

中医药在肿瘤患者防治中的基础研究进展

冉剑波，赵素兵，谭忠文，熊霞*
(彭水苗族土家族自治县中医院内二科，重庆 409600)

摘要：肿瘤疾病是威胁公共健康的主要疾病类型，临床治疗肿瘤疾病多以手术、放疗、化疗及分子靶向治疗为主。随着现代肿瘤治疗的发展，中医肿瘤学家在临床实践中总结了治疗经验，其辨证分型和对症施治的临床思想得到了广泛的认可，在防治各类恶性肿瘤中有着显著的价值，现就中医药抗肿瘤的基础理论、作用机制、药物实践及其他中医治疗方法作一综述，为临床治疗肿瘤疾病提供理论依据。

关键词：中医药；肿瘤防治；基础研究

中图分类号：R730.1

文献标识码：A

文章编号：2096-3718.2022.07.0135.04

肿瘤疾病是全球常见和频发的疾病之一，许多肿瘤疾病由于在发展转归过程中无典型前驱症状，往往难以在病情早期得到确诊，一旦确诊，病情普遍已经发展至终末期阶段，预后较差。临床治疗肿瘤疾病，多以手术、放疗、化疗及分子靶向治疗为主，但如果错过最佳治疗时期，即便采取上述方式全力救治，也很难延长终末期患者的生存周期，因此做好肿瘤的预见性防治工作尤为关键。中医学作为中华民族几千年的健康养生理念及其实践经验的聚集，在攻克肿瘤的方面已获许多技术硕果，其中中医药治疗被认为是未来攻克肿瘤难题的一大潜力领域。1959 年全国肿瘤会议上“神农丸”治疗 188 例恶性肿瘤的观察报告，使得中医药治疗肿瘤正式走上了历史舞台，而后在国家“六五”至“七五”科技攻关项目的支持下，开始进行了大样本量的中医药治疗肿瘤的研究^[1]。中医治疗肿瘤的基本原则是辨证施治，把患者看作一个整体，强调“以人

为本，治病留人，因人施治”，中医药通过遵循中医辨证分型和对症施治的治疗思想，能够极大程度上增强患者的免疫功能，起到排毒强体、抑病治病的作用^[2]。现就中医药在肿瘤防治中的理论、机制、药物实践及其他中医治疗方法作一综述。

1 中医药抗肿瘤的基础理论

1.1 肿瘤发病机制 临床上对肿瘤的发病机制研究较多，目前尚无统一的定论，但许多中医医家认为，引发肿瘤的病理机制，无非在于“虚”“毒”“瘀”“痰”。同时，也有研究认为，外部环境的变化，并非是引发肿瘤病变的主要原因，机体内的痰瘀、经络受阻才是诱发肿瘤形成的独立危险因素。

1.2 肿瘤转移机制 “传舍理论”“痰毒流注”“风病学说”是临床上普遍盛行的几种看法，其中，以“痰毒流注”最为普遍，认为肿瘤转移是痰毒之邪流注经络所致，

作者简介：冉剑波，大学本科，主治医师，研究方向：中医内科。

通信作者：熊霞，大学本科，副主任医师，研究方向：临床医学。E-mail: saddhfgk@sohu.com

- 展[J]. 湖北民族大学学报(医学版), 2021, 38(3): 75-80, 85.
- [23] 黄雅兰, 黄国东, 蔡林坤, 等. 壮药复方仙草颗粒治疗早期糖尿病肾病的临床疗效及对患者内皮功能、血液流变学、免疫功能的影响[J]. 中国全科医学, 2020, 23(24): 3086-3093.
- [24] 黄波, 强胜. 二黄益肾胶囊治疗气阴亏虚型Ⅳ期糖尿病肾病的临床疗效[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(10): 2166-2170.
- [25] 刘丙国, 张龙起, 王佳音, 等. 水海胶囊治疗糖尿病肾病 60 例临床观察[J]. 糖尿病新世界, 2017, 20(5): 163-165.
- [26] 李中南, 张帆, 马超, 等. 丹蛭降糖胶囊对早期糖尿病肾病患者血清 IL-18、CysC 及相关指标的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2017, 34(2): 153-157.
- [27] 李四平, 房秀丽. 辨证分型联合西药治疗早期糖尿病肾病的价值[J]. 深圳中西医结合杂志, 2021, 31(19): 41-43.
- [28] 胡静, 张冰冰, 金珠, 等. 益肾活血泄浊方联合陆氏针灸治疗糖尿病肾病Ⅲ期临床疗效观察[J]. 世界中医药, 2019, 14(5): 1106-1109.
- [29] 王国馨, 王琛, 张健. 药线点灸联合糖肾宁自拟方治疗 CKD 2~3 期糖尿病肾病 20 例[J]. 湖南中医杂志, 2021, 37(9): 71-73.
- [30] 赵风华, 张勇慧, 李楠. 益气养阴活血方联合穴位敷贴治疗早期糖尿病肾病的临床观察[J]. 中西医结合研究, 2019, 11(1): 18-19, 21.
- [31] 陈玉, 李娜, 孙德昱. 中药保留灌肠治疗糖尿病肾病Ⅳ期临床观察[J]. 山西中医, 2016, 32(1): 40-42.
- [32] 林琳, 蔡珏. 基于“穴位贴敷、耳穴压丸”等技术探讨早期糖尿病肾病脏病气阴两虚证患者的中医护理体会[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(1): 71-72.

指的是机体内的痰毒通过静脉流动,从而引起肿瘤转移。此外,“传舍理论”中的“传”指的是癌毒脱离原发部位,发生散播,“舍”即指扩散的癌毒停留于相应的部位,形成转移瘤,转移瘤也可继续“传舍”,即所谓“邪气淫溢,不可胜论。”“风病学说”中认为,引发肿瘤转移的主要原因在于内风暗旋、肝风内动,因肿瘤机体在邪盛正虚、积块渐成的同时,亦伴随因阴阳不和而致内风的生成,积块渐盛,内风势涨,又因肝与风皆喜兼挟而多变化,故此时内风易与肿瘤积聚之邪相和,肝风内动,挟瘀、痰、毒,流窜全身脏腑经络,遇气阴阳失调之脏腑,且瘀、痰、毒停滞于内,聚结成积,而为转移瘤。

1.3 肿瘤治疗理论 有关肿瘤治疗的相关中医理论,经数十年的临床研究,目前已初步形成一定的体系。在治疗大法上,有“扶正固本”“扶正却邪”“以毒攻毒”“活血化瘀”等。而基于以上治疗大法,可针对患者病情选择相应中医药,有补益药、祛邪药等。此外,中医学家认为,治疗肿瘤应根据不同的发病阶段给予对症治疗方案,例如在病变早期,主要以祛邪为主,扶正为辅;在病变中期,要祛邪扶正两把抓;在病变后期,应强调扶正,辅助祛邪。其次,需与西医治疗手段联合使用,主要体现在阶段治疗,也就是中医药治疗多适用于手术初期的重建修复或手术后的恢复期间,治疗重点在于清除残余肿瘤,巩固手术效果,预防肿瘤复发和转移^[3]。

2 中医药治疗肿瘤的作用机制

经多年临床实践研究总结,中医药治疗肿瘤具有以下优势:首先,中医药与手术治疗联合使用,可有效减少治疗期间不良反应,减少术后并发症的发生风险;其次,中医药与放化疗并用,可有效减轻放化疗后患者的不良反应,增强并巩固临床效果;最后,手术和化疗后的康复期,采用中医药治疗,可有效预防肿瘤的复发与转移。此外,对部分手术和放化疗手段均无用,且病情过于严重的患者,采取中医药治疗,可一定程度上缓解其临床症状,加强预后恢复效果。

2.1 抗突变作用 基因突变或染色体畸变是引发癌变的主要原因,因此,临床治疗恶性肿瘤,积极地采取抗突变和抑制畸变等早期手段进行防治尤为关键。许多复方或中药材具有抗突变的药理机制。有研究报道,丝裂霉素C可引发细胞突变,而柳芽、菱角、山药、白菊花、龙眼肉、槐豆、蜂采花粉、蜂王浆、蜂蜜等均可发挥抗突变的作用^[4]。人参和绞股蓝可充分抑制环磷酰胺引发的突变,而茶叶可抑制丝裂霉素和平阳霉素等6种药物引发的诱变毒性;此外,六味地黄丸、天冬、枸杞子、仙茅、白术及黄芪等均可发挥抗突变的药理作用^[5]。

2.2 抗细胞毒机制 部分抗肿瘤中药主要通过细胞毒性

作用发挥抗肿瘤机制,也就是通过破坏肿瘤细胞DNA的方式来发挥抗肿瘤作用。经临床药理学机制证实,冬凌草甲素、乙素及人参、大黄、茯苓均可对肿瘤细胞DNA造成有效杀伤,从而发挥抗白血病的药理学机制^[6];而部分体外试验表明,榄香烯可促进肝癌腹瘤细胞株Hca-F25/CL-16A3变性坏死,莪术挥发油制剂可直接破坏癌细胞^[7]。

2.3 免疫增强机制 肿瘤免疫逃逸是导致肿瘤发生转归的关键机制,随着病情发展,患者的免疫监视功能会自然减退,从而导致机体局部免疫能力下降,最终引发整体免疫功能衰退。因此,在肿瘤的临床治疗中,积极地增强免疫功能已成为防治的关键所在。目前,临床上的一些中药复方、单味药、提取物等均可增强患者的免疫功能,发挥抗肿瘤免疫应答反应。据现代病理学研究报道表明,香菇多糖、当归内酯、牛膝多糖、地黄多糖、茯苓多糖等均可增强机体免疫功能^[8]。其中,香菇多糖可以激活白细胞介素-2(IL-2)对肺癌浸润淋巴细胞的抗肿瘤活性,可增强对自体瘤细胞和其他肿瘤细胞的杀伤活性,促进肿瘤坏死因子(TNF)和干扰素(IFN)分泌,增强机体免疫抵抗能力^[9]。连紫宛^[10]的研究表明,雪灵芝粗多糖可激活S180荷瘤小鼠的免疫功能。胡培森等^[11]的研究发现,当归六黄汤可提高前列腺癌小鼠的免疫功能,其机制可能与抑制程序性死亡受体-1(PD-1)/程序性死亡配体-1(PD-L1)信号通路有关。

2.4 诱导与抑制肿瘤细胞 肿瘤细胞的生物学特征在于具有极强的细胞分裂和繁殖能力,因此在临床治疗肿瘤时,积极地抑制肿瘤细胞繁殖,诱导其分化,已经成为临床治疗肿瘤疾病的重要研究方向之一。

2.4.1 抑制肿瘤细胞增殖 目前已有临床试验证明,重组东亚钳蝎镇痛抗肿瘤肽能增强5-氟尿嘧啶(5-FU)对肝癌组织的抑制作用,其作用机制可能与影响磷脂酰肌醇3激酶(P13K)/蛋白激酶B(Akt)/磷酸酯酶与张力蛋白同源物(PTEN)信号通路,进而抑制肝癌细胞的增殖有关^[12]。槲皮素可在G2/M期阻断人早幼粒急性白血病细胞(HL-60)细胞增殖^[13];黄芪多糖具有抑制肝癌细胞生长增殖,促进其凋亡的作用^[14]。

2.4.2 诱导分化 许多中药及其提取物成分可诱导肿瘤细胞分化,例如健脾理气药物可于S期诱导人肝癌细胞分化^[15];丹参酮IIA可诱导急性早幼粒细胞白血病NB4细胞株分化,从而发挥抗肿瘤作用^[16]。

2.5 增效减毒和延长生存期 从临床上看,中药能够杀伤肿瘤细胞,调节机体免疫功能,在巩固和强化放化疗功效,减少不良反应和改善症状方面具有显著效果,同时还可有效延长患者的生存周期,加强预后转归水平。姜怡

等^[17]研究发现,益气养阴解毒方可抑制小鼠肺癌原位模型的肿瘤生长,并延长生存期,其机制可能与逆转肿瘤微环境免疫抑制状态有关。

2.6 诱导肿瘤细胞凋亡 细胞凋亡的发生与肿瘤抑制具有密切关系,细胞凋亡是生物形态学和生化学特殊改变的细胞死亡形式之一,与B淋巴细胞瘤-2基因(bcl-2)、C-myc癌基因等相关基因的凋亡调控关系密切。因此,临床治疗肿瘤疾病以诱导细胞凋亡为主要方向之一。已有临床试验表明,部分中药可诱导肿瘤细胞发生凋亡,例如人参皂苷可降低bcl-2的表达,抑制人食管癌细胞Eca-109增殖并促进其凋亡^[18];藏药桃儿七也可诱导人慢性髓系白血病细胞菌株K562凋亡^[19]。

3 中医药药材提取物、处方对肿瘤的药物实践实验

近年来,国内外开展了大量有关于中药、食用植物、化学物质等在抑癌防癌方面的试验研究,探索出大量的防癌和抑癌物质,中药材不但药物不良反应较少,且临床价值明确。

3.1 提取物的药物实验

3.1.1 单味中药物和提取物 冯海一等^[20]学者采用珍珠梅乙酸乙酯提取物对二乙基亚硝胺导致的癌前病变大鼠肝脏展开研究,发现肝脏癌前病变大鼠的血清、杆菌浆及肝线粒体的谷胱甘肽过氧化物酶(GSHPX)和超氧化物歧化酶(SOD)的活性在给予其珍珠梅提取物后显著增高,丙二醛(MDA)含量显著降低,这说明珍珠梅可清除自由基,从而有效抑制肿瘤细胞的增殖。

3.1.2 草苈蓉提取物 崔静等^[21]研究报道表明,草苈蓉多糖提取物能够通过降低PD-1/PD-L1的表达,抑制人喉癌Hep-2细胞增殖和迁移,并且药效的发挥随时间和浓度增加而增大。尹学哲等^[22]研究发现,富含环烯醚萜苷的草苈蓉提取物对H22小鼠移植瘤新生血管生成具有抑制作用,可能与下调肿瘤组织缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)和血管内皮生长因子(VEGF)的蛋白表达有关。

3.1.3 人参皂苷rh2(GS-Rh2) GS-Rh2是从人参中提取出的天然活性成分,属于二醇组皂苷一种,可通过影响细胞周期的时相性分布,诱导细胞分化或凋亡,以此对多种肿瘤细胞的生长与增殖产生抑制作用,GS-Rh2属于一种具有高度发展前景的癌细胞分化诱导剂。有临床研究报道发现,食管癌Eca-109细胞周期时相性分布受到GS-Rh2的影响较大,GS-Rh2作用机制在于通过介导早期生长反应因子1(Egr-1)/Toll样受体4(TLR4)/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路,以此抑制食管癌细胞增殖、迁移及上皮间质转化^[23]。

3.1.4 斑蝥素 斑蝥素是从斑蝥体内提取出的有效成分,而斑蝥酸钠是斑蝥素的半合成衍生物,具有抗肿瘤作用。

熊刚等^[24]研究将86例晚期非小肺癌患者分为两组,对照组患者给予常规化疗,观察组患者在对照组的基础上加用斑蝥酸钠治疗,结果发现观察组患者的治疗效果、生活质量及免疫功能均有所提高,且不良反应发生率降低,这可能与斑蝥酸钠有效抑制微小RNA-21(miRNA-21)和沉默信息调节因子1(SIRT1)的表达有关。

3.2 处方的药物试验

3.2.1 小柴胡汤 郝颖等^[25]对小柴胡汤方治疗原发性肝癌的患者进行了研究,将60例原发性肝癌患者按照治疗方法的不同分为两组,对照组患者给予肝动脉化疗栓塞术,治疗组患者在对照组的基础上加用小柴胡汤方治疗,连服3个月,结果发现小柴胡汤加减联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌,能够稳定瘤体,提高治疗肿瘤的疾病控制率。

3.2.2 当归补血汤 罹患癌症的患者体内淋巴细胞免疫活性降低,淋巴循环系统异常,免疫系统无法抵御癌细胞后转移加快,癌细胞经过淋巴通道会大量转移至其他体内组织中,使得患者病情迅速恶化。当归补血汤有显著的益气生血、增效减毒功效。刘吟宇^[26]对60例肿瘤相关性贫血患者进行了研究,对照组患者采用常规化疗方案,观察组患者在对照组的基础上联合中药当归补血汤加减治疗,研究发现,中药当归补血汤加减治疗肿瘤相关性贫血的临床治疗效果理想,有效缓解患者的临床症状,改善其免疫功能,提高血红蛋白水平,用药安全性较高。

3.2.3 沙参麦冬汤 王德平等^[27]对76例甲状腺癌术后患者进行了研究,对照组患者给予碘^{[131]I}化钠口服溶液治疗,观察组患者在对照组的基础上加用沙参麦冬汤,1个疗程14d,连续3个疗程后,观察组患者生活质量明显改善,免疫功能增强,同时炎症因子释放得到明显抑制,血清肿瘤标志物水平显著降低。

4 中医其他疗法治疗肿瘤

4.1 足浴 《医学源流论》说:“使药从皮肤入腠理、通经络,较之服药犹有力,此至妙之法也”。癌症患者常常因为放疗或化疗,引发恶心、呕吐等不良反应,进而引起吸收障碍。足浴疗法作为中医学中一种典型的治疗方式,具有便于操作和切实可行等给药优势,在肿瘤治疗过程中,采取此法可显著缓解癌痛,提高患者舒适程度与治疗配合性^[28]。肿瘤患者在进行足浴疗法时,应多选择活血化瘀和清热解毒的中药,例如乳香、没药、延胡索、穿山甲及山慈菇等,其中乳香气味香甜,具有调气通络和止痛抗肿瘤的作用,其还具备抗炎和抗氧化的作用;没药味辛、苦,性平,主要作用为活血散瘀、止痛消肿,合并两药,具有活血化瘀和行气止痛的作用。

4.2 经络按摩 中医认为,导致癌痛发作的原因在于邪

毒内陷、气滞血瘀、津液干涸,进而导致经脉痹阻,不通则痛,长期以往则出现正气不足和气血亏虚等症状。因此中医强调调经络和通气血,即缓解患者的疼痛反应,而中医按摩则针对缓解患者疼痛所开展,具有通络止痛、平衡阴阳、调和气血及疏通经络等功效,在各类癌痛的临床护理中积极开展经络腧穴按摩具有良好的改善作用^[29]。

5 小结与展望

常规的手术、化疗、放疗等疗法治疗肿瘤虽然具有一定的效果,但治疗过程中患者不良反应多,效果因人而异,预后水平参差不齐。应用中医药治疗是中国肿瘤治疗的一个特色,其辨证分型和对症施治的治疗思想得到了广泛认可,同时中药具有多样显著的抗肿瘤机制,可有效阻滞病情进展,增强免疫机能,延长生命周期,具有较好的治疗前景,值得广大医师深度挖掘,充分发挥中医药的作用和价值,为未来的肿瘤疾病治疗提供一条有效途径。

参考文献

- [1] 裴晓华,彭艳梅.中医药治疗恶性肿瘤70年[J].中国肿瘤外科杂志,2019,11(5):305-308.
- [2] 陈燕妮,王兰兰,查青,等.中医药在肿瘤免疫治疗方面的研究进展[J].辽宁中医杂志,2020,47(4):201-203.
- [3] 陈信义,董青,田劭丹,等.恶性肿瘤中医药维持治疗临床价值与述评[J].北京中医药大学学报,2021,44(9):777-783.
- [4] 袁选举,邓守恒.中医药在治疗恶性肿瘤中的研究进展[J].时珍国医国药,2019,30(9):2232-2234.
- [5] 曾召琼,易帆,李萍,等.中医药防治乳腺癌的研究进展[J].中医药导报,2019,25(23):109-111.
- [6] 杨小娜,郭建美,姚海英,等.中医药治疗白血病的进展[J].现代中西医结合杂志,2016,25(10):1134-1137.
- [7] 贾火生,赵春妮.中医药治疗恶性肿瘤化疗后骨髓抑制研究进展[J].四川中医,2018,36(2):219-222.
- [8] 钱芳芳,罗斌,阙祖俊,等.中医药调控免疫功能防治肺癌的研究进展[J].辽宁中医杂志,2018,45(5):1098-1102.
- [9] 艾亮,王晓东.香菇多糖联合云芝糖肽对Lewis肺癌小鼠免疫调节与抗肿瘤作用的研究[J].新中医,2019,51(1):12-17.
- [10] 连紫宛.雪灵芝多糖对S-180荷瘤小鼠免疫功能的影响[D].西宁:青海大学,2019.
- [11] 胡培森,崔洪泉,赵俊峰,等.当归六黄汤对前列腺癌荷瘤小鼠的免疫功能调节作用及其机制[J].吉林大学学报(医学版),2021,47(6):1469-1475.
- [12] 赵向阳,石永强,缪林,等.重组东亚钳蝎镇痛抗肿瘤肽协同5-氟尿嘧啶对小鼠H22肝癌的抑制作用[J].南京医科大学学报(自然科学版),2017,37(1):44-47.
- [13] 肖洁,尹松梅,谢双锋,等.槲皮素调控AMPK活性诱导HL-60细胞自噬与凋亡[J].中山大学学报(医学版),2018,39(4):501-509.
- [14] 吕君,朱鹏飞,刘艳民,等.黄芪多糖通过Wnt/ β -catenin信号通路促进肝癌细胞凋亡研究[J].中草药,2018,49(21):5155-5160.
- [15] 刘艺,刘寨东.健脾理气法治疗原发性肝癌研究进展[J].亚太传统医药,2020,16(4):178-181.
- [16] 王叨,丁艳杰,陈娇,等.丹参酮II A抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路促进人白血病NB4细胞株自噬的实验研究[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2020,25(1):4-8.
- [17] 姜怡,张朋,蔡雨晴,等.益气养阴解毒方及其联合抗CTLA-4单抗对肺癌原位模型小鼠生存期及瘤体组织Foxp3、CTLA-4蛋白表达的影响[J].中医杂志,2021,62(10):908-913.
- [18] 张道明,张奇,刘林林,等.人参皂苷Rg5通过下调Bcl-2蛋白促进食管癌Eca-109细胞凋亡[J].中国实验诊断学,2018,22(4):700-703.
- [19] 周芳竹,王欣,代安亚,等.藏药桃儿七可促进慢性粒细胞白血病K562细胞的凋亡[J].南方医科大学学报,2017,37(2):226-231.
- [20] 冯海一,张璇,孟繁平,等.珍珠梅黄酮纳米粒通过抑制Akt/mTOR信号通路诱导肝癌细胞凋亡的研究[J].时珍国医国药,2018,29(1):39-41.
- [21] 崔静,王帅帅,曹萌萌,等.草苈蓉多糖提取物对喉癌细胞增殖、迁移及程序性死亡分子1/程序性死亡配体-1水平的研究分析[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2021,28(8):492-496.
- [22] 尹哲学,朴龙,金爱花,等.草苈蓉提取物对小鼠H22肝癌移植瘤血管生成的抑制作用[J].食品研究与开发,2016,37(14):1-4.
- [23] 王慧霞,孔海燕,任山峰.人参皂苷Rh2通过Egr-1/TRL4/mTOR信号通路抑制食管癌细胞Eca-109增殖、迁移和EMT[J].现代肿瘤医学,2020,28(8):1266-1271.
- [24] 熊钢,周靖.斑蝥酸钠联合化疗方案对非小细胞肺癌患者microRNA-21与SIRT1表达影响的研究[J].基因组学与应用生物学,2016,35(9):2255-2261.
- [25] 郝颖,迟文成.小柴胡汤加减联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌的临床疗效观察[J].黑龙江医药,2016,29(2):260-262.
- [26] 刘吟宇,张培彤,邓雯琦,等.中药当归补血汤加减治疗肿瘤化疗所致贫血对患者预后的影响[J].肿瘤药学,2020,10(1):87-92.
- [27] 王德平,郭长秀,王彤彤,等.沙参麦冬汤联合碘^[131]I化钠口服溶液对甲状腺癌术后患者的临床疗效[J].中成药,2019,41(6):1280-1284.
- [28] 李志湘,曾满萍,欧利芳,等.八段锦联合中药足浴对胃癌化疗期患者癌因性疲乏的影响[J].湖南中医药大学学报,2020,40(6):763-767.
- [29] 杨思源,郭丽敏,贾媛,等.中药穴位敷贴结合穴位按摩对肿瘤患者化疗后消化道反应的Meta分析[J].国际病理科学与临床杂志,2019,39(8):1773-1782.