

二丙酸倍氯米松和糖皮质激素类药物灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效对比分析*

董治华¹, 隋典朋^{2△}, 王 娜² (重庆市綦江区人民医院: 1. 消化内科; 2. 科教部 401420)

【摘要】目的 比较二丙酸倍氯米松(BDP)和糖皮质激素类药物灌肠治疗溃疡性结肠炎(UC)的疗效及其影响因素。**方法** 选取以 2010 年 3 月至 2013 年 6 月于该院消化内科门诊或者住院就诊的 80 例 UC 患者为研究对象,按照治疗方式的不同以随机数字表法分为传统组和 BDP 治疗组,每组各 40 例,对比两组患者的临床疗效,采取多因素 Logistic 分析影响治疗疗效的因素。**结果** 传统组患者治疗后显效 12 例,有效 16 例,总体有效率为 70.00%(28/40),而 BDP 治疗组患者的总体治疗有效率为 90.00%(36/40),明显高于传统组($P < 0.05$);多因素 Logistic 回归结果显示,C 反应蛋白($OR = 3.81, P = 0.002$),血小板($OR = 2.01, P = 0.031$),药物不良反应($OR = 2.34, P = 0.017$)和重型($OR = 2.54, P = 0.014$)是影响传统组治疗疗效的风险因素;而 BDP 治疗组治疗效果的风险因素分别是重型($OR = 3.11, P = 0.025$)和 C 反应蛋白($OR = 2.86, P = 0.004$)。**结论** BDP 对 UC 的疗效明显优于传统糖皮质激素类药物,影响其疗效的因素主要是疾病的严重程度和 C 反应蛋白水平。

【关键词】 二丙酸倍氯米松; 糖皮质激素; 溃疡性结肠炎; 影响因素

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.17.005 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)17-2494-03

Comparison of effect of enema of beclomethasone dipropionate and glucocorticoid drugs in treating ulcerative colitis*

DONG Zhi-hua¹, SUI Dian-peng^{2△}, WANG Na² (1. Department of Gastroenterology; 2. department of Science and Education, Qijiang District People's Hospital, Chongqing 401420, China)

【Abstract】Objective To compare the effect of enema of beclomethasone dipropionate(BDP) and glucocorticoid drugs in treating ulcerative colitis(UC) and its influencing factors. **Methods** 80 cases of UC in our hospital from March 2010 to June 2013 were selected as the research subjects, and randomly divided into the conventional therapy group and the BDP treatment group according to the different treatment modes, 40 cases in each group. The clinical curative effects were compared between the two groups and the influencing factors were analyzed by Logistic multivariate analysis. **Results** In the conventional therapy group after treatment, 12 cases were significantly effective and 16 cases were effective with the total effective rate of 70.00%(28/40), while the total effective rate in the BDP treatment group was 90.00%(36/40), which was significantly higher than that in the conventional therapy group ($P < 0.05$); the multivariate Logistic regression analysis results showed that, C-reactive protein ($OR = 3.81, P = 0.002$), platelet ($OR = 2.01, P = 0.031$), adverse drug reactions ($OR = 2.34, P = 0.017$) and severe type ($OR = 2.54, P = 0.014$) were the risk factors affecting the therapeutic effect in the conventional therapy group; severe type ($OR = 3.11, P = 0.025$) and C-reactive protein ($OR = 2.86, P = 0.004$) were the risk factors in the BDP treatment group. **Conclusion** The effect of BDP in treating UC is obviously superior to the traditional glucocorticoid drugs, and the main factors affecting effect are the severity of disease and C-reaction protein level.

【Key words】 beclomethasone dipropionate; glucocorticoid; ulcerative colitis; influencing factors

溃疡性结肠炎(UC)是一种特发性、反复发作的慢性肠道炎症反应疾病,临床上多表现为血性腹泻、恶性呕吐等消化道症状^[1]。目前,针对 UC 发作期治疗的一线药物主要是糖皮质激素类药物,而且,2010 年世界胃肠病学组织亦推荐糖皮质激素类药物直肠直接应用以治疗远端 UC^[2]。但是,在临床实践中学者们发现,传统的糖皮质激素类药物易诱发全身不良反应,以致治疗的剂量或时间受到了极大的限制^[3]。二丙酸倍氯米松(BDP)是一种新型的糖皮质激素,比传统的糖皮质激素制剂的抗炎效果更为显著,而且能够减轻远期并发症的发生率^[4]。据此,本研究以本院收治的 80 例 UC 患者为研究对象,探讨比较 BDP 和传统糖皮质激素对 UC 的临床疗效及其影响因素。现总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取以 2010 年 3 月至 2013 年 6 月于本院消化内科门诊或者住院就诊的 80 例 UC 患者为研究对象,其中男 42 例,女 38 例,年龄 30~52 岁,平均(35.51±7.29)岁,病程 2~122 个月,平均(51.58±19.84)个月。临床类型:慢性复发型 51 例,慢性持续型 18 例,初发型 11 例。病变范围:全结肠型 39 例,直乙状结肠型 28 例,左半结肠型 13 例。纳入标准:符合 2007 年制定的炎症肠病诊断治疗规范,有典型的临床症状,至少有内镜 3 项特征性改变的 1 项或黏膜活检^[5];有 X 线钡餐剂灌肠特征性改变 3 项中的 1 项;无细菌性痢疾、阿米巴痢疾、肠结核等感染性结肠炎性反应,无结肠肿瘤、克罗恩病等其他肠道疾病。同时,依据 True-Love 标准,将患者分为轻

* 基金项目:国家卫生部资助项目(201202006-08)。

作者简介:董治华,男,本科,主治医师,主要从事消化内科方向的研究。△ 通讯作者,E-mail:252706367@qq.com。

型、中型和重型三种类型,其中轻型 42 例,中型 30 例,重型 8 例。本研究通过医院伦理委员会批准,所有患者或家属均签署知情同意书。

1.2 研究分组 将所有患者按照治疗方式的不同随机数字表

法分为传统组和 BDP 治疗组,每组各 40 例,两组患者的年龄、性别、病程、疾病严重程度及分型方面等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般临床资料比较

分组	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	男性[%(n/n)]	病程 ($\bar{x}\pm s$,月)	疾病严重程度(n)			疾病分型(n)			病变范围(n)		
				轻型	中型	重型	复发 型	持续 型	初发 型	全结 肠	直乙状 结肠	左半 结肠
传统组	35.92±7.11	50.00(20/40)	50.15±17.81	22	14	4	24	10	6	19	13	8
BDP 治疗组	35.40±6.76	55.00(22/40)	51.74±19.90	20	16	4	27	8	5	20	15	5
t/χ^2	1.238	0.201	0.841	0.229			0.490			0.861		
P	0.291	0.645	0.625	0.892			0.783			0.650		

1.3 治疗方法 两组患者均给予口服美沙拉嗪肠溶片(商品名:安洁莎,国药准字 H20020211,由安徽东盛制药有限公司提供),每次 4 克/片,每日 3 次,疗程持续 4 周。其中传统组利用 100 mg 氢化可的松(国药准字 H37020355,由山东新华制药股份有限公司提供),250 mL 生理盐水,保留灌肠,每晚 1 次,持续 4 周;BDP 治疗组则应用 3 mg BDP(国药准字 H20067155,由重庆华邦制药股份有限公司生产),250 mL 生理盐水,保留灌肠,每晚 1 次,疗程 4 周。

1.4 疗效标准 治疗后所有患者均按照中华医学会制定的炎性肠病诊断治疗规范要求进行疗效评估:显效(完全缓解),即肠镜检查均正常,大便每日小于 3 次,无腹泻或里急后重,脓血便消失;有效:肠镜检查有轻度炎症反应,腹泻每日 3~6 次,有腹痛,里急后重明显减少,大便无或有少血脓血;无效:脓血便量及次数无减少,腹泻每天大于 6 次,有腹痛和里急后重。

1.5 统计学处理 所有数据均采用 SPSS17.0 软件进行整理和分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 形式表示,两组间的比较利用独立

样本的 Student- t 检验,计数资料以构成比或率表示,两组间的比较采用卡方检验,多组间比较利用方差分析,多因素的分析则采用 Logistic 回归分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者临床疗效比较 传统组患者治疗后显效 12 例,有效 16 例,总体有效率为 70.00%(28/40),而 BDP 治疗组患者的总体治疗有效率为 90.00%(36/40),明显高于传统组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较

分组	n	显效(n)	有效(n)	无效(n)	总有效率 [%(n/n)]
传统组	40	12	16	12	70.00(28/40)
BDP 治疗组	40	15	21	4	90.00(36/40)

注: $\chi^2=5.000;P=0.025$ 。

表 3 传统组临床疗效影响因素的单因素分析

因素指标	显效($n=12$)	有效($n=16$)	无效($n=12$)	P	
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	35.52±7.11	35.90±7.11	36.01±7.11	0.571	
男性[%(n)]	7(58.33)	8(50.00)	5(41.66)	0.102	
病程($\bar{x}\pm s$,年)	50.41±16.80	50.02±15.63	49.65±18.92	0.754	
病变范围	全结肠型[%(n)]	6(50.00)	8(50.00)	5(41.66)	0.609
	左半结肠型[%(n)]	4(33.33)	6(37.50)	3(25.00)	0.293
	直肠型[%(n)]	2(16.67)	2(6.25)	4(33.33)	0.018
疾病程度	轻型[%(n)]	7(66.67)	8(50.00)	7(66.67)	0.097
	中型[%(n)]	5(41.67)	7(43.70)	2(16.67)	0.046
	重型[%(n)]	0(0.00)	1(6.25)	3(25.00)	0.039
疾病类型	初发型[%(n)]	0(0.00)	3(18.75)	3(25.00)	0.048
	复发型[%(n)]	9(75.00)	9(56.25)	6(50.00)	0.052
	持续型[%(n)]	3(25.00)	4(25.00)	3(25.00)	0.897
药物不良反应[%(n)]	2(16.67)	4(25.00)	8(66.67)	0.039	
血小板大于 $300\times 10^9/L$ [%(n)]	1(8.33)	2(6.25)	6(50.00)	0.008	
清蛋白小于 25 g/L[%(n)]	2(16.67)	2(6.25)	5(41.66)	0.014	
C 反应蛋白大于 45 mg/L[%(n)]	3(25.00)	4(25.00)	7(58.33)	0.020	
既往使用过激素[%(n)]	0(0.00)	1(6.25)	1(8.33)	0.581	

2.2 传统组临床疗效影响因素分析 单因素分析结果显示,

影响传统组患者治疗因素主要有 8 个,分别为:直肠型、

中型、重型、初发型、药物不良反应、血小板、清蛋白和 C 反应蛋白;经多因素 Logistic 回归结果发现,C 反应蛋白($OR=3.81, P=0.002$),血小板($OR=2.01, P=0.031$),药物不良反应($OR=2.34, P=0.017$)和重型($OR=2.54, P=0.014$)是影响传统组治疗疗效的风险因素。见表 3。

2.3 BDP 治疗组临床疗效影响因素分析 单因素分析显示,影响 BDP 治疗组治疗效果的因素有:重型、药物不良反应、血小板、清蛋白、C 反应蛋白 5 个;经多因素 Logistic 回归分析发现,重型($OR=3.11, P=0.025$)和 C 反应蛋白($OR=2.86, P=0.004$)是影响 BDP 治疗组治疗效果的危险因素。见表 4。

表 4 BDP 治疗组临床疗效影响因素的单因素分析

因素指标	显效($n=15$)	有效($n=21$)	无效($n=4$)	P	
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	36.11±7.03	35.24±6.25	35.41±6.11	0.752	
男性[n(%)]	9(60.00)	11(52.38)	2(50.00)	0.123	
病程($\bar{x}\pm s$,年)	50.54±18.71	51.92±19.78	51.82±18.12	0.518	
病变范围	全结肠型[n(%)]	7(46.67)	11(52.38)	2(50.00)	0.642
	左半结肠型[n(%)]	2(13.33)	2(9.52)	1(25.00)	0.132
	直肠型[n(%)]	6(40.00)	8(38.09)	1(25.00)	0.243
疾病程度	轻型[n(%)]	8(53.44)	11(52.38)	1(25.00)	0.058
	中型[n(%)]	6(40.00)	9(42.86)	1(25.00)	0.076
	重型[n(%)]	1(6.67)	1(4.76)	2(50.00)	0.005
疾病类型	初发型[n(%)]	2(13.33)	2(9.52)	1(25.00)	0.172
	复发型[n(%)]	10(66.67)	15(71.43)	2(50.00)	0.051
	持续型[n(%)]	3(20.00)	4(19.05)	1(25.00)	0.141
药物不良反应[n(%)]	4(26.67)	6(28.57)	3(75.00)	0.022	
血小板大于 $300\times 10^9/L$ [n(%)]	2(13.33)	8(38.09)	3(75.00)	0.036	
清蛋白小于 25 g/L[n(%)]	1(6.67)	5(23.81)	3(75.00)	0.021	
C 反应蛋白大于 45 mg/L[n(%)]	1(6.67)	3(14.86)	4(100.00)	0.018	
既往使用过激素[n(%)]	0(0.00)	1(4.76)	0(0.00)	0.105	

3 讨 论

UC 是一种病因不明的慢性结肠炎性疾病,具有反复性、持续性和难治愈性等特点,严重影响患者的生活质量,也被世界卫生组织列为现代难治疗疾病之一^[6]。UC 的病理生理机制目前也仍不明确,其病变的部位多发生于结肠黏膜下层,可累及远端结肠,甚至遍及全部结肠,临床上表现为长期反复腹痛、腹泻及难愈性脓血便等典型特征,治疗极为棘手^[7]。以糖皮质激素为代表的激素类药物是目前应用 UC 的一线有效药物,它能够抑制患者自身的免疫反应,减轻炎症反应部位的血管扩张或渗出,以缓解炎症反应症状和全身反应^[8]。BDP 是一种人工合成的新一代糖皮质激素类药物,其生物效价明显高于传统的糖皮质激素,不仅治疗效果显著,产生的激素类药物不良反应也相对较小^[9-10]。有研究报道发现,对糖皮质激素产生抵抗的 UC 患者在使用 BDP 之后仍可产生较为理想的疗效,而且 BDP 灌肠治疗 UC 的有效率也相对较高^[11-12]。本研究结果也显示,BDP 治疗组患者的总体治疗有效率可达到 90.00%,高出传统组 20 个百分点,表明 BDP 睡前保留灌肠对 UC 有良好的近期疗效,起效快,易于接受,且无显著的不良反应,值得在临床上推广应用。但是,值得注意的是,UC 的疾病病程通常较长,容易复发,BDP 对 UC 的远期疗效尚未得到明确,亟待后续的研究深入探讨。

近年来 UC 的发病率呈现不断上升的趋势,有学者认为诱发 UC 的病因和影响其治疗效果的因素众多且复杂(包括环境、遗传、精神因素、疾病严重程度等)^[13-15]。本研究结果也显示,影响 BDP 和传统糖皮质激素药物氢化可的松疗效的影响因素存在一定的差异性,即影响氢化可的松治疗效果的因素有

4 个,如 C 反应蛋白($OR=3.81$),血小板($OR=2.01$),药物不良反应($OR=2.34$)和重型($OR=2.54$),而影响 BDP 的因素则仅有重型($OR=3.11, P=0.025$)和 C 反应蛋白($OR=2.86, P=0.004$)。该结果表明 BDP 治疗受到的影响因素更少,效果更突出,更有针对性。在这些因素中,C 反应蛋白是反映炎症反应的关键指标,其水平的高低可直接提示机体炎症反应的程度,而重型则是指示疾病严重程度的最直接指标,从结果也能充分体现,疾病的严重程度是影响治疗预后的关键因素。

参考文献

- [1] Feuerstein JD, Cheifetz AS. Ulcerative colitis: epidemiology, diagnosis, and management[J]. Mayo Clin Proc, 2014, 6196(14):626-629.
- [2] Wan P, Chen H, Guo Y, et al. Advances in treatment of ulcerative colitis with herbs: from bench to bedside[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(39):14099-14104.
- [3] Blonski W, Buchner AM, Lichtenstein GR. Treatment of ulcerative colitis[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2014, 30(1):84-96.
- [4] Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis[J]. N Engl J Med, 2011, 365(18):1713-1725.
- [5] 王志新. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见[J]. 现代消化及介入诊疗, 2008, 15(2):139-145.
- [6] Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. N Engl J Med, 2013, 369(8):699-710. (下转第 2499 页)

均显示经行腹腔镜手术能够有效减短手术的时间和减少术中的出血量,这是由于腹腔镜与传统开腹手术相比的切开缝合更为简单,其术中的操作也更为精细灵巧以及更少的出血量,从而减少了操作时间,由于操作更为精细和灵巧、不需要切开缝合进而减少了术中的出血量;更少的组织损伤同时也加快了伤口的愈合。

5 年复发率、5 年生存率为评价一种治疗方法最为核心的评价指标,其反映了一种治疗方法的远期效果^[13]。研究显示,应用腹腔镜手术进行治疗和传统开腹治疗患者的 5 年复发率、5 年生存率大致相同。说明两种手术的方式均能够获得较好的治疗效果与远期治疗疗效。值得注意的是将腹腔镜应用于内膜癌手术治疗当中术前应该具有一定手术指征,其于治疗早期子宫内膜癌的疗效最好,并且腹腔镜手术也必须由具有腹腔镜的手术经验的临床妇科肿瘤医生来操作,手术者必须熟练地掌握腹腔镜的手术技巧,这对于腹腔镜于子宫内膜癌的治疗中的普及与推广也还有很长的路要走。腹腔镜的操作更为精细,也更为快捷,同时对于患者的组织的损伤较小,因而并发症的发生会更少。研究显示,应用腹腔镜手术进行治疗和传统开腹治疗患者的切口裂开发生比率为 0.00% 与 16.00%,应用腹腔镜手术进行治疗和传统开腹治疗患者的并发症总发生比率为 6.00% 与 34.00%,研究显示应用腹腔镜手术进行治疗明显降低了并发症的发生率。

综上所述,采用腹腔镜下手术治疗子宫内膜癌患者能有效减少手术时间、术中出血量、住院时间,并能取得良好治疗效果和降低并发症的发生率,值得临床推广。

参考文献

[1] 赵淑萍,马德花. 子宫内膜癌术后生存质量影响因素[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2011, 11(17): 857-859.

[2] 张雪玉,杨彩虹,吕娟,等. 子宫内膜癌患者血清中 HE4、YKL-40 的表达及临床意义[J]. 现代妇产科进展, 2011, 20(5): 377-380.

[3] Dias AM, Dourado J, Lago P, et al. Dysregulation of T cell receptor N-glycosylation; a molecular mechanism involved in ulcerative colitis[J]. Hum Mol Genet, 2014, 23(9): 2416-2427.

[4] Musch E, Lutfi T, von Stein P, et al. Topical treatment with the toll-like receptor agonist DIMS0150 has potential for lasting relief of symptoms in patients with chronic active ulcerative colitis by restoring glucocorticoid sensitivity[J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(2): 283-292.

[5] Fasci Spurio F, Aratari A, Margagnoni G, et al. Oral beclomethasone dipropionate: a critical review of its use in the management of ulcerative colitis and Crohn's disease[J]. Curr Clin Pharmacol, 2012, 7(2): 131-136.

[6] Melani AS. Effects on aerosol performance of mixing of either budesonide or beclomethasone dipropionate with albuterol and ipratropium bromide[J]. Respir Care, 2011, 56(3): 319-326.

[7] Nunes T, Barreiro-de Acosta M, Nos P, et al. Usefulness of oral beclometasone dipropionate in the treatment of ac-

应用价值探讨[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(5): 354-356.

[4] 王海燕,丁燕. eIF-4E 和 PDGF 在子宫内膜癌中的表达及临床意义[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(4): 287-290.

[5] 徐凤华,张丽华. 腹腔镜手术与开腹手术治疗早期子宫内膜癌的效果比较[J]. 中国现代医生, 2012, 50(17): 58-59.

[6] 段予新,李玉洁,南燕,等. 腹腔镜手术治疗早期老年子宫内膜癌的远期疗效分析[J]. 中国内镜杂志, 2012, 18(7): 713-716.

[7] Knaack SA. Cancer-specific network components, modular regulatory network analysis to identify common and a pan-cancer[J]. Cancer Inform, 2014, 13(Suppl 5): 69-84.

[8] 张百蕾,赵玲军. 腹腔镜与开腹手术治疗早期子宫内膜癌的对比分析[J]. 现代实用医学, 2012, 24(7): 755-756.

[9] 刘艳波,张爱武,谢静燕,等. 腹腔镜治疗子宫内膜癌临床疗效的 Meta 分析[J]. 江苏医药, 2013, 39(22): 2716-2718.

[10] 方梓羽,曾定元. 腹腔镜子宫内膜癌全面分期手术的学习曲线分析[J]. 广东医学, 2013, 34(13): 2076-2078.

[11] 韩娜娜,薛峰,王娟,等. 传统手术与腹腔镜手术治疗早期老年子宫内膜癌患者的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2014, 24(17): 4862-4863.

[12] 王刚,徐礼江. 子宫内膜癌的腹腔镜手术病理分期[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(12): 999-1001.

[13] 黄守国,秦杰,陈瑾,等. 腹腔镜手术对子宫内膜癌细胞转移潜能影响的实验研究[J]. 中国全科医学, 2013, 16(2): 164-166.

(收稿日期:2015-04-22 修回日期:2015-05-19)

(上接第 2496 页)

[7] Dias AM, Dourado J, Lago P, et al. Dysregulation of T cell receptor N-glycosylation; a molecular mechanism involved in ulcerative colitis[J]. Hum Mol Genet, 2014, 23(9): 2416-2427.

[8] Musch E, Lutfi T, von Stein P, et al. Topical treatment with the toll-like receptor agonist DIMS0150 has potential for lasting relief of symptoms in patients with chronic active ulcerative colitis by restoring glucocorticoid sensitivity[J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(2): 283-292.

[9] Fasci Spurio F, Aratari A, Margagnoni G, et al. Oral beclomethasone dipropionate: a critical review of its use in the management of ulcerative colitis and Crohn's disease[J]. Curr Clin Pharmacol, 2012, 7(2): 131-136.

[10] Melani AS. Effects on aerosol performance of mixing of either budesonide or beclomethasone dipropionate with albuterol and ipratropium bromide[J]. Respir Care, 2011, 56(3): 319-326.

[11] Nunes T, Barreiro-de Acosta M, Nos P, et al. Usefulness of oral beclometasone dipropionate in the treatment of ac-

tive ulcerative colitis in clinical practice; the RECLICU study[J]. J Crohns Colitis, 2010, 4(6): 629-636.

[12] Piodi LP, Poloni A, Ulivieri FM. Managing osteoporosis in ulcerative colitis; something new[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(39): 14087-14098.

[13] Etchevers MJ, Aceituno M, García-Bosch O, et al. Risk factors and characteristics of extent progression in ulcerative colitis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2009, 15(9): 1320-1325.

[14] Ohfujii S, Fukushima W, Watanabe K, et al. Pre-illness isoflavone consumption and disease risk of ulcerative colitis: a multicenter case-control study in Japan[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e110270.

[15] Carbonnel F, Jantchou P, Monnet E, et al. Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis: an update[J]. Gastroenterol Clin Biol, 2009, 33(Suppl 3): S145-157.

(收稿日期:2015-03-25 修回日期:2015-05-07)