

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00200

## 内镜下逆行胰胆管造影术后胰腺炎的非药物预防研究进展

周国武<sup>△</sup>, 胡佳<sup>△</sup>, 高峻\*

第二军医大学长海医院消化内科, 上海 200433

**[摘要]** 内镜下逆行胰胆管造影术(ERCP)已成为目前消化系统疾病的重要临床诊断及治疗手段,但其术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)等并发症的高发病率大大限制了临床应用,亦给患者生命带来了严重威胁。预防 PEP 成为 ERCP 相关研究的热点。药物预防 PEP 的现状不容乐观,目前尚无一种药物可有效预防 PEP;然而,非药物措施,如胰管支架植入术、导丝引导插管等在 PEP 的预防中显示出良好的效果,为 PEP 的有效预防带来了新希望。本文就非药物预防措施预防 PEP 的研究现状作一综述。

**[关键词]** 内镜逆行胰胆管造影术;胰腺炎;胰管支架;导丝引导插管

**[中图分类号]** R 576 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)02-0200-04

### Non-pharmacologic prevention of post-ERCP pancreatitis: recent progress

ZHOU Guo-wu<sup>△</sup>, HU Jia<sup>△</sup>, GAO Jun\*

Department of Endocrinology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[Abstract]** ERCP has become an important method for diagnosis and treatment of digestive diseases, but the high incidences of post-ERCP complications (PEP), especially for post-ERCP pancreatitis, have limited its application. Prevention of PEP has become a focus of ERCP-related studies. Current drug prevention of PEP is not satisfactory, and there has not been a single drug which can effectively prevent PEP. In contrast, non-pharmacologic preventive techniques such as pancreatic stent placing and guide wire cannulation have been proven to have prominent effects in preventing PEP, which brings new hopes for PEP prevention. This paper reviews the studies on non-pharmacologic prevention of PEP.

**[Key words]** endoscopic retrograde cholangiopancreatography; pancreatitis; pancreatic stent; guide wire cannulation

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(2):200-203]

内镜下逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)是一种重要的肝胆胰系统疾病的诊断及治疗手段,但其亦是一把双刃剑,一定概率的严重并发症限制了其更为广泛的应用,其中 ERCP 术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)是最为常见、最为严重的并发症之一。其发生率约 1.8%~7.2%,高危患者的发生率高达 40%,甚至可导致部分患者死亡<sup>[1]</sup>。近年来,药物预防 PEP 具有较大的争议,目前尚无公认的有效预防药物<sup>[2]</sup>。而另一方面,大量临床前瞻性试验及荟萃分析结果表明,非药物预防措施,包括胰管支架置入、导丝引导插管等对预防 PEP 可能有效,为 PEP 的有效预防带来了新希望。

### 1 PEP 概述

早年 PEP 的发生率因无统一的诊断标准而有很大的差异,直至 1991 年才将其诊断标准一致推荐为:ERCP 术后 24 h 内血清淀粉酶或血清脂肪酶升高 3 倍,伴有新发性腹痛,这种腹痛需入院治疗或需延长住院时间。其发生与多种危

险因素相关,已明确的因素包括高危患者;Oddi 括约肌功能失调、年轻人、女性、有 PEP 史、复发性急性胰腺炎;操作相关危险因素;插管困难、胰管显影、胰管括约肌切开、括约肌预切开、胰管支架植入失败等<sup>[1,3]</sup>。尽管如此,目前仍缺少预测 PEP 发生的可靠指标,一般认为监测术后 1~6 h 的血清淀粉酶变化对预测 PEP 有一定价值<sup>[2]</sup>。

PEP 的发病机制虽无定论,但较为广泛接受的理论是操作过程中致乳头或胰管括约肌机械性损伤,引起短暂的胰液排出障碍<sup>[4]</sup>。该理论在多项临床前瞻性试验中得到佐证:预防性植入胰管支架加强胰液引流可明显降低高危患者发生 PEP 的概率,并几乎可完全预防重症 PEP<sup>[5-7]</sup>。此外,肠道细菌致胰腺感染、造影剂或盐水注入胰管引起高静水压而致胰管或胰腺实质损害亦可能是 PEP 的重要发病机制<sup>[8]</sup>。上述因素致胰酶过度激活,自我消化,从而引起胰腺及周围组织局部炎症或全身炎症级联反应。多项临床前瞻性研究表明预防性使用奥曲肽、生长抑素等抑酶制剂以及激素、抗生素等药物可减少 PEP 的发生,但该结论尚具争论,近来有多项

**[收稿日期]** 2009-10-15 **[接受日期]** 2009-12-25

**[作者简介]** 周国武,第二军医大学临床医学专业八年制 2004 级学员, E-mail: gwzhou41@163.com

<sup>△</sup>共同第一作者(Co-first authors).

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81873188, E-mail: mdgaojun@hotmail.com

荟萃分析显示上述药物并不能减少 PEP 的发生率<sup>[9-10]</sup>。

## 2 非药物预防措施

2.1 胰管支架植入术(pancreatic stent placement) 括约肌功能失调致胰液排出障碍是导致 PEP 的一个重要原因,具有开放副乳头的患者 PEP 的发生率明显低于对照组,这提示开放胰液引流通道可能对预防 PEP 有效<sup>[11]</sup>。而胰管支架置入术可预防由 ERCP 操作引起的乳头水肿或括约肌痉挛所致的胰管引流障碍,因此可能是预防 PEP 的有效方法。这在多项临床试验中亦得到证实<sup>[5-7]</sup>。最近,一篇纳入 4 项 RCT 共涉及 275 例患者的荟萃分析显示:对照组 PEP 的发生率是胰管支架植入组的 2 倍(24.1% vs 12.0%),两者差异具有统计学意义( $OR=0.44, 95\%CI 0.24\sim 0.81$ ),并且  $NNT=8$ ,即只需 8 例患者预防性植入胰管支架就有 1 例获益<sup>[12]</sup>。

虽然预防性植入胰管支架预防 PEP 的效果令人满意,但并未将其推荐用于所有行 ERCP 患者,毕竟胰管支架植入术价格昂贵,技术要求高,较难普及。有研究分析了胰管支架植入术预防 PEP 的费效比指出,只有高危患者应当预防性植入胰管支架,这样才能达到最好的费效比,即花费最小的医疗资源达到最大的医疗效果<sup>[13]</sup>。Tarnasky 等<sup>[11]</sup>亦证实过预防性植入胰管支架的价值,并发现 Oddi 括约肌功能正常的患者发生 PEP 的概率低,而无需施行价格昂贵、技术要求高的胰管支架植入术。而对患者有选择性的植入胰管支架预防 PEP 的另一重要原因是,胰管支架植入术本身亦存在一定的风险,若将其应用于所有患者,胰管支架引起的并发症则可能大大增加<sup>[14]</sup>。小规模病例研究显示,失败的胰管支架植入术可使胰腺炎发生的概率大大增加,此外支架移行、胰管穿孔等并发症亦有报道<sup>[15]</sup>,虽然这些并发症的发生率目前尚无明确的统计结果,但即使是熟练的操作者亦难避免。因此,使用胰管支架预防 PEP 需综合考虑胰管支架植入术的利弊,合理选择患者。

不仅如此,选择适宜的胰管支架对有效预防 PEP 及减少胰管支架并发症亦极其重要。不同长度及大小的胰管支架预防 PEP 的效果具有明显差异。Iqbal 等<sup>[16]</sup>回顾性研究了 753 例行 ERCP 的患者,其中 175 例患者需要并进行了胰管支架植入术,所植入支架分为长( $>3\text{ cm}$ )和短( $<3\text{ cm}$ )支架,结果长支架组的 PEP 发生率明显小于短支架组(3.7% vs 13.6%,  $P=0.019$ ;  $OR=2.11, 95\%CI 0.29\sim 4.79$ );并且长支架组需再次行 ERCP 取出支架的比例亦明显小于短支架组(4.6% vs 18.2%,  $P=0.007$ ;  $OR=2.24, 95\%CI 1.06\sim 4.71$ )。Guda 等<sup>[17]</sup>前瞻性研究了 79 例 ERCP 高危患者,36 例植入 3F 支架,43 例植入 5F 支架,结果两组 PEP 的发生率并无明显差异,但 3F 组胰管扩张次数明显高于 5F 组,并且后者 24 h 胰管开始移动脱落的概率明显高于前者,说明 5F 胰管支架更易安放且容易自动脱落,减少再次行 ERCP 取支架的概率。但该结论尚存在争议,另有研究认为 3F 长支架对预防 PEP 可能更有效,且更易自动脱落<sup>[18]</sup>。虽然目前尚无临床研究否认胰管支架预防 PEP 的有效性,但需大型临床前瞻性研究加以证实,尤其是如何选择合适的患者及最优的胰管支架。

2.2 导丝引导插管术(guide wire cannulation) PEP 的发生与插管次数、胰管显影次数等因素密切相关,而导丝引导下插管不仅可提高插管成功率,而且可增加插管的准确率,从而减少胰管显影次数<sup>[19]</sup>,这可能对预防 PEP 的发生起重要作用。最近一项前瞻性随机临床试验表明,导丝引导插管组的 PEP 发生率明显低于传统插管组(2% vs 11.3%,  $P=0.001$ ),同时多变量分析指出导丝引导插管还是 PEP 的保护因素( $OR=0.1, 95\%CI 0.024\sim 0.490, P=0.004$ )<sup>[20]</sup>。荟萃分析近 20 余年的前瞻性试验亦表明,与传统插管相比,导丝引导插管发生 PEP 的危险性降低 58%( $RR=0.42, 95\%CI 0.18\sim 1.01, P=0.05$ ),插管失败的危险性可降低 45%( $RR=0.55, 95\%CI 0.40\sim 0.74, P=0.001$ ),需预切开乳头括约肌的危险性降低了 29%( $RR=0.71, 95\%CI 0.52\sim 0.98, P=0.04$ )<sup>[21]</sup>。由此可见,导丝引导插管明显优于传统的直接插管,有证据显示其可能是预防 PEP 的有效方法,当然该结论尚缺少更多临床证据,仍需大型临床研究进一步验证。

2.3 针状刀预切开括约肌(needle knife sphincterotomy) ERCP 常需要预先切开括约肌以利于顺利插管,并减少插管尝试次数,但括约肌切开后引起组织损伤、肿胀,造成胰管引流不畅,是导致 PEP 的一种重要的独立危险因素<sup>[1]</sup>。与传统的牵拉式切开括约肌(pull-type sphincterotomy)不同,针状刀不仅可以开放乳头括约肌,还可减少组织损伤,可能对预防 PEP 有一定效果。一项在高危患者中实施的临床前瞻性试验表明,针状刀预切开组可明显减少 PEP 的发生( $0/24=0\%$  vs  $7/24=29\%$ ;  $P=0.01$ )。由于牵拉式切开组的 PEP 发生率过高,该项研究并未完成<sup>[22]</sup>。为避免严重 PEP,所有括约肌预切开患者均常规植入胰管支架。另一项完整的临床研究亦提示针状刀预切开配合胰管支架植入可明显降低 PEP 的发生率(4.8% vs 29.2%;  $P=0.006$ )<sup>[23]</sup>。值得注意的是,有临床研究并不支持这一结论,Lawrence 等<sup>[24]</sup>回顾性总结了 13 年的经验,共 395 例患者行针状刀预切开括约肌,其中 25 例出现 PEP,而 115 例牵拉式预切开括约肌的患者中有 9 例出现 PEP,两者间的 PEP 的发病率无明显差异。不仅如此,研究显示上述方法联合使用抑酶剂——加贝酯反而可增加 PEP 的发生率<sup>[25]</sup>,具体原因尚不清楚,在临床应用时应谨慎。当然针状刀预切开括约肌预防 PEP 的疗效亦尚需进一步探讨。

2.4 纯切割电流电刀切割括约肌(pure cut electrocautery current for sphincterotomy) 括约肌预切开术使用的电刀电流性质可能是影响 PEP 发病率的另一种重要因素。理论上纯切割电流切开乳头括约肌可减轻乳头水肿,从而降低 PEP 的发病率,而另一方面该方法会增加术后出血的概率。一项前瞻性临床随机试验比较纯切割电流与混合切割电流预切开括约肌所引起的并发症,结果发现相同功率的电流纯切割电流组的并发症总发病率远低于混合电流组( $4/86=4\%$  vs  $12/84=14\%$ ;  $P<0.05$ );PEP 发病率亦远低于后者( $3/86=3.5\%$  vs  $10/84=12\%$ ;  $P<0.05$ );两组均有 1 例患者术后出血,且出血量前者大于后者<sup>[26]</sup>。由于括约肌预切开的并发症主要为 PEP,因此总的认为纯切割电流比混合切割电流更

安全。但同类型研究中,MacIntosh等<sup>[27]</sup>并未发现两组间PEP发病率的差异。2007年一项纳入4篇RCT共804例患者的荟萃分析指出,纯切割电流组PEP发病率为3.8%(95%CI 1.0%~6.6%),混合切割电流组为7.9%(95%CI 3.8%~12.7%),两者并无差异;而且前者严重出血率为37.3%(95%CI 27.3%~47.3%),轻微出血率为28.9%(95%CI 16.3%~41.4%),均显著高于后者,分别为12.2%(95%CI 4.1%~20.3%)、9.4%(95%CI 2.1%~16.8%)<sup>[28]</sup>。总而言之,目前尚缺少足够证据表明纯切割电流刀预切开括约肌可预防PEP,相反其术后出血率更高。

2.5 其他措施 虽然上述非药物预防方法对预防PEP有一定疗效,但并不可能完全避免PEP的发生,有学者认为最为安全可靠的预防方法是,在微创或无创的前提下,可避免ERCP的患者,尤其是具有高危因素的患者,应尽量选择非ERCP方法。比如,MRCP、超声内镜等检查技术对胆管闭塞、胆结石等疾病的诊断亦有很高的价值,而且无创,其准确率甚至优于ERCP,可替代部分诊断性ERCP<sup>[29]</sup>。此外,ERCP操作不当如胰管多次插管以及对解剖变异不熟悉、患者选择不当等是发生PEP最重要的原因之一,亦是操作医师最常发生的主要过失。因此预防PEP发生的另一重要措施是对ERCP操作者进行规范性培训,提高操作医师的操作技能,合理选择患者,增强预防意识并做到操作过程中细致、准确、熟练、一步到位<sup>[28]</sup>。通过培训提高ERCP操作技能可能比药物及上述预防措施更为有效、更为重要。

### 3 展望

非药物预防措施尤其是胰管支架植入术对减少PEP的发生具有良好的效果,虽然多项临床研究多有证实,但仍需大型的多中心前瞻性随机临床对照试验加以验证,以减少小样本量研究无法避免的误差影响。但上述方法费用高、技术要求高,使之较难普及到每一位患者,如何降低费用及选择适用人群亦是将来研究的重要方面。此外,不容忽视的是,英国一项调查显示,与相对安全有效的预防性胰管支架植入术相比,86%的高年资ERCP操作者则更倾向于施行被证实为PEP危险因素的括约肌预切开术<sup>[30]</sup>,因此如何提高括约肌预切开术的安全性迫切需要进一步研究,将来有必要将其由危险因素转变为保护因素。最后需强调的是加强规范性培训、提高操作者的操作水平可能是目前最为有效、可行的预防方法。

### [参考文献]

[1] Cheng C L, Sherman S, Watkins J L, Barnett J, Freeman M, Geenen J, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101: 139-147.

[2] Badalov N, Tenner S, Baillie J. The Prevention, recognition and treatment of post-ERCP pancreatitis[J]. *JOP*, 2009, 10: 88-97.

[3] Masci E, Mariani A, Curioni S, Testoni P A. Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis[J]. *Endoscopy*, 2003, 35: 830-834.

[4] Cooper S T, Slivka A. Incidence, risk factors, and prevention

of post-ERCP pancreatitis[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2007, 36: 259-76, VII-VIII.

[5] Tsuchiya T, Itoi T, Sofuni A, Itokawa F, Kurihara T, Ishii K, et al. Temporary pancreatic stent to prevent post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a preliminary, single-center, randomized controlled trial[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2007, 14: 302-307.

[6] Sofuni A, Maguchi H, Itoi T, Katanuma A, Hisai H, Niido T, et al. Prophylaxis of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis by an endoscopic pancreatic spontaneous dislodgement stent[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5: 1339-1346.

[7] Chahal P, Baron T, Tarnasky P, Petersen B, Topazian M. A prospective multicenter randomized trial of pancreatic duct stents to prevent acute post-ERCP pancreatitis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2007, 65: AB129.

[8] Kapetanos D, Kokozidis G, Christodoulou D, Mistakidis K, Sigounas D, Dimakopoulos K, et al. A randomized controlled trial of pentoxifylline for the prevention of post-ERCP pancreatitis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2007, 66: 513-518.

[9] Bai Y, Gao J, Zou D W, Li Z S. Prophylactic octreotide administration does not prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Pancreas*, 2008, 37: 241-246.

[10] Zheng M, Chen Y, Bai J, Xin Y, Pan X, Zhao L. Meta-analysis of prophylactic allopurinol use in post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2008, 37: 247-253.

[11] Tarnasky P R, Palesch Y Y, Cunningham J T, Mauldin P D, Cotton P B, Hawes R H. Pancreatic stenting prevents pancreatitis after biliary sphincterotomy in patients with sphincter of Oddi dysfunction[J]. *Gastroenterology*, 1998, 115: 1518-1524.

[12] Andriulli A, Forlano R, Napolitano G, Conoscitore P, Caruso N, Pilotto A, et al. Pancreatic duct stents in the prophylaxis of pancreatic damage after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a systematic analysis of benefits and associated risks[J]. *Digestion*, 2007, 75(2-3): 156-163.

[13] Das A, Singh P, Sivak M V Jr, Chak A. Pancreatic-stent placement for prevention of post-ERCP pancreatitis: a cost-effectiveness analysis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2007, 65: 960-968.

[14] Kundu R, Pleskow D. Clinical application of intraductal ultrasound during endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2009, 19: 615-628.

[15] Bakman Y G, Safdar K, Freeman M L. Significant clinical implications of prophylactic pancreatic stent placement in previously normal pancreatic ducts[J]. *Endoscopy*, 2009, 41: 1095-1098.

[16] Iqbal S M, Murthy J G, Sharma N. Giant parotid calculus — an unusual presentation[J]. *J Laryngol Otol*, 1992, 106: 446-447.

[17] Guda N, Catalano M, Geenen J. Post ERCP pancreatitis: differences in outcomes between 3 Fr long pigtail and modified short 5 Fr geenen stents: a randomized controlled trial[J]. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2007, 65: AB113.

[18] Khine A, Bernklau S, Halline A, Venu R, Brown R. A prospective, randomized trial comparing two pancreatic stents (3F

- 6 cm vs. 4F 2 cm) for prophylaxis of post-ERCP pancreatitis (PEP) in high-risk patients[J]. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2009, 67; AB329- AB330.
- [19] Cennamo V, Fuccio L, Zagari R M, Eusebi L H, Ceroni L, Lat-  
erza L, et al. Can a wire-guided cannulation technique increase  
bile duct cannulation rate and prevent post-ERCP pancreatitis?  
A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Gas-  
troenterol*, 2009, 104; 2343-2350.
- [20] Lee T H, Park do H, Park J Y, Kim E O, Lee Y S, Park J H, et  
al. Can wire-guided cannulation prevent post-ERCP pancreati-  
tis? A prospective randomized trial[J]. *Gastrointest Endosc*,  
2009, 69(3 Pt 1): 444-449.
- [21] Madhoun M, Te C C, Stoner J, Maple J T. Does wire-guided  
cannulation prevent post-ERCP pancreatitis? A meta-analysis  
[J]. *Gastrointest Endosc*, 2009, 69; AB132.
- [22] Varadarajulu S, Wilcox C M. Randomized trial comparing nee-  
dle-knife and pull-sphincterotome techniques for pancreatic  
sphincterotomy in high-risk patients[J]. *Gastrointest Endosc*,  
2006, 64; 716-722.
- [23] Kaul V, Pezanoski J, Catalano M F, Geenen J E. Needle knife  
sphincterotomy (NK) reduces the risk of post ERCP pancreati-  
tis as compared to traction-type sphincterotomy (TS) of the  
pancreatic sphincter[J]. *Gastrointest Endosc*, 2007, 65; AB243.
- [24] Lawrence C, Romagnuolo J, Cotton P B, Payne K M, Hawe R  
H. Post-ERCP pancreatitis rates do not differ between needle-  
knife and pull-type pancreatic sphincterotomy techniques; a  
multiendoscopist 13-year experience [J]. *Gastrointest Endosc*,  
2009, 69; 1271-1275.
- [25] Lee J K, Park J K, Yoon W J, Lee S H, Lee K H, Ryu J K, et al.  
Risk for post-ERCP pancreatitis after needle knife precut  
sphincterotomy following repeated cannulation attempts[J]. *J  
Clin Gastroenterol*, 2007, 41; 427-431.
- [26] Elta G H, Barnett J L, Wille R T, Brown K A, Chey W D,  
Scheiman J M. Pure cut electrocautery current for sphincteroto-  
my causes less post-procedure pancreatitis than blended current  
[J]. *Gastrointest Endosc*, 1998, 47; 149-153.
- [27] MacIntosh D G, Love J, Abraham N S. Endoscopic sphincter-  
otomy by using pure-cut electrosurgical current and the risk of  
post-ERCP pancreatitis; a prospective randomized trial [J].  
*Gastrointest Endosc*, 2004, 60; 551-556.
- [28] Verma D, Kapadia A, Adler D G. Pure versus mixed electrosur-  
gical current for endoscopic biliary sphincterotomy; a meta-a-  
nalysis of adverse outcomes[J]. *Gastrointest Endosc*, 2007, 66;  
283-290.
- [29] Freeman M L. Prevention of post-ERCP pancreatitis; pharma-  
cologic solution or patient selection and pancreatic stents[J]?  
*Gastroenterology*, 2003, 123; 1977-1980.
- [30] Dave U, Joy D, Williams J, Richards D, Duane P. Attitudes of  
senior British ERCPists regarding pre-cut sphincterotomy and  
pancreatic stents to prevent post-ERCP pancreatitis[J]. *Gas-  
trointest Endosc*, 2006, 63; AB312.

[本文编辑] 贾泽军

## · 书 讯 ·

## 《肝移植》第2版已出版

本书由[美]Ronald W. Busuttil Goran K. Klintmalm 主编, 杨甲梅、沈 锋、姜小清译, 第二军医大学出版社出版, ISBN 978-7-81060-935-7, 16开(精装), 定价: 280.00元。

本书由世界知名专家详细讨论了每一种肝脏疾病的背景知识及可采取的治疗手段, 说明了肝移植的麻醉是一个重要的方面, 成功的手术往往由于其他的因素受到影响, 按步骤讲述了目前肝移植技术的全过程, 详细描述了术后护理的内容, 还提及包括活体肝移植在内的伦理问题, 并对肝移植的优点和缺陷提出了重要的意见。本书对于任何与肝移植有关的专业人员, 包括外科医师、肝脏病专家、麻醉医师以及器官库管理人员均是一部有价值的参考读物。

本书由第二军医大学出版社发行科发行, 全国各大书店均有销售。

通讯地址: 上海市翔殷路 800 号, 邮编: 200433

邮购电话: 021-65344595, 65493093

<http://www.smmup.com>