

《炭疽诊疗方案(2023年版)》解读

何达 周凌云*

(四川大学华西医院感染性疾病中心, 成都 610041)

摘要: 炭疽是由炭疽杆菌引起的一种人畜共患的动物源性传染病, 目前仍是威胁我国公共健康安全的危害之一。2023年我国国家卫生健康委员会颁布第一版中国炭疽诊疗方案。现对该指南的流行病学、病原学、发病机制、实验室检查、诊断、治疗及预防进行解读、补充及总结。

关键词: 炭疽; 指南; 解读; 治疗; 卫生健康委员会

中国分类号: R378 **文献标志码:** A

Interpretation of *Diagnosis and Treatment Plan for Anthrax (2023 Edition)*

He Da and Zhou Lingyun

(Center of Infectious Diseases, West China Hospital of Sicuan University, Sicuan Province, Chengdu 610041)

Abstract Anthrax is an animal borne infectious disease caused by *Bacillus anthracis*, which is a zoonotic disease and threatens the public health in China. In 2023, the China Health Commission issued the first version of *Diagnosis and Treatment Plan for Anthrax* in China. We now interpret, replenish, and summarize the epidemiology, etiology, pathogenesis, laboratory testing, diagnosis, treatment, and prevention of this guideline.

Key words Anthrax; Guidelines; Interpretation; Treatment; Health Commission

炭疽(anthrax)是一种由炭疽杆菌(*Bacillus anthracis*)感染引起的人畜共患疾病。人类通过接触受感染的动物(牛、羊、马等食草类动物), 受污染的动物产品(例如肉或兽皮)感染^[1]; 因注射吸毒而继发感染相对罕见。人群普遍易感。炭疽主要流行于美洲、撒哈拉以南非洲、亚洲中部和西南部以及欧洲南部和东部的农业地区^[2]。在我国, 炭疽主要流行于中西部及北部地区(如宁夏, 甘肃, 内蒙古, 四川等地)^[3], 在过去30年里, 炭疽在我国总体发病率逐年降低, 但有局部暴发及上升趋势, 流行分布范围较

前扩大^[4-6], 以2021年为例, 中国有20多个县报告了人类炭疽疫情, 其中一些属于历史上发病率较低的地区(如山东, 安徽, 山西)^[6]。从事畜牧业的中青年男性患炭疽病的风险较高; 所有报告的疫情都与受感染牲畜的接触有关^[6]。目前炭疽仍然为我国的健康问题之一。为进一步规范炭疽临床诊疗工作, 同时结合国内外研究进展和诊疗经验, 我国颁布了《炭疽诊疗方案(2023年版)》^[1]。现对该指南进行总结及补充。

1 病原学

收稿日期: 2024-02-29

基金项目: 四川省科技厅重点研发项目(No. 2023YFS0088)

作者简介: 何达, 女, 生于1989年, 博士, 讲师, 研究方向为感染性疾病的基础与临床, E-mail: hedada5959@163.com

*通信作者, E-mail: lingyunzhou@scu.edu.cn

炭疽病原体是炭疽芽胞杆菌,属于芽胞杆菌属,为需氧或兼性厌氧,革兰阳性,孢子形式的杆状芽胞杆菌。细菌易在37℃的琼脂培养基或血平板上生长。

炭疽杆菌以两种形式存在,即生物活性的荚膜形式和生物惰性的孢子形式。芽胞对外界抵抗力强,可以在环境中休眠长达几十年,高温高压、强氧化剂(含氯消毒剂、含碘消毒剂、高锰酸钾、过氧乙酸等),以及甲醛可杀灭芽胞;而酒精、新洁尔灭、来苏尔、石炭酸对其杀菌作用较弱。炭疽孢子具有感染性;而荚膜很少致病^[7],炭疽在宿主体内以荚膜形式存在。

2 发病机制及病理改变

炭疽杆菌的荚膜及外毒素是其重要的毒力因子。荚膜可以帮助炭疽杆菌逃避宿主吞噬细胞的吞噬作用,导致其在宿主体内快速扩散和增殖^[8-9]。炭疽杆菌的外毒素有保护性抗原(PA)、水肿因子(EF)、致死因子(LF),由特定质粒pX01(182 kb), pX02(95 kb)上的基因编码。质粒的丢失会导致细菌毒力降低。PA负责将EF, LF输送至宿主细胞内,从而激发基本细胞信号通路(MAPK通路, Caspase_8通路等),产生毒性作用。表现为组织细胞水肿,炎症和坏死,血管内皮细胞损伤等^[3,10]。

炭疽杆菌从受损的皮肤、黏膜、消化道、呼吸道侵入,进而被巨噬细胞吞噬,并在其中增殖,裂解破坏巨噬细胞后释放出来,进入宿主淋巴组织,破坏淋巴结,引起淋巴结的水肿、出血及坏死,进入血液循环,在宿主体内扩散,导致毒血症状,最终宿主出现弥漫性血管内凝血(DIC),中毒休克,多器官功能衰竭,死亡。

炭疽杆菌进入呼吸道,引起小叶出血性肺炎、肺门淋巴结炎、纵膈胶冻样水肿,甚至累及心包、胸膜;进入消化道,引起肠炎,主要累及回盲部,肠系膜淋巴结及腹腔,表现为周围组织水肿、出血性炎症、坏死、肠系膜淋巴结炎、血性腹水;累及皮肤形成凝固性坏死病灶,表现为痈样肿胀、出血性焦痂和溃疡;炭疽脑膜炎型表现为血脑屏障的破坏和脑膜的炎症,可出现脑水肿,脑实质、蛛网膜下腔、脑室内

出血。炭疽脓毒血症患者表现为组织器官广泛水肿、出血、坏死,同时常伴有脓肿形成。

3 临床表现

患者感染严重程度取决于患者的免疫功能,感染细菌的毒力和数量。潜伏期为数小时至14 d。根据感染部位不同,可分为肠炭疽、皮肤炭疽、肺炭疽、脑膜炎型炭疽和败血症型炭疽。

大多数病例(>95%)为皮肤型,由于抗生素的有效使用,死亡率低至3%~5%^[11-12]。脓毒症和脑膜脑炎较为罕见,可能为从原发病灶扩散而来^[2,11,13-14]。吸入性炭疽感染发生率为12%,胃肠道炭疽为5%,炭疽脑膜炎4%。注射性炭疽是一种新的形式,发生于海洛因吸毒者,患者因注射了孢子污染的海洛因,死亡率为9%~33%^[12-13]。

皮肤炭疽多为单一皮肤病变,也可有多发病灶;主要发生在皮肤暴露部位(面颈部、前臂、手脚等)。初始可为瘙痒性斑丘疹,后逐渐演变为无痛性、出血性水疱,破溃后形成浅溃疡,出血渗出物形成炭黑色焦痂,痂内肉芽组织为炭疽痈。同时可伴随发热、头痛、淋巴结肿大等全身症状。肺炭疽可表现为寒战高热、咳嗽、咳血痰、呼吸困难、胸痛,甚至血性胸腔积液。肠炭疽表现为恶心、呕吐、腹痛、腹泻、呕血、便血,严重者甚至出现肠穿孔、腹水、脓毒性休克而死亡。脑膜炎型炭疽同样可出现恶心、呕吐,同时伴有头晕、脑膜刺激征,继发性癫痫,预后差,死亡率极高(90%以上)。注射型炭疽主要为注射部位软组织感染,并易导致气性坏疽、坏死性软组织感染、蜂窝织炎、脓毒血症^[10]。败血症型炭疽常继发于肠炭疽、肺炭疽和严重皮肤炭疽,表现为DIC、脓毒性休克及循环衰竭^[1]。

4 实验室检查

4.1 一般实验室检查

检查结果主要表现为白细胞计数升高至 $(10\sim 20)\times 10^9/L$,甚至可达 $(60\sim 80)\times 10^9/L$,以中性粒细胞升高为主,伴有低蛋白血症,ALT及AST升高。如果发展为严重的毒血症状,可出现白细胞减少,血小板减少,甚至DIC^[15]。

4.2 血清学及病原学检查

可送检疑似炭疽患者的皮肤病变处组织、疱液、血液、痰液、口腔分泌物、胸腔积液、支气管活检组织、腹水、呕吐物、粪便、脑脊液等进行病原学及血清学检查^[2]。

对患者标本进行细菌涂片,通过显微镜可观察到串珠状两端齐平的革兰染色阳性粗大杆菌;细菌培养可培养到炭疽杆菌;运用聚合酶链式反应(PCR)或实时荧光PCR(real-time PCR)方法对炭疽杆菌特异性核酸进行检测;免疫层析法可以检测炭疽杆菌抗原(结果阴性不能完全排除);酶联免疫吸附试验(ELISA)和免疫层析法检测血液炭疽毒素抗原的抗体和荚膜抗体。

4.3 影像学检查

肺炭疽患者,其肺部可见斑片状或片状模糊影或实变影,可伴有纵隔增宽及胸腔积液。

5 诊断和鉴别诊断

《炭疽诊疗方案(2023年版)》中,根据患者临床表现、实验室检查,流行病学史,将患者分为疑似病例、临床诊断病例、确诊病例。

疑似病例:具有典型皮肤病变损害;其他炭疽临床表现同时有流行病学史者。满足以上两条中一条即可诊断。

临床诊断病例:镜下观察到具有两端齐平呈串联状排列特征的革兰阳性杆菌;患者标本检测到炭疽抗原阳性;血标本检测到炭疽抗体阳性;患者所暴露的动物诊断为炭疽,暴露环境标本培养到炭疽。在疑似病例基础上满足以上4项中1项,即可诊断。

确诊病例为疑似病例/临床诊断病例基础上,具有以下4项任意1项者:(1)细菌培养到炭疽杆菌;(2)检测炭疽杆菌核酸阳性;(3)血清抗炭疽杆菌毒素的特异性抗体阳转或恢复期较急性期滴度呈4倍以上升高。(4)具有下列任意2项:①显微镜检查发现两端齐平呈串联状排列的革兰染色阳性杆菌;②炭疽杆菌抗原阳性;③炭疽杆菌抗体阳性;④暴露动物标本或环境标本细菌培养到炭疽杆菌。

炭疽需与多种疾病相鉴别。皮肤炭疽需与蜂窝组织炎、疖、痈、恙虫病等相鉴别;肺炭疽需与上呼吸道感染、细菌性肺炎(金黄色葡萄球菌肺炎、军团

菌肺炎、肺炎链球菌肺炎)、肺鼠疫、肺出血型钩端螺旋体肺炎相鉴别。肠炭疽需鉴别于急性细菌性痢疾、出血性肠炎。脑膜炎型炭疽应鉴别于其他化脓性脑膜炎;败血型炭疽需与其他原因导致的脓毒症相鉴别。

对于疑似、临床诊断或确诊肺炭疽病例,须立即按照甲类传染病管理要求向疫情主管部门报告,2 h内进行网络直报。其他类型炭疽须按乙类传染病上报。

6 治疗

《炭疽诊疗方案(2023年版)》分别从局灶性皮肤炭疽,系统性炭疽(严重皮肤炭疽、肺炭疽、肠炭疽、败血症炭疽、脑膜炎型炭疽)进行了阐述。本文在此基础上补充了特殊人群感染的治疗建议。

6.1 一般治疗

炭疽患者需严格隔离,适当补液,维持水电解质平衡。严重水肿或脑膜炎型患者,可给予糖皮质激素(地塞米松10 mg/d或氢化可的松100~200 mg/d)治疗,疗程3~5 d。

6.2 局部皮肤病灶处理

皮损勿触摸、挤压,为防止感染扩散,原则上不做切开引流。病灶局部可予2%过氧化氢清洗或1:20000高锰酸钾液湿敷,创面予四环素软膏纱布覆盖包扎,将患肢固定、抬高。

6.3 病原治疗

6.3.1 炭疽脑膜炎

治疗炭疽脑膜炎须至少给予3种对炭疽杆菌有活性的抗菌药物(≥ 1 种杀菌剂:喹诺酮类联合 β -内酰胺类或单用; ≥ 1 种蛋白合成抑制剂);应选择静脉抗菌药物;具有很好的中枢渗透性。

喹诺酮类抗菌药物:一线选择为环丙沙星;替代选择为左氧氟沙星、莫西沙星。

β -内酰胺类抗菌药物:一线选择为美罗培南;青霉素G、氨苄西林。青霉素G或氨苄西林适用于青霉素敏感菌株。因亚胺培南增加癫痫发作风险,2023版我国指南未推荐亚胺培南/西司他丁作为治疗炭疽杆菌一线用药。而在2023年美国CDC炭疽防治指南及2014年美国CDC成人炭疽防治专家会议中认为亚胺培南/西司他丁可作为替代选择^[16-17]。因此,

需谨慎使用，确需使用时应密切监测其副作用。

蛋白合成抑制剂：利奈唑胺为一线选择，因利奈唑胺有骨髓抑制作用，治疗期间应监测血小板变化；替代选择推荐有：克林霉素、万古霉素、利福平、氯霉素。多西环素因中枢渗透性差，不推荐作为蛋白合成抑制剂(表1)。

表1 脑膜炎炭疽的抗菌药物治疗
Tab. 1 Antibiotic treatment for anthrax with meningitis

抗菌药物方案(静脉输注)
杀菌剂(喹诺酮类):
环丙沙星 400 mg q8 h/左氧氟沙星 750mg qd/莫西沙星 400 mg qd
联合
杀菌剂(β-内酰胺类):
美罗培南 2g q8 h
替代选择(菌株对青霉素敏感):
青霉素G 400万单位 q4 h/氨苄西林 3g q6 h
联合
蛋白合成抑制剂
利奈唑胺600 mg q12 h/克林霉素 900 mg q8 h/万古霉素60 mg/(kg·d), 分3次给药, 维持血清谷浓度 15~20 mg/L/利福平600 mg q12 h/氯霉素1 g q8 h~q6 h

注：加粗字体为推荐一线抗菌药物。

6.3.2 系统性炭疽

系统性炭疽(肺炭疽、肠炭疽、炭疽败血症、伴有严重水肿/创口位于头颈部/生物恐怖播散引起的皮肤炭疽，但不伴有炭疽脑膜炎)应选择静脉抗菌药物。给予至少2种具有抗炭疽杆菌活性的药物；其中至少1种具有杀菌活性，至少1种为蛋白合成抑制剂(表2)。

表2 系统性炭疽抗菌药物治疗
Tab. 2 Antibiotic treatment for systemic anthrax

抗菌药物方案(静脉输注)
无论是否对青霉素敏感:
环丙沙星 400mg q8h/左氧氟沙星 750mg qd/莫西沙星 400mg qd/美罗培南 2g q8h/亚胺培南 1g q6h/万古霉素60mg/kg/d, 分3次给药, 维持血清谷浓度 15~20mg/L
替代选择(菌株对青霉素敏感):
青霉素G 400万单位 q4h/氨苄西林 3g q6h
联合
蛋白合成抑制剂
克林霉素 900mg q8h/利奈唑胺 600mg q12h/多西环素 初始治疗剂量 200mg 继以100mg q12h/利福平 600mg q12h

注：加粗字体为推荐一线抗菌药物。

杀菌剂推荐一线方案为环丙沙星；替代选择为莫西沙星、左氧氟沙星、亚胺培南、美罗培南、青霉素G、万古霉素、氨苄西林。蛋白合成抑制剂一线方案为利奈唑胺或克林霉素；替代选择为利福平或多西环素。抗菌药物剂量与治疗炭疽脑膜炎时相同。

6.3.3 系统性炭疽、炭疽脑膜炎抗菌疗程及口服续贯治疗

总疗程为60 d：包含静脉制剂的初始治疗≥2周或直到患者临床症状稳定(疗程长者为准)；后转为口服单一药物治疗。一线口服药物推荐为多西环素或环丙沙星；替代选择为莫西沙星、左氧氟沙星、克林霉素；若菌株对青霉素敏感，也可选择阿莫西林或青霉素V钾作为替代选择(表3)。

表3 系统性炭疽、炭疽脑膜炎抗菌疗程及口服序贯治疗
Tab. 3 Antibacterial course and oral treatment for systemic anthrax and anthrax with meningitis

总疗程为60 d；后转为口服单一药物治疗
无论是否对青霉素敏感:
环丙沙星 500mg bid/多西环素 100mg bid/莫西沙星400mg qd/左氧氟沙星750mg qd/克林霉素600mg tid
替代选择(菌株对青霉素敏感):
阿莫西林1g tid/青霉素V钾500mg qid

注：加粗字体为推荐一线抗菌药物。

6.3.4 局灶性皮肤炭疽(以下均具备：非严重水肿、非头颈部创口、非生物恐怖播散引起)

选择单药口服抗菌药物。一线方案：氟喹诺酮类药物(环丙沙星、莫西沙星或左氧氟沙星)或多西环素。替代方案：克林霉素、阿莫西林和青霉素V钾(青霉素敏感)。

药物剂量参照系统性炭疽口服抗菌药物剂量。疗程7~10 d。

6.4 抗炭疽血清治疗

如果抗炭疽血清可以获得，对于毒血症严重患者，可予以抗炭疽血清治疗。治疗前应进行皮试。治疗剂量为首日100 mL，第2、3日30~50 mL，静滴或肌肉注射。

6.5 特殊人群治疗

6.5.1 妊娠期

环丙沙星可作为暴露后预防(PEP)处理或治疗妊娠期炭疽的一线口服抗菌药物。不推荐多西环素用

于妊娠期PEP或治疗, 除非用于妊娠晚期。若菌株对青霉素敏感, 则可使用阿莫西林^[18]。

6.5.2 儿童

轻症皮肤炭疽, 推荐口服青霉素V钾、阿莫西林或肌肉注射普鲁卡因青霉素。若为系统性炭疽, 可予以青霉素联合克林霉素、利福平或氨基糖苷类治疗。在紧急情况下(如PEP)可予以环丙沙星^[18]。

6.5.3 其他特殊人群

对于老年患者和免疫低下者, 治疗建议同炭疽标准治疗。临床医师应评估潜在的药物相互作用及患者肝肾功能, 适当调整药物种类和剂量^[18]。

6.6 中药治疗

中医根据临床分为疫毒初起、疫毒炽盛和余毒未尽三型。疫毒初起推荐方剂有仙方活命饮, 外治法宜消肿解毒类中药外敷。疫毒炽盛推荐方剂有五味消毒饮、黄连解毒汤、清营汤; 推荐中成药为热毒宁注射液、喜炎平注射液; 外治法仍宜消肿解毒类中药外敷。余毒未尽可推荐托里消毒散方剂; 外治法宜为用生肌类中药外敷。

7 医疗机构内感染预防与控制

7.1 隔离原则

发现炭疽病例, 应就地隔离, 避免远距离转运, 确诊患者可多人同室隔离, 疑似及确诊病例应单人单间隔离。

7.2 隔离管理

皮肤炭疽按照乙类传染病管理, 原则上皮肤病灶不做切除和引流。

肺炭疽严格按照甲类传染病管理。进入肺炭疽患者隔离病房时, 应在标准预防基础上同时执行飞沫隔离加空气隔离。近距离操作(气管插管、吸痰、气管切开)时需佩戴全面型呼吸防护器。

7.3 炭疽密切接触者管理

肺炭疽密切接触者需医学观察14 d, 症状出现者应作为疑似病例隔离治疗。

7.4 消毒及灭菌

污染物品可予以含氯消毒液浸泡, 然后清洗、灭菌; 环境、物表可用0.5%过氧乙酸或含氯消毒剂擦拭。灭菌首选压力蒸汽灭菌。患者的排泄物、分

泌物以及医疗垃圾需消毒焚烧, 尸体应按照相关规定处理后火化。

8 出院及解除隔离标准

皮肤炭疽患者的全部皮损结痂成为硬结, 皮损周围皮肤组织无红肿, 患者的临床症状体征明显缓解, 可予以出院居家隔离。

其他类型的炭疽患者, 连续两次分泌物、排泄物的病原学培养或核酸检测阴性(须间隔24 h以上), 可予以出院。

9 预防

9.1 一般预防

增强健康教育, 提高防护意识, 做好防护工作。炭疽患者及病畜应予以隔离治疗。炭疽患者的分泌物、排泄物以及医疗垃圾应消毒焚烧; 其个人物品应予以焚烧、高压灭菌及熏蒸处理; 尸体应火化。销毁被污染的饲料, 将牲畜从有感染的地区转移。

9.2 暴露后预防(PEP)

暴露于炭疽杆菌气溶胶的患者, 因其存留在肺部未出芽的芽胞可导致吸入炭疽的风险, 须尽早进行PEP。建议使用60 d的抗菌药物。

PEP的一线抗菌药物选择为口服制剂的环丙沙星或多西环素; 替代选择为左氧氟沙星、莫西沙星、克林霉素; 如果菌株对青霉素敏感, 替代选择还包括阿莫西林、青霉素V钾。药物剂量同上。

9.3 疫苗接种

对经常与动物接触的人(兽医、检测或研究人员、牧民、屠宰场工作人员等)每年接种1次减毒活疫苗(上臂皮肤划痕法)。同时对牲畜广泛接种疫苗, 控制动物炭疽, 减少人的感染。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 炭疽诊疗方案(2023年版)[EB/OL]. (2023-12-14) <http://www.nhc.gov.cn/ylyjs/pqt/202312/75cfff021a484d0c9c200f85f2bf746b.shtml>.
- [2] Anthrax in humans and animals. 4th edition[S]. Geneva. World Health Organization, 2008.
- [3] 岳子斌, 江剑平. 人炭疽及相关防治措施概述[J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(6): 143-149.
- [4] Yu X L, Zhang L F, Fang M, *et al*. Two confirmed patients

- of anthrax: Binzhou city, Shandong Province, China, August 2021[J]. *China CDC Wkly*, 2021, 3(38): 808-810.
- [5] China CDC Wkly. Notifiable infectious diseases reports: reported cases and deaths of national notifiable infectious diseases—China, December 2022[EB/OL]. (2023-04-11) [2023-4-11]. <https://weekly.chinacdc.cn/en/article/doi/10.46234/cdcw2023.059>.
- [6] Zhang H J, Zhang E M, Guo M, *et al.* Epidemiological characteristics of human anthrax: China, 2018-2021[J]. *China CDC Wkly*, 2022, 4(35): 783-787.
- [7] Shadomy S V, Smith T L. Zoonosis update: Anthrax[J]. *J Am Vet Med Assoc*, 2008, 233(1): 63-72.
- [8] 王艳春, 陶好霞, 袁盛凌, 等. 炭疽芽孢杆菌感染宿主机制的研究进展[C]//第六届传染病防控技术研究与应用技术论坛论文集, 2015: 1-9.
- [9] 刘耀川, 杨作丰, 高峰. 炭疽芽孢杆菌毒力因子及感染过程简介[J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2017, 6: 85-87.
- [10] Doganay M, Dinc G, Kutmanova A, *et al.* Human Anthrax: Update of the diagnosis and treatment[J]. *Diagnostics*, 2023, 10; 13(6): 1056.
- [11] Doganay M, Metan G. Human anthrax in Turkey from 1990 to 2007[J]. *Vector-Borne Zoonotic Dis*, 2009, 9: 131-140.
- [12] Hendricks K, Person M K, Bradley J S, *et al.* Clinical features of patients hospitalized for all routes of Anthrax, 1880–2018: A systematic review[J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 75(Suppl.3): S341-S353.
- [13] Booth M, Donaldson L, Cui X, *et al.* Confirmed *Bacillus anthracis* infection among persons who inject drugs, Scotland, 2009-2010[J]. *Emerg Infect Dis*, 2014, 20: 1452-1463.
- [14] Doganay M, Demiraslan H. Human anthrax as a re-emerging disease[J]. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*, 2015, 10: 10-29.
- [15] Martin G J, Friedlander A M. *Bacillus anthracis*[M]// Bennett J E, Dolin R, Blaser M J, Eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 9th ed. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier. 2020: 2550-2569.
- [16] Hendricks K A, Wright M E, Shadomy A V, *et al.* Centers for disease control and prevention expert panel meetings on prevention and treatment of anthrax in adults[J]. *Emerg Infect Dis*, 2014, 20(2): e130687.
- [17] Bower W A, Yu Y, Person M K, *et al.* CDC Guidelines for the Prevention and Treatment of Anthrax, 2023[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2023, 72(6): 1-47.
- [18] Stern S J, Uhde K B, Shadomy S V, *et al.* Conference report on public health and clinical guidelines for anthrax[J]. *Emerg Infect Dis*, 2008, 14(4): e1.