DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.04.043

老年骨松方联合骨化三醇治疗老年骨质疏松性股骨粗隆间骨折疗效分析

陈鸥,胡云双,许兵
(温州市中西医结合医院,浙江 温州 325000)

摘要:目的 分析老年骨松方联合骨化三醇在治疗老年骨质疏松性股骨粗隆间骨折的疗效。方法 纳入2022年2月—2024年2月温州市中西医结合医院收治的160例老年骨质疏松性股骨粗隆间骨折患者,随机分为治疗组和对照组,每组80例。治疗组给予老年骨松方联合骨化三醇治疗,对照组仅给予骨化三醇治疗。治疗期为2个月,监测并评估两组患者的治疗疗效、疼痛缓解情况[视觉模拟评分(visual analogue scale,VAS)]、骨密度变化、骨代谢指标[胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1,IGF-1)、生长激素(growth hormone,GH)、骨钙素(bone gla protein,BGP)]、日常生活能力[Barthel指数(Barthel index,BI)]及并发症发生率。结果 治疗组的中医证候疗效总有效率为96.25%(77/80),显著高于对照组(77.50%,62/80),差异具有统计学意义($P<0.05$)。BI评分和VAS评分方面,治疗组治疗后显著改善,BI评分从58.62提高至73.75,VAS评分从7.87降低至2.29,均优于对照组($P<0.05$)。骨密度方面,治疗组在治疗后的大粗隆骨密度和股骨颈骨密度均显著提高,分别从0.19增至0.43和从0.43增至0.49($P<0.000$)。骨质代谢指标如IGF-1、GH和BGP在治疗组中均有显著提升,进一步证实了治疗组在促进骨质代谢方面的效果($P<0.05$)。并发症发生率方面,治疗组显著低于对照组,其中褥疮、感染、恶心等不良反应的总发生率为5.00%(4/80),远低于对照组的27.50%(22/80)($P<0.05$)。结论 老年骨松方联合骨化三醇治疗老年骨质疏松性股骨粗隆间骨折患者,能显著提高骨密度,缓解疼痛,促进功能恢复,该联合治疗方案对于老年骨质疏松性骨折患者是一种有效的治疗策略。

关键词:骨质疏松性股骨粗隆间骨折;骨化三醇;老年骨松方;骨密度
中图分类号:R274.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-7717(2026)04-0223-04

Therapeutic Effect of Combination of Laonian Gusong Formula(老年骨松方) and Calcitriol on Elderly Patients with Osteoporotic Intertrochanteric Fractures of Femur

CHEN Ou,HU Yunshuang,XU Bing
(Wenzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese Medicine,Wenzhou 325000,Zhejiang,China)

Abstract:*Objective* This study aims to assess the efficacy of Laonian Gusong Formula(老年骨松方) with calcitriol in treating the elderly patients with osteoporotic intertrochanteric fracture of the femur. *Method* A total of 160 elderly patients with osteoporotic intertrochanteric fractures of the femur were enrolled at the Wenzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine from February 2022 to February 2024. The patients were randomly divided into a treatment group(80 cases) receiving Laonian Gusen Formula combined with calcitriol and a control group(80 cases) receiving calcitriol alone. The treatment lasted for 2 months. The therapeutic efficacy,pain relief[visual analogue scale(VAS)],bone mineral density(BMD),bone metabolism markers[insulin-like growth factor-1(IGF-1),growth hormone(GH),bone gla protein(BGP)],daily living ability[Barthel index(BI)] and complication rates were monitored and evaluated. *Results* The treatment group exhibited a significantly higher efficacy in traditional Chinese medicine syndrome treatment with a total effectiveness rate of 96.25%(77/80),compared to 77.50%(62/80) in the control group($P<0.05$). Improvements in BI scores from 58.62 to 73.75 and reductions in VAS scores from 7.87 to 2.29 in the treatment group were significantly better than those in the control group($P<0.05$). Furthermore,the bone density significantly increased in the treatment group,with the density measurements at the greater trochanter and

基金项目:浙江省卫生健康科技计划项目(2022KY1209);浙江省中医药科技计划项目(2024ZL998);温州市基础性科研项目(Y20210049)
作者简介:陈鸥(1983-),男,浙江永嘉人,主治医师,硕士,研究方向:创伤骨科、骨质疏松。
通讯作者:许兵(1986-),男,江西宜春人,副主任中医师,硕士,研究方向:骨质疏松、肌肉减少症等骨肌疾病的临床及基础。E-mail:johonark@163.com。

femoral neck rising from 0.19 to 0.43 and from 0.43 to 0.49, respectively ($P<0.000$). Markers of bone metabolism such as IGF-1, GH and BGP also improved markedly ($P<0.05$). Additionally, the incidence of complications including pressure ulcers, infections and nausea was significantly lower in the treatment group at 5.00% (4/80) compared to 27.50% (22/80) in the control group ($P<0.05$). *Conclusion* The integration of Laonian Gusong Formula with calcitriol significantly enhances the bone density, alleviates the pain and promotes the functional recovery in the elderly patients with osteoporotic intertrochanteric fractures, proving to be an effective treatment strategy for these conditions.

Keywords: osteoporosis intertrochanteric fracture of the femur; calcitriol; Laonian Gusong Formula(老年骨松方); bone density

在老年人群中,骨质疏松症是一种常见的代谢性骨疾病,其主要特征是骨密度降低和骨质结构恶化,导致骨折风险显著增加[1]。股骨粗隆间骨折是老年骨质疏松患者中常见的一种严重骨折类型,不仅会带来剧烈疼痛,还会严重影响患者的生活质量和自理能力,甚至增加病死风险[2-3]。因此,有效的治疗策略对于改善患者预后至关重要。目前,治疗老年骨质疏松性股骨粗隆间骨折的常规方法包括药物治疗、手术干预及康复训练[4]。在众多药物治疗中,骨化三醇作为一种有效的维生素D类似物,能够促进钙的吸收和骨质形成,已被广泛用于治疗骨质疏松症[5]。此外,传统中医药在治疗骨质疏松方面同样显示出潜在的效益,老年骨松方是一种由多种中药组成的复方制剂,其具有补肾强骨、促进骨生成和防止骨质流失的作用。尽管单独使用骨化三醇对治疗骨质疏松性骨折产生积极效果,但鲜有研究探讨两者联合应用的疗效。因此,本研究旨在通过系统评估老年骨松方联合骨化三醇对老年骨质疏松性股骨粗隆间骨折患者的治疗效果,以期为临床提供更为有效的治疗方案,进而改善患者的骨折愈合率和生活质量。

1 研究对象与方法

1.1 *研究对象* 本研究纳入了2022年2月—2024年2月在温州市中西医结合医院收治的160例老年骨质疏松性股骨粗隆间骨折患者为研究对象。通过数字表法随机分为治疗组和对照组,每组80例。治疗组接受老年骨松方联合骨化三醇的综合治疗,对照组仅接受骨化三醇治疗。治疗组男40例,女40例;年龄61~82岁,平均(69.34±6.45)岁;体质量55~80 kg,平均(69.28±6.39)kg;病程2~12年,平均(6.25±1.36)年。对照组男38例,女42例;年龄62~81岁,平均(68.78±7.22)岁;体质量53~79 kg,平均(68.46±6.82)kg;病程1~11年,平均(6.03±1.32)年。两组患者的基线资料经统计学处理后,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究已通过我院伦理委员会审批(2024-L046)

1.2 *纳入标准和排除标准* 纳入标准:(1)根据临床和影像学资料确诊为骨质疏松性股骨粗隆间骨折。(2)能够承受药物治疗,无严重的器官功能衰竭。(3)患者或其法定代表人签署知情同意书,自愿参与本研究。排除标准:(1)患有严重心脏病、肾功能衰竭或肝功能衰竭等可能影响治疗效果或增加治疗风险的疾病。(2)不包括由高能量创伤引起的股骨粗隆间骨折。(3)代谢性骨病,如甲状腺功能亢进、甲状旁腺功能亢进等其他代谢性骨病。(4)对研究中使用的药物成分有已知过敏反应。(5)已参与其他药物试验或治疗,可能影响本研究结果的评估。

1.3 *方法* 治疗组患者接受老年骨松方联合骨化三醇治疗,老年骨松方药用:熟地黄10 g,温山药10 g,蒸萸肉10 g,泽泻10 g,茯苓10 g,红芪10 g,牛膝10 g,当归5 g,巫山淫羊藿5 g,枸杞子5 g,菟丝子5 g,盐补骨脂5 g,川芎5 g。将上述中药材放入500 mL冷水中浸泡30 min后煎煮。首次煎煮至250 mL,取液200 mL。再加入300 mL冷水,煎至200 mL,分早晚2次口服。骨化三醇[国药准字H20030491;正大制药(青岛)有限公司]剂量为0.25~0.5 μg/d,根据患者的钙血症情况调整剂量,持续治疗2个月。

对照组患者仅接受骨化三醇治疗,剂量与治疗组相同,持续治疗2个月。

1.4 *观察指标* (1)通过中医证候疗效评定表来评估两组患者的中医治疗效果。按照《中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2020)》[6]。评定表包括诸如腰背疼痛、腰膝酸软无力、下肢抽筋、步履艰难、持重困难等临床症状。分成无(0分)、轻(1分)、中(2分)、重(3分)4个等级。临床痊愈:中医症状消失,积分值减少≥95%;显效:中医症状明显改善,70%≤积分值减少<95%;有效:中医症状有所缓解,30%≤积分值减少<70%;无效:中医症状无明显改善,积分值减少<30%。总有效率(%)=(临床痊愈+显效+有效)例数/总例数×100%。(2)疼痛评估:采用视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)[7]评分尺来评估患者的疼痛程度。评分尺分为0~10分,其中0分表示无痛,10分表示最严重的痛。分数越高,表示疼痛越严重。(3)Barthel指数(Barthel index, BI)[8],总分范围从0分(完全依赖)到100分(完全独立)。(4)大粗隆骨密度和健侧股骨颈骨密度的测量通过双能X射线吸收法(DXA,也称DEXA)来进行。(5)骨代谢指标:采集清晨空腹静脉血5 mL,3000 r/min离心10 min分离血清,-80 ℃保存待检。使用ELISA检测胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)、生长激素(growth hormone, GH)、骨钙素(bone gla protein, BGP)水平。(6)记录治疗期间的并发症发生率。

1.5 *统计学方法* 统计分析使用SPSS 22.0软件执行。计量数据以$\bar{x}\pm s$展示,组间差异通过t检验分析;计数数据以[例(%)]表示,并通过χ^2检验进行组间比较。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 *疗效* 治疗组的总有效率显著高于对照组($\chi^2=12.332$,

$P<0.05$)。见表1。

表1 两组老年骨质疏松性股骨粗隆间骨折患者中医证候疗效比较

单位:例(%)

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	80	24(30.00)	20(25.00)	33(41.25)	3(3.75)	77(96.25)
对照组	80	12(15.00)	24(30.00)	26(32.50)	18(22.50)	62(77.50)
χ^2值						12.332
P值						0.000

2.2 BI评分及疼痛程度 两组治疗前后BI评分和VAS评分的变化均有统计学意义($P<0.05$),且治疗组的改善更为显著。见表2。

表2 两组老年骨质疏松性股骨粗隆间骨折患者治疗前后BI评分及疼痛程度的比较($\bar{x}\pm s$) 单位:分

组别	例数	BI评分		VAS评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	80	58.62±2.03	73.75±1.74	7.87±1.48	2.29±0.32
对照组	80	58.63±2.05	62.69±1.93	7.36±1.12	3.18±0.45
t值		1.111	7.776	1.781	10.446
P值		0.269	0.000	0.075	0.000

2.3 骨密度 治疗组在大粗隆骨密度和股骨颈骨密度提高方面显著优于对照组($P<0.05$)。见表3。

表3 两组老年骨质疏松性股骨粗隆间骨折患者骨密度变化比较($\bar{x}\pm s$) 单位:g/m^3

组别	例数	大粗隆骨密度		健侧股骨颈骨密度	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	80	0.19±0.02	0.43±0.04	0.43±0.03	0.49±0.04
对照组	80	0.20±0.05	0.25±0.08	0.42±0.02	0.44±0.03
t值		1.660	18.000	0.372	8.944
P值		0.098	0.000	0.642	0.000

2.4 骨质代谢指标 治疗组的IGF-1、GH、BGP等骨质代谢指标提高显著优于对照组($P<0.05$)。见表4。

2.5 并发症发生率 治疗组的并发症发生率显著低于对照组($\chi^2=14.879$,$P<0.05$)。见表5。

3 讨论

老年骨质疏松性股骨粗隆间骨折是一种典型的老年性骨折,骨质疏松导致骨骼脆弱易折[9]。这类骨折不仅导致患者剧痛,还可能引起术后感染、长期卧床引发的肺部并发症和压疮等,显著影响患者生活质量并增加病死风险[10-13]。在中医理论中,此病多因肾精亏损、脾肾两虚、筋骨失养导致。肾藏精,主骨生髓,肾精充足时,骨髓得以滋养,骨骼方能坚固。随着年龄增长,肾精自然亏损,筋骨无所养,骨质变得疏松,易发生骨折。脾主运化水谷精微,脾虚则运化功能减弱,筋骨失去滋养。西医认为,骨质疏松性骨折与骨质疏松症有关,主要原因包括钙、磷代谢障碍和雌激素水平下降。骨质疏松症导致骨骼密度和强度降低,骨组织变脆,轻微外力就可能引起骨折。老年骨松方是一种基于中医理论的复合中药方剂,包含熟地黄、温山药、蒸萸肉、泽泻、茯苓、红芪、牛膝、当归、巫山淫羊藿、枸杞子、菟丝子、盐补骨脂、川芎等,各种中药材具有独特的药理作用。熟地黄用于补肾滋阴,增强骨骼养护;温山药健脾补肾,固精养胃,提升整体免疫力;蒸萸肉温补肝肾,补虚益精;泽泻利水渗湿,减轻体内湿邪对骨骼的影响;茯苓健脾利湿,辅助消化系统吸收和转化药材;红芪补血活血,增强机体抗病能力,促进损伤部位修复;牛膝补肾强腰膝,改善骨骼状况;当归补血活血,调和营卫,有利于骨折修复;巫山淫羊藿壮阳补肾,强筋骨,抗击骨质疏松;枸杞子补肝肾,增强自愈能力;菟丝子补肝肾,固精益气;盐补骨脂温肾壮阳,强筋骨,特别适用于骨质疏松治疗;川芎活血化瘀,改善血液循环,加速受损组织恢复。这些中药成分合用,共同发挥治疗老年骨质疏松和促进骨折恢复的效果。而骨化三醇,作为一种活性维生素D,通过促进钙和磷的吸收来增强骨骼矿物质化,从而提高骨密度和减少骨折风险[14-15]。

本研究发现老年骨松方联合骨化三醇治疗方案能显著提高患者的骨密度,缓解疼痛,并促进日常生活能力的恢复,同时降低并发症的发生率。周迎锋等[16]发现骨松宝颗粒联合骨化三醇胶丸治疗老年骨质疏松性股骨粗隆间骨折在减轻疼痛、提高髋关节功能、增加骨密度及优化血清骨代谢标志物方面表现出显著优于单独使用骨化三醇的治疗效果。许小志等[17]提出中药骨九方配合PFNA内固定微创治疗对老年骨质疏松性股骨粗隆间骨折的治疗具有显著效果,能够有效改善骨代谢生化指标,提升骨密度,加速骨折愈合,且在减轻患者疼痛方面表现优于单独使用骨化三醇的对照组。骨化三醇通过增加肠道对钙和磷的吸收,促进骨质形成和减少骨质吸收,有助于提高骨密度[18-20]。老年骨松方中的中药成分如枸杞子和菟丝子等具有补肾强骨的效果,这些中药成分通过激活骨细胞的代谢活动,增加骨骼的重建速率,进一步增强骨化三醇的效果[21-22]。研究显示治疗组的VAS评分显著下降,这可能与骨化三醇减轻骨质疏松程度,减少疼痛刺激有关。此外,老年骨松方中的当归、红芪等成分能改善局部血液循环,缓解疼痛[23-25]。BI评分的提高反映了患者日常生活能力的显著改善,这可能与治疗后骨折愈合质量的提高和疼痛的减轻有关,使得患者能更好地进行日常活动[26]。治疗组并发症的低发生率表明,联合治

表4 两组老年骨质疏松性股骨粗隆间骨折患者骨质代谢指标比较($\bar{x}\pm s$) 单位:μg/L

组别	例数	IGF-1		GH		BGP	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	80	90.49±10.09	143.68±16.20	1.28±0.08	1.59±0.17	13.41±3.07	18.50±3.10
对照组	80	90.50±10.11	121.94±13.17	1.30±0.12	1.36±0.14	13.44±3.10	16.78±2.13
t值		0.518	7.317	1.021	5.703	1.811	12.587
P值		0.604	0.000	0.309	0.000	0.072	0.000

表5 两组老年骨质疏松性股骨粗隆间骨折患者不良反应发生率比较

单位:例(%)

组别	例数	褥疮	感染	恶心	其他	总发生
治疗组	80	2(2.50)	0(0)	1(1.25)	1(1.25)	4(5.00)
对照组	80	9(11.25)	4(5.00)	4(5.00)	5(6.25)	22(27.50)
χ^2值						14.879
P值						0.000

疗不仅在促进骨折愈合方面有效,也在整体患者管理中显示出较高的安全性。这一点对于提高老年患者的治疗依从性和生活质量尤为重要。尽管本研究结果令人鼓舞,但还需要进一步地研究来探索这种联合治疗的最佳剂量和治疗周期,以及其长期效果和安全性。此外,对于老年骨松方和骨化三醇在不同类型骨质疏松患者中的作用机制也值得深入研究,这将有助于精准定位治疗方案,为患者提供个性化的治疗策略。

总之,老年骨松方联合骨化三醇为治疗老年骨质疏松性股骨粗隆间骨折提供了一种有效的治疗选择,其显著的疗效和较低的并发症发生率为老年骨质疏松症患者带来了新的希望。

参考文献

[1] BLACK D M, GEIGER E J, EASTELL R, et al. Atypical femur fracture risk versus fragility fracture prevention with bisphosphonates[J]. N Engl J Med, 2020, 383(8): 743-753.

[2] NISSEN F I, ANDREASEN C, BORGEN T T, et al. Cortical bone structure of the proximal femur and incident fractures[J]. Bone, 2022, 155: 116284.

[3] FRENKEL RUTENBERG T, ASSALY A, VITENBERG M, et al. Outcome of non-surgical treatment of proximal femur fractures in the fragile elderly population[J]. Injury, 2019, 50(7): 1347-1352.

[4] MALLYA S, KAMATH S U, MADEGOWDA A, et al. Comparison of radiological and functional outcome of unstable intertrochanteric femur fractures treated using PFN and PFNA-2 in patients with osteoporosis[J]. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2019, 29(5): 1035-1042.

[5] 董涛, 曹军华. 左归丸联合骨化三醇治疗骨质疏松性股骨粗隆间骨折术后肾虚精亏型患者的临床观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(11): 2227-2231.

[6] 葛继荣, 王和鸣, 郑洪新, 等. 中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2020)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(12): 1717-1725.

[7] 黄宇, 李清龙, 莫冰峰, 等. 骨水泥强化髓内钉固定骨质疏松性股骨粗隆间骨折[J]. 中国矫形外科杂志, 2022, 30(16): 1445-1450.

[8] 韩宝侠, 高卉, 徐炜, 等. 居家骨科护理平台在老年骨质疏松性股骨粗隆间骨折患者护理中的应用[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(14): 2007-2010.

[9] BEAUDOIN C, JEAN S, MOORE L, et al. Prediction of osteoporotic fractures in elderly individuals: a derivation and internal validation study using healthcare administrative data[J]. J Bone Miner Res, 2021, 36(12): 2329-2342.

[10] 鲍雷, 余加生, 张斌, 等. 益气温阳活血方联合微创手术治疗严重骨质疏松性股骨粗隆间骨折随机对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(12): 1420-1426.

[11] 袁媛, 喻博, 焦竞, 等. 加速康复外科理念在老年股骨粗隆间骨折围术期中的应用[J]. 中国康复医学杂志, 2022, 37(9): 1214-1218.

[12] GROSSO M G, DANOFF J R, PADGETT D E, et al. The cemented unipolar prosthesis for the management of displaced femoral neck fractures in the dependent osteopenic elderly[J]. J Arthroplasty, 2016, 31(5): 1040-1046.

[13] 马安培, 赵国阳, 陈虹谷, 等. 中老年髋部脆性骨折患者股骨近端骨小梁类型指数与骨代谢生化指标相关性分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(4): 527-530.

[14] 纪泉, 张良, 高凡, 等. 术后应用阿仑膦酸钠不影响老年肱骨近端骨质疏松性骨折内固定后愈合[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2012, 5(2): 94-99.

[15] 邱伟, 连星烨. 唑来膦酸干预老年骨质疏松性股骨转子间骨折髋关节置换后患者骨密度、骨代谢标志物的2年随访[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(33): 5265-5272.

[16] 周迎锋, 张超, 马超. 骨松宝颗粒联合骨化三醇治疗老年骨质疏松性股骨粗隆间骨折的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(10): 2068-2072.

[17] 许小志, 谢学文, 曾文磊, 等. 骨九方配合PFNA内固定微创治疗骨质疏松性股骨粗隆间骨折的临床研究[J]. 广州中医药大学学报, 2016, 33(6): 799-804.

[18] 李沂红, 盛圆圆, 陈媛媛, 等. 骨化三醇联合阿哌沙班对老年骨质疏松性椎体压缩性骨折患者术后的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(14): 3416-3419.

[19] 沈小利, 张灿芬, 陈璐. 唑来膦酸联合活性维生素D及骨化三醇对2型糖尿病性骨质疏松症患者骨密度及骨代谢指标的影响[J]. 浙江医学, 2022, 44(9): 945-949.

[20] 吴兴净, 陶周善, 龚延海, 等. 鲑鱼降钙素联合骨化三醇治疗老年椎体压缩性骨折伴慢性肾功能不全患者椎体成形术后骨质疏松疗效观察[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(9): 1133-1136, 1162.

[21] 赵宝宝, 李兴勇, 董万涛, 等. 中药菟丝子防治骨质疏松症的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(7): 1089-1092.

[22] 马桃梅, 韩世杰, 王晶, 等. 探究菟丝子-枸杞子治疗糖尿病性骨质疏松症的作用机制[J]. 中医药临床杂志, 2023, 35(7): 1358-1365.

[23] 陈华梅, 黄枫, 申震, 等. 基于网络药理学探究当归补血汤治疗骨质疏松症的分子作用机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(4): 526-532.

[24] 刘飞, 史晓林, 吴连国, 等. 唑来膦酸治疗骨质疏松性股骨粗隆间骨折的临床研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2015, 23(9): 19-21.

[25] 周湘琳, 赵良功, 王冬含, 等. 基于多指标正交实验设计分析红芪复方对卵巢切除大鼠骨质疏松的治疗作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(11): 1389-1393.

[26] GIANNINI S, CHIARELLO E, MAZZOTTI A, et al. Surgical prevention of femoral neck fractures in elderly osteoporotic patients: a randomised controlled study on the prevention nail system device[J]. Hip Int, 2018, 28(2_suppl): 78-83.