

短篇论著

文章编号:1000-5404(2014)05-0510-04

117例中年 OSAHS 患者发病相关因素和疗效分析

符涛¹, 廖青青¹, 郎军添² (572000 海南 三亚, 解放军第425医院耳鼻喉科¹; 200003 上海, 第二军医大学长征医院耳鼻喉科²)

[摘要] **目的** 探讨中年阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypoventilation syndrome, OSAHS)患者发病的相关因素及其病理生理学参数和高危因素,并分析使用持续气道正压通气法(continuous positive airway pressure, CPAP)治疗后的效果。**方法** 回顾性分析2010年6月至2012年6月第二军医大学长征医院和解放军第425医院耳鼻喉科住院收治的采用多导睡眠生理监测系统确诊并接受CPAP治疗的中年OSAHS患者117名[OSAHS组,年龄(51±6)岁]病例资料,并与30例“健康中年人”[对照组,年龄(53±4)岁]比较相关发病因素、高血压、高脂血症、肥胖、糖尿病和习惯性打鼾的罹患情况,根据两组的夜间心电图、脑电图、眼动图、下颌肌电图、下肢肌电图、血氧饱和度、鼾声等计算出OSAHS发病相关的参数,并对CPAP的治疗效果进行评价。**结果** ①OSAHS组患者的体质量指数(body mass index, BMI)和有吸烟史的患者比例显著高于对照组($P < 0.05$);②OSAHS组中患高血压、高脂血症、肥胖、糖尿病以及有习惯性打鼾的患者比例显著高于对照组($P < 0.05$);③OSAHS组患者REM睡眠时长和最低SaO₂、睡眠SaO₂均低于对照组($P < 0.05$),但呼吸暂停-低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)和腿动指数(leg movement index, LMI)均高于对照组($P < 0.05$);④经CPAP治疗后,OSAHS患者的AHI、LMI、收缩压、最低SaO₂、REM睡眠SaO₂均有显著改善($P < 0.05$)。**结论** BMI增高和吸烟史是OSAHS发生的高危因素;高血压、高脂血症、肥胖、糖尿病和习惯性打鼾均与OSAHS的发病具有相关性;OSAHS患者睡眠功能紊乱,并导致患者严重缺氧。CPAP法可通过提高患者REM睡眠相的SaO₂和最低SaO₂来有效改善患者临床症状及发病的相关因素。

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;发病因素;通气指数;持续气道正压通气

[中图分类号] R195.4; R563.8

[文献标志码] A

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)是一种以睡眠过程中反复出现的上呼吸道阻塞、呼吸中断为主要特征的睡眠呼吸疾病^[1]。OSAHS所导致的夜间间歇性低氧和睡眠频繁中断严重损害患者健康,同时影响其正常工作和生活。既往发现OSAHS在中年(40~60岁)人群的发病率最高,为6%~8%,而未治疗患者的5年病死率可高达13%^[2]。近来研究认为除年龄、性别、吸烟、酗酒、遗传因素外,高血压和代谢综合征等许多疾病也对OSAHS的发病具有重要影响^[3]。因此,深入探讨OSAHS患者,尤其是中年OSAHS患者的相关发病因素,将为该病的发病机制和预防措施的研究提供新的临床基础。多年来的研究认为,持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)对于中重度OSAHS具有较为显著的治疗效果,并被作为首选的治疗方法,但是其治疗的依从性较低,成为临床工作中的一大难点,直接导致其治疗效果受到限制。本研究收集两家医院2010年6月至2012年6月收治的

中年OSAHS患者117例,并使用CPAP进行治疗。现将其临床相关资料、发病相关因素和疗效等总结分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究的纳入对象为2010年6月至2012年6月在第二军医大学长征医院和解放军第425医院耳鼻喉科住院,并使用多导睡眠图(Polysomnography, PSG)确诊为OSAHS的中年患者117例(男性92例,女性25例)作为OSAHS组,年龄(51±6)岁;OSAHS诊断按《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的诊治指南》(中华医学会呼吸病学睡眠呼吸疾病组)2002年诊断标准。排除标准为有头部创伤、癫痫、脑肿瘤、脑出血、代谢中毒、感染等病史,服用影响神经系统兴奋性药物病史者,以及已经服用相关药物对OSAHS及所研究相关发病因素进行治疗者。30例“健康中年人”(其中男性21例,女性9例)作为对照组,年龄(53±4)岁,均在我院进行了常规体检,无慢性病史、手术史,无长期服药史,各项检查结果未提示神经、呼吸、血液、心血管、血脂等方面的异常;两组年龄均为40~60岁中年人,患者精神和睡眠情况的相关病史采集自其本人及配偶或常住家中的亲友;体质量指数(body mass index, BMI)≥28 kg/m²者定义为肥胖;既往确诊为高血压病,或试验前与次日清晨肱动脉收缩压≥140 mmHg和(或)舒张压≥90 mmHg者定义为高血压;

[通信作者] 郎军添,电话:(021)81885965, E-mail:wolfjt3610@hotmail.com

[优先出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140102.1434.014.html> (2014-01-02)

按照《中国2型糖尿病防治指南(2010年版)》(中华医学会糖尿病学分会)的诊断标准,将有糖尿病症状(高血糖所导致的多饮、多食、多尿、体质量下降、皮肤瘙痒、视力模糊等急性代谢紊乱表现)加随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L,或随机血糖 ≥ 7.0 mmol/L,或葡萄糖负荷后2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L者诊断为糖尿病;依据《内科学(第8版)》的分类标准将血清总胆固醇 > 5.72 mmol/L和(或)血清甘油三酯 > 1.70 mmol/L,或者血清高密度脂蛋白-胆固醇 < 9.0 mmol/L诊断为高脂血症。

1.2 方法

使用澳大利亚 Compumedics 多导睡眠生理监测系统记录患者夜间心电图、脑电图、眼动图、下颌肌电图、下肢肌电图、血氧饱和度和鼾声等参数指标,所得结果人工校正后进行分析。夜间7 h的睡眠过程中呼吸暂停和低通气反复发在 ≥ 30 次,或呼吸暂停-低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI) $\geq 5/h$ 者可确诊为OSAHS。根据脑电图和眼动图将睡眠分为快动眼睡眠期(REM期)和非快动眼睡眠期(NREM期)。根据下肢肌电图确定腿动指数(leg movement index, LMI)。采集患者清晨空腹静脉血分析其血液成分。

确诊为OSAHS的患者首先于医院内用澳大利亚 Resmed 公司 AutoSpirit 自动调压持续气道正压呼吸机滴定整晚的气道压力,次日用计算机软件分析分析所得的数据,算出最适合该患者的治疗压力,然后按最适治疗压力设定 CPAP 压力水平。患者住院进行 CPAP 治疗,或在掌握 CPAP 治疗方法后自行购买呼吸机在家中进行治疗。每晚使用呼吸机治疗6~8 h,连续治疗90 d。每30天或在必要时与患者电话联系进行指导及随访。治疗后进行复查。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析;计数资料用频数表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 Student's *t* 检验。

2 结果

2.1 基本资料比较

OSAHS组和对照组间基本病例资料的统计学差异为:年龄构成无统计学差异($P > 0.05$);性别构成比例和有无饮酒史亦无统计学差异($P > 0.05$)。但OSAHS组患者BMI显著高于对照组($P < 0.05$);OSAHS组中有吸烟史的患者比例也显著高于对照组($P < 0.05$),见表1。

表1 OSAHS组和对照组患者的基本病例资料比较

组别	<i>n</i>	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	男/女 (例)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	饮酒 [例(%)]	吸烟 [例(%)]
OSAHS组	117	51 \pm 6	92/25	35 \pm 5 ^b	16(14)	22(19) ^a
对照组	30	53 \pm 4	21/9	21 \pm 4	2(7)	4(13)

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与对照组比较

2.2 发病因素比较

研究对象中与OSAHS发病密切相关的可能疾病或因素主要包括:高血压、高脂血症、肥胖、糖尿病以及有习惯性打鼾等。OSAHS组患者中,患有高血压、高脂血症、肥胖、糖尿病以及有习惯性打鼾的患者比例显著高于对照组($P < 0.05$,表2)。

表2 OSAHS组和对照组中OSAHS发病相关因素的比较[例(%)]

组别	<i>n</i>	高血压	肥胖	糖尿病	高脂血症	习惯性打鼾
OSAHS组	117	99(85) ^a	105(90) ^a	82(70) ^a	37(32) ^a	109(93) ^a
对照组	30	9(30)	6(20)	8(27)	7(23)	9(30)

a: $P < 0.01$, 与对照组比较

2.3 疾病相关参数比较

进一步分析研究对象与OSAHS发病密切相关的睡眠后缺氧、运动等生理学参数,可知两组研究对象的睡眠时间比例差异显著,OSAHS组的REM睡眠显著少于对照组($P < 0.05$),睡眠中最低氧饱和度仅为82%,显著低于对照组的94%($P < 0.05$);OSAHS组患者在觉醒和睡眠(包括REM睡眠和NREM睡眠)状态下的氧饱和度(SaO₂)均低于相应状态下的对照组($P < 0.05$);而OSAHS组患者的AHI和LMI显著高于对照组($P < 0.05$,表3)。

2.4 治疗效果分析

采用自动调压持续气道正压呼吸机对OSAHS组患者进行CPAP治疗90 d后,患者的评价治疗效果的各项参数发生了相应的变化。患者的平均收缩压有显著下降($P < 0.05$),舒张压也有所降低,治疗后的REM和NREM两相睡眠的比例并无显著改变($P > 0.05$),但OSAHS患者的AHI和LMI显著下降($P < 0.05$),最低氧饱和度和REM睡眠相氧饱和度均有显著升高($P < 0.05$),其中最低氧饱和度可达92%,而OSAHS患者觉醒时和NREM睡眠相的氧饱和度在治疗后则无显著升高($P > 0.05$)。在CPAP治疗后,OSAHS患者的空腹血糖水平和甘油三酯水平也有显著下降($P < 0.05$,表4)。

表4 OSAHS患者CPAP治疗前后相关疗效参数的比较($\bar{x} \pm s$)

效果参数	治疗前	治疗后
收缩压(mmHg)	151.2 \pm 9.5	142.1 \pm 9.2 ^b
舒张压(mmHg)	95.6 \pm 6.5	91.5 \pm 5.2
REM睡眠比例(%)	15 \pm 2	19 \pm 5 ^a
AHI	30.2 \pm 17.5	2.2 \pm 0.8 ^b
LMI	8.4 \pm 1.9	3.2 \pm 1.5 ^a
最低SaO ₂ (%)	82 \pm 3	92 \pm 4 ^a
觉醒SaO ₂ (%)	95 \pm 1	96 \pm 2
REM睡眠SaO ₂ (%)	92 \pm 3	96 \pm 1 ^b
NREM睡眠SaO ₂ (%)	96 \pm 1	96 \pm 2
空腹血糖(mmol/L)	9.6 \pm 1.4	6.2 \pm 1.3 ^b
甘油三酯(mmol/L)	4.1 \pm 0.5	2.2 \pm 0.7 ^b

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与治疗前比较

表3 OSAHS组和对照组中OSAHS疾病相关参数的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	睡眠比例(%)		AHI	LMI	最低SaO ₂ (%)	觉醒SaO ₂ (%)	睡眠SaO ₂ (%)	
		REM	NREM					REM	NREM
OSAHS组	117	15 \pm 2 ^a	85 \pm 2 ^a	30.2 \pm 17.5 ^b	8.4 \pm 1.9 ^a	82 \pm 3 ^b	95 \pm 1 ^b	92 \pm 3 ^b	96 \pm 1 ^b
对照组	30	21 \pm 3	79 \pm 3	2.0 \pm 0.5	2.1 \pm 0.8	94 \pm 5	97 \pm 2	93 \pm 1	97 \pm 2

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与对照组比较

3 讨论

OSAHS是在睡眠时因各种原因导致的上呼吸道反复阻塞和(或)中枢性呼吸抑制,引起呼吸暂停和通气不足,造成频发的血 SaO_2 下降、高碳酸血症,常伴有打鼾、睡眠结构紊乱、白天困倦等症状的临床综合征^[4]。既往研究认为 OSAHS 与多种慢性疾病,包括高血压、肥胖、高脂血症、糖尿病、内分泌紊乱等的发生密切相关。本研究在设计时考虑到吸烟史等个人嗜好以及 BMI 增高、高血压、高脂血症、糖尿病、习惯性打鼾、代谢综合征等许多疾病对 OSAHS 的发病具有重要影响,但目前尚没有针对以上多种发病因素进行系统、综合性分析的文章,故将本科室的相关资料进行了分析,对这些患者的治疗方式及效果进行了分析,因此 OSAHS 越来越成为耳鼻咽喉科学与心血管病学、代谢病学和内分泌学相互交叉的研究热点^[5]。在全世界范围内,中年人都是社会价值贡献者和财富创造者的主要力量,但该人群 OSAHS 的发病率最高,且呈上升趋势。因此,对于中年 OSAHS 患者的研究和防治尤为重要^[3]。

另外,OSAHS 发生有明显的性别差异,男性普遍高于女性,因此本研究所纳入的研究对象均为 40~60 岁,且 OSAHS 组和对照组平均年龄和性别构成比无显著差异,为分析其他相关因素提供了同质化的研究对象。OSAHS 组患者的 BMI 显著高于对照组,且后续分析表明 OSAHS 组患者中肥胖患者的比例也显著高于对照组,表明 BMI 升高是 OSAHS 发病的重要相关因素。OSAHS 组有吸烟史者比例较对照组高,提示吸烟史可能是 OSAHS 的一个高危因素。这与既往的报道相一致,但其引发 OSAHS 的充分和必要性尚需要进一步研究。有研究认为饮酒与 OSAHS 发病具有相关性,但本研究中,两组的饮酒史未发现显著差异,可能是饮酒量和频率等混杂偏倚造成。

本研究资料表明,高血压、肥胖、糖尿病和习惯性打鼾的发生比例在 OSAHS 组患者中显著高于对照组,且发生率均高于 70% (表 2)。这提示 OSAHS 的发生与高血压、肥胖、糖尿病和习惯性打鼾存在非常重要的相关性。有研究认为高血压是 OSAHS 的独立危险因素,患有 OSAHS 的高血压患者存在严重的阻塞性通气障碍,而且有研究证明后者又与肥胖、糖尿病有关^[6],所以肥胖、糖尿病和睡眠呼吸阻塞的程度均是 OSAHS 患者中高血压的潜在危险因素^[7]。本研究结果也支持这一观点,并发现 OSAHS 组中高脂血症发生率高于对照组,提示高脂血症可能也是 OSAHS 的相关发病因

素之一。

对研究对象睡眠中呼吸和缺氧参数的分析表明: OSAHS 患者的 REM 睡眠时间显著缩短(表 3),睡眠质量受到严重影响,这是其睡眠紊乱和日间困乏的重要原因;而且 OSAHS 患者 AHI 显著升高,说明其存在严重低通气,这将直接导致患者发生低氧血症、高碳酸血症;同时,在行为上患者入睡后的下肢动作也显著增多,这些都是严重的睡眠呼吸障碍所致^[8]。同时 OSAHS 患者觉醒、REM 相睡眠和 NREM 相睡眠的平均 SaO_2 均显著降低,最低 SaO_2 可达 82%,严重影响患者全身各系统的氧供,甚至具有生命危险。因此,今后 OSAHS 的防治研究应以提高血氧供应为首要目标,从而有效减少患者的病死率。

既往研究表明,绝大多数的 OSAHS 患者可从 CPAP 治疗中获益,且 CPAP 被认为是治疗中重度 OSAHS 的重要手段^[9]。本研究中,OSAHS 患者经 CPAP 治疗后,缺氧及运动等相关的生理学参数如 AHI 和 LMI 等有一定的改善,最低 SaO_2 提高约 10%,REM 相睡眠 SaO_2 提高约 4% (表 4),睡眠状态下的缺氧状况得到显著缓解。但是 CPAP 主要是通过提高 REM 睡眠的 SaO_2 影响体内氧含量从而改善患者睡眠质量和生活质量,而不依赖于提高觉醒和 NREM 睡眠的 SaO_2 或者调整 REM 和 NREM 相睡眠的比例来实现。

OSAHS 患者在睡眠过程中反复因缺氧而觉醒,长期处于睡眠剥夺状态,交感神经兴奋,血中儿茶酚胺等因子分泌增加;同时肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活,进而导致内皮功能紊乱,导致患者多数合并有高血压^[10]。经 CPAP 治疗后,患者血氧浓度提高,睡眠质量提高,上述诱发高血压的因素得到有效缓解,故血压逐渐下降。同时,既往研究认为,睡眠时的平均血氧饱和度和 AHI 等参数与胰岛素抵抗的程度及血糖的升高水平直接相关^[11],CPAP 可能通过直接提高 OSAHS 患者的血氧水平,抑制了体内的胰岛素抵抗^[12],因此患者的空腹血糖显著下降。另外,OSAHS 患者体内脂质氧化必然因受到缺氧的影响而产生血脂代谢紊乱,因此 OSAHS 患者合并高脂血症也是较为常见的^[13]。本研究提示 CPAP 治疗可显著降低患者的甘油三酯水平,为 OSAHS 合并代谢综合征患者的治疗提供了新的基础。

参考文献:

- [1] Powers D B, Allan P F, Hayes C J, *et al.* A review of the surgical treatment options for the obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome patient[J]. *Mil Med*, 2010, 175(9): 676-685.

- [2] Young T, Palta M, Dempsey J, *et al.* The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults[J]. *N Engl J Med*, 1993, 328(17): 1230-1235.
- [3] Hasan A, Uzma N, Swamy T L, *et al.* Correlation of clinical profiles with obstructive sleep apnea and metabolic syndrome [J]. *Sleep Breath*, 2012, 16(1): 111-116.
- [4] Pavlova M, Sheikh L S. Sleep in women[J]. *Semin Neurol*, 2011, 31(4): 397-403.
- [5] Yaggi H K, Strohl K P. Adult obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: definitions, risk factors, and pathogenesis [J]. *Clin Chest Med*, 2010, 31(2): 179-186.
- [6] Lin Q C, Zhang X B, Chen G P, *et al.* Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome in nonobese adults[J]. *Sleep Breath*, 2012, 16(2): 571-578.
- [7] Tanner J M, Chang T I, Harada N D, *et al.* Prevalence of comorbid obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: syndrome Z and maxillofacial surgery implications [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2012, 70(1): 179-187.
- [8] Mirza M, Shen W K, Sofi A, *et al.* Frequent periodic leg movement during sleep is associated with left ventricular hypertrophy and adverse cardiovascular outcomes [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013, 26(7): 783-790.
- [9] Collen J, Lettieri C, Kelly W, *et al.* Clinical and polysomnographic predictors of short-term continuous positive airway pressure compliance [J]. *Chest*, 2009, 135(3): 704-709.
- [10] Pedrosa R P, Drager L F, Gonzaga C C, *et al.* Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension [J]. *Hypertension*, 2011, 58(5): 811-817.
- [11] Goodson B L, Wung S F, Archbold K H. Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and metabolic syndrome: a synergistic cardiovascular risk factor [J]. *J Am Acad Nurse Pract*, 2012, 24(12): 695-703.
- [12] Cuhadaroglu C, Utkusavas A, Ozturk L, *et al.* Effects of nasal CPAP treatment on insulin resistance, lipid profile, and plasma leptin in sleep apnea [J]. *Lung*, 2009, 187(2): 75-81.
- [13] Assoumou H G, Gaspoz J M, Sforza E, *et al.* Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome in an elderly healthy population: the SYNAPSE cohort [J]. *Sleep Breath*, 2012, 16(3): 895-902.

(收稿:2013-10-24;修回:2013-12-24)

(编辑 栾嘉)

文章编号:1000-5404(2014)05-0513-03

短篇论著

健择对裸鼠未分化甲状腺癌的治疗作用

陈磊¹,张青云¹,杨植¹,高建国¹,郭风玲¹,刘彦春¹,陈序吾² (067000 河北承德,承德医学院附属医院外二科¹; 150001 哈尔滨,哈尔滨医科大学附属第一医院普外科²)

[摘要] 目的 通过建立甲状腺未分化癌裸鼠体内实验模型,检验健择对裸鼠甲状腺未分化癌的治疗作用。方法 选取3~4周龄雌性无胸腺清洁级裸鼠84只,体质量13~17g,单细胞悬液裸鼠皮下注射的方法建立滤泡状癌(WRO)、乳头状癌(NPA)、未分化癌(ARO)3种甲状腺癌异体移植模型。待肿瘤体积达到50mm³后分为4组给予治疗:①健择组;②放疗组;③健择+放疗组;④盐水对照组。比较各组治疗前和治疗后肿瘤体积变化,观察健择组和健择+放疗组裸鼠组织器官的副损伤程度。结果 成功建立甲状腺癌异体移植模型。健择组3种甲状腺癌裸鼠治疗前后肿瘤体积差异显著[(85.40±20.01)vs(52.08±14.24)mm³,(84.78±22.07)vs(51.96±14.35)mm³,(121.22±40.34)vs(85.13±21.35)mm³,*P*<0.01];放疗组3种甲状腺癌裸鼠治疗前后肿瘤体积无显著差异(*P*>0.05);健择+放疗组3种甲状腺癌裸鼠治疗前后肿瘤体积差异显著[(92.22±25.98)vs(49.14±13.90)mm³,(110.16±39.57)vs(58.93±15.21)mm³,(124.72±37.37)vs(55.08±13.27)mm³,*P*<0.01];健择组与健择+放疗组治疗前后肿瘤体积在未分化癌组有统计学意义(*F*=10.96,*P*<0.01)。健择+放疗组裸鼠食管、肺脏出现纤维化,健择组未见纤维化出现。结论 单细胞悬液裸鼠皮下接种法可建立稳定的甲状腺癌动物模型;健择对裸鼠甲状腺未分化癌有治疗作用,辅以放射治疗可提高疗效但易导致脏器纤维化副损伤。

[关键词] 健择;甲状腺未分化癌;放射治疗;化疗;裸鼠

[中图分类号] R736.1;R979.1

[文献标志码] A

甲状腺未分化癌是人类最具侵袭性的实体肿瘤之一,无论治疗与否平均生存时间为4~10个月^[1-2]。由于甲状腺未分化癌生长快,发生局部和远隔转移早;同时此类癌细胞不浓聚碘,对化疗和放疗不敏感,因此

常用的根治性手术结合放射治疗及化疗很难控制病情进展^[3-4]。常用的化疗药物包括阿霉素和联合化疗方案^[5],然而至今仍未见治愈的相关报道。健择通用名称盐酸吉西他滨(gemcitabine),化学名称2'-脱氧-2',2'-二氟脱氧胞苷(β -异构体)^[6]。健择是由美国FDA(Food and Drug Administration)推荐的氟化脱氧胞苷类似物。健择抗未分化甲状腺癌的体外实验已经证明其对甲状腺未分化癌的生长有抑制作用^[7]。此外,

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(30672039)

[通信作者] 杨植, E-mail: chenleichris@sohu.com

[优先出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20131220.1115.020.html> (2013-12-20)