

SMILE 与飞秒激光制瓣 LASIK 治疗近视的疗效对比

胡裕坤,李文静,高晓唯,郭云林,董 晶

作者单位:(830013)中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市,解放军第474医院眼科医院屈光手术中心

作者简介:胡裕坤,副主任医师,主任,研究方向:角膜屈光手术、角膜病。

通讯作者:李文静,主治医师,研究方向:角膜屈光手术、角膜病。
lwj9876@tom.com

收稿日期:2013-05-31 修回日期:2013-09-13

Comparison of small incision lenticule extraction and femtosecond laser assisted LASIK for myopia

Yu-Kun Hu, Wen-Jing Li, Xiao-Wei Gao, Yun-Lin Guo, Jing Dong

Refractive Surgery Center, No. 474 Hospital of PLA, Urumqi 830013, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Wen-Jing Li. Refractive Surgery Center, No. 474 Hospital of PLA, Urumqi 830013, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. lwj9876@tom.com

Received:2013-05-31 Accepted:2013-09-13

Abstract

• AIM: To compare the postoperative visual outcomes of VisuMax small incision lenticule extraction (SMILE) and femtosecond laser assisted LASIK (FEMTO LASIK) for myopia.

• METHODS: Eighty-tree eyes (42 patients) underwent VisuMax SMILE and 94 eyes (47 patients) received FEMTO LASIK to correct myopia were comprised. The safety, efficacy, predictability, stability and adverse events were assessed preoperatively and 1d, 1 week, 1 month, 3 months postoperatively.

• RESULTS: At 3 months, the mean safety index was 1.10 ± 0.16 in the SMILE group and 1.09 ± 0.16 in the FEMTO LASIK group; the mean efficacy index was respectively 1.10 ± 0.16 and 1.08 ± 0.12 ; Spherical equivalent (SE) was respectively $0.11 \pm 0.23D$ and $0.08 \pm 0.25D$ within $\pm 1.00D$ of the targeted SE correction in 82 eyes (98.8%) of the SMILE group and 91 eyes (96.8%) of the FEMTO LASIK group and SE within $\pm 0.50D$ in 73 eyes (88.0%) of the SMILE group and 78 eyes (83.0%) of the FEMTO LASIK group. There were no significant complications in both groups.

• CONCLUSION: SMILE and FEMTO LASIK have equal safety, efficacy, predictability and stability in the treatment of myopia.

• KEYWORDS: small incision lenticule extraction; femtosecond laser; LASIK; myopia

Citation: Hu YK, Li WJ, Gao XW, et al. Comparison of small incision lenticule extraction and femtosecond laser assisted LASIK for myopia. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(10):2074-2077

摘要

目的:比较 VisuMax 飞秒激光角膜基质透镜切除术 (small incision lenticule extraction, SMILE) 与飞秒激光制瓣的准分子激光原位角膜磨镶术 (femtosecond laser assisted LASIK, FEMTO LASIK) 治疗近视的临床效果。

方法:该研究纳入的近视及近视散光患者中,42 例 83 眼接受了 VisuMax 飞秒激光 SMILE 手术,47 例 94 眼接受了非球面切削的 FEMTO LASIK。通过手术前及手术后 1d; 1wk; 1,3mo 的检查结果评价两种手术的安全性、有效性、预测性、稳定性及其不良事件。

结果:术后 3mo, 平均安全性指数 SMILE 组为 1.10 ± 0.16 , FEMTO LASIK 组为 1.09 ± 0.16 ; 平均有效性指数两组分别为 1.10 ± 0.16 , 1.08 ± 0.12 。术后 3mo 时等效球镜值在 $\pm 1.00D$ 范围内者两组分别为 82 眼 (98.8%) 和 91 眼 (96.8%); $\pm 0.50D$ 范围内者两组分别为 73 眼 (88.0%) 和 78 眼 (83.0%)。术后 3mo 时等效球镜分别为 0.11 ± 0.23 , $0.08 \pm 0.25D$ 。两组均无明显并发症。

结论:VisuMax 飞秒激光角膜基质透镜取出术与飞秒激光制瓣的非球面切削 LASIK 治疗近视同样安全有效、有很好的可预测性和稳定性。

关键词:飞秒激光微小切口基质透镜切除术;飞秒激光;准分子激光原位角膜磨镶术;近视

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.10.40

引用:胡裕坤,李文静,高晓唯,等. SMILE 与飞秒激光制瓣 LASIK 治疗近视的疗效对比. 国际眼科杂志 2013;13(10):2074-2077

0 引言

随着飞秒激光技术在眼科特别是在角膜屈光手术领域的应用越来越普及,其安全性和精确性方面的优点得到广泛认可,使得准分子激光原位角膜磨镶术 (laser *in situ* keratomileusis, LASIK) 与飞秒激光角膜瓣制作技术相结合的飞秒激光制瓣 LASIK 手术成为角膜屈光手术的主流技术^[1,2]。其中,飞秒激光制瓣的非球面切削 LASIK,集合了飞秒激光安全制备超薄角膜瓣技术和准分子激光角膜基质切削球差优化技术两大优点,将角膜屈光手术的安全性和视觉质量提升到新的高度。尽管如此,角膜瓣的存在仍然是角膜瓣相关的近期和远期并发症的根本原因,也是术后角膜生物力学改变的主要原因。近年来德国蔡司公司推出了 VisuMax 飞秒激光微小切口角膜基质透镜切除术 (small incision lenticule extraction, SMILE),它利用飞秒激光精准聚焦定位的立体切割技术,在角膜基质层内特定深度切割出一定大小和度数(厚度)的凸透镜或凸柱透镜,并经过角膜周边微小切口取出,用以矫正近视或近视

表1 入选患者一般情况

| 指标 | SMILE 组 | FEMTO LASIK 组 | <i>t</i> | <i>P</i> |
|-----------|--------------|---------------|----------|----------|
| 眼数 | 83 | 94 | | |
| 年龄(岁) | 25.89±6.65 | 23.27±5.25 | 5.226 | 0.244 |
| DS(D) | -4.60±1.33 | -5.92±2.25 | 0.583 | 0.561 |
| DC(D) | -0.62±0.55 | -0.69±0.64 | 0.566 | 0.573 |
| BCVA | 0.95±0.11 | 0.96±0.07 | -1.155 | 0.251 |
| CCT(μm) | 542.28±22.66 | 536.82±23.94 | 1.210 | 0.229 |
| Mean K(D) | 42.94±1.69 | 43.30±1.07 | -1.342 | 0.182 |

散光,手术中不用掀开角膜瓣,保持了前部角膜组织的结构完整性,减小了对角膜生物力学的不利影响,同时也避免了角膜瓣相关的并发症,显示了良好的应用前景。本研究目的是通过对比飞秒激光微小切口角膜基质透镜取出术与飞秒制瓣 LASIK 手术治疗近视及近视散光的临床结果,评价两种手术的安全性、有效性、预测性、稳定性及其不良事件,报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2012-01/12 在解放军第 474 医院屈光手术中心连续实施的 VisuMax 飞秒激光微小切口角膜基质透镜切除术(SMILE)并且随访资料齐全的 42 例 83 眼近视和近视散光患者为实验组(SMILE 组),同期 47 例 94 眼 VisuMax 飞秒激光制瓣的准分子激光原位角膜磨镶术(FEMTO LASIK)的近视和近视散光患者为对照组(FEMTO LASIK 组)。SMILE 组男 20 例 40 眼,女 22 例 43 眼,年龄 18~38(平均 25.89±6.65)岁;球镜度数(diopter of spherical power,DS)-1.75~-8.25(平均-4.60±1.33)D,柱镜度数(diopter of cylindrical power,DC)-0.50~-2.00(平均-0.62±0.55)D,等效球镜(spherical equivalent,SE)度数-2.75~-8.75(平均-4.91±1.29)D。FEMTO LASIK 组男 23 例 46 眼,女 24 例 48 眼,年龄 18~35(平均 23.27±5.25)岁;球镜度数-2.50~-9.75(平均-5.92±2.25)D,柱镜度数 0~-2.75(平均-0.69±0.64)D,等效球镜-2.50~-10.50(平均-6.26±2.33)D。两组患者术前裸眼视力(uncorrected visual acuity,UCVA)为 0.04~0.30,最佳矫正视力(best corrected visual acuity,BCVA)为 0.9~1.2。患者一般情况见表 1。所有患者按照卫生部《准分子激光角膜屈光手术质量控制》的规范,排除手术禁忌,知情同意后接受手术,术后按时随访 3mo 以上。

1.2 方法

1.2.1 术前检查 术前常规检查 UCVA、主客观验光(包括睫状肌麻痹验光)、BCVA、眼位、眼压(intraocular pressure,IOP)、中央角膜厚度(central corneal thickness,CCT)、外眼及眼前后节裂隙灯显微镜检查、散瞳眼底检查、Pentacam 眼前节分析仪检查(包括角膜地形图、角膜高度图、角膜波前像差)、泪液功能检查等,排除手术禁忌证。眼底有需要治疗的、伴有玻璃体牵拉的格子样变性区或干性裂孔等病变者给予视网膜光凝治疗,观察 2wk 以上,经复查光凝效果满意再安排手术。术前常规预防性抗生素滴眼液 30g/L 盐酸左氧氟沙星点眼 4 次/d,连点 3d。

1.2.2 手术设计 根据术前检查结果设计手术方案,SMILE 组角膜基质透镜深度在角膜上皮下 110~120μm 处,透镜厚度主要由近视和散光的度数(等效球镜)及透镜大小(直径)决定。所有患者的透镜直径均为 6.5mm,

透镜后面的角膜厚度不低于 280μm,术中切除透镜厚度为 97.16±19.14μm。FEMTO LASIK 组根据角膜厚度、矫正度数和角膜大小设计角膜瓣厚度 90~100μm,角膜瓣直径 7.9~8.3mm,采用 Wavelight 鹰视酷眼 400 的 Q 值优化切削模式,预留角膜基质床相对厚度不低于 1/2CCT(绝对厚度不低于 280μm),术中切削深度为 90.57±24.51μm。手术均由一名医师完成。

1.2.3 手术方法 飞秒激光微小切口角膜基质透镜切除手术步骤如下:患者术前常规消毒准备、仰卧于治疗床上,调整好体位及头位,铺无菌洞巾、术眼滴表面麻醉剂(50g/L 爱尔凯因,爱尔康)点 3 次(1 滴/次),护睫式开睑器撑开睑裂,将角膜锥镜吸附固定到 Visumax 飞秒激光仪上,自检通过后将术眼移至透明的角膜锥镜正下方,嘱患者瞄准绿色的注视光源后调整高度使角膜与锥镜逐渐接触,同时启动负压吸引,待到角膜吸附固定自检成功后开始启动预先设计好的全飞秒激光治疗程序,显微镜下观察到先后完成透镜前后表面、边缘及微小切口的飞秒激光切割,负压吸引自动松开,在显微镜下经角膜微小切口分离基质透镜前后面及边缘,然后以显微镊取出基质透镜,点妥布霉素地塞米松滴眼液 1 滴,术毕。FEMTO LASIK 组的飞秒激光制作角膜瓣过程类似于 SMILE,在 FLAP 模式下完成角膜制瓣程序,将患者移至准分子激光仪下,铺无菌洞巾、开睑器开睑,完成瞳孔定位跟踪后掀开角膜瓣,启动准分子激光治疗程序,完成切削后角膜瓣下冲洗干净,整齐复位,点妥布霉素地塞米松滴眼液 1 滴,术毕。

1.2.4 术后处理 预防性抗生素滴眼液 30g/L 盐酸左氧氟沙星点眼 1wk,每日 4 次,激素类滴眼液 5g/L 氯替泼诺混悬滴眼液点眼 3~4wk,每周递减,人工泪液 40g/L 聚乙二醇滴眼液对症处理,每日 4 次。

1.2.5 术后复查 术后 1d;1,2,3wk;1,2,3mo 复查,包括 UCVA,BCVA,等效球镜(SE),IOP,裂隙灯显微镜、Pentacam 眼前节分析仪检查等。所有患者随访 3mo 以上。

统计学分析:采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据分析。所有数据经正态性检验和方差齐性检验,术前患者一般情况比较采用独立样本 *t* 检验,组间比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 安全性 在手术后 3mo 时 SMILE 组的安全性指数(术后 BCVA/术前 BCVA)为 1.10±0.16,FEMTO LASIK 组的安全性指数为 1.09±0.16。表 2 所示为两组病例术后 3mo 时 BCVA 变化的百分率,两组差异无统计学意义($\chi^2 = 6.634, P = 0.085 > 0.05$)。

2.2 有效性 在手术后 3mo 时 SMILE 组的有效性指数

表2 手术前后 BCVA 的变化

| 分组 | 眼(%) | | | | 合计 |
|---------------|--------|----------|----------|--------|-----|
| | 下降1行 | 不变 | 提高1行 | 提高2行 | |
| SMILE 组 | 0 | 31(37.3) | 48(57.8) | 4(4.8) | 83 |
| FEMTO LASIK 组 | 1(1.1) | 49(52.1) | 37(39.4) | 7(7.4) | 94 |
| 合计 | 1 | 80 | 85 | 11 | 177 |

表3 手术后 UCVA 与术前 BCVA 的比较

| 分组 | 眼(%) | | | | | 合计 |
|---------------|--------|--------|----------|----------|--------|-----|
| | 下降2行 | 下降1行 | 不变 | 提高1行 | 提高2行 | |
| SMILE 组 | 1(1.2) | 1(1.2) | 45(54.2) | 34(41.0) | 2(2.4) | 83 |
| FEMTO LASIK 组 | 0 | 4(4.3) | 49(52.1) | 34(36.2) | 7(7.4) | 94 |
| 合计 | 1 | 5 | 94 | 68 | 9 | 177 |

(术后 UCVA/术前 BCVA) 为 1.10 ± 0.16 , FEMTO LASIK 组的有效性指数为 1.08 ± 0.12 。两组在术后 3mo 时的 UCVA 与术前 BCVA 相比,变化见表 3 和图 1。SMILE 组术后 3mo 的 UCVA 为 1.02 ± 0.18 , FEMTO LASIK 组为 1.06 ± 0.13 , 两组差异无统计学意义 ($\chi^2 = 5.084, P = 0.279 > 0.05$)。

2.3 可预测性 术后 3mo 时的等效球镜 SE 在 SMILE 组为 $0.11 \pm 0.26D$, FEMTO LASIK 组为 $0.08 \pm 0.27D$, 两组患者的 SE 分布 SMILE 组在 $\pm 0.50D$ 者 73 眼 (88.0%), FEMTO LASIK 组在 $\pm 0.50D$ 者 78 眼 (83.0%); SMILE 组在 $\pm 1.0D$ 者 82 眼 (98.8%), FEMTO LASIK 组在 $\pm 1.0D$ 者 91 眼 (96.8%); SMILE 组 1 眼 (1.2%) 过矫 +1.25D, FEMTO LASIK 组有 3 眼 (3.2%) 过矫 1.25 ~ 1.50D。两组之间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.788, P = 0.375 > 0.05$)。

2.4 稳定性 SMILE 组的等效球镜在术后 1wk; 1, 2, 3mo 时分别为 $0.21 \pm 0.26, 0.20 \pm 0.23, 0.18 \pm 0.23, 0.11 \pm 0.23D$ 。FEMTO LASIK 组则分别为 $0.24 \pm 0.27, 0.17 \pm 0.25, 0.12 \pm 0.24, 0.08 \pm 0.25D$ 。两组患者 SE 的变化曲线见图 2。

2.5 并发症 所有患者手术顺利, 全飞秒组治疗阶段负压吸引及治疗一次完成, 角膜基质透镜取出顺利, FEMTO LASIK 组的飞秒制瓣、分离、准分子激光切削、角膜瓣复位过程顺利。术后无感染、角膜瓣移位、角膜瓣皱褶、上皮植入、准分子激光偏心切削等并发症。

3 讨论

准分子激光原位角膜磨镶术保持了角膜组织结构的完整性, 安全性高、预测性和稳定性好, 是角膜屈光手术的主流技术之一。但是, 因为角膜瓣的存在及其愈合过程的缓慢, LASIK 术后角膜瓣相关的近期和远期并发症仍然不能避免。同时, LASIK 对于角膜生物力学的不利影响也越来越受到重视。尽管飞秒激光的应用^[3,4]使得手术中机械板层刀引发的角膜瓣相关并发症, 如不全瓣、纽扣瓣、角膜瓣薄厚不均、厚度精确性差等问题得到有效解决, 在临床应用中已被证实具有良好的制瓣准确性、安全性和可预测性^[5,6], 而且有更好的术后视觉质量^[7], 但 LASIK 手术角膜瓣的存在成为远期出现外伤性角膜瓣移位、干眼症等的内在原因。本文在临床中就遇到过 2 例 LASIK 术后 8a 以上仍发生外伤性角膜瓣移位者^[8]。而且, 角膜瓣的存在也是角膜生物力学下降的主要原因, 是继发性角膜扩张的主要影响因素之一^[9,10]。德国蔡司公司发明的 VisuMax 飞秒激光微小切口角膜基质内透镜切除术利用飞秒激光精准聚焦定位的立体切割技术, 在角膜基质层内特定深度

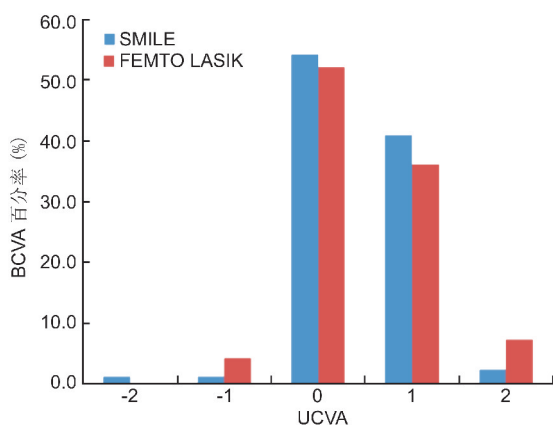


图1 两组患者术后 3mo 时 UCVA 与术前 BCVA 的百分率。

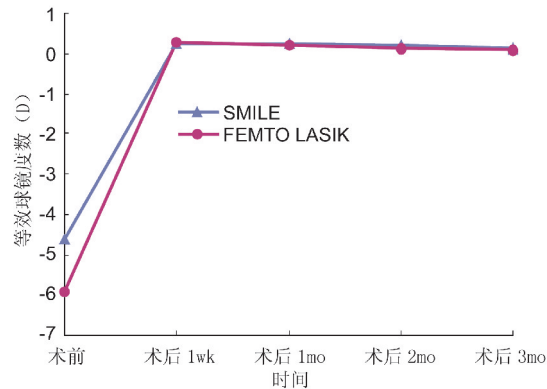


图2 等效球镜度数变化曲线图。

切割出一定大小和度数(厚度)的凸透镜或凸柱透镜, 并经过角膜周边微小切口取出, 用以矫正近视或近视散光, 无需制作角膜瓣, 既保留了角膜解剖结构的完整性, 也保留了对角膜生物力学影响最重要的前部角膜基质层和前弹力层的组织完整性, 显示了良好的应用前景^[11,12]。我们通过病例对比研究, 比较了 SMILE 和飞秒制瓣 LASIK 近视眼矫正手术中的安全性、预测性、稳定性及手术并发症的发生情况。

目前的研究报道飞秒激光制瓣的 LASIK 手术与角膜板层刀相比, 其角膜愈合的远期反应无明显差异^[13]。也有研究认为, 飞秒激光 LASIK 术后角膜瓣的愈合更加迅速^[14]。而德国蔡司的 VisuMax 飞秒激光制瓣的 LASIK 由于其低能量的特点, 术后愈合反应更加轻微^[15]。所以我们的研究随访记录时间选择术后 3mo。

安全性指数是衡量屈光手术安全性的重要指标之一。本研究中 SMILE 组的安全性指数为 1.10 ± 0.16 , FEMTO LASIK 组为 1.09 ± 0.16 。SMILE 组在术后 3mo 时的 BCVA 与术前 BCVA 相比,无下降 1 行及 1 行以上者,37.3% 不变,57.8% 提高 1 行,4.8% 提高 2 行。FEMTO LASIK 组下降 1 行者 1 眼(1.2%),52.1% 不变,39.4% 提高 1 行,7.4% 提高 2 行。两组均无下降超过 2 行者,说明两种手术方式均有很高的安全性。

有效性指数 SMILE 组为 1.10 ± 0.16 , FEMTO LASIK 组为 1.08 ± 0.12 。SMILE 组术后 3mo 的 UCVA 为 1.02 ± 0.18 , FEMTO LASIK 组为 1.06 ± 0.13 。SMILE 组在术后 3mo 时的 UCVA 与术前 BCVA 相比,下降 2 行者 1.2%, 下降 1 行者 1.2%, 不变者 54.2%, 提高 1 行者 41.0%, 提高 2 行者 2.4%, FEMTO LASIK 组分别为 0, 4.3%, 52.1%, 36.2%, 7.4%。SMILE 组 1 眼(1.2%) 因为过矫 1.25D 导致 UCVA 下降超过 2 行,其原因主要与患者术前长期过矫导致的调节痉挛有关。其它均无下降超过 2 行者。FEMTO LASIK 组过矫的患者均为高度近视伴高度散光者。有效性指数说明在治疗近视方面 SMILE 与 FEMTO LASIK 都有明显疗效。

手术设计时的 SE 目标值均为 0D,而在术后 3mo 时 SMILE 组为 $0.11 \pm 0.26D$, FEMTO LASIK 组为 $0.08 \pm 0.27D$,两组均显示出良好的预测性。3mo 随访中,两组病例的屈光状态均显示出良好的稳定性。SMILE 手术中飞秒激光是在上皮屏障完整性未受影响的前提下进行快速的微透镜切割,为基本密闭空间的稳定操作,不受角膜局部湿度影响,定位和切割精确,术中无掀开角膜瓣的过程,对角膜层间的影响轻微,可能是其预测性和稳定性好的主要原因。而 FEMTO LASIK 手术,因为 VisuMax 飞秒激光的高频率、低能量的特点,角膜瓣切割均匀,术后反应轻微,也是术后良好效果的主要原因之一。

综上所述,FEMTO LASIK 手术作为角膜屈光手术的主流技术拥有良好的安全性、有效性、预测性和稳定性。SMILE 手术作为一种全新的手术方式,与 FEMTO LASIK 相比,不仅有同样好的安全性、有效性、预测性和稳定性,其更大的优点在于角膜前部结构基本保持完好,实现了真正意义上的微创化,减少了术后角膜刺激症状,无角膜瓣相关的近期远期并发症。理论上讲,其对角膜生物力学的不利影响更小,在安全性方面有着更大潜力,随着研究的深入,可能会显示出更好的应用前景。

参考文献

- 1 Netto M, Mohan R, Medeiros F, *et al*. Femtosecond laser and microkeratome corneal flaps: comparison of stromal wound healing and inflammation. *J Refract Surg* 2007;23(7):667-676
- 2 Buzzonetti L, Petrocelli G, Valente P, *et al*. Comparison of corneal aberration changes after laser *in situ* keratomileusis performed with mechanical microkeratome and IntraLase femtosecond laser: 1 - year follow-up. *Cornea* 2008;27(2):174-179
- 3 Soong HK, Malta JB. Femtosecond lasers in ophthalmology. *Am J Ophthalmol* 2009;147(2):189-197
- 4 Sugar A. Ultrafast (femtosecond) laser refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13(4):246-249
- 5 Blum M, Kunert K, Gille A, *et al*. LASIK for myopia using the Zeiss VisuMax femtosecond laser and MEL 80 excimer laser. *J Refract Surg* 2009;25(4):350-356
- 6 Sarayba MA, Ignacio TS, Binder PS, *et al*. Comparative study of stromal bed quality by using mechanical, IntraLase femtosecond laser 15- and 30-kHz microkeratomes. *Cornea* 2007;26(4):446-451
- 7 Von JB, Kohlen T. Corneal architecture of femtosecond laser and microkeratome flaps imaged by anterior segment optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(1):35-41
- 8 胡裕坤,郭云林,许立群,等. LASIK 术后 8a 外伤性角膜瓣移位 1 例. *国际眼科杂志* 2009;9(6):1220
- 9 汪亮,郭海科,曾锦,等. LASIK 术后角膜后表面稳定性分析. *国际眼科杂志* 2012;12(1):52-54
- 10 倪寿翔,郁继国,包芳军,等. 近视 LASIK 术后角膜生物力学参数变化的相关性. *国际眼科杂志* 2010;10(12):2305-2307
- 11 Sekundo W, Kunert KS, Blum M. Small incision corneal refractive surgery using the small incision lenticule extraction (SMILE) procedure for the correction of myopia and myopic astigmatism: results of a 6 months prospective study. *Br J Ophthalmol* 2011;95(3):335-339
- 12 Shah R, Shah S, Sengupta S. Results of small incision lenticule extraction: All-in-one femtosecond laser refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(1):127-137
- 13 赵婧,许焯,周行涛,等. VisuMax 飞秒激光准分子激光原位角膜磨镶术矫正高度近视术后角膜前后表面高阶像差变化. *中华眼耳鼻喉科杂志* 2011;11(5):281-284
- 14 Kim JY, Kim MJ, Kim TI, *et al*. A femtosecond laser creates a stronger flap than a mechanical microkeratome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(2):599-604
- 15 许焯,周行涛,牛凌凌,等. VisuMax 飞秒激光准分子激光原位角膜磨镶术术后角膜反应的共焦显微镜观察. *眼科研究* 2010;7(28):661-665