

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.14.011
文章编号: 1005-8982 (2022) 14-0061-05

综述

间充质干细胞源性外泌体抑制创伤性脑损伤 炎症反应的研究进展*

王文瑞, 黄晓飞, 孙田静, 刘思佳, 胡权, 高甜, 喻安永
(遵义医科大学附属医院 急诊科, 贵州 遵义 563000)

摘要: 中国每年约有80万新发创伤性脑损伤(TBI)患者, 其中重度患者死亡率约为27%, 是青壮年死亡和致残的首要原因, 为社会及家庭带来极大影响。TBI按病理、生理机制分为原发性脑损伤和继发性脑损伤。原发性脑损伤是机械性致伤因素的直接结果, 而继发性脑损伤是在原有脑损伤基础上, 颅外损伤与颅内物理、生化变化的总和, 与TBI预后有重要关系。其中神经炎症反应所引起的一系列分子、细胞、组织器官水平级联反应在继发性脑损伤形成中有重要作用。目前间充质干细胞源性外泌体(MSC-Exo)作为脑损伤极具前景的治疗方式, 可有效减轻神经炎症反应, 改善TBI预后。该文就MSC-Exo抑制TBI后神经炎症反应的作用机制及其治疗前景作一综述, 以期为后续的研究和治疗提供一定的参考。

关键词: 创伤性脑损伤; 间充质干细胞; 外泌体; 炎症反应

中图分类号: R394.2

文献标识码: A

Research progress of the roles of mesenchymal stem cells-derived exosomes in inhibiting the inflammatory response in traumatic brain injury*

Wen-rui Wang, Xiao-fei Huang, Tian-jing Sun, Si-jia Liu, Quan Hu, Tian Gao, An-yong Yu
(Department of Emergency Medicine, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University,
Zunyi, Guizhou 563000, China)

Abstract: There are about 800,000 patients suffering from traumatic brain injury (TBI) in China each year. The mortality of patients with severe TBI is about 27%. TBI is the leading cause of death and disability among young adults and has a great impact on society and families. According to the pathophysiology, TBI is divided into primary brain injury and secondary brain injury. Primary brain injury is a direct result of mechanical factors, while secondary brain injury is based on the original brain injury. Both the extracranial injury and intracranial physical and biochemical changes are tightly associated with the prognosis of TBI, among which a series of cascade reactions at the levels of molecules, cells, tissues and organs caused by neuroinflammatory responses play a particularly important role in the development of secondary brain injury. The mesenchymal stem cells-derived exosomes (MSC-Exo) are a promising strategy for treating brain injury. They can effectively reduce the neuroinflammatory response and improve the prognosis of TBI. This review summarizes the mechanisms of MSC-Exo inhibiting the neuroinflammatory response after TBI and their therapeutic potentials, in order to provide a reference for future research and treatment.

收稿日期: 2021-08-09

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 81760233), 省部共建协同创新中心项目[No: 教科技厅函(2020)39号]; 黔科合平人才项目[No: (2017)5733-020]; 贵州省教育厅自然科学研究项目(No: GZZ2017006)

[通信作者] 喻安永, E-mail: anyongyu750811@126.com

Keywords: mesenchymal stem cells; exosomes; traumatic brain injury; inflammatory response

创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 亦称颅脑损伤, 是指由外伤引起的脑组织结构性损伤和/或功能障碍^[1]。TBI 按发病机制分为原发性脑损伤和继发性脑损伤, 其中原发性脑损伤是外力作用于脑组织后立即发生的损伤, 不可逆转, 只能预防, 而继发性脑损伤是在原发性脑损伤基础上进一步加重的脑组织损害, 其严重程度与 TBI 预后相关, 因此如何通过治疗减轻继发性脑损伤显得尤为重要^[2]。TBI 后神经炎症反应有助于清除坏死组织碎片, 促进胶质细胞分化及血管生成, 有效修复神经组织, 但过度且持续的神经炎症反应可增加血脑屏障通透性, 加快脑水肿发生, 诱导神经细胞凋亡, 为继发性脑损伤恶化的重要机制之一^[3]。有研究证实间充质干细胞源性外泌体 (mesenchymal stem cell-derived exosomes, MSC-Exo) 可通过调控炎症反应使脑组织免受炎症损伤和抗凋亡作用, 从而抑制神经细胞死亡^[4]。MSC-Exo 有望成为新兴的抑制 TBI 神经炎症反应的纳米治疗剂。

1 TBI 后神经炎症反应

神经炎症反应是指发生在中枢神经系统中的炎症反应, 由脑细胞、中枢免疫细胞和血脑屏障破坏后进入中枢的外周免疫细胞共同参与。神经炎症反应是一把双刃剑, 既可保护中枢神经系统不受感染和损伤, 清除细胞碎片, 促进胶质细胞分化、血管生成和神经功能修复, 也是脑外伤后继发性损伤的重要部分^[5]。TBI 后脑内微环境发生变化, 小胶质细胞发生极化, 转变为不同表型, 其中 M2 型小胶质细胞可促进组织修复和重塑, 促进抗炎因子的产生, 增加吞噬活性, 而 M1 型小胶质细胞增多可促进炎症趋化因子、促炎因子、活性氧生成, 导致细胞吞噬活性降低, 并通过 Notch 信号通路增强炎症反应, 使脑损伤病理结果恶化, 同时诱导白细胞介素 6 (Interleukin 6, IL-6) 的分泌, 上调水通道蛋白 4, 促进脑水肿发生^[6]。小胶质细胞分泌的血红素加氧酶-1 分解血红素产生铁、血红素和一氧化碳, 促进氧化应激反应, 增加线粒体自由基数量以及抑制细胞呼吸, 加重脑损伤及

血脑屏障破坏^[7]。脑损伤后星形胶质细胞激活也可通过核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路加重脑细胞肿胀^[8]。活化的少突胶质细胞可通过分泌 CXCL1-5 和 CCL21 等趋化因子促进中性粒细胞等炎症细胞聚集, 加重炎症损伤, 同时释放 MMP-9, 增加血脑屏障通透性, 诱导巨噬细胞、中性粒细胞浸润, 通过释放胶原酶、金属蛋白酶、肿瘤坏死因子、促炎细胞因子等形成恶性循环, 加重血脑屏障损伤及加速脑细胞死亡^[9]。

2 MSC-Exo 对神经炎症细胞及炎症因子的抑制

外泌体是由多种细胞分泌的纳米级囊泡, 富含胆固醇和鞘磷脂, 具有脂质双分子层结构, 特异性表达 CD9、CD63、Alix 等表面分子, 通过释放蛋白质、mRNA、microRNA DNA 片段等信号分子, 构成细胞间信息传递系统^[10]。而来源于间充质干细胞的 MSC-Exo 最大程度保留了间充质干细胞修复损伤组织、抑制炎症、调节免疫的作用, 可显著促进神经血管再生, 改善行为和认知, 与间充质干细胞具有同等作用, 同时体积更小、更易穿过血脑屏障, 具有更低的免疫原性与更高的安全性, 性质稳定, 内含物不易降解, 可以靶向特定的器官及受损部位发挥作用^[11]。

2.1 MSC-Exo 对小胶质细胞及炎症因子的抑制

MSC-Exo 可通过影响 Acadv1 等蛋白的表达、抑制 NF- κ B 信号通路和 P38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路, 逆转 CysLT2R-ERK1/2 信号通路, 减少小胶质细胞向 M1 型转化, 促进小胶质细胞向 M2 极化, 减轻炎症反应^[12]。同时外泌体还可释放 miR-223-3 抑制 CysLT2R 的表达, 通过 miR-26b-5p 靶向 CH25H 使 TLR 通路失活来抑制小胶质细胞的 M1 型极化, 抑制 NLRP3 炎性体介导的炎症和细胞凋亡^[13-14]。其中富含 miR-146a-5p 的 MSC-Exos 可通过下调 IRAK1 和 NFAT5 分子的基因表达, 抑制小胶质细胞 M1 极化相关的炎症并减少神经元凋亡^[15]。MSC-Exo 释放的内含物 miR-146a-5p 通过抑制 IRAK1/TRAF6 信号通路抑制小胶质细胞活化, 并调节 Wnt/ β -catenin 和 hedgehog 信号通路, 减少脑组织

炎症细胞浸润, 减轻神经炎症、神经细胞凋亡和氧化应激状态^[11]。BMSCs-exo 还可通过释放 microRNA-181c 抑制 *PTEN* 基因表达和 NF- κ B 信号通路, 减轻神经炎症反应^[16]。此外 MSC-Exo 还通过抑制补体 mRNA 的合成和释放及抑制补体与小胶质细胞结合, 抑制激活的 NF- κ B 信号通路, 发挥神经保护作用^[17]。

2.2 MSC-Exo 对星形胶质细胞及炎症因子的抑制

间充质干细胞可分泌 TSG-6 蛋白抑制 NF- κ B 信号通路, 调节星形胶质细胞活性, 减轻血脑屏障通透性, 同时 Exo-siRNA 可通过抑制 *CTGF* 基因的表达, 抑制炎症反应、减轻神经细胞凋亡, 减少星形胶质细胞活化和胶质瘢痕形成^[18]。Nrf2-NF- κ B 信号通路参与调节星形胶质细胞活化, IL-1 诱导的 MSC-Exo 可通过 Nrf-2 信号通路抑制脂多糖诱导的神经炎症反应^[19]。MSC-Exo 可被星形胶质细胞内化, 并在体内外减弱反应性星形胶质细胞增生和炎症反应, 且 miR-138-5p 可靶向 LCN2, 促进星形胶质细胞增殖和抑制炎症反应, 减轻神经损伤^[20]。此外 miR-146a 可被星形胶质细胞内化, 降低细胞内 NF- κ B 水平, 抑制星形胶质细胞介导的炎症^[21]。MSC-Exo 还可通过抑制 NF- κ B p65 的核转位, 发挥抗炎和神经保护作用^[22]。miR-146a 分泌上调可抑制受损的星形胶质细胞介导的炎症反应, 同时 MSC-Exos 可通过 miR-21 表达有效抑制创伤后神经炎症反应, 并抑制 A1 型神经毒性反应性星形胶质细胞的激活^[23]。miR-133b 靶向星形胶质细胞和向神经元转移, 可调节基因表达, 有利于神经系统受损后的神经突触重塑和功能恢复^[24]。

2.3 MSC-Exo 对中性粒细胞及炎症因子的抑制

有实验证实 MSC-Exo 可提高中性粒细胞的吞噬能力、促进活性氧产生, 对中性粒细胞功能和寿命具有保护作用^[25]。但同时 MSC-Exo 可抑制中性粒细胞释放 IL-17 及补体激活, 减少 TNF- α 、IL-1 β 、核因子 κ B、IL-18、MMP-9、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白的表达, 减轻中性粒细胞的浸润, 增加其吞噬能力, 减轻神经系统损伤^[26]。同时外泌体释放的 miR-124-3p 可有效减少炎症组织中巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞等细胞数量^[27]。

2.4 MSC-Exo 对巨噬细胞及炎症因子的抑制

已知 MSC-Exo 可通过 miR-233 信号通路、Toll

样受体 4/核因子 κ B/P65 途径、Janus 激酶-信号转导通路及转录激活因子 6 分子途径促进巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞的分化, 减少 TNF- α 、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、CXCL9 和 CXCL10 炎症因子的分泌, 增加 IL-10、TGF- β 、CCL1、CCL17、CCL18 和 CCL22 抗炎因子的分泌, 发挥抗炎作用^[28-29]。同时通过抑制自噬逆转了缺氧缺糖诱导的神经炎症反应, 降低 M1 型小胶质细胞标志物 TNF- α 、IL-6 和 iNOS 的表达, 增加了 M2 型小胶质细胞标志物 IL-10、IL-4 的表达, 同时 MSC-Exo 通过抑制 NF- κ B 和 p38-MAPK 信号通路减少巨噬细胞活化, 减轻神经炎症反应, 改善损伤微环境, 促进神经功能恢复^[30-31]。

2.5 MSC-Exo 对淋巴细胞、树突状细胞及炎症因子的抑制

MSC-Exo 通过表达 PD-L1、Galecin-1 和膜结合的 TGF- β 分子, 抑制自身反应性淋巴细胞增殖, 抑制促炎因子 γ 干扰素、TNF- α 、IL-22 和 IL-1 β 的分泌, 促进 IL-6、IL-10 和 TGF- β 抗炎细胞因子分泌, 加速活化 T 细胞的凋亡, 促进 Th1 细胞转化为 Th2 细胞, 减少 Th17 细胞和 Th22 细胞的生成, 上调抑制自身反应性淋巴细胞增殖比例, 有效诱导外周免疫耐受和调节免疫反应^[32-35]。MSC-Exo 能减少表面活化标记, 抑制树突状细胞的活化和功能成熟, 并通过 TLR-NF- κ B 信号通路, 促使其向耐受型方向发展, 减少活化 CD8⁺T 细胞生成, 减轻炎症损伤, 诱导免疫耐受, 调节免疫平衡^[36]。

3 总结与展望

MSC-Exo 作为一种新型的无细胞疗法, 比活体间充质干细胞移植更具前景。静脉移植 MSCs 后, 由于体积较大, 大量间充质干细胞滞留于肺毛细血管床, 只有不到 1% 的间充质干细胞可以到达靶点并发挥作用^[37]。MSC-Exo 作为间充质干细胞的功能载体, 既可保留间充质干细胞的功能特性, 同时又具有更低的免疫原性与安全性, 体积更小、更易通过血脑屏障靶向神经受损部位发挥抗炎作用。MSC-Exo 既可抑制星形胶质细胞活化, 促进 M2 型巨噬细胞生成, 减少中性粒细胞的炎症浸润, 抑制自身反应性淋巴细胞增殖和加速活化 T 细胞的凋亡, 诱导 T 细胞和树突状细胞产生免疫耐受, 增加 IL-10、TGF- β 等抗炎因子的分泌, 减少 TNF- α 、IL-1 α 等炎症因子的分泌, 减轻整体神经炎症

损伤, 促进神经功能恢复。这些研究都证明了 MSC-Exo 可有效缓解 TBI 后神经炎症反应, 同时 MSC-Exo 作为理想的药物递送载体, 有望成为一种新兴的减轻神经炎症反应的纳米治疗剂。而如何批量获取高效且稳定表达的 MSC-Exo 并明确在人体内的药代动力学、不良反应均是 MSC-Exo 临床应用需要首先解决的难题, 需开展更多多中心及大样本随机对照试验和临床研究来明确。

参 考 文 献 :

- [1] JIANG J Y, GAO G Y, FENG J F, et al. Traumatic brain injury in China[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(3): 286-295.
- [2] JAMJOOM A A B, RHODES J, ANDREWS P J D, et al. The synapse in traumatic brain injury[J]. *Brain*, 2021, 144(1): 18-31.
- [3] LIN C T, LECCA D, YANG L Y, et al. 3,6'-dithiopomalidomide reduces neural loss, inflammation, behavioral deficits in brain injury and microglial activation[J]. *Elife*, 2020, 9(7): 114-128.
- [4] XU H Y, JIA Z L, MA K, et al. Protective effect of BMSCs-derived exosomes mediated by BDNF on TBI via miR-216a-5p[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 9(26): e920855.
- [5] 李佳蕊, 罗本燕. 神经炎症反应在动物创伤性脑损伤中的研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2019, 46(2): 214-217.
- [6] DEVANNEY N, STEWART A, GENSEL J. Microglia and macrophage metabolism in CNS injury and disease: the role of immunometabolism in neurodegeneration and neurotrauma[J]. *Exp Neurol*, 2020, 7(329): 113310.
- [7] ZHANG Z, LIANG J, YAN J X, et al. TBHQ improved neurological recovery after traumatic brain injury by inhibiting the overactivation of astrocytes[J]. *Brain Res*, 2020, 17(39): 146818.
- [8] TANG B, SONG M, XIE X, et al. Tumor necrosis factor-stimulated gene-6 (TSG-6) secreted by BMSCs regulates activated astrocytes by inhibiting NF- κ B signaling pathway to ameliorate blood brain barrier damage after intracerebral hemorrhage[J]. *Neurochem Res*, 2021, 14(6): 273-281.
- [9] DINET V, PETRY K G, BADAUT J. Brain-immune interactions and neuroinflammation after traumatic brain injury[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13(1): 178-184.
- [10] 张震文, 严菁兴, 彭晓明, 等. 人脐带间充质干细胞外泌体对创伤性脑损伤后神经功能的保护作用[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2020, 29(12): 1061-1066.
- [11] CHEN Y F, LI J, MA B T, et al. MSC-derived exosomes promote recovery from traumatic brain injury via microglia/macrophages in rat[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(18): 18274-18296.
- [12] ZHAO Y M, GAN Y X, XU G W, et al. MSCs-derived exosomes attenuate acute brain injury and inhibit microglial inflammation by reversing cyslt2r-erk1/2 mediated microglia m1 polarization [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(5): 1180-1190.
- [13] LI G Y, XIAO L H, QIN H, et al. Exosomes-carried microRNA-26b-5p regulates microglia M1 polarization after cerebral ischemia/reperfusion[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(9): 1022-1035.
- [14] LIU X L, ZHANG M M, LIU H N, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate cerebral ischemia-reperfusion injury-induced neuroinflammation and pyroptosis by modulating microglia m1/m2 phenotypes[J]. *Exp Neurol*, 2021, 34(1): 113-127.
- [15] DUAN S R, WANG F, CAO J W, et al. Exosomes derived from microRNA-146a-5p-enriched bone marrow mesenchymal stem cells alleviate intracerebral hemorrhage by inhibiting neuronal apoptosis and microglial m1 polarization[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14(5): 3143-3158.
- [16] ZHANG M, WANG L, HUANG S, et al. Exosomes with high level of miR-181c from bone marrow-derived mesenchymal stem cells inhibit inflammation and apoptosis to alleviate spinal cord injury[J]. *J Mol Histol*, 2021, 52(2): 301-311.
- [17] ZHAO C L, ZHOU X, QIU J, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells inhibit complement activation in rats with spinal cord injury[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13(9): 3693-3704.
- [18] TANG B, SONG M, XIE X, et al. Tumor necrosis factor-stimulated gene-6 (TSG-6) secreted by BMSCs regulates activated astrocytes by inhibiting NF- κ B signaling pathway to ameliorate blood brain barrier damage after intracerebral hemorrhage[J]. *Neurochem Res*, 2021, 14(6): 273-281.
- [19] LIU K, CAI G L, ZHUANG Z, et al. Interleukin-1 β -treated mesenchymal stem cells inhibit inflammation in hippocampal astrocytes through exosome-activated Nrf-2 signaling[J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16(5): 1423-1434.
- [20] DENG Y M, CHEN D D, GAO F, et al. Exosomes derived from microRNA-138-5p-overexpressing bone marrow-derived mesenchymal stem cells confer neuroprotection to astrocytes following ischemic stroke via inhibition of lcn2[J]. *J Biol Eng*, 2019, 28(13): 71.
- [21] NAKANO M, KUBOTA K, KOBAYASHI E, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells improve cognitive impairment in an alzheimer's disease model by increasing the expression of microRNA-146a in hippocampus[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 107-122.
- [22] WANG L, PEI S, HAN L L, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes reduce A1 astrocytes via downregulation of phosphorylated NF κ B P65 subunit in spinal cord injury[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(4): 1535-1559.
- [23] KUBOTA K, NAKANO M, KOBAYASHI E, et al. An enriched environment prevents diabetes-induced cognitive impairment in rats by enhancing exosomal miR-146a secretion from endogenous bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. *PLoS One*, 2018, 13(9): 204-252.
- [24] XIN H, WANG F, LI Y, et al. Secondary release of exosomes from astrocytes contributes to the increase in neural plasticity and improvement of functional recovery after stroke in rats treated with exosomes harvested from microRNA 133b-

- overexpressing multipotent mesenchymal stromal cells[J]. *Cell Transplant*, 2017, 26(2): 243-257.
- [25] MAHMOUDI M, TAGHAVI-FARAHABADI M, NAMAKI S, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells improved function and survival of neutrophils from severe congenital neutropenia patients in vitro[J]. *Hum Immunol*, 2019, 80(12): 990-998.
- [26] ZHANG B, LAI R C, SIM W K, et al. Topical application of mesenchymal stem cell exosomes alleviates the imiquimod induced psoriasis-like inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 201-210.
- [27] LI Q C, LIANG Y, SU Z B. Prophylactic treatment with MSC-derived exosomes attenuates traumatic acute lung injury in rats [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(6): L1107-L1117.
- [28] 崔舒悦, 丁晓玲, 丁刚. 间充质干细胞来源的外泌体对巨噬细胞的影响[J]. *生命的化学*, 2020, 40(10): 1825-1832.
- [29] 冉凤英, 陈龙, 张斌强, 等. TLRs 信号通路激活的 MSCs 外泌体对巨噬细胞极化的影响[J]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2018, 8(02): 65-71.
- [30] MAEDEH A, AMENE S, NIMA R. Anti-inflammatory and m2 macrophage polarization-promoting effect of mesenchymal stem cell-derived exosomes[J]. *International Immunopharmacology*, 2021, 97: 107823.
- [31] 赵吉玲, 余国龙, 彭漪, 等. 间充质干细胞调控炎症巨噬细胞极化的机制研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(2): 209-213.
- [32] 付正伟, 王丽霞, 葛海燕. 间充质干细胞对 Th17/Treg 平衡的影响及与 IBD 的关系[J]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2018, 8(06): 373-378.
- [33] 郭礼妍, 赖沛龙, 耿素霞, 等. 人脐带间充质干细胞来源外泌体对 Treg 和 TH17 细胞的调节作用[J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(1): 221-226.
- [34] 李伟伟, 李晓丰, 侯萍, 等. 人脐带间充质干细胞外泌体可抑制 Th22 细胞的表达及功能[J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(29): 4657-4662.
- [35] 林颖, 胡锦涛, 颢孙永勋, 等. 骨髓间充质干细胞外泌体调节哮喘小鼠 Foxp3⁺ Treg/Th17 的平衡[J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(17): 2637-2643.
- [36] 曾宪海, 萧苑, 邓祖辉, 等. 人牙髓间充质干细胞外泌体对小鼠树突状细胞成熟和功能的抑制作用[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2019, 39(7): 506-513.
- [37] DEWITTE S F H, LUK F, SIERRA P J M, et al. Immunomodulation by therapeutic mesenchymal stromal cells (MSC) is triggered through phagocytosis of MSC by monocytic cells[J]. *Stem Cells*, 2018, 36(4): 602-615.

(李科 编辑)

本文引用格式: 王文瑞, 黄晓飞, 孙田静, 等. 间充质干细胞源性外泌体抑制创伤性脑损伤炎症反应的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(14): 61-65.

Cite this article as: WANG W R, HUANG X F, SUN T J, et al. Research progress of the roles of mesenchymal stem cells-derived exosomes in inhibiting the inflammatory response in traumatic brain injury*[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(14): 61-65.