

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.10.037

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.10.037>

## 吲哚菁绿荧光显影技术在乳腺癌手术中的应用

许勇 综述 袁松林, 陈铭涛 审校

(常德市第一人民医院乳甲外科, 湖南 常德 415000)

**[摘要]** 乳腺癌已经成为全球女性发病率最高的恶性肿瘤。随着综合治疗技术的不断发展, 乳腺癌患者的预后得到了较大改善, 其外科治疗也从“最大耐受”逐渐转变为“最小、最有效”的治疗模式。乳腺癌的保乳及保腋窝手术是目前研究的热点, 如何安全有效地进行保乳及保腋窝手术需要借助先进的辅助技术。随着荧光显影技术的发展, 吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)显影技术在肿瘤外科手术得到广泛的应用, 近年来也逐渐应用到乳腺癌手术中, 尤其是在乳腺癌保乳根治肿瘤定位方面及保腋窝前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)中发挥了一定的优势, 取得了较好的疗效。

**[关键词]** 吲哚菁绿; 荧光显影技术; 乳腺癌保乳根治术; 前哨淋巴结活检

## Application of indocyanine green fluorescence imaging technology in breast cancer surgery

XU Yong, YUAN Songlin, CHEN Mingtao

*(Department of Breast and Thyroid Surgery, First Hospital of Changde City, Changde Hunan 415000, China)*

**Abstract** Breast cancer has become the malignant tumor with the highest incidence rate among women in the world. With the advancements of comprehensive treatment, the prognosis of breast cancer patients has been greatly improved, and its surgical treatment principles have gradually changed from “maximum tolerance” to “minimum and most effective”. Breast-conserving and axillary-conserving surgery for breast cancer is the focus of current research. A successful breast-conserving or axillary-conserving surgery requires advanced assessment technologies of auxiliary nodes. As an emerging surgery navigation technology, fluorescence imaging based on indocyanine green (ICG) has been gradually applied to breast cancer surgery in recent years. In breast-conserving surgery and sentinel lymph node biopsy (SLNB), it has played a certain role and achieved good results.

**Keywords** indocyanine green; fluorescent imaging technology; breast conserving radical mastectomy; sentinel lymph node biopsy

收稿日期 (Date of reception): 2022-06-09

通信作者 (Corresponding author): 许勇, Email: 15211298273@163.com

基金项目 (Foundation item): 湖南省常德市科技局科研项目 (20207508)。This work was supported by the Changde Science and Technology Bureau Research Project, China (20207508).

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和病死率近年来逐渐升高<sup>[1-2]</sup>。根据2020年全球癌症最新发病率和病死率估计值的统计调查报告<sup>[3]</sup>显示: 乳腺癌首次超过肺癌, 成为全球最常见的癌症, 约占新发癌症病例的11.7%。手术是治疗原发性乳腺癌的主要方法。对于大部分早期乳腺癌患者而言, 如果能够早发现、早诊断、早治疗, 是可以彻底治愈的。如何在确保肿瘤切除安全性的同时改善患者术后生活质量, 成为了乳腺外科医师追求的目标。在此背景下, 乳腺癌保乳及腋窝手术应运而生。对于乳腺癌保乳手术来说, 手术的关键是如何保障切缘无肿瘤残留(R0切除), 因为切缘阳性会增加术后局部复发率, 导致保乳手术失败<sup>[4]</sup>。目前临床中常用的影像学检查方法, 如B超、CT、MRI等, 可为乳腺癌的诊断与手术治疗提供解剖学及病理生理学信息, 但无法实现术中直视下的肿瘤定位, 尤其是那些“看不见、摸不着”的乳腺肿瘤, 这些局限性大大影响了肿瘤的R0切除率。

实现术中肿瘤精确定位、判断肿瘤边缘对于达到“精准切除”的治疗目的至关重要。近年来, 随着术中吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)荧光显影技术的发展, 这一治疗目的有望得到实现。相较于传统影像学检查方法, ICG荧光显影技术具有更强的背景信号比, 从而使其具有灵敏度高、对比度强的优点。并且在增加高性能的同时并未增加成本, 具有成本低、可视化、使用方便、安全等优势<sup>[5]</sup>, 能够充分显示肿瘤轮廓, “点亮肿瘤”实现精准切除, 并可在术中识别重要的解剖结构, 减少不必要的损伤<sup>[6]</sup>。目前, 在乳腺癌的临床诊治中, ICG荧光显影技术主要用于乳腺癌肿瘤显影和前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)。

## 1 ICG 的显像机制

ICG是目前外科应用比较广泛的一种水溶性荧光造影剂, 也是目前唯一被批准体内应用的染料。在浓度低于2.0 mg/kg时无明显毒副作用和过敏反应。ICG静脉注射后能迅速地与血浆蛋白结合, 随血液循环到达全身。它主要由肝脏分解代谢并经胆道系统排出体外, 大多数人可在20 min内将ICG从血液中排出。当其流经肿瘤时, 由于肿瘤无法正常将其排泄而被滞留肿瘤内, 成为实现“点亮肿瘤”的基础。另外, 将ICG注射到肿瘤周围淋巴网络丰富的组织中时, ICG可以沿着淋

巴管引流并与淋巴管中的蛋白质结合后聚集, 形成纳米粒子, 并在肿瘤高通透性与滞留效应的影响下于乳腺癌组织中积聚<sup>[7]</sup>。在近红外光装置的激发下发射近红外荧光, 并由体外装置接收后通过计算机处理进行成像<sup>[8-10]</sup>。其示踪效果类似于纳米碳和亚甲蓝<sup>[11]</sup>。ICG在淋巴结中的显影呈浓度依赖性, 特异性不强, 且若ICG浓度过高易从肿瘤中漏出并渗入周围组织, 形成伪影, 影响效果<sup>[12]</sup>。

## 2 ICG 荧光显影技术在乳腺癌手术中的应用

### 2.1 ICG 荧光显影技术在乳腺癌保乳术肿瘤定位中的应用

近年来, 随着乳腺癌各种临床研究进展及治疗理念的更新, 早期乳腺癌的保乳根治术已经在国内临床上普遍实施。由于乳腺癌肿瘤呈浸润性生长, 且大多不规则, 其肿瘤边缘很难用肉眼进行术中精确定位。有研究<sup>[13]</sup>显示: 当保乳术中肿瘤切除后病检出现阳性切缘时, 术后局部复发率明显增加。并且有超过85%的患者需要再次手术, 严重影响患者的生存及生活质量<sup>[14]</sup>。而当切除标本边缘距肿瘤边缘宽度为2.0~2.9 mm时, 只有6%左右的患者需再次手术<sup>[15]</sup>。保乳术中若标本边缘评估为阳性, 传统的方法是将整个残腔再环切一圈, 即“环切法”。然而, 这样的切除方法会导致切除更多正常的乳腺组织, 从而影响美容效果。因此, 术中对于切缘位置的判断是保证美容效果, 提高R0切除率, 降低复发风险的关键。

既往乳腺癌保乳根治术的成功与否很大程度上依靠术中病理检查, 但术中病理等待时间较长且易受病理医师经验和切片质量等因素的影响。因此, 乳腺癌保乳根治术仍存在着手术切缘阳性的风险。而利用ICG荧光显影技术可以精确识别肿瘤边缘<sup>[16]</sup>。相关试验<sup>[17]</sup>表明: ICG注入血管后能快速地与血浆蛋白结合, 随血液循环到达全身, 利用正常细胞能够很好排泄ICG而肿瘤细胞无法排泄的原理, 在荧光示踪导航系统的识别下肿瘤病灶与健康的乳腺组织形成境界清楚的两部分, 根据“被点亮的”荧光染色区域, 可在术中比较精确判断肿瘤边缘位置及切缘处是否存在肿瘤残留, 在标本送检前辅助术者判断是否需要扩大切除。在完整切除荧光染色区域后经术后病理证实可获得阴性切缘, 即“定向切除法”。蒋雪梅<sup>[18]</sup>在ICG荧光显像下, 能够精确定位乳腺导管内乳头状瘤, 并据此制定乳腺导管内乳头状瘤手术方案, 达到精准保乳的目的。孙嘉忆等<sup>[19]</sup>将ICG荧光

显影技术应用于不可触及的乳腺癌保乳术中, 达到定向切除肿瘤的目的, 而且肿瘤的切缘阴性率更高、切除正常乳腺组织更少, 使保乳手术更完美。以上结果表明ICG荧光显影技术在乳腺癌保乳术中有着比较重要的临床诊断辅助价值。

## 2.2 ICG 荧光显影技术在乳腺癌 SLNB 中的应用

研究<sup>[20]</sup>显示: 乳腺癌腋窝淋巴结(axillary lymph node, ALN)转移数目的多少对其病理分期和后续治疗方案的制订、改善预后具有重要的意义。既往临床上对乳腺癌患者ALN转移情况的判断通常采用腋窝淋巴结清扫(axillary lymph node dissection, ALND)的方法。但行ALND后患者并发症较多, 譬如易导致患侧上肢淋巴水肿、肢体麻木疼痛、肩部活动受限等, 严重影响了患者的生活质量<sup>[21]</sup>。

乳腺前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)是乳腺肿瘤转移的第1站区域淋巴结, 是一组比较特殊的淋巴结, 通常有2~4枚, 原发肿瘤淋巴转移大多数会先经过前哨淋巴结后再向远处播散。理论上只要前哨淋巴结没有肿瘤的转移, 远处的淋巴结转移可能性就很小。在上述理念支持之下, 对于临床ALN阴性的早期乳腺癌患者, 进行SLNB时检测前哨淋巴结阴性, 可以避免ALND。这样不仅能够减少患者术后患肢淋巴水肿、疼痛等并发症, 还可以优化手术过程, 缩短手术时间, 提高患者术后生活质量。故近年来, SLNB被广泛地应用于早期乳腺癌患者ALN转移情况的评估<sup>[22]</sup>, 并被国内外指南推荐用于指导乳腺癌腋窝手术的临床实践。

然而SLNB成功与否的关键还是在于是否对SLN进行精准的识别与定位。有研究<sup>[23]</sup>表明示踪剂的选择对乳腺癌患者SLNB的成功起到了决定性作用。目前, 主要采用3种方法: 核素探测法、染料法和二者联合法来识别与定位前哨淋巴结。核素探测法存在获得性差、成本高及医护人员暴露于放射线等缺点<sup>[24]</sup>。而且, 核素探测法对医院配套设施要求高, 限制了其在国内大部分医院中开展。染料法常用的染料有亚甲蓝、纳米碳、ICG等, 这些染料可单用, 也可两两联合使用。亚甲蓝具有检出率高、成本低和安全性高的优势, 但存在无法精确确定前哨淋巴结位置, 假阴性率较高, 操作的盲目性较大等不足。而且, 亚甲蓝停留在淋巴管的时间较短, 对于皮下脂肪过厚等患者的深部淋巴结无法获得满意的染色效果<sup>[25]</sup>, 且其成功率低于核素探针法或两者联合的方法<sup>[26]</sup>。

ICG被用于示踪剂有40多年的历史。Kitai等<sup>[27]</sup>的研究结果证明ICG对乳腺癌患者SLNB适用。采用ICG荧光示踪剂, 借助荧光定位仪, 可清晰显示淋巴引流途径和乳腺淋巴结的位置, 有助于术中准确、实时对乳腺癌患者进行SLNB。该法操作简单、敏感度高, 可缩短SLNB的学习曲线<sup>[28]</sup>。Sugie等<sup>[29]</sup>的荟萃分析显示: ICG荧光示踪法与核素探测法在SLN检出率上无显著差异, 但ICG示踪法可能在评估ALN状态进行腋窝分期方面具有更大的优势。吕莹等<sup>[30]</sup>的荟萃分析也对比了这2种方法在SLNB中的应用效果, 最后得出ICG示踪法与核素探测法得到的SLN检出率和假阴性率无显著差异, 和Sugie等<sup>[29]</sup>的研究结果类似。此外, Goonawardena等<sup>[31]</sup>在Sugie等<sup>[29]</sup>研究的基础上再次纳入更多的临床研究进行荟萃分析, 最终结果显示ICG示踪法与核素探测法在SLN检出率上无显著差异。综合上述研究结果表明: ICG荧光示踪法可以替代核素探测法。尤其是在核素探测法在实际操作中的存在诸多限制的背景下。然而, Murawa等<sup>[32]</sup>的研究发现: 相较于核素探测法的SLNB, ICG示踪法切除的SLN数量更多, 术后发生上肢淋巴水肿的概率也更高, 但其似乎更能提高SLNB的准确率。另外, 与皮下注射ICG相比, 皮内注射ICG可明显提高乳腺癌患者SLNB的检出率<sup>[33-34]</sup>。王骥等<sup>[35]</sup>研究显示: ICG联合亚甲蓝双示踪较其他示踪相比, SLNB的检出率更高, 假阴性率更低, 能够比较准确的评估ALN的状态。因此, ICG示踪法进行SLNB是一种切实可行的技术。

## 3 结语

ICG荧光显影技术在辅助外科手术、改善手术效果方面展现了巨大的潜力, 显示了良好的临床推广前景, 尤其在乳腺癌诊治中的应用前景非常广泛。ICG荧光显影技术不仅可以应用于乳腺癌保乳手术的术中成像, 指导术者定位肿瘤边缘, 精准切除肿瘤, 降低切缘阳性率, 减少正常组织损伤, 从而达到完美保乳的目的, 还能够以无创、高效的方式评估ALN状态, 为SLNB代替ALND提供有力依据, 从而降低患者术后并发症的发生率, 改善远期生活质量。然而荧光显影技术并非完美无缺, 目前仍面临亟需解决的问题, 例如: 怎样使荧光的组织穿透能力及分子探针的靶向性进一步提高; 如何升级显示系统, 提供肿瘤的多维解剖结构信息, 以更精准指导手术等。相信随着分子成像技术的不断发展, 以及大规模临床研

究的开展、更确切的循证医学证据的出现, ICG 荧光显影技术将会被乳腺外科医师广泛接受, 惠及更多的乳腺癌患者。

### 参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33.
2. Chen VC, Lin KY, Tsai YH, et al. Connectome analysis of brain functional network alterations in breast cancer survivors with and without chemotherapy[J]. *PLoS One*, 2020, 15(5): e0232548.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
4. Biglia N, Maggiorotto F, Liberale V, et al. Clinical-pathologic features, long term-outcome and surgical treatment in a large series of patients with invasive lobular carcinoma (ILC) and invasive ductal carcinoma (IDC)[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2013, 39(5): 455-460.
5. Li L, Pang X, Liu G. Near-infrared light-triggered polymeric nanomicelles for cancer therapy and imaging[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2018, 4(6): 1928-1941.
6. 尹兵, 王明宇, 惠鹏, 等. 荧光造影剂的研究与外科应用进展[J]. *国际外科学杂志*, 2020, 47(2): 139-144.  
YIN Bing, WANG Mingyu, HUI Peng. Research and surgical application of fluorescent contrast agents[J]. *International Journal of Surgery*, 2020, 47(2): 139-144.
7. Maeda H, Wu J, Sawa T, et al. Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review[J]. *J Control Release*, 2000, 65(1-2): 271-284.
8. Jing B, Gai Y, Qian R, et al. Hydrophobic insertion-based engineering of tumor cell-derived exosomes for SPECT/NIRF imaging of colon cancer[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 7.
9. Reinhart MB, Huntington CR, Blair LJ, et al. Indocyanine green: historical context, current applications, and future considerations[J]. *Surg Innov*, 2016, 23(2): 166-175.
10. Lucas William Thornblade, Kurt Allan Melstrom, Ali Zhumkhawala, 等. 荧光显像技术在消化外科中的应用进展[J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(2): 149-154.  
Thornblade LW, Melstrom KA, Zhumkhawala A, et al. Fluorescence guidance in digestive surgery[J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2021, 20(2): 149-154.
11. Fox IJ, Wood EH. Indocyanine green: physical and physiologic properties[J]. *Proc Staff Meet Mayo Clin*, 1960, 35: 732-744.
12. Murawa D, Hirche C, Dresel S, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer guided by indocyanine green fluorescence[J]. *Br J Surg*, 2009, 96(11): 1289-1294.
13. Biglia N, Ponzone R, Bounous VE, et al. Role of re-excision for positive and close resection margins in patients treated with breast-conserving surgery[J]. *Breast*, 2014, 23(6): 870-875.
14. 苑龙, 周艳, 胡滢, 等. 吲哚菁绿联合亚甲蓝在乳腺癌前哨淋巴结活组织检查中的应用价值[J]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2016, 10(2): 87-91.  
YUAN Long, ZHOU Yan, HU Ying, et al. Indocyanine green combined with methylene blue for sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients[J]. *Chinese Journal of Breast Disease. Electronic Version*, 2016, 10(2): 87-91.
15. McCahill LE, Single RM, Aiello Bowles EJ, et al. Variability in reexcision following breast conservation surgery[J]. *JAMA*, 2012, 307(5): 467-475.
16. Madajewski B, Judy BF, Mouchli A, et al. Intraoperative near-infrared imaging of surgical wounds after tumor resections can detect residual disease[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(20): 5741-5751.
17. Keating J, Tchou J, Okusanya O, et al. Identification of breast cancer margins using intraoperative near-infrared imaging[J]. *J Surg Oncol*, 2016, 113(5): 508-514.
18. 蒋雪梅. 吲哚菁绿荧光显像在乳腺导管内乳头状瘤手术中的应用[J]. *中国现代医生*, 2018, 56(33): 47-49.  
JIANG Xuemei. Application of indocyanine green fluorescence imaging in breast intraductal papilloma surgery[J]. *China Modern Doctor*, 2018, 56(33): 47-49.
19. 孙嘉亿, 郭文斌, 张天一. 吲哚菁绿荧光引导技术在不可触及乳腺癌切除术中的应用[J]. *大连医科大学学报*, 2021, 43(1): 38-43.  
SUN Jiayi, GUO Wenbin, ZHANG Tianyi. Application of indocyanine green fluorescence guided technique in the resection of nonpalpable breast cancer[J]. *Journal of Dalian Medical University*, 2021, 43(1): 38-43.
20. Papatthemelis T, Jablonski E, Scharl A, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients by means of indocyanine green using the Karl Storz VITOM® Fluorescence Camera[J]. *Biomed Res Int*, 2018: 6251468.
21. 赵慧慧, 周春兰, 吴艳妮, 等. 乳腺癌相关淋巴水肿患者运动指导方案的证据总结[J]. *中华护理杂志*, 2020, 55(5): 779-785.  
ZHAO Huihui, ZHOU Chunlan, WU Yanni, et al. Evidence summary of exercise programs on patients with breast cancer-related lymphedema[J]. *Chinese Journal of Nursing*, 2020, 55(5): 779-785.
22. Mount MG, White NR, Nguyen CL, et al. Evaluating one day versus two days preoperative lymphoscintigraphy protocols for sentinel lymph node biopsy in breast cancer[J]. *Am Surg*, 2015, 81(5): 454-457.
23. Shen S, Xu Q, Zhou Y, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy guided by blue dye with or without indocyanine green in early breast cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2018, 117(8): 1841-1847.

24. Reimer T, Engel J, Schmidt M, et al. Is axillary sentinel lymph node biopsy required in patients who undergo primary breast surgery?[J]. *Breast Care (Basel)*, 2018, 13(5): 324-330.
25. 龚晓军, 毛红岩, 刘慧民, 等. 吲哚菁绿荧光法在乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2016, 23(2): 221-224.  
GONG Xiaojun, MAO Hongyan, LIU Huimin, et al. Clinical application of indocyanine green fluorescence in sentinel lymph nodes biopsy for breast cancer[J]. *Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery*, 2016, 23(2): 221-224.
26. Li J, Chen X, Qi M, et al. Sentinel lymph node biopsy mapped with methylene blue dye alone in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0204364.
27. Kitai T, Inomoto T, Miwa M, et al. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2005, 12(3): 211-215.
28. 赵家贤, 王春建, 丛斌斌, 等. 乳腺癌前哨淋巴结活检光声示踪剂的进展与展望[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(10): 873-878.  
ZHAO Jiaxian, WANG Chunjian, CONG Binbin, et al. Research progress of photoacoustic imaging in sentinel lymph node biopsy in breast cancer[J]. *China Oncology*, 2021, 31(10): 873-878.
29. Sugie T, Ikeda T, Kawaguchi A, et al. Sentinel lymph node biopsy using indocyanine green fluorescence in early-stage breast cancer: a meta-analysis[J]. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22(1): 11-17.
30. 吕莹, 程刚. 吲哚菁绿荧光示踪法在进行前哨淋巴结活检术中的应用价值[J]. *当代医药论丛*, 2019, 17(13): 164-166.  
LÜ Ying, CHENG Gang. Application of indocyanine green fluorescence tracing in sentinel lymph node biopsy[J]. *Contemporary Medical Symposium*, 2019, 17(13): 164-166.
31. Goonawardena J, Yong C, Law M. Use of indocyanine green fluorescence compared to radioisotope for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Surg*, 2020, 220(3): 665-676.
32. Murawa D, Polom K, Murawa P. One-year postoperative morbidity associated with near-infrared-guided indocyanine green (ICG) or ICG in conjugation with human serum albumin (ICG:HSA) sentinel lymph node biopsy[J]. *Surg Innov*, 2014, 21(3): 240-243.
33. Marchese E, Della Pepa GM, La Rocca G, et al. Application of indocyanine green video angiography in vascular neurosurgery[J]. *J Neurosurg Sci*, 2019, 63(6): 656-660.
34. Vermersch C, Raia-Barjat T, Chapelle C, et al. Randomized comparison between indocyanine green fluorescence plus <sup>99m</sup>technetium and <sup>99m</sup>technetium alone methods for sentinel lymph node biopsy in breast cancer[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 6943.
35. 王骥, 吴瑞, 刘晓, 等. 吲哚菁绿联合亚甲蓝双示踪法在国内乳腺癌前哨淋巴结活检中应用价值的Meta分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(5): 532-542.  
WANG Ji, WU Rui, LIU Xiao, et al. Application value of dual-tracer method of indocyanine green plus methylene blue in sentinel lymph node biopsy of breast cancer in China: a Meta-analysis[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2020, 29(5): 532-542.

本文引用: 许勇, 袁松林, 陈铭涛. 吲哚菁绿荧光显影技术在乳腺癌手术中的应用[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(10): 2582-2586. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.10.037

**Cite this article as:** XU Yong, YUAN Songlin, CHEN Mingtao. Application of indocyanine green fluorescence imaging technology in breast cancer surgery[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(10): 2582-2586. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.10.037