

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.13.018

替普瑞酮联合雷贝拉唑与多潘立酮治疗反流性食管炎 及对食管黏膜环氧合酶-2的影响*

贾莹¹, 周娜²

(1. 河北省青县人民医院, 河北 沧州 062650; 2. 河北省正定县中医院, 河北 石家庄 050800)

摘要:目的 探讨替普瑞酮联合雷贝拉唑、多潘立酮治疗反流性食管炎(RE)的临床疗效及对食管黏膜环氧合酶-2(COX-2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的影响。方法 选取2015年1月至2017年3月收治的RE患者140例,按随机数字表法分为联合组(71例)和对照组(69例),于分析阶段分别剔除3例和5例。对照组64例予口服雷贝拉唑+多潘立酮治疗方案,联合组68例在对照组基础上加服替普瑞酮,每日3次,每次50 mg。两组均治疗8周。结果 治疗后,联合组临床症状积分降幅[(2.24 $\pm$ 0.51)分]比(1.61 $\pm$ 0.43)分]和胃镜积分[(1.84 $\pm$ 0.46)分]比(1.49 $\pm$ 0.38)分]均显著高于对照组($P < 0.05$);联合组总有效率为79.41%,高于对照组的65.63%($P > 0.05$);两组患者服药期间口干、头晕、恶心、腹胀等不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$);联合组COX-2抗原平均光密度值降幅[(0.075 $\pm$ 0.023)比(0.046 $\pm$ 0.017)]、TNF- α 抗原平均光密度值降幅[(0.098 $\pm$ 0.030)比(0.067 $\pm$ 0.022)]均显著高于对照组($P < 0.05$)。结论 替普瑞酮联合雷贝拉唑、多潘立酮治疗RE,有助于减轻症状与食管黏膜糜烂程度,且能显著降低COX-2及TNF- α 抗原表达水平。

关键词:反流性食管炎;替普瑞酮;雷贝拉唑;多潘立酮;临床疗效;环氧合酶-2

中图分类号:R969.4;R975

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)13-0055-04

Effect of Teprenone Combined with Rabeprazole and Domperidone on Cyclooxygenase-2 in the Esophageal Mucosa in the Patients with Reflux Esophagitis

Jia Ying¹, Zhou Na²

(1. People's Hospital of Qingxian, Cangzhou, Hebei, China 062650;

2. Zhengding Hospital of TCM, Shijiazhuang, Hebei, China 050800)

Abstract: Objective To observe and investigate the clinical effect of teprenone combined with rabeprazole and domperidone in the treatment of reflux esophagitis(RE) and its effect on cyclooxygenase-2(COX-2) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the esophageal mucosal. **Methods** Totally 140 patients with RE admitted to our hospital from January 2015 to March 2017 were selected and divided into the combined group(71 cases) and the control group(69 cases) according to the random number table method, 3 cases and 5 cases were eliminated at the analysis stage. In the control group, 64 patients were treated with rabeprazole and domperidone, and 68 patients in the combined group were given teprenone on the basis of the control group, 3 times daily, 50 mg each time. The two groups were treated for 8 weeks. **Results** After treatment, the decrease of symptom scores[(2.24 $\pm$ 0.51) points] vs. and endoscopy scores[(1.84 $\pm$ 0.46) points] in the combined group was significantly higher than[(1.61 $\pm$ 0.43) points] and [(1.49 $\pm$ 0.38) points] in the control group($P < 0.05$). The total effective rate of the combined group was 79.41%, which was significantly higher than

*基金项目:河北省卫生计生委课题[20171053]。

第一作者:贾莹(1981-),女,大学本科,主管护师,主要从事临床护理工作,(电子信箱)1014984659@qq.com。

- 展[J]. 中国循环杂志,2015,30(6):613-616.
- [3] 刘翠红,王蕾,赵可辉,等. 超声心动图对缺血性心肌病和扩张性心肌病的鉴别诊断[J]. 中国实用医药,2009,4(2):14-15.
- [4] 叶裕良. 扩张性心肌病合并心力衰竭的临床诊断与治疗[J]. 中国医药科学,2011,1(10):152.
- [5] 刘勇. 倍他乐克联合黄芪治疗扩张性心肌病40例临床分析[J]. 慢性病杂志,2015,16(1):94-96.
- [6] 赵刚,程蕾蕾,裴晓黎,等. 室壁运动异常患者左室射血分数超声心动图检测方法的选择[J]. 中国临床医学,2016,23(3):299-302.
- [7] 崔珺. B型钠尿肽在慢性心力衰竭患者的检测及其评价心脏的价值[J]. 中国现代药物应用,2015,9(16):94-95.
- [8] 贾雄燕. 血清学指标在心衰患者NYHA心功能分级中的诊断意义[J]. 延安大学学报(医学科学版),2015,13(3):16-18.
- [9] 张百会,侯煜,陈晓春. 扩张性心肌病的病因和发病机理的研究进展[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2016,4(28):17-18.
- [10] 魏晶晶,袁璟,汪朝晖,等. β 受体阻滞剂/地尔硫革治疗扩张性心肌病患者病死率的Meta分析[J]. 临床心血管病杂志,2017,33(2):128-132.
- [11] 王群,林文华. 伊伐布雷定治疗慢性收缩性心力衰竭的效果[J]. 心脏杂志,2018(2):192-195.

(收稿日期:2017-12-09;修回日期:2018-01-08)

65.63% of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence rates of adverse reactions such as dry mouth, dizziness, nausea and abdominal distension between the two groups ($P > 0.05$). The decrease of mean optical density of COX-2 antigen (0.075 ± 0.023) and mean optical density of TNF- α antigen (0.098 ± 0.030) in the combined group was significantly higher than (0.046 ± 0.017) and (0.067 ± 0.022) in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Teprenone combined with rabeprazole and domperidone in the treatment of RE can help to relieve symptoms and erosion degree of esophageal mucosal, and it can significantly reduce expression levels of COX-2 and TNF- α .

Key words: reflux esophagitis; teprenone; rabeprazole; domperidone; clinical effect; cyclooxygenase-2

胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 是指胃与食管交界处抗反流屏障功能障碍导致胃肠内容物反流入食管引起的以烧心、反酸、胸骨后疼痛为典型症状的临床综合征, 其中反流性食管炎 (reflux esophagitis, RE) 占 GERD 的 30% ~ 40%^[1], 表现为远端食管黏膜红肿、糜烂, 甚至溃疡形成。环氧合酶 (cyclooxygenase, COX) 是催化花生四烯酸合成前列腺素的限速酶, 其异构体 COX-2 是一种诱导酶, 在正常组织中多不表达, 但在 RE 组织标本的表达率为 88.57%, 且表达水平与不典型增生呈正相关^[2]。目前, 已将 COX-2 作为反映 GERD 的分子标志物。替普瑞酮为萘烯类胃黏膜保护剂, 作为辅助药物逐渐应用于 GERD 的治疗, 且表现出积极疗效。本研究中探讨了在雷贝拉唑与多潘立酮基础上联合替普瑞酮治疗 RE 的疗效及对 COX-2 表达水平的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准: 符合中华医学会《2014 年中国胃食管反流病专家共识意见》^[3]《胃食管反流病、Barrett 食管和食管交界腺癌病理诊断共识》^[4]相关的 RE 诊断标准; 年龄 < 60 岁; 研究方案经医院医学伦理委员会批准, 所有患者均知情同意并签订随访协议书。

排除标准: Barrett 食管、消化道肿瘤、食管裂孔疝、胃及十二指肠球部溃疡; 既往有胃肠手术史; 质子泵抑制剂与促胃肠动力药物治疗; 肝肾功能不全; 临床控制不佳的糖尿病; 妊娠或哺乳期。

剔除标准: 对研究药物过敏; 因严重不良反应终止治疗; 因失访未进行治疗后评价。

病例选择与分组: 选取青县人民医院 2015 年 1 月至 2017 年 3 月收治的 RE 患者 140 例, 根据随机数字表法分为联合组 71 例和对照组 69 例, 两组于分析阶

段分别剔除 3 例和 5 例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。详见表 1。

1.2 方法

对照组患者予雷贝拉唑钠肠溶片 (卫材中国药业有限公司, 国药准字 H20090091, 规格为每片 10 mg), 每日 2 次, 早晚饭前 30 min 口服, 每次 10 mg; 多潘立酮片 (西安杨森制药有限公司, 国药准字 H10910003, 规格为每片 10 mg), 每日 3 次, 每次 10 mg。联合组患者在对照组治疗基础上加服替普瑞酮胶囊 (卫材中国药业有限公司, 国药准字 H20093656, 规格为每粒 50 mg), 每日 3 次, 每次 50 mg。两组均治疗 8 周。治疗期间忌烟酒及辛辣刺激性食物, 服药 8 周后复查。

1.3 观察指标与疗效判定标准

临床症状积分^[5]: 治疗前后据反酸、烧心、胸骨后灼痛 3 项症状评分之和评价, 0 分表示无症状; 1 分表示症状较轻, 需经提醒方能忆起有症状; 2 分表示有症状主诉, 每日发作次数 < 6 次, 不影响生活; 3 分表示有症状主诉, 每日发作次数 ≥ 6 次, 影响日常生活。

胃镜积分^[5]: 治疗前后行电子胃镜检查, 0 分表示镜下食管远端黏膜表现正常; 1 分表示食管黏膜呈点状或条状发红, 糜烂 < 2 处; 2 分表示食管黏膜呈条状发红, 糜烂 ≥ 2 处但未融合; 3 分表示食管黏膜呈条状发红, 糜烂呈现非全周性融合; 4 分表示食管黏膜病变广泛, 糜烂呈全周性融合或形成溃疡。

COX-2 与肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 抗原表达水平: 治疗前后复查胃镜并取食管远端距齿状线上 3 cm 组织标本, 通过链霉素抗生物蛋白-过氧化物酶免疫组化法染色 (COX-2 兔抗人 IgG 多克隆抗体试剂盒、TNF- α 羊抗人 IgG 多克隆抗体试剂盒、链霉菌抗生物蛋白-过氧化物酶染色试剂盒、浓缩二氨基联苯胺染色试剂盒均购自北京中山生物技术有限公司), 采用 Moti-

表 1 两组患者一般资料比较

组别	性别	年龄 (岁)		体质量指数	病程 (年)		洛杉矶分级 [例 (%)]				食管狭窄	糖尿病
	(男/女, 例)	范围	均值 ($\bar{X} \pm s$)	($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	范围	均值 ($\bar{X} \pm s$)	A 级	B 级	C 级	D 级	[例 (%)]	[例 (%)]
联合组 ($n=68$)	47/21	41~59	50.5 $\pm$ 7.1	23.2 $\pm$ 2.7	1.2~4.5	3.1 $\pm$ 1.0	17(25.00)	24(35.29)	16(23.53)	11(16.18)	10(14.71)	7(10.29)
对照组 ($n=64$)	39/25	39~58	48.8 $\pm$ 6.6	22.6 $\pm$ 2.1	1.0~4.0	2.8 $\pm$ 0.9	14(21.88)	23(35.94)	19(29.69)	8(12.50)	8(12.50)	9(14.06)
χ^2/t 值	0.972		1.426	1.430		1.814			0.922		0.136	0.440
P 值	0.324		0.156	0.155		0.072			0.820		0.712	0.507

Med 6.0 数码医学图像分析系统测定阳性细胞染色的平均光密度(OD)值。

临床疗效^[6]:治愈为症状积分、胃镜积分均为0分;有效为症状积分减少4分,胃镜积分减少2分;进步为症状积分减少2分,胃镜积分减少1分;无效为症状积分或胃镜积分无减少或增加。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件处理。症状积分、胃镜积分、COX-2 与 TNF- α 平均光密度值及治疗前后差值绝对值均符合正态分布与方差齐性,用 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;组间总有效率、不良反应发生率等采用 χ^2 检验或 fisher 精确概率法,两组疗效比较采用 Wilcoxon 秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

表2 两组患者临床症状积分与胃镜积分变化比较($\bar{X} \pm s$,分)

组别	时间	临床症状积分	胃镜积分
联合组($n=68$)	治疗前	7.42 $\pm$ 0.67	3.27 $\pm$ 0.53
	治疗后	5.17 $\pm$ 0.64	1.42 $\pm$ 0.39
	差值	2.24 $\pm$ 0.51*	1.84 $\pm$ 0.46*
对照组($n=64$)	治疗前	7.65 $\pm$ 0.73	3.35 $\pm$ 0.60
	治疗后	6.04 $\pm$ 0.58	1.85 $\pm$ 0.42
	差值	1.61 $\pm$ 0.43	1.49 $\pm$ 0.38

注:与对照组比较, $t=7.689,4.777$,* $P < 0.01$ 。

表3 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	治愈	有效	进步	无效	总有效
联合组($n=68$)	27(39.71)	27(39.71)	13(19.12)	1(1.47)	54(79.41)
对照组($n=64$)	22(34.38)	20(31.25)	17(26.56)	5(7.81)	42(65.63)
Z/χ^2 值		1.432			3.159
P 值		0.152			0.075

表4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	口干	头晕	恶心	腹胀
联合组($n=68$)	5(7.35)	2(2.94)	4(5.88)	3(4.41)
对照组($n=64$)	3(4.69)	3(4.69)	2(3.13)	1(1.56)
χ^2 值	fisher	fisher	fisher	fisher
P 值	0.719	0.673	0.681	0.620

表5 两组患者 COX-2 及 TNF- α 抗原表达水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	时间	OD _{COX-2}	OD _{TNF-α}
联合组($n=68$)	治疗前	0.207 $\pm$ 0.052	0.249 $\pm$ 0.071
	治疗后	0.132 $\pm$ 0.035	0.151 $\pm$ 0.043
	差值	0.075 $\pm$ 0.023*	0.098 $\pm$ 0.030*
对照组($n=64$)	治疗前	0.201 $\pm$ 0.047	0.243 $\pm$ 0.058
	治疗后	0.155 $\pm$ 0.031	0.176 $\pm$ 0.036
	差值	0.046 $\pm$ 0.017	0.067 $\pm$ 0.022

注:与对照组比较, $t=4.538,6.798$,* $P < 0.05$ 。

3 讨论

RE 是食管癌发病的高危因素,长期的食管慢性炎症会导致基底细胞从轻度不典型增生逐渐演化为重度不典型增生。其发病机制主要是消化道抗反流屏障功能的减弱导致胃、十二指肠内酸性内容物及炎性因子对食管黏膜的刺激和损伤。其中,胃酸暴露强度与频度是 RE 发生的关键,同时食管下端括约肌不适当性松弛、食管蠕动功能失常、胃排空延缓也是导致酸性内容物反流和清除障碍的重要影响因素^[7]。目前,RE 的主要内科治疗原则是抑制胃酸分泌,降低反流物酸度,改善胃肠道动力,减少胃食管反流,缓解症状,进而治愈食管炎。

抑制胃酸分泌药物首选质子泵抑制剂(PPI)。雷贝拉唑是第2代PPI,可附着在胃壁细胞表面通过抑制 $H^+, K^+ - ATP$ 酶来抑制胃酸的分泌,口服2~4h内血药浓度达峰,具有非肝酶代谢、起效快、作用持久、抑酸能力强的特点。国外研究表明,每日20mg雷贝拉唑治疗 GERD 疗效优于20mg奥美拉唑、20mg兰索拉唑、40mg泮托拉唑^[8-9]。单用PPI虽可控制胃酸对食管黏膜的损害,但未解决反流问题,且长期服用雷贝拉唑会导致胃内pH上升,增加胃肠道排空功能差患者肠道感染的概率^[10]。多潘立酮属多巴胺受体阻滞剂,通过阻断胃肠道多巴胺受体活性来增强胃肠道动力和食管远端括约肌肌力,促进上消化道内容物排空,减少酸暴露。既往多中心研究表明,多潘立酮联合雷贝拉唑治疗 GERD 4周后患者烧心症状评分与反流症状评分均较单纯雷贝拉唑组明显改善^[5]。

食管黏膜防御能力下降也是 RE 的发病机制之一,RE 患者较正常人体内缺乏内源性表皮生长因子^[11]。替普瑞酮为萜烯类胃黏膜保护剂,可促进胃黏膜上皮细胞合成与分泌高分子糖蛋白和内源性前列腺素,增加胃黏膜疏水层的磷脂含量,改善应激状态下黏膜血运,从而发挥黏膜保护和再生功能^[12];通过诱导热休克蛋白过量表达、清除黏膜上皮细胞内氧自由基和羟自由基发挥抗氧化和损伤黏膜修复作用^[13]。有研究报道,替普瑞酮联合雷贝拉唑与多潘立酮能将 RE 总有效率由 67.6%~76.5% 提高至 91.9%~94.1%^[14-15]。本研究中,联合组治疗8周后临床症状积分和胃镜积分下降数值均显著高于对照组,总有效率显著优于对照组,说明雷贝拉唑联合多潘立酮治疗 RE 基础上联合应用替普瑞酮能进一步优化二者临床疗效。

COX-2 是一种诱导型限速酶,人体正常组织中鲜有表达,各种理化因子刺激会诱导 COX-2 的表达^[16],过度表达可促进细胞增殖和血管生成因子、表皮生长因子受体表达,诱导细胞表面糖抗原的表达,而抑制细胞凋亡^[17]。其代谢产物前列腺素可抑制 T/B 淋巴细胞增

殖和自然杀伤细胞活性,降低机体免疫监视能力,从而促进肿瘤恶性行为的发生及侵袭、转移的潜能^[18]。COX-2的表达与不典型增生呈正相关,RE不典型增生越严重,COX-2的表达越强^[21]。同时,炎性因子介导的炎性反应直接参与了RE的发生、发展,RE糜烂表面表现为中性粒细胞和嗜酸性粒细胞浸润与渗出,食管黏膜上皮细胞内TNF- α 的持续高表达与RE有关。TNF- α 被认为是炎性反应的始动因子,可诱导中性粒细胞趋化因子-1与中性粒细胞趋化因子-2 α 、单核细胞趋化蛋白-1及黏附因子的表达,加重局部炎性反应^[19]。本研究中,联合组治疗8周后COX-2和TNF- α 的OD值较对照组均下降明显,说明加用黏膜保护剂后可进一步降低RE患者食管黏膜COX-2和TNF- α 的抗原表达水平。这可能与替普瑞酮后加强食管胃交界处黏膜防御,各种攻击因子的刺激作用下降,反馈性引起COX-2表达下调及作为转化因子的TNF- α 的生成减少有关^[20]。

综上所述,雷贝拉唑与多潘立酮联合治疗RE基础上加服黏膜保护剂替普瑞酮,有助于减轻反酸、烧心、胸骨后灼痛等症状,降低食管黏膜糜烂程度,且能显著降低COX-2及TNF- α 表达水平。本研究发现了加服替普瑞酮后COX-2表达下降的现象,但未阐述本研究中发现了作用机制与作用通路,有待后续研究中对病理生理机制作进一步探讨。

参考文献:

- [1] Taddei A, Fabbioni V, Pini A, et al. Cyclooxygenase-2 and inflammation mediators have a crucial role in reflux-related esophageal histological changes and Barrett's esophagus[J]. Dig Dis Sci, 2014, 59(5): 949-957.
- [2] 于 钟, 詹 俊, 钟 娃, 等. 环氧化酶2在反流性食管炎和食管癌中的表达[J]. 中华生物医学工程杂志, 2008, 14(4): 301-304.
- [3] 中华医学会消化病学分会. 2014年中国胃食管反流病专家共识意见[J]. 中华消化杂志, 2014, 34(10): 649-660.
- [4] 中华医学会病理学分会消化病学组筹备组. 胃食管反流病、Barrett食管和食管胃交界腺癌病理诊断共识[J]. 中华病理学杂志, 2017, 46(2): 79-83.
- [5] 上海市医学会消化分会胃肠动力学组. 多中心临床观察雷贝拉唑联合多潘立酮治疗胃食管反流病的症状缓解情况[J]. 中华消化杂志, 2011, 31(11): 761-765.
- [6] 钟英强, 许 哲, 于 钟, 等. 雷贝拉唑对不同类型胃食管反流病疗效和食管黏膜环氧化酶2的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2006, 25(4): 255-258.
- [7] 侯叶廷, 苏秉忠, 陈 平. 胃食管反流病与幽门螺杆菌及胃排空关系的研究[J]. 胃肠病学与肝病学杂志, 2012, 21(8): 708-710.
- [8] Çelebi A, Aydin D, Kocaman O, et al. Comparison of the effects of esomeprazole 40 mg, rabeprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, and pantoprazole 40 mg on intragastric pH in extensive metabolizer patients with gastroesophageal reflux disease[J]. Turk J Gastroenterol, 2016, 27(5): 408-414.
- [9] Shimatani T, Inoue M, Kuroiwa T, et al. Acid-suppressive effects of rabeprazole, omeprazole, and lansoprazole at reduced and standard doses: a crossover comparative study in homozygous extensive metabolizers of cytochrome P450 2C19[J]. Clin Pharmacol Ther, 2006, 79(1): 144-152.
- [10] Johnson DA, Katz PO, Armstrong D, et al. The Safety of Appropriate Use of Over-the-Counter Proton Pump Inhibitors: An Evidence-Based Review and Delphi Consensus[J]. Drugs, 2017, 77(5): 547-561.
- [11] Pretto G, Gurski RR, Binato M, et al. Increase of epidermal growth factor receptor expression in progression of GERD, Barrett, and adenocarcinoma of esophagus[J]. Dig Dis Sci, 2013, 58(1): 115-122.
- [12] Sakurai K, Nagahara A, Inoue K, et al. Efficacy of omeprazole, famotidine, mosapride and tepr-enone in patients with upper gastrointestinal symptoms: an omeprazole-controlled randomized study (J-FOCUS)[J]. BMC Gastroenterol, 2012, 12: 42.
- [13] Kim YJ, Kim JY, Kang SW, et al. Protective effect of geranylgeranylacetone against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in human neuroblastoma cells[J]. Life Sci, 2015, 131: 51-56.
- [14] 安 超, 张丽娜, 朱代生. 雷贝拉唑、多潘立酮联合替普瑞酮治疗反流性食管炎的疗效观察[J]. 临床医学, 2014, 34(12): 44-46.
- [15] 王宛明. 雷贝拉唑联合多潘立酮与单用雷贝拉唑治疗反流性食管炎的疗效对比[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(8): 142-144.
- [16] Majka J, Rembiasz K, Migaczewski M, et al. Cyclooxygenase-2 (COX-2) is the key event in pathophysiology of Barrett's esophagus. Lesson from experimental animal model and human subjects[J]. J Physiol Pharmacol, 2010, 61(4): 409-418.
- [17] Kitasato A, Kuroki T, Adachi T, et al. A selective cyclooxygenase-2 inhibitor (Etozolac) prevents spontaneous biliary tumorigenesis in a hamster bilioenterostomy model[J]. Eur Surg Res, 2014, 52(1-2): 73-82.
- [18] Souza RF. From Reflux Esophagitis to Esophageal Adenocarcinoma[J]. Dig Dis, 2016, 34(5): 483-490.
- [19] Mozaffari NB, Soltan Dallal MM, Ebrahimi DN. The Effect of Campylobacter concisus on Expression of IL-18, TNF- α and p53 in Barrett's Cell Lines[J]. Jundishapur J Microbiol, 2015, 8(12): e26393.
- [20] Florian R, Piero B, Karen H, et al. Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease: impact on esophageal motility, fibrosis, and carcinogenesis[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2010, 298(5): 571-581.

(收稿日期:2017-12-09;修回日期:2018-01-15)