

• 临床研究 •

## 显微镜下精索静脉结扎术联合中医药治疗 精索静脉曲张性不育的临床观察

张 凯，王宁宁，马 楠，郭绍永，李 虎

(皖北煤电集团总医院/蚌埠医学院附属第三医院泌尿外科，安徽 宿州 234000)

**摘要：**目的 观察显微镜下精索静脉结扎术联合中医药在精索静脉曲张性不育治疗中的临床疗效。方法 按照随机数字表法随机将2021年4月至2022年6月本院收治的80例精索静脉曲张性不育患者分成2组，每组各40例，观察组行显微镜下精索静脉结扎术联合中医药治疗，对照组单纯行显微镜下精索静脉结扎术治疗，比较2组术前、术后6个月精液参数(精子浓度、前向运动精子、正常形态精子、精子DNA碎片指数)，以及性激素水平、配偶自然怀孕率等情况。**结果** 术后6个月，观察组精子浓度、前向运动精子、正常形态精子、精子DNA碎片率均较前改善，且改善率观察组明显优于对照组，差异均有统计学意义( $P<0.05$ )；观察组的术后血清睾酮、卵泡刺激素、黄体生成素水平改善情况优于对照组，差异均有统计学意义( $P<0.05$ )；观察组总有效率为87.5%，明显优于对照组的75.0%，且观察组自然妊娠率高于对照组。**结论** 显微镜下精索静脉结扎手术联合中医药治疗精索静脉曲张性不育疗效满意，精液参数改善明显，临床值得推广。

**关键词：**精索静脉曲张；显微镜；中医药；精液参数

中图分类号：R256.56

文献标志码：A

文章编号：1000-2723(2023)06-0061-05

DOI：10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2023.06.014

### Clinical Observation of Spermatic Vein Ligation under Microscope Combined with Traditional Chinese Medicine in Treatment of Varicocele Infertility

ZHANG Kai, WANG Ningning, MA Nan, GUO Shaoyong, LI Hu

(Department of Urology, General Hospital of Wanbei Coal and Electricity Group, Suzhou 234000, China)

**ABSTRACT:** **Objective** To observe the clinical efficacy of Spermatic vein ligation under microscope combined with traditional Chinese medicine in treatment of varicocele infertility. **Method** According to the random number table method, 80 patients with varicocele infertility admitted to our hospital from April 2021 to June 2022, were randomly divided into two groups, each group with 40 cases, the observation group underwent microscopic spermatoceous vein ligation combined with traditional Chinese medicine, and the control group was treated with microscopic spermatic vein ligation. Semen parameters (sperm concentration, forward motile sperm, normal form sperm, sperm DNA fragmentation index), sex hormone levels and natural pregnancy rate of spouses of the two groups were compared before and 6 months after surgery. **Result** Six months after surgery, the sperm concentration, forward motility sperm, normal morphologic sperm and sperm DNA fragmentation rate in the observation group were all improved, and the improvement rate in the observation group was significantly better than that in the control group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The improvement of serum levels of testosterone, follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in the observation group was better than that in the control group ( $P<0.05$ ). The total effective rate of the observation group was 87.5%, which was significantly better than 75.0% of the control group, and the natural pregnancy rate of the observation group was higher than that of the control group. **Conclusion** The effect of Spermatic vein ligation under microscope combined with traditional Chinese medicine in the treatment of varicocele sterility is satisfactory, and the semen parameters are obviously improved.

**KEY WORDS:** varicocele; microscope; traditional Chinese medicine; semen parameter

基金项目：蚌埠医学院校级项目课题(2020byzd364)

作者简介：张 凯(1974- )，男，主任医师，研究方向：中西医结合男科，E-mail: zkszw@126.com

精索静脉曲张(varicocele, VC)是指精索静脉回流受阻、瓣膜功能失调引起血液反流,造成蔓状静脉丛静脉异常扩张、迂曲,是引起男性不育的常见因素之一,其发病率占男性不育患者的 30%~40%<sup>[1]</sup>。青壮年中患者多见,绝大多数患者没有不适感,多因不育或体检时发现而就诊。虽然伴有 VC 的男性很多也能自然生育,但 VC 会对男性生育力产生负面影响,可能是 VC 造成睾丸生精功能异常,降低了精液质量,最终造成不育<sup>[2]</sup>。外科手术是治疗精索静脉曲张最常用的治疗方法,其中显微镜下精索静脉结扎术能精确结扎所有精索曲张静脉,并保留动脉、淋巴管及神经,是近年来国内外主流的手术方式<sup>[3]</sup>。本研究比较显微镜下手术联合中医药与单纯显微镜下手术治疗 VC 性不育的治疗效果,旨在更好地提高 VC 性不育的中西医结合治疗水平。

## 1 临床资料

**1.1 一般数据** 选择皖北煤电集团总医院 2021 年 4 月至 2022 年 6 月收治的原发性 VC 性不育患者 80 例,按照随机数字表法,将其分为观察组和对照组,每组 40 例患者,临床资料完整。本研究符合医学伦理学标准,经医院医学伦理委员会批准。病例纳入标准:符合 2022 版《男科疾病诊断治疗指南》关于 VC 的诊断标准<sup>[4]</sup>,亚临床型 VC:临床触诊阴性而超声检查最大内径 1.8~2.1 mm, Valsalva 试验反流阳性,反流时间 1~2 S;临床型 VC I 度:临床触诊阳性、超声检查最大内径 2.2~2.7 mm, Valsalva 试验反流阳性,反流时间 2~4 S;临床型 VC II 度:临床触诊阳性、超声检查最大内径 2.8~3.0 mm, Valsalva 试验反流阳性,反流时间 4~6 S;临床型 VC III 度:临床触诊阳性、超声检查最大内径 ≥3.1 mm, Valsalva 试验反流阳性,反流时间 ≥6 S。精液质量以第 5 版《WHO 人类精液检查与处理实验室检验手册》作为诊断指标<sup>[5]</sup>:精子总数 ≥39 × 10<sup>6</sup>/次射精,精子浓度 ≥15 × 10<sup>6</sup>/mL, 精子总活力(PR+NP) ≥40%、前向运动精子(PR) ≥32% 和存活率(活精子) ≥58%, 正常形态精子 ≥4%、精子核 DNA 碎片指数(DNA fragmentation index, DFI) ≤20%。术前超声确诊精索静脉曲张,术前实验室精液检查确诊精液异常,且无服用提升精液质量的药物史,配偶检查正常而至少一年未孕。排除标准:其他因素导致的精液质量下

降;继发性精索静脉曲张者;术前无法进行精液检查者;近期服用过改善精液质量药物者;无精子症患者;配偶原因致不孕者。

本研究由具有手术资质的同一医师进行手术操作,观察组行显微镜下精索静脉结扎术,术后 1 周开始连续服用益肾四物汤 3 个月,对照组行单纯显微镜下精索静脉结扎术。2 组一般资料均无统计学差异( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 2 组一般资料比较

组别	年龄	BMI /(kg/m <sup>2</sup> )	患侧/例		曲张分级/例		
			左侧	双侧	I	II	III
观察组	26.03±6.06	21.46±2.52	35	5	13	14	13
对照组	26.35±5.20	21.22±2.46	36	4	9	17	14
$t/\chi^2$	0.866	0.262		0.292		0.755	
$P$	0.375	0.789		0.579		0.693	

**1.2 治疗方法** 手术方法:对照组先采用显微镜下精索静脉结扎术。手术步骤:患者麻醉后,仰卧于阴囊上方约 1 cm 处,患侧腹股沟外环下,沿皮纹作一约 2 cm 长的切口,将皮肤、皮下组织、筋膜逐层打开,使精索充分游离、外露,并在精索下留置乳胶指套。推入手术显微镜,纵行于 16 倍显微镜下,打开精索外筋膜,发现并分离精索内、外层,于提睾肌层游离动脉、静脉、淋巴管,观察记录数,保护动脉、淋巴管,经双结扎静脉 5~0 丝线后离断,再打开精索内筋膜,将精索内静脉层及输精管血管用脑棉隔离。在精索内的静脉层寻找和动脉、静脉和淋巴管,观察记录和保护动脉和淋巴管的数目,游离静脉双结扎和离断 5~0 丝线。对于双侧 VC 患者,对侧处理方法相同。术后 1 周开始口服益肾四物汤(五子衍宗丸与四物汤加减):淫羊藿 15 g,鹿角胶(烊化)10 g,枸杞子 10 g,覆盆子 10 g,菟丝子 10 g,当归 15 g,川芎 10 g,丹参 15 g,黄芪 20 g,生地黄 15 g,川续断 15 g,何首乌 12 g,煎药机煎成水剂 300 mL,每日 1 剂,分早晚口服,连续服用 3 个月。对照组:单纯采用显微镜下精索静脉结扎术。

**1.3 观察指标** 所有患者分别于术前、术后半年如配偶未孕进行精液检查,常规检查前禁欲 1 周,手淫取精,计算机辅助技术进行精液分析,并进行性激素

检查。检查指标:①手术前、后精液参数,检查术前及术后6月精液参数(精子浓度、前向运动精子、正常形态精子、DFI);②手术前、后性激素水平,检验术前及术后6月睾酮(T)、血清卵泡刺激激素(FSH)、黄体生成素(LH)水平;③术后6月配偶自然怀孕率,术后随访6月,记录配偶自然受孕情况。

标准参考相关指标<sup>[5]</sup>:治愈,精子浓度 $\geq 15 \times 10^6/mL$ 、前向运动精子 $\geq 32\%$ 、精子总活力 $\geq 40\%$ 、正常形态精子 $\geq 4\%$ 、DFI $\leq 20\%$ ;显效,未达到治愈标准,但上述各项指标较术前上升 $\geq 50\%$ ;有效,上述各项指标较术前提高 $25\% \sim 50\%$ ;无效,上述各项指标较术前改善 $<25\%$ 。治疗总有效率=(治愈+显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ <sup>[6]</sup>。

1.4 统计学处理 课题数据采用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析,通过( $\bar{x} \pm s$ )表示计量资料,独立样本t检验进行组间比较,配对样本t检验进行组内比较;用(%)表示计数资料,采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 手术前后精液参数比较 术后2组患者精子参数均较术前改善,且观察组优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

2.2 手术前后性激素水平比较 术后2组血清FSH、LH水平均低于术前,T水平高于术前,且观察组变化幅度明显优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表2 2组手术前后精液参数比较( $\bar{x} \pm s$ ,n=40)

组别	精子浓度/(10 <sup>6</sup> /mL)		前向运动精子(PR)/%		正常形态精子/%		DFI/%	
	术前	术后6月	术前	术后6月	术前	术后6月	术前	术后6月
观察组	18.48 $\pm$ 2.63	45.62 $\pm$ 3.47	20.86 $\pm$ 3.54	47.65 $\pm$ 12.54	2.61 $\pm$ 1.44	6.78 $\pm$ 1.22	29.66 $\pm$ 10.78	12.28 $\pm$ 5.94
对照组	18.91 $\pm$ 2.57	38.06 $\pm$ 3.72	20.62 $\pm$ 3.68	41.27 $\pm$ 10.69	2.55 $\pm$ 1.73	3.52 $\pm$ 1.36	30.31 $\pm$ 9.68	19.48 $\pm$ 6.27
t	0.105	4.130	0.295	5.540	0.224	6.48	0.230	6.398
P	0.447	<0.001	0.358	<0.001	0.312	<0.001	0.412	<0.001

表3 2组手术前后性激素水平比较( $\bar{x} \pm s$ ,n=40)

组别	例数	T/(ng/mL)		FSH/(mIU/mL)		LH/(mIU/mL)	
		术前	术后6月	术前	术后6月	术前	术后6月
观察组	40	1.63 $\pm$ 0.13	1.94 $\pm$ 0.21	1.97 $\pm$ 0.24	1.52 $\pm$ 0.13	3.29 $\pm$ 0.41	2.39 $\pm$ 0.32
对照组	40	1.68 $\pm$ 0.15	1.75 $\pm$ 0.18	1.95 $\pm$ 0.22	1.71 $\pm$ 0.16	3.36 $\pm$ 0.43	2.87 $\pm$ 0.26
t		0.808	3.675	0.484	5.303	0.986	7.302
P		0.210	<0.001	0.314	<0.001	0.161	<0.001

2.3 2组患者手术后半年疗效比较 术后半年配偶自然妊娠率观察组8例(20%)明显优于对照组的3例(7.5%),且观察组总有效率为87.5%,明显优于对照组的75.0%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

表4 2组患者手术后半年疗效比较

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组	40	7	10	18	5	35(87.5%)
对照组	40	3	8	19	10	30(75.0%)
$\chi^2$	-	-	-	-	-	4.184
P	-	-	-	-	-	0.036

## 3 讨论

VC是男性不育最常见的病因之一,由于其病情隐匿,常在不育检查时发现<sup>[7]</sup>。VC导致不育症的发病机理可能由于曲张静脉及瓣膜功能失调引起血液回流异常、血流淤滞,睾丸灌注量减少,而使睾丸长期处于局部低氧环境,温度升高,会导致曲细精管变性、异常线粒体增多、内分泌功能失调、活性氧堆积及代谢废物蓄积于睾丸,影响睾丸部位的微循环、免疫、血管活性物质、氧自由基等多因素破坏生精上皮细胞,加速生精细胞的凋亡,加重睾丸生精功能的损害,从而使男性的生育能力下降。目前治疗方式分为保守治疗

与手术治疗。手术主要是为了保护或改善睾丸的生精功能和(或)改善临床症状,通过阻断精索静脉中的血流回流,或重建精索静脉回流,从而改善 VC 发病机制,是目前主要的 VC 性不育的治疗手段之一。主要有开放手术、腹腔镜下手术及显微镜下手术,尤其是显微镜下精索静脉结扎术能在显微镜下清晰分辨静脉、动脉、淋巴管、神经等,从而充分结扎静脉,同时保护动脉血管、淋巴管及神经,且具有创伤小、疗效好、并发症少、恢复快等优点,目前被认为是治疗 VC 的金标准。术后部分患者精液质量可得到一定程度的提高,这可能是因为手术修复了睾丸内血流动力学及血气平衡,改善了睾丸组织微循环,使睾丸缺氧状态得到纠正,减少睾丸氧化应激,从而增强了睾丸的生精功能,促进了精子的产生及成熟<sup>[9]</sup>。但仍有约 20%~50% 的患者术后精液参数及配偶妊娠率改善不尽人意<sup>[9]</sup>,这成为目前治疗男性不育的难点及热点,其具体原因尚不明确,目前临床资料发现,中医学在其治疗上提供了新的思路。大量临床研究表明,手术联合中医药结合治疗 VC 性不育,精液参数提高效果明显<sup>[10]</sup>。我们的研究采用显微镜下精索静脉结扎术结合中医药治疗,结果精液参数得到明显提升并减少精子 DNA 损伤,提高配偶怀孕几率。

中医学并无 VC 病名,根据患者临床表现及病理特征将 VC 归属于“筋瘤”“筋瘤”等疾病范畴,《医宗金鉴》描述“筋瘤”为“坚硬紫色,累累青筋,盘曲若蚯蚓状。”其导致的不育病因病机各派医家众说纷纭,但多从肾虚、血瘀来进行论治,肾虚是本,血瘀是标。其血瘀的形成,不仅因为肾虚致瘀,还同睾丸、附睾的特殊解剖结构及局部复杂的血管分布有关。《医林改错》记载:“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀。”“青筋显露,非筋也,现于皮肤者血管也,血管青者,内有瘀血也”。《灵枢·天年》云:“血气虚,脉不通”。《景岳全书·杂证谟·胁痛》描述气血运行“气血不虚则不滞,虚则无有不滞者”的特点。笔者针对上述病因病机,遵循补肾益精、活血祛瘀治疗大法,以《摄生众妙方》中的五子衍宗丸和《太平惠民和剂局方》中的四物汤为基础自拟益肾四物汤,结合显微镜下精索静脉结扎术治疗 VC 性不育。方中淫羊藿温肾助阳,既补命门之火,又能益精气,鹿角胶系血肉有情、厚味填精之品,养肾中精血,共具补肾益精、养血益气之功

效,二药合用可补肾填精、滋阴益阳,是为君药,有助于恢复“肾藏精”的功能;枸杞子性平味甘,归肝肾经,补肾滋阴;覆盆子性温味甘,入肾经,益肾固精;菟丝子味辛甘、性平,入肝脾肾经,补肝益肾、固精,与黄芪合用有补气固精之效,当归养血活血,取精血同源、养血生精之功;川芎、丹参活血化瘀、通利血脉,共为臣药,巩固肾元,使生殖之精源源不断;生地黄、黄芪合用使祛湿化瘀推动有源,生地黄清热滋阴,既可清血分之郁热,又能制约他药之燥性,使瘀热得去而不伤正;川续断、何首乌滋补肝肾、填精益髓;上药合用可达到益肾填精、活血化瘀之功效。中药现代药理研究表明,淫羊藿中的淫羊藿苷和总黄酮不仅能够调控生精细胞的凋亡,还能够有效发挥雄激素样作用,调节下丘脑-垂体-性腺轴系统,促进睾酮分泌,刺激精囊腺发育,提高精子 ATP 含量<sup>[11-12]</sup>。当归多糖、黄芪多糖具有抗应激、抗氧化、清除氧自由基以及免疫调节、改善微循环、恢复生殖功能的作用<sup>[13-14]</sup>。菟丝子黄酮能够调节睾酮水平,抗细胞凋亡与氧化应激,促进生精细胞增殖分化,保护睾丸生精功能<sup>[15]</sup>。枸杞子提取物枸杞多糖通过抗氧化作用减少活性氧对睾丸生精细胞 DNA 损伤、增加超氧化物歧化酶(SOD)活性、增加精子浓度、提高精子活力、改善生殖机能,还能够改善精子的线粒体功能、降低精子凋亡比例,维持睾丸生精的正常功能<sup>[16]</sup>。覆盆子中富含锌、硒等多种微量元素,可以提高精子活力与活率,覆盆子水提取物还可调控性腺轴,使下丘脑 LHRH 及雌二醇水平下降,提升睾酮含量<sup>[17]</sup>。而活血化瘀类药物则能够通过扩张毛细血管的数量,改善毛细血管通透性和睾丸缺氧、缺血状态,降低 VC 性不育患者精浆 HIF-1 $\alpha$  水平,改善精子浓度,提高精子活力、精子前向运动率、精子低渗肿胀率及精子顶体酶<sup>[18]</sup>。

本研究结果显示,观察组总有效率为 87.5%,明显优于对照组的 75.0%,2 组精液参数比较,观察组在术后 6 个月的改善率明显优于对照组,血清 T、FSH、LH 的变化幅度也大于对照组,自然妊娠率高于后者。对于 VC 性不育患者,采用显微镜下精索静脉结扎术既能够阻断静脉回流,缓解睾丸血流淤滞状态,从而改善生精功能障碍,提高精子质量,又具有结扎全面、创伤小、恢复快、复发率低的优点;术后在祖国医学理论指导下,辨证论治予以补肾四物汤进行治

疗,有助于改善睾丸生精功能,提升精子质量,提高受孕率,临幊上值得推广。但本次研究选取的样本量较小,研究时间较短,仍需要在临幊上进行较深入的、較大的样本量研究。

### 参考文献:

- [1] 蓝杰,覃江,韦克暖. 显微镜外环下精索静脉结扎术与对照精索静脉高位结扎术治疗精索静脉曲张的对比研究[J]. 右江民族医学院学报,2022,44(3):427-431.
- [2] 张永立,李小满,黄松柏,等. 显微镜下精索静脉结扎术治疗精索静脉曲张对精浆线粒体功能障碍的影响[J]. 中国性科学,2023,32(1):19-22.
- [3] SAYLAM B,CAYAN S,AKBAY E. Effect of microsurgical varicocele repair on sexual functions and testosterone in hypogonadal infertile men with varicocele[J]. Aging Male, 2020,23(5):1366-1373.
- [4] 中华医学会男科学分会 VC 诊断与治疗指南编写组. VC 诊断与治疗指南[J]. 中国男科学杂志,2022,28(8):756-767.
- [5] 谷翊群,陈振文,卢文红,等. 世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2011:16.
- [6] 李海博,潘连军,潘风,等. 显微外科精索静脉低位结扎术联合胰激肽原酶肠溶片治疗精索静脉曲张性不育症的疗效[J]. 江苏医药,2022,48(8):821-823.
- [7] 秦红平,吕爱霞,李亚丽,等. 保留精索内动脉的精索静脉结扎术治疗严重少精子症不育患者的疗效[J]. 中国性科学,2022,31(11):34-37.
- [8] LARACERRILLO S, GUALFRAU J, BENET J, et al. Microsurgical varicocelectomy effect on sperm telomere length, DNA fragmentation and seminal parameters [J]. Hum Fertil (Camb), 2020, 9: 1-7.
- [9] 李宏军. 男性不育伴精索静脉曲张的治疗策略[J]. 中华男科学杂志,2018,24(3):195-198.
- [10] 方跃坤,崔云,郑军状,等. 中医药治疗精索静脉曲张不育症的研究进展[J]. 浙江中医药杂志,2017,52(1):71-73.
- [11] 高学勇,林珊,韩咪莎. 淫羊藿昔对环磷酰胺诱导生殖障碍大鼠下丘脑-垂体-睾丸轴的影响[J]. 解剖学杂志,2018,41(2):147-151.
- [12] 尤旭,赵海霞,杨思琪,等. 淫羊藿昔激活 Nrf2/HO-1 信号通路减轻自然衰老大鼠睾丸生殖细胞 DNA 损伤研究[J]. 中草药,2019,50(12):2915-2921.
- [13] 金阳,葛金环,刘思琦,等. 当归多糖的化学结构、药理作用及构效关系研究进展[J]. 中医药信息,2022,39(2):69-77.
- [14] 杨乾方,王帆,叶婷,等. 黄芪多糖提取工艺、化学结构及药理作用的研究进展[J]. 中医药信息,2023,54(12):4069-4081.
- [15] 郭石磊,张丽云,李志强,等. 菡丝子黄酮对精索静脉曲张大鼠生精功能的影响[J]. 解剖学研究,2022,44(5):419-424.
- [16] 南亚昀,李阳,红英,等. 枸杞多糖对肾阳虚不育大鼠模型精子质量及生殖功能的影响[J]. 山西中医,2020,36(11):56-59.
- [17] 程丹,李洁,周斌,等. 覆盆子化学成分与药理作用研究进展[J]. 中药材,2012,35(11):1873-1876.
- [18] 游旭军,袁少英,何超拔,等. 丹红通精方对精索静脉曲张不育症患者精液质量、缺氧诱导因子-1α 的影响[J]. 中医药导报,2017,23(10):72-78.

(收稿日期:2023-09-12)

(上接第 60 页)

- [7] 张伯礼,吴勉华. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2017:262-263.
- [8] 杨宇峰,侯泽东,胡长军,等. 历代医家论淋证学术思想浅析[J]. 辽宁中医杂志,2015,42(2):287-288.
- [9] 王兵. 论肝主小便[J]. 环球中医药,2010,3(6):450-451.
- [10] 王龙,高鑫,郭栩廷,等. 经典名方半夏厚朴汤研究进展[J]. 中南药学,2022,20(9):2000-2007.
- [11] 黄念文,王彬,王继升,等. 论肠道菌群是补肾活血法治疗慢性前列腺炎的重要靶点[J]. 湖南中医药大学学报,2023,43(3):565-570.

- [12] 胡素敏,孙悦,肖茜琼,等. 中医思维与辨证论治[J]. 中华中医药杂志,2017,32(8):3377-3380.
- [13] 黄煌. 黄煌经方使用手册[M]. 3 版. 北京:中国中医药出版社,2018:3.
- [14] 陈睿俊. 精浊者首重理其瘀-卢太坤教授论治慢性前列腺炎经验[J]. 中国中医药现代远程教育,2009,7(12):17-18.
- [15] 包丰源,招辉. 中医情志疗法的理论创新与实践应用[J]. 江西中医药,2022,53(8):17-20.

(收稿日期:2023-11-22)