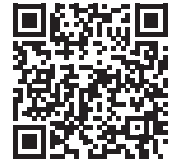


获得性免疫缺陷综合征合并神经梅毒的 MRI 影像表现



任美吉, 李 莉, 赵 晶, 李宏军

首都医科大学附属北京佑安医院放射科 (北京 100069)

【摘要】目的 探讨获得性免疫缺陷综合征 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 合并神经梅毒患者的 MRI 影像特点, 提高对 AIDS 合并神经梅毒患者 MRI 影像表现的认识。**方法** 回顾性分析首都医科大学附属北京佑安医院收治的 AIDS 合并神经梅毒患者的影像及临床资料。**结果** 纳入 32 例患者, 共发现病灶 29 处, 分布位置为颞叶 7 例 (24.14%)、基底节 6 例 (20.69%)、额叶 6 例 (20.69%)、顶叶 3 例 (10.34%)、枕叶 3 例 (10.34%)、半卵圆中心 2 例 (6.90%)、脑萎缩 2 例 (6.90%)。临床分型包括无症状型 9 例 (28.12%)、脑膜型 2 例 (6.25%)、脑膜血管型 5 例 (15.62%)、脑实质型 15 例 (46.88%) 和树胶肿型 1 例 (3.13%)。MRI 增强扫描脑膜型呈脑回样或局限性线样强化; 脑膜血管型病灶呈斑片样及脑回样强化; 脑实质型患者伴有脑萎缩; 树胶肿型病灶呈结节状不均匀强化。经抗梅毒治疗后均有好转。**结论** AIDS 合并神经梅毒患者的 MRI 影像表现多样, 需同时结合临床特征、实验室检查等综合分析以达到早期诊断的目的。

【关键词】 获得性免疫缺陷综合征; 神经梅毒; 磁共振成像

MRI features of AIDS with neurosyphilis

Mei-Ji REN, Li LI, Jing ZHAO, Hong-Jun LI

Department of Radiology, Beijing You'an Hospital Affiliated of Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: Hong-Jun LI, Email: lihongjun00113@126.com

【Abstract】Objective To investigate the MRI manifestations of AIDS associated with neurosyphilis and improve the understanding of this condition. **Methods** Data showing the imaging characteristics and clinical manifestations in patients with clinically proven AIDS associated with neurosyphilis in Beijing You'an Hospital Affiliated of Capital Medical University were collected and analyzed retrospectively. **Results** A total of 32 patients were included and a total of 29 lesions were found. The location of lesions was: temporal lobe 7 cases (24.14%), basal gangli 6 cases (20.69%), frontal lobe 6 cases (20.69%), parietal lobe 3 cases (10.34%), occipital lobe 3 cases (10.34%), centrum semiovale 2 cases (6.90%) and cerebral atrophy was present in 2 cases (6.90%). According to the site of TP invasion and clinical manifestations, the types of cases were as follows: 9 asymptomatic cases (28.12%), 2 meningeal cases (6.25%), 5 meningeal vascular cases (15.62%), 15 parenchymal cases (46.88%) and 1 gumma case (3.13%). After

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202203025

基金项目: 国家自然科学基金项目 (61936013)

通信作者: 李宏军, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: lihongjun00113@126.com

injection of Gd-DTPA, gyria-enhancement was detected in meningeal neurosyphilis, lamella and gyria-enhancement was found in meningovascular neurosyphilis, while irregular enhancing was noted in the cerebral gumma. Cerebral atrophy was manifested in a patient with general paresis of the insane. The symptoms improved after anti-syphilis treatment. **Conclusion** AIDS with neurosyphilis has atypical MRI manifestations. Comprehensive analysis of imaging data and laboratory examination is helpful to assist in early diagnosis of neurosyphilis.

【Keywords】 Acquired immunodeficiency syndrome; Neurosyphilis; Magnetic resonance imaging

神经梅毒 (neurosyphilis, NS) 是由梅毒螺旋体 (*Treponema pallidum*, TP) 侵犯中枢神经系统导致的疾病。NS 可在梅毒初染后的几周至数年内的任何阶段发病, 表现为无症状感染或神经系统功能障碍, 临床症状缺乏特异性, 易造成已治愈的假象^[1-2]。研究表明人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染和 TP 感染可能存在相互促进和协同的关系, HIV 感染不仅改变 NS 的临床表现, 还可能加速其发展^[3], 导致获得性免疫缺陷综合征 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 合并 NS 患者容易延误诊断和治疗。本文对首都医科大学附属北京佑安医院收治的 32 例 AIDS 合并 NS 患者的临床、病理及影像学资料进行回顾性分析, 以期为临床诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2015 年 1 月至 2020 年 12 月首都医科大学附属北京佑安医院经临床确诊的 AIDS 合并 NS 患者。本研究经首都医科大学附属北京佑安医院伦理委员会批准 (编号: 京佑科伦字 [2020] 071 号) 并获患者知情同意。

纳入标准: ①符合《中国艾滋病诊疗指南 (2021 年版)》HIV 诊断标准^[4]; ②符合美国疾病预防控制中心修正的 NS 实验室诊断标准^[5], 包括 1 项梅毒血清学试验阳性和脑脊液性病研究实验室试验 (venereal disease research laboratory test, VDRL) 阳性; 若脑脊液 VDRL 试验阴性, 但有不明原因的脑脊液蛋白升高 ($> 0.45 \text{ g/L}$) 和 (或) 白细胞升高 ($> 5 / \text{mm}^3$), 以及原因未明的 NS 临床症状和体征。

排除标准: 合并其他中枢神经系统感染, 如合并隐球菌性脑膜脑炎、颅内结核等。

1.2 MRI检查方法

所有患者均进行 MRI 检查, 采用 Siemens Magnetom Trio Tim MRI 3.0T 扫描仪, 32 通道头部线圈。主要序列包括: 横断面 $T_1\text{WI}$ 、 $T_2\text{WI}$ 及 DWI ($b=1000$), 横断面 $T_2\text{FLAIR}$ 序列。扫描参数为: TR 1900 ms, TE 2.52 ms, TI 900 ms, 翻转角 8° , 视野 $250 \text{ mm} \times 250 \text{ mm}$, 矩阵 256×256 , 层厚 1 mm。其中 30 例行增强扫描, 对比剂为 Gd-DTPA, 用量 0.1 mmol/kg , 注射流率 2.0 mL/s , 行横断面、冠状面和矢状面 $T_1\text{WI}$ 增强扫描。

所有患者的 MRI 影像资料均由两位经验丰富的高年资医师进行分析讨论并得出一致结果, 包括发病部位和形态、各序列信号表现和增强扫描强化表现等。MRI 影像学分析标准如下: ①脑梗死, 明确梗死部位、数目及病变范围, 范围分为局限性病变和弥漫性病变; ②脑炎, 明确病变发生的部位、数目和范围; ③脑萎缩, 结合患者年龄, 确定有无脑萎缩改变, 并明确萎缩部位; ④脑血管分析, 明确是否存在狭窄血管, 以及狭窄血管数目和严重程度。根据 TP 侵犯部位及临床表现不同, 将 NS 分为无症状型、脑膜型、脑膜血管型、脑实质型和树胶肿型五个类型。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件对数据进行录入与分析, 计量资料以均数与标准差表示, 计数治疗以例数与百分比表示, 对纳入患者的主要临床症状、病灶分布位置、MRI 结果等进行描述性分析。

2 结果

2.1 一般情况

根据纳排标准, 最终纳入 32 例 AIDS 合并 NS 患者, 均为男性, 年龄范围为 23~82 岁, 平均年龄 34.8 岁, 均为性传播感染。32 例患者中, 6 例梅毒感染在先、5 例 HIV 感染在先, 其余病

例感染的顺序无法确定。32例患者的临床表现见表1。对所有患者行梅毒螺旋体特异性抗体检测(TPHA)和快速血浆反应素试验(RPR),结果均为阳性。脑脊液检测结果显示,TPHA阳性32例,VDRL和RPR阳性各31例;32例患者脑脊液白细胞数升高,以淋巴细胞为主,范围为 $(8\sim 236)\times 10^6/L$;蛋白含量增高 $(0.56\sim 1.85\text{ g/L})$;糖和氯均正常。所有患者经抗梅毒治疗后均有好转。

表1 32例AIDS合并NS患者的临床表现

Table 1. Clinical characteristics of the 32 AIDS patients with neurosyphilis

临床表现	例数 (n)	百分比 (%)
无症状	9	28.12
头痛和(或)头晕	17	53.13
记忆力减退	14	43.75
精神行为紊乱	11	34.38
认知障碍	8	25.00
肢体运动障碍	5	15.63
构音障碍	4	12.50
幻听和(或)幻视	4	12.50
抽搐	2	6.25
视力下降	1	3.13

2.2 MRI检查结果

32例患者共发现29处病灶,分布情况为颞叶7例(24.14%)、基底节6例(20.69%)、额叶6例(20.69%)、顶叶3例(10.34%)、枕叶3例(10.34%)、半卵圆中心2例(6.90%)、脑萎缩2例(6.90%)。临床分型包括无症状型9例(28.12%)、脑膜型2例(6.25%)、脑膜血管型5例(15.62%)、脑实质型15例(46.88%)和树胶肿型1例(3.13%)。

脑膜型主要表现为脑膜增厚,增强扫描呈脑回样或局限性线样强化。脑膜血管型和脑实质型均可见脑梗死,表现为脑内单发或多发的局灶性或弥漫性脑梗死灶, T_1WI 呈等或低信号, T_2WI 呈稍高或高信号,DWI呈高信号(图1)。5例脑膜血管型病例均未见明确的脑血管受累表现。脑实质型还可见脑炎和脑萎缩改变,脑炎表现为大片状脑组织肿胀,呈稍短、等或长 T_1 、长或稍长 T_2 信号,DWI呈等或高信号,增强扫描病灶轻度强化或明显强化;脑萎缩主要表现为脑沟、脑裂增宽、加深,脑室对称性或不对称性扩张(图2)。树胶肿型病灶位于右侧颞叶,呈结节状长 T_1 、长 T_2 信号,FLAIR呈高信号,增强扫描病灶不均匀强化(图3)。

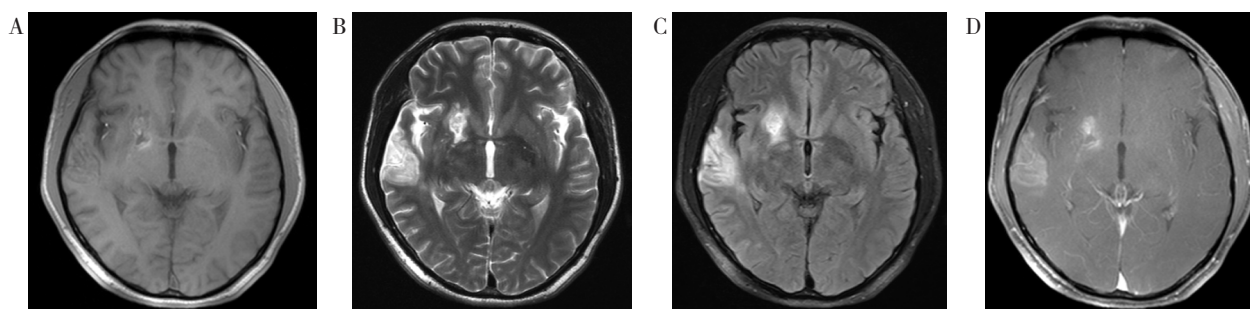


图1 脑膜血管型AIDS合并NS患者MRI影像表现

Figure 1. MRI findings in meningeovascular type lesions in AIDS patient with neurosyphilis

注:患者1,30岁,头痛一周。A. MRI横断面 T_1WI 平扫显示右侧颞叶、尾状核头部、内囊斑片状低信号病灶;B.横断面 T_2WI 平扫显示上述病灶为高信号;C.横断面FLAIR显示病灶为高信号;D. MRI横断面增强扫描显示右侧颞叶、尾状核头部、内囊脑回状明显强化

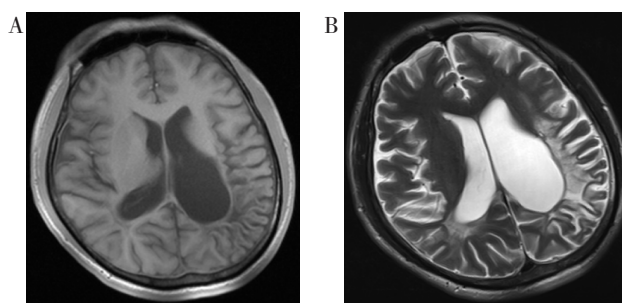


图2 脑实质型AIDS合并NS患者MRI影像表现

Figure 2. MRI findings in parenchymal type lesions in AIDS patient with neurosyphilis

注:患者2,35岁,肢体活动不利。A. MRI横断面 T_1WI 平扫显示左侧侧脑室扩张,局部脑萎缩;B.横断面 T_2WI 平扫显示左侧侧脑室扩张,局部脑萎缩

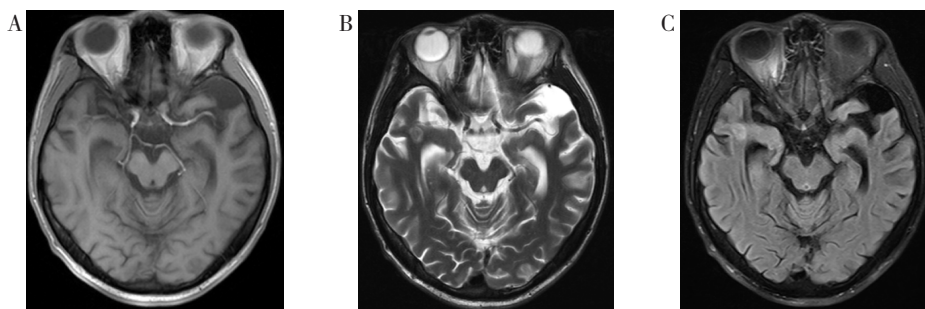


图3 树胶肿型AIDS合并NS患者MRI影像表现

Figure 3. MRI findings in gumma type lesions in AIDS patient with neurosyphilis

注：患者3，24岁，行为异常1个月。A. MRI 横断面T₁WI平扫显示右侧颞叶类圆形低信号病灶；B. 横断面T₂WI平扫显示右侧颞叶类圆形高信号病灶；C. 横断面FLAIR显示病灶为高信号

3 讨论

研究表明，HIV 感染和 TP 感染存在一定相互促进和协同的关系^[6]。TP 因 HIV 感染者的脑膜病变和免疫功能受抑制更易穿过血-脑脊液屏障。有研究发现在合并 HIV 感染的梅毒患者中 NS 的发生率为 23.5%，显著高于未合并 HIV 感染的梅毒患者^[7-8]。NS 合并 HIV 感染的临床表现包括头痛头晕、共济失调、痉挛性截瘫、反应迟钝、听力丧失等，也可无任何明显症状，与未合并 HIV 感染的 NS 表现基本相似。

NS 影像表现包括脑萎缩、白质病变、肉芽肿、梗死及动脉炎等，病变呈多样性，但缺乏特异性。NS 病理分型往往并非独立存在，同一患者有时可同时出现多种类型。本研究 32 例患者中 9 例无症状，血清学检测均呈阳性，但无任何神经系统症状与体征，MRI 检查未见明显异常。2 例脑膜型，其病理改变主要为脑膜炎，且上颈段脊髓和颅神经常被累及。寇程等研究发现颅神经受累以单组受累多见^[9]，但也有研究报道多组颅神经同时受累的 NS 病例，提示 NS 也可引起多组颅神经受累^[10-11]。脑膜型 MRI 影像表现为颞叶、脑膜增厚并强化。5 例为脑膜血管型，该型的病理改变主要为 TP 造成血管损伤，最终导致脑缺血、脑梗死、脑膜炎。刘仁伟等报道，T₂-FLAIR 能够清晰显示脑膜血管型患者蛛网膜下腔内、软脑膜表面有含蛋白质的高信号小结节影，因此认为 T₂-FLAIR 能有效提高 MRI 影像对脑膜血管型患者脑膜炎的敏感性^[12]。梅毒血管炎好发部位多在大脑中动脉、前动脉、小脑后下动脉以及脊髓前动脉供血区^[13]。本研究中脑膜血管型 MRI 影像表现为基底节片状稍长 T₁、长 T₂ 信号，注射

Gd-DTPA 后未见强化，伴有脑萎缩。15 例为脑实质型，该型病理改变包括脑萎缩、脑室扩大、颗粒性室管膜炎等^[14]。MRI 影像显示病灶可位于颞叶、额叶、岛叶和胼胝体压部等，呈长 T₁、长 T₂ 信号。有研究表明脑实质型引起的额颞叶萎缩预示着预后不良，认为 MRI 影像对判断 NS 的预后有一定价值^[15]。1 例为树胶肿型，因该型可出现在病毒感染后的任何时候，被认为是 NS 的特异性改变，其病理改变主要为在闭塞性动脉周围炎的基础上形成的肉芽肿病变，伴有明显的微血管改变，如内膜增厚和血管周围炎症，与其他类型肉芽肿性病变有较明显的区别^[16-17]。MRI 影像表现为长 T₁ 长 T₂ 信号，增强扫描病灶呈结节状或环形强化。

HIV 合并梅毒感染的患者需与 HIV 脑炎、结核性脑膜炎、单纯疱疹病毒性脑炎等疾病进行鉴别。HIV 脑炎是 AIDS 最常见的神经系统并发症，临床表现与 NS 相似，影像表现亦无特异性^[18]，因此临床及影像表现多难以鉴别。结核性脑膜炎多于疾病早期发生在颅底，脑膜强化主要聚集于鞍上池。脑膜型 NS 脑室扩张，增强扫描可见脑膜线状强化。单纯疱疹病毒性脑炎起病急，常由一侧受累进展为双侧受累，发病起始部位多位于颞叶内侧并逐渐向额叶和边缘系统扩展。皮质和皮质下可出现广泛的水肿和出血点，增强扫描呈线样或脑回样强化。NS 的发病过程较单纯疱疹病毒性脑炎慢，常表现为颞叶轻度萎缩伴颞角，脑实质型 NS 在 T₂WI 上颞叶内侧出现异常高信号，是其特征性表现之一^[19-21]。结合实验室检查和影像表现有助于二者鉴别。

综上，AIDS 合并 NS 的临床及影像表现复杂多样，MRI 检查不仅有助于本病的早期发现和诊

断, 还有助于临床分型, 但仍需同时结合临床特征、实验室检查等综合分析, 且需注意与相关疾病进行鉴别以达到早期诊断的目的。

参考文献

- Sexually transmitted diseases: summary of 2015 CDC treatment guidelines[J]. *J Miss State Med Assoc*, 2015, 56(12): 372-375. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26975162/>.
- 王娜, 张馨月, 张吴琼, 等. 神经梅毒诊断与治疗新进展[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2016, 16(7): 397-403. [Wang N, Zhang XY, Zhang WQ, et al. The new progress on diagnosis and treatment of neurosyphilis[J]. *Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery*, 2016, 16(7): 397-403.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2016.07.004.
- Rompalo AM, Lawlor J, Seaman P, et al. Modification of syphilitic genital ulcer manifestations by coexistent HIV infection[J]. *Sex Transm Dis*, 2001, 28(8): 448-454. DOI: 10.1097/00007435-200108000-00004.
- 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2021年版)[J]. *中国艾滋病性病*, 2021, 27(11): 1182-1201. [Acquired Immunodeficiency Syndrome and Hepatitis C Professional Group, Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association, Chinese Center for Disease Control and Prevention. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of Human Immunodeficiency Virus infection/acquired immunodeficiency syndrome (2021 edition)[J]. *Chinese Journal of Aids & STD*, 2021, 27(11): 1182-1201.] DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2021.11.02.
- Pastuszczak M, Zeman J, Jaworek AK, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in HIV-negative patients with secondary and early latent syphilis and serum VDRL $\geq 1:32$ [J]. *Indian J Dermatol*, 2013, 58(4): 325. DOI: 10.4103/0019-5154.113941.
- 刘晖, 刘春风, 施辛, 等. 神经梅毒与 AIDS/HIV 阳性[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2006, 20(7): 439-441. [Liu H, Liu CF, Shi X, et al. Neurosyphilis and AIDS/HIV positive[J]. *The Chinese Journal of Dermatovenereology*, 2006, 20(7): 439-441.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-7089.2006.07.029.
- Lynn WA, Lightman S. Syphilis and HIV: a dangerous combination[J]. *Lancet Infect Dis*, 2004, 4(7): 456-466. DOI: 10.1016/S1473-3099(04)01061-8.
- Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features[J]. *J Infect Dis*, 2004, 189(3): 369-376. DOI: 10.1086/381227.
- 寇程, 许东梅, 高俊华, 等. 20 例以颅神经受累为主要表现的神经梅毒患者临床分析[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2019, 13(2): 172-176. [Kou C, Xu DM, Gao JH, et al. Clinical analysis on 20 cases of neurosyphilis with cranial nerve involved as the main manifestation[J]. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Infectious Diseases (Electronic Version)*, 2019, 13(2): 172-176.] DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.02.016.
- 赵茜, 侯晓军. 以多颅神经损害为首发症状的神经梅毒 1 例报道[J]. *神经病学与神经康复学杂志*, 2004, 1(3): 157, 161. [Zhao Q, Hou XJ. A case report of neurosyphilis with multiple cranial nerve damage as the first symptom[J]. *Journal of Neurology and Neurorehabilitation*, 2004, 1(3): 157, 161.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-7061.2004.03.013.
- 曹娟, 李佳珍, 肖萧. 以多组颅神经损害为首发症状的神经梅毒 1 例报告[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2018, 35(2): 176-177. [Cao J, Li JZ, Xiao X. A case report of neurosyphilis with multiple groups of cranial nerve damage as the first symptom[J]. *Journal of Apoplexy and Nervous Diseases*, 2018, 35(2): 176-177.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-7061.2004.03.013.
- 刘仁伟, 方进智, 张玉忠. 脑膜血管型神经梅毒的 MRI 表现分析[J]. *新发传染病电子杂志*, 2018, 3(1): 25-29. [Liu RW, Fang JZ, Zhang YZ. MRI demonstrations of meningeal vascular type of neurosyphilis[J]. *Electronic Journal of Emerging Infectious Diseases*, 2018, 3(1): 25-29.] DOI: 10.3877/j.issn.2096-2738.2018.01.007.
- Escobar-Valdivia E, Medina-Piñón I, García-Sarreón A, et al. Concomitant neurosyphilis and herpes simplex encephalitis in an immunocompetent patient: a case report[J]. *Neurol Sci*, 2018, 39(1): 185-187. DOI: 10.1007/s10072-017-3115-2.
- 周畅, 邓德茂, 张晨, 等. 神经梅毒 26 例磁共振成像表现[J]. *中华神经科杂志*, 2008, 41(2): 93-96. [Zhou C, Deng DM, Zhang C, et al. Magnetic resonance imaging

- presentations of 26 patients with neurosyphilis[J]. Chinese Journal of Neurology, 2008, 41(2): 93–96.] DOI: [10.3321/j.issn:1006-7876.2008.02.007](https://doi.org/10.3321/j.issn:1006-7876.2008.02.007).
- 15 Serrano-Cardenas KM, Sánchez-Rodríguez A, Pozueta A, et al. Mesial encephalitis: an uncommon presentation of neurosyphilis: a case report and review of the literature[J]. Neurol Sci, 2018, 39(1): 173–176. DOI: [10.1007/s10072-017-3109-0](https://doi.org/10.1007/s10072-017-3109-0).
- 16 王小宜, 廖伟华, 姜新雅, 等. 神经梅毒的磁共振成像表现 (附二例报告)[J]. 中华放射学杂志, 2002, 36(4): 348–350. [Wang XY, Liao WH, Jiang XY, et al. MR imaging of neurosyphilis (report of 2 cases)[J]. Chinese Journal of Radiology, 2002, 36(4): 348–350.] DOI: [10.3760/j.issn:1005-1201.2002.04.015](https://doi.org/10.3760/j.issn:1005-1201.2002.04.015).
- 17 Kikuchi Y, Hiwatashi A, Togao O, et al. Cerebral syphilitic gumma mimicking glioma: utility of CT perfusion[J]. Diagn Interv Imaging, 2018, 99(11): 755–757. DOI: [10.1016/j.diii.2018.05.007](https://doi.org/10.1016/j.diii.2018.05.007).
- 18 李宏军. 实用艾滋病影像学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012. [Li HJ. Practice of HIV/AIDS imaging[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012.]
- 19 Jeong YM, Hwang HY, Kim HS. MRI of neurosyphilis presenting as mesiotemporal abnormalities: a case report[J]. Korean J Radiol, 2009, 10(3): 310–312. DOI: [10.3348/kjr.2009.10.3.310](https://doi.org/10.3348/kjr.2009.10.3.310).
- 20 Xiang T, Li G, Xiao L, et al. Neuroimaging of six neurosyphilis cases mimicking viral encephalitis[J]. J Neurol Sci, 2013, 15(1–2): 164–166. DOI: [10.1016/j.jns.2013.08.019](https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.08.019).
- 21 Saunderson RB, Chan RC. Mesiotemporal changes on magnetic resonance imaging in neurosyphilis[J]. Intern Med J, 2012, 42 (9): 1057–1063. DOI: [10.1111/j.1445-5994.2012.02829.x](https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2012.02829.x).

收稿日期: 2022 年 03 月 16 日 修回日期: 2022 年 04 月 20 日
本文编辑: 桂裕亮 黄 笛

引用本文: 任美吉, 李莉, 赵晶, 等. 获得性免疫缺陷综合征合并神经梅毒的 MRI 影像表现 [J]. 医学新知, 2022, 32(3): 170–175. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202203025](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202203025)
Ren MJ, Li L, Zhao J, et al. MRI features of AIDS with neurosyphilis[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2022, 32(3): 170–175. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202203025](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202203025)