

甜梦口服液治疗利培酮所致女性精神分裂症患者高泌乳素血症的临床研究

林 虹¹, 于志峰^{2*}, 陈红昊¹, 王志凌¹, 李育红¹, 武学润²

1. 天津市安定医院, 天津 300222

2. 天津中医药大学, 天津 300193

摘要: 目的 探讨甜梦口服液治疗利培酮所致女性精神分裂症患者高泌乳素血症的临床效果。方法 按随机数字表法将2016年1月—2017年6月天津市安定医院接诊的90例利培酮所致女性精神分裂症患者高泌乳素血症分为两组。对照组45例患者维持原有利培酮剂量不变,治疗组联合使用甜梦口服液治疗。连续治疗8周后,比较两组患者血清泌乳素(PRL)水平、阳性与阴性症状量表(PANSS)评分、治疗副反应量表(TESS)评分、临床总体印象量表(CGI)评分、桡骨骨密度、临床疗效以及用药安全性。结果 治疗组血清PRL水平为 (80.64 ± 35.12) ng/mL, 低于对照组 $[(145.46 \pm 45.73)]$ ng/mL, 差异显著($P < 0.05$)；治疗后治疗组患者阳性症状、阴性症状、精神病理评分和总分均明显低于对照组, 差异显著($P < 0.05$)；治疗后治疗组TESS评分、CGI评分分别为 (2.64 ± 1.25) 分、 (1.54 ± 0.47) 分, 对照组TESS评分、CGI评分分别为 (4.27 ± 3.16) 分、 (2.39 ± 0.66) 分, 治疗组TESS评分、CGI评分均低于对照组, 差异显著($P < 0.05$ 、 0.01)；治疗后治疗组桡骨骨密度为 (-0.27 ± 1.46) SD高于对照组的 (-0.95 ± 0.86) SD, 差异显著($P < 0.01$)；治疗组总有效率为73.33%, 明显高于对照组的53.33%, 差异显著($P < 0.05$)；两组患者治疗期间心电图以及心率、血压等生命体征均无明显异常。结论 甜梦口服液可以改善利培酮所致女性精神分裂症患者高泌乳素血症, 有效降低血清PRL水平, 提高桡骨骨密度, 改善月经不调和溢乳情况, 且无明显副作用, 安全性较高。

关键词: 甜梦口服液；精神分裂症；抗精神病药物；高泌乳素血症；利培酮

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253 - 2670(2018)22 - 5373 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.22.023

Clinical study on Tianmeng Oral Liquid in treatment of hyperprolactinemia caused by risperidone in female schizophrenia

LIN Hong¹, YU Zhi-feng², CHEN Hong-hao¹, WANG Zhi-ling¹, LI Yu-hong¹, WU Xue-run²

1. Tianjin Anding Hospital, Tianjin 300222, China

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Tianmeng Oral Liquid in treatment of hyperprolactinemia caused by risperidone in female schizophrenia. **Methods** A total of 90 cases of hyperprolactinemia caused by risperidone in female schizophrenia in Tianjin Anding Hospital from January 2016 to June 2017 were divided into two groups by random number table. Patients in the control group ($n = 45$) were given ordinary dose of risperidone, while patients in the treatment group were treated with the combination of Tianmeng Oral Liquid and risperidone. After eight weeks of treatment, the level of prolactin (PRL), positive and negative syndrome scale (PANSS), treatment emergent symptom scale (TESS), clinical global impression (CGI), bone mineral density of radius, clinical efficacy, and safety of medication were compared between two groups. **Results** The level of PRL in treatment group [(80.64 ± 35.12) ng/mL] was lower than control group [(145.46 ± 45.73) ng/mL] ($P < 0.05$)；The scores of positive syndrome, negative syndrome, psychopathology, and total scores in control group were higher than those in treatment group ($P < 0.05$)；The scores of TESS and CGI in treatment group [(2.64 ± 1.25) points, (1.54 ± 0.47) points] were lower than control group [(4.27 ± 3.16) points, (2.39 ± 0.66) points] ($P < 0.05$)；The bone mineral density of radius in treatment group [(-0.27 ± 1.46) SD] was higher than control group [(-0.95 ± 0.86) SD] ($P < 0.05$)；The total effective rate of treatment group [73.33% (33/45)] was higher than control group [53.33% (24/45)] ($P < 0.05$)；There were no abnormal electrocardiogram, heart rate, blood pressure in two groups during treatment. **Conclusion** Tianmeng Oral Liquid in treatment of hyperprolactinemia caused by risperidone in female schizophrenia is effective, it can decrease the level of PRL, increase bone mineral density of radius, improve

收稿日期: 2018-05-14

作者简介: 林 虹 (1968—), 女, 主任医师, 研究方向为中西医结合治疗精神系统疾病。Tel: 13512447470 E-mail: lililin929@163.com

*通信作者 于志峰, 副研究员。E-mail: fengzhiyu86@hotmail.com

irregular menstruation and galactorrhea, and have higher safety without obvious side effects.

Key words: Tianmeng Oral Liquid; schizophrenia; antipsychotics; hyperprolactinemia; risperidone

精神分裂症属脑功能缺陷性疾病，异质性强、症状复杂，以精神活动不协调和情感、认知、意志行为等障碍为主要表现，致残率较高^[1-2]。利培酮是临床对精神分裂症患者治疗的首选药物之一，但常常会导致患者出现内分泌紊乱，引起女性患者闭经、月经紊乱、泌乳、骨质疏松等，可能并发小腹不适、乳房胀痛、食欲不振等不良反应，进而导致患者出现性功能障碍，上述一系列的不良反应会降低患者的服药依从性，影响精神疾病的治疗^[3-4]。化学药针对抗精神疾病药物引起的月经紊乱多采用左旋多巴、雌激素、金刚烷胺等药物治疗，均存在一定的局限性。中医药对抗精神疾病药物所致的月经紊乱也有一定治疗效果，副作用小，能有效调节患者阴阳失衡，促进患者脏腑、气血、经络等内环境恢复^[5-6]。本研究以利培酮所致高泌乳素血症的女性精神分裂症患者为对象，探讨加用甜梦口服液后对高泌乳素血症的影响，为其临床应用提供参考。

1 临床资料

1.1 入选标准

1.1.1 纳入标准 1) 符合《中国精神障碍分类与诊断标准》^[7]; 2) 年龄 18~45 岁; 3) 服用利培酮治疗 4 周以上，而且伴有月经紊乱、乳房肿胀、溢乳等高泌乳素血症表现，并血清泌乳素 (PRL) 测定值 $>30 \text{ ng/mL}$ 者。

1.1.2 排除标准 妊娠期、哺乳期妇女；心、肾等重要器官严重不全者；严重不稳定神经系统、血液系统、内分泌系统等躯体疾病；癫痫发作病史；因器质性躯体疾病的精神障碍；过敏体质者；严重酗酒史；严重黄疸者；原发性闭经；多囊卵巢综合征、垂体腺瘤等引起的继发性闭经。

1.2 研究对象

选择 2016 年 1 月—2017 年 6 月天津市安定医院接诊的 90 例抗精神病药物所致高泌乳素血症的女性精神分裂症患者为研究对象，均经本院伦理委员会审核批准，且签署知情同意书。将 90 例患者根据随机数字表，按入组前后随机分为两组。对照组 45 例，年龄 18~45 岁，平均年龄 (31.62 ± 6.61) 岁；病程 1~20 年，平均病程 (4.75 ± 2.61) 年。治疗组 45 例，年龄 20~44 岁，平均年龄 (31.65 ± 6.58) 岁；病程 1~19 年，平均病程 (4.72 ± 2.65) 年。

两组患者一般资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组维持原有利培酮（浙江华海药业股份有限公司，生产批号 032B17003）剂量不变，4 mg/d。治疗组在对照组基础上，联合使用甜梦口服液 [荣昌制药(淄博)有限公司，批号 150913，规格 10 mL/支] 治疗，每次 1 支，每天 3 次。两组均连续治疗 8 周。

2.2 评价指标

2.2.1 血清 PRL 的测定 入选患者在治疗前、治疗 8 周后取空腹静脉血 5 mL，2 500 r/min 离心操作 10 min，取血清，并将其保存在 -70 ℃ 冰箱中待测。采用放射免疫法测定血清 PRL 水平。

2.2.2 阳性与阴性症状量表 (PANSS) ^[8] 评分 比较两组治疗前及治疗 8 周后患者 PANSS 评分情况，包括 7 项阳性症状、7 项阴性症状和 16 项一般精神病理量表，每项分为 7 个等级：0 分为无症状，1 分为症状很轻，2 分为轻度，3 分为中度，4 分为偏重，5 分为重度，6 分为极重度，分值越高则患者病情越严重。

2.2.3 治疗副反应量表 (TESS) ^[9] 评分 比较两组治疗前及治疗 8 周后患者 TESS 评分情况，包括症状和药物关系、严重度、采取的措施等，分值高低与治疗副反应严重程度呈正比。

2.2.4 临床总体印象量表 (CGI) ^[10] 评分 比较两组治疗前及治疗 8 周后患者 CGI 评分情况，包括疗效指数 (EI)、疗效总评 (GI) 和病情严重程度 (SI)，SI 和 GI 均采用 8 级记分法 (0~7 分)，分值越高则患者病情越严重；EI 是判定患者治疗引起的副反应和治疗效果，均采用 4 级记分法 (0~3 分)，分值越高则患者病情越严重，疗效分/副反应分为 EI。

2.2.5 桡骨骨密度测定 采用 SPA-4 系列骨矿分析仪对两组治疗前及治疗 8 周后患者右前臂桡骨中下 1/3 交界位置的骨密度进行测量，重复测量误差 $< 1\%$ 。扫描图像以骨面密度 1.001 g/cm^2 为依据，与成人骨密度的正常值匹配，计算 T 分值。骨密度正常： $-1.0 \text{ SD} < T$ 分值 $< 1.0 \text{ SD}$ ，骨密度下降： $-2.5 \text{ SD} < T$ 分值 $< -1.0 \text{ SD}$ ，骨质疏松： T 分值 $< -2.5 \text{ SD}$ 。

2.2.6 临床疗效^[11] 以月经、溢乳、血清 PRL 水平改善情况评估两组治疗效果。显效：月经周期规律，溢乳停止，血清 PRL 水平正常，其他伴随症状消失；有效：闭经者痛经，月经基本正常，溢乳减少或消失，血清 PRL 水平有所下降，但仍高于正常水平，其他伴随症状消失或有所减轻；无效：经治疗后溢乳时有发生，月经不调，血清 PRL 水平无明显下降，其他伴随症状无明显改善。显效率和有效率之和为总有效率。

2.2.7 安全性观察 比较两组患者治疗期间脉搏、呼吸、心率、血压等生命体征变化以及心电图变化。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件，计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 *t* 检验；计数资料用例数及百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验，等级资料采用秩和检验。

3 结果

3.1 血清 PRL 水平比较

治疗前两组患者血清 PRL 水平比较，差异不显著 ($P>0.05$)；与治疗前相比，对照组患者治疗后

血清 PRL 水平明显升高 ($P<0.05$)，治疗组患者治疗后血清 PRL 水平明显降低 ($P<0.001$)，治疗后治疗组血清 PRL 水平显著低于对照组 ($P<0.05$)。见表 1。

3.2 PANSS 评分比较

治疗前两组阳性症状、阴性症状、精神病理评分和总分比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；治疗后，治疗组阳性症状、阴性症状、精神病理评分和总分均明显低于对照组，差异显著 ($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者血清 PRL 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on serum PRL level of patients between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PRL/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后
对照	45	124.73±41.98	145.46±45.73*
治疗	45	124.16±41.75	80.64±35.12***#

与本组治疗前比较：^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.001$ ；与对照组治疗后比较：[#] $P<0.05$ [#] $P<0.01$ ，下同

* $P<0.05$ ^{**} $P<0.001$ vs pretreatment of same group; # $P<0.05$ [#] $P<0.01$ vs posttreatment of control group, same as below

表 2 两组患者 PANSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on PANSS of patients between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	阳性症状		阴性症状		精神病理		总分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	45	11.32±4.84	9.89±4.03	16.84±4.52	14.73±4.05*	21.79±5.98	17.94±5.01*	50.06±7.13	42.56±5.74**
治疗	45	11.30±4.81	7.75±3.84***#	16.85±4.49	13.06±3.51***#	21.76±5.96	13.42±3.07***#	49.91±7.05	34.26±4.72***#

3.3 TESS 评分、CGI 评分比较

治疗前两组 TESS 评分、CGI 评分比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；治疗后，两组 TESS 评分、CGI 评分较治疗前均明显降低 ($P<0.001$)，且治疗后治疗组 TESS 评分、CGI 评分均低于对照组，差异显著 ($P<0.05$ 、 0.01)。见表 3。

3.4 桡骨骨密度水平比较

治疗前两组桡骨骨密度比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；治疗后，治疗组桡骨骨密度显著高于对照组 ($P<0.01$)。见表 4。

3.5 临床疗效比较

治疗组治疗后总有效率明显高于对照组，差异显著 ($P<0.05$)。见表 5。

3.6 安全性评价

两组患者治疗期间心电图以及心率、血压等生命体征均无明显异常。

表 3 两组患者 TESS 评分、CGI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on TESS and CGI of patients between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TESS 评分		CGI 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	45	4.37±2.84	4.27±3.16	4.32±0.42	2.39±0.66**
治疗	45	4.35±2.81	2.64±1.25***#	4.31±0.39	1.54±0.47***#

表 4 两组患者桡骨骨密度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on bone mineral density of radius of patients between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	骨密度	
		治疗前	治疗后
对照	45	-0.35±0.76	-0.95±0.86***
治疗	45	-0.34±0.74	-0.27±1.46##

表5 两组患者临床疗效比较

Table 5 Comparison on therapeutic effect of patients between two groups

组别	例数	显效		有效		无效		总有效率/%
		例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	
对照	45	8	17.78	16	35.56	21	46.67	53.33
治疗	45	13	28.89	20	44.44	12	26.67	73.33 [#]

4 讨论

利培酮是临床治疗精神分裂症的常用药物，但会导致患者出现内分泌紊乱，其中高泌乳素血症是最为突出的表现。泌乳素，又称催乳素，能抑制垂体和卵巢促性腺激素的作用，在高水平的泌乳素作用下会降低促性腺激素水平，导致患者出现月经不调、乳汁分泌、闭经、多毛、性欲低下等，部分患者会出现月经正常伴不孕或月经量增大，同时可能伴有小腹不适、乳房胀痛、食欲不振等不良现象，而进一步引起性功能障碍，致使患者出现恐惧、焦虑心理，会降低患者的生活质量和服药依从性^[12-13]。此外，高水平的泌乳素会对反馈调节机制造成影响，降低雌激素水平，削弱雌激素保护骨质的作用，造成骨组织的纤维结构受损，而形成骨质疏松。长期服用抗精神病药物，会对患者肝肾功能造成影响，影响维生素D的合成，造成钙的吸收减少，进而导致患者发生骨质疏松。利培酮是临床治疗精神分裂症常用药物之一，其能作用于多巴胺受体、5-羟色胺（5-HT）受体、组胺H₁受体和α₁肾上腺素受体，能经作用于前额叶皮层边缘通路和中脑边缘通路起到抗精神病作用，使结节-漏斗通路造成机体泌乳素水平升高^[14]。朱月莉等^[15]研究显示，女性精神分裂症患者口服利培酮后血清泌乳素会明显升高，而出现泌乳、乳房疼痛、乳房增大等痛苦，降低患者服药依从性，与上述结论相一致。

中医认为抗精神病药物所致的月经不调属于“月经病”范畴，可分为虚证和实证，前者包括气血虚弱、肝肾不足、阴虚血燥；后者包括气滞血瘀、痰湿阻滞。气滞血瘀为常见类型之一，证见月经数月不行、情志抑郁、烦躁易怒，少腹胀痛或拒按，胸胁胀满，舌边紫暗，脉沉涩或脉沉弦，应以祛瘀通经、理气活血治疗。造成血瘀的机制分为因实致瘀说和因虚致瘀说，因实致瘀说认为利培酮所致闭经并非为血虚，无血可下，引起的月经紊乱，而使因长期服用抗精神病药物造成痰扰肝经，引起湿从热化，疏泄阻滞，对肾之藏泻造成影响，或痰湿内

生，脾失运化，冲任阻滞，或气滞血瘀，肝失调达，阻碍冲任。痰湿内盛则肝气郁滞，阻络瘀气，造成患者出现乳房胀痛；冲任受阻会造成经血无法下趋而上溢为，最终导致患者出现闭经泌乳。因此，治疗上应注重通达。内分泌与肾脏有密切的关系，肾脏是闭经发病机制的中心环节。因虚致瘀说认为利培酮所致的月经紊乱属西医中的下丘脑-垂体-卵巢轴功能失调，中医认为肾-天癸冲任-胞宫轴生殖功能的失衡，即为肾虚造成的冲任和天癸失调。妊娠和月经是妇女主要的病理、生理特点，天癸、肾气、冲任与之关系密切，三者失衡会造成胞宫血瘀。因此，在上述机制中肾虚为上游病理环节，治疗上应以补肾为主。

本研究中，治疗组血清PRL水平、ESS评分、CGI评分、阳性症状、阴性症状、精神病理评分和总分低于对照组，治疗组总有效率、桡骨骨密度高于对照组，说明联合甜梦口服液治疗能有效改善患者的泌乳素水平，缓解精神分裂症患者病情，提高骨密度，改善患者月经不调和溢乳等情况，利于患者预后。而且，两组治疗期间心电图以及心率、血压等生命体征均无明显异常，说明联合甜梦口服液治疗不会增加副反应，安全性较高。甜梦口服液由刺五加、半夏、陈皮、黄精、党参、茯苓、砂仁、枸杞、熟地黄、蚕蛾、黄芪、淫羊藿、山药、桑椹、泽泻、山楂等中药组成，全方可起到滋阴补肾、养心安神、健脾和胃、清心除烦之效。脾主运化，为后天之本，脾气健运则气血化生充盛^[16-17]。甜梦口服液中以黄芪、黄精为君药，可起到补益脾气之效。黄精性味甘平，能发挥滋养心阴、补益心气、润肺健脾益肾的作用，与黄芪配伍能益气生血；刺五加具有填精益髓、补益中气、补虚扶弱等作用，并能提高精神注意力；法半夏、陈皮能发挥燥湿化痰之效；蚕蛾、桑椹具有滋养肝肾的作用，肾髓充足则肝血旺^[18]；泽泻、茯苓可发挥健脾益气之效；熟地黄能滋阴补肾；当归具有补血活血调经的作用；淫羊藿能温肾壮阳；山药、山楂、砂仁具有益气健脾

之效，能促进胃肠功能恢复；枸杞具有明目补血养精、补肝肾的作用^[19]。全方组方理法方药得当，严格谨慎，立法标本兼治，无明显临床不良反应发生，为治疗高泌乳素血症的提供新的选择^[20]。

综上所述，甜梦口服液对利培酮所致女性精神分裂症患者高泌乳素血症有效果，能有效降低血清泌乳素水平，提高桡骨骨密度，改善月经不调和溢乳情况，且无明显副作用，安全性较高。本研究为初步研究，存在一定的不足之处，包括纳入样本量较少，观察时间较短，未分析甜梦口服液对男性精神分裂症患者高泌乳素血症的治疗效果等，后期仍需深入研究。

参考文献

- [1] 温 娜, 唐 伟, 潘建设, 等. 阿立哌唑缓解利培酮致女性精神分裂症患者泌乳素升高的临床研究 [J]. 浙江临床医学, 2016, 18(9): 1606-1608.
- [2] 郑婵燕, 周 平, 李祎鋆, 等. 道遥丸治疗女性精神分裂症患者抗精神病药致高泌乳素血症的对照研究 [J]. 实用医学杂志, 2015, 31(2): 309-311.
- [3] 王厚亮, 张俊成, 温盛霖, 等. 不同剂量阿立哌唑对二代抗精神病药物所致高泌乳素血症患者的添加治疗研究 [J]. 中华神经医学杂志, 2014, 13(10): 1035-1038.
- [4] 刘建君, 孙菊水, 沈鑫华, 等. 利培酮或喹硫平治疗女性首发精神分裂症患者12个月中血清催乳素及体重变化的随机对照研究 [J]. 上海精神医学, 2014, 26(2): 88-94.
- [5] 刘海军, 孙玉涛, 马建华. 和枢机调肝解郁法联合针灸治疗抗精神病药物致高泌乳素血症的疗效观察 [J]. 医学综述, 2017, 23(10): 2066-2069.
- [6] 王学红. 丹栀逍遥丸加减泻白散治疗抗精神病药物致高泌乳素血症临床观察 [J]. 陕西中医, 2017, 38(7): 833-834.
- [7] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第3版(精神障碍分类) [J]. 中华精神科杂志, 2011, 34(3): 184-188.
- [8] Stochl J, Jones P B, Plaistow J, et al. Multilevel ordinal factor analysis of the positive and negative syndrome scale (PANSS) [J]. Int J Methods Psychiatr Res, 2014, 23(1): 25-35.
- [9] 朱昌明, 张明圆. 精神科评定量表手册 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1993.
- [10] Allen M H, Daniel D G, Revicki D A, et al. Development and psychometric evaluation of a clinical global impression for schizoaffective disorder scale [J]. Innov Clin Neurosci, 2012, 9(1): 15-24.
- [11] 罗惠文. 妇科疾病诊断治愈标准 [M]. 兰州: 甘肃科学生技出版社, 1990.
- [12] 李兆艳, 魏恒利. 溴隐亭治疗抗精神病药物所致高泌乳素血症临床评价 [J]. 中国药业, 2017, 26(14): 59-61.
- [13] 王 伟, 王 军, 罗 新, 等. 利培酮联合小剂量阿立哌唑治疗精神分裂症的临床对照研究 [J]. 中国健康心理学杂志, 2014, 22(7): 964-966.
- [14] 翁德会. 利培酮治疗老年精神分裂症 28例疗效分析 [J]. 贵州医药, 2015, 39(5): 413-414.
- [15] 朱月莉, 林 梅, 徐美英, 等. 利培酮所致女性精神分裂症患者乳房不适的原因分析及护理对策 [J]. 护士进修杂志, 2017, 32(17): 1602-1604.
- [16] 夏松柏, 虞冬辉. 甜梦口服液联合帕罗西汀治疗围绝经期抑郁症的临床观察 [J]. 中国药房, 2017, 28(3): 344-347.
- [17] 赵 佳, 苏曼侠, 方庆欣. 甜梦口服液治疗慢性阻塞性肺疾病伴失眠的临床观察 [J]. 中草药, 2017, 48(17): 3587-3589.
- [18] 肖东芳. 甜梦口服液联合右佐匹克隆治疗脑梗死后失眠症的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(10): 1612-1615.
- [19] 白蓉蓉. 甜梦口服液联合佐匹克隆治疗老年肺心病失眠的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(9): 1468-1472.
- [20] 李兆生. 甜梦胶囊联合帕罗西汀治疗女性更年期广泛性焦虑障碍临床疗效 [J]. 中草药, 2017, 48(12): 2498-2501.