

斑点追踪成像技术联合颈部多普勒超声评价阻塞性睡眠呼吸暂停患者右心室长轴收缩功能

徐新美¹, 韩冰², 李梦凡³, 付秀秀^{1*}

¹青岛大学附属医院心脏超声科, 山东 青岛

²威海市立医院超声科, 山东 威海

³威海市立医院神经内科, 山东 威海

收稿日期: 2025年7月1日; 录用日期: 2025年7月24日; 发布日期: 2025年8月5日

摘要

目的: 应用二维斑点追踪成像技术(2D-STI)联合颈部多普勒超声指标评价阻塞性睡眠呼吸暂停患者的右心室长轴收缩功能。资料与方法: 本研究入组62例阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)患者, 健康志愿者30例作为对照组。根据呼吸暂停-低通气指数(AHI)将OSA组分为轻度($5 \leq \text{AHI} < 15$)、中度($15 \leq \text{AHI} < 30$)、重度($\text{AHI} \geq 30$)三组; 依照颈内动脉阻力指数(RI), 将OSA组分为OSA-1组($\text{RI} \leq 0.60$)、OSA-2组($\text{RI} > 0.6$)。运用2D-STI测量右心室整体纵向应变(RVGLS)、右心室游离壁纵向应变(RVFWLS), 运用频谱多普勒测量颈内动脉RI。采用Pearson相关分析法分析OSA与右心室纵向应变的关系。结果: RVGLS、RVFWLS水平随OSA严重程度的增加而降低, 与对照组相比有统计学差异($P < 0.01$)。AHI与TAPSE、S'及RVGLS、RVFWLS均呈负相关($P < 0.01$), 且AHI与RVGLS、RVFWLS的相关性更强。结论: 2D-STI联合颈部多普勒指标可评价OSA患者的早期右心室长轴收缩功能改变。

关键词

二维斑点追踪成像, 阻塞性睡眠呼吸暂停, 颈内动脉阻力指数, 右心室, 长轴收缩功能

Evaluation of Right Ventricular Long-Axis Systolic Function in Patients with Obstructive Sleep Apnea by Speckle Tracking Imaging Combined with Cervical Doppler Ultrasound

Xinmei Xu¹, Bing Han², Mengfan Li³, Xiuxiu Fu^{1*}

¹Department of Cardiac Ultrasound, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Ultrasound, Weihai Municipal Hospital, Weihai Shandong

*通讯作者。

文章引用: 徐新美, 韩冰, 李梦凡, 付秀秀. 斑点追踪成像技术联合颈部多普勒超声评价阻塞性睡眠呼吸暂停患者右心室长轴收缩功能[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 325-332. DOI: 10.12677/acm.2025.1582237

Abstract

Objective: To evaluate the right ventricular long-axis systolic function in patients with obstructive sleep apnea using two-dimensional speckle tracking imaging technology (2D-STI) combined with neck Doppler ultrasound indicators. **Materials and Methods:** Sixty-two patients with obstructive sleep apnea (OSA) were enrolled in this study, and 30 healthy volunteers served as the control group. The OSA group was divided into three subgroups based on the apnea-hypopnea index (AHI): mild ($5 \leq \text{AHI} < 15$), moderate ($15 \leq \text{AHI} < 30$), and severe ($\text{AHI} \geq 30$); the OSA group was further divided into OSA-1 group ($\text{RI} \leq 0.60$) and OSA-2 group ($\text{RI} > 0.6$) according to the resistance index (RI) of the internal carotid artery. 2D-STI was used to measure the overall right ventricular longitudinal strain (RVGLS) and the longitudinal strain of the free wall of the right ventricle (RVFWLS), and the resistance index of the internal carotid artery was measured by spectral Doppler. Pearson correlation analysis was used to analyze the relationship between OSA and right ventricular longitudinal strain. **Results:** The levels of RVGLS and RVFWLS decreased with the increase in the severity of OSA, and there was a statistically significant difference compared with the control group ($P < 0.01$). AHI was negatively correlated with TAPSE, S', and RVGLS, RVFWLS ($P < 0.01$), and the correlation between AHI and RVGLS, RVFWLS was stronger. **Conclusion:** The combination of 2D-STI and cervical Doppler indices can evaluate the early changes in the long-axis systolic function of the right ventricle in patients with OSA.

Keywords

Two-Dimensional Speckle Tracking Imaging, Obstructive Sleep Apnea, Internal Carotid Artery Resistance Index, Right Ventricular, Long-Axis Systolic Function

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)是睡眠期间反复出现上呼吸道塌陷,引起间歇性呼吸暂停,导致氧饱和度降低和/或从睡眠中醒来的疾病。亚洲人的 OSA 患病率估计在 14%~39.4%之间[1],且随着年龄和体重的增加而增加。可引起机体出现间歇性呼吸暂停、低氧血症、睡眠破碎和白天过度嗜睡,其中一个突出的临床表现是右心室功能下降,其原因可能与低氧血症、胸腔压力变化等多种因素有关。Bauters 等[2]在 OSA 患者中观察到脂质代谢失调,并且这种代谢异常可能导致内皮损伤,同时增加动脉僵硬度,加剧动脉粥样硬化过程,最终诱发各种心脑血管并发症,例如高血压、心衰等。血管阻力指数(resistance index, RI),临床上普遍应用 RI 来体现血管的弹性及僵硬度,随着血管阻力的升高,动脉弹性逐渐降低、僵硬度逐渐升高。以往常规右心室功能超声参数如 TAPSE、S'等受角度依赖和心室负荷的影响较大[3],二维斑点追踪成像(two-dimensional speckle tracking imaging, 2D-STI)通过逐帧追踪心肌运动轨迹来定量心肌各节段的应变,现已广泛应用于评估心肌的整体和局部收缩功能[4]。本研究应用 2D-STI 评估患者的右心室纵向应变,旨在探索 OSA 合并颈内动脉阻力指数升高对心肌造成的影响,为干预治疗提供可靠的依据。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

选取山东大学附属威海市立医院睡眠医学中心 2021 年 3 月至 2024 年 3 月经多导睡眠监测确诊为 OSA 的患者 62 例, 年龄在 18 岁~80 岁之间, 诊断标准参考《成人阻塞性睡眠呼吸暂停多学科诊疗指南》[5]。根据呼吸暂停-低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)将 OSA 组分为轻度($5 \leq \text{AHI} < 15$)、中度($15 \leq \text{AHI} < 30$)、重度($\text{AHI} \geq 30$)三组, OSA 轻度组 19 例, 中度组 20 例, 重度组 22 例。根据颈内动脉阻力指数(RI) [6]分为 OSA-1 组($\text{RI} \leq 0.60$)、OSA-2 组($\text{RI} > 0.6$)两组, OSA-1 组 30 例, 平均年龄(60.20 ± 14.60)岁, OSA-2 组 32 例。选取 30 例同期年龄、性别相匹配的健康查体者作为对照组。

排除标准: 肿瘤、严重心肺疾病、肝衰、肾衰、甲亢、甲减、妊娠期妇女及房颤、心脏瓣膜病、心肌病变、明显心力衰竭等可以影响右心室纵向收缩功能的疾病。该研究经过医院道德伦理委员会批准, 所有的受检者均对本研究知情同意。

2.2. 仪器与方法

应用 Philips EPIQ 7C 超声诊断仪, S5-1 探头(频率为 1 MHz~5 MHz)。配备 QLAB 工作站, AutoStrain RV 分析模式, 进行图像采集分析。

超声心动图: 嘱受检者取左侧卧位, 双手抱头, 同步连接心电图, 行常规经胸超声心动图检查: ① 右室常规超声测量指标: 在胸骨旁及心尖四腔切面依次测量右室前后径(right ventricular anteroposterior diameter, RVDD)、右心室收缩末期面积与舒张末期面积计算右心室面积变化分数(fractional area change, FAC)、三尖瓣环收缩期峰值速度(tricuspid annular systolic peak velocity, S')、右室游离壁侧三尖瓣环收缩期位移(tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE)、肺动脉收缩压(pulmonary arterial systolic pressure, PASP)用以评估右心室整体的收缩功能。② 2D-STI 指标: 使用专用的右心室分析模式, 将图像导入 QLAB 工作站, 启动 RV-AUTOSTAIN 软件进行脱机分析。通过自动分析斑点在心脏周期中的运动来计算右心室斑点跟踪超声心动图数据。在聚焦于右心室的心尖四腔心切面评估包括室间隔在内的右心室整体纵向应变(right ventricular global longitudinal strain, RVGLS), 取构成右心室自由壁的 3 节段测量值的平均值来计算右心室游离壁纵向应变(right ventricular free wall longitudinal strain, RVFWLS)。以上指标均取自 3 个心动周期的平均值。所有应变大小均采用绝对值表示。

2.3. 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件, 符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组数据均服从正态分布且具备方差齐性采用独立样本 t 检验, 多组间数据比较采用方差分析。计数资料以例(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。右心功能参数与 OSA 相关指标及 RI 之间的相关性研究采用 Pearson 相关分析法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. OSA 组与对照组一般临床指标的比较

OSA 轻度、中度、重度三组间, BMI、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)、平均氧饱和度(mean oxygen saturation, MSaO_2)、最低氧饱和度(lowest oxygen saturation, LSaO_2)存在统计学差异($P < 0.01$)。经事后检验, 与对照组及 OSA 轻度、中度组相比, OSA 重度组 BMI、AHI 升高, MSaO_2 、 LSaO_2 显著减低($P < 0.01$), 见表 1。

Table 1. Comparison of general clinical data between OSA group and control group
表 1. OSA 组与对照组一般临床资料比较

参数	对照组	OSA 轻度组	OSA 中度组	OSA 重度组	F/ χ^2 值	P 值
年龄(岁)	55.33 ± 21.02	58.74 ± 12.94	56.67 ± 17.23	54.59 ± 12.07	0.244	0.866
性别(男/女)	21/9	15/4	17/4	18/4	1.350	0.717
BMI (Kg/cm ²)	23.26 ± 4.39	26.40 ± 2.74	28.04 ± 3.98	28.95 ± 4.35	10.321	<0.01
SBP (mmHg)	130.8 ± 17.70	148.42 ± 23.76	152.57 ± 24.18	149.18 ± 25.55	5.078	<0.01
DBP (mmHg)	77.43 ± 16.44	90.26 ± 12.68	87.05 ± 14.42	88.55 ± 14.18	4.004	<0.01
AHI (次/小时)	2.20 ± 1.49	10.03 ± 3.04	22.74 ± 4.11	61.49 ± 20.26	153.57	<0.01
MSaO ₂ (%)	95.50 ± 1.80	95.42 ± 1.31	95.10 ± 1.55	93.50 ± 3.73	3.789	<0.01
LSaO ₂ (%)	87.07 ± 7.88	88.68 ± 12.68	81.71 ± 9.45	77.77 ± 10.39	8.009	<0.01
T90 (%)	1.44 ± 4.90	0.65 ± 1.97	1.93 ± 2.49	13.17 ± 17.74	9.173	<0.01

注: BMI: 体质指数; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; AHI: 呼吸暂停 - 低通气指数; MSaO₂: 平均氧饱和度; LSaO₂: 最低氧饱和度; T90: SaO₂ < 90%时间占总监测时间比例。

3.2. OSA 组与对照组右心室功能参数的比较

OSA 组与对照组间 RVDD、FAC 无明显统计学差异($P > 0.05$); 与对照组相比, OSA 组的 TAPSE、S'、PASP 均有统计学差异($P < 0.01$); OSA 重度组的 RVGLS、RVFWLS 较 OSA 轻度、中度组下降更为显著($P < 0.01$), 见表 2。

Table 2. Comparison of conventional transthoracic echocardiography and 2D-STI-related parameters between OSA group and control group

表 2. OSA 组与对照组常规经胸超声心动图和 2D-STI 相关参数比较

参数	对照组	OSA 轻度组	OSA 中度组	OSA 重度组	F 值	P 值
RVDD (mm)	22.53 ± 1.74	22.95 ± 0.78	23.24 ± 1.18	23.14 ± 1.46	1.314	0.275
FAC (%)	44.76 ± 4.33	43.36 ± 2.78	45.29 ± 3.80	43.80 ± 4.11	1.083	0.36
TAPSE (cm)	2.57 ± 0.19	2.53 ± 0.20	2.61 ± 0.23	2.40 ± 0.21	4.384	<0.01
S' (cm/s)	16.73 ± 1.34	14.91 ± 1.75	14.68 ± 2.23	12.45 ± 2.55	19.91	<0.01
RVGLS (%)	24.60 ± 2.70	22.04 ± 1.32	20.17 ± 1.42	16.87 ± 1.54	70.094	<0.01
RVFWLS (%)	29.27 ± 2.97	25.77 ± 1.30	24.36 ± 2.24	20.26 ± 2.46	60.206	<0.01
PASP (mmHg)	25.20 ± 2.59	25.21 ± 1.87	26.71 ± 3.11	27.82 ± 2.71	5.898	<0.01

注: RVDD: 右室前后径; FAC: 右心室面积变化分数; TAPSE: 三尖瓣环平面收缩期位移; S': 三尖瓣环收缩期峰值速度; RVGLS: 右室整体纵向应变; RVFWLS: 右室游离壁纵向应变; PASP: 肺动脉收缩压。

3.3. OSA-1 组与 OSA-2 组右心室功能参数的比较

OSA-1 与 OSA-2 两组间, RVDD、FAC、TAPSE 及 S'均无明显统计学差异($P > 0.05$)。OSA-2 组的

RVGLS、RVFWLS 较 OSA-1 组降低($P < 0.01$), 见表 3。

Table 3. Comparison of conventional transthoracic echocardiography and 2D-STI-related parameters between OSA-1 group and OSA-2 group

表 3. OSA-1 组与 OSA-2 组常规经胸超声心动图和 2D-STI 相关参数比较

参数	OSA-1	OSA-2	t 值	P 值
RVDD (mm)	23.57 ± 0.190	23.59 ± 0.215	0.094	0.925
FAC (%)	0.44 ± 0.06	0.43 ± 0.07	0.471	0.64
TAPSE (cm)	2.55 ± 0.21	2.46 ± 0.23	1.545	0.128
S' (cm/s)	14.70 ± 2.48	13.27 ± 2.27	2.37	0.021
RVGLS (%)	20.74 ± 1.89	18.48 ± 2.69	3.798	<0.01
RVFWLS (%)	24.50 ± 2.38	22.25 ± 3.40	2.993	<0.01

注: RVDD: 右室前后径; FAC: 右心室面积变化分数; TAPSE: 三尖瓣环平面收缩期位移; S': 三尖瓣环收缩期峰值速度; RVGLS: 右室整体纵向应变; RVFWLS: 右室游离壁纵向应变; RI: 阻力指数。

3.4. OSA 组 AHI 及氧饱和度等相关指标与右心室功能参数的相关性

AHI、ODI、T90 与 TAPSE、S' 及 RVGLS、RVFWLS 均呈负相关, 且 AHI 与 RVGLS、RVFWLS 相关性更强, 见表 4。

Table 4. Correlation between OSA-related indexes and right ventricular function parameters

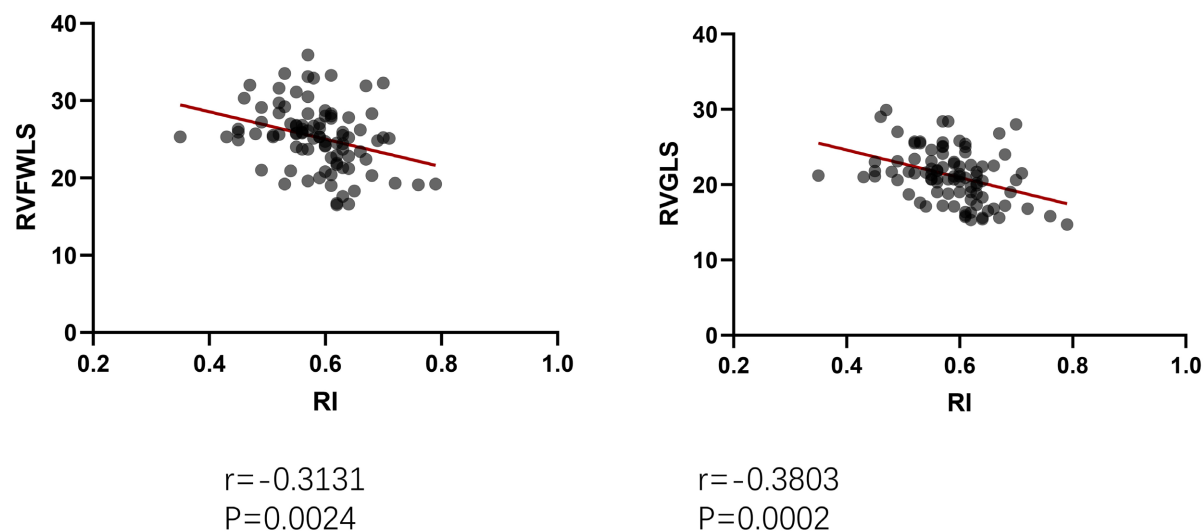
表 4. OSA 相关指标与右室功能参数的相关性

	AHI	ODI	TST	MSaO ₂	LSaO ₂	T90	TAPSE	S'	RVGLS	RVFWLS
AHI	1									
ODI	0.968**	1								
TST	-0.190	-0.197	1							
MSaO ₂	-0.515**	-0.535**	-0.102	1						
LSaO ₂	-0.486**	-0.533**	-0.165	0.608**	1					
T90	0.685**	0.720**	-0.047	-0.854**	-0.668**	1				
TAPSE	-0.291*	-0.255*	0.041	0.269*	0.218	-0.299*	1			
S'	-0.455**	-0.408**	0.065	0.129	0.162	-0.331**	0.207	1		
RVGLS	-0.742**	-0.664**	0.035	0.276*	0.373**	-0.449**	0.414**	0.458**	1	
RVFWLS	-0.719**	-0.690**	0.140	0.299*	0.315*	-0.490**	0.353**	0.399**	0.820**	1

注: **在 0.01 级别(双尾), 相关性显著。*在 0.05 级别(双尾), 相关性显著。

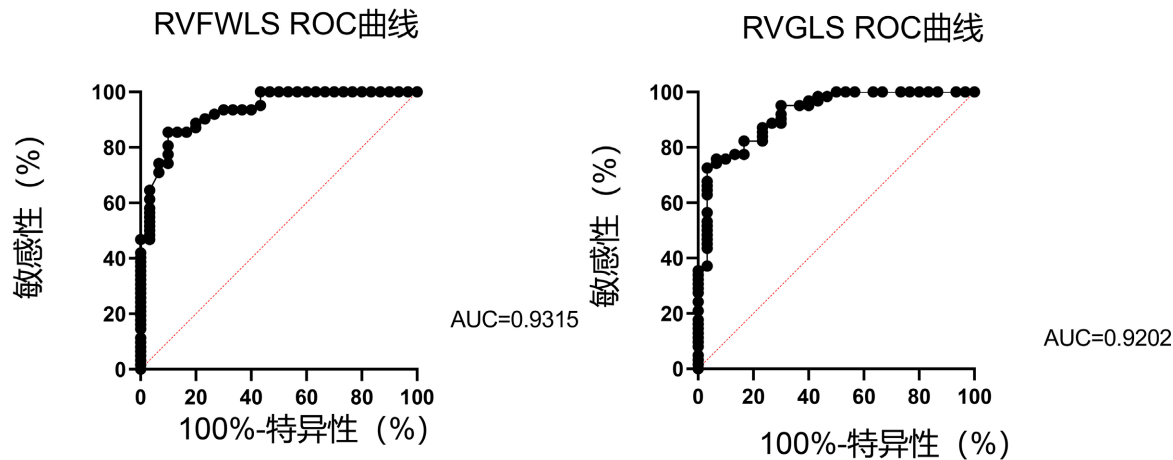
3.5. RVFWLS 与 RVGLS 与 RI 相关性分析

使用相关性分析发现应变参数 RVFWLS 与 RVGLS 与 RI 状态均呈现显著负相关, 见图 1、图 2。



注：RVFWLS：右心室游离壁应变；RVGLS：右心室整体纵向应变；RI：阻力指数。

Figure 1. Correlation between RVGLS, RVFWLS and RI
图 1. RVGLS、RVFWLS 与 RI 相关性



注：RVFWLS：右心室游离壁应变；RVGLS：右心室整体纵向应变。

Figure 2. ROC curves of RVGLS and RVFWLS
图 2. RVGLS、RVFWLS ROC 曲线

4. 讨论

越来越多的研究者开始考虑将 OSA 作为心血管疾病的独立危险因素[7]，对 OSA 患者进行右心功能的评估显得尤为重要。常规右心室功能超声参数易受角度和心室负荷的影响而高估/低估右心室功能[8]。2D-STI 可定量研究心肌在各个方向的应变和扭转特征，无角度依赖性，已应用于多种心脏疾病的诊断、随访和预后评估的研究[9]。本研究中 OSA 组的 RVGLS、RVFWLS 相较 TAPSE、S' 与 AHI 的相关性更强，即更好说明了 2D-STI 较常规超声心动图可更好地评价 OSA 患者的右心室纵向应变。

OSA 患者会出现间歇性缺氧、胸内压改变等症状，缺氧引起的低氧血症会引起交感系统过度激活、交感神经活性增强，刺激肌细胞生长，导致肌细胞的损伤或纤维化，引起血管顺应性下降、外周血管阻力增加，且儿茶酚胺类物质分泌增加，产生大量对心肌细胞有毒性作用的氧自由基，引起心肌细胞膜过

氧化、细胞凋亡,以上机制又均可使心肌收缩力减低[10] [11]。与其他研究相比,本研究发现 OSA 合并颈内动脉 RI 相对升高者具有更低的 RVGLS 及 RVFWLS,因此 2D-STI 联合颈内动脉阻力指数的测量可更为早期地发现 OSA 合并动脉硬化患者亚临床期右心室纵向应变。

使用相关性分析发现,应变参数 RVFWLS 与 RVGLS 与 RI 状态均呈现显著负相关,可支持 RI 作为右心室功能的敏感指标。以 RI=0.6 为阈值区分正常组与异常组,进一步进行 ROC 曲线分析,得到 AUC 面积均大于 0.9,意味着模型预测价值高,性能优秀,因此 RI=0.6 作为阈值合理。临床指导建议:对 RI $\geq$ 0.6 的样本建议进一步检查,如心脏 MRI,对临界值样本(RI=0.55~0.65)结合其他指标(如 RVFWLS)综合判断。

许多研究表明,超重/肥胖个体与冠心病、中风等心血管疾病的高发有关。从机制上讲,肥胖诱导的内皮功能障碍、血管平滑肌细胞增殖或过度交感神经活动导致动脉僵硬,身体质量指数(BMI)被用作肥胖的替代指标,在临床实践中是一个有用的工具[12]。本研究不排除 OSA 重度组 BMI 增高对 RI 有一定的影响,即肥胖影响 OSA 患者的动脉弹性而出现本研究的 RI 与 AHI、ODI 呈正相关。

本研究的局限性在于,首先这是一项单中心的回顾性研究;其次样本量相对较小,可能存在一定的抽样误差,未来我们将进一步扩大样本量并采用多中心前瞻性队列,并继续引入随访以观察 CPAP 干预后右心室整体纵向应变及游离壁纵向应变变化,关注 2D-STI 技术以期更准确地评估 OSA 对右心室纵向应变的影响。

5. 结论

相较于常规经胸超声心动图参数 RVDD、FAC、TAPSE 及 S',2D-STI 可通过测量 RVGLS 及 RVFWLS,较早地观察到 OSA 特别是伴有颈内动脉阻力指数升高患者的右心室纵向应变障碍,为临床及早干预治疗提供可靠依据,预防心衰的发生。

参考文献

- [1] Hnin, K., Mukherjee, S., Antic, N.A., Catcheside, P., Chai-Coetzer, C.L., McEvoy, D., *et al.* (2018) The Impact of Ethnicity on the Prevalence and Severity of Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Medicine Reviews*, **41**, 78-86. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2018.01.003>
- [2] Bauters, F., Rietzschel, E.R., Hertegonne, K.B.C. and Chirinos, J.A. (2015) The Link between Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Current Atherosclerosis Reports*, **18**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1007/s11883-015-0556-z>
- [3] 任桐, 乔英艳, 王倩, 等. 二维斑点追踪技术评价阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者右室功能[J]. 山西医科大学学报, 2019, 50(50): 641-645.
- [4] 叶红梅, 代娟, 宁珍. 二维斑点追踪联合组织多普勒对肺心病左心功能及同步性评价的研究[J]. 中国超声医学杂志, 2019, 35(5): 409-412.
- [5] 谢宇平, 惠培林, 王旭斌, 等. 《成人阻塞性睡眠呼吸暂停多学科诊疗指南》外科部分解读[J]. 世界睡眠医学杂志, 2018, 5(11): 1323-1327.
- [6] Bai, C., Chen, J., Chiu, H. and Pan, W. (2007) Lower Blood Flow Velocity, Higher Resistance Index, and Larger Diameter of Extracranial Carotid Arteries Are Associated with Ischemic Stroke Independently of Carotid Atherosclerosis and Cardiovascular Risk Factors. *Journal of Clinical Ultrasound*, **35**, 322-330. <https://doi.org/10.1002/jcu.20351>
- [7] Karamanzanis, G., Panou, F., Lazaros, G., Oikonomou, E., Nikolopoulos, I., Mihaelidou, M., *et al.* (2014) Impact of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Myocardial Performance in Patients with Obstructive Sleep Apnea. A Conventional and Tissue Doppler Echocardiographic Study. *Sleep and Breathing*, **19**, 343-350. <https://doi.org/10.1007/s11325-014-1026-5>
- [8] Lang, R.M., Badano, L.P., Mor-Avi, V., Afzal, J., Armstrong, A., Ernande, L., *et al.* (2015) Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal—Cardiovascular Imaging*, **16**, 233-271. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>

- [9] 李照喜, 李震宇, 杨波, 等. 二维斑点追踪超声心动图评价中青年高血压患者左室心肌收缩功能的价值[J]. 中国超声医学杂志, 2021, 37(7): 779-782.
- [10] 周晶晶, 马淑梅. 二维斑点追踪成像对原发性干燥综合征患者右心室功能的评估[J]. 中国超声医学杂志, 2023, 39(2): 166-169.
- [11] 张芬, 孙品, 王志斌, 等. 二维斑点追踪成像评价阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者右心室功能[J]. 中国超声医学杂志, 2015, 31(6): 511-514.
- [12] Park, W., Jung, W., Hong, K., Kim, Y., Kim, S. and Park, H. (2020) Effects of Moderate Combined Resistance- and Aerobic-Exercise for 12 Weeks on Body Composition, Cardiometabolic Risk Factors, Blood Pressure, Arterial Stiffness, and Physical Functions, among Obese Older Men: A Pilot Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **17**, Article 7233. <https://doi.org/10.3390/ijerph17197233>