

• 论著 •

老年 Stanford A 型主动脉夹层患者的临床特点及院内不良事件分析

周璨¹ 缪黄泰¹ 任红梅² 聂绍平¹

¹首都医科大学附属北京安贞医院急诊危重症中心，北京 100029；²宁夏回族自治区人民医院心内科，宁夏回族自治区银川 750021

通信作者：聂绍平，Email：spnie@126.com

【摘要】目的 观察老年 Stanford A 型主动脉夹层患者的临床特点及院内不良事件的发生情况。

方法 采用回顾性研究方法，选取 2013 年 1 月至 2015 年 12 月在首都医科大学附属北京安贞医院确诊为 Stanford A 型主动脉夹层的患者 588 例，按患者年龄分为老年组（年龄≥60岁，79 例）和非老年组（<60岁，509 例）。比较两组患者的一般临床资料、住院相关检查结果、治疗用药、手术干预及院内不良事件的差异。

结果 与非老年组比较，老年组患者男性比例、年龄、身高、体质质量指数（BMI）、嗜酒史比例、血红蛋白（Hb）、院内急性肝衰竭发生率均明显降低 [男性比例：60.8% (48/79) 比 80.6% (410/509), 年龄(岁)： 64.81 ± 4.66 比 45.05 ± 8.63 , 身高(cm)： 169.41 ± 8.09 比 173.39 ± 7.59 , BMI(kg/m²)： 24.24 ± 2.93 比 25.50 ± 3.82 , 嗜酒史比例： $12.7\% (10/79)$ 比 $22.4\% (114/509)$, Hb(g/L)： 122.62 ± 21.14 比 128.42 ± 23.44 , 院内急性肝衰竭发生率： $0 (0/79)$ 比 $5.3\% (21/509)$, 均 $P < 0.05$], 糖尿病史比例、脑血管病史比例、院内全因病死率均明显升高 [糖尿病史比例： $24.1\% (62/79)$ 比 $8.8\% (45/509)$, 脑血管病史比例： $6.3\% (5/79)$ 比 $2.2\% (11/509)$, 院内全因病死率： $16.5\% (13/79)$ 比 $7.1\% (36/509)$, 均 $P < 0.05$], 左心室舒张期末内径 (LVEDD) 明显缩小 (mm： 48.38 ± 6.11 比 50.77 ± 7.56 , $P < 0.05$)。结论 老年 Stanford A 型主动脉夹层患者合并症多、院内病死率高，应重点防范院内不良事件发生。

【关键词】 Stanford A 型；主动脉夹层；年龄；不良事件

基金项目：北京市医院管理局重点医学发展计划 (ZYLX201710); 国家自然科学基金地区科学基金 (81760070); 首都医科大学心血管疾病精准医学北京实验室 (PXM2017_014226_000037)

DOI : 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.01.011

Analysis of clinical characteristics and inpatient adverse events of elderly patients with Stanford A type of aortic dissection Zhou Can¹, Miao Huangtai¹, Ren Hongmei², Nie Shaoping¹

¹Department of Emergency and Critical Care Center, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China; ²Department of Cardiology, NingXia People's Hospital, Yinchuan 750021, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Corresponding author: Nie Shaoping, Email: spnie@126.com

【Abstract】Objective To illustrate the clinical characteristics of elderly patients with Stanford type A aortic dissection and to discuss the incidence of such inpatients' adverse events. **Methods** A retrospective study was conducted, 588 patients with definite diagnosis of Stanford type A aortic dissection admitted to Beijing Anzhen Hospital of Capital Medical University from January 2013 to December 2015 were enrolled, and they were divided into an elderly group (≥ 60 years, 79 cases) and a non-elderly group (< 60 years, 509 cases). The differences of general clinical data, results of hospitalization-related examinations, medication for treatment, surgical intervention and inpatient adverse events between the two groups were compared. **Results** Compared with non-elderly group, the proportion of male, age, stature, body mass index (BMI), proportion of alcohol history, hemoglobin (Hb), incidence of acute liver failure in hospital in elderly group were decreased significantly [proportion of male: 60.8% (48/79) vs. 80.6% (410/504), age (years): 64.81 ± 4.66 vs. 45.05 ± 8.63 , stature (cm): 169.41 ± 8.09 vs. 173.39 ± 7.59 , BMI (kg/m²): 24.24 ± 2.93 vs. 25.50 ± 3.82 , proportion of alcohol history: $12.7\% (10/79)$ vs. $22.4\% (114/509)$, Hb (g/L): 122.62 ± 21.14 vs. 128.42 ± 23.44 , incidence of acute liver failure: $0 (0/79)$ vs. $5.3\% (21/509)$, all $P < 0.05$], the proportion of diabetes history, proportion of cerebrovascular diseases, all-cause mortality in this hospital in elderly group were increased significantly [proportion of diabetes history: $24.1\% (62/79)$ vs. $8.8\% (45/509)$, proportion of cerebrovascular diseases: $6.3\% (5/79)$ vs. $2.2\% (11/509)$, all-cause mortality: $16.5\% (13/79)$ vs. $7.1\% (36/509)$, all $P < 0.05$], and the left ventricular end diastolic internal diameter (LVEDD) in elderly group decreased significantly (mm: 48.38 ± 6.11 vs. 50.77 ± 7.56 , $P < 0.05$). **Conclusion** The elderly patients with Stanford type A aortic dissection suffer from more complications and higher mortality, therefore, the risk consciousness should be strengthened for the senile patients and more attention should be paid on the prevention of the elderly inpatients' adverse events.

【Key words】 Stanford type A; Aortic dissection; Age; Adverse event

Fund program: Beijing Municipal Administration of Hospital Clinical Medicine Development of Special Funding Support (ZYLX201710); National Natural Science Foundation of China Regional Science Foundation Project (81760070); Beijing Lab for Cardiovascular Precision Medicine, Beijing, China (PXM2017_014226_000037)

DOI : 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.01.011

Stanford A型主动脉夹层是急性主动脉夹层的一个常见类型,具有起病急,进展迅速,病死率高等特点。既往的临床研究表明,年龄与主动脉夹层患者死亡紧密相关,随着年龄的增长,主动脉夹层患者接受手术治疗后的近期和远期病死率也相应升高^[1]。本研究比较老年与非老年Stanford A型主动脉夹层患者危险因素、临床特点及住院不良事件之间的差异,为主动脉夹层患者的诊断、病情评估以及治疗方案选择提供临床参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择:选择2013年1月至2015年12月首都医科大学附属北京安贞医院收治的确诊为Stanford A型主动脉夹层的患者。

1.1.1 纳入标准:①明确诊断的Stanford A型(破口位于升主动脉)主动脉夹层的患者;②Stanford A型主动脉夹层的诊断依据尸体解剖、主动脉造影、主动脉CT血管造影(CTA)或主动脉磁共振成像(MRI)等措施。

1.1.2 排除标准:①肿瘤或系统性疾病(如红斑狼疮、肾病综合征等);②风湿性心脏病;③严重感染;④急性创伤或近期接受外科手术;⑤妊娠期女性。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经本院医学伦理委员会批准,所有资料的收集仅用于临床研究,不涉及其他个人隐私资料。

1.2 研究分组:按照所处年龄段不同分为老年组(年龄≥60岁,79例)和非老年组(<60岁,509例)。

1.3 指标收集:记录Stanford A型主动脉夹层患者的各项临床信息,①一般情况:包括性别、年龄、身高、体质量、体质量指数(BMI)、吸烟史、嗜酒史和既往史等;②入院检查:包括红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、丙氨酸转氨酶(ALT)、血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、空腹血糖(Glu)、血脂等患者入院后首次

检测的血液学指标和左室舒张期末内径(LVEDD)、左室射血分数(LVEF)等,以及心脏超声、主动脉CTA等;③住院用药:主要包括利尿剂、硝酸酯类、硝普钠、β受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂(ACEI/ARB)及手术干预率;④住院期间不良事件:主要包括急性心力衰竭(心衰)、急性肝肾功能损伤、夹层破裂大出血、心脏压塞及重要器官灌注不足导致的功能衰竭等。

1.4 统计学处理:使用SPSS 22.0统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用独立样本t检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者入院时一般情况比较(表1):与非老年组比较,老年组患者男性比例、身高、体质量、BMI、既往嗜酒史比例均降低,年龄、既往糖尿病史比例均升高(均 $P < 0.05$),而两组吸烟和高血压、高脂血症、脑血管疾病、冠心病史及马凡综合征等既往史比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 两组血液学指标比较(表2):与非老年组比较,老年组患者Hb水平明显降低,LVEDD明显缩小(均 $P < 0.05$),而两组RBC、WBC、PLT、ALT、SCr、BUN、Glu、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、LVEF及假腔内血栓形成、胸腔积液形成、心包积液形成比例等比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 两组住院用药及手术情况比较(表3):两组患者利尿剂、硝普钠、硝酸酯类、β受体阻滞剂、ACEI/ARB类、钙离子拮抗剂等药物的使用率比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),老年组手术干预

表1 不同年龄段两组Stanford A型主动脉夹层患者基线资料比较

组别	例数(例)	男性[%(例)]	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	身高(cm, $\bar{x} \pm s$)	体质量(kg, $\bar{x} \pm s$)	BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	
老年组	79	60.8(48)	64.81±4.66	169.41±8.09	69.82±11.42	24.24±2.93	
非老年组	509	80.6(410)	45.05±8.63	173.39±7.59	76.80±12.84	25.50±3.82	
χ^2/t 值		15.554	-30.417	4.297	4.556	3.401	
P值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	
组别	例数(例)	吸烟[%(例)]	嗜酒[%(例)]	既往史[%(例)]			
老年组	79	44.3(35)	12.7(10)	糖尿病	高血压	高脂血症	脑血管疾病
非老年组	509	50.7(258)	22.4(114)	8.8(45)	72.1(367)	8.8(45)	2.2(11)
χ^2 值		1.115	3.897	16.310	1.410	0.534	4.453
P值		0.291	0.048	0.000	0.235	0.465	0.042
				冠心病	马凡综合征		1.200
				1.3(1)	0(0)		2.8(14)

表2 不同年龄段两组Stanford A型主动脉夹层患者血液学及影像学指标比较

组别	例数 (例)	RBC($\times 10^{12}/L$, $\bar{x} \pm s$)	Hb(g/L, $\bar{x} \pm s$)	WBC($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	PLT ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	ALT [U/L, $M(Q_L, Q_U)$] $\bar{x} \pm s$	SCr(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	BUN(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	Glu(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	
老年组	79	4.04±0.78	122.62±21.14	11.56±5.03	153.29±62.56	19.0(14.0, 40.0)	109.83±86.03	8.13±3.31	7.95±3.01	
非老年组	509	4.12±0.79	128.42±23.44	12.30±4.51	161.12±60.94	23.0(16.0, 43.0)	98.20±45.33	8.36±4.61	7.53±2.66	
<i>t/Z</i> 值		0.966	2.075	1.336	1.059	-1.731	1.175	0.426	-1.282	
<i>P</i> 值		0.334	0.038	0.182	0.290	0.083	0.240	0.670	0.200	
组别	例数 (例)	TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LVEDD (mm, $\bar{x} \pm s$)	LVEF ($\bar{x} \pm s$)	假腔内血栓 形成[例(%)]	胸腔积液 [例(%)]	心包积液 [例(%)]
老年组	79	1.77±1.31	4.19±1.07	1.12±0.29	2.60±0.76	48.38±6.11	0.61±0.08	33(41.8)	38(48.7)	32(40.5)
非老年组	509	1.84±1.30	4.15±1.09	1.08±0.36	2.60±0.76	50.77±7.56	0.61±0.08	211(41.5)	214(42.1)	177(34.8)
<i>t</i> 值		0.507	-0.298	-0.783	0.410	2.681	-0.120	0.003	1.199	0.981
<i>P</i> 值		0.613	0.766	0.434	0.682	0.008	0.905	0.957	0.274	0.322

表3 不同年龄段两组Stanford A型主动脉夹层患者住院用药率及手术干预率比较

组别	例数 (例)	利尿剂 [% (例)]	硝普钠 [% (例)]	硝酸酯类 [% (例)]	β受体阻滞剂 [% (例)]	ACEI/ARB [% (例)]	钙离子拮抗剂 [% (例)]	手术干预率 [% (例)]
老年组	79	65.8(52)	30.4(24)	36.7(29)	59.5(47)	40.5(32)	63.3(50)	76.6(59)
非老年组	509	63.3(322)	36.7(186)	41.1(209)	669.2(352)	47.7(243)	60.9(310)	84.8(429)
<i>χ</i> ² 值		0.194	1.182	0.538	0.040	1.438	0.164	3.262
<i>P</i> 值		0.660	0.277	0.463	0.841	0.231	0.685	0.071

表4 不同年龄段两组Stanford A型主动脉夹层患者院内不良事件及全因病死率比较

组别	例数 (例)	急性心力衰竭 [% (例)]	急性肝衰竭 [% (例)]	急性肾衰竭 [% (例)]	急性肺损伤 [% (例)]	全因病死率 [% (例)]
老年组	79	3.8(3)	0(0)	6.3(5)	5.1(4)	16.5(13)
非老年组	509	3.1(16)	5.3(27)	9.0(46)	6.3(32)	7.1(36)
<i>χ</i> ² 值		0.094	4.392	0.633	0.178	12.252
<i>P</i> 值		0.760	0.036	0.426	0.673	0.005

率较非老年组降低,但两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 两组患者不良事件发生率及全因病死率比较 (表4):与非老年组比较,老年组患者院内急性肝衰竭发生率明显降低,而院内全因病死率明显升高(均 $P<0.05$);两组院内急性心衰、急性肾衰竭和急性肺损伤等不良事件发生率比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

3 讨论

近年来,主动脉夹层越来越多地出现在急诊危重症患者中,它的发生与多种疾病有关,是急诊患者猝死的原因之一。既往影像学检查的滞后以及多数患者在短时间内死亡,使得主动脉夹层存在一定程度的漏诊。近年来,随着急诊影像学的发展,更多的主动脉夹层患者在第一时间得到确诊,在一定程度上提高了有效治疗率,同时降低了病死率。主动脉夹层发病急,进展快,2周内是死亡高峰期,而以夹层破裂为常见,Stanford A型主动脉夹层累及升主动脉和弓部主动脉。一项根据中国健康保险的研究数据显示,急性主动脉夹层的年发病率约为2.8/10万,

平均发病年龄为(58.9±13.4)岁,明显高于本研究纳入患者的平均年龄^[2]。

本研究入选588例Stanford A型主动脉夹层患者,对患者的基线资料分析发现,老年组患者男性比例少,身高、体质量、BMI和嗜酒史比例低,既往糖尿病史比例高,差异均有统计学意义。既往研究显示,体质量明显增加是Stanford A型主动脉夹层患者急性肾损伤的危险因素^[3]。主动脉夹层常见病因有高血压、动脉粥样硬化、马凡综合征等,以主动脉中层囊样退行性变,动脉内膜撕裂形成破口,假腔形成,壁变薄易破裂为主要病理变化。因此主动脉夹层容易发生各种相关并发症,给诊疗带来一定的困难。

本研究显示,老年组Hb较非老年组明显降低,LVEDD较非老年组明显缩小,差异均有统计学意义。阜外心血管病医院连续入选的570例A型主动脉夹层患者的分析显示,白细胞水平是A型主动脉夹层患者30 d全因死亡的独立危险因素,但与远期预后的关系不明显^[4]。北京安贞医院入选310例接受急诊手术的Stanford A型主动脉夹层患者,结

结果显示, WBC 是急诊 Stanford A 型主动脉夹层手术住院患者院内死亡的独立危险因素^[5]。而该类患者的远期预后受多种综合因素的影响, 存在一定的不确定性^[6]。因此, 入院患者在第一时间完善相关实验室检查是十分必要的。除常规的检查护理措施以外, 密切监测患者血压, 控制血压在合理范围内, 也会对 Stanford A 型主动脉夹层产生重要影响^[7]。本研究显示, 两组住院用药及手术干预率比较差异均无统计学意义。手术是改善 Stanford A 型主动脉夹层患者预后的重要因素^[8-9]。本研究显示, 老年组院内急性肝衰竭发生率较非老年组明显降低, 院内全因病死率较非老年组明显升高, 老年组和非老年组院内全因病死及总病死率均低于中国健康保险研究报告的数据^[2]。德国的 1 项注册研究入选了 2 137 例接受外科手术的 Stanford A 型主动脉夹层患者, 结果显示, 30 d 全因病死率为 16.9%, 且随着年龄增加, 病死率呈升高趋势^[10]。意大利 1 项针对 75 岁以上高龄患者预后的研究显示, Stanford A 型主动脉夹层患者的院内病死率高达 30%。由于 Stanford A 型主动脉夹层患者的主动脉粥样硬化、高血压发病率较高, 基础疾病多, 基础条件差, 手术风险大、难度高, 并发症多, 不良事件发生率总体较高。老年人对疼痛反应不明显, 高血压控制不理想, 而短暂的、不成比例血压的升高, 可增加主动脉扩张、剥离和或破裂的风险。临床症状表现不明显, 合并肾功能不全疾病概率大, 行主动脉造影成像风险高, 对于诊断有一定影响, 致使治疗存在一定程度的延误。而急诊外科手术是目前治疗 Stanford A 型主动脉夹层的有效手段, 手术风险大, 费用高, 致使老年患者院内不良事件发生率高。此外, 血流动力学的不稳定也是高龄患者出现不良预后的独立危险因素^[11]。德国 1 项纳入了 534 例 Stanford A 型主动脉夹层患者的研究显示, 高龄是患者早期死亡的独立危险因素, 同时, 年龄可以用来评估术前风险^[12]。德国的另外 1 项研究也证实高龄患者的短期和长期预后更差^[13]。而日本的 1 项纳入 355 例 Stanford A 型主动脉夹层患者的研究以 45 岁为界将患者分为年轻组和中老年组, 结果显示年龄不是影响 Stanford A 型主动脉夹层患者预后的独立危险因素^[14], 其原因考虑主要与患者年龄的划分界限有关。

本研究存在的局限性主要包括以下几个方面。首先, 本研究以北京安贞医院为纳入研究对象的医疗机构, 主动脉夹层的诊疗技术先进, 转院患者较多, 因此在住院情况统计时, 遗漏了一部分患者首诊

医院的信息。其次, 作为单中心回顾性研究, 存在一定的纳入偏倚。这些局限争取在后续研究中进一步完善解决。

综上所述, 老年组 Stanford A 型主动脉夹层患者存在更多的合并症, 院内病死率高, 预后更差, 对于这类患者, 应该强化风险意识, 采取针对性措施, 改善预后。

参考文献

- [1] Jiang L, Chen S, Jian Z, et al. Risk factors for permanent neurological dysfunction and early mortality in patients with type A aortic dissection requiring total arch replacement [J]. Heart Surg Forum, 2018, 21 (3): E221–E228. DOI: 10.1532/hsf.v1983.
- [2] Xia L, Li JH, Zhao K, et al. Incidence and in-hospital mortality of acute aortic dissection in China: analysis of China Health Insurance Research (CHIRA) data 2011 [J]. J Geriatr Cardiol, 2015, 12 (5): 502–506. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.05.021.
- [3] Zhao H, Pan X, Gong Z, et al. Risk factors for acute kidney injury in overweight patients with acute type A aortic dissection: a retrospective study [J]. J Thorac Dis, 2015, 7 (8): 1385–1390. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.07.19.
- [4] Fan X, Huang B, Lu H, et al. Impact of admission white blood cell count on short- and long-term mortality in patients with type A acute aortic dissection: an observational study [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94 (42): e1761. DOI: 10.1097/MD.0000000000001761.
- [5] 贺晓楠, 赵冠棋, 张彦龙, 等. 急性 Stanford A 型主动脉夹层急诊手术患者预后相关生物标记物的分析研究 [J/CD]. 中华重症医学杂志(电子版), 2018, 11 (2): 73–77. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2018.02.001.
He XN, Zhao GQ, Zhang YL, et al. Correlation between biomarkers and in-hospital mortality in patients with acute Stanford type A aortic dissection [J/CD]. Chin J Crit Care Med (Electron Ed), 2018, 11 (2): 73–77. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2018.02.001.
- [6] Chaddha A, Eagle KA, Braverman AC, et al. Exercise and physical activity for the post-aortic dissection patient: the clinician's conundrum [J]. Clin Cardiol, 2015, 38 (11): 647–651. DOI: 10.1002/clc.22481.
- [7] Zhang L, Tian W, Feng R, et al. Prognostic impact of blood pressure variability on aortic dissection patients after endovascular therapy [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94 (38): e1591. DOI: 10.1097/MD.0000000000001591.
- [8] Yang Z, Yang S, Wang F, et al. Type A aortic dissection occurring after previous cardiac surgery [J]. J Card Surg, 2015, 30 (11): 830–835. DOI: 10.1111/jocs.12650.
- [9] Afifi RO, Sandhu HK, Leake SS, et al. Determinants of operative mortality in patients with ruptured acute type A aortic dissection [J]. Ann Thorac Surg, 2016, 101 (1): 64–71. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.07.007.
- [10] Conzelmann LO, Weigang E, Mehlhorn U, et al. Mortality in patients with acute aortic dissection type A: analysis of pre- and intraoperative risk factors from the German Registry for Acute Aortic Dissection Type A (GERAADA) [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2016, 49 (2): e44–52. DOI: 10.1093/ejcts/ezv356.
- [11] Zindovic I, Sjögren J, Bjursten H, et al. Impact of hemodynamic instability and organ malperfusion in elderly surgical patients treated for acute type A aortic dissection [J]. J Card Surg, 2015, 30 (11): 822–829. DOI: 10.1111/jocs.12633.
- [12] Leontyev S, Légaré JF, Borger MA, et al. Creation of a scorecard to predict in-hospital death in patients undergoing operations for acute type A aortic dissection [J]. Ann Thorac Surg, 2016, 101 (5): 1700–1706. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.10.038.
- [13] Merkle J, Sabashnikov A, Weber C, et al. Impact of age on early outcomes and long-term survival of patients undergoing aortic repair with Stanford A dissection [J]. Perfusion, 2018, 33 (8): 687–695. DOI: 10.1177/0267659118786332.
- [14] Kimura N, Tanaka M, Kawahito K, et al. Early- and long-term outcomes after surgery for acute type A aortic dissection in patients aged 45 years and younger [J]. Circ J, 2011, 75 (9): 2135–2143.

(收稿日期: 2018-12-05)