

质疏松;⑤严重的高血压;⑥妊娠初期;⑦皮质醇增多症(手术时及术后例外);⑧水痘、牛痘接种、单纯疱疹角膜炎。

糖皮质激素是强大的免疫抑制药和抗炎药,是临床上应用最多的药物之一。正是由于其强大的免疫抑制和抗炎作用,应用结果更像一把“双刃剑”,在改变病理过程的同时也会导致新的病变。因此,准确地认识、合理地应用糖皮质激素是临床医师的重要学习内容。

#### 【参考文献】

- [1]戴为信.糖皮质激素的临床应用和撤药综合征[J].中国医刊,2003,38(7):7-9.
- [2]杨岫岩.如何合理应用肾上腺皮质激素[J].新医学,2006,37(3):194-196.
- [3]郭嘉隆,马翠丽,毕黎琦.糖皮质激素的通用原则[J].中国社区医师,2006,22(6):22-23.

文章编号:1672-3384(2010)-01-0028-05

## 急性胰腺炎药物治疗进展

【作者】 陈卫昌 林敏

苏州大学附属第一医院消化内科 (苏州 215006)

【摘要】 急性胰腺炎是临床常见的急腹症之一。近年来,随着对其发病机制研究的深入,相应的治疗药物研究也取得了很大的进展,本文综述急性胰腺炎的营养支持以及其他治疗药物研究的进展。

【关键词】 急性胰腺炎;营养支持;药物治疗

【中图分类号】 R576; R453

【文献标识码】 A

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见的急腹症之一。AP病变程度轻重不等,轻者以胰腺水肿为主,病情常呈自限性,预后良好,又称为轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP);少数严重患者以胰腺出血坏死为主,常并发胰腺坏死、假性囊肿、胰腺脓肿等局部并发症或器官衰竭,病死率高,称为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)。近年来,随着对AP发病机制研究的不断深入,相应的治疗药物研究取得了很大的进展,本文就AP的药物治疗进展进行综述。

### 1 营养支持

营养支持在AP尤其是SAP中的治疗作用已得到普遍肯定<sup>[1]</sup>。营养支持常贯穿于SAP的整个病程治疗中,对保护肠黏膜屏障功能,降低感染等并发症十分重要,可以明显改善疾病治疗效果。García A等<sup>[2]</sup>研究认为多数轻度、无并发症的AP

患者可不必应用营养支持治疗;SAP患者在血流动力学和心脏功能稳定情况下,应早期进行营养支持,初期的营养支持主要是肠外营养(parenteral nutrition, PN),但应尽早过渡到肠内营养(enteral nutrition, EN)模式。刘淑梅等<sup>[3]</sup>研究认为“个体化阶段性营养支持”是治疗AP的合理营养方式,即依次阶段性地施行全胃肠外营养(TPN)→部分PN+EN→全肠内营养(TEN),其核心是力求缩短TPN时间,以减少长期应用TPN带来的不利影响。目前认为,空肠内输注营养不增加胰液分泌,可在内镜或X线引导下将鼻空肠营养管放置到Treitz韧带下方,建立合适的肠内营养途径,这是实施EN的关键。SAP患者胃肠功能一旦恢复,即应实施EN,主要是增加营养摄入,总热卡摄入应在30~35 kcal·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>(1 cal=4.25 J),每天氮量0.2~0.24 g·kg<sup>-1</sup>,并可逐步增加,并最终过渡到经口饮

食。EN 药物主要包括高能要素合剂(百普素)、肠内高营养多聚合剂(能全力)。百普素由麦芽糖糊精、葡萄糖糖浆、乳清蛋白水解物、植物油、中链三酰甘油、维生素、矿物质、微量元素等组成。能全力由水、麦芽糖糊精、酪蛋白、植物脂肪、多种纤维、卵磷脂、矿物质、维生素、微量元素等组成。另外,免疫营养在 SAP 治疗中的应用值得关注,添加谷氨酰胺能明显维护 SAP 患者的肠屏障,减少内毒素和细菌易位<sup>[4]</sup>。

## 2 生长抑素(somatostatin)及其衍生物

天然 14 肽生长抑素施他宁(stilamin)及人工合成 8 肽生长抑素类似物奥曲肽(octreotide)是治疗 AP 最常用的药物。施他宁为合成的环状氨基酸,由 14 个氨基酸组成,并由二硫键在首尾 2 个半胱氨酸处连接而成一环状结构。奥曲肽保留了生长抑素类似的药理作用,且作用持久。生长抑素及其衍生物可明显抑制胰岛素、胰高血糖素及胰腺多肽的分泌,并能抑制胰酶对胆囊收缩素及促胰液素的反应,减少胰液渗入到胰腺以及胰酶对胰腺组织的消化,还可通过抑制血小板激活因子的活性而减轻毛细血管外渗和全身内毒素血症,并可改善微循环。目前关于生长抑素及其类似物应用于 AP 治疗的报道颇多,但疗效差别很大。AndriulicA 等<sup>[5]</sup>荟萃分析证明生长抑素和奥曲肽能有效降低 SAP 患者的总死亡率。Tang WF 等<sup>[6]</sup>通过观察 38 例 SAP 患者发现生长抑素能够调节免疫炎症反应,通过抑制凋亡及白细胞黏附从而改善患者病情。Bagnenko SF 等<sup>[7]</sup>认为生长抑素类药物应早期应用,最佳时间为 AP 发病的第 1 天,晚期应用则治疗效果降低。Uhl W 等<sup>[8]</sup>有关奥曲肽治疗 SAP 的随机、双盲、多中心的研究则认为奥曲肽治疗 SAP 无效,此外尚有奥曲肽可引起 AP 的报道<sup>[9]</sup>。根据我们的经验,生长抑素及其衍生物(善宁)对 SAP 有较好的治疗疗效,相信今后通过大规模、严谨的临床试验肯定会得到令人信服的结果。

## 3 胰酶抑制药

### 3.1 抑肽酶(aprotinin)

抑肽酶为广谱蛋白酶抑制药,能抑制胰蛋白酶、糜蛋白酶,阻止胰腺中纤维蛋白酶原及胰蛋白酶原自身激活,阻止纤维蛋白溶解所致的急性出血。Seta T 等<sup>[10]</sup>荟萃分析发现,抑肽酶能有效降低 SAP 患者的死亡率。Berling R 等<sup>[11]</sup>研究表明,大剂量抑肽酶腹腔灌洗,通过降低过敏毒素 C3a 水平,能够阻止胰腺坏死的发生,降低 AP 手术率。但该药在西方许多国家报道疗效较差。Smith 等<sup>[12]</sup>认为,近年来有关抑肽酶的研究设计都不尽合理,并且这些研究中抑肽酶均未达到足够的血药浓度或腹腔浓度。因此关于抑肽酶在 AP 中的应用需要进一步深入研究。文献报道<sup>[13]</sup>抑肽酶频繁给药易产生抗体,易引起过敏性休克等严重不良反应。

### 3.2 加贝酯(gabexate mesilate, FOY)

FOY 是目前临床应用较广泛的一种化学合成的非肽类的蛋白酶抑制药。Ino Y 等<sup>[14]</sup>报道持续动脉局部灌注加贝酯能有效缓解 SAP 患者腹痛、降低全身炎症反应综合征(SIRS)、缩短住院时间。Xiong GS 等<sup>[15]</sup>研究认为,预防性应用加贝酯并不能降低经内镜逆行胆胰管造影(encoscopic retrograde cholangio-pancreatography, EPCP)术后高淀粉酶血症及胰腺炎发生率,亦不能有效缓解术后腹痛的发生率及病死率。加贝酯不良反应多为恶心、呕吐、高血压、出汗、乏力等,但均不需要特殊治疗和处置。

### 3.3 乌司他丁(urinastatin)

乌司他丁是从人尿中提取精制的糖蛋白,具有抑制胰蛋白酶、弹性蛋白酶、纤溶酶等蛋白水解酶及透明质酶、淀粉酶、脂肪酶等糖类和脂类水解酶的作用。蓝瑞琼等<sup>[16]</sup>通过 Meta 分析发现,国产乌司他丁治疗轻、重型 AP 的疗效均显著优于传统疗法,且未见明显不良反应和并发症出现,患者依从性好。

## 4 抗生素

SAP 患者是否应该预防性使用抗生素,以及抗生素的种类、干预的时机及疗程等目前仍存在争

议。Dambrauskas Z 等<sup>[17]</sup>荟萃分析纳入近年 10 个临床试验,结果提示 SAP 患者预防性使用抗生素能降低胰腺感染性坏死发生率、手术率、败血症发生率和病死率,但对抗生素进行亚组分析后显示,仅碳青霉烯类抗生素能降低胰腺感染性坏死发生率、手术率和败血症发生率,但仍不能明显降低病死率。因此该研究倾向于肯定预防性使用抗生素的临床价值,主要指碳青霉烯类抗生素。但新近在北美和欧洲 32 个医学中心实施的一项随机双盲安慰剂对照临床试验<sup>[18]</sup>不推荐预防性使用抗生素,该临床实验共纳入 SAP 患者 100 例,治疗组预防性使用碳青霉烯类抗生素美罗培南( $3\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ ,疗程 7~21d),结果显示治疗组和安慰剂对照组在胰腺或胰周感染、中转手术率及病死率等方面均无统计学差异。目前更多倾向于推荐对胰腺坏死面积  $>30\%$  或胆源性 AP 尤其是 SAP 患者早期开始预防性使用抗生素<sup>[19]</sup>。抗生素的使用应遵循的原则是:抗菌谱以革兰阴性菌和厌氧菌为主、脂溶性强、能有效通过血胰屏障。现有的研究表明<sup>[20]</sup>第三代头孢菌素、哌拉西林、美洛西林、亚胺培南、第四代喹诺酮类、甲硝唑都能有效地通过血胰屏障。因此,尚需进一步的高质量大样本随机对照试验以及卫生经济学评价来探索预防性使用抗生素在重症急性胰腺炎综合治疗中的实际价值<sup>[19]</sup>。此外,临床治疗时要注意真菌感染的诊断,如临床上无法用细菌感染来解释发热等表现时,应考虑到真菌感染的可能,可经验性应用抗真菌药,如两性霉素 B 和氟康唑,同时进行血液或体液样本真菌培养。

#### 5 $\text{H}_2$ 受体拮抗药及质子泵抑制药

AP 患者使用  $\text{H}_2$  受体拮抗剂或质子泵抑制药等抑制胃酸分泌的药物的目的:一是通过抑制胃酸分泌使到达十二指肠的酸性物质减少,从而反馈抑制胰腺的分泌;二是预防应激反应引起的急性胃黏膜病变导致的上消化道出血。

#### 6 生长激素(somatropin)

生长激素系用遗传工程生产的人生长激素,具有促进机体生长、脂肪动员,抑制葡萄糖的利用,刺

激肝、肾及其他组织产生生长素介质而发挥生长激素的生长促进作用。生长抑素和生长激素联合应用可显著改善 SAP 患者的预后,缩短住院时间,其可能的作用机制是通过促进胰岛素生长因子-1 和胰岛素生长因子结合蛋白-3 释放,从而间接加强肠道黏膜屏障功能、减轻细菌和内毒素移位、减轻急性期炎症介质和细胞因子的过度释放、提高机体免疫力等,避免 SAP 患者并发多器官功能障碍<sup>[21]</sup>,其不良反应主要是患者可能出现抗生长激素及大肠杆菌蛋白的抗体。既往有糖尿病史的患者临床应慎用。

#### 7 糖皮质激素(glucocorticoid, GC)

GC 可以抑制炎症介质、减轻内毒素反应、改善微循环和清除自由基,达到阻断炎症中间环节,抑制瀑布式炎症反应的作用。SAP 患者应用 GC 可以明显改善呼吸道功能,提高急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的救治成功率。但 SAP 病情复杂,加之 GC 可能引起的应激性溃疡、感染扩散等不良反应,临床对 GC 的应用时机、剂量、疗程等,尚存在较大分歧<sup>[22]</sup>。目前常用的 GC 主要包括甲泼尼龙和地塞米松,甲泼尼龙剂量和用法: $40\sim80\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ,静脉推注,每日 1~3 次,疗程 5~7d;地塞米松的剂量和用法: $5\sim10\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ,用法同前。GC 短期使用无明显不良反应,无须减量停药。

#### 8 前列腺素

前列腺素(PG)包括  $\text{PGE}_1$ 、 $\text{PGE}_2$  及其甲基类似物  $\text{PGI}_2$  等,能抑制多种外源性与内源性刺激引起的胰腺分泌,增加胰腺血流量和细胞保护作用。PG 的胰腺保护作用主要是稳定腺泡内的溶酶体膜和抑制细胞内胰酶的激活<sup>[23]</sup>。王磐等<sup>[24]</sup>将  $\text{PGE}_1$   $20\mu\text{g}$  加入 5% 葡萄糖盐水 100mL 中静脉滴注, bid, 共治疗 61 例 AP 患者,结果显示,治疗组血淀粉酶、乳酸脱氢酶恢复正常所需时间均明显短于对照组,且治疗组多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)发生率降低。

## 9 血小板活化因子受体拮抗药

血小板活化因子 (platelet activating factor, PAF) 是细胞膜表面分泌的生物活性脂质, 实验证明 PAF 参与 AP 的发生和发展过程, PAF 拮抗药在急性胰腺炎的治疗中可发挥重要作用<sup>[25]</sup>。Xia SH 等<sup>[26]</sup>研究表明, PAF 受体拮抗药 BN5 2021 可通过抑制 PAF 和 PAF 受体结合, 从而降低血淀粉酶及胰腺组织病理评分。Mann O 等<sup>[27]</sup>研究却表明, PAF 受体拮抗药 WEB 2086 对 SAP 大鼠的微循环、白细胞黏附、组织学损伤、血淀粉酶水平无明显改善。Johnson 等<sup>[28]</sup>对 270 例急性胰腺炎患者进行来昔帕泛 (lexipafant) 的干预治疗研究, 结果显示来昔帕泛 ( $100\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 能显著减少 AP 病人的器官衰竭积分, 发病后 48h 内使用可降低患者的并发症和死亡率。有关来昔帕泛治疗急性胰腺炎随机对照试验的系统评价显示, 来昔帕泛组有降低死亡率、减少器官衰竭、降低并发症的趋势, 但无统计学意义<sup>[29]</sup>。来昔帕泛在 AP 中的疗效仍有待于更大规模、高质量的随机对照研究进一步证实。

## 10 中医中药

生大黄通过抑制胰酶活性、降低 Oddi 括约肌张力、促进胃肠道内毒素排泄、降低炎症细胞因子及炎症介质的产生, 对 AP 有良好的治疗作用。大黄每次 10 ~ 15g, 开水浸泡后胃管注入, 每日 1 ~ 2 次, 或大黄 20g 加入 200mL 温开水浸泡液保留灌肠, qd, 可根据大便次数调整用量。芒硝具有泻热通便、润燥软坚等功用, 一般每次 1000 ~ 1500g, bid, 外敷。孕妇禁用。丹参具有改善胰腺微循环障碍、清除氧自由基、阻止钙离子内流等作用, 能有效减少并发症发生<sup>[30]</sup>, 丹参每次 16 ~ 20mL, 加入右旋糖酐液体中滴入, qd, 连续使用 7 ~ 10d。

## 11 其他药物

### 11.1 氟尿嘧啶 (5-FU)

部分临床报道氟尿嘧啶可以治疗 AP, 使用氟尿嘧啶可以改善 AP 患者的临床症状, 降低血、尿淀粉酶并降低并发症的发生率<sup>[31]</sup>。但

是陈亚光等<sup>[32]</sup>研究认为, 静脉使用氟尿嘧啶治疗 AP 对于患者的住院天数、尿淀粉酶恢复时间、腹痛消失时间均无影响。

### 11.2 氧自由基清除药 (oxygen free radical scavenger)

研究表明<sup>[33]</sup> SAP 在发生发展中产生了大量活性氧及自由基 (ROS), 引起氧化应激损伤, 氧自由基在 SAP 的发病机制中具有重要的作用<sup>[34]</sup>。N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 可通过清除氧自由基, 减少 TNF- $\alpha$ 、IL-6 产生的作用, 减轻胰腺及肺组织的病理损伤。

### 11.3 钙离子拮抗药的应用

随着对 AP 发病机制的研究深入, 发现 AP 患者胰腺细胞膜稳定性的破坏和钙离子内流有关。研究显示<sup>[35]</sup> 维拉帕米、硝苯地平钙离子拮抗药类药物可以减轻 AP 动物模型上胰腺组织的病变程度, 提高动物的生存率。

综上所述, 尽管 AP 的药物治疗取得了很大发展, 但尚无特别有效的治疗药物和治疗手段<sup>[36]</sup>。进一步阐明 AP 尤其 SAP 发生发展的分子机制, 加强多学科协作, 实施个体化的综合治疗是改善 AP 尤其是 SAP 患者临床预后的关键<sup>[1,37]</sup>。

## 【参考文献】

- [1] Frossard JL, Steer ML, Paster CM. Acute pancreatitis [J]. Lancet, 2008, 371 (9607): 143-152.
- [2] García A, García Peris P. Nutritional management of patients with acute pancreatitis: when the past is present [J]. Nutr Hosp, 2008, 23 (Supl. 2): 52-58.
- [3] 刘淑梅, 宴雅丽, 梁桃. 个体化阶段性营养支持治疗急性胰腺炎 [J]. 中国临床医学, 2007, 14 (4): 532-533.
- [4] 王新颖, 李宁. 重症急性胰腺炎营养支持治疗的意义和实施 [J]. 临床内科杂志, 2007, 24 (2): 86-88.
- [5] Andriulli A, Leandro G, Vilemte R, et al. Meta-analysis of somatostatin, octreotide and gabexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis [J]. Alim Pharmacol Ther, 1998, 12 (3): 237-245.
- [6] Tang WF, Wang YG, Zhu L, et al. Effect of somatostatin on immune inflammatory response in patients with severe acute pancreatitis [J]. J Dig Dis, 2007, 8 (2): 96-102.

- [7] Bagnenko SF, Rukhliada NV, Tolstoi AD, et al. Comparative characteristics of octreotide and famotidine in the treatment of acute pancreatitis[J]. Vestn Khir Im Grek, 2002, 161(6): 26-30.
- [8] Uhl W, Buchler MW, Malfertheiner P, et al. A randomized, double-blind, multicenter trials of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis[J]. Gut, 1999, 45: 97-100.
- [9] Bodermar G, Hjortswang H. Octreotide-induced pancreatitis: an effect of increased contractility of Oddi sphincter[J]. Lancet, 1996, 348: 1668-1669.
- [10] Seta T, Noguchi Y, Shimada T, et al. Treatment of acute pancreatitis with protease inhibitors: a Meta-analysis[J]. Eur J Gastroentero & Hepato, 2004, 16(12): 1287-1293.
- [11] Berling R, Ohlsson K. Effects of high dose intraperitoneal aprotinin in treatment on complement and acute phase response in acute severe pancreatitis[J]. J Gastroenterol, 1996, 31(5): 702-708.
- [12] Smith M, Kocher H. M, Hunt BJ. Aprotinin in severe acute pancreatitis[J]. Int J Clin Pract, 2009, 10: 1-9.
- [13] Biollaz J, Dayer P. Those words don't speak... Aprotinin and erythropoiesis stimulant agents, therapeutic use and adverse effects[J]. Revue Medicale Suisse, 2008, 4: 1635-1636.
- [14] Ino Y, Arita Y, Akashi T. Continuous regional arterial infusion therapy with gabexate mesilate for severe acute pancreatitis[J]. W J G, 2008, 14: 6382-6387.
- [15] Xiong GS, Wu SM, Zhang XW, et al. Clinical trial of gabexate in the prophylaxis of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis[J]. Braz J Med Biol Res, 2006, 39: 85-90.
- [16] 蓝瑞琼, 蒋亚斌. 国产乌司他丁治疗急性胰腺炎的系统评价[J]. 中华消化杂志, 2005, 10: 658-659.
- [17] Dambraszkas Z, Gulbinas A, Pundzius I, et al. Meta-analysis of prophylactic parenteral antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis[J]. Medicina(Kaunas), 2007, 43: 291-300.
- [18] Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Ann Surg, 2007, 245: 674-683.
- [19] 夏庆, 黄伟, 杨晓楠. 重症急性胰腺炎预防性使用抗生素的认识和评价[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16: 1446-1451.
- [20] Buchler M, Malfertheiner P, Friess H, et al. Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics[J]. Gastroenterology, 1992, 103: 1902-1908.
- [21] 王兴鹏. 生长抑素与生长激素联合应用治疗重症急性胰腺炎多中心对照临床初步研究[J]. 中华消化杂志, 2004, 4: 230-235.
- [22] 宋志芳, 郭晓红, 单红卫, 等. 糖皮质激素在重症胰腺炎诱发ARDS救治中的价值[J]. 上海第二医科大学学报, 2005, 1: 53-56.
- [23] 杨雪菲, 杨智勇, 周峰. 前列腺素E1对大鼠重症急性胰腺炎细胞因子及胰腺病理的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2006, 1: 112-113.
- [24] 王馨, 周嘉良. 前列腺素E1治疗急性胰腺炎61例疗效分析[J]. 苏州大学学报·医学版, 2003, 1: 604-606.
- [25] Liu LR, Xia SH. Role of platelet-activating factor in the pathogenesis of acute pancreatitis[J]. W J G, 2006, 12: 539-545.
- [26] Xia SH, Hu CX, Zhao ZL, et al. Significance of platelet activating factor receptor expression in pancreatic tissues of rats with severe acute pancreatitis and effects of BN52021[J]. W J G, 2007, 13: 2992-2998.
- [27] Mann O, Tiefenbacher WJ, Kaifi J, et al. Effect of platelet-activating factor antagonist WEB 2086 on microcirculatory disorders in acute experimental pancreatitis of graded severity[J]. Pancreas, 2009, 38: 58-65.
- [28] Johnson CD, Kingsnorth AN, Imrie CW, et al. Double-blind, randomised, placebo-controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis[J]. Gut, 2001, 48: 62-69.
- [29] 刘宁, 应明英, 李静. 来昔帕泛治疗急性胰腺炎随机对照试验的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2003, 3: 108-113.
- [30] 张喜平, 李志军. 丹参治疗急性胰腺炎的机制[J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13: 2122-2124.
- [31] Gu F, Liu Y, Pan R. Local arterial infusion of 5-FU in the treatment of acute necrotic pancreatitis[J]. Chinese Journal of Surgery, 1995, 33: 339-341.
- [32] 陈亚光. 5-氟尿嘧啶对急性水肿型胰腺炎的治疗价值初探[J]. 成空药理学, 1991, 5: 2-3.
- [33] Sehoenherg MH, Baehler M, Beger HG. Oxygen radicals in experimental acute pancreatitis[J]. Hepato-Gastroenterol, 1994, 41: 313-319.
- [34] 陈卫昌, 蔡芑雄, 白霞. N-乙酰半胱氨酸干预治疗重症急性胰腺炎肺损伤的实验研究[J]. 中华消化杂志, 2006, 26: 57-59.
- [35] Sun H W, Zhu P, Xiong S T, et al. Preventive effect of the nifedipine on hypocalcemia in acute pancreatitis in rats[J]. Chin J Exp Surg, 2001, 18: 546-547.
- [36] Haney JC, Pappas TN. Necrotizing pancreatitis: diagnosis and management[J]. Surg Clin North Am, 2007, 87: 1431-1446.
- [37] Waele JJ, Hoste E. Current pharmacotherapeutic recommendations for acute pancreatitis[J]. Expert Opin Pharmacother, 2006, 7: 1017-1025.