

三七通舒胶囊治疗常见耳源性眩晕的多中心 随机对照临床研究*

孟娟¹ 刘波² 李晓媛¹ 杨玉成³ 刘世喜¹ 孔维佳² 胡国华³

[摘要] 目的:探讨三七通舒胶囊治疗常见耳源性眩晕疾病的疗效及安全性。方法:采用多中心随机对照试验方法,将 206 例常见耳源性眩晕(突发性聋伴眩晕、梅尼埃病和良性阵发性位置性眩晕)患者随机分为三七通舒组(155 例)和敏使朗组(51 例),治疗期为 14 d。治疗前后使用眩晕障碍量表(DHI)进行生活质量评估。结果:采用全分析集(FAS)分析三七通舒组和敏使朗组有效率,结果分别为 84.86%和 90.92%($P>0.05$);采用符合方案集(PPS)分析的结果分别为 84.76%和 90.92%($P>0.05$)。治疗 14 d 后,FAS 和 PPS 分析表明:2 组 DHI 评分均较治疗前降低,且各分项(包括身体、情绪、功能)的评分也较治疗前降低,差异有统计学意义($P<0.01$);2 组间治疗前后 DHI 评分的差值,以及各分项(包括身体、情绪、功能)评分的差值,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。安全性分析表明:三七通舒组不良反应发生率为 3.29%,敏使朗组为 7.84%,2 组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:三七通舒胶囊是一种安全、有效的治疗常见耳源性眩晕疾病的药物。

[关键词] 眩晕;三七通舒胶囊;敏使朗;随机对照试验

[中图分类号] R441.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-1781(2012)07-0295-05

Clinical effectiveness and safety of Sanchi Tong Shu capsule in the treatment of aural vertigo: a multi-center randomized controlled clinical trial

MENG Juan¹ LIU Bo² LI Xiaoyuan¹ YANG Yucheng³ LIU Shixi¹
KONG Weijia² HU Guohua³

(¹Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, China; ²Department of Otorhinolaryngology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; ³Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, First Affiliated Hospital, Chongqing University of Medical Science) Corresponding author: LIU Shixi, E-mail: liusx999@163.com

Abstract Objective: To evaluate the clinical effectiveness and safety of Sanchi Tong Shu capsule in the treatment of common aural vertigo. **Method:** A multi-center randomized controlled trial was designed to study 206 vertigo patients who were randomly allocated into one of the two groups. One group was treated with Sanchi Tong Shu capsule for 14 days, another group was treated with betahistine mesilate tablets for 14 days. **Result:** The clinical effectiveness rates of the two groups were 84.86% and 90.92% respectively according to FAS analysis and 84.76%, 90.92% respectively according to PPS analysis. No statistic significance difference was found between the two groups($P>0.05$). After 14 days treatment, total DHI and all the subsection(including body, emotion and fuction) scores of the two groups were all decreased compared with treatment before($P<0.01$). Compared the difference value of the total DHI and subsection scores before and after treatment, the two groups have no difference($P>0.05$). The adverse effective rate of the two groups were 3.29% and 7.84% respectively and there was no statistic difference between the two groups($P>0.05$). **Conclusion:** Sanchi Tong Shu capsule is a safe and effective drug for the treatment of common aural vertigo.

Key words vertigo; sanchi tong shu capsule; betahistine mesilate tablets; randomized controlled trial

眩晕是临床常见症状之一,前庭、视觉和本体感觉系统(平衡三联)中的任一系统,不论是感受器还是与整合功能有关的区域有病变或受到刺激可

出现眩晕,严重影响患者的生活质量。眩晕的发病机制非常复杂,但是内耳微循环障碍是常见耳源性眩晕疾病,如梅尼埃病、突发性聋伴眩晕、良性阵发性位置性眩晕(BPPV)发病的重要因素之一。对于眩晕的治疗提倡个体化综合治疗,即药物、手术以及前庭康复训练综合运用^[1]。药物治疗,尤其是改善微循环的药物在耳源性眩晕的治疗中占有非常重要的地位。三七通舒胶囊的主要药物成分是

* 基金项目:国家科技部十一五科技支撑计划(No: 2007BAI18B13)

¹ 四川大学华西医院耳鼻咽喉头颈外科(成都,610041)

² 华中科技大学同济医学院附属协和医院耳鼻咽喉科

³ 重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者:刘世喜, E-mail: liusx999@163.com

三七三醇皂苷,其具有活血化瘀、活络通脉之功效,有利于脑缺血功能障碍的改善,抗血小板聚集,防止血栓形成,改善微循环,降低全血黏度,增强颈动脉血流量^[2-4],主要用于脑血管栓塞性疾病。由于其可改善微循环,故在临床中也常被应用于梅尼埃病、突发性聋伴眩晕、BPPV 等常见耳源性眩晕疾病的治疗。本研究以敏使朗(甲磺酸倍他司汀)作为对照,进行多中心随机对照临床研究,探讨三七通舒胶囊治疗耳源性眩晕疾病的有效性和安全性。

1 资料和方法

本研究由四川大学华西医院、重庆医科大学附属第一医院、华中科技大学同济医学院附属协和医院耳鼻咽喉科于 2009-07—2010-10 共同协作完成。

1.1 病例选择

1.1.1 纳入标准 ①年龄 18~65 岁,性别不限。②突发性聋伴眩晕经正规治疗后,仍有眩晕症状并持续 2 周以上者;或梅尼埃病间歇期,仍有眩晕或头晕症状并持续 2 周以上者;或 BPPV 经手法复位治疗后仍有眩晕并持续 2 周以上者。突发性聋诊断标准:突然发生的,可在数分钟、数小时或 3 d 以内,有原因不明的感音神经性听力损失,至少在相连的 2 个频率听力损失超过 20 dB;伴耳鸣、耳堵塞感;伴眩晕、恶心、呕吐,但不反复发作;除第八脑神经外,无其他脑神经受损症状^[5]。梅尼埃病诊断标准:发作性旋转性眩晕 2 次或 2 次以上,每次持续 20 min 至数小时,常伴自主神经功能紊乱和平衡障碍,无意识丧失;波动性听力损失;伴有耳鸣和(或)耳胀满感;排除其他疾病引起的眩晕^[6]。BPPV 诊断标准:头部运动到某一特定位置出现短暂眩晕;变位性眼震试验出现相应半规管受累的眼震特点,且具有短潜伏期(<30 s)和疲劳性^[7]。③试验前 2 周末用过其他抗眩晕及血管扩张类药物。④依从性好,自愿受试。

1.1.2 排除标准 ①过敏性体质及有过敏性疾病史者;②有严重心、肝、肾疾病或造血功能障碍、出血倾向及出血性疾病者;③有迷路炎、听神经瘤和桥小脑角肿瘤患者;④妊娠期、哺乳期妇女;⑤依从性差或生命垂危,不能完成疗程及观察项目者。

1.1.3 剔除标准 ①试验期间加用或换用其他抗眩晕药物者;②因故中断治疗,无法评价疗效及安全性者;③因严重不良反应停药者;④患者或家属要求停药者。

1.2 试验设计

采用多中心随机平行对照试验设计,按 3:1 完成三七通舒组 150 例及敏使朗组 50 例的临床研究。考虑到有脱失和违规的情况,故将样本量扩大 20%,三七通舒组及敏使朗组拟分别纳入 180 例及 60 例。随机表由统计学专家设计。

1.3 治疗方法

符合入选标准的受试者,根据随机表随机分为三七通舒组和敏使朗组。三七通舒组予以三七通舒胶囊(成都华神集团股份有限公司制药厂生产,批准文号:国药准字 Z20030109),1 粒/次,3 次/d,口服,疗程 14 d;敏使朗组予以敏使朗[卫材(中国)药业有限公司生产,批准文号为国药准字 H20040130],每次 6 mg,3 次/d,口服,疗程 14 d。

1.4 观察指标

1.4.1 有效率 治疗前和治疗 14 d 后分别使用眩晕障碍量表(dizziness handicap inventory, DHI)^[8]对患者的生活质量进行评估。该量表是评价眩晕治疗效果的一个有用的工具^[9]。DHI 量表包含 25 个问题,涉及由眩晕而导致的情绪、身体和功能损害。针对每个问题有“是,有时,不是”3 个选项,对应分数分别为 4,2,0。患者从中选择 1 项,满分为 100 分,得分越高说明疾病对患者生活质量的影响程度越高。根据治疗前后 DHI 评分计算症状缓解率(%)=(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分×100%。显效:症状缓解率≥51%;有效:症状缓解率 21%~50%;无效:症状缓解率≤20%;有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.4.2 生活质量评估 比较 2 组组内治疗前后患者生活质量以及 2 组组间治疗前后患者生活质量评分的差值。

1.4.3 不良事件评估 按肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、肯定无关 5 级进行评价,前三者计为不良反应,据此计算不良反应发生率。不良反应按轻、中、重度记录。轻度:无需处理,不影响受试者的正常功能。中度:在一定程度上影响到受试者的正常功能。重度:影响日常生活及工作,须卧床休息,需另行处理或停用试验药物。

1.5 统计学分析

临床试验结束后,所有的 CRF 表经各临床试验单位负责医师反复核对完整无误后,交生物统计人员建立数据库,利用 Epidata 进行双重录入后进行逻辑查错。统计学分析采用 SAS 统计软件包,数据集分为全分析集(full analysis set, FAS)、符合方案集(per-protocol set, PPS)和安全性分析集 3 种,假设检验的检验水准均定为 $\alpha=0.05$ 。

本试验人口学资料和背景资料中定量资料采用均数、标准差或中位数进行描述,定性资料采用构成比进行描述。对于定量资料的组间比较采用成组设计两样本 *t* 检验或 Wilcoxon 秩和检验;对于定量资料前后比较采用配对 *t* 检验或配对秩和检验;对于定性资料,采用卡方检验或 Fisher 确切概率法进行分析;对于疗效的检验采用等级资料的秩和检验进行分析。

2 试验结果

2.1 一般情况

2.1.1 病例入组情况 共纳入 206 例(三七通舒组 155 例,敏使朗组 51 例),三七通舒组剔除 1 例,退出 3 例,总共完成 202 例。病种分布:梅尼埃病 56 例(左耳 32 例,右耳 24 例)、突发性聋伴眩晕 66 例(左耳 28 例,右耳 38 例)、BPPV 81 例(左耳 45 例,右耳 36 例)。进入 PPS 分析集 202 例(三七通舒组 151 例,敏使朗组 51 例),FAS 分析集 203 例(三七通舒组 152 例,敏使朗组 51 例),纳入安全性分集 203 例(三七通舒组 152 例,敏使朗组 51 例)。

2.1.2 三七通舒组和敏使朗组基线情况 三七通舒组 152 例,男 53 例,女 99 例;年龄(42.86±12.42)岁;体重(59.18±9.78)kg;31 例有既往病史,121 例无既往病史;病种分布:梅尼埃病 43 例,突发性聋 48 例,BPPV 61 例。敏使朗组 51 例,男 21 例,女 30 例;年龄(43.25±14.67)岁;体重(61.80±11.04)kg;8 例有既往病史,43 例无既往病史;病史分布:梅尼埃病 13 例,突发性聋 18 例,BPPV 20 例。2 组性别、年龄、体重、既往病史差异均无统计学意义($P>0.05$)。试验前抗眩晕药物使用情况,治疗前 DHI 总分及各个分项的评分差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 疗效评估

2.2.1 临床疗效比较 三七通舒组和敏使朗组有效率,FAS 分析的结果分别为 84.86%和 90.92%($P>0.05$),PPS 分析分别为 84.76%和 90.92%($P>0.05$),差异均无统计学意义。见表 2。

2.2.2 眩晕患者生活质量评估

三七通舒组和敏使朗组组内治疗前后 DHI 评分比较:分别比较三七通舒组和敏使朗组治疗前后 DHI 总评分以及各个分项(包括身体、情绪、功能)评分,2 组治疗后的评分均较治疗前明显降低,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$),见表 3。说明 2 种治疗方法均可以减轻症状,提高患者的生活质量。

三七通舒组和敏使朗组治疗前后 DHI 评分差值比较:2 组治疗前后 DHI 总评分以及各个分项的评分差值差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),表明这 2 种治疗方法对患者生活质量提高的程度一致(表 4)。

2.3 安全性分析

三七通舒组 152 例患者中,5 例(3.29%)发生不良反应;敏使朗组 51 例患者中,4 例(7.84%)发生不良反应,2 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。不良反应为轻度胃部不适导致的恶心,所有患者均未因为不良反应而退出治疗,也未影响疗程,2 组均未出现严重的不良反应。

3 讨论

眩晕是临床中常见病和多发病之一,随着人口老龄化,眩晕发病率日益增高,已受到广泛重视。眩晕的患病率为 20%~30%^[10],严重影响患者的生活质量。据统计眩晕占内科门诊患者的 5%,占耳鼻咽喉科门诊的 15%^[5]。

常见的耳源性眩晕,如突发性聋伴眩晕、梅尼埃病以及 BPPV 的病因及发病机制仍不明确,但内耳循环障碍可能与上述疾病的病理过程有一定的相关性。突发性聋病因主要有病毒感染学说及内耳血供障碍学说 2 种。迷路动脉是供应内耳的惟一动脉,且有迂曲盘绕行走的特点,在正常情况下,此处的血流速度较慢,若血液的黏滞度增高,则在此发生血小板沉积、黏附、聚集,甚至造成血栓形成。再者病毒感染也可以通过影响局部的微循环而损害内耳;如病毒与红细胞接触引起血球粘聚;内耳的血管内膜因感染而水肿,造成管腔狭窄或闭塞;病毒感染使血液处于高凝状态等^[11]。梅尼埃病病理改变是由于内淋巴液分泌过多或吸收障碍造成的膜迷路积水,但是造成吸收与分泌障碍的病因不清,主要有自主神经功能紊乱、血管微循环障碍学说、免疫损害学说和病毒感染学说等。BPPV 是变性脱落的椭圆囊耳石沉积在壶腹嵴顶或半规管中,导致随头位改变的眩晕。尽管 BPPV 病理机制有“半规管结石症”和“嵴顶结石症”学说,但无明确的病因,内耳血供异常可能是患病的重要因素。因此扩血管、改善微循环是临床上常见耳源性眩晕治疗的基本原则之一,且占有重要的地位。

目前针对三七通舒胶囊展开的研究多围绕缺血性脑损伤性疾病,表明其具有较强的抗脑缺血的作用,主要药理机制包括:①增强 VEGF 的表达,有助于缺血脑组织建立侧支循环,增强层粘连蛋白 Laminin 的表达,从而起到一定的神经保护及促进神经组织修复的作用^[12];②增强纤溶系统活性,促

表 1 2 组试验前抗眩晕治疗和治疗前 DHI 总分及各分项的评分比较 $\bar{x}\pm s$

组别	试验前抗眩晕治疗			治疗前 DHI 总分		
	使用	未使用	不详	身体评分	情绪评分	功能评分
三七通舒组	39	78	35	15.23±6.25	11.00±7.87	16.09±7.94
敏使朗组	7	30	14	14.51±6.71	9.37±7.24	16.78±8.38

表 2 2 组治疗有效率的比较

数据集	无效	有效	显效	合计	有效率/%
FAS					
三七通舒组	52	18	82	152	84.86
敏使朗组	16	7	28	51	90.92
PPS					
三七通舒组	52	18	81	151	84.76
敏使朗组	16	7	28	51	90.92

进血管内皮 NO 的释放,抗血小板凝聚,抑制血栓形成^[3];③改善神经元的存活,有效维持细胞形态,显著抑制脑缺血再灌注诱导的神经元细胞凋亡^[13];④降低脑血管阻力,改善脑部的微循环,增加颈动脉血流量^[14]。以上药理机制针对耳源性眩晕的微

循环障碍病因具有治疗作用。对照药物敏使朗是国内外公认的治疗眩晕效果肯定的药物,是组胺 H1 受体的弱激动剂及组胺 H3 受体的强拮抗剂,其抗眩晕的作用机制主要由于:①舒张脑及内耳血管,改善内耳循环障碍。研究表明,它可对内耳、迷路、前庭微循环系统产生舒张作用,从而增加前庭终末期血流量^[15]。②影响前庭神经核。在单侧前庭神经切除术的动物模型上,倍他司汀通过作用于突触前的 H3 受体和突触后的 H1 受体,促进前庭神经核组胺的分泌和前庭功能的恢复,这可能与组胺增加大脑的兴奋性,或者直接由组胺作用于前庭神经核,使两侧的神元活性恢复平衡有关^[16]。

本研究结果显示,三七通舒组和敏使朗组治疗 14d 后,DHI 总评分以及各项评分均较治疗前明

表 3 2 组组内治疗前后 DHI 评分比较

项目	例数	治疗前	治疗后	项目	例数	治疗前	治疗后
总分				情绪			
FAS				FAS			
三七通舒组	152	42.70±19.59 ¹⁾	22.08±21.47	三七通舒组	152	10.76±8.24 ¹⁾	5.09±6.51
敏使朗组	51	39.88±19.21 ¹⁾	20.55±18.55	敏使朗组	51	9.14±7.45 ¹⁾	4.47±5.54
PPS				PPS			
三七通舒组	151	42.77±19.64 ¹⁾	22.12±21.54	三七通舒组	151	10.81±8.25 ¹⁾	5.13±6.52
敏使朗组	51	39.88±19.21 ¹⁾	20.55±18.55	敏使朗组	51	9.14±7.45 ¹⁾	4.47±5.54
身体				功能			
FAS				FAS			
三七通舒组	152	14.88±6.48 ¹⁾	8.05±7.31	三七通舒组	152	17.05±8.69 ¹⁾	8.93±9.51
敏使朗组	51	13.80±6.95 ¹⁾	7.53±6.89	敏使朗组	51	16.94±8.50	8.55±7.84
PPS				PPS			
三七通舒组	151	14.87±6.50 ¹⁾	8.03±7.33	三七通舒组	151	17.09±8.71 ¹⁾	8.97±9.53
敏使朗组	51	13.80±6.95 ¹⁾	7.53±6.89	敏使朗组	51	16.94±8.50 ¹⁾	8.55±7.84

与治疗后比较,¹⁾*P*<0.01

表 4 2 组间治疗前后 DHI 评分差值比较

项目	例数	$\bar{x}\pm s$	项目	例数	$\bar{x}\pm s$
总分			情绪		
FAS			FAS		
三七通舒组	152	20.62±20.61	三七通舒组	152	5.67±7.03
敏使朗组	51	19.33±21.35	敏使朗组	51	4.67±7.20
PPS			PPS		
三七通舒组	151	20.65±20.67	三七通舒组	151	5.68±7.05
敏使朗组	51	19.33±21.35	敏使朗组	51	4.67±7.20
身体			功能		
FAS			FAS		
三七通舒组	152	6.83±7.20	三七通舒组	152	8.12±8.80
敏使朗组	51	6.27±6.96	敏使朗组	51	8.39±9.63
PPS			PPS		
三七通舒组	151	6.85±7.22	三七通舒组	151	8.12±8.83
敏使朗组	51	6.27±6.96	敏使朗组	51	8.39±9.63

显降低,2种治疗均可以明显减轻症状,改善生活质量。2组间治疗前后DHI总评分以及各分项评分差值的比较差异无统计学意义。三七通舒组和敏使朗组有效率,FAS分析分别为84.86%和90.92%,PPS分析分别为84.76%和90.92%,两组比较差异均无统计学意义。2组不良反应发生率差异亦无统计学意义,且均未出现严重不良反应。

综上所述,三七通舒胶囊对常见耳源性眩晕的治疗与敏使朗相比,疗效及安全性差异无统计学意义,有良好的临床应用价值。但此次试验仅观察了2周的疗效和安全性,由于眩晕疾病诊断以及疗效评估的复杂性,为了进一步确定其在眩晕治疗中的作用,给临床医师提供更好的循证医学证据,还有待进行大样本及长期的临床研究。

参考文献

- [1] 孔维佳,刘波,冷样名.眩晕疾病的个体化综合治疗[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2008,22(4):145—150.
- [2] 周东,洪震,王拥军,等.三七通舒胶囊治疗缺血性脑卒中的多中心临床研究[J].中国中药杂志,2008,33(22):2692—2696.
- [3] 徐皓亮,刘宛斌,饶曼人.三七皂苷Rg1对实验性血栓形成的影响及其机制探讨[J].药学学报,1997,32(7):502—505.
- [4] 侯安会.三七的临床运用和实验研究概要[J].中医药信息,1999,16(6):21—24.
- [5] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会.突发性聋的诊断和治疗指南(2005年,济南)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2005,41(8):569—569.
- [6] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉科学分会.梅尼埃病的诊断依据和疗效评估(2006年,贵阳)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2007,42(3):163—163.
- [7] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉科学分会.良性阵发性位置性眩晕的诊断依据和疗效评估(2006年,贵阳)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2007,42(3):163—164.
- [8] JACOBSON G P, NEWMAN C W. The development of the Dizziness Handicap Inventory [J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1990,116:424—427.
- [9] SHAIA W T, ZAPPAL J J, BOJRAB D I, et al. Success of posterior semicircular canal occlusion and application of the dizziness handicap inventory [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2006,134:424—430.
- [10] NEUHAUSER H K, VON BREVERN M, RADTKE A, et al. Epidemiology of vestibular vertigo: a neurotologic survey of the general population [J]. Neurology, 2005,65:898—904.
- [11] 黄选兆,汪吉宝.实用耳鼻咽喉头颈外科学[M].北京:人民卫生出版社,2004:1011—1012.
- [12] 张微微,周小英.三七通舒胶囊对大鼠局灶脑缺血再灌注后神经功能保护作用[J].中国临床康复,2005,9(41):99—101.
- [13] 陈雪平,徐严明,罗祖明.三七通舒胶囊在体外模拟脑缺血再灌注诱导的神经元损伤中的保护作用[J].华西医学,2008,23(4):808—810.
- [14] 李经华,赵广利.三七通舒胶囊治疗颈动脉粥样硬化斑块30例临床观察[J].甘肃中医,2009,22(2):31—32.
- [15] DZIADZIOLA J K, LAURIKAINEN E L, RACHEL J D, et al. Betahistine increases vestibular blood flow [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 1999,120:400—405.
- [16] TIGHILET B, LEONARD J, LACOUR M. Betahistine dihydrochloride treatment facilitates vestibular compensation in the cat [J]. J Vestib Res, 1995,5:53—66.

(收稿日期:2011-01-06)

(上接第294页)

- [5] 张晓彤,樊玉林.沙棘油治疗陈旧性鼓膜穿孔临床分析(附106例报告)[J].陕西医学杂志,1997,26(11):674—675.
- [6] TARABICHI M. Endoscopic middle ear surgery [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1999,108:39—46.
- [7] WACKYM P A, KING W A, POE D S, et al. Adjunctive use of endoscopy during acoustic neuroma surgery [J]. Laryngoscope, 1999,109:1193—1201.
- [8] 韩畅宇,殷延涛,陆平,等.耳内镜对耳的检查应用研究[J].中国内镜杂志,2006,12(7):731—733.
- [9] 李运强.耳内镜下鼓膜修补术[J].中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志,2008,16(3):210—215.
- [10] 郭梦和,黄以乐,王锦玲.夹层法鼓膜成形术治疗鼓膜穿孔53耳报告[J].临床耳鼻咽喉科杂志,1999,13(4):147—149.

(收稿日期:2011-08-18)