

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.14.012

AECOPD 合并 PH 患者血清 Hcy、Cys-C 水平与肺功能、 动脉血气分析指标及肺动脉收缩压的关系研究*

邓泽¹ 冯浩坤¹ 郑海明¹ 杨梅² 杨加鹏³

(1 中国医科大学附属盛京医院呼吸与危重症医学科 辽宁 沈阳 110022; 2 中国医科大学附属盛京医院检验科 辽宁 沈阳 110022; 3 中国医科大学附属盛京医院第十普通外科 辽宁 沈阳 110022)

摘要目的:探究慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)合并肺动脉高压(PH)患者血清同型半胱氨酸(Hcy)、胱抑素 C(Cys-C)水平与肺功能、动脉血气分析指标及肺动脉收缩压的关系。**方法:**选择 2017 年 12 月至 2019 年 12 月我院诊治的 80 例 AECOPD 合并 PH 患者作为 AECOPD 合并 PH 组。同时选择 80 例 AECOPD 未合并 PH 患者作为单纯 AECOPD 组以及 50 名在我院进行体检的健康志愿者作为健康组。检测并比较各组受试者的血清 Hcy 和 Cys-C 水平、第一秒用力呼气容积占用力肺活量比值(FEV_1/FVC)、动脉氧分压(PaO_2)、第一秒用力呼气容积占预计值的百分比($FEV_1\%pred$)、动脉二氧化碳分压($PaCO_2$)、肺动脉收缩压(PASP),分析各指标的相关性。**结果:**AECOPD 合并 PH 组血清 Hcy、Cys-C 水平以及 PASP 最高,其次为单纯 AECOPD 组,健康组最低($P<0.05$)。健康组 $FEV_1\%pred$ 、 FEV_1/FVC 最高,其次为单纯 AECOPD 组,AECOPD 合并 PH 组最低($P<0.05$)。与单纯 AECOPD 组相比,AECOPD 合并 PH 组 PaO_2 明显下降, $PaCO_2$ 明显升高($P<0.05$)。经 Pearson 相关性分析可得,血清 Hcy 和 Cys-C 与 $FEV_1\%pred$ 、 FEV_1/FVC 和 PaO_2 均呈负相关($P<0.05$),而与 $PaCO_2$ 和 PASP 均呈正相关($P<0.05$)。**结论:**血清 Hcy 和 Cys-C 水平异常升高与 AECOPD 患者并发 PH 相关,并且与 AECOPD 合并 PH 患者肺功能下降、动脉血气异常以及 PASP 异常升高存在相关性。

关键词:慢性阻塞性肺疾病急性加重期;肺动脉高压;同型半胱氨酸;胱抑素 C;肺功能;动脉血气分析;肺动脉收缩压

中图分类号:R563 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)14-2657-04

Study of Relationships between Serum Hcy, Cys-C Levels and Pulmonary Function, Arterial Blood Gas Analysis Indicators and Pulmonary Arterial Systolic Pressure in AECOPD Patients with PH*

DENG Ze¹, FENG Hao-shen¹, ZHENG Hai-ming¹, YANG Mei², YANG Jia-peng³

(1 Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University,

Shenyang, Liaoning, 110022, China; 2 Department of Clinical Laboratory, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University,

Shenyang, Liaoning, 110022, China; 3 Tenth Department of General Surgery, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang, Liaoning, 110022, China)

ABSTRACT Objective: To explore the relationships between serum homocysteine (Hcy), cystatin C (Cys-C) levels and pulmonary function, arterial blood gas analysis indicators and pulmonary arterial systolic pressure in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease(AECOPD) patients with pulmonary hypertension (PH). **Methods:** 80 patients with AECOPD combined with pH who were diagnosed and treated in our hospital from December 2017 to December 2019 were selected as the AECOPD combined with pH group. 80 patients with AECOPD without pH were selected as the simple AECOPD group and 50 volunteers who had physical examination in our hospital were selected as the healthy group at the same time. The serum Hcy and Cys-C levels, the ratio of forced expiratory volume to forced vital capacity in the first second (FEV_1/FVC), arterial oxygen partial pressure (PaO_2), forced expiratory volume in the first second as a percentage of predicted value ($FEV_1\%pred$), arterial partial pressure of carbon dioxide ($PaCO_2$), pulmonary artery systolic pressure (PASP) in people who were tested of each group were measured and compared, the correlations of each indicator were analyzed. **Results:** Serum levels of Hcy, Cys-C and PASP were highest in the AECOPD combined with PH group, followed by the simple AECOPD group, and the lowest in the healthy group ($P<0.05$). The $FEV_1\%pred$, FEV_1/FVC were highest in the healthy group, followed by the simple AECOPD group, and the lowest in the AECOPD combined with PH group ($P<0.05$). Compared with the simple AECOPD group, the PaO_2 in the AECOPD combined PH group was significantly decreased, while $PaCO_2$ was significantly increased ($P<0.05$). According to Pearson correlation analysis, serum Hcy and Cys-C were negatively correlated with $FEV_1\%pred$, FEV_1/FVC and PaO_2 ($P<0.05$), but positively correlated with $PaCO_2$ and PASP ($P<0.05$). **Conclusion:** The abnormal increase of serum Hcy and Cys-C

* 基金项目:辽宁省自然科学基金项目(201602873)

作者简介:邓泽(1991-),女,硕士,住院医师,研究方向:呼吸系统疾病,E-mail:dengzejiayou@163.com

(收稿日期:2021-02-03 接受日期:2021-02-26)

levels is related to the AECOPD patients with PH, which is also exist correlations with the decrease of pulmonary function, the abnormality of arterial blood gas and the abnormal increase of PASP in AECOPD patients with PH.

Key words: Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Pulmonary hypertension; Homocysteine; Cystatin C; Pulmonary function; Arterial blood gas analysis; Pulmonary arterial systolic blood pressure

Chinese Library Classification(CLC): R563 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2021)14-2657-04

前言

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是以气流受限为临床特征的常见呼吸系统疾病,以咳嗽和呼吸困难为患者主要症状,严重者可导致死亡^[1,2]。COPD 死亡率为全球疾病死亡率中的第三位,且其发生率和死亡率呈逐年增长趋势,严重威胁着人们的生命健康^[3]。慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)会急剧降低患者的肺功能,并且肺动脉高压(PH)是 AECOPD 患者的常见并发症之一,PH 的存在增加了 AECOPD 患者的死亡风险,是 AECOPD 患者不良预后的主要影响因素之一^[4-5]。近年来随着血清学检测技术的不断发展,如何通过血清学检测对 AECOPD 合并 PH 进行早期诊断逐渐成为研究重点。同型半胱氨酸(Hcy)是甲硫氨酸和胱氨酸的代谢中间产物,正常生理条件下 Hcy 能够被分解代谢,使得机体内 Hcy 浓度维持在较低水平^[6,7]。病理条件下,Hcy 分解受抑制,使得 Hcy 水平迅速升高,其与急性肺栓塞和肺癌等肺部疾病的发生密切相关^[8,9]。胱抑素 C(Cys-C)主要分布于肝、肾和肌肉等器官组织当中,是半胱氨酸蛋白酶抑制剂,能够抑制半胱氨酸蛋白酶的催化活性,在 AECOPD 合并肾损伤患者和肺炎患者中 Cys-C 水平明显上调,在肺部疾病的诊断中具有一定临床价值^[10,11]。本研究通过检测 AECOPD 合并 PH 患者血清 Hcy 和 Cys-C 水平以及肺功能、动脉血气指标和肺动脉收缩压(PASP),旨在探讨其血清 Hcy 和 Cys-C 水平与 PASP、动脉血气指标和肺功能的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 12 月至 2019 年 12 月我院诊治的 80 例 AECOPD 合并 PH 患者作为研究对象,纳入标准:(1)患者经心脏多普勒彩色超声检测 PASP>35mmHg^[12];(2)患者均符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》相关诊断标准^[13];(3)患者近期出现的呼吸困难以及咳嗽等症状较之前有所加剧,咳痰量有所增加,处于急性加重期。排除标准:(1)合并肿瘤患者;(2)存在全身感染性疾病;(3)存在自身免疫性疾病;(4)肝肾功能异常患者;(5)支气管扩张、肺结核等肺部疾病患者;(6)脑出血、脑梗塞、高血压和冠心病等心脑血管疾病患者;(7)依从性低,存在精神障碍无法沟通者。临床研究开展经过我院医学伦理委员会审核批准。女性 26 例,男性 54 例。年龄 50-82 岁,平均年龄(65.73±10.09)岁。另选择 80 例 AECOPD 未合并 PH 患者作为单纯 AECOPD 组以及 50 名在我院进行体检的健康志愿者作为健康组。单纯 AECOPD 组女性 29 例,男性 51 例。年龄 52-80 岁,平均年龄(65.02±10.83)岁。健康组女性 19 名,男性 31 名。年龄 48-83 岁,平均年龄(65.79±10.26)岁。三组

的性别比例和年龄比较无明显差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

所有患者入院当天(健康志愿者体检当日)采集静脉血 3 mL,室温下静置 30 min 后以离心半径 11.5 cm、3200 r/min 离心 11 min,收集上清液并冻存于冰箱待测。采用全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司,型号:AU6800)检测血清 Hcy 水平和 Cys-C 水平。使用超声肺功能仪(德国耶格 masterscreen)检测第一秒用力呼气容积占用力肺活量比值(FEV₁/FVC)、第一秒用力呼气容积占预计值的百分比(FEV₁%pred)。采用血气分析仪(瑞士 cobas 公司,型号:b123<4>)检测动脉二氧化碳分压(PaCO₂)和动脉氧分压(PaO₂)。使用彩色多普勒超声检测仪(荷兰 ROYAL PHILIPS 公司,Philips iE33,超声探头 S5-1)检测三尖瓣返流量并据此估测 PASP。

1.3 统计学分析

采用 SPSS20.0 统计学软件对数据进行分析。计数资料以%表示,通过 χ^2 检验。计量资料采用均值±标准差的方式来表示,采用 t 检验。采用 Pearson 相关性分析血清 Hcy 和 Cys-C 水平与 PASP、动脉血气指标和肺功能的关系。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组的血清 Hcy 和 Cys-C 水平比较

AECOPD 合并 PH 组血清 Hcy 和 Cys-C 水平明显高于单纯 AECOPD 组和健康组($P<0.05$)。单纯 AECOPD 组血清 Hcy 和 Cys-C 水平明显高于健康组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 三组的肺功能、动脉血气指标和 PASP 比较

AECOPD 合并 PH 组 FEV₁%pred、FEV₁/FVC 明显低于单纯 AECOPD 组和健康组,PaO₂ 明显低于单纯 AECOPD 组,PaCO₂ 明显高于单纯 AECOPD 组,PASP 明显高于单纯 AECOPD 组和健康组($P<0.05$)。单纯 AECOPD 组 FEV₁%pred、FEV₁/FVC 明显低于健康组,PASP 明显高于健康组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血清 Hcy 和 Cys-C 水平与肺功能、动脉血气指标和 PASP 的相关性分析

经 Pearson 相关性分析结果显示,血清 Hcy 和 Cys-C 均与 FEV₁%pred、FEV₁/FVC 和 PaO₂ 呈负相关($P<0.05$),而与 PaCO₂ 和 PASP 均呈正相关($P<0.05$),见表 3。

3 讨论

AECOPD 合并 PH 会使患者肺功能严重下降及病情急剧恶化,易导致患者死亡,其发病机制尚不十分明确^[14]。因此,对于 AECOPD 合并 PH 患者,能做到准确诊断和预后预测具有重要意义,这有赖于寻找与 AECOPD 合并 PH 患者肺功能下

表 1 三组的血清 Hcy 和 Cys-C 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum Hcy and Cys-C levels in the three groups ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	Cys-C(mg/L)
Healthy group	50	8.73 \pm 0.79	1.52 \pm 0.19
Simple AECOPD group	80	21.48 \pm 4.27 ^a	1.87 \pm 0.23 ^a
AECOPD combined with pH group	80	26.57 \pm 5.01 ^{ab}	2.18 \pm 0.34 ^{ab}
F		298.110	93.060
P		0.000	0.000

Note: compared with healthy group, ^a*P*<0.05; compared with simple AECOPD group, ^b*P*<0.05.

表 2 三组的肺功能、动脉血气指标和 PASP 比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of pulmonary function, arterial blood gas index and PASP among the three groups ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	FEV ₁ %pred(%)	FEV ₁ /FVC(%)	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	PASP(mmHg)
Healthy group	50	92.83 \pm 6.71	88.75 \pm 4.42	\	\	15.47 \pm 2.08
Simple AECOPD group	80	59.61 \pm 7.52 ^a	55.91 \pm 4.18 ^a	63.47 \pm 5.71	40.75 \pm 5.95	23.72 \pm 3.69 ^a
AECOPD combined with pH group	80	48.79 \pm 6.95 ^{ab}	43.35 \pm 3.83 ^{ab}	50.68 \pm 6.02	48.69 \pm 6.36	45.38 \pm 8.71 ^{ab}
F/t		607.129	191.555	18.239	10.787	463.909
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: compared with healthy group, ^a*P*<0.05; compared with simple AECOPD group, ^b*P*<0.05.

表 3 血清 Hcy 和 Cys-C 水平与肺功能、动脉血气指标和 PASP 的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of serum Hcy and Cys-C levels with pulmonary function, arterial blood gas index and PASP

Indexes	Hcy		Cys-C	
	r	P	r	P
FEV ₁ %pred	-0.888	0.000	-0.764	0.000
FEV ₁ /FVC	-0.840	0.001	-0.790	0.002
PaO ₂	-0.847	0.000	-0.768	0.000
PaCO ₂	0.837	0.009	0.777	0.011
PASP	0.877	0.000	0.787	0.000

降密切相关的标志物分子。

本研究发现 AECOPD 合并 PH 患者血清 Hcy 水平明显升高,并且与患者肺功能、动脉血气分析指标及 PASP 存在相关性。分析其原因可能是由于 Hcy 会诱导肺纤维化的发生,Chen 等人^[15]的研究发现 Hcy 通过诱导缝隙连接蛋白 43 的表达活化缝隙连接蛋白 43 信号通路,进而促进肺纤维化的发生。由于肺纤维化会导致大量纤维蛋白在肺部细胞的胞外基质中沉积,使得肺部细胞的收缩能力以及氧运输能力下降,所以会导致肺功能障碍^[16]。因此在 AECOPD 合并 PH 患者中 Hcy 水平升高会活化细胞外信号调节激酶信号通路以及缝隙连接蛋白 43 信号通路等肺纤维化相关信号通路,使得肺纤维化水平提高,进而导致 AECOPD 患者并发 PH^[17,18]。同时,Hcy 会促进氧化应激的发生,Wang L 等人^[19]的研究结果显示 Hcy 水平升高会引起细胞当中的线粒体功能障碍,最终导致氧化应激的产生。而 Ma 等人^[20]的研究发现 Hcy 能够活化核因子- κ B 信号通路,进而诱导氧化应激的发生。线粒体是细胞内调节氧化还原反应和进行电子传递链的重要细胞器,线粒体功能紊乱会导致电子传递出

现障碍,富余的电子与氧气反应产生大量的过氧离子和超氧离子而形成氧自由基,导致氧化应激的产生^[21,22]。由于肺泡细胞中的线粒体极为丰富,氧自由基会对患者的肺组织造成严重损伤^[23,24]。

本研究发现 AECOPD 合并 PH 患者血清 Cys-C 水平明显升高,并且与患者肺功能、动脉血气分析指标及 PASP 存在相关性。分析其原因可能是由于 Cys-C 是一种自噬调节蛋白,能够促进细胞发生自噬,从而诱导损伤细胞死亡^[25]。同时,Cys-C 参与氧化应激调节,邢效如等人^[26]的研究显示 Cys-C 能够诱导氧化应激形成。氧化应激过程中产生大量的氧自由基,氧自由基具有较强的氧化性,其作用于组织细胞并对组织细胞表面的蛋白分子产生氧化作用,进而对组织细胞的结构和功能造成严重损伤^[27]。同时,氧自由基作用于糖代谢、脂代谢以及氨基酸代谢过程中的关键酶,导致代谢相关酶的活性丢失,引起肺部细胞代谢紊乱,进一步加剧氧化应激的产生^[28,29]。因此在 AECOPD 合并 PH 患者中 Cys-C 水平升高会诱导氧化应激的发生,产生的氧自由基作用于肺泡上皮细胞和肺血管内皮细胞,造成患者

肺功能急剧下降。

综上所述,AECOPD 合并 PH 患者血清 Hcy 和 Cys-C 水平异常升高,并且与患者肺功能下降、动脉血气异常以及 PASP 异常升高存在相关性。

参考文献(References)

- [1] 曾宗鼎,邢崇浩,郑辉才,等. 血浆 miR-145 及 miR-183 对慢性阻塞性肺疾病患者的预后评估价值[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(10): 1246-1250
- [2] Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms [J]. *Respirology*, 2015, 20(8): 1160-1171
- [3] 廖清,陶玉坚. 慢性阻塞性肺疾病流行病学及危险因素研究现状[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2018, 12(8): 468-471
- [4] Kobayashi K, Suzuki M, Yamamoto S, et al. Early-onset, Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Pulmonary Hypertension that was Likely Induced by Toluene Exposure[J]. *Intern Med*, 2017, 56(17): 2329-2334
- [5] Zakynthinos E, Daniil Z, Papanikolaou J, et al. Pulmonary hypertension in COPD: pathophysiology and therapeutic targets [J]. *Curr Drug Targets*, 2011, 12(4): 501-513
- [6] 支海鸞,陈凌,黎斌. 血清同型半胱氨酸水平与中老年患者脑白质病变及认知功能障碍的相关研究 [J]. 中国药物与临床, 2020, 20(7): 1103-1105
- [7] Ramakrishnan S, Sulochana KN, Lakshmi S, et al. Biochemistry of homocysteine in health and diseases [J]. *Indian J Biochem Biophys*, 2006, 43(5): 275-283
- [8] 柏新乐,张继友,蓝业平. 血清BNP、TnI及Hcy水平变化对急性肺栓塞患者的病情严重程度及预后的影响 [J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(11): 1970-1973
- [9] 肖虎,冯景,糜军,等. 肺癌患者血清同型半胱氨酸水平的变化[J]. 同济大学学报(医学版), 2019, 40(2): 240-243
- [10] 杜丽丽,章隆辉,程文,等. 血清胱抑素 C 和尿清蛋白 / 肌酐比值预测慢性阻塞性肺疾病急性加重患者肾损伤的应用价值[J]. 安徽医学, 2019, 40(8): 912-916
- [11] 王继业,黄群英,方伟,等. 早期 CVVH 干预对 CAP 伴 AKI 患者 IL-18、Cys-C 水平的影响[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(3): 461-464
- [12] 何建国,杨涛. 2015 年《ESC/ERS 肺动脉高压诊断与治疗指南》解读[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(Z2): 29-34
- [13] 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[C]//《中国实用内科杂志》编委会%黑龙江省医学会. 第六届东北地区呼吸疾病学术会议暨 2014 黑龙江省呼吸病学分会年会论文集, 2014: 98-107
- [14] 梁雅雪,范晓云,江子丰,等. 止血功能对于慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并肺动脉高压患者的临床意义[J]. 中国临床保健杂志, 2019, 22(2): 200-204
- [15] Chen K, Chen L, Ouyang Y, et al. Pirfenidone attenuates homocysteine induced apoptosis by regulating the connexin 43 pathway in H9C2 cells[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(4): 1081-1090
- [16] Harari S. Beyond idiopathic pulmonary fibrosis: the world of progressive-fibrosing interstitial lung disease [J]. *Eur Respir Rev*, 2018, 27(150): 180110
- [17] 王亚刚,胡国信. 同型半胱氨酸在肝纤维化和肝硬化发展中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(5): 1146-1149
- [18] 张洪涛,曹贤,乌仁稍,等. 同型半胱氨酸代谢相关酶的基因多态性研究进展[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(10): 1453-1456
- [19] Wang L, Niu H, Zhang J. Homocysteine induces mitochondrial dysfunction and oxidative stress in myocardial ischemia/reperfusion injury through stimulating ROS production and the ERK1/2 signaling pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(2): 938-944
- [20] Ma SC, Hao YJ, Jiao Y, et al. Homocysteine induced oxidative stress through TLR4/NF- κ B/DNMT1 mediated LOX 1 DNA methylation in endothelial cells[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 9181-9188
- [21] Bhatti JS, Bhatti GK, Reddy PH. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders - A step towards mitochondria based therapeutic strategies[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(5): 1066-1077
- [22] Kim SH, Kim H. Inhibitory Effect of Astaxanthin on Oxidative Stress-Induced Mitochondrial Dysfunction-A Mini-Review [J]. *Nutrients*, 2018, 10(9): 1137
- [23] 赵仲艳,刘涛,赵二义,等. 依达拉奉对阿尔茨海默病患者氧化应激和氧自由基代谢的影响 [J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(12): 64-68
- [24] Kim SJ, Cheres P, Jablonski RP, et al. Mitochondrial 8-oxoguanine DNA glycosylase mitigates alveolar epithelial cell PINK1 deficiency, mitochondrial DNA damage, apoptosis, and lung fibrosis [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 318(5): L1084-L1096
- [25] 陈萌,杜超,田焕娜,等. 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 对脑缺血再灌注大鼠脑皮质中热休克蛋白 70、微管相关蛋白轻链 3 蛋白表达和神经元超微结构的影响[J]. 解剖学报, 2019, 50(2): 158-165
- [26] 邢效如,郝雅男,孙志,等. 帕金森病患者血清胱抑素 C、 β -淀粉样蛋白 1-42 检测的临床意义 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(8): 1561-1564, 1568
- [27] Weifeng Y, Li L, Yujie H, et al. Inhibition of Acute Lung Injury by TNFR-Fc through Regulation of an Inflammation-Oxidative Stress Pathway[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151672
- [28] 蒋慧,顾玉海. 氧自由基脂质过氧化反应对肺部组织细胞损伤的初步探讨[J]. 临床肺科杂志, 2014, 18(8): 1508-1509
- [29] Zhang H, Wang Z, Liu R, et al. Reactive oxygen species stimulated pulmonary epithelial cells mediate the alveolar recruitment of FasL+ killer B cells in LPS-induced acute lung injuries [J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 104(6): 1187-1198