

● 学术探讨 ●

基于“寒气生浊”理论尿毒症心肌损伤的病机及治疗

雷国奇¹, 张家珍¹, 沈金峰^{2,△}

(1. 武汉市汉口医院, 湖北 武汉 430001; 2. 福建医科大学附属龙岩市第一医院, 福建 龙岩 364000)

摘要: 尿毒症心肌损伤病机繁杂, 起病隐匿, 病症多变, 临床上治疗相当棘手, 严重威胁人们身体健康。“寒气生浊”理论已逐步被各位学者推广, 通过梳理先贤及推敲, 我们认为尿毒症心肌损伤的病机关键为阳微阴弦致寒气生浊; 基于寒气生浊的致病特性, 并从浊邪角度能更全面认识尿毒症心肌损伤病机, 并以扶阳化浊的治疗原则进行探析尿毒症心肌损伤治疗, 是中医治疗尿毒症心肌损伤新方向, 不仅显示中医药治疗疾病特色与优势, 同时为其疾病的辨证诊治提供临床借鉴, 具有重要的意义。

关键词: 寒气生浊; 尿毒症; 心肌损伤

中图分类号: R 542.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3649 (2024) 07-0023-04

Based on the theory of “cold and turbidity”, the pathogenesis and treatment of myocardial injury in uremia/LEI Guoqi¹, ZHANG Jiazhen¹, SHEN Jinfeng^{2//} (1. Wuhan Hankou Hospital, Wuhan Hubei 430001, China; 2. The First Hospital of Longyan City, Fujian Medical University, Longyan Fujian 364000, China)

Abstract: The pathogenesis of myocardial injury in uremia is complex, the onset is insidious, the symptoms are changeable, and the clinical treatment is quite difficult, which seriously threatens people's health. Through combing the sages and scrutiny, we believe that the key to the pathogenesis of myocardial injury in uremia is the cold and turbidity caused by yang and yin strings. Based on the pathogenic characteristics of cold and turbidity, and from the perspective of turbidity, we can have a more comprehensive understanding of the pathogenesis of uremia myocardial injury, and explore the treatment of uremic myocardial injury based on the treatment principle of Fuyang turbidity, which is a new direction of TCM in the treatment of uremia myocardial injury, which not only shows the characteristics and advantages of TCM in the treatment of diseases, but also provides clinical reference for the diagnosis and treatment of syndrome differentiation of diseases, which is of great significance.

Keywords: cold turbidity; Uremia; Myocardial damage

中医古籍中并无“尿毒症”相关记载, 但依据临床表现及发病特点, 可将其属于“关格”“虚劳”“水肿”“溺毒”“肾劳”等范畴^[1]。心血管疾病是尿毒症的主要并发症之一^[2]。尿毒症心肌损伤是尿毒症患者的首位死因。然而, 现有的治疗手段还不能完全有效控制尿毒症心肌损伤对透析患者生命的威胁, 究其原因还是对尿毒症心肌损伤的具体发生机制不完全明了, 以及目前理解所寻找的调控靶点不能完全阻断其发生, 这也使其仍成为全世界肾脏、心脏病领域专家学者重视且亟待突破的领域。中医药在尿毒症心肌损伤防治中扮演重要的角色。近年来, 寒气生浊理论在尿毒症致病特点被逐渐推广。我们发现从寒气生浊的理论能更全面地认识尿毒症心肌损伤发病及病机。基于此, 我们从中医对寒气生浊定义、从寒气生浊致病特点及寒气生浊致尿毒症心肌损伤发生等方面阐述尿毒症心肌损伤病机及防治, 以期能为中医治疗尿毒症心肌损伤提供一

些思路。

1 寒气生浊定义

《景岳全书》“凡寒病之由于外者, 或由风寒以伤形, 或由生冷以伤脏; 其由于内者, 或由劳欲以败阳, 或由禀赋之气弱”。表示寒邪产生可因外感、内伤、阳虚、先天不足导致。而寒气生浊是由于阳气亏虚或阴寒内盛, 引起阳气难以温煦、推动脏腑津液及气血运行, 从而导致湿浊、痰浊、瘀浊、浊毒等浊邪产生。《中藏经》云: “阴中之邪曰浊, 阳中之邪曰清。”浊为属阴而有形的病理物质。最早记载寒气生浊的中医古籍是《素问·阴阳应象大论》, 书中记载: “寒极生热, 热极生寒。寒气生浊, 热气生清”。《素问·阴阳应象大论》记载“阴胜则阳病”又有“寒为阴邪, 易伤阳气”, 表明内寒因阳气不足产生, 寒邪产生又导致阳气损伤。《素问悬解》“寒气则生浊, 寒则凝泣也”, 寒性收阴, 阻碍气血运行, 因寒生浊, 寒与浊其性皆为阴, 寒是导致体

内浊阴产生的基础。《医理真传》：“真气一足，万窍流通，一切阴邪，无从发起，真气一衰，寒湿痰邪顿生”。阳气充足则气血流畅，病邪消散；阳气亏虚，阴寒内生，则湿浊、痰浊、瘀浊等浊邪产生。其寒气生浊定义为：阳虚→阴盛→浊邪（湿、痰、瘀、毒）。

2 寒气生浊致病特点

浊邪因正虚、阳虚、阴寒内生产生，属于阴性病理产生及致病邪气。浊邪具有浑浊、重浊、黏滞等特征^[3]。目前有学者将浊邪分为湿浊、痰浊、瘀浊、浊毒、秽浊、溺浊、精浊^[3]。浊邪致病广泛，具有隐匿性、弥漫性、缠绵难愈性、消耗性、合并性、驱下性、易阻性、易蒙蔽清窍等致病特点^[4]。浊邪因正气匮乏，阳气不足，津液代谢异常而化生，内侵脏腑，外犯肌肤，驱下犯上，可遍布全身。浊邪性为阴，易伤阳气，非阳不化。《灵枢·阴阳清浊》：“浊者其气涩。”浊邪容易阻塞气机。《金匱要略·脏腑经络先后病脉证》“清邪居上，浊邪居下”浊邪有重浊驱下的特点。《医原·湿气论》云：“湿为浊邪，以浊归浊，故传里者居多”浊邪致病广泛。《灵枢·逆顺肥瘦》：“此肥人也……其血黑以浊，其气涩以迟，故不能射。肥人血液黏滞，颜色深，易阻血脉”。浊邪致伏血脉导致气血凝滞。《血证论》“血在上则浊蔽而不明矣”，浊邪易蒙蔽心神。由此得出浊邪致病具有广泛性、下行性、阻滞性、多变性、乱神性。浊邪为阴邪，作为脏腑失调、气血津运行障碍所化生的病理产物，同时也作为致病邪气，加重脏腑功能失调，气血津代谢障碍，留置血脉，浊伏血脉，耗伤心肾。

3 寒气生浊致尿毒症心肌损伤发生

《素问·逆调论》曰：“肾为水脏，主津液。”肾为水脏，主一身水液代谢运行，肾气肾阳不足则水液代谢异常。《素问·至真要大论篇》曰：“诸病水液，澄澈清冷，皆属于寒。”尿毒症患者处于水液代谢异常状态，处于肾阳虚损，处于内寒状态。《阳气盛衰论》曰：“阳气者，乃化生精血、津液之本源，为人生立命的根本。”肾为先天之本，内蕴真阳，尿毒症患者处于真阳不足，温煦减弱，导致寒气内生，血肌酐、尿素氮等浊邪内生。心位胸中，称做阳中之阳，属于阳脏，又叫做“火脏”，为阳气而用。尿毒症患者处于正气亏虚，阳气不足状态，浊为阴邪，缠绵难祛，胶着伤正，浊伏心脉，痰浊、瘀浊阻滞心脉，耗伤心阳，心阳亏虚，寒凝心脉，“阳微阴弦”而导致心肌损伤；尿毒症心肌损伤的“阳微阴弦”是肾阳不足，难以行气利水，阴寒内盛、浊邪内生的病机特点，是其心脏及心肌等其他心脏病证的发病基础。《灵枢·五乱》：“清气在阴，浊气在阳，营气顺脉，卫气逆行，清浊相干，乱于胸中，是谓大悞”。尿毒症患者清浊升降失常，营卫不和，寒气生浊，伏于脉络，引起胸痹、心悸；浊性弥漫，

交织难化，聚阴损阳，水火不济，导致心、肾二者虚损；浊性黏质，浊黏为痰，痰蒙神窍，令人昏扑，最终导致心肾衰竭而死亡。

4 扶阳化浊治疗尿毒症心肌损伤

《医理真传》中云：“人身所持以立命者，其惟此阳气乎，阳气无伤百病自然不作，有阳则生，无阳则死”。尿毒症心肌损伤患者存在“阳常不足，阴常有余”病理表现，其病机为阳微阴弦、寒气生浊。治病立法，重在用火消寒浊。尿毒症心肌损伤患者病机转变、病证多端，证候杂合。因此，治疗较为棘手，扶阳化浊是治疗尿毒症心肌损伤的基本法则。

4.1 扶阳

4.1.1 扶肾阳 《景岳全书·传忠录》曰：“元阳者，即无形之火，以生以化，神机是也，性命系之……”。肾阳为元阳，为人体生命之阳，温煦全身脏腑。尿毒症心肌损伤患者处于阳气亏损，肾阳匮乏，肾失温煦，难以蒸化水液，导致肾不主津液，肌酐、尿素氮等湿浊内蓄机体，浊伏肾络，肾络瘀阻，加重肾阳虚损。肾衰宁、尿毒清等通服泄浊之品，苦寒伤阳，加重肾阳虚损。尿毒症患者扶肾阳以助阳、温阳为主。淫羊藿、巴戟天具有温补肾阳作用。现代研究表明淫羊藿苷通过抑制 mTOR 信号通路活性对肾阳虚小鼠起到肾保护的作用^[6]。淫羊藿苷可以通过改善肾小管上皮细胞线粒体脂肪酸氧化代谢通路（尤其是 PPAR α ）抑制急性肾损伤向慢性肾脏病转变，保护肾功能的作用^[7]。巴戟天能够在一定程度上改善腺嘌呤所致肾阳虚大鼠的状态^[8]。慎用附子、干姜等大辛大热之品。

4.1.2 扶心阳 《石室秘录》曰：“肾，水脏也；心，火化也，不知肾虽相克，其实相须；无心之火，则成死灰，无肾之水，则成冰炭，心必得肾水滋养，肾必得知火而温暖。”尿毒症心肌损伤患者因真阳不足，水阴浊邪上泛于心，导致心阳不足，真阳不足，阴寒内生，痰浊、瘀浊伏于脉络，内蓄于心，阳微致阴弦。正如《张氏医通·痿痹门》云：“心痹则脉道不通，心火内衰，湿气凌心，故恐”。治疗尿毒症心肌损伤应扶心阳、温血脉、利气血。临床上选用肉桂、桂枝等之品。研究表明桂枝和肉桂配方颗粒可以抑制 NLRP3/caspase-1/GSDMD 信号通路从而减轻心肌炎症，保护心肌缺血/再灌注损伤大鼠心脏作用^[9]。

4.1.3 扶脾阳、健脾运 《类经》曰：“以精气言，则肾精之化因于胃；以火土言，则土中阳气根于命门。”命门之火为脏腑阳气之根，若蔽此阳，则一身之阳气不能发，而尿毒症心肌损伤患者先天元阳不足，后天中阳难以资助，出现虚阳浮越，导致脾阳不升^[10]。《景岳全书·痰饮》言：“脾强胃健如少壮者流，则随食随化，皆成血气，焉得留而为痰……元气不能运化，愈虚则痰愈盛”。脾阳亏损，脾失健运，水液代谢障碍，气滞血阻，湿浊、痰浊、瘀浊

等阴邪病理产物产生,浊损心肾,加重心肾衰败。《医宗必读》:“脾、肾者,水为万物之元,土为万物之母,二脏安和,一身皆治,百病不生。”故治疗尿毒症心肌损伤当温脾阳,健脾运,升脾气,可选黄芪、白术等之品。黄芪提取物黄芪多糖能够改善小鼠肾组织血管内皮损伤,保护微血管结构与功能,延缓肾脏病情进展^[11]。另外,黄芪甲苷可能通过激活短链酰基辅酶A脱氢酶从而抑制Ang II诱导的大鼠心肌成纤维细胞增殖和胶原表达^[12]。

4.2 化浊散邪 浊为邪毒,助正截浊,同时应驱散浊邪,给浊出路,正如《素问·汤液醪醴论》:“平治于权衡,去菟陈莖,开鬼门,洁净府”。浊伏上焦,可采用宣散浊邪,通畅血气,助浊外出,临床可适当加用瓜蒌、薤白、等之品。研究表明,瓜蒌薤白汤可以通过抑制内皮/上皮-间质转化从而对结扎左冠状动脉前降支所致II型心肾综合征大鼠的心肾功能有明显的改善作用,延缓心、肾纤维化的进程^[13]。浊邪内伏,浊停中焦,可采用散浊、化浊、运浊之法,鼓浊外出,气行则浊散,临床可加用陈皮、砂仁、半夏、厚朴等;研究发现可能通过激活SIRT-1/FOXO3a通路,促进自噬,进而改善大鼠的肾功能损害^[14]。另外研究表明陈皮素通过降低凋亡细胞比率, caspase-3 和 caspase-9 活性,实现抗心肌细胞凋亡和心肌细胞损伤保护作用^[15]。浊性驱下,若浊停下焦,水液不畅,血气不行,应利浊、泄浊,正如《沈氏尊生书》“湿在下,宜利小便,犹欲地干,必开水沟也。”利浊临床可选用泽泻、茯苓、猪苓等。研究表明泽泻多糖可能通过激活PPAR- γ /LXR- α /ABCG1通路保护DN大鼠肾脏。另外研究表明不同部位泽泻汤对大鼠心肌缺血再灌注损伤心功能具有保护作用^[16]。泄浊可采用大黄、芒硝等,研究发现大黄提取物大黄素可以调节慢性肾衰竭犬紊乱的肠道菌群,改变细菌代谢物水平,从而减轻肾损伤^[17],另外研究发现大黄素激活Nrf2/ARE/HO-1信号通路对心肌缺血再灌注损伤大鼠心功能保护作用^[18]。浊伏气湿,气湿则脉滞,脉滞则血瘀,正如《灵枢·经脉》中曰:“脉道就会不通;脉道不通,血液就不能周流;血不周流,面色就无光泽。”临床上可加用川芎、丹参、泽兰、赤芍、红花等,研究发现丹参酮IIA可能通过抑制RIP3/FUNDC1信号通路来改善LPS诱导的肾小管上皮细胞凋亡^[19]。另外研究表明丹参酮IIA能通过抑制心外膜脂肪和心肌组织IL-33/ST2信号通路,减轻炎症反应和氧化应激,改善大鼠心肌梗死后的心室重构^[20]。浊性杂合,变化多端,故在尿毒症心肌损伤治疗时既可能单独散浊、化浊,也不可一味驱浊,需仔细辨证,内外兼顾,多途径,多靶点干预治疗。

5 病案举例

患者,男,56岁,2022年11月16日初诊,因“持续性血液透析5年,胸闷胸痛1天”入院。既往

因慢性肾小球肾炎致尿毒症,无心脏疾病病史。已行血液透析5年。长期使用左前臂动静脉内瘘行血液透析治疗。此次患者入院表现为胸闷,心前区隐痛,心悸,短气,形寒,手足不温,腰膝酸痛,下肢轻度浮肿,大便稀溏,舌质淡,苔白腻,脉沉弦。心电图:窦性心律,ST轻度压低;肌钙蛋白正常,心肌酶学轻度升高,患者拒绝完善冠脉造影。1. 西医诊断为:尿毒症性心肌损伤;中医诊断:胸痹,辨证为寒凝心脉、浊毒内阻证。处方:巴戟天15g,肉苁蓉15g,山茱萸10g,肉桂9g,制附子9g,瓜蒌10g,薤白10g,半夏10g,丹参15g,川芎9g,炙甘草6g。每日1剂,服药3剂后,患者症状改善,服用7剂后无胸闷胸痛,精神好转,食欲可,后患者继续血液透析治疗。出院后嘱患者禁食寒凉之品,注意休息,避免劳累及熬夜,控制液体入量,保持心情愉悦。

按:四诊合参,本患者属于寒凝心脉、浊毒内阻。患者处于尿毒症阶段,长期血液透析治疗,肾阳虚衰,阴寒内生,出现形寒,手足不温,腰膝酸痛。肾失蒸腾气化,导致水湿代谢运行失常,浊邪等病理产物形成,出现下肢轻度浮肿,大便稀溏;肾阳不能上济于心,导致心阳不足,心阳亏虚,心脉温煦及运行气血障碍,出现心悸,短气;阳虚阴盛,寒气生浊,浊伏心脉,久则阻滞心脉,不通则痛,引起胸闷,心前区隐痛、脉沉弦。故治疗以温扶心肾阳,化浊通脉为原则,方中巴戟天、肉苁蓉、山茱萸温补肾阳;肉桂、制附子壮心肾阳,瓜蒌、薤白、半夏祛痰浊,丹参、川芎化瘀浊,炙甘草通心脉、调和诸药。本方温补心肾阳,助气血行,化浊通脉,标本兼顾,达到治疗目的。

6 总结

目前,临床上针对尿毒症心肌损伤的治疗手段依然十分有限,治疗效果仍不甚满意,其原因可能与该病发生的具体机制尚不十分明了有关。中医学对于复杂性疾病治疗有一定优势,中医药采用辨证论治思维可以从多靶点、多途径进行治疗,在尿毒症心肌损伤中治疗更有前景。本文基于阳微阴弦致寒气生浊立论,探微尿毒症心肌损伤的发病及病机,基于寒气生浊的致病特性,并从浊邪角度能更全面地认识尿毒症心肌损伤病机,并采用扶阳化浊的治疗原则基进行探析尿毒症心肌损伤治疗,挖掘出中医治疗尿毒症心肌损伤新方向。值得注意的是,尿毒症心肌损伤作为疑难疾病,往往存在其他变证或多种证候共同参与,在临床诊治中当以辨证论治为前提,仍需结合真实世界病情,采用个体化,辨证思维,进行选方择药,方能治本治根,取得疗效。

参考文献

- [1] 杨月华,杜雨芃,徐致远,等.基于“络脉-玄府”理论探讨尿毒症皮肤瘙痒的病机与治疗[J].湖南中医药大学学报,2023,43(09):1714-1719.

基于伏邪致病探讨过敏性鼻炎-哮喘综合征的 治疗思路与方法*

王晶¹, 牛丹焱¹, 步周周¹, 苏奎国^{2,△}

(1. 河北中医药大学研究生学院, 河北 石家庄 050091; 2. 河北中医药大学第一附属医院/河北省中医院, 河北 石家庄 050013)

摘要: 过敏性鼻炎-哮喘综合征 (CARAS) 归属于“同一气道, 同一疾病”, 是呼吸系统常见的变态反应性疾病, 其发病率高, 缠绵难愈, 且西医治疗手段有限。中医药在减轻患者症状, 减少发作次数等方面具有明显优势, 而且疗效显著。本文以伏邪致病为基本理论, 探讨过敏性鼻炎-哮喘综合征的发病特点、病因病机及治疗原则, 为该病在临床诊疗中提供思路与方法。

关键词: 伏邪; 过敏性鼻炎-哮喘综合征; 病因病机; 思路与方法

中图分类号: R 56 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3649 (2024) 07-0026-04

Discussion on the treatment ideas and methods of combined allergic rhinitis-asthma syndrome based on Pathogenesis of Fuxie/WANG Jing, NIU Danyi, BU Zhouzhou, et al// (Graduate School of Hebei University of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang Hebei 050091, China)

Abstract: Combined allergic rhinitis-asthma syndrome (CARAS) is a prevalent allergic disease of the respiratory system that falls under the ‘one airway, one disease’ category. Its treatment is often intractable and limited in Western medicine. However, traditional Chinese medicine has proved to be effective in reducing patients’ symptoms, lowering the recurrence rate, and a-

* 基金项目: 河北省中医药管理局资助项目 (编号: 2019014)。第一作者: 王晶, 硕士研究生, 研究方向: 中医药防治呼吸系统疾病。△ 通讯作者: 苏奎国, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 中医药防治呼吸系统疾病, E-mail: sukuiguo@126.com。

- [2] 谢谋进, 李玫, 张炫, 等. 血清 AOPP 及 s (P) RR 与维持性血液透析患者心血管疾病及预后的关系 [J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44 (22): 2773-2778.
- [3] 陈抒鹏, 王思梦, 唐娜娜, 等. 基于浊邪与铁死亡相关性探讨动脉粥样硬化之病机 [J]. 陕西中医, 2022, 43 (11): 1589-1591+1595.
- [4] 李海燕, 陈磊, 汤杰, 等. 浊邪致病及论治初探 [J]. 上海中医药大学学报, 2015, 29 (05): 19-23.
- [5] 沈金峰, 胡芳, 黄伟, 等. 从浊邪论治慢性肾脏病 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38 (05): 115-117.
- [6] 何丽君, 张增弟, 郑婉玉, 等. 淫羊藿苷对肾阳虚小鼠肾保护作用的研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39 (02): 236-240.
- [7] 谢林, 程烨, 郑琦敏, 等. 淫羊藿苷对急性肾损伤向慢性肾脏病转化小鼠模型的预防性保护作用 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2023, 43 (01): 8-19.
- [8] 李家晴. 纹巴戟天炮制工艺及其补肾阳作用的研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2023.: 1-35.
- [9] 栾飞, 雷紫琴, 彭利霞, 等. 基于“温通心阳”功效的桂枝和肉桂配方颗粒对大鼠心肌缺血/再灌注损伤模型保护作用的实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48 (03): 725-735.
- [10] 王柳丁, 樊雪鸣, 申伟, 等. 张允岭从“脾肾并重”论治肌萎缩侧索硬化症经验 [J]. 中医杂志, 2023, 64 (20): 2067-2070.
- [11] 魏瑞贤, 杨丽霞, 崔阳阳, 等. 黄芪多糖对糖尿病肾病小鼠肾组织血管内皮损伤的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39 (21): 3130-3133.
- [12] 刘兰婷, 徐庆萍, 彭欢, 等. 黄芪甲苷通过激活短链酰基辅酶 A 脱氢酶抑制 Ang II 诱导的大鼠心肌成纤维细胞增殖和胶原表达 [J]. 中国药理学通报, 2023, 39 (08): 1450-1456.
- [13] 张云云, 张小羽, 王姗姗, 等. 基于内皮/上皮-间质转化探讨瓜蒌薤白汤治疗 II 型心肾综合征的作用机制 [J]. 中国药理学通报, 2023, 39 (06): 1173-1181.
- [14] 耿永芝, 杨利, 李国伟, 等. 川陈皮素对急性肾损伤大鼠的改善作用及机制研究 [J]. 天津医药, 2023, 51 (05): 498-503.
- [15] Yang Z, Liu Y, Deng W, et al. Hesperetin attenuates mitochondria - dependent apoptosis in lipopolysaccharide - induced H9C2 cardiomyocytes. Mol Med Rep. 2014 May; 9 (5): 1941-6.
- [16] 蒋卫国. 泽泻汤不同部位对大鼠心肌缺血再灌注损伤心功能的保护作用研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2014: 1-36.
- [17] 朱道仙, 陆江, 赵学刚, 等. 大黄素通过选择性调节肠道菌群缓解犬慢性肾衰竭 [J]. 江苏农业学报, 2020, 36 (06): 1489-1497.
- [18] 崔勤涛, 王俊华, 刘晓晨, 等. 大黄素激活 Nrf2/ARE/HO-1 信号通路对心肌缺血再灌注损伤大鼠心功能保护作用 [J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55 (06): 894-900.
- [19] 张舒, 苏保林, 王亮亮, 等. 丹参酮 II A 通过抑制 RIP3/FUNDC1 信号通路减轻 LPS 诱导的小鼠肾小管上皮细胞凋亡 [J]. 南方医科大学学报, 2022, 42 (12): 1852-1857.
- [20] 许星明. 丹参酮 II A 通过 IL-33/ST2 轴改善心肌梗死大鼠的心功能和心室重构的研究 [D]. 江西中医药大学, 2023: 1-40.

(收稿日期 2023-12-08)