40(11): 2689-2696.

- [18] 吴 东,杨山珊,张庆红,等.血清 HIF-1α、eGFR 水平变 化与慢性肾炎患者疾病严重程度的相关性分析[J]. 国际泌 尿系统杂志, 2021, 41(5): 899-902.
- [19] 王一帆,郭建波,邵宝仪,等. TGF-β1/SMAD 在糖尿病肾病中的作用机制与研究进展[J]. 四川大学学报 (医学版), 2023, 54(6); 1065-1073.
- [20] Idasiak-Piechocka I, Miedziaszczyk M, Woźniak A, et al.
 Interleukin-6 and epidermal growth factor as noninvasive biomarkers of progression in chronic glomerulonephritis[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2023, 325(5): C1267-C1275.
- [21] 刘 阳,黄秀丽,吴 艳.糖尿病肾病患者氧化应激状态与 UACR 和 Uβ2-MG 的相关性[J]. 公共卫生与预防医学, 2023, 34(4): 85-88.

祛瘀生新法针刺联合常规治疗对急性脑梗死介入取栓术术后患者的临 床疗效

张姣姣¹, 董 $方^2$, 高丽敏^{1*}

(1. 河北省中医院导管室, 河北 石家庄 050000; 2. 河北省中医院肿瘤科, 河北 石家庄 050000)

摘要:目的 探讨祛瘀生新法针刺联合常规治疗对急性脑梗死介入取栓术术后患者的临床疗效。**方法** 114 例患者随机分为对照组和观察组,每组 57 例,2 组均接受介入取栓术,同时对照组给予常规治疗,观察组在对照组基础上加用祛瘀生新法针刺,疗程 4 周。检测临床疗效、中医证候评分、神经功能(NIHSS 评分、MMSE 评分)、脑血流动力学指标(Rv、PI、Wv)、血管内皮功能指标(FMD、VEGF、vWF)、预后情况(mRS 评分)变化。**结果** 观察组总有效率高于对照组(P<0.05)。治疗后,2 组中医证候评分、NIHSS 评分、脑血流动力学指标、VEGF、vWF 降低(P<0.05),MMSE 评分、FMD 升高(P<0.05),以观察组更明显(P<0.05);治疗后第 2、4 周及第 3 个月,2 组 mRS 评分降低(P<0.05),以观察组更明显(P<0.05)。结论 祛瘀生新法针刺联合常规治疗对急性脑梗死介入取栓术术后患者的临床疗效确切,可促进神经功能恢复,改善脑血流动力及血管内皮功能,值得应用推广。

关键词: 祛瘀生新法针刺; 常规治疗; 急性脑梗死; 介入取栓术

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2025)10-3529-04

doi: 10. 3969/j.issn.1001-1528. 2025. 10. 055

急性脑梗死发病机制复杂,涉及脑部血流的急性中断和脑组织缺血缺氧,具有高发病率和高致死率的特征[1]。本病治疗原则为尽快恢复脑组织血供,对于错失溶栓治疗时间窗或效果不佳者,机械介入取栓是一种重要手段,可彻底清除血栓,疏通闭塞血管,促进血流恢复,改善预后^[2],但术后依然存在再灌注损伤、出血转化、血管再闭塞等并发症风险,影响受损脑组织神经功能恢复效果及预后,故临床正积极寻求新型手段来改善疗效。

急性脑梗死属中医"中风病"范畴,以猝然昏倒、口舌歪斜、言语不利、半身不遂为主证,病因大多为风邪人侵、中于经络,使脉络瘀阻,筋脉失于濡养,痰瘀互结,上蒙清窍;或因四体不勤,嗜肥甘厚味,年老力衰致内伤积损,风阳上扰,气血逆乱,阴阳失调,而使髓海脉络不通,血溢脑脉之外,本病以瘀为病机,治疗当以活血化瘀、补虚祛风、活血益气、行气化痰、开窍醒神等为主[3]。祛瘀生新疗法源于清代著名医家王维德"气血热而毒滞,气

血寒而毒凝"理论,认为瘀血痹阻,血失濡养,气血不行,新血不生,而祛瘀生新法针刺可循脏腑经络之理,取穴于经,操作简易,可行气通络、化痰祛瘀、促新血生成,新血得生,滋养全身,机体之功得以恢复,病邪自散^[4]。本研究旨在探究祛瘀生新法针刺联合常规治疗对急性脑梗死介人取栓术术后患者的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2022 年 6 月至 2024 年 6 月收治于河北省中医院的 114 例急性脑梗死患者,随机数字表法分为对照组和观察组,每组 57 例。其中,对照组男性 37 例,女性20 例;年龄 50~73 岁,平均年龄(61.5±5.8)岁;病灶部位基底动脉 27 例,半卵圆中心腔隙 18 例,放射冠区 12 例;发病至人院时间 3~12 h,平均时间(7.67±1.31) h;合并症高血压 27 例,糖尿病 10 例,血脂异常 10 例,冠心病 6 例,而观察组男性 31 例,女性 26 例;年龄 50~75 岁,平均年龄(62.6±6.2)岁;病灶部位基底动脉 33 例,半

收稿日期: 2025-03-21

基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2025207)

作者简介: 张姣姣 (1988—), 女, 主管技师, 从事神经介入研究。Tel: 13780304183, E-mail: zjj1234561211@163.com

* 通信作者:高丽敏(1976—),女,副主任技师,从事神经介入研究。Tel:15350548381,E-mail:Gaolm1234@ 163.com

卵圆中心腔隙 17 例,放射冠区 7 例;发病至入院时间 3~12 h,平均时间 (7.54 ± 1.37) h;合并症高血压 22 例,糖尿病 12 例,血脂异常 7 例,冠心病 4 例,2 组一般资料比较,差异无统计学意义 (P>0.05),具有可比性。研究经医院伦理委员会批准(编号 HBZY2024-KY-098-01)。

1.2 诊断标准

- 1.2.1 西医 (急性脑梗死) 参照《2018 版急性脑梗死 诊治指南》^[5],起病急促、局灶性或少数全面神经功能缺损,影像学结果显示缺血病灶或未显示病灶,症状与体征持续 24 h 以上,即可确诊。
- 1.2.2 中医(中经络证、风痰阻络证) 参照《2017版 急性脑梗死中西医诊治指南》^[6],主证偏身麻木、肌肤不 仁、言语謇涩、口舌歪斜,次证头晕目眩、痰多而黏,舌 淡苔白,脉弦滑,即可辨证。
- 1.3 纳入标准 (1) 符合"1.2"项下诊断标准; (2) 年龄 18岁及以上; (3) 介入治疗时间窗内,并且有相关指征; (4) 依从性良好; (5) 患者了解本研究,签署知情同意书。
- 1.4 排除标准 (1) 合并脑部非血管性疾病、肿瘤、颅外伤或出血; (2) 脑后循环梗死; (3) 有心肌梗死、心力衰竭等心血管疾病史或先天性心脏病; (4) 合并炎症性疾病或免疫功能障碍; (5) 合并凝血功能异常或近期接受过抗凝治疗; (6) 合并非脑梗死导致的神经功能或认知异常; (7) 对本研究药物过敏或对针刺不耐受。
- 1.5 治疗手段 2组均行常规介入取栓术,常规局部麻醉,右侧行股动脉穿刺,置入6F导管鞘,导丝引导送入梗死灶血管端,造影检查动脉狭窄部位与程度及侧支代偿情况,路图指导下导丝导引置入支架,撤出导管后行机械取栓,连接注射器与导管,负压回抽30mL导引管内血液,其间密切监视体征,造影显示无脱落血栓堵塞血管后拔出动脉鞘,止血,包扎,术后复查。

对照组术后给予常规治疗,包括奥拉西坦注射液(哈尔滨三联药业股份有限公司,国药准字 H20060070)静脉滴注,取0.4g配于150 mL0.9%生理盐水中,用于改善脑神经营养;马来酸桂哌齐特注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20153128)静脉滴注,取320 mg配于500 mL生理盐水中,用于改善脑循环;阿司匹林肠溶片(意大利Bayer HealthCare Manufacturing S. r. l.,国药准字HJ20160685)口服,每天100 mg;阿托伐他汀钙片(北京嘉林药业股份有限公司,国药准字H19990258)口服,每天10 mg,疗程4周。

观察组在对照组基础上加用祛瘀生新法针刺,患者仰卧,取穴足三里、血海、阴陵泉、曲池、合谷、丰隆、太冲、太白、太溪和三阴交,针具选择 0.25 mm×40 mm 无菌针灸针 (苏州市华伦医疗用品有限公司,苏械注准20162200141),血海、丰隆直刺 30 mm,曲池直刺,合谷向手心方向直刺 20~30 mm,太冲直刺 15~20 mm 且得气后提插捻转泻法,足三里、阴陵泉直刺 30 mm,太白、太溪直刺 15~20 mm, 三阴交直刺 20~30 mm,得气后提插捻转

补法,留针30 min,其间各穴位每15 min 行针1次,每天进行1次后间隔1d再进行,疗程4周。

1.6 疗效评价 参照《中药新药临床研究指导原则试行》^[7],(1)基本痊愈,脑卒中神经缺损程度量表(NIHSS)评分减少≥90%,病残程度0级;(2)显著进步,NIHSS评分减少46%~89%,病残程度1~3级;(3)进步,NIHSS评分减少18%~45%;(4)无效,NIHSS评分减少不足<18%或增加18%以上。总有效率=[(基本痊愈例数+显著进步例数+进步例数)/总例数]×100%。

1.7 指标检测

- 1.7.1 中医证候评分 主证偏身麻木、肌肤不仁、言语謇涩、口舌歪斜症状,程度从无到严重分别计 0~6分;次证头晕目眩、痰多而黏,程度从无到严重分别计 0~3分,分值越高,症状越严重。
- 1.7.2 神经功能 采用 NIHSS 量表^[8] 和简易智能量表 (MMSE)^[9]评估,前者包括 11 个项目,总分 0~42 分,分值越高,神经功能缺损越严重;后者包括定向力、记忆力、注意力与计算力、回忆能力和语言能力,共11 个题目,满分 30 分,≥27 分为正常,<27 分为存在认知功能障碍。
- 1.7.3 脑血流动力学指标 采用 DJ-9000 脑血管功能检测仪 (西安德吉医疗设备有限公司) 检测脑血管外周阻力 (Rv)、血流灌注指数 (PI)、脉搏波传导速度 (Wv)。
- 1.7.4 血管内皮功能指标 采用 EC50D 彩色超声多普勒 诊断系统 (珠海医凯电子科技有限公司) 检测内皮依赖性 血管舒张功能 (FMD)。抽取 2 组患者静脉血各 6 mL, 3 500 r/min 离心 15 min, 取上清液,采用酶联免疫试验检 测血管内皮生长因子 (VEGF) 水平^[10],免疫比浊试验检 测血管性血友病因子 (vWF) 水平^[11]。
- 1.7.5 预后情况 治疗后第 2、4 周及第 3 个月,采用改良 Rankin 量表 (mRS)^[8]评估功能残疾水平,程度从无症状到重度残疾分别计 0~5 分。
- 1.8 统计学分析 通过 SPSS 27.0 软件进行处理, 计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对样本 t 检验; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用卡方检验, P<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组总有效率高于对照组 (*P*<0.05), 见表 1。

表 1 2 组临床疗效比较 [例 (%), n=57]

组别 基本痊愈 显著进步 进步 无效 总有效 对照组 17(29.82) 20(35.09) 10(17.54) 10(17.54) 47(82.46) 观察组 23(40.35) 24(42.11) 7(12.28) 3(5.26) 54(94.74)*

注:与对照组比较,*P<0.05。

- 2.2 中医证候评分 治疗后,2组中医证候评分降低(P<0.05),以观察组更明显(P<0.05),见表2。
- 2.3 神经功能 治疗后,2组 NIHSS 评分降低 (P<0.05), MMSE 评分升高 (P<0.05), 以观察组更明显 (P<0.05),见表3。

表 2 2组中医证候评分比较 (分, $\bar{x}\pm s$, n=57)

组别 -	偏身麻木		肌肤不仁		言语謇涩	
组剂 -	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	5. 05±0. 41	0. 93±0. 17#	4. 75±0. 45	1. 05±0. 20#	5.06±0.44	1. 14±0. 21#
观察组	4.94±0.43	0.71±0.13 [#] *	4.86±0.44	0.82±0.14 [#] *	5.00±0.39	0.89±0.16 [#] *
	口舌歪斜		头晕目眩		痰多而黏	
组加	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	4.86±0.42	1. 27±0. 23#	2. 46±0. 21	0.82±0.16#	2.35 ± 0.23	0.64±0.12 [#]
观察组	4. 93±0. 44	1.02±0.18 [#] *	2. 42±0. 22	0.64±0.11 [#] *	2. 41±0. 19	0.53 ± 0.08 *

注:与同组治疗前比较, $^{*}P<0.05$;与对照组治疗后比较, $^{*}P<0.05$ 。

表 3 2 组神经功能比较 ($\bar{x}\pm s$, n=57)

组别	NIHSS i	平分/分	MMSE 评分/分		
组加	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
对照组	20. 15±3. 26	8. 36±1. 48#	22. 15±1. 26	27. 62±0. 62#	
观察组	20. 67±3. 28	6. 78±1. 14 [#] *	22. 37±1. 33	28. 46±0. 52 [#] *	

注:与同组治疗前比较, *P < 0.05;与对照组治疗后比较, *P < 0.05。

- 2.4 脑血流动力学指标 治疗后,2组Rv、PI、Wv降低(P<0.05),以观察组更明显(P<0.05),见表4。
- 2.5 血管内皮功能指标 治疗后,2组 FMD 升高 (P<0.05), VEGF、vWF 降低 (P<0.05), 以观察组更明显 (P<0.05),见表 5。
- 2.6 预后情况 治疗第 2、4 周及第 3 个月, 2 组 mRS 评分降低 (*P*<0.05),以观察组更明显 (*P*<0.05),见表 6。

表 4 2 组脑血流动力学指标比较 $(\bar{x}\pm s, n=57)$

组别	Rv/(kPa·s·m ⁻¹)		PI		Wv/(m·s ⁻¹)	
组加	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	82. 56±10. 61	59.66±9.28#	0.86±0.16	0.62±0.11 [#]	23. 58±4. 42	19. 47±2. 12#
观察组	83.74±10.82	50.88±8.54 [#] *	0.83±0.15	0.51±0.09 [#] *	23. 17±4. 33	17. 28±0. 52 [#] *

注:与同组治疗前比较,*P<0.05;与对照组治疗后比较,*P<0.05。

表 5 2 组血管内皮功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$, n=57)

组别	FMD/%		VEGF/(pg·mL ⁻¹)		vWF/(ng•L ⁻¹)	
组剂	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	4. 36±0. 81	5. 19±1. 02#	181. 42±23. 64	132. 49±20. 11#	53. 54±3. 92	33. 19±3. 06#
观察组	4. 47±0. 82	5. 94±1. 14 [#] *	183. 18±23. 75	116. 51±17. 12 [#] *	52. 71±4. 03	30. 28±2. 52 [#] *

注:与同组治疗前比较,*P<0.05;与对照组治疗后比较,*P<0.05。

表 6 2 组预后情况比较 (分, $\bar{x}\pm s$, n=57)

组别	治疗后第2周	治疗后第4周	治疗后第3个月
对照组	1.75±0.27	0.88±0.16 [#]	0. 56±0. 09 ^{#△}
观察组	1.54±0.23*	0.71±0.13 [#] *	0. 52±0. 08 ^{#△} *

注:与同组治疗后第 2 周比较, *P <0.05;与同组治疗后第 4 周比较, $^{^{\Delta}}P$ <0.05;与同期对照组治疗后比较, *P <0.05。

3 讨论

急性脑梗死机械介入治疗后发生再灌注损伤等风险较高,西医常给予抗凝、调脂、脑营养等手段,虽可改善症状但仍然不够理想。急性脑梗死在中医中又名"中风病",气郁、痰阻、血瘀合而为"瘀"为其核心病机,治疗原则重在驱邪,兼以扶正,需以活血化瘀、补虚祛风、活血益气、行气化痰、养阴通络、开窍醒神为主[12]。祛瘀生新疗法以中医经络学说为理论基础,治疗风痰阻络证急性脑梗死时主张去血瘀、痰阻、气郁,生新血、津精、气机,以熄风化痰、活血通络、痰瘀同治[13],足三里燥化脾湿、益气养胃,补之可疏通脑络、祛瘀生新;补阴陵泉可健脾利水、通利三焦、活血化瘀;补太白穴可补脾益气、祛湿化痰;补太溪可清热生气、滋阴益肾;三阴交活血调经、益气健脾,补之可滋阴养血、行气活血;血海健脾养血,泻之可活血化瘀、行气祛湿;泻丰隆可化痰祛湿、降浊通络;

泻曲池、合谷可通腑泄浊、行气活血;泻太冲可调和气血、活血化瘀,五泻五补,泻之以行气活血、化瘀通络、祛湿化痰,补之以益气养血、滋阴养脉,共奏祛瘀生新之功。现代医学认为,针灸通过刺激特定穴位刺激相应神经细胞,下调其钙含量与兴奋性氨基酸含量,改善局部微循环和机体血液循环,从而缓解脑血管缺血而致的脑水肿和炎性反应,改善运动神经元功能^[14]。本研究发现,观察组临床疗效高于对照组,主证和次证评分、NIHSS 评分更低,MMSE评分提高,印证联合疗法对急性脑梗死临床症状、神经功能和认知功能恢复方面的有效性。

Rv、PI、Wv 均为动脉血液循环的反应标志物^[15-16],本研究发现,治疗后观察组三者均降低,表明血管阻力降低,脑血管血流动力提升。针灸通过刺激特定穴位,可激活对应神经,促进相应神经活性成分释放,进而激活机体自愈和血管生成能力,增加微血管自律性,促进血管扩张,改善局部组织血液供应与微循环^[17];通过调控缺氧诱导因子1α/Nod 样受体蛋白 3 通路减轻炎性反应,进而减轻脑缺血再灌注损伤,维持血管张力,改善脑部血流^[18]。方浩涛等^[19]研究显示,祛瘀生新针灸法可改善急性脑梗死患者脑部血流状态、运动功能和神经功能状态,与本研究结果一致。

FMD、VEGF 反映血管内皮功能及损伤情况,vWF 调节血液凝固和止血过程^[20-21]。祛瘀新生针法通过多种机制改善急性脑梗死患者机械取栓术后脑血流动力学,促进血管新生和脑部代谢,提升血管舒张功能和血管内皮功能,调节神经功能,从而促进神经功能恢复和预后改善。本研究发现,治疗后观察组 FMD 升高,VEGF、vWF 水平和mRS 评分降低,提示联合疗法能改善急性脑梗死患者血管内皮功能和预后情况。

综上所述, 祛瘀生新法针刺联合常规治疗对急性脑梗死介入取栓术术后患者表现出良好的临床疗效, 能促进神经功能恢复, 改善脑血流动力学及血管内皮功能。然而, 本研究仍存在一些局限性, 如样本量较小、单中心研究设计等, 可能影响结果的普适性和可靠性, 并且其间可能存在未控因素, 对疗效评估产生干扰。因此, 未来需进一步开展大样本、多中心的随机对照试验, 更全面地验证祛瘀生新针灸法的疗效与安全性, 并探索其在不同人群和病程阶段的最佳应用策略, 以提升其临床应用价值。

参考文献:

- [1] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性卒中诊治指南 2023 [J]. 中华神经科杂志, 2024, 57(6): 523-559.
- [2] 中国卒中学会,中国卒中学会神经介入分会,中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组.急性缺血性卒中血管内治疗中国指南 2023 [J].中国卒中杂志,2023,18(6):684-711.
- [3] 北京中西医结合学会神经内科专业委员会. 脑梗死急性期中西医结合诊疗专家共识[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(7): 1153-1162.
- [4] 方 敏,杨成龙,刘建和.从祛瘀生新探讨心肌梗死后血管新生[J].中西医结合心脑血管病杂志,2023,21(4):758-760.
- [5] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [6] 中国中西医结合学会神经科专业委员会. 中国脑梗死中西 医结合诊治指南 (2017) [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(2): 136-144.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 104.
- [8] 黄 淮,徐正虎,国树超,等.血清炎性细胞因子水平与高 龄颅内大血管急性闭塞型脑梗死患者支架联合抽吸取栓术

- 后 mRS, NIHSS 评分的关系及联合检测的意义[J]. 卒中与神经疾病, 2023, 30(2): 143-148.
- [9] Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué-Figuls M, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI) [J]. Cochrane Database Syst Rev., 2021, 7(7); CD010783.
- [10] Cho C H, Park M C. Validity of luminex and enzyme-linked immunosorbent assay mmeasuring vascular endothelial growth factor and six cytokines quantitatively in bone marrow aspiration supernatant; pilot study[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2022, 52(4); 663-676.
- [11] Biguzzi E, Siboni S M, le Cessie S, et al. Increasing levels of von Willebrand factor and factor ₩ with age in patients affected by von Willebrand disease [J]. J Thromb Haemost, 2021, 19(1): 96-106.
- [12] 陈怡然,陈海生,高 敏,等. 芪蛭通络汤对痰瘀阻络证脑卒中患者的临床疗效[J]. 中成药,2024,46(12):4232-4235.
- [13] 徐国栋, 孙菊光. 袪瘀生新针法联合头皮针治疗急性脑梗死的疗效及对血清 SOD 和 MDA 水平的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(4): 183-186.
- [14] 王泽然,巴 特,桑博默,等.针灸干预神经干细胞治疗缺血性脑卒中机制探析[J].针灸临床杂志,2023,39(1):1-5.
- [15] Li L L, Wang J J, Guo S Y, et al. Tai Chi exercise improves age-associated decline in cerebrovascular function; a crosssectional study[J]. BMC Geriatr, 2021, 21(1): 293.
- [16] Okada H, Tanaka M, Yasuda T, et al. Decreased peripheral perfusion measured by perfusion index is a novel indicator for cardiovascular death in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease[J]. Sci Rep., 2021, 11(1): 2135.
- [17] Zhang B, Shi H J, Cao S N, et al. Revealing the magic of acupuncture based on biological mechanisms: a literature review[J]. Biosci Trends, 2022, 16(1): 73-90.
- [18] 蔡筝韵,张新昌,刘芙蓉,等.针刺对脑缺血再灌注损伤大鼠 HIF-1α/NLRP3 炎性信号的影响[J]. 中国针灸, 2023, 43(9): 1056-1061.
- [19] 方浩涛,赵贝贝,金远林,等. 祛瘀生新针法在急性脑梗死溶栓后早期治疗中的应用效果[J]. 中国中医急症,2024,33(9):1643-1646.
- [20] 刘新华,邓建中,吕高鹏.血管内支架植人术治疗缺血性脑血管病颈动脉狭窄患者的临床效果分析[J].实用临床医药杂志,2024,28(13):87-91;97.
- [21] 谢 飞,张冠龙,刘云霏.老年冠心病患者行择期药物洗脱 支架置人术后对斑块稳定性的影响[J].中华老年心脑血管 病杂志,2023,25(9):923-926.