

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.15.011
文章编号: 1005-8982 (2024) 15-0071-05

临床研究·论著

自动痔疮套扎术联合消痔灵、藻酸盐粉治疗 Ⅲ度混合痔的临床疗效*

周海洋, 冯六泉, 石玮, 郑子阳, 尚永建, 石淑敏, 孙文超

(空军特色医学中心 普通外科, 北京 100036)

摘要: **目的** 探讨自动痔疮套扎术联合消痔灵、藻酸盐粉治疗Ⅲ度混合痔的临床疗效。**方法** 选取2022年6月—2023年5月空军特色医学中心收治的84例Ⅲ度混合痔患者,按照不同治疗方法分为对照组与研究组,每组42例。对照组行自动痔疮套扎术联合消痔灵治疗,研究组在对照组的基础上加用藻酸盐粉。观察两组的临床疗效、恢复情况、并发症及术后3、7、12 d的创面愈合率,统计并比较两组治疗前与治疗3周后的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-8 (IL-8)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)水平。**结果** 研究组总有效率高于对照组 ($P < 0.05$)。研究组治疗前后 TNF- α 、IL-8、TGF- β_1 水平差值均高于对照组 ($P < 0.05$)。研究组肛门水肿、出血及渗液的消失时间、创面愈合时间均短于对照组 ($P < 0.05$)。研究组与对照组术后3、7、12 d的创面愈合率比较,结果:①不同时间点创面愈合率比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);②研究组与对照组的创面愈合率比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),与对照组相比,研究组的创面愈合率较高,相对愈合效果较好;③研究组与对照组的创面愈合率变化趋势比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组并发症发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 自动痔疮套扎术联合消痔灵、藻酸盐粉治疗,可促进术后的恢复和创面的愈合,更好地减轻炎症反应,提高疗效,且安全性良好。

关键词: 混合痔; 自动痔疮套扎术; 消痔灵; 藻酸盐粉; Ⅲ度

中图分类号: R657.18

文献标识码: A

Clinical effect of automatic hemorrhoid ligation combined with Xiaozhilin and alginate powder on grade III mixed hemorrhoids*

Zhou Hai-yang, Feng Liu-quan, Shi Wei, Zheng Zi-yang, Shang Yong-jian, Shi Shu-min, Sun Wen-chao
(Department of General Surgery, Air Force Special Medical Center, Beijing 100036, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy of automated hemorrhoid ligation combined with Xiaozhilin and alginate powder in the treatment of Grade III mixed hemorrhoids. **Methods** A total of 84 patients with Grade III mixed hemorrhoids admitted to the Air Force Medical Center from June 2022 to May 2023 were selected. They were randomly divided into two groups: the control group and the study group. The control group received automated hemorrhoid ligation combined with Xiaozhilin, while the study group received the same treatment plus alginate powder. The clinical efficacy, recovery status, complications, and wound healing rates at 3, 7 and 12 days post-surgery were observed. The levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-8 (IL-8), and transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) were compared before treatment and at 3 weeks post-treatment. **Results** The total effective rate in the study group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The differences in TNF- α , IL-8, and TGF- β_1 levels before and after treatment in the study group were greater than those in the control group ($P < 0.05$). The study group had shorter times for the disappearance of anal edema, bleeding, and exudation, as

收稿日期: 2024-02-13

* 基金项目: 北京市自然科学基金面上项目 (No: 7222297)

well as a shorter wound healing time compared to the control group ($P < 0.05$). The comparison of wound healing rates between the study and control groups at 3, 7 and 12 days post-surgery showed significant differences, specifically: 1) Significant differences were observed at different time points ($P < 0.05$); 2) The study group had higher wound healing rates compared to the control group ($P < 0.05$), indicating better healing; 3) The trends in wound healing rate changes were significantly different between the two groups ($P < 0.05$). There were no significant differences in the incidence of complications between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Automated hemorrhoid ligation combined with Xiaozhilin and alginate powder promotes postoperative recovery and wound healing, reduces inflammatory responses, and improves efficacy, with good safety.

Keywords: mixed hemorrhoids; automatic hemorrhoid ligation; Xiaozhilin; alginate powder; grade III

痔疮是直肠和肛门周围组织中的静脉丛发生扩张和充血形成的肿块,可伴随疼痛、出血症状。痔疮可分为内痔与外痔,前者发生在直肠内壁,肿块在肛门内,不易被肉眼观察到,可能出现出血、黏液分泌,但不会引起疼痛;后者发生在肛门周围,肿块在肛门外,可肉眼观察到,会引起疼痛、瘙痒、出血症状。而混合痔是内痔与外痔同时存在的一种痔疮类型,在治疗上多以手术治疗为主,目前常用的手术方式为自动痔疮套扎术,有很多学者证实了这种手术方式的可行性^[1-2]。肛门直肠因特殊的解剖结构及复杂的生理功能,可能影响术后创面的愈合,因此,如何促进术后创面愈合、改善预后是目前一直研究的课题。消痔灵是一种硬化剂,可收敛组织,使蛋白凝固、血管收缩,其应用于痔疮套扎术后,可加速小动脉内血栓的形成,使注射区黏膜下产生无菌性炎症,直肠壁与黏膜下组织产生黏连,预防直肠黏膜下移内脱,不仅可避免套圈早脱,还可加速所套黏膜的坏死、脱落,提高套扎术的可操作性和安全性^[3-4]。而藻酸盐粉是一种功能性伤口敷料,具有高吸收性,已被广泛应用于术后切口换药

中^[5-6]。基于此,本研究分析了自动痔疮套扎术联合消痔灵、藻酸盐粉的疗效,为Ⅲ期混合痔的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年6月—2023年5月空军特色医学中心收治的84例Ⅲ度混合痔患者为研究对象,按照不同的治疗方法分为对照组与研究组,每组42例。纳入标准:①符合《中国痔病诊疗指南(2020)》^[7]中混合痔的诊断标准;②年龄18~60岁;③内痔脱出Ⅲ度;④无神经系统或精神疾病,可正常交流沟通;⑤未参加其他临床试验;⑥临床资料完整。排除标准:①有肛肠手术史;②存在消化道出血疾病;③合并肛肠器质性疾病;④合并血液系统疾病或凝血障碍;⑤存在低蛋白血症或营养不良;⑥合并内分泌疾病;⑦合并严重心脑血管、肝肾疾病或恶性肿瘤;⑧对本研究药物过敏。两组性别、年龄、病程及文化程度比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组一般资料比较 ($n = 42$)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	文化程度 例(%)		
				初中及以下	高中	大专及以上
对照组	20/22	45.26 ± 4.15	5.64 ± 1.13	16(38.10)	15(35.71)	11(26.19)
研究组	18/24	44.17 ± 4.23	6.03 ± 1.21	14(33.33)	16(38.10)	12(28.57)
χ^2/t 值	0.192	1.192	1.527	0.419		
P 值	0.661	0.237	0.131	0.676		

1.2 方法

对照组行自动痔疮套扎术+消痔灵,操作如下:①术前嘱患者排空肠胃,排便有困难者可应用开塞露诱发排便;并取出套扎器,检查有无破损或零件缺漏。②患者取仰卧位,抬高臀部,弯

曲膝盖。③用盐酸利多卡因注射液(山西晋新双鹤药业有限责任公司,国药准字H11022295,规格:5 mL:0.1 g)0.05~0.3 g(浓度:0.25%~0.5%)行局部麻醉痔疮区域。④使用便携式电子视频肛肠镜(广州耀远实业有限公司,批准文号:粤食药

器械[准]字 2011 第 2220232 号,型号:VA80)检查痔疮位置、大小。⑤用特制的弹力线套在所有痔疮的基底,范围为齿状线上方 1.5~3 cm,收缩环套,以断开痔疮的血液供应,使其因缺血逐渐萎缩、坏死。⑥运用消痔灵注射液(北京华润高科天然药物有限公司,国药准字 Z11020605,规格:10 mL:0.4 g)20 mL 在套扎的黏膜及扎点周围进行点状注射,每个套扎点的 3、7、11 点方向分别注射 2 mL,而后置入凡士林纱布、无菌纱布。⑦出院后定期回诊,检查套扎效果,必要时调整或重新套扎,并嘱患者保持大便通畅,以便套扎的痔疮坏死自行脱落排出时,套环也随之脱落。脱落后创面在便后需行高锰酸钾(1/5 000)坐浴,清洁创面,直至痊愈。对于外痔症状不明显者可不予处理,如引起明显不适或疼痛者可在清洁后局部应用栓剂或手术切除,以减轻症状。

研究组治疗方法同对照组,联合高锰酸钾坐浴、清洁创面后拭干,将 1704 藻酸盐粉剂(浙江医鼎医用敷料有限公司,规格:2.5 g)涂于创面,外覆干纱布,1 次/d,至痊愈。

1.3 观察指标

①临床疗效:于治疗 3 周后评估,显效:创面愈合,无疼痛及坠胀感;有效:疼痛减轻,创面未完全愈合;无效:无明显改善甚至加重。总有效率=(显效+有效)/42×100%。②记录恢复情况:肛门水肿消失时间、出血消失时间、渗液消失时间、创面愈合时间。③统计术后 3、7、12 d 的创面愈合率:将透明薄膜均匀敷贴在创面上,用笔描绘创缘后,铺于心电图打印纸上,计算创面面积^[8];视觉观察内痔创面周围的肿胀和红肿情况,以超声波测量创面尺寸。创面愈合率=(原始创面面积-第 *n* 天创面面积)/原始创面面积×100%。④炎症因子:肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-8 (Interleukin-8, IL-8)、转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)。分别于治疗前 1 d、治疗 3 周后,取创面局部渗出物或肉芽组织,用流式细胞仪测定 TNF- α 、IL-8、TGF- β_1 水平。⑤并发症:疼痛、便血、尿潴留、便秘等。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计数资料

以率(%)表示,比较用 χ^2 检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较用 *t* 检验或重复测量设计的方差分析。 $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

研究组与对照组总有效率比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=4.487, P=0.034$);研究组总有效率高于对照组。见表 2。

表 2 两组临床疗效比较 [$n=42$,例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组	31(73.81)	5(11.90)	6(14.29)	36(85.71)
研究组	33(78.57)	9(21.43)	0(0.00)	42(100.00)

2.2 两组恢复情况比较

研究组、对照组分别有 35 例(83.33%)、38 例(90.48%)发生水肿。研究组与对照组的肛门水肿消失时间、出血消失时间、渗液消失时间及创面愈合时间比较,经 *t* 检验,差异均有统计学意义($P<0.05$);研究组肛门水肿消失时间、出血消失时间、渗液消失时间及创面愈合时间均短于对照组。见表 3。

表 3 两组恢复情况比较 ($n=42, d, \bar{x}\pm s$)

组别	肛门水肿消失时间	出血消失时间	渗液消失时间	创面愈合时间
对照组	13.85±2.72	15.67±3.53	17.19±3.49	19.46±4.32
研究组	10.31±2.64	13.52±3.41	15.16±3.24	16.37±4.28
<i>t</i> 值	6.052	2.839	2.763	3.293
<i>P</i> 值	0.000	0.006	0.007	0.002

2.3 两组创面愈合率比较

研究组与对照组术后 3、7、12 d 的创面愈合率比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点创面愈合率比较,差异有统计学意义($F=18.355, P=0.000$);②研究组与对照组的创面愈合率比较,差异有统计学意义($F=23.647, P=0.000$),与对照组相比,研究组的创面愈合率较高,相对愈合效果较好;③研究组与对照组的创面愈合率变化趋势比较,差异有统计学意义($F=21.572, P=0.000$)。见表 4。

表4 两组创面愈合率比较 ($n=42, \%, \bar{x} \pm s$)

组别	术后3 d	术后7 d	术后12 d
对照组	7.57 ± 1.52	32.58 ± 4.16 ^①	74.61 ± 6.25 ^{①②}
研究组	8.24 ± 1.43 ^③	38.46 ± 5.21 ^{①③}	81.24 ± 5.84 ^{①②③}

注: ①与术后3 d比较, $P < 0.05$; ②与术后7 d比较, $P < 0.05$; ③与对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.4 两组治疗前后炎症因子的变化

两组治疗前后 TNF- α 、IL-8、TGF- β_1 水平差值比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 研究组治疗前后 TNF- α 、IL-8、TGF- β_1 水平的差值高于对照组。见表5。

表5 两组治疗前后炎症因子水平比较 ($n=42, \bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α 差值/ (ng/mL)	IL-8 差值/ (μ g/L)	TGF- β_1 差值/ (ng/mL)
对照组	6.32 ± 1.62	7.16 ± 2.13	14.98 ± 2.61
研究组	7.39 ± 1.58	14.42 ± 3.97	20.59 ± 3.28
t 值	3.064	10.443	8.674
P 值	0.003	0.000	0.000

2.5 两组并发症情况

两组并发症总发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2=2.545, P=0.111$), 见表6。

表6 两组并发症情况 [$n=42$, 例(%)]

组别	疼痛	便血	尿潴留	便秘	总发生率
对照组	4(9.52)	4(9.52)	2(4.76)	2(4.76)	12(28.57)
研究组	3(7.14)	2(4.76)	1(2.38)	0(0.00)	6(14.29)

3 讨论

Ⅲ度混合痔是一种较为严重的肛门疾病, 主要表现为肛门疼痛、灼热感、肿胀、瘙痒、肛门出血等, 严重者还可出现肛门脱垂、黏液分泌增多、感染等并发症, 严重影响患者的生活质量。手术是治疗该病的主要措施。因手术部位的特殊性, 加上排便、潮湿等原因刺激, 容易引起创面水肿、渗血和疼痛, 延缓了创面愈合时间。因此, 术后疼痛及创面愈合时间长成为混合痔患者术后面临的主要问题, 已有众多学者^[9-10]分析了混合痔术后的疼痛问题。本研究重点为促进创面愈合速度。王郝嘉等^[11]的一项 Meta 分析中, 自动套扎术联合消痔灵注射液, 可提高临床治愈率, 缩短创面愈

合时间, 缓解术后疼痛。创面愈合过程包括肉芽组织填补创口、新生上皮组织覆盖创面2个过程, 而新生的肉芽组织容易受病原微生物的污染, 创面愈合时间延长^[12-13]。加上肛门的特殊性、开放性创口, 使得该部位的感染率更高, 进而引发疼痛、出血等不良反应, 影响创面愈合。近年来, 随着抗微生物材料的不断研发, 藻酸盐、纳米银离子敷料已被广泛应用于伤口护理中, 获得了较好的预防创面感染效果, 为创面的愈合提供了最佳的环境, 缩短了创面的愈合时间^[14-15]。基于此, 本研究运用单一对照原则, 分析了藻酸盐在促进术后创面愈合方面的效果, 为混合痔的治疗提供完善的治疗方案。

本研究中应用的藻酸盐是1704藻酸盐粉剂, 是一种天然的多糖类物质^[16], 被广泛应用于外科创伤处理中, 具有良好的生物相容性和生物降解性。应用于混合痔术后, 藻酸盐粉剂可以起到以下作用^[17-19]: ①抗感染: 其具有良好的吸水性, 可吸收创口表面的水分, 保持创口干燥, 减少细菌滋生, 降低感染风险; 覆盖在创面上, 其可形成一层保护性的薄膜, 防止外界的刺激物质侵入创口, 减少感染的风险; 并使创面处于缺氧环境, 抑制有氧菌的滋生, 达到抗菌作用。②减轻疼痛: 其具有吸收炎性介质的作用, 可降低神经末梢的敏感性, 达到缓解术后创口疼痛的目的。③凝血作用: 可以促进血小板聚集和凝血因子的活化, 加速血液凝固过程, 缩短凝血时间, 从而减少术后创口出血; 还能在创面上形成一层凝血膜, 发挥止血作用。④促进愈合: 其活性成分可以刺激细胞增殖和修复, 促进肉芽组织生长, 加速创口愈合。因此与对照组相比, 研究组的治疗总有效率更高, 肛门水肿、出血、渗液消失及创面愈合时间更短, 创面愈合率更高。炎症反应影响着混合痔术后的愈合情况^[20-21]。TNF- α 是一种促炎症细胞因子, 其在创伤或手术后的早期阶段迅速释放, 增加其表达, 进而引发炎症反应, 促进免疫细胞的活化和迁移, 但过量的 TNF- α 可能导致过度炎症反应和创口愈合延迟^[22]。IL-8 是一种趋化因子, 主要吸引中性粒细胞和其他炎症细胞至创伤区域, 在术后创口恢复过程中, IL-8 水平会升高, 以促进炎症细胞的迁移和活化, 加速伤口清理和

修复过程,缩短创口愈合时间^[23]。TGF- β_1 是一种重要的细胞因子,在创伤或手术后的后期阶段发挥重要作用,在术后创口恢复过程中,TGF- β_1 水平会升高,可促进细胞增殖、胶原蛋白和基质合成,并刺激纤维母细胞转化为成纤维细胞,从而促进创口愈合和瘢痕形成;还能够抑制炎症反应,缓解组织损伤,促进创面愈合^[24]。3者都是术后创口恢复过程中的重要细胞因子,可相互作用形成一个复杂的调节网络,早期由TNF- α 、IL-8主导,促进创口清理和预备修复,后期由TGF- β_1 主导,促进创口愈合、瘢痕形成^[25]。本研究结果显示:与对照组相比,研究组的炎症反应更为轻微,这与藻酸盐粉的抗感染作用有关。且两组并发症情况提示,给患者加用藻酸盐粉不会增加不良反应。

综上所述,Ⅲ度混合痔患者采用自动痔疮套扎术联合消痔灵、藻酸盐粉方案疗效显著,可减轻炎症反应,提高创面愈合率,促进术后的恢复,值得推广应用。

参 考 文 献 :

- [1] 邓兵,徐永强,李海军,等.自动痔疮套扎术治疗ⅢⅣ期混合痔的近期效果及安全性分析[J].河北医学,2018,24(5):834-837.
- [2] 刘洁,史志涛,陈丙学.自动痔疮套扎和传统内扎外切术治疗中重度混合痔患者的临床疗效比较[J].医学综述,2018,24(23):4777-4780.
- [3] 张波,杨晓蓓,李华山.自动痔疮套扎联合消痔灵硬化剂注射术治疗重度混合痔的临床疗效观察[J].结直肠肛门外科,2018,24(5):509-511.
- [4] 胡鑫晔,郑伯安,屠世良,等.痔体半切除联合消痔灵注射治疗环状混合痔的疗效观察[J].浙江医学,2020,42(18):1960-1964.
- [5] ABOUREHAB M A S, RAJENDRAN R R, SINGH A, et al. Alginate as a promising biopolymer in drug delivery and wound healing: a review of the state-of-the-art[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(16): 9035.
- [6] 杜虹,李莎.藻酸盐敷料外敷对肛瘘术后患者创面愈合及疼痛程度的影响[J].山西医药杂志,2020,49(17):2327-2329.
- [7] 中国中西医结合学会大肠肛门病专业委员会.中国痔病诊疗指南(2020)[J].结直肠肛门外科,2020,26(5):519-533.
- [8] 贡翊斐,王小平,蔡惠群,等."十伤灵"中药膏对难愈性皮肤溃疡模型大鼠创面愈合的影响研究[J].中医药导报,2017,23(20):21-24.
- [9] ZHANG A M, CHEN M, TANG T C, et al. Somatosensory stimulation treatments for postoperative analgesia of mixed hemorrhoids: protocol for a systematic review and network meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(6): e14441.
- [10] DU B L, XU Z M, ZHONG X. Electroacupuncture for postoperative pain in mixed hemorrhoids: a meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(50): e32247.
- [11] 王郝嘉,巫志姗,朱娜,等.基于Meta分析的消痔灵注射液联合自动套扎术治疗内痔或混合痔临床评价研究[J].中国药师,2021,24(2):302-307.
- [12] 吴本升,杨建华,王晓鹏,等.紫黄生肌膏联合中药熏洗促进混合痔术后创面愈合的临床观察[J].中华中医药杂志,2019,34(1):419-422.
- [13] 张春连,孙振龙,王璐.人脂肪干细胞与表皮生长因子促进皮肤创面愈合的研究[J].中华实验外科杂志,2021,38(9):1690-1695.
- [14] ADAMI AK K, SIONKOWSKA A. State of innovation in alginate-based materials[J]. Mar Drugs, 2023, 21(6): 353.
- [15] REAKASAME S, BOCCACCINI A R. Oxidized alginate-based hydrogels for tissue engineering applications: a review[J]. Biomacromolecules, 2018, 19(1): 3-21.
- [16] HE Q, TONG T J, YU C X, et al. Advances in algin and alginate-hybrid materials for drug delivery and tissue engineering[J]. Mar Drugs, 2022, 21(1): 14.
- [17] 韩兴兵,范雷涛,孙源.超声清创仪联合藻酸盐敷料换药对肛周脓肿术后创面愈合的疗效研究[J].中国医学装备,2022,19(5):120-124.
- [18] 薛鑫鑫,刘士波,刘飞,等.改良甲缘侧切整形术联合银离子藻酸盐敷料在跗趾嵌甲症中的应用效果研究[J].临床误诊误治,2023,36(2):98-102.
- [19] 吴佳悦,李艳.藻酸盐敷料治疗术后伤口脂肪液化临床效果及患者疼痛程度分析[J].山西医药杂志,2023,52(7):520-522.
- [20] 王雪敏,武建,高建伟,等.超选择性直肠上动脉栓塞术在直肠出血中的应用[J].中国普通外科杂志,2022,31(10):1373-1380.
- [21] 徐珊,窦燕,李小军,等.内镜下负压套扎术对Ⅱ、Ⅲ度痔疮患者肛肠动力学、炎症反应及免疫功能的影响[J].现代生物医学进展,2024,24(6):1187-1190.
- [22] 周昊,董青军,潘一滨,等.促愈汤对混合痔术后患者疼痛程度的影响及血清细胞因子变化研究[J].吉林中医药,2023,43(6):669-673.
- [23] 徐文轩,张天鹏,任新荣,等.混合痔术后患者血清CXCR4、IL-8、IL-22水平与创面愈合及疼痛程度的相关性[J].临床误诊误治,2022,35(11):69-72.
- [24] 宋红梅,邓嘉秋,陈龙开,等.云南白药加血竭对环状混合痔术后难愈创面的促愈及作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(15):222-227.
- [25] 丁伟伟,刘巧,徐红,等.光子治疗仪联合藻酸盐粉在痔病术后创面愈合中的应用效果[J].中国医药导报,2023,20(16):107-110.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 周海洋,冯六泉,石玮,等.自动痔疮套扎术联合消痔灵、藻酸盐粉治疗Ⅲ度混合痔的临床疗效[J].中国现代医学杂志,2024,34(15):71-75.

Cite this article as: ZHOU H Y, FENG L Q, SHI W, et al. Clinical effect of automatic hemorrhoid ligation combined with Xiaozhiling and alginate powder on grade III mixed hemorrhoids[J]. China Journal of Modern Medicine, 2024, 34(15): 71-75.