

197 例不同年龄段、性别、总胆固醇水平“健康体检”者的血浆脂蛋白亚组分水平观察

武艳, 刘晓叶, 金素丽, 秦小霞, 白雪梅, 秘玉静

河北医科大学第一医院检验中心, 石家庄 050031

摘要:目的 通过对 197 例不同年龄段、性别、总胆固醇(TC)水平“健康体检”者的血浆脂蛋白亚组分水平进行对比观察,以总结“健康体检”者血浆脂蛋白亚组分的年龄、性别及 TC 水平分布特点,为临床降血脂精准用药提供参考。方法 选择 197 例“健康体检”者,采用全自动生化分析仪检测空腹血清总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。采用垂直密度梯度离心(VAP)全自动血脂谱检测分离相技术测定空腹血清脂蛋白残粒胆固醇(RLP-C)、中间密度脂蛋白胆固醇(IDL-C)、极低密度脂蛋白 3 胆固醇(VLDL3-C)、小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)、非高密度脂蛋白胆固醇(nonHDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(4 + 3 + 2 + 1) [(LDL(4 + 3 + 2 + 1)-C)脂蛋白 a(LPa)、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)、高密度脂蛋白 2 胆固醇(HDL2-C)和高密度脂蛋白 3 胆固醇(HDL3-C)。比较不同年龄、性别“健康体检”者血脂亚组分水平。根据 TC 水平将 197 例“健康体检”者分为 A 组(TC<5.2 mmol/L)、B 组(TC 5.2 ~ <6.2 mmol/L)、C 组(TC≥6.2 mmol/L)。比较三组血浆脂蛋白亚组分水平。结果 与年龄<51 岁人群相比,年龄 51 ~ 55 岁人群血清 RLP-C、VLDL-C、VLDL3-C 水平升高,HDL-C 和 HDL2-C 水平降低(P 均<0.05);年龄>55 岁人群血清 RLP-C、VLDL-C、VLDL3-C 水平升高,HDL-C、HDL2-C 水平降低(P 均<0.05);年龄>55 岁人群与年龄 51 ~ 55 岁人群上述各指标相比, P 均>0.05。与男性人群比较,女性人群血清 TC、LDL-C、HDL-C、IDL-C、LPa、HDL2-C、HDL3-C 水平高,VLDL-C 水平低(P 均<0.05)。与 A 组相比,B 组除血清 VLDL-C 外,其余指标水平均升高(P 均<0.05);C 组除 LPa、VLDL-C 和 HDL2-C 外,其余指标水平均升高(P 均<0.05);与 B 组相比,C 组除 HDL-C、VLDL3-C、LPa、VLDL-C 和 HDL2-C 外,其余指标水平均升高(P 均<0.05)。与 A 组相比,B 组 LDL-C/TC、non-HDL-C/TC、LDL(4 + 3 + 2 + 1)-C/TC 均升高,VLDL3-C/TC、HDL3-C/TC 均降低;与 A 组相比,C 组 LDL-C/TC、non-HDL-C/TC、LDL(4 + 3 + 2 + 1)-C/TC 均升高,HDL-C/TC、VLDL3-C/TC、VLDL-C/TC、HDL2-C/TC、HDL3-C/TC 均降低;与 B 组相比,C 组 LDL-C/TC 升高(P <0.05)。结论 “健康体检”者血清 RLP-C、VLDL-C、VLDL3-C、HDL-C、HDL2-C 水平存在年龄差异,TC、LDL-C、HDL-C、IDL-C、LPa、HDL2-C 和 HDL3-C、VLDL-C 水平存在性别差异;随着 TC 水平的增高,部分血浆脂蛋白亚组分的胆固醇水平呈现不平行变化。

关键词:血浆脂蛋白亚组分;小而密低密度脂蛋白;高密度脂蛋白 2;高密度脂蛋白 3

doi:10.3969/j.issn.1002-266X.2023.30.017

中图分类号:R446.11 文献标志码:A 文章编号:1002-266X(2023)30-0073-04

动脉粥样硬化性心血管疾病是以动脉粥样硬化为病理基础的一系列疾病的总称,随着中国社会经济的发展和人口老龄化的进展,动脉粥样硬化性心血管疾病负担日益加重。近年一些临床研究证明,包括低密度脂蛋白胆固醇在内的传统血脂指标在动脉粥样硬化性心血管疾病的风险管控方面表现出一定的局限性,血脂指标还需进一步补充完善^[1]。血浆脂蛋白亚组分是指脂蛋白在脂质代谢过程中密度、颗粒大小、电荷以及组成成分不断发生变化形成的各亚组分。目前临床可检测的血浆脂蛋白亚组分包括 RLP、IDL、VLDL3、sdLDL、nonHDL、LDL(4 + 3

+ 2 + 1)、LPa、VLDL、HDL2、HDL3。本研究通过对 197 例不同年龄段、性别、总胆固醇(TC)水平“健康体检”者的血浆脂蛋白亚组分水平进行对比观察,以总结“健康体检”者血浆脂蛋白亚组分的年龄、性别及 TC 水平分布特点,为临床降血脂精准用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择河北医科大学第一医院“健康体检”者 197 例,其中男 73 例(37.1%)、女 124 例(62.9%),年龄<60 岁以下、平均年龄 52 岁。年龄>55 岁 76 例、51~55 岁 51 例、年龄<51 岁 70 例。纳入标准:既往体健,未服用任何降血脂药物。排除标准:肝、肾、肺功能不全患者,肿瘤、血液病患者,心肌梗死、脑梗死心脑血管疾病者正在服用降血脂药物

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20190433)。

通信作者:秘玉静(E-mail: doctor123456789TJ@163.com)

者。本研究获河北医科大学第一医院伦理学委员会审核批准[2023研审第(S00105)号]。

1.2 血浆脂蛋白亚组分检测 采用美国贝克曼 AU5800 全自动生化分析仪检测空腹总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),采用垂直密度梯度离心(VAP)全自动血脂谱离心分离相检测法检测空腹血清 RLP-C、IDL-C、VLDL3-C、sdLDL-C、nonHDL-C、LDL(4+3+2+1)-C。依据我国《中国成人血脂异常防治建议》提出的标准(2007),将 197 例患者根据 TC 结果分为 A、B、C 组。A(TC<5.2 mmol/L)127 例、B 组(5.2≤TC<6.2 mmol/L)44 例、C 组(TC≥6.2 mmol/L)26 例。

1.3 统计学方法 采用 SPSS21.0 统计软件。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验,多组比较采用方差分析、进一步两两比较采用 SNK- q 检验;非正态分布计量资料采用中位数和四分位数间距表示,两组比较采用 Wilcoxon 秩和检验、多组比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同年龄“健康体检”者血脂亚组分水平比较 年龄>55 岁“健康体检”者 TC、LDL-C、HDL-C、RLP-C、IDL-C、VLDL3-C、sdLDL-C、nonHDL-C、LDL(4+3+2+1)-C、Lp(a)、VLDL-C、HDL2-C、HDL3-C 分别为(4.89±0.98)mmol/L、(2.63±0.84)mmol/L、1.10(0.88,1.33)mmol/L、0.87(0.72,0.97)mmol/L、0.43(0.33,0.52)mmol/L、0.44(0.38,0.48)mmol/L、0.65(0.50,0.84)mmol/L、(3.76±0.91)mmol/L、(2.03±0.77)mmol/L、66.35(32.33,156.98)mg/L、1.01(0.78,1.35)mmol/L、0.33(0.24,0.46)mmol/L、(0.77±0.21)mmol/L 年龄 51~55 岁“健康体检”者分别为(5.05±1.01)mmol/L、(2.75±0.95)mmol/L、1.06(0.84,1.34)mmol/L、0.91(0.79,1.01)mmol/L、0.46(0.37,0.55)mmol/L、0.44(0.40,0.51)mmol/L、0.65(0.45,0.84)mmol/L、(3.94±0.88)mmol/L、(2.12±0.86)mmol/L、66.30(26.90,169.00)mg/L、1.13(0.85,1.45)mmol/L、0.33(0.24,0.42)mmol/L、(0.76±0.23)mmol/L;年龄<51 岁“健康体检”者分别为(4.96±0.92)mmol/L、(2.72±0.78)mmol/L、1.22(1.02,1.47)mmol/L、0.83(0.66,0.94)mmol/L、0.40(0.32,0.52)mmol/L、0.40(0.32,0.49)mmol/L、0.61(0.47,0.82)mmol/L、3.71±0.95mmol/L、

(2.12±0.69)mmol/L、100.95(35.90,224.38)mg/L、0.78(0.60,1.13)mmol/L、0.41(0.29,0.53)mmol/L、(0.83±0.20)mmol/L。与年龄<51 岁比较,年龄 51~55 岁人群 VLDL3-C、VLDL-C、RLP-C 水平高, HDL-C 和 HDL2-C 水平低(P 均<0.05);年龄>55 岁人群 VLDL3-C、VLDL-C、RLP-C 水平高, HDL-C、HDL2-C 水平低(P 均<0.05)。年龄 51~55 岁人群与年龄>55 岁人群血脂亚组分比较, P 均>0.05。

2.2 不同性别“健康体检”者血浆脂蛋白亚组分水平比较 男性“健康体检”者 TC、LDL-C、HDL-C、IDL-C、Lp(a)、HDL2-C、HDL3-C、VLDL-C 分别为(4.73±0.99)mmol/L、2.43(1.88,3.01)mmol/L、0.99(0.82,1.15)mmol/L、0.40(0.32,0.48)mmol/L、63.70(19.8,152.15)mg/L、0.29(0.22,0.35)mmol/L、(0.69±0.17)mmol/L、1.13(0.88,1.37)mmol/L;女性“健康体检”者分别为(5.09±0.93)mmol/L、2.79(2.24,3.34)mmol/L、1.25(1.01,1.50)mmol/L、0.45(0.35,0.55)mmol/L、78.90(38.15,212.80)mg/L、0.41(0.30,0.53)mmol/L、(0.84±0.21)mmol/L、0.89(0.63,1.25)mmol/L。与男性“健康体检”者比较,女性“健康体检”者血清 TC、LDL-C、HDL-C、IDL-C、Lp(a)、HDL2-C、HDL3-C 高, VLDL-C 低(P 均<0.05)。男性“健康体检”者 RLP-C、VLDL3-C、sdLDL-C、nonHDL-C、LDL(4+3+2+1)-C 分别为 0.83(0.72,0.96)、0.44(0.37,0.49)、0.64(0.49,0.83)、3.60(3.11,4.30)、(1.95±0.86)mmol/L,女性“健康体检”者分别为 0.88(0.70,1.05)、0.42(0.34,0.50)、0.63(0.46,0.83)、3.85(3.25,4.37)、(2.16±0.70)mmol/L,两组比较, P 均>0.05。

2.3 不同 TC 水平“健康体检”者血脂亚组分水平比较 A 组 TC、LDL-C、HDL-C、RLP-C、IDL-C、VLDL3-C、sdLDL-C、nonHDL-C、LDL(4+3+2+1)-C、Lp(a)、VLDL-C、HDL2-C、HDL3-C 分别为 4.53(3.99,4.79)mmol/L、2.34(1.89,2.67)mmol/L、1.05(0.86,1.33)mmol/L、0.79(0.66,0.93)mmol/L、0.39(0.30,0.46)mmol/L、0.40(0.34,0.46)mmol/L、0.55(0.43,0.71)mmol/L、3.35(2.93,3.71)mmol/L、1.79(1.43,2.12)mmol/L、67.10(26.50,138.20)mg/L、0.96(0.68,1.26)mmol/L、0.33(0.24,0.46)mmol/L、(0.74±0.19)mmol/L;B 组分别为 5.58(5.40,5.91)mmol/L、3.28(3.05,3.42)mmol/L、1.21(1.03,1.51)mmol/L、0.92(0.83,1.17)mmol/L、0.49(0.40,0.60)mmol/L、0.45(0.40,0.54)mmol/L、

0.75(0.56,0.91)mmol/L、4.37(4.21,4.49)mmol/L、2.53(2.31,2.80)mmol/L、(47.48,329.93)mg/L、1.07(0.84,1.37)mmol/L、(0.29,0.51)mmol/L、(0.83±0.21)mmol/L; C 组分别为 6.55(6.35,6.77)mmol/L、3.99(3.67,4.34)mmol/L、1.34(1.14,1.57)mmol/L、1.07(0.92,1.41)mmol/L、0.61(0.51,0.83)mmol/L、0.48(0.40,0.65)mmol/L、0.86(0.72,1.16)mmol/L、5.20(4.84,5.61)mmol/L、3.25(2.62,3.56)mmol/L、83.80(34.75,83.80)mg/L、1.10(0.78,1.66)mmol/L、0.40(0.30,0.50)mmol/L、(0.94±0.22)mmol/L。与 A 组相比,除 VLDL-C 外, B 组其他血浆脂蛋白亚组分水平增高(P 均 <0.05);除 Lpa、VLDL-C 和 HDL2-C 外, C 组其他血浆脂蛋白亚组分增高(P 均 <0.05)。与 B 组相比, C 组 TC、LDL-C、RLP-C、IDL-C、sdLDL-C、nonHDL-C、LDL(4+3+2+1)-C 和 HDL3-C 8 个血浆脂蛋白亚组分水平增高(P 均 <0.05)。

A 组 LDL-C/TC、nonHDL-C/TC、LDL(4+3+2+1)-C/TC、VLDL3-C/TC、HDL3-C/TC、HDL-C/TC、VLDL-C/TC、HDL2-C/TC 分别为 52.42(47.18,56.21)%、75.15%(69.80%,80.89%)、40.00%(36.14%,44.96%)、9.43%(7.93%,10.73%)、16.97%(13.71%,19.90%)、24.94%(19.11%,30.20%)、22.19%(15.69%,28.81%)、7.44%(5.54%,10.29%); B 组上述各指标分别为 57.53%(54.19%,61.22%)、78.33%(73.48%,81.80%)、44.49%(40.99%,50.05%)、8.14%(7.20%,9.67%)、14.30%(12.43%,16.83%)、21.67%(18.21%,26.45%)、19.17%(14.82%,24.58%)、7.34%(5.27%,9.25%); C 组上述各指标分别为 61.06%(57.10%,66.10%)、78.99%(15.81%,82.50%)、48.89%(40.16%,54.52%)、7.52%(6.27%,9.27%)、14.13%(11.82%,16.93%)、21.01%(17.46%,24.20%)、7.52%(6.27%,9.27%)、5.99%(4.43%,7.81%)。与 A 组相比, B 组 LDL-C/TC、nonHDL-C/TC、LDL(4+3+2+1)-C/TC 升高, VLDL3-C/TC、HDL3-C/TC 降低(P 均 <0.05); C 组 LDL-C/TC、nonHDL-C/TC、LDL(4+3+2+1)-C/TC 升高, VLDL3-C/TC、HDL3-C/TC、HDL-C/TC、VLDL-C/TC、HDL2-C/TC 降低(P 均 <0.05); 与 B 组相比, C 组 LDL-C/TC 升高($P<0.05$)。

3 讨论

血脂是血清中的胆固醇、甘油三酯和类脂(如磷

脂)等的总称,不溶于水,必须与载脂蛋白结合形成脂蛋白被运输至组织进行代谢。近 30 年来,中国人群的血脂水平逐步升高,血脂异常患病率明显增加。以 LDL-C 或 TC 升高为特点的血脂异常是动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)重要的危险因素;降低 LDL-C 水平,可显著减少 ASCVD 的发病及死亡危险。其他类型的血脂异常,如 TG 增高或 HDL-C 降低与 ASCVD 发病危险的升高也存在一定的关联^[2]。

相关研究^[3]结果显示,血清 sdLDL-C 水平与动脉粥样斑块性颈动脉狭窄呈正相关,且与年龄、性别有关。本研究主要通过年龄、性别和 TC 不同水平三个角度来分别分析“健康体检”者血浆脂蛋白亚组分。随着年龄的增加,TC、LDL-C、IDL-C、sdLDL-C、nonHDL-C、LDL(4+3+2+1)-C、Lpa 和 HDL3-C 并没有发生明显变化;HDL-C 和 HDL2-C 逐步降低, RLP-C、VLDL-C、VLDL3-C 逐步增高。HDL-C 抗动脉粥样硬化的作用机制目前认为主要包括胆固醇逆转运和非胆固醇依赖方式两方面。但随着对 HDL-C 及其载脂蛋白参与抗动脉粥样硬化和血管保护机制的深入研究,人们认识到仅仅通过升高 HDL-C 水平并不能达到减少动脉粥样硬化性心脑血管事件的目的, HDL-C 抗动脉粥样硬化的作用可能与其质(功能异常)有明显相关性,而 HDL-C 的功能异常表现在其有多种亚型,因此对不同 HDL 亚型进行干预可能是减少动脉粥样硬化性心脑血管事件的有效途径^[4]。正常人血浆中 HDL-C 的主要成分是 HDL2-C 和 HDL3-C。CHD 患者存在胆固醇逆转运(RCT)作用减弱及 HDL-C 成熟受阻,表现为患者血清中 HDL3 水平升高而成熟的大颗粒 HDL2 水平下降^[5], HDL 亚型分布的改变可能参与了冠心病的发生。另外血清中增多的 RLP 可直接穿过血管内皮,被巨噬细胞、平滑肌细胞直接吞噬形成泡沫样细胞^[6]。RLP 分泌增加可刺激动脉壁产生炎症反应,促使血管内皮下层的病理改变,可被直接摄取转变成泡沫细胞,从而增大患者罹患 CVD 的风险^[7]。结合本研究,可以推测老年人罹患冠心病风险要比年轻人大可能与年龄增加后 HDL-C 和 HDL2-C 逐步降低以及 RLP-C、VLDL-C、VLDL3-C 逐步增高有关。提示通过用药针对性提高 HDL2-C 水平比提高整体 HDL-C 水平来减低 CASCVD 发病危险更有意义。

女性人群 TC、LDL、HDL、IDL-C、Lpa、HDL2-C

和 HDL3-C 七个血浆脂蛋白亚组分比男性人群高, VLDL-C 比男性人群低, RPL-C、VLD3、sdLDL-C、nonHDL-C 和 LDL(4 + 3 + 2 + 1)-C 没有统计学差异。说明不同性别“健康体检”者血脂及其亚组分不同。

依据我国《中国成人血脂异常防治建议》提出的标准(2007),将 197 例“健康体检”者根据 TC 结果分为 A 组、B 组、C 组,结果显示,随着 TC 含量增高,除了 Lpa 外,其他血脂成分含量都在逐步升高,也就是说 Lpa 不随 TC 水平变化而变化。Lpa 是一种低密度脂蛋白样颗粒,与心血管疾病风险独立相关^[8-9]。Lpa 可以通过促进内皮细胞、平滑肌细胞对它的氧化修饰及巨噬细胞对氧化型 Lpa 结合,促进泡沫细胞的形成等多种机制导致动脉粥样硬化的发生。在血栓形成过程中 Lpa 发挥凝血酶样作用,激活血小板黏附,共同促使血栓形成^[10],高水平 Lpa 与脑梗死的发生密切相关^[11]。所以在临床降血脂用药同时,不能只关注血清 TC 等常规血脂成分水平,而忽略 Lpa 水平。其次随着血清 TC 水平的增高,血浆脂蛋白亚组分不成比例变化:LDL-C、LDL(4 + 3 + 2 + 1)-C 和 nonHDL-C 随着 TC 水平增高占比越来越高, VLDL-C、VLDL3-C、HDL-C、HDL2-C 和 HDL3-C 占比越来越小, RLP-C、IDL-C 和 sdLDL-C 占比基本保持不变。国际上有血脂指南建议将 nonHDL-C 列为 ASCVD 一级预防和二级预防的首要目标^[12]的报道。佛明汉姆心脏研究(Framingham Heart Study)证实,动脉粥样硬化的发生与患者血浆 HDL-C 水平呈负相关,是独立于 LDL-C 以外的危险因素^[1]。本研究与上述结果一致。随着 TC 水平增高, HDL-C 占比下降变化过程中, HDL2-C 及 HDL3-C 变化不完全一致。虽然 HDL2-C 和 HDL3-C 随着 TC 浓度增高占比逐步下降,但是 HDL2-C 在 TC 升高到 6.2 mmol/L 以后含量基本不再变化, HDL3-C 含量一直保持增高。进一步说明 HDL-C 在 TC 水平升高时抗动脉粥样硬化的作用逐步减弱主要由于 HDL2-C 变化导致的,可见 Lpa、HDL2-C、HDL3-C 和 nonHDL-C 等血浆脂蛋白亚组分胆固醇含量异常变化也需要临床关注。

在《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》中指出:在中国人群中,安全性是使用高强度他汀需要关注的问题。越来越多的研究表明,高强度他汀治疗伴随着更高的肌病以及肝酶上升风险,而这在中国人群中更为突出。除积极干预 TC 水平外,

其他血脂异常是否也需要进行处理,尚缺乏相关临床试验获益的证据^[2]。本研究详细描述了中国“健康体检”者成人血浆脂蛋白亚组分在不同年龄、不同性别和不同 TC 水平时的分布,发现在年龄变化和 TC 水平变化时,部分血浆脂蛋白亚组分有不同的含量变化,为安全、有效使用降血脂药物提供重要依据。本研究样本量较小,今后应扩大研究样本量,为临床提供更加完善的实验室数据。

参考文献:

- [1] 中国中西医结合学会检验医学专业委员会. 非传统血脂指标与动脉粥样硬化性心血管疾病风险管理中国专家共识[J]. 中华预防医学杂志, 2022, 56(4): 405-421.
- [2] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中华全科医师杂志, 2017, 16(1): 15-35.
- [3] 范雪松, 王恩世, 贺建勋. 小而密低密度脂蛋白胆固醇及其与低密度脂蛋白胆固醇之比与颈动脉粥样硬化斑块的关系[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(3): 219-226.
- [4] 孙姬, 张俊峰. 高密度脂蛋白亚型与动脉粥样硬化性心脑血管病的研究进展[J]. 海南医学, 2014, 14(9): 1328-1330.
- [5] TIAN L, FU M. The relationship between high density lipoprotein subclass profile and plasma lipids concentrations[J]. Lipids Health Dis, 2010, 9(9): 118.
- [6] HOOGEVEEN R C, GAUBATZ J W, SUN W, et al. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(5): 1069-1077.
- [7] 谷春, 刘贵建. 富含三酰甘油脂蛋白残粒的检测方法评价及其与动脉粥样硬化关系的研究进展[J]. 中国医药, 2019, 14(1): 135-138.
- [8] CARDOSO-SALDAÑA G, FRAGPSO J M, LALE-FARJAT S, et al. The rs10455872-G allele of the LPA gene is associated with high lipoprotein(a) levels and increased aortic valve calcification in a Mexican adult population[J]. Genet Mol Biol, 2019, 42(3): 519-525.
- [9] CONSORTIUM T C, DELOUKAS P, KANONI S, et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease[J]. Nat Genet, 2013, 45(1): 25-33.
- [10] LI G, WU H K, WU X W, et al. Small dense low density lipoprotein-cholesterol and cholesterol ratios to predict arterial stiffness progression in normotensive subjects over a 5-year period[J]. Lipids Health Dis, 2018, 17(1): 27.
- [11] 程亚丽. 同型半胱氨酸、脂蛋白(a)水平与不同分型脑梗死的关系研究[J]. 中国当代医药, 2015, 22(4): 119-121.
- [12] JACOBSON T A, ITO M K, MAKI K C, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1—full report[J]. J Clin Lipidol, 2015, 2(9): 129-169.

(收稿日期: 2023-05-17)