

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.08.035

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250720.1936.002\(2025-07-21\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250720.1936.002(2025-07-21))

竖脊肌平面阻滞在脊柱手术围手术期镇痛中应用的研究进展

程 镒,陈元敬,段光友,罗 蓝,涂梦漪,陈星合,陈 杰[△]

(重庆医科大学附属第二医院麻醉科,重庆 400010)

[摘要] 竖脊肌平面阻滞(ESPB)是一种将局部麻醉药注射于竖脊肌与脊柱横突之间的筋膜平面阻滞技术,通过阻滞脊神经后支,为脊柱手术提供围手术期镇痛。近年来,ESPB 因其操作相对简单、安全性高和临床效益明显而在脊柱手术镇痛中应用日益广泛,但其作用机制和最佳应用策略仍需深入探究。该文系统综述了 ESPB 的解剖学基础、作用机制、操作方法、用药选择、在各类脊柱手术中的镇痛效果、与其他常用镇痛方法的比较优势,以及潜在并发症,旨在为 ESPB 的临床应用提供参考。

[关键词] 筋膜平面阻滞;竖脊肌平面阻滞;脊柱;围手术期;镇痛;疼痛

[中图法分类号] R614 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)08-1963-05

Research progress on the application of erector spinae plane block in perioperative analgesia for spinal surgery

CHENG Yi, CHEN Yuanjing, DUAN Guangyou, LUO Lan, TU Mengyi,

CHEN Xinghe, CHEN Jie[△]

(Department of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Erector spinae plane block (ESPB) is a fascia plane block technique that involves injecting local anesthetics between the erector spinae muscle and the transverse processes of the spine. It blocks the posterior branches of the spinal nerves to provide perioperative analgesia for spinal surgeries. In recent years, ESPB has been increasingly widely used in spinal surgery analgesia due to its relatively simple operation, high safety and significant clinical benefits. However, its mechanism of action and the best application strategy still need to be further explored. This article systematically reviews the anatomical basis, mechanism of action, operation methods, drug selection, analgesic effect in various spinal surgeries, comparative advantages with other commonly used analgesic methods, and potential complications of ESPB, aiming to provide a reference for the clinical application of ESPB.

[Key words] fascial plane block; erector spinae plane block; vertebral column; perioperative period; analgesia; pain

复杂的脊柱手术通常伴有剧烈术后疼痛,术后镇痛不足可能导致下床活动延迟、深静脉血栓形成、住院时间延长、心肺并发症和术后慢性疼痛增加等。据报道,8%~40%的腰椎手术患者术后会产生慢性疼痛^[1],若术后疼痛不及时干预,还可能导致腰椎术后疼痛综合征。充分的围手术期疼痛管理与改善患者预后密切相关,因此,脊柱手术的围手术期疼痛管理很重要。竖脊肌平面阻滞(erector spinae plane block, ESPB)是一种筋膜平面阻滞,最早于 2016 年由 FORERO 等^[2]提出,可安全、有效地治疗胸背部神经病理性疼痛。由于 ESPB 具有安全性高、操作简单、

扩散范围广等优点,近些年已逐步用于各种脊柱手术的围手术期镇痛。

1 ESPB 概述

1.1 解剖学特点

竖脊肌是脊柱两侧的核心肌群,包括棘肌、最长肌和髂肋肌。在脊柱手术中 ESPB 主要通过阻滞脊神经后支实现镇痛,临床应用表明,其可有效缓解脊柱手术后的疼痛,效果与药物在竖脊肌和横突之间的扩散密切相关。胸段 ESPB 主要目标为脊神经前支,腰段则针对脊神经后支的内侧支和外侧支,腰段 ESPB 在横突尖端给药,阻滞效果更好且扩散至硬膜外

[△] 通信作者, E-mail: 305045@hospital.cqmu.edu.cn.

的风险更小。

1.2 作用机制

ESPB 的作用机制尚不完全清楚,可能涉及药物在筋膜间隙的扩散。ESPB 的超声解剖显示,药物注射到竖脊肌深面与横突表面的筋膜平面内,并向头尾筋膜平面内扩散。腰段 ESPB 的扩散范围较胸段小^[3]。药物可作用于脊神经后支和前支,并可能扩散到椎旁和硬膜外间隙及肋间隙,提供相应节段的内脏和躯体阻滞^[4],但也有相关研究表明,ESPB 后局部麻醉药主要扩散至脊神经后支^[5]。

2 超声引导下 ESPB 的应用

2.1 操作方法

患者取侧卧位或俯卧位,超声体表定位并标记,通过低频或高频凸阵超声探头识别相应腰椎横突与竖脊肌,探头呈矢状方向置于相应椎体正中旁 2~3 cm,采用平面内进针法,见针尖到达竖脊肌下方的横突位置时,注入 2~3 mL 生理盐水确认针尖位置,回抽无血液或气体后,将局部麻醉药注射至竖脊肌与横突之间,超声下见药液扩散至手术节段横突提示阻滞成功,对侧进行同样的操作。胸椎 ESPB 采用线阵探头,穿刺注药方法同腰椎 ESPB。对于效果判断,需在注射局部麻醉药后进行感觉评估,并注意下肢有无异常。有研究表明,腰椎 ESPB 在第 4 腰椎节段应用局部麻醉药会导致第 2 腰椎至第 1 骶椎之间的扩散,且局部麻醉药在腰椎 ESPB 狭窄区域内不会广泛扩散,主要围绕腰肌和腰丛^[6]。还有研究发现,给药部位与手术节段水平间距离对 ESPB 镇痛效果无明显影响^[7]。单次注射 ESPB 已逐步用于多种脊柱手术的围手术期镇痛,然而连续 ESPB 在脊柱手术中仍需谨慎应用,由于局部麻醉药在手术平面内分布的不可预测性,连续 ESPB 可能导致意外的神经轴向扩散^[8]。术后脊柱解剖变化对局部麻醉药扩散的影响及最佳用药方式尚不明确,目前连续 ESPB 在脊柱手术围手术期镇痛中应用有限^[9],多见于小样本量研究,尚需更多随机对照试验验证其临床效果。

2.2 局部麻醉药复合其他药物

ESPB 最常用的局部麻醉药是罗哌卡因和丁哌卡因,两者可以产生相似的阻滞效果,其中罗哌卡因持续作用时间可达 6 h 且较少产生心脏毒性,故罗哌卡因在临床工作中应用更多。目前罗哌卡因在 ESPB 中常用的浓度为 0.25%~0.50%,单次注射量为 20~40 mL。然而单纯使用丁哌卡因或罗哌卡因的镇痛持续时间有限,不能完全满足脊柱手术术后镇痛的要求,因此,地塞米松、右美托咪定、地佐辛等佐剂也逐渐被引入 ESPB 中。尽管其剂量与效果尚需更多证据支持,但有不少研究显示这些佐剂在 ESPB 中表现良好,尤其是罗哌卡因复合佐剂使用时,能明显延

长镇痛时间、减少术后恶心呕吐等不良反应发生率,因此成为多模式镇痛的关键环节。有研究发现,罗哌卡因联合地塞米松可延长腰椎手术术后镇痛时间,减少围手术期镇痛药用量^[10],而右美托咪定与罗哌卡因复合使用可明显减轻腰椎后路手术后的疼痛^[11],证实了右美托咪定在 ESPB 中的镇痛增效作用^[12-13],其中 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪定效果最佳^[14]。此外,地佐辛与罗哌卡因复合用于腰椎手术也可明显改善患者术后镇痛及恢复质量^[15]。尽管这些研究揭示了局部麻醉药复合佐剂的潜在益处,但仍需大规模随机对照试验进一步验证其有效性和安全性。

3 ESPB 在脊柱手术中的应用

ESPB 主要应用于躯干和下肢手术的围手术期镇痛和急慢性疼痛治疗。尽管 ESPB 具有广泛的适应证,但也存在禁忌证,如局部麻醉药物过敏、出血倾向、严重凝血功能障碍、穿刺部位血肿或感染、局部神经损伤、中枢神经系统疾病。近年来多项研究共同证实了 ESPB 在脊柱手术中的镇痛效果,特别是在减少术后 24 h 内阿片类药物依赖及降低疼痛评分方面。从后路腰椎融合术到微创经椎间孔腰椎椎体间融合术,乃至胸腰椎减压手术,ESPB 展现了改善患者恢复质量、降低术后疼痛程度和不良反应发生率的能力。多项研究发现,ESPB 在术后疼痛管理中起积极作用,如减少阿片类药物消耗、降低疼痛评分及提高患者满意度^[16-18]。此外,有研究揭示了 ESPB 在治疗腰椎术后持续疼痛方面的潜力^[19],且进一步验证了 ESPB 在开放手术中的有效性,强调了其作为多模式镇痛手段的重要性^[20-21]。还有研究表明,ESPB 能有效减少老年腰椎手术患者的阿片类药物需求,优化镇痛效果^[22-24]。同时,术前双侧 ESPB 结合多模式镇痛策略能进一步降低疼痛强度和镇痛药物需求,缩短恢复时间^[25]。在椎间孔镜手术领域,多项研究验证了 ESPB 在椎间孔镜手术中的镇痛效果及安全性^[26-27]。对于椎体骨折手术,尤其是经皮穿刺脊柱后凸成形术,ESPB 同样展现出强大的镇痛效果。多项研究发现,ESPB 能明显降低术后阿片类药物用量和疼痛评分,改善短期预后,而对出血量、伤口愈合及并发症无明显影响^[28-30]。因此,ESPB 以其低风险、高效能的特点,在脊柱手术的镇痛管理中展现了广泛的应用前景,为提升患者术后恢复质量提供了新的解决方案。

4 与其他镇痛方法的比较

4.1 伤口浸润

在腰椎手术中,术前行双侧超声引导下的 ESPB 相较于局部麻醉药伤口浸润,能明显降低术后短期内的阿片类药物消耗^[31],同时提供相似的甚至更佳的镇痛效果。与手术结束时接受伤口浸润麻醉相比,术前接受双侧超声引导下的 ESPB 可减少腰椎手术患者

的短期阿片类药物消耗,并提供相似的术后镇痛效果^[32]。

4.2 胸腰筋膜平面阻滞

在腰椎手术后的镇痛管理中,ESPB 与胸腰筋膜平面阻滞均能有效缓解疼痛,ESPB 在术后镇痛效果及减少阿片类药物需求上优于胸腰筋膜平面阻滞^[33-34]。此外,二者在总体康复质量和阿片类药物用量上相当,胸腰筋膜平面阻滞在特定情境下可能更优^[35-36]。一项 meta 分析表明,ESPB 与胸腰筋膜平面阻滞在术后不同时间点的疼痛控制和药物用量上无明显差异,均有效^[37]。另一项 meta 分析则指出,胸腰筋膜平面阻滞在减少术后疼痛和药物消耗上表现最佳,ESPB 次之但效果相近^[38]。因此,ESPB 和胸腰筋膜平面阻滞均为腰椎手术后有效的镇痛方式,具体选择需根据患者情况和临床需求决定。

4.3 椎管内麻醉

一项随机对照试验发现,ESPB 与硬膜外阻滞在腰椎融合术后镇痛中各有优势,ESPB 虽初期镇痛效果略逊于硬膜外阻滞,但其镇痛持续时间更长,且能缩短手术时间、减少术中出血^[39]。另有研究验证了 ESPB 复合静脉麻醉在单侧双通道脊柱内镜手术中的有效性,相比于全身麻醉和椎管内麻醉,ESPB 明显缩短了麻醉准备时间,降低了术后早期镇痛需求,且无相关并发症发生^[40],尽管需额外使用芬太尼,但 ESPB 仍然是脊柱手术一种可行且高效的麻醉选择。

4.4 鞘内吗啡

一项双盲前瞻性比较研究显示,相较于 ESPB,鞘内吗啡在腰椎手术患者术后的 48 h 内提供了更为明显的镇痛效果,表现为视觉模拟量表(visual analogue scale,VAS)评分明显降低、镇痛持续时间更长且术后镇痛药物需求更少^[41]。然而,鞘内吗啡也伴随着较高的并发症发生率。尽管研究存在一些局限性,如未测量术前 VAS 评分以确保疼痛程度匹配,以及未直接比较患者的满意度和 ESPB 的确切疼痛缓解程度,但结论依然指出鞘内吗啡在术后镇痛效能上优于 ESPB。

5 并发症

ESPB 的穿刺点远离胸膜、脊髓和腹腔脏器,且横突上无重要血管和神经,目前很少有关于超声引导下 ESPB 并发症的报道。GUNA 等^[42]报道了在 316 例接受 ESPB 的患者中,有 2 例术后出现双侧下肢运动和感觉功能缺失,考虑为局部麻醉药向前扩散至硬膜外间隙所致。AMOROSO 等^[8]报道了连续 ESPB 导致意外扩散至硬膜外腔的 2 例患者诊治经过。但有 meta 分析表明,未观察到 ESPB 相关的局部麻醉药中毒、感染、血肿形成、感觉或运动功能障碍、神经轴结构损伤或肺损伤等^[17]。

6 小 结

目前关于 ESPB 的争议聚焦于阻滞效果的不确定性,尤其是在阻滞前支相关区域的平面测定上存在挑战。尽管在胸部手术中 ESPB 得到较高证据支持,但在其他手术中效果差异明显,ESPB 的机制与效果仍需深入探究。作为英国麻醉协会的优选方案之一,ESPB 在终极阻滞方案上的应用仍然受限^[43]。虽然 ESPB 的并发症较少见,且其逐渐尝试用于脊柱手术的围手术期镇痛,但现有研究多集中于术后急性疼痛,对术后慢性疼痛及以患者为中心结局的研究目前仍较少。因此,需更多高质量研究来探讨 ESPB 对术后慢性疼痛及患者总体恢复质量的影响,并确定脊柱手术的最佳围手术期镇痛方案。

参考文献

[1] WU Q,CUI X,GUAN L C,et al. Chronic pain after spine surgery: insights into pathogenesis, new treatment, and preventive therapy[J]. Orthop Translat,2023,42:147-159.

[2] FORERO M,ADHIKARY S D,LOPEZ H,et al. The erector spinae plane block:a novel analgesic technique in thoracic neuropathic pain[J]. Reg Anesth Pain Med,2016,41(5):621-627.

[3] HARBELL M W,SEAMANS D P,KOYYAL-AMUDI V,et al. Evaluating the extent of lumbar erector spinae plane block: an anatomical study[J]. Reg Anesth Pain Med,2020,45(8):640-644.

[4] DE LARA GONZÁLEZ S J,POMÉS J,PRATS G A,et al. Anatomical description of anaesthetic spread after deep erector spinae block at L4 [J]. Rev Esp Anesthesiol Reanim,2019,66(8):409-416.

[5] APONTE A,SALA B X,PRATS G A,et al. Anatomical evaluation of the extent of spread in the erector spinae plane block: a cadaveric study[J]. Can J Anaesth,2019,66(8):886-893.

[6] TULGAR S,SELVI O,SENTURK O,et al. Clinical experiences of ultrasound-guided lumbar erector spinae plane block for hip joint and proximal femur surgeries [J]. Clin Anesth,2018,47:5-6.

[7] LIOU J Y,WANG H Y,YAO Y C,et al. Erector spinae plane block level does not impact analgesic efficacy in enhanced recovery for lumbar spine surgery [J]. Spine,2024,24(8):1416-

- 1423.
- [8] AMOROSO K, HUGHES A P, SAMA A A, et al. Continuous erector spinae plane catheters leading to unwanted neuraxial spread after spinal fusion surgery: a report of two cases from a terminated prospective randomized clinical trial [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2023, 48 (9): 478-481.
- [9] 方亮, 王海英. 超声引导下连续竖脊肌平面阻滞的临床应用进展 [J]. *贵州医药*, 2024, 48 (5): 704-710.
- [10] 张珺, 李杞泽, 王爽, 等. 罗哌卡因联合地塞米松竖脊肌平面阻滞对腰椎手术患者围手术期镇痛效果的影响 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2021, 42 (2): 140-144.
- [11] WANG Y H, TANG R, LI J, et al. Dexmedetomidine combined with ropivacaine for erector spinae plane block after posterior lumbar spine surgery: a randomized controlled trial [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2022, 23 (1): 235.
- [12] 吴靓, 宋致静, 赵盼盼, 等. 右美托咪定联合超声引导下竖脊肌阻滞用于椎间孔镜手术的麻醉效果分析 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40 (8): 1106-1110.
- [13] LI Q, YANG Y, LENG Y, et al. Dexmedetomidine with different concentrations added to local anesthetics in erector spinae plane block: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Front Med*, 2024, 11: 1326566.
- [14] 张懿兰, 何谦, 王丹, 等. 右美托咪定配伍局部麻醉药对中老年胸腰椎手术竖脊肌阻滞效果的影响对比 [C]// 榆林市医学会. 第五届全国医药研究论坛论文集 (五), 2024: 5.
- [15] 李陆军, 孙振全, 韩流, 等. 地佐辛复合罗哌卡因行竖脊肌平面阻滞对腰椎手术患者术后镇痛、应激反应和早期恢复质量的影响 [J]. *川北医学院学报*, 2023, 38 (11): 1530-1533.
- [16] FINNERTY D, NÍ-EOCHAGÁIN A, AHMED M, et al. A randomised trial of bilateral erector spinae plane block vs. no block for thoracolumbar decompressive spinal surgery [J]. *Anaesthesia*, 2021, 76 (11): 861-871.
- [17] OH S K, LIM B G, WON Y J, et al. Analgesic efficacy of erector spinae plane block in lumbar spine surgery: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Anesth*, 2022, 78: 110647.
- [18] 张高娇, 张归帆, 绍嗣超, 等. 超声引导下竖脊肌平面阻滞对腰椎减压融合内固定手术镇痛及术后恢复的影响 [J]. *重庆医学*, 2021, 50 (15): 2592-2596.
- [19] AKYUZ M E, FIRIDIN M N. Bilateral ultrasound-guided erector spinae plane block for postoperative persistent low back pain in lumbar disc surgery [J]. *Eur Spine J*, 2022, 31 (7): 1873-1878.
- [20] GOEL V K, CHANDRAMOHAN M, MURUGAN C, et al. Clinical efficacy of ultrasound guided bilateral erector spinae block for single-level lumbar fusion surgery: a prospective, randomized, case-control study [J]. *Spine*, 2021, 21 (11): 1873-1880.
- [21] WITTAYAPAIROJ A, WITTAYAPAIROJ K, VECHVITVARAKUL M. Effect of bilateral ultrasound-guided erector spinae plane block on postoperative pain after open lumbar spinal surgery: a double-blind, randomized controlled trial [J]. *Eur Spine J*, 2023, 32 (2): 420-427.
- [22] ZHU J, WU Z, HUANG G, et al. Effect of erector spinae plane block in terms of analgesic efficacy in elderly patients undergoing posterior lumbar spine surgery: a retrospective, propensity-score matched study [J]. *Pain Ther*, 2023, 12 (4): 1027-1037.
- [23] ASAR S, SARI S, ALTINPULLUK E Y, et al. Efficacy of erector spinae plane block on postoperative pain in patients undergoing lumbar spine surgery [J]. *Eur Spine J*, 2022, 31 (1): 197-204.
- [24] MA J, BI Y, ZHANG Y, et al. Erector spinae plane block for postoperative analgesia in spine surgery: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Spine J*, 2021, 30 (11): 3137-3149.
- [25] STEWART J W, DICKSON D, VAN-HAL M, et al. Ultrasound-guided erector spinae plane blocks for pain management after open lumbar laminectomy [J]. *Eur Spine J*, 2024, 33 (3): 949-955.
- [26] 来冰玉, 巩志超, 吕菲菲, 等. 不同麻醉方式在经皮内镜椎板间入路椎间盘切除术中有效性和安全性的网状 meta 分析 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2025, 41 (3): 283-289.
- [27] 马改改, 郭晓辉, 赵丽青. 超声引导下竖脊肌平面阻滞在椎间孔镜手术中的应用效果 [J]. *河南医学研究*, 2023, 32 (20): 3720-3723.

- [28] HOLAS M, HLÁSNY J, GAJDOŠ R, et al. Does erector spinae plane block decrease analgesia requirements after minimal-invasive posterior transpedicular stabilization in patients with vertebral body fracture? A prospective, randomized, double-blind controlled study[J]. *Global Spine*, 2024, 14(6):1786-1792.
- [29] UESHIMA H, OTAKE H. Clinical experiences of ultrasound-guided erector spinae plane block for thoracic vertebra surgery[J]. *Clin Anesth*, 2017, 38:137.
- [30] AHISKALIOGLU A, KOCAK A O, DOYMUS O, et al. Erector spinae plane block for bilateral lumbar transverse process fracture in emergency department: a new indication [J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36(10):e3-4.
- [31] VERGARI A, FRASSANITO L, DI-MURO M, et al. Bilateral lumbar ultrasound-guided erector spinae plane block versus local anesthetic infiltration for perioperative analgesia in lumbar spine surgery: a randomized controlled trial[J]. *Minerva Anestesiol*, 2022, 88(6):465-471.
- [32] ZHANG Z, ZHU R L, YUE L, et al. Bilateral ultrasound-guided erector spinae plane block versus wound infiltration for postoperative analgesia in lumbar spinal fusion surgery: a randomized controlled trial[J]. *Eur Spine J*, 2023, 32(1):301-312.
- [33] DILSIZ P, SARI S, TAN K B, et al. A comparison of the effects of thoracolumbar interfascial plane (TLIP) block and erector spinae plane (ESP) block in postoperative acute pain in spinal surgery[J]. *Eur Spine J*, 2024, 33(3):1129-1136.
- [34] WANG L, WU Y, DOU L, et al. Comparison of two ultrasound-guided plane blocks for pain and postoperative opioid requirement in lumbar spine fusion surgery: a prospective, randomized, and controlled clinical trial[J]. *Pain Ther*, 2021, 10(2):1331-1341.
- [35] PENG Q, MENG B, YANG S, et al. Efficacy and safety of erector spinae plane block versus thoracolumbar interfascial plane block in patients undergoing spine surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Pain*, 2024, 40(2):114-123.
- [36] BILGE A, BAŞARAN B. Postoperative quality of recovery with erector spinae plane block or thoracolumbar interfascial plane block after major spinal surgery: a randomized controlled trial[J]. *Eur Spine J*, 2024, 33(1):68-76.
- [37] KHOR W T, CHANG Y, TIEN C H, et al. Erector spinae plane block versus thoracolumbar interfascial plane block in lumbar spine surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Global Spine*, 2025, 15(2):1367-1374.
- [38] LIU G, YING J. Regional analgesia techniques for lumbar spine surgery: a frequentist network meta-analysis[J]. *Int Surg*, 2024, 110(1):598-599.
- [39] PATEL Y, RAMACHANDRAN K, SHETTY A P, et al. Comparison between relative efficacy of erector spinae plane block and caudal epidural block for postoperative analgesia in lumbar fusion surgery: a prospective randomized controlled study[J]. *Global Spine*, 2025, 15(2):639-647.
- [40] KANG T H, KIM W J, LEE J H. Efficacy of the erector spinae plane block with sedation for unilateral biportal endoscopic spine surgery and comparison with other anesthetic methods[J]. *Acta Neurochir*, 2023, 165(9):2651-2663.
- [41] MAHMOUD A M, RAGAB S G, SHAWKY M A, et al. The efficacy of erector spinae plane block compared with intrathecal morphine in postoperative analgesia in patients undergoing lumbar spine surgery: a double-blind prospective comparative study [J]. *Pain Physician*, 2023, 26(2):149-159.
- [42] GUNA P K, SONAWANE K, RAJASEKARAN S, et al. Transient paraplegia in lumbar spine surgery: a potential complication following erector spinae plane block[J]. *Eur Spine J*, 2022, 31(12):3719-3723.
- [43] PAWA A, KING G, THANG C, et al. Erector spinae plane block: the ultimate “Plan A” block? [J]. *Br Anaesth*, 2023, 130(5):497-502.