

## 双金胃肠胶囊联合枸橼酸铋钾治疗十二指肠溃疡的临床研究

王友春, 杨甜, 陈宏伟

郑州大学附属洛阳中心医院 消化内科, 河南 洛阳 471009

**摘要:** **目的** 探讨双金胃肠胶囊联合枸橼酸铋钾治疗十二指肠溃疡的临床疗效。**方法** 选取2017年10月—2018年10月在郑州大学附属洛阳中心医院进行治疗的84例十二指肠溃疡,根据用药方案的不同分为对照组(42例)和治疗组(42例)。对照组口服枸橼酸铋钾颗粒,2.0 g/次,2次/d。治疗组在对照组基础上口服双金胃肠胶囊,2.0 g/次,3次/d。两组均连续治疗4周。观察两组的临床疗效,比较两组治疗前后症状积分、血清学指标、胃肠激素水平的变化情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别是80.95%、97.62%,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组溃疡痛评分、腹胀评分、反酸嗝气评分均较治疗前显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,治疗组症状积分显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组血清白介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-23(IL-23)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、基质金属蛋白酶9(MMP-9)水平均较治疗前显著降低,而白细胞介素-10(IL-10)、前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)水平均明显增高,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,治疗组IL-1 $\beta$ 、IL-17、IL-23、TNF- $\alpha$ 、MMP-9水平低于对照组,而IL-10、PGE<sub>2</sub>水平高于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组血清胃泌素(GAS)水平较治疗前明显降低,而降钙素基因相关肽(CGRP)、生长抑素(SS)水平都明显增高,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,治疗组GAS水平低于对照组,而CGRP、SS水平高于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 双金胃肠胶囊联合枸橼酸铋钾治疗十二指肠溃疡具有较好的临床疗效,可有效改善患者临床症状,改善机体炎症因子水平和胃肠激素水平,具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 双金胃肠胶囊; 枸橼酸铋钾颗粒; 十二指肠溃疡; 白介素1 $\beta$ ; 白细胞介素-17; 白细胞介素-23; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 基质金属蛋白酶9; 白细胞介素-10; 前列腺素E<sub>2</sub>

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)07-1997-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.07.014

## Clinical study on Shuangjin Weichang Capsules combined with bismuth potassium citrate in treatment of duodenal ulcer

WANG You-chun, YANG Tian, CHEN Hong-wei

Department of Gastroenterology, Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Luoyang 471009, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of Shuangjin Weichang Capsules combined with bismuth potassium citrate in treatment of duodenal ulcer. **Methods** Patients (84 cases) with duodenal ulcer in Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University from October 2017 to October 2018 were divided into control group (42 cases) and treatment group (42 cases) according to different drug regimens. Patients in the control group were *po* administered with Bismuth Potassium Citrate Granules, 2.0 g/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Shuangjin Weichang Capsules on the basis of the control group, 2.0 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of symptom scores, serological indexes, and gastrointestinal hormone levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 80.95% and 97.62%, respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, ulcer pain score, abdominal distension score, and acid belching score in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, these symptoms score in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, IL-1 $\beta$ , IL-17, IL-23, TNF- $\alpha$ , and MMP-9 in two groups were significantly decreased, but IL-10

收稿日期: 2019-01-07

作者简介: 王友春, 副主任医师, 研究方向是肝胆和胃肠疾病的内科诊治。E-mail: wangyouchunma@163.com

and PGE<sub>2</sub> were significantly increased, and there were differences in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, IL-1 $\beta$ , IL-17, IL-23, TNF- $\alpha$ , and MMP-9 in the treatment group were lower than those in the control group, but IL-10 and PGE<sub>2</sub> were higher than those in the control group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, GAS in two groups were significantly decreased, but CGRP and SS were significantly increased, and there were differences in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, GAS in the treatment group were lower than those in the control group, but CGRP and SS were higher than those in the control group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Shuangjin Weichang Capsules combined with bismuth potassium citrate has significant effect in treatment of duodenal ulcer, and can effectively improve the clinical symptoms of patients, and improve the level of inflammatory cytokines and gastrointestinal hormones in the body, which has a certain clinical application value. **Key words:** Shuangjin Weichang Capsules; Bismuth Potassium Citrate Granules; duodenal ulcer; IL-1 $\beta$ ; IL-17; IL-23; TNF- $\alpha$ ; MMP-9; IL-10; PGE<sub>2</sub>

十二指肠溃疡是临床常见的一种溃疡性疾病, 该病发生多于胃酸分泌异常、非甾体抗炎药的应用、精神因素及幽门螺杆菌(HP)感染等因素致使十二指肠黏膜层、肌层发生损伤所致, 若治疗不得当, 极易并发出血、穿孔、幽门梗阻等并发症发生, 对患者生活及工作有着严重影响<sup>[1]</sup>。枸橼酸铋钾具有降低胃蛋白酶活性, 促进黏蛋白分泌和黏膜释放前列腺素 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 等作用<sup>[2]</sup>。双金胃肠胶囊具有疏肝和胃、制酸止痛等功效<sup>[3]</sup>。基于上述药物作用, 本研究对十二指肠溃疡患者采用双金胃肠胶囊联合枸橼酸铋钾进行治疗, 取得了满意效果。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 10 月—2018 年 10 月在郑州大学附属洛阳中心医院进行治疗的 84 例十二指肠溃疡患者为研究对象, 其中男 50 例, 女 34 例; 年龄 22~65 岁, 平均 (32.72 $\pm$ 1.45) 岁; 病程 1~9 年, 平均 (5.27 $\pm$ 1.48) 年。

**纳入标准** (1) 纳入患者均符合十二指肠溃疡的诊断标准<sup>[4]</sup>; (2) 非过敏体质者; (3) 均取得知情同意者。

**排除标准** (1) 正在接受其他治疗方案者; (2) 多发溃疡或复合溃疡者; (3) 对研究药物过敏者; (4) 伴有严重心、肝、肾功能异常者; (5) 伴有恶性肿瘤及全身严重感染性疾病者; (6) 伴有并发症者; (7) 有过胃、十二指肠手术史者; (8) 孕妇及哺乳期妇女; (9) 伴有精神障碍者; (10) 未取得知情同意者。

### 1.2 药物

双金胃肠胶囊由陕西摩美得制药有限公司生产, 规格 0.5 g/粒, 产品批号 170514; 枸橼酸铋钾颗粒由丽珠集团丽珠制药厂生产, 规格 1.0 g/袋, 产品批号 170503。

### 1.3 分组和治疗方法

根据用药方案的不同分为对照组 (42 例) 和治疗组 (42 例)。对照组中男 26 例, 女 16 例; 年龄 22~64 岁, 平均 (32.63 $\pm$ 1.32) 岁; 病程 1~9 年, 平均 (5.14 $\pm$ 1.36) 年。治疗组中男 24 例, 女 18 例; 年龄 22~65 岁, 平均 (32.84 $\pm$ 1.53) 岁; 病程 1~9 年, 平均 (5.35 $\pm$ 1.53) 年。两组患者在一般临床资料方面比较差异无统计学意义, 具有可比性。

所有患者均给以抗生素、质子泵抑制剂及对症治疗。对照组患者口服枸橼酸铋钾颗粒, 2.0 g/次, 2 次/d。治疗组在对照组基础上口服双金胃肠胶囊, 2.0 g/次, 3 次/d。两组均治疗 4 周后进行效果比较。

### 1.4 临床疗效评价标准<sup>[5]</sup>

**临床痊愈:** 经治疗, 相关症状、体征消失, 症候积分减少 95% 以上, 胃镜显示溃疡及周围炎症均完全消失; **显效:** 经治疗, 相关症状、体征均明显改善, 症候积分减少 70% 以上, 胃镜显示溃疡消失, 但仍有炎症存在; **有效:** 经治疗, 相关症状、体征均有所好转, 症候积分减少 30% 以上, 胃镜显示溃疡面缩小 50% 以上; **无效:** 经治疗, 相关症状、体征均没有改善, 甚至加重, 症候积分减少不足 30%, 胃镜显示溃疡面缩小不足 50%。

总有效率 = (临床痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 症候积分<sup>[5]</sup>** 采用《中药新药临床研究指导原则》中腹痛、腹胀、反酸嗝气进行评价, 每种症状均采用无症状、轻度症状、中度症状、重度症状 4 级评分法, 从 0~3 分计分, 分数越高表明患者症状越严重。

**1.5.2 血清学指标** 分别于治疗前后采集两组患者静脉血, 采用血清白介素 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 检测试剂盒、白细胞介素-17 (IL-17) 检测试剂盒、白细胞介素-23 (IL-23) 检测试剂盒、肿瘤坏死因子- $\alpha$

(TNF- $\alpha$ ) 检测试剂盒、基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 检测试剂盒、前列腺素 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 检测试剂盒、白细胞介素-10 (IL-10) 检测试剂盒、胃泌素 (GAS) 检测试剂盒、降钙素基因相关肽 (CGRP) 检测试剂盒、生长抑素 (SS) 检测试剂盒, 对患者血清 IL-1 $\beta$ 、IL-17、IL-23、TNF- $\alpha$ 、MMP-9、PGE<sub>2</sub>、IL-10、GAS、CGRP、SS 水平进行检测, 具体操作按照试剂盒说明书进行。

### 1.6 不良反应

对治疗期间药物相关的便秘、头晕、失眠、腹泻等不良反应进行比较。

### 1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件, 症候评分、血清学指标水平、胃肠激素水平采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 选用  $t$  检验;

总有效率采用百分率表示, 使用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组临床痊愈 16 例, 显效 12 例, 有效 6 例, 总有效率是 80.95%; 治疗组临床痊愈 28 例, 显效 10 例, 有效 3 例, 总有效率是 97.62%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组症候积分比较

治疗后, 两组溃疡痛评分、腹胀评分、反酸暖气评分均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组症候积分显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on curative effect between two groups

组别	n/例	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	42	16	12	6	8	80.95
治疗	42	28	10	3	1	97.62*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组症候积分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparisons on symptom scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	溃疡痛评分		腹胀评分		反酸暖气评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	42	5.74 $\pm$ 0.45	1.34 $\pm$ 0.14*	2.76 $\pm$ 0.26	0.99 $\pm$ 0.05*	2.89 $\pm$ 0.35	0.95 $\pm$ 0.07*
治疗	42	5.72 $\pm$ 0.43	0.22 $\pm$ 0.05* $\blacktriangle$	2.64 $\pm$ 0.28	0.22 $\pm$ 0.02* $\blacktriangle$	2.86 $\pm$ 0.38	0.21 $\pm$ 0.03* $\blacktriangle$

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较:  $\blacktriangle P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment;  $\blacktriangle P < 0.05$  vs control group after treatment

### 2.3 两组血清学指标比较

治疗后, 两组 IL-1 $\beta$ 、IL-17、IL-23、TNF- $\alpha$ 、MMP-9 水平均较治疗前显著降低, 而 IL-10、PGE<sub>2</sub> 水平均明显增高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组 IL-1 $\beta$ 、IL-17、IL-23、TNF- $\alpha$ 、MMP-9 低于对照组, 而 IL-10、PGE<sub>2</sub> 水平高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组胃肠激素水平比较

治疗后, 两组血清 GAS 水平较治疗前明显降低, 而 CGRP、SS 水平都明显增高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组 GAS 水平低于对照组, 而 CGRP、SS 水平低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),

见表 4。

### 2.5 不良反应对比

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

## 3 讨论

十二指肠溃疡是一种常见的疾病, 其在活动其溃疡逐渐侵蚀肌层, 严重者可致使浆膜穿孔, 导致十二指肠穿孔, 使得消化液流入腹腔, 引起腹膜炎, 严重者可引起感染中毒性休克, 危害患者生命<sup>[6]</sup>。所以, 寻找积极有效治疗措施极为重要。

枸橼酸铋钾颗粒是胃黏膜保护剂, 在酸性条件下形成沉淀, 在溃疡面上形成弥散性的保护层, 进而促使溃疡黏膜再生和溃疡愈合, 此外, 还具有降低胃蛋白酶活性, 促进黏蛋白分泌和黏膜释放 PGE<sub>2</sub> 等作用<sup>[3]</sup>。双金胃肠胶囊是由海螵蛸、延胡索、半夏、

表3 两组血清学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on serological indicators between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	IL-1 $\beta$ /(ng·L <sup>-1</sup> )	IL-17/(ng·mL <sup>-1</sup> )	IL-23/(ng·mL <sup>-1</sup> )	IL-10/(pg·mL <sup>-1</sup> )
对照	42	治疗前	102.38 ± 11.47	388.12 ± 24.41	327.71 ± 32.49	12.45 ± 2.57
		治疗后	52.43 ± 9.54*	287.65 ± 15.52*	256.83 ± 16.32*	18.63 ± 4.56*
治疗	42	治疗前	102.35 ± 11.43	387.92 ± 24.36	327.68 ± 32.45	12.42 ± 2.53
		治疗后	30.26 ± 9.35* <sup>▲</sup>	203.24 ± 15.43* <sup>▲</sup>	213.52 ± 16.28* <sup>▲</sup>	28.31 ± 4.72* <sup>▲</sup>

  

组别	n/例	观察时间	TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> )	MMP-9/(g·L <sup>-1</sup> )	PGE <sub>2</sub> /(g·L <sup>-1</sup> )
对照	42	治疗前	197.42 ± 22.43	125.59 ± 16.51	12.45 ± 2.58
		治疗后	132.52 ± 16.47*	76.45 ± 8.24*	21.26 ± 4.23*
治疗	42	治疗前	197.36 ± 22.38	125.52 ± 16.47	12.42 ± 2.54
		治疗后	98.47 ± 16.35* <sup>▲</sup>	61.23 ± 8.16* <sup>▲</sup>	29.62 ± 4.38* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \*P<0.05; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup>P<0.05

\*P < 0.05 vs same group before treatment; <sup>▲</sup>P < 0.05 vs control group after treatment

表4 两组胃肠激素水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on gastrointestinal hormone levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	GAS/(pg·mL <sup>-1</sup> )		CGRP/(pg·mL <sup>-1</sup> )		SS/(pg·mL <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	42	92.68 ± 12.51	75.46 ± 9.29*	6.86 ± 1.45	12.15 ± 1.57*	6.39 ± 1.24	10.83 ± 1.59*
治疗	42	92.63 ± 12.47	52.34 ± 9.25* <sup>▲</sup>	6.89 ± 1.42	18.65 ± 1.53* <sup>▲</sup>	6.36 ± 1.21	16.42 ± 1.54* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \*P<0.05; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup>P<0.05

\*P < 0.05 vs same group before treatment; <sup>▲</sup>P < 0.05 vs control group after treatment

香附、郁金、川楝子、吴茱萸、陈皮、白及、甘松、鸡内金、黄连及莪术等制成的中药制剂,具有疏肝和胃、制酸止痛等功效<sup>[4]</sup>。基于上述药物的作用,本研究对十二指肠溃疡患者采用双金胃肠胶囊和枸橼酸铋钾颗粒共同作用,取得了较为满意的临床疗效。

十二指肠溃疡的发生与发展与机体炎症因子、胃肠激素有着密切关系。IL-1 $\beta$ 是多功能细胞因子,有着加重机体炎症反应的作用<sup>[7]</sup>。IL-10是Th2细胞产生的一种抗炎因子,有着抑制炎症反应的作用<sup>[8]</sup>。IL-17是一种促炎因子,有着加重机体炎症反应的作用<sup>[9]</sup>。IL-23是Th1细胞产生的,具有较强的致炎作用<sup>[10]</sup>。TNF- $\alpha$ 是促炎因子,能够加重局部炎症反应,进而加重对组织的破坏<sup>[11]</sup>。MMP-9对细胞外基质有着降解作用,对组织生长、发育及创面愈合上有着非常重要作用,有关研究表明,对Hp的根除可有效降低机体MMP表达,进而促使溃疡愈合<sup>[12]</sup>。PGE<sub>2</sub>有促使胃肠黏膜上皮细胞再生的作用,进而促进溃疡愈合<sup>[13]</sup>。本研究,同治疗前对比,两组血清IL-1 $\beta$ 、IL-17、IL-23、TNF- $\alpha$ 、MMP-9水平都明显降低,

而PGE<sub>2</sub>、IL-10水平都明显增高,但改善程度以治疗组最为显著(P<0.05)。说明十二指肠溃疡患者采用双金胃肠胶囊和枸橼酸铋钾颗粒共同治疗,不仅可降低机体炎症反应,还可促进溃疡面愈合。GAS是诊断消化道溃疡的一种常用指标<sup>[14]</sup>;CGRP有抑制胃肠运动、胃酸分泌的作用,因此其分泌的增加可促进溃疡愈合<sup>[15]</sup>;SS能够抑制G细胞分泌GAS,促进溃疡愈合<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,两组同治疗前比较血清GAS水平明显降低,而CGRP、SS水平都明显增高,但改善的程度以治疗组最为显著(P<0.05)。说明十二指肠溃疡患者采用双金胃肠胶囊和枸橼酸铋钾颗粒共同治疗,可有效改善机体胃肠激素作用。此外,经治疗,对照组有效率为80.95%,显著低于治疗组(97.62%,P<0.05)。同治疗前比较,两组溃疡痛评分、腹胀评分、反酸嗝气评分都明显降低,但降低的程度以治疗组最为显著(P<0.05)。说明双金胃肠胶囊联合枸橼酸铋钾颗粒治疗十二指肠溃疡效果显著。

综上所述,双金胃肠胶囊联合枸橼酸铋钾治疗十二指肠溃疡具有较好的临床疗效,可有效改善患

者临床症状,改善机体炎症因子水平和胃肠激素水平,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 葛均波,徐永健.内科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2013:473-474.
- [2] 黄必胜.枸橼酸铋钾在消化性溃疡患者治疗中的应用效果分析[J].内科,2015,10(1):24-25.
- [3] 孟繁春.双金胃肠胶囊治疗消化性溃疡105例[J].陕西中医,2009,30(6):711-712.
- [4] 萧树东,许国铭.中华胃肠病学[M].北京:人民卫生出版社,2008:351-352.
- [5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:153-155.
- [6] 中华中医药学会脾胃病分会.消化性溃疡中医诊疗共识意见[J].中医杂志,2010,51(10):941-944.
- [7] 廖娜,胡勇,翟德胜,等.IL-1B基因多态性在十二指肠溃疡发病中的作用[J].华南预防医学,2006,7(5):18-20.
- [8] 游海梅,胡团敏.IL-10、TNF- $\alpha$ 在不同菌型幽门螺杆菌感染消化性溃疡中的表达[J].世界华人消化杂志,2014,22(5):742-746.
- [9] 陈思宇,张强,李妍.消化性溃疡患者血清 $\alpha$ 防御素,visfatin,IL-17的表达及意义[J].临床与病理杂志,2018,38(9):1846-1852.
- [10] 孙瑜.十二指肠球部溃疡患者幽门螺杆菌CagA与血清IL-17及IL-23的关系[J].中国全科医学,2010,13(11):1158-1159.
- [11] 谢会忠,王莉,符仲标,等.幽门螺杆菌感染密度与血清IL-6和IL-8及TNF- $\alpha$ 表达的关系[J].医学综述,2015,21(1):142-144.
- [12] 张春荣,农勤高,吴志芳.血清基质金属蛋白酶-9在几种胃疾病中的表达及临床意义[J].内科,2008,2(3):339-340.
- [13] 胡义亭,甄承恩,邢国章,等.消化性溃疡患者转化生长因子 $\alpha$ 、表皮生长因子和前列腺素E<sub>2</sub>的关系[J].世界华人消化杂志,2002,7(1):43-47.
- [14] 赵双罗,贾冬梅,吕晓萍,等.幽门螺杆菌、血清胃泌素与十二指肠溃疡的关系[J].天津医药,1994,22(7):387-390.
- [15] 张再厚,栾复新,陈淑娟.降钙素基因相关肽、内皮素在十二指肠溃疡中的意义[J].军医进修学院学报,2000,21(4):244.
- [16] 沈磊,罗和生,王颖,等.Hp相关性十二指肠溃疡患者胃泌素、生长抑素变化及其意义[J].湖北医科大学学报,2000,21(3):204-206.