

doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.12.002

http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.12.002

Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(12):1564-1568.

述评。

近代静脉外科在相关领域中的进展与关注点

张福先1,侯本新2,吴勇金2

(1. 首都医科大学附属北京世纪坛医院 血管外科, 北京 100038; 2. 海南省第三人民医院 普通外科, 海南 三亚 572000)



张福先

摘 要

关键词

在周围血管的疾病诊治中,静脉疾病患者众多,占门诊量的60%以上。据统 计,在我国下肢静脉疾病的患病率为8.89%,仅大隐静脉曲张就有上亿患者。 近年来有关血管疾病的诊治方法、理念、辅助设备、耗材、技术以及基础研究 都得到了重大发展,特别是在大隐静脉曲张、肢体深静脉血栓、髂静脉压迫综 合征、盆腔淤血综合征的静脉疾病的诊治方面有突破, 彰显近代静脉外科的发 展和进步。为此,笔者就相关静脉外科的进展和关注点进行论述和总结。

外周血管疾病;静脉;血管外科手术

中图分类号: R654.3

Progress and concerns in the field of contemporary venous surgery

ZHANG Fuxian¹, HOU Benxin², WU Yongjin²

(1. Department of Vascular Surgery, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China; 2. Department of General Surgery, Hainan Third People's Hospital, Sanya, Hainan 572000, China)

Abstract

In diagnosing and treating peripheral vascular diseases, venous diseases encompass a large proportion, accounting for more than 60% of the outpatient volume. According to the statistics, the prevalence of venous diseases of lower limbs in China is 8.89%, and varicose veins alone affect hundreds of millions of patients. In recent years, significant advances have been made in the diagnosis and treatment methods, concepts, auxiliary equipment, consumable materials, technology, and basic research of vascular diseases, particularly the breakthroughs in the diagnosis and treatment of venous diseases such as varicose of great saphenous vein, deep vein thrombosis, iliac vein compression syndrome and pelvic congestion syndrome, highlighting the development and progress of modern venous surgery. Here, the authors summarize the progress and concerns relevant to venous surgery.

Key words

Peripheral Vascular Diseases; Veins; Vascular Surgical Procedures

CLC number: R654.3

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81570431); 北京市科技计划基金资助项目(Z101107050210022)。

收稿日期: 2022-11-02; 修订日期: 2022-11-21。

作者简介:张福先,首都医科大学附属北京世纪坛医院主任医师,主要从事大血管疾病和周围血管疾病诊断与治疗方面的 研究。

通信作者: 张福先, Email: fuxain@263.net

静脉疾病患者众多,占血管外科门诊量的 60%以上。特别是在我国,下肢静脉疾病的患病 率为8.89%,仅大隐静脉曲张就有上亿患者[1]。而 另一个常见疾病; 静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE), 在美国被称为继上呼吸道 感染后第二个丢失工作日最多的疾病,是仅次于 心脏病和中风后的第三大常见心血管疾病死亡原 因。VTE在英国死亡例数超过乳腺癌、艾滋病和 交通肇事的总和。美国每年有超过900 000 例患者 发生症状性 VTE, 其中 300 000 例患者死于肺栓 塞[2-4]。伴随人类社会的不断发展和科技进步,有 关血管疾病的诊治方法、理念、辅助设备、耗材、 技术以及基础研究都得到了重大发展,疾病的治 疗得到良好的疗效。虽然这些发展是全方位的, 但是业内很多同道还是把更多的关注放在动脉疾 病的诊治上,从而忽视了静脉疾病的诊治进步和 发展,为此,有必要就近代静脉外科的进展和关 注点进行论述和总结。

1 在遵守传统理念基础上,最大限度微创治 疗大隐静脉曲张

大隐静脉曲张是最常见的血管外科疾病, 在 我国发病率约为10%。早在古埃及和希腊时期, 就有关于静脉曲张的记载^[5]。1860年Trendelenburg 等向首先报告在大腿中段结扎大隐静脉治疗该病, 而后 Moore 等[6-7]将大隐静脉结扎部位移至股隐静脉 交界处。1916年 Homans 等发表股隐静脉交界处结 扎大隐静脉论著,随后 Mayo 等在上述基础上附加 了静脉剥脱,1835年美国马萨诸塞州总医院的 Chassaignac等报道注射氯化锌治疗下肢静脉曲 张[6-7]。由此,大隐静脉高位结扎、剥脱、硬化剂 注射构成该病的治疗原则并沿用至今。虽然治疗 理念没变,但伴随时代的进展,治疗方法在不断 更新和改进。其主要变化是传统的有创手术转为 微创,多切口变为少切口甚至无切口。特别是当 今血管超声检查被血管外科医生广泛掌握并应用 于临床,从而指导大隐静脉曲张的精准治疗。在 国际上目前临床已基本废弃了传统的大隐静脉高 位结扎、静脉剥脱, 改用浅静脉穿刺, 置入专用 导管后应用物理或化学方法进行消融, 从高位开 始闭合病变静脉,达到治疗目的。这种方法可以 消除手术切口,患者术后恢复快,住院周期短,

更重要的是利于美观,因此,深受广大患者的青 睐。目前物理消融方法有激光 (endovenous laser ablation, EVLA)、射频 (radiofrequency ablation, RA)、微波、电凝等。超声指导下化学消融方法有 泡沫硬化剂 (ultrasound-guided foam sclerotherapy, UGFS) 和氰基丙烯酸盐粘合剂 (cyanoacrylate closure, CAC)。一个来自国际73项原始研究(其 中45项为随机对照试验)和一项来自12915篇文 献的系统分析结果图表明:与传统手术相比, EVLA、RA、CAC 有相同的大隐静脉 5年闭合率, 复发率<10%,相比之下UGFS 3年复发率约为30%。 尽管如此, UGFS 作为一种辅助方法仍然广泛应用 于临床。现代大隐静脉曲张的治疗原则是以患者 为中心,将 EVLA、RA、曲张静脉局部点式剥脱和 UGFS注射等不同方法同时应用于患者的不同病变 部位, 扬长避短, 给予综合、科学、合理、精准 的治疗。例如:大隐静脉主干应用RA、分支与交 通支用EVLA、曲张静脉团用点式剥脱和UGFS等。 微创治疗大隐静脉曲张目前在国际上已成为主流。 但2017年笔者团队对全国29个省市527家医院中的 726 名医生(80% 为血管外科医生)的问卷调查[9] 结果显示, 无论是大学附属医院还是经济发达的 北京、上海、广州地区的医院,大隐静脉曲张治疗 仍以传统手术方法为主。可喜的是近几年微创治疗 方法已逐渐被广泛接受和在临床上普遍应用。

2 针对急性肢体近端静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)治疗,在有效抗凝同时 重视血栓清除

众所周知,VTE的治疗首选为抗凝,并已被多年的临床实践证明是行之有效的。但单纯抗凝治疗只能抑制血栓的繁衍,对已形成血栓的清除是无效的。研究[10]表明,DVT患者单纯抗凝治疗后约 33%~79% 会发生静脉血栓后综合征(post thrombotic syndrome,PTS),33%患者会发生静脉瓣膜反流,23%患者会发展为严重的慢性肢体静脉功能不良(chronic venous insufficiency,CVI)。PTS与CVI患者通常表现为腿部疼痛、肿胀,皮肤色素沉着,静脉性溃疡等[11]。Kahn等[12]认为PTS对患者生活质量的影响要高于糖尿病与慢性肺病。因此,对于DVT患者在规范抗凝治疗同时,积极快速清除已形成的血栓对预防PTS和CVI的发生至关重

要。2008年以前关于 DVT 的治疗, 国际上推荐单 纯抗凝,从第八版 ACCP 指南[13]颁布开始,抗凝同 时清除血栓被推荐。造成PTS的原因是静脉高压, 静脉高压来自静脉瓣膜的反流(倒流)与静脉阻 塞(回流受阻)。血栓的清除能有效保留静脉瓣膜 功能,维持静脉通畅率。与单纯抗凝相比,血栓 清除可以降低静脉压,保持髂股静脉通畅,减少 肢体水肿,缓解相应的临床症状。既往临床上曾 有过抗凝与溶栓相互对立的误区,原因在于:(1)溶 栓药物不够理想(主要以二代溶栓药物为主,如 尿激酶、链激酶等);(2)溶栓方法不合理(全身静 脉给药,导致达到血栓部位剂量少,出血并发症 增多)。伴随着社会的发展和科技进步以及基础与 临床研究的深入,相应药物、设备、技术、耗材 得到广泛开发、改进、创新、提高,从而导致 DVT 的治疗理念得到很大的更新和进步, 其中抑 制血栓繁衍的同时充分清除血栓是重要的标志之 一。(1) 有关溶栓药物:通过应用基因工程和单克 隆抗体技术对原溶栓药物进行改造后,特异性高、 半衰期短、溶栓效率强的溶栓药物在临床中被应 用,其代表为:阿替普酶(Ateplase,德国)又称 重组组织型纤溶酶原激活剂 (r-tPA)、瑞替普酶 (r-PA/Reteplase, 德国)、兰替普酶 (Lanoteplase/n-PA,美国)、替奈普酶(Tenecteplase/TNK-tPA,美 国)、孟替普酶 (Monteplase, 日本)等。新一代溶 栓药物主要作用于血栓中的纤维蛋白, 而对正常 循环中的纤维蛋白少有降解。(2) 溶栓方法:应用 不同长度的多孔溶栓导管置入血栓部位, 局部接 触性溶栓 (catheter-directed thrombolysis, CDT), 极 大提高了血栓溶解率。(3)不同类型和种类的血栓 清除设备相继诞生,主要包括三大类:经皮机械 性血栓清除(percutaneous mechanical thrombectomy, PMT) 、 药 物 与 机 械 联 合 血 栓 清 除 (pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis, PCDT)、超声血栓清除(EKOS™, 美国)等。一 组20个医疗中心注册研究[14]表明: 209例 DVT 患者 单独抗凝与抗凝+CDT组比较, CDT组血栓43%完 全溶解,37%部分溶解(>50%)。另一组研究[15]结 果,单纯PMT清除血栓为26%,辅助CDT药物溶 栓后可以达到86%。692 例急性DVT 患者PMT 血栓 清除与单纯抗凝比较,6、12、18、24个月跟踪随 访表明, PMT组PTS发生率明显降低[16]。规范而有 效的抗凝配合及时的血栓清除无疑是近代VTE治

疗的一个重要进展,同时也极大提高了治疗效果,明显降低了PTS与CVI的发生率,最终使患者获益。

3 科学、客观、准确地诠释髂静脉压迫问题

髂股静脉压迫综合征 (iliac vein compression syndrome, IVCS) 泛指在盆腔内的髂静脉受邻近组 织的压迫,管腔狭窄或闭塞,造成静脉回流受阻, 并由此引发的一系列临床症状, 临床上称为 Cockett 或 May-Thurner 综合征。 1851 年 Virchow 发 现:人体左下肢 DVT 的发生率是右下肢的 5 倍。 1908年 McMurrich[17]解剖了 107 具尸体, 发现有 35 具 存在髂静脉粘连,其中91.4%(32/35)位于左侧, 由此提出:人体盆腔内存在某种潜在的先天性因 素压迫髂静脉,导致狭窄或闭塞并由此引发一些 临床症状,上述被认为是最早的 IVCS 概念建立, 但是一直没有引起人们的重视。1943年 Ehrich 等[18] 解剖了412 具尸体,其中97 具婴幼儿、28 具儿童、 23 具青少年、264 具成年人。发现 23.8% 的成年人 存在 IVCS, 其中 33.8% 发生在 10 岁以后, 由此提 出IVCS不是先天性疾病而是后天获得性疾病。现 代观念认为: IVCS 的发生主要原因是左侧髂静脉 位于横跨前面的右髂动脉与后面突起的第五腰椎 之间,这种前后挤压现象长期作用和反复刺激, 造成静脉周围长期炎性反应,血管内皮细胞与中 层弹性纤维增生活跃,血管内膜增厚,最终导致 不同程度的管腔狭窄与闭塞。IVCS可以造成受累 静脉回流受阻,肢体静脉高压,并由此引发一系 列病理生理变化。这种变化是慢性持续进行的, 在此过程中受累静脉出现进行性的回流受阻,但 由于侧支循环的不断建立,人体可能没有任何临 床症状,但IVCS的存在却为DVT的高发生率埋下 伏笔。IVCS主要发生在左侧髂静脉、年轻人及中 年女性。Kibbe 等[19]对 50 例无任何血管疾病临床症 状的腹痛患者行 CTA 检查发现: 35.5% 患者存在 May-Thurner 综合征, 时德教授曾做 100 具非血管疾 病的尸体解剖,发现 May-Thurner综合征发生率 26%。的确 IVCS 的存在会引起下肢静脉回流障碍 及静脉高压,从而导致 DVT、CVI、PTS 的发生, 但是如何正确、客观、准确评估IVCS仍然需要更 多的深入研究。因为如果单从解剖角度来讲, 髂 静脉受压在正常人中约1/3的高发病率是存在的,

但并非所有受压者都存在相关疾病问题。作者曾 做过500例非血管疾病患者的髂静脉压迫调查研 究,结果为压迫程度在25%以上者37.8%,通过 5年的跟踪发现,1年相关疾病(DVT、CVI、PTS、 静脉曲张等)总发生率为1.0%、3年2.7%、5年 4.0%。因此不应将解剖评定的髂静脉压迫与IVCS 同语而论。笔者团队认为: 髂静脉压迫不等于 IVCS, IVCS应该界定为髂静脉压迫+静脉高压+受 累血管事件。关于IVCS, 我们经历了无视、过度 重视到客观科学评估等不同阶段,可喜的是,目 前,临床上针对下肢静脉回流不良病变会常规检 查髂静脉,如发现问题同时处理。重视 IVCS 的诊 治是近代静脉外科的重要进展,通过积极科学、 准确地评估和处理髂静脉病变, 使包括静脉曲张、 DVT、CVI在内等相应静脉疾病的治愈率得到极大 的提高,复发率明显降低。

4 盆腔淤血综合征需要重点关注

盆腔静脉系统主要由三部分组成:(1)肾门周 围静脉从;(2)盆腔静脉从;(3)肢体静脉系统。它 们的回流各自经过左肾静脉、卵巢静脉、髂内静 脉、髂外静脉至下腔静脉。如上述静脉发生反流, 会导致盆腔静脉的扩张与血液淤积, 从而引起一 系列临床症状并被称为盆腔淤血综合征(pelvic congestion syndrome, PCS), 主要临床症状有盆腔疼 痛、会阴沉重感、排尿紧迫和性交后疼痛等,久 站、性交和经期(前)可以加重。PCS通常伴下 肢、外阴/会阴、大腿后部静脉曲张。15%的成年 女性有盆腔静脉淤血现象,其中60%发生PCS。众 所周知;慢性盆腔痛(chronic pelvic pain, CPP)是 女性常见疾病,在美国CPP占妇科门诊30%,40% 以上的女性终生受此影响,然而在30%的CPP患 者中, PCS 是唯一原因[20]。该病易与慢性盆腔炎、 附件炎混淆,由于患者主要就诊于妇产科,因此 延误诊治情况经常发生,危害很大,一些患者不 但饱受病痛折磨, 甚至会影响夫妻关系与家庭稳 定。笔者关注这个疾病就是从1例症状严重,被逼 无奈, 乱闯不同专业门诊的女性开始, 而我们成 功治疗的第1例患者是结婚10年无生育,婚姻濒 临破裂的女性,如今她已经怀孕生子。

PCS 在解剖上分为三级, I级: 静脉血反流至同侧卵巢静脉 (生殖静脉); Ⅱ级: 静脉血反流至

同侧阴部静脉;Ⅲ级:静脉血反流从同侧子宫静 脉、到对侧宫静脉、阴部静脉。PCS的治疗在过去 主要有药物和激素, 卵巢静脉结扎、卵巢切除、 子宫切除等,其目的是减少静脉扩张和反流,但 疗效不明显,创伤大。近年来伴随介入技术提高 与相应耗材的进步、PCS的治疗得到很大的发展。 当前治疗的原则是消除致病静脉的反流及曲张的 静脉,正是在这个策略指导下,通过对症状患者 的充分评估后,在DSA指引下,股静脉穿刺置管, 对病变静脉进行弹簧圈栓塞和硬化剂注射来解决 这些问题。该方法简单、微创、患者恢复期短、 效果良好。一组970例患者的治疗结果[21]表明,尿 急和性交困难的改善率分别为 78%~100% 和 60%~ 89.5%, 与子宫切除的随机对照试验显示优势明 显。另一组研究[22-23]结果报告,治疗后盆腔疼痛缓 解 70%~100%、尿急症改善 78%~100%、性交疼痛 改善60%~89.5%。然而对于一些临床症状顽固和复 发患者,可能需要采用分次治疗,同时辅助治疗 肢体静脉曲张、静脉畸形、静脉炎,必要时可做 盆腔粘连带的松解等。关于PCS的诊治需要我们提 高关注度、敏感性,加强宣传,紧密联合妇产科, 为广大深受PCS困惑与伤害的患者早日铲除病因, 解除痛苦。

5 展望

静脉疾病发病率高,波及各个年龄段人群,所带来的社会负担及经济负担是很沉重的,必须引起高度重视。可喜的是近年伴随科学技术的高速发展,血管外科专业的发展壮大与普及,国内外学术交流的广泛开展,使静脉疾病的治疗水平得到了很大提高,众多患者获益,重返工作岗位。我们坚信,通过广大医务工作者的共同努力,科研工作的逐步深入,新型设备、耗材的不断涌现,中国静脉外科繁花似锦、姹紫嫣红的时代必将到来。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

[1] 王深明, 胡作军. 中国静脉外科临床研究的现状与发展[C]//第二届中国现代医学研究方法暨学科交叉创新研讨会论文集. 广州: 第二届中国现代医学研究方法暨学科交叉创新研讨会委员会, 2007:23-35.

- Wang SM, Hu ZJ. Current situation and development of clinical research in venous surgery in China[C]//Proceedings of the second Symposium on Chinese Modern Medical Research Methods and Interdisciplinary Innovation. Guangzhou: Committee of the Second Symposium on Chinese Modern Medical Research Methods and Interdisciplinary Innovation, 2007:23–35.
- [2] Stein PD, Beemath A, Olson RE. Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients[J]. Am J Cardiol, 2005, 95(12):1525–1526. doi: 10.1016/j. amjcard.2005.02.030.
- [3] Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(3): 370–372. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.162545.
- [4] Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused[J]. Am J Med, 2012, 125(5):465-470. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.10.015.
- [5] Nicolaides AN, Allegra C, Bergan J, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence[J]. Int Angiol, 2008, 27(1):1–59.
- [6] Trendelenburg F. Uber die unterbindung der vena saphena magna bie unterschenkel varicen[J]. Beitr Z Clin Chir, 1891, 7:195.
- [7] Weiss RA, Weiss MA. Controlled radiofrequency endovenous occlusion using a unique radiofrequency catheter under duplex guidance to eliminate saphenous varicose vein reflux: a 2-year follow-up[J]. Dermatol. Surg., 2002, 28(1): 38–42. doi: 10.1046/ j.1524-4725.2002.01188.x.
- [8] Farah MH, Nayfeh T, Urtecho M, et al. A systematic review supporting the Society for Vascular Surgery, the American Venous Forum, and the American Vein and Lymphatic Society guidelines on the management of varicose veins[J]. J Vasc Surg Venous Lymphatic Disord, 2022, 10(5): 1155–1171. doi: 10.1016/j. jvsv.2021.08.011.
- [9] Zhang MY, Qiu T, Bu XQ, et al. A national survey on management of varicose veins in China[J]. J Vasc Surg Venous Lymphatic Disord, 2018, 6(3):338-346. doi: 10.1016/j.jvsv.2017.10.018.
- [10] Masuda EM, Kessler DM, Kistner RL, et al. The natural history of calf vein thrombosis: lysis of thrombi and development of reflux[J]. J Vasc Surg, 1998, 28(1): 67–73. doi: 10.1016/s0741-5214(98) 70201-0.
- [11] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease[J]. Chest, 2016, 149(2): 315–352. doi: 10.1016/j. chest.2015.11.026.
- [12] Kahn SR, Shbaklo H, Lamping DL, et al. Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep vein thrombosis[J]. J Thromb Haemost, 2008, 6(7): 1105–1112. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03002.x.
- [13] Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American college of chest physicians

- evidence-based clinical practice guidelines (8th edition)[J]. Chest, 2008, 133(6 Suppl):110S-112S. doi: 10.1378/chest.08-0652.
- [14] Enden T, Haig Y, Kløw NE, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2012, 379(9810):31–38. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61753-4.
- [15] Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, et al. Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis for Deep-Vein Thrombosis[J]. N Engl J Med, 2017, 377(23): 2240–2252. doi: 10.1056/ NEJMoa1615066.
- [16] Vedantham S, Vesely TM, Parti N, et al. Lower extremity venous thrombolysis with adjunctive mechanical thrombectomy[J]. J Vasc Interv Radiol, 2002, 13(10):1001–1008. doi: 10.1016/s1051-0443 (07)61864-8.
- [17] McMurrich JP. The occurrence of congenital adhesions in the common iliac veins, and their relation to thrombosis of the femoral and iliac veins[J]. Am J Med Sci, 1908, 135(3): 342–345. doi: 10.1097/00000441-190803000-00004.
- [18] Ehrich WE, Krumbhaar EB. A frequent obstructive anomaly of the mouth of the left common iliac vein[J]. Am Heart J, 1943, 26(6): 737–750. doi: 10.1016/S0002-8703(43)90285-6.
- [19] Kibbe MR, Ujiki M, Goodwin AL, et al. Iliac vein compression in an asymptomatic patient population[J]. J Vasc Surg, 2004, 39(5): 937–943. doi: 10.1016/j.jvs.2003.12.032.
- [20] Dorobisz TA, Garcarek JS, Kurcz J, et al. Diagnosis and treatment of pelvic congestion syndrome: single-centre experiences[J]. Adv Clin Exp Med, 2017, 26(2):269–276. doi: 10.17219/acem/68158.
- [21] Sutanto SA, Tan M, Onida S, et al. A systematic review on isolated coil embolization for pelvic venous reflux[J]. J Vasc Surg Venous Lymphatic Disord, 2022, 10(1): 224–232. doi: 10.1016/j. jvsv.2021.07.006.
- [22] Abdelsalam H. Clinical outcome of ovarian vein embolization in pelvic congestion syndrome[J]. Alex J Med, 2017, 53(1): 15–20. doi: 10.1016/j.ajme.2016.01.006.
- [23] Nasser F, Cavalcante RN, Affonso BB, et al. Safety, efficacy, and prognostic factors in endovascular treatment of pelvic congestion syndrome[J]. Int J Gynecol Obstet, 2014, 125(1): 65–68. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.10.008.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 张福先, 侯本新, 吴勇金. 近代静脉外科在相关领域中的进展与关注点[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(12):1564–1568. doi: 10.7659/j.issn.1005–6947.2022.12.002

Cite this article as: Zhang FX, Hou BX, Wu YJ. Progress and concerns in the field of contemporary venous surgery[J]. Chin J Gen Surg, 2022, 31(12):1564–1568. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2022.12.002