

不同阈值术中低血压持续时间与冠状动脉旁路移植术后急性肾损伤的相关性

谢蓉蓉，陈文秀，魏萌，宋晓春，章淬

南京医科大学附属南京医院 南京市第一医院 重症医学科，江苏南京 210006

[摘要] 目的：探讨不同平均动脉压（mean arterial pressure, MAP）阈值下术中低血压累计持续时间与体外循环冠状动脉旁路移植术（coronary artery bypass grafting, CABG）后急性肾损伤（acute kidney injury, AKI）的相关性。方法：回顾性纳入 2020 年 1 月至 2022 年 12 月在南京医科大学附属南京医院接受体外循环下单纯 CABG 的 1143 例患者。计算术中 MAP < 65、< 60、< 55 和 < 50 mmHg 的累计持续时间，以术后 7 d 内发生 AKI 为结局。采用多因素 Logistic 回归分析，并进行错误发现率（false discovery rate, FDR）校正和敏感性分析。结果：365 例（31.9%）患者发生 AKI。多因素分析显示，MAP < 65 mmHg 和 < 60 mmHg 累计持续时间与术后 AKI 风险升高相关，校正 OR 分别为 1.276（95%CI：1.084~1.502）和 1.214（95%CI：1.037~1.419），FDR 校正 P 值分别为 0.011 和 0.026；MAP < 55 mmHg 和 < 50 mmHg 累计持续时间与 AKI 的相关性无统计学意义。敏感性分析结果基本一致。结论：体外循环下单纯 CABG 患者术中 MAP < 65 mmHg 和 < 60 mmHg 累计持续时间与术后 AKI 风险升高相关。术中血压管理除关注最低 MAP 外，还应重视低血压累计持续时间。

[关键词] 冠状动脉旁路移植术；体外循环；术中低血压；平均动脉压；急性肾损伤；累计持续时间

中图分类号：R654.2

Association Between the Duration of Intraoperative Hypotension at Different Thresholds and Acute Kidney Injury After Coronary Artery Bypass Grafting

XIE Rongrong, CHEN Wenxiu, WEI Meng, SONG Xiaochun, ZHANG Cui

Department of Critical Care Medicine, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu, China

[Abstract] Objective: To investigate the association between the cumulative duration of intraoperative hypotension at different mean arterial pressure (MAP) thresholds and acute kidney injury (AKI) after on-pump coronary artery bypass grafting (CABG). Methods: A total of 1,143 patients who underwent isolated on-pump CABG at Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, from January 2020 to December 2022 were retrospectively included. The cumulative durations of intraoperative MAP below 65, 60, 55, and 50 mmHg were calculated, and AKI occurring within 7 days after surgery was defined as the outcome. Multivariable logistic regression analysis was performed, followed by false discovery rate (FDR) correction and sensitivity analyses. Results: Postoperative AKI occurred in 365 patients (31.9%). Multivariable analysis showed that the cumulative durations of MAP below 65 and 60 mmHg were associated with an increased risk of postoperative AKI, with adjusted odds ratios (ORs) of 1.276 (95% CI: 1.084–1.502) and 1.214 (95%CI: 1.037–1.419), respectively; the corresponding FDR-adjusted P values were 0.011 and 0.026. The cumulative durations of MAP below 55 and 50 mmHg were not significantly associated with AKI. Sensitivity analyses yielded similar results. Conclusion: Longer cumulative durations of intraoperative MAP below 65 and 60 mmHg were associated with an increased risk of AKI after isolated on-pump CABG. In addition to the lowest MAP, the cumulative duration of hypotension should be considered during intraoperative blood pressure management. [Key words] Coronary artery bypass grafting; Cardiopulmonary bypass; Intraoperative hypotension; Mean arterial pressure; Acute kidney injury; Cumulative duration

急性肾损伤（acute kidney injury, AKI）是心脏手术后常见并发症，与住院时间延长、肾脏替代治疗及不良预后相关^[1-2]。其发生涉及基础肾功能、合并疾病、体外循环（cardiopulmonary bypass, CPB）、炎症反应、血液稀释、氧输送不足及围术期血流动力学改变等因素^[3]。

平均动脉压（mean arterial pressure, MAP）是评估器官灌注的重要指标，但器官血流自动调节下限存在个体差异。CPB 期间的非搏动性灌注、低温和血液稀释亦可改变肾脏氧供需平衡，现

基金项目：无

通信作者：章淬，E-mail: zhangcuiacc@163.com

10.12201/bmr.202610.00037V1

有指南因此强调结合泵流量、氧输送及患者基础状态实施综合管理^[3-4]。既往研究采用的低血压阈值、量化方法和观察时间窗并不一致^[5]。近期研究分别以全手术期累计持续时间、CPB 期间时间加权负荷及窄幅 MAP 区间停留时间评价低血压暴露，并提示其与 AKI 相关^[6-10]。对于体外循环下单纯冠脉搭桥（coronary artery bypass grafting, CABG）患者，不同常用 MAP 阈值累计持续时间的关联特征仍需进一步明确。

本研究以体外循环下单纯 CABG 患者为对象，在统一的全手术观察时间窗和协变量调整框架下，比较 MAP < 65、< 60、< 55 和 < 50 mmHg 累计持续时间与术后 AKI 的相关性，为低血压暴露的风险识别提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为单中心回顾性队列研究，连续收集 2020 年 1 月至 2022 年 12 月在南京医科大学附属南京医院接受体外循环下 CABG 患者的临床资料。纳入标准：①年龄 ≥ 18 岁；②接受体外循环下 CABG；③术中连续血压监测资料完整；④具有术前基线血清肌酐（serum creatinine, SCr）及术后检测结果。排除标准：①术前长期维持性透析或肾移植；②术前已发生 AKI；③血压记录缺失或质量不足；④同期接受瓣膜、大血管等其他主要心脏手术。最终纳入 1143 例。

1.2 资料收集

通过电子病历、手术麻醉信息和体外循环记录系统收集人口学资料、合并症、术前血红蛋白、SCr、估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate, eGFR）、左心室射血分数（left ventricular ejection fraction, LVEF）、手术及 CPB 时间、主动脉阻断时间、连续有创 MAP，以及术后 7 d 内 SCr 检测结果。基线 SCr 采用术前最近一次检测结果。

1.3 术中低血压暴露指标

术中有创动脉血压的观察时间窗为手术开始至手术结束，包括 CPB 前、CPB 期间及 CPB 后术中阶段。分别计算 MAP < 65、< 60、< 55 和 < 50 mmHg 的累计持续时间（min）。本研究未收集术后重症监护病房连续 MAP 数据。

1.4 结局指标

主要结局为术后 7 d 内 AKI。依据改善全球肾脏病预后组织（Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO）标准中的 SCr 变化判定：术后 48 h 内 SCr 较基线升高 ≥ 26.5 μmol/L，或术后 7 d 内升高至基线值的 ≥ 1.5 倍^[11]。因连续尿量记录不完整，未采用尿量标准。

1.5 统计学分析

采用 R 4.4.1 软件进行统计分析。正态分布的连续变量以均数 ± 标准差表示，组间比较采用独立样本 *t* 检验；偏态分布资料以中位数（四分位数）表示，采用 Mann-Whitney *U* 检验。分类变量以例数和百分比表示，采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。低血压持续时间经 $\ln(x+1)$ 转换并标准化后纳入模型，效应值以每增加 1 个标准差对应的 OR 及其 95%CI 表示。

采用多因素 Logistic 回归分析低血压暴露与 AKI 的相关性。协变量依据临床意义及既往研究确定，包括年龄、性别、体质指数（body mass index, BMI）、高血压、糖尿病、术前 eGFR、术前血红蛋白、LVEF、CPB 时间和主动脉阻断时间^[3,10,12]。各 MAP 阈值分别建模。将 MAP < 65 mmHg 累计持续时间按四分位数分组并检验趋势。4 个预设阈值采用 Benjamini-Hochberg 法控制错误发现

率（false discovery rate, FDR），同时报告原始 P 值和 FDR 校正 P 值。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.6 敏感性分析

敏感性分析包括：①以慢性肾脏病（chronic kidney disease, CKD）替代 eGFR；②排除 MAP < 65 mmHg 累计持续时间最高 1% 的患者；③按四分位数分析 MAP < 65 mmHg 累计持续时间。

1.7 伦理审查

本研究遵循《赫尔辛基宣言》的相关原则，并经南京医科大学附属南京医院伦理委员会批准，伦理审批号为 KY20240123-01。

2 结果

2.1 研究对象及 AKI 发生情况

共初筛 1390 例，排除长期透析或肾移植 10 例、术前 AKI 12 例、血压数据缺失或质量不足 220 例及同期其他主要心脏手术 5 例，最终纳入 1143 例；365 例（31.9%）发生 AKI。

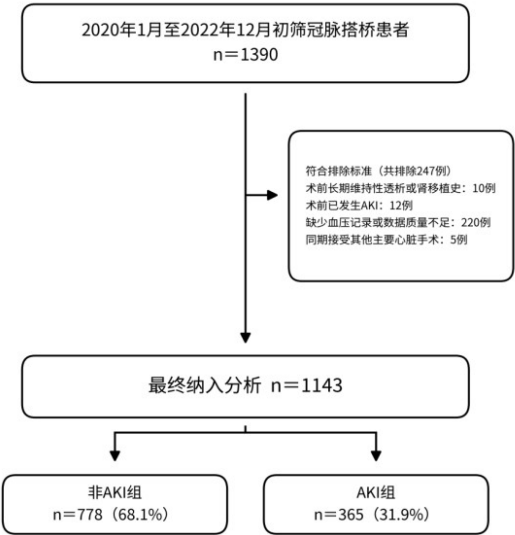


图 1 研究对象筛选流程图

注：AKI 为急性肾损伤。

2.2 AKI 组与非 AKI 组的临床资料比较

与非 AKI 组比较，AKI 组年龄、术前 SCr 及高血压、糖尿病和 CKD 比例较高，术前血红蛋白、eGFR 及术中尿量较低（均 $P < 0.05$ ），见表 1。AKI 组 MAP < 65、< 60、< 55 和 < 50 mmHg 累计持续时间均长于非 AKI 组（均 $P < 0.05$ ），见表 1。

表 1 AKI 组与非 AKI 组患者的临床资料比较

指标	总体 (n=1143)	非 AKI 组 (n=778)	AKI 组 (n=365)	t/Z/ χ^2 值	P 值
人口学资料					
年龄 [M (Q1, Q3), 岁]	66 (58, 71)	65 (57, 70)	68 (62, 73)	5.630	<0.001
男性 [n (%)]	821 (71.8)	558 (71.7)	263 (72.1)	0.002	0.963

指标	总体（n=1143）	非 AKI 组（n=778）	AKI 组（n=365）	t/Z/χ² 值	P 值
BMI（ $\bar{x} \pm s$, kg/m²）	24.96±3.18	25.00±3.13	24.88±3.27	0.587	0.557
主要合并症					
高血压 [n（%）]	617（54.0）	404（51.9）	213（58.4）	3.878	0.049
糖尿病 [n（%）]	368（32.2）	235（30.2）	133（36.4）	4.140	0.042
CKD [n（%）]	599（52.4）	376（48.3）	223（61.1）	15.727	<0.001
术前状态					
血红蛋白（ $\bar{x} \pm s$, g/L）	131.98±16.18	134.12±15.41	127.41±16.86	6.438	<0.001
术前 SCr [M（Q1, Q3）, μmol/L]	74（63, 88）	72（61, 82）	78（66, 100）	6.133	<0.001
LVEF [M（Q1, Q3）, %]	62（53, 65）	62（54, 65）	62（48, 64）	1.982	0.047
eGFR [M（Q1, Q3）, mL·min ⁻¹ ·（1.73 m ² ） ⁻¹]	93.68（78.63, 102.04）	95.53（85.50, 102.96）	87.38（65.45, 98.30）	7.853	<0.001
手术资料					
总手术时间 [M（Q1, Q3）, min]	270（235, 305）	265（235, 300）	275（235, 305）	1.758	0.079
体外循环时间 [M（Q1, Q3）, min]	95（78, 115）	94（77, 114）	96（80, 116）	1.207	0.227
主动脉阻断时间 [M（Q1, Q3）, min]	62（49, 75）	62（48, 75）	63（50, 75）	0.743	0.458
液体及出入量					
术中液体输入量 [M（Q1, Q3）, mL]	2000（2000, 2500）	2000（2000, 2500）	2000（2000, 2500）	0.753	0.452
术中血制品输入量 [M（Q1, Q3）, mL]	1000（750, 1300）	1000（750, 1250）	1000（750, 1350）	1.173	0.241
术中尿量 [M（Q1, Q3）, mL]	1000（700, 1400）	1050（750, 1495）	850（600, 1300）	5.561	<0.001
核心低血压指标					
MAP<65 mmHg 累计持续时间 [M（Q1, Q3）, min]	110（85, 145）	110（80, 135）	120（90, 165）	5.262	<0.001
MAP<60 mmHg 累计持续时间 [M（Q1, Q3）, min]	80（55, 105）	75（55, 100）	90（60, 120）	4.148	<0.001
MAP<55 mmHg 累计持续时间 [M（Q1, Q3）, min]	55（35, 75）	55（35, 75）	60（40, 85）	2.908	0.004
MAP<50 mmHg 累计持续时间 [M（Q1, Q3）, min]	35（20, 50）	30（20, 50）	35（20, 60）	2.362	0.018

缩写：AKI，急性肾损伤；BMI，体质指数；CKD，慢性肾脏病；SCr，血清肌酐；LVEF，左心室射血分数；MAP，平均动脉压。

2.3 不同阈值术中低血压累计持续时间与术后 AKI 的关系

AKI 组 MAP < 65 mmHg 和 < 60 mmHg 累计持续时间分别为 120（90，165）min 和 90（60，120）min，非 AKI 组分别为 110（80，135）min 和 75（55，100）min。多因素分析显示，MAP < 65 mmHg 和 < 60 mmHg 累计持续时间与 AKI 相关，校正 OR 分别为 1.276（95%CI: 1.084~1.502, P=0.003）和 1.214（95%CI: 1.037~1.419, P=0.013），FDR 校正 P 值分别为 0.011 和 0.026；MAP < 55 mmHg 和 < 50 mmHg 的关联无统计学意义，见表 2 和图 2。

10.12201/bmr.202610.000371

表 2 不同 MAP 阈值术中低血压累计持续时间与术后 AKI 的关联

MAP 阈值	校正 OR (95%CI) *	P 值	FDR 校正 P 值
< 65 mmHg	1.276 (1.084~1.502)	0.003	0.011
< 60 mmHg	1.214 (1.037~1.419)	0.013	0.026
< 55 mmHg	1.151 (0.993~1.333)	0.056	0.075
< 50 mmHg	1.095 (0.953~1.259)	0.197	0.197

注：* 持续时间经 $\ln$ (持续时间+1) 转换并标准化；模型校正年龄、性别、BMI、高血压、糖尿病、术前 eGFR、术前血红蛋白、LVEF、体外循环时间及主动脉阻断时间。

2.4 敏感性分析及四分位数分析

以 CKD 替代 eGFR 后，MAP<65 mmHg 累计持续时间与 AKI 仍相关 (OR=1.307, 95%CI: 1.112~1.536, P=0.001)；排除累计持续时间最高 1% 的 12 例后结果相近 (OR=1.292, 95%CI: 1.094~1.527, P=0.002)，见表 3。四分位数分析中，与最低组比较，最高组 AKI 风险升高 (OR=1.901, 95%CI: 1.273~2.840, P=0.002)，趋势检验 P=0.005；中间两组差异无统计学意义，见表 3。

表 3 MAP<65 mmHg 累计持续时间与术后 AKI 的敏感性分析及四分位数分析

分析/分组	例数	AKI 例数	校正 OR (95%CI)	P 值
A 敏感性分析				
主模型：术前 eGFR	1143	365	1.276 (1.084~1.502)	0.003
CKD 替换 eGFR	1143	365	1.307 (1.112~1.536)	0.001
排除持续时间最高 1%	1131	359	1.292 (1.094~1.527)	0.002
B 持续时间四分位数 (以 Q1 为参照)				
Q1 (0~85 min)	330	81	1.000 (参照)	
Q2 (87~110 min)	254	78	1.282 (0.874~1.881)	0.204
Q3 (111~145 min)	281	81	1.011 (0.685~1.491)	0.958
Q4 (150~370 min)	278	125	1.901 (1.273~2.840)	0.002

注：敏感性分析的 OR 表示 MAP<65 mmHg 累计持续时间经 $\ln$ (时间+1) 转换后每增加全样本 1 个标准差的 AKI 比值比；四分位数按各组中位数进行趋势检验，P=0.005。

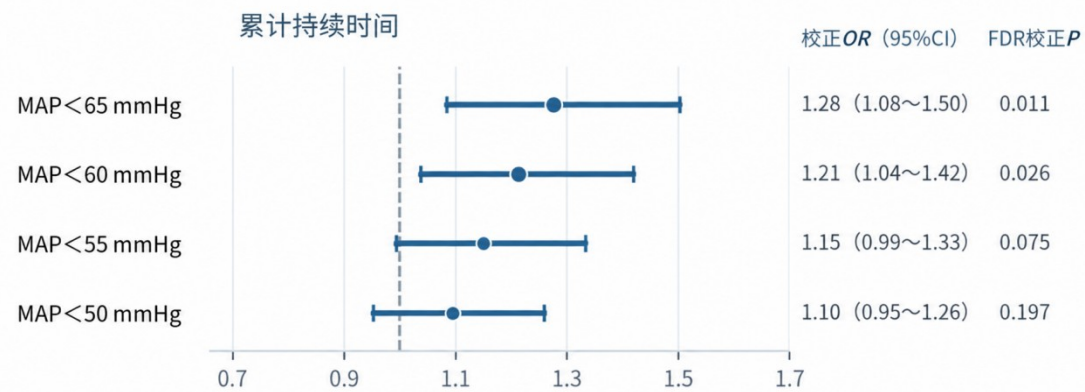


图 2 不同 MAP 阈值低血压累计持续时间与术后急性肾损伤的关联

注：圆点和横线分别表示校正 OR 及其 95%CI。各 MAP 阈值分别建模，FDR 校正正在 4 个阈值内进行。

10.12201/bmr.202610.00037V1

3 讨论

本研究纳入 1143 例体外循环下单纯 CABG 患者。经多因素调整及 FDR 校正后，MAP < 65 mmHg 和 MAP < 60 mmHg 的累计持续时间延长与术后 AKI 风险升高相关，而 MAP < 55 mmHg 和 < 50 mmHg 未见统计学关联。上述结果提示，术中低血压与 AKI 的关系不仅取决于血压水平，还可能受到暴露持续时间的影响。但本研究结果反映的是观察性关联，相应 MAP 阈值的干预价值仍需前瞻性研究进一步验证。

Jung 等发现全手术期 MAP < 60 mmHg 累计时间与 AKI 相关，Schreiber 等报告 CPB 期间 MAP < 65 mmHg 低血压负荷与 AKI 相关；de la Hoz 等则提示 CPB 外低血压可能具有不同意义^[6-8]。Goeddel 等在 CABG 患者中发现多个低 MAP 区间的停留时间与 AKI 相关^[10]。上述研究与本研究均支持同时考虑阈值和暴露时间，但研究时间窗和指标不同。

本研究中，MAP < 55 mmHg 和 MAP < 50 mmHg 累计持续时间与 AKI 的关联未达到统计学意义，不能解释为更低 MAP 更安全。随着阈值降低，达到相应暴露水平的患者及累计暴露时间减少，可用于效应估计的信息量相应下降。此外，不同阈值又具有嵌套关系，不能仅依据 P 值大小判断风险随 MAP 下降而减弱。

低血压累计持续时间反映低灌注压力状态的时间维度，但 MAP 并不能完整代表肾脏灌注。心输出量、静脉淤血、泵流量、血液稀释及氧输送均可能影响 AKI^[4,12-14]。低血压也可能是心功能较差、失血、容量异常或循环不稳定的结果，因此观察到的关联可能部分反映基线风险和适应证混杂。

固定 MAP 阈值便于群体风险识别，但不等同于个体肾血流自动调节下限。随机研究及系统评价未显示单纯提高 CPB 期间 MAP 或采用个体化灌注压目标可稳定降低 AKI 发生率^[9,15-17]。这与观察性研究并不矛盾：前者评价干预效果，后者描述暴露与结局的关联。因此，本研究采用的固定阈值宜理解为群体层面的风险标志，而非适用于所有患者的统一治疗目标。

主模型采用连续 eGFR 校正基础肾功能；以 CKD 替代 eGFR 及排除极端暴露后结果基本一致。四分位数分析显示风险主要见于最高持续时间组，但未呈规则递增，尚不能确认线性剂量-反应关系。

本研究采用从手术开始至结束的观察时间窗，包含 CPB 前、CPB 期间和 CPB 术后阶段，但未分别估计各阶段效应，也未分析术后重症监护期间 MAP。因此，结果仅适用于全手术期累计暴露，不能回答术后低血压是否参与 AKI 进展。临床管理仍应综合患者基础状态、心输出量、泵流量、血红蛋白、静脉压、氧输送和血管活性药物使用情况。

本研究存在以下局限：①单中心回顾性设计无法排除选择偏倚、未测量混杂和适应证混杂，不能作因果推断；②未充分校正心输出量、静脉淤血、泵流量、氧输送及血管活性药物；③全手术期累计暴露未区分 CPB 前、CPB 期间和 CPB 后阶段，且缺少术后连续 MAP；④固定阈值不能代表个体肾血流自动调节下限；⑤ AKI 仅依据 SCr 判定，未采用尿量标准，可能低估发生率^[18]；⑥未分析 AKI 分期和持续时间，且缺乏外部验证。

4 小结

综上，体外循环下单纯 CABG 患者术中 MAP < 65 mmHg 和 < 60 mmHg 累计持续时间与术后 AKI 风险升高相关。术中低血压累计时间可能为血流动力学风险评估提供参考，其适宜阈值、干预价值和因果意义仍需前瞻性研究验证。

利益冲突声明：本文所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] Goebel N, Christ M, Schmid N, et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: procedure-specific incidence and impact on mortality-an algorithm-based big data fusion analysis[J]. *Med Sci (Basel)*, 2026, 14(2): 209.
- [2] Bell J, Sartipy U, Holzmann MJ, et al. The association between acute kidney injury and mortality after coronary artery bypass grafting was similar in women and men[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2022, 36(4): 962-970.
- [3] Brown JR, Baker RA, Shore-Lesserson L, et al. The Society of Thoracic Surgeons/Society of Cardiovascular Anesthesiologists/American Society for Extracorporeal Technology clinical practice guidelines for the prevention of adult cardiac surgery-associated acute kidney injury[J]. *Anesth Analg*, 2023, 136(1): 176-184.
- [4] Wahba A, Kunst G, De Somer F, et al. 2024 EACTS/EACTAIC/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2025, 67(2): ezae354.
- [5] Penev Y, Ruppert MM, Bilgili A, et al. Intraoperative hypotension and postoperative acute kidney injury: a systematic review[J]. *Am J Surg*, 2024, 232: 45-53.
- [6] Jung H, Mohr N, Hulde N, et al. Intraoperative hypotension and its association with acute kidney injury in patients undergoing elective cardiac surgery: a large retrospective cohort study[J]. *Eur J Anaesthesiol Intensive Care*, 2024, 3(2): e0048.
- [7] Schreiber N, Orlob S, Fida S, et al. Mean arterial pressure during cardiopulmonary bypass: a modifiable risk factor for acute kidney injury in cardiac surgery patients?[J]. *Crit Care*, 2024, 28(1): 74.
- [8] de la Hoz MA, Rangasamy V, Bastos AB, et al. Intraoperative hypotension and acute kidney injury, stroke, and mortality during and outside cardiopulmonary bypass: a retrospective observational cohort study[J]. *Anesthesiology*, 2022, 136(6): 927-939.
- [9] Hogue CW, Brown CH 4th, Hori D, et al. Personalized blood pressure management during cardiac surgery with cerebral autoregulation monitoring: a randomized trial[J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 33(2): 429-438.
- [10] Goeddel LA, Hernandez M, Koffman L, et al. Fine-mapping the association of acute kidney injury with mean arterial and central venous pressures during coronary artery bypass surgery[J]. *Anesth Analg*, 2025, 140(6): 1439-1449.
- [11] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. *Kidney Int Suppl*, 2012, 2(1): 1-138.
- [12] Demirjian S, Bakaeen F, Tang WHW, et al. Hemodynamic determinants of cardiac surgery-associated acute kidney injury[J]. *Crit Care Explor*, 2024, 6(4): e1063.
- [13] Goeddel LA, Koffman L, Zhou X, et al. Low cardiac index during periods of arterial hypotension and risk of acute kidney injury in cardiac surgery[J]. *Br J Anaesth*, 2026. DOI: 10.1016/j.bja.2026.02.037.
- [14] 国家慢性肾病临床医学研究中心, 中国医师协会肾脏内科医师分会, 中国急性肾损伤临床实践指南专家组. 中国急性肾损伤临床实践指南[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(42): 3332-3366.
- [15] Ge Y, Behera TR, Yu M, et al. Higher mean arterial pressure during cardiopulmonary bypass may not prevent acute kidney injury in elderly patients undergoing cardiac surgery[J]. *Int J Clin Pract*, 2022, 2022: 7701947.
- [16] Molina-Andujar A, Rios J, Piñeiro GJ, et al. Assessment of individualized mean perfusion pressure targets for the prevention of cardiac surgery-associated acute kidney injury: the PrevHemAKI randomized controlled trial[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(24): 7746.
- [17] Kotani Y, Kataoka Y, Izawa J, et al. High versus low blood pressure targets for cardiac surgery while on cardiopulmonary bypass[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 11(11): CD013494.
- [18] Moll V, Zhao M, Minear S, et al. Continuous urine output-based alert identifies cardiac surgery-associated acute kidney injury earlier than serum creatinine: a prospective and retrospective observational study[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2024, 38(10): 2238-2246.