

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.01.005
文章编号: 1005-8982 (2022) 01-0023-05

超声专题·论著

血清 γ -GT、MFG-E8与冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血管内超声显像特征的关系研究

修金¹, 吴杰²

(盘锦辽油宝石花医院 1.功能科, 2.放射线科, 辽宁 盘锦 124010)

摘要: 目的 探讨血清 γ -谷氨酰转移酶(γ -GT)、乳脂肪球表皮生长因子8(MFG-E8)与冠状动脉粥样硬化性心脏病(以下简称冠心病)患者血管内超声显像特征的关系。**方法** 选取2016年1月—2018年12月于盘锦辽油宝石花医院行冠状动脉造影术的108例患者为研究对象, 其中52例稳定性心绞痛(SAP)患者为对照组, 56例急性冠状动脉综合征(ACS)患者为研究组。所有患者行血管内超声检查, 比较两组患者斑块破裂发生情况、血栓形成、斑块性质, 以及血管重构指数、偏心指数、外弹力膜面积等超声显像特征的差异, 同时检测两组患者血清 γ -GT、MFG-E8表达水平, 比较不同性质斑块患者血清 γ -GT和MFG-E8表达水平的差异, 并分析血清 γ -GT与MFG-E8的相关性。**结果** ACS患者的外弹力膜面积大于SAP患者($P < 0.05$), 且ACS患者斑块破裂和血栓发生率及正性重构指数高于SAP患者($P < 0.05$), ACS患者偏心指数低于SAP患者($P < 0.05$)。两组患者共154个动脉病变斑块, 硬斑块患者的 γ -GT表达水平平均高于软斑块患者($P < 0.05$), MFG-E8表达水平平均低于软斑块患者($P < 0.05$), 且硬化斑块之间 γ -GT与MFG-E8表达水平差异均有统计学意义($P < 0.05$)。经Pearson相关分析, ACS患者的血清 γ -GT与MFG-E8表达水平呈负相关($r = -0.923, P < 0.05$)。**结论** 血清 γ -GT、MFG-E8与冠状动脉硬化及冠状动脉钙化存在紧密联系, 检测血清 γ -GT、MFG-E8表达水平对诊断和预测冠状动脉疾病的发生、发展具有重要临床意义。

关键词: 冠状动脉硬化; 冠状动脉钙化; γ -谷氨酰转移酶; 乳脂肪球表皮生长因子8; 血管超声

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

Relationship of serum γ -GT and MFG-E8 levels with intravascular ultrasound imaging in patients with coronary atherosclerotic heart disease

Jin Xiu¹, Jie Wu²

(1. Department of Function, 2. Department of X-ray, Liaoyou Baoshihua Hospital, Panjin, Liaoning 124010, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship of serum γ -glutamyl transferase (γ -GT) and milk fat globule epidermal growth factor 8 (MFG-E8) levels with intravascular ultrasound imaging in patients with coronary atherosclerotic heart disease. **Methods** A total of 108 patients who underwent coronary angiography in our hospital from January to February 2018 were enrolled, 52 patients with stable angina pectoris served as control group and 56 patients with acute coronary syndrome as study group. All patients underwent intravascular ultrasound, and the plaque properties, thrombosis, and plaque rupture, as well as the differences in external imaging, eccentricity index, and vascular remodeling index were compared between the two groups. Serum γ -GT and MFG-E8 levels were measured at the same time. The differences in serum γ -GT and MFG-E8 expression levels were compared between

收稿日期: 2021-06-10

[通信作者] 吴杰, E-mail: 1127896157@qq.com; Tel: 13514276427

different plaque properties, and the correlation between serum γ -GT and MFG-E8 levels was analyzed. **Results** The area of external elastic membrane of ACS patients was larger than that of SAP patients ($P < 0.05$), and the incidence of plaque rupture and thrombosis and positive remodeling index in ACS patients were higher than those in SAP patients ($P < 0.05$). The eccentricity index of patients with ACS was lower than that of patients with SAP ($P < 0.05$). In the two groups of patients with 154 arterial diseased plaques, the expression of γ -GT in hard plaques was higher than that in soft plaques ($P < 0.05$), and the expression level of MFG-E8 was lower than soft plaques ($P < 0.05$), and there were significant differences in the expression levels of γ -GT and MFG-E8 between the three plaques of atherosclerotic plaque ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that there was a negative correlation between the serum γ -GT and MFG-E8 expression levels in ACS patients ($r = -0.923, P < 0.05$). **Conclusion** Serum γ -GT and MFG-E8 are closely related to coronary arteriosclerosis and arterial calcification. The detection of serum γ -GT and MFG-E8 expression levels has important clinical significance for the diagnosis and prediction of the occurrence and development of coronary artery disease.

Keywords: arteriosclerosis, coronary artery; calcification, coronary artery; γ - glutamyltransferase; milk fat globule epidermal growth factor 8; ultrasound, vascular

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS)、稳定型心绞痛 (stable angina pectoris, SAP) 是冠状动脉粥样硬化性心脏病 (以下简称冠心病) 常见的两种类型。ACS 的主要发病机制是冠状动脉硬化后, 血管内斑块破裂生成血栓^[1]。研究证实斑块的易损性是造成 ACS 发生、发展的关键因素, 因此尽早预测斑块的稳定性并对不稳定型斑块及早进行有效干预, 对于减少 ACS 的发生和改善患者预后具有重要临床价值^[2]。 γ -谷氨酰转移酶 (γ -glutamyl transferase, γ -GT) 是以往临床上常见的一种具有高准确性和敏感性的肝损伤生物标志物。现有研究证实, γ -GT 在动脉粥样硬化及冠心病发生、发展过程中发挥重要作用, 可以作为冠心病发生的一种独立危险因素。当血清中 γ -GT 水平高表达, 冠心病、脑卒中及两种疾病合并的发病率会显著上升 20%、50% 和 30% 左右^[3]。乳脂肪球表皮生长因子 8 (milk fat globule epidermal growth factor VIII 8, MFG-E8) 别名乳凝集素, 参与机体免疫反应、炎症反应、细胞增殖和凋亡、肿瘤生长等多种生理、病理过程^[4]。研究证实 MFG-E8 具有较强的抗炎作用, 对冠心病患者血管的长期炎症反应具有改善作用^[5]。鉴于冠状动脉内超声为目前临床常见的一种斑块稳定性评估和检测手段, 本文采用血管内超声对冠心病患者的血管斑块稳定性进行检测, 并检测患者血清 γ -GT、MFG-E8 表达水平, 比较不同性质斑块患者的血清 γ -GT、MFG-E8 表达水平的差异, 同时分析血清 γ -GT 与 MFG-E8 的相关性, 以期对 ACS 的早期诊断、预防

及治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2018 年 12 月于盘锦辽油宝石花医院行冠状动脉造影术的 108 例患者为研究对象, 其中 52 例稳定型心绞痛患者为对照组 (SAP 组), 56 例急性冠状动脉综合征患者为研究组 (ACS 组)。对照组: 男性 25 例, 女性 27 例; 年龄 52~70 岁, 平均 (63.58 ± 2.17) 岁; 研究组: 男性 28 例, 女性 28 例; 年龄 51~72 岁, 平均 (63.62 ± 2.32) 岁。纳入标准^[6]: ①所有患者诊断为 SAP 或 ACS; ②患者临床资料完整且自愿参加研究。排除标准: ①严重精神疾病者; ②合并严重心、肝、肾功能异常者; ③恶性肿瘤或其他系统严重疾病者。两组患者的年龄、性别构成、高血压、糖尿病、高血脂发生率及家族史等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性 (见表 1)。本研究经医院医学伦理委员会批准, 所有患者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血管内超声检查 采用心血管数字减影机 (型号: FD-10, 荷兰飞利浦公司) 对所有患者行冠状动脉造影检查, 以测定患者冠状动脉血管狭窄程度。造影过程中从多个体位投射, 以确定病变血管的支数和靶血管。完成动脉造影后, 对患者行血管内超声检查: 首先将 6 000 IU 肝素和 200 μ g 硝酸甘油注入动脉鞘内, 然后采用血管内超声诊断

表1 两组患者一般资料比较

组别	n	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	男/女/例	高血压 例(%)	糖尿病 例(%)	高血脂 例(%)	家族史 例(%)
研究组	56	63.58 \pm 2.17	28/28	26(46.43)	8(14.29)	13(23.21)	10(17.86)
对照组	52	63.62 \pm 2.32	25/27	23(44.23)	7(13.46)	12(23.08)	11(21.15)
t/ χ^2 值		0.093	0.040	0.053	0.015	0.000	0.187
P值		0.926	0.842	0.819	0.902	0.987	0.665

仪(美国波士顿科学公司)检查,并将探头频率设置为40 MHz。将探头送至离靶血管近端至少10 mm的位置,并以1 mm/s的速度回撤探头,通过超声图像分析仪获得所有患者斑块处及斑块远近端的二维超声图像。同时根据斑块回声强弱判断病变血管的斑块性质。①钙化性斑块:其回声相对于血管外膜更强,且后方声影清晰;②纤维性斑块:斑块回声同血管外膜;③混合性斑块:回声特征是上述两种斑块的综合。偏心指数为斑块最小直径与最大直径的比值,偏心指数 < 0.5 表示斑块为偏心性斑块。重构指数为血管横截面积(横截面积为管腔面积与斑块面积之和)与平均参考面积的比值,正性重构和负性重构的重构指数分别 > 1.05 和 < 0.95 ,无重构是指重构指数范围在 $0.95 \sim 1.05$ 。对所有患者以上超声参数进行详细测定和记录,同时测定两组患者病变血管处的管腔面积、外弹力膜面积及斑块面积^[7]。

1.2.2 血清 γ -GT与MFG-E8表达水平的检测 取患者空腹静脉血5 mL于肝素抗凝管中,分离血清后,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(北京索莱宝科技有限公司)检测血清 γ -GT、MFG-E8表达水平。按照试剂盒操作说明书,用酶标仪(美国赛默飞世尔科技有限公司)对样品进行检测,绘制ELISA标准曲线,并根据标准曲线计算患者血清因子浓度。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 19.0统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组比较用单因素方差分析,进一步两两比较用SNK- q 检验,两组比较用 t 检验;计数资料以构成比或例(%)表示,比较用 χ^2 检验;相关性分析用Pearson法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者冠状动脉造影结果比较

冠状动脉造影结果显示,两组患者血管病变部位及病变血管支数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 两组患者冠状动脉造影结果比较 例

组别	n	血管病变/个 (前降支/回旋支/右冠状动脉)	病变/支 (单支/双支/三支)
研究组	56	38/22/20	40/10/6
对照组	52	35/20/19	38/8/6
χ^2 值		0.255	0.126
P值		0.880	0.939

2.2 两组患者血管内超声影像特征比较

两组患者斑块破裂、血栓、软斑块、硬斑块发生率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),研究组斑块破裂、血栓、软斑块发生率高于对照组,硬斑块发生率低于对照组。两组患者重构指数、偏心指数比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),研究组低于对照组。两组患者外弹力膜面积比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),研究组大于对照组。两组患者管腔面积和斑块面积比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

2.3 不同性质斑块 γ -GT与MFG-E8表达水平比较

两组患者共154个病变斑块,不同性质斑块的 γ -GT与MFG-E8表达水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中硬斑块(包括钙化、纤维及混合性斑块)患者的 γ -GT表达水平高于软斑块患者($P < 0.05$),而硬斑块MFG-E8表达水平低于软斑块患者($P < 0.05$),且钙化性斑块的 γ -GT表达水平高于纤维以及混合性斑块($P < 0.05$),钙化性斑块的MFG-E8表达水平低于纤维以及混合性斑块($P < 0.05$)。见表4。

表 3 两组患者血管内超声影像特征比较

项目	病变部位	斑块破裂例(%)	血栓例(%)	软斑块例(%)	硬斑块例(%)	重构指数(正性/负性/无)/例	偏心指数($\bar{x} \pm s$)	外弹力膜面积/($\text{mm}^2, \bar{x} \pm s$)	管腔面积/($\text{mm}^2, \bar{x} \pm s$)	斑块面积/($\text{mm}^2, \bar{x} \pm s$)
研究组	80	18(22.5)	16(20.0)	50(62.5)	30(37.5)	53/19/8	0.35 ± 0.07	13.02 ± 1.13	6.87 ± 1.21	4.62 ± 0.57
对照组	74	6(8.1)	5(6.8)	13(17.6)	61(82.4)	18/48/8	0.62 ± 0.12	11.34 ± 1.04	6.91 ± 1.25	4.58 ± 0.62
χ^2/t 值		6.052	5.725	45.845	32.106	29.617	16.880	9.576	0.202	0.417
P值		0.014	0.017	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.840	0.677

表 4 不同性质斑块患者血清 γ -GT 与 MFG-E8 表达水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

斑块	斑块/个	γ -GT/(u/L)	MFG-E8/(ng/L)
钙化性斑块	21	33.58 ± 3.68 ^①	153.21 ± 10.12 ^①
纤维性斑块	31	28.69 ± 3.74 ^{①②}	180.25 ± 11.47 ^{①②}
混合性斑块	39	30.52 ± 3.42 ^{①②}	175.23 ± 10.85 ^{①②}
软斑块	63	22.31 ± 3.45	220.52 ± 12.32
F值		80.067	285.863
P值		0.000	0.000

注：①与软斑块比较, $P < 0.05$; ②与钙化性斑块比较, $P < 0.05$ 。

2.4 血清 γ -GT 与 MFG-E8 表达水平的相关性

经 Pearson 相关性分析, 结果显示: ACS 患者的血清 γ -GT 与 MFG-E8 呈负相关($r = -0.923, P < 0.05$)。

3 讨论

大量研究证实不同斑块性质与冠心病疾病分类之间存在密切联系, 如 ACS 患者主要形成软斑块, SAP 患者以硬斑块居多^[8-10]。DEHARO 等^[11]研究表明 70% 以上的 ACS 是因软斑块破裂形成血栓导致血管闭塞所致, 进一步说明了 ACS 形成与软斑块之间的相关性。另外 KASHIWAZAKI 等^[12]研究也证实血管重构对于斑块稳定性具有明显影响, 一般发生正性重构血管含有较高的脂质成分, 且存在大量的巨噬细胞浸润, 斑块发生破裂和脱落的倾向更大; 相反, 负性重构血管含有的钙化成分较多, 相对稳定性更强。TUDER 等^[13]研究结果表明血管正性重构是 ACS 发生的独立影响因素。

本文研究结果显示, ACS、SAP 患者斑块分别以软斑块和硬斑块为主, 另外 ACS 患者的斑块破裂和血栓发生率及正性重构指数高于 SAP 患者, 且 ACS 患者的外弹力膜面积大于 SAP 患者。SYAIFUDIN 等^[14]通过对斑块形态研究证实, ACS 患者的血管斑块主要表现为偏心斑块, 而 SAP 患者斑块形态以正

心斑块居多。本文研究结果显示 ACS 患者的偏心指数低于 SAP 患者, 即 ACS 患者以偏心斑块为主, 与上述研究结果相符。

近年来研究发现, 血清 γ -GT 是影响心血管疾病的一种独立危险因素, 可用于冠心病的诊断和预后评估, 众多研究均证实血清 γ -GT 高表达会增加心血管不良事件及患者死亡风险。BAZ 等^[15]研究表明冠心病患者的血清 γ -GT 与患者血管斑块性质之间存在紧密联系, 斑块的钙化会进一步导致血清 γ -GT 表达水平上升。本文研究结果显示两组患者 154 个血管病变中硬斑块(包括钙化、纤维及混合性斑块)的 γ -GT 表达水平均高于软斑块, 且硬化斑块之间 γ -GT 表达水平差异有统计学意义。说明 γ -GT 可能参与冠心病血管粥样硬化及斑块钙化过程。沈红良等^[16]研究发现 γ -GT 表达水平与机体血脂指标, 如总胆固醇(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平呈正相关, 认为其可能通过影响血脂代谢进一步参与动脉硬化和钙化过程。 γ -GT 作用机制: γ -GT 可以参与并介导氧化应激反应, 氧化 LDL-C 为氧化性 LDL-C 从而在动脉粥样硬化中发挥重要作用; γ -GT 还能将谷胱甘肽水解成半胱氨酸-甘氨酸二肽, 并进一步水解成甘氨酸以及半胱氨酸, 还原 Fe^{3+} 产生大量超氧阴离子及氧化 LDL-C, 巨噬细胞能够通过摄取氧化型 LDL-C 成为泡沫细胞, 进一步提升机体炎症因子水平并激活免疫功能, 降低斑块稳定性^[3]。

MFG-E8 是一种广泛表达于血管内皮和血管平滑肌细胞的细胞因子, 众多研究证实 MFG-E8 具有显著的抗炎、调节免疫反应以及促进血管生成作用^[4]。JIA 等^[17]研究证实 MFG-E8 与冠心病发生、发展存在一定相关性, 当机体发生冠状动脉硬化和钙化时, 血清 MFG-E8 表达水平较正常人降低。本文研究结果显示, 动脉病变处硬斑块 MFG-E8 表达水平均低于软斑块, 且硬化斑块之间 MFG-E8 表达

水平差异有统计学意义。本研究结果表明, ACS 患者的血清 γ -GT 与 MFG-E8 表达水平呈负相关。进一步证实不同斑块性质与 MFG-E8 表达水平之间存在相关性, 其对冠状动脉斑块钙化程度具有一定的预测价值。LAPLANTE 等^[18]研究发现血清 MFG-E8 可以保护心血管, 当 MFG-E8 表达水平下降意味着存在较高的心血管疾病风险。王文文等^[19]报道 MFG-E8 改善冠心病患者动脉硬化和钙化的机制在于: MFG-E8 具有有效清除已凋亡内皮细胞的功能, 有助于缓解斑块形成; 同时 MFG-E8 可以通过抗炎反应减少 TNF- β 等炎症因子的生成, 从而有效提高平滑肌细胞的抗侵袭作用, 缓解动脉粥样硬化。另外, MFG-E8 能通过抑制细胞外信号调节激酶 1/2 磷酸化过程, 以及免疫抑制和非特异性抗炎反应降低 IL-6 等炎症因子的合成及表达, 同时 MFG-E8 能够通过清除凋亡细胞提高平滑肌细胞的侵袭作用, 进一步延缓动脉粥样硬化斑块的生成。

综上所述, 血清 γ -GT、MFG-E8 与冠状动脉硬化及动脉钙化存在紧密联系, 检测血清 γ -GT、MFG-E8 表达水平对诊断和预测冠状动脉疾病发生、发展具有重要临床意义。

参 考 文 献 :

- [1] CHU C Y, LIN T H, LAI W T. The management and prognostic factors of acute coronary syndrome: evidence from the taiwan acute coronary syndrome full spectrum registry[J]. *Acta Cardiologica Sinica*, 2017, 33(4): 329-338.
- [2] KIP M M A, NOLTES A M, KOFFIJBERG H, et al. Improving early exclusion of acute coronary syndrome in primary care: the added value of point-of-care troponin as stated by general practitioners[J]. *Primary Health Care Research & Development*, 2017, 18(4): 386-391.
- [3] GONZALES E, TAYLOR S A, DAVITSPRAUL A, et al. MYO5B mutations cause cholestasis with normal serum gamma-glutamyl transferase activity in children without microvillous inclusion disease[J]. *Hepatology*, 2017, 65(1): 164-173.
- [4] HANSEN L W, YANG W L, BOLOGNESE A C, et al. Treatment with milk fat globule epidermal growth factor-factor 8 (MFG-E8) reduces inflammation and lung injury in neonatal sepsis[J]. *Surgery*, 2017, 162(2): 349-354.
- [5] KAJIKAWA T, MESHIKHES F, MAEKAWA T, et al. Milk fat globule epidermal growth factor 8 inhibits periodontitis in non-human primates and its gingival crevicular fluid levels can differentiate periodontal health from disease in humans[J]. *Journal of Clinical Periodontology*, 2017, 44(5): 472-483.
- [6] 胡大一. 冠心病诊断与治疗研究进展[J]. *中华心血管病杂志*,

2003, 31(11): 806-811.

- [7] 李志国, 纪征, 安浩君, 等. 冠心病合并糖尿病患者冠状动脉血管内超声特点分析[J]. *临床合理用药杂志*, 2017, 10(13): 10-12.
- [8] 徐洋洋, 王效增, 周微微, 等. 超声技术在评估冠心病患者外周血管与冠状动脉粥样硬化相关性应用[J]. *临床军医杂志*, 2017, 45(11): 1126-1129.
- [9] 彭红艳, 李小品, 贾海珍, 等. 超声造影时间-强度曲线分析冠心病患者颈动脉斑块内新生血管与高同型半胱氨酸的关系[J]. *重庆医学*, 2019, 48(1): 70-72.
- [10] 刘璐, 赵萍, 伍凌鹄, 等. 不同类型冠心病患者股动脉斑块超声特征[J]. *中国医学影像技术*, 2017, 33(12): 1824-1829.
- [11] DEHARO P, QUILICI J, CAMOIN-JAU L, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome according to on-treatment platelet reactivity: the TOPIC-VASP pre-specified analysis of the topic randomized study[J]. *Jacc Cardiovascular Interventions*, 2017, 10(24): 2560-2565.
- [12] KASHIWAZAKI D, KUWAYAMA N, AKIOKA N, et al. Carotid plaque with expansive arterial remodeling is a risk factor for ischemic complication following carotid artery stenting[J]. *Acta Neurochirurgica*, 2017, 159(7): 1299-1304.
- [13] TUDER R M. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension[J]. *Cell & Tissue Research*, 2017, 367(3): 643-649.
- [14] SYAIFUDIN A, TAKEDA R, SASAKI K. Development of asymmetric stent for treatment of eccentric plaque[J]. *Bio-Medical Materials and Engineering*, 2018, 29(3): 299-306.
- [15] BAZ T Z E, KHAMIS O A, EL-SHEHABY A, et al. Relationship between serum osteoprotegerin and vascular calcifications in hemodialysis patients[J]. *Egyptian Heart Journal*, 2017, 69(2): 149-155.
- [16] 沈红良, 刘世宏, 李娜. 血清 γ -谷氨酰转移酶水平与冠状动脉钙化的关系分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 4(3): 304-307.
- [17] JIA M, YAO H, CHEN C, et al. Prognostic correlation between MFG-E8 expression level and colorectal cancer[J]. *Archives of Medical Research*, 2017, 48(3): 270-275.
- [18] LAPLANTE P, BRILLANTMARQUIS F, BRISSETTE M J, et al. MFG-E8 Reprogramming of macrophages promotes wound healing by increased bFGF production and fibroblast functions[J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2017, 137(9): 2005-2012.
- [19] 王文文, 孙皇举, 杨家豪, 等. 丹红注射液联合瑞舒伐他汀对冠心病合并高脂血症患者 MFG-E8、Klotho 蛋白表达及血脂水平的影响[J]. *安徽医药*, 2018, 12(2): 339-343.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 修金, 吴杰. 血清 γ -GT、MFG-E8 与冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血管内超声显像特征的关系研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(1): 23-27.

Cite this article as: XIU J, WU J. Relationship of serum γ -GT and MFG-E8 levels with intravascular ultrasound imaging in patients with coronary atherosclerotic heart disease[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(1): 23-27.