

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.09.013  
文章编号: 1005-8982 (2021) 09-0067-05

脑血管疾病专题·论著

## 醒脑静注射液联合曲克芦丁脑蛋白水解物治疗老年脑卒中并发意识障碍的疗效及机制研究

曾志, 何亮, 杨雪梅

(重庆市涪陵中心医院 神经内科, 重庆 408099)

**摘要:** **目的** 分析醒脑静注射液联合曲克芦丁脑蛋白水解物治疗老年脑卒中并发意识障碍的疗效及对患者神经功能、炎症反应的影响, 并探讨药物相关机制。**方法** 选取2018年3月—2019年10月于重庆市涪陵中心医院就诊的104例老年脑卒中并发意识障碍患者, 按照数字随机对照原则以1:1分为对照组和联合组, 每组52例。患者均接受常规治疗。对照组实施醒脑静注射液治疗, 联合组实施静注射液+曲克芦丁脑蛋白水解物治疗, 均为2个疗程。对比两组疗效、体温、白细胞计数、中性粒细胞计数、用药安全性, 观察治疗前、治疗2个疗程后白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、神经生长因子 (NGF)、脑源性神经细胞营养因子 (BDNF) 的变化。**结果** 联合组总有效率高于对照组 ( $P < 0.05$ )。两组患者治疗后体温、白细胞计数、中性粒细胞计数比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。联合组治疗前后血清IL-6、IL-8、MDA、SOD、NSE、NGF、BDNF水平差值高于对照组 ( $P < 0.05$ )。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** 给予老年脑卒中并发意识障碍患者醒脑静注射液联合曲克芦丁脑蛋白水解物疗效明显, 促进意识状态改善, 且未明显增加不良反应, 其机制可能与联合用药提高神经功能、减轻炎症反应及增强清除自由基能力相关。

**关键词:** 卒中; 意识障碍; 老年人

**中图分类号:** R743.3

**文献标识码:** A

## Efficacy and mechanism of Xingnaojing injection combined with troxerutin brain protein hydrolysate in the treatment of senile stroke with conscious disturbance

Zhi Zeng, Liang He, Xue-mei Yang

(Department of Neurology, Fuling District Central Hospital, Chongqing 408000, China)

**Abstract: Objective** To analyze the efficacy of Xingnaojing injection combined with troxerutin brain protein hydrolysate in the treatment of senile stroke with conscious disturbance and its effect on neurological function and inflammatory response in patients, and to explore the drug-related mechanisms. **Methods** According to the principle of randomized control, 104 elderly patients with stroke and concomitant consciousness who were treated in our hospital from March 2018 to October 2019 were grouped. All patients received conventional treatment, and the control group (52 cases) received Xingnaojing injection. Liquid therapy, combined group (52 cases) received Xingnaojing injection plus troxerutin brain protein hydrolysate, both for 2 courses. Body temperature, white blood cell count, neutrophil count, and medication safety of the two groups, and observe the inflammatory factors (IL-6, IL-8), lipid peroxygen products [superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA)], neurocytokines [neuron-specific enolase (NSE), nerve growth factor (NGF), brain-derived neuronal trophic factor (BDNF)] were compared.

收稿日期: 2020-12-04

**Results** The difference of the total effective rate of the combined group and the control group was statistically significant ( $P < 0.05$ ), and the combined group was higher than the control group; after two courses of treatment, the temperature, white blood cell count, and neutrophil count of the combined group had no statistically significant difference compared with the control group ( $P > 0.05$ ); the differences of serum IL-6, IL-8, mdasod, NSE, NGF, and BDNF between the combined group and the control group before and after treatment were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the combination group was higher than that in the control group, and the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Xingnaojing injection combined with Troxerutin Cerebroprotein hydrolysate is effective in the treatment of senile stroke patients complicated with disturbance of consciousness, which can improve the state of consciousness without increasing the adverse reaction. The mechanism may be related to the improvement of nerve function, the reduction of inflammatory reaction, and the enhancement of free radical scavenging ability.

**Keywords:** stroke; consciousness disorders; aged

近年来,我国缺血性卒中发病率呈明显增加的趋势<sup>[1]</sup>。故研究缺血性卒中,特别是严重缺血性卒中的治疗具有重要的科学和社会价值。由于老年人脑血液循环出现障碍,脑组织缺血、缺氧,加之合并诸多基础疾病、神经系统功能紊乱,故脑卒中后常伴有精神错乱、昏迷、嗜睡及烦躁不安等意识障碍,不仅增加治疗难度,甚至会危及患者生命<sup>[2-3]</sup>。目前,临床针对该类患者的治疗以纠正意识障碍症状为主,常在调脂、抗血小板聚集等常规治疗基础上加用纳洛酮等药物,虽可重新开通闭塞血管、恢复脑部血液供应,但疗效有限<sup>[4-5]</sup>。醒脑静属于中药制剂,可清热解毒、醒脑开窍、凉血行气,利于增加脑血流量,降低细胞凋亡及坏死;曲克芦丁脑蛋白水解物为新型复方制剂,可修复受损神经元,改善脑内能量代谢,抑制血小板聚集<sup>[6-7]</sup>。两药用于脑卒中并发意识障碍中均可促进患者神经功能恢复,但临床上关于两者联合用药的疗效及作用机制研究较少。基于此,本研究针对52例老年脑卒中并发意识障碍患者实施醒脑静注射液联合曲克芦丁脑蛋白水解物治疗,并观察患者神经功能、炎症反应等变化,旨在为临床治疗提供更优的方案选择。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2018年3月—2019年10月于重庆市涪陵中心医院就诊的104例老年脑卒中并发意识障碍患者,按照数字随机对照原则以1:1分为对照组和联合组,每组52例。对照组男性33例,女性19例;年龄61~86岁,平均(68.53±4.55)岁;病程1~24 h,平均(11.67±3.97)h;平均体温(38.98±0.46)℃;

平均格拉斯哥昏迷评分法(GCS)评分(6.25±1.09)分;合并症:糖尿病10例,高血压11例,高脂血症9例。联合组男性35例,女性17例;年龄62~88岁,平均(69.95±5.14)岁;病程2~24 h,平均(11.85±3.56)h;平均体温(38.86±0.53)℃;平均GCS评分(6.56±1.14)分;合并症:糖尿病12例,高血压12例,高脂血症10例。纳入标准:①年龄>60岁;②符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》<sup>[8]</sup>中脑卒中诊断标准并经头颅影像学检查确诊;③存在意识障碍,GCS评分4~10分;④患者家属知悉本研究内容并自愿签署知情书。排除标准:①既往有短暂性脑缺血发作、头部肿瘤、头部外伤及癫痫病史;②伴有血液系统疾病、肝或肾功能不全;③处于癫痫发作状态、精神疾患;④因其他原因所致意识障碍;⑤对本研究用药过敏。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准。

### 1.2 方法

患者入院后均接受常规治疗,如营养神经、维持电解质及酸碱平衡、降低颅内压、物理降温、扩容及吸氧等。在此基础上,对照组加用醒脑静注射液治疗,即静脉滴注20 ml醒脑静注射液+250 ml浓度为0.9%氯化钠注射液,1次/d。联合组实施静注射液(给药方式、剂量等均与对照组一致)+曲克芦丁脑蛋白水解物治疗,静脉滴注10 ml曲克芦丁脑蛋白水解物注射液+250 ml浓度为0.9%氯化钠注射液,1次/d。两组患者连续治疗7 d为1个疗程,共2个疗程。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 疗效评价** 治疗2个疗程后患者思维逻辑、

语言表达恢复至正常, GCS评分提升 $\geq 4$ 分视为显效; 2个疗程后昏迷症状有所好转, GCS评分提升2~3分视为有效; 2个疗程后昏迷症状无改善或加重, GCS评分提升 $< 2$ 分或死亡视为无效, 总有效率=显效率+有效率。其中GCS评分涉及肢体运动、语言反应、睁眼反应3方面, 总分15分, 分值高则昏迷程度低、意识状态恢复好<sup>[9]</sup>。

**1.3.2 实验室指标** 采集患者治疗前、治疗2个疗程后5 ml空腹静脉血, 置入EDTA-K2抗凝真空采血管中, 以3 500 r/min离心15 min, 分离血浆, 置于 $-80^{\circ}\text{C}$ 超低温中保存待测。使用日本Sysmex株式会社的XE-2100全自动血细胞分析仪检测白细胞计数、中性粒细胞计数。通过酶联免疫吸附法检测血清白细胞介素-6 (Interleukin 6, IL-6)、白细胞介素-8 (Interleukin 8, IL-8)、神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE)、神经生长因子 (nerve growth factor, NGF)、脑源性神经细胞营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 含量, 试剂盒购于美国R&D Systems有限公司。通过硫代巴比妥酸比色法检测丙二醛 (Malondialdehyde, MDA) 含量, 放射免疫分析法对超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 含量进行检测, 试剂盒均购自天津索罗门生物科技有限公司。以上所有操作均遵循无菌原则且按照说明书执行。

**1.3.3 用药安全性** 治疗期间观察患者是否出现寒战、胃肠道反应、头胀/头晕、过敏性皮疹等不适症状。

#### 1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 22.0统计软件, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较用 $t$ 检验, 计数资料以率 (%) 表示, 比较用 $\chi^2$ 检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者疗效比较

两组患者总有效率比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.727, P = 0.030$ ), 联合组高于对照组。见表1。

### 2.2 两组患者治疗后体温、白细胞计数、中性粒细胞计数比较

两组患者治疗后体温、白细胞计数、中性粒细胞计数比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表2。

表1 两组患者疗效比较 [n=52, 例(%)]

| 组别  | 显效        | 有效        | 无效        | 总有效       |
|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 对照组 | 18(34.62) | 22(42.31) | 12(23.08) | 40(76.92) |
| 联合组 | 25(48.08) | 23(44.23) | 4(7.69)   | 48(92.31) |

表2 两组患者治疗后体温、白细胞计数、中性粒细胞计数比较 (n=52,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 体温/ $^{\circ}\text{C}$ | 白细胞计数/<br>( $\times 10^9/\text{L}$ ) | 中性粒细胞计数/<br>( $\times 10^9/\text{L}$ ) |
|-------|------------------------|--------------------------------------|--|
| 对照组   | 37.02 $\pm$ 0.21       | 7.52 $\pm$ 0.65                      | 5.12 $\pm$ 0.32                        |
| 联合组   | 36.98 $\pm$ 0.32       | 7.49 $\pm$ 0.61                      | 5.03 $\pm$ 0.29                        |
| $t$ 值 | 0.754                  | 0.243                                | 1.503                                  |
| $P$ 值 | 0.453                  | 0.808                                | 0.136                                  |

### 2.3 两组患者治疗前后炎症因子及脂质过氧产物水平差值比较

两组患者治疗前后血清IL-6、IL-8、MDA及SOD水平差值比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 联合组高于对照组。见表3。

表3 两组患者治疗前后炎症因子及脂质过氧产物水平差值比较 (n=52,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | IL-6/<br>(pg/ml) | IL-8/<br>(ng/ml) | MDA/<br>(mmol/L) | SOD/<br>(mu/ml)  |
|-------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 对照组   | 4.89 $\pm$ 0.85  | 0.18 $\pm$ 0.07  | 3.33 $\pm$ 0.59  | 28.11 $\pm$ 7.16 |
| 联合组   | 8.37 $\pm$ 2.19  | 0.36 $\pm$ 0.11  | 4.57 $\pm$ 0.86  | 37.33 $\pm$ 9.12 |
| $t$ 值 | 10.682           | 9.955            | 8.574            | 5.734            |
| $P$ 值 | 0.000            | 0.000            | 0.000            | 0.000            |

### 2.4 两组患者治疗前后血清神经细胞因子水平差值比较

两组患者治疗前后血清NSE、NGF、BDNF水平差值比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 联合组高于对照组。见表4。

表4 两组患者治疗前后血清神经细胞因子差值水平比较 (n=52,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | NSE/ $(\mu\text{g/L})$ | NGF/ $(\text{ng/L})$ | BDNF/ $(\mu\text{g/L})$ |
|-------|------------------------|----------------------|-------------------------|
| 对照组   | 3.48 $\pm$ 0.76        | 3.93 $\pm$ 0.88      | 4.55 $\pm$ 1.07         |
| 联合组   | 6.00 $\pm$ 1.54        | 4.99 $\pm$ 1.16      | 7.54 $\pm$ 2.37         |
| $t$ 值 | 10.582                 | 5.250                | 8.292                   |
| $P$ 值 | 0.000                  | 0.000                | 0.000                   |

## 2.5 两组患者不良反应发生率比较

两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.443$ ,  $P=0.741$ )。见表5。

表5 两组患者不良反应发生率比较 [n=52, 例(%)]

| 组别  | 寒战      | 胃肠道反应   | 头胀/头晕   | 过敏性皮疹   | 合计       |
|-----|---------|---------|---------|---------|----------|
| 对照组 | 0(0.00) | 2(3.85) | 1(1.92) | 1(1.92) | 4(7.69)  |
| 联合组 | 1(1.92) | 4(7.69) | 1(1.92) | 0(0.00) | 6(11.54) |

## 3 讨论

脑卒中发生后, 机体在应激状态下, 可促使内阿片-内啡肽大量释放, 导致血液及脑脊液中 $\beta$ -内啡肽含量骤然上升, 进而参与并介导一系列继发性神经功能受损<sup>[10-12]</sup>。老年患者脑卒中后因颅内压增高、脑细胞受损常伴有失语、偏瘫及意识障碍等并发症, 严重危及其生命健康。祖国传统医学将脑卒中意识障碍归属于“昏愤”、“昏蒙”等范畴, 主要因风、火、痰、热、瘀等侵入机体, 导致五脏六腑紊乱、神机失用、机体清窍受阻、痰浊蒙窍, 进而出现意识障碍、发热等<sup>[13]</sup>。

醒脑静注射液属于中药制剂, 其主要成分包括郁金、天然麝香、冰片、栀子, 辅料为氯化钠、聚山梨酯80, 其中郁金可化痰开窍、活血行气, 麝香可回神心脑、开经络, 冰片利于开窍醒神、散郁火, 栀子入三经、散瘀凉血、清热解毒, 诸药合用共奏凉血解毒、清热、醒脑开窍之效<sup>[14-15]</sup>。现代药理研究表明, 郁金、栀子可发挥降颅内压、减轻脑水肿及利尿、镇痛消炎功效; 小剂量麝香可兴奋中枢神经, 恢复大脑功能, 进而保护脑细胞并改善脑循环, 而大剂量对中枢神经系统有明显抑制功效<sup>[16-17]</sup>。本研究结果显示, 联合组总有效率较对照组高, 且治疗前后IL-6、IL-8、MDA、NSE、NGF、BDNF、SOD差值水平较对照组高, 由此可见老年脑卒中并发意识障碍患者接受醒脑静注射液联合曲克芦丁脑蛋白水解物治疗的效果明显, 可促使意识恢复, 减轻炎症反应, 增强清除自由基能力。分析其原因在于醒脑静可兴奋中枢神经及大脑皮质, 促进动脉分压提升及颅内压降低, 增强细胞携氧能力, 提高脑细胞活力及脑细胞营养, 进而挽救缺血半暗带, 降低神经细胞的

受损程度, 加快意识恢复, 保护神经细胞<sup>[18-19]</sup>。此外, 该药对于神经系统还可发挥与阿片受体拮抗剂相似的功效, 促进血浆 $\beta$ -内啡肽含量降低, 低血脑屏障通透性, 进而避免因脑卒中损伤而抑制中枢神经系统, 对抗氧自由基, 促进大脑功能恢复<sup>[20]</sup>。曲克芦丁脑蛋白水解物的组成包括猪脑蛋白水解液、曲克芦丁, 前者含有诸多氨基酸及活性肽等物质, 可促进脑细胞抗缺氧、缺血功能提升, 有利于提高神经细胞损伤的修复能力、改善微循环, 诱导神经元分化, 调节脑细胞缺氧状态; 同时其还可通过降低血管壁通透性, 而达到改善血液循环及降低血液黏度的作用。此外, 其还具有改善脑神经递质、激活酶活性等功效, 可促使神经细胞免受缺血、神经毒素的损害<sup>[21-22]</sup>。曲克芦丁属于水溶性黄酮类化合物, 可抑制血小板聚集, 降低血管受损程度, 预防因血管通透性增高所造成的脑水肿发生; 此外, 其还可逆性结合血小板细胞膜上的腺苷载体蛋白, 疏通血管, 抑制血栓形成<sup>[23-24]</sup>。因此, 在神经、血管系统方面, 曲克芦丁脑蛋白水解物均可产生与钙拮抗剂相似的作用, 从而扩张血管; 而且该药在充分发挥稳定细胞膜作用同时, 还可对脑血管细胞膜的离子通道进行调节, 促使营养因子及神经肽经血-脑屏障而达到治疗的目的<sup>[25-26]</sup>。从用药安全角度而言, 联合组仅出现6例不良反应, 且以胃肠道反应为主, 与对照组相比未见明显差异, 表明在醒脑静注射液基础上加用曲克芦丁脑蛋白水解物治疗, 并未增加不良反应, 用药安全性较高。

综上所述, 给予老年脑卒中并发意识障碍患者醒脑静注射液联合曲克芦丁脑蛋白水解物治疗的疗效明显, 可促进意识状态改善, 且未明显增加不良反应, 其机制可能与联合用药提高神经功能、减轻炎症反应及增强清除自由基能力相关。

## 参 考 文 献 :

- [1] 马林, 巢宝华, 曹雷, 等. 2007—2017年中国脑卒中流行趋势及特征分析[J/D]. 中华脑血管病杂志(电子版), 2020, 14(5): 253-258.
- [2] 李昂, 彭志强, 郭杵强, 等. 中药穴位贴敷辅助治疗急性中型颅脑损伤伴意识障碍患者的疗效[J]. 广西医学, 2018, 40(16): 1877-1878.

- [3] 李蕾,王丽萍.醒脑静注射液对急性脑卒中伴意识障碍患者脑功能的影响[J].中国民间疗法,2019,27(3):42-43.
- [4] YANG W, WANG H, XU Y F, et al. Effect of balance evaluation and training system on early trunk control ability of patients with cerebral apoplexy[J]. Rehabilitation Medicine, 2017, 27(2): 17.
- [5] 廖文静,袁小敏,陈睿,等.承气类方治疗脑卒中后意识障碍的系统评价与Meta分析[J].中国医药导报,2020,17(1):133-138.
- [6] 苏龙,王晓明,林涛,等.醒脑静注射液联合高压氧治疗重度颅脑损伤效果观察[J].现代中西医结合杂志,2019,28(16):89-92.
- [7] 高伟杰.纳络酮联合醒脑静治疗脑卒中意识障碍患者效果及神经功能分析[J].中外医疗,2020,39(25):7-9.
- [8] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010[J].中国临床医生杂志,2011,2(3):50-59.
- [9] 中华医学会全国第四次脑血管病学术会议.脑卒中患者临床神经功能缺损评分标准[J].中华神经科杂志,2006,21(16):380-381.
- [10] 滕雨明,金海强,孙永安,等.影响急性脑卒中患者意识障碍程度的相关因素和转归分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2017,19(4):358-361.
- [11] 蔡振炳,黄英花,江廷开.醒脑静注射液对急性脑出血患者炎症细胞因子及凝血功能的影响[J].海南医学院学报,2017,23(21):3017-3020.
- [12] 孟浩,蒲燕,谯进.醒脑静注射液治疗急性有机磷农药中毒昏迷疗效观察[J].陕西医学杂志,2017,46(5):649-651.
- [13] 张冬惠,徐莉娜,王绍谦,等.神经节苷脂与醒脑静联合应用对急性脑卒中患者实验室指标及预后的影响[J].药物评价研究,2018,41(12):151-154.
- [14] 靳冬,王晶.醒脑静注射液联合尿激酶治疗高血压脑出血的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(6):65-69.
- [15] 梁建军,唐荣,李花,等.醒脑静注射液联合阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中的临床研究[J].中国医药导报,2020,17(2):154-157.
- [16] 尹楠,唐志鹏,徐国栋,等.醒脑静注射液对老年重症脑梗死的疗效及血清VEGF、IL-8水平的影响[J].河北医药,2018,23(3):393-396.
- [17] 李宏图,杜春林.醒脑静注射液治疗急性缺血性脑卒中意识障碍的疗效观察[J].西部医学,2015,47(3):410-411.
- [18] 姜磊,潘德祥,靳晶,等.醒脑静注射液联合利培酮对血管性痴呆病人精神行为症状及血清BDNF和NGF水平的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(6):930-932.
- [19] ALI REZAEI H, VANESSA L, ALEXANDER L. Deep brain stimulation for recovery of consciousness in minimally conscious patients after traumatic brain injury: a systematic review: the effects of dbs in mcs following tbi[J]. Neuromodulation, 2019, 22(4): 58.
- [20] 刘梅.醒脑静联合拉莫三嗪、丙戊酸钠治疗老年卒中继发性癫痫患者的疗效观察[J].辽宁中医杂志,2017,3(36):109-111.
- [21] 朱锦莉.尤瑞克林联合曲克芦丁脑蛋白水解物对急性脑梗死患者凝血功能及神经功能的影响[J].实用临床医药杂志,2016,20(9):17-20.
- [22] 孙伟楠.地黄饮子对急性脑中鼠脑组织SDF1和BDNF表达的影响[J].中国中医药现代远程教育,2017,15(24):148-149.
- [23] 唐榕,桑纳,向帆,等.曲克芦丁脑蛋白水解物治疗急性脑梗死的系统评价[J].世界临床药物,2017,38(1):28-35.
- [24] 刘利,张桂香,夏武,等.曲克芦丁脑蛋白水解物注射液治疗颅脑损伤患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2020,36(23):26-29.
- [25] 杨珍珍,王凯,郑丽英,等.曲克芦丁脑蛋白水解物治疗颅脑损伤的循证药物经济学评价[J].中国新药杂志,2019,28(6):763-768.
- [26] 曾静,王茹,李丹丹,等.曲克芦丁脑蛋白水解物对大鼠中动脉栓塞后大鼠神经血管单元的保护作用[J].中国卒中杂志,2017,12(12):1097-1103.

(李科 编辑)

**本文引用格式:** 曾志,何亮,杨雪梅.醒脑静注射液联合曲克芦丁脑蛋白水解物治疗老年脑卒中并发意识障碍的疗效及机制研究[J].中国现代医学杂志,2021,31(9):67-71.

**Cite this article as:** ZENG Z, HE L, YANG X M. Efficacy and mechanism of Xingnaojing injection combined with troxerutin brain protein hydrolysate in the treatment of senile stroke with conscious disturbance[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(9): 67-71.