

如何改善非酒精性脂肪性肝炎患者的肝功能

赵文霞

赵文霞, 河南中医学院第一附属医院消化科 河南省郑州市 450000

通讯作者: 赵文霞, 教授, 主任医师, 450000, 河南省郑州市人民路19号, 河南中医学院第一附属医院消化科.

zhao-wenxia@163.com

收稿日期: 2009-12-31 修回日期: 2010-04-20

接受日期: 2010-04-27 在线出版日期: 2010-05-18

How to improve liver function in patients with nonalcoholic steatohepatitis

Wen-Xia Zhao

Wen-Xia Zhao, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan Province, China
Correspondence to: Professor Wen-Xia Zhao, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, 19 Renmin Road, Zhengzhou 450000, Henan Province, China. zhao-wenxia@163.com

Received: 2009-12-31 Revised: 2010-04-20

Accepted: 2010-04-27 Published online: 2010-05-18

Abstract

The purpose of this paper is to explore how to improve liver function in patients with nonalcoholic steatohepatitis using Chinese and Western medicine approaches. Based on different understandings on the etiology and pathogenesis of diseases, different strategies are adopted to improve liver function in patients with nonalcoholic steatohepatitis between Chinese and Western medicine. Western medicine tends to use liver-protecting and transaminase-lowering drugs, insulin sensitizers, or statins, while Chinese medicine often, on the basis of combination of syndrome differentiation and disease differentiation, uses Chinese drugs (single herb or compound recipe) to protect liver function and regulate blood lipid and liver metabolism to treat diseases by looking into both their root causes and symptoms.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver hepatitis; Chinese and Western medicine; Liver function

Zhao WX. How to improve liver function in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*

2010; 18(14): 1461-1464

摘要

为了探讨改善非酒精性脂肪性肝炎患者肝功能的中西医治疗方法. 根据中、西医对本病病因病机的不同认识, 在饮食运动治疗的基础上, 西医运用保肝降酶类药物、胰岛素增敏剂及他汀类药物等治疗. 中医采用辨病辨证相结合, 中药复方与单味药相结合的治疗原则, 达到既保护患者肝脏功能, 又调节血脂及肝脏脂肪代谢能力. 加用水飞蓟宾改善非酒精性脂肪性肝炎患者的肝功能效果明显.

关键词: 非酒精性脂肪性肝炎; 中西医; 肝功能

赵文霞. 如何改善非酒精性脂肪性肝炎患者的肝功能. 世界华人消化杂志 2010; 18(14): 1461-1464

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1461.asp>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种获得性代谢性应激相关的肝脏疾病. 国外研究显示NAFLD已成为慢性肝病及肝酶异常的首要病因, 普通成人该病的患病率达20%-33%, 其中10%-30%为非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH), 后者10年内肝硬化发生率15%-25%, 而脂肪性肝硬化患者发生原发性肝癌、肝功能衰竭和移植肝复发的概率达30%-40%^[1]. NASH是造成肝硬化、原发性肝癌、肝功能衰竭的关键所在, 因此改善NASH患者的肝功能非常重要. 要做到这一点, 需要明确该病的发病原因及机制, 祛除病因、阻断病理机制是真正改善肝功能的目标.

1 NASH的发病机制

多数学者认为, NASH发生的基础是二次打击假说. “第一次打击”是肝脏内游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)和三酰甘油(triglyceride, TG)的积聚, 胰岛素抵抗、瘦素(leptin)缺乏和脂肪代

■背景资料

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)已成为国外慢性肝病及肝酶异常的首要病因, 普通成人患病率达20%-33%, 其中10%-30%为非酒精性脂肪性肝炎(NASH), 后者10年内肝硬化发生率15%-25%, NASH是造成肝硬化、原发性肝癌、肝功能衰竭的关键所在, 因此改善NASH患者的肝功能非常重要, 已成为21世纪肝病领域的新挑战. 本文旨在探讨通过中西医治疗改善NASH患者的肝功能.

■同行评议者

徐列明, 教授, 上海中医药大学附属曙光医院(东部)肝二科

■研发前沿

非酒精性脂肪性肝病包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎(NASH)、脂肪性肝硬化, NASH长期不能得到控制就可以造成肝纤维化、肝硬化, 其是脂肪性肝硬化发生的重要环节, 因此, NASH的治疗已成为研究领域的热点和重点, 也是亟待解决的问题。中药在保肝降酶抑制炎症反应具有肯定的疗效, 故成为目前研究的热点之一。

■创新盘点

本文创新之处在于论述了NASH的中西医治疗方法和药物, 着重详述了中药的不同治法及保肝降酶方面的作用机制, 对指导临床运用中药治疗该病具有指导作用。

谢失衡是脂肪肝形成的主要启动因素。肝脏脂肪代谢的动态平衡被破坏, FFA被不断运送到肝脏, 血中胰岛素水平的提高又导致肝细胞内FFA的生成增加, 此时肝脏对FFA的 β 氧化能力、合成或分泌极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)的能力均下降, 最终造成肝脏脂肪代谢紊乱。但此阶段, 脂肪酸氧化基因的表达仍在正常水平, 脂肪酸氧化所产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)低于诱发炎症所需的水平, 尚不足以损伤肝细胞, 故此时肝功能是正常的^[2]。

当肝细胞内脂质过度堆积至一定程度, 就会出现“第二次打击”即氧化应激和脂质过氧化(LP)。由于脂质生成亢进或抗氧化机制破坏而于机体内发生的自由基和活性氧同蛋白、脂质及核酸等高分子相反应, 产生大量氧化代谢产物ROS, 诱发肝细胞膜的脂质过氧化, 同时伴有细胞因子、线粒体解偶联蛋白2(uncoupling protein2, UCP2)和Fas配体被诱导活化, 引起肝细胞的炎症反应及凋亡, 发展为NASH和肝功能异常。总之, FFA代谢障碍、氧化应激和脂质过氧化是肝功能异常的重要因素。而有效纠正FFA代谢紊乱、阻止脂质过氧化反应有利于改善肝功能^[2]。

2 中医对该病的认识

NAFLD是现代医学概念, 按其临床表现可归属为中医的“肝癖”、“胁痛”、“积聚”等疾病范畴。其病因多为饮食不节、起居无常、情志失调、久病体虚等。饮食不节, 过食肥甘, 损伤脾胃, 运化失职, 水湿内生, 湿聚成痰, 痰气交结; 湿郁化热, 湿热内壅, 痰热湿浊聚于体内, 发于胁下则为“肝癖”; 情志郁结, 或郁怒伤肝, 或思虑伤脾, 肝失疏泄, 气机阻滞, 横逆克脾; 或思虑伤脾, 致中焦失运, 湿浊不化, 痰浊与气血搏结; 或肝郁化火, 灼津为痰, 湿热痰浊留着肝脏而成本病。病后失调, 久病及肾, 致阴伤气弱, 血行不畅, 血瘀气滞发为本病。过度安逸, 少动不劳, 筋骨懈惰, 气血津液壅遏不行, 瘀阻于内; 或膏粱厚味损伤脾胃, 运化失职, 食湿浊气壅积不化, 留着为患^[3]。

本病以痰湿内停、瘀阻气滞为主要病机, 属于痰湿、气滞、血瘀、食浊等因素交互作用而成。病位主要在肝, 涉及脾、肾二脏, 病理性质属本虚标实。本虚与脾失健运, 肝失疏泄有关, 标实为湿、热、痰、瘀互结于肝而致。治疗以健脾利湿、化痰活血为主, 在强调痰湿瘀互结

治标之时, 更重视脾气亏虚以治本。

3 西医对NASH的治疗

3.1 非药物治疗 西医对NASH的治疗目前尚无特效药物, 最有效的方法是改变不良生活方式。通过节食和运动等措施, 控制体质量增长和减少腰围, 治疗血脂紊乱、糖尿病, 减少FFA水平, 控制氧化应激和脂质过氧化。现有的饮食干预措施: 包括控制总的热量摄入(每日热量减少2 400 kJ), 膳食以不饱和脂肪酸为主, 并限制饱和脂肪酸的摄入, 碳水化合物以慢吸收的复合糖类和纤维素为主, 并限制摄入快吸收的碳水化合物(高糖指数)。运动治疗: 体育锻炼(有氧运动)对胰岛素抵抗和代谢综合征、肥胖症、血脂紊乱、糖尿病均有益处。日本Ishibashi等对75例NASH患者, 采用饮食控制和运动进行减重治疗, 疗程平均266 d, 结果血清ALT、胰岛素抵抗指数及脂肪肝变程度均显著改善, 并可根据ALT的变化趋势能预测肝内脂肪含量的改变^[4]。

3.2 药物治疗 目前对NASH的药物治疗主要目的是减少脂肪的吸收, 增加脂肪的代谢, 增加对胰岛素的敏感性, 保护肝细胞, 改善肝功能。常用保肝降酶药物、胰岛素增敏剂、抗氧化剂、降脂药物等。(1)保肝降酶的药物, 如水飞蓟宾(水林佳)、多烯磷脂酰胆碱、s-腺苷甲硫氨酸、甘草酸制剂、双环醇等, 其通过保护和稳定肝细胞, 影响膜结构, 使受损的肝功能和酶活力恢复正常, 调节肝脏的能量平衡, 促进肝组织再生, 具有抗炎免疫调节及降脂的作用, 使NASH患者症状、肝功能明显改善, 从而达到降低NASH患者ALT水平, 改善肝功能的作用。(2)胰岛素增敏剂包括二甲双胍(改善肝脏胰岛素抵抗)、噻唑烷二酮(改善外周胰岛素抵抗)以及 α -糖苷酶抑制剂(降低餐后血糖, 用之治疗NAFLD的研究相对较少)。临床实验显示二甲双胍可显著降低NAFLD患者血清ALT的水平。(3)抗氧化剂可减少脂肪吸收, 常用药物主要包括维生素E和(或)维生素C, s-腺苷甲硫氨酸、 β 甜菜碱, 普罗布考、静脉放血疗法以去除铁的不良影响; 针对肿瘤坏死因子- α 的抗炎药物以及益生元和益生菌等。益生元和益生菌预防肠道细菌过度生长, 从而减少肠道内源性乙醇和内毒素的产生及相关肝脏氧化应激和炎症损伤。(4)他汀类药物能增加脂肪代谢的药物治疗中出现的肝功能异常通常是一过性无症状性孤立性转氨酶增高, 并不代表存在他汀相关的显著肝脏损伤。目前

已有他汀类药物抗肝纤维化、抗HCC、降低门脉高压的报道. 为此他汀可安全用于NAFLD和NASH, 及其他慢性肝病患者血脂紊乱的长期治疗, 与保肝降酶药物联合应用更安全^[4].

4 中医对NASH的治疗

中医药治疗NASH, 改善肝功能具有一定的特色, 针对本病本虚标实、以标实为主的病机特点, 目前治疗多以祛湿化痰、活血化瘀、疏肝健脾为原则, 或选择辨证分型治疗, 或根据临床经验用中药复方加减治疗, 或结合现代药理研究以单味药治疗等, 内容丰富, 方法多样, 疗效明显.

4.1 辨病辨证治疗 辨证论治是中医治疗的特色之一, NASH患者临床主要出现肝功能异常, 症状表现为形体肥胖或腹胀便溏, 胁肋胀满, 舌质淡红, 苔白腻, 脉象弦细或细濡等. 根据临床所见辨病属于“肝癖”. 该病的病因病机为肝郁脾虚、湿痰瘀阻的特征. 辨证先要辨明是肝郁为主还是脾虚为主, 肝郁为主, 症状见肝区不适或胀满或疼痛, 治疗选用柴胡疏肝散加减治疗. 脾虚为主, 症状见容易疲劳、食欲减退、腹胀或便溏, 治疗以香砂六君子汤和参苓白术散加减治疗. 同时根据湿邪、痰浊、瘀血、气滞的轻重不同选方用药. 若湿邪过盛, 症见身体困重、形体肥胖、大便溏泄, 舌质淡胖, 舌苔白厚腻, 脉濡细, 治疗以胃苓汤加减, 常用药物有苍术、厚朴、陈皮、猪苓、茯苓、泽泻、山楂、生姜等. 若患者纳呆、恶心、咽部不适、咯痰量多、大便不爽、舌质淡红, 苔厚腻, 脉弦滑有力为痰浊阻滞, 治疗用二陈汤合保和丸加减, 常用药物陈皮、半夏、茯苓、莱菔子、胆南星、瓜蒌等. 胁痛明显, 甚则刺痛, 肝脏肿大拒按, 舌质紫暗, 苔薄白, 脉细涩, 为血瘀重证, 可用复元活血汤合失笑散加减, 常用药物丹参、柴胡、蒲黄、郁金、当归、穿山甲、大黄等. 若邪郁日久郁而化热, 出现头晕目眩, 舌红苔黄, 是肝胆郁热, 用夏枯草、决明子、生槐米、青黛等. 久病耗伤阴血, 症见失眠, 腰膝酸软, 劳累后肝区疼痛为肝阴不足, 方用滋水清肝饮酌加枸杞子、酸枣仁等, 常用药物当归、白芍、酸枣仁、山萸肉、茯苓、山药、柴胡、泽泻等^[3].

4.2 中药复方治疗 近年来由于NASH的发病率不断增加, 许多学者结合自己的临床经验, 在中医理论指导下, 自拟中药复方临床加减治疗NASH患者, 疗效得到很大提高. 但由于医生的体会不同, 用药的侧重点不同, 或者健脾化湿, 或者疏

肝理气, 也有活血化瘀或祛湿化痰等不同治法, 有单一治法为主, 更多是多法连用, 通过调理脏腑功能, 减少肠道对脂质的吸收, 降低血脂, 调整肝脏脂肪代谢, 抑制和减少肝脏炎症, 改善肝功能. 经临床报道, 运用疏肝解郁法, 药用柴胡、白芍、枳壳、香附、郁金、山楂、旱莲草、女贞子等治疗NASH患者52例, 1 mo后ALT、 γ -谷氨酰转氨酶(γ -GT), 均有明显下降, 降酶效果明显优于单用东宝肝泰、或疏普罗宁和肌苷、复方维生素B等药物^[5,6]. 运用清热利湿法治疗NASH报道很多, 常用药物以茵陈为主, 方药组成有茵陈、决明子、虎杖、泽泻、郁金、山楂、大黄等, 该类物质具有降低谷丙转氨酶和血脂, 改变超声后场衰减波等作用, 效果优于齐墩果酸片, 月见草油等对照药物^[7-9]. 化痰活血法也是临床用于治疗NASH的常用治法, 常用药物有半夏、陈皮、白芥子、郁金、丹参、山楂、赤芍、大黄等, 该类物质具有化痰利湿, 理气活血的功效, 在降低血脂, 保肝降酶方面作用优于多稀磷脂酰胆碱的对照组^[10,11]. 在此基础上我们对临床常用的中药复方进行了比较实验研究, 运用中药疏肝健脾方(柴胡、茯苓、决明子、姜黄), 化痰祛浊方(泽泻、莱菔子、大黄、荷叶)与东宝肝泰作对照. 结果显示: 在降低非酒精性脂肪肝大鼠模型肝匀浆FFA、TG、ALT等研究中, 中药两组均优于对照组, 改变大鼠模型病理变化、恢复线粒体嵴等方面中药组效果明显, 并且疏肝健脾组效果更优^[12,13]. 针对非酒精性脂肪肝复杂的病机, 中医复方和辨证论治使中医药治疗NASH患者肝功能异常的水平不断提高. 但是究竟哪个药物的作用效果更好? 是作用在哪个环节? 为了解决这些问题, 单味药的研究应运而生.

4.3 单味中药治疗 20世纪80年代, 在研究中草药抗高脂血症的作用时, 不少学者亦发现单味中草药具有良好的抗脂肪肝功效, 因高脂血症是NASH的重要发病因素. 也发现部分中药具有较好的保肝降酶作用. 如水飞蓟、五味子、山豆根、垂盆草、女贞子、甘草制剂等, 具有保护肝细胞, 抑制炎症反应, 降低转氨酶的作用. 女贞子^[14]的主要成分齐墩果酸对肝细胞有保护作用, 能显著降低谷丙转氨酶和谷草转氨酶的活性, 此外女贞子还有降血脂作用, 能明显降低胆固醇. 五味子^[15]含有菇类、粗多糖、有机酸等化学成分, 具有保肝降酶、抑制胆固醇生物合成等作用. 山豆根^[16]的主要有效成分是苦参碱, 有

■应用要点

以中医辨证论治与单味中药相结合为治疗理念, 运用辨证论治来改善患者的体质, 以治其本; 结合单味具有降酶作用的中药, 及相关研究机制, 达到保肝降酶改善肝功能的效果, 以治其标. 对临床运用中药治疗NASH具有改进作用, 特别是强调水飞蓟保肝降酶作用, 将使临床治疗效果有进一步提高, 并对预防复发具有重要作用.

■同行评价

本文既有文献介绍,也有本身的研究结果,观点明确,学术价值较好。

抑瘤、抑菌、免疫调节、保肝降酶等作用。垂盆草^[17]除了护肝降酶作用外,还有抑制免疫反应、抑制血管紧张素转移酶等功效。研究表明:肝实质细胞表面存在甘草酸^[18]的结合位点,以甘草酸修饰壳聚糖纳米粒可通过甘草酸介导的方式促进合药载体的肝靶向输送,起到抗炎、抗病毒等作用,并明显减轻肝细胞脂肪变及坏死。然而这些降酶药物,对脂肪性肝炎,改善肝功能的作用均不及水飞蓟。因水飞蓟是菊科植物,性寒,味苦,入肺、肝经,具有清热解毒,保肝、利胆的作用。从水飞蓟种子提取物水飞蓟素、水飞蓟宾是两种抗氧化剂,能够减少自由基的产生,抑制脂质过氧化反应,具有抗纤维化的活性,对肝细胞膜有保护作用,并能通过阻断毒素与肝细胞膜上受体的结合而起到抗毒素作用。所以用于NASH患者,其疗效优于其他保肝降酶的药物。他们的主要区别在于水飞蓟素具有抗氧化作用,而其他药物保护肝细胞膜的功能,主要是通过抑制肝细胞炎症,调节免疫反应所达到的保肝降酶作用。王宝恩等^[19]应用含有水飞蓟素的水林佳治疗肝功能异常的NASH患者29例,并以护肝宁治疗25例作对照,结果显示:两组均能明显降低异常升高的转氨酶,具有较好的保肝降酶作用,水林佳组效果优于对照组。为了使降酶药物持续发挥良好的治疗作用,需配合具有降脂、化痰、活血作用的中药。如山楂、决明子、丹参、泽泻、赤芍等药物具有调脂、抗氧应激、脂质过氧化的作用。山楂中提取的熊果酸和金丝桃苷对鼠高脂血症模型具有明显降低总胆固醇水平,增加高密度脂蛋白和SOD活性。临床应用山楂饮料能明显降低血脂,改善脂质代谢紊乱^[20]。泽泻降血脂的药物有效成分是乙醇提取浸膏的乙酸乙酯提取物,具有降低血脂的作用^[21]。赤芍具有良好的抗脂肪肝功效,降低瘦素水平和胰岛素抵抗指数^[22,23]。决明子正丁醇提取物能明显降低血脂,其作用优于其他部位提取物,其中总蒽醌类成分有显著的保肝降酶活性作用^[24,25]。

5 结论

以上三种治疗方法,临床结合应用,在辨病辨证的基础上,根据患者的体质、症状、舌苔、脉象、体征及相关检测指标等,选择不同中药复方,结合中药性味归经,功能主治及药理作用机制等现代研究,加减化裁方能取得更好的疗效。

同时也要改善饮食结构,加强科学的体育锻炼,彻底改变不良生活习惯,才能达到改善NASH患者的肝功能,进一步治愈NAFLD的远期目标。

6 参考文献

- 1 Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 883-889
- 2 范建高, 曾民德. 脂肪性肝病. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 469-474
- 3 刘平. 现代中医肝病病学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 277-282
- 4 范建高, 贾继东. 脂肪性肝病诊疗进展. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 33-35
- 5 邓海清, 黄国荣, 吴瑞林, 潘朝霞. 祛瘀化浊、疏肝解郁法治疗脂肪肝52例. *陕西中医* 2006; 27: 24
- 6 李华甫. 柴胡疏肝散加减治疗脂肪肝85例. *河北中医* 2006; 28: 204
- 7 贾孟辉, 和晓春, 贺晓慧. 茵陈蒿汤加味治疗脂肪肝58例. *陕西中医* 2006; 27: 1524-1525
- 8 邹祥发, 陈福冈, 王福敏. 清肝汤治疗非酒精性脂肪肝30例. *陕西中医* 2008; 29: 20-21
- 9 严付红. 清肝降脂汤治疗非酒精性脂肪肝50例. *中国中西医结合消化杂志* 2006; 14: 60-61
- 10 潘金常. 化痰祛瘀通腑汤治疗脂肪肝98例. *浙江中西医结合杂志* 2003; 13: 593
- 11 张加军, 张广业. 散瘀化浊汤治疗非酒精性脂肪肝临床研究. *中华中医药学刊* 2007; 25: 176
- 12 赵文霞, 张永艳, 李建国, 叶放, 王伟. 化痰方、疏肝方对大鼠脂肪肝模型病理形态的影响. *中国实验方剂学杂志* 2004; 10: 60-63
- 13 赵文霞, 张永艳, 李建国, 叶放. 化痰祛浊方、疏肝健脾方抗大鼠脂肪肝模型作用机制的比较研究. *中国医药学报* 2004; 19: 121-122
- 14 李阳, 孙文基. 女贞子的药理作用研究. *陕西中医学院学报* 2006; 29: 58-60
- 15 张成俊. 中药五味子降血清丙氨酸氨基转移酶的效果与机制. *中国误诊学杂志* 2007; 7: 6190-6191
- 16 丁佩兰, 陈道峰. 中药山豆根及其制剂的药理作用、临床应用与不良反应. *中国临床药理学杂志* 2003; 12: 315-317
- 17 张洪超, 兰天, 张晓辉. 垂盆草化学成分与药理作用研究进展. *中成药* 2005; 27: 1201-1203
- 18 黄羽, 林爱华, 张娴, 巫志峰, 曾星. 甘草酸表面修饰壳聚糖纳米粒体外对肝实质细胞的靶向结合作用. *中药新药与临床药理* 2008; 19: 495-498
- 19 王宝恩, 谢贤春, 段钟平, 崔振宇, 王融冰, 辛绍杰, 朱跃科, 武志明, 刘芳, 赵军, 颜迎春, 陈红. 水飞蓟磷脂复合物治疗脂肪肝临床对照研究. *药品评价* 2007; 4: 68-70
- 20 路雪雅, 胡京红. 复方山楂冲剂对脂肪肝作用的实验研究. *中国医学研究与临床* 2007; 5: 1-3
- 21 钱文彬, 庞红, 薛大权, 席兰艳, 张海燕. 泽泻水提物、醇提物的制备及对小白鼠降脂作用的研究. *数理医药学杂志* 2007; 20: 836-838
- 22 赵文霞, 段荣章, 李建国, 张永艳, 苗明三. 赤芍防治大鼠非酒精性脂肪肝模型作用机制的实验研究. *中医研究* 2005; 18: 13-16
- 23 赵文霞, 段荣章, 苗明三, 李建国, 叶放. 赤芍对大鼠脂肪肝模型胰岛素抵抗及瘦素影响的实验研究. *四川中医* 2005; 23: 33-34
- 24 张加雄, 万丽, 胡轶娟, 屈巧玲, 师健友. 决明子降血脂有效部位的研究. *时珍国医国药* 2006; 17: 904-905
- 25 张荣, 刘必旺, 王永辉, 赵换, 周然. 决明子乙酸乙酯提取物对非酒精性脂肪肝大鼠的防治作用. *山西中医* 2009; 25: 45-47