

中西医结合治疗肺癌脑转移的临床进展

张 炜 王中奇

(上海中医药大学附属龙华医院肿瘤二科,上海,200032)

摘要 肺癌脑转移是中枢神经系统最常见的肿瘤,也是肺癌患者死亡的常见原因之一。肺癌患者一旦发生脑转移,临床分期属于 IV 期,其临床预后差,治疗非常困难,且疗效不佳。如何有效的提高患者生存期和生活质量已成为临床研究重点。本文就近年来中西医结合治疗肺癌脑转移的研究现状进行了总结,以便进一步发挥中西医结合治疗肺癌脑转移的作用。

关键词 中西医结合;肺癌;脑转移

Clinical Progress on Integrated Traditional Chinese and Western Medicine in Treating Brain Metastases from Lung Cancer

Zhang Wei, Wang Zhongqi

(Affiliated Longhua Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

Abstract Brain metastases from lung cancer is the most common tumors of the central nervous system, and it is also one of the common causes of death in patients with lung cancer. When brain metastases occur in patients with lung cancer, it clinically belongs to staging IV with poor clinical prognosis, and the treatment is very difficult with dissatisfactory efficacy. How to effectively enhance the patient survival and quality of life has become the focus of clinical research. In this paper, the recent research status of integrated Chinese and western medicine treating lung cancer with brain metastasis is summarized, in order to further enhance the combination of traditional Chinese and western medicine treatment of brain metastases from lung cancer.

Key Words Integrated traditional Chinese and western medicine; Lung cancer; Brain metastases

中图分类号:R273 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.12.037

肺癌是中枢神经系统转移最常见的肿瘤之一。肺癌脑转移是部分患者治疗失败的常见原因。肺癌患者在确诊中约有 10% 出现脑转移,治疗过程中出现的有 25% ~ 35%, 术后复发患者出现脑转移的占 25% 左右。肺癌脑转移的发病率随着肺癌患者生存期的延长高达 50% ~ 80%, 占脑转移癌的 40% ~ 60%^[1]。肺癌患者脑转移发生率如此之高,其主要原因在于肺血管和淋巴网丰富,脑血管和椎静脉之间有吻合支,脱落的癌细胞可不经肺毛细血管的滤过而经侧支直接入脑,又有研究发现肺癌具有嗜神经组织的特性,对中枢神经系统有特别的亲和力^[2],所以肺癌最容易发生脑转移。

肺癌脑转移患者主要有头痛、呕吐、记忆力下降等症状,其中头痛大多为首发症状,且具有夜间和晨起加重特征;肺癌脑转移临床症状多取决于转移灶部位及水肿的范围。肺癌患者一旦发生脑转移,临床分期属于 IV 期,如果不进行积极治疗,其自然生存期为 1 个月左右,但是经过积极的治疗,其生存期大大提高。肺癌脑转移的治疗方式有全脑放疗、立体定向放射治疗、预防性全脑放射、外科手术、化学疗法、分子靶向治疗、中医中药等综合治疗,对肺癌脑转移有一定的疗效。

本文就肺癌脑转移的中西医结合治疗研究进展作一阐述。

1 肺癌脑转移的现代医学治疗方法

全脑放疗、立体定向放射治疗、外科手术、化学疗法为肺癌脑转移有效治疗手段。根据肺癌脑转移患者的实际情况,综合治疗方案最为有效。

1.1 手术治疗 患者单个或 2 个脑转移癌,病灶大小 < 5 cm,无其他远处转移,全身情况好,最适合的治疗方法为手术治疗。据报道,单纯手术的平均生存期为 6 ~ 7 个月^[3]。XuQ^[4]对 41 例单发脑转移的肺癌患者进行手术治疗,其中位生存期为 15.4 个月,对于单发脑转移患者,手术治疗的生存期显著高于全脑放疗。但肺癌脑转移大多是多发灶,患者多是晚期患者,身体情况较差,多失去手术指征;且脑转移术后复发率高,多发生在原手术部位。手术又是局部治疗,具有局限性,不利于全身性疾病的控制。

1.2 放射治疗 全脑放疗适用于不宜手术的单个或多发病灶,或全身情况差的患者。全脑放疗可以缩小肿瘤大小,减轻症状,延长患者中位生存期及提高生活质量,为目前治疗肺癌脑转移的主要临床方案。立体

定向放射治疗适用于肿瘤位置较深,全身情况差,无法进行手术以及全脑放疗后的巩固治疗,具有精确度高、安全快速及疗效可靠等特点,但立体定向放射只是整体治疗中的一个方面,它不能完全替代全脑放疗及其他治疗方法。Alexander^[7]对 245 例脑转移患者进行立体定向放射治疗,局部控制率 1 年为 89%,2 年为 65%,中位生存期为 9.4 个月,局部肿瘤复发的中位时间为 8.4 个月。Lib 等^[8]观察 70 例肺癌脑转移给予全脑放疗和立体定向放射治疗,结果显示各自的中位生存期为 5.7 和 9.3 个月。Nakazaki 等^[9]观察 44 例全脑放疗治疗失败的患者,给予立体定向放射治疗,结果表明患者生存期延长。放射治疗会引起脑水肿、脑坏死、脑缺血缺氧等放射性脑反应,如果不及时治疗会严重影响患者的生活质量。

1.3 化学治疗 目前治疗肺癌脑转移的主要化疗药物亚硝基脲类(如尼莫司汀、司莫司汀、洛莫司汀等)、替莫唑胺。Bernardo 等^[10]用长春瑞滨、吉西他滨和卡铂治疗肺癌脑转移 22 例,结果显示患者的中位生存期为 33 周。Tuettenberg 等^[11]用替莫唑胺治疗 13 例脑瘤,结果表明患者的无进展生存期为 8 个月,总生存期为 16 个月。脑转移患者手术或放疗后,进行化疗具有一定的预防复发作用。但由于化疗药物选择性差,对正常的组织细胞有一定的破坏作用;且多数患者是晚期老年患者,不能耐受化疗。

1.4 靶向治疗 Park^[12]等给予 28 例 EGFR 受体突变的肺癌脑转移患者厄洛替尼或吉非替尼,23 例患者部分缓解,3 例病灶稳定,无进展生存期和总生存期分别为 6.6 个月和 15.9 个月,治疗率达 93% 左右。

1.5 综合治疗 随着研究的深入,国内外报道均表明,综合治疗的生存率、复发率、生活质量明显优于单一手段的治疗。白皓^[6]等采用不同的治疗方式治疗 400 例肺癌脑转移:手术+全脑放疗+化疗组的平均中位生存期为 11.1 个月左右,1 年生存率为 30.7%,明显优于单放疗组。放射外科+全脑放疗的平均生存时间为 8.5~11.3 个月,1 年生存率为 43%。Song WG 等^[14]通过研究发现接受化疗和放疗联合治疗的脑转移患者的平均中位生存时间为 16.0 个月左右,明显高于单独治疗的 10.0 个月。厄洛替尼联合全脑放疗治疗 40 例肺癌脑转移患者,中位生存期为 11.8 个月^[15]。大量临床表明替莫唑胺联合全脑放疗治疗肺癌脑转移患者,两者生存期差异有统计学意义($P < 0.05$),替莫唑胺联合放疗有效率达 73%^[16-17]。

2 肺癌脑转移的中医治疗

2.1 中医药治疗肺癌脑转移的理论基础 脑转移癌

属于中医“头痛”“眩晕”“中风”“抽搐”“厥逆”“呕吐”等范畴。肺癌脑转移癌为本虚标实之证,肝脾肾亏虚为发病的基础,肺癌患者久病致肝脾肾亏虚,正气不足,易于动风,痰湿、瘀血、邪毒内生,风性善窜,风邪挟痰、挟湿,上入髓海,积而成块;肺癌患者肺气虚伤及肾精,肾主骨生髓,脑为髓海,肾精不足,则脑失所养,清阳之气失用,更易受邪侵袭。《灵枢·刺节真邪》曰:“虚邪之入于身也深,寒与热相搏,久留而内著……邪气居其间而不反,发为瘤”。

肺癌脑转移主要分型为痰湿内阻、气滞血瘀、热毒蕴结、肝风内动、肝肾阴虚、脾肾阳虚等证型,故中医治疗以祛痰熄风、活血化瘀、清热解毒、平肝熄风、补益肝肾、健脾补肾为治则。目前现代医学治疗肺癌脑转移以祛邪为主,但祛邪过程中往往耗伤正气,如肺癌脑转移手术时术中失血,易伤气血津液,多表现为气血两亏之证,术后积极配合中医药治疗,可加快患者的康复,为放、化疗创造条件;经放疗后,放射性因其“火热毒邪”的特征耗伤机体,会引起放射性脑病、脑水肿、脑坏死等不良作用;化疗患者由于“药毒”损伤脏腑气血,会引起骨髓抑制等不良作用;放化疗期间进行中医药治疗,同时对放化疗有一定的协同增效作用,可防止复发及转移,消除不良作用,还可扶正祛邪,具有标本兼治的功效。

2.2 中西医结合治疗肺癌脑转移的临床进展 中西医结合在治疗肺癌脑转移方面取得了一定进展,在改善临床症状、减轻放疗不良反应、改善生存质量、延长生存期等多方面发挥了重要作用。

2.2.1 改善临床症状及生活质量 周用^[18]治疗 46 例以头痛为主诉的脑转移瘤患者,治疗组(司莫司汀+路通菖蒲汤)在改善头痛症状、提高生活质量等方面优于对照组(司莫司汀)($P < 0.05$)。郑永忠^[19]观察肺癌脑转移患者 75 例,观察组给予艾迪注射液+养阴清肺解毒方+化疗,对照组给予化疗,结果显示艾迪联合养阴清肺解毒方治疗肺癌脑转移临床疗效显著,且能够很好的提高患者生存质量($P < 0.05$)。秦丹梅^[20]观察 37 例脑转移放疗患者,治疗组(放疗+中药)治疗后较治疗前 KPS 评分升高 13 分对照组(放疗)治疗后 KPS 评分提高 6 分,2 组疗效比较差异有统计学意义($P < 0.05$),表明中西医结合治疗能提高患者生活质量,缓解患者临床症状。戴虹等^[21]观察脑转移瘤患者 40 例,治疗组给予脑瘤克胶囊+化疗联合治疗,对照组单纯给予化疗治疗,治疗组与对照组通过比较证候改善情况差异有统计学意义($P < 0.05$),表明中西医结合治疗脑转移能明显改善临床证候,改善患者生活

质量。黄巍^[22]等观察 86 例肺癌脑转移患者,结果表明经过中西医结合治疗后患者的生存质量较单纯现代医学疗法好。

2.2.2 降低不良反应 戈长征等^[23]观察肺癌脑转移患者 82 例,结果显示鸦胆子联合放疗治疗肺癌脑转移可以降低放疗不良反应。段玉龙^[24]观察丹参酮联合放疗老年脑转移瘤,在急性放射性脑损伤发生率、发生时间、脑水肿加重方面丹参酮 IIA 注射液 + 放疗组明显低于单放组,两者比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),表明丹参酮 IIA 注射液具有一定的防辐射和抗肿瘤作用。文玲波等^[25]治疗肺癌脑转移癌 38 例,治疗组(放疗 + 中药)白细胞减少发生率为 45%,对照组(放疗)白细胞减少发生率 78%,2 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),结果表明鸦胆子可以有效的降低不良反应率。康宁^[26]用通窍抑瘤方联合放疗治疗脑转移 30 例,结果提示中西医结合治疗可以升高白细胞、改善放射性皮炎及口腔黏膜炎等不良反应。表明中西医结合能减轻不良反应作用。

2.2.3 延长生存期 冯利^[27]等将 67 例肺癌脑转移患者分为 2 组,对照组予头部放疗 + 全身化疗,观察者在此基础上予中药辨证论治治疗及榄香烯注射液静脉滴注,结果显示中西医结合组的平均生存 12.58 个月,优于西医组的 8.7 个月,2 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。王海波等^[28]通过观察 36 例肺癌脑转移患者,结果表明运用中西医结合治疗,其生存期高于单纯西药治疗,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。李甸源^[29]等治疗非小细胞肺癌脑转移 65 例,结果同样表明中西医结合疗法在提高生存率方面优于对照组。田丽丽^[30]分析肺癌脑转移 68 例,治疗 1 年以上,中西医结合组生存率 35%,西医组生存率 20%,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),表明中西医结合治疗能够明显延长患者生存期。文玲波等^[25]治疗肺癌脑转移癌 38 例,对照组(化疗)中位生存期 7.1 个月,治疗组(化疗 + 鸦胆子注射液)中位生存期 8.5 个月,结果比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),表明鸦胆子是治疗脑转移癌有效的药物,可以提高疗效延长患者的中位生存期。

3 小结和展望

目前运用外科手术、放射治疗、化疗等现代医学方法治疗肺癌脑转移取得了一定疗效,主要表现在可以缩小肿块大小、摘除肿瘤病灶、延长生存期等,但手术、放疗后容易复发,且手术、放疗不能多次使用,化疗因血脑屏障的存在疗效不佳,大量临床研究^[18-30]表明中医药可以改善患者的不良反应、改善患者的生活质量,延长患者生存期,因此中西医结合治疗肺癌脑转移大

有可为。但目前中西医结合治疗肺癌脑转移缺少大样本的随机对照研究,还没有能被广泛接受的疗效数据,今后应加强临床设计,进行多中心大样本的临床研究,为中医药治疗肺癌脑转移提供客观的科学依据,以提高患者生存质量和延长生存期为目的,寻找出中西医结合治疗肺癌脑转移的最佳途径。

参考文献

- [1] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 上海:上海医科大学出版社,2000:542.
- [2] Scott W, Atlas. Magnetic resonance imaging of the brain and spine[M]. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkin, 2002: 677-680.
- [3] Park YG, Choi JY, Chang JW, et al. Gamma knife radiosurgery for metastatic brain tumors[J]. Stereotactic and Functional Neurosurgery, 2002, 76(3-4): 201-203.
- [4] Xu Q, Wang Y, Liu H, et al. Treatment outcome for patients with primary NSCLC and synchronous solitary metastasis[J]. Clinical Translational Oncology, 2013, 10(15): 802-809.
- [5] Zaba A, Mike, Zabe S, et al. Treatment of brain metastases in patient with non-small cell lung cancer by stereotactic linac-based radiosurgery Prognostic factors[J]. Lung cancer, 2002, 37: 87.
- [6] DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation induced dementia in patients cured of brain metastases[J]. Neurology, 1989, 39(6): 789-796.
- [7] Alexander E III, Moriarty TM, Davis RB, et al. Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive of brain metastases[J]. J Natl cancer Inst, 1995, 87: 34-40.
- [8] Li B, Yu J, Suntharalingam M, et al. Comparison of three treatment options for single brain metastasis from lung cancer[J]. Int. J. Cancer, 2000, 90: 37-45.
- [9] Nakazaki K, Higuchi Y, Nagano O, et al. Efficacy and limitations of salvage gamma knife radio surgery for brain metastases of small-cell lung cancer after whole-brain radiotherapy[J]. Acta Neurochir (Wien), 2013, 155(1): 107-113.
- [10] Tuettenberg J, Grobholz R, Korn T, et al. Continuous low-dose chemotherapy plus inhibition of cyclooxygenase-2 as an antiangiogenic therapy of glioblastoma multiforme[J]. Cancer Research and Clinical Oncology, 2005, 131(1): 31-40.
- [11] Bernardo G, Cuzzoni Q, Strada MR, et al. First-line chemotherapy with vinorelbine, gemcitabine, and carboplatin in the treatment of brain metastases from non-small-cell lung cancer: a phase II study[J]. Cancer invest, 2002, 20(3): 293.
- [12] Park SJ, Kim HT, Lee DH, et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small-cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation[J]. Lung Cancer, 2012, 77(3): 556-560.
- [13] 白皓, 顾爱琴, 韩宝惠. 肺癌脑转移 400 例临床分析[J]. 中华临床医药杂志, 2004, 5(1): 46-47.
- [14] Song WG, Wang YF, Wang RL et al. Therapeutic regimens and prognostic factors of brain metastatic cancers[J]. Asian Pac journal cancer prevention, 2013, 14(2): 923-927.
- [15] Welsh JW, Komaki R, Amini A, et al. Phase II trial of erlotinib plus

- concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases form non-small-cell cancer[J]. J Clin Oncol, 2013; 31(7): 895 - 902.
- [16] 程巍, 张兰凤, 肖娜, 等. 替莫唑胺联合全脑放疗治疗非小细胞肺癌脑转移疗效观察[J]. 河北医药, 2013, 35(15): 2307 - 2308.
- [17] 陈雁秋, 林清, 容景瑜, 等. 全脑放疗同步替莫唑胺化疗治疗脑转移瘤[J]. 肿瘤基础与临床, 2014, 27(2): 166 - 167.
- [18] 周用, 杨祎, 周亚娜, 等. 路通菖蒲汤联合司莫司汀治疗脑转移瘤的临床研究[J]. 湖北中医杂志, 2010, 32(9): 10 - 12.
- [19] 郑永忠, 何刘鑫. 艾迪联合养阴清肺利湿在肺癌脑转移头痛的疗效观察[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(12): 3178 - 3179.
- [20] 秦丹梅. 中西医结合治疗对脑转移瘤患者 KPS 评分影响[J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(40): 37 - 38.
- [21] 戴虹, 薛维伟, 王瑞平. 脑瘤克胶囊联合化疗治疗脑转移瘤 40 例[J]. 山东中医药大学学报, 2013, 37(3): 216 - 217.
- [22] 黄巍, 李曼, 李延秋. 中西医结合治疗肺癌脑转移 43 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2013, 11(23): 58 - 59.
- [23] 戈长征, 徐炎华, 张定富, 等. 鸦胆子油乳注射液联合放疗治疗脑转移瘤 41 例[J]. 中医药导报, 2012, 18(3): 29 - 30.
- [24] 段玉龙, 范向辉, 刘擎国, 等. 丹参酮 IIA 联合放疗治疗老年脑转移瘤疗效观察[J]. 中国实用医刊, 2011, 38(2): 101 - 102.
- [25] 文玲波, 杨兰平. 鸦胆子油乳注射液联合化疗治疗非小细胞肺癌脑转移 38 例临床分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(21): 2316 - 2317.
- [26] 康宁, 李全. 通窍抑瘤方联合放疗治疗恶性肿瘤脑转移的临床研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [27] 冯利, 杨宗艳, 朴炳奎. 中西医结合治疗肺癌脑转移 67 例疗效分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2004, 2(11): 681 - 682.
- [28] 王海波, 陈红, 宋文广, 等. 参芪扶正注射液配合适形放疗及同步化疗治疗小细胞肺癌脑转移的临床观察[J]. 中国全科医学, 2011, 7(14): 2222 - 2224.
- [29] 李甸源, 邓晓明. 中西医结合治疗非小细胞肺癌脑转移 33 例[J]. 中医研究, 2009, 22(7): 37 - 38.
- [30] 田丽丽. 中药配合放疗治疗脑转移瘤 68 例临床分析[J]. 中国药物与临床, 2012, 12(1): 98 - 99.

(2014 - 04 - 10 收稿 责任编辑: 曹柏)

(上接第 1696 页)

- [36] 杜艳军, 孙国杰, 康玉屏. 艾灸对老年大鼠线粒体释放蛋白 Bcl-2、Bax 在凋亡信号转导通路中的影响[J]. 中医药学刊, 2006, 24(9): 1679 - 1680.
- [37] 杜艳军, 宋杰, 孙国杰, 等. 灸对老年大鼠 Caspase-3 蛋白在凋亡信号转导通路中的影响[J]. 湖北中医杂志, 2006, 28(7): 3 - 4.
- [38] 杜艳军, 孙国杰, 田青. 艾灸对老年大鼠海马 14-3-3 蛋白的影响[J]. 中国针灸, 2007(2): 101 - 103.
- [39] 赵果毅, 梁瑞, 葛晓静, 等. 艾灸对衰老模型大鼠海马神经元凋亡蛋白 Bcl-2 及 Bax 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(5): 587 - 588.
- [40] 谭琳莹, 赵天平, 国兰琴, 等. 温和灸对自然衰老模型大鼠肝组织 Rb、P53、Bcl-2、PKC 表达的影响[J]. 环球中医药, 2011, 4(6): 406 - 412.
- [41] 崔云华, 施茵, 国兰琴, 等. 艾灸对老年人衰老症状及外周血单个核细胞细胞周期的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(5): 758 - 760.
- [42] 崔云华, 施茵, 张卫, 等. 艾灸对衰老大鼠肝组织细胞周期及 PKC、PP2A 表达的影响[J]. 上海针灸杂志, 2008, 27(6): 41 - 44.
- [43] 杜艳, 赵利华, 吴海标, 等. 艾炷灸对 D-半乳糖衰老小鼠大脑皮层细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子, 视网膜母细胞瘤抑制蛋白及 c-fos 的影响[J]. 针刺研究, 2010, 35(4): 250 - 254.
- [44] 张全爱, 李彤, 陈立章, 等. 艾灸百会, 命门穴提高衰老大鼠空间记忆能力的行为学评价[J]. 甘肃中医学院学报, 2007, 24(1): 17 - 19.
- [45] 杜艳, 赵利华, 吴海标, 等. 艾炷灸对 D-半乳糖衰老小鼠学习记忆能力和大脑皮质、海马区 c-fos 蛋白表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(1): 46 - 48.
- [46] 韦良玉, 赵利华, 王进声, 等. 艾炷灸、电针对 D-半乳糖衰老小鼠学习记忆能力和脑组织 c-fos mRNA 的影响[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(17): 3702 - 3704.
- [47] 孟笑男, 许焕芳, 刘平, 等. 艾燃烧生成物对 SAM 小鼠学习记忆行为的影响[J]. 现代生物医学进展, 2013(28): 5413 - 5417.
- [48] 赵利华, 韦良玉, 陈煌, 等. 艾灸对 D-半乳糖衰老小鼠学习记忆, 大脑组织 NOS/NO-cGMP 信号系统及 c-fosmRNA 的影响[J]. 上海针灸杂志, 2012, 31(003): 194 - 197.
- [49] 赵利华, 韦良玉, 王进声, 等. 艾灸及电针对 D-半乳糖致衰老小鼠大脑组织形态的影响[J]. 广西中医药, 2010, 33(004): 47 - 50.
- [50] 卢圣锋, 尹海燕, 于美玲, 等. 艾灸“百会”穴对快速老化小鼠海马神经发生基因表达的影响[C]. 北京: 2011 中国针灸学会年会论文集, 2011: 10.
- [51] 李丽, 赵志恩, 徐瑶, 等. 艾灸对衰老模型大鼠线粒体 DNA 含量的影响[J]. 山西中医学院学报, 2007, 8(5): 11 - 13.
- [52] 陈波, 吕宗华. 艾灸对衰老模型鼠外周血淋巴细胞 DNA 损伤程度影响的实验研究[J]. 吉林中医药, 2007, 27(6): 56 - 57.
- [53] 肖明良, 杨晓忱, 钟润琪, 等. 艾灸对亚急性衰老小鼠脑细胞端粒长度影响的实验研究[J]. 北京中医药, 2013, 32(1): 65 - 67.
- [54] 马晓芃, 莫文权, 赵琛, 等. 艾灸对亚急性衰老大鼠肝组织羰基毒化及 p19ARF, p53 mRNA 表达的影响[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2010, 12(6): 892 - 896.

(2014 - 02 - 12 收稿 责任编辑: 张文婷)