

● 临床研究 ●

复方芪术汤联合 HAART 治疗艾滋病患者的临床疗效及对免疫功能的影响

阮克琛¹, 黄子冬²

(1. 百色市人民医院感染科, 广西 百色 530000; 2. 百色市人民医院中医科, 广西 百色 533000)

摘要: 目的: 观察复方芪术汤联合高效抗逆转录病毒治疗 (HAART) 艾滋病 (AIDS) 患者的临床疗效及对免疫功能的影响。方法: 52 例 AIDS 患者选取自我院于 2018 年 5 月~2020 年 5 月期间收治的患者。根据双色球法将患者分为对照组和观察组, 各 26 例。对照组给予 HAART 治疗, 观察组给予复方芪术汤联合 HAART 治疗, 均治疗 6 个月。对比两组治疗 6 个月后的临床疗效, 对比两组治疗前、治疗 6 个月后的中医证候积分, 对比两组治疗前、治疗 3 个月、治疗 6 个月后的免疫功能变化情况, 观察两组治疗期间不良反应发生情况。结果: 治疗 6 个月后, 观察组的临床总有效率高于对照组 ($P<0.05$); 治疗 6 个月后, 两组便溏、腹胀、乏力、纳差、面色不华、口干舌燥等症评分均下降, 且观察组的下降程度大于对照组 ($P<0.05$); 治疗 3 个月、6 个月后, 两组 CD4⁺T 淋巴细胞水平依次升高, 且观察组的升高程度大于对照组 ($P<0.05$)。两组不良反应发生率组间对比无统计学差异 ($P>0.05$)。结论: 复方芪术汤联合 HAART 治疗 AIDS 患者, 可促进临床症状改善, 更好的调节机体免疫功能, 疗效显著。

关键词: 复方芪术汤; 高效抗逆转录病毒治疗; 艾滋病; 临床疗效; 免疫功能

中图分类号: R 512.91 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3649 (2023) 03-0055-04

The clinical effect of compound Qishu decoction combined with HAART in the treatment of AIDS patients and its influence on immune function/RUAN Kechen¹, HUANG Zidong²// (1. Department of infection, Baise people's Hospital, Baise Guangxi 533000, China; 2. Department of Traditional Chinese Medicine, Baise people's Hospital, Baise Guangxi 533000, China)

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of the compound Qishu decoction combined with highly effective antiretroviral (HAART) in the treatment of AIDS patients and the influence on immune function. Methods: 52 AIDS patients were selected from the patients who were admitted to our hospital from May 2018 to May 2020. According to the method of the dichromatic ball, all patients were divided into the control group and the observation group, with 26 cases in each group. The control group was treated with HAART for 6 months, and the observation group was treated with compound Qishu Decoction and HAART for 6 months. We compared the clinical efficacy of the two groups after 6 months of treatment, compared the TCM syndrome score of the two groups before and after 6 months of treatment, compared the changes in the immune function of the two groups before, after 3 months of treatment and after 6 months of treatment, and observed the occurrence of adverse reactions during the treatment period of the two groups. Results: After 6 months of treatment, the total effective rate of the observation group was higher than the control group ($P<0.05$). After 6 months of treatment, the symptom scores of loose stool, abdominal distension, fatigue, poor appetite, unsmooth face, dry mouth and tongue dryness of the two groups decreased, and the decreased degree of observation group was higher than the control group ($P<0.05$). After 3 months and 6 months, the level of CD4⁺T lymphocytes in the two groups increased in turn, and the level of the observation group was higher than the control group ($P<0.05$). There was no statistical difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). Conclusion: Compound Qishu decoction combined with HAART can improve clinical symptoms and regulate the immune function of the body.

Keywords: Compound Qishu Decoction; High efficiency antiretroviral; AIDS; Clinical effect; Immune function

艾滋病 (Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS) 是由于感染艾滋病病毒 (Human Immunodeficiency Virus, HIV) 引起, HIV 病毒进入人体后会严重破坏人体的免疫细胞, 使人体处于低免疫力甚至无免疫力状态, 增加各种感染发生风险, 具有较高

的传染率和死亡率^[1]。目前, AIDS 仍无根治特效药物, 也尚无特效疫苗预防, 临床针对该病的治疗只能以控制病毒复制为主^[2]。高效抗逆转录病毒 (Highly Active Anti-Retroviral Therapy, HAART) 是目前已被证实的针对 AIDS 最为有效的治疗方法, 可有效抑制病毒复制, 帮助患者恢复免疫功能, 降低

* 基金项目: 百色市科学研究与技术开发计划 (项目编号: 百科 20184204)。作者简介: 阮克琛, 本科, 副主任医师, 主要从事各类肝病及艾滋病研究, E-mail: 1060754632@qq.com。

患者病死率^[3]。但 HAART 治疗需长期用药, 会引起不同程度的毒副作用, 降低远期疗效。近年来, 中医药在提高、重建 AIDS 患者的免疫系统方面取得了较好的进展。中医认为艾滋病属于“伏气温病”“虚劳”“疫病”范畴, 治疗应以清热解毒、活血化瘀、增强免疫力为主^[4]。复方芪术汤由四君子汤裁化而来, 具有活血化瘀、增强免疫力等多重功效^[5], 本研究通过探讨复方芪术汤联合 HAART 治疗 AIDS 患者的治疗效果, 以期为临床治疗提供数据参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取自我院于 2018 年 5 月~2020 年 5 月期间收治的 52 例 AIDS 患者。纳入标准: (1) 西医诊断标准参考《艾滋病诊疗指南》^[6], 实验室检测 HIV-1 抗体确认阳性; (2) 中医诊断参考《中医内科病证诊断疗效标准 (三)》^[7], 辨证分型为脾虚湿盛型, 主证: 便溏、纳差, 次证: 恶心、乏力、神疲懒言、舌质淡胖、苔白腻或黄腻, 脉细或滑; (3) 年龄 30~78 岁; (4) 患者及其家属知情本研究并签署了同意书。排除标准: (1) 合并严重感染者; (2) 妊娠或哺乳期妇女; (3) 合并肝、心、肾、肺、内分泌严重障碍者; (4) 对本次研究治疗方案过敏者; (5) 伴有严重精神疾病者。根据双色球法将患者分为对照组和观察组, 各 26 例。其中对照组男 20 例, 女 6 例, 年龄 30~78 岁, 平均 (48.62±7.19) 岁; 体质量指数 17~32kg/m², 平均 (25.43±4.26) kg/m²。观察组男 18 例, 女 8 例, 年龄 32~65 岁, 平均 (48.24±6.35) 岁; 体质量指数 18~31kg/m², 平均 (25.16±3.87) kg/m²。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 均衡可比。

1.2 方法 对照组给予 HARRT 治疗, 具体为: 替诺福韦 (成都倍特药业股份有限公司, 国药准字 H20203517, 规格: 300mg), 口服, 300mg/次, 1 次/d。拉米夫定 (安徽贝克生物制药有限公司, 国药准字 H20113129, 规格: 300mg), 口服, 300mg/次, 1 次/d。依非韦伦 (浙江华海药业股份有限公司, 国药准字 H20133265, 规格: 600mg), 口服, 600mg/次, 1 次/d。若中间出现不良反应, 可根据医嘱更换其他抗病毒药物。观察组在对照组基础上再给予复方芪术汤治疗, 处方如下: 党参 30g, 黄芪 30g, 灵芝 30g, 茯苓 15g, 白术 15g, 紫草 15g, 防风 15g, 该方有 2 种剂型, 根据患者需求选择颗粒包装或煎

剂, 其中颗粒包装 1 袋/次, 2 次/d。煎剂 300ml/次, 2 次/d。两组患者均治疗 6 个月。

1.3 观察指标 (1) 治疗前、治疗 3 个月后、治疗 6 个月后对两组中医证候进行评分, 症状包括: 便溏、腹胀、乏力、纳差、面色不华、口干舌燥, 每个症状根据无、轻、中、重评分 0~3 分。分数越高, 症状越严重^[7]。(2) 治疗 6 个月后, 观察两组临床总有效率。采用积分法计算中医证候积分, 证候积分减少率 = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分 * 100%。显效: 腹泻无, 胃纳正常, 乏力好转, 体重增加, 证候积分减少率 $\geq 70\%$ 。有效: 腹泻好转, 饮食改善, 体重增加, $30\% \leq$ 证候积分减少率 $< 70\%$ 。无效: 持续腹泻, 饮食减退, 体重减轻, 证候积分减少率 $< 30\%$ 。总有效率 = 显效率 + 有效率^[7]。(3) 观察两组患者治疗期间不良反应 (包括肝肾功能下降、恶心呕吐、胃肠道不适等) 状况。(4) 治疗前、治疗 3 个月后、治疗 6 个月后采集患者 5ml 空腹静脉血, 采用荧光标记单克隆抗体, 对外周血的淋巴细胞进行荧光染色, 采用美国 BD 公司生产的 Fascalibur 流式细胞仪和 CD4APC 试剂检测 CD4⁺T 淋巴细胞水平。

1.4 统计学方法 研究数据录入 SPSS26.0 软件处理, 计数资料 [n (%)] 表示、计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 分别采用 χ^2 检验、治疗前后对比统计分析采用配对 t 检验、组间采用方差分析, 均为双侧检验, 设置 $\alpha = 0.05$ 为检验标准。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗 6 个月后, 观察组的临床总有效率高于对照组, 组间比较有统计学意义 ($P<0.05$), 具体见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 [n (%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
对照组	26	5 (19.23)	12 (46.15)	9 (34.62)	17 (65.38)
观察组	26	9 (34.62)	15 (57.69)	2 (7.69)	24 (92.31)

2.2 两组中医证候积分对比 治疗前, 两组便溏、腹胀、乏力、纳差、面色不华、口干舌燥等症状评分组间对比无差异 ($P>0.05$), 治疗 6 个月后, 两组便溏、腹胀、乏力、纳差、面色不华、口干舌燥等症状评分均下降, 且观察组的下降程度大于对照组 ($P<0.05$), 具体见表 2。

表 2 两组中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	时间点	便溏	腹胀	乏力	纳差	面色不华	口干舌燥
对照组 ($n=26$)	治疗前	2.25±0.29	2.14±0.24	2.09±0.18	1.97±0.28*	2.11±0.29	1.87±0.32
	治疗 6 个月后	1.72±0.21	1.85±0.22	1.73±0.27	1.54±0.26	1.56±0.21	1.56±0.24
观察组 ($n=26$)	治疗前	2.29±0.25	2.07±0.38	2.03±0.25	1.91±0.37	2.08±0.26	1.92±0.27
	治疗 6 个月后	1.36±0.32 ^a	1.34±0.29 ^a	1.36±0.19 ^a	1.08±0.21 ^a	1.29±0.24 ^a	1.27±0.25 ^a

注: 与对照组治疗 6 个月对比, ^a $P<0.05$

2.3 两组不同时间点 CD4⁺T 淋巴细胞水平对比 治疗前, 两组 CD4⁺T 淋巴细胞水平组间对比无差异 ($P>0.05$), 治疗 3 个月、6 个月后, 两组 CD4⁺T 淋巴细胞水平依次升高, 且观察组的升高程度大于对照组 ($P<0.05$), 具体见表 3。

表 3 两组不同时间点 CD4⁺T 淋巴细胞水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间点	CD4 ⁺ T 淋巴细胞水平
对照组 ($n=26$)	治疗前	182.84±29.32
	治疗 3 个月后	241.19±38.73
	治疗 6 个月后	286.12±37.35
观察组 ($n=26$)	治疗前	181.93±30.27
	治疗 3 个月后	296.91±42.22
	治疗 6 个月后	358.71±37.34

2.4 两组不良反应发生率对比 治疗期间, 对照组出现 2 例肝肾功能下降、1 例恶心呕吐, 观察组出现 3 例肝肾功能下降、1 例恶心呕吐、1 例胃肠道不适, 均经停药处理后缓解, 两组不良反应发生率组间对比无统计学差异 ($\chi^2=0.591$, $P=0.442$)。

3 讨 论

AIDS 疾病早期的临床症状主要为食欲不振、发热等, 与普通感冒相似, 极易被患者忽视, 随着疾病进展, 可出现紫斑、带状疱疹、淤血斑等皮肤症状, 同时还伴有神经系统、内脏系统的损害, 表现出咳嗽、持续性腹泻、呼吸困难、便血、消瘦无力等^[8-9]。发生以上病理变化的主要原因在于, AIDS 由 HIV 病毒所致, 而 HIV 病毒会大量破坏侵袭 CD4⁺T 淋巴细胞, CD4⁺T 淋巴细胞是人体免疫系统的一种重要免疫细胞, 主要作用为产生免疫应答、清除或杀伤致病因子从而抵抗病毒的入侵^[10]。一旦感染 HIV 病毒, HIV 病毒可在 24~48 h 内到达局部淋巴结, 5d 左右即可在外周血中检测到病毒成分, HIV 病毒可通过选择性吸附于靶细胞的 CD4 受体上, 在其帮助下进入宿主细胞, 并通过逆转录酶的作用形成互补脱氧核糖核酸, 在整合酶的作用下, 最终整合入宿主细胞染色体 DNA 中, 合成的病毒蛋白通过芽生方式从胞质膜释放获得病毒体包膜, 形成成熟的病毒颗粒^[11-13]。成熟的病毒颗粒破坏 CD4⁺T 淋巴细胞, 导致其数量减少, 免疫力下降。因此, 临床上也将 CD4⁺T 淋巴细胞数量作为考察 AIDS 患者预后的重要参考指标^[14]。

HAART 疗法通过应用 3 种或 3 种以上的抗病毒药物在很大程度上阻滞 HIV 复制, 减轻免疫系统损伤, 阻止疾病进展^[15]。但近年来的临床实践证实^[16], HIV 耐药性是导致 HARTT 疗法抗病毒治疗疗效降低、甚至失败的主要原因之一。同时, 抗病毒治疗也可引起不少的毒副作用, 降低患者治疗依从性, 导致 AIDS 的治疗面临着较大的挑战。近年来, 中西医结合治疗取得了不错的进展, 中医中并无 AIDS 的病名, 根据其流行特点、传播方式及发病特征, 中

医认为艾滋病发病与否取决于正气的强弱程度, 正气强者可使病毒成为携带状态, 而正气虚者则容易发展至 AIDS。故中医认为 AIDS 的治疗主要以扶正祛邪、清热解毒、提高抵抗力为主^[17]。复方芪术汤主要由党参、黄芪、灵芝、茯苓、白术、紫草、防风等中药材组方而成, 方中以黄芪为君药, 健脾补气。党参、茯苓、白术为臣药, 其中党参味甘, 性平, 益气生津、健脾补肺, 白术甘、辛, 具有燥湿利水、健脾益气之效, 茯苓味甘、淡、性平, 具有利水渗湿、益脾和胃、宁心安神之效, 三味臣药共奏健脾益气、化湿止泻之效。灵芝味淡、微辛, 益气健脾, 紫草苦、咸、甘, 清热解毒、凉血活血, 灵芝、紫草同为佐药, 清热解毒。防风味辛甘、性浮升, 燥湿祛风, 理气健脾, 诸药共奏扶正祛邪之功^[18]。现代药理研究结果显示^[19], 复方芪术汤中的黄芪可以增强树突状细胞的吞噬作用, 黄芪多糖能够促进细胞的活化增殖, 并提高 T 细胞的数量和活性, 有效提高机体免疫力。茯苓具有利尿、免疫调节、抗炎、抗病毒等多种药理作用; 白术能刺激 Th1 型淋巴细胞增殖, 产生抗体, 从而调节机体免疫反应; 党参可以提高外周血 CD4⁺T 淋巴细胞的数量和活性, 与黄芪协同作用提高机体免疫力; 紫草除了具有活血化瘀、提高机体免疫力的作用外, 还可抑制 HIV-1 受体表达, 降低 HIV 病毒的复制率。灵芝多糖通过直接或间接作用促进淋巴细胞增殖反应, 增强巨噬细胞吞噬作用, 并增强 NK 细胞的细胞毒性, 促进树突状细胞成熟等实现其免疫功能。本次研究结果显示, 相对于单纯的 HAART 治疗, 复方芪术汤联合 HAART 治疗 AIDS 患者, 可有效改善患者临床症状, 促进疾病改善, 提高 CD4⁺T 淋巴细胞水平。可能与复方芪术汤联合 HAART 治疗可更好的提高机体免疫力有关, 同时复方芪术汤还可加强 HAART 治疗的抗病毒效果, 发挥协同增效作用。另观察两组安全性可知, 复方芪术汤联合 HAART 治疗不会增加不良反应发生率, 安全有效, 患者容易接受。

综上所述, 复方芪术汤联合 HAART 治疗 AIDS 患者, 可促进临床症状改善, 更好的调节机体免疫功能, 疗效显著。

参考文献

[1] Huang Z, Tomitaka A, Raymond A, et al. Current application of CRISPR/Cas9 gene-editing technique to eradication of HIV/AIDS [J]. Gene Ther, 2017, 24 (7): 377-384.

[2] Yang X, Su B, Zhang X, et al. Incomplete immune reconstitution in HIV/AIDS? patients on antiretroviral therapy: Challenges of immunological non-responders [J]. J Leukoc Biol, 2020, 107 (4): 597-612.

[3] Andrade HB, Shinotsuka CR, da Silva IRF, et al. Highly active antiretroviral therapy for critically ill HIV patients: A systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2017, 12 (10): e0186968.

[4] 戚庆飞, 蓝怡, 邹雯, 等. 从促进免疫重建探讨中医药治疗艾滋病 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35 (4): 1882-1884.

小青龙汤联合苏黄止咳胶囊治疗人支气管哮喘的疗效及对 T 淋巴细胞、炎症因子的影响

杨红伟

(首都医科大学石景山教学医院中医科, 北京 100043)

摘要: 目的: 探讨小青龙汤联合苏黄止咳胶囊治疗成人支气管哮喘的疗效及对 T 淋巴细胞、炎症因子的影响。方法: 选取 2021 年 9 月~2022 年 9 月在我院就诊的 86 例支气管哮喘患者纳入研究对象, 按随机数字表法分为观察组 (小青龙汤联合苏黄止咳胶囊治疗) 与对照组 (苏黄止咳胶囊治疗), 各 43 例。比较两组患者的治疗效果、不良反应及治疗前后的中医证候积分、T 淋巴细胞 ($CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$)、白细胞介素-6 (IL-6)、C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。结果: 观察组总有效率显著高于对照组 ($P<0.05$); 两组治疗后各中医证候积分显著低于治疗前, 且观察组低于对照组 ($P<0.05$); 两组治疗后 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 显著高于治疗前, $CD8^+$ 显著低于治疗前, 观察组 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 高于对照组, $CD8^+$ 低于对照组 ($P<0.05$); 两组治疗后 IL-6、CRP、TNF- α 显著低于治疗前, 且观察组低于对照组 ($P<0.05$); 两组不良反应总发生率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论: 小青龙汤联合苏黄止咳胶囊可改善支气管哮喘患者的 T 淋巴细胞、炎症因子水平, 治疗效果好, 且不良反应少。

关键词: 小青龙汤; 苏黄止咳胶囊; 支气管哮喘; 疗效; T 淋巴细胞; 炎症因子

中图分类号: R 562.2⁺5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3649 (2023) 03-0058-04

Effect of Xiaqinglong decoction combined with Suhuang Zhike capsule on adult patients with bronchial asthma and the influence of T lymphocytes and inflammatory factors/YANG Hongwei// (Department of Traditional Chinese Medicine, Shijingshan Teaching Hospital, Capital Medical University, Beijing 100043, China)

Abstract: Objective: To investigate the effect of Xiaqinglong decoction combined with Suhuang Zhike capsule on adult patients with bronchial asthma and the influence of T lymphocytes and inflammatory factors. Methods: A total of 86 patients with bronchial asthma admitted to our hospital from September 2021 to September 2022 were selected and divided into the observation group (Xiaqinglong decoction combined with Suhuang Zhike capsule) and the control group (Suhuang Zhike capsule) according to the random number table method, with 43 cases in each group. The treatment effect, adverse reactions, TCM syndrome score, T lymphocyte ($CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α

- [5] 陈晓蓉, 杨宗国, 沈芳, 等. 复方芪术汤对脾虚型艾滋病患者中医证候的疗效及外周血 $CD4^+$ T 淋巴细胞的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2010, 24 (6): 40-42.
- [6] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南 (2018 版) [J]. 新发传染病电子杂志, 2019, 4 (2): 65-84.
- [7] 国家中医药管理局. 中医内科病证诊断疗效标准 (三) [J]. 湖北中医杂志, 2002, 24 (004): F003-F003.
- [8] Cooper TJ, Woodward BL, Alom S, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outcomes in HIV/AIDS patients: a systematic review [J]. HIV Med, 2020, 21 (9): 567-577.
- [9] Dorhoi A, Kotzé LA, Berzofsky JA, et al. Therapies for tuberculosis and AIDS: myeloid-derived suppressor cells in focus [J]. J Clin Invest, 2020, 130 (6): 2789-2799.
- [10] 张亚丽, 王伟, 吴小雪, 等. 河北省接受艾滋病抗病毒治疗的男男性行为者 $CD4^+$ T 淋巴细胞变化情况 [J]. 医学动物防制, 2020, 36 (6): 530-533.
- [11] 田婷婷, 喻奇志, 黄巍, 等. MRI 及 $CD4^+$ T 淋巴细胞对艾滋病免疫重建前颅内机会感染的诊断价值 [J]. 医学影像学杂志, 2020, 30 (11): 1980-1983.
- [12] 杜艳妮, 闫钰, 张紫欣, 等. 艾滋病合并肺孢子菌肺炎 CT 影像与 $CD4^+$ T 淋巴细胞及血浆 HIV 病毒载量相关性分析 [J]. 实用放射学杂志, 2019, 35 (2): 200-203.
- [13] 赵川, 王容, 李毅, 等. 艾滋病合并乙型肝炎患者 $CD4^+$ T 淋巴细胞及血浆病毒载量与肝功能的相关性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29 (18): 2741-2745.
- [14] 孙磊, 张亮, 陈香梅, 等. 艾滋病患者肠黏膜病变临床病理特点及其与 $CD4^+$ 阳性 T 淋巴细胞的相关性 [J]. 中华病理学杂志, 2019, 48 (5): 378-384.
- [15] 许前磊, 许向前, 谢世平, 等. 中医药防治艾滋病 HARRT 不良反应的实践与思考 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31 (11): 4385-4388.
- [16] 董亮, 李华伟. 中医药联合高效抗逆转录病毒疗法对艾滋病患者免疫重建作用影响的研究 [J]. 中医学报, 2012, 27 (12): 1539-1541.
- [17] 苗慧, 王江蓉, 陆云飞, 等. 复方芪术汤联合 HAART 治疗 AIDS 病人的疗效及安全性 [J]. 中国艾滋病性病, 2015, 21 (2): 96-98, 102.
- [18] 李红磊. 复方芪术汤联合 HAART 治疗艾滋病临床效果观察 [J]. 中医药临床杂志, 2018, 30 (5): 935-937.
- [19] 张卫涛, 杨苗苗. 复方芪术汤联合 HAART 治疗艾滋病 60 例临床观察 [J]. 光明中医, 2020, 35 (3): 426-427.

(收稿日期 2021-05-18)