

# 脑卒中后疲劳的研究现状分析

李磊,李锡泽,何竟

【关键词】 脑卒中;疲劳;运动疗法;中医

【中图分类号】 R49;R743.3 【DOI】 10.3870/zgkf.2020.06.012

脑卒中是严重危害人类健康的常见病、多发病,为全球第二大致死性疾病,占全球死亡人数的11.8%,仅次于心脏病<sup>[1-2]</sup>。其并发症对患者后期功能恢复有显著影响,其中脑卒中后疲劳是最普遍、最直接的因素之一。疲劳是一种缺乏躯体和主观感受和精神能量的多维结构,常表现为精疲力竭,失去原本能完成活动或工作的能力,与个体的身体、情感和心理体验有关<sup>[3]</sup>。它是健康个体和患者都会存在的一种普通体验,但较之正常疲劳在休息后能够快速缓解不同,不正常的疲劳即使经过休息也不能得到缓解,通常被认为是病理性的<sup>[4]</sup>。而脑卒中后疲劳(Post-stroke fatigue, PSF)正是这种病理性、慢性、持续性的躯体乏力和精神乏力的综合征,是卒中后的幸存者中的一种常见且痛苦的经历,其发病率高居不下,持续时间可达2年以上,严重影响卒中患者的功能恢复及生活质量,并增加了卒中相关死亡率<sup>[5-6]</sup>。本文就卒中后疲劳评估方法、发病率、发病机制和治疗方法进行综述。

## 1 发生率

不同的研究分析发现 PSF 的发生率有明显差异,国外文献报道 PSF 的发生率在 23%~85%<sup>[7]</sup>。如此大的差异可能由三方面原因造成,一是 PSF 尚无统一的临床诊断标准和评估量表<sup>[8]</sup>,使用不同的评估方法时,PSF 的发生率存在很大差异。Hubacher 等<sup>[9]</sup>研究发现,当使用疲劳严重程度量表(fatigue severity scale, FSS)评估时,PSF 的发生率仅为 16.1%,使用多维疲劳症状量表(multidimensional fatigue inventory, MFIS)评估时,发生率为 35.5%,但是当使用运动与认知功能疲劳量表时,其发生率高达 58.1%。二是不同的评估时间点影响 PSF 发生率,有学者调查发现 PSF 在发病后 1 个月、6 个月和 12 个月后进行评估,发现 PSF 的发病率分别为 33%、23% 和 21%<sup>[10]</sup>。

Radman 等<sup>[11]</sup>调查研究发现在发病 6 个月和 12 个月时脑卒中患者 PSF 的发生率分别为 30.5% 和 34.7%。三是抽样人群不同也导致 PSF 的发病率不一致,有研究表明亚洲人群有更低的发病率<sup>[12]</sup>,这提示医务人员要尽早识别 PSF 并对影响因素早期干预,做好 PSF 的疾病管理,以降低 PSF 的发生率。

## 2 发病机制及相关影响因素

现有研究对于 PSF 的具体发病机制原因不明,文献报道多倾向多因素共同作用结果,具体影响因素综述如下。

2.1 生物学因素 年龄是造成 PSF 发生的一个独立生物学因素,不同年龄脑卒中患者,PSF 发病率不一致,研究指出青年患者比老年患者更易于发生 PSF<sup>[11]</sup>,这可能与青年患者与老年患者在回归社会的积极性存在差异有关,青年患者主观能动性更强,训练强度更大,频率更高,疲劳感便更明显<sup>[13]</sup>。Lerdal 等<sup>[14]</sup>指出小于 60 岁的年轻患者比大于 75 岁的老年患者 PSF 的发病率更高,年龄和 PSF 两者呈线性关系。性别是影响 PSF 发病率的另一生物学因素,研究发现在女性脑卒中患者中,疲劳的可能性明显更高<sup>[15]</sup>。Kutlubayev<sup>[16]</sup>的研究发现 PSF 更易发生于女性患者,这可能是由于女性的内分泌及应激因素引起性别对疲劳有不同的定义和感受。但 Snaphaan 等<sup>[17]</sup>却指出 PSF 与性别并没有任何关系,一篇系统评价中,23 项研究认为性别与 PSF 没有相关性<sup>[18]</sup>。一直以来,性别与 PSF 是否相关存在较大争议,现有结论均是基于小样本研究,需要更大样本量的临床研究进一步支持证实。

2.2 发病部位 中风部位是影响 PSF 的另一主要因素。有研究指出,相比于左侧岛叶受损和无岛叶受损的脑卒中患者,PSF 更多的发生于右侧岛叶卒中者<sup>[19]</sup>。Stein 等<sup>[20]</sup>发现,与左半球脑卒中患者相比,右半球卒中者多伴有脑卒中后抑郁,PSF 发生率也更高。PSF 的严重程度与皮质运动区的兴奋性密切相关,皮质病变患者在精神疲劳层面表现更显著,皮质损伤的患者在身体疲劳更明显<sup>[13,21]</sup>。Lerdal 等<sup>[22]</sup>指出

收稿日期:2019-06-28

作者单位:四川大学华西医院康复医学中心,四川省康复医学重点实验室,成都 610041

作者简介:李磊(1990-),男,技师,主要从事重症康复方面的研究。

通讯作者:何竟, yesbj028@163.com

脑干或基底节区卒中者更容易引发 PSF,大范围卒中患者的 PSF 发生率较小范围者更高。Mutai 等<sup>[23]</sup>指出 PSF 与右侧病变、丘脑以及脑干病变有更高的相关性。

**2.3 自主神经系统功能** 自主神经系统功能失调和慢性疲劳综合症是相关的。对于缺血性卒中患者他们普遍存在高血糖症,而卒中急性期血清葡萄糖含量和 FSS 得分是相关的<sup>[24]</sup>。Ormstad 等<sup>[22]</sup>也指出高血糖患者在急性脑梗期更易患 PSF。Harbison 等<sup>[25]</sup>研究血压与 PSF 的关系,发现高血压患者较正常者更易发生 PSF,但是并没有相关研究指出 PSF 是否与抗高血压药物之间有相关性,这方面联系有待进一步研究。有学者指出,生化因素对 PSF 可能有促进作用,炎症以及神经调节异常者都可能更易发生 PSF<sup>[26]</sup>。

**2.4 躯体功能** 在脑卒中的早期,功能障碍的程度和 PSF 严重程度呈正相关,体能耐力与 PSF 严重程度呈正相关<sup>[27]</sup>。研究表明身体失调是脑卒中后常见的后遗症,被认为会导致 PSF,相较于躯体功能完全恢复的患者,肢体功能没有得到完全恢复的更容易感到疲劳,这可能是因为肢体活动时间减少导致储备势能下降,患者在活动时需消耗的体力更多,储备的减少和消耗的增加导致患者躯体疲劳更为明显<sup>[28]</sup>。

**2.5 情绪因素** 心理因素如焦虑和抑郁与 PSF 有一定的相关性<sup>[18]</sup>,两者相互独立又相互联系,在很多评定抑郁的量表都包含疲劳程度的评定,而抑郁亦被认为是导致脑卒中后疲劳的重要因素之一<sup>[29]</sup>。最近一项研究指出,PSF 与轻度抑郁患者呈现正相关性,抑郁状态会使患者提前退出医疗活动和社会活动,精神疲劳程度加重,而 PSF 形成的身体乏力和能量缺失又会反向引起患者消极状态,加重抑郁程度<sup>[13]</sup>。但是 PSF 也可能发生在没有抑郁的患者,Werf 等<sup>[30]</sup>指出只有 38% 的严重疲劳患者会伴随抑郁存在,Inglesl 等<sup>[31]</sup>研究结果显示只有 29% 的患者两种症状同时存在。

**2.6 睡眠障碍** 睡眠障碍是 PSF 发生的高危因素之一,研究表明 PSF 常与卒中前疲劳、卒中后睡眠障碍和白天嗜睡有关<sup>[18]</sup>。Barbour 等<sup>[32]</sup>调查发现绝大部分患者认为他们的疲劳源于卒中中本身,但睡眠不好又促使疲劳的发生。优质睡眠和尽可能减少睡眠障碍对缓解 PSF 是有益的<sup>[33]</sup>,因此临床上应尽可能建立一个安静舒适的睡眠环境,防止睡前不良刺激,并建立病人规律的睡眠作息时间。

**2.7 疼痛** 研究表明疼痛与 PSF 有一定联系。许多脑梗死患者往往同时出现疼痛、疲劳和抑郁等症状,调查研究发现 PSF 患者的症状的严重程度随着同时出

现症状的增多而增加,其中就包括疼痛<sup>[18]</sup>。这也提示临床工作者对 PSF 患者疼痛的治疗是有必要的,有可能会改善 PSF 的临床症状。

### 3 评估方法

目前应用于评估疲劳的量表比较多,主要包括:疲劳影响量表(fatigue impact scale, FIS)、个人强度目录(check-list of individual strength, CIS)、FSS、马斯特里赫特问卷(Maastricht questionnaire, MQ)、心境量表(profile of mood states, POMS)、疲劳评价量表(fatigue assessment scale, FAS)、简明健康测量量表的活力分量表、单问题及可视化模拟量表(visual analogue scale, VAS)、MFIS 等<sup>[34]</sup>。2008 年苗伟教授团队对 MFIS 进行汉化修改,形成中文版多维疲劳症状量表(the Chinese version of multidimensional fatigue inventory-20, MFI-20)<sup>[35]</sup>。

最初设计时,这些量表的目标指向并不是脑卒中患者,而用于多发性硬化、慢性疲劳综合征、癌症、慢性病等人群<sup>[8]</sup>,但在不同的疾病中其特异性和敏感性差距较大,Hubacher 等<sup>[9]</sup>曾对 FSS、MFIS 和运动与认知功能疲劳量表的敏感性和特异性进行分析,结果发现 MFIS 的敏感性和特异性最高,分别为 67.7% 和 71%;运动与认知功能疲劳量表的敏感性和特异性居中,结果为 54.5% 和 71%;而 FSS 的敏感性和特异性最低,仅为 51.6% 和 61.3%,但因临床上目前并没有针对 PSF 特异性评估量表,疲劳程度的评定仍多从上述疲劳评估量表选择使用。目前使用的 CIS、FIS 和 FSS 这三种量表评价 PSF 患者的信度、效度均较好,FSS 主要用于评价脑卒中患者当前疲劳状况的单维度量表,CIS 和 FIS 作为多维度量表,反映问题较为全面,其中 CIS 多用于评估疲劳对脑卒中患者认知功能的影响,而 FIS 则倾向于评估疲劳影响患者的社会功能<sup>[36]</sup>。

Mead 等<sup>[37]</sup>研究了 52 种量表,发现 FAS、简明健康测量量表的活力分量表、POMS 中疲劳分量表、MFI-20、简短疲劳量表(Brief Fatigue Inventory, BFI)这五种量表表面效度最好,但 BFI 量表不容易进行有效管理,其余四种量表用于脑卒中患者都有效可行,其中 FAS 再测信度较好,但内部一致性最差。上述研究可为临床工作者在选择有效评价工具时提供参考依据,并提示临床工作者在评估患者的疲劳情况时可视具体情况选择适合量表,甚至可根据不同需求选择两个或以上量表进行分析。但是以上均为小样本量研究,样本选择在年龄、文化等差异性较大,这些因素可能会对结果造成差异性影响,适合国际通用的 PSF 标

准化评估工具需要更多大样本量、多中心的研究来提供更高等级的证据支持。

## 4 治疗

PSF 是一种多因素、多症状后遗症,当今临床上并无明确有效的干预方法<sup>[29]</sup>。临床治疗过程多采用药物治疗与康复治疗相结合的综合康复方法进行。

### 4.1 药物治疗

4.1.1 抗抑郁药 由于脑卒中后抑郁与 PSF 存在一定相关性,我们假设改善脑卒中后抑郁可以帮助减轻 PSF,那么抗抑郁药对 PSF 是否存在治疗作用呢?对于这一方面的研究相对较少,Karaiskos 等<sup>[38]</sup>通过 60 例的随机对照试验指出度洛西丁、西酞普兰和舍曲林可以帮助改善脑卒中后抑郁,但是对于 PSF 的症状并没有改善作用。

4.1.2 兴奋网状激活系统药 PSF 可能更多发生于脑干卒中患者。Brioschi 等<sup>[39]</sup>应用莫达非尼(modafinils)对 9 例皮层卒中、17 例多发性硬化后疲劳和 14 例脑干卒中进行为期 3 个月治疗,分别在治疗开始时,3 个月后进行评定,结果显示莫达非尼对脑干卒中和多发性硬化组均有治疗作用,但是对皮层卒中组没有积极影响。这可能是因为脑干卒中后影响了患者网状激活系统,莫达非尼是一种精神兴奋剂,主要通过激动多巴胺能神经兴奋中枢神经系统,兴奋过程受去甲肾上腺素和 5-羟色胺调控,具有激动网状结构的作用<sup>[40]</sup>,但是该实验研究样本少,随访时间短且无空白对照组,结果存在一定误差。

### 4.2 康复训练

4.2.1 运动疗法 运动疗法是脑卒中患者患病后进行功能恢复的重要治疗方法。Zedlitz 等<sup>[41]</sup>指出认知治疗结合分级的运动训练可以帮助 PSF 患者缓解疲劳症状,该实验在治疗前、治疗结束时和结束后对患者进行 6 个月的随访,发现认知训练、运动治疗和综合治疗对 PSF 的症状均有缓解作用,但是两者结合效果会更好。Duncan 等<sup>[42]</sup>也指出运动治疗对疲劳可能有积极的影响,建议物理治疗师可多从此路径入手改善患者消极影响。但检索相关数据库发现运动疗法对 PSF 的研究相对匮乏,这为今后 PSF 康复治疗的研究提供了一个方向。

4.2.2 疲劳管理 疲劳管理是教育患者疲劳相关知识的一种治疗方法,如让患者知晓非正常疲劳的可能原因及它对日常生活活动的影响。通过对 PSF 的疲劳管理,理论上是有益于患者的心理健康,并帮助治疗策略实现。但 Lorig 等<sup>[43]</sup>对 1140 例慢性病种的 125 例 PSF 患者进行自我管理计划,并无统计学意义,这

提示疲劳管理可能并不适用于 PSF 患者,疲劳管理教育计划的实施效果还有待进一步证实。

4.2.3 中医治疗 中医认为 PSF 主要为本虚标实证,以气虚痰瘀、气虚血瘀、气阴两虚挟瘀三证的气虚证患者最为常见,临床治疗以扶正补虚为主,辅以祛风化痰、通络活血等<sup>[44]</sup>。李婉仪等<sup>[45]</sup>研究指出基础治疗联合中药治疗对脑卒中后疲劳的康复效果更明显,值得临床推广应用。邹利云等<sup>[44]</sup>研究指出中药配合康复治疗对减轻 PSF 患者疲劳程度,提高日常生活能力具有明显意义。但是所有研究都是中药配合康复训练的结果,并没有单一对照,即很难确定该效果是中药治疗后或康复治疗或者是二者结合效果更佳。

## 5 结论

PSF 是卒中的常见临床症状,多发生于卒中急性期,其不仅导致患者预后不良,还对其生活质量产生长期负面影响,现有的文献资料显示 PSF 在卒中患者中发病率高、病理机制复杂、发病原因多元化,在治疗实施的过程中面临诸多挑战,如缺乏临床诊断“金标准”和有效评价工具,治疗疗效个体差异性较大,有效治疗方式处于探索阶段。未来,综合治疗是 PSF 治疗发展的方向,以整体调节为主要指导理念的中医疗法,可能具有更广阔的发展前景,但需进行大量循证医学研究以建立 PSF 的治疗策略。

### 【参考文献】

- [1] Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: A report from the American heart association[J]. *Circulation*, 2018, 137( 12) : e67-e492.
- [2] Roth GA, Abate D, Abate KH, et al. Collaborators of GBD. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2018, 392(10159): 1736-1788.
- [3] Nadarajah M, Goh HT. Post-stroke fatigue: a review on prevalence, correlates, measurement, and management[J]. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 2015, 22(3):208-220.
- [4] Swain MG. Fatigue in chronic disease[J]. *Clin Sci*, 2000, 99(1):1-8.
- [5] Hinkle JL, Becker KJ, Kim JS, et al. Poststroke fatigue: emerging evidence and approaches to management: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association[J]. *Stroke*, 2017, 48(7):159-170.
- [6] Wen Hongmei, Weymann, Kristianna B, et al. Inflammatory Signaling in Post-Stroke Fatigue and Depression[J]. *Eur Neurol*, 2018, 80 (3-4): 138-148.
- [7] Cumming TB, Packer M, Kramer SF, et al. The prevalence of fatigue after stroke: A systematic review and meta-analysis[J]. *International Journal of Stroke*, 2016, 11(9):968-977.

- [8] Cumming TB, Mead G. Classifying post-stroke fatigue: Optimal cut-off on the Fatigue Assessment Scale[J]. *Journal of Psychosomatic Research*, 2017, 103: 147-149.
- [9] Hubacher M, Calabrese P, Bassetti C, et al. Assessment of Post-Stroke Fatigue: The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions[J]. *European Neurology*, 2012, 67(6): 377-384.
- [10] Duncan F, Greig C, Lewis S, et al. Clinically significant fatigue after stroke: a longitudinal cohort study [J]. *Journal of psychosomatic research*, 2014, 77(5): 368-373.
- [11] 黄晓敏. 急性期脑卒中后疲劳的影响因素分析及生活质量相关性研究[D]. 遵义医科大学, 2019.
- [12] Mead G, Lynch J, Greig C, et al. Evaluation of fatigue scales in stroke patients[J]. *Stroke*, 2007, 38(7): 2090-2095.
- [13] 黄晓敏, 许小明, 刘宁, 等. 脑卒中后疲劳相关因素的研究进展[J]. *医学综述*, 2019, 25(11): 2185-2189.
- [14] Lerdal A, Gay C, Lee KA. Curvilinear relationship between age and post-stroke fatigue among patients in the acute phase following first-ever stroke [J]. *Int J Phys Med Rehabil*, 2013, 1(5): 141-141.
- [15] Cumming TB, Yeo AB, Marquez J, et al. Investigating post-stroke fatigue: An individual participant data meta-analysis[J]. *Journal of Psychosomatic Research* 2018, 113: 107-112.
- [16] Kutlubaev MA, Shenkin SD, Farrall AJ, et al. CT and clinical predictors of fatigue at one month after stroke[J]. *Cerebrovasc Dis Extra*, 2013, 3(1): 26-34.
- [17] Snaphaan L, van der Werf S, de Leeuw FE. Time course and risk factors of post-stroke fatigue: a prospective cohort study[J]. *Eur J Neurol*, 2011, 18(4): 611-617.
- [18] Ponchel A, Bombois S, Bordet R, et al. Factors Associated with Post-stroke Fatigue: A Systematic Review[J]. *Stroke Research and Treatment*, 2015, 2015: 1-11.
- [19] Manes F, Paradiso S, Robinson R. Neuropsychiatric effects of insular stroke[J]. *J Nerv Ment Dis*, 1999, 187(12): 707-712.
- [20] Stein PN, Gordon WA, Hibbard MR. Discrimination properties of somatic and nonsomatic symptoms for post-stroke depression[J]. *Clin Neuropsychol* 1996, 10(2): 141-148.
- [21] Kuppaswamy A, Clark EV, Sandhu KS, et al. Post-stroke fatigue: a problem of altered corticomotor control? [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(8): 902-904.
- [22] Leral A, Bakken LN, Rasmussen EF, et al. Physical impairment, depressive symptoms and pre-stroke fatigue are related to fatigue in the acute phase after stroke[J]. *Disabil Rehabil* 2011, 33(4): 334-342.
- [23] Mutai H, Furukawa T, Hourai A, et al. Factors associated with multidimensional aspect of post-stroke fatigue in acute stroke period[J]. *Asian Journal of Psychiatry*, 2017, 26: 1-5.
- [24] Wu D, Wang L, Teng W, et al. Correlation of post-stroke fatigue with glucose, homocysteine and functional disability[J]. *Acta Neurol Scand*, 2015, 131(6): 400-404.
- [25] Harbison JA, Walsh S, Kenny RA. Hypertension and day-time hypotension found on ambulatory blood pressure is associated with fatigue following stroke and TIA[J]. *QJM*, 2009, 102(2): 109-115.
- [26] McKechnie F, Lewis S, Mead G. A pilot observational study of the association between fatigue after stroke and C-reactive protein[J]. *J R Coll Phys Edinb*, 2010, 40(1): 9-12.
- [27] Alahmari W, Alhowimel A, Alotaibi M, et al. Effectiveness of physiotherapy interventions for post stroke fatigue (PSF): a systematic review [J]. *Physiotherapy (Elsevier Science)*, 2019, 105(1): 172-172.
- [28] De Doncker W, Dantzer R, Ormstad H, et al. Mechanisms of post-stroke fatigue[J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2018, 89(3): 287-293.
- [29] Acciarresi M, Bogousslavsky J, Paciaroni M. Post-Stroke Fatigue: Epidemiology, Clinical Characteristics and Treatment [J]. *European Neurology*, 2014, 72(5-6): 255-261.
- [30] Van der Werf SP, van den Broek HL, Anten HW, et al. Experience of severe fatigue long after stroke and its relation to depressive symptoms and disease characteristics[J]. *Eur Neurol* 2001, 45(10): 28-33.
- [31] Ingles JL, Eskes GA, Phillips SJ. Fatigue after stroke[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1999, 80(2): 173-178.
- [32] Barbour VL, Mead GE. Fatigue after stroke: the patient's perspective[J]. *Stroke Res Treat*, 2012, 2012: 863031.
- [33] Comi G, Leocani L, Rossi P, et al. Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis[J]. *J Neurol*, 2001, 248(3): 174-179.
- [34] 崔清风, 熊冰. 脑卒中后疲劳评估及治疗的研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2014, 29(12): 1203-1206.
- [35] 冯慧, 潘化平. 脑卒中后运动性疲劳的诊治进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33(10): 1246-1249.
- [36] Nadarajah M, Mazlan M, Abdul-Latif L, et al. Test-retest reliability, internal consistency and concurrent validity of Fatigue Severity Scale in measuring post-stroke fatigue[J]. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 2016, 53(5): 703-709.
- [37] Radman N, Staub F, Aboulafia-Brakha T, et al. Post stroke fatigue following minor infarcts: a prospective study[J]. *Neurology* 2012, 79(14): 1422-1427.
- [38] Karaikos D, Tzavellas E, Spengos K, et al. Duloxetine versus citalopram and sertraline in the treatment of poststroke depression, anxiety, and fatigue[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012, 24(3): 349-353.
- [39] Brioschi A, Gramigna S, Werth E, et al. Effect of modafinil on subjective fatigue in multiple sclerosis and stroke patients[J]. *Eur Neurol*, 2009, 62(4): 243-249.
- [40] 肖卫民, 陈仰昆, 徐立. 卒中后疲劳的药物治疗与康复研究进展[J/CD]. *中华脑血管病杂志: 电子版*, 2012, 6(4): 177-180.
- [41] Zedlitz AM, Rietveld TC, Geurts AC, et al. Cognitive and graded activity training can alleviate persistent fatigue after stroke: a randomized, controlled trial[J]. *Stroke*, 2012, 43(4): 1046-1051.
- [42] Duncan F, Kutlubaev MA, Dennis MS, et al. Fatigue after stroke: a systematic review of associations with impaired physical fitness[J]. *Int J Stroke*. 2012, (2): 157-162.
- [43] Lorig KR, Ritter P, Stewart AL, et al. Chronic disease self-management program: 2-year health status and health care utilization outcomes [J]. *Med Care*, 2001, 39(11): 1217-1223.
- [44] 邹利云. 培元还五汤合康复治疗对PoSF疗效及血清致炎因子的影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014: 1-33.
- [45] 李婉仪, 刘勇林, 袁伟杰, 等. 32例脑卒中后疲劳康复的效果观察[J]. *中国医药科学*, 2013, 3(11): 51-52.