

文章编号:1004-7220(2015)04-0304-07

不同支撑杆数目腔静脉滤器的生物力学性能和血流动力学分析

仇洪然¹, 冯海全¹, 王惟颢¹, 张宏辉¹, 王永刚²

(1. 内蒙古工业大学 机械学院, 呼和浩特 010051; 2. 苏州美瑞德医疗科技有限公司, 苏州 215128)

摘要: **目的** 利用有限元与计算流体动力学的方法,分析不同支撑杆数目腔静脉滤器在植入过程中与血管的相互作用机制及对血流的影响,为滤器的临床治疗及设计开发提供更加科学的参考。**方法** 应用 Solidworks 软件建立支撑杆数分别为 4、6 和 8 杆的 3 种滤器模型;应用 ABAQUS 软件模拟分析 3 种滤器在工作状态下血管与滤器表面上的应力分布以及径向支撑刚度;应用 Fluent 软件模拟分析 3 种滤器在血管内工作时血流流速、压力、剪应力的分布。**结果** 3 种滤器的各项力学性能和流体性能都在安全范围内。6 杆滤器的综合性能相对较好;8 杆滤器工作时所受应力、支撑强度、出口速度、过滤网上的剪应力均较大,流迹状态逐渐由层流向过度流变化,容易造成血管壁的损伤;4 杆滤器在工作时对血管的应力较大,出口速度较低,容易造成局部血管壁的损伤,并且不利于滤器在血管病变部位的正确定位。**结论** 6 杆滤器具有较好的血流动力学效果和综合力学性能,潜在降低了滤器植入后对血管壁的损伤及本身破裂的可能性。腔静脉滤器的模拟分析为滤器的设计和临床选择提供良好的参考依据。

关键词: 腔静脉滤器; 计算流体动力学; 有限元分析; 生物力学性能

中图分类号: R 318.08 文献标志码: A

DOI: 10.3871/j.1004-7220.2015.04.304

Analysis on biomechanical properties and hemodynamics of vena cava filters with different numbers of support poles

QIU Hong-ran¹, FENG Hai-quan¹, WANG Wei-hao¹, ZHANG Hong-hui¹, WANG Yong-gang²

(1. College of Mechanical Engineering, Inner Mongolia University of Technology, Hohhot 010051, China;

2. Ideamedtek (Suzhou) Co., Ltd, Suzhou 215128, Jiangsu, China)

Abstract: Objective To investigate the interaction between vessel and vena cava filter (VCF) with different numbers of support poles and the influence on blood flow during its implantation by using finite element method and computational fluid dynamics method, so as to provide more scientific guidance for intervention treatment and design & development of the filter. **Methods** Three kinds of VCF models with 4, 6, 8 support poles were established by using Solidworks, respectively. The stress distribution and radial support stiffness of the vessel and filter under working condition were then simulated and analyzed by using ABAQUS. The distributions of blood flow velocity, pressure and shear stress after VCF implantation were simulated by using Fluent. **Results** All the mechanical and fluid properties of the three kinds of VCFs were within the scope of security. The comprehensive mechanical performance of the 6-pole filter was better, while for the 8 pole-filter, it showed larger stress under working condition, larger support intensity, higher exit velocity, larger shear stress on the filter mesh, and the trail of the flow was changed from laminar to transition flow, which might cause some damage to the vessel wall. The 4 pole-filter under working condition had a larger stress on the vessel, while its exit velocity was lower, which could be likely to cause local damage on the vessel wall, and disadvantageous to accurately positioning the filter in dis-

收稿日期:2014-10-10; 修回日期:2015-01-06

基金项目:苏州市吴中区创新创业领军人才专项(WC201202),国家自然科学基金项目(51565045)。

通信作者:冯海全,教授, Tel:(0471)6575472; E-mail:fhq515@163.com。

eased region of the vessel. **Conclusions** The 6 pole-filter has a superior hemodynamic effect and comprehensive mechanical properties, which reduces the potential possibility of damage to the vessel wall caused by implantation of the filter. The simulation analysis on VCF provides a good reference for design of the filter and its intervention treatment in clinic.

Key words: Vena cava filter; Computational fluid dynamics; Finite element analysis; Biomechanical properties

深静脉栓塞(deep venous thrombosis, DVT)和肺动脉栓塞(pulmonary embolism, PE)是发病率与死亡率都比较高的疾病。其中,溶栓和抗凝是 DVT 和 PE 的主要内科治疗手段,但是当出现溶栓和抗凝治疗的禁忌证,或者充分抗凝治疗后仍有 PE 复发时,就需要在人体内置入血栓过滤器来预防致命性的大面积 PE 发生。此方法是防止血管栓塞的一种有效手段,目前正不断被应用于临床治疗并取得很好的效果^[1]。滤器的支撑杆数目不同,其扩张后抵抗血管壁压力及对血流的影响存在较大差异,这就要求滤器既具有足够的支撑刚度,又具有良好的血流通性。

从生物力学角度来看,滤器作用的生理环境有血管壁和血液。因此,要改进滤器设计,提高其生物力学性能,必须综合考虑滤器植入时对血管壁及血流的影响,减少植入后所造成的血管壁损伤和血流紊乱。由于滤器本身形状的复杂性及其与血管接触的高度非线性,采用计算机仿真技术可以方便地改变模型参数,并对各种复杂特征进行分析。常用数字化分析方法有两类:①有限元方法(finite element method, FEM),主要用于分析滤器自身的物理性能以及滤器、血管的相互作用等;②计算流体动力学方法(computational fluid dynamics, CFD),主要分析滤器植入后对血流情况的影响。基于以上方法,众多学者已对腔静脉滤器(vena cava filter, VCF)进行大量的深入性研究。Katsamouris 等^[2]在室温下利用聚乙烯管用水作为流动介质,对比分析在不同尺寸血栓情况下 6 种滤器的捕捉效率。Stephen 等^[3]在不同尺寸参数血栓情况下研究几类静脉血栓滤器的捕捉情况,并根据捕捉参数评估比较其性能的优缺点。Harlal 等^[4]利用荧光显示技术结合粒子成像测速(particle image velocimetry, PIV)技术分析 3 种静脉血栓的流场信息,确定滞止区大小,定性评估局部血栓再形成的可能性。本文通过有限元软件 ABAQUS 与流体动力学软件 Fluent,系统评价不同

支撑杆数目腔静脉滤器对血管及血流情况的影响,为滤器的设计和临床选择提供更加科学的参考依据。

1 材料与方法

1.1 材料模型

腔静脉滤器使用 NiTi 合金超弹性材料,其优势在于具有优良的形状记忆效应、超弹性^[5]、生物相容性以及耐腐蚀性^[6]。材料模型采用 ABAQUS 软件中专用的形状记忆合金模块,对 NiTi 合金的应力-应变关系进行模拟。材料模型根据文献[7-10]中的报道结果,使用成分相同且经过相同热处理的合金管所测得的机械性能曲线作为模拟的材料输入(见图 1)。人体腔静脉是肌肉型动脉,在其内、外部弹性层均含有弹性纤维,故在固体分析时将腔静脉血管也简化为超弹性连续实体。

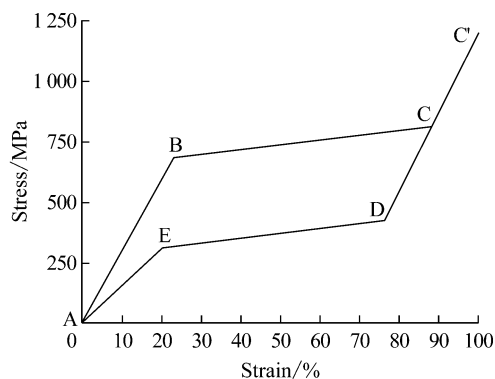


图1 NiTi 合金应力-应变曲线

Fig. 1 Stress-strain curve of NiTi alloy

1.2 几何模型

1.2.1 固体模型的建立 在固体有限元模拟仿真前,首先在 Solidworks 软件中建立 3 种不同的滤器及相同血管三维模型,按支撑杆数不同分为 4、6 和 8 杆滤器,主要结构包括:过滤网、支撑杆及连接杆。3 种滤器结构、材料、尺寸均相同,仅支撑杆数不同

(见图2)。3种滤器原始外径尺寸31.86 mm,长度54.40 mm,壁厚0.30 mm。之后导入 Hypermesh 软件中进行网格划分,最后导入 ABAQUS 软件完成材料属性、相互作用、载荷以及边界条件等相关参数的设定,并进行仿真计算。

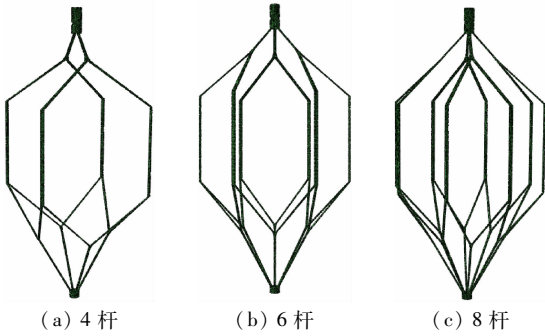


图2 滤器三维几何模型

Fig.2 3D models of the vena cava filter

(a) 4 pole-filter, (b) 6 pole-filter, (c) 8 pole-filter

1.2.2 流体模型的建立 在固体有限元模拟仿真后,分别提取3种不同支撑杆变形后的滤器与血管三维模型,将其作为新的边界构建血流动力学有限元模型。之后导入 Gambit 软件中进行网格划分,并设定边界条件(入口、出口、流域、壁面),最后导入 Fluent 软件中完成相关参数的设定和计算。

1.3 网格划分

1.3.1 有限元模型网格的划分 滤器耦合系统的网格划分在 Hypermesh 11.0 中进行设计与优化,血管模型采用八节点线性减缩积分单元 C3D8R,在血管厚度上布置3~6层单元;滤器采用四节点线性减缩积分单元 C3D4R,在滤器厚度、宽度上均布置2~3层单元。考虑到减缩积分的沙漏数值问题,采用增强型沙漏控制算法抑制沙漏来保证合理的计算精度和计算效率。

1.3.2 流体模型网格的划分 流体区域是滤器耦合系统网格划分的重点。参考顾兴中等^[11]分析方法,对该区域主要采用混合网格,对于关心的滤器模型采用精细的四面体网格。另外,由于黏性流体近壁面处(边界层)流动的剪切速率较大,使得该区域的流动参数较大,为提高近壁面处的计算精度,准确表达边界层内流动,参数设置了2层单元。

1.4 边界条件和载荷定义

1.4.1 有限元模型的边界条件 根据腔静脉滤器

耦合系统的扩张变形过程,对其边界条件进行约束时,既要保证平移及旋转自由度都不会出现不明确的刚性位移,同时也要反映出真实滤器扩张的变形过程。采用柱坐标方法,便于滤器耦合系统节点位移的加载和计算,即在对滤器的带钩端进行周向和轴向位移约束的同时,对滤器的另一端只进行周向约束,这样既限制了周向上的扭转,又可保证轴向上的自由伸缩。腔静脉血管的边界条件类似,对其整体进行周向约束的同时,对靠近滤器带钩端的血管壁面进行轴向约束,只允许其在径向上产生位移。滤器与血管接触时的相互作用定义为面面接触,滤器变形过程为由原始直径31.86 mm压握到待释放直径5 mm后,卸载回弹到直径27 mm血管中。

1.4.2 流体模型的边界条件 腔静脉滤器耦合系统的工作介质是血液,设置血液为不可压缩的牛顿流体,密度 $\rho = 1.06 \times 10^3 \text{ kg/m}^3$,运动黏性系数 $\nu = 3.5 \text{ g/ms}$;流体分析时设置血管壁为刚性壁,满足壁面无滑移条件^[12]。流体模型的边界条件为:
① 入口条件^[13]。设定入口为速度入口,并假设腔静脉血流流速最大值为0.1 m/s,腔静脉内压力 $p = 0.8 \text{ kPa}$,雷诺系数 $Re = 2uR/\nu = 771.42$ 。
② 出口条件^[12]。设定出口为压力出口,出口的流动已稳定,设置出口压力为0。
③ 壁面边界条件^[14]。血管壁的径向速度很小,对耦合流场的分布基本没有影响,壁面上流体轴向速度也满足无滑移条件 $u = 0$,故设定壁面的径向速度为0。

1.5 扩张过程的生物力学性能

为了定量描述滤器的生物力学性能,引入支撑刚度性能参数,通过有限元模型的计算结果,评价扩张后的力学性能,为滤器的结构参数设计与优化提供参考依据。

滤器支撑刚度 RF 定义如下:

$$RF = F_r / \delta_r \quad (1)$$

式中: F_r 为径向支撑力, δ_r 为径向位移。

腔静脉滤器的支撑刚度反映了滤器植入到腔静脉内时抵抗血管压力的大小。支撑刚度越大,则滤器工作时抵抗血管的能力就越强。通过有限元分析方法评定压强卸载后滤器在血管内的径向支撑刚度。将动态分析中压强卸载后工作状态下的滤器作为新的模型导入有限元分析软件中,建立新的血管模型与之耦合,然后对支撑杆施加1 kPa 径向压强,测量支架的径向支撑刚度。

2 结果

2.1 固体模型结果

植入时首先在滤器支撑杆表面施加 60 kPa 均匀压强,使滤器在由原始直径压握至待释放状态,再植入到直径 27 mm 血管之后卸载,血管被撑起扩大。滤器固体模型的效果评价从以下三方面考虑:① 滤器在血管内工作时的应力分布;② 血管所受应力的分布;③ 滤器支撑刚度。3 种滤器卸载释放

后在血管内的最大应力分布如图 3 所示。4、6、8 杆滤器上应力峰值分别为 13.07、17.58、20.50 MPa,8 杆滤器上的应力峰值最大,4 杆最小。虽然 3 种滤器的应力峰值有所不同,但是滤器上的应力分布方式基本相似。4、6、8 杆滤器引起血管的应力峰值分别为 32.0、28.9、12.7 kPa,4 杆滤器引起的应力峰值最大,8 杆最小。4、6、8 杆滤器受力压握变为待释放状态后卸载回弹在直径 27 mm 血管中工作时的最终直径分别为 27.871、27.196、27.100 mm。

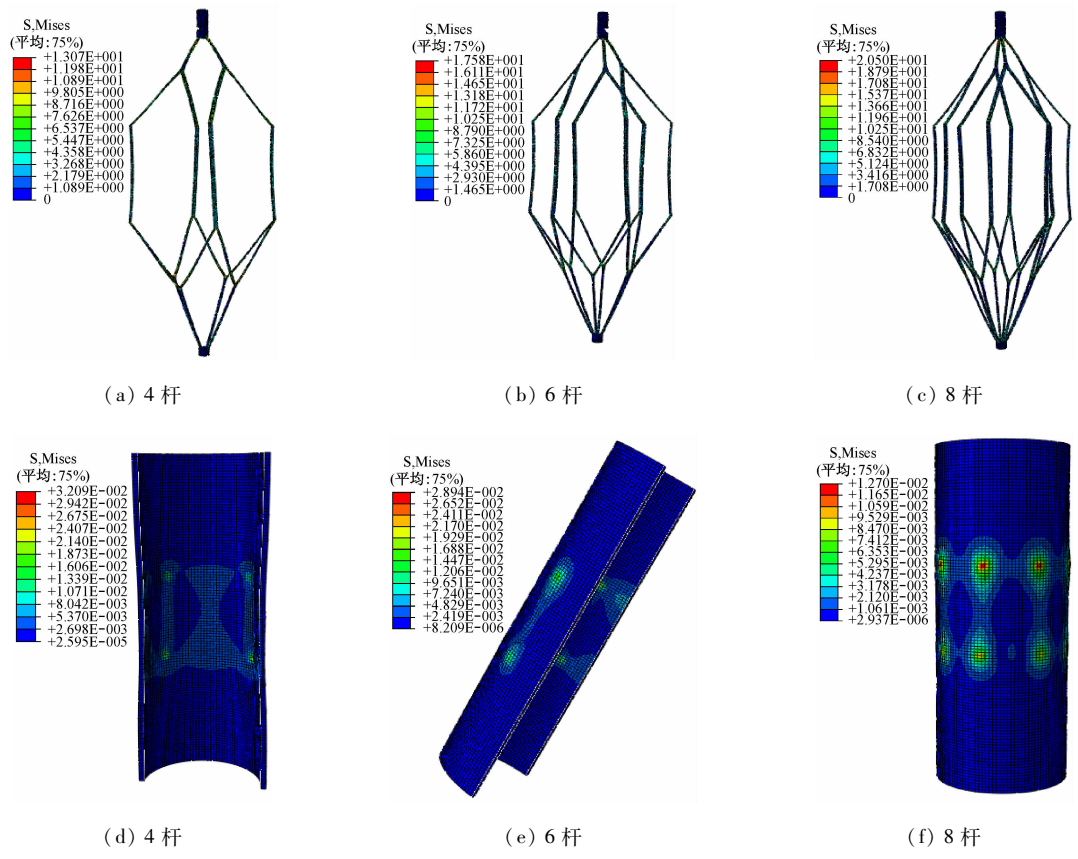


图 3 滤器和血管在扩张卸载后的最大等效应力

Fig.3 Maximum equivalent stress of the VCF and vessel after *in vitro* expansion deformation

(a)(d) 4 pole-filter, (b)(e) 6 pole-filter, (c)(f) 8 pole-filter

图 4 所示为 3 种滤器的径向位移-径向支撑力曲线,图中每条曲线稳定后(排除突变点及起始点)的直线段斜率代表相应滤器的径向支撑刚度。根据式(1)计算出 4、6、8 杆滤器的支撑刚度分别为 31.6、39.6、40.8 mN/mm,4 杆滤器杆数最少,但径向支撑刚度最小。

2.2 流体模型仿真结果

滤器筋附近的血液流动形态在一定程度上与相邻滤器支撑杆的间距密切相关。参考张站柱等^[15-16]分析方法,首先通过 ABAQUS 软件数值模拟获得滤器和血管变形后的形状,将其作为新的边界构建血流动力学有限元模型,然后进行血流动力学

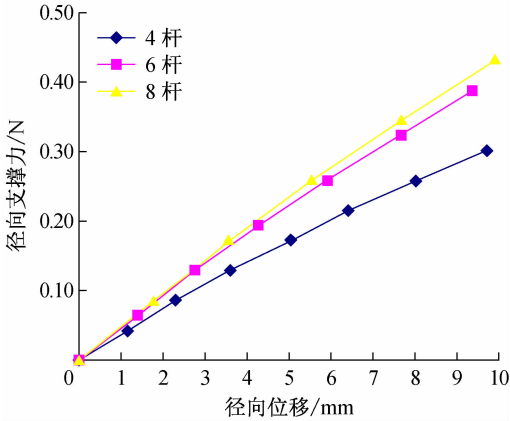


图4 3种滤器径向位移-径向支撑力曲线

Fig. 4 Radial displacement-radial force curve for the three kinds of VCFs

数值模拟。具体实施步骤如下: ABAQUS 仿真计算完成后, 分别提取滤器和血管变形后的最终表面模型; 对滤器和血管的表面模型进行布尔运算, 获得流体动力学数值模拟所需流场区域的表面模型, 并将表面模型进行网格划分获得流体有限元模型。6 杆滤器各流体力学分布云图如图 5 所示。滤器的出口速度均大于 0.1 m/s , 说明血液在逐步通过滤器时

滤器对血液有一定的加速作用, 当携带血栓时会使血栓加速打到滤器网上, 血栓易被切碎, 有助于促进血栓的溶解。出口截面中间位置流速最快, 且超过入口速度, 靠近血管两边区域的速度逐渐变小, 且小于入口速度; 并且从颜色上看越靠近血管深蓝色区域越大, 从数值上看该区域速度几乎接近于 0, 可以称之为阴影区域, 这些区域容易形成栓塞 [见图 5 (a)、(b)]。血液经过滤器后压力有所降低, 但并不显著, 在进口接近滤器支撑体壁面处压力较高 [见图 5(c)]。滤器前杆壁面剪应力大于血管壁面剪应力, 此处不宜形成血栓; 滤器后杆壁面剪应力小于血管壁面剪应力, 此处较宜形成血栓 [见图 5 (d)]。滤器的前端菱形过滤网为主要过滤网, 剪应力较大, 易切碎血栓, 带钩端为次要过滤网, 剪应力较小, 支撑杆部位对血栓无过滤效果 [见图 5(e)]。6 杆滤器线流轨迹仍为层流, 无紊流现象, 对血管壁的破坏比较小, 不易产生内膜增生 [见图 5(f)]。8 杆滤器相对捕捉栓子的能力有所提高, 但是对对流的扰动情况比较严重。根据流体力学仿真结果, 统计每种滤器的各项流体力学性能, 结果如表 1 所示。

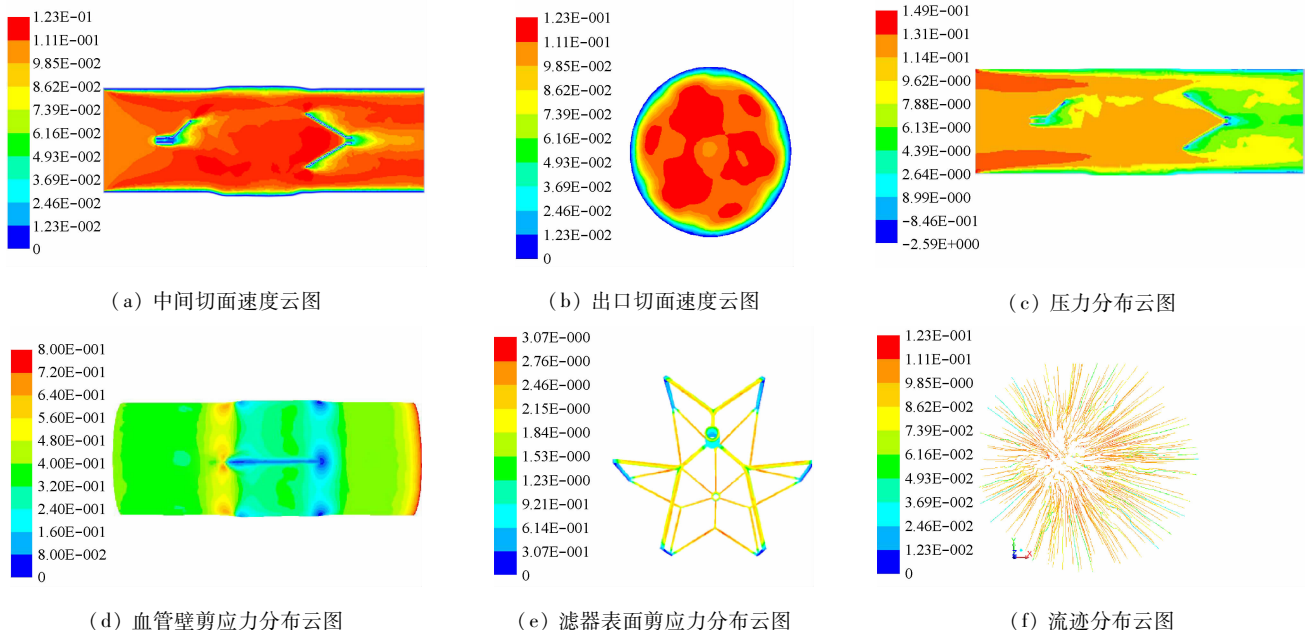


图5 6杆滤器流体分析结果

Fig. 5 Fluid analysis results of the 6-pole filter (a) Middle section velocity contour, (b) Outlet section velocity contour, (c) Pressure contour, (d) Vessel wall shear stress contour, (e) Filter shear stress contour, (f) Flow track contour

表1 滤器的流体力学性能

Tab.1 Fluid mechanical properties of VCFs

滤器种类	出口速度/ ($\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$)	雷诺系数 Re	血流情况	前杆壁面应力/ MPa	后杆壁面应力/ MPa	滤器过滤网剪应力/ MPa	相对压力分布/Pa (绝对压力为 800 Pa)
4 杆	0.110	848.57	层流	0.764	0.153	2.92	-2.0 ~ 3.5
6 杆	0.118	910.26	层流	0.768	0.154	3.06	-2.5 ~ 14.0
8 杆	0.124	956.57	过渡流	0.778	0.155	3.11	-3.0 ~ 15.1

3 讨论

3.1 固体模型

(1) 应力分布云图反映了滤器表面的应力分布情况,也可预示出滤器的危险断裂位置。4、6、8 杆滤器在血管内工作状态下受到的应力峰值都是随着支撑杆数的增加而增大,杆数越多越易断裂,并且较高的应力区域位于滤器连接杆与支撑杆的连接处,较低的应力区域位于滤器支撑杆的中间位置。在应力峰值高的部位,发生破裂可能性最大,通过预测危险部位可为设计者提供参考。

(2) 滤器的植入主要是由于血管壁的损伤而引起炎症反应。4、6、8 杆滤器引起血管壁的应力峰值随着支撑杆数的增加而减小,且 3 种滤器引起血管的应力峰值均在连接杆和支撑杆的连接处部位。随着血管上应力的增大,滤器刺入血管的深度也随之增加,滤器支撑杆部位对血管内皮细胞造成损伤程度也加大。

(3) 滤器植入血管后应保持一定的支撑性能,已不至于压塌或被血流冲走,从而保持良好的定位效果。4、6 和 8 杆滤器的支撑刚度随着支撑杆数的增加而增加,4 杆滤器杆数最少,其径向支撑刚度最小;8 杆滤器杆数最多,其径向支撑刚度最大;说明对于滤器来说,杆数越多,抵抗外界的支撑力越强,其径向支撑刚度也就越大。因此,8 杆滤器的应力集中现象最为显著,在扩张过程中也更容易发生断裂,说明滤器的支撑性能与支撑杆数目成正比。

3.2 流体模型

(1) 血液由带钩端流入,过滤网端流出,在速度突变处较易形成血栓和湍流。4、6 和 8 杆滤器的出口速度随着杆数的增加而增大。过滤网对血流有一定的阻碍作用,在其后出现了小面积阴影区域,这些区域内速度较低,导致血液中有有害物质在该处停滞

时间过长,易形成血栓。回收钩内流速较低,几乎为 0,形成的血栓易堆积在钩内,易使回收时无法套取回收钩,导致回收失败。

(2) 血管壁面切应力是血管导致炎症反应和内膜增生的重要影响因素。4、6 和 8 杆滤器的前杆壁面不易形成血栓,而后杆壁面易形成血栓,这是由于滤器的支撑筋与过滤网中间有连接筋的横向结构,对血流有一定的阻挡作用;在支撑筋与连杆之间,以及连接筋与连接杆的近壁面流场中几乎没有血液流动,在此形成血液流动停滞区,造成该处壁面切应力较低,并且导致血液中有有害物质在该处停滞时间过长。

(3) 滤器植入人体后不应对血流轨迹产生较大的改变,若改变较大也会对血管壁产生较大损伤,从而导致炎症反应和内膜增生。4、6 杆滤器线流轨迹仍为层流,无紊流现象,对血管壁的破坏比较小,但捕捉效率相对较低;而 8 杆滤器植入血管后流体的流线开始出现波浪状的摆动,摆动的频率及振幅也比较大,但捕捉效率相对较高。进一步综合考虑认为 6 杆滤器性能较好。

4 结论

本研究提出了适合滤器耦合扩张的有限元分析方法,利用有限元软件 ABAQUS 与流体动力学软件 Fluent,系统评价了一种腔静脉滤器不同支撑杆对血管及血流情况的影响,并得出相应的结论:

(1) 由固体模型仿真结果发现,对于同种锥形滤器不同支撑杆个数,随着支撑杆个数的增加,滤器在血管内工作状态下受到的应力有增大趋势,血管壁受到的应力有减小趋势;支撑刚度随杆数的增加有增大趋势,即杆数越多,抵抗外界的支撑力越强,其径向支撑刚度也就越大。

(2) 由流体模型仿真结果发现,对于同种锥形滤器不同支撑杆个数,随着支撑杆个数的增加,出口

速度增大,雷诺系数增大,流态逐渐由层流向过度流方向发展;前支撑杆与连接杆处壁面剪应力逐步增大,后杆处剪应力无明显增大趋势;在滤器滤网上的切应力逐渐增大,有利于切碎栓子。

(3) 综合考虑,6杆滤器具有较好的血流动力学效果和综合力学性能,降低了滤器植入对血管壁的损伤及本身破裂的可能性。腔静脉滤器的模拟分析为滤器的设计和临床选择提供良好的参考依据。

参考文献:

- [1] 翟仁友,戴定可,于建. 下腔静脉滤器的临床应用[J]. 中华外科杂志, 1996, 34(8): 512-514.
- [2] Katsamouris AA, Waltman AC, Delichatsios MA, *et al.* Inferior vena cava filters: In vitro comparison of clot trapping and flow dynamics [J]. *Radiology*, 1988, 166(2): 351-366.
- [3] Stephen LW, Hans AT, John AK. Estimation of trapped thrombus volumes in retrievable inferior vena cava filters: A visual scale [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2007, 18(1): 273-276.
- [4] Harlala A, Ojha M, Johnston KW. Vena cava filter performance based on hemodynamics and reported thrombosis and pulmonary embolism patterns [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2007, 18(3): 103-115.
- [5] 刘强,程晓农,徐红星,等. 316L不锈钢和NiTi合金血管支架的血液相容性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(4): 735-738.
- [6] 郑玉峰,赵连. 生物医学镍钛合金[M]. 北京: 科学出版社, 2004: 277-289.
- [7] Liang DK, Yang DZ, Qi M, *et al.* Study on preparing and antibiotic property of TiO₂ doped-Ag [J]. *J Funct Mater*, 2005, 36(3): 471-476.
- [8] 高振宇,梁栋科,齐民,等. 镍钛合金超弹性支架抗压性能的实验与分析[J]. 功能材料与器件学报, 2006, 12(1): 49-53.
- [9] Gao Z, Liang DK, Qi M, *et al.* Flexibility analysis longitudinal in direction of Nitinol superelastic stent [J]. *J Funct Mater*, 2007, 38(1): 113-114.
- [10] Hisakki T, Yoshirou S, Takashi H. Influence of stain rate on superelasticity of TiNi shape memory alloy *Mechanics of Materials* [C]//Proceedings of the International Conference on Shape Memory and Superelastic Technologies. Fremont: [s. n.], 2003.
- [11] 顾兴中,程洁,李刚军,等. 血管支架耦合系统血流动力学数值模拟与试验研究[J]. 东南大学学报, 2012, 11(6): 1089-1093.
- [12] Barakat AI, Cheng ET. Numerical simulation of fluid mechanical disturbance induced by intravascular stents [C]//Proceedings of International Conference on Mechanics in Medicine and Biology. Hawaii: ICMMB, 2000.
- [13] Ladisa JF, Waritier DC, Guler I, *et al.* Stent geometry and deployment ratio influence distributions of wall shear stress: Three-dimensional numerical simulations exploiting properties of an implanted stent [C]//Proceedings of 2003 Summer Bioengineering Conference. Florida: [s. n.], 2003.
- [14] Li XY, Wen BG, Li D. Computer simulation of non-newtonian flow and mass transport through coronary arterial stenosis [J]. *Appl Math Mech*, 2001, 22(4): 409-424.
- [15] 张站柱,乔爱科,付文字. 不同连接筋结构的支架治疗椎动脉狭窄的力学分析[J]. 医用生物力学, 2013, 28(1): 44-49. Zhang ZZ, Qiao AK, Fu WY. Mechanical analysis on treatment of vertebral artery stenosis by stents with different links [J]. *J Med Biomech*, 2013, 28(1): 44-49.
- [16] 张站柱,乔爱科,付文字. 不同连接筋结构的支架治疗椎动脉狭窄的血流动力学数值模拟[J]. 医用生物力学, 2013, 28(2): 148-153. Zhang ZZ, Qiao AK, Fu WY. Hemodynamic simulation of vertebral artery stenosis treated by stents with different links [J]. *J Med Biomech*, 2013, 28(2): 148-153.