

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.17.018

文章编号: 1005-8982 (2019) 17-0092-07

中西医结合治疗短暂性脑缺血疗效 Meta 分析

罗瑞钦, 郑粤文

[上海中医药大学深圳医院(深圳市罗湖区中医院), 广东 深圳 518021]

摘要: **目的** 探讨中西医结合治疗短暂性脑缺血的疗效。**方法** 检索中国知网(CNKI)、万方期刊数据库(WDKSP)、维普资讯中文期刊服务平台、Cochrane library、PubMed、springer link、EBSCO-Academic Search Complete、Elsevier-SDOL (Science Direct Online), 中英文数据库检索时间从数据库初始至2018年7月1日, 中文数据库检索时间从1990年7月1日—2018年7月1日。检索文献均为随机对照试验及半随机对照试验。以疗效值和血浆黏度值作为疗效指标计算中西医结合治疗短暂性脑缺血疗效。采用Review Manager 5.3软件进行系统性评价。**结果** 20篇文献纳入研究, 中西医结合治疗短暂性脑缺血与单纯阿司匹林和/或基础治疗的疗效[OR=4.36 (95% CI: 3.16, 6.00) ($P < 0.05$)] ; 中西医结合治疗短暂性脑缺血疗效与单纯阿司匹林和/或基础治疗效果[SMD=-0.13 (95% CI: -0.22, 0.05) ($P < 0.05$)]。**结论** 中西医结合治疗短暂性脑缺血可能更好地减少发作频率, 改善症状, 而且不会对血浆黏度产生影响。

关键词: 短暂性脑缺血; 中西医结合; Meta分析

中图分类号: R743.3

文献标识码: A

Efficacy of integrated traditional Chinese and western medicine on transient ischemic attack: a meta-analysis

Rui-qin Luo, Yue-wen Zheng

[Shanghai University of Traditional Chinese Medicine Shenzhen Hospital (Luohu District Hospital of Traditional Chinese Medicine), Shenzhen, Guangdong 518021, China]

Abstract: Objective To systemically investigate the efficacy of integrated traditional Chinese and Western Medicine on transient ischemic attack. **Methods** We searched the Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data Knowledge Service Platform (WDKSP) and Chinese Scientific Journals Full-Text Database from Jul 1, 1990 to Jul 1, 2018 for Chinese database; Cochrane library, PubMed, springer link, EBSCO-Academic Search Complete, Elsevier-SDOL (ScienceDirect Online) from inception to Jul 1, 2018 for English database. Randomized controlled trails and semi-randomized controlled trails were included in this study. The odds ratio (OR) and standardized mean difference (SMD) were used to evaluate the effect of integrated traditional Chinese and Western Medicine on transient ischemic attack. The extracted data were analyzed by Review Manager 5.3. **Results** Totally 20 studies including 1794 patients were involved to evaluate the efficacy of integrated traditional Chinese and Western Medicine on transient ischemic attack. The OR value was 4.36 (95% CI: 3.16, 6.00, $P < 0.05$) and the SMD was -0.13 (95% CI: -0.22, 0.05, $P < 0.05$). **Conclusions** Integrated traditional Chinese and Western Medicine reduce the frequency of transient ischemic attack, which may potentially be a therapeutic option.

Keywords: transient cerebral ischemia; integrated traditional Chinese and western medicine; meta-analysis

短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 是局灶性脑缺血导致的突发短暂性、常有反复发作、非典型的神经系统障碍,通常被患者及医生忽视。TIA 是缺血性脑卒中最重要的高危因素,因此,早期识别及预防是避免缺血性脑卒中的重要手段^[1-2]。中医将 TIA 归属于中风^[3],近年来中医及中西医结合治疗短暂性脑缺血发作已取得部分成效,但是仍缺乏有力的循证医学证据支持^[4-6]。本研究通过 Meta 分析的方法,进行中西医结合治疗短暂性脑缺血疗效评价。

1 资料与方法

1.1 检索策略

检索数据库为中国知网 (China National Knowledge Infrastructure, CNKI) (<http://www.cnki.net/>), 万方期刊数据库 (Wanfang Data Knowledge Service Platform, WDKSP) (<http://www.wanfangdata.com.cn/>), 维普资讯中文期刊服务平台 (Chinese Scientific Journals Full-Text Database) (<http://qikan.cqvip.com/>), Cochrane library (<https://www.cochranelibrary.com/library>), Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), springer link (<https://link.springer.com/>), EBSCO-Academic Search Complete (<http://connection.ebscohost.com/>), Elsevier-SDOL (ScienceDirect Online) (<https://www.sciencedirect.com/>)。其中中国知网、万方期刊数据库及维普资讯中文期刊服务平台以“中医”“中药”“中西医结合”“短暂性脑缺血”“疗效观察”“临床研究”“临床对比观察”“临床分析”“疗效分析”“对照研究”为主题词或关键词检索,检索时间为 1990 年 7 月—2018 年 7 月。英文文献检索方法:在 pubmed 中以“Transient Ischemic Attack”“Brain TIA”“Carotid Circulation Transient Ischemic Attack”“Transient Ischemic Attack, Carotid Circulation”“Transient Ischemic Attack, Vertebrobasilar Circulation Posterior Circulation Transient Ischemic Attack”“Transient Ischemic Attack, Anterior Circulation”“Brainstem Ischemia”“Traditional Tongue Assessments”“Tongue Assessment, Traditional”“Traditional Tongue Assessment”“Traditional Tongue Diagnoses”“Tongue Diagnosis, Traditional”“Tongue Diagnoses, Traditional”“Traditional Tongue Diagnosis”“Chinese Medicine, Traditional”“Chinese Traditional Medicine”“Zhong Yi Xue”“Traditional Medicine, Chinese”“Hsueh,

Chung I”“Traditional Chinese Medicine”“traditional integrated western medicine”“Combination of traditional Chinese medicine and western medicine”“combination of traditional Chinese medicine with western medicine”“randomized controlled trial”“controlled clinical trial”“randomized”“placebo”“drug therapy”“randomly”“groups”为主题词及关键词按照布尔逻辑检索条件,检索英文文献, springer link, EBSCO-Academic Search Complete 及 Elsevier-SDOL (Science Direct Online) 均按照以上检索方法检索,时间不限检索全部相关文献。由 2 位按照文章题目和摘要检索独立完成,检索结束后分别将 2 位检索文献结果比较,对有争议的文献经讨论后决定是否纳入研究。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 公开发表在国内外期刊及未公开发表,语言为中文或英文,设计为半随机及随机对照临床试验。参照 1993 年中国中医药学会内科协会脑病专业委员会第 6 次学术会议、国家中医药管理局脑病急症协作组第 2 次会议通过的《中风病先兆证诊断与疗效评定标准》^[7],符合《中风脑病诊疗全书》^[8]中 TIA 的诊断标准,第四届全国脑血管病会议制定的《各类脑血管疾病诊断要点》^[9]中 TIA 的诊断标准。参照全国脑病协作组第 2 次会议制定的《中风先兆证诊断与疗效评定标准》^[7],参考《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 (2010)》^[10]。

1.2.2 拟定纳入标准 ①既往有 TIA 病史;②有阵发性眩晕、视物模糊、复视或斜视;短暂性言语蹇涩,发作性偏身麻木、无力或活动不灵等中风先兆主症 2 项以上,或兼有头胀痛、手指麻木、健忘,神情呆滞、倦怠、嗜卧等次症,舌质淡胖或淡暗或紫黯、苔白、脉沉细或细涩,辨证属中医气虚血瘀、痰湿内阻证型;③年龄 >45 岁。除外颅脑肿瘤、美尼尔病、癫痫;④经头颅 CT 或 MRI 检查确诊;⑤符合血浊证的辨证标准,症见言语呆滞、神情淡漠、食欲不振、面无血色,舌淡、苔白,脉迟;⑥神经内科临床评分量表 (ABCD2) 评分 ≥ 4。

1.2.3 排除标准 综述、动物实验、病案报道、病例回顾分析、护理相关、针灸治疗、中医综合治疗及单纯的疗效研究未设立对照组。①严重心、肝、肾等重要脏器功能不全或患有造血系统疾病者;②经头颅 CT 或 MRI 检查示颅内出血或梗死灶者;③近期接

受过手术或遭受过严重创伤者；④本研究所用药物过敏者；⑤精神疾病患者。

1.3 干预措施

对照组：基础治疗（包括降血压、降血脂等）+ 阿司匹林；观察组：基础治疗 + 阿司匹林 + 中药治疗。

1.4 疗效评估及指标指标

采用计分法，对中风先兆证的主症和次症进行评定计分。眩晕、偏身麻木、言语謇涩、晕厥、轻瘫的症状评分按照 4 级评定标准，每项症状根据严重程度计 0、2、4 或 6 分，分数越高表明越严重；次症包括头痛、手指麻木、健忘、神情呆滞、倦怠嗜卧、步履不正的症状评分按照 2 级评定标准，症状消

失计 0 分，症状存在计 2 分。其疗效评定以疗效百分数为依据。疗效百分数 = (治疗前总分数 - 治疗后总分数) × 100%，临床治愈：疗效百分数 ≥ 95%；显效：疗效百分数 60% ~ <95%；有效：疗效百分数为 20% ~ <60%；无效：疗效百分数 <20%，乃至疗效百分数为负数，甚至发生中风。血流变学指标：血浆黏度。

1.5 数据提取

阅读全文后进行资料提取，内容包括：作者、发表年份、研究类型、样本、资料收集时间、干预与对照或暴露与非暴露因素、疗效评估及指标、是否随访。见表 1、2。

表 1 纳入文献特征（临床疗效）

序号	作者	年份	研究类型	干预措施		n		结局（有效率）		随访时间
				对照组	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	
1	朱其秀 ^[11]	2001	随机对照	阿司匹林 + 尼莫地平 + 基础治疗	中药 + 阿司匹林 + 尼莫地平 + 基础治疗	36	38	24	36	2 个月
2	周立群等 ^[12]	2016	随机对照	阿司匹林 + 基础治疗	中药 + 阿司匹林 + 基础治疗	35	35	25	32	3 个月
3	赵得华 ^[13]	2015	随机对照	阿司匹林 + 基础治疗	中药 + 阿司匹林 + 基础治疗	40	40	29	37	>14 d
4	张志立 ^[6]	2013	随机对照	阿司匹林 + 基础治疗	中药 + 阿司匹林 + 基础治疗	74	74	63	72	6 个月
5	张美军 ^[5]	2015	随机对照	阿司匹林 + 基础治疗	中药 + 阿司匹林 + 基础治疗	40	40	32	37	1 个月
6	张海 ^[4]	2016	随机对照	阿司匹林 + 尼莫地平	中药 + 阿司匹林 + 尼莫地平	48	48	38	46	2 个月
7	应晓茜 ^[14]	2018	随机对照	阿司匹林 + 尼莫地平	中药 + 阿司匹林 + 尼莫地平	48	48	38	42	-
8	杨剑明 ^[15]	2010	随机对照	阿司匹林 + 尼莫地平	中药 + 阿司匹林 + 尼莫地平	25	25	16	23	>15 d
9	肖建兵 ^[16]	2017	随机对照	阿司匹林 + 尼莫地平 + 基础治疗	中药 + 阿司匹林 + 尼莫地平 + 基础治疗	40	40	31	39	3 个月
10	温疆华 ^[17]	2015	随机对照	阿司匹林 + 基础治疗	中药 + 阿司匹林 + 基础治疗	37	38	30	35	28 d
11	王倩 ^[18]	2010	随机对照	阿司匹林	阿司匹林 + 通心络胶囊	30	30	22	26	6 个月
12	朴东振等 ^[19]	2016	对照	阿司匹林 + 尼莫地平 + 基础治疗	中药 + 阿司匹林 + 尼莫地平 + 基础治疗	60	60	46	57	2 个月
13	林莹莹等 ^[20]	2012	随机对照	阿司匹林 + 基础治疗	中药 + 阿司匹林 + 基础治疗	30	30	23	27	1 个月
14	陈治卿 ^[21]	2007	随机对照	阿司匹林	通 205 心络胶囊 + 阿司匹林	28	35	24	33	6 个月
15	段林 ^[22]	2016	随机对照	阿司匹林	参芎通脉颗粒 + 阿司匹林	50	52	42	49	12 个月

续表 1

序号	作者	年份	研究类型	干预措施		n		结局 (有效率)		随访时间
				对照组	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	
16	刘智慧 ^[23]	2014	随机对照	阿司匹林	复方地龙胶囊 + 阿司匹林	35	35	27	31	1 个月
19	王伟民 ^[27]	2007	随机对照	阿司匹林	中风防灵丸 + 阿司匹林	205	205	161	199	3 个月
20	黄坤 ^[28]	2011	对照	阿司匹林 + 尼莫地平	中药 + 阿司匹林 + 尼莫地平	60	60	35	52	2 个月

表 2 纳入文献特征 (血浆黏度)

序号	作者	年份	研究类型	干预措施		n		结局 (血浆黏度)		随访时间
				对照组	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	
1	段林 ^[22]	2016	随机对照	阿司匹林	参芎通脉颗粒 + 阿司匹林	50	52	2.36 ± 0.58	2.33 ± 0.53	12 个月
2	刘智慧 ^[23]	2014	随机对照	阿司匹林	复方地龙胶囊 + 阿司匹林	35	35	1.63 ± 0.17	1.54 ± 0.24	1 个月
3	余锋 ^[24]	2007	随机对照	阿司匹林	步长脑心通胶囊 + 阿司匹林	126	136	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.4	2 个月
4	薛寿儒 ^[25]	2006	随机对照	阿司匹林 + 基础治疗	通心络胶囊 + 阿司匹林 + 基础治疗	62	68	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.4	6 个月
5	王伟民 ^[27]	2007	随机对照	阿司匹林	中风防灵丸 + 阿司匹林	205	205	1.22 ± 0.05	1.10 ± 0.04	3 个月
6	黄坤 ^[28]	2011	对照	阿司匹林 + 尼莫地平	中药 + 阿司匹林 + 尼莫地平	60	60	1.21 ± 0.06	0.92 ± 0.16	2 个月

1.6 统计学方法

数据分析采用 Review Manager 5.3 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计算 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 采用森林图表示, 漏斗图绘制进行异质性评价, 采用 Q 检验进行异质性检验, 若异质性检验结果 $P < 0.1$ 且 $I^2 \geq 50$ 则采用随机效应模型进行结果的合并, 相反则采用固定效应模型合并, 采用 Cochrane 风险偏倚评估工具进行文献偏倚评价。

2 结果

2.1 纳入文献

本研究共检索出 1 357 篇文献, 排除重复文献 348 篇, 排除干预措施不符合、个案报道、案例报道、护理相关、针灸相关及未获的全文文献 989 篇, 最终 20 篇文献^[4-6, 11-27] 纳入研究 (见图 1)。纳入文献异质性评价及发表偏倚评价见图 2、3。

2.2 临床疗效评估

通过 Meta 分析进行中西医结合治疗 TIA 疗效评

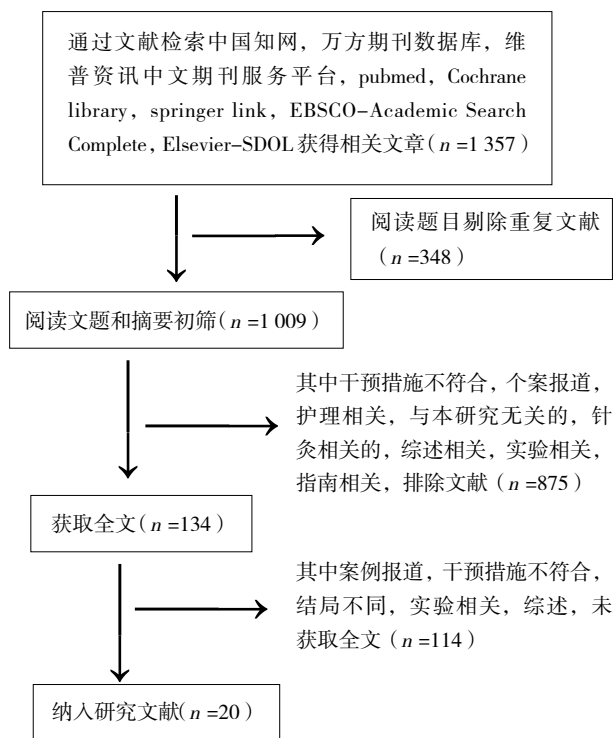


图 1 纳入研究文献流程

估,见图 4。

17 篇文献^[4-6, 11-19, 21-23, 27-28], 1 794 例患者纳入研究, 并采用计分法, 对中风先兆证的主症和次症进行评定计分及疗效百分数评估中西医结合治疗 TIA 疗效。其中治疗组 903 例患者, 对照组 891 例患者。纳入文献进行异质性评价 ($\chi^2=10.40, P=0.85, I^2=0\%$), 因此选用随机效应模型, 疗效 OR 值和 95% CI 计算 ($\hat{OR}=4.36, 95\% CI: 3.16, 6.00, P<0.05$)。Meta 分析显示中西医结合治疗 TIA 疗效评估优于单纯阿司匹林和或基础治疗效果。

2.3 血浆黏度

6 篇文献, 1094 例患者纳入研究采用血浆黏度, 进行中西医结合治疗 TIA 疗效的评估, 其中治疗组 556 例患者, 对照组 538 例患者, 纳入文献进行异质性评价 ($\chi^2=59.04, P=0.000, I^2=92\%$), 因此选用

随机效应模型, 进行血浆黏度 SMD 值和 95% CI 计算 ($SMD=-0.130 \pm 0.085, 95\% CI: -0.22, 0.05, P<0.05$)。Meta 分析显示中西医结合治疗 TIA 疗效与单纯阿司匹林和或基础治疗效果差异无统计学意义。

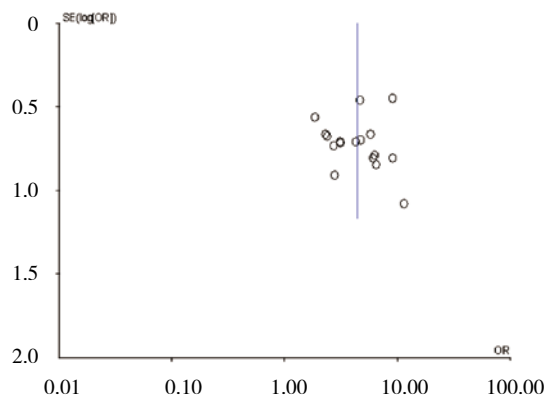


图 2 中西医结合治疗 TIA 临床疗效漏斗图

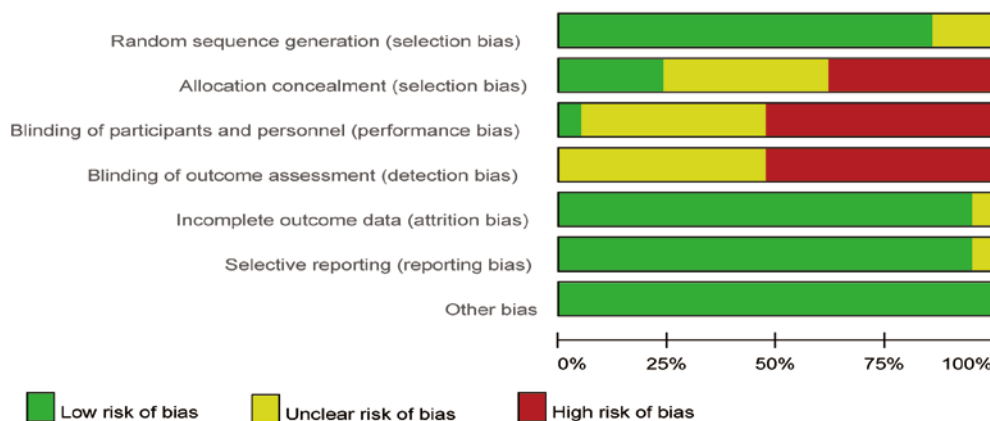


图 3 文献发表偏倚评估

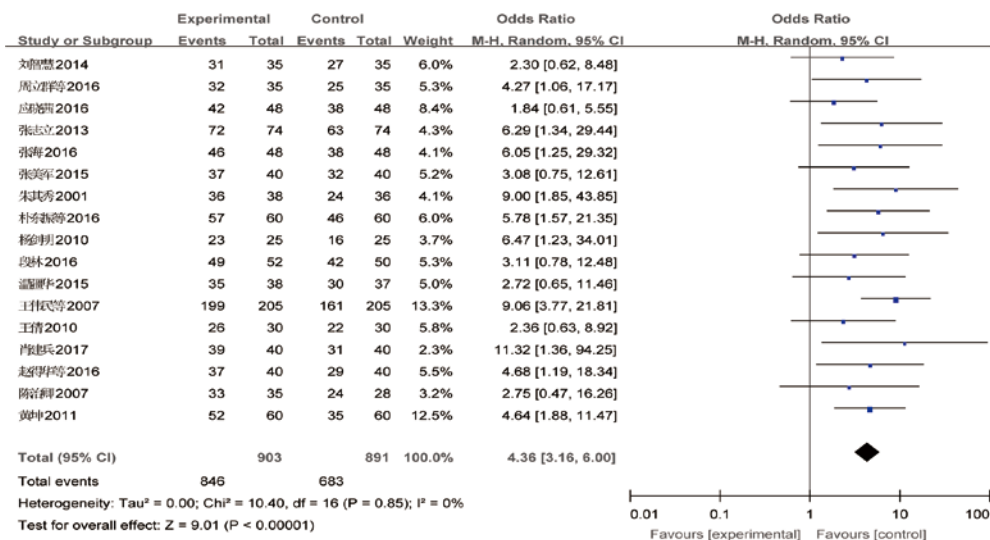


图 4 中西医结合治疗 TIA 临床疗效森林图

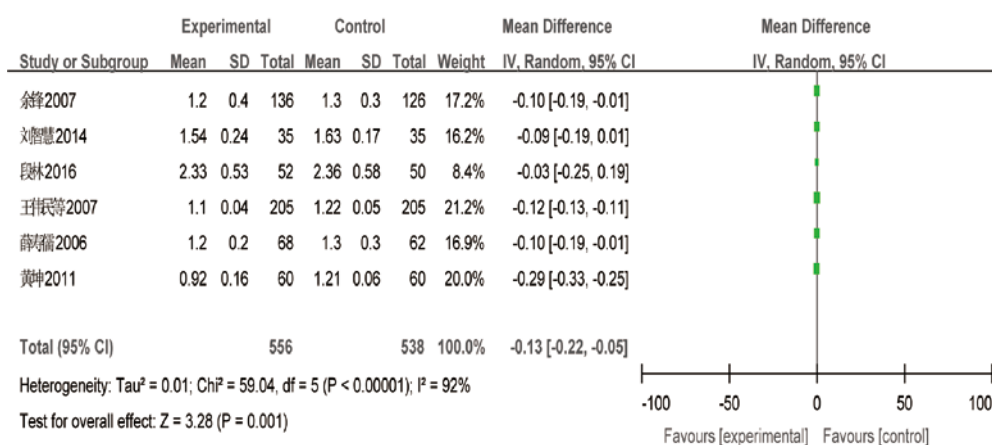


图 5 中西医结合治疗 TIA 对血浆黏度影响的森林图

3 讨论

中西医结合治疗 TIA 疗效优于单纯阿司匹林和或基础治疗, 但是对于血浆黏度的影响两者无差异, 因此, 中西医结合治疗 TIA 较单纯阿司匹林和或基础治疗在改善中风先兆证的主症和次症进行评定计分及疗效百分数评估有明显优势, 在治疗过程中对血浆黏度未有明显影响, 减少出血风险。

20 篇文献纳入本研究, 虽提及随机对照, 但大多数文献并未提及具体的随机方法, 实施者、结局等具体盲法评估。因此, 可能会存在文献选择偏倚、结局偏倚, 临床研究应严格遵守随机对照原则, 分配隐藏, 盲法评估结局或者结果。临床试验中应严格应用国际标准, 如 CONSORT (CON solidated Standards of Reporting Trials), 及使用盲法降低文献偏倚, 提高文献质量^[29-30]。临床试验中致残及致死率是评估脑卒中治疗是否有效的最重要的研究终点, 其中致死率与随访时间密切相关, 纳入本研究试验的随访时间介于 15 d ~ 12 个月, 随访时间差别较大可能会导致循证证据支持度减弱, 而且脑卒中的患者需要更长的时间恢复功能, 所以随访时间设置为 3 ~ 6 个月或者更长可能更合理^[31]。

因此, 在进一步临床研究中, 合理的随机对照、多中心大样本研究、充足时间的随访是必要的, 并可为临床提供更强的循证医学证据支持。

参 考 文 献:

[1] GILES M F, ROTHWELL P M. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurology*, 2007, 6(12): 1063-1072.

[2] WU C M, MCLAUGHLIN K, LORENZETTI D L, et al. Early risk of stroke after transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis[J]. *Archives of Internal Medicine*, 2007, 167(22): 2417-2422.

[3] 刘衡如. 灵枢经(校勘本)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 96.

[4] 张海. 中西医结合治疗短暂性脑缺血发作的疗效观察[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2016, 4(6): 139-140.

[5] 张美军. 通络祛痰汤治疗短暂性脑缺血发作 40 例[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2015, 13(17): 56-57.

[6] 张志立. 益气养血通络方对短暂性脑缺血发作患者二级预防的影响[J]. *中国民间疗法*, 2015(7): 39-40.

[7] 中国中医药学会内科学会脑病专业委员会第六次学术会议及国家中医药管理局脑病急症协作组第二次会议. 中风病先兆证诊断与疗效评定标准[J]. *北京中医药大学学报*, 1993(6): 66-67.

[8] 王新志, 韩群英, 郭学芳. 中风脑病诊疗全书[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2000.

[9] 王新德. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996(6): 379-380.

[10] AN-DING X. 专题论坛: 中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南解读[J]. *中国卒中杂志*, 2010, 5(6): 463-463.

[11] 朱其秀. 中西医结合治疗中风先兆 38 例疗效观察[J]. *蛇志*, 2001, 13(2): 44-45.

[12] 周立群, 陈超群, 陈海英, 等. 化浊行血汤联合常规药物治疗短暂性脑缺血发作临床观察[J]. *新中医*, 2016(10): 38-40.

[12] ZHOU L Q, CHEN C Q, CHEN H Y, et al. Observation on treatment of transient ischemic attack by transturbidity blood decoction combined with conventional drugs[J]. *Journal of New Chinese Medicine*, 2016(10): 38-40.

[13] 赵得华, 杨光福, 王婷. 祛痰通滞方治疗短暂性脑缺血发作的临床疗效观察[J]. *中国现代药物应用*, 2015, 9(12): 153-154.

[13] ZHAO D H, YANG G F, WANG T. Observation on treatment of transient ischemic attack with expectorant and stagnation prescription[J]. *Chin J Mod Drug Appl*, 2015, 9(12): 153-154.

[14] 应晓茜. 探究中西医结合治疗短暂性脑缺血发作的疗效观察[J]. *中国现代药物应用*, 2018, 12(5): 86-87.

[15] 杨剑明. 自拟通窍定眩汤治疗短暂性脑缺血发作临床观察[J].

- 内蒙古中医药, 2010, 29(18): 16-17.
- [16] 肖建兵, 彭学礼. 化痰通脉汤治疗短暂性脑缺血发作 40 例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(8): 95-96.
- [17] 温疆华. 化痰通络方加减治疗小中风 38 例临床观察 [J]. 中国民族民间医药, 2015(6): 48-49.
- [18] 王倩, 范文涛. 通心络胶囊联合阿司匹林肠溶片治疗短暂性脑缺血发作临床疗效 [J]. 河北中医, 2010, 32(1): 103-104.
- [19] 朴东振, 朱哲, 罗俊. 中西医结合治疗短暂性脑缺血发作的疗效分析与临床研究 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016, 4(19): 191-193.
- [20] 林莹莹, 黄年斌, 杨晓文, 等. 化痰祛瘀法治疗短暂性脑缺血发作 30 例 [J]. 湖南中医杂志, 2012, 28(1): 43-44.
- [21] 陈治卿. 短暂性脑缺血发作的中西医结合治疗 [J]. 海峡药学, 2007, 19(6): 82-83.
- [22] 段林. 参芎通脉颗粒与阿司匹林联合治疗短暂性脑缺血发作的临床观察 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2016.
- [23] 刘智慧, 吴海宽. 复方地龙胶囊联合阿司匹林治疗短暂性脑缺血发作 35 例临床观察 [J]. 中医药导报, 2014, 20(15): 74-76.
- [24] 余锋, 赵焕东. 脑心通胶囊治疗短暂性脑缺血发作 136 例临床分析 [J]. 吉林医学, 2007, 28(9): 815-816.
- [25] 薛寿儒, 杨小旺. 通心络胶囊治疗短暂性脑缺血发作 68 例疗效观察 [C]// 络病学基础与临床研究. 2006.
- [26] 刘桂双. 血府逐瘀胶囊治疗短暂性脑缺血发作 36 例疗效观察 [J]. 北京中医药, 2004, 23(5): 315-316.
- [27] 王伟民, 赵彦青, 吴玉红, 等. 中风防治灵丸治疗短暂性脑缺血发作的研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(9): 1197-1198.
- [28] 黄坤, 刘进德, 叶平. 中西医结合治疗短暂性脑缺血发作临床研究 [J]. 江西中医药大学学报, 2011, 23(4): 22-24.
- [29] MOHER D, SCHULZ K F, ALTMAN D G. The consort statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional And Western Medicine, 2005, 25(7): 658.
- [30] 张宏伟, 刘建平. 临床试验中的盲法 [J]. 中医杂志, 2007, 48(5): 408-410.
- [31] 杨志新, 石学敏. 醒脑开窍针刺法治疗中风疗效与安全性的系统评价 [J]. 中国针灸, 2007, 27(8): 601-608.

(张西倩 编辑)