

- Clin Interv Aging, 2022, 17(1): 1081-1090.
- [20] YU J, LI J, SHEN J, et al. The role of fibrinogen-like proteins in cancer[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(4): 1079-1087.
- [21] 田帅飞, 郭晓斌, 吾湖孜·吾拉木, 等. 血清学指标诊断慢性假体周围感染的性别差异[J]. 中华骨科杂志, 2023, 43(11): 768-774.
- [22] ZHU X, ZHANG H, SUN X, et al. Reliability of circulating fibrinogen in the diagnosis of prosthesis-related infection.

• 短篇论著 •

血清 β_2 -MG、IL-18、sRAGE 在多发性骨髓瘤中的水平及对疾病分期的诊断价值

蔡晓峰¹, 刘贺娟^{2△}

1. 青海省中医院检验科, 青海西宁 810000; 2. 哈尔滨工业大学大郑州研究院, 河南郑州 450018

摘要: 目的 探讨血清 β_2 -微球蛋白 (β_2 -MG)、白细胞介素 (IL)-18、可溶性晚期糖基化终末产物受体 (sRAGE) 在多发性骨髓瘤 (MM) 中的水平及其对疾病分期的诊断价值。方法 选取 2021 年 8 月至 2024 年 10 月于青海省中医院就诊的 MM 患者 114 例作为 MM 组, 根据修订版国际分期系统 (R-ISS) 进行分期; 另选取同期接受体检的 120 例健康人群作为健康组。比较 MM 组、健康组实验室指标及不同分期患者临床特征及实验室指标; Spearman 分析 β_2 -MG、IL-18 和 sRAGE 与 MM 患者分期的关系; 采用多因素 Logistic 回归模型分析 MM 分期的影响因素; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 β_2 -MG、IL-18 及 sRAGE 诊断 MM 患者 R-ISS 分期的效能。结果 MM 组 β_2 -MG、IL-18 水平高于健康组 ($P < 0.05$), sRAGE 水平低于健康组 ($P < 0.05$)。不同分期 MM 患者乳酸脱氢酶 (LDH)、 β_2 -MG、IL-18 和 sRAGE 水平比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。Spearman 分析显示, MM 患者血清 β_2 -MG 和 IL-18 与 R-ISS 分期呈正相关 ($P < 0.05$), sRAGE 与 R-ISS 分期呈负相关 ($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 血清 β_2 -MG、IL-18 为 MM 患者 R-ISS 分期的危险因素 ($P < 0.05$), sRAGE 为其保护因素 ($P < 0.05$)。ROC 曲线结果显示, 血清 β_2 -MG、IL-18 和 sRAGE 联合诊断 MM 患者 R-ISS 分期的灵敏度及特异度分别是 86.35% 及 92.68%, 曲线下面积达 0.912, 大于 β_2 -MG、IL-18 及 sRAGE 单独诊断 ($P < 0.05$)。结论 血清 β_2 -MG、IL-18 在 MM 中呈高表达, sRAGE 呈低表达, 且上述指标与疾病分期密切相关, 联合检测对 MM 患者 R-ISS 分期的诊断效能较高。

关键词: 多发性骨髓瘤; 血清 β_2 -微球蛋白; 白细胞介素-18; 可溶性晚期糖基化终末产物受体

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.18.023

文章编号: 1673-4130(2025)18-2301-04

tions: a systematic review and meta-analysis[J]. J Orthop Surg Res, 2021, 16(1): 31-42.

- [23] CIRIELLO V, GHANNADIAN S, SARACCO M, et al. Is fibrinogen a reliable biomarker in the diagnosis of peri-prosthetic joint infection? A systematic review and meta-analysis[J]. Surg Infect (Larchmt), 2022, 23(9): 787-795.

(收稿日期: 2024-12-11 修回日期: 2025-04-10)

中图法分类号: R446.1

文献标志码: A

多发性骨髓瘤 (MM) 是一种恶性血液肿瘤, 有研究报道, MM 在全球发病率呈上升趋势^[1]。因此, 早期识别和预测 MM 发生至关重要^[2-3]。促炎巨噬细胞是 MM 疾病微环境、骨破坏及免疫损伤的重要因素。有研究表明, β_2 -微球蛋白 (β_2 -MG)^[4]、白细胞介素 (IL)-18^[5]、可溶性晚期糖基化终末产物受体 (sRAGE)^[6] 均为炎症反应相关指标, 在 MM 疾病发生及预后预测中有着需要的价值。其中 β_2 -MG 是 MM 相关巨噬细胞炎症重要驱动因素, IL-18 属促炎细胞因子, 主要由巨噬细胞分泌, sRAGE 可导致促炎过程放大及病理状态恶化。目前已有研究对白细胞介素亚型、 β_2 -MG、sRAGE 及两两指标结合对 MM 疾病的诊断价值进行了分析^[7-9], 但对于 IL-18、 β_2 -MG 与 sRAGE 三者联合诊断的效能尚未完全明确。本研究将分析 MM 患者血清 β_2 -MG、IL-18 和 sRAGE 水

平及其对疾病分期的诊断价值, 以期为临床提供可靠诊断指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 8 月至 2024 年 10 月于青海省中医院就诊的 MM 患者 114 例作为 MM 组, 男 67 例, 女 47 例; 年龄 29~78 岁, 平均 (57.86 ± 4.52) 岁; 体重指数 (BMI) 20.2~28.6 kg/m², 平均 (22.87 ± 1.25) kg/m²。纳入标准:(1)符合 2020 年版《中国多发性骨髓瘤诊治指南 (2020 年修订)》^[10] 相关标准, 血/尿出现单克隆 M 蛋白, 经骨髓检查存在单克隆浆细胞比例 ≥ 10%, 并满足出现靶器官损害或 MRI 检查可见骨质破坏 (> 5 mm) 等任一标准;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)资料齐全;(4)新发疾病且未经治疗。排除标准:(1)合并血液、凝血障碍或感染性疾病;(2)伴其他恶性肿瘤、重要器官障碍等疾病;(3)免疫功能、凝血功能障碍;(4)近期服用抗炎药物、免疫抑制

剂等; (5) 合并原发性或继发性肾损伤。

另选取同期接受体检的 120 例健康人群作为健康组, 男 68 例, 女 52 例; 年龄 34~75 岁, 平均 (58.07 ± 3.41) 岁; BMI $20.7 \sim 28.3 \text{ kg/m}^2$, 平均 $(22.56 \pm 1.37) \text{ kg/m}^2$ 。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁; (2)既往无 MM 病史或免疫性、感染性等相关疾病史。排除标准同 MM 组。纳入研究者或家属均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 IL-18 酶联免疫试剂盒购自杭州联科生物技术股份有限公司(EK118/2-48)。 β_2 -MG 酶联免疫试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司(EH0424)。sRAGE 酶联免疫试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司(EH0408)。E0226 酶标仪购自上海碧云天生物技术有限公司。

1.3 方法

1.3.1 资料收集 采用医院病历信息系统收集研究对象的资料, 包括性别、年龄、BMI、修订版国际分期系统(R-ISS)分期、基础疾病、白蛋白(Alb)、乳酸脱氢酶(LDH)、 β_2 -MG、IL-18 及 sRAGE 水平等。

1.3.2 分组方法 根据 R-ISS 分期将 MM 患者分为 I 期、II 期、III 期^[11]。I 期: β_2 -MG $< 3.5 \text{ mg/L}$ 、Alb $\geq 35 \text{ g/L}$, 且非细胞遗传学高危[高危即间期荧光原位杂交检出 del(17p)、(t 4;14)、(t 14;16)], LDH 正常水平($240 \sim 600 \text{ U/L}$)。III 期: β_2 -MG $\geq 5.5 \text{ mg/L}$, 且同时细胞遗传学高危或 LDH $> 600 \text{ U/L}$ 。II 期: 不符合 I、III 期的 MM 患者。

1.3.3 血清 β_2 -MG、IL-18、sRAGE 检测 采集受检者的空腹静脉外周全血 5 mL, 室温下静置 30 min, $1000 \times g$ 离心 10 min, 吸取上层血清立即检测, 或分

置于 -20°C 以下贮存。严格按照试剂盒说明书采用酶联免疫吸附试验检测 IL-18、 β_2 -MG、sRAGE 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 处理和分析数据。计数资料以 $n(\%)$ 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。服从正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组/多组间分别采用两独立样本 t/F 检验。采用 Spearman 分析 β_2 -MG、IL-18、sRAGE 与 MM 患者 R-ISS 分期的相关性; 通过多因素 Logistic 回归模型分析 MM 患者 R-ISS 分期的影响因素; 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 β_2 -MG、IL-18、sRAGE 诊断 MM 患者 R-ISS 分期的效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 β_2 -MG、IL-18 及 sRAGE 水平比较 MM 组 β_2 -MG、IL-18 水平高于健康组($P < 0.05$), sRAGE 水平低于健康组($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 不同分期 MM 患者临床特征比较 114 例 MM 患者中 I 期 32 例, II 期 49 例, III 期 33 例。不同分期 MM 患者 LDH 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 而其余特征比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 两组 β_2 -MG、IL-18 和 sRAGE 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	β_2 -MG(mg/L)	IL-18(pg/mL)	sRAGE(μg/L)
MM 组	114	6.57 ± 1.09	528.74 ± 61.67	61.28 ± 8.64
健康组	120	1.38 ± 0.45	176.15 ± 52.14	97.74 ± 35.12
<i>t</i>		48.032	47.312	10.778
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同分期 MM 患者临床特征比较($\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$)

项目	I 期(<i>n</i> =32)	II 期(<i>n</i> =49)	III 期(<i>n</i> =33)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	58.64 ± 5.32	57.81 ± 4.67	57.35 ± 5.18	0.556	0.575
性别				0.133	0.936
男	18(56.25)	29(59.18)	20(60.61)		
女	14(43.75)	20(40.82)	13(39.39)		
BMI(kg/m^2)	23.15 ± 1.12	22.74 ± 1.05	22.68 ± 1.37	1.611	0.204
基础疾病					
高血压	6(18.75)	7(14.29)	4(12.12)	0.418	0.811
糖尿病	7(21.88)	10(20.41)	5(15.15)	0.54	0.764
冠心病	3(9.38)	6(12.24)	2(6.06)	0.869	0.648
Alb(g/L)	38.74 ± 1.28	38.26 ± 1.32	37.95 ± 1.47	2.812	0.064
LDH(U/L)	365.14 ± 51.48	374.51 ± 60.25	458.43 ± 65.34	25.661	25.661

2.3 不同分期 MM 患者 β_2 -MG、IL-18 和 sRAGE 水平比较 不同分期 MM 患者 β_2 -MG、IL-18、sRAGE 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 且分期越高, β_2 -MG、IL-18 水平越高($P < 0.05$), sRAGE 水平越低($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 MM 患者血清 β_2 -MG、IL-18、sRAGE 与 R-ISS 分期的相关性 Spearman 分析显示, MM 患者血清 β_2 -MG、IL-18 与 R-ISS 分期呈正相关($r = 0.671$ 、 0.612 , $P < 0.05$), sRAGE 与 R-ISS 分期呈负相关($r = -0.524$, $P < 0.05$)。

表 3 不同分期 MM 患者 β_2 -MG、IL-18 和 sRAGE 水平比较($\bar{x} \pm s$)

分期	n	β_2 -MG(mg/L)	IL-18(pg/mL)	sRAGE(μg/L)
I 期	32	2.86±0.32	347.16±45.12	67.85±8.23
II 期	49	4.17±0.76	552.48±60.74	56.41±7.68
III 期	33	8.14±1.25	764.53±89.61	49.77±5.34
F		346.725	316.066	51.797
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 MM 分期的多因素 Logistic 回归模型分析 以 MM 患者 R-ISS 分期为因变量(Ⅲ期=2、Ⅱ期=1、I 期=0), 以患者血清 LDH、 β_2 -MG、IL-18、sRAGE 水平为自变量(均以实测值代入)进行多因素 Logistic 回归模型分析。结果显示, 血清 β_2 -MG 和 IL-18 为

表 5 血清 β_2 -MG、IL-18 及 sRAGE 对 MM 患者 R-ISS 分期的诊断效能

项目	AUC	95%CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
β_2 -MG	0.747	0.627~0.795	5.64 mg/L	76.43	73.58	0.500
IL-18	0.713	0.618~0.772	618.47 pg/mL	73.52	69.74	0.433
sRAGE	0.682	0.594~0.707	52.49 μg/L	68.77	71.25	0.400
3 项联合	0.912	0.854~0.949	—	86.35	92.68	0.790

注:—表示无数据。

3 讨 论

MM 微环境包括骨髓中的基质细胞、免疫细胞、血管生成因子、细胞外基质等, 共同构成了一个复杂网络, 并在疾病的发生、发展和治疗反应中起着至关重要的作用。对于疾病分期, 临床主要采用 R-ISS 分期, 虽然其操作简单易行, 但无法全面反映 MM 的复杂病理变化。炎症反应为 MM 重要病理变化之一, 而促炎巨噬细胞是 MM 疾病微环境、骨破坏及免疫损伤的重要因素, 对巨噬细胞致病相关因子进行分析对于明确疾病机制及改善预后至关重要。 β_2 -MG 为引发 MM 相关巨噬细胞炎症的驱动因素。 β_2 -MG 是主要组织相容性复合体 I 类的重要亚基, 在肿瘤发生和免疫控制中发挥着重要的生物学功能^[12]。有研究报道, 吞噬的 β_2 -MG 溶酶体积聚促进 MM 中 β_2 -MG 淀粉样蛋白聚集, 导致溶酶体破裂, 激活 NLRP3 炎症小体, 产生活性 IL-1 β 、IL-18, 并导致溶骨性骨破坏, 促进 MM 发展^[7]。既往研究认为, β_2 -MG 可用于 MM 患者疾病筛查及预后预测^[13~14]。本研究结果显示, β_2 -MG 在 MM 发生及高分期中呈高水平, 且 β_2 -MG 为 MM 患者分期的危险因素。该结果与费晓莉等^[15]研究一致。考虑为 β_2 -MG 可通过介导炎症反应, 加剧免疫损伤, 参与 MM 骨破坏等病理过程。

IL-18 是一种 IL-1 家族细胞因子, 属促炎细胞因子, 主要由巨噬细胞等分泌, 具有诱导干扰素 γ 产生的强大功能, 激活 IL-18 后, 可促进自然杀伤细胞分泌干扰素 γ , 激活巨噬细胞, 参与炎症及恶性疾病发生及

MM 患者 R-ISS 分期的危险因素($P < 0.05$), 而 sRAGE 为其保护因素($P < 0.05$), 见表 4。

2.6 血清 β_2 -MG、IL-18、sRAGE 对 MM 患者 R-ISS 分期的诊断效能 血清 β_2 -MG、IL-18、sRAGE 联合诊断 MM 患者 R-ISS 分期的曲线下面积(AUC)大于各项单独检测($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 MM 患者 R-ISS 分期的多因素 Logistic 回归模型分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
LDH	0.215	0.181	2.478	0.089	1.240	1.037~1.752
β_2 -MG	0.598	0.492	10.764	<0.001	1.679	1.348~2.183
IL-18	0.464	0.378	8.132	0.004	1.590	1.279~1.845
sRAGE	-0.412	0.305	7.234	0.007	0.662	0.438~0.897

发展^[5,16]。有研究报道, 膜结合 IL-18 可参与改善自然杀伤细胞的扩增, 增加激活信号, 并增强其对 MM 细胞的细胞溶解活性^[17]。本研究结果显示, IL-18 在 MM 发生及高分期中呈高水平, 且 IL-18 为 MM 患者分期的危险因素。庄妮拉等^[18]研究报道, IL-18 在 MM 中呈高表达, 与本研究结果一致。考虑为 IL-18 可通过促进炎症反应、免疫调节异常或直接参与肿瘤细胞的增殖和存活, 从而加剧 MM 的病理进程。

RAGE 为细胞表面受体, 主要识别并结合晚期糖基化终产物及其相关配体, 细胞表面 RAGE 的过度刺激将导致促炎巨噬细胞过程的放大和病理状态的恶化^[6,19]。而 sRAGE 被认为是 RAGE 的抑制性配体, 由于缺少跨膜区域和细胞内的 C 端结构域, 其能够减轻由完整 RAGE 所引发的炎症反应, 还可以与 RAGE 结合抑制炎症反应^[20]。本研究结果显示, sRAGE 在 MM 发生及高分期中呈低水平, 且 sRAGE 为 MM 患者分期的保护因素。杜娟英等^[21]研究报道, MM 患者 sRAGE 呈低水平, 与本研究结果一致。但既往研究未排除其他干扰因素, 对 sRAGE 与 MM 患者分期之间的关系未做进一步分析, 而本研究采用多因素 Logistic 回归模型分析进一步证实 sRAGE 与 MM 患者分期之间的关系。考虑为 MM 患者由于肿瘤细胞的增殖和免疫系统的激活, 体内存在较高的炎症和氧化应激水平, 从而增加 sRAGE 消耗量, 降低血清 sRAGE 水平; 且疾病越严重, 炎症反应也相应加强, sRAGE 水平进一步降低。

另外,本研究 ROC 曲线结果显示,血清 β_2 -MG、IL-18、sRAGE 单独诊断 MM 患者分期有一定效能,但其灵敏度较低。而三者联合诊断 MM 患者分期的 AUC 达 0.912,较单独指标具有更高区分度。考虑为炎症反应具有一定复杂性和多变性,单一指标难以全面反映 MM 疾病的病理状态,而三者联合应用更有利于提供全面炎症及免疫病理信息,从而提高诊断效能。

综上所述,血清 β_2 -MG、IL-18 在 MM 患者中的表达与疾病分期密切相关,三者联合检测对 MM 患者分期诊断效能较高。本研究证实了 β_2 -MG、IL-18、sRAGE 可作为 MM 诊断的潜在生物标志物的价值,不仅深化了临床对 MM 病理机制的理解,也为未来的临床研究和治疗策略的优化提供了新的思路和依据。但本研究仍存在一定局限性,对于 MM 这种异质性较强的疾病,本研究样本量较少,难以反映所有亚型和临床表现,未来仍需要扩大样本量,以提高结果可靠性。

参考文献

- [1] HUANG J, CHAN S C, LOK V, et al. The epidemiological landscape of multiple myeloma: a global cancer registry estimate of disease burden, risk factors, and temporal trends[J]. Lancet Haematol, 2022, 9(9): e670-e677.
- [2] GAGELMANN N, DIMA D, MERZ M, et al. Development and validation of a prediction model of outcome after B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(14): 1665-1675.
- [3] WALLINGTON-BEDDOE C T, MYNOTT R L. Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 151.
- [4] ZHANG T, LIN Z, ZHENG Z, et al. Prognostic significance of β_2 -microglobulin decline index in multiple myeloma[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1322680.
- [5] ALLEGRA A, VINCELLI D, SPARTARI G, et al. Evaluation of interleukin-18 levels in patients affected by multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance: analysis and review of the literature [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2024, 28(12): 3880-3887.
- [6] 王娟,曾爱明,梁树芬. 血清 HMGB1、sRAGE 在初诊多发性骨髓瘤的诊断、疗效监测及预后中的价值[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(2): 493-500.
- [7] HOFBAUER D, MOUGIAKAKOS D, BROGGULI L, et al. β_2 -microglobulin triggers NLRP3 inflammasome activation in tumor-associated macrophages to promote multiple myeloma progression[J]. Immunity, 2021, 54(8): 1772-1787.
- [8] 邓娜,杨明珍,吴冠宇,等. 血清 β_2 -MG、sRAGE 联合 PNI 对初治多发性骨髓瘤患者死亡的预测价值[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(12): 2332-2336.
- [9] ALLEGRA A, PACE E, TARTARISCO G, et al. Changes in serum interleukin-8 and sRAGE levels in multiple myeloma patients[J]. Anticancer Res, 2020, 40(3): 1443-1449.
- [10] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020 年修订)[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(5): 341-346.
- [11] PALUMBO A, AVET-LOISEAU H, OLIVA S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from international myeloma working group [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(26): 2863-2869.
- [12] PFAHLER V, D' ANASTASI M, DÜRR H R, et al. Tumor load in patients with multiple myeloma: β_2 -microglobulin levels versus low-dose whole-body CT[J]. Eur J Haematol, 2020, 104(5): 383-389.
- [13] MAAROULI A, KHADEM-ANSARI MH, KHALKHAI HR, et al. Serum levels of bone sialoprotein, osteopontin, and β_2 -microglobulin in stage I of multiple myeloma [J]. J Cancer Res Ther, 2020, 16(1): 98-101.
- [14] 王思英,邱东飚,范翠花. 血清白细胞介素-33、 β_2 -微球蛋白水平与多发性骨髓瘤患者 DS 分期的相关性[J]. 中国实验血液学杂志, 2023, 31(3): 788-793.
- [15] 费晓莉,陶黎,熊梅,等. IL-37、VEGF、LDH 和 β_2 -MG 在多发性骨髓瘤中的表达及其临床意义[J]. 重庆医学, 2021, 50(2): 275-279.
- [16] NG B D, RAJAGOPALAN A, KOUSA A I, et al. IL-18-secreting multiantigen targeting CAR T cells eliminate antigen-low myeloma in an immunocompetent mouse model[J]. Blood, 2024, 144(2): 171-186.
- [17] THANGARAJ J L, PHAN M T, KWEON S, et al. Expansion of cytotoxic natural killer cells in multiple myeloma patients using K562 cells expressing OX40 ligand and membrane-bound IL-18 and IL-21 [J]. Cancer Immunol Immunother, 2022, 71(3): 613-625.
- [18] 庄妮拉,詹文丽,莫泰金,等. 血清 IL-9、IL-18 及 IL-32 水平对多发性骨髓瘤患者肾损伤的诊断价值[J]. 临床肾脏病杂志, 2021, 21(7): 556-561.
- [19] GEDUK A, OZTAS B, ERYILMAZ B H, et al. Effects of AGEs, sRAGE and HMGB1 on clinical outcomes in multiple myeloma [J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2023, 39(2): 220-227.
- [20] 姜铭,徐娟,丁林林,等. 血清 IL-32、sRAGE 及 NLR 与多发性骨髓瘤合并肾损伤的相关性分析[J]. 河北医学, 2023, 29(8): 1279-1283.
- [21] 杜娟英,薛海鲸. 多发性骨髓瘤患者血清微小 RNA-424、可溶性晚期糖基化终末产物受体、c-kit 受体蛋白检测及临床意义[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(12): 1585-1588.