

· 临床医学 ·

## 双气囊小肠镜在小肠疾病临床诊治中的应用分析

薛冰艳, 顾丹阳, 张心瑞, 朱国琴\*

南京医科大学第一附属医院老年消化科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的:分析探讨双气囊小肠镜(double balloon enteroscopy, DBE)在小肠疾病诊治中的应用价值和安全性。方法:回顾性分析2019年1月—2020年7月因疑似小肠疾病在南京医科大学第一附属医院住院行DBE检查的244例患者的临床资料。依据进镜方式的不同分为经口组和经肛组,分析其年龄、性别、临床表现、进镜方式、进镜深度、内镜阳性发现、诊断、治疗性操作、并发症等。结果:经口组与经肛组之间进镜深度差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),阳性发现率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗性操作包括活检(36例次)、息肉切除(16例次)、止血(2例次)和胶囊内镜取出(1例次)。并发症发生率为2.5%,均为轻~中度。结论:DBE在小肠疾病的诊治中具有重要作用,显著提升了小肠疾病的检出率,是治疗小肠疾病安全有效的方法,值得临床进一步推广。

**[关键词]** 双气囊小肠镜;小肠疾病;诊断;治疗;安全性

**[中图分类号]** R574.5

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2021)12-1801-05

**doi:**10.7655/NYDXBNS20211215

小肠因其解剖位置位于胃和结肠之间,长度较长,活动性大,位置多变,且肠壁薄弱,曾被认为是普通内镜检查无法触及的“盲区”,导致小肠疾病的诊治较食管、胃和结直肠疾病更为困难。随着2001年双气囊小肠镜(double balloon enteroscopy, DBE)在日本问世,2003年进入中国临床,结合经口与经肛的方式进镜后,全小肠的直观检查得以实现,除检查外,DBE还可以进行治疗性操作<sup>[1]</sup>。2018年10月,由中华医学会消化内镜学分会第七届委员会小肠镜和胶囊内镜学组制订的《中国小肠镜临床应用指南》(以下简称《指南》)正式发表<sup>[2]</sup>,《指南》指出,DBE可以完成多种小肠疾病的治疗,包括小肠息肉切除术<sup>[3]</sup>、小肠异物(如胶囊内镜等)取出术<sup>[4]</sup>、小肠血管病变治疗术<sup>[5]</sup>、小肠狭窄扩张术<sup>[6]</sup>以及手术后消化道解剖结构改变患者的经内镜逆行胰胆管造影<sup>[7]</sup>等。本研究以南京医科大学第一附属医院住院接受DBE检查和治疗的244例怀疑小肠疾病的患者为研究对象,回顾性评价和分析其临床诊治效果,旨在探讨DBE在小肠疾病临床诊治中的安全性和应用价值。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

收集2019年1月—2020年7月期间因怀疑小肠

**[基金项目]** 江苏省卫生计生委科研课题(BJ16013)

\*通信作者(Corresponding author),E-mail:zhuapple510@126.com

疾病在南京医科大学第一附属医院住院行DBE检查的244例患者的临床资料,包括年龄、性别、临床表现、进镜方式、进镜深度、内镜阳性发现、诊断、治疗性操作、并发症等指标。如患者在研究期间进行了多次DBE操作,仅分析第1次操作情况。纳入标准:参照《中国小肠镜临床应用指南》相关标准,结合电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振检查(magnetic resonance, MR)、胶囊内镜、胃镜和结肠镜检查,诊断考虑潜在小肠出血、疑似克罗恩病、不明原因腹泻、疑似小肠肿瘤或增殖性病变、已确诊的小肠病变治疗后复查,以及部分小肠疾病的治疗,如小肠息肉切除、小肠异物取出、内镜下止血等<sup>[2]</sup>。排除标准:①患有严重心脑血管疾病、严重肺功能不全、凝血功能障碍、有严重出血倾向、合并其他系统严重疾病,经评估后无法行DBE检查的患者;②完全性小肠梗阻无法行肠道准备的患者;③有多次腹部手术史者;④孕妇或<12岁的儿童;⑤拒绝接受DBE检查的患者。最终纳入行DBE检查的患者244例,其中,男155例,女89例,平均年龄(44.2±16.6)岁,所有患者共进行259例次DBE操作,其中15例患者同时行经口和经肛DBE。所有患者及家属均同意进行DBE检查,并签署知情同意书。

#### 1.2 方法

本研究采用的仪器为EN-580T双气囊小肠镜(Fujinon公司,日本)、图像处理器、PB-30气囊控制

器等,内镜长度为2 000 mm,附带气囊的外套管长度为1 450 mm,内径10.80 mm,外径13.20 mm,CO<sub>2</sub>气泵,应用小肠镜时所需的圈套器、推送器、注射器、钛夹等。

操作前对所有患者进行血常规、凝血功能、心电图等检查,检查前1 d低纤维饮食,晚餐后禁食,经口DBE检查者禁食8~12 h,禁水4~6 h;经肛DBE检查者在检查前4~6 h开始服用肠道清洁剂(复方聚乙二醇),2 h内服用完毕。对于不完全性肠梗阻的患者,应在解除梗阻并完成肠道准备后进行小肠镜检查。根据病史、临床表现、影像学检查(CT、MR等)结果决定进镜方式。小肠镜检查前,需由麻醉医师做好评估工作,经口DBE检查建议气管插管麻醉以避免误吸,减少吸入性肺炎的发生,经肛DBE检查只需静脉麻醉,但当患者存在胃潴留或肠梗阻时,也需要气管插管。检查期间需要对患者进行氧饱和度监测和心电监测。术前检查机器设备、外套管、气囊、气泵等设备的完好性和气密性,必要时进行更换。操作前签署知情同意书,充分告知患者及患者家属小肠镜检查的益处和风险<sup>[2]</sup>。

患者取左侧卧位,操作者左手持镜,右手进镜,将内镜前端的气囊充气,使内镜不易滑动,然后将外套管沿镜身滑入肠道,接着将外套管前端的气囊充气。此时,两个气囊均处于充气状态,内镜、外套管、肠壁已相对固定,同时拉直内镜和外套管,使其处于伸直状态,然后将内镜前端的气囊放气,镜身缓慢向前插入,最大程度进镜后,再次将内镜前端的气囊充气,使内镜不易滑动,然后将外套管气囊放气并沿镜身继续向前滑动。重复上述充气、放气和“推-拉”动作,使小肠镜尽量插入深部小肠。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 19统计软件进行统计分析,其中连续变量如年龄、手术时间、切除病变面积等如呈正态分布,则以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,否则以中位数(四分位数)[ $M(P_{25} \sim P_{75})$ ]表示;分类变量采用例数和百分比表示。组间连续变量的比较采用独立样本 $t$ 检验,组间分类变量的比较采用 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基本临床特征

244例符合纳排标准的患者中,男155例(63.5%),女89例(36.5%),平均年龄为(44.2±16.6)岁,经口组的年龄大于经肛组[(48.1±16.1)岁 vs. (40.0±

16.2)岁, $P < 0.001$ ]。入院时主诉包括腹痛(126例,51.6%)、腹泻(18例,7.4%)、肛周脓肿或肛瘘(9例,3.7%)、消化道出血(55例,22.5%)以及其他如恶心、呕吐、腹胀、乏力、体重下降、肿瘤标志物升高等(36例,14.8%)(表1)。

### 2.2 DBE检查发现的小肠病变情况

244例研究对象共进行了259次双气囊小肠镜检查,经口DBE检查135例次,经肛DBE检查124例次,其中15例患者由于病情的原因,需要同时行经口、经肛小肠镜检查。经口DBE进镜深度为(216.2±60.9)cm,经肛DBE进镜深度为(128.4±54.3)cm(经口DBE计算进镜最远处距幽门距离,经肛DBE计算进镜最远处距回盲瓣或吻合口距离),经口DBE进镜深度大于经肛DBE[(216.2±60.9)cm vs. (128.4±54.3)cm, $P < 0.001$ ]。259例次操作中,40例次操作在小肠中无阳性发现,219例次操作有阳性发现,经口和经肛双气囊小肠镜比较,两组之间阳性发现率差异无统计学意义(86.7% vs. 82.3%, $P=0.327$ )。119例次(45.9%)操作发现糜烂、溃疡、瘢痕或炎症,21例次(8.1%)操作发现息肉,24例次(9.3%)操作发现肿瘤或肿块,6例次(2.3%)发现血管畸形,9例次(3.5%)发现小肠憩室,36例次(13.9%)发现狭窄,4例次(1.5%)发现淋巴管扩张。经口DBE肿瘤或肿块的发现率高于经肛DBE,而经肛DBE糜烂、溃疡、瘢痕或炎症的发现率高于经口DBE,其余差异无统计学意义(表1)。

### 2.3 DBE检查发现的小肠外病变情况

经口和经肛DBE对小肠外病变的发现率比较,经肛DBE肛周脓肿的发现率高,经口DBE炎症、溃疡的发现率高,其中肛周脓肿4例次(1.5%),小肠外发现炎症、溃疡33例次(12.7%),肿瘤或肿块3例次(1.2%),憩室1例次(0.4%),息肉15例次(5.8%),结肠黑变病2例次(0.8%)(表1)。

### 2.4 DBE诊断

244例患者的DBE诊断包括:克罗恩病64例,黑斑息肉综合征(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)9例,小肠息肉12例,小肠憩室9例,血管畸形6例,缺血性肠病1例,小肠神经内分泌肿瘤2例,脂肪瘤1例,管状腺瘤2例,间质瘤8例,淋巴瘤6例,腺癌4例,异位胰腺4例,结缔组织病2例,嗜酸性粒细胞性胃肠炎2例,肠结核3例,胃肠功能紊乱8例,结肠黑变病2例,消化性溃疡16例,非特异性炎症84例。其中1例患者经口DBE发现小肠脂肪瘤,经肛DBE发现小肠管状腺瘤。

### 2.5 DBE的治疗性操作

DBE的治疗性操作包括活检36例次(13.9%),内镜治疗如EMR、APC和钛夹缝合术16例次(6.2%),内镜下止血2例次(0.8%),胶囊内镜取出1例次(0.4%)。

### 2.6 DBE的相关并发症

接受DBE检查和治疗的患者并发症均为轻~中度,共发生并发症6例,发生率为2.5%,其中发热2例(0.8%),腹部不适者4例(1.6%),保守治疗后好转,无严重并发症及操作相关死亡病例发生。

## 3 讨论

DBE对于小肠疾病的诊断和治疗发挥了重要作用,能够检查整个小肠,同时进行活检和治疗<sup>[8]</sup>。DBE对小肠疾病的诊断率为82.4%~86.8%,它可以对使用其他检查如胶囊内镜、CT、MR等发现的病变进行鉴别诊断,并进行活检取样,同时对部分小肠疾病进行治疗(如狭窄扩张、异物取出和止血治疗等)<sup>[9]</sup>。DBE的进镜途径分为经口和经肛两种,临床医师需要根据患者的症状、体征、实验室检查、影像

表1 患者基本临床资料和内镜发现情况分析

指标	经口(n=135)	经肛(n=124)	$\chi^2$ 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	48.1 ± 16.1	40.0 ± 16.2	4.023	<0.001
性别[n(%)]			4.793	0.029
男	77(57.0)	87(70.2)		
女	58(43.0)	37(29.8)		
进镜深度(cm, $\bar{x} \pm s$ )	216.2 ± 60.9	128.4 ± 54.3	12.218	<0.001
小肠病变[n(%)]				
正常	18(13.3)	22(17.7)	0.962	0.327
糜烂、溃疡、瘢痕或炎症	53(39.3)	66(53.2)	5.076	0.024
息肉	14(10.4)	7(5.6)	1.937	0.164
肿瘤或肿块	20(14.8)	4(3.2)	10.324	0.001
血管畸形	5(3.7)	1(0.8)	2.397	0.122
憩室	5(3.7)	4(3.2)	0.044	0.834
狭窄	17(12.6)	19(15.3)	0.403	0.526
淋巴管扩张	3(2.2)	1(0.8)	0.852	0.356
小肠外病变[n(%)]				
正常	99(73.3)	102(82.3)	2.962	0.085
肛周脓肿	0(0)	4(3.2)	4.423	0.035
炎症、溃疡	23(17.0)	10(8.1)	4.680	0.031
肿瘤或肿块	2(1.5)	1(0.8)	0.257	0.612
憩室	1(0.7)	0(0)	0.922	0.337
息肉	10(7.4)	5(4.0)	1.349	0.245
结肠黑变病	0(0)	2(1.6)	2.194	0.139

学检查及胃肠镜检查确定进镜途径,必要时同时进行经口和经肛DBE检查。一般来说,对于怀疑空肠病变者(临床表现主要为黑便,胶囊内镜提示时间指数 $\leq 0.6$ ,小肠三维CT/MR提示病变位于空肠),建议首次小肠镜检查选择经口进镜途径;对于怀疑回肠病变者(临床表现主要为便血,胶囊内镜提示时间指数 $> 0.6$ ,小肠三维CT/MR提示病变位于回肠),建议首次小肠镜检查选择经肛进镜途径<sup>[10]</sup>。同时也可根据疾病的好发部位进行选择,例如怀疑克罗恩病时,由于其好发于回肠,故首选经肛进镜,而PJS(息肉好发于空肠)可选择经口进镜。

本研究中,患者主诉为腹痛和消化道出血,依据临床表现和辅助检查选择进镜方式,分为经口组和经肛组。经口DBE进镜深度大于经肛DBE,与其他研究一致<sup>[11-12]</sup>。本研究中,小肠疾病的阳性发现率为84.56%,而在2017年Kim等<sup>[12]</sup>的研究中,阳性发现率为67.1%,本研究阳性率较高,考虑与术前严格把握适应证有关。小肠病变中,经肛DBE糜烂、溃疡、瘢痕或炎症的发现率高于经口DBE,笔者认为这与本院收治的克罗恩病患者较多、病变多位于回肠有关。经口DBE肿瘤或肿块的发现率高于经肛DBE,息肉、血管畸形、憩室、狭窄、淋巴管扩张的

发现率基本相近。小肠外病变中,由于肛周脓肿只能通过经肛途径诊断,因此经肛DBE肛周脓肿的发现率高,而消化性溃疡主要发生于胃和十二指肠,因而经口DBE炎症和溃疡的发现率更高,其余各类型病变的检出率无明显差异。

小肠息肉的常用治疗方法是外科手术,然而对于多发性小肠息肉,单次手术不足以切除所有息肉,进一步手术可能导致短肠综合征、肠粘连、肠梗阻、营养不良等并发症。内镜下息肉切除术提供了另一种治疗方法,特别是对于多发性息肉,可以多次进行分期切除息肉。在本研究中,16例患者接受了内镜下息肉切除术,仅1例患者术后出现腹部不适,保守治疗后好转。有学者研究表明,接受内镜下息肉切除术的患者可能会出现出血、穿孔等并发症,息肉体积越大,并发症的发生率越高<sup>[13]</sup>。在其他研究中,DBE也能为小肠出血提供内镜下治疗,除了使用金属夹止血外,还可以使用氩离子凝固术(argon plasma coagulation, APC)止血及黏膜下注射肾上腺素止血<sup>[14-15]</sup>。

接受DBE检查和治疗的患者并发症均为轻~中度,保守治疗后好转,无严重并发症及操作相关死亡发生。Pinho等<sup>[15]</sup>报道,小肠镜麻醉相关并发症发生率为0.85%(包括低氧血症、心动过缓、呕吐),穿孔发生率为0.28%,胰腺炎发生率为0.19%。研究表明,部分患者接受经口DBE检查后,因输注气体过多导致肠腔内压力过高,导致急性胰腺炎<sup>[16]</sup>。亦有学者认为,胰腺炎并发症的主要原因是外套管反复摩擦十二指肠乳头、牵拉肠系膜引起胰腺微循环障碍所致<sup>[17]</sup>。然而,本研究并未出现此类并发症,可能与经口DBE检查时,操作者减少了肠道内的气流以降低肠腔内的压力、同时减少外套管反复牵拉的次数有关。进镜深度较深的DBE检查后也有脾破裂的报道,但在本研究中未发生<sup>[18]</sup>。笔者认为,在DBE操作过程中避免使用蛮力、尽量减少注气、由经验丰富的内镜医师操作,DBE的严重并发症还是较为罕见的。

本研究为单中心回顾性分析,且样本量不大,同时由于随访时间短,因此结果具有一定局限性,有待多中心大样本量的随机对照试验进一步证实。

综上所述,DBE诊断小肠疾病安全有效,也能达到有效治疗的目的。对于一些小肠息肉、小肠异物和小肠出血,内镜治疗是开放手术的可行替代方案。根据笔者的经验和相关文献报道,DBE的并发症发生率低,且多为轻~中度。随着内镜技术的迅速发展,DBE在小肠疾病的诊治中将发挥越来越重

要的作用。

#### [参考文献]

- [1] YIN A, ZHAO L, DING Y, et al. Emergent double balloon enteroscopy in overt suspected small bowel bleeding: diagnosis and therapy[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e920555
- [2] 中华医学会消化内镜学分会小肠镜和胶囊内镜学组. 中国小肠镜临床应用指南[J]. *中华消化内镜杂志*, 2018, 35(10): 693-702
- [3] NISHIMURA N, MIZUNO M, SHIMODATE Y, et al. The role of double-balloon enteroscopy in the diagnosis and surgical treatment of metastatic small bowel tumors [J]. *Intern Med*, 2018, 57(9): 1209-1212
- [4] WANG Y, LIAO Z, WANG P, et al. Treatment strategy for video capsule retention by double-balloon enteroscopy [J]. *Gut*, 2017, 66(4): 754-755
- [5] ABUTALIB H, YANO T, SHINOZAKI S, et al. Roles of capsule endoscopy and balloon-assisted enteroscopy in the optimal management of small bowel bleeding [J]. *Clin Endosc*, 2020, 53(4): 402-409
- [6] BAARS J E, THEYVENTHIRAN R, AEPLI P, et al. Double-balloon enteroscopy-assisted dilatation avoids surgery for small bowel strictures: a systematic review [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(45): 8073-8081
- [7] TSUTSUMI K, KATO H, OKADA H. Impact of a newly developed short double-balloon enteroscope on stent placement in patients with surgically altered anatomies [J]. *Gut Liver*, 2017, 11(2): 306-311
- [8] TAKENAKA K, OHTSUKA K, KITAZUME Y, et al. Magnetic resonance evaluation for small bowel strictures in Crohn's disease: comparison with balloon enteroscopy [J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(8): 879-888
- [9] ASGE STANDARDS OF PRACTICE COMMITTEE, GURUDU S R, BRUINING D H, et al. The role of endoscopy in the management of suspected small-bowel bleeding [J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 85(1): 22-31
- [10] ROSA B, MARGALIT-YEHUDA R, GATT K, et al. Scoring systems in clinical small-bowel capsule endoscopy: all you need to know! [J]. *Endosc Int Open*, 2021, 9(6): E802-E823
- [11] PATTNI V, TATE D J, TERLEVICH A, et al. Device-assisted enteroscopy in the UK: description of a large tertiary case series under conscious sedation [J]. *Frontline Gastroenterol*, 2018, 9(2): 122-128
- [12] KIM T J, KIM E R, CHANG D K, et al. Comparison of the efficacy and safety of single- versus double-balloon enteroscopy performed by endoscopist experts in single-balloon enteroscopy: a single-center experience and meta-analysis [J]. *Gut Liver*, 2017, 15; 11(4): 520-527

- [13] GASPAR J P, STELOW E B, WANG A Y. Approach to the endoscopic resection of duodenal lesions [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(2): 600-617
- [14] RODRIGUES J P, PINHO R, RODRIGUES A, et al. Diagnostic and therapeutic yields of urgent balloon-assisted enteroscopy in overt obscure gastrointestinal bleeding [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 30(11): 1304-1308
- [15] PINHO R, MASCARENHAS-SARAIVA M, MÃO-DE-FERRO S, et al. Multicenter survey on the use of device-assisted enteroscopy in Portugal [J]. *United Eur Gastroenterol J*, 2016, 4(2): 264-274
- [16] NISHIO R, KAWASHIMA H, NAKAMURA M, et al. Double-balloon endoscopic retrograde cholangiopancreatography for patients who underwent liver operation: A retrospective study [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(10): 1056-1066
- [17] LATORRE R, LÓPEZ-ALBORS O, SORIA F, et al. Evidences supporting the vascular etiology of post-double balloon enteroscopy pancreatitis: Study in porcine model [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(34): 6201-6211
- [18] GIRELLI C M, POMETTA R, FACCIOTTO C, et al. First report of splenic rupture following deep enteroscopy [J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2016, 8(9): 391-394
- [收稿日期] 2021-06-29

(上接第 1785 页)

- [J]. *Leukemia*, 2017, 31(10): 2211-2218
- [14] AHN J S, KIM H J, KIM Y K, et al. Adverse prognostic effect of homozygous TET2 mutation on the relapse risk of acute myeloid leukemia in patients of normal karyotype [J]. *Haematologica*, 2015, 100(9): e351-353
- [15] ROTHENBERG-THURLEY M, AMLER S, GOERLICH D, et al. Persistence of pre-leukemic clones during first remission and risk of relapse in acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2018, 32(7): 1598-1608
- [16] AHN J S, KIM H J, KIM Y K, et al. DNMT3A R882 mutation with FLT3-ITD positivity is an extremely poor prognostic factor in patients with normal-karyotype acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(1): 61-70
- [17] GUO Z, ZHANG S K, ZOU Z, et al. Prognostic significance of TET2 mutations in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis [J]. *Leuk Res*, 2017, 58: 102-107
- [18] HUNTER A M, KOMROKJI R S, YUN S, et al. Baseline and serial molecular profiling predicts outcomes with hypomethylating agents in myelodysplastic syndromes [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(4): 1017-1028
- [19] GAIDZIK V I, TELEANU V, PAPAEMMANUIL E, et al. RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia are associated with distinct clinico-pathologic and genetic features [J]. *Leukemia*, 2016, 30(11): 2160-2168
- [20] 蔡晓辉,陈梅玉,晁红颖,等.骨髓增生异常综合症患者 RUNX1 基因突变分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(1): 202-208
- [21] PASCHKA P, SCHLENK R F, GAIDZIK V I, et al. ASXL1 mutations in younger adult patients with acute myeloid leukemia: a study by the German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group [J]. *Haematologica*, 2015, 100(3): 324-330
- [22] PRATS-MARTÍN C, BURILLO-SANZ S, MORALES-CAMACHO RM, et al. ASXL1 mutation as a surrogate marker in acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes and normal karyotype [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(11): 3637-3646
- [23] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(3): 177-182
- [24] PAPAEMMANUIL E, CAZZOLA M, BOULTWOOD J, et al. Somatic SF3B1 mutation in myelodysplasia with ring sideroblasts [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(15): 1384-1395
- [25] PATNAIK M M, LASHO T L, HODNEFIELD J M, et al. SF3B1 mutations are prevalent in myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts but do not hold independent prognostic value [J]. *Blood*, 2012, 119(2): 569-572
- [收稿日期] 2021-03-23