

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.05.011

文章编号: 1005-8982 (2023) 05-0068-06

临床研究·论著

3种不同创基准备程序性治疗方法在慢性难愈性创面中的效果观察*

孙浩博, 贾志刚, 虞俊杰

(江南大学附属医院 烧伤整形科, 江苏 无锡 214031)

摘要: **目的** 探讨清创换药、负压引流、富血小板血浆治疗的创基准备程序性治疗在慢性难愈性创面中的效果。**方法** 回顾性分析2017年5月—2021年5月江南大学附属医院收治的83例创基准备程序性治疗的慢性难愈性创面患者的临床资料, 根据治疗方法不同分为清创换药组25例、负压引流组35例、富血小板血浆组23例。比较3组患者创面愈合时间、创面完全愈合患者占比, 临床疗效, 治疗前后视觉模拟疼痛评分(VAS)差值、温哥华瘢痕评定量表(VSS)评分, 治疗前后创面感染指标差值, 创面细菌阳性率及复发情况。**结果** 富血小板血浆组创面愈合时间短于清创换药组和负压引流组($P < 0.05$), 富血小板血浆组与清创换药组和负压引流组创面完全愈合患者占比比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 富血小板血浆组与清创换药组和负压引流组总有效率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 富血小板血浆组治疗前后VAS评分差值高于清创换药组和负压引流组($P < 0.05$), 富血小板血浆组VSS评分低于清创换药组和负压引流组($P < 0.05$); 富血小板血浆组治疗前后C反应蛋白差值、白细胞计数差值均高于清创换药组和负压引流组($P < 0.05$); 富血小板血浆组创面细菌阳性率, 复发率均低于清创换药组和负压引流组($P < 0.05$)。**结论** 与清创换药、负压引流相比, 富血小板血浆用于创基准备程序性治疗慢性难愈性创面可以加快创面愈合, 减轻疼痛, 提高创面愈合质量, 减轻炎症反应。

关键词: 清创换药; 负压引流; 富血小板血浆; 创基准备程序性治疗; 慢性难愈性创面

中图分类号: R64

文献标识码: A

Observation on effect of three different wound preparation procedures in chronic refractory wounds*

Sun Hao-bo, Jia Zhi-gang, Yu Jun-jie

(Department of Burn and Plastic Surgery, Affiliated Hospital of Jiangnan University,
Wuxi, Jiangsu 214031, China)

Abstract: **Objective** To explore the effect of wound foundation preparation procedure therapy of debridement, dressing change, negative pressure drainage, and platelet-rich plasma therapy in chronic refractory wounds. **Methods** The data of 83 patients with chronic refractory wounds who were admitted to the hospital from May 2017 to May 2021 were retrospectively analyzed, and they were divided into debridement and dressing group ($n = 25$ cases), negative pressure drainage group ($n = 35$ cases), and platelet-rich plasma group ($n = 23$ cases) according to different treatment methods. The wound healing time, percentage of patients with complete wound healing, clinical efficacy, difference of visual analogue scale (VAS) before and after treatment, wound healing quality score (VSS), difference of wound infection indicators before and after treatment, wound bacterial positive rate, and recurrence were compared among the three groups. **Results** The wound healing time in the platelet-rich plasma

收稿日期: 2022-09-06

* 基金项目: 江苏省自然科学基金(No: BK20200084)

[通信作者] 虞俊杰, E-mail: 475904274@qq.com; Tel: 15951587018

group was shorter than that in the debridement and dressing group and the negative pressure drainage group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the percentage of patients with complete wound healing between the platelet-rich plasma group, the debridement dressing group and the negative pressure drainage group ($P > 0.05$). There was no significant difference in the total effective rate between the platelet-rich plasma group, the debridement dressing group, and the negative pressure drainage group ($P > 0.05$). The difference of VAS score before and after treatment in the platelet rich plasma group was higher than that in the debridement and dressing change group and negative pressure drainage group ($P < 0.05$), and the VSS score in the platelet rich plasma group was lower than that in the debridement and dressing change group and negative pressure drainage group ($P < 0.05$). The difference of C-reactive protein (CRP) and white blood cell count (WBC) in platelet rich plasma group before and after treatment were higher than those in debridement and dressing change group and negative pressure drainage group ($P < 0.05$). The positive rate and recurrence rate of wounds in the platelet-rich plasma group were lower than those in the debridement and dressing group and the negative pressure drainage group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with debridement, dressing change and negative pressure drainage, platelet-rich plasma used for wound-base preparation, and procedural treatment of patients with chronic refractory wounds can accelerate wound healing, reduce pain, improve wound healing quality, and reduce inflammatory responses.

Keywords: debridement and dressing change; negative pressure drainage; platelet-rich plasma; traumatic preparation for procedural therapy; chronic refractory wounds

慢性难愈性创面主要包括糖尿病足、压疮、血管性溃疡等,患者经过1个月规范治疗后创面难以愈合^[1]。慢性难愈性创面多见于代谢性疾病和老年性疾病患者,患者创面血供不佳,周围软组织较少,容易发生感染,发展成溃疡后难以自行愈合^[2]。创基准备和创面修复是慢性难愈性创面患者治疗的2个阶段,创基准备是临床治疗的基础和重要保障。创基准备程序性治疗强调个体化创面床准备,包括基础疾病和营养状况评定、健康教育、坏死组织清除、控制感染、保持湿性平衡等,对于促进创面愈合具有重要作用^[3]。传统治疗采用清创换药、抗感染等治疗,其理念源于外科洗手,能够一定程度清除细菌,经过多次清洗降低细菌残留。随着创面治疗技术的快速发展,负压引流、富血小板血浆等方法逐渐用于创面治疗,其中,负压引流通过对创面产生机械性应力和引流作用,增加局部血流,刺激血管生成,进而促进创面修复^[4]。富血小板血浆是自体血经过二次离心技术获得的血浆和血小板浓缩物,具有高浓度的白细胞和纤维蛋白,可以激活并释放多种生长因子^[5]。然而,清创换药、负压引流、富血小板血浆治疗的创基准备程序性治疗在慢性难愈性创面中的效果尚不清楚,本研究回顾性分析创基准备程序性治疗的慢性难愈性创面患者的临床资料,比较3种治疗方案的具体效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析2017年5月—2021年5月江南大学附属医院收治的83例创基准备程序性治疗的慢性难愈性创面患者的临床资料。根据治疗方法不同分为清创换药组25例、负压引流组35例、富血小板血浆组23例。纳入标准:规范治疗1个月后仍未愈合创面;病情稳定;年龄20~74岁。排除标准:肿瘤性溃疡;凝血障碍;心肝肾功能障碍;骨质外漏;骨髓炎;免疫系统疾病;妊娠期或哺乳期女性;精神疾病。本研究获得医院医学伦理委员会批准,患者均知情同意。

1.2 方法

所有患者入院后详细了解是否患有糖尿病、心血管疾病等基础疾病;评估患者营养状况并针对性制订改善方案,通过饮食或输注营养液恢复患者肠道功能;开展日常健康宣教和心理指导;根据患者创面愈合情况,采用给予湿敷、电磁波、半暴露辅助治疗。

1.2.1 清创换药组 通过手术常规清除创面坏死组织,一次清除不彻底者可进行二次手术彻底清除,不规则和不平整创面采用VERSAJET系统清创,以10级可控流速系统选择性清除不同组织,重要器官降低档位,避免损伤残余真皮;换药前采用碘伏溶液泡洗20 min,然后用生理盐水和呋喃

西林灭菌溶液冲洗创面,用无菌敷料吸干水分,常规换药,隔日1次,用无菌纱布包扎处理。

1.2.2 负压引流组 常规清创后用酒精棉球擦拭创面和边缘皮肤,根据创面大小、形状裁剪相应规格的材料,确保与创面贴敷,采用半透性生物贴膜封闭创面,用引流管连接负压封闭引流装置,压力维持在0.02~0.04 MPa,引流期间采用生理盐水冲管,避免堵塞,根据患者创面愈合情况于第7天和14天更换负压引流装置。

1.2.3 富血小板血浆组 根据创面大小抽取患者20~50 mL静脉血,装入1:10枸橼酸钠抗凝剂的真空采血管中,1 500 r/min离心15 min,吸取上层贫血小板血浆和中层血小板浓缩物,3 600 r/min离心2次,每次15 min,吸取上层贫血小板血浆,中层为自体富血小板血浆,制作过程无菌操作,按照10:1比值加入葡萄糖酸钙,激活血小板,然后均匀注射于创面基底和边缘,约0.2 mL/cm²,最后用无菌半透膜密封。

1.3 观察指标

1.3.1 创面愈合时间、创面完全愈合患者占比 记录患者创面愈合时间;于治疗后2周评定创面完全愈合患者占比,创面完全愈合面积=(原始创面面积-未愈合创面面积)/原始创面面积,分别于治疗前和治疗后2周采用计算机图像分析软件测定创面愈合面积,创面完全愈合患者占比=创面完全愈合患者例数/总例数×100%。

1.3.2 临床疗效 于治疗后2周评定。显效:创面基本愈合,无渗液,新鲜肉芽>创面1/2;有效:创面明显改善,少量渗液,创面1/4≤新鲜肉芽≤创面1/2;无

效:创面无变化或加重,渗液较多,无新鲜肉芽。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%^[6]。

1.3.3 视觉模拟疼痛评分(VAS) 分别于治疗前和治疗后2周进行VAS评分,由患者根据疼痛程度指出0~10标尺上对应的刻度,分数越高表示疼痛越严重^[7],统计治疗前后差值。

1.3.4 温哥华瘢痕评定量表(VSS)评分 包括色泽、厚度、柔软度、血管分布4个维度,总分15分,分数越低表示瘢痕越轻^[8]。

1.3.5 创面感染指标 分别于治疗前和治疗后2周采集空腹静脉血3 mL,采用美国贝克曼LH750全自动血液分析仪测定白细胞计数(WBC),采用酶联免疫吸附法测定C反应蛋白(CRP),计算治疗前后差值。试剂盒购自上海信裕生物科技有限公司。

1.3.6 创面细菌阳性率及复发情况 于治疗后2周,采用生理盐水冲洗患者创面,清除坏死组织,进行“Z”字取样,送检进行细菌培养。复发情况包括创面感染、皮肤坏死、破溃等。

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±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用方差分析,两两比较用SNK-*q*法;计数资料以率(%)表示,比较用 χ^2 检验,两两比较用 χ^2 分割法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者的基本资料比较

3组患者的性别、年龄、创面面积、创面类型比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 3组患者基本资料比较

组别	<i>n</i>	男/女/例	年龄/岁	创面面积/cm ²	创面类型/例			
					糖尿病足	压疮	血管性溃疡	其他
清创换药组	25	14/11	51.49±8.86	21.76±5.89	9	7	6	3
负压引流组	35	20/15	53.62±9.37	20.95±5.42	13	10	8	4
富血小板血浆组	23	13/10	52.74±9.03	22.38±6.25	11	5	5	2
χ^2/F 值		0.008	0.397	0.437			0.967	
<i>P</i> 值		0.996	0.674	0.647			0.987	

2.2 3组患者的创面愈合时间、创面完全愈合患者占比比较

3组患者的创面愈合时间比较,经*t*检验,差

异有统计学意义($P<0.05$),富血小板血浆组创面愈合时间短于清创换药组和负压引流组;3组患者的创面完全愈合患者占比比较,经 χ^2 检验,差异

无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 3 组患者创面愈合时间、创面完全愈合患者占比比较

组别	<i>n</i>	创面愈合时间/ (<i>d</i> , $\bar{x} \pm s$)	创面完全愈合患者 占比 例(%)
清创换药组	25	23.92 ± 3.41	19(76.00)
负压引流组	35	21.06 ± 2.84	28(80.00)
富血小板血浆组	23	19.27 ± 2.35 ^{①②}	20(86.96)
<i>F</i> / χ^2 值		15.833	0.944
<i>P</i> 值		0.000	0.624

注：①与清创换药组比较, $P<0.05$; ②与负压引流组比较, $P<0.05$ 。

2.3 3 组患者临床疗效比较

3 组患者的总有效率比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义($\chi^2=0.612, P=0.736$)。见表 3。

表 3 3 组患者临床疗效比较 例(%)

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
清创换药组	25	13(52.00)	8(32.00)	4(16.00)	21(84.00)
负压引流组	35	22(62.86)	8(22.86)	5(14.29)	30(85.71)
富血小板血浆组	23	16(69.57)	5(21.74)	2(8.70)	21(91.30)

2.4 3 组患者治疗前后 VAS 评分差值和 VSS 评分比较

3 组患者治疗前后 VAS 评分差值、VSS 评分比较,经方差分析,差异均有统计学意义($P<0.05$),富血小板血浆组治疗前后 VAS 评分差值高于清创换药组和负压引流组($P<0.05$),富血小板血浆组 VSS 评分低于清创换药组和负压引流组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 3 组患者治疗前后 VAS 评分差值和 VSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	VAS 评分差值	VSS 评分
清创换药组	25	3.56 ± 0.62	5.04 ± 1.22
负压引流组	35	3.87 ± 0.68	4.87 ± 1.09
富血小板血浆组	23	4.94 ± 0.75 ^{①②}	3.95 ± 0.98 ^{①②}
<i>F</i> 值		27.126	6.888
<i>P</i> 值		0.000	0.002

注：①与清创换药组比较, $P<0.05$; ②与负压引流组比较, $P<0.05$ 。

2.5 3 组患者治疗前后 CRP 差值、WBC 差值比较

3 组患者治疗前后 CRP 差值、WBC 差值比较,经方差分析,差异均有统计学意义($P<0.05$),富血小板血浆组治疗前后 CRP 差值、WBC 差值均高于清创换药组和负压引流组($P<0.05$)。见表 5。

表 5 3 组患者治疗前后 CRP、WBC 差值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CRP/(mg/L)	WBC/($\times 10^9/L$)
清创换药组	25	1.33 ± 0.24	4.43 ± 0.65
负压引流组	35	1.41 ± 0.28	4.62 ± 0.74
富血小板血浆组	23	2.11 ± 0.33 ^{①②}	5.87 ± 0.91 ^{①②}
<i>F</i> 值		56.083	25.460
<i>P</i> 值		0.000	0.000

注：①与清创换药组比较, $P<0.05$; ②与负压引流组比较, $P<0.05$ 。

2.6 3 组患者创面细菌阳性率及复发情况比较

3 组患者的创面细菌阳性率、复发率比较,经 χ^2 检验,差异均有统计学意义($P<0.05$),富血小板血浆组创面细菌阳性率、复发率均低于清创换药组和负压引流组。见表 6。

表 6 3 组患者创面细菌阳性率及复发情况比较 例(%)

组别	<i>n</i>	创面细菌阳性	复发
清创换药组	25	8(32.00)	6(24.00)
负压引流组	35	10(28.57)	8(22.86)
富血小板血浆组	23	1(4.35) ^{①②}	0(0.00) ^{①②}
χ^2 值		6.295	6.469
<i>P</i> 值		0.043	0.039

注：①与清创换药组比较, $P<0.05$; ②与负压引流组比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

皮肤伤口由烧伤、手术切口以及病理因素(糖尿病、血管疾病)等多种因素所致,既有皮肤上皮破损,也有皮下组织损伤^[9]。创面愈合分为炎症反应期、增殖期和重塑期 3 个时期,由炎性介质、细胞和细胞外基质共同参与创面愈合过程,愈合效果与宿主、环境、状态、自身代谢等多种因素有关^[10]。慢性难愈性创面主要特征为炎症期较长,感染持续存在以及表皮和真皮细胞不能对修复性刺激做出反应,创面愈合不佳可能会再次复发,严重者有截肢风险^[11]。创面愈合治疗主要包括清创换

药、负压引流、富血小板血浆等方法,由于慢性难愈性创面血供差,组织修复生长因子浓度低,且患者病程较长,临床治疗难度较大^[12]。如何加快创面愈合,提高创面修复质量一直是临床研究的热点。创基准备程序性治疗是一种整体性的治疗方案,包括全身性评估、创面局部评估和创面愈合进展评估3个方面,是保证创面处理成功的重要基础^[13]。

本研究在创基准备程序性治疗的基础上,分别给予清创换药、负压引流、富血小板血浆治疗,本研究结果显示,富血小板血浆组创面愈合时间短于清创换药组和负压引流组,3组创面完全愈合患者占比和总有效率比较,差异无统计学意义,说明富血小板血浆用于创基准备程序性治疗慢性难愈性创面可以加快患者创面愈合。富血小板血浆是通过分离、浓缩获得的高浓度血小板血浆,是机体血小板浓度的4倍以上,含有多种生长因子,能够促进创面血管形成,加快组织神经修复,从而缩短创面愈合时间^[14]。研究发现,富血小板血浆各种生长因子能够促进细胞增殖分化,加速白细胞募集细胞因子,利用高浓度的白细胞杀死致炎物质,增强抗感染能力,有助于局部组织修复^[15]。此外,富血小板血浆中含有大量的纤维连接蛋白,能够促使创面收缩,发挥支架作用促进创面修复^[16]。本研究结果显示,富血小板血浆组治疗前后VAS评分差值高于清创换药组和负压引流组,富血小板血浆组VSS评分低于清创换药组和负压引流组,说明富血小板血浆用于创基准备程序性治疗慢性难愈性创面可以减轻患者疼痛,提高创面愈合质量。有研究报道,富血小板血浆用于肩关节炎、肌腱炎、足底筋膜炎治疗具有镇痛效果^[17]。研究发现,富血小板血浆能够促进创面组织分泌血管内皮生长因子,促进内皮细胞增殖,增加创面血管生成,为创面修复提供充足血供,提高创面愈合质量^[18]。本研究结果显示,富血小板血浆组治疗前后CRP差值、WBC差值均高于清创换药组和负压引流组,创面细菌阳性率、复发率均低于清创换药组和负压引流组,说明富血小板血浆用于创基准备程序性治疗慢性难愈性创面可以减轻炎症反应。创面炎症是影响创面修复的重要因素之一,多种炎症因子参与创面愈合,增加创面感

染风险^[19]。富血小板血浆中含有多种抗炎因子,并且可以产生免疫调节活性微粒,能够抑制创面炎症因子分泌,控制创面炎症反应^[20]。清创换药、负压引流用于创面修复同样具有重要作用,临床治疗中可根据患者创面愈合情况,联合应用清创换药、负压引流、富血小板血浆等方法进行治疗。

综上所述,与清创换药、负压引流相比,富血小板血浆用于创基准备程序性治疗慢性难愈性创面可以加快患者创面愈合,减轻疼痛,提高创面愈合质量,减轻炎症反应。然而,本研究样本量小,降低了统计效能,仍需增加样本量,证实研究结果。

参 考 文 献 :

- [1] LU Q, YIN Z F, SHEN X F, et al. Clinical effects of high-intensity laser therapy on patients with chronic refractory wounds: a randomised controlled trial[J]. *BMJ Open*, 2021, 11(7): e045866.
- [2] LIU P, LIU Y, KE C N, et al. Therapeutic effect of autologous concentrated growth factor on lower-extremity chronic refractory wounds: a case report[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(18): 4797-4802.
- [3] 田媛,石小花,周鑫,等. 242例慢性难治性创面创基准备的程序性治疗[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2019, 30(2): 100-104.
- [4] ZHANG H, WANG S Y, LEI C, et al. Experimental study of negative pressure wound therapy combined with platelet-rich fibrin for bone-exposed wounds[J]. *Regen Med*, 2022, 17(1): 23-35.
- [5] CWALIŃSKI J, HERMANN J, PASZKOWSKI J, et al. Assessment of recurrent anal fistulas treatment with platelet-rich plasma[J]. *Arq Gastroenterol*, 2021, 58(2): 185-189.
- [6] 邓雪. 不同浓度自体富血小板血浆治疗慢性难愈性创面的临床效果研究[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(S2): 62-64.
- [7] 狄海萍,母心灵,史继静,等. 人工真皮联合刃厚皮修复手足骨骼与肌腱外露创面效果的前瞻性随机对照研究[J]. *中华烧伤杂志*, 2021, 37(12): 1130-1136.
- [8] 陈肖,刘颖. 金因肽联合改良VSD技术治疗难愈性创面的效果及对创面组织相关生长因子、美观满意度的影响[J]. *河北医科大学学报*, 2022, 43(4): 407-411.
- [9] WEN Q, LIU D Y, WANG X, et al. A systematic review of ozone therapy for treating chronically refractory wounds and ulcers[J]. *Int Wound J*, 2022, 19(4): 853-870.
- [10] GAO J, ZHANG J Y, XIA L H, et al. Up-regulation of caveolin 1 mediated by chitosan activates Wnt/ β -catenin pathway in chronic refractory wound diabetic rat model[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(1): 1388-1398.
- [11] LIU X M, DOU G, LI Z H, et al. Hybrid biomaterial initiates refractory wound healing via inducing transiently heightened inflammatory responses[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(21):

- e2105650.
- [12] LIU Q, ZHANG N, LI Z N, et al. Efficacy of autologous platelet-rich plasma gel in the treatment of refractory pressure injuries and its effect on wound healing time and patient quality of life[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2021, 76: e2355.
- [13] 邵志恩, 缪玉龙, 邓智明, 等. 富血小板血浆在老年患者难治性创面修复中的临床疗效分析[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2021, 32(8): 496-497.
- [14] GENTILE P, CALABRESE C, de ANGELIS B, et al. Impact of the different preparation methods to obtain autologous non-activated platelet-rich plasma (A-PRP) and activated platelet-rich plasma (AA-PRP) in plastic surgery: wound healing and hair regrowth evaluation[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 431.
- [15] BOLTON L. Platelet-rich plasma: optimal use in surgical wounds[J]. *Wounds*, 2021, 33(8): 219-221.
- [16] WU Y H, ZHANG L M, WANG Y Z, et al. Efficacy of autologous platelet-rich plasma in treating patients with burn wounds: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(17): e25650.
- [17] KEARNEY R S, JI C, WARWICK J, et al. Effect of platelet-rich plasma injection vs sham injection on tendon dysfunction in patients with chronic midportion Achilles tendinopathy: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 326(2): 137-144.
- [18] ZHANG J Y, LI F, AUGI T, et al. Platelet HMGB1 in platelet-rich plasma (PRP) promotes tendon wound healing[J]. *PLoS One*, 2021, 16(9): e0251166.
- [19] GENTILE P, GARCOVICH S. Systematic review: adipose-derived mesenchymal stem cells, platelet-rich plasma and biomaterials as new regenerative strategies in chronic skin wounds and soft tissue defects[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1538.
- [20] VIDÁN-ESTÉVEZ J, SÁNCHEZ-HERRÁEZ S, ESCALANTE-BARRIGÓN F, et al. Healing of chronic wounds with platelet-derived growth factors from single donor platelet-rich plasma following one freeze-thaw cycle. A cross-sectional study[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(24): 5762.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 孙浩博, 贾志刚, 虞俊杰. 3种不同创基准备程序性治疗方法在慢性难愈性创面中的效果观察[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(5): 68-73.

Cite this article as: SUN H B, JIA Z G, YU J J. Observation on effect of three different wound preparation procedures in chronic refractory wounds[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(5): 68-73.