

两种微创手术治疗胆囊结石合并胆总管结石的疗效比较

张其伟 丁雄

重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 400010

通信作者:丁雄,Email: dxiong@yeah.net

【摘要】 目的 比较腹腔镜胆囊切除术(LC)联合内镜下十二指肠乳头括约肌小切开加球囊扩张术(ESBD)与 LC + 胆总管探查术(LCBDE)治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床疗效。方法 采用回顾性研究的方法,收集重庆医科大学附属第二医院 2015 年 10 月—2017 年 10 月收治的 102 例胆囊结石合并胆总管结石患者的临床资料,其中,48 例患者采用 LC + ESBD 治疗(LC + ESBD 组),54 例采用 LC + LCBDE 治疗(LC + LCBDE 组)。比较两组患者的手术时间、术中出血量、术后腹腔引流时间、抗生素使用率、结石残余率等。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($Mean \pm SD$)表示,组间比较采用 t 检验。非正态分布的计量资料,用 $M(P25, P75)$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数或等级数据组间比较采用 χ^2 检验。结果 LC + ESBD 组患者手术时间、术中出血量、术后腹腔引流时间、抗生素使用率分别为(108.0 ± 23.4) min、(18.0 ± 7.1) ml、(1.83 ± 1.57) d、47.9% (23/48),LC + LCBDE 组患者分别为(169.6 ± 37.8) min、(86.4 ± 37.0) ml、(4.80 ± 2.02) d、87.0% (47/54),两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。LC + ESBD 组结石残余率为 0,LC + LCBDE 组为 5.6% (3/54),两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 LC + ESBD 及 LC + LCBDE 均为治疗胆囊结石合并胆总管结石安全、有效的方法,但 LC + ESBD 组患者全身麻醉时间短,手术的创伤更小,恢复时间更短,更加适合于合并有心肺等基础疾病、手术耐受性差的患者。

【关键词】 胆囊切除术,腹腔镜; 外科手术,微创性; 胆囊结石病; 胆总管结石; 胆总管探查术
DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2019.02.006

Efficacy comparison of two minimally invasive operations on cholecystolithiasis combined with choledocholithiasis

Zhang Qiwei, Ding Xiong

Department of Hepatobiliary Surgery, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Corresponding author: Ding Xiong, Email: dxiong@yeah.net

【Abstract】 Objective To compare the clinical efficacy of laparoscopic cholecystectomy(LC) + endoscopic sphincterotomy combined with balloon dilation(ESBD) with laparoscopic cholecystectomy(LC) + common bile duct exploration(LCBDE) on cholecystolithiasis combined with choledocholithiasis. **Methods** The clinical data of 102 patients with gallbladder stones with common bile duct stones from October 2015 to October 2017 were reviewed from the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. Forty eight patients received LC + ESBD and 54 patients subjected to LC + LCBDE. The operation time, intraoperative blood loss, abdominal drainage time, antibiotic utilization rate, stone residue rate were compared between the two groups. Measurement data with normal distribution were represented as ($Mean \pm SD$), and t test was used to compare between groups. Measurement data with skewed distribution were represented as $M(P25, P75)$, Mann-whitney U test was used to compare between groups. Categorical variables were described as counts and percentages and were compared using chi-square test. **Results** The operation time, intraoperative blood loss, postoperative abdominal drainage time, and antibiotic utilization rate in the LC + ESBD group were (108.0 ± 23.4) min, (18.0 ± 7.1) ml, (1.83 ± 1.57) d, and 47.9% (23/48). The LC + LCBDE groups were (169.6 ± 37.8) min, (86.4 ± 37.0) ml, (4.80 ± 2.02) d, and 87.0% (47/54), respectively, there were statistically significant differences between the two groups($P < 0.05$). The stone residual rate of the LC + ESBD group was 0, and the LC + LCBDE group was 5.6% (3/54), respectively. There was no significant difference between the two groups($P > 0.05$). **Conclusions** LC + ESBD and LC + LCBDE both are safe and effective methods to treat cholecystolithiasis combined with choledocholithiasis.

However, some data of LC + ESBD group are better than the LC + LCBDE group, such as general anesthesia time, surgical trauma and recovery time. Therefore, compared with LC + LCBDE, LC + ESBD may be the more suitable operation type for patients who have cardiovascular diseases and poor tolerance.

【Key words】 Cholecystectomy, laparoscopic; Surgical procedures, minimally invasive; Cholecystolithiasis; Choledocholithiasis; Laparoscopic common bile duct exploration
DOI:10.3760/ema.j.issn.1673-4203.2019.02.006

胆石症是外科常见疾病,其中,胆囊结石和胆总管结石发病率较高,且胆囊结石与胆总管结石常同时存在,10%~15%的胆囊结石可继发胆总管结石^[1]。目前,腹腔镜胆囊切除术(Laparoscopic cholecystectomy, LC)已成为治疗胆囊结石的“金标准”,但对于胆囊结石合并胆总管结石的患者,可供选择的治疗方式众多^[2-3],包括传统开腹手术;单纯腹腔镜手术^[4-5];LC+经胆囊管胆总管探查术,LC+胆总管探查术(Laparoscopic common bile duct exploration, LCBDE)并单纯一期缝合、一期缝合联合鼻胆管引流、联合“T”管引流;腹腔镜手术联合十二指肠镜取石术^[6];LC分别联合内镜下十二指肠乳头括约肌切开取石术(Endoscopic sphincterotomy, EST)、十二指肠乳头括约肌球囊扩张术(Endoscopic papillary balloon dilatation, EPBD)、十二指肠乳头括约肌小切开加球囊扩张术(EST with balloon dilatation, ESBD)。近年来,随着腹腔镜及十二指肠镜等微创技术的发展与成熟,有取代传统手术的趋势^[7]。但众多微创手术方式各有利弊,LC+ESBD与LC+LCBDE是目前国内较为常用的2种微创术式,谁为最优选择,目前仍无统一论^[8]。本研究旨在通

过回顾性比较重庆医科大学第二附属医院采用LC+ESBD与LC+LCBDE治疗胆囊结石合并胆总管结石的效果,以期选择最佳治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2015年10月—2017年10月因胆囊结石合并胆总管结石于重庆医科大学第二附属医院行LC+ESBD或LC+LCBDE患者的临床资料。共收集病例102例,其中男性44例,女性58例,年龄(51.4±16.9)岁,年龄范围为15~82岁。根据治疗方案不同,分为LC+ESBD组($n=48$)及LC+LCBDE组($n=54$),两组患者的一般资料,包括性别、年龄及术前合并症、结石直径及数目、胆总管直径、术前相关实验室检查结果等比较,差异无统计学意义($P>0.05$),两组患者具有可比性,见表1。所有患者及家属术前均签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)术前B超、CT或磁共振胰胆管造影^[9]检查后确诊为胆囊结石合并胆总管结石;(2)有完整的病例及随访资料。

表1 两组胆石症患者一般资料比较

一般资料	LC + ESBD 组 ($n=48$)	LC + LCBDE 组 ($n=54$)	统计值	P 值
性别(例)			$\chi^2=0.080$	0.777
男性	20	24		
女性	28	30		
年龄(岁, $Mean \pm SD$)	50.0 ± 16.7	52.7 ± 17.1	$t=0.802$	0.425
术前合并胆管炎[例(%)]	33(68.8)	44(81.5)	$\chi^2=2.226$	0.136
术前合并胰腺炎[例(%)]	7(14.6)	5(9.3)	$\chi^2=0.694$	0.405
胆囊结石数目(例)			$\chi^2=0.013$	0.910
<2枚	5	6		
≥2枚	43	48		
胆囊结石直径[mm, $M(P25, P75)$]	8.0(5.4, 13.0)	10.0(5.0, 12.5)	$Z=0.452$	0.652
胆总管结石数目(例)			$\chi^2=0.476$	0.490
<2枚	27	34		
≥2枚	21	20		
胆总管结石直径[mm, $M(P25, P75)$]	5.0(3.1, 6.2)	5.75(5.0, 8.0)	$Z=-1.943$	0.520
胆总管直径[mm, $M(P25, P75)$]	9.5(9.0, 11.0)	9.0(9.8, 15.0)	$Z=-1.691$	0.091

注:LC+ESBD:腹腔镜胆囊切除术+内镜下十二指肠乳头括约肌小切开加球囊扩张术;LC+LCBDE:腹腔镜胆囊切除术+胆总管探查取石术。

排除标准:(1)合并急性重症胰腺炎、急性重症胆管炎;(2)合并胆道肿瘤;(3)既往有胆道结石病史并行手术治疗。

1.3 治疗方法

1.3.1 内镜下十二指肠乳头括约肌小切开+球囊扩张术 使用表面麻醉后插入十二指肠镜,逆行胰胆管造影,明确胆管解剖结构,确定胆总管结石的大小、数量、硬度及位置后,在导丝引导下把弓形刀送至乳头开口处,切开时要保持切线尽量位于乳头 11~12 点钟方向,逐步进行乳头括约肌切开,切开深度不超过乳头厚度 1/3,退出弓形刀保留导丝,并将抽尽气体的球囊沿导丝置入十二指肠乳头内,使其 1/3 留于视野内,外连接压力表并向其注入造影剂,达到 4~6 个标准大气压,扩张后使用取石网篮取石,再予以拖石球囊拖拉数次,根据患者情况留置鼻胆管引流。根据 ESD 术后恢复情况,1~3 d 后行 LC 术。

1.3.2 腹腔镜胆总管探查 常规四孔法腹腔镜下顺逆结合切除胆囊,空针穿刺证实胆总管后,纵行切开胆总管前壁 0.5~1.0 cm,经主操作孔置入纤维胆道镜,观察结石情况,予取石网篮取石,最后用纤维胆道镜检查肝内、外胆管,确认无结石残留后安置 T 引流管及腹腔引流管,术后 42 d 返院行 T 管造影,根据情况拔除 T 管。

1.4 观察指标

比较两组患者术中情况:总手术时间、全身麻醉时间、术中出血量、术中放置引流管数量;术后情况:胆红素恢复至正常时间、术后引流时间、术后抗生素使用

率、结石残余率、住院时间、住院费用及术后并发症。

1.5 随访

所有患者出院后通过门诊或电话进行随访,随访日期截至 2018 年 3 月,无随访终止事件。随访内容为是否有结石残留及复发。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行统计分析,正态分布的计量资料以均数±标准差($Mean \pm SD$)表示,组间比较采用 t 检验。非正态分布的计量资料采用 $M(P25, P75)$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数或等级数据组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组胆石症患者术中情况比较

LC+ESBD 组患者总手术时间、全身麻醉时间、术中出血量、术中放置腹腔引流管数量明显少于 LC+LCBDE 组,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.2 两组胆石症患者术后情况比较

LC+ESBD 组术后胆红素恢复至正常时间、术后引流时间、术后抗生素使用率少于 LC+LCBDE 组,两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组间结石残余率、住院时间及住院费用比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。两组患者术后出现的临床症状主要包括腹痛、腹胀、发热和恶心呕吐等,LC+ESBD 组术后出现相关症状总数少于 LC+LCBDE 组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 4。术后近期并发症方面,LC+LCBDE 组总共 4 例出

表 2 两组胆石症患者手术情况比较

组别	例数	手术时间(min, $Mean \pm SD$)	全麻时间(min, $Mean \pm SD$)	术中出血量(ml, $Mean \pm SD$)	放置腹腔引流管数(例)
LC+ESBD 组	48	108.0 ± 23.4	69.8 ± 22.1	18.0 ± 7.1	34
LC+LCBDE 组	54	169.6 ± 37.8	169.6 ± 37.8	86.4 ± 37.0	54
t 值		-9.767	-8.555	-12.523	18.077
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注:LC+ESBD:腹腔镜胆囊切除术+内镜下十二指肠乳头括约肌小切开加球囊扩张术;LC+LCBDE:腹腔镜胆囊切除术+胆总管探查取石术。

表 3 两组胆石症患者术后情况比较

项目	LC+ESBD 组($n=48$)	LC+LCBDE 组($n=54$)	χ^2/t 值	P 值
结石残余率[例(%)]	0(0.0)	3(5.6)	2.747	0.245
胆红素降至正常时间 ^a (例)			10.967	0.004
<3 d	16	11		
>3 d	5	21		
腹腔引流时间(d, $Mean \pm SD$)	1.83 ± 1.57	4.80 ± 2.02	-8.180	0.000
抗生素使用率[例(%)]	23(47.9)	47(87.0)	8.297	0.006
住院时间(d, $Mean \pm SD$)	11.1 ± 4.5	11.3 ± 5.2	-0.177	0.860
住院费用(元, $Mean \pm SD$)	39 517.8 ± 8 310.8	42 979.7 ± 11 658.2	-1.707	0.091

注:LC+ESBD:腹腔镜胆囊切除术+内镜下十二指肠乳头括约肌小切开加球囊扩张术;LC+LCBDE:腹腔镜胆囊切除术+胆总管探查取石术。^a:术前及术后胆红素均在正常范围内,LC+ESBD 组有 27 例,LC+LCBD 组有 22 例。

表 4 两组胆石症患者术后临床症状比较[例(%)]

组别	例数	腹痛	腹胀	恶心	发热	合计
LC + ESD 组	48	2(4.2)	6(12.5)	3(6.3)	2(4.2)	13(27.1)
LC + LCBDE 组	54	10(18.5)	12(22.2)	3(5.6)	2(3.7)	27(50.0)
χ^2 值		5.042	1.653	0.022	0.014	5.599
<i>P</i> 值		0.019	0.199	0.882	0.904	0.017

注:LC + ESD:腹腔镜胆囊切除术 + 内镜下十二指肠乳头括约肌小切开加球囊扩张术;LC + LCBDE:腹腔镜胆囊切除术 + 胆总管探查取石术。

现并发症,其中 2 例为急性胰腺炎,予以保守治疗后治愈,另有 2 例出现高淀粉酶血症,术后数天自行恢复正常;LC + LCBDE 组中 3 例出现并发症,1 例术后胆道出血,1 例胆道感染,1 例腹腔感染,均予以保守治疗后恢复,两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 随访结果

所有患者术后随访时间 6 ~ 27 个月,平均随访 16 个月。LC + ESD 组患者术后均恢复良好,随访未见结石残留及复发,无再次胆道手术者。LC + LCBDE 组有 3 例患者术后 1.5 个月发现胆总管结石残留,行经窦道胆总管取石治疗,其余患者术后随访过程中未见结石残留和复发,另有 1 例患者术后 3 个月,因胆管炎性狭窄再次行胆道手术。

3 讨论

近年来,随着腹腔镜技术和十二指肠镜技术的不断完善和发展,LC + ESD 和 LC + LCBDE 成为目前治疗胆囊结石合并胆总管结石的较为主流的微创手术方式,2 种术式各有利弊^[10-11]。LC + LCBDE 在治疗胆囊结石合并胆总管结石的优势在于可在一次手术中同时处理胆囊结石及胆管结石,但术后 T 管引流增加了因胆总管切开所致的胆总管瘢痕性狭窄及结石复发的可能^[12]。LC + ESD 优点在于十二指肠镜取石操作时无需行全身麻醉,减少了整个治疗过程中全身麻醉的手术时间,且保持了胆管壁的完整性。缺点在于相较于“一步法”的腹腔镜手术,“两步法”的腹腔镜联合十二指肠镜取石需分 2 次进行^[13-14]。本研究入组的 102 例患者中,两组患者结石残余率、住院时间及住院费用无明显差异,但是在手术时间及术中出血量上 LC + ESD 较 LC + LCBDE 更有优势。LC + ESD 组患者术中出血量、手术总时间、全身麻醉时间均明显少于 LC + LCBDE 组,特别是大幅缩短了全身麻醉时间,可降低患者的麻醉风险,同时患者术中出血的风险也有所减低。LC + ESD 组术后胆红素恢复早于 LC + LCBDE 组恢复至正常,这可能与 LCBDE 导致胆道壁受损有关。LC + ESD 组术后腹腔引流时间及术后抗生素使用率也明显少于 LC + LCBDE 组,这可能是由于 LCBDE 术后部分患者出现

胆漏^[15],增加了术后腹腔引流的时间,也可能由于 LCBDE 术中创伤更大,术后渗出及炎症也更重。综上所述,以上 2 种治疗方式均为治疗胆囊结石合并胆总管结石安全、有效、经济、合理的方法,但 LC + ESD 组患者全身麻醉时间短,手术创伤更小,恢复时间更短,更加适合于合并有心、肺等基础疾病,以及手术耐受力差的患者。

另外,EST 破坏了十二指肠乳头括约肌的完整性,导致永久性的功能丧失,易造成十二指肠乳头括约肌出血、反流性胆管炎并导致结石复发,且并发症随着十二指肠乳头括约肌切开的长度增加而增加^[16-17]。为了避免破坏十二指肠乳头括约肌的完整性,Stariz 等^[18]开创了 EPBD,球囊扩张只是造成部分乳头括约肌的撕裂,一般 1 个月后括约肌就能得到部分恢复,减少了相关并发症,但取石成功率较 EST 低^[19-20]。而 ESD 相当于改良型 EST,但避免了破坏十二指肠乳头括约肌功能的缺点,又联合了 EPBD 的优势,大大增加了胆总管结石取出率^[21]。

4 小结

相较于其他几种类型的微创手术,本研究所采用的 ESD 在一定程度上保留了十二指肠乳头括约肌的功能,降低了一系列相关并发症。当然,本研究也有一些不足之处,本研究为单中心研究,样本量较小,研究结果还需大规模、多中心、随机临床试验进一步证实,更需要长期随访明确远期疗效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Baloyiannis I, Tzovaras G. Current status of laparoendoscopic rendezvous in the treatment of cholelithiasis with concomitant choledocholithiasis[J]. World J Gastrointest Endosc, 2015, 7(7): 714-719. DOI: 10.4253/wjge.v7.i7.714.
- [2] Palermo M, Duza G, Caviglia ML, et al. Treatment of bile duct stones by laparoscopy, endoscopy or combined approaches[J]. Acta Gastroenterol Latinoam, 2015, 45(1): 90-96.
- [3] Zhou Y, Zha WZ, Wu XD, et al. Three modalities on management of choledocholithiasis: A prospective cohort study[J]. Int J Surg, 2017, 44: 269-273. DOI: 10.1016/j.ijss.2017.06.032.

- [4] Zhu JC, Zhang ZT. Laparoscopic remnant cholecystectomy and transcystic common bile duct exploration for gallbladder/cystic duct remnant with stones and choledocholithiasis after cholecystectomy [J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2015, 25(1): 7-11. DOI: 10.1089/lap.2014.0186.
- [5] Yin P, Wang M, Qin R, et al. Intraoperative endoscopic nasobiliary drainage over primary closure of the common bile duct for choledocholithiasis combined with cholecystolithiasis: a cohort study of 211 cases[J]. *Surg Endosc*, 2017, 31(8): 3219-3226. DOI: 10.1007/s00464-016-5348-1.
- [6] Guo Y, Lei S, Gong W, et al. A preliminary comparison of endoscopic sphincterotomy, endoscopic papillary large balloon dilation, and combination of the two in endoscopic choledocholithiasis treatment [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 2607-2612. DOI: 10.12659/MSM.894158.
- [7] Al-Temimi MH, Kim EG, Chandrasekaran B, et al. Laparoscopic common bile duct exploration versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography for choledocholithiasis found at time of laparoscopic cholecystectomy: analysis of a large integrated health care system database [J]. *Am J Surg*, 2017, 214(6): 1075-1079. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.08.030.
- [8] Park CH, Jung JH, Nam E, et al. Comparative efficacy of various endoscopic techniques for the treatment of common bile duct stones: a network meta-analysis [J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 87(1): 43-57. e10. DOI: 10.1016/j.gie.2017.07.038.
- [9] Miletic D, Uravic M, Mazur-Brbac M, et al. Role of magnetic resonance cholangiography in the diagnosis of bile duct lithiasis [J]. *World J Surg*, 2006, 30(9): 1705-1712.
- [10] Feng Q, Huang Y, Wang K, et al. Laparoscopic transcystic common bile duct exploration: advantages over laparoscopic choledochotomy [J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0162885. DOI: 10.1371/journal.pone.0162885.
- [11] Barreras González JE, Torres Peña R, Ruiz Torres J, et al. Endoscopic versus laparoscopic treatment for choledocholithiasis: a prospective randomized controlled trial [J]. *Endosc Int Open*, 2016, 4(11): E1188-1193. DOI: 10.1055/s-0042-116144.
- [12] Salama AF, Abd Ellatif ME, Abd Elaziz H, et al. Preliminary experience with laparoscopic common bile duct exploration [J]. *BMC Surg*, 2017, 17(1): 32. DOI: 10.1186/s12893-017-0225-y.
- [13] Mattila A, Mrena J, Kellokumpu I. Cost-analysis and effectiveness of one-stage laparoscopic versus two-stage endolaparoscopic management of cholecystocholedocholithiasis: a retrospective cohort study [J]. *BMC Surg*, 2017, 17(1): 79. DOI: 10.1186/s12893-017-0274-2.
- [14] Vettoretto N, Arezzo A, Famiglietti F, et al. Laparoscopic-endoscopic rendezvous versus preoperative endoscopic sphincterotomy in people undergoing laparoscopic cholecystectomy for stones in the gallbladder and bile duct [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 4: CD010507. DOI: 10.1002/14651858.CD010507.
- [15] Liu D, Cao F, Liu J, et al. Risk factors for bile leakage after primary closure following laparoscopic common bile duct exploration: a retrospective cohort study [J]. *BMC Surg*, 2017, 17(1): 1. DOI: 10.1186/s12893-016-0201-y.
- [16] Liu Y, Su P, Lin Y, et al. Endoscopic sphincterotomy plus balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis: a meta-analysis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(6): 937-945. DOI: 10.1111/jgh.12192.
- [17] Buxbaum J. Modern management of common bile duct stones [J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2013, 23(2): 251-275. DOI: 10.1016/j.giec.2012.12.003.
- [18] Staritz M, Ewe K, Meyer zum Büschenfelde KH. Endoscopic papillary dilatation, a possible alternative to endoscopic papillotomy [J]. *Lancet*, 1982, 1(8284): 1306-1307.
- [19] Cheon YK, Lee TY, Kim SN, et al. Impact of endoscopic papillary large-balloon dilation on sphincter of Oddi function: a prospective randomized study [J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 85(4): 782-790. e1. DOI: 10.1016/j.gie.2016.08.031.
- [20] Aujla UI, Ladep N, Dwyer L, et al. Endoscopic papillary large balloon dilatation with sphincterotomy is safe and effective for biliary stone removal independent of timing and size of sphincterotomy [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(48): 8597-8604. DOI: 10.3748/wjg.v23.i48.8597.
- [21] Liu Y, Su P, Lin Y, et al. Endoscopic sphincterotomy plus balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis: a meta-analysis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(6): 937-945. DOI: 10.1111/jgh.12192.

(收稿日期:2018-12-04)