

去瓣技术在改良内镜下泪囊鼻腔吻合术中的应用

李 沙, 张 咏

引用: 李沙, 张咏. 去瓣技术在改良内镜下泪囊鼻腔吻合术中的应用. 国际眼科杂志, 2024, 24(1): 149-152.

基金项目: 爱尔眼科医院集团临床研究所科研基金项目 (No. AR2110D27)

作者单位: (430000) 中国湖北省武汉市, 武汉爱尔眼科医院汉口院区

作者简介: 李沙, 毕业于温州医科大学, 硕士, 主治医师, 研究方向: 泪器疾病。

通讯作者: 张咏, 毕业于温州医科大学, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 泪器疾病. 619378970@qq.com

收稿日期: 2023-08-08 修回日期: 2023-11-28

摘要

目的: 探讨去瓣技术应用于改良内镜下泪囊鼻腔吻合术中的疗效。

方法: 前瞻性随机对照研究。选取 2020-11/2022-09 于我院施行内镜下泪囊鼻腔吻合术的鼻泪管阻塞患者 92 例 98 眼作为研究对象, 随机分为两组: 传统组切开鼻黏膜后保留鼻黏膜瓣, 待切开泪囊后, 修剪泪囊瓣及鼻黏膜瓣至合适形态, 将泪囊瓣与鼻黏膜瓣相互吻合; 改良组将鼻黏膜膜作“□”形切口, 去除完整的方形鼻黏膜组织, 待切开泪囊后, 尽量保留泪囊黏膜, 修剪鼻黏膜残端, 使泪囊瓣接近但不接触鼻黏膜残端。记录两组患者术中出血量、手术时长, 术后随访 3 mo, 分别于术后 1、3 mo 时行鼻内镜检查、泪道冲洗检查, 观察术后吻合口 5 mm 内肉芽组织增生情况及疗效。

结果: 术后 3 mo 时, 剔除失访的患者 6 例 7 眼, 传统组共纳入 44 眼, 改良组共纳入 47 眼。改良组术中出血量 [27.00 (22.00, 41.00) mL] 和手术时长 [35.00 (33.00, 42.00) min] 均少于传统组 ($P < 0.001$)。术后 1 mo 时, 传统组有 12 眼吻合口 5 mm 内见肉芽组织增生; 改良组有 1 眼。术后 3 mo 时, 传统组有 9 眼吻合口黏连但未完全闭锁, 2 眼吻合口完全闭锁; 改良组有 1 眼吻合口轻度黏连, 无吻合口闭锁, 改良组术后并发症明显少于传统组 ($P < 0.05$), 疗效优于传统组 ($P < 0.05$)。

结论: 应用去瓣技术改良内镜下泪囊鼻腔吻合术不仅能够显著地减少术中出血量、缩短手术时长, 还能有效地减少术后并发症、提高手术疗效。

关键词: 去瓣技术; 改良; 泪囊鼻腔吻合术; 出血量; 手术时长; 肉芽

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.1.30

Application of valve removal technique in improved endoscopic dacryocystorhinostomy

Li Sha, Zhang Yong

Foundation item: Scientific Research Fund Project of Clinical Research Institute of Aier Eye Hospital Group (No. AR2110D27)

Wuhan Aier Hankou Eye Hospital, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Correspondence to: Zhang Yong, Wuhan Aier Hankou Eye Hospital, Wuhan 430000, Hubei Province, China. 619378970@qq.com

Received: 2023-08-08 Accepted: 2023-11-28

Abstract

• AIM: To investigate the efficacy of valve removal technology in improved endoscopic dacryocystorhinostomy.

• METHODS: Prospective randomized controlled study. A total of 92 patients (98 eyes) with nasolacrimal duct obstruction who underwent endoscopic dacryocystorhinostomy in our hospital from November 2020 to September 2022 were selected as the study subjects and they were randomly divided into group A (traditional group) and group B (improved group). The nasal mucosal flap was preserved after incision of the nasal mucosa in group A, the lacrimal sac flap and nasal mucosal flap were trimmed to an appropriate shape after the incision of the lacrimal sac, and the lacrimal sac flap the nasal mucosal flap were matched up. Group B made a “□” shaped incision on the nasal mucosa to remove the complete square nasal mucosa tissue. After the lacrimal sac was incised, the lacrimal sac mucosa was preserved as much as possible, and then the residual nasal mucosa was trimmed to make the lacrimal sac flap close to but not in contact with the residual nasal mucosa. Furthermore, the intraoperative bleeding volume and surgical duration of two groups of patients were recorded, and follow up until 3 mo postoperative. Nasal endoscopy and lacrimal duct flushing examinations were performed at 1 and 3 mo postoperative, respectively. The proliferation of granulation tissue within 5 mm of the ostial postoperative and the therapeutic effect were observed.

• RESULTS: At 3 mo postoperatively, 6 patients (7 eyes) who were lost to follow-up were excluded. A total of 44 eyes were included in group A, and 47 eyes were included in group B. The bleeding volume [27.00 (22.00, 41.00) mL] and the surgical duration [35.00 (33.00, 42.00) min] in group B were significantly lower than those in the group A ($P < 0.001$). At 1 mo postoperatively, granulation tissue hyperplasia was observed within 5 mm of the ostial in 12 eyes of group A. In group B, granulation tissue hyperplasia was observed within 5 mm of the ostial in 1 eye. At 3 mo postoperatively, there were 9 eyes in group A with ostial adhesions but incomplete closure, and 2 eyes with complete closure; group B had 1 eye with

mild adhesions at the ostial site and no ostial closure. The postoperative complications in the group B were significantly less than those in the group A ($P<0.05$), and the therapeutic effect was better than that in the group A ($P<0.05$).

• **CONCLUSION:** The application of valve removal technology in improving endoscopic dacryocystorhinostomy not only significantly reduces intraoperative bleeding and surgical duration, but also effectively reduces postoperative complications and improves surgical efficacy.

• **KEYWORDS:** valve removal technique; improvement; dacryocystorhinostomy; bleeding volume; surgical duration; granulation

Citation: Li S, Zhang Y. Application of valve removal technique in improved endoscopic dacryocystorhinostomy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2024,24(1):149-152.

0 引言

原发性获得性鼻泪管阻塞 (primary acquired nasolacrimal duct obstruction, PANDO) 是一种病因不明的综合征,为最常见的一类鼻泪管阻塞。泪道病理学研究发现,PANDO 是由慢性炎症继发的纤维阻塞引起的,目前普遍认为它是一种血管的非特异性炎症,常见于女性,多伴有泪囊的进行性萎缩或纤维化,临床上多表现为溢泪,给患者的生活造成了极大的困扰^[1-2]。内镜下泪囊鼻腔吻合术 (endoscopic dacryocystorhinostomy, En-DCR) 已成为一种公认的治疗鼻泪管阻塞的手术,它是一种不同于传统经内眦部皮肤径路泪囊鼻腔吻合术 (external dacryocystorhinostomy, Ex-DCR) 的新术式,不需要在鼻旁做皮肤切口,故不会遗留面部瘢痕^[3]。由于无面部瘢痕,手术并发症少,同时可矫正影响泪液引流的鼻腔疾病或解剖异常,故临床效果良好,较传统术式有明显的优点,正在逐步取代传统的经面部皮肤切口泪囊鼻腔吻合术^[4]。本研究应用去瓣技术将 En-DCR 进行改良,并对 98 眼 PANDO 患者进行了对比研究,取得了满意的疗效,现将结果作出如下汇报。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性随机对照研究。选取 2020-11/2022-09 于我院确诊的 PANDO 患者 92 例 98 眼。纳入标准:(1) 有溢泪史;(2) 主诉无明显分泌物;(3) 泪道冲洗检查提示冲洗液下冲上返、上冲下返,冲洗针头可探入泪囊触及骨壁,返流液清亮、无分泌物。排除标准:(1) 合并有泪点、泪小管、泪总管、泪囊或眼表疾病;(2) 合并有严重鼻中隔偏曲、鼻息肉、鼻部肿瘤、鼻甲肥大、鼻部放疗等;(3) 既往曾有鼻部、眼睑或眼眶外伤;(4) 患严重血液系统疾病;(5) 泪囊 CT 造影显示泪囊水平径 <3 mm;(6) 既往曾行泪道手术;(7) 定期随访资料不全;(8) 年龄不足 18 岁。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,并经武汉爱尔眼科医院汉口医院医学伦理委员会批准,所有患者均知情并于术前签署本研究及手术的知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 术前准备 所有患者均于术前行裂隙灯、鼻内镜、泪道冲洗和常规体格检查。

1.2.2 手术方法 传统组:麻醉后将鼻黏膜“ Γ ”形切开后再自垂直角处作“ \backslash ”切口,制作并翻转鼻黏膜瓣。动力系统及咬骨钳制作骨孔,暴露泪囊;切开泪囊,将泪总管开口暴露,制作泪囊黏膜瓣;修剪泪囊瓣及鼻黏膜瓣至合适形态,将泪囊瓣与鼻黏膜瓣相互吻合,将艾薇亭微纤维止血胶原涂于黏膜瓣吻合处,将黏膜瓣压迫、固定,使黏膜瓣不易移位。

改良组:麻醉后将鼻黏膜作“ \square ”形切口,去除完整的方形鼻黏膜组织后将鼻骨暴露(图 1)。动力系统及咬骨钳制作骨孔,暴露泪囊;待切开泪囊后,将泪总管开口暴露,制作泪囊黏膜瓣,尽量保留泪囊黏膜,修剪鼻黏膜残端,使泪囊瓣接近但不接触鼻黏膜残端,将调和成糊状的艾薇亭微纤维止血胶原敷于黏膜瓣吻合处,将黏膜瓣压迫、固定,使黏膜瓣不易移位。

1.2.3 指标观察 记录两组患者术中出血量、手术时长,术后随访 3 mo,分别于术后 1、3 mo 时行鼻内镜检查、泪道冲洗检查,观察术后吻合口 5 mm 内肉芽组织增生情况及疗效。

1.2.4 术后处理 术后两组患者均使用左氧氟沙星滴眼液滴眼,每天 4 次,持续 1 mo;0.02% 氟米龙滴眼液滴眼,每天 4 次,持续滴眼 2 wk;1% 盐酸噻洛唑林鼻用喷雾剂喷鼻每天 2 次,每使用 7 d 后停用 2 d,持续 1 mo。术后 1 mo 时,若吻合口 5 mm 内出现肉芽组织增生,则作出详细记录,并将增生的肉芽组织及时摘除。

疗效评价标准:(1) 治愈:溢泪症状消失,泪道冲洗通畅,吻合口形成良好并上皮化,轮廓清晰,周边无黏连。(2) 好转:溢泪症状减轻,泪道冲洗基本通畅,可见少量返流,吻合口形成并上皮化,轮廓稍模糊,周边轻度黏连。(3) 无效:症状无明显缓解,泪道冲洗不通畅或返流液伴有分泌物,吻合口闭锁。治愈率=治愈眼数/总眼数 $\times 100\%$;好转率=好转眼数/总眼数 $\times 100\%$;无效率=无效眼数/总眼数 $\times 100\%$ 。

统计学分析:应用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。采用计数资料用眼数(%)描述,采用 χ^2 检验。符合方差齐性及正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 描述,采用独立样本 t 检验;若不符合方差齐性及正态分布的计量资料用 $P_{50}(P_{25}, P_{75})$ 描述,采用 Mann-Whitney U 检验。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术前一般资料比较 本研究共纳入 PANDO 患者 92 例 98 眼,剔除失访的患者 6 例 7 眼,最终传统组纳入 44 眼,改良组纳入 47 眼,两组患者术前一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 两组患者术中出血量和手术时长比较 改良组术中出血量及手术时长明显少于传统组,差异均有统计学意义($P<0.001$),见表 2。

2.3 两组患者术后吻合口生长情况比较 术后 1mo 时,传统组有 12 眼(27%)吻合口 5 mm 内见肉芽组织增生;改良组有 1 眼(2%)吻合口 5 mm 内见肉芽组织增生。术后 3mo 时,传统组有 9 眼(20%)吻合口黏连但未完全闭锁,2 眼(5%)吻合口完全闭锁,改良组有 1 眼(2%)吻合口轻度黏连,无吻合口闭锁,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

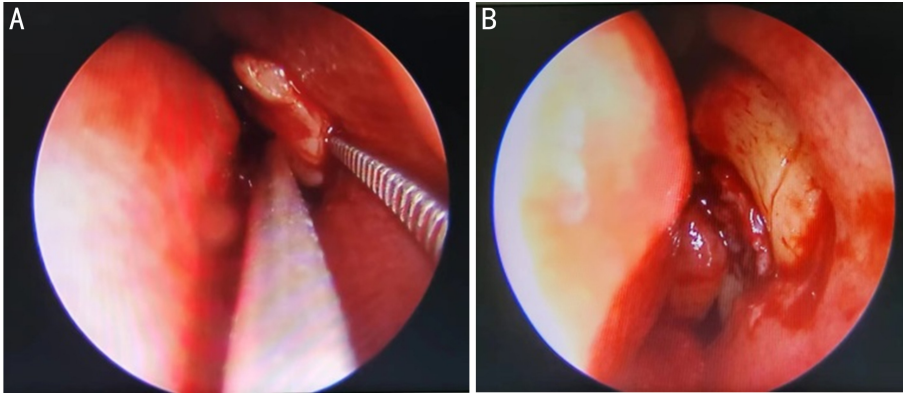


图1 去除鼻黏膜瓣 A:制作“□”形鼻黏膜切口;B:去除鼻黏膜、暴露鼻骨。

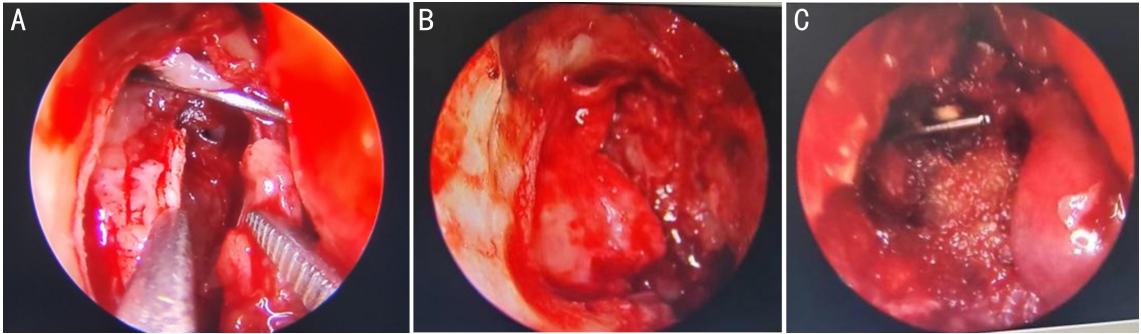


图2 制作吻合口 A、B:制作泪囊黏膜瓣,使泪囊瓣靠近但不接触鼻黏膜残端;C:将糊状艾薇亭微纤维止血胶原敷于黏膜瓣残端及裸露的骨质。

表1 两组患者术前一般资料比较

组别	眼数	性别(眼)		眼别(眼)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)
		男	女	右眼	左眼	
传统组	44	7	37	23	21	54.568±9.898
改良组	47	8	39	25	22	58.383±9.242
χ^2/t		0.020		0.008		2.082
P		0.886		0.930		0.513

注:传统组:保留鼻黏膜瓣;改良组:去除鼻黏膜瓣。

表2 两组患者术中出血量和手术时长比较 $P_{50}(P_{25}, P_{75})$

组别	眼数	术中出血量(mL)	手术时长(min)
传统组	44	45.00(35.25,55.75)	51.00(45.25,54.75)
改良组	47	27.00(22.00,41.00)	35.00(33.00,42.00)
Z		-3.946	-5.515
P		<0.001	0.001

注:传统组:保留鼻黏膜瓣;改良组:去除鼻黏膜瓣。

2.4 两组患者术后疗效比较 术后3 mo,传统组治愈率为75%(33/44)、好转率为20%(9/44)、无效率为5%(2/44);改良组治愈率为98%(46/47)、好转率为2%(1/47)、无效率为0,两组患者术后治愈率和好转率比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

内镜下泪囊鼻腔吻合术旨在将泪囊瓣与鼻黏膜瓣进行吻合、形成吻合口,从而建立起新的泪液引流通道。自上世纪末以来,“吻合”一直被认为是DCR的核心技术点,因此更多的学者致力于研究瓣膜与瓣膜间如何更完美的吻合。如袁菁等^[5]提出的单纯吻合前瓣的改良En-DCR

术式、沈秀广等^[6]提出的以上颌骨线为基底部的鼻腔黏膜切口手术方式、徐景利等^[7]提出的泪囊黏膜后位切口等。分析众多学者将DCR不断改良的共性后发现,以上所列研究的最终目的均只为形成完美的吻合口。根据临床观察及研究发现,在施行En-DCR时,仅切开泪囊,暴露泪总管,仍然可以在后期形成理想的吻合口。因此,本研究应用去瓣技术,将经典的“泪囊瓣与鼻黏膜瓣吻合形成吻合口”改良为“去除鼻黏膜瓣,仅留存泪囊瓣,将泪囊彻底开放,使泪囊瓣游离,靠近但不接触鼻黏膜”,给予泪囊黏膜足够的生长空间,同时,摒弃了鼻黏膜瓣的制作过程,大大简化了手术步骤。

分析本研究中两组患者手术时长可知,传统组平均手术时长51.00(45.25,54.75)min明显较改良组平均手术时长35.00(33.00,42.00)min更缺乏优势($P=0.001$)。传统的En-DCR为了将泪囊瓣及鼻黏膜瓣互相吻合,不仅需将泪囊黏膜及鼻黏膜反复修剪至合适形态及大小,而且在制作骨窗时,预留的鼻黏膜瓣时常会“挣脱束缚”并频繁“骚扰”骨窗的制作,使得术者不得不暂停制作骨窗,再次将鼻黏膜“暂时固定”。由于鼻腔内血供丰富,起自颈内、外动脉的各个分支^[8-9],因此,术中出血将是En-DCR的主要并发症之一,也是影响手术进展的关键点之一。预留鼻黏膜瓣,除外鼻黏膜瓣的“挣脱”,还会在操作时造成鼻黏膜不同程度的误伤。切开鼻黏膜后,创缘的持续出血情况经过药物及棉片的压迫作用将在一定时间后停止,而预留的鼻黏膜瓣极易在动力系统及咬骨钳工作时被不同频次的再次损伤从而引发活动性出血。本研究中,两组患者术中均出现不同程度的出血,但传统组的出血量45.00(35.25,55.75)mL多于改良组27.00(22.00,41.00)mL,不

仅因手术操作时长的增加,更因操作时对预留鼻黏膜瓣的误伤所致。考虑术中频繁的止血增加了手术时长,而手术时长的增加又延续了术中出血情况的发生。

既往的部分研究认为 En-DCR 术中需要尽量保留鼻腔黏膜瓣,使其与泪囊瓣很好的相贴和固定^[10],并认为泪囊黏膜与鼻黏膜的缝合能够更好地维持吻合口的平整,使黏膜瓣不易移位^[11]。近年来,随着可吸收材料的广泛应用,泪囊瓣的贴合及固定不再需要将其与鼻黏膜紧密联系^[12-13]。正如本研究所使用的艾薇亭微纤维止血胶原,其产品自身为粉状,使用液体抗生素注射液(硫酸妥布霉素注射液+地塞米松注射液 2:1 配比)将其调和后可形成糊状。糊状的止血材料不仅可将泪囊黏膜瓣固定、压平,还能填补裸露的骨质及鼻黏膜创面^[14]。据临床观察及既往研究报道分析后可知,目前 En-DCR 失败最常见的原因主要为肉芽和瘢痕组织形成导致吻合口阻塞,因此,术后肉芽组织的形成引起了广泛关注^[3,15-16]。传统的 En-DCR 使泪囊瓣与鼻黏膜瓣相互接触、吻合,力求形成连贯的、稳定的新通道,避免黏膜瓣的移位、不完全贴合造成吻合口闭锁^[17]。然而,在机体的修复过程中,泪囊黏膜及鼻黏膜必将完成不同程度的增生,若将泪囊瓣与鼻黏膜瓣连接过于紧密,将使得二者缺少生长空间,在修复过程中不得不相互挤压形成凸起,因而部分患者出现了鼻腔黏连,部分患者出现的大面积的肉芽增生^[18-19]。

对于黏膜瓣的处理,也曾有专家提出应避免鼻黏膜瓣与泪囊瓣的直接接触,并可使用明胶海绵将二者充分隔离,减少其与周围组织黏连,可以有效预防鼻黏膜瓣过度向泪囊瓣方向增殖,进而覆盖吻合口^[20],与本研究所提出的理论相一致。分析本研究结果可知,术后 1 mo 时,传统组有 12 眼吻合口 5 mm 内见肉芽组织增生,改良组仅有 1 眼于吻合口 5 mm 内见肉芽组织增生,传统组并发症的发生率远高于改良组($P<0.001$)。术后 3 mo 时,改良组仅有 1 眼吻合口出现轻度黏连,其治愈率达 98%;而传统组有 9 眼吻合口出现轻度黏连的同时还出现 2 眼吻合口闭锁,治愈率仅为 75%,疗效明显不及改良组($P<0.05$)。在本研究中,改良组患者在术中尽可能的保留了泪囊黏膜,使黏膜创缘的生长修复尽量远离吻合口开口处,从而减少后期因黏膜瓣增生而造成的吻合口黏连或闭锁的发生率^[3,19]。

本研究也存在一定的局限性:(1)随访时间仅为术后 3 mo,后期需进一步行远期疗效及并发症的临床观察;(2)样本量有限,可扩大样本量提高可信度及说服力;(3)患者全身情况未进行单因素分析,如心血管疾病(可能增加术中出血量、增加手术时长)、患者手术耐受程度(一定程度影响手术进程)、鼻骨厚度及硬度等恐使得结果存在一定的偏差,后期可考虑增加单因素分析。

综上所述,在可吸收止血材料广泛应用的前提下,En-DCR 可以不再拘泥于泪囊瓣及鼻黏膜瓣的相互接触、吻合,临床上可在暴露鼻骨时第一时间去除鼻黏膜瓣,不仅减少了操作步骤、降低了手术难度、减少了术中出血量,

在缩短手术时长的同时更增加了患者的体验感及满意度;而且更大大减少了术后吻合口并发症发生的概率,显著提高了手术疗效。

参考文献

- [1] Ali MJ. Etiopathogenesis of primary acquired nasolacrimal duct obstruction (PANDO). *Prog Retin Eye Res*, 2023,96:101193.
- [2] Lai CC, Yang CJ, Lin CC, et al. Balloondacryocystoplasty with pushed monocanalicular intubation as a primary management for primary acquired nasolacrimal duct obstruction. *J Pers Med*, 2023,13(3):564.
- [3] 孙佳颖,刘珍凯,吴文灿,等.鼻内镜下泪囊鼻腔吻合术后新型吸切器切除吻合口肉芽组织的疗效. *中国内镜杂志*, 2022,28(10):36-41.
- [4] 张咏,陈琳,李沙.内镜下泪囊鼻腔吻合术中最佳造口高度的研究. *国际眼科杂志*, 2021,21(11):1987-1991.
- [5] 袁菁,汪锐,陈婷.单纯吻合前瓣的改良式泪囊鼻腔吻合术治疗慢性泪囊炎. *国际眼科杂志*, 2020,20(6):1083-1086.
- [6] 沈秀广,秦蕊,陆颖丽.两种鼻黏膜切口在鼻内镜下泪囊鼻腔吻合术中的应用. *国际眼科杂志*, 2019,19(6):1072-1074.
- [7] 徐景利,吴雨潇,王旻,等.鼻内镜泪囊鼻腔吻合术中泪囊黏膜后位切口的临床应用价值. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2020,27(2):59-62.
- [8] 范金鲁,郑颖洁.鼻腔内镜下泪道微创手术学.北京:科学技术文献出版社,2016:96-97.
- [9] Jawaheer L, MacEwen CJ, Anijeet D. Endonasal versus external dacryocystorhinostomy for nasolacrimal duct obstruction. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017,2(2):CD007097.
- [10] 廖润斌,蔡树泓,张世华,等.改良式鼻内窥镜下泪囊鼻腔吻合术治疗慢性泪囊炎. *国际眼科杂志*, 2017,17(2):359-361.
- [11] 谢杨杨,张将,吴文灿.鼻内镜下泪囊鼻腔吻合术中双瓣缝合与单瓣缝合的对比研究. *中华眼外伤职业眼病杂志*, 2023,45(4):247-254.
- [12] 王耀华,金琦,甘菁英,等.不同可吸收吻合口填充材料在鼻内镜下泪囊鼻腔吻合术中的应用疗效. *国际眼科杂志*, 2021,21(10):1825-1829.
- [13] Chen I, Ayalon H, Drabkin E, et al. Introduction of steroid absorbed spongostan in endoscopic dacryocystorhinostomy improves success rates. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2022,38(5):444-447.
- [14] 李沙,陈琳,张咏,等.内镜下泪囊鼻腔吻合改良术式的疗效分析. *中华眼外伤职业眼病杂志*, 2020,42(9):665-669.
- [15] Weinberger Y, Soudry E, Avisar I. Simultaneous bilateral or sequential DCR? What to choose? *Eur J Ophthalmol*, 2022,32(1):102-107.
- [16] Trimarchi M, Resti AG, Vinciguerra A, et al. Dacryocystorhinostomy: evolution of endoscopic techniques after 498 cases. *Eur J Ophthalmol*, 2020,30(5):998-1003.
- [17] 赵玮.高位泪囊鼻腔吻合术治疗小泪囊型慢性泪囊炎的临床疗效观察. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2022,29(10):669-670.
- [18] Zloto O, Koval T, Yakirevich A, et al. Endoscopic dacryocystorhinostomy with and without mucosal flap - is there any difference? *Eye*, 2020,34(8):1449-1453.
- [19] Dalgic A, Ceylan ME, Çelik Ç, et al. Outcomes of endoscopic powered revision dacryocystorhinostomy. *J Craniofac Surg*, 2018,29(7):1960-1962.
- [20] 王永波,赵雁之,高扬,等.改良鼻内镜下泪囊鼻腔吻合术治疗慢性泪囊炎. *国际眼科杂志*, 2020,20(5):901-903.