

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.16.013

黄芪泽苓颗粒口服联合逐水膏脐贴辅助治疗中重度乙型肝炎肝硬化腹水 48 例临床观察

党中勤¹, 党志博^{2*}, 王宇亮¹, 余金钟¹, 席玉红¹, 王红霞¹

(1. 河南省中医院, 河南郑州市金水区东风路 6 号, 450002; 2. 北京中医药大学第一临床医学院)

摘要 目的 观察黄芪泽苓颗粒口服联合逐水膏脐贴辅助治疗中重度乙型肝炎肝硬化腹水的临床疗效。方法 96 例中重度乙型肝炎肝硬化腹水患者随机分为治疗组与对照组各 48 例。对照组患者采用西医常规疗法治疗, 治疗组患者在此基础上加用黄芪泽苓颗粒口服及逐水膏穴位贴敷神阙穴治疗, 两组均治疗 8 周。观察两组患者治疗前后临床症状, 检测肝功能、血氨及血清内毒素 (LPS)、内皮素 1 (ET-1)、一氧化氮 (NO) 水平, 彩超检查腹水深度、门静脉内径、脾脏厚度变化, 并记录患者并发症及不良反应发生情况, 分析平均腹水超滤治疗次数和平均住院治疗时间, 治疗后判断临床综合疗效。结果 治疗组临床综合疗效总有效率为 93.75% (45/48), 对照组总有效率为 72.92% (35/48), 治疗组高于对照组 ($P < 0.05$); 两组患者治疗后肝功能指标均明显改善, 血氨和血清 LPS、ET-1、NO 水平降低, 腹水深度和脾脏厚度亦降低, 且治疗组改善优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组并发感染、消化道出血、肝性脑病及肝肾综合征发生率分别为 12.5%、2.08%、4.17%、0, 对照组分别为 27.08%、12.5%、22.92%、4.17%, 治疗组均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组平均腹水超滤治疗次数和平均住院治疗时间为均低于对照组 ($P < 0.05$)。结论 黄芪泽苓颗粒口服联合逐水膏脐贴辅助治疗中重度乙型肝炎肝硬化腹水能够加速患者腹水消退, 促进肝功能恢复, 减少并发症发生。

关键词 乙型肝炎; 肝硬化腹水; 黄芪泽苓颗粒; 逐水膏; 穴位贴敷; 神阙穴; 肝功能

肝硬化腹水是肝脏疾病终末期的主要临床表现, 为肝硬化失代偿期最常见的并发症之一, 属于疑难危重疾病, 目前尚无理想的治疗方法^[1]。我们自 2015 年 3 月至 2017 年 10 月, 在西医常规疗法的基础上, 采用中药黄芪泽苓颗粒口服联合逐水膏脐贴辅助治疗中重度乙型肝炎肝硬化腹水患者 48 例, 并与同期单纯采用西医常规疗法治疗的 48 例患者进行对照研究, 现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准: 乙型肝炎肝硬化腹水诊断标准参考中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会修定的《肝硬化腹水的中西医结合诊疗共识意见》^[2]。腹水量程度标准^[2]: 轻度: 彩超检查腹腔积液最大深度 < 3 cm; 中度: 腹腔积液最大深度 $\geq$

3 cm 但 < 10 cm; 重度: 腹腔积液最大深度 ≥ 10 cm。

中医辨证标准: 参照中华中医药学会脾胃病分会制定的《肝硬化腹水中医诊疗规范专家共识意见 (2011 年, 海南)》^[3] 中臌胀气虚血瘀水停证。主症: 腹大胀满, 腹壁青筋暴露, 神疲乏力, 纳差, 头颈胸臂或有红痣赤缕; 次症: 食后腹胀, 面色晦黯, 小便不利; 舌脉象: 舌质黯淡, 脉弦细。

1.2 纳入标准

符合上述诊断及辨证标准者; 年龄 30 ~ 68 岁; 腹水程度为中、重度; 受试者知情同意, 并签署知情同意书。

1.3 排除标准

合并肝功能衰竭、肝癌、肝肾综合征、消化道出血及严重心、肺、脑、肾脏疾病者。

1.4 一般资料

选择 2015 年 3 月至 2017 年 10 月河南省中医院肝胆脾胃病科住院的乙型肝炎肝硬化腹水患者 96 例, 采用随机数字表法分为治疗组与对照组各

基金项目: 河南省二〇一三年科技发展规划 (132102310154)

* 通讯作者: 1622097861@qq.com, 18810703196

48 例。治疗组中,男 30 例,女 18 例;年龄 32 ~ 63 岁,平均 (51.26 ± 8.42) 岁;体重 62 ~ 85 kg,平均 (72.35 ± 12.51) kg;平均病程 (12.38 ± 4.56) 年;腹水程度:中度 32 例,重度 16 例。对照组中,男 31 例,女 17 例;年龄 31 ~ 64 岁,平均 (52.83 ± 9.25) 岁;体重 61 ~ 85 kg,平均 (71.85 ± 13.18) kg;平均病程 (11.92 ± 4.75) 年;腹水程度:中度 33 例,重度 15 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组采用西医常规疗法:给予护肝、营养支持及利尿治疗。若聚合酶链式反应 (PCR) 检测乙型肝炎病毒 DNA 定量 $> 5.00E + 002$ IU/L 者,加用恩替卡韦分散片 (润众,每片 0.5 mg,正大天晴药业股份有限公司生产,国药准字 H20100019),每次 0.5 mg,每日 1 次,口服;重度腹水患者加用腹水超滤浓缩回输治疗。

治疗组在对照组治疗基础上,加用中药内服及脐贴治疗:1) 黄芪泽苓颗粒药物组成:黄芪 30 g,泽泻 20 g,泽兰 20 g,茯苓 30 g,猪苓 20 g,白术 18 g,益母草 20 g,大腹皮 30 g,车前子 30 g,玉米须 30 g。配方颗粒由深圳三九医药股份有限公司提供,每日 1 剂,加温开水 300 ml,每次 150 ml,早晚分 2 次冲服。2) 逐水膏药物组成:大戟 15 g,甘遂 15 g,芫花 15 g,牵牛子 25 g,小茴香 25 g,冰片 5 g。将药物研为细末,过 100 目筛,密封备用,使用时每次取 50 g,用蜂蜜适量调成膏状,摊于 5 cm × 5 cm 专用纱布上,局部皮肤用安尔碘消毒后贴敷神阙穴,胶布固定,24h 换药 1 次。

两组均治疗 8 周。

2.2 观察指标和方法

比较两组患者治疗前后临床症状、肝功能包括血清总胆红素 (TBiL)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、血清白蛋白 (ALB)、血清前白蛋白 (PA)、血氨及血清内毒素 (LPS)、内皮素 1 (ET-1)、一氧化氮 (NO) 水平。彩超检查腹水深度、门静脉内径、脾脏厚度的变化,并观察两组在治疗过程中并发症及不良反应发生情况。肝功能指标采用 Olympus2700 型全自动生化分析仪测定,血氨检测采用比色法,试剂盒购于强生 (上海) 医疗器材有限公司;血清 LPS

检测采用显色法,试剂盒购于丹娜 (天津) 生物科技有限公司;血清 ET-1 检测采用放射免疫分析法,试剂盒购于上海研卉生物科技有限公司;血清 NO 检测采用硝酸盐还原酶法,试剂盒购于上海华壹生物科技有限公司。彩色 B 超仪型号为 IU22 型,飞利浦公司。以上检查均由专人严格按照说明书及操作规程完成检测,同时记录患者腹水超滤治疗次数及住院时间。

2.3 疗效判定标准

参照中华中医药学会脾胃病分会制定的《肝硬化腹水中医诊疗规范专家共识意见 (2011 年,海南)》^[4] 拟定,临床缓解:腹水及肢体水肿完全消退,彩超检查阴性,主要症状消失,每日尿量 1200 ml 以上,体重、腹围恢复至腹水出现前水平,并能稳定 3 个月及以上;显效:腹水及肢体水肿大部分消退,彩超检查腹水减少 $\geq 50\%$;症状明显改善,腹胀明显减轻,每日尿量 ≥ 1000 ml,体重减轻 ≥ 2 kg,或腹围缩小 > 5 cm;有效:腹水及肢体水肿有所消退,彩超检查腹水减少 $< 50\%$,症状略有改善,腹胀略减轻,24h 尿量不足 1000 ml,体重有所减轻但 < 2 kg,或腹围缩小 > 3 cm 但 < 5 cm;无效:腹水、体重、腹围、症状无改善或加重。

2.4 统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理,计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 t 检验 (或校正 t 检验);计数资料以百分率 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料比较采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

治疗组有 2 例重度腹水患者因不坚持口服中药而脱落,脱落率为 4.17%;对照组有 3 例重度腹水患者因病情无明显改善,自动出院而脱落,脱落率为 6.25%。两组脱落率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。所有脱落病例均按无效病例统计。

3.1 两组患者临床综合疗效比较

治疗组 48 例中,临床缓解 13 例,显效 20 例,有效 12 例,无效 3 例,总有效率为 93.75%;对照组 48 例中,临床缓解 8 例,显效 9 例,有效 18 例,无效 13 例,总有效率 72.92%。两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),治疗组优于对照组。

3.2 两组患者肝功能指标比较

表 1 示,两组患者治疗后 ALT、AST、TBiL 明显降低,ALB、PA 明显升高,与治疗前比较差异

表 1 两组中重度乙型肝炎肝硬化腹水患者肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ALT (U/L)	AST (U/L)	TbIL ($\mu\text{mol/L}$)	ALB (g/L)	PA (mg/L)
治疗组	治疗前	48	157.64 $\pm$ 53.28	162.75 $\pm$ 65.48	52.76 $\pm$ 17.43	24.32 $\pm$ 3.15	97.62 $\pm$ 18.51
	治疗后	48	46.32 $\pm$ 13.76 ^{*Δ}	48.32 $\pm$ 15.41 ^{*Δ}	25.73 $\pm$ 9.84 ^{*Δ}	34.86 $\pm$ 3.24 ^{*Δ}	175.40 $\pm$ 21.63 ^{*Δ}
对照组	治疗前	48	159.23 $\pm$ 55.21	164.38 $\pm$ 67.22	53.49 $\pm$ 18.12	24.83 $\pm$ 3.46	98.16 $\pm$ 20.14
	治疗后	48	65.83 $\pm$ 14.58 [*]	68.65 $\pm$ 16.42 [*]	38.16 $\pm$ 11.23 [*]	30.25 $\pm$ 3.77 [*]	152.47 $\pm$ 22.21 [*]

注: ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 天门冬氨酸氨基转移酶; TbIL, 总胆红素; ALB, 白蛋白; PA, 前白蛋白; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

表 2 两组中重度乙型肝炎肝硬化腹水患者血氨及血清 LPS、ET-1 及 NO 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	血氨 ($\mu\text{mol/L}$)	LPS (EU/ml)	ET-1 (ng/L)	NO ($\mu\text{mol/L}$)
治疗组	治疗前	48	69.55 $\pm$ 21.87	0.16 $\pm$ 0.06	103.54 $\pm$ 13.48	97.23 $\pm$ 8.75
	治疗后	48	26.82 $\pm$ 9.45 ^{*Δ}	0.05 $\pm$ 0.03 ^{*Δ}	71.38 $\pm$ 11.65 ^{*Δ}	67.42 $\pm$ 9.51 ^{*Δ}
对照组	治疗前	48	70.28 $\pm$ 22.34	0.16 $\pm$ 0.06	105.12 $\pm$ 14.25	96.84 $\pm$ 9.06
	治疗后	48	38.63 $\pm$ 10.25 [*]	0.09 $\pm$ 0.04 [*]	89.43 $\pm$ 12.16 [*]	86.17 $\pm$ 10.33 [*]

注: LPS, 内毒素; ET-1, 内皮素 1; NO, 一氧化氮; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

均有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组治疗后组间比较, 治疗组 ALT、AST、TbIL 明显降低, 而 ALB、PA 明显升高 ($P < 0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后血氨及血清 LPS、ET-1 及 NO 水平比较

表 2 示, 治疗后两组患者血氨及血清 LPS、ET-1 及 NO 水平均较本组治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组治疗后均低于对照组 ($P < 0.05$)。

3.4 两组患者治疗前后腹水深度、门静脉内径、脾脏厚度比较

表 3 示, 两组患者治疗后与治疗前比较, 腹水深度及脾脏厚度均降低 ($P < 0.05$), 而门静脉内径差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗组治疗后腹水深度及脾脏厚度较对照组减低明显 ($P < 0.05$)。

表 3 两组中重度乙型肝炎肝硬化腹水患者治疗前后腹水深度、门静脉内径、脾脏厚度比较 (mm, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	腹水深度	门静脉内径	脾脏厚度
治疗组	治疗前	48	89.34 $\pm$ 18.65	15.21 $\pm$ 1.25	52.63 $\pm$ 7.12
	治疗后	48	27.34 $\pm$ 11.28 ^{*Δ}	13.52 $\pm$ 1.43	45.28 $\pm$ 7.35 ^{*Δ}
对照组	治疗前	48	88.72 $\pm$ 19.15	15.46 $\pm$ 1.38	52.87 $\pm$ 7.43
	治疗后	48	53.61 $\pm$ 12.37 [*]	14.63 $\pm$ 1.55	50.64 $\pm$ 7.52

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3.5 两组患者并发症发生情况比较

表 4 示, 在治疗过程中主要出现感染、消化道出血、肝性脑病及肝肾综合征等并发症, 治疗组均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。

3.6 两组患者腹水超滤治疗次数及住院时间比较

表 5 示, 治疗组腹水超滤治疗次数及住院时间均少于对照组 ($P < 0.05$)。

表 4 两组中重度乙型肝炎肝硬化腹水患者并发症发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	感染	消化道出血	肝性脑病	肝肾综合征	总计
治疗组	48	6 (12.50)	1 (2.08)	2 (4.17)	0	9 (18.75)
对照组	48	13 (27.08)	6 (12.50)	11 (22.92)	2 (4.17)	32 (66.67)

表 5 两组乙型肝炎肝硬化腹水患者腹水超滤治疗次数及住院时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	腹水超滤治疗 (次)	住院时间 (天)
治疗组	3.13 $\pm$ 1.25 (22) [*]	44.36 $\pm$ 10.72 (48) [*]
对照组	4.87 $\pm$ 1.46 (24)	53.65 $\pm$ 11.24 (48)

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$; 治疗组有 6 例、对照组有 9 例患者由入组时中度腹水入院后进展为重度腹水; () 为例数

3.7 两组患者不良反应比较

治疗组有 2 例患者出现腹泻, 对照组有 3 例患者出现便秘, 均经对症处理后缓解, 两组均未发现其他不良反应。

4 讨论

肝硬化腹水是指由于肝脏疾病导致肝脏持续炎症, 形成纤维化及肝硬化后因多种病理因素引起腹腔内积液的临床表现。本病预后较差, 若得不到及时有效的治疗, 对患者生存质量将造成严重影响, 甚至出现感染、肝性脑病、消化道出血、肝肾综合征等并发症而危及生命。目前认为, 导致肝硬化的主要原因是乙型肝炎病毒的持续感染, 而门静脉高

压、肝功能不全以及低白蛋白血症等是形成肝硬化腹水的基本因素^[4]。研究发现, LPS、ET-1 及 NO 升高在肝硬化病程进展中起重要作用, 是形成腹水的主要因素, 三者相互依赖、相互影响的协同作用是肝硬化进展的重要机制^[5-7]。

根据本病的临床表现, 可归属中医学“臌胀”范畴, 系因病久肝、脾、肾俱伤, 疏运失常, 开阖失度, 气血交阻, 水气内停所致, 为本虚标实之证。治疗当标本兼顾, 以行气利水、健脾益肾、活血化瘀、通腑降浊为法。本研究应用中药黄芪泽苓颗粒口服和逐水膏贴敷神阙穴辅助治疗肝硬化腹水。方中黄芪健脾益气为君药; 泽泻、茯苓、白术健脾利水为臣药; 猪苓、泽兰、益母草、大腹皮、车前子行气、活血、利水, 共为佐药; 玉米须淡渗利水, 为佐使药。诸药合用, 共奏益气健脾、活血利水之功。既往临床研究表明, 黄芪泽苓颗粒具有保肝利尿、提高血浆白蛋白、降低门静脉压的作用^[8]。由于中重度腹水患者大多腹胀难忍, 严重影响生活质量, 而本病患者多属本虚标实, 口服峻下逐水药恐伤正气, 故在口服黄芪泽苓颗粒基础上加用逐水膏贴以“峻药缓图”, 标本兼治。逐水膏方中大戟、芫花、甘遂均为峻下逐水药物。既往临床观察表明, 外用贴敷神阙穴后, 可使药物缓慢吸收, 并有效发挥通利二便的作用^[9-11]。

本研究结果发现, 中药内服并脐贴治疗中重度乙型肝炎肝硬化患者能够加速腹水消退, 有效缓解患者的临床症状及体征, 从而提高患者的生存质量; 能够改善患者的肝功能指标, 具有较好的护肝作用; 能够改善肝脏的合成功能, 提高患者蛋白水平, 纠正低白蛋白血症; 能够降低患者血氨及 LPS 水平, 可以有效防治并发症发生; 能够降低血浆

ET-1 及 NO 水平, 提示具有改善肝脏微循环、逆转腹水形成的作用; 彩超检查显示患者治疗后脾脏厚度缩小, 提示有一定的降低门静脉高压作用。

总之, 黄芪泽苓颗粒内服并逐水膏脐贴能够明显提高肝硬化腹水临床疗效, 其作用机制可能与减少肝细胞损伤、改善肝脏微循环有关。该疗法安全可靠, 无明显不良反应, 是中医药治疗中重度肝硬化腹水的有效方案。

参考文献

- [1] 陈煜, 周莉. 肝硬化腹水治疗的新进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(6): 1069-1074.
- [2] 中国中西医结合学会消化疾病专业委员会. 肝硬化腹水的中西医结合诊疗共识意见 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(9): 1171-1174.
- [3] 中华中医药学会脾胃病分会. 肝硬化腹水中医诊疗规范专家共识意见 (2011 年, 海南) [J]. 北京中医药, 2012, 31(11): 868-872.
- [4] 张全鸿. 四君子汤合五苓散加减辨治肝硬化腹水临床研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(7): 197-199.
- [5] 姜虹, 刘丽娜, 谷玲, 等. 一氧化氮、内皮素和内毒素与肝硬化腹水及肝功能 [J]. 中国医师进修杂志, 2003, 26(4): 26-27.
- [6] 张艳, 雷鸣, 孙庆芳. 肝硬化患者血浆内毒素、内皮素-1 和一氧化氮水平变化及相关性研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(21): 2572-2575.
- [7] 席玉红, 赵阳, 党志博, 等. 中医多途径给药并特色护理治疗肝硬化难治性腹水 30 例疗效观察 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(8): 1165-1167.
- [8] 党中勤, 吴秀霞, 席玉红. 中药逐水膏穴位贴敷治疗肝硬化并顽固性腹水、胸水 82 例疗效观察 [J]. 中医学报, 2010, 25(6): 1173-1174.
- [9] 何婷婷, 王睿林, 朱云, 等. 肝硬化合并顽固性胸水病案 [J]. 中医杂志, 2013, 54(22): 1979-1980.

Clinical Observation on Oral Administration of *Huangqi Zeling Granule* (黄芪泽苓颗粒) Combined with Navel Paste of *Zhushui Cream* (逐水膏) in the Treatment of 48 Cases of Moderate and Severe Hepatitis B with Cirrhosis Ascites

DANG Zhongqin¹, DANG Zhibo², WANG Yuliang¹, YU Jinzhong¹, XI Yuhong¹, WANG Hongxia¹

(1. Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002; 2. First Clinical Medicine School of Beijing University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe the clinical effects of oral administration of *Huangqi Zeling Granule* (黄芪泽苓颗粒) combined with navel paste of *Zhushui Cream* (逐水膏) in treating moderate and severe hepatitis B cirrhosis ascites. **Methods** A total of 96 cirrhotic ascites patients with moderate and severe hepatitis B were randomly divided into treatment group and control group, with 48 cases in each group. The patients in the control group were treated with western medicine routine treatment. The patients in the treatment group were added *Huangqi Zeling Granules* orally and *Zhushui Cream* on Shenque (CV8). Both groups were treated for 8 weeks. The changes of clinical symp-

toms of two groups before and after treatment were observed. The liver function, and the levels of blood ammonia (A-MON), lipopolysaccharide (LPS), endothelin-1 (ET-1), nitric oxide (NO) were detected. The color Doppler examination was used to detect ascites depth, portal diameter and spleen thickness. The incidence of complications and adverse reactions was recorded. The average number of ascites ultrafiltration treatment and the average hospitalization time were analyzed, and the clinical comprehensive effect was judged after treatment. **Results** The total effective rate was 93.75% (45/48) in the treatment group and 72.92% (35/48) in the control group, and the treatment group was obviously superior to the control group ($P < 0.05$); The liver function index of 2 groups were significantly improved. The AMON, LPS, ET-1 and NO levels were decreased. The depth of ascites and thickness of the spleen were also decreased, and the treatment group was superior to the control group ($P < 0.05$). The incidence of complications, digestive tract hemorrhage, hepatic encephalopathy and hepatorenal syndrome in the treatment group was 12.5%, 2.08%, 4.17% and 0 respectively, and that of the control group was 27.08%, 12.5%, 22.92% and 4.17%, respectively. The treatment group was all lower than the control group ($P < 0.05$). The average number of ascites ultrafiltration treatment and the average hospitalization time in the treatment group were lower than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Oral administration of *Huangqi Zeling Granule* and navel paste of *Zhushui Cream* in the treatment of moderate and sever hepatitis B cirrhosis ascites can accelerate the withdrawal of ascites, promote the recovery of liver function, and reduce the complications.

Keywords hepatitis B; cirrhosis ascites; *Huangqi Zeling Granule*; *Zhushui Cream*; acupoints paste; Shenque (CV8); liver function

(收稿日期: 2018-03-21; 修回日期: 2018-05-18)

编辑: 叶 晨



现代化煎药配送服务中心

——专业、全方位的服务模式 150余家机构的安心选择

深度融合2大网络:

互联网+物联网

紧密连接4大群体:

中医组织、饮片企业、患者、监管单位

智能控制7大环节:

接单和打码 → 调剂与复核 → 饮片浸泡 →
物流配送 ← 膏方制作 ← 汤剂包装 ← 饮片煎煮



智能煎药机

十功能自动煎药机



扫描二维码, 更多精彩等着您

北京东华原医疗设备有限公司

咨询热线: 400-888-0258 / 800-810-0359

官方网站: <http://www.donghuayuan.com>