

佛山地区学龄期儿童 Hp 感染流行病学特征及与儿童生长发育关系的研究

何昀¹ 黄为民² 刘志刚¹ 罗威耀¹ 林青梅¹ 叶星光¹ 廖旺¹ 何小城¹

[摘要] 目的:探究佛山地区学龄期儿童 Hp 感染流行病学特征及与儿童生长发育的关系。方法:通过三阶段抽样法选取 2019 年 1 月—2020 年 6 月于佛山地区小学就读的一~六年级学龄期儿童共 1200 例,采用尿素¹³C 呼气试验方法对研究对象进行 Hp 感染检测,并结合问卷调查结果及临床资料进行统计学分析。结果:1200 名学龄儿童 Hp 总感染率为 33.58%;男性 Hp 感染率(32.26%)与女性 Hp 感染率(34.86%)差异无统计学意义($P>0.05$),农村儿童 Hp 感染率(40.44%)明显高于城镇儿童(26.82%),差异有统计学意义($P<0.05$);6~8 岁儿童 Hp 感染率(22.76%)明显低于 8~10 岁儿童(33.01%)和 10~12 岁儿童(44.84%),差异有统计学意义($P<0.05$),8~10 岁儿童 Hp 感染率明显低于 10~12 岁儿童,差异有统计学意义($P<0.05$);Hp 感染儿童父母身高、出生体重、足月率、母乳喂养率与 Hp 未感染儿童差异无统计学意义($P>0.05$),Hp 感染儿童 WHZ<-1 发生率、HAZ<-1 发生率、WAZ<-1 发生率均远高于未感染儿童($P<0.05$)。结论:学龄期儿童 Hp 感染与其性别并无明显关系,农村儿童 Hp 感染率明显高于城镇儿童,学龄期儿童 Hp 感染率随着其年龄的增加而增加,且对于儿童的生长发育情况有明显影响。

[关键词] 幽门螺杆菌;儿童;流行病学;生长;发育

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2021.05.09

[中图分类号] R573 [文献标志码] A

Epidemiological characteristics of Hp infection in school-age children in Foshan area and its relationship with children's growth and development

HE Yun¹ HUANG Weimin² LIU Zhigang¹ LUO Weiyao¹
LIN Qingmei¹ YE Xingguang¹ LIAO Wang¹ HE Xiaocheng¹

(¹Department of Pediatrics, Foshan Maternal and Child Health Hospital, Southern Medical University, Foshan, 528000, China; ²The First Clinical College of Southern Medical University)
Corresponding author: HUANG Weimin, E-mail: xuemei322@126.com

Abstract Objective: To explore the epidemiological characteristics of Helicobacter pylori infection in school-age children in Foshan and its relationship with growth and development. **Methods:** We used a three-stage sampling method to select a total of 1200 cases of school-age children in grades one to six who were studying in primary schools in Foshan from January 2019 to June 2020, and then used the ¹³C-UBT method to test the subjects for Hp infection, combined the results of the questionnaire survey and clinical data for statistical analysis. **Results:** The total Hp infection rate among 1200 school-age children was 33.58%. The total Hp infection rate of 1200 school-age children was 33.58%; the Hp infection rate of males(32.26%) was not significantly different from that of females(34.86%) ($P>0.05$), and the Hp infection rate of rural children(40.44%) was significantly higher than that Hp infection rate in urban children(26.82%) ($P<0.05$); Hp infection rate in children aged 6—8 (22.76%) was significantly lower than that in children aged 8—10(33.01%) and Hp infection in children aged 10—12 (44.84%) Hp infection rate of children aged 8—10 was significantly lower than that of children aged 10—12 ($P<0.05$). There was no significant difference in the height, weight, full-term rate, breastfeeding rate, and Hp-uninfected children of children with Hp infection ($P>0.05$). The incidence of Hp-infected children with WHZ<-1, HAZ<-1 and WAZ<-1 was much higher than that of uninfected children ($P<0.05$). **Conclusion:** There is no obvious relationship between Hp infection in school-age children and their sex. The Hp infection rate in rural children is significantly higher than that in urban children. The Hp infection rate in school-age children increases with their age and has a significant impact on the growth and development of children.

Key words Helicobacter pylori; children; epidemiology; growth; development

¹南方医科大学附属佛山市妇幼保健院儿科(广东佛山,528000)

²南方医科大学第一临床医学院

通信作者:黄为民, E-mail: xuemei322@126.com

Hp感染的危害极大,常引起消化性溃疡、胃炎、胃黏膜疾病等,甚至是胃癌的常见病因,世界卫生组织于1994年正式将Hp列为胃腺癌的重要生物致癌因子^[1]。学龄期儿童属于Hp感染的易感群体,是造成儿童慢性胃炎和消化性溃疡的主要原因,且绝大部分成人的Hp感染均为儿童期获得后难以自发清除,从而造成持久甚至终身性感染^[2]。同时,部分研究及临床指南中指出:Hp感染对于儿童的生长发育或许也有着一定的影响,但目前并无足够的研究以支持该结论^[3-4]。因此,研究学龄期儿童Hp感染的流行病学及其对儿童生长发育的影响对于控制和消除Hp感染及保证儿童正常生长发育有着极为重要的意义。我国的Hp感染率在6.3%~75.4%,不同地区的感染率变化较大^[5],各地区调查结果仅适用于指导当地人群Hp感染的防治工作。佛山的常住人口超过700万,学龄期儿童超过120万,但佛山地区儿童Hp感染的相关流行病学研究缺如,严重影响了本地区Hp预防及治疗措施的完善发展。本研究旨在探究佛山地区学龄期儿童Hp感染的流行病学特征及与儿童生长发育的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

通过三阶段抽样法选取2019年1月—2020年6月于佛山地区小学就读的一~六年级学龄期儿童共1200例,采用尿素¹³C呼气试验方法对研究对象进行Hp感染检测,并结合问卷调查结果及临床资料进行统计学分析。研究对象中男589例,女611例;年龄6~12岁,其中6~8岁391例,8~10岁412例,10~12岁397例;居住地:城镇604例,农村596例。

1.2 纳入标准

年龄6~12岁;1个月内未服用过抗生素、铋剂和质子泵抑制剂等对检测Hp有影响的药物;未患有影响儿童生长发育的相关疾病;未服用影响儿童生长发育的相关药物。

1.3 排除标准

测试当天未空腹2h以上者;上消化道急性出血者;部分胃切除手术者;对尿素¹³C过敏者;因家庭原因,无法达到平均营养水平者。

1.4 研究方法

1.4.1 抽样方法 采取三阶段抽样法抽取研究对象。一阶段:根据佛山市教育局提供的小学学校登记信息,按照随机数字表法分别选取佛山市农村3个区域和城镇3个区域的小学各一所;二阶段:通过分层抽样法,于该小学一~六年级随机抽取一个班级;三阶段:通过整群抽样法将该班级所有符合

纳入标准的同学作为研究对象。

1.4.2 Hp感染检测方法^[6] 采用尿素¹³C片呼气试验药盒进行Hp检测,通过¹³C呼气分析仪进行结果分析。操作步骤^[6]如下:受试者在早上空腹时或禁食2h以上进行检查;受试者填写好所需资料,分别贴在2个呼气袋上;受试者维持正常呼吸,先取下呼气袋小塞,将气体徐徐吹入集气袋,当气充满后,保持吹气状态用手捏住吹气袋颈部,立即用小塞塞紧呼气袋。此收集的为0min呼气;然后让受试者用饮用水送服一粒尿素¹³C片后,静坐20min,按上述方法收集20min的呼气,应用气体同位素比值质谱仪检测¹³C O₂增加值;如果呼气袋出现漏气现象,只需现场重新吹气即可。常用δ‰来表示测定结果,称为千分差值。定义为:δ‰=¹³C测定样品的同位素丰度-¹³C参比样品的同位素丰度/¹³C参比样品的同位素丰度×1000;阳性判断值为≥4.0即可判定受检者为Hp阳性。

Hp感染结果的判定:以¹³C尿素呼气试验阳性作为Hp感染的标准,且可视为现症感染。Hp阴性作为无感染诊断标准。

Hp现症感染率=¹³C尿素呼气试验阳性例数/行¹³C尿素呼气试验检测总例数×100%。

1.4.3 调查问卷内容 通过本院自制的问卷调查表进行调查,主要包括:①儿童基本情况:年龄、性别、身高、体重、居住地;②父母情况:职业、身高、体重;③个人生活习惯:是否生食蔬菜、进食水果、进食豆制品、进食油炸食品、进食辛辣食品、进食鱼生类食品、进食熏肉、腊肉、腌制食品等,是否进食生大蒜、饮茶、经常饮用水源、饮生水;④家庭生活习惯:饭前便后洗手、共用餐具、共用水杯、共用刷牙杯、碗筷清洗、室内养宠物;⑤健康情况:有无消化道症状,有无慢性消化道、呼吸道、心血管、自身免疫性疾病史。

1.5 观察指标和评价标准

主要观察分析不同性别、地区和年龄段学龄儿童的Hp感染情况、Hp感染儿童和未感染儿童的基本情况以及身高、体重的Z评分情况。

Hp感染儿童和未感染儿童的基本情况主要包括儿童身高、父母身高、出生体重、足月率、母乳喂养率等。

Hp感染儿童和未感染儿童身高、体重的测量均精确至小数点后1位,并根据世界卫生组织所颁布的儿童生长发育标准^[7],计算儿童的身高别体重(WHZ)、年龄别体重(WAZ)及身高别体重(WHZ)3项Z评分情况,Z评分=(测量值-参考标准中位数)/参考标准的标准差,当Z评分<-1时,表示

该儿童的发育(身高或体重)迟缓。

1.6 统计学方法

本研究所涉及数据均通过 SPSS 22.0 版本的统计学软件进行分析,其中计数资料以%表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 学龄期儿童 Hp 总体感染情况

经检测,1200 名学龄儿童中 Hp 阳性共 403 例,感染率为 33.58%。

2.2 不同性别和居住地学龄儿童 Hp 感染情况

1200 名学龄儿童中,男性 Hp 感染率(32.26%,190/589)与女性 Hp 感染率(34.86%,213/611)差异无统计学意义($P > 0.05$),农村儿童 Hp 感染率(40.44%,241/596)明显高于城镇儿童(26.82%,162/604),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 不同年龄学龄儿童 Hp 感染情况

6~8 岁儿童 Hp 感染率明显低于 8~10 岁儿童和 10~12 岁儿童,差异有统计学意义($P <$

0.05),8~10 岁儿童 Hp 感染率明显低于 10~12 岁儿童,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同年龄学龄儿童 Hp 感染情况

年龄/岁	例数	Hp 感染	χ^2	P
6~8	391	89(22.76)		
8~10	412	136(33.01)	10.445	<0.05
10~12	397	178(44.84)	42.846	<0.05

2.4 Hp 感染儿童和未感染儿童的基本情况比较

Hp 感染儿童儿童的父母身高、出生体重、足月率、母乳喂养率与 Hp 未感染儿童,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.5 Hp 感染儿童和未感染儿童身高及体重的发育情况

Hp 感染儿童 WHZ<-1 发生率、HAZ<-1 发生率、WAZ<-1 发生率均远高于未感染儿童($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 Hp 感染儿童和未感染儿童的基本情况比较

组别	例数	母亲身高/cm	父亲身高/cm	出生体重/kg	足月率/%	母乳喂养率/%
Hp 感染儿童	403	158.23±15.41	167.21±8.65	2.84±0.78	289(71.71)	310(76.92)
Hp 未感染儿童	797	159.15±14.89	166.14±9.23	2.79±0.81	563(70.64)	634(79.55)
t/χ^2		0.988	1.978	1.035	0.699	1.099
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 3 Hp 感染儿童和未感染儿童 Z 评分情况

组别	例数	WHZ<-1 发生率	HAZ<-1 发生率	WAZ<-1 发生率
Hp 感染儿童	403	124(30.77)	132(32.75)	128(31.76)
Hp 未感染儿童	797	73(9.16)	68(8.53)	70(8.78)
χ^2		57.538	113.070	102.581
P		<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

Hp 属于革兰阴性杆菌的一种,可导致上皮细胞出现不同程度损伤,从而引起炎症反应、溃疡等,甚至引发胃癌^[8]。研究显示,67%~80%的胃溃疡和 95%的十二指肠溃疡为 Hp 引起,90%以上的胃癌与 Hp 感染相关^[9]。但是,部分初期感染者并无明显临床症状^[10],因而不宜在早期引起重视,这也是导致大部分成人 Hp 感染均为儿童期获得的主要原因。同时儿童由于自身脏腑功能并不完善,因此也是 Hp 感染的高危群体,且 Hp 感染对患儿的胃功能影响较大,而学龄期是儿童生长发育最为快

速且关键的时期,因此部分研究认为 Hp 感染对儿童的生长发育有较大的影响^[11-13]。

3.1 学龄期儿童 Hp 总体感染情况

全球各地区的儿童 Hp 感染率差异较大,变化幅度在 4.9%~73.3%^[14]。我国的儿童 Hp 感染率在 25%~59%,平均感染率为 41.0%。通过本研究可以看出,佛山地区学龄期儿童的 Hp 感染率为 33.58%,低于全国儿童的平均感染率。其原因可能是 Hp 感染的影响因素较多,个人饮食习惯、当地气候、社会因素等均对 Hp 的感染率有着重要影响^[15]。佛山属于我国的沿海地区,经济较为发

达,本地的卫生、医疗条件较为完善,对于 Hp 的防控较其他地方更为重视,诸多因素结合,从而降低了学龄期儿童的 Hp 感染率。但是,由于本研究的样本量较少,因此如需更为准确地了解佛山地区学龄期儿童的 Hp 发生率,还需要扩大样本范围,从而得出更为准确的数据。

3.2 学龄儿童 Hp 感染情况

通过本研究的表 1 可以看出:1200 例学龄儿童中男性 Hp 感染率(32.26%)与女性 Hp 感染率(34.86%)无明显差异($P>0.05$),农村儿童 Hp 感染率(40.44%)明显高于城镇儿童(26.82%)($P<0.05$)。这说明学龄期儿童 Hp 感染与其性别并无明显关系,但儿童 Hp 感染率在城乡之间的差异较大,农村儿童 Hp 感染率普遍较高。其原因可能是:经济条件、卫生条件和医疗条件是农村和城镇的主要区别,城镇居民由于经济条件和医疗条件均更为优越,很多医疗机构均会定期前往各城镇小区进行常见疾病相关知识的宣传和基础检查,且城镇居民的医疗保障情况也更为完善,诸多因素结合,导致农村居民的卫生意识和卫生习惯普遍落后于城镇居民,也造成了城乡学龄儿童 Hp 感染率的巨大差异^[16]。因此增强农村医疗知识的宣传及完善医疗保障机制或许是今后改善该情况的重要途径。

3.3 不同年龄学龄儿童 Hp 感染情况

通过本研究的表 2 可以看出:6~8 岁儿童 Hp 感染率(22.76%)明显低于 8~10 岁儿童(33.01%)和 10~12 岁儿童(44.84%)($P<0.05$),8~10 岁儿童 Hp 感染率(33.01%)明显低于 10~12 岁儿童(44.84%)($P<0.05$)。这说明学龄期儿童 Hp 感染率随着年龄的增加而上升。其原因可能是:随着儿童年龄的增加,部分家长对于儿童饮食、卫生等方面的管制力度会有所降低,年龄更大的儿童对于饮食有了更多自主选择的机会,但是该年龄段的儿童卫生意识较弱,良好的卫生习惯也尚未形成,因此家长管制力度的降低极大增加了该部分儿童接触 Hp 的机会,从而导致其 Hp 感染率升高^[17]。这提示家长应注重儿童卫生意识和卫生习惯的养成。

3.4 Hp 感染儿童和未感染儿童的基本情况 & Z 评分情况比较

以世界卫生组织公布的儿童生长发育标准作为标准值的 Z 评分是近年来国内评估儿童生长发育情况的常用方法,通过儿童的身高和体重情况可以直观评估其生长发育情况^[18]。通过本研究的表 2 可以看出:Hp 感染儿童其父母身高、出生体重、足月率、母乳喂养率与 Hp 未感染儿童差异无统计学意义($P>0.05$),Hp 感染儿童 WHZ <-1 发生

率、HAZ <-1 发生率、WAZ <-1 发生率均远高于未感染儿童($P<0.05$)。这说明 Hp 感染严重影响着学龄期儿童的生长发育情况。

儿童的生长发育情况影响因素较多,主要包括遗传因素、环境因素、营养因素、疾病因素等^[19-20]。在本研究中,2 组儿童的父母身高、出生体重、足月率、母乳喂养率、生长环境、疾病情况等均无明显差异,也就是说造成 2 组儿童在学龄期出现生长发育情况(身高、体重)明显差异的主要影响因素不是遗传因素、环境因素、疾病因素等。多项研究显示,营养是影响儿童生长发育的重要因素之一,更是对儿童的身高、体重起着决定性作用^[21-22]。儿童后天的营养情况主要由营养物质的摄入情况及机体对营养物质的吸收 2 个方面所决定,而吸收营养物质的主要部位在于小肠^[23-24],因此小肠的功能直接影响营养吸收,从而影响儿童生长发育过程中的营养情况,进而影响儿童的生长发育。

Hp 根据其毒性不同主要分 I 型和 II 型,其中 I 型菌株可产生导致严重损害胃上皮细胞的细胞毒素,II 型菌株虽然一般不会导致明显临床症状,但也会导致慢性浅表性胃炎的发生,两者均会不同程度影响患儿的肠胃功能,进而影响儿童胃肠对于营养物质的吸收^[25],影响儿童的生长发育情况。因此,营养条件是儿童正常生长发育的决定性因素,Hp 感染主要通过影响学龄期儿童的胃肠道功能,尤其是小肠吸收营养物质的功能,从而导致 Hp 感染儿童的营养状况不良,进而引起该部分儿童的生长发育出现异常。戴红梅等^[26]对长沙市 3~16 岁儿童 Hp 感染对其生长发育影响的研究发现, Hp 感染儿童的体重明显低于未感染儿童;而在雷章花等^[27]关于 Hp 感染对学龄前儿童免疫及生长发育的影响的研究中发现, Hp 感染组的生长发育迟缓率、消瘦率、低体质量发生率均明显高于未感染组。这些结果均进一步证实了 Hp 感染对于学龄前儿童生长发育的巨大影响。因此,加强 Hp 感染的防控力度对于保证儿童正常的生长发育有着极为重要的意义。

综上所述,学龄期儿童 Hp 感染与其性别并无明显关系,农村儿童 Hp 感染率明显高于城镇儿童,学龄期儿童 Hp 感染率随着其年龄的增加而增加, Hp 感染儿童身高明显低于 Hp 未感染儿童身高,对于儿童的生长发育情况有着明显的影响。

参考文献

- [1] Leja M, Grinberga-Derica I, Bilgiler C, et al. Review: Epidemiology of Helicobacter pylori infection[J]. Helicobacter, 2019, 24(Suppl 1): e12635.
- [2] 邵文婕, 谭心洁, 沙超敏, 等. 291 名学龄期儿童幽门

- 螺杆菌感染状况及危险因素分析[J]. 解放军医学院学报, 2018, 39(9): 753-755.
- [3] Dror G, Muhsen K. Helicobacter pylori Infection and Children's Growth; An Overview[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016, 62(6): e48-59.
- [4] Jones NL, Koletzko S, Goodman K, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents(Update 2016)[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017, 64(6): 991-1003.
- [5] 靳大川, 江平, 郭师, 等. 我国儿童及青少年幽门螺杆菌感染流行病学特征的描述性评价[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(7): 146-151.
- [6] 张睿祺, 张哲, 陈东, 等. 荧光定量 PCR 法与免疫组织化学法检测胃黏膜活检标本中幽门螺杆菌感染的比较[J]. 中华病理学杂志, 2020, 49(9): 934-937.
- [7] 冯围围, 黄小娜, 宫丽敏, 等. 2006 年世界卫生组织儿童生长标准的研究与应用情况[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(9): 704-707.
- [8] Camilo V, Sugiyama T, Touati E. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection[J]. Helicobacter, 2017, 22 (Suppl 1): 12-23.
- [9] McClain MS, Beckett AC, Cover TL. Helicobacter pylori Vacuolating Toxin and Gastric Cancer[J]. Toxins (Basel), 2017, 9(10): 316.
- [10] 方东. 不同分型 Hp 感染的健康体检人群胃黏膜功能的差异[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(10): 1565-1567.
- [11] 刘金辉, 张涛, 殷汇溪, 等. 学龄期儿童幽门螺旋杆菌感染的影响因素及其对患儿营养状况的影响[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(7): 1157-1159.
- [12] 王慧, 王红, 毕颖薇, 等. I 型幽门螺杆菌感染与儿童生长迟缓关系研究[J]. 武警医学, 2018, 29(2): 126-129.
- [13] 徐丽琴, 杨齐华, 顾君娣, 等. 学龄前儿童幽门螺杆菌感染状况及其影响因素调查分析[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(7): 150-152.
- [14] Okuda M, Lin Y, Kikuchi S. Helicobacter pylori Infection in Children and Adolescents[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1149: 107-120.
- [15] 杨林, 康乐斯基, 江华, 等. 阿坝州藏区人群幽门螺杆菌感染流行病学调查及相关影响因素分析[J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(2): 18-20.
- [16] 史君兰, 吴琳, 袁惠宁. 汉中市汉台区无症状儿童幽门螺杆菌感染率的流行病学调查[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(5): 574-576, 580.
- [17] 王燕妮, 汤勉. 儿童胃炎 Hp 感染与其病理关联性分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2020, 179(3): 73-76.
- [18] 郭璇, 刘志佳, 满盈盈, 等. 天津市津南区 3~6 岁学龄前儿童生长发育 Z 评分及营养状况评价[J]. 中国儿童保健杂志, 2019, 209(11): 93-96.
- [19] Alves JGB, Alves GV. Effects of physical activity on children's growth[J]. J Pediatr (Rio J), 2019, 95 (Suppl 1): 72-78.
- [20] 韩焯, 高延, 洪琦. 深圳地区儿童性发育及影响因素现况调查[J]. 中国妇幼健康研究, 2019, 30(2): 154-159.
- [21] 刘佳欣, 赵梓伶, 张芝娇, 等. 四川省贫困农村地区儿童营养改善项目对儿童生长发育的促进作用[J]. 现代预防医学, 2020, 47(23): 4225-4229.
- [22] 王璐璐, 徐培培, 许娟, 等. 6~18 岁学龄儿童生长发育评价指标综述[J]. 中国学校卫生, 2019, 40(4): 627-631.
- [23] 黄春萍, 王兵, 吴彦, 丁华. 杭州市中小学生学习营养状况及影响因素多水平模型分析[J]. 中国卫生统计, 2020, 37(3): 415-417.
- [24] 穆斌, 刘卫东, 王枫. 西安市 1~4 岁学龄前幼儿营养状况及影响因素分析[J]. 实用预防医学, 2020, 27(5): 572-575.
- [25] 成豆豆, 王玉香, 王梦婕, 等. 影响儿童体格生长发育因素的研究进展[J]. 全科护理, 2020, 18(16): 1945-1946.
- [26] 戴红梅, 赵玲玲, 李颖, 等. 长沙市 2889 例 3 月~16 岁儿童幽门螺旋杆菌感染现状及对生长发育的影响分析[J]. 激光生物学报, 2019, 28(4): 380-385.
- [27] 雷章花, 钱铃. 幽门螺杆菌感染对学龄前儿童免疫及生长发育状态的影响[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(1): 119-121.

(收稿日期: 2021-02-01)