

# 慢性精神分裂症住院患者血清叶酸、维生素B<sub>12</sub>及铁蛋白水平的研究

据明亮 潘晓鸥 刘燕 陈文忠

**【摘要】** 目的 探讨精神分裂症患者的血清叶酸、维生素B<sub>12</sub>及铁蛋白水平分布特点。方法 对1 042例精神分裂症患者进行血液采样,采用电化学发光技术检测血清叶酸、维生素B<sub>12</sub>、铁蛋白水平,并比较不同性别、年龄患者的水平差异。结果 精神分裂症患者中,较低维生素B<sub>12</sub>、叶酸及铁蛋白水平的发生率普遍>5%,低叶酸水平发生率高达38.29%,低维生素B<sub>12</sub>的发生率为18.14%。精神分裂症患者的叶酸水平存在性别差异( $t=-5.83, P<0.01$ ),维生素B<sub>12</sub>水平存在年龄差异( $t=2.08, P<0.05$ )。结论 慢性精神分裂症患者低血清维生素B<sub>12</sub>、叶酸及铁蛋白水平的发生率高,需要予以积极关注。

**【关键词】** 精神分裂症; 维生素B<sub>12</sub>; 叶酸; 铁蛋白

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.03.008

**Levels of serum folate, vitamin B<sub>12</sub> and ferritin in patients with schizophrenia** JU Ming-liang, PAN Xiao-ou, LIU Yan, et al. Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the distribution of serum folate, vitamin B<sub>12</sub> and ferritin in patients with schizophrenia. **Methods** Blood samples were collected from 1 042 patients with schizophrenia. Levels of serum folate, vitamin B<sub>12</sub> and ferritin were detected by electrochemiluminescence immunoassay. **Results** The prevalence of low vitamin B<sub>12</sub>, folate and ferritin levels in schizophrenia patients was generally higher than 5%. And the prevalence of low folate was as high as 38.29%. The prevalence of low vitamin B<sub>12</sub> was about 18.14%. There were gender differences in levels of folate ( $t=-5.83, P<0.01$ ), and age differences in levels of vitamin B<sub>12</sub> ( $t=2.08, P<0.05$ ) in patients with schizophrenia. **Conclusions** The prevalence of low serum vitamin B<sub>12</sub>, folate and ferritin levels in patients with chronic schizophrenia is high, which need to be actively concerned about.

**【Key words】** Schizophrenia; Vitamin B<sub>12</sub>; Folic acid; Ferritin

精神分裂症是一种病因未明、严重危害人类健康的重性精神病。由于长期应用抗精神病药物以及营养不良,精神分裂症患者的贫血发生率明显升高<sup>[1]</sup>。有研究显示<sup>[2]</sup>,在精神病患者中,贫血的发生率高达44%。而血清中叶酸、维生素B<sub>12</sub>和铁蛋白水平与贫血的发生、发展密切相关<sup>[3]</sup>。另外,有学者认为,叶酸和维生素B<sub>12</sub>可能是精神分裂症的危险因素之一<sup>[4]</sup>。为了解精神分裂症患者血清叶酸、维生素B<sub>12</sub>、铁蛋白的平均水平,本研究对处于住院治疗的1 042例精神分裂症患者的血清叶酸、维生素B<sub>12</sub>及铁蛋白水平进行测定,探讨它们在精神分裂症患者中的特点。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 2016年10~12月在上海市精神卫生中心(分部)住院接受治疗且符合入住条件的精神分

裂症患者,共1 042例,其中男729例,女313例,平均年龄(59.53±11.67)岁。入组标准:(1)符合美国精神障碍诊断与统计手册第四版(DSM-IV)精神分裂症的诊断标准;(2)年龄>18岁;(3)入组时已完成血清叶酸、维生素B<sub>12</sub>及铁蛋白测定,且检测日期为2016年10~12月;(4)入组前未经口服叶酸、维生素B<sub>12</sub>和各类补铁制剂治疗。

1.2 方法 取患者空腹静脉血3 ml,置于试管中进行离心分离,分离出血浆和血清,置于-20℃冰箱贮存。检测方法:采用电化学发光技术检测血清叶酸、维生素B<sub>12</sub>、铁蛋白水平。检测仪器为美国贝克曼公司生产的ACCESS II微粒子全自动化学发光仪,试剂为厂家配套产品,检测过程严格按照仪器和试剂操作说明书进行。公司划定的人群正常参考值范围分别为:维生素B<sub>12</sub> 141~489 pmol/L;叶酸8.83~34 nmol/L;铁蛋白30~400 ng/ml(男性),13~150 ng/ml(女性)。该仪器所能测量的精确数值范围分

作者单位:200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心

通讯作者:刘燕 Email: swol@163.com; 陈文忠 Email: cwz2002@

msn.com

别为维生素B<sub>12</sub> 22.1~1 476 pmol/L, 叶酸 < 45.4 nmol/L, 铁蛋白 < 2 000 ng/ml。根据此参考值范围将患者分为较低组、正常组、较高组。对于超出仪器测量范围的患者, 根据极低或极高两种情况分别纳入较低组和较高组, 但具体数值不纳入均值计算。

1.3 统计学方法 采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 统计分析采用t检验、方差分析等, 计数资料以例数(%)表示, 统计分析采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 血清维生素B<sub>12</sub>、叶酸、铁蛋白分布特征 见表1。所有患者的维生素B<sub>12</sub>水平为(269.12±165.81)pmol/L, 叶酸为(11.80±10.38)nmol/L, 铁蛋白男性为(152.73±156.09)ng/ml, 女性为(132.25±171.18)ng/ml。对结果进行分析发现: 有5例患者的维生素B<sub>12</sub>水平低于测量范围, 2例维生素B<sub>12</sub>水平高于测量范围, 22例叶酸水平高于测量范围, 1例患者的铁蛋白水平高于测量范围, 均不能显示具体数值。

2.2 血清维生素B<sub>12</sub>、叶酸及铁蛋白水平的性别差异 见表2。结果显示叶酸水平在存在性别差异( $P < 0.01$ ), 维生素B<sub>12</sub>和铁蛋白水平无明显性别差异。

2.3 血清维生素B<sub>12</sub>、叶酸及铁蛋白水平的年龄差异 见表3。根据患者的年龄, 将所有入组患者分为青中年组(年龄 < 60岁)、老年组(年龄 ≥ 60岁), 结果显示维生素B<sub>12</sub>水平存存在的年龄差异, 随年龄增

加而降低( $P < 0.05$ ), 叶酸及铁蛋白不存在年龄差异。

## 3 讨论

有研究显示, 精神分裂症患者的贫血发生率高达44%<sup>[2]</sup>, 而维生素B<sub>12</sub>、叶酸和血清铁蛋白通常分别与各类型的贫血以及其他躯体疾病密切相关, 因此这三项检查在临床上俗称“贫血三项”<sup>[5]</sup>, 以此来反映患者的贫血原因或者营养情况。另外“贫血三项”与同精神分裂症关系密切, 叶酸、维生素B<sub>12</sub>缺乏会增加精神分裂症的发病风险<sup>[4]</sup>, 而对于精神分裂症患者, 给予补充叶酸、维生素B<sub>12</sub>会改善其阴性症状<sup>[6]</sup>。

维生素B<sub>12</sub>又叫钴胺素, 是唯一含有金属元素的维生素, 主要是参与制造骨髓红细胞, 防止恶性贫血, 防止大脑神经受到破坏<sup>[7]</sup>。维生素B<sub>12</sub>缺乏或过量都会引起多种精神症状, 如易激惹、猜疑、抑郁、幻觉、精神错乱、认知功能减退甚至痴呆(巨幼细胞性痴呆)等症<sup>[8]</sup>。有研究显示, 随年龄的增长, 维生素B<sub>12</sub>缺乏的发生率逐渐增高, 在60岁以上人群中, 维生素B<sub>12</sub>缺乏的发生率在12%~15%<sup>[9]</sup>。本次调查对象为慢性精神分裂症住院患者, 样本的平均年龄(59.53±11.67)岁, 以老年人群为主, 低维生素B<sub>12</sub>的发生率高达18.14%。可见, 慢性精神分裂症患者低维生素B<sub>12</sub>水平的发生率要高于健康同龄人群。究其原因, 除了和精神分裂症患者由社会功能衰退、长期住院营养单一、服用抗精神病药物等因素外, 还有可能和其精神分裂症疾病的发病有关。维生素B<sub>12</sub>

表1 血清维生素B<sub>12</sub>、叶酸、铁蛋白水平分布特征

组别	维生素B <sub>12</sub>		叶酸		铁蛋白(男性)		铁蛋白(女性)	
	例(%)	水平(pmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	例(%)	水平(nmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	例(%)	水平(ng/ml, $\bar{x} \pm s$ )	例(%)	水平(ng/ml, $\bar{x} \pm s$ )
较低组	189(18.14)	104.36 ± 26.69	399(38.29)	5.94 ± 1.67	50(6.86)	19.56 ± 6.98	16(5.11)	8.63 ± 2.83
正常组	757(72.64)	263.90 ± 88.86	604(57.97)	14.83 ± 5.33	642(88.07)	135.92 ± 79.80	224(71.57)	75.45 ± 36.24
较高组	96(9.21)	655.86 ± 178.58	39(3.74)	38.43 ± 3.49	37(5.08)	658.79 ± 326.44	73(23.32)	333.64 ± 261.44

表2 血清维生素B<sub>12</sub>、叶酸及铁蛋白水平的性别差异( $\bar{x} \pm s$ )

组别	维生素B <sub>12</sub> (pmol/L)		叶酸(nmol/L)		铁蛋白(ng/ml)	
	例数	水平	例数	水平	例数	水平
男性	724	270.25 ± 157.03	717	10.93 ± 6.83	728	152.90 ± 156.28
女性	311	273.18 ± 182.33	303	13.68 ± 6.98	313	132.25 ± 171.18
t值		-0.262		-5.830		1.899
P值		0.794		<0.001		0.580

表3 血清维生素B<sub>12</sub>、叶酸及铁蛋白水平的年龄差异( $\bar{x} \pm s$ )

组别	维生素B <sub>12</sub> (pmol/L)		叶酸(nmol/L)		铁蛋白(ng/ml)	
	例数	水平	例数	水平	例数	水平
青中年组	427	283.84 ± 165.47	421	11.56 ± 6.98	428	153.61 ± 165.91
老年组	608	262.21 ± 164.15	599	11.87 ± 6.99	613	141.86 ± 157.61
t值		2.080		-0.691		1.158
P值		0.038		0.490		0.247

是神经系统生长发育及维持神经细胞正常功能所必需的重要营养素,维生素B<sub>12</sub>缺乏会引起多种精神症状。Eussen等<sup>[10]</sup>研究显示,维生素B<sub>12</sub>缺乏会引起认知功能障碍。Mabrouk等<sup>[11]</sup>研究发现,维生素B<sub>12</sub>和血清同型半胱氨酸呈负相关,当维生素B<sub>12</sub>缺乏时,会引起具有神经毒性物质的血清同型半胱氨酸升高,另外,具有精神病家族史的人群维生素B<sub>12</sub>水平低于对照组。因此,可以认为,精神分裂症患者的低维生素B<sub>12</sub>水平与精神分裂症之间存在双相关系,精神分裂症会导致患者自我管理不良、饮食单一导致低维生素B<sub>12</sub>发生,而低维生素B<sub>12</sub>水平会导致患者出现精神症状,为精神分裂症的危险因素之一。

叶酸又叫维生素B<sub>9</sub>,是一种水溶性维生素,在体内,叶酸对蛋白质、核酸的合成及各种氨基酸的代谢有重要作用。郝玲等<sup>[12]</sup>通过对我国部分地区35~64岁人群血浆叶酸水平与年龄性别差异进行比较,发现叶酸水平存在年龄及性别差异。由于叶酸摄入不足、吸收不良、需要增加或利用障碍会导致叶酸缺乏。叶酸缺乏会导致贫血、神经系统异常及各种精神症状。研究显示,维生素B<sub>12</sub>和叶酸水平同体内同型半胱氨酸(Hcy)水平呈负相关<sup>[13]</sup>。叶酸摄入减少,会导致Hcy水平升高,而Hcy作为神经毒性物质,可能参与了精神分裂症的致病过程<sup>[14]</sup>。国外研究显示,叶酸缺乏可能会增加精神分裂症和老年痴呆的发病风险<sup>[15]</sup>。韩国学者研究显示,高叶酸水平会降低精神分裂症的发病率<sup>[16]</sup>。国内研究也发现,叶酸能改善精神分裂症患者的阴性症状和认知缺陷<sup>[17-18]</sup>。我们的调查发现,同健康人群类似,在精神分裂症住院患者中,叶酸水平也存在年龄、性别差异。本次调查也发现,精神分裂症住院患者低叶酸水平高达38.29%。这一高发生率的存在,可能与叶酸和精神分裂症之间的相互影响有关。

铁蛋白为机体内一种贮存铁的可溶组织蛋白,铁蛋白的铁核心Fe<sup>3+</sup>具有强大的结合铁和贮备铁的能力,以维持体内铁的供应和血红蛋白相对稳定性。铁蛋白是铁的贮存形式,其含量变化可作为判断是否缺铁或铁负荷过量的指标。铁蛋白水平低通常会导致缺铁性贫血。由于铁参与脑细胞能量代谢,在神经细胞个类营养物质合成及神经髓鞘的形成与发展中起重要作用<sup>[19]</sup>;临床研究发现,脑组织内铁含量过多和缺乏都会导致神功能缺损<sup>[20]</sup>。也有研究显示,铁蛋白的缺乏会增加精神分裂症的发病风险<sup>[21]</sup>。Yanik等<sup>[22]</sup>对精神分裂症患者体内微量元素硒、锰、铜、锌和铁进行调查发现,精神分裂症患者体内血浆铜浓度明显高于对照组( $P < 0.01$ ),锰和铁浓度均低于对照组,这些结果表明,必需微量元素锰、铜、铁的改变可能在精神分裂症的发病机制中发挥作用。

在本次的调查研究中,因检验仪器生产商给出的男女参考值不同,因此我们对男女患者的血清铁蛋白水平进行分别统计分析,结果发现,男女患者的低血清铁蛋白水平的发生率大致相当,都大于5%。但在女性患者中,存在着异乎寻常的高血清铁蛋白水平发生率,比率高达23.32%,但男女患者在年龄结构、住院时间、躯体疾病上无差异,对于这一异乎寻常的高血清蛋白发生率,需要进一步研究探讨。

前人的研究更多的着重于研究叶酸、维生素B<sub>12</sub>和同型半胱氨酸的关系,以此来解释叶酸、维生素B<sub>12</sub>与精神分裂症之间的联系。而本研究是通过对一较大样本的精神分裂症患者进行横断面调查,探讨各指标在样本中的实际分布特征,为后续前瞻性随机对照研究提供参考。同时本研究也存在一定的局限性,不能纵向反映疾病的演变过程中的各指标的波动情况;另外,在调查时,没有将精神分裂症患者的症状特征、躯体疾病情况纳入研究,没有选择健康对照。本研究旨在调查精神分裂症患者“贫血三项”的分布特征,为后续前瞻性对照研究提供数据支持。

在慢性精神分裂症住院患者中,普遍存在的较低维生素B<sub>12</sub>、叶酸及铁蛋白水平可能会增加精神分裂症的复发风险,降低精神分裂症的治疗愈后。在治疗精神分裂症时,需要积极关注患者的维生素B<sub>12</sub>、叶酸及铁蛋白水平。

#### 参 考 文 献

- [1] 周之平,汪富军.住院精神病患者躯体疾病的调查[J].中国康医学,2012,24(3):287-289.
- [2] 韩剑峰,张惠玲,冯伟,等.精神病患者伴发贫血的情况调查[J].四川精神卫生,2006,19(2):116-116.
- [3] 韩军.血清铁蛋白(SF)、叶酸、维生素B12在骨髓增生异常综合征和巨幼红细胞性贫血鉴别诊断中的意义[J].中国地方病防治杂志,2014(s2):125-125.
- [4] Kulakszoglu B, Kulakszoglu S, Ellidag HY, et al. Increased ratios of homocysteine/vitamin B12, homocysteine/folate and methionine/vitamin B12 in schizophrenic patients[J]. Neurochem J, 2016, 10(2):166-171.
- [5] 陆军.贫血三项检测的临床应用[C].浙江省医学会成立70周年纪念大会暨2002年浙江省内科系统学术交流会,2002.
- [6] Roffman JL, Lamberti JS, Achtyes E, et al. Randomized multicenter investigation of folate plus vitamin B12 supplementation in schizophrenia[J]. JAMA Psychiatry, 2013, 70(5):481-491.
- [7] 孙健慧.维生素B<sub>12</sub>的治疗作用[J].心血管病防治知识,2008(4):54-57.
- [8] 段磊,石蕾,沈黎玮,等.老年人维生素B<sub>12</sub>缺乏症的临床分析[J].中国老年学,2012,32(13):2704-2706.
- [9] Rajan S, Wallace JI, Beresford SA, et al. Screening for Cobalamin Deficiency in Geriatric Outpatients: Prevalence and Influence of Synthetic Cobalamin Intake[J]. J Am Geriatr Soc, 2002, 50(4):624-630.
- [10] Eussen SJ, de Groot LC, Joosten LW, et al. Effect of oral vitamin B-12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B-12 deficiency: a randomized,

- placebo-controlled trial[J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 84(2):361-370.
- [11] Mabrouk H, Douki W, Meehri A, et al. [Hyperhomocysteinemia and schizophrenia: case control study] [J]. *L' Encéphale*, 2011, 37(4):308-313.
- [12] 郝玲, 田熠华, 谭明, 等. 我国部分地区 35 ~ 64 岁人群血浆叶酸水平与年龄性别差异比较[J]. *营养学报*, 2002, 24(4):352-356.
- [13] 冯磊光, 邵春青, 祁萍萍, 等. 同型半胱氨酸、叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 与精神分裂症的关系[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2009, 35(1):40-41.
- [14] 王琦, 吴艳鹏. 同型半胱氨酸作为精神分裂症早期诊断指标的研究[J]. *世界中医药*, 2016(B06):1684.
- [15] Mitchell ES, Conus N, Kaput J. B vitamin polymorphisms and behavior: Evidence of associations with neurodevelopment, depression, schizophrenia, bipolar disorder and cognitive decline [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, 47:307-320.
- [16] Kim TH, Moon SW. Serum Homocysteine and Folate Levels in Korean Schizophrenic Patients[J]. *Psychiatry Investig*, 2011, 8(2):134-140.
- [17] 陈旭梅, 朱琪玥, 张伟, 等. 首发精神分裂症患者血清叶酸、同型半胱氨酸水平及其与认知功能的关系[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(13):990-993.
- [18] 刘岱岳, 李乐华. 叶酸辅助治疗精神分裂症阴性症状患者的疗效观察[J]. *医学临床研究*, 2015, 32(4):737-739.
- [19] 郭强, 李会琪. 血清尿酸和铁蛋白水平在预测脑出血预后中的应用价值[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2015, 14(6):510-513.
- [20] Pérez de la Ossa N, Sobrino T, Silva Y, et al. Iron-related brain damage in patients with intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2010, 41(4):810-813.
- [21] Sørensen HJ, Nielsen PR, Pedersen CB, et al. Association between prepartum maternal iron deficiency and offspring risk of schizophrenia: population-based cohort study with linkage of Danish national registers[J]. *Schizophr Bull*, 2011, 37(5):982-987.
- [22] Yanik M, Kocyyigit A, Tutkun H, et al. Plasma manganese, selenium, zinc, copper, and iron concentrations in patients with schizophrenia[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2004, 98(2):109-117.

(收稿日期: 2017-01-04)

(上接第 179 页)

相关的量表, 这表明长期住院的慢性男性精神分裂症患者的事件相关电位 P300 与注意功能可能相关。有研究<sup>[13]</sup> 显示在选择注意条件下, 事件相关电位 P300 的早期成分 N1、P2 的潜伏期与波幅与健康人之间不存在差异, 但后期出现 P300 的波幅降低、潜伏期延长, 因此推测精神分裂症患者在选择性注意的早期可能存在着与健康人一样的皮质激活, 但到后期这种激活不能够维持, 对早期的注意进行滤过与处理的过程出现了障碍。精神分裂症患者注意功能的缺陷影响事件相关电位 P300 机制目前尚未明确, 仍需进一步研究。在本研究中我们没有发现事件相关电位 P300 潜伏期及波幅与患者组临床资料(如年龄、受教育年限、病程、氯丙嗪当量以及 PANSS 评分)间存在相关性。

本研究是入组的长期住院男性精神分裂症患者, 绝大部分患者的病情尚稳定, 但仍有少部分患者的精神症状较重, 属于临床治疗效果欠佳的患者, 这些混杂因素都有可能对本研究的结果有某些影响。我们的研究只是横断面研究, 样本量相对较少, 性别单一, 代表性相对较差, 因此今后的研究可以增加样本量以及加入女性患者, 更加全面的分析长期住院的精神分裂症患者的认知功能与事件相关电位的关系。

#### 参 考 文 献

- [1] Medalia A, Lim R. Treatment of cognitive dysfunction in psychiatric disorders [J]. *J Psychiatr Pract*, 2004, 10(1): 17-25.
- [2] 刘军军, 邵阿林, 吴兵, 等. 长期住院的男性精神分裂症患者认知功能与社会功能研究[J]. *临床精神医学杂志*, 2016, 26(1): 38-40.
- [3] 陈诚, 王惠玲, 王高华, 等. 精神分裂症患者认知功能损害的相关研究[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2015, 15(2): 112-114.
- [4] 石晶, 司翠平, 刘茜, 等. 事件相关电位(P300)在脑认知功能评估中的研究进展[J/CD]. *中华脑科疾病与康复杂志(电子版)*, 2015, 5(4): 60-63.
- [5] 段维维, 唐小伟, 杨韦, 等. 男性慢性精神分裂症患者血清脑源性神经营养因子和胶质源性神经营养因子水平及认知功能的对照研究[J]. *临床精神医学杂志*, 2016, 26(5): 329-331.
- [6] Krakowski MI, Czobor P. Proneness to aggression and its inhibition in schizophrenia: Interconnections between personality traits, cognitive function and emotional processing[J]. *Schizophr Res*, 2016.
- [7] Sui J, Pearson GD, Du Y, et al. In search of multimodal neuroimaging biomarkers of cognitive deficits in schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 78(11): 794-804.
- [8] Jeon YW, Polich J. Meta-analysis of P300 and schizophrenia: patients, paradigms, and practical implications[J]. *Psychophysiology*, 2003, 40(5): 684-701.
- [9] 赵瑾, 杨来启, 陈玖, 等. 精神分裂症患者事件相关电位 P300 的对照研究[J]. *临床精神医学杂志*, 2012, 22(6): 403-404.
- [10] Higuchi Y, Sumiyoshi T, Kawasaki Y, et al. Electrophysiological basis for the ability of olanzapine to improve verbal memory and functional outcome in patients with schizophrenia: a LORETA analysis of P300 [J]. *Schizophr Res*, 2008, 101(1/3): 320-330.
- [11] 米国琳, 蒋燕敏, 栾习云, 等. 利培酮和氯氮平对精神分裂症患者 P300 影响的随机对照研究[J]. *精神医学杂志*, 2009, 22(4): 259-261.
- [12] Mathis KI, Wynn JK, Jahshan C, et al. An electrophysiological investigation of attentional blink in schizophrenia: separating perceptual and attentional processes[J]. *Int J Psychophysiol*, 2012, 86(1): 108-113.
- [13] 杜好瑞, 穆俊林, 李六一, 等. 精神分裂症患者注意状态对事件相关电位 P300 的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(5): 49-52.

(收稿日期: 2017-02-07)