

## • 综述 •

## 抗生素在儿童急性鼻窦炎中的合理应用

周慧琴<sup>1</sup> 许昱<sup>1</sup>

[关键词] 抗生素;鼻窦炎;儿童

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.08.017

[中图分类号] R765.4 [文献标志码] A

## Reasonable application of antibiotics in pediatric acute rhinosinusitis

**Summary** The incidence of upper respiratory tract infection in children is extremely high, and some of them are prone to develop to acute rhinosinusitis. Antibiotics are the first-line medication to alleviate bacterial infections. However, due to the lack of practical and accurate objective indicators for the diagnosis of acute rhinosinusitis, it is difficult to distinguish the acute bacterial rhinosinusitis subgroup, leading to the overuse of antibiotics. In recent years, the form of antibiotic resistance has become more severe, and the application conditions of antibiotics have become more stringent. In addition, the physiological conditions of children are different from adults. Chinese and foreign studies are controversial about the rational application of antibiotics in children with acute rhinosinusitis. The relevant researches of antibiotic treatment in children with acute rhinosinusitis are now reviewed, with a view to providing clinical reference for the rational use of antibiotics in this group of people.

**Key words** antibiotics; sinusitis; child

急性鼻窦炎(acute rhinosinusitis, ARS)是由病原微生物如病毒或细菌等引起的鼻腔和鼻窦黏膜急性感染性疾病,症状持续时间不超过12周<sup>[1]</sup>。最近的一项研究表明,ARS的发病率约为18%<sup>[2]</sup>。大多数ARS由病毒感染引起,0.5%~2.0%的急性病毒性鼻窦炎(acute virus rhinosinusitis, AVRS)继发细菌感染后进展成急性细菌性鼻窦炎(acute bacteria rhinosinusitis, ABRS)。儿童ARS抗生素处方占门诊抗生素总处方的20%左右<sup>[3]</sup>,其中仅部分抗生素的应用合理。不合理应用抗生素增强了病原菌的耐药性,提高了耐药菌所致疾病的发病率和死亡率<sup>[4]</sup>。

2020年欧洲鼻窦炎和鼻息肉意见书(EPOS 2020)指出抗生素对于存在明确症状和体征的成人ABRS患者有效,但在儿童ABRS人群中的研究非常有限,与安慰剂相比,抗生素治疗没有显著的临床益处,且可导致更多不良反应<sup>[5]</sup>。我国《儿童急性感染性鼻-鼻窦炎诊疗——临床实践指南》<sup>[1]</sup>提出细菌感染所致鼻窦炎是抗菌药物的使用指征,但未明确提及区分细菌感染这一亚组的临床标准。因此,儿童鼻窦炎患者抗生素如何使用更为合理成为摆在耳鼻喉科医生面前的重要问题,本文主要针对儿童ABRS患者抗生素应用的相关研究进行综述,以期能为抗生素的合理使用提供临床参考。

## 1 抗生素干预在ARS中的必要性

抗生素在ARS中的作用一直存在争议,Wald等<sup>[6]</sup>探究了阿莫西林与阿莫西林克拉维酸两种抗菌制剂治疗儿童急性上颌窦炎的相对疗效,结果显示尽管约43%的急性上颌窦炎患儿10d后可自愈,但仍可观察到抗生素治疗可明显加快疾病好转的进程,提高治愈率;Garbutt等<sup>[7]</sup>进行了类似的研究,结果显示相较于对照组,抗生素干预无明显临床益处;Kristo等<sup>[8]</sup>将82例ARS患儿随机分为对照组和头孢呋辛组探究抗生素的疗效,与Garbutt等<sup>[7]</sup>的研究结果相似,2组间差异无统计学意义,提示抗生素干预相较于安慰剂组无明显益处;2009年Wald等<sup>[9]</sup>进行了抗生素治疗儿童ARS有效性与安全性的第2次研究,14d后抗生素干预组治愈率显著优于对照组,治疗失败率明显低于对照组,提示抗生素的干预明显提高了治愈率;Khoshdel等<sup>[10]</sup>比较了阿莫西林联合鼻腔冲洗与单独鼻腔冲洗治疗儿童ARS的疗效,发现试验组患儿第3天临床症状明显改善,但第14天治愈率无显著差异,与单用盐水冲洗相比,口服大剂量阿莫西林联合鼻腔冲洗治疗可加快ARS好转进程,但优势微弱;1年后,Ragab等<sup>[11]</sup>的研究显示阿莫西林联合鼻腔冲洗治疗组的治愈率和鼻部症状评分与对照组相比均无显著差异,该研究暂未发现阿莫西林联合鼻腔盐水冲洗治疗儿童ARS的优势。

以上随机对照实验的研究结果不完全一致,可能由纳入标准、排除标准、时代背景以及随访时间

<sup>1</sup> 武汉大学人民医院耳鼻咽喉头颈外科(武汉,430060)

通信作者:许昱,E-mail:xy37138@163.com

差异所致。在 ARS 这种自愈率较高的疾病中,仅在病程后期进行评估会导致干预措施优势削减或埋没。部分临床试验显示抗生素干预未达预期,可能因为 ABRS 的诊断标准不够准确,整个可获益于抗生素治疗的群体被非细菌性感染病例稀释。因此,使用严格的诊断标准筛选出最可能获益于抗生素治疗的人群对抗生素的合理应用至关重要。

## 2 抗生素的使用指征

ABRS 和 AVRS 的鉴别困难是导致 ARS 中抗生素过度使用的主要原因,AVRS 和症状轻微的 ABRS 患者无需抗生素干预即可自愈;严重的 ABRS 患者,早期不予以抗生素干预可能会导致病程延长、症状加重。因此,使用严格的诊断标准筛选出潜在的 ABRS 患者极其重要。儿童(<18岁) ARS 定义为出现两种或两种以上症状:鼻塞或黏脓性鼻涕(必具其一);±面部胀痛;±咳嗽;有条件进行专科检查的还需满足鼻内镜示鼻息肉和/或黏脓性分泌物和/或鼻黏膜水肿;或满足 CT 表现为窦口鼻道复合体或鼻窦内黏膜变化<sup>[1,5]</sup>。由于鼻内镜或影像学检查无法区分 ARS 的感染病因,鼻窦穿刺培养作为诊断 ABRS 的金标准为侵入性操作,临床实践中主要依据症状严重程度和持续时间进行亚型区分,EPOS 2020 指南<sup>[5]</sup>指出:①AVRS(普通感冒):病程<10 d;②急性病毒感染后鼻窦炎:5 d 后症状加重或症状持续>10 d 且病程<12 周;③ABRS:起病后满足至少 3 个症状/体征:发热>38℃;病情加重;鼻分泌物颜色改变;面部胀痛;C 反应蛋白/血沉增高。与美国传染病协会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)出版的 ABRS 儿童和成人临床实践指南相比,2012 年欧洲鼻窦炎和鼻息肉意见书(EPOS 2012)对于 ABRS 的诊断特异性较高,但敏感性较低<sup>[12]</sup>。使用 IDSA 指南可能导致 ABRS 的过度诊断和治疗,而使用 EPOS 有时可能延误 ARS。

总的来说,AVRS 病程一般较短,症状持续 5~10 d,发热一般不超过起病后 48 h。儿童 ABRS 症状一般持续 10 d 以上无好转迹象,并且病程初期多出现发热(体温>38℃)、脓涕、头痛、单侧面部疼痛等严重症状,部分还会出现口腔异味,相较成人患者较少出现嗅觉减退<sup>[13-14]</sup>。经严格诊断标准筛选出的 ABRS 患儿,若症状轻微,可仅行医学观察或采取对症治疗,若 3 d 后症状无好转或病情突然恶化则可考虑抗生素干预。症状严重者,如鼻用激素治疗 48 h 后仍无改善,或出现败血症、眼眶或中枢神经系统并发症时,应行 CT 检查后给予口服抗生素治疗<sup>[5]</sup>。

## 3 抗生素的选择

抗生素的选用应基于患儿自身健康条件、药敏情况、疾病严重程度、近期抗生素的使用情况、当地

病原菌的耐药模式以及其他耐药风险因素。

### 3.1 一线治疗:阿莫西林 vs 阿莫西林克拉维酸

自 2001 年肺炎球菌多糖结合疫苗面世以来,ARS 肺炎链球菌占比下降,产  $\beta$ -内酰胺酶的流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌数量增加<sup>[15]</sup>。克拉维酸盐的添加对  $\beta$ -内酰胺酶有抑制作用,因此 IDSA 推荐阿莫西林克拉维酸作为 ABRS 患儿的一线口服抗菌治疗,每日 2 次,每次 30~45 mg/kg(按阿莫西林计算)。Frost 等<sup>[16]</sup>提出由于不同病原菌所致 ARS 自愈率不同,不能仅通过细菌谱变化就将一线治疗调整为更为广谱的阿莫西林克拉维酸。故目前推荐可能存在耐药风险的患儿(耐药风险因素包括:①小于 2 岁,②日托管理,③3 个月内抗生素使用史,④当地阿莫西林耐药率高)优先考虑阿莫西林克拉维酸<sup>[17]</sup>。考虑到阿莫西林克拉维酸可致更多的不良反应事件<sup>[18]</sup>,推荐无耐药风险和免疫缺陷的儿童首选阿莫西林。在现有耐药环境下,当治疗 3 d 无改善,或者患儿出现高热、症状加重时,可选择高剂量阿莫西林克拉维酸(按阿莫西林有效成分 90 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 计算)替代治疗<sup>[19]</sup>。

### 3.2 头孢菌素类

对青霉素过敏或一线治疗效果不理想时,可选择头孢菌素类药物,中国指南推荐首选第二代头孢菌素<sup>[20]</sup>。第一代头孢(头孢氨苄)对流感嗜血杆菌感染无效。早期二代头孢菌素类药物如头孢克洛对所有产  $\beta$ -内酰胺酶的卡他莫拉菌和部分流感嗜血杆菌的活性不足。其他第二代头孢菌素(如头孢呋辛酯和头孢丙烯)对产  $\beta$ -内酰胺酶的流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和金黄色葡萄球菌具有良好的活性,这两种药物宜作为混悬剂给予幼儿使用<sup>[13]</sup>。第三代头孢菌素类药物如头孢克肟和头孢布烯对肺炎链球菌的活性较弱且对青霉素耐药菌无效,因此不宜用于 ABRS 患儿<sup>[21]</sup>。因呕吐或其他原因不能口服抗生素的患儿可静脉注射或肌肉注射头孢曲松(50 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>),症状得到改善即可改为口服治疗<sup>[13]</sup>。

### 3.3 大环内酯类

当前研究表明肺炎链球菌对大环内酯类抗生素的敏感性低于 20%<sup>[22-23]</sup>,但由于大环内酯类药物在鼻感染部位浓度高<sup>[1]</sup>,当一线药物疗效不佳或患儿出现严重药物过敏(对头孢菌素类药物交叉过敏)时,仍可使用克拉霉素或阿奇霉素。

### 3.4 磺胺类

目前磺胺类药物中,抗呼吸道感染临床常用磺胺甲恶唑/甲氧苄啶(SMZ/TMP)复方制剂。中国一项二级医院的耐药性监测显示肺炎链球菌对 SMZ/TMP 的耐药性高达 70.3%,敏感性仅为 15%,流感嗜血杆菌耐药率和敏感率分别为 71.6%和 24.3%<sup>[24]</sup>。2019 年我国一项大规模儿科

肺炎链球菌耐药模式分析显示约 66.7%肺炎链球菌对 SMZ/TMP 耐药<sup>[22]</sup>。虽然各地区耐药模式有所差异,各国研究均表明 ABRS 主要致病菌—肺炎链球菌和流感嗜血杆菌的耐药率逐年增加<sup>[22,24-26]</sup>,故现已不推荐使用磺胺类药物治疗 ABRS。

### 3.5 喹诺酮类

喹诺酮类药物因可能存在致儿童关节软骨损伤的不良反应,不宜常规用于 <18 岁儿童感染性疾病<sup>[27]</sup>。对于中重症以及对一线药物治疗效果不佳的 ABRS 患儿,或对阿莫西林/阿莫西林克拉维酸存在 I 型超敏反应史的患儿,如无其他安全有效的可替代药物,美国传染病协会推荐使用喹诺酮类药物(左氧氟沙星或莫西沙星等)替代治疗<sup>[28]</sup>。对于重症感染、多重耐药菌感染以及耐碳青霉烯类的病原菌感染者可酌情应用,儿童推荐小剂量(不超过  $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )短疗程(不超过 7 d)治疗。用药时应密切观察患儿的临床表现,如出现关节痛应立即停药并给予止痛剂等对症治疗,停药后肌肉骨骼不良事件可以逆转<sup>[27,29-30]</sup>。

### 3.6 四环素类

多西环素可沉积在牙齿和骨骼中,导致牙齿黄染、牙釉质发育不良和龋齿,以及骨发育不良,因此不推荐 ABRS 患儿使用。

### 3.7 其他抗生素

克林霉素可用于感染耐药肺炎链球菌且对青霉素过敏者<sup>[31]</sup>。如果发现可能合并与厌氧菌有关的感染,可考虑将克林霉素<sup>[32]</sup>或甲硝唑与广谱药物联用。

## 4 抗生素疗程

现有指南一般推荐 10~14 d 的抗菌疗程;另一建议在症状消退后再治疗 7 d,共至少 10 d 疗程<sup>[1,33]</sup>。Falagas 等<sup>[34]</sup>的荟萃分析显示:在无并发症的 ABRS 成人患者中,短程(3~7 d)和长程(6~10 d)抗生素治疗在治愈率和症状改善方面无明显差异,但长程治疗会引发更多不良反应。儿童中尚缺乏此类研究。考虑到短程治疗可减少不良反应事件、降低耐药风险并减轻经济负担,推荐无基础疾病、无免疫功能障碍的患儿进行 5 d 左右的短程抗菌治疗。对于免疫功能低下或合并基础疾病的患儿,短程疗法可致疾病复发或反复感染,推荐此类患儿进行 10~14 d 的长程治疗或症状改善后继续治疗 7 d 的个性化疗法。

## 5 抗生素治疗的局限性

ARS 的一线经验性用药为阿莫西林或阿莫西林克拉维酸,极易引起过敏、腹泻等不良事件。多个随机对照试验表明抗生素干预组不良反应以腹泻最为常见,但均无需干预即可自愈<sup>[9,11]</sup>。如出现严重不良事件,需立即停药并采取相应处理措施。另外,抗生素的不合理应用不仅可能加重个体不良

反应,增加随后感染耐药菌的风险,还可能导致抗菌药物有效寿命缩短。在疾病进展方面, van Buchem 等(1997)研究发现抗生素治疗组和安慰剂组均未进展为慢性鼻窦炎,且一年内的复发情况也无明显差异。因此,抗生素可预防 ARS 进展为慢性的观点值得商榷。此外,尽管临床实践中抗生素干预对阻止并发症发生发展有积极作用,但研究暂未发现抗生素治疗对预防 ARS 并发症的临床益处<sup>[35]</sup>,抗生素可用于预防并发症的观点仍值得考量,未来需要更多大规模研究提供证据支持。

## 6 预防

考虑到抗生素带来的不良反应和诸多局限性,不推荐健康人群常规口服抗生素预防 ARS。保持勤洗手等卫生习惯可以有效预防病毒性上呼吸道感染,进而起到预防 ARS 的作用。有研究指出新型冠状病毒可能引起 ARS<sup>[36]</sup>,因此在 2020 年新型冠状病毒大流行期间还需采取居家隔离、保持社交距离等特殊措施预防病毒感染。

总之,现阶段 ARS 的诊断主要依赖于患者的临床表现,缺乏实用、准确的客观指标辅助诊断,导致急性细菌感染者不易区分以及抗生素的过度使用。由于患者及家属的急迫心态和过高期望,门诊鼻窦炎相关抗生素处方使用率极高,病原菌耐药问题日益严峻。正常儿童若出现流涕、咳嗽等普通感冒症状少于 10 d,一般考虑病毒感染,对症治疗即可。只有在符合 ABRS 的诊断或存在 ARS 并发症时,才有必要进行抗生素干预。有关抗生素的选择、应用时机以及疗程目前有不少文献研究和指南建议,但尚无统一定论。由于幼儿无法清楚表达病史,部分检查不配合等特殊因素,相关的高质量临床研究有限,未来需要更多大规模多中心研究为儿童 ARS 人群抗生素干预的临床实践提供循证医学证据支持。

## 参考文献

- [1] 中国医师协会儿科医师分会儿童耳鼻咽喉专业委员会. 儿童急性感染性鼻-鼻窦炎诊疗——临床实践指南(2014 年制订)[J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(7):512-514.
- [2] Hoffmans R, Wagemakers A, van Drunen C, et al. Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to comorbidity, ethnicity and environment [J]. PLoS One, 2018, 13(2):e0192330.
- [3] Torretta S, Drago L, Marchisio P, et al. Review of Systemic Antibiotic Treatments in Children with Rhinosinusitis [J]. J Clin Med, 2019, 8(8):1162.
- [4] Carter D, Charlett A, Conti S, et al. A Risk Assessment of Antibiotic Pan-Drug-Resistance in the UK: Bayesian Analysis of an Expert Elicitation Study [J]. Antibiotics (Basel), 2017, 6(1):9.
- [5] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps

- 2020[J]. *Rhinology*, 2020, 58(Suppl S29): 1-464.
- [6] Wald ER, Chiponis D, Ledesma-Medina J. Comparative effectiveness of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate potassium in acute paranasal sinus infections in children: a double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Pediatrics*, 1986, 77(6): 795-800.
- [7] Garbutt JM, Goldstein M, Gellman E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for children with clinically diagnosed acute sinusitis[J]. *Pediatrics*, 2001, 107(4): 619-625.
- [8] Kristo A, Uhari M, Luotonen J, et al. Cefuroxime axetil versus placebo for children with acute respiratory infection and imaging evidence of sinusitis: a randomized, controlled trial[J]. *Acta Paediatr*, 2005, 94(9): 1208-1213.
- [9] Wald ER, Nash D, Eickhoff J. Effectiveness of amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of acute bacterial sinusitis in children[J]. *Pediatrics*, 2009, 124(1): 9-15.
- [10] Khoshdel A, Panahande GR, Noorbakhsh MK, et al. A comparison of the efficacy of amoxicillin and nasal irrigation in treatment of acute sinusitis in children[J]. *Korean J Pediatr*, 2014, 57(11): 479-483.
- [11] Ragab A, Farahat T, Al-Hendawy G, et al. Nasal saline irrigation with or without systemic antibiotics in treatment of children with acute rhinosinusitis[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2015, 79(12): 2178-2186.
- [12] Seresirikachorn K, Snidvongs K, Chitsuthipakorn W, et al. EPOS2012 has better specificity compared to IDSA2012 for diagnosing acute bacterial rhinosinusitis[J]. *Rhinology*, 2018, 56(3): 241-244.
- [13] Pavez D, Pérez R, Cofré J, et al. [Recommendations for diagnosis and antimicrobial treatment of acute bacterial rhinosinusitis in pediatrics][J]. *Rev Chilena Infectol*, 2019, 36(1): 78-82.
- [14] Jaume F, Valls-Mateus M, Mullol J. Common Cold and Acute Rhinosinusitis: Up-to-Date Management in 2020[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2020, 20(7): 28.
- [15] Wald ER, DeMuri GP. Antibiotic Recommendations for Acute Otitis Media and Acute Bacterial Sinusitis: Conundrum No More[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2018, 37(12): 1255-1257.
- [16] Frost HM, Gerber JS, Hersh AL. Antibiotic Recommendations for Acute Otitis Media and Acute Bacterial Sinusitis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38(2): 217.
- [17] Hersh AL, Jackson MA, Hicks LA, et al. Principles of judicious antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in pediatrics[J]. *Pediatrics*, 2013, 132(6): 1146-1154.
- [18] Huttner A, Bielicki J, Clements MN, et al. Oral amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid: properties, indications and usage[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(7): 871-879.
- [19] Nocon CC, Baroody FM. Acute rhinosinusitis in children[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2014, 14(6): 443.
- [20] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2012年, 昆明)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 48(2): 92-94.
- [21] Novembre E, Mori F, Pucci N, et al. Systemic treatment of rhinosinusitis in children[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2007, 18 Suppl 18: 56-61.
- [22] Wang CY, Chen YH, Fang C, et al. Antibiotic resistance profiles and multidrug resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* in pediatrics: A multicenter retrospective study in mainland China[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(24): e15942.
- [23] 葛玲丽, 韩志英, 刘爱红, 等. 2012至2014年山西省儿童医院住院部肺炎链球菌分离株耐药性分析[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(2): 109-114.
- [24] 孙宏莉, 陈玲, 陈绪林, 等. 2013—2014年中国二级医院社区获得性呼吸道感染病原菌耐药性监测[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(1): 30-37.
- [25] Torumkuney D, Mayanskiy N, Edelstein M, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Russia[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(suppl\_5): v14-v21.
- [26] Cherazard R, Epstein M, Doan TL, et al. Antimicrobial Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications[J]. *Am J Ther*, 2017, 24(3): e361-e369.
- [27] 氟喹诺酮类抗菌药物在儿童应用中的专家共识[J]. *今日药学*, 2018, 28(1): 1-10.
- [28] Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(8): e72-e112.
- [29] 钱素云, 杨梅. 喹诺酮类药物能否用于儿童重症感染性疾病? [J]. *中华急诊医学杂志*, 2018, 27(6): 581-583.
- [30] 胡亚美, 江载芳. 诸福堂实用儿科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1199-1200.
- [31] Taylor A. Sinusitis[J]. *Pediatr Rev*, 2006, 27(10): 395-397.
- [32] 李勇. 抗生素在儿童鼻窦炎治疗中的地位[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2019, 33(6): 20-24.
- [33] Hauk L. AAP releases guideline on diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children one to 18 years of age[J]. *Am Fam Physician*, 2014, 89(8): 676-681.
- [34] Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, et al. Effectiveness and safety of short vs. long duration of antibiotic therapy for acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized trials[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2009, 67(2): 161-171.
- [35] Hansen FS, Hoffmans R, Georgalas C, et al. Complications of acute rhinosinusitis in The Netherlands[J]. *Fam Pract*, 2012, 29(2): 147-153.
- [36] Turbin RE, Wawrzusin PJ, Sakla NM, et al. Orbital cellulitis, sinusitis and intracranial abnormalities in two adolescents with COVID-19[J]. *Orbit*, 2020, 39(4): 305-310.