

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.06.030

NT-proBNP、BNP 及 hs-CRP 在老年急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者血浆中的表达及临床意义*

代 菁¹ 解 红¹ 姚 峰² 任浩进³ 龚 凡³ 朱晓刚³

(1 江汉大学附属医院 / 武汉市第六医院功能科 湖北 武汉 430000; 2 江汉大学附属医院 / 武汉市第六医院心血管科 湖北 武汉 430000; 3 武汉科技大学附属普仁医院心内科 湖北 武汉 430081)

摘要 目的:探讨 N 末端前体脑钠肽(NT-proBNP)、脑钠肽(BNP)及超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)在老年急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者血浆中的表达及临床意义。**方法:**选择 2015 年 2 月~2018 年 7 月在我院进行诊治的老年急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者 200 例为观察组,选择同期在我院进行诊治的非冠脉综合征患者 100 例为对照组。入院后次日检测所有患者的血浆中的 NT-proBNP、BNP 及 hs-CRP 等指标的水平,并对比两组患者以及观察组中不同血管病变支数患者上述指标水平。两组患者均随访 6 个月,观察心血管不良事件的发生率。**结果:**观察组患者的 NT-proBNP、BNP 及 hs-CRP 水平均显著高于对照组,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组内单支血管病变、双支血管病变、三支血管病变患者间 NT-proBNP、BNP 及 hs-CRP 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$),各项指标水平随着血管病变支数增加而升高($P<0.05$)。观察组在出院后为期 6 个月随访期间心血管不良事件发生率为 16.50%,高于对照组心血管不良事件发生率为 6.00%,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。患者冠脉血管病变支数与血浆 NT-proBNP、BNP 及 hs-CRP 水平间呈正相关($P<0.05$)。**结论:**血浆 NT-proBNP、BNP 及 hs-CRP 水平在老年急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者中显著升高,且随着患者血管病变程度的增加而升高,对患者预后心血管不良事件判断有较好的预测作用。

关键词:老年;急性非 ST 段抬高型心肌梗死;N 末端前体脑钠肽;脑钠肽;超敏 C 反应蛋白

中图分类号:R542.22 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)06-1134-04

Expression and Clinical Significance of NT-proBNP, BNP and hs-CRP in Plasma of Elderly Patients with Acute Non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction*

DAI Jing¹, XIE Hong¹, YAO Feng², REN Hao-jin³, GONG Fan³, ZHU Xiao-gang³

(1 Department of Function, Affiliated Hospital of Jiangnan University/Wuhan Sixth Hospital, Wuhan, Hubei, 430000, China;

2 Department of Cardiovascular, Affiliated Hospital of Jiangnan University/Wuhan Sixth Hospital, Wuhan, Hubei, 430000, China;

3 Department of Cardiovascular, Puren Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430081, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression and clinical significance of N terminal precursor brain natriuretic peptide (NT-proBNP), brain natriuretic peptide (BNP) and high sensitivity C- reactive protein (hs-CRP) in plasma of elderly patients with acute non-ST-segment elevation myocardial infarction. **Methods:** 200 elderly patients with acute non-ST-segment elevation myocardial infarction treated in our hospital from February 2015 to July 2018 were selected as observation group, 100 patients with non-coronary syndrome who were diagnosed and treated in our hospital at the same time were selected as the control group. The levels of NT-proBNP, BNP and hs-CRP in plasma of all patients were detected the next day after admission. The above indexes were compared between the two groups and the observation group with different vessel lesion branches. Both groups were followed up for six months to observe the incidence of cardiovascular adverse events. **Results:** The levels of NT-proBNP, BNP and hs-CRP in the observation group were significantly higher than those in the control group, and there were significant difference between the two groups ($P<0.05$). There were significant differences in NT-proBNP, BNP and hs-CRP levels among patients with single vessel disease, double vessel disease and three vessel disease in the observation group ($P<0.05$), and the levels of each index increased with the increase of vessel disease branches ($P<0.05$). The incidence of cardiovascular adverse events in the observation group were 16.50% during the six months follow up period after discharge, which were higher than 6.00% in the control group, there were significant difference between the two groups ($P<0.05$). The number of coronary artery lesion branches were positively correlated with plasma NT-proBNP, BNP and hs-CRP levels ($P<0.05$). **Conclusion:** The levels of NT-proBNP, BNP and hs-CRP in plasma are significantly increased in elderly patients with acute non-ST-segment elevation myocardial infarction, and increased with the increase of the degree of vascular lesions, which has a good predictive effect on the

* 基金项目:湖北省医学科研计划项目(HBYX16D01)

作者简介:代菁(1980-),女,本科,主治医师,研究方向:心电生理学,E-mail: 15171422737@139.com

(收稿日期:2019-07-07 接受日期:2019-07-31)

prognosis of cardiovascular adverse events.

Key words: Elderly; Acute non-ST-segment elevation myocardial infarction; N terminal precursor brain natriuretic peptide; Brain natriuretic peptide; High sensitivity C- reactive protein

Chinese Library Classification(CLC): R542.22 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)06-1134-04

前言

急性非 ST 段抬高型心肌梗死是冠状动脉综合征中的一种,其病理基础是在某些诱因作用下导致冠脉粥样硬化斑块破裂,进一步促进导管血栓栓塞形成,阻塞冠脉管腔引起的心肌缺血坏死,在心电图上的表现为典型的 ST 段压低和 T 波倒置^[1-3]。随着老龄化步伐的加快,老年人已经成为急性非 ST 段抬高型心肌梗死的高发人群,对其生命健康和生活质量带来严重的威胁^[4-6]。因此,对于老年急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者采取及时有效的诊断和治疗具有重要意义。近些年多项研究报道显示,血浆 N 末端前体脑钠肽 (NT-proBNP)、血浆脑钠肽 (BNP)、超敏 C- 反应蛋白 (hs-CRP) 等生物标记物指标是心血管疾病发生、进展、预后的重要标志,可为心血管疾病的诊断和病情分级判断提供数据支持^[7,8]。为此,在本研究中以我院收治的老年急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者为研究对象,对其血浆 NT-proBNP、BNP 及 hs-CRP 水平进行检测,旨在探讨各指标水平变化在急性非 ST 段抬高型心肌梗死中的表达及其意义,现作如下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2015 年 2 月~2018 年 7 月在我院进行诊治的老年急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者 200 例为研究对象纳入观察组,纳入标准^①:患者经诊断均符合急性非 ST 段抬高型心肌梗死的诊断标准,即患者临床表现为阵发性或持续性胸痛,经血管造影显示冠状动脉狭窄,经心电图检查表现为典型的 ST 段压低和 T 波倒置;^②患者入院前未采取相关治疗措施;^③患者对研究内容知情同意,且签署知情同意书。排除标准:^④伴随先天性心脏病、心肌病、严重肝肾功能不全者;^⑤伴有恶性肿瘤疾病者;^⑥伴有炎症疾病者。其中男性患者 121 例、女性患者 79 例,患者年龄 60~79 岁,平均年龄(68.93± 5.21)岁。选择同期在我院进行诊治的冠脉综合征患者 100 例纳入对照组,其中男性患者 57 例、女性患者 43 例,患者年龄 60~75 岁,平均年龄(69.11± 5.30)岁,所有患者经 CT 血管造影未显示冠状动脉狭窄。两组患基础资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可

比性。

1.2 检查方法

1.2.1 冠状动脉造影检查 对两组患者均进行冠状动脉造影检查,造影方法为 Jukins 法,采用飞利浦 Allura Xper FD20 型全数字化心血管造影机进行至少两个相互垂直的体位和多角度的冠状动脉造影,并由本科室两名副主任医师以上职称的医师进行阅片,并做出诊断,冠状动脉狭窄的确诊标准为冠状动脉狭窄主要分支血管内径狭窄程度超过 50%。

1.2.2 血浆 NT-proBNP、BNP、hs-CRP 检查 患者入院后于次日清晨采集空腹静脉血 5 mL,加入到抗凝管中,3000 rpm 离心 10 min 后取上层清液进行检测。NT-proBNP 采用罗氏 411 全自动电化学发光免疫分析仪检测,BNP 采用西门子 centaur xp 化学发光免疫分析系统检测。hs-CRP 采用西门子特定蛋白仪检测,操作步骤严格按照说明书要求进行。

1.3 评价方法

对两组患者的 NT-proBNP、BNP、hs-CRP 等指标水平进行统计比较,将观察组患者按冠状动脉造影结果分为单支血管病变($n=58$)、双支血管病变($n=79$)和三支血管病变患者($n=63$)三组,比较三组患者间 NT-proBNP、BNP、hs-CRP 等指标水平的差异性。对两组患者出院后进行为期 6 个月的随访观察,记录比较两组患者在随访期间心血管不良事件的发生率,以评价 NT-proBNP、BNP、hs-CRP 等指标水平对患者预后的指导意义。

1.4 统计学方法

采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析,血浆 NT-proBNP、BNP、hs-CRP 等计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验分析,多组间比较采用 F 检验。患者心血管不良事件发生率等计数资料采用[n(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验,采用 Spearman 方法分析冠脉血管病变支数与 NT-proBNP、BNP、hs-CRP 水平的相关性,将 $\alpha=0.05$ 作为统计检验标准,当 $P<0.05$ 时为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 NT-proBNP、BNP、hs-CRP 水平比较

观察组患者的 NT-proBNP、BNP 及 hs-CRP 水平均高于对照组,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者 NT-proBNP、BNP、hs-CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of NT-proBNP, BNP and hs-CRP levels between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	NT-proBNP(ng/mL)	BNP(pg/mL)	hs-CRP(mg/mL)
Observation group	200	638.26± 127.31	2394.47± 421.39	8.17± 2.34
Control group	100	57.29± 9.30	36.12± 7.20	0.87± 0.28
t	-	45.536	55.915	31.060
P	-	0.000	0.000	0.000

2.2 不同血管病变支数患者 NT-proBNP、BNP、hs-CRP 水平比较 NT-proBNP、BNP 及 hs-CRP 水平比较整体差异有统计学意义 ($P<0.05$), 各项指标水平随着血管病变支数增加而升高 ($P<0.05$)。单支血管病变、双支血管病变、三支血管病变患者间 见表 2。

表 2 不同血管病变支数患者 NT-proBNP、BNP、hs-CRP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of NT-proBNP, BNP and hs-CRP levels in patients with different vessel lesions($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	NT-proBNP(ng/mL)	BNP(pg/mL)	hs-CRP(mg/mL)
Single vessel disease	58	329.81± 89.35	1639.73± 320.31	3.81± 1.19
Double vessel disease	79	608.27± 100.22*	2389.95± 498.67*	8.09± 2.10*
Three vessel disease	63	803.94± 136.58**	2710.27± 512.06**	10.96± 1.83**
F	-	42.134	23.650	25.241
P	-	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with single vessel disease, * $P<0.05$; Compared with double vessel disease, ** $P<0.05$.

2.3 两组患者随访期间心血管不良事件发生率比较 生率为 16.50%(33/200), 高于对照组的 6.00%(6/100), 组间比较观察组在出院后为 6 个月随访期间心血管不良事件发 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者心血管不良事件发生率比较[n(%)]

Table 3 Comparison of incidence of cardiovascular adverse events between the two groups[n(%)]

Groups	n	Heart failure	Arrhythmia	Cardiac insufficiency	Acute cerebral thrombosis	Total incidence
Observation group	200	11(5.50)	9(4.50)	8(4.00)	5(2.50)	33(16.50)
Control group	100	2(2.00)	2(2.00)	1(1.00)	1(1.00)	6(6.00)
χ^2						6.499
P						0.011

2.4 患者冠脉血管病变支数与 NT-proBNP、BNP、hs-CRP 水平相关性分析

经 Spearman 相关性分析显示, 患者冠脉血管病变支数与患者的 NT-proBNP、BNP 及 hs-CRP 水平呈正相关($r=0.571$ 、 0.656 、 0.403 , $P=0.000$ 、 0.000 、 0.000)。

3 讨论

冠状动脉综合征是威胁人类生命健康最严重的心血管疾病之一, 老年患者由于组织器官的衰弱、机体免疫力的降低以及各种合并症的影响, 已经成为冠状动脉综合征的高发人群, 根据临床病例报道显示老年患者人群中最易出现的冠状动脉综合征为急性非 ST 段抬高型心肌梗死这种亚型, 与其他冠状动脉综合征的区别在于心电图检查表现为 ST 段压低、T 波倒置以及无 Q 波出现^[10-12]。因此, 对于冠状动脉综合征患者进行及时的诊治, 将有助于患者获得良好的治疗效果及预后。目前, 临床上关于非 ST 段抬高型心肌梗死的研究在不断深入, 在对于非 ST 段抬高型心肌梗死的检测手段也在不断发展, 常规的血清心肌酶学、血清肌钙蛋白检测由于特异性较低, 难以与其他冠状动脉综合征进行区别开, 而近些年的临床报道显示 NT-proBNP、BNP、hs-CRP 等生物标志蛋白的表达与该疾病的发生发展有紧密联系, 为非 ST 段抬高型心肌梗死的诊断提供新的选择^[13-15]。

在本研究中, 观察组患者体内的 NT-proBNP、BNP 及 hs-CRP 水平均显著高于对照组患者, 表明 NT-proBNP、BNP 及

hs-CRP 水平升高与急性非 ST 段抬高型心肌梗死的发病有关。近些年相关研究证实, 钠尿肽是一组参与维持机体水盐平衡、血压稳定、心血管及肾脏等器官功能稳态的多肽类物质, 是心血管类疾病重要的生物标志蛋白, 其中关注度最高的为 BNP、NT-proBNP 这两种钠尿肽类生物标志蛋白^[16-18]。BNP 是由 32 个氨基酸组成的多肽类物质, 当机体出现心肌缺血、坏死、心室壁压力增加、动脉狭窄等征象时, 会刺激患者体内的 BNP 的合成、分泌, 使机体内的 BNP 水平迅速升高^[19,20]。NT-proBNP 是 BNP 的同源产物, 亦可作为急性非 ST 段抬高型心肌梗死诊断的敏感标志物。另外, 由于 NT-proBNP 在机体内有更长的半衰期和稳定性, 有利于机体内进行该指标水平的监测^[21-23]。进一步研究显示, BNP 除了受心血管因素的影响外, 还容易受到年龄、性别、肾功能的影响, 因此影响了 BNP 指标对急性非 ST 段抬高型心肌梗死的病情判断, 单独的 BNP 难以作为急性非 ST 段抬高型心肌梗死的独立诊断标志物^[24,25]。NT-proBNP 水平与性别、年龄、肾功能无明显相关性, 因此可与 BNP 一起构成急性非 ST 段抬高型心肌梗死诊断的敏感指标。hs-CRP 是炎症反应最敏感的标志物, 比传统的 CRP 敏感性更高, 可反应 CRP 的微小变化, 正常机体内 hs-CRP 水平极低, 出现炎症反应后其水平迅速升高^[26-28]。hs-CRP 对中性粒细胞有趋化作用, 可刺激中性粒细胞分泌炎症递质, 并通过补体的激活作用加重炎症反应, 从而反应出冠状动脉炎症反应的病变程度, 为非 ST 段抬高型心肌梗死诊断提供参考依据^[29,30]。在观察组内部对不同病变程度的患者各项指标进行比较, 结果显示各项指标水平随着

血管病变支数增加而增加,表明 NT-proBNP、BNP 及 hs-CRP 可判断急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者的病变程度,且经相关性分析显示患者血管病变支数与血浆 NT-proBNP、BNP 及 hs-CRP 水平间呈显著的正相关性。在两组患者随访期间心血管不良事件发生的比较显示,观察组不良事件发生率高于对照组,表明 NT-proBNP、BNP 及 hs-CRP 水平较高的患者预后质量较差,提示各项指标水平可为患者治疗和预后效果的预测提供参考。

综上所述,血浆 NT-proBNP、BNP 及 hs-CRP 水平在老年急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者中显著升高,且患者病变程度与血浆 NT-proBNP、BNP 及 hs-CRP 水平间呈明显的正相关性,能够反应患者的病情进展程度,对老年急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者的临床诊断和治疗有重要参考价值。

参考文献(References)

- [1] 刘辉,张燕,张少利,等.老年非 ST 段抬高型急性心肌梗死患者临床特征及预后影响因素[J].山东医药,2016,56(11): 41-43
- [2] Khan MH, Islam MN, Aditya GP, et al. Correlation of Troponin-I Level with Left Ventricular Ejection Fraction and In-hospital outcomes after First Attack of Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction[J]. Mymensingh Med J, 2017, 26(4): 721-731
- [3] 谢学刚,宋强,和旭梅,等. H-FABP、cTnI 及 copeptin 在老年急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者早期诊断中的应用价值[J].现代生物医学进展,2019,19(3): 465-468, 551
- [4] 孙界燕,刘永,赵雅琳,等.不同时点血浆脑钠肽及超敏 C-反应蛋白水平与老年非 ST 段抬高急性心肌梗死患者预后关系 [J]. 中国急救医学,2016,36(9): 804-807
- [5] Garg A, Garg L, Agarwal M, et al. Routine Invasive Versus Selective Invasive Strategy in Elderly Patients Older Than 75 Years With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Mayo Clin Proc, 2018, 93(4): 436-444
- [6] Shehata M, Samir A, Dardiri M. Prognostic impact of intensive statin therapy on N-terminal pro-BNP level in non-ST-segment elevation acute myocardial infarction patients [J]. J Interv Cardiol, 2017, 30(6): 514-521
- [7] Xu R, Zhang Y, Gao X, et al. High-Sensitivity CRP (C-Reactive Protein) Is Associated With Incident Carotid Artery Plaque in Chinese Aged Adults[J]. Stroke, 2019, 50(7): 1655-1660
- [8] Shivananda Nayak B, Teelucksingh S, Jagessar A, et al. A cross sectional study comparing traditional risk factors with N-terminal pro-BNP in high risk groups for cardiovascular disease in Trinidad, West Indies[J]. Diabetes Metab Syndr, 2013, 7(1): 8-11
- [9] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(5): 380-393
- [10] Heitner JF, Senthilkumar A, Harrison JK, et al. Identifying the Infarct-Related Artery in Patients with Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2019, 12(5): e007305
- [11] 冷文修,杨进刚,杨跃进.老年人急性冠状动脉综合征的抗栓治疗 [J]. 中华老年医学杂志,2019,38(1): 96-101
- [12] 赵园园,于俊民,张小波,等.老年非 ST 段抬高型心肌梗死患者血清 PDGF-B/PDGF β 的水平及干预 [J]. 中国临床研究,2018,31(7): 940-942
- [13] Dufang M, Yongcheng W, Ping J, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels Inversely Correlated With Heart Rate Variability in Patients With Unstable Angina Pectoris [J]. Int Heart J, 2016, 57(3): 292-288
- [14] 王音.急性 ST 段抬高心肌梗死患者经皮冠脉介入治疗近期预后危险因素分析[J].中国医药导报,2017,14(23): 44-47
- [15] Blondheim DS, Kleiner-Shochat M, Asif A, et al. Characteristics, Management, and Outcome of Transient ST-elevation Versus Persistent ST-elevation and Non-ST-elevation Myocardial Infarction[J]. Am J Cardiol, 2018, 121(12): 1449-1455
- [16] Klingenberg R, Aghlmandi S, Räber L, et al. Improved risk stratification of patients with acute coronary syndromes using a combination of hsTnT, NT-proBNP and hsCRP with the GRACE score [J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2018, 7(2): 129-138
- [17] Luchner A, von Haehling S, Holubarsch C, et al. Indications and Clinical Implications of the Use of the Cardiac Markers BNP and NT-proBNP[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2017, 142(5): 346-355
- [18] Misumida N, Ogunbayo GO, Kim SM, et al. Higher Risk of Bleeding in Asians Presenting With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction[J]. Angiology, 2018, 69(6): 555-556
- [19] Kuwahara K, Nakagawa Y, Nishikimi T. Cutting Edge of Brain Natriuretic Peptide (BNP) Research-The Diversity of BNP Immunoreactivity and Its Clinical Relevance[J]. Circ J, 2018, 82(10): 2455-2461
- [20] 周红君,袁伟.尼可地尔对老年急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 BNP 水平与冠脉血流影响的研究 [J]. 东南大学学报 (医学版), 2016, 35(3): 405-409
- [21] Singh MM, Kumar R, Tewari S, et al. Determining Nt-proBNP Levels with Diastolic Dysfunction in Thalassemia Major Patients[J]. J Pediatr Genet, 2017, 6(4): 222-226
- [22] 何凯,张伦碧.老年慢性心力衰竭患者胆红素与 NT-proBNP、hs-CRP 的临床意义[J].重庆医学,2019,48(1): 156-158
- [23] 杨鸿媚,安广隶,孙娜. NT-proBNP、LVEF 在老年慢性充血性心力衰竭评估中的作用[J].解放军医药杂志,2019,31(2): 46-49
- [24] 董芳,任嘉玮,胡晓娟,等.血清 NT-pro-BNP 及 PCT 水平对老年心力衰竭合并肺炎患者近期预后的意义 [J]. 临床肺科杂志,2019, 24(3): 469-473
- [25] 吴铮,吕昭,王平,等.急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者血清 hs-CRP、CK-MB、cTnI、NT-proBNP 的表达及临床意义 [J]. 疑难病杂志,2018,17(12): 1297-1300, 1305
- [26] Liu D, Qi X, Li Q, et al. Increased complements and high-sensitivity C-reactive protein predict heart failure in acute myocardial infarction [J]. Biomed Rep, 2016, 5(6): 761-765
- [27] Bassan F, Bassan R, Esparcette R. Very Long-Term Prognostic Role of Admission BNP in Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome[J]. Arq Bras Cardiol, 2016, 106(3): 218-25
- [28] Yaghoubi A, Ghojzadeh M, Abolhasani S, et al. Correlation of Serum Levels of Vitronectin, Malondialdehyde and Hs-CRP With Disease Severity in Coronary Artery Disease [J]. J Cardiovasc Thorac Res, 2015, 7(3): 113-117
- [29] 戴小平.血清 H-FABP、hs-CRP、cTnT 三者联合检测对心肌梗死的诊断价值及临床分析[J].中国生化药物杂志,2017,37(9): 409-411
- [30] 王晓玲,张立杰,肖四海,等.冠心病患者血清 NT-proBNP、尿酸和 hs-CRP 水平与冠状动脉病变的关系 [J]. 疑难病杂志,2019,18(3): 217-219, 242