

清肺口服液联合喜炎平注射液治疗小儿博卡病毒肺炎的临床研究

王明明¹, 邢吴敏², 张 蕾¹, 韩新民^{1*}

1. 南京中医药大学附属医院 儿科, 江苏 南京 210029

2. 南京市浦口区中医院, 江苏 南京 210031

摘要: **目的** 观察清肺口服液联合喜炎平注射液治疗小儿博卡病毒肺炎的临床疗效。**方法** 将 59 例博卡病毒肺炎患儿随机分为治疗组与对照组, 治疗组采用清肺口服液联合喜炎平注射液治疗, 对照组给予氨溴特罗口服液和利巴韦林注射液治疗, 观察两组患儿的综合疗效, 及治疗前后主症积分、次症积分和症状总积分变化情况。**结果** 治疗组综合疗效优于对照组 ($P < 0.05$); 两组治疗后主症积分、次症积分、症状总积分均较治疗前降低 ($P < 0.05$); 在治疗后主症积分、次症积分和症状总积分下降方面, 治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 清肺口服液联合喜炎平注射液治疗小儿博卡病毒肺炎疗效确切。

关键词: 人博卡病毒; 肺炎; 清肺口服液; 喜炎平注射液; 临床疗效; 儿童

中图分类号: R287.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)18-3802-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.18.021

Clinical research of Qingfei Oral Liquid and Xiyanping Injection in treatment of children with human bocavirus pneumonia

WANG Ming-ming¹, XING Wu-min², ZHANG Lei¹, HAN Xin-min¹

1. Pediatric Department, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

2. Nanjing Pukou District Hospital of Chinese Medicine, Nanjing 210031, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical effect of Qingfei Oral Liquid and Xiyanping Injection in the treatment of children with human bocavirus pneumonia. **Methods** Children with human bocavirus pneumonia (59 cases) were randomly divided into treatment group and control group. The cases in the treatment group were treated with Qingfei Oral Liquid and Xiyanping Injection, and those in the control group were given Ambroxol and Clenbuterol oral solution and Ribavirin injection. The comprehensive efficacy, before and after treatment of primary symptoms scores, secondary symptoms scores, and total scores of symptoms were observed. **Results** The treatment group had superior comprehensive efficacy over the control group ($P < 0.05$). Both groups had reduced scores for primary symptoms and secondary symptoms and total scores for symptoms after treatment ($P < 0.05$). The decreases in the scores for primary symptoms and secondary symptoms and the total scores for symptoms after treatment were larger in the treatment group than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Qingfei Oral Liquid and Xiyanping Injection had definitive efficacy in the treatment of human bocavirus pneumonia in children.

Key words: human bocavirus; pneumonia; Qingfei Oral Liquid; Xiyanping Injection; clinical research; pediatrics

2005 年瑞典学者从儿童下呼吸道感染分泌物中发现了人博卡病毒 (human bocavirus, HBoV), 目前的流行病学资料提示 HBoV 主要存在于下呼吸道感染患儿的呼吸道标本中, 检出率高于其他病毒, 是下呼吸道感染的病原^[1]。在呼吸道感染的住院患儿中, 感染 HBoV 后所致疾病主要是肺炎。目前, 尚无针对 HBoV 的抗病毒药物研究, 西医对于 HBoV 感染的治疗

主要以抗病毒、对症治疗及预防并发症为主, 但其疗效存在争议。近年中医药对病毒性肺炎的研究已取得一定的进展, 但中医药对小儿 HBoV 肺炎的临床研究近乎空白^[2]。为此, 笔者采用南京中医药大学附属医院 (江苏省中医院) 院内制剂清肺口服液 (口服) 联合喜炎平注射液 (静脉滴注) 治疗小儿 HBoV 肺炎痰热闭肺证, 取得了较好的疗效。

收稿日期: 2017-05-13

基金项目: 国家中医临床研究基地业务建设科研专项 (JDZX2012102)

作者简介: 王明明 (1968—), 女, 副主任中医师, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为小儿肺系疾病。Tel: (025)86617141 E-mail: mingmingwang330@126.com

*通信作者 韩新民 Tel: 15195996828 E-mail: 15195996828@163.com

1 临床资料

1.1 一般资料

选取2014年11月至2016年1月南京中医药大学附属医院儿科病区的HBoV肺炎患儿59例,按入选病例的入选时间先后顺序,根据随机编码表获得随机号,按随机号所对应的分组,进入治疗组和对照组。治疗组31例中男性18例、女性13例;年龄1⁺~2岁10例、2⁺~3岁9例、3⁺~5岁12例;病情轻度20例,病情中度11例;主症积分为(15.94±4.40)分,次症积分为(4.42±2.51)分,症状总积分为(20.35±6.22)分;对照组28例中男性18例、女性10例;年龄1⁺~2岁6例、2⁺~3岁5例、3⁺~5岁17例;病情轻度20例,病情中度8例;主症积分为(15.29±3.54)分,次症积分为(4.46±2.03)分,症状总积分为(19.75±5.03)分。经统计学处理,两组患儿在性别、年龄、病情轻重、治疗前主症积分、治疗前次症积分、治疗前症状总积分等方面无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本试验已通过南京中医药大学附属医院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断 参照中华人民共和国卫生部《小儿四病防治方案·小儿肺炎防治方案》^[3]和《诸福棠实用儿科学》^[4]制订。①一般症状:发热、拒食、呕吐、嗜睡、烦躁、喘憋。②呼吸系统的症状及体征:咳嗽及咽部痰声,呼吸增快,常见呼吸困难,严重者鼻翼煽动、口周或指甲青紫,两肺可闻及中、细湿啰音。③X线检查:非特异性小斑片状肺实质浸润阴影,以两肺下野、心膈角区及中内带较多,可部分融合成大片状浸润影。④血象:白细胞计数可减少、正常或稍增。⑤病原学检查:实时荧光PCR检测鼻咽部分泌物脱落细胞中的博卡病毒为阳性。

1.2.2 中医诊断 ①疾病诊断:采用国家中医药管理局《中医病证诊断疗效标准·中医儿科病证诊断疗效标准》内的肺炎喘嗽诊断依据^[5]。②证候诊断:采用国家中医药管理局《中医病证诊断疗效标准·中医儿科病证诊断疗效标准》内肺炎喘嗽的痰热闭肺证证候标准^[5],具体为壮热烦躁,喉间痰鸣,痰稠色黄,气促喘憋,鼻翼煽动或口唇青紫。舌质红,苔黄腻,脉滑数。

1.3 症状体征评分标准

1.3.1 主症 ①发热(肛温),正常(0分): $<37.8^{\circ}\text{C}$;轻度(2分): $37.8\sim38.6^{\circ}\text{C}$;中度(4分):

$38.7\sim39.6^{\circ}\text{C}$;重度(6分): $\geq 39.7^{\circ}\text{C}$ 。②咳嗽,正常(0分):无;轻度(2分):偶作,每咳单声;中度(4分):阵作,每咳数声;重度(6分):频咳,每咳多声,引发呕吐,影响作息。③痰壅,正常(0分):无;轻度(2分):喉中时有痰声,少痰;中度(4分):喉中痰嘶,痰黄;重度(6分):喉中痰吼,痰黄量多。④气促(呼吸次数),正常(0分):呼吸平稳,次数在相应年龄正常值范围内;轻度(2分):超过相应年龄正常值上限 ≤ 10 次/分,无鼻煽、三凹征;中度(4分):超过相应年龄正常值上限11~20次/分,和/或间断喘憋、鼻煽、三凹征;重度(6分):超过相应年龄正常值上限 ≥ 21 次/分,和/或持续喘憋、鼻煽、三凹征。⑤肺部听诊,正常(0分):呼吸音清晰;轻度异常(2分):呼吸音降低,或粗糙,或闻及中湿啰音;中度异常(4分):一侧肺部中、细湿啰音,和/或少许喘鸣音;重度异常(6分):两侧肺部中、细湿啰音,和/或显著喘鸣音。

1.3.2 次症 ①恶寒,正常(0分):无;轻度(1分):恶风,见风蜷缩;重度(2分):恶寒,蜷缩母怀。②紫绀,正常(0分):无紫绀;轻度(1分):唇绀;重度(2分):唇指紫绀。③心率,正常(0分):在相应年龄正常值范围内;轻度(1分):超过相应年龄正常值上限30次/分以内;重度(2分):超过相应年龄正常值上限 ≥ 30 次/分。④面色,正常(0分):正常;轻度异常(1分):潮红,少华;重度异常(2分):灰白。⑤精神,正常(0分):正常;轻度异常(1分):时而烦闹或神疲乏力;重度异常(2分):烦躁不宁或萎靡。⑥口渴,正常(0分):无;轻度(1分):唇舌少津,口干欲饮;重度(2分):唇舌无津,干渴多饮。⑦食欲食量,正常(0分):如常;轻度异常(1分):食量减少,食欲下降;重度异常(2分):拒进饮食。⑧恶心呕吐,正常(0分):无;轻度(1分):恶心,呛奶;重度(2分):呕吐。⑨出汗,正常(0分):微汗;异常(1分):无汗或多汗。⑩舌象,正常(0分):舌质淡红,舌苔薄白;异常(1分):舌质红、紫等,舌苔黄、灰、腻等。

1.4 病情分度标准

以主症积分为依据,轻度:主症积分8~16分;中度,主症积分17~24分;重度:主症积分25~30分。

1.5 纳入病例标准

①符合上述诊断标准,确诊为HBoV肺炎痰热

闭肺证；②年龄在 1~5 岁；③肺炎病程在 48 h 以内；④血白细胞计数减少、正常或稍增，血白细胞计数 $\leq 12 \times 10^9/L$ 。

1.6 排除病例标准

①早产儿和小于胎龄儿。②入选时有心力衰竭、呼吸衰竭、中毒性脑病、渗出性胸膜炎等合并症者。③入选时合并有心、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病，精神病患者。如有临床意义的心律失常；丙氨酸转氨酶 (ALT) 超过正常值上限 1 倍；血肌酐 $>150 \mu\text{mol/L}$ ，尿素 $>10 \text{ mmol/L}$ ，或/和蛋白尿 $>“+”$ ，或/和红细胞尿 $>“+”$ 。④根据研究者的判断，具有降低入组可能性或使入组复杂化的其他病变者。⑤正在参加其他药物的临床试验者。

2 方法

2.1 治疗方法

①治疗组：口服清肺口服液 (100 mL/瓶，组成为麻黄 (蜜炙)、前胡、苦杏仁、桑白皮 (蜜炙)、虎杖、生石膏、葶苈子、丹参、僵蚕 (制)、拳参，由南京中医药大学附属医院提供，批号 101001)，1~2 岁每次 20 mL，2~3 岁每次 25 mL，3 岁以上每次 30 mL，1 日 3 次。静脉滴注喜炎平注射液 (50 mg/支，成分为穿心莲内酯磺化物，江西青峰药业有限公司，批号 2014004038)，5~10 mg/(kg·d)，加入 5% 葡萄糖注射液中静脉滴注，每日 1 次。②对照组：口服氨溴特罗口服液 (易坦静，100 mL/瓶，每毫升含盐酸氨溴索 1.5 mg、盐酸克仑特罗 1 μg ，北京韩美药业有限公司，批号 20141002)，1~2 岁每次 5 mL，2~3 岁每次 7.5 mL，4~5 岁每次 10 mL，1 日 2 次。静脉滴注利巴韦林注射液 (100 mg/支，石药集团欧意药业有限公司，批号 069130905)，10 mg/(kg·d)，加入生理盐水中静脉滴注，每日 1 次。③其他治疗：两组均配合基础治疗，喘憋或哮喘喘促予特布他林混悬液、布地奈德混悬液和异丙托溴铵雾化吸入，喘息严重者静脉滴注氢化可的松琥珀酸钠或甲泼尼龙琥珀酸钠，氨茶碱口服或静滴。肛温 $\geq 39.3 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 予物理降温，头部冷敷、温水擦浴，必要时加用布洛芬混悬液，每次 10

mg/kg，口服。合并肺炎支原体感染采用阿奇霉素治疗，合并细菌感染采用青霉素类或头孢菌素类抗生素治疗。

2.2 疗程

7 d 为 1 个疗程，观察时间为 1 个疗程。

2.3 综合疗效评价

参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[6] 的疗效评定标准制定。①痊愈：呼吸恢复正常 (每分钟呼吸次数在正常值范围)，肺部听诊啰音消失，其他临床症状、体征消失或明显好转，主症积分减少 $\geq 90\%$ ；②显效：呼吸恢复正常 (每分钟呼吸次数在正常值范围)，肺部听诊啰音消失，其他临床症状、体征明显好转， $67\% \leq$ 主症积分减少 $<90\%$ ；③有效：患儿呼吸基本恢复正常 (每分钟呼吸次数不超过相应年龄正常值上限 10 次)，肺部听诊啰音减少，其他临床症状、体征好转， $33\% \leq$ 主症积分减少 $<67\%$ ；④无效：症状体征无明显变化或加重，主症积分减少 $<33\%$ 。

2.4 统计分析

运用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计，计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述，服从正态分布者采用 t 检验，不服从正态分布者采用非参数检验，计数资料采用 χ^2 检验，等级资料采用非参数检验。

3 结果

3.1 两组综合疗效比较

两组间经非参数检验， $Z=-2.959$ ， $P=0.003$ ($P<0.01$)，差异有统计学意义，治疗组痊愈率优于对照组，说明治疗组的疗效优于对照组。见表 1。

3.2 两组治疗前后主症积分比较

经 t 检验，治疗组治疗前后组内比较， $t=14.517$ ， $P=0.000$ ($P<0.01$)，差异有统计学意义，对照组治疗前后组内比较， $t=18.730$ ， $P=0.000$ ($P<0.01$)，差异有统计学意义，说明两组治疗方法对主症的改善均有作用；经非参数检验，治疗后治疗组与对照组组间比较， $Z=-2.431$ ， $P=0.015$ ($P<0.05$)，差异有统计学意义，治疗组治疗后主症积分下降值大于对照组，说明在主症的改善方面治疗组优于对照组。见表 2。

表 1 两组患儿疗效比较

Table 1 Comparison on curative effects of children with human bocavirus pneumonia between two group

组别	例数	痊愈		显效		有效		无效	
		例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%
对照	28	5	17.86	18	64.28	5	17.86	0	0
治疗	31	12	38.71	16	51.61	3	9.68	0	0

表 2 两组患儿治疗前后主症积分、次症积分、症状总积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on main symptoms, minor symptoms, and total symptoms of children with human bocavirus pneumonia between two groups pre- and post-treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	主症积分		次症积分		症状总积分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	28	15.29±3.54	3.79±1.83*	4.46±2.03	1.71±0.76*	19.75±5.03	5.50±1.84*
治疗	31	15.94±4.40	2.58±2.01*#	4.42±2.51	0.94±0.73*#	20.35±6.22	3.52±2.19*#

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 pre-treatment of same group; # $P < 0.05$ vs post-treatment of control group

3.3 两组治疗前后次症积分比较

经 t 检验, 治疗组治疗前后组内比较, $t=7.167$, $P=0.000$ ($P < 0.01$), 差异有统计学意义, 对照组治疗前后组内比较, $t=6.756$, $P=0.000$ ($P < 0.01$), 差异有统计学意义, 说明两组治疗方法对次症的改善均有作用; 经非参数检验, 治疗后治疗组与对照组的组间比较, $Z=-3.611$, $P=0.000$ ($P < 0.01$), 差异有统计学意义, 治疗组治疗后次症积分下降值大于对照组, 说明在次症的改善方面治疗组优于对照组。见表 2。

3.4 两组治疗前后症状总积分比较

经 t 检验, 治疗组治疗前后组内比较, $t=13.832$, $P=0.000$ ($P < 0.01$), 差异有统计学意义, 对照组治疗前后组内比较, $t=16.006$, $P=0.000$ ($P < 0.01$), 差异有统计学意义, 说明两组治疗方法对症状总积分的改善均有作用; 经 t 检验, 治疗后治疗组与对照组的组间比较, $t=-3.750$, $P=0.000$ ($P < 0.01$), 差异有统计学意义, 治疗组治疗后症状总积分下降值大于对照组, 说明在症状总积分的改善方面治疗组优于对照组。见表 2。

3.5 不良反应

对照组中 1 例患儿静脉滴注利巴韦林时皮肤出现皮疹, 考虑为药物不良反应, 未处理而皮疹消失, 治疗组未发生不良事件。

4 讨论

2005 年刘巧突等^[7]采用 PCR 技术从湖南急性肺炎患儿的呼吸道标本中首次检出 HBoV, 该患儿表现为咳嗽、低热、呼吸困难等临床症状。在住院患儿中, HBoV 感染主要引起支气管肺炎, 临床症状主要表现为咳嗽、咳痰、喘息、发热、流涕和呼吸困难^[8-10], 目前尚无针对 HBoV 的抗病毒药物, 近年中医药对病毒性肺炎的研究已取得一定的进展^[11-12]。

HBoV 肺炎属中医学“肺炎喘嗽”范畴, 本病初起之时, 患儿大都感受风热之邪, 风热侵袭于肺, 肺失清宣肃降, 水液输布无权, 津液凝而为痰, 随着病邪入里, 化热灼津, 炼液为痰, 痰热胶结, 闭郁肺气, 气机不利, 血流不畅, 因此临床常见中医证型痰热闭肺证。小儿肺炎相对于小儿急性上呼吸道感染、急性支气管等疾病而言, 病位进一步深入, 病情进一步加重, 一般不单独使用口服或静脉用药治疗, 临床大多采用口服与静脉用药联合治疗的方法; 且都是住院患儿, 故本研究采用清肺口服液口服联合喜炎平注射液静脉滴注治疗小儿 HBoV 肺炎痰热闭肺证, 观察其临床疗效, 并设立氨溴特罗口服液和利巴韦林注射液对照组。

本病的病机关键为肺气闭郁, 治当以开肺化痰、清热活血为主。清肺口服液是南京中医药大学附属医院院内制剂, 既往研究显示清肺口服液治疗呼吸道合胞病毒肺炎疗效确切, Meta 分析显示清肺口服液对于儿童病毒性肺炎具有良好疗效, 清肺口服液治疗儿童病毒性肺炎优于利巴韦林对照组^[13]。方中君药麻黄(蜜炙)宣肺平喘, 臣药杏仁、生石膏清泻肺热、止咳平喘, 佐使药葶苈子、僵蚕(制)、桑白皮、前胡、丹参、虎杖和拳参等泻肺化痰、活血通络, 全方共奏宣肺降气、清热解毒、化痰泄浊、活血通络之功效。

喜炎平注射液从中药穿心莲中提取而成, 成分为穿心莲总黄酮, 其主要功能是清热解毒止咳, 具有抗病毒、解热及提高机体免疫力等作用, 体外实验显示喜炎平注射液可以抑制或杀灭腺病毒、流感病毒、呼吸道合胞病毒等多种病毒^[14-16], 可以抑制内生性致热源 EP 的活性, 使得体温“调定点”回落到正常水平, 达到退热的作用, 可以通过增强白细胞和单核巨噬细胞的吞噬能力, 及提高血清中溶菌酶的量来提高机体免疫力^[17]。另外喜炎平注射

液的有效成分明确,克服了传统中药注射剂因有效成分不明确所造成的安全隐患。

本研究结果显示治疗组综合疗效优于对照组($P<0.05$);两组治疗后主症积分、次症积分、症状总积分均较治疗前降低($P<0.05$);在治疗后主症积分、次症积分和症状总积分下降方面,治疗组优于对照组($P<0.05$)。本研究结果说明清肺口服液联合喜炎平注射液治疗小儿 HBoV 肺炎疗效确切,疗效优于氨溴特罗口服液和利巴韦林注射液对照组。

本课题组共收集了 144 份病毒性肺炎痰热闭肺证患儿鼻咽分泌物标本,检测出 HBoV 阳性标本 83 份,阳性率为 57.64%。根据本研究的纳入病例标准和排除病例标准纳入研究的 59 例患儿中,关于 HBoV 感染性别分布,男女性别比例为 1.57:1,男性感染率高于女性,这与既往临床报道一致^[8-10,18];关于年龄分布,1⁺~2 岁 16 例,占总数的 27.12%,2⁺~3 岁 14 例,占总数的 23.73%,3⁺~5 岁 29 例,占总数的 49.15%,3⁺~5 岁年龄段明显高于前两个年龄段,这与既往临床报道不一致^[8-10,14];关于持续排毒情况观察,本研究复查了 48 例治疗后患儿的鼻咽分泌物脱落细胞中的 HBoV,发现阳性者 13 例、弱阳性者 15 例、阴性者 20 例,提示在呼吸道感染 HBoV 后存在持续排毒,这与既往临床报道一致^[18]。

参考文献

- [1] 何霞,曹开源. 人博卡病毒及其在中国的流行现状[J]. 病毒学报, 2013, 29(1): 56-64.
- [2] 邢吴敏,韩新民. 儿童感染人博卡病毒的研究进展[J]. 中国医药导报, 2015, 12(11): 35-37.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 小儿四病防治方案(二): 小儿肺炎防治方案[J]. 中华儿科杂志, 1987, 25(1): 47-48.
- [4] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [5] 中医病证诊断疗效标准·中医儿科病证诊断疗效标准[S]. 1994.
- [6] 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 2002.
- [7] 刘巧突,瞿小旺,熊波,等. 从我国儿童呼吸道标本中首次检出人博卡病毒[J]. 实用预防医学, 2007, 14(1): 39-41.
- [8] 利蓓荃,季伟,蔡利红,等. 2009—2010 年苏州地区博卡病毒感染住院患儿临床特征分析[J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(8): 753-756.
- [9] 肖霓光,张兵,段招军,等. 长沙地区急性下呼吸道感染住院儿童人博卡病毒感染的初步研究[J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(6): 510-513.
- [10] 杨晶艳,胡鹏威,陈蕊,等. 四川地区儿童呼吸道感染人博卡病毒的流行特征与基因变异分析[J]. 四川大学学报, 2014, 45(1): 57-61.
- [11] 吴方,余陈欢,俞文英,等. 基于 microRNAs 的石荠苎总黄酮抗流感病毒性肺炎作用机制研究[J]. 中草药, 2016, 47(7): 1149-1154.
- [12] 孟欣,汪受传,单进军,等. 基于 GC-MS 的金欣口服液对 RSV 肺炎小鼠脾脏代谢物的调控作用[J]. 中草药, 2016, 47(24): 4408-4415.
- [13] 王昕泰,谢辉辉,徐珊. 清肺口服液治疗儿童病毒性肺炎疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(12): 3054-3058.
- [14] 王飞,陈静,康定理,等. 喜炎平注射液联合氨溴特罗口服溶液治疗小儿支气管肺炎的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(9): 1423-1426.
- [15] 唐军. 喜炎平注射液在儿科的应用进展[J]. 临床合理用药, 2012, 5(7C): 162-163.
- [16] 田小燕,李元霞. 利巴韦林和喜炎平联合治疗小儿轻度手足口病的效果分析[J]. 药物评价研究, 2015, 38(4): 409-412.
- [17] 王伟,董国力. 喜炎平注射液的临床研究进展[J]. 中国医药指南, 2013, 11(18): 87-88.
- [18] 严华杰,盛军,董蔚,等. 上海嘉定地区连续 3 年儿童人博卡病毒感染的研究[J]. 临床儿科杂志, 2010, 28(6): 549-551.