

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.016
View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.016>

维持性血液透析应用碳酸镧治疗的疗效及对钙磷代谢、全段甲状旁腺激素、冠状动脉钙化积分的影响

张甜甜，刘正亮

(阜阳市第二人民医院血液净化科，安徽 阜阳 236015)

[摘要] 目的：探讨维持性血液透析应用碳酸镧治疗的疗效以及对钙磷代谢、全段甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone, iPTH)、冠状动脉钙化积分(coronary artery calcification score, CACs)的影响，为患者诊疗提供依据。方法：选择2019年6月1日至12月1日收治的80例维持性血液透析高磷血症患者，采用随机数表法分为观察组和对照组，每组40例。对照组采用醋酸钙胶囊治疗，观察组在此基础上采用碳酸镧治疗。治疗3个月后比较效果，记录治疗前后钙磷代谢、钙化积分及白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、C反应蛋白(C reactive protein, CRP)、血清肿瘤坏死因子- α (serum tumor necrosis factor- α , TNF- α)变化，统计不良反应。结果：治疗后，观察组总有效率为92.50%，明显高于对照组的75.00%，差异有统计学意义($P<0.05$)；治疗后，两组血钙、血磷、CACs、iPTH水平均明显降低，且观察组明显低于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)；治疗后，两组患者的IL-6、TNF- α 、CRP均明显下降，且观察组低于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)；两组不良反应比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。结论：碳酸镧治疗维持性血液透析患者效果明显，可有效改善患者血钙、血磷、iPTH、CACs水平及微炎症状态，安全性高，值得临床推广应用。

[关键词] 维持性血液透析；碳酸镧；钙磷代谢；全段甲状旁腺激素；冠状动脉钙化积分；不良反应

Therapeutic effect of lanthanum carbonate therapy on maintenance hemodialysis and its effect on calcium and phosphorus metabolism, full parathyroid hormone, and coronary artery calcification score

ZHANG Tiantian, LIU Zhengliang

(Department of Blood Purification, Fuyang Second People's Hospital, Fuyang Anhui 236015, China)

Abstract **Objective:** To explore the effect of lanthanum carbonate therapy on maintenance hemodialysis and its effect on calcium and phosphorus metabolism, intact parathyroid hormone (iPTH), coronary artery calcification score (CACs), and provide basis of diagnosis and treatment for patients. **Methods:** Eighty patients with maintenance

收稿日期 (Date of reception): 2020-07-01

通信作者 (Corresponding author): 张甜甜, Email: 358670637@qq.com

hemodialysis hyperphosphatemia admitted from June 1, 2019 to December 1, 2019 were selected and randomly divided into an observation group and a control group (40 cases in each group). The control group was treated with calcium acetate capsules, and the observation group was treated with lanthanum carbonate on this basis. The effect was compared after 3 months of treatment; changes of calcium and phosphorus metabolism, calcification score, interleukin-6 (IL-6), C reactive protein (CRP), and serum tumor necrosis factor- α (TNF- α) were recorded before and after treatment, and adverse reactions were counted. **Results:** After the treatment, the total effective rate in the observation group was 92.50%, significantly higher than that in the control group (75.00%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After the treatment, the blood calcium, blood phosphorus, CACs, and iPTH of the two groups were significantly reduced, and those in the observation group were significantly lower than those in the control group; the differences were statistically significant ($P<0.05$). After the treatment, the IL-6, TNF- α and CRP of the two groups were significantly decreased, and those in the observation group were lower than those in the control group; the differences were statistically significant ($P<0.05$); there was no statistically significant difference in adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Lanthanum carbonate has an obvious effect in the treatment of maintenance hemodialysis, which can effectively improve the levels of blood calcium, blood phosphorus, iPTH, CACs and micro-inflammatory state of patients, with high safety and worthy of clinical promotion and application.

Keywords maintenance hemodialysis; lanthanum carbonate; calcium and phosphorus metabolism; intact parathyroid hormone; coronary artery calcification score; adverse reactions

维持性血液透析是治疗终末期肾病的有效手段，通过透析可促进患者体内代谢毒素排出，维持体内电解质或酸碱代谢平衡^[1]。而高磷血症是慢性肾衰竭患者的常见并发症，且长期伴有高磷血症，血磷升高又可刺激机体甲状旁腺激素分泌，导致钙磷代谢、骨代谢出现异常，增加心血管事件发生率及病死率^[2]。铝制剂、镁制剂、钙制剂是临床治疗高磷血症患者常见的治疗方式，但长期使用会导致患者出现腹泻、便秘症状，给患者的生活带来诸多不便^[3]。因此如何有效降低维持性血液透析患者高磷血症成为研究重点。碳酸镧是近几年发现的一种不含铝、钙的磷结合剂，具有降低磷的作用，被广泛用于治疗慢性肾衰竭高磷血症，但目前临床关于其对维持性血液透析高钙、高磷患者影响的研究报道较少^[4-5]。鉴于此，本研究探讨了碳酸镧治疗维持性血液透析高钙、高磷患者的效果以及对钙磷代谢、全段甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone, iPTH)、冠状动脉钙化积分(coronary artery calcification score, CACs)的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2019年6月1日至12月1日收治的80例维

持性血液透析高磷血症患者。采用随机数表法分观察组和对照组，每组40例。观察组男23例，女17例；年龄50~75(61.70±3.69)岁；透析时间1~3(1.84±0.32)年；其中糖尿病肾病21例，非糖尿病肾病19例。对照组男22例，女18例；年龄50~75(62.01±3.70)岁；透析时间1~3(1.79±0.33)年；其中非糖尿病肾病15例，糖尿病肾病25例。两组资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准：1)透析时间>1年且在院接受规范性维持性血液透析治疗；2)使用含钙和磷结合剂治疗时间>3个月，如活性维生素D或其他降磷药物；3)患者知晓本次研究后签署知情同意书。排除标准：1)合并严重感染、营养不良或心力衰竭；2)30 d内有接受维生素D冲击治疗；3)合并严重肝、肾功能障碍或伴有恶性肿瘤疾病；4)合并消化道溃疡、活动性出血疾病；5)合并胃肠道疾病；6)合并血液系统、凝血系统或精神异常者。本研究获伦理委员会批准同意。

1.2 方法

两组均接受低盐、低脂、优质蛋白饮食指导，采用水处理机及血液透析机(生产厂家分别为北京佳诚英杰科技有限公司及日机装DBB-27)进行维持性透析治疗，透析时钙离子浓度为1.5 mmol/L、钾离子浓度为2.0 mmol/L，流速为

500 mL/min, 血流量控制为200~300 mL/min, 每次透析4 h, 1周3次。

对照组: 采用醋酸钙胶囊治疗。给予患者醋酸钙胶囊(昆明邦宇制药有限公司; 规格: 0.6×12 s; 国药准字H20100127)口服, 每次0.6 g, 餐中吞服, 1次/d, 治疗3个月。

观察组: 在对照组基础上采用碳酸镧治疗。给予患者碳酸镧咀嚼片(英国Hamol公司; 规格: 500 mg×20 s×1瓶; 国药准字H20171351)餐中嚼服, 血磷<2.26 mmol/L者每次服用250 mg, 血磷≥2.26 mmol/L者每次服用500 mg, 1次/d, 治疗第4周调整剂量, 血磷>1.78 mmol/L者每次增加250 mg, 血磷1.13~1.78 mmol/L者维持原剂量, 血磷<1.13 mmol/L者每次减少250 mg, 治疗3个月。

1.3 观察指标

1)比较治疗后效果。2)记录治疗前后钙磷代谢、钙化积分变化及白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、C反应蛋白(C reactive protein, CRP)、血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)变化。检测方法: 入院后24 h内采集患者肘静脉血3 mL, 加入抗凝剂2 mL, 常温放置10 min后, 以32 500 r/min的离心5 min(离心半径10 cm), 取上清液, 并保存于-45 ℃冰箱中待测, 采用酶联免疫吸附法(罗氏生物检测公司; 批号: S19980026)检测CRP、IL-6、TNF- α 水平; 采用全自动生化检测仪器(日立7600; 批号: 2010第2400136号)对血钙、血磷、iPTH进行检测, 步骤按说明书进行。3)CACs检查: 治疗前后行CT检查, 应用Agatston评分法计算冠状动脉钙化积分。评估方法为: 测量发生钙化病变面积×钙化灶峰值, 每个断层图像都要进行独立分析, 之后将所有断层钙化分数相加所得的和为CACs。4)统计不良反应。

1.4 疗效评定标准^[6]

根据KDIGO指南中血磷控制靶目标有关内容, 制定高磷血症疗效判定标准。显效: 治疗后血磷<1.78 mmol/L, 呈下降或稳定状态; 有效: 治疗后血磷≥1.78 mmol/L, 保持下降状态; 无效: 治疗后血磷水平无明显下降或上升。总有效率=(显效+有效)/病例数×100%。

1.5 统计学处理

采用SPSS 20.0统计软件分析数据, 计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 用t检验, 计数资料用 χ^2 检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

治疗后, 观察组总有效率为92.50%, 明显高于对照组75.00%, 差异有统计学意义(P<0.05, 表1)。

2.2 两组钙磷代谢及钙化积分比较

治疗前两组血钙、血磷、CACs、iPTH水平差异均无统计学意义(均P>0.05); 治疗后两组血钙、血磷、CACs、iPTH均降低, 且观察组明显低于对照组, 差异均有统计学意义(均P<0.05, 表2)。

2.3 两组患者炎症指标比较

治疗前, 两组炎症指标差异无统计学意义(P>0.05); 治疗后, 两组IL-6、TNF- α 、CRP均下降, 且观察组低于对照组, 差异均有统计学意义(均P<0.05, 表3)。

2.4 两组不良反应比较

两组不良反应分别为7.50%、12.50%, 差异无统计学意义(P>0.05, 表4)。

表1 两组疗效比较(n=40)

Table 1 Comparison of efficacy between the two groups (n=40)

组别	显效/[例(%)]	有效/[例(%)]	无效/[例(%)]	总有效/[例(%)]
观察组	31 (77.50)	6 (15.00)	3 (7.50)	37 (92.50)
对照组	18 (45.00)	12 (30.00)	10 (25.00)	30 (75.00)
χ^2				4.500
P				0.034

表2 两组患者钙磷代谢及钙化积分比较($n=40$, $\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of calcium and phosphorus metabolism and calcification scores between the two groups ($n=40$, $\bar{x} \pm s$)

组别	血钙/(mmol·L ⁻¹)		血磷/(mmol·L ⁻¹)		CACs/分		iPTH/(ng·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	2.98 ± 0.31	2.08 ± 0.41*	2.67 ± 0.37	1.78 ± 0.19*	327.13 ± 41.13	234.18 ± 20.16*	614.13 ± 78.12	451.13 ± 57.13*
对照组	2.95 ± 0.34	2.32 ± 0.36*	2.65 ± 0.32	2.10 ± 0.24*	325.59 ± 40.79	288.69 ± 29.79*	615.80 ± 65.29	563.27 ± 58.10*
t	0.412	3.123	0.258	6.612	0.168	9.584	0.103	8.704
P	0.681	0.003	0.796	<0.001	0.867	<0.001	0.918	<0.001

与同组治疗前比较, * $P<0.05$ 。

Compared with the same group before treatment, * $P<0.05$.

表3 两组患者炎症指标比较($n=40$, $\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of inflammation indicators between the two groups ($n=40$, $\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6/(pg·L ⁻¹)		TNF- α /(ng·L ⁻¹)		CRP/(mg·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	87.13 ± 10.13	47.98 ± 6.23*	76.32 ± 7.10	41.12 ± 5.13*	70.13 ± 6.33	45.28 ± 5.33*
对照组	86.97 ± 9.35	61.20 ± 5.77*	75.98 ± 6.59	49.32 ± 4.55*	69.98 ± 5.77	51.28 ± 4.79*
t	0.073	9.846	0.222	7.563	0.110	5.295
P	0.942	<0.001	0.825	<0.001	0.912	<0.001

与同组治疗前比较, * $P<0.05$ 。

Compared with the same group before treatment, * $P<0.05$.

表4 两组不良反应比较($n=40$)Table 4 Comparison of adverse reactions between the two groups ($n=40$)

组别	头痛/[例(%)]	呕吐/[例(%)]	低血压/[例(%)]	肌肉痉挛/[例(%)]	合计/[例(%)]
观察组	1 (2.50)	0 (0.00)	1 (2.50)	1 (2.50)	3 (7.50)
对照组	2 (5.00)	1 (2.50)	2 (5.00)	0 (0.00)	5 (12.50)
χ^2					0.556
P					0.456

3 讨论

慢性肾病具有发病率高、预后差等特点, 我国慢性肾病的患病率高达10%。随着病情进展, 多数患者可发展为终末期肾病, 需要接受维持性血液透析替代部分丧失的肾功能, 以维持生命^[7-8]。随着抗凝技术、血管通路的建立以及透析器材的发展, 血液透析技术取得了质的进步, 但其病死率仍旧较高, 且远期生活质量并不理想。高磷血症是维持性

血液透析患者常见并发症, 患者均存在骨代谢、矿物质紊乱等情况, 增加患者病死率^[9-10]。

碳酸镧是近年来新研制出的磷结合剂, 具有降低血磷的作用, 同时不会引发高血钙, 逐渐用于高磷血症的治疗^[11]。研究^[12]表明: 碳酸镧在酸性环境中与磷的结合能力强, 能够与食物总的磷紧密结合, 形成不易溶解、不易被消化的磷酸镧, 并且能够伴随粪便一起排出, 发挥降低血磷的作用, 且因碳酸镧中不含有钙、铝等物质, 不会增加毒副作用。

用。杨璞等^[13]纳入120例伴有高磷血症的维持性血液透析患者进行碳酸镧有效性及安全性实验, 结果表明: 碳酸镧可有效控制患者的血磷水平。本研究对纳入的80例患者进行对比分析, 结果表明联合治疗总有效率92.50%明显高于单用醋酸钙胶囊治疗总有效率(75.00%), 提示联合治疗可提升维持性血液透析高磷血症患者的效果。

高磷血症可导致患者的甲状腺旁功能亢进, 诱发软组织、血管钙化, 降低患者生活质量及远期生存率, 是导致患者死亡的主要原因, 因此, 安全有效的控制高磷血症成为治疗的重点^[14]。研究^[15]表明: iPTH的目标值为150~300 pg/mL, 碱性磷酸酶为骨形成标志物, 能够反映患者的钙磷代谢情况。本研究对比分析了碳酸镧对患者iPTH、CACs、血磷、血钙的影响, 结果表明治疗后患者的iPTH、CACs、血磷、血钙均下降, 且联合治疗患者的iPTH、CACs、血磷、血钙低于单纯醋酸钙胶囊治疗患者。分析原因为: 在维持性血液透析期间, 应用碳酸镧治疗, 在酸性环境中与磷有较好的结合能力, 可促进三价镧离子与食物中的磷紧密结合, 从而将最终形成的磷酸镧随着粪便一起排出机体组织, 发挥调节钙磷代谢和冠状动脉钙化积分的作用, 从而降低iPTH水平。

药理学研究^[16-17]表明: 碳酸镧对巨噬细胞、单核细胞的病理微循环具有调控作用, 可有效改善患者的局部微炎症状态, 抑制炎症因子对肝、肾、肺或心肌细胞的损伤, 减少疾病病死率。IL-6、CRP、TNF- α 均是反应机体炎症状况的敏感性指标, 其水平变化可反映机体炎性反应程度, 对预测和评估病情具有指导意义。本研究结果表明: 联合治疗患者的IL-6、CRP、TNF- α 表达水平明显低于单纯醋酸钙胶囊治疗患者, 提示碳酸镧用于治疗维持性血液透析高磷血症患者, 可有效抑制炎症反应, 避免对肾小球基底膜的损伤, 提升治疗效果。恶心、呕吐、肌肉痉挛、头疼是维持性血液透析患者最常见的不良反应, 不仅降低治疗效果, 也影响患者预后。本研究对比分析了两种治疗方案后的不良反应, 结果表明差异无统计学意义, 提示采用碳酸镧治疗维持性血液透析高磷血症患者不会增加不良反应, 具有较高的安全性。但本研究所选取的样本量较少, 观察时间较短, 所得结论需要临床扩大样本进行多中心的长期随访研究, 予以进一步验证。

综上所述, 碳酸镧治疗维持性血液透析患者效果明显, 可有效改善患者血钙、血磷、iPTH、CACs水平及微炎症状态, 安全性高, 值得临床推广。

参考文献

1. 邓菲, 冯静, 李怡, 等. 碳酸镧对维持性血液透析患者高磷血症的疗效及安全性[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(4): 398-401.
DENG Fei, FENG Jing, LI Yi, et al. The efficacy and safety of lanthanum carbonate on hyperphosphatemia in maintenance hemodialysis patients[J]. Practical Medicines and Clinics, 2017, 20(4): 398-401.
2. 汪嘉莉, 杨晗, 张林, 等. 碳酸镧联合醋酸钙对维持性血液透析患者钙磷代谢的影响[J]. 疑难病杂志, 2016, 15(3): 276-279.
WANG Jiali, YANG Han, ZHANG Lin, et al. Effects of lanthanum carbonate combined with calcium acetate on calcium and phosphorus metabolism in maintenance hemodialysis patients[J]. Journal of Difficult and Difficult Diseases, 2016, 15(3): 276-279.
3. Mizuiri S, Nishizawa Y, Yamashita K, et al. Hypomagnesemia is not an independent risk factor for mortality in Japanese maintenance hemodialysis patients[J]. Int Urol Nephrol, 2019, 51(6): 1043-1052.
4. 卢志, 魏芳, 王立华, 等. 碳酸镧在维持性血液透析患者中疗效及安全性的Meta分析[J]. 天津医药, 2016, 44(5): 636-642.
LU Zhi, WEI Fang, WANG Lihua, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of lanthanum carbonate in maintenance hemodialysis patients[J]. Tianjin Medicine, 2016, 44(5): 636-642.
5. 李军, 陈文. 碳酸镧与碳酸钙治疗维持性血液透析患者高磷血症的疗效比较[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(23): 120-121.
LI Jun, CHEN Wen. Comparison of the efficacy of lanthanum carbonate and calcium carbonate in the treatment of hyperphosphatemia in maintenance hemodialysis patients[J]. Journal of Practical Clinical Medicine, 2017, 21(23): 120-121.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Hepatitis C Work Group. KDIGO 2018 clinical practice guideline for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis c in chronic kidney disease[J]. Kidney Int Suppl (2011), 2018, 8(3): 91-165.
7. 朱兴华, 李颖玉, 陈璐, 等. 硫代硫酸钠在维持性血液透析患者冠状动脉钙化中的应用效果[J]. 中国当代医药, 2019, 26(13): 105-108.
ZHU Xinghua, LI Yingyu, CHEN Lu, et al. Application effect of sodium thiosulfate on coronary artery calcification in maintenance hemodialysis patients[J]. China Contemporary Medicine, 2019, 26(13): 105-108.
8. Hendriks FK, Smeets JSJ, Kooman JP, et al. Dietary protein and physical activity interventions to support muscle maintenance in end-stage renal disease patients on hemodialysis[J]. Nutrients, 2019, 11(12): 2972-2974.
9. 郭艳红, 颜夙, 黄艳, 等. 碳酸镧咀嚼片联合醋酸钙片治疗维持性血液透析患者高磷血症的临床探讨[J]. 中国医疗设备, 2018, 33(S1): 9-10.

- GUO Yanhong, YAN Su, HUANG Yan, et al. Clinical study of lanthanum carbonate chewable tablets combined with calcium acetate tablets in the treatment of hyperphosphatemia in maintenance hemodialysis patients[J]. China Medical Equipment, 2018, 33(S1): 9-10.
10. Scoville BA, Segal JH, Salama NN, et al. Single dose oral ranolazine pharmacokinetics in patients receiving maintenance hemodialysis[J]. Ren Fail, 2019, 41(1): 118-125.
11. 黄巧玉, 邱小婷, 赖远花. 碳酸镧联合醋酸钙治疗MHD患者高磷血症的效果及对血钙、血磷、iPTH和CACs水平的影响[J]. 北方药学, 2019, 16(5): 39-40.
HUANG Qiaoyu, QIU Xiaoting, LAI Yuanhua. The effect of lanthanum carbonate combined with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in patients with MHD and its effect on serum calcium, blood phosphorus, iPTH and CACs levels[J]. Beifang Pharmacy, 2019, 16(5): 39-40.
12. Suematsu Y, Narayanaswami V, Kalantar-Zadeh K, et al. association of serum paraoxonase arylesterase activity with all-cause mortality in maintenance hemodialysis patients[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(10): 4848-4851.
13. 杨璞, 王碧飞, 杨京新, 等. 碳酸镧对维持性血液透析患者矿物质-骨代谢及微炎症状态的影响[J]. 中国临床研究, 2017, 30(8): 1073-1075.
YANG Pu, WANG Bifei, YANG Jingxin, et al. Effects of lanthanum carbonate on mineral-bone metabolism and micro-inflammatory status in maintenance hemodialysis patients[J]. Chinese Journal of Clinical Research, 2017, 30(8): 1073-1075.
14. 覃学, 陈文. 碳酸镧对高钙、高磷维持性血液透析患者钙磷代谢的影响[J]. 中国药房, 2018, 40(10): 1509-1512.
QIN Xue, CHEN Wen. Effect of lanthanum carbonate on calcium and phosphorus metabolism in patients with high calcium and high phosphorus maintenance hemodialysis[J]. Chinese Pharmacy, 2018, 40(10): 1509-1512.
15. Iwashita Y, Kunimoto S, Yamamoto S, et al. An analysis of medication adherence and patient preference in long-term stable maintenance hemodialysis patients in Japan[J]. Intern Med, 2019, 58(18): 2595-2603.
16. 张薇, 郑艳宇, 王晓琳. 复方α酮酸片联合高通量透析对维持性血液透析患者营养状态、血脂及心血管钙化的影响[J]. 广西医科大学学报, 2018, 35(9): 1289-1293.
ZHANG Wei, ZHENG Yanyu, WANG Xiaolin. Effects of compound alpha ketoacid tablets combined with high flux dialysis on nutritional status, blood lipids and cardiovascular calcification in maintenance hemodialysis patients[J]. Journal of Guangxi Medical University, 2018, 35(9): 1289-1293.
17. Borzych-Duzalka D, Shroff R, Ariceta G, et al. Vascular access choice, complications, and outcomes in children on maintenance hemodialysis: findings from the International Pediatric Hemodialysis Network (IPHN) registry[J]. Am J Kidney Dis, 2019, 74(2): 193-202.

本文引用: 张甜甜, 刘正亮. 维持性血液透析应用碳酸镧治疗的疗效及对钙磷代谢、全段甲状旁腺激素、冠状动脉钙化积分的影响[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(3): 590-595. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.016

Cite this article as: ZHANG Tiantian, LIU Zhengliang. Therapeutic effect of lanthanum carbonate therapy on maintenance hemodialysis and its effect on calcium and phosphorus metabolism, full parathyroid hormone, and coronary artery calcification score[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(3): 590-595. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.016