

• 新型冠状病毒肺炎专栏 •

基于数据挖掘的中医药防治新型冠状病毒肺炎的用药规律研究

凌晓颖 姜茗宸 徐秋月 武祎文 袁 斌*
(南京中医药大学附属医院 江苏 南京 210029)

摘要 目的: 分析各地新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的中医药防治方案,探究其用药规律。方法: 检索并整理近期国家、各省市及中医药工作者们提出的诊疗方案,使用频次统计、关联规则、聚类分析等方法探讨 COVID-19 的防治特点及用药规律。结果: 预防 COVID-19 的方式包括足浴、熏蒸、香囊、代茶饮和水煎服;外用预防方中的高频药物为广藿香、艾叶、苍术等,内服预防方中主要为黄芪、金银花、甘草、广藿香等。治疗 COVID-19 的药物多性寒、温、平,味辛、甘、苦,入肺、胃、脾经,以宣肺散寒、清热解毒、理气化湿为主。结论: 预防 COVID-19 的内服方剂以益气固表为主,佐以化湿、清热。在治疗方面,主要强调辛开苦降、调畅气机,重视下法、早逐客邪。该研究可为临床用药提供参考。

关键词 COVID-19; 中医药; 防治规律; 关联规则; 聚类分析

中图分类号: R563.1/R286 文献标识码: A 文章编号: 1001-4454(2020)07-1761-06

DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2020.07.043

Study on Medication Regularity of Traditional Chinese Medicine in Prevention
and Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia based on Data Mining

LING Xiao-ying, JIANG Ming-chen, XU Qiu-yue, WU Yi-wen, YUAN Bin

(Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

Abstract Objective: To analyze the scheme and medication regularity of traditional Chinese medicine in prevention and treatment of novel coronavirus pneumonia(COVID-19) in various regions. Methods: The recent medical and treatment schemes proposed by the state, provinces and cities and TCM workers were searched and sorted out. Frequency statistics, association rules, cluster analysis and other methods were used to explore the prevention and treatment characteristics and medication regularity of(COVID-19). Results: Prevention methods of COVID-19 included foot bath, fumigation, sachet, tea substitute and water decoction, the high frequency drugs of the prevention for external use were Pogostemonis Herba, Artemisiae Argyi Folium, Atractylodis Rhizoma and so on, the prevention for oral administration were Astragali Radix, Lonicerae Japonicae Flos, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Pogostemonis Herba and so on. Most of the medications were cold, warm, flat, xīn, sweet, bitter, into the lung, stomach and spleen meridians. The effects gave priority to dispersing lung to dissipate cold, clearing away heat and toxic material and regulating qi and dampness. Conclusion: Oral prescriptions for the prevention of COVID-19 in various regions are mainly by tonifying qi and strengthening exterior, supplemented by resolving dampness and clearing heat. In terms of treatment, the main emphasis is on acrid opening and bitter downbearing, regulating qi dynamic, paying attention to the purgative method, early expelling of pathogens. The study provides a reference for clinical medication.

Key words Novel coronavirus pneumonia(COVID-19); Traditional Chinese medicine; Prevention and treatment regularity; Association rules; Cluster analysis

2019 年 12 月以来,我国湖北省武汉市暴发了传染性强、疫情发展迅速的新型冠状病毒肺炎(Coronavirus Disease 2019, COVID-19),截至 2020 年 3 月 17 日,在我国已造成 81 128 例患者感染,3 231 人死亡。目前针对本病尚无特效药物,国家卫健委在不断更新的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》中,一直强调中西医结合治疗,推广有效方药,发挥中医药特色优势。近期多项临床研究也证明中医

药能明显改善 COVID-19 患者的临床症状,缩短病程,提高临床治愈率^[1-3]。

由于地域、时令主气、体质的差异,国家及各省市的卫生健康委、中医药管理局及广大中医药工作者们发布的诊疗方案也有所不同。如北方地区以寒湿夹燥为主,治疗上强调散寒化湿润燥;而南方地区以湿热为主,治疗上则重视清热解毒化湿^[4]。本研究拟对 COVID-19 的诊疗方案进行汇总,建立 COV-

收稿日期: 2020-03-18

基金项目: 国家重点研发计划项目(2017YFC1703201); 国家自然科学基金项目(81873340); 江苏省研究生实践创新计划项目(SJCX19_0409)

作者简介: 凌晓颖(1993-),女,在读博士研究生,专业方向: 中医儿科学; E-mail: 295047667@qq.com。

* 通讯作者: 袁斌, E-mail: yuanbin68358@163.com。

ID-19 的中医药数据库,利用频次统计、关联规则、聚类分析等方法探讨组方规律,以期中医药防治 COVID-19 提供科学依据,为临床诊疗及新药开发提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源与检索 检索国家及各省市卫生健康委、中医药管理局官方网站、中国知网、万方、维普数据库,检索关键词为 COVID-19,检索时间为 2019 年 12 月 1 日至 2020 年 2 月 17 日,筛选出中医药防治 COVID-19 的文献和报道。

1.2 纳入标准 采用中医药防治 COVID-19 的方案、医案或临床试验,治疗方式包括中药制剂内服和(或)外用。

1.3 排除标准 理论探讨、综述类文献;处方重复者,只取其一。

1.4 药物名称规范 参照 2015 年版中国药典^[5]收录的药物名称对文献涉及中药进行规范统一,如

表 1

中医防治方法

治疗/预防方式	治疗			预防		
	中药内服	水煎服	代茶饮	足浴	熏蒸	香囊
处方数	94	41	14	3	2	6

2.3 外用中药规律分析 在纳入的 11 个外用预防处方中,总体用药以发散风寒、化湿、清热解毒为主,使用的高频药物包括广藿香、艾叶、苍术等(见表 2)。其中,广藿香主要用于足浴、香囊,苍术主要

表 2

外用中药使用统计(频次≥2)

序号	外用预防中药	频次	频率/%	四气	五味	归经	分类
1	广藿香	6	10.71	微温	辛	脾、胃、肺经	化湿药
2	艾叶	6	10.71	温	辛、苦	肝、脾、肾经	温经止血药
3	苍术	6	10.71	温	辛、苦	脾、胃、肝经	化湿药
4	石菖蒲	4	7.14	温	辛、苦	心、胃经	开窍药
5	佩兰	3	5.36	平	辛	脾、胃、肺经	化湿药
6	白芷	3	5.36	温	辛	肺、胃、大肠经	发散风寒药
7	当归	2	3.57	温	甘、辛	肝、心、脾经	补血药
8	黄芪	2	3.57	微温	甘	肺、脾、肝、肾经	补气药
9	生姜	2	3.57	微温	辛	肺、脾、胃经	发散风寒药
10	冰片	2	3.57	微寒	辛、苦	心、脾、肺经	开窍药
11	草果	2	3.57	温	辛	脾、胃经	化湿药
12	贯众	2	3.57	微寒	苦	肝、脾经	清热解毒药
13	薄荷	2	3.57	凉	辛	肺、肝经	发散风热药

2.4 内服中药规律分析

2.4.1 中药使用频次及功效分类统计:采用频次统计的方法,对防治 COVID-19 的内服中药进行统计,共涉及 150 味药物,其中治疗药物有 128 味,预防药物有 84 味,预防治疗共同使用的药物有 62 味。

“丹皮”记为“牡丹皮”,“炙甘草”“生甘草”统一为“甘草”,“生麻黄”“炙麻黄”统一为“麻黄”等。

1.5 资料处理与统计方法 运用 Excel 软件建立中医药治疗 COVID-19 的信息数据库,运用 Xminer Operation Tool V1.4 和 SPSS 构建关联规则和聚类分析数据挖掘模型,对药物频次、性味归经、组方关联进行数据分析,并挖掘新处方。

2 结果

2.1 纳入文献情况 共筛选出合格文献 40 篇,纳入中药处方 160 个,其中预防处方 66 个,治疗处方 94 个。

2.2 中医防治方法使用情况 在纳入的 160 个处方中,内服中药共有 149 个,其中用于预防的有 55 个,用于治疗的有 94 个。同时,在预防处方中还涉及外治法,包括足浴、熏蒸、香囊,治法多样,详见表 1。

用于香囊、熏蒸,艾叶在足浴、香囊、熏蒸中均可使用。对性味进行分析,以温性、辛味、苦味,归属脾、胃、肺的药物为主。

治疗用药主要为宣肺散寒、清热解毒、理气化湿之品,包括甘草、苦杏仁、麻黄、生石膏、黄芩、半夏、茯苓、陈皮、苍术等;预防用药主要为益气健脾、化湿、清热之品,包括黄芪、金银花、甘草、广藿香、桔梗、陈皮、防风、白术、苍术等。见表 3。

表 3

内服中药使用频次统计(排名前 15)

序号	治疗中药	频次	频率/%	分类	预防中药	频次	频率/%	分类
1	甘草	57	6.08	补气药	黄芪	24	4.36	补气药
2	苦杏仁	37	3.95	止咳平喘药	金银花	22	4.00	清热解毒药
3	麻黄	33	3.52	发散风寒药	甘草	22	4.00	补气药
4	生石膏	32	3.42	清热泻火药	广藿香	19	3.46	化湿药
5	黄芩	28	2.99	清热燥湿药	桔梗	17	3.09	清化热痰药
6	半夏	27	2.88	温化寒痰药	陈皮	16	2.91	理气药
7	茯苓	27	2.88	利水消肿药	防风	15	2.73	发散风寒药
8	陈皮	23	2.45	理气药	白术	15	2.73	补气药
9	苍术	23	2.45	化湿药	苍术	14	2.55	化湿药
10	人参	21	2.24	补气药	芦根	14	2.55	清热泻火药
11	大黄	18	1.92	攻下药	麦冬	12	2.18	补阴药
12	薏苡仁	18	1.92	利水消肿药	连翘	11	2.00	清热解毒药
13	广藿香	17	1.81	化湿药	贯众	10	1.82	清热解毒药
14	连翘	17	1.81	清热解毒药	茯苓	9	1.64	利水消肿药
15	草果	16	1.71	化湿药	薏苡仁	8	1.46	利水消肿药

2.4.2 中药性味统计:在治疗和预防 COVID-19 的中药里,温性药物分别占 27.42%和 22.89%,寒性药物分别占 25.81%和 27.71%,平性药物分别占 12.10%和 15.66%。由此可见,临床多用温性、寒性、平性药物防治 COVID-19,而热性和凉性药物较少使用。

在治疗 COVID-19 的中药里,辛、甘、苦味药物分别占 30.69%、27.51%、26.98%;而在预防本病的中药里,甘、苦、辛味药物分别占 36.0%、28.0%、25.6%。由此可见,临床多用辛、甘、苦味药物防治 COVID-19,在治疗中辛味药使用最多,而在预防中甘味药使用最多。

2.4.3 中药归经统计:防治 COVID-19 的中药在归经分布上显示出较高的一致性,均以肺经药物最多,其次是胃、脾,见表 4。由此可见,COVID-19 的病位主要在肺、胃、脾。而脾、肺、胃三经在经络上也相互联系,正如《灵枢·经脉篇》所言“诸脉相连,上下相贯,肺脾胃相助,各司其属,其功益彰”。

2.4.4 基于关联规则的药物组合规律和网络展示:关联规则可以挖掘隐藏在数据间的相互关系,支持度、置信度是两种常用的方法。其中,支持度表示规则的出现频率,置信度表示规则的可信性。通过 Apriori 算法进行关联规则分析得出,治疗药物中支持度最高的组合为麻黄-苦杏仁,预防药物中最高的为白术-黄芪。治疗组合中共包含麻黄、苦杏仁、生石膏、甘草、黄芩、茯苓、苍术、半夏、陈皮、葶苈子、草果、大黄 12 味中药,预防组合中共包含白术、黄芪、防风、甘草、桔梗、陈皮、金银花、广藿香、芦根、连翘、苍术 11 味中药,其二联、三联关联分析见表 5、6。

麻黄、苦杏仁、生石膏、甘草、黄芩是治疗 COVID-19 的核心药物,黄芪、金银花、甘草、防风是预防本病的核心药物,网络展示图见图 1。

表 4 内服防治中药归经频次统计

药物归经	治疗		预防	
	频数	频率/%	频数	频率/%
肺	67	21.14	53	25.60
胃	58	18.30	44	21.26
脾	48	15.14	29	14.01
肝	43	13.56	26	12.56
心	31	9.78	19	9.18
肾	25	7.89	14	6.76
大肠	14	4.42	6	2.90
膀胱	14	4.42	5	2.42
胆	9	2.84	5	2.42
小肠	4	1.26	4	1.93
心包	2	0.63	2	0.97
三焦	2	0.63	0	0

2.4.5 新方分析:应用 SPSS 软件对治疗和预防 COVID-19 的药物分别进行聚类分析,提取相关药物组合,得出 7 个潜在新处方,见表 7。

3 讨论

COVID-19 具有较强的传染性和流行性,可归属于中医“疫病”范畴。中医药在长期防治疫病的临床实践中积累了丰富的经验,在本次疫情的防治工作中也取得了较好的疗效。通过对 COVID-19 的中医药防治方案进行系统分析,发现中医药防治本病具有以下特点。

3.1 治疗方式多样 系统分析发现,外治在本次 COVID-19 的防疫工作中占据着一定的比例,且方法

表 5

内服防治药物二项关联分析

序号	治疗药物二项关联	支持度	置信度	预防药物二项关联	支持度	置信度
1	麻黄-苦杏仁	0.38	0.83	白术-黄芪	0.25	0.93
2	生石膏-苦杏仁	0.36	0.82	白术-防风	0.24	0.87
3	麻黄-生石膏	0.33	0.72	防风-黄芪	0.24	0.87
4	生石膏-甘草	0.30	0.68	甘草-黄芪	0.24	0.59
5	苦杏仁-甘草	0.30	0.61	防风-甘草	0.20	0.73
6	黄芩-甘草	0.28	0.78	桔梗-甘草	0.20	0.65
7	黄芩-苦杏仁	0.28	0.78	白术-甘草	0.18	0.67
8	茯苓-甘草	0.27	0.85	桔梗-黄芪	0.18	0.59
9	黄芩-麻黄	0.25	0.70	陈皮-金银花	0.16	0.56
10	苍术-麻黄	0.23	0.68	广藿香-金银花	0.16	0.47
11	半夏-茯苓	0.20	0.65	芦根-金银花	0.16	0.64
12	半夏-甘草	0.20	0.65	陈皮-黄芪	0.15	0.50
13	陈皮-茯苓	0.20	0.76	甘草-金银花	0.15	0.36
14	黄芩-生石膏	0.20	0.57	金银花-黄芪	0.15	0.36
15	葶苈子-苦杏仁	0.20	0.87	防风-金银花	0.13	0.47
16	草果-苍术	0.19	0.80	广藿香-黄芪	0.13	0.37
17	草果-麻黄	0.19	0.80	芦根-广藿香	0.13	0.50
18	陈皮-半夏	0.19	0.71	连翘-桔梗	0.13	0.64
19	苍术-黄芩	0.19	0.55	连翘-黄芪	0.13	0.63
20	大黄-生石膏	0.19	0.75	连翘-苍术	0.11	0.55

表 6

内服防治药物三项关联分析

序号	治疗药物三项关联	支持度	置信度	预防药物三项关联	支持度	置信度
1	麻黄,苦杏仁-生石膏	0.31	0.83	白术,防风-黄芪	0.22	0.92
2	生石膏,甘草-苦杏仁	0.23	0.79	防风,黄芪-白术	0.22	0.92
3	黄芩,麻黄-苦杏仁	0.22	0.88	白术,甘草-防风	0.18	1.00
4	黄芩,苦杏仁-甘草	0.22	0.78	白术,防风-甘草	0.18	0.77
5	麻黄,甘草-苦杏仁	0.22	0.88	白术,甘草-黄芪	0.16	0.90
6	黄芩,麻黄-甘草	0.20	0.81	防风,甘草-黄芪	0.16	0.82
7	黄芩,生石膏-麻黄	0.19	0.92	桔梗,黄芪-甘草	0.13	0.70
8	黄芩,生石膏-苦杏仁	0.19	0.92	白术,桔梗-防风	0.11	1.00
9	葶苈子,麻黄-苦杏仁	0.19	1.00	苍术,黄芪-连翘	0.11	1.00
10	葶苈子,生石膏-苦杏仁	0.19	1.00	连翘,黄芪-苍术	0.11	0.86

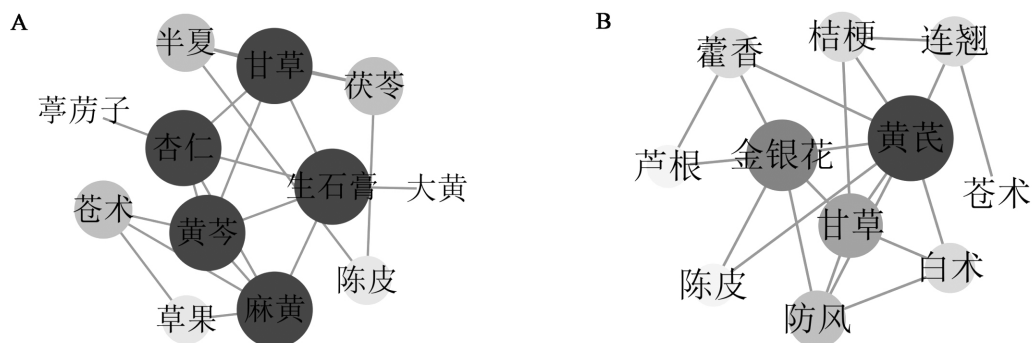


图 1 治疗 (A) 及预防 (B) COVID-19 的中药网络展示图

多样,有足浴、香囊、熏蒸法。香囊作为一种行之有效的方法,在我国应用历史悠久,早在《山海经》中就有“佩之可以已疢”的记载^[6]。本次疫情以湿邪

为主,而芳香之气能化浊、避一切恶邪,因此香囊中多选用苍术、佩兰、石菖蒲、冰片等芳香避秽的药物。苍术芳香走窜,燥湿健脾,还可与艾叶一同用于熏

表 7

内服防治药物聚类分析新处方

序号	治疗药物聚类新处方	预防药物聚类新处方
C1	人参、麦冬、附子、山茱萸	黄芪、陈皮
C2	苦杏仁、麻黄、生石膏、大黄、葶苈子、瓜蒌、桃仁	桔梗、苍术、连翘
C3	甘草、生石膏、茯苓、半夏、陈皮、麦冬、竹叶、太子参	黄芪、甘草、防风、白术
C4	甘草、苦杏仁、麻黄、生石膏、黄芩、苍术、连翘、蝉蜕	金银花、甘草、广藿香、芦根、贯众、板蓝根、荆芥、薄荷
C5	甘草、苦杏仁、麻黄、生石膏、黄芩、茯苓、半夏、广藿香、薏苡仁、厚朴、生姜、柴胡、大枣	甘草、陈皮、苍术、茯苓、生姜、苏叶、白芷、葛根、板蓝根、石菖蒲、半夏、桂枝、山楂、木蝴蝶
C6	甘草、苦杏仁、麻黄、生石膏、黄芩、半夏、葶苈子、连翘、桔梗、柴胡、金银花、太子参、皂角刺、天花粉	金银花、甘草、桔梗、芦根、沙参、佩兰、桑白皮、地骨皮、生石膏、柴胡、麻黄、苦杏仁、黄芩、天冬、大青叶
C7	甘草、苍术、茯苓、陈皮、广藿香、草果、厚朴、生姜、羌活	金银花、甘草、广藿香、防风、连翘、菊花、桑叶、生姜、佩兰、大枣、白芷、荆芥、牛蒡子、青蒿、辛夷

蒸,正如《本草纲目》记载“今病疫及岁旦,人家往往烧苍术以辟邪气”。这些药物一方面通过足浴、香囊、熏蒸的方法熏染周围环境以消毒,另一方面还能通过口鼻、皮肤吸收,增强机体免疫力以达到防疫目的。在 COVID-19 的推荐治疗方案中,除传统煎剂外还有中成药、中药注射液等制剂类型。中药煎剂味苦量多、煎煮费时,而新的中药剂型给药方便,口味得到改善,提高了中医药在 COVID-19 中的推广应用。

3.2 益气固表以防疫 《素问》中记载“五疫之至,皆相染易,无问大小,病状相似……不相染者,正气存内,邪不可干”,说明正气具有抵抗外邪的作用。正气充足,气血旺盛,则抗病能力强;而正气不足,腠理疏松,则易感受疫气,发为本病,体现了正气在未病先防中的重要地位。肺为气之主,脾胃为气血生化之源,肺呼吸的“清气”和脾胃运化的水谷精气是正气的重要组成部分。因此在 COVID-19 的预防用药中,以归属于肺、脾、胃经,性温味甘的补益药物为主。黄芪是使用频次最高的预防用药,现代药理学研究也证实黄芪中的多种化合物具有抗病毒、调节免疫、抗氧化应激、抗炎的功效^[7]。在关联规则中黄芪多与防风、白术配伍使用,黄芪内补脾肺之气,外可固表止汗,配伍健脾益气的白术,可增强益气固表之功;防风为风药中的润剂,与黄芪配伍,使固表不留邪,祛邪不伤正。由上述三药组成的玉屏风散具有益气固表的功效,在各地预防方案中备受推荐,说明益气固表是预防 COVID-19 的重要理念。本次疫病以“湿邪”为主,湿证之发必夹寒夹热。基于“未病防变”的理念,在关联规则中可见黄芪配伍广藿香,用以健脾化湿;黄芪配伍连翘,用以益气清热。综上,中医预防 COVID-19 的内服药物以益气固表为主,佐以化湿、清热。

3.3 辛开苦降,调畅气机以除疫 肺与脾胃在生

理、病理上紧密相关。肺主气,司呼吸,主宣发肃降,通调水道;脾主运化水谷精微、运化水液。肺和脾胃共同维持水液代谢和气机升降。疫戾之气从口鼻而入,首先犯肺,后传于胸胃,疫客肺脾必然会影晌水液、气机。肺宣降失调,中焦不振,津液停聚,加重湿毒内侵;脾胃升降失司,湿浊内生,化痰成饮,上输于肺,影响肺气宣降,出现咳嗽气促。可见气机失调与 COVID-19 关系密切,因此在本病的治疗中重视调畅气机。味辛升散、味苦降泻,辛开苦降是调畅气机的常用治法,在古代疫病的治疗中多有使用。数据分析的结果显示,治疗 COVID-19 的药物中辛、苦味药物占有较高的比例,关联规则也显示辛味苦味药物常配伍使用。温邪上受,首先犯肺。麻黄辛温发散、宣肺平喘,苦杏仁入肺,降气平喘。两药配伍一宣一降,肺宣发肃降功能得以恢复。叶天士指出“湿喜归脾者,以其同气相感故也”,而苍术辛温走窜,黄芩苦降泄浊,两药配伍可以疏利中焦气机,化浊祛秽。在聚类分析形成的治疗新处方 C7 中也体现了辛开苦降的治法:广藿香、草果辛温发散,可行气燥湿,驱邪外出;厚朴苦辛降浊,可下气除满,燥湿消痰,驱邪下出。诸药配伍使用,在驱邪的同时调畅机体气机,恢复正常生理功能,使疫病自愈。

3.4 早逐客邪,重视下法 肺与大肠相表里,肺为娇脏,以净为用,大肠为腑,以通为和。肺的宣降失常可致大肠传导失司;而肠腑不通,肺气不能下达,则见胸闷气喘。疫毒从口鼻而入,阳明胃、大肠是其顺传出路,故及早正确应用下法对于防止 COVID-19 加重具有重要的意义,正如《儒门事亲》云“邪气加诸身,速攻之可也”,体现了既病防变的疫病防治思想。由结合数据分析结果和关联规则中也可以见到清热药物与泻下药物之间的配伍:生石膏清泻肺热,大黄泻热通腑,两药配伍通利肺肠,截断病势。除了攻下药物外,在聚类分析形成的治疗新处方 C2 中

还可见润下药物的使用:瓜蒌、苦杏仁入肺经,可润燥化痰、止咳平喘,还能与桃仁一同润肠通便,通过下法排出胶痰,使邪有出路。

综上所述,基于“养内避外”“未病先防”的原则,各地区预防新型冠状病毒的内服方药以益气固表为主,佐以化湿、清热。在治疗方面,主要使用宣肺散寒、清热解毒、理气化湿的药物,强调辛开苦降、调畅气机,重视下法、早逐客邪。

参 考 文 献

- [1] 李素云,李高阳,张华茹,等.祛肺毒一号方治疗新型冠状病毒肺炎重型/危重型患者临床疗效分析[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(11):13-20.
- [2] 王饶琼,杨思进,谢春光,等.清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎的临床疗效观察[J].中药药理与临床,2020,36(1):13-18.
- [3] 夏文广,安长青,郑婵娟,等.中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎 34 例临床研究[J].中医杂志,2020,61(5):375-382.
- [4] 冯芮琪,路童,战丽彬.“三因制宜”理论辨治新型冠状病毒肺炎探析[J].中华中医药学刊,2020,38(4):15-19.
- [5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[S].一部.北京:中国医药科技出版社,2015.
- [6] 张晋,宋昌梅,杲春阳,等.中药香囊辟瘟囊预防新型冠状病毒肺炎应用探讨[J].北京中医药,2020,39(2):131-133.
- [7] Auyeung KK, Han QB, Ko JK. Astragalus membranaceus: A review of its protection against inflammation and gastrointestinal cancers[J].American Journal of Chinese Medicine, 2016, 44(1):1-22.