

巩膜交联法防治近视的基础研究进展

艾瑶瑶^{1*}, 成 静², 杜军辉^{1,2#}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²西安市第九医院眼科, 陕西 西安

收稿日期: 2022年11月27日; 录用日期: 2022年12月17日; 发布日期: 2022年12月29日

摘 要

高度近视是常见的致盲性眼病, 国内因高度近视致盲者已达30多万人。病理性近视常伴有视网膜脱离、近视性黄斑病变、后巩膜葡萄肿等并发症, 最后引起严重的低视力和视力丧失。研究表明, 这些并发症的出现与巩膜的生物力学性能降低有关, 巩膜胶原交联法可以增强巩膜的生物力学性能, 使得巩膜抗变形能力增加, 阻止或延缓巩膜扩张, 从而缓解和控制近视的发展。

关键词

病理性近视, 巩膜交联法, 综述

The Progress of Scleral Cross-Linking in the Prevention and Treatment of Myopia

Yaoyao Ai^{1*}, Jing Cheng², Junhui Du^{1,2#}

¹School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Xi'an Ninth Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Nov. 27th, 2022; accepted: Dec. 17th, 2022; published: Dec. 29th, 2022

Abstract

High myopia is a common blinding eye disease, and the number of people blinded by high myopia in China has reached 300000. Pathological myopia is often associated with Amotio retinae, Myopic maculopathy and Posterior scleral staphyloma complications, the result is severe low vision and loss of vision. Researches show that the occurrence of these complications is related to the de-

*第一作者。

#通讯作者。

crease of scleral biomechanical properties, Scleral collagen cross-linking can enhance scleral biomechanical properties, making the sclera more resistant to deformation, prevent or delay scleral expansion, so as to alleviate and control the development of myopia.

Keywords

Pathological Myopia, Scleral Cross-Linking, Review

Copyright © 2022 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

近视已成为全世界关注的一个重大的公共卫生问题, Holden 等[1]估计目前全球约有 22.9% (1.406 亿) 的人患近视眼, 随着全球近视率的上升, 到 2050 年全球将有约 49.8% (4.758 亿) 的人口近视, 其中约 9.8% (938 万) 的人患有高度近视。根据近年来的流行病学调查显示, 亚洲年轻人高度近视的患病率(6.7%~21.6%) 高于非亚洲人群(2.0%~2.3%)。在中国城市儿童中, 5 岁儿童近视患病率为 5.7%, 10 岁为 30.1%, 15 岁为 78.4%。在中国北方农村地区, 5 岁儿童的近视患病率几乎为零, 并稳步上升至 36.7%和 55.0% [2] [3] [4] [5] [6]。有研究表明高度近视人群视网膜改变中, 0.8%为视力威胁性改变, 2.5%为后极改变, 61.7%为周围视网膜改变[7], 因此寻找控制或减缓近视发展的方法尤为重要。

目前控制近视度数增长的方法有: 角膜塑形镜、0.01%阿托品点眼、户外活动、周边离焦控制镜片等。常用生物或非生物材料行巩膜加固术来针对病因控制病理性近视的发展。这些方法可以延缓近视度数的增加, 但其效果有限, 并且高度近视引起的脉络膜视网膜病变并未得到治疗, 未从根本上解决近视眼轴过长引发的并发症。相关研究表明, 病理性近视引发的并发症与巩膜生物力学降低相关, 巩膜交联术可以加强巩膜的生物力学, 从而抑制眼轴的增长[8], 故本文对巩膜交联术防治近视研究进展做如下综述。

2. 近视进展与巩膜的关系

正常情况下, 调节放松时, 来自于远处的平行光线通过眼屈光系统后, 成像于视网膜上, 由此获得清晰物象, 当成像于视网膜前时, 患者视物不清, 称为近视。单纯性近视好发于青少年时期, 屈光度较低, 进展缓慢, 矫正视力好, 发育停止后, 屈光度较为稳定。病理性近视是一种伴有巩膜、脉络膜及视网膜特征性病变的高度近视, 一般与遗传有关, 多在出生时或婴幼儿时期即出现近视, 屈光度 $> -6.00D$, 眼轴超过 26 mm, 进展较快, 呈进行性, 且眼球存在严重的变形, 导致巩膜、视网膜、脉络膜病理病变不断发展, 引起不可逆的视力损伤[9]。

在近视发展过程中, 由于代谢状态的改变, 巩膜结构发生一系列变化, 包括巩膜显著变薄、胶原纤维直径变小、纤维调节能力减小, 巩膜生物力学性能、抗拉伸能力减弱, 最终导致眼轴过度伸长, 导致近视的进展, 并最终引发脉络膜、视网膜并发症, 造成严重的视力损伤[10]。

3. 巩膜交联法在控制近视中的作用

巩膜交联法可以增强胶原之间的交联, 增强巩膜生物力学强度及抗变形能力, 减弱或抑制眼轴的增长, 有望成为控制近视发展的有效方法。目前研究中巩膜交联的方法分为物理交联法和化学交联法。

3.1. 巩膜物理交联法

巩膜物理交联指通过紫外线照射、蓝光照射、热脱氢法与光氧化法等方法进行胶原交联。目前常用的物理交联法是紫外线-核黄素胶原交联法和蓝光-核黄素胶原交联法。核黄素(Riboflavin, RF)又被称为维生素 B2, 是胶原交联术中标准的光敏剂, 核黄素特有的烷基异咯嗪(Alkylisoalloxazine)结构使其能够在较宽的光谱范围内有吸收值, 其中包括在紫外线 A 范围内 365 nm 附近的吸收峰[11]。所有的核黄素不仅具有热稳定性, 还具有光敏性, 能够在极短时间内发生分子变化[12]。核黄素无毒性, 对于全身性吸收都具有安全性, 在肿瘤、皮肤病等领域已有广泛的应用[13] [14]。核黄素可参与胶原交联的原理是核黄素在激发光(紫外线、蓝光照射)的作用下, 诱导胶原纤维的氨基团之间发生化学交联反应, 使得胶原纤维间连接增强, 巩膜生物力学性能增强, 抑制其扩张。物理交联法可以减少或避免有毒的外源性物质进入胶原中, 安全性较好, 但交联效果一般[15]。

3.2. 巩膜化学交联法

化学胶原交联指利用京尼平、甲醛缓释体类防腐剂(FARs)、甘油醛、戊二醛等化学交联剂进行胶原交联。其交联程度比物理交联高, 且能获得均匀一致的交联, 但由于引入外源性物质, 该方法的生物安全性较难保证。

4. 不同巩膜胶原交联法控制近视的研究结果

4.1. 核黄素巩膜交联

4.1.1. 紫外线-核黄素巩膜交联

容烁等人[10]使用眼睑缝合方法, 制造兔形觉剥夺性近视眼模型, 运用离子电渗导入法渗透核黄素药物, 进行核黄素-紫外线 A 快速巩膜交联术(i-ASXL), 术后 1 天、10 天、1 月和 3 月检测眼球屈光度、巩膜生物力学相应参数、眼轴长度、脉络膜及视网膜结构、巩膜组织胶原代谢相关基因和蛋白表达的变化。研究表明, i-ASXL 术后相当长时间内影响巩膜胶原代谢, 使其朝着胶原合成水平升高的方向变化, 且可能引起巩膜重塑过程; 巩膜、脉络膜及视网膜结构未见明显异常, 该术式生物安全性较高; 交联近视眼巩膜杨氏模量、生理杨氏模量和极限应力显著升高, 抑制眼轴的异常伸长, 表明在术后相当长的一段时间内, 对于已经形成的稳定近视, 该术式可有效增强巩膜的生物力学性能, 减缓和控制近视眼眼轴伸长, 控制近视发展。贺美男等人[16]使用单眼面罩遮盖法, 选用三周龄三色豚鼠作为研究对象, 制造形觉剥夺性近视模型, 进行核黄素-紫外线 A 后巩膜交联术, 分别于实验前、遮盖第 1、2、3、4 周测量眼球屈光度、眼轴长度、角膜曲率, 4 w 后处死豚鼠并进行组织学检查和生物力学检测。实验结果表明, 核黄素-紫外线 A 后巩膜交联术对视网膜和 RPE 细胞无毒副作用; 可以成功诱导巩膜胶原交联, 有效增强巩膜生物力学性能, 控制眼轴增长及屈光度增加, 减缓或控制近视的进展。此外, 吴苗琴等人[17]建立形觉剥夺性近视模型, 分为核黄素组(口服核黄素 + 日光灯照射组)、交联组(口服核黄素 + 紫外线照射组)及对照组(普通饲料 + 日光灯照射), 行检影验光、眼轴测量、血清羟脯氨酸含量测定及巩膜生物力学特性检测, 研究结果显示, 核黄素组、交联组与对照组眼轴长度、屈光度、血清羟脯氨酸含量测定差异有统计学意义, 交联组巩膜样本生物力学特性优于其他两组。即口服核黄素联合适量户外活动加强紫外光照射有助于增强巩膜的机械强度和张力, 有望成为早期预防和治疗近视的一种新方法。Sun, M 等人[18]选用 3 岁雄性恒河猴, 行巩膜赤道部核黄素紫外线巩膜胶原交联术。分别在术前、术后 1 周、1、3、6、12 个月行光学相干断层摄影及光学相干断层血管造影检查; 术后 12 个月对巩膜条带进行应力-应变行为分析。实验结果表明, 猕猴眼紫外线巩膜胶原交联术可以提高巩膜的生物力学性能, 且未

对视网膜产生损伤。Gawargious B A 等人[19]分别从尸眼的后巩膜和赤道巩膜的上内侧、上外侧、下内侧、下外侧取相邻平行巩膜条，行核黄素紫外线巩膜交联术，术后测量巩膜条带的拉伸应力与杨氏模量。研究表明，交联后巩膜赤道侧杨氏模量增加最多；交联可用于抑制近视的发展。

4.1.2. 蓝光 - 核黄素巩膜胶原交联法

陶祥臣等人[20]以新西兰大白兔为研究对象，0.1%核黄素滴兔眼，再用 440 nm 蓝光照射 40 分钟，照射期间隔 3 分钟滴一次核黄素溶液，术后对巩膜组织进行病理学检查，测量巩膜的极限应力、弹性模量及生理范围弹性模量。结果表明，蓝光可以同核黄素进行巩膜胶原交联，提高巩膜生物力学性能，且未对视网膜造成损伤。邹迎等人[21]选取新西兰白兔作为实验对象，分别用 0.1% 与 0.5% 核黄素溶液与 460 nm 的蓝光行胶原交联术，术后测量巩膜的弹性模量与极限应力。结果表明核黄素 - 蓝光巩膜胶原交联可以增加巩膜的生物力学强度，且 0.1% 核黄素交联效果较 0.5% 核黄素好，能显著增强巩膜生物力学强度。Li, Y 等人[22]选用 3 岁猕猴作为研究对象，在巩膜赤道处用 0.5% 的核黄素与 460 nm 的蓝光进行巩膜胶原交联术。分别在术后 1 周，1 个月，3 个月，6 个月进行光学相干断层扫描、光学相干断层血管造影及闪光视网膜电图检查。实验结果表明，蓝光巩膜交联术对视网膜厚度、血管密度和脉膜厚度没有显著影响。术后闪光视网膜电图振幅暂时降低，但视网膜功能在术后 1 个月后会逐渐恢复正常，目前用于预防近视进展的蓝光交联术的长期眼内安全性仍需研究。

4.2. 京尼平巩膜交联法

京尼平由栀子和杜仲中提取，是一种优良生物相容性与低毒性的植物交联剂，同时在中医药学领域，京尼平已经用于治疗肝炎及其它肝病引起的各种黄疸和各种炎症，且能应用于血管、韧带、心脏瓣膜的移植手术以及明胶、壳聚糖、胶原的交联领域[9]。许寅聪等人[23]选用 14 d 龄幼兔，实验行眼睑缝合 + 后 Tenon's 囊下注射 0.5 mmol/L 京尼平 0.25 ml/次(隔日一次共四次)，60 天后处死幼兔，统计实验前后眼轴长度、玻璃体腔长度、眼球屈光度数，实验后巩膜条带厚度、弹性模量、极限应力、极限应变、蠕变率及病理组织学检查。研究结果表明，0.5 mmol/L 京尼平对幼兔安全，在短期形觉剥夺性近视形成之前进行该术式，可提高巩膜生物力学，减少和抑制形觉剥夺过程中眼轴的增长，对于阻止动物模型近视眼形成是有效的。吴元等人[24]选用离体 4 h 内的猪眼球作为实验对象，取颞侧巩膜条，将巩膜条置入京尼平溶液中 40 min，测量巩膜生物力学、不同温度下巩膜条的形变、检查巩膜条的形态学。研究结果表明，京尼平可以提高巩膜组织的弹性模量、机械强度和热收缩温度，增加巩膜胶原致密程度，增强其抗扩张能力，是一种有效的巩膜交联剂。

4.3. 甲醛缓释体类防腐剂(FARs)巩膜交联法

FARs 是一种化合物，研究表明 FARs 是一种强效、低毒性的交联剂，徐寅聪、仝春梅、赵亚芳等人[23]选用健康新西兰白兔，于右眼结膜下注射 FARs 药物(重氮咪唑烷基脲、羟甲基甘氨酸钠、乙内酰脲、恶唑烷、咪唑烷基脲)。60 h 后测量巩膜生物力学参数，研究发现，重氮咪唑烷基脲、羟甲基甘氨酸钠、乙内酰脲、恶唑烷、咪唑烷基脲均可增强巩膜生物力学强度，且一定程度内具有药物浓度依赖性，其中重氮咪唑烷基脲、羟甲基甘氨酸钠和恶唑烷巩膜胶原交联效果较强，能明显提高后巩膜生物力学强度，具备治疗病理性近视的潜能。

4.4. 甘油醛巩膜交联法

王莹等[9]建立三周龄三色豚鼠形觉剥夺性近视眼动物模型，分别行实验眼遮盖 21 天 + 0.5 ml/L 甘油醛第 1、8、15 天 Tenon's 囊下注射。实验开始前、形觉剥夺第 7、14、21 天时测量屈光度、眼轴长度及

玻璃体腔长度, 实验结束后处死豚鼠, 测量巩膜生物力学相关参数, 检测后极部巩膜、脉络膜、视网膜 MMP-2 (明胶酶) 表达及进行眼部组织学检查。研究结果显示, 术后眼球表面结缔组织变得致密, 与巩膜连接紧密, 巩膜厚度变薄, 细胞密度增加, 脉络膜管腔增大, 视网膜变化不明显, 甘油醛是一种安全的交联物质; 甘油醛能降低 MMP-2 的表达, 进一步证实 MMP-2 与近视发展相关; 甘油醛能显著增强巩膜生物力学强度, 减缓近视的发展。

4.5. 戊二醛巩膜交联法

吴元等人[25]选用离体 4 h 以内的新鲜猪眼球, 分别用全眼球交联法和巩膜条带交联法在体积分数 1% 戊二醛溶液中 37℃ 水浴 40 min。交联后每组取 10 个 10 mm × 4 mm 的颞侧巩膜条测定巩膜组织的弹性模量和拉伸应力, 每组其余 4 个样本于水浴箱内测量巩膜组织的热收缩温度。实验结果表明, 戊二醛交联法对猪巩膜组织的力学产生影响, 且巩膜条带交联后巩膜的力学强度略好于全眼球交联。

4.6. 羟丙基甲基纤维素与羟基甲基甘氨酸钠胶原交联

粘弹剂可以通过增加组织接触时间改善药物在角膜药物渗透, 羟丙基甲基纤维素(HPMC)就是这样的一种粘稠剂, 已用于核黄素紫外线巩膜胶原交联。羟基甲基甘氨酸钠(SMG)是一种小分子甲醛释放剂, 可作为治疗性组织交联剂。Mehta J 等人[26]选用兔子和猪作为研究对象, 配制含 10 mm SMG 和 100 mm 碳酸氢钠的配方, HPMC 浓度从 0~4.4% 不等, 行胶原交联术。结果表明, 四种 HPMC 浓度对交联的影响无差异; 增加 HPMC 浓度不会对 SMG 的交联效果产生负面影响, 且仍可能通过增加组织接触时间而成为一种正的交联增强剂。

4.7. 波导参与的胶原交联

金属涂层的聚合物波导是一种新型波导, 由聚二甲基硅氧烷包层和聚氨基甲酸乙酯芯与光纤耦合而成, 在波导的顶部和侧面增加反光银涂层, 此类波导可以定向将光传导至巩膜赤道部, 且减少光向其他方向的泄露。Kwok S 等人[27]以家兔为实验对象, 0.5%核黄素局部应用于家兔眼部 30 min 后, 金属波导照射巩膜赤道部, 术后测量巩膜杨氏模量增加两倍。结果表明, 此类波导可用于巩膜交联以实现定向光传递。

5. 讨论

综上所述, 在动物实验中均证实使用巩膜胶原交联法可增强巩膜生物力学强度, 抑制近视形成过程中眼轴的增长, 能有效地阻止形觉剥夺性近视的形成。对已形成的稳定近视, 可以提高巩膜的生物力学性能, 增加其抗扩张能力, 减少病理性近视并发症的出现, 减缓或控制病理性近视的发展。但尚有不足之处, 如研究周期短, 未引出视网膜脉络膜病变, 尚不知胶原交联法对已发生的近视并发症作用如何; 目前胶原交联法实验对象多选用兔、鼠等动物, 对猕猴及人眼的研究较少, 因此, 还需进一步研究, 以期对病理性近视并发症及儿童近视的发生发展达到更好的预防控制作用。

基金项目

陕西省提升公众科学素质计划项目(No.2021PSL53)。陕西省自然科学基金面上项目(No.2020JM-685), 西安市科技计划项目(No.2019114613YX001SF041(4)), 中央高校基本科研业务费专项资金(No.1191329116), 西安市卫生健康委员会面上培育项目(No.2020ms07)。

参考文献

- [1] Holden, B.A., Fricke, T.R., Wilson, D.A., *et al.* (2016) Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal

- Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*, **123**, 1036-1042. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.01.006>
- [2] Wong, Y.L. and Saw, S.M. (2016) Epidemiology of Pathologic Myopia in Asia and Worldwide. *The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology (Phila)*, **5**, 394-402. <https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000234>
- [3] Huang, J., Wen, D., Wang, Q., et al. (2016) Efficacy Comparison of 16 Interventions for Myopia Control in Children: A Network Meta-Analysis. *Ophthalmology*, **123**, 697-708. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.11.010>
- [4] He, M., Huang, W., Zheng, Y., et al. (2007) Refractive Error and Visual Impairment in School Children in Rural Southern China. *Ophthalmology*, **114**, 374-382. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.08.020>
- [5] Zhao, J., Pan, X., Sui, R., et al. (2000) Refractive Error Study in Children: Results from Shunyi District, China. *American Journal of Ophthalmology*, **129**, 427-435. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(99\)00452-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(99)00452-3)
- [6] Pan, C.W., Ramamurthy, D. and Saw, S.M. (2012) Worldwide Prevalence and Risk Factors for Myopia. *Ophthalmic and Physiological Optics*, **32**, 3-16. <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.2011.00884.x>
- [7] Cheng, S.C., Lam, C.S. and Yap, M.K. (2013) Prevalence of Myopia-Related Retinal Changes among 12-18 Year Old Hong Kong Chinese High Myopes. *Ophthalmic and Physiological Optics*, **33**, 652-660. <https://doi.org/10.1111/opo.12082>
- [8] Rada, J.A., Shelton, S. and Norton, T.T. (2006) The Sclera and Myopia. *Experimental Eye Research*, **82**, 185-200. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2005.08.009>
- [9] 王莹, 韩泉洪, 韩风梅, 等. 甘油醛后巩膜交联治疗豚鼠形觉剥夺性近视眼的研究[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(1): 51-59.
- [10] 容烁. 离子导入核黄素-紫外线 A 快速巩膜交联术治疗近视的实验研究[D]: [博士学位论文]. 太原: 太原理工大学, 2017.
- [11] Edwards, A.M. (2014) Structure and General Properties of Flavins. *Methods in Molecular Biology*, **1146**, 3-13. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0452-5_1
- [12] Iseli, H.P., Popp, M., Seiler, T., et al. (2011) Laboratory Measurement of the Absorption Coefficient of Riboflavin for Ultraviolet Light (365 nm). *Journal of Refractive Surgery*, **27**, 195-201. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20100604-01>
- [13] 李娜, 杨建云, 肖炳坤, 等. 核黄素临床应用研究进展[J]. 解放军医药杂志, 2012, 24(4): 52-54.
- [14] 罗贤懋, 林培中, 刘雨菁, 等. 核黄素预防恶性肿瘤的研究进展[J]. 癌症进展, 2020, 18(4): 325-330.
- [15] 邹迎, 张丰菊. 巩膜胶原交联法在病理性近视中的研究新进展[J]. 中国实用眼科杂志, 2016, 34(9): 913-916.
- [16] 贺美男. 核黄素-紫外线 A 巩膜交联对实验性近视的影响研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2017.
- [17] 吴苗琴, 刘辉, 张岚, 等. 口服核黄素诱导巩膜交联防治豚鼠近视的初步研究[C]//2014 浙江省眼科学术年会论文汇编. 2014: 261.
- [18] Sun, M., Zhang, F., Li, Y., et al. (2020) Evaluation of the Safety and Long-Term Scleral Biomechanical Stability of UVA Cross-Linking on Scleral Collagen in Rhesus Monkeys. *Journal of Refractive Surgery*, **36**, 696-702. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20200807-01>
- [19] Gawargious, B.A., Le, A., Lesgart, M., et al. (2020) Differential Regional Stiffening of Sclera by Collagen Cross-Linking. *Current Eye Research*, **45**, 718-725. <https://doi.org/10.1080/02713683.2019.1694157>
- [20] 陶祥臣. 核黄素/蓝光(440 nm)紫外线兔巩膜胶原交联的生物力学研究[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2015.
- [21] 邹迎, 张淼, 张丰菊. 不同浓度核黄素-蓝光交联对兔眼巩膜组织生物力学的影响[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2017, 19(1): 9-13.
- [22] Li, Y., Liu, C., Sun, M., et al. (2019) Ocular Safety Evaluation of Blue Light Scleral Cross-Linking *In Vivo* in Rhesus Macaques. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **257**, 1435-1442. <https://doi.org/10.1007/s00417-019-04346-7>
- [23] 许寅聪, 陈静, 赵亚芳, 等. 京尼平和甲醛缓释体类防腐剂对活体兔巩膜交联的有效性研究[J]. 河北医药, 2020, 42(4): 494-498.
- [24] 吴元, 次仁琼达, 汤韵, 等. 天然生物交联剂京尼平对猪巩膜交联效果的初步研究[J]. 中国斜视与小儿眼科杂志, 2019, 27(3): 24-26.
- [25] 吴元, 杨松霖, 李海丽, 等. 不同交联方法对离体猪巩膜交联效果的比较[J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(2): 168-171.
- [26] Mehta, J., Takaoka, A., Zyablitskaya, M., et al. (2020) Development of a Topical Tissue Cross-Linking Solution Using Sodium Hydroxymethylglycinate (SMG): Viscosity Effect. *Bioscience Reports*, **40**, BSR20191941.

<https://doi.org/10.1042/BSR20191941>

- [27] Kwok, S., Forward, S., Wertheimer, C.M., *et al.* (2019) Selective Equatorial Sclera Crosslinking in the Orbit Using a Metal-Coated Polymer Waveguide. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **60**, 2563-2570.
<https://doi.org/10.1167/iovs.19-26709>