

心可舒片联合阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛的临床研究

刘桂兰

天津市宁河区医院 心内科, 天津 301500

摘要: **目的** 探讨心可舒片联合阿托伐他汀钙片治疗不稳定型心绞痛的临床疗效。**方法** 选取2018年3月—2019年7月在天津市宁河区医院就诊的84例不稳定型心绞痛患者为研究对象,将全部患者根据随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各有42例。对照组口服阿托伐他汀钙片,20 mg/次,1次/d。治疗组在对照组基础上口服心可舒片,4片/次,3次/d。两组患者连续治疗6个月。观察两组的临床疗效,比较两组的临床症状改善、血脂、血液流变学、血清因子水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的心绞痛疗效总有效率分别为76.19%、92.86%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,对照组和治疗组的心电图疗效总有效率分别为61.90%、69.05%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组心绞痛发作频率、持续时间均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组的发作频率、持续时间明显低于对照组,两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组的总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组的LDL-C水平明显低于对照组,两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组的全血黏度、血浆黏度、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体水平均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组的全血黏度、血浆黏度、FIB、D-二聚体水平明显低于对照组,两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组的C-反应蛋白(CRP)、内皮素-1(ET-1)、同型半胱氨酸(Hcy)水平均明显降低,一氧化氮(NO)水平明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组的血清因子水平明显优于对照组,两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 心可舒片联合阿托伐他汀钙片治疗不稳定型心绞痛具有较好的临床疗效,可减轻心绞痛症状,降低炎症因子水平,提高血管内皮功能,改善血液流变学和血脂水平,具有一定的临床应用价值。

关键词: 心可舒片;阿托伐他汀钙片;不稳定型心绞痛;血脂;血液流变学;血清因子

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)02-0271-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.02.016

Clinical study on Xinkeshu Tablets combined with atorvastatin in treatment of unstable angina pectoris

LIU Gui-lan

Department of Cardiology, Tianjin Ninghe Hospital, Tianjin 301500, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Xinkeshu Tablets combined with Atorvastatin Calcium Tablets in treatment of unstable angina pectoris. **Methods** Patients (84 cases) with unstable angina pectoris in Tianjin Ninghe Hospital from March 2018 to July 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 42 cases. Patients in the control group were *po* administered with Atorvastatin Calcium Tablets, 20 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Xinkeshu Tablet on the basis of the control group, 4 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and improvement of clinical symptoms, blood lipid levels, hemorheology, and serum factor levels in two groups were compared. **Results** After treatment, the curative effect of angina pectoris in the control and treatment groups were 76.19% and 92.86%, and the electrocardiogram effect in the control and treatment groups were 61.90% and 69.05%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the frequency and duration of angina pectoris in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the clinical symptoms in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the level of TG, TC, and LDL-C in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the levels of LDL-C in the treatment group were

收稿日期: 2019-09-19

作者简介: 刘桂兰(1983—),女,山东蒙阴人,主治医师,本科,研究方向为心血管内科。E-mail: 970470350@qq.com

significantly lower than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of whole blood viscosity, plasma viscosity, FIB, and D-dimer in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the hemorheology indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CRP, ET-1, and Hcy in two groups were significantly decreased, but the levels of NO in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the serum factor levels in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Xinkeshu Tablet combined with Atorvastatin Calcium Tablets has clinical curative effect in treatment of unstable angina pectoris, can alleviate the symptoms of angina pectoris, reduce the level of inflammatory factors, improve the function of vascular endothelium, and improve the level of Hemorheology and blood lipids, which has a certain clinical application value.

Key words: Xinkeshu Tablets; Atorvastatin Calcium Tablets; unstable angina pectoris; blood lipid; hemorheology; serum factor

不稳定型心绞痛是心肌缺血引起的临床综合征,其发病机制尚未完全明了,与血管内皮功能、炎症反应等关系密切^[1]。阿托伐他汀是常用的降脂药物,可调节血脂,清除氧化自由基,改善心绞痛临床症状^[2]。心可舒片由山楂、三七、木香、葛根、丹参等组成,活血祛瘀、行气止痛,用于气滞血瘀引起的心悸、胸闷等,适用于高血压、冠心病心绞痛、心律失常等病变^[3]。本研究选取在天津市宁河区医院就诊的 84 例不稳定型心绞痛患者为研究对象,采用心可舒片联合阿托伐他汀钙片进行治疗,探讨其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 3 月—2019 年 7 月在天津市宁河区医院就诊的 84 例不稳定型心绞痛患者为研究对象,其中男 50 例,女 34 例;年龄 45~72 岁,平均 (58.95 ± 6.23) 岁;病程 0.7~8.2 年,平均 (4.41 ± 0.97) 年;体质指数 (24.31 ± 2.11) kg/m²;心绞痛分级分为 I 级 36 例,II 级 48 例。

纳入标准:符合《不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南》中的诊断标准^[4];病情稳定;患者对本研究知情,签订知情同意书。

排除标准:活动性出血或溃疡者;肝肾功能、血液功能、肺、神经等严重功能不足者;贫血、血小板异常、凝血功能障碍者;过敏体质;自身免疫系统病变;1 年内静脉血栓史;参与其他相关研究者;其他感染性病变。

1.2 分组和治疗方法

将全部患者根据随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各 42 例。对照组男 26 例,女 16 例;年龄 46~71 岁,平均 (58.71 ± 6.35) 岁;病程 0.7~8 年,平均 (4.38 ± 0.95) 年;体质指数 $(24.20 \pm$

$2.17)$ kg/m²;心绞痛分级分为 I 级 17 例,II 级 25 例。治疗组男性 24 例,女性 18 例;年龄 45~72 岁,平均 (59.03 ± 6.14) 岁;病程 0.8~8.2 年,平均 (4.45 ± 0.99) 年;体质指数 (24.38 ± 2.03) kg/m²;心绞痛分级分为 I 级 19 例,II 级 23 例。两组患者资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司生产,规格 20 mg/片,产品批号 20180219),20 mg/次,1 次/d。治疗组在对照组基础上口服心可舒片(山东沃华医药科技股份有限公司生产,规格 0.31 g/片,产品批号 20180130),4 片/次,3 次/d。两组患者连续治疗 6 个月。

1.3 临床疗效评价标准^[5]

1.3.1 心绞痛疗效标准 显效:症状体征完全消失,不需硝酸甘油治疗;改善:心绞痛分级降低 1 级,硝酸甘油剂量降低一半;基本无效:症状较治疗前无改变,硝酸甘油剂量降低不到一半;加重:心绞痛症状加重,分级增加,硝酸甘油剂量增加。

总有效率 = (显效 + 改善) / 总例数

1.3.2 心电图疗效标准 显效:心电图检查恢复正常,运动测验由阳转阴;改善:ST 段提高 0.05 mV,导联倒置 T 波变浅 25%以上,或 T 波由平坦转变直立,主要症状好转;无改变:较治疗前无改变;加重:ST 段降低 0.05 mV 及以上,导联倒置 T 波变深,主要症状加剧。

总有效率 = (显效 + 改善) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 心绞痛发作情况 记录两组患者治疗前后心绞痛的发作情况,包括发作频率和持续时间。

1.4.2 血脂、血液流变学和血清因子 于治疗前后采集患者晨起空腹肘静脉血 4 mL,采用酶法测定血脂指标总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度

脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平, 使用毛细管式黏度计测定血清全血黏度和血浆黏度, 使用血凝仪测定纤维蛋白原 (FIB)、D-二聚体水平; 采用酶联免疫吸附法测定血清中 C-反应蛋白 (CRP)、内皮素-1 (ET-1)、同型半胱氨酸 (Hcy) 水平, 采用酶分析法测定血清一氧化氮 (NO) 水平。

1.5 不良反应观察

记录两组治疗过程中不良反应的发生情况。

1.6 统计学处理

将数据录入 SPSS 23.0 统计, 计数资料以百分率表示, 组间比较行 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间行独立 t 检验, 组内行配对 t 检验。

2 结果

2.1 两组心绞痛疗效比较

治疗后, 对照组显效 20 例, 改善 12 例, 心绞

痛疗效总有效率为 76.19%; 治疗组显效 28 例, 改善 11 例, 心绞痛疗效总有效率为 92.86%, 两组心绞痛疗效总有效率比较有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组心电图疗效比较

治疗后, 对照组显效 10 例, 改善 16 例, 心电图疗效总有效率为 61.90%; 治疗组显著 14 例, 改善 15 例, 心绞痛疗效总有效率为 69.05%, 两组心电图疗效总有效率无明显差异, 见表 2。

2.3 两组临床症状改善比较

治疗后, 两组患者心绞痛发作频率、持续时间均明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组的发作频率、持续时间明显低于对照组, 两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组心绞痛疗效比较

Table 1 Comparison on curative effect of angina pectoris between two groups

组别	n/例	显效/例	改善/例	基本无效/例	加重/例	总有效率/%
对照	42	20	12	10	0	76.19
治疗	42	28	11	3	0	92.86*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组心电图疗效比较

Table 2 Comparison on electrocardiogram effect between two groups

组别	n/例	显效/例	改善/例	无改变/例	加重/例	总有效率/%
对照	42	10	16	16	0	61.90
治疗	42	14	15	13	0	69.05

表 3 两组临床症状改善比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 42$)

Table 3 Comparison on improvement of clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 42$)

组别	观察时间	发作频率/(次·周 ⁻¹)	持续时间/(分·次 ⁻¹)
对照	治疗前	6.21 ± 1.93	8.23 ± 2.25
	治疗后	2.89 ± 0.85*	2.70 ± 0.94*
治疗	治疗前	6.30 ± 1.87	8.31 ± 2.10
	治疗后	2.17 ± 0.62*▲	1.95 ± 0.61*▲

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

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

2.4 两组血脂水平比较

治疗后, 两组的 TG、TC、LDL-C 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P <$

0.05); 且治疗组的 LDL-C 水平明显低于对照组, 两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组血液流变学比较

治疗后, 两组的全血黏度、血浆黏度、FIB、D-二聚体水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组的全血黏度、血浆黏度、FIB、D-二聚体水平均明显低于对照组, 两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 两组血清因子水平比较

治疗后, 两组的 CRP、ET-1、Hcy 水平均明显降低, NO 水平明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组的 CRP、ET-1、Hcy、NO 水平均明显优于对照组, 两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 6。

表4 两组血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 42$)Table 4 Comparison on blood lipid levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 42$)

组别	观察时间	TG/(mmol L ⁻¹)	TC/(mmol L ⁻¹)	HDL-C/(mmol L ⁻¹)	LDL-C/(mmol L ⁻¹)
对照	治疗前	2.49 ± 0.65	5.13 ± 0.84	1.17 ± 0.25	3.17 ± 0.45
	治疗后	1.47 ± 0.35*	4.20 ± 0.61*	1.16 ± 0.22	2.43 ± 0.32*
治疗	治疗前	2.54 ± 0.63	5.18 ± 0.81	1.18 ± 0.23	3.20 ± 0.42
	治疗后	1.41 ± 0.33*	4.02 ± 0.59*	1.15 ± 0.24	2.15 ± 0.23*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment表5 两组血液流变学比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 42$)Table 5 Comparison on hemorheology between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 42$)

组别	观察时间	全血黏度/(mPa s)	血浆黏度/(mPa s)	FIB/(g L ⁻¹)	D-二聚体/(mg L ⁻¹)
对照	治疗前	4.72 ± 1.13	2.87 ± 0.80	4.20 ± 1.31	2.08 ± 0.62
	治疗后	3.24 ± 0.98*	2.23 ± 0.64*	2.78 ± 0.82*	0.99 ± 0.25*
治疗	治疗前	4.89 ± 1.07	2.93 ± 0.75	4.31 ± 1.20	2.19 ± 0.65
	治疗后	2.67 ± 0.75*▲	1.62 ± 0.51*▲	2.09 ± 0.65*▲	0.76 ± 0.21*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment表6 两组血清因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 42$)Table 6 Comparison on serum factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 42$)

组别	观察时间	CRP/(mg L ⁻¹)	ET-1/(pg mL ⁻¹)	Hcy/(μmol L ⁻¹)	NO/(pg mL ⁻¹)
对照	治疗前	8.30 ± 2.42	72.34 ± 9.28	21.78 ± 4.80	66.03 ± 7.42
	治疗后	4.52 ± 1.37*	57.16 ± 7.36*	17.60 ± 3.76*	77.36 ± 8.57*
治疗	治疗前	8.41 ± 2.30	73.09 ± 9.17	22.03 ± 4.65	65.10 ± 7.25
	治疗后	3.29 ± 1.06*▲	50.87 ± 6.52*▲	14.92 ± 3.14*▲	84.92 ± 9.80*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.7 两组不良反应比较

两组均未发生明显不良反应。

3 讨论

不稳定型心绞痛是介于稳定型心绞痛和心肌梗死的病变类型, 主要病理基础为充满脂质伴纤维帽的不稳定动脉粥样硬化斑块, 临床治疗的目的是减轻心绞痛症状、控制病情发展, 预防心肌梗死的发生, 降低死亡率^[6]。阿托伐他汀是羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂, 可强效促进血脂水平降低, 还能减轻炎症反应, 改善血管内皮功能, 促进粥样硬化斑块稳定, 减轻心绞痛的临床症状^[7]。

中医将不稳定型心绞痛归为“胸痹”“心痛”等范畴, 其主要病机为气滞血瘀, 患者气血不畅, 脉络瘀阻, 心脉不通, 不通则痛, 发为此症^[8]。心可舒片作为理血药, 能活血化瘀、行气止痛、活血通

经, 可增强机体抗缺氧功能, 增加冠脉血液灌注量, 抑制β受体兴奋, 改行血液循环, 降低心肌细胞损伤, 抑制血小板聚集和黏附, 抑制氧化自由基形成, 减轻机体炎症反应, 对冠心病发挥多途径、多靶点的治疗作用, 还被用于心律失常、高脂血症、高血压、缺血性中风等疾病的治疗^[9]。心可舒片可有效提高冠心病血瘀证患者纤溶系统的活性, 提高机体凝血功能^[10]。心可舒片治疗冠心病心绞痛的疗效确切, 可提高临床治疗效果, 改善心绞痛症状和心肌缺血症状^[11]。心可舒片还可有效改善冠心病患者血液流变学水平, 降低血液黏度, 改善红细胞功能^[12]。本研究结果发现, 治疗组心绞痛疗效比对照组高, 治疗组的发作频率、持续时间比对照组低, 提示心可舒片联合阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛的疗效确切, 可改善心绞痛症状。

CRP 是机体免疫应激反应的敏感标志物,在发生感染和组织损伤后,血清中 CRP 可大量升高,其水平与炎症反应程度呈正比。CRP 是机体发生心血管事件的风险预测指标,监测 CRP 水平变化对评估不稳定型心绞痛患者的病情和疗效转归具有积极意义^[13]。Hcy 是机体含硫氨基酸的中间代谢产物,可反映血管内皮组织损伤程度,是心血管事件、动脉粥样硬化的独立危险因素^[14]。ET-1、NO 是检测血管内皮功能的重要指标,前者能强效促进血管收缩,后者能拮抗 ET-1 的功能,促进血管舒张,抑制血小板聚集和黏附^[15]。不稳定型心绞痛患者存在全身性炎症反应,炎症介质可引起血管内皮细胞损伤,导致血管内皮功能障碍,ET-1 水平升高,NO 水平降低^[16]。本研究结果显示,治疗后治疗组的 CRP、ET-1、Hcy 比对照组低,NO 比对照组高,提示心可舒片联合阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛的作用机制可能与降低炎症反应、改善血管内皮功能有关。

血液流变学是反映机体血液灌注状态的重要指标,不稳定型心绞痛患者存在血液流变学异常,血流黏度增加,心肌细胞处于缺血缺氧状态,导致心绞痛症状加剧,出现心肌梗死、心律失常、心力衰竭等^[17]。血脂异常是导致心血管事件的重要危险因素^[18]。本研究结果显示,治疗后治疗组的全血黏度、血浆黏度、FIB、D-二聚体比对照组低;治疗组的 LDL-C 比对照组低。提示心可舒片联合阿托伐他汀可有效改善不稳定型心绞痛患者的血液流变学和血脂水平,有助于改善机体血液循环,提高疗效。

综上所述,心可舒片联合阿托伐他汀钙片治疗不稳定型心绞痛具有较好的临床疗效,可减轻心绞痛症状,降低炎症因子水平,提高血管内皮功能,改善血液流变学和血脂水平,具有一定的临床应用价值。

参考文献

- [1] 肖 阳, 张 艳, 孙铭鸿. 中医药治疗不稳定型心绞痛研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(2): 224-226.
- [2] 王小红. 阿托伐他汀联合氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛患者的效果及预后 [J]. 心血管康复医学杂志, 2017, 26(1): 82-85.
- [3] 林书珩, 张桂芬. 心可舒片研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(7): 818-820.
- [4] 中华医学会心血管病学分会. 不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295-304.
- [5] 中西医结合治疗冠心病心绞痛及心律失常座谈会 (1979, 上海). 冠心病心绞痛及心电图疗效判定标准 [J]. 中国药事, 1987, 1(2): 71.
- [6] 李淑玲, 朱成朔, 刘国安. 不稳定型心绞痛的发病机制及药物治疗进展 [J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(2): 210-212.
- [7] 刘 云, 梁 生. 阿托伐他汀对不稳定型心绞痛患者 hs-CRP、Hcy 及 cTn I 水平的影响研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(4): 400-402.
- [8] 孙铭鸿, 张 艳, 肖 阳, 等. 冠心病不同类型与中医病机辨证的关系 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(4): 507-508.
- [9] 张智慧, 杨 倩, 孙 蓉. 心可舒片的药理作用及临床应用研究进展 [J]. 中国药物警戒, 2016, 13(9): 543-546.
- [10] 张以昆, 岳桂华, 王 强, 等. 心可舒片对冠心病血瘀证凝血及纤溶系统的影响 [J]. 陕西中医, 2008, 29(10): 1282-1283.
- [11] 魏文康. 心可舒片治疗冠心病心绞痛疗效观察 [J]. 中华中医药学刊, 2005, 23(9): 1725-1727.
- [12] 蒯明俊, 陈延绪, 杨秀英, 等. 心可舒片对冠心病血液黏度和血小板的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(9): 1122-1123.
- [13] 楼小伟, 周 琳. Hcy、CRP 检测在稳定型心绞痛患者预后评价中的价值 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(17): 2603-2605.
- [14] 杜红梅, 孙建军. 不稳定型心绞痛气虚血瘀证患者血清 NT-proBNP 和 hs-CRP 表达的分析 [J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(1): 92-95.
- [15] 张淑华, 于俊民, 曹滨冬, 等. 不稳定型心绞痛病人内皮细胞损伤的研究 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2000, 34(4): 277-278.
- [16] 梁普博, 郑云龙, 袁月荣. 不稳定型心绞痛病人尿酸水平与血管内皮功能的相关性研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(16): 1993-1996.
- [17] 蔡焕荣, 潘秀贤. 老年心绞痛患者血液流变学异常分析及临床意义 [J]. 广西医学, 2005, 27(7): 1070-1071.
- [18] 中华医学会心血管病学分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 血脂相关性心血管剩留风险控制的中国专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(7): 547-553.