doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.21.026

双黄连注射剂治疗呼吸道感染有效性和安全性Meta分析*

王 冰,冯亚楠,刘欣欣,赵 俐

(河北省药品监测评价中心,河北 石家庄 050090)

摘要:目的 系统评价双黄连注射剂治疗呼吸道感染的有效性和安全性。**方法** 采用计算机检索PubMed、中国知网和维普数据库,收集双黄连注射剂治疗呼吸道感染的随机对照试验(RCT),检索时限为自建库起至2020年8月。由2名研究人员独立筛选文献,按Cochrane 5.1.0手册推荐的RCT偏倚风险评价工具评价纳入研究的偏倚风险,采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。**结果** 共纳入21个RCT,涉及患者3 197例。单用双黄连注射剂治疗呼吸道感染的总有效率显著优于单用对照药品[*RR*=1.13,95% *CI*(1.07,1.19),*P*<0.000 01],双黄连注射剂联合对照药品治疗呼吸道感染的总有效率显著优于单用对照药品[*RR*=1.16,95% *CI*(1.08,1.24),*P*<0.000 1];双黄连注射剂治疗呼吸道感染的退热时间显著短于对照药品[*MD*=－0.92,95% *CI*(－1.08,－0.77),*P*<0.000 01];单用双黄连注射剂治疗呼吸道感染的药品不良反应发生率显著高于对照药品[*RR*=6.05,95% *CI*(2.94,12.46),*P*<0.000 01],以5%葡萄糖注射液为溶剂的双黄连注射剂治疗呼吸道感染的药品不良反应发生率显著高于对照药品[*RR*=4.94,95% *CI*(2.15,11.39),*P*=0.000 2]。**结论** 双黄连注射剂治疗呼吸道感染的有效性优于常规治疗方法,但应密切关注其不良反应。

关键词:双黄连注射剂;呼吸道感染;有效性;安全性;Meta分析

中图分类号:R932;R285.6 **文献标志码:A** **文章编号:1006－4931(2021)21－0092－07**

Efficacy and Safety of Shuanghuanglian Injection in the Treatment of Respiratory Infection: A Meta－Analysis

WANG Bing, FENG Yanan, LIU Xinxin, ZHAO Li

(*Center for Drug Monitoring and Evaluation of Hebei, Shijiazhuang, Hebei, China 050090*)

Abstract: Objective To systematically review the efficacy and safety of Shuanghuanglian Injection in the treatment of respiratory infections. **Methods** The databases of PubMed, CNKI, and VIP were searched to collect randomized controlled trials(RCTs) of Shuanghuanglian Injection in the treatment of respiratory infections from the inception to August 2020. The studies were independently screened by two researchers. The bias risk of the included studies was evaluated according to the RCT bias risk evaluation tool recommended in the Cochrane reviewers' handbook 5.1.0, and the Meta－analysis was conducted by the RevMan 5.3 software. **Results** A total of 21 RCTs and 3 197 patients were included. The total effective rate of Shuanghuanglian Injection alone in the treatment of respiratory infections was significantly better than that of the control drug alone [*RR*=1.13,95% *CI*(1.07,1.19), *P* < 0.000 01]. The total effective rate of Shuanghuanglian Injection combined with the control drug in the treatment of respiratory infections was significantly better than that of the control drug alone[*RR*=1.16,95% *CI*(1.08,1.24), *P* < 0.000 1]. The antipyretic time of Shuanghuanglian Injection in the treatment of respiratory infection was significantly shorter than that of the control drug [*MD*=－0.92,95% *CI*(－1.08,－0.77), *P* < 0.000 01]. The incidence of adverse reactions induced by Shuanghuanglian Injection alone in the treatment of respiratory infections was significantly higher than that induced by the control drug [*RR*=6.05,95% *CI*(2.94,12.46), *P* < 0.000 01]. The incidence of adverse reactions induced by Shuanghuanglian Injection with 5% Glucose Injection as the solvent in the treatment of

*基金项目:河北省市场监督管理局科研计划项目[2021YJ15]。

第一作者:王冰,女,硕士,研究方向为药品安全性评价,(电子信箱)85912780@qq.com。

[9] 王 波,余楠生. 膝骨关节炎阶梯治疗专家共识(2018年版)[J]. 中华关节外科杂志:电子版,2019,13(1):124－130.

[10] IIJIMA H, SHIMOURA K, ONO T, et al. Proximal gait adaptations in individuals with knee osteoarthritis: A systematic review and meta－analysis[J]. Journal of Biomechanics, 2019, 87(12): 127－141.

[11] 刘爱峰,巩树伟,何建浩,等. 膝关节退行性骨关节炎动物模型研究进展[J]. 中国中医骨伤科杂志,2020,28(3):85－88.

[12] 李连菊,王京旭,李晓丽. 艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗早期类风湿关节炎临床研究[J]. 中国药业,2019,28(7):63－65.

[13] 李言杰,孙振双,蔡西国,等. 膝骨关节炎中医证素与膝关节疼痛及软骨损伤的关系研究[J]. 中医正骨,2020,32(9):9－11.

[14] 叶恒力,高欢欢,傅繁誉,等. 基于现代文献的膝骨关节炎中医证型与证素分布规律研究[J]. 海南医学院学报,2020,26(1):47－52.

[15] 李 宇,唐 芳,马武开,等. 脊蛇祛湿胶囊治疗膝骨关节炎的临床疗效及对血清中炎症因子表达的影响[J]. 广东医学,2019,40(2):234－237.

[16] 谭永振,梁 文,陈一凡,等. 老年湿热证与寒湿证膝关节炎患者血清MMP－3、TIMP－1、TNF－α及IL－1β水平的表达及意义[J]. 中国老年学杂志,2018,38(11):2686－2688.

(收稿日期:2020－10－18;修回日期:2021－03－04)

respiratory infections was significantly higher than that induced by the control drug[RR = 4.94, 95% CI(2.15, 11.39), P = 0.000 2]. **Conclusion** The efficacy of Shuanghuanglian Injection in the treatment of respiratory infection is better than the conventional treatment methods. However, we should pay close attention to its adverse reactions.

Key words: Shuanghuanglian Injection; respiratory infection; efficacy; safety; Meta - analysis

呼吸道感染根据发病部位分为上呼吸道感染和下呼吸道感染，为临床常见病，发病率高，具有一定传染性[1]。常见病原体为病毒和细菌[2-3]，临床主要表现为发热、恶寒、咳嗽等。其多为自限性，能在一定时期内恢复健康，但若不早期诊断、及时干预，部分病例可能会发展为全身性感染性疾病或引起其他严重疾病[4]。双黄连具有抗菌与抗病毒作用，虽广泛用于呼吸道感染性疾病的治疗，但近年来关于中药注射剂不良反应的报道也逐渐增多，中药注射剂的有效性和安全性受到质疑。本研究中评价了双黄连注射剂治疗呼吸道感染的有效性和安全性，为中药注射剂的安全、合理应用提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准：研究类型为双黄连注射剂治疗感染性疾病的随机对照试验（RCT）；研究对象为确诊为感染性疾病；干预措施为试验组患者予双黄连注射剂静脉给药单用或联用常规治疗（抗菌药物、抗病毒药物等，对照组患者予常规治疗；结局指标为有效性，包括总有效率（治愈率 + 显效率）和退热时间，安全性，即药品不良反应（ADR）发生率。

排除标准：非 RCT；重复发表的文献；无法提取、转换或获取关键数据的文献；其他给药途径（口服、雾化吸入等）的文献。

1.2 文献检索策略

采用计算机检索 PubMed、中国知网（CNKI）和维普（VIP）数据库，收集双黄连注射剂治疗感染性疾病的 RCT，检索时限为自建库起至 2020 年 8 月。英文检索词为“shuanghuanglian”，中文检索词为“双黄连”。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 位研究人员独立筛选文献、提取资料并交叉核对，如遇分歧，则由第三方协助判断。文献筛选时首先阅读文题和摘要，排除不相关的文献后，进一步阅读全文，最终确定是否纳入。资料提取内容：纳入研究的基本信息，包括研究题目、第一作者、发表时间、地区；研究对象的基线特征，包括各组的样本量、年龄、疾病状况等；干预措施的具体细节；偏倚风险评价的关键要素；所关注的结局指标和结果测量数据。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 位研究人员按 Cochrane 5.1.0 手册推荐的 RCT 偏倚风险评价工具评价纳入研究的偏倚风险。如遇分歧，通过讨论或与第三位研究人员协商解决。

1.5 统计学处理

采用 RevMan 5.3 统计学软件进行 Meta 分析。计数资料以相对危险度（RR）为效应指标，计量资料以均数差（MD）为效应指标，各效应量均提供其 95% 置信区间（95% CI）。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验（检验水准 P_i = 0.10），同时结合 I^2 定量判断异质性的大小。若各研究结果间无统计学异质性，则采用固定效应模型进行 Meta 分析；若各研究间存在统计学异质性，则进一步分析异质性来源，排除明显的临床异质性影响后采用随机效应模型进行 Meta 分析。明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析等。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 9 250 篇，无英文文献，筛选后最终纳入文献 21 篇[5-25]，共 3 197 例患者，其中治疗组 1 688 例，对照组 1 509 例。文献筛选流程及结果见图 1。

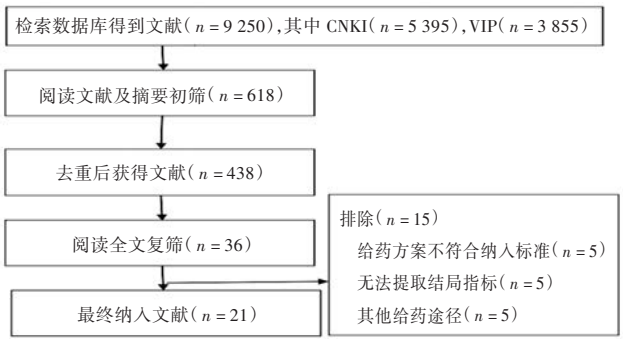


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 The flow chart of literature screening

2.2 纳入研究的基本特征

纳入研究的基本特征见表 1。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总有效率

单独用药组：纳入 16 项研究[5-10,12,14,16-22,24]，共 2 354 例患者，治疗组 1 263 例，对照组 1 091 例。I^2 = 68%，存在统计学异质性，故采用随机效应模型分析。单用双黄连注射剂治疗的总有效率显著优于单用对照药品[RR = 1.13, 95% CI(1.07, 1.19), P < 0.000 01]。根据对照药品分类进行亚组分析，结果显示，单用双黄连注射剂治疗呼吸道感染的总有效率优于单用抗菌药物，但差异无统计学意义[RR = 1.07, 95% CI(0.98, 1.17), P = 0.12]；单用双黄连注射剂治疗的总有效率优于单用抗病毒药物[RR = 1.15, 95% CI(1.07, 1.23), P = 0.000 2]；单用双黄连注射剂治疗的总有效率显著

表1 纳入研究的基本特征

Tab. 1 The basic characteristics of the included studies

文献	纳入病例数(例)	用药方案	干预措施		结局指标	ADR	溶剂
			治疗组	对照组			
徐庆国[5]1996	200	单用	双黄连	三氮唑核苷+青霉素	①	未描述	5%葡萄糖注射液
陈慧[6]1998	90	单用	双黄连	病毒唑	①	无	5%葡萄糖注射液
张蓬等[7]1999	433	单用	双黄连+青霉素	病毒唑+青霉素	①②	有	5%葡萄糖注射液
李学文等[8]2000	88	单用	双黄连	病毒唑+洁霉素	①②	有	5%葡萄糖注射液
贺俐等[9]2004	186	单用	双黄连+青霉素	青霉素+病毒唑	①	有	未区分
殷葵等[10]2010	90	单用	双黄连	头孢哌酮/哌拉西林	①②	未描述	5%葡萄糖注射液
杨绍军[11]2010	110	联用	双黄连+病毒唑	病毒唑	①	未描述	未描述
彭芳等[12]2012	80	单用	双黄连	利巴韦林	①	无	0.9%氯化钠注射液
廖刚等[13]2015	245	联用	双黄连+利巴韦林	利巴韦林	①②	未描述	0.9%氯化钠注射液
徐蕾等[14]2005	65	单用	双黄连	利巴韦林	①	未描述	5%葡萄糖注射液
张月美[15]2006	248	联用	双黄连+青霉素/先锋霉素	青霉素/先锋霉素	①②	未描述	未描述
蔡周权等[16]2007	206	单用	双黄连+阿奇霉素	病毒唑+阿奇霉素	①②	有	0.9%氯化钠注射液
徐金容[17]2008	60	单用	双黄连+阿奇霉素	病毒唑+阿奇霉素	①	未描述	未区分
欧阳瑾等[18]2008	178	单用	双黄连	病毒唑	①	有	0.9%氯化钠注射液
黄东等[19]2009	312	单用	双黄连	阿奇霉素+病毒唑	①	有	5%葡萄糖注射液
王慧[20]2011	139	单用	双黄连	病毒唑	①	有	5%葡萄糖注射液
崔志平等[21]2012	79	单用	双黄连	利巴韦林	①②	有	5%葡萄糖注射液
张永鹏[22]2012	56	单用	双黄连+头孢呋辛	利巴韦林+头孢呋辛	①②	有	5%葡萄糖注射液
郝丽红[23]2014	140	联用	双黄连+青霉素	青霉素	①②	有	0.9%氯化钠注射液
梁月玲[24]2016	92	单用	双黄连	利巴韦林	①	未描述	未区分
赵立娟[25]2020	100	联用	双黄连+青霉素	青霉素	①②	有	0.9%氯化钠注射液

注:单用为单独应用抗菌药物或抗病毒药物与单独应用双黄连相比;或同治疗背景下,抗菌药物或抗病毒药物与双黄连相比。联用为抗菌药物或抗病毒药物联合双黄连与单独应用抗菌药物或抗病毒药物相比。①为总有效率,②为退热时间。

Note:"Use alone" refers to the use of antibiotics or antiviral drugs alone compared with the use of Shuanghuanglian alone; or the use of antibiotics or antiviral drugs alone compared with the use of Shuanghuanglian under the same treatment conditions. "Combined use" refers to the use of antibiotics or antiviral drugs combined with Shuanghuanglian compared with the use of antibiotics or antiviral drugs alone. ① refers to the total effective rate and ② refers to the antipyretic time.

优于抗菌药物和抗病毒药物联用[*RR*=1.14,95% *CI*(1.06,1.22),*P*=0.000 3]。详见图2。

联合用药组:纳入5项研究[11,13,15,23,25],共843例患者,治疗组425例,对照组418例。I^2=52%,存在统计学异质性,故采用随机效应模型分析。双黄连注射剂联合对照药品的总有效率显著优于单用对照药品[*RR*=1.16,95% *CI*(1.08,1.24),*P*<0.000 1]。根据对照药品分类进行亚组分析,结果显示,双黄连注射剂联合抗菌药物治疗呼吸道感染的总有效率显著优于单用抗菌药物[*RR*=1.10,95% *CI*(1.05,1.16),*P*=0.000 1];双黄连注射剂联合抗病毒药物治疗呼吸道感染的总有效率显著优于单用抗病毒药物[*RR*=1.24,95% *CI*(1.13,1.35),*P*<0.000 01]。详见图3。

2.3.2 退热时间

10项研究[7-8,10,13,15-16,21-23,25]报道了退热时间,共1 685例患者,治疗组866例,对照组819例。I^2=72%,存在统计学异质性,故采用随机效应模型分析。双黄连注射剂的退热时间显著短于对照药品[*MD*=-0.92,95% *CI*(-1.08,-0.77),*P*<0.000 01]。根据双黄连注射剂给药方案的不同进行亚组分析,结果显示,单用双黄连注射剂治疗呼吸道感染的退热时间显著短于对照药品[*MD*=-1.06,95% *CI*(-1.30,-0.81),*P*<0.000 01];双黄连注射剂联合对照药品治疗呼吸道感染的退热时间显著短于单用对照药品[*MD*=-0.80,95% *CI*(-1.01,-0.60),*P*<0.000 01]。详见图4。

2.3.3 安全性

11项研究[7-9,16,18-23,25]报道了ADR,共1 917例患者,治疗组1 008例,对照组909例。I^2=42%,不存在统计学异质性,故采用固定效应模型分析。双黄连注射剂的不良反应发生率显著高于对照药品[*RR*=2.68,95% *CI*(1.63,4.39),*P*<0.000 1]。根据双黄连注射剂给药方案的不同进行亚组分析,结果显示,单用双黄连注射剂治疗呼吸道感染的ADR发生率显著高于对照药品[*RR*=6.05,95% *CI*(2.94,12.46),*P*<0.000 01];双黄

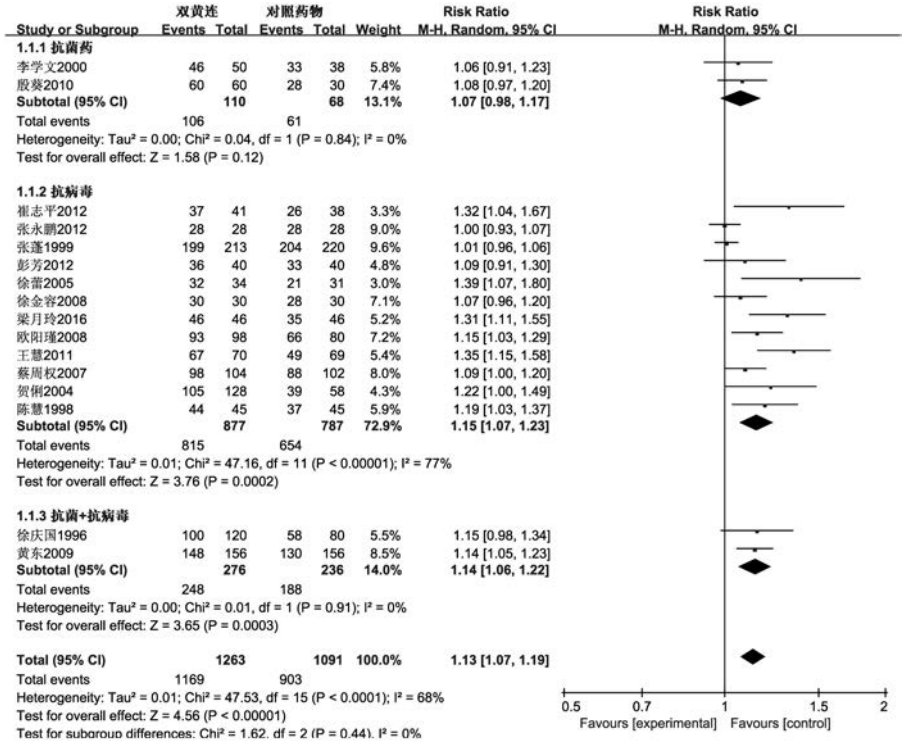


图 2 单用双黄连注射剂治疗呼吸道感染总有效率的 Meta 分析森林图

Fig. 2 Meta – analysis forest plot: The total effective rate of Shuanghuanglian Injection alone in the treatment of respiratory infections

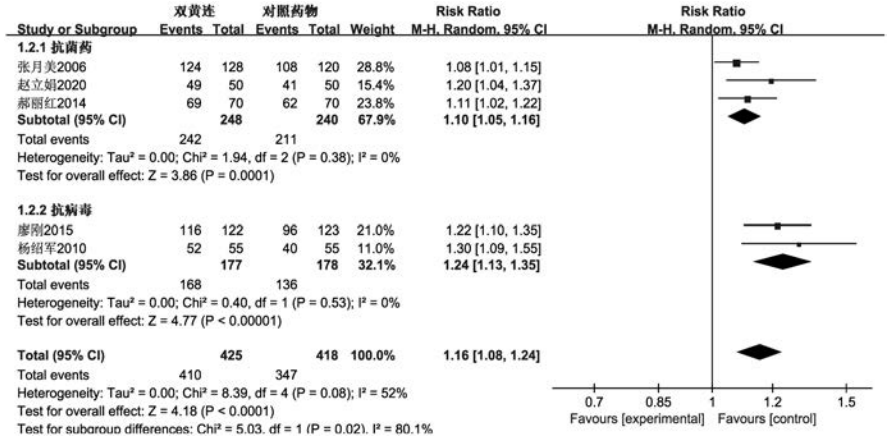


图 3 双黄连注射剂联合其他药物治疗呼吸道感染总有效率的 Meta 分析森林图

Fig. 3 Meta – analysis forest plot: The total effective rate of Shuanghuanglian Injection combined with other drugs in the treatment of respiratory infections

连注射剂联合对照药品的不良反应发生率低于单用对照药品，但差异无统计学意义[*RR* = 0.38，95% *CI*(0.14，1.05)，*P* = 0.06]。详见图 5。

其中，10 项研究[7－8,16,18－23,25]明确报道了所用溶剂，共纳入 1 731 例患者，治疗组 880 例，对照组 851 例。I^2 = 45%，不存在统计学异质性，故采用固定效应模型分析。双黄连注射剂治疗呼吸道感染的 ADR 发生率显著高于对照药品[*RR* = 2.48，95% *CI*(1.50，4.10)，*P* = 0.000 4]。根据双黄连注射剂溶剂的不同进行亚组分析，结果显示，以 5% 葡萄糖注射液为溶剂的双黄连注射剂 ADR 发生率显著高于对照药品[*RR* = 4.94，95% *CI*(2.15，11.39)，*P* = 0.000 2]；以 0.9% 氯化钠注射液为溶剂的双黄连注射剂 ADR 发生率高于对照药品，但差异无统计学意义[*RR* = 1.37，95% *CI*(0.70，2.68)，*P* = 0.36]。详见图 6。

2.4 偏倚风险评价结果

纳入研究的偏倚风险评价结果见图 7。

3 讨论

本研究结果显示，对于呼吸道感染性疾病，单用双黄连注射剂与单用抗菌药物和抗病毒药物相比，双黄连注射剂能改善临床总有效率，缩短退热时间，但 ADR 发生率高于常规抗菌药物和抗病毒药物；双黄连注射剂联合

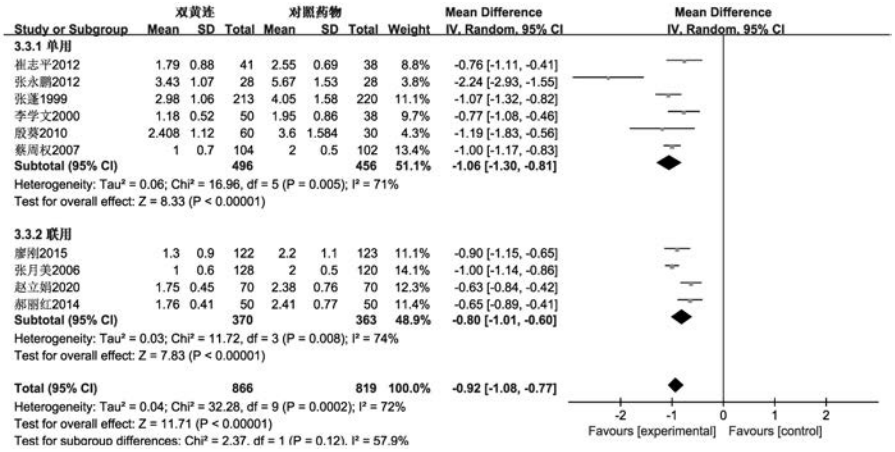


图 4 双黄连注射剂治疗呼吸道感染退热时间的 Meta 分析森林图

Fig. 4 Meta – analysis forest plot: The antipyretic time of Shuanghuanglian Injection in the treatment of respiratory infection

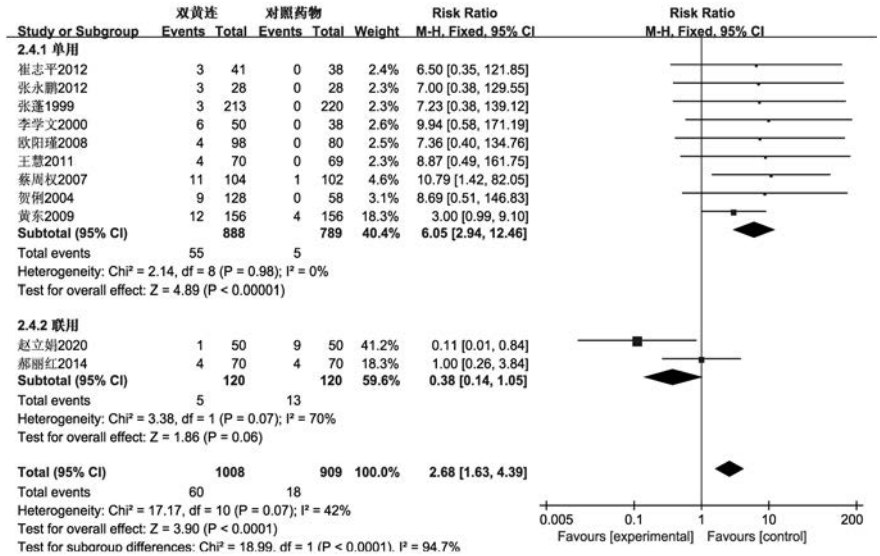


图 5 双黄连注射剂治疗呼吸道感染药品不良反应发生率的 Meta 分析森林图

Fig. 5 Meta – analysis forest plot: The incidence of adverse reactions induced by Shuanghuanglian Injection in the treatment of respiratory infections

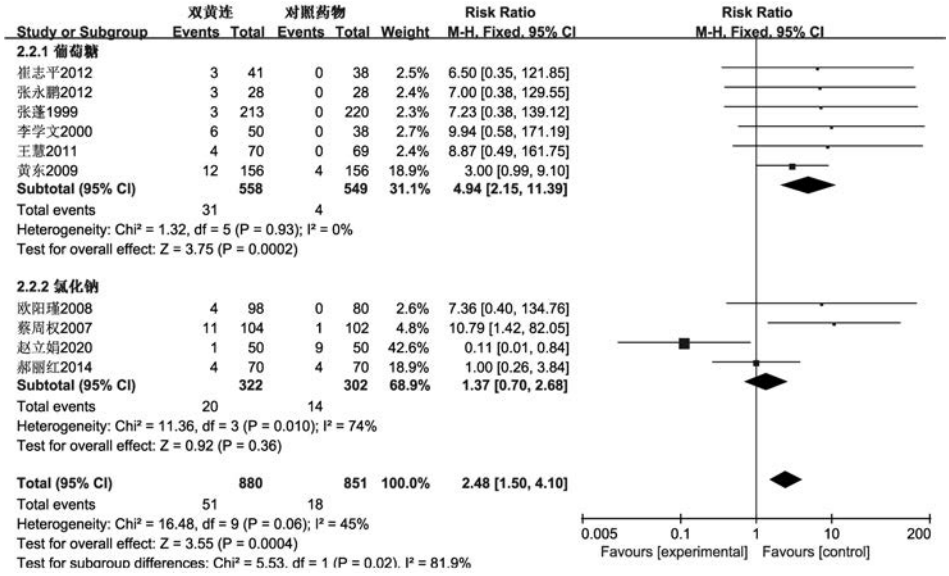


图 6 不同溶剂配制的双黄连注射剂治疗呼吸道感染药品不良反应发生率的 Meta 分析森林图

Fig. 6 Meta – analysis forest plot: The incidence of adverse reactions induced by Shuanghuanglian Injections with different solvents in the treatment of respiratory infections

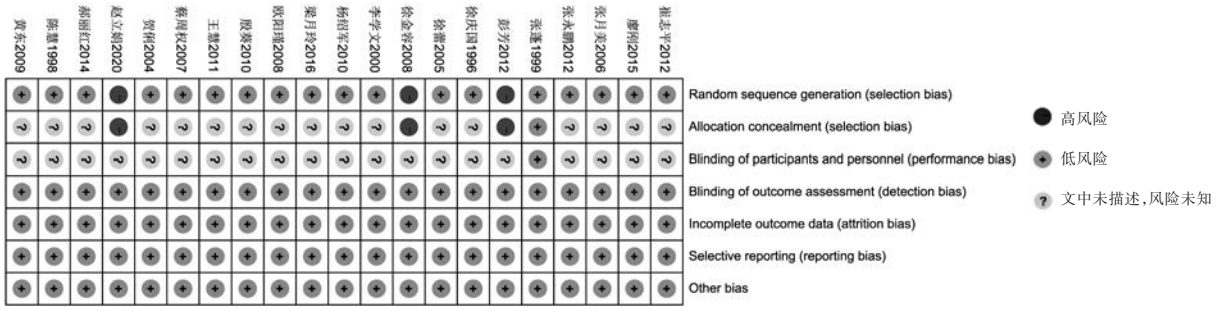


图 7 纳入研究的偏倚风险

Fig. 7 Bias risk of the included studies

抗菌药物或抗病毒药物与单用抗菌病药物和抗毒药物相比,双黄连注射剂联用也能改善临床总有效率,缩短退热时间,且 ADR 发生率不会增加;当双黄连注射剂以 5% 葡萄糖注射液为溶剂时,不良反应发生率显著增加。

双黄连注射剂是由金银花、黄芩、连翘提取物制成的中药复方制剂,具有清热解毒、清宣透邪、疏风解表的功效。现代药理学研究表明,双黄连注射剂具有清热、广谱抗菌、抗病毒作用,通过调节机体细胞生理生化功能,增强感染后机体细胞的修复过程及细胞免疫,改善炎性状态[26],临床用于治疗外感风热所致发热、咳嗽、咽痛等疾病[27]。1992 年 12 月,双黄连注射剂被国家中医药管理局出版的《全国医院急诊室首批急诊必备中成药应用指南》收录,有研究证实,双黄连注射剂的有效成分为绿原酸、连翘酸、黄芩苷、木犀草苷、汉黄芩素等,其对革兰阴性杆菌和革兰阳性球菌、杆菌等均有不同程度的抑制和杀灭作用,尤其对表皮葡萄球菌、金色葡萄球菌和变性杆菌有较强的抑制作用[28]。双黄连注射剂对流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、柯萨奇病毒等的抑制作用明显[29],其抗病毒作用强大,甚至优于西药同类抗病毒制剂[30]。此外,还有研究证实,双黄连注射剂可抑制炎性介质导致的肿胀,从而对注射细菌内毒素引起的发热症状缓解作用明显[31]。本研究结果证实,双黄连注射剂治疗呼吸道感染性疾病的总有效率和解热作用均优于常规抗菌药物和抗病毒药物。

基于双黄连注射剂的 RCT,首次对该类药物在呼吸道感染性疾病中应用的有效性与安全性进行系统评价。值得注意的是,单用双黄连注射剂的 ADR 发生率显著高于常规抗菌药物和抗病毒药物。但溶剂亚组分析结果显示,以 5% 葡萄糖注射液为溶剂的双黄连注射剂的 ADR 发生率显著高于常规药物,而以 0.9% 氯化钠注射液为溶剂的双黄连注射剂的 ADR 发生率未见明显升高,这提示双黄连注射剂的 ADR 可能与溶剂的 pH 不同,导致溶液稳定性的差异有关。双黄连注射剂最佳 pH 范围为 6~8,5% 葡萄糖注射液的 pH 为 3.2~6.5,0.9% 氯化钠注射液的 pH 为 4.5~7.0。张俊华等[32]的研究表明,双黄连注射剂与氯化钠注射液配制后,其中的微粒少于与 5% 或 10% 葡萄糖注射液配制。方忠宏[33]的研究结果也表明,双黄连注射剂宜以氯化钠注射液(pH 4.5~7.0)为溶剂。因此,双黄连注射剂与氯化钠注射液配伍相对安全。

综上所述,双黄连注射剂治疗呼吸道感染性疾病的临床疗效优于常规抗菌药物和抗病毒药物,但其安全性与溶剂选择有关,应密切关注。鉴于纳入的原始研究数量较少、质量较低,研究结果存在不稳定性,故仅供临床参考,还需更多大样本、多中心、设计合理、高质量的临床试验去验证。

参考文献

[1] 王水利,罗小峰,赵 岚,等. 12 年来呼吸道感染病原菌回顾调查[J]. 中华医院感染学杂志,2006,16(7):828-830.
[2] 陈利平,唐小平,王发渭. 清肺饮治疗急性上呼吸道感染的临床观察[J]. 中华医院感染学杂志,2007,17(8):952-953.
[3] 鲁建民. 肌注病毒唑联合应用口服双黄连对青年急性上呼吸道感染效果观察[J]. 中国社区医师:综合版,2007,9(10):84.
[4] 李秋红,周 莉,何金孝,等. 八种常见儿童感染性疾病相关指标差异性研究[J]. 现代生物医学进展,2020,20(21):4072-4075.
[5] 徐庆国. 双黄连治疗急性上呼吸道感染致高热 120 例[J]. 山东医药,1996,36(1):62.
[6] 陈 慧. 双黄连治疗小儿上呼吸道感染 45 例疗效分析[J]. 甘肃中医学院学报,1998,15(3):23.
[7] 张 蓬,马惠珍,韩正风. 双黄莲粉针剂治疗小儿急性上呼吸道感染的临床观察[J]. 宁夏医学杂志,1999,21(3):30.
[8] 李学文,甲丽蓉. 双黄连注射液治疗急性上呼吸道感染 50 例疗效观察[J]. 四川省卫生管理干部学院学报,2000,19(1):52.
[9] 贺 俐,贺 敏. 双黄连治疗"上感、急支"128 例的疗效观察[J]. 中国社区医师(医学专业),2004,6(18):51-52.
[10] 殷 葵,刘仲丽,葛少亮. 双黄连粉针剂治疗小儿上呼吸道感染 60 例观察与护理[J]. 内蒙古中医药,2010,29(17):162.
[11] 杨绍军. 双黄连联合病毒唑治疗急性上呼吸道感染的临床研究[J]. 中国医学创新,2010,7(28):65-66.
[12] 彭 芳,杨文敏,晏咏梅. 双黄连粉注射液治疗小儿急性上呼吸道感染疗效观察(附 40 病例)[J]. 中国医药指南,2012,10(9):529-530.