

• 短篇论著 •

不同年龄健康儿童作为对照对 IGF-1、IGFBP-3 诊断 GHD 的准确度影响^{*}

邓演超¹, 李全双^{1△}, 沈红艳¹, 郑子菊¹, 拾莉¹, 梁军^{1,2}

(1. 徐州市医学科学研究所, 江苏徐州 221000; 2. 江苏省徐州市中心医院内分泌科, 江苏徐州 221006)

摘要:目的 探讨不同年龄健康儿童作为对照对胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP)-3 诊断矮小儿童生长激素缺乏症(GHD)准确率的影响。方法 将临床诊断为矮小症的 65 例患儿按照生长激素水平分为 GHD 组 52 例和特发性矮小症(ISS)组 13 例。148 例健康儿童纳入对照组,按年龄划分为 A、B、C、D 组,然后采用化学发光法检测血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平,最后对各组数据进行统计学分析。结果 GHD 组血清 IGF-1、IGFBP-3 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ISS 组血清 IGF-1 水平与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。ISS 组血清 IGFBP-3 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。GHD 组与 ISS 组比较,IGF-1、IGFBP-3 水平降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。GHD 组、ISS 组血清 IGF-1、IGFBP-3 水平与 A、B 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但明显低于 C、D 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。分别按照不同年龄对照组中 IGF-1、IGFBP-3 水平的 $-2s$ 作为临界值诊断 GHD,发现按照 C 组[C 组与 GHD 组年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)]中 IGF-1、IGFBP-3 水平的 $-2s$ 作为临界值诊断 GHD 准确率最高,准确率分别为 90.3%、89.9%。结论 IGF-1、IGFBP-3 能够为临床诊断矮小儿童 GHD 提供重要参考;当对照组儿童年龄与 GHD 儿童就诊年龄接近时,其诊断 GHD 的准确率最高。

关键词:年龄; 胰岛素样生长因子-1; 胰岛素样生长因子结合蛋白-3; 生长激素缺乏症; 准确率

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.16.024

中图法分类号:R446.6

文章编号:1673-4130(2020)16-2021-04

文献标识码:B

目前,临床实验室诊断矮小儿童生长激素缺乏症(GHD)是以检测激发试验后的生长激素水平作为金标准,由于生长激素激发试验不是生理过程,操作过程比较复杂,需要多次采血才能确诊,患儿及家长很难接受,而且有不良反应,试验具有风险性,使诊断工作的开展受限。儿童生长主要受生长激素-胰岛素样生长因子-1(IGF-1)轴的调控,而人体生长激素是脉冲式分泌的。据文献报道,儿童血清 IGF-1、胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP)-3 水平对矮小儿童 GHD 的诊断有重要参考价值^[1-4]。因此,一次检测 IGF-1、IGFBP-3 水平有望替代临床操作复杂的生长激素激发试验。但笔者发现许多文献没有对健康对照儿童的年龄均值等作详细阐述,笼统地以健康对照儿童 IGF-1、IGFBP-3 血清水平的 $-2s$ 作为临界值诊断矮小儿童 GHD 必然会导致研究结果不准确,因为儿童血清 IGF-1、IGFBP-3 水平随着年龄变化呈曲线变化,且同一年龄两因子水平的变异性非常大,而对于大于 2 岁的儿童其性别影响较小。本研究针对此种情况,按年龄对健康儿童进行划分,探讨其对 IGF-1、IGFBP-3 诊断矮小儿童 GHD 准确率的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1 月至 2017 年 12 月在

江苏省徐州市中心医院儿童生长发育门诊就诊的矮小症患儿 65 例作为观察对象,其中男 38 例,女 27 例;年龄 4~12 岁;身高均在同年龄、同性别健康儿童身高标准的 $2s$ 以下^[5]。排除甲状腺功能减退、肿瘤、骨骼发育不良、营养不良性身材等儿童;另选择体检健康儿童 148 例纳入对照组,其中男 95 例,女 53 例;年龄 4~15 岁;排除代谢疾病、慢性肝肾系统疾病及营养不良等儿童,身高均正常。所有研究对象及家属均自愿参与本研究,并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 血清 IGF-1、IGFBP-3 检测采用德国西门子公司 immulite 2000 化学发光免疫分析仪。试剂、质控品及校准品均为该仪器的原装配套产品,IGF-1 试剂盒批号为 0574,IGFBP-3 试剂盒批号为 0352。质控均在控。

1.3 方法 所有研究对象采集空腹血液标本,分离血清后采用电化学发光法检测血清 IGF-1、IGFBP-3 水平。根据两次生长激素激发试验的结果将 65 例矮小症患儿分为 GHD 组及特发性矮小症(ISS)组。GHD 组 52 例,其中男 33 例,女 19 例;平均 (9.41 ± 2.22) 岁;生长激素峰值 <10 ng/mL;ISS 组 13 例,其中男 5 例,女 8 例;平均 (9.23 ± 2.73) 岁;其中有一项激发试验生长激素峰值 >10 ng/mL。148 例体检健

^{*} 基金项目:江苏省徐州市科技计划项目(KC16SL120)。

[△] 通信作者, E-mail:182001824@qq.com。

康儿童作为对照组,平均(7.28±2.38)岁。对照组的 148 例体检健康儿童进一步按年龄划分为 A、B、C、D 4 组。A 组 21 例,其中男 13 例,女 8 例;年龄 4.0~<6.5 岁,平均(5.00±0.65)岁。B 组 58 例,其中男 43 例,女 15 例;年龄 6.5~<8.5 岁,平均(7.35±0.82)岁。C 组 46 例,其中男 24 例,女 22 例;年龄 8.5~<11.0 岁,平均(9.43±0.90)岁。D 组 23 例,其中男 15 例,女 8 例;年龄 11.0~15.0 岁,平均(11.96±0.73)岁。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理及统计处理。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间中的两两比较采用 SNK-*q* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。真阳性率(灵敏度)=真阳性例数/(真阳性例数+假阴性例数)×100%;假阴性率=假阴性例数/(真阳性例数+假阴性例数)×100%;真阴性率(特异度)=真阴性

例数/(真阴性例数+假阳性例数)×100%;假阳性率=假阳性例数/(真阴性例数+假阳性例数)×100%;准确率(有效率)=(真阳性例数+真阴性例数)/总例数×100%。

2 结 果

2.1 各组血清 IGF-1、IGFBP-3 水平比较 GHD 组血清 IGF-1、IGFBP-3 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ISS 组血清 IGF-1 水平与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。ISS 组血清 IGFBP-3 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。GHD 组与 ISS 组比较,IGF-1、IGFBP-3 水平降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。GHD 组、ISS 组血清 IGF-1、IGFBP-3 水平与 A、B 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但明显低于 C、D 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组性别比例、年龄及血清 IGF-1、IGFBP-3 水平比较

组别	<i>n</i>	男/女	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	IGF-1($\bar{x} \pm s$,ng/mL)	IGFBP-3($\bar{x} \pm s$,μg/mL)
GHD 组	52	1.74	9.41±2.22	105.5±75.0*#△▲	2.52±1.06*#△▲
ISS 组	13	0.63	9.23±2.73	197.4±87.0#△	3.61±1.51*#△
对照组	148	1.79	7.28±2.38	256.5±98.4	5.43±1.53
A 组	21	1.63	5.00±0.65	155.6±80.3	3.21±1.32
B 组	58	2.87	7.35±0.82	244.5±78.6	5.23±1.25
C 组	46	1.09	9.43±0.90	367.6±75.0	6.67±1.14
D 组	23	1.88	11.96±0.73	596.4±70.5	8.38±1.25

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与 C 组比较,# $P < 0.05$;与 D 组比较,△ $P < 0.05$;与 ISS 组比较,▲ $P < 0.05$ 。

2.2 不同年龄对照组血清 IGF-1 诊断 GHD 的临床价值 213 例研究对象(包括 65 例矮小儿童及 148 例健康儿童)分别以对照组总体及不同年龄组 -2s 血清 IGF-1 水平作为临界值诊断 GHD,真阳性率、假阴性率、真阴性率、假阳性率及准确率见表 2。

表 2 不同年龄对照组血清 IGF-1 诊断 GHD 的临床价值(%)

组别	真阳性率	假阴性率	真阴性率	假阳性率	准确率
对照组	69.2	30.8	88.8	11.2	79.0
A 组	46.2	53.8	92.5	7.5	69.4
B 组	67.3	32.7	91.3	9.7	79.3
C 组	90.4	9.6	90.1	9.9	90.3
D 组	92.3	7.7	58.4	41.6	75.4

2.3 不同年龄对照组血清 IGFBP-3 诊断 GHD 的临床价值 213 例研究对象(包括 65 例矮小儿童及 148 例健康儿童)分别以对照组总体及不同年龄组 -2s 血清 IGFBP-3 水平作为临界值诊断 GHD,真阳性率、假阴性率、真阴性率、假阳性率及准确率见表 3。

表 3 不同年龄对照组血清 IGFBP-3 诊断 GHD 的临床价值(%)

组别	真阳性率	假阴性率	真阴性率	假阳性率	准确率
对照组	65.4	34.6	89.4	10.6	77.4
A 组	44.2	55.8	92.5	7.5	68.4
B 组	69.2	30.8	90.1	9.9	79.7
C 组	90.4	9.6	89.4	10.6	89.9
D 组	92.3	7.7	59.6	40.4	76.0

3 讨 论

药物激发试验是诊断生长激素缺乏的经典方法,而单一药物的激发试验容易出现假阳性,经典的激发试验需要做两种药物的激发试验,在临床上非常麻烦,不容易被患者接受,而且药物激发试验存在诸多缺陷^[6],如试验不是生理过程,不能反映生理状态下的生长激素分泌情况,试验的重复性差,准确率较低等,部分药物有一定不良反应,且不能根据试验预测对重组人生长激素治疗的反应等,已经影响了矮小症诊治工作的开展。

生长激素-IGF-1 轴功能作用于骨骼,在骨和软骨的生长发育和重建过程中充当了极其重要的角色^[3]。哺乳动物几乎所有组织都能合成和分泌 IGF-1,其中肝脏是主要的合成器官。生长激素可以刺激肝脏等脏器合成 IGF-1,IGF-1 是一种与胰岛素结构和功能相似的促细胞生长多肽,IGF-1 是介导生长激素促生长作用的主要物质。IGF-1 在血液中的水平随生长激素的改变而变化,而 IGF-1 负反馈调节生长激素的分泌,是生长激素的生理性调节因子^[7]。IGF-1 在身体内一般呈游离状态,或与 IGFBP 结合而存在,而 IGFBP-3 是 IGF 结合蛋白的一种,体内水平最高,功能最强。当 IGFBP-3 与 IGF-1 结合后,可以调节血液中散在的 IGF-1 而引起其水平变化,IGFBP-3 与 IGF-1 结合,可以使 IGF-1 慢释放来提高 IGF-1 的作用功

效。有研究者发现,GHD 患者的血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平明显低于健康儿童,设想将血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平作为诊断 GHD 的潜在指标^[8-9]。IGF-1、IGFBP-3 水平在体内表现稳定,可明确反映患儿的生长激素水平^[1]。国内外学者研究认为,IGF-1、IGFBP-3 水平在 GHD 组患儿中明显降低,且采用生长激素治疗后反应较高,与生长速度呈正相关^[3-4,7-8,10-12]。同时有研究表明两因子同时检测可以作为矮小症儿童诊断和疗效动态观察指标^[3,11]。

本研究结果显示,ISS 组患儿血中 IGF-1 低于 C 组(同龄对照组),但较 GHD 组患儿血中 IGF-1 高。ISS 发病机制目前尚不明确^[13],有研究表明,部分 ISS 患儿发病可能与生长激素受体基因异常有关^[12]。同时也有研究表明,IGF-1 及 IGFBP-3 血清水平可以作为生长激素对未青春发育 ISS 儿童治疗疗效观察的重要参考指标^[13]。

IGF-1、IGFBP-3 血清水平受很多因素影响,如性别、种族、生长区域等,但儿童年龄对二者影响最大。IGF-1、IGFBP-3 血清水平随年龄变化的变异性非常大,特别是 IGF-1 在儿童 4~15 岁为 S 形曲线,4~5 岁有低峰,13~15 岁有高峰;IGFBP-3 随着年龄增加而呈 S 形升高,且在 13~15 岁有高峰^[14]。查阅文献,发现很多文章没有对健康对照儿童的年龄均值及具体范围进行详细描述,而只表述较大的年龄范围,如 4~15 岁^[1-4],本研究显示这样的做法造成的误差较大。

本研究按年龄段划分对照组,对 ISS 组和 GHD 组两个病例组,以及 A、B、C、D 4 个对照组的 IGF-1、IGFBP-3 血清水平进行两两比较,不仅证实 GDH 组与 ISS 组较对照组 IGF-1、IGFBP-3 水平均明显降低,而且更为重要的发现是:(1)以 C 组作为对照组[C 组与 GHD 组年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)],其诊断 GHD 的准确率最高,按 C 组 IGF-1、IGFBP-3 血清水平-2s 作为临界值诊断 GHD 为标准,真阳性率、真阴性率及准确率分别为 90.4%、90.1%、90.3%及 90.4%、89.4%、89.9%。(2)对照组按照总体来看,GHD 组与对照组比较,两因子血清水平差异均有统计学意义($P < 0.05$);但 ISS 组 IGF-1 血清水平与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$),而 IGFBP-3 血清水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。从表 2、3 可以看出,按照对照组的 IGF-1 及 IGFBP-3 血清水平-2s 作为临界值诊断 GHD,真阳性率、真阴性率及准确率分别为 69.2%、88.8%、79.0%及 65.4%、89.4%、77.4%,不仅阳性率低,且准确率也很差。这一点与许多文献报道不一致^[1-4]。同时,发现 B 组[B 组与对照组年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)]与 GHD 组、ISS 组相比较,两因子血清水平差异无统计学意义($P > 0.05$);而且,以 B 组 IGF-1 及 IGFBP-3 两因子水平数据-2s 作为临界值诊断

GHD,真阳性率、真阴性率及准确率分别为 67.3%、91.3%、79.3%及 69.2%、90.1%、79.7%。此结果与按照对照组的 IGF-1、IGFBP-3 血清水平-2s 作为临界值诊断 GHD 的准确率非常接近。由此可以看出两组年龄相当,得出结果相近;而性别比例相差很大,但结果依然接近,说明性别因素影响较小。虽然总体例数很多,但也只能说明所测两因子血清水平无限接近总体均值,并不能代表接近 GHD 发病儿童均值或(和)就诊儿童的均值。(3)以 A 组作为对照组,表 1 显示,GHD 组、ISS 组与 A 组相比较,两因子血清水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。而且,从表 2、3 可以看出,假阴性率特别高,判断准确率无从谈起。(4)以 D 组作为对照组,表 1 显示,GHD 组、ISS 组与 D 组比较,两因子血清水平差异有统计学意义($P < 0.05$),但是,从表 2、3 可以发现,以 D 组的 IGF-1、IGFBP-3 血清水平-2s 作为临界值诊断 GHD,假阳性率都在 40%以上。另外,本研究全体研究对象由于年龄相对较大(大于 4 岁),性别影响较小。

IGF-1 和 IGFBP-3 血清水平联合检测可以更好地反映体内生长激素的分泌功能^[8]。IGF-1、IGFBP-3 的血清水平降低与生长激素缺乏有密切的关系,单次检测血清 IGF-1、IGFBP-3 在初筛和诊断 GHD 患儿方面能够提供可靠的实验依据。只要合理选择对照者年龄,即选择与临床发病相当的年龄段健康儿童作为对照组,就可以将 GHD 诊断率与准确率提高到 90%左右。同时从表 1~3 也可看出,只要所选的健康儿童年龄组有明显差异,依这些组数据的-2s 作为临界值诊断 GHD 就有很大差别。如不筛选健康儿童年龄段而随机选择健康儿童作对照组,其研究结果必然导致较大的偏差。

综上所述,在全国范围不同地区进行多中心研究,建立健康儿童每一个年龄段的 IGF-1、IGFBP-3 血清水平参考区间,或者实验室根据医院实际条件,最好每个发病年龄或(和)就诊年龄都建立自己的参考区间,不仅有利于儿童 GHD 的诊疗,也有可能实现实验室一次性检测 IGF-1、IGFBP-3 血清水平来替代临床操作复杂的生长激素激发试验。

参考文献

- [1] 葛青玮,朱志颖. IGF-1、IGFBP3 及其比值与生长激素缺乏型矮小症的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2017,16(3):255-257.
- [2] 李智勇,李兴华,欧阳常理,等. IGF-1、IGFBP-3 诊断矮小儿童生长激素缺乏的价值[J]. 放射免疫学杂志,2013,26(5):614-616.
- [3] 谢理玲,柯江维,杨玉,等. 血清胰岛素样生长因子-1、胰岛素样生长因子结合蛋白-3 在矮小症儿童诊断和疗效判断中的价值[J]. 实用儿科临床杂志,2008,23(20):1604-1606.
- [4] 李益卫,赵瑞芳,吴哈,等. 血清 IGF-1 和 IGFBP-3 在矮小

症患儿中的诊断意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2007, 14 (2): 76-78.

[5] 王卫平. 儿科学[M]. 北京高等教育出版社, 2004: 327-331.

[6] 林祥泉, 袁欣. 生长激素激发试验在矮小症儿童诊断中的价值及可能影响因素[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36 (8): 1036-1037.

[7] 王平, 蒋键波, 杜姗, 等. 特发性矮小症患儿血清生长素、瘦素、胰岛素样生长因子、胰岛素样生长因子结合蛋白表达水平及意义[J]. 中华内分泌外科杂志, 2016, 10 (2): 163-165.

[8] 干冬梅, 石小军. 重组人生长激素对特发性矮小患儿血清胰岛素样生长因子 1 与胰岛素样生长因子结合蛋白 3 水平的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 40 (12): 51-53.

[9] 陈卫富, 周爱萍, 顾红丹, 等. 血清胰岛素样生长因子-1、胰岛素样生长因子结合蛋白-3 及骨龄在矮小症儿童诊断中的价值[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33 (9): 2047-2050.

[10] COHEN P, GERMAK J, ROGOL A D, et al. Variable degree of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) sensitivity in children with idiopathic short stature compared with GH-deficient patients: evidence from an IGF-Based dosing study of short children[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95 (5): 2089-2098.

[11] 侯小霞, 娄丹, 乔召华. 生长激素治疗儿童特发性矮身材的促生长疗效与血清 IGF-1、IGFBP-3 关系研究[J]. 中国实用医药, 2015, 10 (23): 1-3.

[12] 娄丹, 侯小霞, 李克伟, 等. 儿童特发性矮身材临床相关因素及疗效分析[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30 (36): 6519-6521.

[13] 陈龙, 陈晓青. 特发性矮身材儿童生长障碍与生长激素-IGF1 轴关系的研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9 (10): 179-181.

[14] 王盼盼, 张梅, 李萍, 等. 生长激素缺乏症患儿 IGF-1 与体质量指数的相关研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2018, 26 (1): 15-18.

(收稿日期: 2020-01-02 修回日期: 2020-04-17)

• 短篇论著 •

金昌市女性盆腔炎病原菌谱及耐药性分析*

赵多爱, 赵晓燕, 周 蕾, 方晓燕, 杨海燕, 高 婷
(甘肃省金昌市第一人民医院检验科, 甘肃金昌 737100)

摘 要:目的 分析金昌市 5 家医院 2015—2018 年女性盆腔炎(PID)的病原菌谱及耐药状况, 为临床医生合理使用抗菌药物提供依据。方法 从 2015 年 1 月至 2018 年 12 月金昌市 5 家医院微生物实验室在全国细菌耐药监测网上报的数据中, 应用 WHONET5.6 软件筛选出符合条件的数据(临床诊断为 PID 的患者, 送检标本为宫颈分泌物标本)进行回顾性统计分析。结果 从 5 家医院提供的 4 839 株病原菌数据中选取符合条件的 473 株病原菌资料, 其中革兰阴性菌 222 株, 占 47.0%, 革兰阳性球菌 226 株, 占 47.8%, 真菌及其他病原菌 25 株, 占 5.3%, 检出率居前 5 位的病原菌从高到低依次为大肠埃希菌、阴道加德纳菌、阴沟肠杆菌、表皮葡萄球菌、粪肠球菌, 分别占 28.8%、18.4%、13.7%、12.9%、6.8%。阴沟肠杆菌耐药率: 氨苄西林 92.6%, 阿莫西林 92.0%, 头孢西丁 85.2%, 头孢唑林 81.5%, 氨苄西林舒巴坦 40.7%, 头孢呋辛 18.5%; 大肠埃希菌耐药率: 氨苄西林 89.2%, 哌拉西林 73.1%, 头孢唑林 72.3%, 阿莫西林 67.7%, 复方磺胺甲噁唑 62.2%, 头孢曲松 57.2%, 头孢噻肟 51.7%, 头孢呋辛 51.2%。表皮葡萄球菌耐药率: 庆大霉素 94.7%, 红霉素 70.0%, 阿莫西林 66.7%; 阿奇霉素 66.7%; 美罗培南 57.9%, 氨苄西林舒巴坦 55.0%, 头孢唑林 55.0%; 粪肠球菌耐药率: 克林霉素 91.7%, 红霉素 90.0%, 四环素 75.0%, 利福平 66.7%, 氨苄西林 55.0%, 庆大霉素 52.6%。结论 近年来 PID 患者的抗菌治疗过程中病原菌不断发生着变化, 其原因可能与抗菌药物滥用有关, 因此, 在抗感染治疗中要依据药敏试验结果选用抗菌药物, 避免抗菌药物滥用。

关键词: 盆腔炎; 病原菌; 耐药性

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.16.025 中图法分类号: R446.5

文章编号: 1673-4130(2020)16-2024-04 文献标识码: B

盆腔炎(PID)是由女性上生殖道炎症反应引起的一组疾病, 包括子宫内膜炎、输卵管炎、输卵管卵巢脓肿和盆腔腹膜炎, 是一大类女性生殖道常见的炎症反应疾病^[1]。由于 PID 发生部位深藏于盆腔, 症状及体征轻重不一, 标本不易采集, 造成诊断不易明确, 从而导致该类疾病在治疗上不规范, 甚至被误诊, 耽误治疗^[2]。关于 PID 的致病微生物多有争议, 主要包括性传播感染性疾病(STI)致病微生物、厌氧菌、需氧菌这

* 基金项目: 甘肃省金昌市科技局科研项目(2019BDA8E9)。
本文引用格式: 赵多爱, 赵晓燕, 周蕾, 等. 金昌市女性盆腔炎病原菌谱及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(16): 2024-2027.