

安全用药与合理用药·

朱砂、雄黄的应用概况及评价

周超凡¹ 林育华²

(1. 中国中医科学院中医基础理论研究所, 北京市东直门内南小街16号, 100700; 2. 中国中医科学院中药研究所)

[关键词] 朱砂; 雄黄; 应用; 评价

如何对待传统中药, 是中医药发展的重要问题。我们认为, 传统中药历史悠久, 颇为宝贵, 在应用中即使存在一些问题, 也应该认真分析, 从中获益。因此, 特以当今国际社会公认有害而严格限制入药的朱砂、雄黄为对象, 从其历史概况和现代研究入手, 探讨如何评价传统中药。

1 朱砂、雄黄入药历史概况

1.1 古代对朱砂、雄黄药性的认识

朱砂、雄黄入药记载始见于《神农本草经》(朱砂称丹砂, 雄黄称黄食石), 至今已2000多年, 此后, 历代主要本草文献对其多有记述。

1.1.1 文献记载选录 朱砂:《神农本草经》:“味甘, 微寒, 无毒。主身体五脏百病, 养精神, 安魂魄, 益气, 明目, 杀精魅邪恶鬼。”《药性论》:“有大毒。镇心, 主尸疰, 抽风, 辟除鬼魅百邪之神物。”《本草纲目》:“同远志、龙骨之类, 则养心气; 同当归、丹参之类, 则养心血; 同枸杞、地黄之类, 则养肾; 同厚朴、川椒之类, 则养脾; 同南星、川乌之类, 则祛风。可以明目, 可以安胎, 可以解毒, 可以发汗, 随佐使而见功, 无所往而不可。”《景岳全书》云:“通禀五行之气, ……能通五脏, ……无处不到。”《本草乘雅》:“只须丹砂一味, 病莫不治, 诸药俱町废矣。”

雄黄:《神农本草经》:“味苦, 平, 寒。主寒热, 鼠瘻, 恶疮, 疽痔, 死肌, 杀精物, 恶鬼, 邪气, 百虫, 肿毒。《开宝本草》:悦泽人面。”《药性论》:“味辛, 有大毒。能治尸疰, 辟百邪鬼魅, 杀蛊毒。”《本草纲目》:“乃治疮杀毒要药也, 而入肝经气分, 故肝风, 肝气, 惊痫, 痰涎, 头痛眩晕, 暑症泄痢, 积聚诸病, 用之有殊功; 又能化血为水, 治疟疾寒热, 伏暑泄痢, 酒饮成癖, 头风。”《景岳全书》:“有毒。消痰涎, 治癫痫岚瘴, 疟疾寒热, 伏暑泻痢。欲逐毒蛇, 无如烧烟薰之, 其畏遁尤速。”

1.1.2 临床应用概况 朱砂:用途广泛。据统计^[1],

《太平惠民和剂局方》载方含朱砂的占10.41%(82/788), 其儿科载方含朱砂的占20.32%(25/123)。朱砂内服多用于镇心安神;外用多用于治疗疥癩疮疡。

雄黄:乃治疮杀毒要药, 应用甚广。外用用于痈疽发背, 腐肉暗黑, 疔疮肿痛, 乳痈, 缠腰火丹, 疔疮日久, 偏头风痛, 走马牙疳, 牙龈腐烂, 眼赤痛, 鼻息, 鼻痔, 腹胁痞块, 疥癣, 湿疮, 杨梅疮, 白秃头疮, 冷瘰, 大麻风, 紫癜风, 白癜风, 破伤风, 蛇虫咬伤。内服用于喉风喉痹, 咽喉肿痛, 痰涎壅盛, 惊痫, 大麻风, 疟疾, 哮喘, 中暑, 中恶, 积聚癥瘕, 中风舌强, 破伤风及服食等。

朱砂、雄黄还是起源于战国、盛行于魏晋南北朝, 为求“长生不老”丹药的主要原料。

1.1.3 对毒性、解毒、禁忌的认识 朱砂:《神农本草经》、《证类本草》、《本草纲目》等认为无毒;但已知能从中提炼出有毒的水银。不少本草著作指出朱砂有毒, 如《吴普本草》、《日华子本草》、《景岳全书》等等, 且知“若经伏火及一切烹炼, 则毒等砒、础, 服之必毙”(《药性论》)。即使认为朱砂无毒的《本草纲目》, 也指出:“入火则热而有毒, 能杀人, 物性随火而变”;“多服丹砂, ……晚年发背疽。医悉归罪丹石, 服解毒药不效”。中毒症状:“多服令人痴呆”(《本草备要》);“独用多用, 令人呆闷”(《本草从新》)。解毒方法:“急以生羊血、童便解之”(《本经逢原》)。

雄黄:古文献中多见有毒的记载, “且知外用易见其所长, 内服难免其无害, 凡在服饵, 中病乃已, 毋尽剂也”(《本草经疏》)。“方士乃炼治服饵, 神异其说, 被其毒者多矣”(《本草纲目》)。“误中毒者, 防已解之”(《药性解》、《本草蒙筌》)。“能解蛇虺、藜芦等毒”(《本草求真》)。“血虚大忌用之”(《本草通玄》)。“畏南星、地黄、地榆、黄芩、白芷、当归、苦参、五加皮、鹅不食草、桑叶等等”(《得配本草》)。

1.2 当代朱砂、雄黄入药概况

朱砂、雄黄在当代依然为常用中药, 自1963年以来均被历版《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)收载。

1.2.1 对药材的规定 朱砂《中国药典》2005年版规定:硫化汞(HgS)含量,药材“不得少于96.0%”、炮制品“不得少于98.0%”。“甘,微寒,有毒。归心经”。“清心镇惊,安神解毒。用于心悸易惊,失眠多梦,癫痫发狂,小儿惊风,视物昏花,口疮,喉痹,疮疡肿毒”。用量“0.1~0.5g,多入丸散服,不宜入煎剂。外用适量”。“本品有毒,不宜大量服用,也不宜少量久服,肝肾功能不全者禁服”。此外当代还用于各类型精神疾病,神经性呕吐,婴儿湿疹,肺结核盗汗,皮肤癌等等。

雄黄:《中国药典》2005年版规定:“含砷量以 As_2S_3 计,不得少于90.0%”;“辛,温,有毒。归肝、大肠经”;“解毒杀虫,燥湿祛痰,截疟。用于痈肿疔疮,蛇虫咬伤,虫积腹痛,惊痫,疟疾”。用量:“0.05~0.1g,入丸散服;外用适量,熏涂患处。”“内服宜慎,不可久用。孕妇禁用”。此外当代还用于白血病、血吸虫病、皮肤病等等。

值得注意的是1995年后《中国药典》仅把雄黄、朱砂药材的用量降低了,但成方制剂中的用量并未相应降低。

1.2.2 在成方制剂中的应用 现行四大国家标准中,含朱砂的制剂占总制剂数量的比例:(1)《中国药典》(2005年版一部)占8.71%(46/528)。(2)《中华人民共和国卫生部药品标准·中药成方制剂》(简称《部颁标准》)占6.61%(268/4052)。(3)《国家中成药标准汇编·中成药地方标准上升国家标准部分》(简称《地升国家标准》)占2.77%(42/1518)。(4)《国家药品标准·新药转正标准》(简称《新药标准》)占0.71%(6/840)。即在四大国家标准收录的全部成方制剂中,含朱砂的制剂多达5.22%(362/6936)。许多著名中成药含朱砂,如安宫牛黄丸(散)、紫雪散、紫金锭、至宝丹、再造丸、六神丸、牛黄抱龙丸、牛黄清心丸、牛黄清脑丸(片)、牛黄镇惊丸、朱砂安神丸、磁朱丸、冰硼散、避瘟散等等。在这些含朱砂的制剂中:(1)按《中国药典》(2005年版一部)规定朱砂剂量为0.1~0.5g计算,朱砂超剂量的,《部颁标准》有167种,《地升国家标准》有3种。(2)《中国药典》(2005年版一部)规定药品中汞的含量为微克级水平,实际上含朱砂的成方制剂中,汞含量普遍远远超出该规定。

雄黄:在现行四大国家标准中,含雄黄的制剂占总制剂数量的比例:(1)《中国药典》(2005年版一部)占4.92%(26/528)。(2)《部颁标准》占3.41%(138/4052)。(3)《地升国家标准》占1.25%(19/1518)。(4)《新药标准》占1.31%(11/840)。即在四大国家标准收录的全部中药制剂中,含雄黄的制剂多达2.80%(194/

6936)。许多著名中成药含有雄黄,如安宫牛黄丸(散)、六应丸、牛黄解毒丸(片)、牛黄抱龙丸、牛黄镇惊散、局方至宝散、小儿惊风散、小儿清热片、小儿化毒散、牙痛一粒丸、珠黄吹喉散、暑症片等等。(1)按《中国药典》(2005年版一部)规定雄黄剂量0.05~0.1g计算,除《新药标准》(因为此类制剂只有组成药物名称,没有药物剂量,无法统计分析)外,其余3部国家标准中,雄黄超剂量的制剂共66种,其中《中国药典》(2005年版一部)11种,《部颁标准》48种,《地升国家标准》7种。共有34.20%(66/193)的成方制剂中雄黄超剂量。(2)《中国药典》(2005年版一部)规定药品中砷的含量为纳克级水平,实际上含雄黄的成方制剂中,砷含量普遍远远超出该规定。

2 朱砂、雄黄的现代研究

2.1 炮制研究

雄黄的炮制方法,《中国药典》(1995年版)干研法和水飞法并用,从2000年版改为仅用水飞法。水飞法配合低温干燥可有效降低剧毒的可溶性三氧化二砷(As_2O_3)的含量。

2.2 同药用关系密切的理化性质

朱砂中的汞主要以硫化汞(HgS)形式存在,其溶解度很小(溶度积 $K_{\text{sp}} = 10^{-52}$),不溶于热盐酸和硝酸,但溶于混合酸;溶于碱金属硫化物中,形成络合阴离子和复合硫化物^[2]。朱砂同有还原性的卤化物(如碘化钾、三溴片)合用,可能生成毒性较强的碘化汞、溴化汞而致汞中毒^[3]。朱砂如用铝质器具研磨,可能增加可溶性汞和游离汞,且可因生成毒性很强的汞铝齐而引起中毒^[4]。新近研究认为,在胃肠道中促进朱砂溶出的主要因素:第一,胃中较低的pH。朱砂和 HgS 的汞溶出量均随pH降低而增加。第二,肠道内存在形成汞多硫化物的条件。朱砂在此条件下可能形成多种汞的含硫配合物,推测多硫化汞配合物可能是朱砂在体内的一种重要形式。

2.3 动物实验研究

朱砂:其人体吸收率,无机汞为5%,甲基汞为100%^[5]。小鼠单次口服朱砂的吸收半衰期为0.2h,消除半衰期为13.5h。从小鼠灌胃朱砂后血汞含量实测值推测,朱砂除含少量游离汞和可溶性汞外,应该还含有在水中不溶,但在胃肠道条件下能溶解或能增溶的汞化合物。汞的排泄很慢,在脑中 $T_{1/2}$ 为240d。其他组织中70d,故会积蓄中毒,当人体积蓄量达100mg时,即有感觉障碍,重者表现神经毒害,循环衰竭乃致死^[6]。无机汞在肠道中,可经细菌生物转化后同带甲基的物质[肠道中富含甲烷(CH_4 ,沼气), CH_4 释放一个 H^+ 就是甲基($-\text{CH}_3$),故肠道中不乏甲基]起反应,生

成甲基汞;人体吸收甲基汞可高达100%,因此甲基汞对人毒性很强。也即朱砂大量内服可能会转化成甲基汞而增加中毒机会^[7]。朱砂主要药理作用,内服镇静、催眠、抗惊厥,抗心律失常,抗生育;外用抑杀皮肤细菌和寄生虫^[8]。

雄黄:关于雄黄的毒性,雄黄的主要成分四硫化四砷(As_4S_4)不溶于水,难于吸收,其毒性、药效都很小,真正起疗效的部分应为其中的可溶性部分^[9]。中药中砷的形态主要是毒性较大的无机砷,有机砷的含量较低。急性毒性试验表明,小鼠口服雄黄煎剂的 LD_{50} 为 3.207g/kg ,中毒表现为胃内给药后可立即死亡,肝肺充血。如按1978年我国工业企业设计卫生标准科协会建议的急性毒性分级,小鼠口服 LD_{50} (mg/kg)分为5个等级,雄黄属低毒的矿物药^[10]。给小鼠灌胃 9600mg/kg 后,一般情况良好,提示 As_4S_4 毒性低,口服给药较为安全,同口服 As_4S_4 复方制剂不良反应少、耐受性好基本一致;可是消除半衰期较长($9\sim 12\text{h}$)。口服后砷在体内分布广泛,主要在体脂、毛、皮、肝、肾、脾和子宫;主要由粪、尿排出^[11]。用雄黄给小鼠连续灌服 125mg/kg 、 250mg/kg ,可引起外周血红细胞、白细胞、血小板的形态学改变^[12]。大鼠口服雄黄实验结果证明,肾铜的蓄积可能是雄黄造成肾脏毒性的原因之一^[13]。雄黄调节免疫功能的有效物质是 As_2S_2 ,有毒成分是 As_2O_3 ,可溶性砷盐除去 As_2O_3 可以降低其毒性而保留其调节免疫功能作用^[14]。此外,雄黄可使白血病细胞^[15-18]、血细胞^[19]、肿瘤细胞^[20]等凋亡,且具有抗菌^[21,22]、抗血吸虫^[23]、增强免疫功能^[20,21]、镇痛抗炎^[24]、致突变^[25]等作用。

关于朱砂、雄黄的药效,动物实验提示,安宫牛黄丸及其简化方(不含朱砂、雄黄)对家兔解热、小鼠镇静、小鼠缺氧保护及小鼠抗惊厥作用,两者在药效学上无明显差异^[26]。动物实验提示,安宫牛黄丸在血液中的达峰时间为 1h ;汞主要分布于血液、肾脏,而砷在血液含量最高;汞和砷在正常大鼠和脑缺血模型大鼠的体内分布特点没有明显区别。同时,纯品硫化汞、纯品硫化砷的对照实验提示,本实验中测到的汞和砷的含量不是来自朱砂中的硫化汞和雄黄中的硫化砷,而可能来自朱砂和雄黄中含量较低的可溶性汞和砷。这部分可溶性汞和砷很可能就是朱砂和雄黄在安宫牛黄丸中的药理学、毒理学的活性部分,而作为朱砂和雄黄主要成分的硫化汞和硫化砷很可能既不被体内吸收,又无药理活性的成分,尚待证实^[27]。

2.4 临床研究概况

2.4.1 主治病种 朱砂用于肺结核盗汗、面神经

炎^[28]、牙痛^[29]。

雄黄用于白血病:用雄黄治疗急性早幼粒细胞白血病(M_3 型),对初治、耐药、病情复发患者和维持病情缓解都有确切疗效^[30]。用市售雄黄治疗骨髓增生综合征,对难治性贫血伴原始细胞增多型效果好于难治性贫血型,且对恶性克隆增殖型疾病疗效较好^[31]。某些含雄黄为主的制剂,如复方青黛片、复方白血宁、六神丸、牛黄解毒丸、抗白丹等用于治疗白血病也有效。此外,还用于哮喘和慢性支气管炎、皮肤病、带状疱疹、腮腺炎、腋臭、抗血吸虫等。

2.4.2 中毒和不良反应 朱砂急性中毒(如直接加热形成汞蒸气经呼吸道吸收或煎煮内服由胃肠道大量吸收所致)主要表现为急性胃肠炎和肾脏损害,症见恶心、呕吐、腹痛、腹泻,严重则出现脓血便、少尿、无尿,甚至昏迷、死亡。慢性中毒(长期内服所致)主要表现为口腔黏膜损伤(口腔金属味、口腔黏膜溃疡、牙龈炎)、胃肠炎(腹痛、腹泻、呕吐血样物)、神经损害(视物模糊、精神紊乱)、肾功能损害(少尿、无尿,甚至肾功能衰竭)等。

雄黄:急性中毒首先出现口干咽燥,流涎,剧烈呕吐,头晕,头痛,腹泻;重则多部位出血,惊厥,意识消失,发绀,呼吸困难,呈休克状态,多死于出血,肝肾功能衰竭和呼吸中枢麻痹。雄黄慢性中毒可出现皮疹、脱甲、麻木、疼痛,可有口腔炎、鼻炎、结膜炎、结肠炎的相应表现;重则可有肌肉萎缩、剧烈疼痛及膈神经麻痹引起的呼吸暂停。此外,尚有诱发肿瘤,影响胎儿发育、中毒性肝炎、砷角化病和砷黑化病。

3 如何看待朱砂、雄黄的药用价值

3.1 朱砂、雄黄的有效成分和有毒成分尚未确认

朱砂、雄黄的疗效已为2000多年的临床实践所证实,其不良反应也形成共识。但其有效成分和有毒成分尚未确认。据谓有毒金属化合物在极低浓度下不仅毒性很小,而且表现出与毒性无关的生物活性^[32],此说如果进一步得到临床证实,则朱砂、雄黄等有毒金属类药物的应用,可望获得突破性进展。

3.2 不能简单地用西药的标准评价中药

中西药的学术思想属不同体系,很难相容。所以,不能简单套用西药标准来评论中药。例如雄黄主含砷化物,砷化物的毒性,以小鼠口服半数致死量而论,亚砷酸盐 $\text{As}(\text{III})$ 为 14mg/kg ,三氧化二砷为 34.5mg/kg ,砷胆碱(AsC)为 6500mg/kg ,砷甜菜碱为 $>10000\text{mg/kg}$,高低相差700多倍,前两者属于剧毒,后两者则几乎无毒。可见砷化物的毒性应以砷化物的形态而不能以总砷量来评定。雄黄的主要成分为 As_2S_2

或 As_4S_4 均不溶于水, 难于吸收, 其毒性实际上都很小, 砷化物进入体内后又会有很复杂的变化, 而目前中药中砷的含量却以总砷量为指标, 进而换算成剧毒的 As_2O_3 , 并以其毒性来评价雄黄的毒性, 这显然很不合理。又如朱砂, 生用毒性较小, 小鼠单次灌胃朱砂粉, 即使剂量较大, 一般也不出现明显毒性反应, 可是目前却以总汞作为朱砂的含量测定指标, 然后换算成剧毒的 $HgCl_2$, 并以 $HgCl_2$ 的毒性代表朱砂的毒性, 也不符合实际^[33]。

3.3 目前不能淘汰朱砂、雄黄, 但应控制其使用

如上所述, 朱砂、雄黄在有效成分和有毒成分尚未确认的情况下被套用不科学的毒性评定方法, 导致其结果同临床实际很不符合, 显然不能据此淘汰久经临床考验有效的朱砂、雄黄。然而朱砂、雄黄的不良反映确实应当引起高度重视, 宜全面权衡利弊, 严格控制主治范围、剂量和疗程, 注意观察不良反应, 不能墨守陈规照样沿用。

3.4 及时修订朱砂、雄黄的标准

鉴于朱砂、雄黄为确有疗效的传统中药, 尤其是雄黄治疗白血病已被公认, 应当随着科技的发展, 及时对朱砂、雄黄及其制剂进行更加深入的基础研究和临床研究, 作出再评价, 以便对其功能主治、用法用量、质量标准、不良反应、注意事项以及作用机制、解毒措施等等, 做出与时俱进的修订。

参考文献

[1] 于从兰. 朱砂的药用价值、毒性及合理应用[J]. 中国中医药信息杂志, 2002, 9(10): 37.
[2] 王夔. 生命科学中的微量元素[M]. 2版. 北京: 中国计量科学出版社, 1996: 888.
[3] 陈田孜, 王效山. 含朱砂方剂与含卤离子药物配伍的危害[J]. 安徽中医临床杂志, 1995, 7(2): 56.
[4] 赵桂馨. 不要在铝器中研磨朱砂[J]. 中国中药杂志, 1991, 16(10): 601.
[5] 宋广舜, 王绍汉, 李珏. 环境医学[M]. 天津: 天津科技出版社, 1987: 46.
[6] 徐莲英, 蔡贞贞, 陈顺超. 中药朱砂体内吸收、分布和药效学研究[J]. 中成药研究, 1988, 10(5): 2.
[7] 高雅, 李更生, 赵唯贤, 等. 反反正正论朱砂[J]. 中国中医药信息杂志, 1999, 6(12): 42.
[8] 王本祥. 现代中药药理与临床[M]. 天津: 天津科技翻译出版社, 2004: 605-606.
[9] 梁国刚, 张启伟. 朱砂、雄黄中各成分的溶解度对其药效、毒副作用的影响[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(5): 391-392.
[10] 岳旺, 刘文虎, 王兰芬, 等. 中国矿物药的急性毒性(LD₅₀)测定[J]. 中国中药杂志, 1989, 14(2): 42-45.
[11] 温磊, 楼雅卿, 江滨, 等. 四硫化四种动物药动力学研究[J]. 中国药学杂志, 2006, 41(8): 619-623.

[12] 李国明, 李青, 王鑫国. 雄黄对小鼠血和骨髓细胞形态学的影响[J]. 中药药理与临床, 2000, 16(5): 25.
[13] 程增江, 赵霖, 田鹤, 等. 口服雄黄对小鼠脏器中铜、锌、硒含量的影响[J]. 中国中药杂志, 2001, 26(3): 194.
[14] 张伟, 余伯阳, 寇俊萍, 等. 雄黄活性物质的毒效相关性初步研究[J]. 中国天然药物, 2004, 2(2): 123-125.
[15] 张晨, 黄世林, 向阳, 等. 低剂量雄黄诱导 NB₄ 细胞凋亡的研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2000, 6(2): 11.
[16] 钟璐, 陈芳源, 韩洁英, 等. ATRA 和雄黄对白血病细胞 PML 基因及蛋白表达的影响[J]. 上海第二医科大学学报, 2001, 21(2): 106.
[17] 陈思宇, 刘陕西, 张梅. 雄黄对急性早幼粒细胞白血病 NB₄ 细胞基因表达谱的影响[J]. 第四军医大学学报, 2002, 23(6): 封2.
[18] 刘延芳, 陆道培, 江滨. 四硫化四砷对 NB₄ 细胞增殖的抑制作用[J]. 中原医刊, 2006, 33(12): 3-5.
[19] 李国明, 王鑫国, 李青. 雄黄诱导小鼠血细胞凋亡的形态学研究[J]. 上海医学检验杂志, 2000, 15(2): 91.
[20] 刘京生, 吕占军, 董兰凤, 等. 雄黄诱导肿瘤细胞凋亡的实验研究[J]. 河北中医, 2000, 22(11): 874.
[21] 全燕, 张英军, 李先荣. 湖南石门雄黄的研究[J]. 中国中医药科技, 1997, 4(5): 286.
[22] 唐永, 李先荣, 程霞, 等. 雄黄药理作用的实验研究及其毒性观察[J]. 时珍国医国药, 1998, 9(4): 322-323.
[23] 卫生部血吸虫病研究委员会. 寄生虫病研究资料汇编, 1959: 317.
[24] 纪淑芳, 张亚敏, 谢福全, 等. 雄黄生品和酸奶飞炮制品的药效学比较[J]. 长春中医学院学报, 2000, 16(1): 44.
[25] 孙恩亨, 卜新柱, 钱怡宁, 等. 中药雄黄的致突变性实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 1998, 4(11): 52.
[26] 叶祖光, 王金华, 梁爱华, 等. 安宫牛黄丸及其简化方的药效学比较研究[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(7): 636-638.
[27] 王金华, 叶祖光, 梁爱华, 等. 安宫牛黄丸中汞、砷在正常和脑缺血模型大鼠体内的吸收与分布研究[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(7): 639-642.
[28] 丁安伟. 现代中药临床手册[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2000: 291.
[29] 东兴明, 王发明. 复方朱砂散治疗牙痛350例临床观察[J]. 临床医学, 1989, 9(3): 122.
[30] 陆道培, 邱镜澄, 陈珊珊, 等. 口服雄黄治疗急性早幼粒细胞白血病(AML-M₃) 66例[J]. 中国实验诊断学, 1998, 2(6): 319.
[31] 高学熙, 王信淇, 马建军. 雄黄治疗骨髓异常增生综合征14例[J]. 临床内科杂志, 1998, 15(3): 125.
[32] 申泮文. 无机化学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2002: 455.
[33] 梁国刚, 张启伟. 朱砂、雄黄中各成分的溶解度对其药效、毒副作用的影响[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(5): 391-392.