

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20193362

· 论 著 ·

肾功能受损对细菌性血流感染患者降钙素原的影响

张潇茜¹, 刘 静², 徐炳欣¹, 林 炜³, 杨亚娟³, 赵 亮¹

(许昌市中心医院 1. 药学部; 2. 感染管理办公室; 3. 外科重症监护室, 河南 许昌 461000)

[摘要] **目的** 探讨细菌性血流感染患者肾功能对血清降钙素原(PCT)水平的影响。**方法** 回顾性收集某院 2014 年 5 月—2017 年 11 月双份血培养结果阳性且在血培养前后 12 h 内行血清 PCT 检查的病例,按照血培养病原菌革兰染色结果和肾功能水平进行分组,分为革兰阳性(G⁺)菌肾功能正常组、G⁺菌肾功能受损组(含重度受损组),革兰阴性(G⁻)菌肾功能正常组、G⁻菌肾功能受损组(含重度受损组)。分别比较组间 PCT 水平,用受试者工作特征(ROC)曲线评估 PCT 水平对肾功能损伤合并血流感染患者感染情况的预测价值。**结果** G⁺菌肾功能正常组 23 例、受损组 27 例(含重度受损组 11 例),G⁻菌肾功能正常组 63 例、受损组 74 例(含重度受损组 23 例)。G⁺菌、G⁻菌肾功能正常组与肾功能受损组患者 PCT 水平比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);G⁻菌肾功能正常组患者 PCT 水平为[2.63(0.58~9.28)]ng/mL,低于 G⁻菌肾功能重度受损组患者的[18.23(8.55~49.72)]ng/mL ($P < 0.001$)。依据其 PCT 折点将 G⁻菌肾功能正常组与重度受损组患者的 Ccr 分为两部分(PCT 水平 > 4.26 ng/mL 和 PCT 水平 ≤ 4.26 ng/mL)绘制 ROC 曲线,曲线下面积(AUC)为 0.664 ($P = 0.009$)。Ccr 以 71.81 mL/min 为临界值时,患者 PCT 水平受到肾功能重度损伤影响的阳性预测值灵敏度为 86.0%,特异度为 51.2%。**结论** 当患者肾功能重度受损合并 G⁻菌血流感染时,其 PCT 水平较肾功能正常患者判断脓毒血症的阈值(> 0.5 ng/mL)需进一步提高。

[关键词] 血流感染; 革兰阳性菌; 革兰阴性菌; 降钙素原; 肾功能重度受损; ROC 曲线

[中图分类号] R515.3

Effect of renal function impairment on procalcitonin in patients with bacterial bloodstream infection

ZHANG Xiao-han¹, LIU Jing², XU Bing-xin¹, LIN Wei³, YANG Ya-juan³, ZHAO Liang¹
(1. Department of Pharmacy; 2. Healthcare-associated Infection Management Office;
3. Surgical Intensive Care Unit, Xuchang Central Hospital, Xuchang 461000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the effect of renal function on serum procalcitonin in patients with bacterial bloodstream infection (BSI). **Methods** Patients with double positive blood culture from May 2014 to November 2017 and detected serum procalcitonin(PCT) 12 hours before and after blood culture were analyzed retrospectively. They were grouped according to gram-staining result of pathogens from blood culture and renal function, four groups were gram-positive bacteria with normal renal function group(G⁺/NRF group), gram-positive bacteria with impaired renal function group (including severely impaired) (G⁺/IRF group), gram-negative bacteria with normal renal function group(G⁻/NRF group), and gram-negative bacteria with impaired renal function group (including severely impaired) (G⁻/IRF group). Levels of PCT among groups were compared, value of PCT level in predicting infection condition of patients with renal impairment and BSI was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** There were 23 cases in G⁺/NRF group, 27 in G⁺/IRF group (including 11 severely impaired cases), 63 in G⁻/NRF group, and 74 in G⁻/IRF group (including 23 severely impaired cases). PCT levels between G⁺/NRF group and G⁺/IRF group, as well as G⁻/NRF group and G⁻/IRF group were neither significantly different (both $P > 0.05$); PCT level in G⁻/NRF group was lower than that in severe G⁻/IRF group (2.63

[收稿日期] 2017-10-31

[作者简介] 张潇茜(1986-),女(回族),河南省禹州市人,主管药师,主要从事临床药学研究。

[通信作者] 赵亮 E-mail:syzhl513@sina.com

[0.58 - 9.28] ng/mL VS 18.23 [8.55 - 49.72] ng/mL, $P < 0.001$). According to PCT break point, endogenous creatinine clearance rate (Ccr) of G^- /NRF group and severe G^- / IRF group was divided into two parts (PCT level > 4.26 ng/mL and PCT level ≤ 4.26 ng/mL), ROC curve was drawn, and the area under curve (AUC) was 0.664 ($P = 0.009$). When cutoff for Ccr was 71.81 mL/min, the sensitivity and specificity of positive predictive value of PCT level affected by severe impairment of renal function were 86.0% and 51.2% respectively. **Conclusion** When patient's renal function is severely impaired and G^- bacteria BSI occurs, the threshold value of PCT level for judging sepsis needs to be further improved than patient with normal renal function (> 0.5 ng/mL).

[Key words] bloodstream infection; gram-positive bacteria; gram-negative bacteria; procalcitonin; severe impairment of renal function; ROC curve

降钙素原(procalcitonin, PCT)是近年来临床细菌感染性疾病常用的标志物之一。因其与细菌感染特别是脓毒症的相关性良好,被推荐用于细菌感染性疾病的诊断、分层、治疗监测和预后评估^[1]。由美国重症医学会、欧洲危重症医学会撰写的《拯救脓毒症运动:脓毒症与感染性休克治疗国际指南(2016)》中推荐检测 PCT 水平,以缩短脓症患者抗菌药物治疗疗程。然而,随着 PCT 在临床的广泛应用,人们发现许多患者存在 PCT 假阳性的情况。现有研究^[2]表明,细胞的任何损伤,不论是直接组织损伤还是缺血再灌注损伤,都会出现由损伤相关分子模式诱导的 PCT 升高。某些情况下,非细菌因素也能诱导 PCT 增高^[1],如外科手术和创伤、器官移植、肾功能不全、重症胰腺炎、肿瘤晚期及罕见的副肿瘤病例等。

笔者在临床实际工作中也发现患者 PCT 检测值与同期肾功能情况有着一定的关联。近年来国外研究^[3]显示,随着肾功能的恶化,患者血清 PCT 水平呈现上升趋势。但国内文献报道中的主要研究对象为非特定感染部位的患者,混杂因素较多。本研究通过回顾性分析细菌血流感染患者的 PCT 与肾功能水平,探讨肾功能对于血清 PCT 的影响,为临床医生制定更加科学合理的抗感染治疗方案提供帮助。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性收集某院 2014 年 5 月—2017 年 11 月双份血培养结果阳性病例 788 例,通过查询电子病历及实验室信息系统筛选出 187 例符合要求的病例。入组标准:(1)疑似血流感染后立即行血培养标本采集(双侧双瓶),其中至少两瓶血培养结果为阳性,且为同一病原体,并且在抽取血培养前后 12 h 内留取样本行 PCT 检测。参考美国疾病控制与预防中心(CDC)医院感染诊断标准中血流感染诊断标准:以临床诊断或治疗为目的,通过微生物培

养或非培养方法,从取出的动脉或静脉血中鉴定出病原体^[4]。(2)PCT > 0.05 ng/mL。排除标准:(1)血培养结果为真菌的病例。(2)年龄 ≤ 2 岁的儿童。(3)合并影响 PCT 水平的非感染性疾病,如外科手术和严重创伤、器官移植、肿瘤、血液系统疾病、自身免疫性疾病、急性胰腺炎等。

1.2 研究方法 将患者的性别、年龄、体重、血肌酐、初次 PCT 结果、感染严重程度、临床诊断等信息录入 Excel 2007 表内进行整理。参考美国重症医学会 Sepsis 3.0 标准,依据 qSOFA/SOFA 评分将患者的感染严重程度分为非脓毒症、脓毒症、感染性休克^[5]。参考《诊断学》(第八版)^[6],依据患者年龄、体重和血肌酐计算内生肌酐清除率(endogenous creatinine clearance rate, Ccr), $Ccr > 70$ mL/min 为肾功能正常, $Ccr \leq 70$ mL/min 为肾功能损害, $Ccr < 30$ mL/min 为肾功能重度损害。采用 Roche PCT 电化学方法测定 PCT,仪器为 Roche cobas e601 全自动电化学发光免疫检测仪。采用 Roche cobas c702 全自动生化分析仪测定血肌酐。

本研究所属课题的另一研究^[7]表明,革兰阴性(G^-)菌血流感染与革兰阳性(G^+)菌血流感染早期 PCT 水平存在统计学差异,为避免病原菌不同对本研究结果造成影响,先依据血培养病原菌革兰染色结果将 187 例患者分为 G^+ 菌和 G^- 菌两组,再依据计算所得的 Ccr 将 G^+ 菌组和 G^- 菌组分为: G^+ 菌肾功能正常组 23 例, G^+ 菌肾功能受损组 27 例(含 G^+ 菌肾功能重度受损组 11 例); G^- 菌肾功能正常组 63 例, G^- 菌肾功能受损组 74 例(含 G^- 菌肾功能重度受损组 23 例)。因 G^+ 菌肾功能重度受损组样本量过少,仅 11 例,未比较 G^+ 菌肾功能正常组和肾功能重度受损组的 PCT 水平。研究最终分别比较 G^+ 菌肾功能正常组与肾功能受损组的 PCT 水平, G^- 菌肾功能正常组与肾功能受损组、 G^- 菌肾功能正常组与肾功能重度受损组的 PCT 水平。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料采用 χ^2 检验;计量资料先进行正态性检验,符合正态分布的数据,以均数 \pm 标准差表示,采用 t 检验;不符合正态分布的采用中位数及四分位间距表示集中和离散趋势,采用非参数秩和检验。采用受试者工作曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评估肾功能对 PCT 的影响。 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 G⁺菌、G⁻菌肾功能正常组与肾功

表 1 G⁺菌、G⁻菌肾功能正常组与受损组患者基本资料的比较

Table 1 Comparison in basic information of patients between G⁺/NRF group and G⁺/IRF group, as well as G⁻/NRF group and G⁻/IRF group

基本信息	G ⁺ 菌		χ^2/Z	P	G ⁻ 菌		χ^2/Z	P
	肾功能正常组 (n=23)	肾功能受损组 (n=27)			肾功能正常组 (n=63)	肾功能受损组 (n=74)		
性别			0.65	0.42			0.23	0.63
男	12	11			40	44		
女	11	16			23	30		
年龄(岁)	66(39.00~61.00)	72(3.00~61.00)	-0.53	0.60	59(53.00~65.00)	64(53.00~68.00)	-1.87	0.06

2.2 感染严重程度比较 G⁺菌、G⁻菌肾功能正常组与肾功能受损组患者的感染严重程度构成比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。23 例 G⁻菌肾功能重度受损组患者中感染性休克 2 例,脓毒症 5 例,非脓毒症 16 例,G⁻菌肾功能正常组与肾功能严重受损组患者感染严重程度构成比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 G⁺菌、G⁻菌肾功能正常组与受损组患者感染严重程度比较(例)

Table 2 Comparison in severity of infection in patients between G⁺/NRF group and G⁺/IRF group, as well as G⁻/NRF group and G⁻/IRF group (No. of cases)

组别	非脓毒症	脓毒症	感染性休克	P
G ⁺ 菌				0.10*
肾功能正常组(n=23)	20	3	0	
肾功能受损组(n=27)	17	9	1	
G ⁻ 菌				0.53*
肾功能正常组(n=63)	49	10	4	
肾功能受损组(n=74)	59	20	5	

*:采用 Fisher 确切概率法

2.3 PCT 水平比较 G⁺菌、G⁻菌肾功能正常组

能受损组患者的性别构成、年龄比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);G⁺菌肾功能受损组中,重度受损组患者 11 例。G⁻菌肾功能受损组中,重度受损组患者 23 例,其中男性 12 例,女性 11 例,年龄 [68(53.00~72.00)]岁;G⁻菌肾功能正常组与重度受损组患者的性别构成、年龄比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 1。

与肾功能受损组患者 PCT 水平比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);23 例 G⁻菌肾功能重度受损组患者的 PCT 水平为 [18.23(8.55~49.72)]ng/mL, G⁻菌肾功能正常组患者 PCT 水平低于重度受损组患者,差异有统计学意义($P < 0.001$)。见表 3。

表 3 G⁺菌、G⁻菌肾功能正常组与受损组患者血清 PCT 水平比较

Table 3 Comparison in serum PCT levels in patients between G⁺/NRF group and G⁺/IRF group, as well as G⁻/NRF group and G⁻/IRF group

组别	PCT(ng/mL)	Z	P
G ⁺ 菌		-1.90	0.06
肾功能正常组(n=23)	0.27(0.14~1.60)		
肾功能受损组(n=27)	0.62(0.32~3.64)		
G ⁻ 菌		-1.81	0.07
肾功能正常组(n=63)	2.63(0.58~9.28)		
肾功能受损组(n=74)	4.44(1.56~15.91)		

2.4 肾功能对 PCT 水平的影响 依据 G⁻菌肾功能正常组与重度受损组患者 PCT 水平,取中位数 4.26 ng/mL 为折点,将上述两组患者的 Ccr 分为两部分(PCT 水平 > 4.26 ng/mL 和 PCT 水平 \leq

4.26 ng/mL)绘制 ROC 曲线,曲线下面积(AUC)为 0.664($P=0.009$)。通过 ROC 曲线得出约登指数 0.37,表明以 Ccr 作为 71.81 mL/min 临界值时,患者 PCT 水平受到肾功能重度损伤影响的阳性预测值灵敏度为 86.0%,特异度为 51.2%。见图 1。

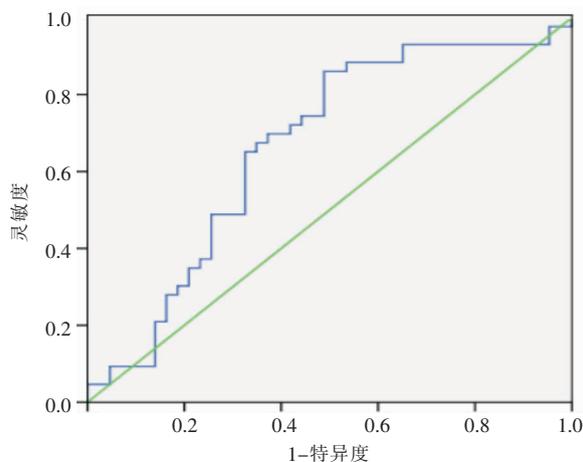


图 1 Ccr 评估患者肾功能损伤造成 PCT 水平变化的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of Ccr for evaluating changing in PCT level due to renal impairment in patients

3 讨论

PCT 是无激素活性的降钙素的前体物质,是由 116 个氨基酸组成的糖蛋白,结构上包括降钙蛋白、降钙素和 N 端残基片段^[8]。生理情况下,甲状旁腺 C 细胞可产生极少量的 PCT,健康人群的血清中几乎测量不到(<0.1 ng/mL)^[9],在系统性全身炎症反应尤其是细菌感染的炎症状态下,肝库普弗细胞和单核细胞、肺及肠道组织的淋巴细胞及内分泌细胞,由内毒素、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及白介素-6(IL-6)等诱导、合成、分泌大量的 PCT,导致血清 PCT 水平显著升高,且随着炎症的进展和控制而持续高水平或逐渐下降^[10],并且与患者的预后相关^[11-12]。有研究^[13]显示,PCT 在全身细菌感染后 4 h 即可检测到,6 h 后急剧上升,并在 6~24 h 维持该水平,不会降解为降钙素,不受体内激素水平的影响,稳定性好,体内半衰期为 25~30 h。其相较于传统的炎症指标,有着较好的诊断特异度,可用于鉴别诊断严重的全身性或细菌性感染^[11,14]。

本研究结果表明,对于血流感染患者,不论病原菌是 G⁻ 菌或 G⁺ 菌,其 PCT 水平与肾功能总体水平无相关性,该结论与 Meisner^[15] 等的研究结果相

一致。患者的肾功能状态对细菌性血流感染患者的 PCT 水平无显著影响,可能影响因素是:在健康人群中,大约 1/3 的 PCT 是通过肾脏排泄的,有严重肾功能障碍的患者可有 PCT 基础水平升高,但是无 PCT 蓄积^[16],Meisner 等^[15] 的研究表明,肾对 PCT 的清除不是影响 PCT 血浆质量浓度的决定因素,肾功能正常患者尿中 PCT 清除总量只占血清 PCT 的 7.8%,而当肾小球滤过率下降至 30 mL/min 以下时,肾仍可清除 3% 的血清 PCT。因此,肾功能的下降并不会导致血清 PCT 升高。

然而本研究对肾功能损伤分组后进一步分析发现,病原菌为 G⁻ 菌的血流感染,肾功能重度受损组患者($Ccr \leq 30$ mL/min)PCT 水平较肾功能正常组($Ccr > 70$ mL/min)升高。可能与肾功能受损时患者 PCT“血浆半衰期”延长及其微炎症状态有关。因为 PCT 的分子量较低,大约为 13 kDa,所以肾功能的正常状态有利于 PCT 从血浆中清除,而肾功能的严重损伤会影响血浆中 PCT 的清除速率和浓度。如果将重度肾功能不全患者的 PCT 临床观察清除率与肾功能正常的患者比较,无尿患者的血浆清除率的中位数大约延长 1/3,肾功能正常患者 PCT 的 50% 血浆清除率的中位数大约为 30 h(最低四分位数为:22~25 h),肾功能重度损伤患者大约在 40 h(最低四分位数 26~36 h)^[15]。颜瑶等^[17] 在 2016 年的一项研究中发现,PCT 用于诊断脓毒症的准确性虽然在非肾损伤及肾损伤各组中差异无统计学意义,但各组中的截点值差异存在统计学意义(非急性肾损伤 0.59 ng/mL,风险期 1.01 ng/mL,损伤期 3.44 ng/mL,衰竭期 4.17 ng/mL, $P < 0.01$),在非脓毒症和脓症患者中,PCT 与 Scr 呈正相关,而 PCT 与 eGFR 呈负相关。这些结果表明,PCT 的清除路径涉及肾,因此与肾功能相关。除此之外,也有研究^[18] 表明随着肾功能的下降,患者的微炎症状态会导致其外周血单核细胞产生 PCT 增多,而在肾衰竭患者中由于微炎症反应较其他患者更为明显,因而单核细胞产生更多的 PCT,导致肾衰竭患者血清 PCT 水平高于其他患者。

本研究还发现,对于 G⁻ 菌肾功能重度损伤的血流感染患者,随着内生肌酐清除率的降低,PCT 水平升高,当 Ccr 为 71.81 mL/min 时,患者 PCT 水平受到肾功能重度损伤影响的阳性预测值敏感性为 86.0%,特异性为 51.2%。

对于入院诊断有细菌感染的患者,医生通过 PCT 水平判断其感染严重程度的治疗过程中,可通

过动态监测 PCT 水平的变化趋势判断病情进展情况。本课题另一研究^[7]表明:PCT 对 G⁻ 菌和 G⁺ 菌所致细菌性血流感染有一定的鉴别作用;在 PCT >1.81 ng/mL 时,G⁻ 菌血流感染可能性较 G⁺ 菌大。结合本研究的结论,在依据 PCT 水平判断患者感染可能病原体及感染严重程度时,需要考虑肾功能是否对 PCT 产生了影响,特别是 Ccr < 71.81 mL/min 的患者,既有脓毒症、严重脓毒症或脓毒性休克、G⁻ 菌血流感染的可能,也不能排除肾功能受损(重度损伤)致 PCT 水平异常升高的可能;另外制定治疗方案时需要密切关注并评估患者的肾功能,应注意避免肾毒性药物如造影剂、肾血管收缩药物的应用及避免肾缺血和血容量减少,严密监测患者是否发生了急性肾损伤,及时开始肾替代治疗。因肾功能受损患者发生感染时,可引起感染性休克及多器官功能障碍综合征,极易导致肾小球滤过率下降而发生急性肾损伤(AKI),病死率极高^[19]。

目前,PCT 诊断脓毒症的界值水平为 > 0.5 ng/mL,那么对于严重肾功能不全患者,《降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识》^[1]建议,推荐使用在(0.5~1.5)ng/mL 作为脓毒症诊断界值,亦需要在今后的研究中进一步明确。

[参 考 文 献]

- [1] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(9):944 - 951.
- [2] Vincent JL. Annual update in intensive care and emergency medicine 2016[M]. Springer International Publishing, 2016.
- [3] Herget-Rosenthal S, Klein T, Marggraf G, et al. Modulation and source of procalcitonin in reduced renal function and renal replacement therapy[J]. Scand J Immunol, 2005, 61(2): 180 - 183.
- [4] Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting[J]. Am J Infect Control, 2016, 36(5): 309 - 332.
- [5] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801 - 810.
- [6] 万学红, 卢雪峰. 诊断学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:344.
- [7] 赵亮. 早期血清降钙素原与细菌性血流感染病原菌相关性研究[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(21):1904 - 1907.

- [8] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 感染相关生物标志物临床意义解读专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(4): 243 - 257.
- [9] Sandkovsky U, Kalil AC, Florescu DF. The use and value of procalcitonin in solid organ transplantation[J]. Clin Transplant, 2015, 29(8): 689 - 696.
- [10] 邓历. 降钙素原在感染性疾病中的临床意义[J]. 职业与健康, 2010, 26(7):823 - 824.
- [11] Tian G, Pan SY, Ma G, et al. Serum levels of procalcitonin as a biomarker for differentiating between sepsis and systemic inflammatory response syndrome in the neurological intensive care unit[J]. J Clin Neurosci, 2014, 21(7): 1153 - 1158.
- [12] 张立, 林勇. 降钙素原在呼吸系统感染性疾病诊断及治疗中的应用[J]. 东南大学学报(医学版), 2011, 30(4):643 - 648.
- [13] 刘息平, 芦嘉, 陈雪琴, 等. 血清降钙素原在危重患者细菌感染检测中的应用[J]. 中国现代医药杂志, 2008, 10(3):29 - 31.
- [14] Gilbert DN. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(7): 2325 - 2329.
- [15] Meisner M, Lohs T, Huettemann E, et al. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function[J]. Eur J Anaesthesiol, 2001, 18(2): 79 - 87.
- [16] 杨巧云, 刘文明, 俞建峰. 伴/不伴急性肾损伤患者并发感染时降钙素原的表达差异[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(3):162 - 164.
- [17] 颜瑶, 郭晓芳, 施青山, 等. 血清降钙素原在细菌性脓毒症合并急性肾损伤患者的诊断价值[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(3):243 - 246.
- [18] 陈姣, 张苗, 蒋春明, 等. 血清降钙素原在诊断慢性肾脏病合并细菌感染中的临床价值[J]. 东南大学学报(医学版), 2016, 35(4):550 - 554.
- [19] 黄昭, 王思荣, 刘继文. 血液灌流治疗对脓毒症急性肾损伤患者炎症因子的清除及肾脏保护作用[J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20(1):60 - 64.

(本文编辑:周鹏程、陈玉华)

本文引用格式:张潇菡, 刘静, 徐炳欣, 等. 肾功能受损对细菌性血流感染患者降钙素原的影响[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(1): 64 - 68. DOI:10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20193362

Cite this article as:ZHANG Xiao-han, LIU Jing, XU Bing-xin, et al. Effect of renal function impairment on procalcitonin in patients with bacterial bloodstream infection[J]. Chin J Infect Control, 2019, 18(1): 64 - 68. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20193362