 个, 其中足部关节 39 个 (81%), 包括踝关节 19 个、第一跖趾关节 13 个和除第一跖趾关节及踝关节外的足部关节 7 个, 膝关节 7 个 (15%), 上肢关节 2 个 (4%), 均为单

关节首次起病。48 例患者发作时 CRP 为 6.8 (2.6, 20.5) mg/L 。其痛风急性期血尿酸水平为 $(507 \pm 91) \mu\text{mol}/\text{L}$, 其中 42 例 (88%) 高于 $420 \mu\text{mol}/\text{L}$; 缓解期血尿酸水平为 $(539 \pm 71) \mu\text{mol}/\text{L}$, 其中 17 例 (35%) 的患者缓解期血尿酸水平与发作时相近或偏低。

二、DECT 和 MSUS 的尿酸盐结晶检出率比较

发作关节 DECT 尿酸盐结晶总检出率为 29%, MSUS 尿酸盐结晶检出率 88% (表 1), 两者间比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 21.44, P < 0.001$)。31 例 (65%) 急性 GA 患者发作关节的 DECT 未见尿酸盐结晶, 而 MSUS 可显示尿酸盐结晶; 7 例累及膝关节患者的发作关节 DECT 均显示出尿酸盐结晶, 而 MSUS 却有 3 例显示阴性。典型病例的 DECT 和 MSUS 检查结果见图 1、2。



注: 该例患者因“右膝关节肿痛 3 d”就诊。A 为 DECT 常规视窗下未发现尿酸盐结晶; B 为 DECT 放大 600 倍后可见圆形绿色尿酸盐结晶 (箭头处); C 为 MSUS 提示痛风石 (箭头处), 显示部位和 DECT 尿酸盐结晶沉积位置相符。

图 1 一例 42 岁男性急性 GA 患者发作关节的 DECT 及 MSUS 检查结果



注: 该例患者因“右踝关节肿痛 2 d”就诊, 其 MSUS 在右踝关节外踝区可见典型双轨征表现 (箭头处)。

图 2 一例 22 岁男性急性 GA 患者发作关节的 MSUS 检查结果

三、DECT 和 MSUS 对发作关节的尿酸盐结晶沉积、骨侵蚀、关节腔积液、滑膜增生、滑膜炎的检出情况

二者对发作关节尿酸盐结晶沉积、骨侵蚀、关节腔积液、滑膜增生、滑膜炎等情况的检出情况见表 2。

讨 论

近年来痛风的患病率逐年上升, 并呈现出年轻化的趋势, 痛风已成为继糖尿病之后又一常见

表1 48例急性GA首次发作患者的DECT与MSUS尿酸盐检出率比较 [例(%)]

DECT	MSUS		合计
	阳性	阴性	
阳性	11 (23)	3 (6)	14 (29)
阴性	31 (65)	3 (6)	34 (71)
合计	42 (88)	6 (12)	48 (100)

表2 DECT及MSUS对关节内尿酸盐结晶沉积、骨侵蚀、关节腔积液、滑膜增生、滑膜炎的检出情况 [例(%)]

检查方法	尿酸盐结晶沉积			骨侵蚀	关节腔积液	滑膜增生	滑膜炎
	点状回声	双轨征	痛风石				
DECT		14 (29)		1 (2)	3 (6)	—	—
MSUS	19 (40)	20 (42)	14 (29)	0 (0)	3 (6)	1 (2)	1 (2)

注：—为无该项检查。

代谢性疾病^[1]。尿酸盐晶体形成是痛风发作的必备条件。一般认为，当血尿酸水平超过饱和水平后，尿酸盐晶体就会析出并沉积在关节滑膜及软骨等组织导致急性炎性反应^[3]。关节液中检出尿酸盐结晶是痛风诊断的金标准，然而关节穿刺为有创操作，临床工作中并未得以广泛开展。2015年ACR/EULAR联合发布的《痛风分类标准》将MSUS和DECT中发现的尿酸盐结晶纳入诊断标准，使痛风能在更早期得以诊断且结果更准确^[2,46]。既往研究比较了DECT和MSUS在诊断痛风时对于尿酸盐结晶的显示情况：Gruber等^[7]认为DECT和MSUS诊断痛风的灵敏度相当；Huppertz等^[8]的研究则认为DECT灵敏度低于MSUS；Zhu等^[9]报道，在识别尿酸盐结晶沉积时，DECT的灵敏度高于MSUS。上述研究结论的差异可能由研究对象的病程、发病关节区域以及是否近期发病等因素的不同所致。此外，《2016中国痛风诊疗指南》指出对GA发作1次或以上且合并有关节腔尿酸盐沉积证据的患者，推荐进行降尿酸治疗。由此可见，通过无创的手段及时发现关节腔内的尿酸盐结晶对于早期控制痛风有重要的意义。

本研究纳入的48例急性GA首次发作患者以中青年为主，其中男性占96%，仅有的2例女性患者中1例为绝经期女性，另一例虽为年轻女性但BMI达35.56 kg/m²，属于重度肥胖患者，本研究病例符合GA以男性为主的发病人群特点。研究人群BMI为25.4 (24.3, 29.32) kg/m²，合并高脂血症患者达52%，其中甘油三酯为1.81 (1.29, 2.99) mmol/L，LDL-C为2.91 (2.33, 3.32) mmol/L，进一步证实了BMI及高脂血症与GA的相关性。血脂异常可能损伤血管，使尿酸排泄途径受阻，引起尿酸水平升高，导致并加重高尿酸血症^[10]。本

研究的急性GA首次发作关节中，踝关节19个，多于第一跖趾关节的7个，笔者分析可能与本文研究对象多为年轻的超重或肥胖人群，其社会活动多、运动量较大，踝关节作为承重关节，受到的压力更大，更容易诱发急性GA有关。本研究急性GA患者发作期血尿酸水平为(507 ± 91) μmol/L，低于缓解期血尿酸水平(539 ± 71) μmol/L，与既往研究结论相符。但急性GA首次发作时有88%的患者血尿酸水平高于正常水平，考虑可能与纳入的研究人群发病前血尿酸基线较高或此次发作前进食高嘌呤饮食诱发相关；同时也有35%的患者痛风缓解期血尿酸水平与发作时相当或偏低，笔者认为可能与急性GA首次发作后患者对饮食及生活方式进行了相应调整有关。

DECT和MSUS作为不同的检查手段，对于GA具有各自的影像学显影特点，在诊断痛风方面各有优势^[11]。MSUS检查提示关节内点状强回声及痛风石是尿酸盐结晶沉积的常见表现，关节腔内暴雪征和双轨征是痛风特征性的超声表现，具有诊断价值^[12-14]。DECT则通过特殊的绿色显影，特异性区分组织与关节周围尿酸盐结晶，更直观地反映尿酸沉积的部位及沉积量。本研究中，65%急性GA患者的DECT未见尿酸盐结晶，而MSUS可显示尿酸盐结晶。MSUS显示尿酸盐总沉积率占88%，其中双轨征占42%，点状结晶及痛风石分别为40%和29%，研究结果符合急性GA首次发作时为疾病早期，具有尿酸盐结晶沉积量相对较少的临床特点，超声影像多显示为点状回声及双轨征，未发现GA反复发作后关节腔内大量尿酸盐漂浮的暴雪征及长期GA发作对骨骼的破坏，而部分超声显示出痛风石的影像可能与长期无症状高尿酸血症相关。由于急性GA首次发作时关节内尿

酸盐结晶微量, DECT 尚无法显示, 因此阳性率低于 MSUS。严青等^[15]研究提示, GA 患者的双轨征检出率和痛风发生率与血尿酸水平较高相关, 与尿酸盐结晶反复析出、沉积有关。Sun 等^[16]研究表明, 血尿酸水平的升高是双轨征的危险因素。多项研究证实, MSUS 可以发现无症状高尿酸血症关节腔内的尿酸盐沉积, 表明关节腔在急性炎症发作前已经积累了一定量的尿酸盐结晶。Zhang 等^[17]提出, 超声应成为 GA 的首选检查方法, 尤其在疾病早期。本研究表明, MSUS 对急性 GA 首次发作患者尿酸盐结晶的检出率高于 DECT, 且能同时检出关节腔积液、滑膜增生及滑膜炎, 因此笔者认为 MSUS 对于急性 GA 首次发作的患者可提供更多的信息。

本研究中有 3 例急性 GA 患者 MSUS 阴性, 但是 DECT 检出尿酸盐结晶沉积, 均是膝关节受累, 笔者认为与 MSUS 探头显示范围相对局限, 深部位置的尿酸盐结晶难以检测有关, 而 DECT 通过三维影像重建可以多方位、广角度评估尿酸盐结晶沉积。同时 DECT 的痛风后处理体系将尿酸盐结晶以高亮绿色显示, 在机器自动识别尿酸盐结晶时放射科诊断医师及临床医师通过自主调节视窗大小, 可以更细致地观察到关节各个部位的尿酸盐结晶。尤其是膝关节等横截面积大的部位, DECT 不仅能显示 MSUS 不易发现的深部尿酸盐结晶沉积, 而且能通过放大 DECT 的影像图片观察到膝关节骨骼表面及胫骨平台处极微量沉积的绿色显影。本研究中的 DECT 有 6 例急性 GA 首次发作患者通过常规视窗下无法发现绿色尿酸盐显影, 而在放大 400%~800% 后尿酸盐结晶可以被肉眼识别。

虽然国外有学者认为 DECT 单独对足部或膝盖痛风诊断具有较佳的整体准确性, DECT 与 MSUS 组合或多重联合成像并未进一步提高整体诊断准确性^[18]。笔者发现, DECT 针对急性 GA 首次发作的患者, 虽然在足部关节准确性较高, 但由于晶体沉积量不足, 对绿色尿酸盐沉积的显示会存在视觉局限性及盲区, 本研究中的 7 例累及膝关节患者的 DECT 均显示出尿酸盐结晶, 而 MSUS 却有 3 例显示阴性, 因此对于膝关节首次发作的 GA 及一些临床症状不典型的关节炎患者, DECT 和 MSUS 的联合检查可能提升尿酸盐结晶的检出率, 增加早期 GA 的诊断率, 为 GA 患者的及时治疗提供影像学依据。本研究的不足之处在于样本量较小且为单中心研究, 样本选择可能存在一定的

区域性, 且未能对不同年龄组别的亚组进行分析。随着 MSUS 和 DECT 在临床中越来越广泛使用, 期待更多的研究能进行更深入讨论。

综上所述, DECT 检查对急性 GA 首次发作关节的分辨率高, 可简单、直观地显示绿色尿酸盐沉积。MSUS 对于微量尿酸盐结晶的检出比 DECT 更敏感, 且可以同步发现关节腔积液、滑膜增生及滑膜炎, 对于急性 GA 发作关节内炎症程度及高尿酸水平病程长短的评估有一定的参考价值。因此, 笔者建议对于急性 GA 首次发作的患者应及时完善发作部位的 MSUS 检查, 而对以膝关节首次发作起病的急性 GA 患者行 MSUS 结合 DECT 检查较单一检查能更全面地发现尿酸盐沉积。

参 考 文 献

- [1] 古洁若, 招淑珠. 高尿酸血症及痛风达标治疗的必由之路: 健康管理. 新医学, 2017, 48 (6): 365-368.
- [2] Neogi T, Jansen T L, Dalbeth N, et al. 2015 Gout Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67 (10): 2557-2568.
- [3] 钟扬, 王丽娟, 汪远莉, 等. 无症状高尿酸血症患者尿酸盐晶体致病性相关因素研究进展. 新医学, 2022, 53 (2): 109-112.
- [4] 刘洁, 刘安. 多种影像学方法对痛风性关节炎诊断价值的临床研究. 实用骨科杂志, 2018, 24 (4): 380-381.
- [5] 杨雪, 刘磊, 朱小霞, 等. 2015 年美国风湿病学会 / 欧洲抗风湿病联盟痛风分类标准评述. 中华风湿病学杂志, 2016, 20 (2): 141-143.
- [6] 曾小峰. 2016 中国痛风诊疗指南. 中华内科杂志, 2016, 55 (11): 892-899.
- [7] Gruber M, Bodner G, Rath E, et al. Dual-energy computed tomography compared with ultrasound in the diagnosis of gout. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53 (1): 173-179.
- [8] Huppertz A, Hermann K G A, Diekhoff T, et al. Systemic staging for urate crystal deposits with dual-energy CT and ultrasound in patients with suspected gout. *Rheumatol Int*, 2014, 34 (6): 763-771.
- [9] Zhu L, Wu H, Wu X, et al. Comparison between dual-energy computed tomography and ultrasound in the diagnosis of gout of various joints. *Acad Radiol*, 2015, 22 (12): 1497-1502.
- [10] 李孟铖. 高尿酸血症和痛风的流行病学及影响因素研究. 数理医药学杂志, 2019, 32 (11): 1649-1650.
- [11] 周蕾, 李红宇, 亓恒涛. 痛风的超声与双能 CT 研究进展. 中国中西医结合影像学杂志, 2019, 17 (2): 209-211.
- [12] 高金妹, 袁宇. 肌骨超声在痛风诊疗中的应用与研究进展. 国际医学放射学杂志, 2021, 44 (4): 451-455.
- [13] 唐开奖, 高静琳. 高频超声与双源 CT 在高尿酸血症患者早

- 期关节病变筛查中的应用. 医疗装备, 2017, 30 (9): 202-204.
- [14] 邓雪蓉, 耿研, 张卓莉. 不同时期痛风性关节炎的超声特征比较. 中华风湿病学杂志, 2016, 20 (1): 23-27.
- [15] 严青, 林禾, 高飞, 等. 无症状高尿酸血症及痛风患者关节超声对比分析. 中国超声医学杂志, 2016, 32 (11): 1037-1040.
- [16] Sun C, Qi X, Tian Y, et al. Risk factors for the formation of double-contour sign and tophi in gout. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14 (1): 239.
- [17] Zhang B, Yang M, Wang H. Diagnostic value of ultrasound versus dual-energy computed tomography in patients with different stages of acute gouty arthritis. *Clin Rheumatol*, 2020, 39 (5): 1649-1653.
- [18] Singh J A, Budzik J F, Becce F, et al. Comment on: dual-energy computed tomography versus ultrasound, alone or combined, for the diagnosis of gout: a prospective study of accuracy: reply. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60 (10): e372-e374.

(收稿日期: 2021-12-17)

(本文编辑: 林燕薇)

