

血清C反应蛋白、白蛋白及其比值在冠心病中的研究进展

萨拉太·叶尔布斯, 木胡牙提

新疆医科大学第一附属医院综合心脏内科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年2月21日; 录用日期: 2023年3月15日; 发布日期: 2023年3月22日

摘要

冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)是全球最受关注的健康问题。冠状动脉粥样硬化被认为是一种多因素, 多步骤的过程, 经研究已证实, 炎症和冠状动脉粥样硬化之间存在密切关系, C反应蛋白(C-Reactive Protein, CRP)和白蛋白(Albumin, ALB)在冠状动脉粥样硬化斑块的形成、破裂以及血栓形成, 最终引起心肌梗死的整个过程中均发挥至关重要的作用。CRP与ALB比值(ratio of C-reactive protein to albumin, CAR)是一种新型的炎症生物标志物, CAR与冠心病的严重程度和预测冠心病的预后比单独使用CRP和ALB更密切。该文就CRP、ALB、CAR在冠心病发生发展以及评估预后结局方面的作用进行综述, 旨在为冠心病患者的诊疗提供一定参考。

关键词

冠心病, C反应蛋白, 白蛋白, C反应蛋白与白蛋白比值

Research Progress of Serum C-Reactive Protein, Albumin and Their Ratios in Coronary Heart Disease

Salatai Yeerbusi, Muhuyati

Department of General Cardiology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 21st, 2023; accepted: Mar. 15th, 2023; published: Mar. 22nd, 2023

Abstract

Coronary atherosclerotic heart disease (coronary heart disease) is one of the most concerned

文章引用: 萨拉太·叶尔布斯, 木胡牙提. 血清C反应蛋白、白蛋白及其比值在冠心病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 4186-4191. DOI: 10.12677/acm.2023.133600

health problems in the world. Coronary atherosclerosis is considered to be a multi-factor and multi-step process. Studies have confirmed that there is a close relationship between inflammation and coronary atherosclerosis. C-reactive protein (CRP) and albumin (ALB) play a crucial role in the whole process of the formation, rupture and thrombosis of coronary atherosclerotic plaques, which eventually lead to myocardial infarction. The ratio of C-reactive protein to albumin (CAR) is a novel inflammatory biomarker. CAR is more closely associated with the severity and prognosis of coronary heart disease than CRP and ALB alone. This paper reviews the effects of CRP, ALB and CAR on the occurrence, development and prognosis of coronary heart disease, aiming to provide some reference for the diagnosis and treatment of patients with coronary heart disease.

Keywords

Coronary Heart Disease, C-Reactive Protein, Albumin, The Ratio of C-Reactive Protein to Albumin

Copyright © 2023 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

众所周知, 炎症在冠心病的发生发展中起着重要但尚未完全明确的作用, 特别是通过导致斑块的侵蚀和破裂, 形成血栓的前提[1]。研究发现, CRP 和 ALB 参与冠心病的发病机制的全过程, CRP 浓度在感染、炎症、创伤等应激状态时显著升高, 同时可发现在发生心脑血管疾病时, 常会有明显升高, 其考虑可能与易损斑块有关, 故目前被认为在心脑血管疾病方面的预测价值更高[2]。ALB 是在应激状态下, 反而会减少的急性期蛋白[3]。冠状动脉疾病中 ALB 潜在病理性降低, 机制可能与其抗氧化, 抗炎和抗血小板凝集活性降低有关, 从而导致内皮功能受损, 血液粘度增加, 氧化应激增加以及血小板的重要介质增加、引起冠状动脉狭窄[4]。CAR 不仅可以反映促炎状态而且可以反映营养状态的优势。先前已证明, 与分别分析 CRP 和 ALB 相比, CAR 具有放大效应, 对炎症反应更为敏感, CAR 可以用作更可靠的生物标志物, 以预测心血管疾病的严重程度和预后, 故评估 CAR 对心血管疾病患者的研究取得了令人鼓舞的结果[5], 现将目前国内外血清 CRP、ALB、CAR 在心血管疾病中的研究现状及进展进行综述。

2. 血清 CRP、ALB 及其 CAR 简介

2.1. CRP

CRP 是一种急性期蛋白, 1930 年, 蒂莱特和弗朗西斯在患有急性肺炎球菌感染的患者中发现了肺炎链球菌的体 C 多糖反应有反应的蛋白质[6], 后来被命名为 CRP。CRP 是一种多肽分子, 属于五羟色胺家族, 由 5 个相同的亚基组成, 每个亚基包含 206 个氨基酸[7]。主要是肝脏在某些促炎因子的作用下合成的, 在健康个体的血清中, 存在少量的 CRP, 在各种炎症、感染、压力、创伤、手术、组织损伤、心血管疾病中 CRP 中通常会升高。

2.2. ALB

ALB 是肝细胞合成的一种血清蛋白, 与机体免疫力与营养状态有关, 可反映肝脏合成和分解代谢的轻微改变, 同时是一种急性期标记物, 在感染和慢性炎症的情况下水平降低。已知低白蛋白水平在急

性冠状动脉综合征、心力衰竭和稳定型冠心病等病例中具有预后意义[8]。低白蛋白血症也是许多心血管疾病的独立预后指标[9]。白蛋白不仅是调节血浆渗透压力的基本蛋白质,也是多种物质的转运体,参与急性和慢性炎症过程[10]。

2.3. CAR

CAR 包括 CRP 和 ALB 参数比值,因此不仅可以反映促炎状态而且可以反映营养状态的优势,在早期研究中被认为是炎症或败血症死亡率的新型预测因子[11],CAR 不仅可以预测预后,而且随着疾病的进展,CAR 的价值也会增加。因此,与分别分析 CRP 和 ALB 相比,CAR 可以用作更可靠的生物标志物,以预测不同疾病的严重程度和预后[5]。

3. CRP、ALB、CAR 在冠心病中的价值

3.1. CRP 在冠心病中的价值

3.1.1. CRP 与冠心病预后

Devaraj [12]等人认为 CRP 损害内皮细胞糖萼(即内皮表面),从而导致内皮功能障碍。共有 15,828 名冠心病患者参加了研究,以评估心血管事件与 CPR 的血浆水平,发现 CPR 与有心血管和非心血管事件均有关[13]。CRP 已被证实是急性心肌梗死患者死亡率的独立预测因子[14]。CRP 水平与心血管事件的增加、全因死亡率、心肌梗死、冠状动脉血运重建和临床再狭窄有关,并得出结论,CRP 值每增加 1 毫克/升,心血管事件风险增加 12%。

3.1.2. CRP 在动脉粥样硬化中的作用

在几项研究中,发现 CRP 水平升高与动脉粥样硬化有很强的关系[15]。此外,研究表明,在动脉粥样硬化斑块中,CRP 水平升高与单核细胞数量增加,血管内皮纤溶酶原激活因子-1 的表达增加以及组织巨噬细胞对低密度脂蛋白的摄取减少有关。CRP 是氧化应激的已知原因,可通过增加血管紧张素活性来导致血管壁重塑。它还可以激活血液中的血栓前状态。有证据表明在动脉粥样硬化病变中存在丰富的 CRP,并将 CRP 定义为引起致动脉粥样硬化事件的各种致病途径的触发因素[16]。已知 CRP 的血浆水平会随着冠心病的复杂性而增加[17],C 反应蛋白是心血管疾病中研究最充分的炎症生物标志物。大量前瞻性研究显示,在有动脉粥样硬化风险的个体中,CRP 水平升高与心血管疾病发病率之间存在关系。在慢性低度炎症的情况下,CRP 损伤血管内皮的糖萼,导致其功能障碍,并增加其对促动脉粥样硬化作用的脆弱性。此外,内皮依赖性血管舒张和内皮干细胞粘附和迁移的过程被破坏,并诱导内皮细胞凋亡,从而导致内皮功能障碍,所以 CRP 的血浆水平会随着冠心病的复杂性而增加。

3.1.3. CRP 在心肌梗死中的价值

国外研究表明,CRP 水平升高可预测急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的微血管功能障碍,这增强了 CRP 升高对无复流现象的预测价值,CRP 在心肌梗死的预测因子之外,表明 CRP 升高可以预测患者的内皮功能障碍,高 CRP 与医院内全因死亡率增加相关,在高 CRP 组中,再发心肌梗死的风险增加。Mincu RI [1]等在一项系统荟萃分析中发现急性心肌梗死病人术前 CRP 水平高的患者住院和随访全因死亡率、住院和随访心血管事件以及复发性心肌梗死的增加具有统计学意义。

3.1.4. CRP 与支架内再狭窄中的价值

Hsieh IC [18]等在一项研究表明,在植入药物洗脱支架后进行血管造影随访后,CRP < 0.3 毫克/分升的患者发生心血管事件和再狭窄率的风险较低。Mincu RI [1]等在荟萃分析中发现术前血清 CRP 可能是全

球心血管风险的有价值的预测指标。这种生物标志物可能有潜力改善这些高危患者的管理。

3.2. 白蛋白在冠心病患者中价值

白蛋白水平降低与血液粘度增加、内皮功能受损、血小板活化和聚集增加以及血小板衍生冠状动脉狭窄的重要介质合成增加有关。这些可能是将血清白蛋白与冠心病严重程度联系起来的潜在机制[19]。有人提出血浆白蛋白浓度与炎症和止血过程有关。在不同时间进行的几项研究中,低血清白蛋白水平与心血管死亡率和发病率增加有关[20], Osman Kayapinar [10]等在一项研究中发现冠心病患者的血清白蛋白水平低于正常冠状动脉患者。该研究认为冠心病患者血清白蛋白水平较低可能与炎症负荷有关。从以前的研究中知道,血小板功能障碍是冠心病的一个可能原因,白蛋白是血小板活化和聚集的重要抑制剂,也是血小板诱导的冠状动脉血管收缩的重要介质,冠心病可能是全身炎症状态激活血小板并增强聚集,从而损害冠状动脉微循环,从而导致冠状动脉粥样硬化。血清白蛋白水平和冠心病之间另一种解释可能与内皮功能障碍有关[21],低白蛋白血症可能会增加血液粘度并干扰内皮功能。Osman Kayapinar [10]等在目前的研究中发现,由于全身炎症负荷导致的血清白蛋白水平降低可能会导致内皮功能障碍或血小板活性和聚集性增加从而导致冠心病。Kurtul 和同事证明白蛋白水平降低是急性冠状动脉综合征患者高 SS (Syntax Score)评分和住院死亡率的独立预测因子[21]。在对 14506 名患者进行的社区动脉粥样硬化风险 (ARIC)研究中,低白蛋白血症与缺血性心肌病(ICM)的患病率显著相关[9]。Nelson 等人的报道[22]血清白蛋白与冠心病的发生率呈显著负相关,低白蛋白血症不仅是冠心病患者的一个危险因素,还与更差的预后相关。

3.3. CAR 在冠心病中的价值

冠心病是全球最受关注的健康问题,其特征是高死亡率和慢性并发症发生率,因此,确定新的标志物来预测该患者群的预后非常重要[1]。

CAR 最近被研究为预测不良心血管事件后果的潜在生物指标,与冠心病的严重程度和心血管并发症有关,据报道,CAR 是入院时冠状动脉状态复杂性和严重性的令人信服的预测指标[5],ZY Liu [23]等回顾性分析 1630 名接受经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的冠心病患者临床资料及术后主要心脏不良事件。该研究纳入 PCI 后冠心病患者的结果和危险因素:基于病例记录和随访的调查,将符合研究纳入标准的 1630 名患者根据 CAR 分为两组(CAR < 0.186; n = 1301, CAR ≥ 0.186; n = 329),主要结局是长期死亡率,包括全因死亡率(ACM)和心血管死亡率,该研究发现 CAR 是接受 PCI 的冠心病患者长期不良结局的独立且新颖的预测因子。CRP 升高和 ALB 水平降低作为全身炎症的生物标志物,被发现是心血管不良事件的预测因素。CAR 可以用作促炎的替代标志物,它与血栓形成前状态密切相关。Duman H [5]等在评估急性冠状动脉综合征(ACS)患者的 CAR 与冠状动脉血栓负荷之间的关系的研究中。接受治疗并接受 PCI 治疗的患者分为高血栓负担和低血栓负担两类。发现血栓负荷较高的患者的 CAR 显著升高。该研究发现 CAR 与血栓负荷呈显著正相关,较高的 CRP 水平,较低的 ALB 水平, CAR 较高水平是血栓形成增加的独立预测因子。Çağdas [24]等人证明了 CAR 和冠状动脉疾病的严重程度和负担之间的强相关性。Fairclough [25]等人首先描述了 CAR 并被建议作为一种更好的预后参数。此外, Cinar 等人[26]还提出, CAR 可以更好地预测 STEMI 患者的不良预后。

3.4. CAR 在支架内血栓形成中的价值

炎症在支架放置后动脉损伤中起着关键作用,加速了巨噬细胞的积累和新血管形成。炎症过程还导致新内膜组织增生,支架撑条处的血栓形成以及中性粒细胞,纤维蛋白和血小板的活化,所有这些都

导致再狭窄。Encuzogullari I 等[27]等回顾性分析 448 名患者接受过 PCI 治疗的冠心病患者, 比较了有无再狭窄患者临床和实验室特征。根据患者是否出现支架再狭窄, 将研究人群分为两组。然后根据他们的 CAR 将他们分为三组。该研究发现支架再狭窄患者的 CAR 比值较高。CAR 比值是支架再狭窄的独立预测因子, 表明 CAR 比 ALB 和 CRP 更能预测再狭窄, 但并不比血小板宽度和高密度脂蛋白胆固醇更好, 作为一种新的基于炎症的风险评分, CAR 比值可能是评估支架再狭窄风险的一个容易获得的指标, 该研究表明, 在接受 PCI 的 STEMI 患者中, CAR 不仅与支架再狭窄相关, 而且是支架再狭窄的独立预测因子。

4. 讨论

综上所述, 目前 CRP、ALB、CAR 已经在多种心血管疾病中被广泛研究, 血清 CRP、ALB 作为炎症反应时两种生物学效应不同的蛋白质, 参与炎症反应发生、发展及转归的各个阶段, 并被发现在预后预测中具有重要价值, CAR 在评估冠心病、心血管死亡率和动脉粥样硬化的风险增加方面起着重要作用, 但 CAR 在预测冠心病预后的能力方面相对于高敏 C-反应蛋白/前白蛋白是否有更大的优势, 以及其他心血管疾病中是否也具有预测预后能力仍需进一步研究。此外, 冠心病是多种因素作用、多基因参与、多阶段发展的疾病。虽然目前已发现炎症和营养等相关指标与冠心病患者预后相关, 但仍有一些问题需要解决。首先, 目前的研究主要集中于治疗前或术前的炎症指标, 而对治疗中及治疗后动态变化研究仍缺乏。其次, 炎症、营养等相关指标的研究需与其他预后相关的, 许多炎症生物标志物包括中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比率(PLR)、单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比率(MHR)等指标结合起来, 建立综合的风险等级模型, 才能更加全面地评估患者的预后。

参考文献

- [1] Mincu, R.I., Jánosi, R.A., Vinereanu, D., *et al.* (2017) Preprocedural C-Reactive Protein Predicts Outcomes after Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction a Systematic Meta-Analysis. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 41530. <https://doi.org/10.1038/srep41530>
- [2] Hwang, J., *et al.* (2015) Precedent Fluctuation of Serum hs-CRP to Albumin Ratios and Mortality Risk of Clinically Stable Hemodialysis Patients. *PLOS ONE*, **10**, e0120266. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120266>
- [3] 郑欢欢, 王艳玲. hs-CRP/ALB 比值对缺血性进展性脑卒中的预测价值[J]. 世界最新医学信息文摘, 2021, 21(8): 21-23.
- [4] Kalyoncuoglu, M. and Durmus, G. (2020) Relationship between C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio and the Extent of Coronary Artery Disease in Patients with Non-ST-Elevated Myocardial Infarction. *Coronary Artery Disease*, **31**, 130-136. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000768>
- [5] Duman, H., Çinier, G., Bakırcı, E.M., *et al.* (2019) Relationship between C-Reactive Protein to Albumin Ratio and Thrombus Burden in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **25**. <https://doi.org/10.1177/1076029618824418>
- [6] Seok, J.S. and Ju, H. (2020) Plasmonic Optical Biosensors for Detecting C-Reactive Protein: A Review. *Micromachines (Basel)*, **11**, 895. <https://doi.org/10.3390/mi11100895>
- [7] 杜明丽, 李桂香, 赵磊, 陈昊, 王利康. 血清 C 反应蛋白、前白蛋白及其比值在胃癌中的研究进展[J]. 华西医学, 2021, 36(3): 401-405.
- [8] McMillan, D.C., Watson, W.S., O'Gorman, P., *et al.* (2001) Albumin Concentrations Are Primarily Determined by the Body Cell Mass and the Systemic Inflammatory Response in Cancer Patients with Weight Loss. *Nutrition and Cancer*, **39**, 210-213. https://doi.org/10.1207/S15327914nc392_8
- [9] Arques, S. (2018) Human Serum Albumin in cardiovascular Diseases. *European Journal of Internal Medicine*, **52**, 8-12. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.04.014>
- [10] Kayapinar, O., Ozde, C. and Kaya, A. (2019) Relationship between the Reciprocal Change in Inflammation-Related Biomarkers (Fibrinogen-to-Albumin and hsCRP-to-Albumin Ratios) and the Presence and Severity of Coronary Slow Flow. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **25**. <https://doi.org/10.1177/1076029619835383>

- [11] Kaplan, M., Ates, I., Akpınar, M.Y., *et al.* (2017) Predictive Value of C-Reactive Protein/Albumin Ratio in Acute Pancreatitis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, **16**, 424-430. [https://doi.org/10.1016/S1499-3872\(17\)60007-9](https://doi.org/10.1016/S1499-3872(17)60007-9)
- [12] Devaraj, S., Yun, J.M., Adamson, G., *et al.* (2009) C-Reactive Protein Impairs the Endothelial Glycocalyx Resulting in Endothelial Dysfunction. *Cardiovascular Research*, **84**, 479-484. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvp249>
- [13] Held, C., White, H.D., Stewart, R.A.H., *et al.* (2017) Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences from the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *Journal of the American Heart Association*, **6**, e005077. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005077>
- [14] Badimon, L., Peña, E., Arderiu, G., *et al.* (2018) C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Frontiers in Immunology*, **9**, 430. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00430>
- [15] Yousuf, O., Mohanty, B.D., Martin, S.S., *et al.* (2013) High-Sensitivity C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease: A Resolute Belief or an Elusive Link? *Journal of the American College of Cardiology*, **62**, 397-408. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.016>
- [16] Bisioendial, R.J., Boekholdt, S.M., Vergeer, M., *et al.* (2010) C-Reactive Protein Is a Mediator of Cardiovascular Disease. *European Heart Journal*, **31**, 2087-2091. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq238>
- [17] Blaha, M.J., Budoff, M.J., DeFilippis, A.P., *et al.* (2011) Associations between C-Reactive Protein, Coronary Artery Calcium, and Cardiovascular Events: Implications for the JUPITER Population from MESA, a Population-Based Cohort Study. *The Lancet*, **378**, 684-692. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60784-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60784-8)
- [18] Hsieh, I.C., Chen, C.C., Hsieh, M.J., *et al.* (2015) Prognostic Impact of 9-Month High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels on Long-Term Clinical Outcomes and In-Stent Restenosis in Patients at 9 Months after Drug-Eluting Stent Implantation. *PLOS ONE*, **10**, e0138512. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138512>
- [19] Joles, J.A., Willekes-Koolschijn, N. and Koomans, H.A. (1997) Hypoalbuminemia Causes High Blood Viscosity by Increasing Red Cell Lysophosphatidylcholine. *Kidney International*, **52**, 761-770. <https://doi.org/10.1038/ki.1997.393>
- [20] Gesele, P., Deckmyn, H., Huybrechts, E. and Vermynen, J. (1984) Serum Albumin Enhances the Impairment of Platelet Aggregation with Thromboxane Synthase Inhibition by Increasing the Formation of Prostaglandin D2. *Biochemical Pharmacology*, **33**, 2083-2088. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(84\)90577-X](https://doi.org/10.1016/0006-2952(84)90577-X)
- [21] Kurtul, A., Murat, S.N., Yarlioglu, M., *et al.* (2016) Usefulness of Serum Albumin Concentration to Predict High Coronary SYNTAX Score and In-Hospital Mortality in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Angiology*, **67**, 34-40. <https://doi.org/10.1177/0003319715575220>
- [22] Huet, F., Akodad, M., Kuster, N., *et al.* (2018) An hs-TNT Second Peak Associated with High CRP at Day 2 Appears as Potential Biomarkers of Micro-Vascular Occlusion on Magnetic Resonance Imaging after Reperfused ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Cardiology*, **140**, 227-236. <https://doi.org/10.1159/000490881>
- [23] Liu, Z.Y., Tang, J.N., Cheng, M.D., *et al.* (2021) C-Reactive Protein-to-Serum Albumin Ratio as a Novel Predictor of Long-Term Outcomes in Coronary Artery Disease Patients Who Have Undergone Percutaneous Coronary Intervention: Analysis of a Real-World Retrospective Cohort Study. *Coronary Artery Disease*, **32**, 191-196. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000001021>
- [24] Çağdaş, M., Rencüzoğulları, I., Karakoyun, S., *et al.* (2019) Assessment of Relationship Between C-Reactive Protein to Albumin Ratio and Coronary Artery Disease Severity in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Angiology*, **70**, 361-368. <https://doi.org/10.1177/0003319717743325>
- [25] Fairclough, E., Cairns, E., Hamilton, J. and Kelly, C. (2009) Evaluation of a Modified Early Warning System for Acute Medical Admissions and Comparison with C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Predictor of Patient Outcome. *Clinical Medicine (London)*, **9**, 30-33. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.9-1-30>
- [26] Çalık, A.N., İnan, D., Karataş, M.B., *et al.* (2020) The Association of Preprocedural C-Reactive Protein/Albumin Ratio with In-Stent Restenosis in Patients Undergoing Iliac Artery Stenting. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*, **12**, 179-184. <https://doi.org/10.34172/jcvtr.2020.31>
- [27] Rencüzoğulları, I., Karabağ, Y., Çağdaş, M., *et al.* (2019) Assessment of the Relationship between Preprocedural C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Stent Restenosis in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*, **38**, 269-277. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2018.08.008>