

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.17.023

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210615.1651.002.html\(2021-06-15\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210615.1651.002.html(2021-06-15))

## 替罗非班对 PCI 术后心肌灌注及短期预后的影响\*

周金锋<sup>1</sup>, 邹华伟<sup>1</sup>, 刘月宾<sup>1</sup>, 程自平<sup>2△</sup>

(1. 安徽医科大学附属阜阳医院心血管内科, 安徽阜阳 236000; 2 安徽医科大学第一附属医院心血管内科, 合肥 230022)

**[摘要]** **目的** 探讨冠状动脉内注射替罗非班对老年急性冠状动脉综合征(ACS)患者行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后心肌灌注及短期预后的影响。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2020 年 5 月安徽医科大学附属阜阳医院收治住院的行 PCI 治疗的 85 例老年( $\geq 65$  岁)ACS 患者为研究对象, 根据是否行冠状动脉内替罗非班治疗分为试验组(40 例)和对照组(45 例)。对照组采用规范的双联抗血小板及肝素治疗, 试验组在对照组治疗的基础上予以冠状动脉内注射替罗非班。对比分析两组 PCI 术后心肌梗死溶栓治疗(TIMI)血流分级、无复流发生率, 术后 1 月肌酸激酶同工酶(CKMB)峰值、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室射血分数(LVEF)及术后 1 月主要不良心血管事件(MACE)发生率。**结果** 与对照组比较, 试验组 TIMI 血流 3 级比例更高, 无复流较低, CKMB 峰值较低, LVEDD 和 LVEF 改善更优且 MACE 发生率更低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 冠状动脉内注射替罗非班能有效改善老年 ACS 患者 PCI 术后心肌灌注和短期预后。

**[关键词]** 急性冠脉综合征; 老年人; 经皮冠状动脉介入治疗; 替罗非班; 心肌灌注**[中图分类号]** R543.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)17-2981-04**Effect of tirofiban on myocardial perfusion and short-term prognosis after PCI\***ZHOU Jinfeng<sup>1</sup>, ZOU Huawei<sup>1</sup>, LIU Yuebin<sup>1</sup>, CHENG Ziping<sup>2△</sup>

(1. Department of Cardiovascular Medicine, Fuyang Hospital of Anhui Medical University, Fuyang, Anhui 236000, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of intracoronary injection of tirofiban on myocardial perfusion and short-term prognosis in elderly patients with acute coronary syndrome (ACS) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** Eighty-five elderly ( $\geq 65$  years old) ACS patients who underwent PCI in Fuyang Hospital of Anhui Medical University from January 2017 to May 2020 were selected and divided into the experiment group (40 cases) and the control group (45 cases), according to whether they received treatment with intracoronary tirofiban or not. The control group received standard dual antiplatelet and heparin therapy, and the experiment group received intracoronary injection of tirofiban on the basis of the treatment in the control group. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) blood flow classification after PCI, no reflow phenomenon incidence, peak CKMB, left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular ejection fraction (LVEF), and incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) after 1 month follow-up were compared and analyzed between the two groups. **Results** Compared with the control group, TIMI blood flow level 3 ratio in the experiment group was higher, no reflow was lower, CKMB peak was lower, LVEDD and LVEF improvement was better, and MACE incidence was lower, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Intracoronary injection of tirofiban can effectively improve the myocardial perfusion and short-term prognosis of elderly patients with acute coronary syndrome after PCI.

**[Key words]** acute coronary syndrome; the aged; percutaneous coronary intervention; tirofiban; myocardial perfusion

随着人口老龄化进程的不断加快,老年( $\geq 65$ 岁)急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者亦日益增多,与年轻 ACS 患者比较,其具有更高的发病率和病死率,且预后不佳<sup>[1-2]</sup>。经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)可有效改善 ACS 患者病死率,但当梗死相关血管开通后得不到有效灌注时,无复流现象将严重降低 PCI 疗效<sup>[3-4]</sup>。研究表明,老年患者更易发生 PCI 术后无复流现象和出血事件<sup>[5-6]</sup>。因此,如何有效解决上述事件也成为研究重点。近年来,非肽类血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂(替罗非班等)的应用有效改善了老年 ACS 患者 PCI 术后疗效<sup>[7-9]</sup>。多项研究表明,早期应用替罗非班能有效改善 PCI 术后心肌灌注,但冠状动脉内注射替罗非班却少有研究<sup>[10-12]</sup>。本研究旨在评价冠状动脉内注射替罗非班对老年 ACS 患者 PCI 术后心肌灌注及短期预后的影响,以期为临床治疗提供依据,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性研究 2017 年 1 月至 2020 年 5 月安徽医科大学附属阜阳医院收治住院的 85 例行 PCI 治疗的老年 ACS 患者,其中急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)30 例、急性非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)34 例、不稳定型心绞痛(UA)21 例。纳入标准:符合 ACS 诊断行 PCI 指征。排除标准:(1)术前 1 周内进行溶栓治疗;(2)术前 2 周内应用替罗非班等血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂;(3)6 个月内有脑出血、缺血性卒中、短暂性脑缺血发作史;(4)严重肝、肾功能不全;(5)活动性出血或凝血功能障碍;(6)颅内恶性肿瘤或脑血管结构异常(如动静脉畸形);(7)近期有大手术或严重创伤史。根据是否行冠状动脉内注射替罗非班治疗分为试验组(40 例)和对照组(45 例)。对照组采用规范的双联抗血小板及肝素治疗,试验组在对照组治疗的基础上予以冠状动脉内注射替罗非班。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方案

所有患者均术前常规予以阿司匹林(300 mg,拜耳公司)和氯吡格雷(300 mg,赛诺菲公司)或替格瑞洛(180 mg,阿斯利康公司)。根据病情选用硝酸酯类和他汀类药物。术中予以肝素(70~100 U/kg)静脉内注射。试验组在导丝通过病变后,予以预扩张球囊扩张开通血流后,立即经导管予以替罗非班(10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )冠状动脉内注射。注射 60 s 后,行球囊扩张或支架植入术。对照组使用导丝开通血流后,予以球囊扩张病变处或行支架植入术。

术后患者常规采取以下治疗措施:(1)口服抗血小板药,如阿司匹林(100 mg/d)、氯吡格雷(75 mg/d)或替格瑞洛(180 mg/d);(2)低分子肝素、他汀类、硝

酸酯类、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和(或) $\beta$ 受体阻滞剂。

#### 1.2.2 观察指标

(1)梗死相关动脉心肌梗死溶栓治疗(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)血流分级。术后即刻比较两组 TIMI 血流分级,① 0 级:无血流灌注;② I 级:微血流灌注,造影剂能通过闭塞部位,但无闭塞段远端的前向血流;③ II 级:部分血流灌注,造影剂虽能通过闭塞部位,但充盈速度明显减慢;④ III 级:完全血流灌注,前向血流充盈,通过远端血管快且完全。(2)心功能指标。PCI 术前及术后 1 周检测心肌酸激酶同工酶(CKMB)峰值、梗死相关血管无复流情况、心脏彩超[左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)和左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)]。(3)不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)和严重出血事件。随访 1 个月,观察 MACE 发生情况,包括频繁心绞痛、心力衰竭、术后低血压、急性血栓形成、心源性死亡、心源性休克等。

#### 1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用  $t$  检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用  $\chi^2$  检验或秩和检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料比较

两组性别、年龄、吸烟、高血压、糖尿病、血脂异常等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组一般资料比较

项目	试验组 ( $n=40$ )	对照组 ( $n=45$ )	$t/\chi^2$	$P$
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	58.42 $\pm$ 13.10	59.93 $\pm$ 14.73	-0.496	0.621
男/女( $n/n$ )	29/11	34/6	0.103	0.748
ACS 分型[ $n(\%)$ ]			1.811	0.404
STEMI	12(30.0)	18(40.0)		
NSTEMI	19(47.5)	15(33.3)		
UA	9(22.5)	12(26.7)		
吸烟[ $n(\%)$ ]	22(55.0)	24(53.3)	0.024	0.878
高血脂[ $n(\%)$ ]	27(67.5)	31(68.9)	0.019	0.891
糖尿病[ $n(\%)$ ]	15(37.5)	18(40.0)	0.056	0.813
高血压[ $n(\%)$ ]	17(42.5)	23(51.1)	0.630	0.427
冠状动脉粥样硬化性心脏病[ $n(\%)$ ]	23(57.5)	27(60.0)	0.055	0.815
Killip 分级[ $n(\%)$ ]			0.417	0.812
I 级	20(50.0)	18(40.0)		
II 级	2(5.0)	2(4.4)		

续表 1 两组一般资料比较

项目	试验组 (n=40)	对照组 (n=45)	t/χ <sup>2</sup>	P
Ⅲ级	1(2.5)	2(4.4)		
梗死部位[n(%)]			0.208	0.748
前壁	11(27.5)	13(28.9)		
后下壁	8(20.0)	7(15.6)		
病变血管[n(%)]			1.702	0.693
左主干	2(5.0)	5(11.1)		
左前降支	9(22.5)	7(15.6)		
左回旋支	5(12.5)	4(8.9)		
右冠状动脉	7(17.5)	6(13.3)		
抽吸导管应用[n(%)]	13(32.5)	16(35.6)	0.088	0.767

2.2 两组术前、术后 TIMI 血流分级比较

两组术前 TIMI 血流分级比较,差异无统计学意义(P>0.05)。术后试验组 TIMI 血流 3 级占比更高,差异有统计学意义(P<0.05),见表 2。

表 2 两组术前、术后 TIMI 血流分级比较[n(%)]

项目	试验组 (n=40)	对照组 (n=45)	χ <sup>2</sup>	P
术前 TIMI 血流分级			1.171	0.760
0 级	11(27.5)	9(20.0)		
1 级	5(12.5)	4(8.9)		
2 级	7(17.5)	9(20.0)		
3 级	17(42.5)	23(51.1)		
术后 TIMI 血流分级			15.971	0.000
0 级	0	0		
1 级	0	1(2.2)		
2 级	1(2.5)	12(26.7)		
3 级	39(97.5)	32(71.1)		

2.3 两组心功能指标比较

与对照组比较,试验组 CKMB 峰值更小,梗死相关血管无复流比例更低,LVEDD 更小,LVEF 更高,差异有统计学意义(P<0.05),见表 3。

表 3 两组心功能指标比较

项目	试验组 (n=40)	对照组 (n=45)	t/χ <sup>2</sup>	P
CKMB 峰值(̄x±s,U/L)	87.00±71.72	204.00±220.48	62.104	0.002
梗死相关血管无复流[n(%)]	2(5.0)	12(26.7)	7.226	0.007
LVEDD(̄x±s,mm)	45.03±7.01	48.36±7.05	2.181	0.032
LVEF(̄x±s,%)	52.90±3.61	48.98±3.49	5.093	<0.001

2.4 两组 MACE 和严重出血事件发生率比较

与对照组比较,试验组 MACE 发生率更低,差异有统计学意义(P<0.05)。两组严重出血事件发生率比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表 4。

表 4 两组 MACE 和严重出血事件发生率比较[n(%)]

项目	试验组 (n=40)	对照组 (n=45)	χ <sup>2</sup>	P
MACE			11.010	0.001
频繁心绞痛	2(5.0)	4(8.9)		
心力衰竭	2(5.0)	6(13.3)		
术后低血压	2(5.0)	9(20.0)		
急性血栓形成	0	1(2.2)		
死亡	0	0		
心源性休克	0	2(4.4)		
严重出血事件	2(5.0)	4(8.9)	0.488	0.485

3 讨论

梗死相关血管无复流是 PCI 术后常见并发症,老年人、糖尿病、再灌注时间延长、梗死前心绞痛、心源性休克等是其重要危险因素<sup>[13,18]</sup>。老年 ACS 患者常因缺血时间较长、再灌注延迟较多而导致梗死相关血管无复流的发生风险增加<sup>[14]</sup>。尽管目前梗死相关血管无复流的发生机制尚未完全明确,但目前的观点包括:(1)PCI 诱导的冠状动脉微循环结构完整性的破坏和随后的微循环栓塞;(2)血小板的活化和聚集导致微血栓的形成和微循环堵塞;(3)血管内皮的损伤和微血管痉挛<sup>[15-16]</sup>。由于目前尚缺少无复流现象的有效治疗方法,因此,包括缩短心肌缺血总时间在内的有效预防措施尤为重要。近年来,PCI 术中防治无复流现象时,冠状动脉内注射药物包括山莨菪碱、硝普钠、钙离子拮抗剂、尿嘧啶、糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂和尼可地尔等。替罗非班是一种新型糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂,在防治梗死相关血管无复流中具有较好价值,但目前冠状动脉内注射研究较少<sup>[17-19]</sup>。基于此,本研究对比分析了冠状动脉内注射替罗非班在防治梗死相关血管无复流中的价值,并取得较好的临床参考价值。

本研究结果显示,试验组较对照组术后 CKMB 峰值较低、TIMI 血流 3 级比例更高,更进一步表明替罗非班在改善冠状动脉血流方面具有重要价值。而试验组 LVEF 明显高于对照组,LVEDD 明显低于对照组,结合治疗组 MACE 发生率明显降低的研究结果,表明替罗非班可同时改善左心室重构和老年 ACS 患者 PCI 术后的短期预后。这一机制可能系替罗非班能有效改善冠状动脉 PCI 术后血流和心肌灌注。

相关研究表明,与年轻患者比较,替罗非班可能与老年人出血风险增加有关<sup>[20-21]</sup>。然而,本研究对照组和试验组严重出血事件发生率无明显差异,说明冠

状动脉内注射替罗非班是安全的。试验组观察中有与之前报道类似的轻微出血事件,如皮肤瘀斑和牙龈出血,但未发生严重出血事件和血小板减少现象。

综上所述,在老年 ACS 行 PCI 治疗患者中,冠状动脉内注射替罗非班可有效降低 CKMB 峰值水平,降低梗死相关血管无复流发生率,改善冠状动脉血流和心功能,降低 MACE 发生率,且无严重出血事件,可为临床治疗提供新的依据,但仍需多中心、大样本量、长期临床研究证实。

## 参考文献

- [1] FITCHETT D, LEITER L, LIN P, et al. Update to evidence-based secondary prevention strategies after acute coronary syndrome[J]. *CJC Open*, 2020, 25(5):402-415.
- [2] MENDITTO A, ANTONICELLI R. Is dual therapy the correct strategy in frail elderly patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome? [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2020, 17(1):51-57.
- [3] LIANG T, LIU M, WU C, et al. Risk factors for no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome[J]. *Rev Invest Clin*, 2017, 69(3):139-145.
- [4] KOTANI J, NANTO S, MINTZ G S, et al. Plaque gruel of atheromatous coronary lesion may contribute to the no-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome[J]. *Circulation*, 2002, 106(13):1672-1677.
- [5] MENDITTO A, ANTONICELLI R. Is dual therapy the correct strategy in frail elderly patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome? [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2020, 17(1):51-57.
- [6] LATEEF N, AHSAN M J, FAZEEL H M, et al. Percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion in patients aged < 75 years versus  $\geq 75$  years: a systematic review [J]. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, 2020, 10(1):25-31.
- [7] TAVENIER A H, HERMANIDES R S, FABRIS E, et al. Efficacy and safety of glycoprotein II b/III a inhibitors on top of ticagrelor in STEMI: a subanalysis of the ATLANTIC trial[J]. *Thromb Haemost*, 2020, 120(1):65-74.
- [8] GELLATLY R M, CONNELL C, TAN C, et al. Trends of use and outcomes associated with glycoprotein- II b/III a inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Ann Pharmacother*, 2020, 54(5):414-422.
- [9] SOMASCHINI A, CORNARA S, FERLINI M, et al. Favorable effect of glycoprotein II b III a inhibitors among STEMI patients treated with primary PCI and incomplete ST resolution[J]. *Platelets*, 2020, 31(1):48-54.
- [10] ALI-HASAN-AL-SAEIGH S, MIRHOSSEINI S J, SHAHIDZADEH A, et al. Appropriate bolus administration of glycoprotein II b/III a inhibitors for patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: intracoronary or intravenous? A comprehensive and updated meta-analysis and systematic review[J]. *Kardiol Pol*, 2016, 74(2):104-118.
- [11] CHEN G X, WANG H N, ZOU J L, et al. Effects of intracoronary injection of nicorandil and tirofiban on myocardial perfusion and short-term prognosis in elderly patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction after emergency PCI [J]. *World J Emerg Med*, 2020, 11(3):157-163.
- [12] SUN Z, ZENG J, HUANG H. Intracoronary injection of tirofiban prevents microcirculation dysfunction during delayed percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 208:137-140.
- [13] WU T G, ZHAO Q, HUANG W G, et al. Effect of intracoronary tirofiban in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome [J]. *Circ J*, 2008, 72(10):1605-1609.
- [14] GHONIM A A, MOSTAFA A, EMARA A, et al. Clinical outcome of intracoronary versus intravenous high-dose bolus administration of tirofiban in diabetic patients undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. *Cardiovasc J Afr*, 2019, 30(5):285-289.
- [15] FENG C, LIU Y, WANG L, et al. Effects of early intracoronary administration of nicorandil during percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction[J]. *Heart Lung Circ*, 2019, 28(6):858-865.
- [16] WANG K, ZUO G, ZHENG L, et al. Effects of tirofiban on platelet activation(下转第 2989 页)

- [5] 林翠清,段玉婷,陆丽明. 队列研究在中医药领域的应用[J]. 中华中医药学刊,2021,39(2):189-193.
- [6] 中国慢性便秘诊治指南(2013,武汉)[J]. 胃肠病学,2013,18(10):605-612.
- [7] 便秘的诊断依据、证候分类、疗效评定:中华人民共和国中医药行业标准《中医内科病证诊断疗效标准》(ZY/T001.1-94)[J]. 辽宁中医药大学学报,2013,15(4):210.
- [8] 张声生,李乾构,时昭红. 慢性便秘中医诊疗共识意见[J]. 北京中医药,2011,30(1):3-7.
- [9] 赵贞贞. 中文版 PAC-QOL 量表的信效度研究及其在生活质量影响因素分析中的应用[D]. 南京:南京医科大学,2011.
- [10] 董佳容,曹振东,毛旭明. 便秘古代中医文献研究[J]. 山东中医药大学学报,2012,36(3):229-231.
- [11] 张晓,牛学恩. 从调畅气机论治功能性便秘[J]. 中国中医药现代远程教育,2018,16(4):63-64.
- [12] 彭军良,陆金根. 陆金根教授重用生黄芪治疗肛肠疾病的临床经验[J]. 中国中医急症,2015,24(1):89-91.
- [13] 余颜,邓艳玲,赵先平,等. 生白术治疗便秘探析[J]. 湖南中医杂志,2016,32(1):133-135.
- [14] 陈雅婷,朱星,陈云志,等. “枳术丸及其衍变方”的研究与应用进展[J]. 江西中医药大学学报,2019,31(6):108-112.
- [15] 邹晓华,查安生. 重用生白术和莱菔子治疗功能性便秘 68 例[J]. 安徽中医药大学学报,2014,33(2):33-34.
- [16] 王萌,李开富,庞娣,等. 气虚型功能性便秘的中西医治疗进展[J]. 湖南中医杂志,2018,34(10):188-190.
- [17] 新昕,都弘,李春日,等. 耳穴贴压治疗精神疾病患者便秘疗效分析[J]. 时珍国医国药,2017,28(11):2677-2679.
- [18] 杜炳林,徐众森. 耳穴贴压法治疗肺脾气虚型便秘 30 例临床观察[J]. 中国社区医师,2018,34(9):101-102.
- [19] 陆建武,段永强,殷世鹏. 从“正气”论脾胃与非特异性免疫之间功能的相关性[J]. 甘肃中医药大学学报,2016,33(6):31-33.
- [20] 曾典,袁明勇,张仲林. 肺气虚证的免疫学研究进展[J]. 四川中医,2014,32(6):175-179.
- [21] 郑海涛,范奕嫒,袁海霞,等. 基于中医“肺与大肠相表里”理论的肠道菌群对机体免疫的影响[J]. 时珍国医国药,2018,29(5):1170-1172.

(收稿日期:2020-12-18 修回日期:2021-04-28)

(上接第 2984 页)

- and endothelial function in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. Cell Biochem Biophys,2015,71(1):135-142.
- [17] HU S,WANG H,ZHU J,et al. Effect of intracoronary administration of tirofiban through aspiration catheter on patients over 60 years with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(21):e10850.
- [18] ZHANG C J,DENG Y Z,LEI Y H,et al. The mechanism of exogenous adiponectin in the prevention of no-reflow phenomenon in type 2 diabetic patients with acute myocardial infarction during PCI treatment [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2018,22(7):2169-2174.
- [19] SUN B J,LIU Z,YIN H,et al. Intralesional versus intracoronary administration of glycoprotein II b/III a inhibitors during percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine (Baltimore),2017,96(40):e8223.
- [20] BASUONI A,EL-NAGGAR W,MAHDY M,et al. Effect of intracoronary tirofiban following aspiration thrombectomy on infarct size, in patients with large anterior ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. Coron Artery Dis,2020,31(3):255-259.
- [21] LEE W C,CHEN H C,FANG H Y,et al. Comparison of different strategies for acute ST-segment elevation myocardial infarction with high thrombus burden in clinical practice: symptom-free outcome at one year [J]. Heart Lung, 2015,44(6):487-493.

(收稿日期:2020-12-18 修回日期:2021-03-08)