

银杏达莫注射液联合丁苯肽治疗老年急性脑梗死的临床研究

崔悦, 刘钢, 张颖

天津市环湖医院, 天津 300040

摘要:目的 观察银杏达莫注射液联合丁苯肽治疗老年急性脑梗死的临床疗效及其安全性。方法 选取 2013 年 9 月—2014 年 12 月天津市环湖医院收治的老年急性脑梗死患者 74 例, 随机分为对照组与治疗组, 每组各 37 例。在常规治疗基础上, 对照组静脉滴注丁苯肽氯化钠注射液, 100 mL/次, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上静脉点滴银杏达莫注射液 20 mL 加入生理盐水 500 mL, 1 次/d。两组均连续治疗 14 d。观察两组的临床疗效, 同时比较两组治疗前后神经功能缺损评分 (NIHSS)、日常生活活动能力 (ADL) 评分、血清 C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6)、超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA)、一氧化氮 (NO)、组织纤溶酶原激活物 (t-PA)、血栓调节蛋白 (TM)、组织纤溶酶原激活物抑制物 (PAI-1) 等指标的变化。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 89.19%、94.59%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 NO、SOD、t-PA、ADL 评分均较同组治疗前显著升高, MDA、TM、PAI-1、NIHSS 评分、CRP、TNF- α 、IL-6 较同组治疗前显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 银杏达莫注射液联合丁苯肽治疗老年急性脑梗死具有较好的临床疗效, 能显著改善脑梗死患者的神经和行为功能, 减轻炎症反应, 调节血浆纤溶系统功能, 清除自由基及提高抗氧化酶活性。

关键词: 银杏达莫注射液; 丁苯肽氯化钠注射液; 急性脑梗死; 神经功能缺损评分; 超氧化物歧化酶; 组织纤溶酶原激活物

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2015)06 - 0678 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.06.016

Clinical study on Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection combined with butylphthalide in treatment of elderly acute cerebral infarction

CUI Yue, LIU Gang, ZHANG Ying

Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300040, China

Abstract: Objective To observe the efficacy and safety of Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection combined with butylphthalide in treatment of elderly acute cerebral infarction. **Methods** Patients (74 cases) with elderly acute cerebral infarction in Tianjin Huanhu Hospital from September 2013 to December 2014 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 37 cases. The patients in the control group were iv administered with Butylphthalide and Sodium Chloride Injection on the basis of conventional treatment, 100 mL/time, once daily. The patients in the treatment group were iv administered with Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection on the basis of control group, 20 mL dissolved in physiological saline 500 mL, once daily. Two groups were treated for 14 d. After treatment, the efficacy was evaluated, and the changes of National Institute of Health stroke scale (NIHSS), activities of daily living (ADL), serum C reaction protein (CRP), TNF- α , IL-6, superoxide dismutase (SOD), Malondialdehyde (MDA), NO, t-PA, thrombomodulin (TM), and PAI-1 in two groups were compared. **Results** The efficacies in the control and treatment groups were 89.19% and 94.59%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, NO, SOD, t-PA, and ADL scores in two groups were significantly increased, and MDA, TM, PAI-1, NIHSS score, CRP, TNF- α , and IL-6 were significantly reduced, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these indicators in treatment group improved better than those in the control group, with significant differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection combined with butylphthalide has good clinical efficacy in treatment of elderly acute cerebral infarction, and can notably improve neurological and behavioral functions, while can significantly reduce inflammatory response and regulate plasma fibrinolytic system, which can remove free radicals and improve the activity of antioxidant enzymes.

收稿日期: 2015-03-24

作者简介: 崔悦 (1975—), 男, 主治医师, 研究方向是心脑血管病, 急诊医学。Tel: 13802095977 E-mail: gh109109@126.com

Key words: Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection; Butylphthalide and Sodium Chloride Injection; acute cerebral; NIHSS score; SOD; t-PA

脑梗死是指各种原因引起的脑局部血液供应障碍,使局部脑组织发生不可逆性损害,导致脑组织缺血、缺氧性坏死。急性期治疗原则为调整血压,防治并发症,防止血栓进一步发展及减小梗死范围。对大面积梗死应积极消除脑水肿,必要时手术治疗防止脑疝^[1]。临床多采用溶栓抗凝、脑灌注恢复、改善微循环、神经细胞保护等治疗^[2]。丁苯酞治疗急性脑梗死,能明显改善患者的认知功能障碍,治疗后 11、21 d 的神经功能缺损程度评分、ADL 评分较治疗前均得到明显改善,有效改善患者生活质量,且在临床使用过程中安全性较好^[3-5]。

银杏达莫注射液是银杏叶提取物和双嘧达莫的复合制剂,本品中银杏总黄酮具有扩张冠脉血管、脑血管,改善脑缺血产生的症状和记忆功能。双嘧达莫具有抑制血小板聚集,改善血液流变学、清除自由基等多环节的作用^[6-7]。本文采用银杏达莫注射液与丁苯酞氯化钠注射液合用治疗脑梗死,取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2013 年 9 月—2014 年 12 月天津市环湖医院收治的急性脑梗死患者 74 例,其中男 40 例,女 34 例。年龄 44~73 岁,平均年龄(54.8±8.5)岁。所有患者均为发病 72 h 以内的颈动脉系统的急性脑梗死住院患者。所有患者均签署知情同意书。诊断均经头颅 CT 或 MRI 证实,均符合全国第四届脑血管病学术会议制定的诊断标准^[8];同时符合《中风病诊断与疗效评定标准》^[9]中风病诊断标准。

排除标准 (1) 短暂性脑缺血发作患者、出血性脑血管病及深昏迷或脑疝形成者;(2) 头颅 CT 或 MRI 证实有颅内出血者;(3) 合并有心、肺、肝、肾、造血系统、内分泌系统等严重原发性疾病及或合并脑出血患者;(4) 精神病或严重意识障碍患者;(5) 年龄>80 岁;(6) 过敏患者;(7) 恶性肿瘤患者;(8) 妊娠期及哺乳期妇女。

1.2 药物

银杏达莫注射液由贵州益佰制药股份有限公司生产,规格 5 mL/支,产品批号 20120911;丁苯酞氯化钠注射液由石药集团恩必普药业有限公司生产,规格 100 mL:丁苯酞 25 mg 与氯化钠 0.9 g,

产品批号 201200420。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分为治疗组和对照组,每组 37 例。其中,治疗组男 19 例,女 18 例;年龄 45~73 岁,平均年龄(59.5±8.4)岁。对照组男 21 例,女 16 例;年龄 44~70 岁,平均(56.2±10.2)岁。两组年龄、性别组成、既往病史、病程、神经功能缺损程度等比较差异均无统计学意义,具有可比性。

所有患者均采用维持生命功能、处理并发症等基础治疗。卧床休息,保持安静,维持呼吸道通畅、吸氧,并给予适当的抗生素防止肺炎、尿路感染和压疮,预防肺栓塞和深静脉血栓形成。在常规治疗基础上,对照组静脉滴注丁苯酞氯化钠注射液 100 mL,1 次/d。治疗组在对照组的基础上静脉点滴银杏达莫注射液 20 mL 加入生理盐水 500 mL,1 次/d。两组均连续治疗 14 d。

1.4 临床疗效评价标准^[8]

根据 1995 年中华医学会全国第四次脑血管病学术会议通过的临床疗效评定标准,在治疗 14 d 时进行疗效评定。基本治愈:神经功能缺损评分减少 91%~100%,病残程度为 0 级;显著进步:神经功能缺损评分减少 46%~90%,病残程度为 1~3 级;进步:神经功能缺损评分减少 18%~45%;无变化:神经功能缺损评分减少 17%以内;恶化:神经功能缺损评分增加 17%以上。

总有效率=(基本治愈+显著进步+进步)/总例数

1.5 观测指标

所有患者分别于治疗前后清晨抽取空腹静脉血 4 mL 置于普通试管中,3 000 r/min,离心 10 min,吸取上清液,-20 ℃保存待测,采用酶联免疫吸附法测定血清 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6 水平,所用试剂盒由北京西美杰科技有限公司生产,严格按照说明书进行操作。

分别于治疗前后在清晨抽取患者空腹静脉血 5 mL,于 4 ℃ 4 000 r/min 离心 10 min,分离血清,并于-70 ℃保存待测。所有标本一次测定,测定前复融混匀,再次 4 ℃ 4 000r/min 离心 10 min,取上清液测定。血清超氧化物歧化酶(SOD)水平测定采用黄嘌呤氧化酶法测定,血清丙二醛(MDA)水平测定采取硫代巴比妥比色法测定,血

清一氧化氮(NO)水平测定采用硝酸还原酶法。试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供,根据说明进行操作。

于治疗前后抽取清晨空腹静脉血 10 mL,置于含 1/10 体积 0.109 mol/L 枸橼酸钠抗凝液的 EP 管中,3 000 r/min 离心 10 min,吸取血浆储存于-70 °C待测。取 0.2 mL 血浆与等量的酸化液混合,备检组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)活性;取 0.5 mL 血浆备检纤溶酶原激活物抑制物 1 (PAI-1)。采用发色底物法测定血浆 t-PA、PAI-1 活性,试剂盒由上海太阳医学生物技术公司提供。以固相酶联免疫吸附测试法测定血栓调节蛋白(TM),TM 免疫酶标试剂盒由美国 IMU-BIND 公司出品。

在治疗前后分别采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[10]评定神经功能缺损程度,此表包含有意识、眼球运动、视野、面瘫、上下肢运动、共济、感觉、语言、构音障碍、忽视症等项目评分;采用 Barthel 指数^[11]评定患者的 ADL,总分 100 分,包括进餐、洗澡、修饰、穿衣、大便、小便、用厕、床椅转移、平地行走 45 m、上下楼梯共 10 项评分内容,反映脑卒中患者神经功能随时间的改善情况,从而反映患者的预后康复情况。

1.6 安全性评价

一般体格检查:体温、心率、呼吸、血压等;实验室检查:血、尿、大便常规化验、肝功能、肾功能、心电图检查;药物相关不良反应观察。

1.7 统计学方法

用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组基本治愈 16 例,显著进步 11 例,进步 6 例,总有效率为 89.19%;治疗组基本治愈 18 例,显著进步 12 例,进步 5 例,总有效率为 94.59%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组观察指标比较

治疗后,两组 NO、SOD、t-PA、ADL 评分均较同组治疗前显著升高,MDA、TM、PAI-1、NIHSS 评分、CRP、TNF- α 、IL-6 较同组治疗前显著降低,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组,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 clinical efficacies between two groups

组别	n/例	基本治愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	无效/例	总有效率/%
对照	37	16	11	6	4	0	89.19
治疗	37	18	12	5	2	0	94.59*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组观察指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 37$)

Table 2 Comparison on observational indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 37$)

组别	观察时间	NO/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	SOD/($\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$)	MDA/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	t-PA/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	TM/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	PAI/($\text{AU} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	46.16 \pm 7.78	69.44 \pm 14.60	7.81 \pm 1.45	0.29 \pm 0.13	45.25 \pm 7.08	1.07 \pm 0.11
	治疗后	52.09 \pm 8.33*	91.46 \pm 12.30*	5.83 \pm 1.75*	0.34 \pm 0.09*	39.43 \pm 8.20*	0.89 \pm 0.07*
治疗	治疗前	48.14 \pm 5.22	68.81 \pm 11.93	7.11 \pm 1.24	0.26 \pm 0.11	47.15 \pm 5.98	1.09 \pm 0.07
	治疗后	67.17 \pm 8.18* \blacktriangle	109.42 \pm 13.17* \blacktriangle	3.21 \pm 13.25* \blacktriangle	0.47 \pm 0.08* \blacktriangle	35.17 \pm 6.09* \blacktriangle	0.73 \pm 0.09* \blacktriangle
组别	观察时间	NIHSS 评分	ADL 评分	IL-6/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	CRP/($\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	TNF- α /($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	
对照	治疗前	9.49 \pm 0.78	7.29 \pm 14.25	59.19 \pm 17.72	15.44 \pm 4.35	9.79 \pm 1.15	
	治疗后	6.42 \pm 1.15*	13.76 \pm 2.20*	33.09 \pm 18.02*	7.25 \pm 3.71*	5.38 \pm 0.67*	
治疗	治疗前	9.23 \pm 0.92	7.11 \pm 1.73	58.23 \pm 16.30	17.25 \pm 4.21	10.21 \pm 0.89	
	治疗后	3.47 \pm 1.18* \blacktriangle	20.52 \pm 2.12* \blacktriangle	23.17 \pm 15.29* \blacktriangle	4.69 \pm 3.82* \blacktriangle	3.64 \pm 0.76* \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 安全性评价

两组治疗过程中偶有头晕、恶心等症状，减慢滴速或次日症状消失，未见其他明显不良反应发生。治疗前后复查血、尿常规，肝、肾功能未发现异常变化。

3 讨论

脑梗死是由于脑部血液供应障碍，致脑组织缺氧、营养缺乏，代谢产物堆积而引起的脑软化，临床常见类型有脑血栓形成、腔隙性梗死和脑栓塞等。脑梗死在脑血管疾病中最为常见，约占75%^[12]。据流行病学研究，在世界范围内脑血管病的患病率为(150~200)/10万，其中脑梗死发病率占75%，男性发病率和病死率均明显高于女性，脑梗死30d内的病死率为10%~30%^[13]。本病与中医学“中风病”相类似，归属于“类中风”、“中风”范畴。本病以正虚为发病之本，有肝肾阴虚，气血不足；邪实为致病之标，以风火痰浊瘀血为上。病位在脑，脏腑涉及肝、脾、肾^[14]。中医药具有多因微效、整合调节和多组分、多途径、多环节、多靶点综合治疗的优势，可以有效提高缺血性脑血管病的整体治疗水平。近年来，有关中药辅助治疗脑梗死的实验和临床研究成为热点，为明确中医药治疗脑梗死的作用靶点和机制提供了很好的思路^[15]。

丁苯酞氯化钠注射液是目前临床上治疗脑梗死的一种新型药物，主要活性成份为丁苯酞。实验研究表明丁苯酞可阻断缺血性脑梗死所致脑损伤的多个病理环节，有较强的抗脑缺血，缩小梗死范围，减轻脑水肿，改善缺血组织代谢，改善缺血区微循环，抑制神经细胞凋亡和抗血小板聚集作用^[16]。临床研究显示，丁苯酞氯化钠注射液对治疗急性脑梗死具有比较好的临床疗效，可以使患者的神经功能得到明显改善，同时还可以有效改善患者的内皮功能，促进患者神经功能缺损的改善和病情的恢复^[17]。银杏达莫注射液属于4代银杏提取物针剂，主要功效组分包括银杏苦内酯、银杏总黄酮、白果内酯及双嘧达莫，具有改变血液流变，降低血液黏度，拮抗血小板活化因子引起的血小板聚集，改善和促进脑部血液循环及脑细胞代谢，清除自由基的作用，适用于预防和治疗冠心病、血栓栓塞性疾病^[18]。

本研究显示，银杏达莫注射液联合丁苯酞氯化钠注射液治疗急性脑梗死总有效率为94.59%，显著高于对照组的89.19%，差异具有统计学意义。细胞内钙超载学说认为脑缺血后，神经元释放过量的兴

奋性氨基酸，造成Ca²⁺超载，继而激活蛋白水解酶，同时触发自由基，从而引起一系列改变，导致神经细胞凋亡，而有效清除自由基是减轻脑缺血再灌注损伤的靶点之一^[19]。血清SOD、MDA、NO等是反映机体内氧自由基水平的主要观察指标^[20]。在本研究中，治疗后治疗组患者的SOD、NO水平显著高于治疗前，而MDA水平显著低于治疗前，且改善程度优于对照组，说明在联合使用银杏达莫注射液后，患者机体清除氧自由基的能力得到提高，自由基引发的脂质过氧化反应得到抑制，从而达到控制病情的作用。

炎症反应是缺血性脑卒中的重要病理过程，脑缺血后炎症是缺血后脑损害的重要因素，炎症因子可导致缺血区炎症级联反应。CRP、TNF- α 、IL-6均是炎症反应的标志物^[21-23]。治疗14d后，治疗组和对照组CRP、TNF- α 、IL-6水平均较治疗前降低，且治疗组较对照组降低更显著，差异有统计学意义，表明银杏达莫注射液联合丁苯酞氯化钠注射液抑制炎症反应的作用更明显，从而达到促进神经功能恢复的作用。t-PA、PAI是纤溶系统主要启动物质的关键酶，t-PA、PAI-1的异常变化，直接影响到纤溶系统活性，进而破坏了凝血、纤溶平衡。脑梗死急性期除血浆高凝状态已被证实外，还发现患者体内存在t-PA水平降低和PAI-1水平增高的现象。TM是反映及衡量血管内皮细胞损伤的特异性标记物^[24]，TM有固定型（膜型）和溶解型（血液型）两种形式，有研究显示脑梗死急性期患者血浆溶解性TM水平升高且提示预后不良^[25]。银杏达莫注射液联合丁苯酞氯化钠注射液可降低PAI-1和TM的活性而增高t-PA的活性，调节纤溶功能，促进溶解血栓，改善缺血梗死区的血液循环，抑制神经细胞凋亡，促进神经缺损功能的恢复。

综上所述，银杏达莫注射液联合丁苯酞治疗老年急性脑梗死能显著改善脑梗死患者的神经和行为功能，减轻炎症反应，调节血浆纤溶系统功能，清除自由基及提高抗氧化酶活性，对于提高患者的生活质量有良好疗效。

参考文献

- [1] 安永亮. 内科疾病安全用药 [M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2010: 226-227.
- [2] 张维娜. 神经内科诊疗学 [M]. 石家庄: 河北科学技术出版社, 2003: 95-96.
- [3] 李淑芬, 王东, 岳振琴, 等. 恩必普在预防缺血性脑

- 卒中后抑郁中的应用 [J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(13): 1325-1326.
- [4] 任古松, 张春霞. 丁苯酞治疗老年急性脑梗死疗效观察 [J]. 临床荟萃, 2011, 28(23): 2090-2091.
- [5] 危 英, 李海军. 丁苯酞对急性脑梗死后认知功能和生活质量的改善作用 [J]. 医药产业资讯, 2013, 10(31): 79-81.
- [6] 王拥军, 张微微, 张 茁, 等. 银杏达莫注射液治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 中华老年医学杂志, 2004, 23(1): 48-49.
- [7] 上海市银杏达莫项目协作组. 银杏达莫注射液治疗145例急性脑梗死 [J]. 中华医学杂志, 2004, 84(1): 31-33.
- [8] 陈清棠. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995) [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.
- [9] 国家中医药管理局脑病急症科研组. 中风病辨证诊断标准(试行) [J]. 北京中医药大学学报, 1994, 17(3): 64-66.
- [10] Goldstein L B, Bertels C, Davis J N. Interrater reliability of the NIH stroke scale [J]. *Arch Neurol*, 1989, 46(6): 660-662.
- [11] Granger C V, Dewis L S, Peters N C, et al. Stroke rehabilitation: analysis of repeated Barthel index measures [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1979, 60(1): 14-17.
- [12] 钟 华. 疾病概要内科分册 [M]. 南京: 东南大学出版社, 2007: 315.
- [13] 刘 莉, 谢 宁. 心脑血管疾病临床诊治指南 [M]. 北京: 科学出版社, 2007: 187.
- [14] 李 青. 中西医结合医学 [M]. 昆明: 云南出版集团公司, 2008: 230.
- [15] 孟凡民. 心肺脑复苏 [M]. 郑州: 河南医科大学出版社, 2001: 481.
- [16] 黄如训, 李常新, 陈立云, 等. 丁苯酞对实验性动脉血栓形成性脑梗死的治疗作用 [J]. 中国新药杂志, 2007, 33(8): 486-489.
- [17] 崔丽娟. 丁苯酞氯化钠注射液对脑梗死疗效及对内皮功能影响 [J]. 临床医学工程, 2013, 20(1): 65-66.
- [18] 周宗水. 银杏达莫注射液治疗急性脑梗死 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2): 238-241.
- [19] Halladin N L. Oxidative and inflammatory biomarkers of ischemia and reperfusion injuries [J]. *Dan Med J*, 2015, 62(4): B5054.
- [20] 李守荣. 急性脑梗死血清 SOD、MDA、NO 水平变化及其意义 [J]. 蚌埠医学院学报, 2002, 27(3): 264-265.
- [21] 庄丽丽, 李晓宾, 李传玲, 等. 急性脑梗死后白细胞介素-6 与神经功能缺损评分的相关性及 β -七叶皂甙钠的治疗作用 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(8): 840-842.
- [22] 李 宁, 郭 芳, 刘 云, 等. 老年急性脑梗死患者血清超敏 C 反应蛋白、补体 3 水平变化及临床意义 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(12): 3247-3248.
- [23] 林久座, 缪克强, 张海霞, 等. 急性脑梗死早期血清 TNF- α 和 IL-6 水平的变化及其意义 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2010, 39(4): 415-418.
- [24] 李爱茜, 杨文东. 血浆同型半胱氨酸和血栓调节蛋白与 2 型糖尿病血管内皮损伤的关系 [J]. 检验医学与临床, 2008, 5(9): 537-538.
- [25] 纪 蒙, 文 立. 血栓调节蛋白与脑梗死面积的关系 [J]. 山东医药, 2010, 50(4): 24-25.