

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.19.006
文章编号: 1005-8982 (2021) 19-0033-05

儿科疾病专题·论著

IL-6、HMGB1、S100B及NSE与新生儿窒息后脑损伤的相关性分析*

陈晓玲, 邓颖云, 邢舒旺

(三亚市人民医院 新生儿科, 海南 三亚 572099)

摘要: **目的** 研究白细胞介素-6(IL-6)、高迁移率族蛋白B1(HMGB1)、星形胶质原性蛋白(S100B)及神经元特异性烯醇化酶(NSE)与新生儿窒息(NA)后脑损伤的相关性。**方法** 回顾性分析2017年2月—2019年2月三亚市人民医院收治的符合入选标准的120例NA患儿的病历资料,按照不同窒息程度分成轻度窒息组92例与重度窒息组28例,另选取同期于该院分娩的足月新生儿100例作为对照组。比较各组血清IL-6、HMGB1、S100B及NSE水平。此外,对120例NA患儿进行头颅CT检查,按照头颅CT检查结果分成头颅CT正常组57例与头颅CT异常组63例,比较两组血清IL-6、HMGB1、S100B及NSE水平,采用Spearman法分析血清IL-6、HMGB1、S100B及NSE水平与NA后脑损伤的相关性。对所有NA患儿均进行为期1年的随访,将其按照随访结果分成预后良好组88例与预后不良组32例,比较两组血清IL-6、HMGB1、S100B及NSE水平。**结果** 对照组、轻度窒息组、重度窒息组新生儿血清IL-6、HMGB1、S100B及NSE水平整体比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),轻度窒息组、重度窒息组血清IL-6、HMGB1、S100B及NSE水平均高于对照组($P < 0.05$),且重度窒息组高于轻度窒息组($P < 0.05$)。NA患儿头颅CT异常组血清IL-6、HMGB1、S100B及NSE水平高于头颅CT正常组($P < 0.05$)。Spearman相关性分析显示:血清IL-6、HMGB1、S100B、NSE水平与NA后脑损伤均呈正相关($r_s = 0.428, 0.442, 0.385$ 和 0.430 ,均 $P < 0.05$)。NA后脑损伤预后不良组血清IL-6、HMGB1、S100B及NSE水平均高于预后良好组($P < 0.05$)。**结论** 血清IL-6、HMGB1、S100B及NSE水平与NA程度及NA后脑损伤密切相关,可能作为NA患儿病情评估及预后预测的辅助指标。

关键词: 新生儿窒息; 脑损伤; 白细胞介素-6; 高迁移率族蛋白B1; 星形胶质原性蛋白; 神经元特异性烯醇化酶; 新生儿

中图分类号: R714.7

文献标识码: A

Study on correlation of interleukin-6, high-mobility group protein B1, astroglial protein, and neuron-specific enolase with neonatal asphyxia brain injury*

Xiao-ling Chen, Ying-yun Deng, Shu-wang Xing

(Department of Neonatal, Sanya People's Hospital, Sanya, Hainan 572099, China)

Abstract: Objective To study the correlation of interleukin-6 (IL-6), high-mobility group protein B1 (HMGB1), astroglial protein (S100B), and neuron-specific enolase (NSE) with neonatal asphyxia (NA) brain injury.

Methods From February 2017 to February 2019, 120 children with NA (asphyxia group) who met the inclusion criteria in our hospital were retrospectively selected, and medical records were collected. According to different degrees of asphyxia, 92 cases were classified into mild asphyxia group, and 28 cases were classified into severe asphyxia group. In addition, 100 cases of full-term newborns delivered at the same time in our hospital were

收稿日期: 2021-03-08

* 基金项目: 2016年海南省卫生计生行业科研项目(No: 1602330166A2001)

recorded as the control group. Serum levels of IL-6, HMGB1, S100B, and NSE were compared in each group. In addition, 120 cases of asphyxiated neonates were examined by head CT. According to the head CT examination results, 57 cases were divided into normal head CT group, and 63 cases were divided into abnormal head CT group. Serum levels of IL-6, HMGB1, S100B, and NSE in the two groups were compared, and the correlation between brain injury and serum levels of IL-6, HMGB1, S100B, and NSE after NA was analyzed by Spearman. All children were followed up for 1 years, and were divided into 88 patients with good prognosis and 32 patients with poor prognosis. Serum levels of IL-6, HMGB1, S100B, and NSE were compared between the two groups. **Results** The levels of serum IL-6, HMGB1, S100B, and NSE in all group were compared by ANOVA, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the serum levels of IL-6, HMGB1, S100B, and NSE in mild asphyxia group and severe asphyxia group were higher than those in control group, and the levels of the above indicators in the severe asphyxia group were higher than those in the mild asphyxia group ($P < 0.05$). The levels of serum IL-6, HMGB1, S100B, and NSE in the abnormal head CT group were higher than those in the normal head CT group ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that brain injury after NA was positively correlated with levels of serum IL-6 ($r_s = 0.428$), HMGB1 ($r_s = 0.442$), S100B ($r_s = 0.385$), and NSE ($r_s = 0.430$) ($P < 0.05$). The levels of IL-6, HMGB1, S100B, and NSE in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum IL-6, HMGB1, S100B, and NSE levels are closely related to the degree of NA and brain injury after asphyxiation, which may be used as an auxiliary index to evaluate the condition and predict the prognosis of NA children.

Keywords: asphyxia neonatorum; brain injuries; interleukin-6; HMGB1 protein; astroglial protein; neuron-specific enolase; infant, newborn

我国是新生儿窒息(neonatal asphyxia, NA)高发国家之一,而NA是导致围生儿死亡的首要原因,窒息缺氧会对多脏器功能造成损伤,尤其是对脑部的损伤尤为明显,极易引发多种脑病^[1]。迄今为止,NA后脑损伤的发病机制仍未彻底明确,可能与能量代谢衰竭、氧自由基和再灌注损伤、兴奋性氨基酸的毒性作用等存在密切相关,但也可能与机体内的脑组织炎症反应有关^[2]。在病理状态下,高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)被释放至胞外,以炎症介质的角色介导窒息后脑损伤^[3]。星形胶质原性蛋白(S100B protein, S100B)高浓度特异性分布在中枢神经系统的胶质细胞内,颅脑损伤后因血脑屏障通透性遭受破坏,其可通过血脑屏障进入血液中^[4]。白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)已被证实与缺氧缺血性脑病的病理生理相关^[5]。神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)在糖酵解过程中起着调节作用,主要分布在中枢神经系统的神经元及神经内分泌细胞的胞浆中,存在高度神经组织特异性,是一种可靠的成活体内外成熟神经元标志物^[6]。鉴于此,本文通过研究IL-6、HMGB1、S100B及NSE与NA后脑损伤的关系,旨在为临床NA患儿脑损伤的病情、预后评估提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析2017年2月—2019年2月三亚市人民医院收治的符合入选标准的120例NA患儿(窒息组)的病历资料。另随机筛选同期于该院分娩的足月新生儿100例作为对照组。纳入标准:①所有患儿均符合《实用新生儿学》^[7]所制定的NA相关诊断标准;②窒息新生儿出生时1 min、5 min时的Apgar评分 ≤ 7 分,且脐动脉血气分析pH < 7.15 ;③排除感染、外伤及凝血障碍者;④均为足月新生儿。排除标准:①合并遗传性疾病及先天性畸形等患者;②正参与其他研究者。研究经本院医学伦理委员会批准且研究对象父母均在知情同意书上签字。

1.2 研究方法

1.2.1 酶联免疫吸附试验检测血清IL-6、HMGB1、S100B及NSE水平 所有受试者均于出生后第3天采集静脉血3 ml,以6 cm为离心半径,3 000 r/min,离心10 min,取血清保存在 -80°C 冰箱中备用。酶联免疫吸附试验检测IL-6、HMGB1、S100B及NSE水平,操作步骤遵循试剂盒说明书。试剂盒购自厦门慧嘉生物工程有限公司。

1.2.2 头颅CT检查 所有受试者均于出生后第

3~7 天实施头颅 CT 检查, 其中头颅 CT 提示脑内低密度灶或/和颅内出血或蛛网膜下腔出血, 即为窒息后脑损伤。

1.2.3 分组方式 按照窒息程度^[8]将 120 例 NA 患儿分成轻度窒息组(92 例, Apgar 评分为 4~7 分, 无缺氧缺血性脏器损伤)与重度窒息组(28 例, Apgar 评分为 0~3 分, 存在缺氧缺血性脏器损伤)。按照头颅 CT 检查结果分成头颅 CT 正常组(57 例)与头颅 CT 异常组(63 例)。对所有 NA 患儿进行为期 1 年的随访, 按照神经心理发育检查结果进行评估: 总分 130 分, 80~130 分记为发育正常, 70~79 分记为发育偏低, <70 分记为发育低下^[9]。将发育正常以及发育偏低记作预后良好组(88 例), 将发育低下记作预后不良组(32 例)。

1.2.4 治疗方式 采用 YICO.5/1 型婴儿氧舱进行高压氧治疗, 治疗 1~15 d 时的压力为 0.02 MPa; 16~30 d 时的压力为 0.03 MPa。每次加压 15~20 min, 给氧 20 min, 减压 15~20 min。1 次/d, 连续治疗 10 d。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 比较用 *t* 检验或方差分析, 进一步两两比较用 LSD-*t* 检验; 相关性分析

用 Spearman 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 窒息组与对照组新生儿一般资料的比较

窒息组与对照组新生儿性别、孕周、体重比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 窒息组与对照组新生儿一般资料比较

组别	<i>n</i>	男/女/例	孕周/(周, $\bar{x} \pm s$)	体重/(g, $\bar{x} \pm s$)
窒息组	120	70/50	39.42 ± 0.58	3 142.73 ± 263.58
对照组	100	58/42	39.45 ± 0.61	3 147.78 ± 263.63
χ^2/t 值		0.002	0.373	0.141
<i>P</i> 值		0.960	0.709	0.888

2.2 各组新生儿血清 IL-6、HMGB1、S100B 及 NSE 水平的比较

对照组、轻度窒息组、重度窒息组新生儿血清 IL-6、HMGB1、S100B 及 NSE 水平整体比较, 经方差分析, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 轻度窒息组和重度窒息组血清 IL-6、HMGB1、S100B 及 NSE 水平高于对照组($P < 0.05$), 重度窒息组 IL-6、HMGB1、S100B 及 NSE 水平高于轻度窒息组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组新生儿血清 IL-6、HMGB1、S100B 及 NSE 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-6/(ng/L)	HMGB1/(g/L)	S100B/(ng/L)	NSE/(g/L)
对照组	100	0.71 ± 0.10	98.04 ± 35.82	125.03 ± 13.45	10.84 ± 7.11
轻度窒息组	92	0.80 ± 0.14 ^①	444.38 ± 139.74 ^①	138.74 ± 15.69 ^①	38.74 ± 11.05 ^①
重度窒息组	28	0.93 ± 0.17 ^{①②}	974.72 ± 233.76 ^{①②}	148.73 ± 20.48 ^{①②}	70.09 ± 16.83 ^{①②}
<i>F</i> 值		34.180	568.762	33.629	401.164
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与轻度窒息组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 不同头颅 CT 检查结果 NA 患儿血清 IL-6、HMGB1、S100B 及 NSE 水平的比较

不同头颅 CT 检查结果 NA 患儿血清 IL-6、HMGB1、S100B 及 NSE 水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 头颅 CT 异常组高于头颅 CT 正常组。见表 3。

2.4 NA 后脑损伤与血清 IL-6、HMGB1、S100B 及 NSE 水平的相关性分析

Spearman 相关性分析结果显示, NA 后脑损伤

与血清 IL-6、HMGB1、S100B、NSE 水平呈正相关($r_s = 0.428、0.442、0.385$ 和 0.430 , $P = 0.000、0.000、0.002$ 和 0.000)。

2.5 不同预后 NA 患儿血清 IL-6、HMGB1、S100B 及 NSE 水平比较

NA 后脑损伤预后不良组血清 IL-6、HMGB1、S100B 及 NSE 水平与预后良好组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 预后不良组高于预后良好组。见表 4。

表3 不同头颅CT检查结果NA患儿血清IL-6、HMGB1、S100B及NSE水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-6/(ng/L)	HMGB1/(g/L)	S100B/(ng/L)	NSE/(g/L)
头颅CT正常组	57	0.70 ± 0.13	407.89 ± 144.39	136.29 ± 15.73	36.01 ± 12.48
头颅CT异常组	63	0.95 ± 0.20	713.11 ± 231.58	145.40 ± 21.44	55.15 ± 17.02
t值		8.192	8.749	2.670	7.069
P值		0.000	0.000	0.009	0.000

表4 不同预后NA患儿血清IL-6、HMGB1、S100B及NSE水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-6/(ng/L)	HMGB1/(g/L)	S100B/(ng/L)	NSE/(g/L)
预后良好组	88	0.76 ± 0.14	510.05 ± 113.42	135.92 ± 15.66	39.53 ± 12.48
预后不良组	32	1.01 ± 0.25	727.84 ± 167.29	155.25 ± 23.19	64.03 ± 16.02
t值		5.360	6.817	4.367	8.791
P值		0.000	0.000	0.000	0.000

3 讨论

NA后脑损伤与胎儿宫内缺氧及神经内分泌过程中的缺氧状况密切相关,主要表现为呼吸循环障碍,从而导致低氧血症与代谢性酸中毒等疾病的发生^[10]。随着病情的不断进展,NA患儿可能出现中枢神经、心血管及胃肠道等多系统功能损害,严重威胁患儿的生命健康安全^[11]。国内相关研究报道显示:NA发生率约为1.79%,是导致新生儿死亡的主要原因之一^[12]。目前,NA对多器官功能造成的损害已受到国内外学者的广泛关注,尤其是在脑损伤方面的研究日益受到重视。寻找与NA后脑损伤严重程度相关的指标,对改善患儿预后具有极其重要的作用,由此可见,寻找一种辅助诊断指标显得尤为重要。

IL-6是窒息导致缺血缺氧脑病发病时较为明确的细胞因子之一,脑组织一旦出现缺血缺氧情况,会通过MEK/ERK途径促进脑动脉壁上的单核巨噬细胞大量分泌核因子- κ B、肿瘤坏死因子- α 等,而核因子- κ B及肿瘤坏死因子- α 可直接在多种细胞上发挥作用,进一步促进IL-6的释放^[13]。本文结果表明:NA患儿血清IL-6表达异常升高,且随着窒息程度的加重以及脑损伤的发生,其表达水平随之升高,究其原因,IL-6是窒息引起缺血缺氧脑疾病发病较为明确的细胞因子,参与了缺血缺氧脑疾病的发生、发展过程^[14],这提示在临床工作中可能通过检测血清IL-6水平,继而为NA后脑损伤的诊断提供依据。

HMGB属于一种DNA结合蛋白,其表达伴随着

内毒素与炎症细胞因子的大量分泌不断增加,进而介导炎症反应。同时,在细胞出现损害或坏死时,HMGB1可自细胞核内释放至细胞外,从而起到致炎作用,刺激诱导多种细胞因子分泌,而大量的促炎因子又会正反馈HMGB1^[15]。本文结果显示:NA患儿血清HMGB1表达异常升高,且与窒息程度密切相关。这在吴秀萍等^[16]研究中得以证实:NA后的血清HMGB1水平高于正常新生儿,且窒息新生儿头颅CT异常者出生后3~7d的血清HMGB1水平高于CT正常者,分析原因,作者认为HMGB1被释放至胞外后会刺激单核巨噬细胞,提高其黏附性,继而分泌大量的细胞因子及促炎因子,在维持炎症反应过程中起至关重要的作用。

正常生理状况下,NSE于体液内的水平极少,而当神经组织受到损伤时,会促使受损脑神经细胞释放大量的NSE,并进入脑脊液及血液中,因此NSE水平可作为神经损伤的可靠分子标志物^[17]。另外,NA患儿血清NSE水平增加,且窒息程度与脑损伤有关。刘刚等^[18]研究报道指出:中枢神经系统在缺氧缺血、创伤及应激状态下,血清及脑脊液中的NSE水平增加,且随着脑损伤程度的不断加重而逐渐升高。其中S100B的生物功能较为复杂,介导了细胞增殖、分化、凋亡过程,当脑细胞遭受外界损伤时,S100B会被释放进入脑脊液,并通过血脑屏障进入血液中,进一步导致血清S100B水平升高,因此血清S100B水平可有效反映中枢神经细胞损伤情况。本文结果显示,NA后血清S100B水平增加,且随着窒息程度或脑损伤的症状加重,S100B水平随

之增加。刘巍等^[19]报道发现, 窒息组新生儿的血清 S100B 在不同时期的表达具有整体上升的趋势。

经 Spearman 相关性分析发现, NA 后脑损伤与血清 IL-6、HMGB1、S100B 及 NSE 水平呈正相关, 这可能是因为释放到胞外的 HMGB1 会促进大量的促炎因子合成、分泌, 其中包括 IL-6, 而 IL-6 又会正反馈 HMGB1, 同时随着 IL-6 水平的不断升高, 机体损伤程度随之增加, 继而对中枢神经细胞造成严重损伤, 促进了 S100B、NSE 水平的升高, 并形成恶性循环, 进一步促进 NA 后脑损伤的发生^[20-21]。该结果提示, IL-6、HMGB1、S100B 及 NSE 可能在 NA 后脑损伤发生、发展过程中起着协同作用。本文结果还显示, NA 后脑损伤预后不良组血清 IL-6、HMGB1、S100B 及 NSE 水平均高于预后良好组, 提示在临床工作中可能通过对上述 4 项血清学指标水平的检测, 从而达到辅助评估 NA 后脑损伤预后的目的。

综上所述, 血清 IL-6、HMGB1、S100B 及 NSE 水平与 NA 程度及 NA 后脑损伤密切相关, 可能作为 NA 患儿的病情评估和预后预测的辅助指标。然而, 本研究尚且存在一定的不足之处, 如单纯依靠头颅 CT 早期评估窒息后脑损伤, 可能存在一定的局限性, 在今后的研究中可通过联合振幅整合脑功能等检查更为精准地评估脑损伤, 避免研究结果的偏颇。

参 考 文 献 :

- [1] 王耀荣. 脑脊液中胱抑素 C 水平对新生儿窒息后脑损伤的诊断价值分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016, 4(25): 198-199.
- [2] PEJOVIC N J, MYRNERTS HÖÖK S, BYAMUGISHA J, et al. Neonatal resuscitation using a supraglottic airway device for improved mortality and morbidity outcomes in a low-income country: study protocol for a randomized trial[J]. *Trials*, 2019, 20(1): 444-445.
- [3] 熊雨美, 王萍, 杨好妹, 等. 脐血高迁移率族蛋白-1、低氧诱导因子-1 α 、神经元特异性烯醇酶及脐动脉血气分析评价新生儿窒息的临床研究[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(4): 98-100.
- [4] 马景鑑, 刘云阳, 李晋, 等. 弥散张量成像和血清生化指标在急性轻型颅脑损伤评价中的作用[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(2): 172-176.
- [5] 刘志伟, 蔡勉珊, 江少青, 等. 新生儿窒息与脐血高迁移率族蛋白-1、白介素-6 及脐动脉血气指标的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(12): 2743-2745.
- [6] 陈信, 彭万胜, 张阵, 等. 选择性头部亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效和安全性[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(11): 1046-1050.

- [7] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 226.
- [8] 陈自励. 从循证角度审视新生儿窒息诊断和分度标准[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(1): 1-5.
- [9] 范篆玲, 李辉, 张亚钦. 语言发育迟缓儿童的发育商及干预对策[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(13): 2991-2993.
- [10] 王娟, 张粉霞, 袁强, 等. 早期视频脑电图在窒息新生儿脑损伤及预后评估中的意义[J]. 中国小儿急救医学, 2018, 25(10): 777-780.
- [11] NONATO M, GHELER L, BALESTRIERI J V, et al. Selective head cooling and whole body cooling as neuroprotective agents in severe perinatal asphyxia[J]. *Rev Assoc Med Bras*(1992), 2019, 65(8): 1116-1121.
- [12] 徐韬, 岳青, 王惠珊, 等. 第二周期中国新生儿复苏项目实施效果评价[J]. 中华围产医学杂志, 2017, 20(5): 346-351.
- [13] 高琼, 张玉磊, 陈晓琴. 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇血清 IL-6、IL-10、TNF- α 水平对母婴结局的影响[J]. 中国医师杂志, 2017, 19(8): 1220-1222.
- [14] 王凌啸, 郑锡铭. 缺血缺氧性脑病新生儿血清 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平变化及其临床意义[J]. 中国实用医刊, 2017, 44(2): 72-74.
- [15] 程巧林, 周艳玲, 王丹虹, 等. 尿白细胞介素 18 和血清高迁移率族蛋白 1 对新生儿窒息后急性肾损伤的诊断价值[J]. 天津医药, 2019, 47(5): 513-516.
- [16] 吴秀萍, 张立新, 沈延君, 等. 血清 HMGB1 与新生儿窒息后脑损伤的关系[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(28): 4458-4460.
- [17] 武士敏, 张洁, 美丽班·哈盼, 等. 脐动脉血 TNF- α 、HMGB1 及 NSE 检测在新生儿窒息中的变化及其意义[J]. 中国医师杂志, 2017, 19(7): 1094-1097.
- [18] 刘刚, 李顺品, 田春. 血清肿瘤坏死因子- α 、高迁移率族蛋白-1、特异性烯醇化酶在新生儿窒息早期诊断中的价值[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(21): 5305-5307.
- [19] 刘巍, 王智新, 李茜娴. 高迁移率族蛋白 1 和星形胶质原蛋白与新生儿窒息后脑损伤关系的研究[J]. 重庆医学, 2018, 47(1): 107-109.
- [20] 李佳, 庄乙君, 李军, 等. 敲低高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)抑制高糖诱导的大鼠肾小球系膜细胞增殖并促进其凋亡[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2019, 35(6): 512-517.
- [21] 李宏伟, 王洁翡, 艾亮, 等. 颅脑超声联合血清神经元特异性烯醇化酶、S100B 及白细胞介素-6 检测对早产儿脑白质损伤的诊断价值[J]. 新乡医学院学报, 2018, 35(6): 540-544.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 陈晓玲, 邓颖云, 邢舒旺. IL-6、HMGB1、S100B 及 NSE 与新生儿窒息后脑损伤的相关性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(19): 33-37.

Cite this article as: CHEN X L, DENG Y Y, XING S W. Study on correlation of interleukin-6, high-mobility group protein B1, astroglial protein, and neuron-specific enolase with neonatal asphyxia brain injury[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(19): 33-37.