

肠道超声与溃疡性结肠炎相关性的研究综述

刘雨林, 丁 琦, 姚 萍*

新疆医科大学第一附属医院消化病一科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月29日; 录用日期: 2024年2月23日; 发布日期: 2024年2月29日

摘要

溃疡性结肠炎作为一种病因尚不明确的炎症性肠病, 由于其难治性与日益增长的患病率, 给患者的生活质量带来了较大的影响, 在其诊疗过程中需要频繁行结肠镜这一侵入性检查, 存在一定的局限性及不适。而肠道超声的出现, 为其疾病的评估提供了一直全新的、可靠的非侵入性检查方式, 但其诊疗价值仍然存在一定局限性与争议, 本文将通过对肠道超声对溃疡性结肠炎的评估价值进行分析, 以期能更好地指导临床诊疗。

关键词

溃疡性结肠炎, 肠道超声

A Review of Research on the Correlation between Intestinal Ultrasound and Ulcerative Colitis

Yulin Liu, Qi Ding, Ping Yao*

Department I of Digestive Disease, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 29th, 2024; accepted: Feb. 23rd, 2024; published: Feb. 29th, 2024

Abstract

Ulcerative colitis, as an inflammatory bowel disease with unclear etiology, has a significant impact on the quality of life of patients due to its increasing incidence and difficulty in treatment. In its diagnosis and treatment process, frequent invasive colonoscopy is necessary, which has certain limitations and discomfort. The emergence of intestinal ultrasound has provided a new and reliable non-invasive diagnostic method.

*通讯作者。

ble non-invasive examination method for the evaluation of its diseases, but its diagnostic and therapeutic value still has certain limitations and controversies. This article will analyze the evaluation value of intestinal ultrasound for ulcerative colitis, in order to better guide clinical diagnosis and treatment.

Keywords

Ulcerative Colitis, Intestinal Ultrasound

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

溃疡性结肠炎是一种慢性炎症性肠病，其常见症状为黏液脓血便、腹泻、里急后重等，具有缓解后易复发的特点，对患者的生活质量产生了较大影响，同时也会给患者及其家庭带来相当大的治疗成本(在欧洲，与溃疡性结肠炎相关的年直接和间接成本估计高达 125~291 亿欧元，在美国为 81~149 亿美元)[1][2]。且近年来的流行病学数据表明随着社会经济的发展和饮食结构的改变，溃疡性结肠炎的发病率和流行率在全球范围内均呈现上升趋势[3][4]。由于其发病机制是多因素的，涉及遗传易感性、上皮屏障缺陷、免疫反应失调和环境因素等，其难以实现症状缓解后不复发，因此其诱导和维持缓解治疗的主要目的在于使患者可以恢复正常或者接近正常水平的生活质量[5]。

而在治疗与随访期间，需要通过对疾病的活动程度进行评估以指导治疗方案以及后续的随访计划[6]。在临幊上，其症状、相关血液测试、横断面成像、内镜下检查和组织病理学是最常用于确定疾病活动性和严重性的方法[7][8]。而在随访期间，国内外指南均建议密切监测上述指标以评估治疗效果并发现早期复发[8][9]。

2. 肠道超声与其他检查相比在溃疡性结肠炎评估中优势

在溃疡性结肠炎患者的管理中，疾病的活动性和范围的评估对于调整治疗和监测对此类疾病治疗后的反应至关重要。单独的临床症状不再被接受作为判断疾病活动的唯一指标，而应与评估炎症的客观标志物结合使用。针对治疗疗效的评价及随访目前国内外的指南均推荐以临床症状及内窥镜检查(或组织病理学)作为标准[10][11][12]。因此，内镜检查长期以来一直被认为是评估溃疡性结肠炎疾病程度和严重程度的金标准。然而，由于内镜下检查存在术前镇静和肠道准备的潜在并发症以及患者的偏好等一系列局限性问题，其在溃疡性结肠炎患者的随访及病情评估中存在一定的限制性。同时也有学者提出可以通过小肠 CT 造影(Computed tomography enterography, CTE)评估疾病活动度及疗效：该检查可反映肠壁的炎症改变、病变分布的部位和范围、狭窄的存在及其可能的性质(炎症活动性或纤维性狭窄)[13]。但其仍需要肠道准备并且由于价格和放射暴露等原因相对于内窥镜检查并没有明显优势。同时与其他非侵入性检查相比，例如目前国际上公认的 C 反应蛋白及粪便钙卫蛋白(FC)，其也具有独特的优势。因为 C 反应蛋白缺乏特异性，其对于预测缓解期 UC 患者的复发没有用处，而 FC 则被认为虽然与复发风险相关但无法确定炎症的范围或程度[14]。

最近的研究表明，与临床反应相比，肠道超声在开始抗炎治疗两周后就可以用于检测治疗反应[15]。因此肠道超声(Intestinal Ultrasound, IUS)为我们提供了一种有利的替代方案，因为它是非侵入性检查，并

且成本低、安全性高且不需要肠道准备和复杂的仪器[16] [17]。由于这些原因，与内窥镜检查相比，它更被患者所接受、易于执行，具有相当大的优势，还可以提高患者随访的依从性以增加对疾病监测的准确度，Christian Maaser 等学者的研究表明肠道超声在评估溃疡性结肠患者肠道病情的准确度达到了 88.5% [18] [19]。

3. 肠道超声评估溃疡性结肠炎的原理、方法及指标

3.1. 肠道超声评估溃疡性结肠炎的原理及方法

溃疡性结肠炎的本质被认为主要是是一种“肠道粘膜”的疾病，主要涉及结肠下段，肠道超声可显示肠壁病变的部位和范围、肠腔狭窄、肠瘘及脓肿等。其在另一种炎症性肠病克罗恩病(Crohn's disease, CD)的诊断和病情评估方面应用较广，克罗恩病的主要超声表现为肠壁增厚(≥ 4 mm)；回声减低，正常肠壁层次结构模糊或消失；受累肠管僵硬，结肠袋消失；透壁炎症时可见周围脂肪层回声增强，即脂肪爬行征；肠壁血流信号较正常增多；内瘘、窦道、脓肿和肠腔狭窄；其他常见表现有炎性息肉、肠系膜淋巴结肿大等。而溃疡性结肠炎的炎症局限于黏膜，其超声特征与 CD 表现相似但略有不同，主要为肠壁增厚，肠壁血流信号增多，结肠袋消失[20]。由于 IUS 的易操作性和经济性，其在 UC 领域也受到了越来越多的关注。目前国内外均有大量研究表明 IUS 对 UC 具有一定的诊断效能，并且有荟萃分析支持这一结论[21] [22]。

一般情况下，建议通过凸形低频探头提供整个腹部的大图来开始检查(5~6 MHz)来发现目标病变，并用微凸或线性高频探头(11~14 MHz)完成，检查通常从左髂窝的乙状结肠开始[23]。禁食并不是肠道超声检查的必要条件，但通常仍建议患者禁食以减少肠腔内容物并减少肠道蠕动[1] [24]。操作者必须能够通过回声强度区分肠壁的五个同心层：高回声粘膜是最内层，其次是低回声粘膜下层、高回声肌层以及浆膜与肠壁之间的回声界面。

3.2. 肠壁厚度的变化

在溃疡性结肠炎的患者中，炎症会导致其肠壁变厚。肠道超声能够精准地测量这种厚度的变化。因而肠壁厚度被认为是肠道超声评估溃疡性结肠炎最重要的指标[25]。通常情况下，正常的成人肠壁厚度小于 3 mm，而在 UC 患者中，这一数字会显著增加。现国际上较多被共识接受的标准为：成人肠壁厚度 > 4.0 mm [26] [27] [28]，儿童肠壁厚度 > 3.0 mm 时即提示肠壁厚度增厚[26] [27]。有 4 项研究以肠壁厚度(Bowel wall thickness, BWT) ≥ 4 mm 作为临界值，得出 IUS 诊断溃疡性结肠炎的敏感度为 62%~89%，特异度为 77%~98% [21]。另有研究表明 BWT 在中重度 UC 患者的灵敏度及特异度更高，可以用于指导临床甚至在后续的随访中代替内窥镜检查[29] [30]。Floris de Voogd 在一项前瞻性队列研究中也证明了以肠壁厚度作为主要指标的 IUS 在中重度 UC 患者随访中的价值[31]，同时德国的一项前瞻性多中心研究也得出相似的结论，其甚至提出“在一般的医疗实践中，在监测病程和评估短期治疗反应方面，IUS 可能是首选的。我们的发现提出了这样一种假设，即仅监测 BWT 就有可能预测治疗反应” [18]。

3.3. 肠壁的层次结构及肠外并发症识别

健康的肠道在超声下显示出清晰的多层结构(见上文操作方法部分所述)。而在 UC 患者中，这种结构可能会因炎症而变得模糊不清甚至消失，主要表现在黏膜和黏膜下层的分层结构受损[32]。而在肠道超声中的表现同样如此，黏膜下层被认为是最敏感的层次[31]。除了肠壁层次变化外，肠道超声还可以通过评估其他的指标来协助评估溃疡性结肠炎，例如：结肠袋的消失，肠腔狭窄，多发肿大的淋巴结等都有助于肠道超声诊断溃疡性结肠炎[33]。因此通过超声肠道测量还可以帮助识别溃疡性结肠炎的活动程度及其

并发症，如肠壁狭窄、肠穿孔或脓肿形成。

3.4. 肠系膜血管的血流变化

活动性炎症通常伴随着血流增加。使用彩色多普勒超声，医生可以观察到这种血流变化，这有助于判断病情的活动性。而现在临幊上通用的 Limberg 分级将能量多普勒(power Doppler ultrasound, PDU)观察到的肠壁厚度及其血管化程度分为 5 级：0 级，正常肠壁；1 级，肠壁增厚(>4 mm)；2 级，肠壁增厚并有较短的血管出现；3 级，肠壁增厚且出现较长的血管；4 级，肠壁增厚且出现能与肠系膜相连的长血管；该分级被临幊广泛采纳，用 Limberg 分级评估 UC 活动度与组织学评分有较高的一致性。任何评分 > 2 分的肠段都被视为是病理性改变[34]。

综上所述，通过综合评估这些超声指标，医生可以对溃疡性结肠炎的活动性、严重程度和疾病进展有一个全面的了解，从而为患者提供更有效的治疗和管理策略。

4. 肠道超声评估溃疡性结肠炎的局限性

4.1. 对直肠病变的评估不足

如果说肠道超声在 UC 范围和严重程度评估方面已在 IBD 专家中已经迅速达成共识，那么其在直肠评估在进行 IUS 时仍然是一个关键挑战[35]。作为 UC 中最常受影响的部位，如何识别和正确评估直肠炎症与内窥镜仍有一定差距。并且由于其与多个器官(特别是膀胱)相邻，使得其在超声观察中存在一定的困难[36]。在最近对 UC 中 IUS 的系统评价中，作者描述了 IUS 在检测直肠炎症活动方面的准确性较低[37]。Parente 等人报道，在同时接受结肠镜检查和 IUS 评估的 UC 患者中，IUS 对直肠的炎症活动检测失败率为 80% [36]。最近，Sagami 等人进行的一项综合荟萃分析证明，UC 疾病活动检测中 BWT 特异性，从右结肠的(86.4)到直肠(6.6)存在显着下降。同时直肠评估中 IUS 的汇总敏感性明显低于所有其他结肠段(74.5% 对比 86.4%) [25]。

4.2. 分辨率限制

受限于超声设备的原理影响，肠道超声可能无法检测到非常微小的病变或轻微的黏膜损伤，因为它的图像分辨率相对有限，这可能导致早期或轻度炎症的漏诊[38]。

4.3. 对操作者依赖性

超声检查的结果很大程度上取决于操作者的技能和经验。并且不同的操作者可能会有不同的解读和诊断，这增加了诊断的主观性和不确定性。

4.4. 其他局限性

肠内积气可能导致超声波的反射和散射，影响成像质量。这在肠胀气的患者中尤其常见，可能导致肠壁的评估受到限制。同时肠道超声主要用来评估肠壁和其附近结构，对于深层组织或肠外病变的检测能力有限，可能需要依赖其他成像技术如 CT 或 MRI。除此之外，其在诊断特异性上也存在一定的不足，虽然肠道超声可以显示结构性变化，但这些变化不一定只特异出现在溃疡性结肠炎的患者中。例如，肠壁增厚也可能是由于其他类型的肠炎或感染。

5. 小结与展望

在详细讨论溃疡性结肠炎(UC)的评估中，肠道超声(IUS)作为一种非侵入性诊断工具，在评估 UC 方面显示了其独特优势，包括其能够显示肠壁厚度、血流以及结构变化等信息从而帮助医生了解炎症的活

动性和范围。然而，它也存在一定的局限性，如超声仪器的分辨率限制、对操作者水平和经验依赖性、空气干扰等，可能影响其在某些情况下的诊断效果。

展望未来，随着医学成像技术的发展和临床经验的积累，肠道超声在 UC 评估中的准确性和可靠性有望进一步提高。这可能包括超声仪器图像质量的改进、操作者经验的提升、新的评估标准的制定，以及通过更深入的研究来提高其诊断特异性。此外，肠道超声与其他诊断工具的结合使用，如内窥镜或 MRI，可能提供更全面的疾病评估。综合来看，肠道超声在 UC 的管理中扮演着越来越重要的角色，未来发展潜力巨大。

参考文献

- [1] Park, K.T., Ehrlich, O.G., Allen, J.I., et al. (2020) The Cost of Inflammatory Bowel Disease: An Initiative from the Crohn's & Colitis Foundation. *Inflammatory Bowel Disease*, **26**, 1-10. <https://doi.org/10.1093/ibd/izz104>
- [2] Ungaro, R., Mehandru, S., Allen, P.B., et al. (2017) Ulcerative Colitis. *The Lancet*, **389**, 1756-1770. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32126-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32126-2)
- [3] 刘笃佳, 王媛媛, 马旭. 溃疡性结肠炎的流行病学研究进展[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2017, 29(3): 214-217.
- [4] Du, L. and Ha, C. (2020) Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterology Clinics of North America*, **49**, 643-654. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.07.005>
- [5] Armuzzi, A. and Liguori, G. (2021) Quality of Life in Patients with Moderate to Severe Ulcerative Colitis and the Impact of Treatment: A Narrative Review. *Digestive and Liver Disease*, **53**, 803-808. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.03.002>
- [6] Turner, D., Ricciuto, A., Lewis, A., et al. (2021) STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target Strategies in IBD. *Gastroenterology*, **160**, 1570-1583. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.031>
- [7] Christian, M., Andreas, S., Vavricka, S.R., et al. (2019) ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial Diagnosis, Monitoring of Known IBD, Detection of Complications. *Journal of Crohn's and Colitis*, **13**, 144-164. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv113>
- [8] Fernando, M., Paolo, G., Rami, E., et al. (2017) Third European Evidence-Based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-Intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-Anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*, **11**, 649-670. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008>
- [9] Boal Carvalho, P. and Cotter, J. (2017) Mucosal Healing in Ulcerative Colitis: A Comprehensive. Review. *Drugs*, **77**, 159-173. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0676-y>
- [10] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(9): 796-813.
- [11] Sicilia, B., García-López, S., González-Lama, Y., et al. (2020) GETECCU 2020 Guidelines for the Treatment of Ulcerative Colitis. Developed Using the GRADE Approach. *Gastroenterología y Hepatología*, **43**, 1-57. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.07.001>
- [12] 戴小玲, 林江. 溃疡性结肠炎的治疗目标: 组织学缓解[J]. 中华炎性肠病杂志, 2021, 5(3): 233-236.
- [13] Guglielmo, F.F., Anupindi, S.A., Fletcher, J.G., et al. (2020) Small Bowel Crohn Disease at CT and MR Enterography: Imaging Atlas and Glossary of Terms. *Radiographics*, **40**, 354-375. <https://doi.org/10.1148/rg.2020190091>
- [14] Liverani, E., Scaioli, E., Digby, R.J., et al. (2016) How to Predict Clinical Relapse in Inflammatory Bowel Disease Patients. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 1017-1033. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i3.1017>
- [15] Jauregui-Amezaga, A. and Rimola, J. (2021) Role of Intestinal Ultrasound in the Management of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Life (Basel)*, **11**, Article No. 603. <https://doi.org/10.3390/life11070603>
- [16] Maconi, G., et al. (1999) Ultrasonography in the Evaluation of Extension, Activity, and Follow-Up of Ulcerative Colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **34**, 1103-1107. <https://doi.org/10.1080/003655299750024904>
- [17] Smith, R.L., Taylor, K.M., Friedman, A.B., et al. (2020) Systematic Review: Clinical Utility of Gastrointestinal Ultrasound in the Diagnosis, Assessment and Management of Patients with Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, **14**, 465-479. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz163>
- [18] Maaser, C., Petersen, F., Helwig, U., et al. (2020) Intestinal Ultrasound for Monitoring Therapeutic Response in Pa-

- tients with Ulcerative Colitis: Results from the TRUST&UC Study. *Gut*, **69**, 1629-1636. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319451>
- [19] Allocca, M., Filippi, E., Costantino, A., et al. (2020) Milan Ultrasound Criteria Are Accurate in Assessing Disease Activity in Ulcerative Colitis: External Validation. *United European Gastroenterology Journal*, **9**, 438-442.
- [20] Maconi, G., Nylund, K., Ripolles, T., et al. (2018) EFSUMB Recommendations and Clinical Guidelines for Intestinal Ultrasound (GIUS) in Inflammatory Bowel Diseases. *Ultraschall in der Medizin*, **39**, 304-317. <https://doi.org/10.1055/s-0043-125329>
- [21] Allocca, M., Furfaro, F., Fiorino, G., et al. (2021) Point-of-Care Ultrasound in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, **15**, 143-151. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jaa151>
- [22] 张玉芝. 腹部超声检查在炎症性肠病早期诊断及活动期, 缓解期评估中的应用价值[J]. 中国肛肠病杂志, 2019, 39(8): 33-34.
- [23] Furfaro, F., Buono, A.D., Allocca, M., et al. (2021) Bowel Ultrasound in Inflammatory Bowel Disease: How Far in the Grayscale? *Life*, **11**, Article No. 649. <https://doi.org/10.3390/life11070649>
- [24] Dietrich, C.F., Hollerweger, A., Dirks, K., et al. (2019) EFSUMB Gastrointestinal Ultrasound (GIUS) Task Force Group: Celiac Sprue and Other Rare Gastrointestinal Diseases Ultrasound Features. *Medical Ultrasonography*, **21**, 299-315. <https://doi.org/10.11152/mu-2162>
- [25] Sagami, S., Kobayashi, T., Miyatani, Y., et al. (2021) Accuracy of Ultrasound for Evaluation of Colorectal Segments in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, **19**, 908-921.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.07.067>
- [26] Civitelli, F., Di Nardo, G., Oliva, S., et al. (2014) Ultrasonography of the Colon in Pediatric Ulcerative Colitis: A Prospective, Blind, Comparative Study with Colonoscopy. *Journal of Pediatrics*, **165**, 78-84.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.02.055>
- [27] Ruess, L., Blask, A.R., Bulas, D.I., et al. (2000) Inflammatory Bowel Disease in Children and Young Adults: Correlation of Sonographic and Clinical Parameters during Treatment. *AJR. American Journal of Roentgenology*, **175**, 79-84. <https://doi.org/10.2214/ajr.175.1.1750079>
- [28] Haber, H.P., Busch, A., Ziebach, R., et al. (2002) Ultrasonographic Findings Correspond to Clinical, Endoscopic, and Histologic Findings in Inflammatory Bowel Disease and Other Enterocolitides. *Journal of Ultrasound in Medicine*, **21**, 375-382. <https://doi.org/10.7863/jum.2002.21.4.375>
- [29] Ulf, H., Imma, F., Leonie, H., et al. (2022) Transmural Response and Transmural Healing Defined by Intestinal Ultrasound—New Potential Therapeutic Targets? *Journal of Crohn's and Colitis*, **16**, 57-67. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab106>
- [30] Spiceland, C.M. and Lodhia, N. (2018) Endoscopy in Inflammatory Bowel Disease: Role in Diagnosis, Management, and Treatment. *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 4014-4020. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i35.4014>
- [31] De Voogd, F., van Wassenaer, E.A., Mookhoek, A., et al. (2022) Intestinal Ultrasound Is Accurate to Determine Endoscopic Response and Remission in Patients with Moderate to Severe Ulcerative Colitis: A Longitudinal Prospective Cohort Study. *Gastroenterology*, **163**, 1569-1581. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.08.038>
- [32] Flynn, S. and Eisenstein, S. (2019) Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surgical Clinics of North America*, **99**, 1051-1062. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.08.001>
- [33] Awadallah, M.Y. (2013) The Update of Ultrasound Techniques in Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. *OMICS Journal of Radiology*, **2**, 38.
- [34] Hodson, R. (2016) Inflammatory Bowel Disease. *Nature*, **540**, S97. <https://doi.org/10.1038/540S97a>
- [35] Christian, M., Giovanni, M., Torsten, K., et al. (2022) Ultrasonography in Inflammatory Bowel Disease—So Far We Are? *United European Gastroenterology Journal*, **10**, 225-232. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12196>
- [36] Parente, F., Greco, S., Molteni, M., et al. (2003) Role of Early Ultrasound in Detecting Inflammatory Intestinal Disorders and Identifying Their Anatomical Location within the Bowel. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **18**, 1009-1016. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01796.x>
- [37] Dolinger, M. and Verstockt, B. (2022) Ulcerative Colitis, a Transmural Disease Requiring an Accurate IUS Assessment in the Current Treat-To-Target Era. *United European Gastroenterology Journal*, **10**, 247-248. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12215>
- [38] Grunshaw, N.D. (2019) Initial Experience of a Rapid-Access Ultrasound Imaging Service for Inflammatory Bowel Disease. *Gastrointestinal Nursing*, **17**, 42-48. <https://doi.org/10.12968/gasn.2019.17.2.42>