

# Analysis of Susceptibility Factors and Related Predictors of the Coronary Artery Triple-Vessel Lesion

Chao Zhang<sup>1</sup>, Yongyu Dai<sup>1</sup>, Yi An<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Qingdao University Medical College, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Email: \*drany521@126.com

Received: Jul. 1<sup>st</sup>, 2020; accepted: Jul. 16<sup>th</sup>, 2020; published: Jul. 23<sup>rd</sup>, 2020

---

## Abstract

**Objective:** To analyze the susceptibility factors and related predictive indicators of the coronary artery triple-vessel lesion, and provide some guidance for the early identification and intervention in the clinical work. **Methods:** The clinical data of 50 cases of coronary artery triple-vessel lesion (observation group) and 56 cases of single or double-vessel lesion (control group) are analyzed retrospectively. The basic data aspects include age and gender. Susceptible factors include the history of smoking, drinking, hypertension, diabetes and dyslipidemia. Predictors include Left ventricular ejection fraction (LVEF), Brain natriuretic peptide (BNP), and D-dimer. **Results:** There is no meaningful difference between the three-vessel lesion group and the single or double-vessel lesion group in basic information such as gender and age, as well as susceptibility factors such as smoking history and drinking history ( $P > 0.05$ ). There is no statistical difference between lipid related indicators ( $P > 0.05$ ). In terms of hypertension and diabetes, the proportion of patients in the observation group was much higher than that in the control group, with significant statistical differences ( $P < 0.05$ ). LVEF and BNP values in the three-vessel lesion group and the single or double-vessel lesion group show statistically significant differences ( $P < 0.01$ ), while the D-dimer differences are not statistically significant. **Conclusion:** Diabetes and hypertension may be independent susceptible factors of coronary artery triple-vessel lesion. BNP and LVEF values can be used as predictors, which should be paid attention in clinical.

## Keywords

Coronary Heart Disease, Coronary Artery Triple-Vessel Lesion, Susceptibility Factors, Predictive Indicators

---

\*通讯作者。

# 冠状动脉三支病变的易患因素及相关预测指标分析

张超<sup>1</sup>, 代泳宇<sup>1</sup>, 安毅<sup>2</sup>

<sup>1</sup>青岛大学医学部, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属医院心内科, 山东 青岛

Email: drany521@126.com

收稿日期: 2020年7月1日; 录用日期: 2020年7月16日; 发布日期: 2020年7月23日

## 摘要

**目的:** 分析冠状动脉三支病变的易患因素及相关预测指标, 为在临床上早期发现和干预提供指导。**方法:** 回顾性分析50例冠状动脉三支病变患者(观察组)和56例单或双支病变患者(对照组)的临床资料。基础数据包括年龄和性别, 易患因素包括吸烟、饮酒、高血压、糖尿病和血脂异常的病史。预测因子包括左心室射血分数(LVEF)、脑利钠肽(BNP)和D-二聚体值。**结果:** 三支病变组与单或双支病变组在性别和年龄等基本信息以及吸烟史和饮酒史等易患因素上均无显著性差异( $P > 0.05$ )。血脂的相关指标之间亦无统计学差异( $P > 0.05$ )。在高血压和糖尿病方面, 观察组患者比例明显高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。而预测因子方面, 三支病变组与单或双支病变组的LVEF和BNP值有统计学上的显著差异( $P < 0.01$ ), 而D-二聚体差异没有统计学意义。**结论:** 糖尿病和高血压可能是冠状动脉三支病变的独立易患因素。BNP和LVEF值可以作为预测指标, 在临床上应引起重视。

## 关键词

冠心病, 冠状动脉三支病变, 易患因素, 预测指标

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

冠心病(CHD)是由冠状动脉粥样硬化引起的管腔狭窄或阻塞所致的心脏病, 引起心肌缺血、缺氧或坏死。根据世界卫生组织(WHO)的统计, 冠心病已成为人类健康的头号杀手。最严重的类型之一是冠状动脉三支病变, 指的是三支主要冠状动脉的狭窄(左前降支, 左回旋支, 右冠状动脉)均达到或超过50%。在冠心病患者中, 三支病变的比例并不低, 对心肌供血影响广泛, 严重影响患者的心脏功能, 引起许多并发症, 并且预后不良。研究表明, 冠状动脉多支病变的患者的死亡率以及发生主要不良心血管事件(MACE)的几率都较高[1] [2]。本研究分析了冠状动脉三支病变的易患因素和相关预测指标, 为临床工作中对冠状动脉三支病变的早期识别和干预提供一些指导。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 病例选择

从 2019 年 6 月至 2020 年 6 月在我院心血管内科住院并行冠状动脉造影检查确诊为冠心病的患者中随机选择 106 例, 其中男 57 例(53.8%), 女 49 例(46.2%), 年龄  $60.97 \pm 9.47$  岁。根据病变冠状动脉的数量, 将其分为观察组(三支病变组) 50 例(47.2%)和对照组(单或双支病变组) 56 例(52.8%)。

排除以下患者: 明确的慢性心力衰竭病史; 急性脑血管疾病患者; 严重的肝脏或肾脏疾病者; 肺栓塞患者; 急性炎症期; 恶性肿瘤患者; 年龄  $\geq 80$  岁。

### 2.2. 诊断标准

使用 Judkins 方法进行选择性冠状动脉造影, 以确定冠状动脉狭窄直径的缩小百分比, 并评估三个主要血管左前降支, 左回旋支, 右冠状动脉及其主要分支的狭窄程度。由两位有经验的心内科医师读图, 如果冠状动脉或其主要分支的狭窄直径  $\geq 50\%$ , 则诊断为冠心病[3]。根据病变冠状动脉的数量, 病变可分为单支病变, 双支病变和三支病变。高血压的诊断基于 2005 年中国高血压防治指南诊断标准, 收缩压  $\geq 140$  mmHg 和(或)舒张压  $\geq 90$  mmHg 定义为高血压, 而糖尿病的诊断基于 1999 WHO 的糖尿病诊断标准, 糖尿病症状加任意时间血浆葡萄糖  $\geq 11.1$  mmol/L、空腹血糖(FPG)  $\geq 7.0$  mmol/L、糖耐量试验(OGTT) 2 h 血糖  $\geq 11.1$  mmol/L [3]。患者的吸烟史被定义为连续或累积吸烟六个月或更长时间, 包括有吸烟史但已戒烟的人群[3]; 饮酒史被定义为每天摄入的酒精超过 50 克, 并且累积时间为 5 年以上[4]。

### 2.3. 统计学处理

使用 SPSS 19.0 软件分析数据。所有定量变量均已通过 Q-Q 图和 Shapiro-Wilk 检验进行了正态性检验。正态分布数据表示为平均值 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ ), 并使用独立样本 t 检验; 非正态分布数据表示为中位数(Q1-Q3), 并使用 Mann-Whitney U 检验。定性变量以比率(%)表示, 并使用  $\chi^2$  检验。并对易患因素进行 logistic 多因素分析。将  $P < 0.05$  作为检验标准。

## 3. 结果

观察组(三支病变组)和对照组(单或双支病变组)在基础资料如性别( $P = 0.462$ )和年龄( $P = 0.161$ )之间没有显著性差异。在易患因素方面, 例如吸烟史( $P = 0.853$ )和饮酒史( $P = 0.133$ ), 总胆固醇(TC) ( $P = 0.914$ ), 甘油三酸酯(TG) ( $P = 0.245$ ), 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) ( $P = 0.953$ )和高密度脂蛋白胆固醇等脂质相关指标之间亦无统计学差异。就高血压( $P = 0.017$ )和糖尿病( $P < 0.001$ )而言, 观察组患者比例明显高于对照组, 差异有统计学意义。Logistic 多因素分析也反映了以上结果, 请参见表 1 和表 2。

**Table 1.** Analysis of susceptibility factors  
**表 1.** 冠状动脉三支病变易患因素分析

	观察组(n = 50)		对照组(n = 56)		statistic value	P
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
男	25 (50)	32 (57.1)			$\chi^2 = 0.542$	$P = 0.462$
女	25 (50)	24 (42.9)				
年龄	$62.34 \pm 8.97$	$59.75 \pm 9.81$			$t = 1.413$	$P = 0.161$
有吸烟史	17 (34)	20 (35.7)			$\chi^2 = 0.034$	$P = 0.853$
无吸烟史	33 (66)	36 (64.3)				

## Continued

有饮酒史	6 (12)	13 (23.2)	$\chi^2 = 2.258$	$P = 0.133$
无饮酒史	44 (88)	43 (76.8)		
有糖尿病史	25 (50)	6 (10.7)	$\chi^2 = 19.702$	$P < 0.001$
无糖尿病史	25 (50)	50 (89.3)		
有高血压病史	33 (66)	24 (42.9)	$\chi^2 = 5.692$	$P = 0.017$
无高血压病史	17 (34)	32 (57.1)		
TG* (mmol/l)	1.51 (1.29~2.13)	1.335 (1.125~2.17)	$z = -1.161$	$P = 0.245$
TC (mmol/l)	4.49 ± 1.09	4.47 ± 1.14	$t = 0.108$	$P = 0.914$
LDL-C (mmol/l)	2.62 ± 0.84	2.63 ± 1.06	$t = -0.060$	$P = 0.953$
HDL-C (mmol/l)	1.20 ± 0.25	1.20 ± 0.24	$t = -0.109$	$P = 0.913$

※.非正态分布。

**Table 2.** Multi-factor logistic regression analysis

**表 2.** 多因素 Logistic 回归分析参数和测试结果

	易患因素	BPOR	95% CI	
性别	-0.130	0.817	0.878	0.292~2.645
年龄	0.012	0.698	1.012	0.954~1.073
吸烟史	0.008	0.989	1.009	0.311~3.267
饮酒史	-0.924	0.221	0.397	0.090~1.744
糖尿病史	2.470	<0.001	11.817	3.732~37.41
高血压病史	1.017	0.044	2.765	1.030~7.423
TG (mmol/l)	0.496	0.136	1.642	0.855~3.155
TC (mmol/l)	-0.085	0.829	0.918	0.425~1.985
LDL-C (mmol/l)	-0.141	0.741	0.868	0.375~2.009
HDL-C (mmol/l)	1.110	0.389	3.033	0.243~37.94

观察组(三支病变组)和对照组(单或双支病变组)的 LVEF ( $P < 0.001$ )和 BNP 值( $P < 0.001$ )在统计学上有显著差异, 而 D-二聚体( $P = 0.121$ )差异无统计学意义, 如表 3 所示。

**Table 3.** Analysis of predictive indicators

**表 3.** 冠状动脉三支病变的预测指标分析

	观察组(n = 50)	控制组(n = 56)		
	Me (Q1~Q3)	Me (Q1~Q3)	统计值 P	
LVEF*	58 (54~60)	62 (60~64)	$z = -6.787$	$P < 0.001$
BNP*	107.5 (42.6~251)	41.75 (20~110.5)	$z = -3.53$	$P < 0.001$
D-dimer*	195 (100~240)	145 (60~200)	$z = -1.549$	$P = 0.121$

※.非正态分布。

## 4. 讨论

冠状动脉三支病变是最严重的冠心病之一,对患者造成极为严重的后果。但在临床实践中,一些冠状动脉三支病变患者的临床表现并不典型,甚至没有临床症状,容易引起误诊和延误治疗,导致严重后果。关于冠状动脉三支病变的易患因素和相关预测指标的研究很少。根据本项研究,就易患因素而言,冠状动脉三支病变与年龄,性别,吸烟史,饮酒史,甚至血脂异常没有显著相关性,但与患者的糖尿病和高血压病史显著相关。研究表明,糖尿病患者罹患冠心病的机会比正常人高得多,而且大多数人为弥漫性多支血管病变,血管完全闭塞的发生率也更高[5]。另外,研究也表明合并糖尿病的冠心病患者的死亡率通常较高,占冠心病所致死亡的50% [6],并且在植入支架后发生MACE事件的风险也较高[7]。该数据的Logistic回归分析也显示,糖尿病是影响冠状动脉三支病变发生的最重要的危险因素,存在明显的相关性,表明糖尿病在冠状动脉三支病变的发病中起着至关重要的作用。合并糖尿病的冠心病患者通常病变更为弥漫和严重,这可能与糖尿病性自主神经病变有关,这会导致疼痛阈值增加,从而导致就诊较晚,延误治疗。动物实验还表明,高血糖状态可能会减弱三种缺血性调节模式(IPC, IPost和RIC)对心肌的保护作用[8]。此外,高血糖状态会增强氧化功能,破坏蛋白激酶C信号传导并增加晚期糖基化终产物,从而导致血管炎症,血栓形成和动脉粥样硬化[9]。值得一提的是,对合并糖尿病的多支病变患者进行了为期6年的随访,结果显示,与经皮冠状动脉介入治疗(PCI)相比,接受冠状动脉搭桥术(GABA)的患者存活率更高,非致命性心肌梗死更少[10]。在此数据中,三支病变也与高血压病史密切相关,临床证实高血压病史也是冠心病的重要独立易患因素[11]。许多前瞻性队列研究已经证明,不仅在冠心病,高血压也是其他许多心脏病的独立危险因素,例如心力衰竭,心房颤动,瓣膜病,心肌病等[12]。其发病机理是当血管压力过高时,会导致冠状动脉内皮细胞损伤,从而导致血小板聚集并粘附在损伤部位,继而血管平滑肌细胞增殖和动脉粥样硬化。与血压正常的患者相比,合并高血压的冠心病患者的SYNTAX评分更高,而钙化,弥漫性长病变和MACE的发生率也更高[13]。因此,与糖尿病患者相似,具有高血压病史的冠心病患者也容易出现弥漫性多支血管病变。此外,该数据的logistic回归分析表明,高血压病史是冠状动脉三支病变继糖尿病之后的第二相关的易患因素。因此,有高血压病史的冠心病患者应积极控制血压,减少三支病变的风险,并避免更严重的后果。

大量研究表明,吸烟是冠心病的独立易患性因素,会增加心肌梗塞和死亡的风险[14][15]。特别是在年轻人中[16]。以及血脂不健康状态,通常包括TC, TG, LDL-C的升高和HDL-C降低,也会增加患冠心病的风险[17]。在这项研究中,两组患者之间的吸烟者比例和血脂水平无统计学差异,这可能与样本量较小有关,或者吸烟和血脂水平可能仅仅是冠心病的易患因素,而不是冠状动脉三支病变的独立易患因素,这需要大量样本进行进一步研究。但是大量临床研究证实,戒烟和控制血脂是冠心病的有效干预措施,因此帮助冠心病患者控制血脂和戒烟具有重要意义[18]。

除上述易患因素外,该数据还分析了患者的LVEF值, BNP和D-二聚体值。根据以上分析,三支病变组的LVEF和BNP值与对照组相比差异有统计学意义。一项研究表明,与单或双支病变相比,三支病变患者的左心室舒张末期容积(LVEDV)增大而LVEF明显降低[19],这表明冠状动脉三支病变更容易导致心室重塑并影响左心室收缩功能。另一项研究表明,冠心病患者血浆BNP的升高与冠心病的严重程度有关,并且该升高可以反映心肌梗塞和局部缺血的面积[20]。最近的研究证明BNP对于心肌缺血的加重有着良好的反应,并且BNP分泌的增加可有效缓解冠状动脉的收缩[21]。动物实验也证明,心肌缺血可刺激BNP的合成和释放,并且与缺血的程度有关[22]。此数据的结果也显示,在排除慢性心力衰竭的影响后,患有三支病变的冠心病患者血浆BNP水平显著高于单或双支病变的患者,具有统计学意义( $P < 0.01$ )。此外,一些学者使用踝肱指数(ABI)和钙化评分(CACS)来预测冠状动脉病变严重程度[23]。并且根

据国外研究,使用铈做多支血管成像也可以作为三支病变的独立预测因子[24]。此外,还发现在急性冠状动脉综合征(ACS)中,AVR 导联 St 段抬高和肌钙蛋白升高可作为左主干或三支血管病变的预测指标[25]。

## 5. 结论

总之,在易患性因素中,糖尿病和高血压病史可以作为冠状动脉三支病变的独立易患因素。在相关的预测指标中,超声心动图的 LVEF 值和血浆 BNP 水平可一定程度上预测冠状动脉三支病变。因此,在临床诊断和治疗实践中,结合上述指标的检测和患者的既往病史,可以及时预测出三支病变的可能性,并可以尽早进行冠脉造影检查及介入治疗,避免严重后果。本研究亦存在一些不足之处,首先是样本量相对较小,某些指标存在一定的偶然性,希望后来学者可以进行大样本的研究;其次可能还有一些其他的易患因素以及预测指标没有涉及到,可以在此基础上进行更深层次的研究。

## 声明

该研究已通过医院伦理委员会批准。

## 参考文献

- [1] Ribichini, F., Romano, M., Rosiello, R., *et al.* (2013) A Clinical and Angiographic Study of the XIENCE V Everolimus-Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease: The Executive Trial (Executive RCT: Evaluating XIENCE V in a Multi Vessel Disease). *JACC: Cardiovascular Interventions*, **6**, 1012-1022. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.05.016>
- [2] Hamza, M., Mahmoud, N. and Elgendy, I.Y. (2016) A Randomized Trial of Complete versus Culprit-Only Revascularization During Primary Percutaneous Coronary Intervention in Diabetic Patients with Acute ST Elevation Myocardial Infarction and Multi Vessel Disease. *Journal of Interventional Cardiology*, **29**, 241-247. <https://doi.org/10.1111/joic.12293>
- [3] 牛海芳, 车京津, 邵元霞, 甘慧敏. 早发严重冠状动脉三支病变患者冠心病危险因素分布及聚集[J]. 天津医药, 2011, 39(5): 402-405.
- [4] 余吉仙, 盛吉芳. HBV 阳性原发性肝癌的高危因素探讨[J]. 中国微生态学杂志, 2010(4): 81-82 + 84.
- [5] 田声放, 李长贵, 康维强, 等. 冠心病患者冠状动脉病变与糖耐量变化的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2002, 18(4): 289-292.
- [6] American Diabetes Association (2018) Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*, **41**, S86-S104. <https://doi.org/10.2337/dc18-S009>
- [7] Lin, L., Jin, C., Wei, X., *et al.* (2015) Comparison on the Efficacy of Everolimus-Eluting Stent and Zotarolimus-Eluting Stents in Coronary Heart Disease between Diabetic and Non-Diabetic Patients. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **8**, 20813-20820.
- [8] Penna, C., Andreadou, I., Aragno, M., Beauloye, C., Bertrand, L., Lazou, A., *et al.* (2020) Effect of Hyperglycaemia and Diabetes on Acute Myocardial Ischaemia-Reperfusion Injury and Cardioprotection by Ischaemic Conditioning Protocols. *British Journal of Pharmacology*. <https://doi.org/10.1111/bph.14993>
- [9] Henning, R.J. (2018) Type-2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Future Cardiology*, **14**, 491-509. <https://doi.org/10.2217/fca-2018-0045>
- [10] Ebrahim, M.E.B.M., Dignan, R., Femia, G., *et al.* (2019) Late Clinical Outcomes of Unselected Patients with Diabetic Mellitus and Multi-Vessel Coronary Artery Disease. *International Journal of Cardiology*, **296**, 21-25. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.07.038>
- [11] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心血管病预防指南[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(1): 3-22.
- [12] Kokubo, Y. and Matsumoto, C. (2017) Hypertension Is a Risk Factor for Several Types of Heart Disease: Review of Prospective Studies. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **956**, 419-426. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2016\\_99](https://doi.org/10.1007/5584_2016_99)
- [13] Zhang, J.X., Dong, H.Z., Chen, B.W., *et al.* (2016) Characteristics of Coronary Arterial Lesions in Patients with Coronary Heart Disease and Hypertension. *Springerplus*, **5**, 1208. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2828-7>

- [14] Buljubasic, N., Akkerhuis, K.M., deBoer, S.P., *et al.* (2015) Smoking in Relation to Coronary Atherosclerotic Plaque Burden, Volume and Composition on Intravascular Ultrasound. *PLoS ONE*, **10**, e0141093. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141093>
- [15] Yano, M., Miura, S., Shiga, Y., *et al.* (2016) Association between Smoking Habits and Severity of Coronary Stenosis as Assessed by Coronary Computed Tomography Angiography. *Heart Vessels*, **31**, 1061-1068. <https://doi.org/10.1007/s00380-015-0716-7>
- [16] Hoo, F.K., Foo, Y.L., Lim, S.M., *et al.* (2016) Acute Coronary Syndrome in Young Adults from a Malaysian Tertiary Care Centre. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **32**, 841-845. <https://doi.org/10.12669/pjms.324.9689>
- [17] Reiner, Z., Catapano, A.L., De Backer, G., *et al.* (2011) ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, **32**, 1769-1818. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr158>
- [18] 高洁, 耿晓雯, 吕中华, 等. 冠状动脉多支病变的危险因素分析[J]. 解放军医学院学报, 2016, 37(5): 413-416, 420.
- [19] 徐雪晶, 洪雪娇, 王朝阳, 陈联发. NT-proBNP、hs-CRP、Hcy 联合超声心动图在急性心肌梗死疾病的诊断及预后中的价值[J]. 中国医药科学, 2019, 9(24): 36-39.
- [20] de Lemos, J.A. and Morrow, D.A. (2002) Brain Natriuretic Peptide Measurement in Acute Coronary Syndromes: Ready for Clinical Application. *Circulation*, **106**, 2868-2870. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000042763.07757.CO>
- [21] Itakura, R., Inoue, Y., Ogawa, K., *et al.* (2020) A Highly-Sensitized Response of B-Type Natriuretic Peptide to Cardiac Ischaemia Quantified by Intracoronary Pressure Measurements. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 2403. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59309-4>
- [22] Hama, N., Itoh, H., Shirakami, G., *et al.* (1995) Rapid Ventricular Induction of Brain Natriuretic Peptide Gene Expression in Experimental Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, **92**, 1558-1564. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.6.1558>
- [23] 蓝运竞, 杨成明, 王旭开, 等. 联合踝臂指数和钙化积分判定老年冠脉 3 支病变的价值[J]. 心脏杂志, 2009(3): 403-406.
- [24] Iskandrian, A.S., Heo, J., Lemlek, J. and Ogilby, J.D. (1993) Identification of High-Risk Patients with Left Main and Three-Vessel Coronary Artery Disease Using Stepwise Discriminant Analysis of Clinical, Exercise, and Tomographic Thallium Data. *American Heart Journal*, **125**, 221-225. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(93\)90078-N](https://doi.org/10.1016/0002-8703(93)90078-N)
- [25] Kosuge, M., Kimura, K. and Ishikawa, T. (2005) Predictors of Left Main or Three-Vessel Disease in Patients Who Have Acute Coronary Syndromes with Non-ST-Segment Elevation. *American Journal of Cardiology*, **95**, 1366-1369. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.01.085>