

窄带成像技术电子喉镜联合血清CK18、PD-L1对喉癌的 诊断价值

周励, 陈梦婕, 陈莉丽, 孙进莲, 胡娜

(海军军医大学附属第一医院 耳鼻咽喉科, 上海 200433)

摘要: **目的** 探究窄带成像技术(NBI)电子喉镜联合血清细胞角蛋白18(CK18)、程序性死亡配体-1(PD-L1)对喉癌的诊断价值。**方法** 选取2021年6月—2024年6月就诊的喉部病变患者93例作为研究对象,对所有患者喉镜取样后进行病理学检查,根据病理学检查结果将其分为良性组(32例)与恶性组(61例);比较良性组与恶性组患者一般临床资料及血清CK18、PD-L1差异性,采用Pearson法对恶性组血清CK18、PD-L1进行相关性分析;比较病理检查结果与NBI电子喉镜检查结果差异性;采用ROC曲线分析NBI电子喉镜联合血清CK18、PD-L1水平对早期喉癌的诊断价值。**结果** 恶性组患者具有吸烟史人数占比、血清降钙素原、C反应蛋白、白细胞计数、CK18、PD-L1水平显著高于良性组患者($P<0.05$),且恶性组患者血清CK18、PD-L1水平呈正相关($r=0.487, P<0.001$);在病理检查结果中发现93例喉部病变患者中61例为喉癌,检出率为65.59%;NBI电子喉镜检查中59例为喉癌,检出率为62.34%;两种不同检查方式一致性较高,Kappa值为0.697($P<0.05$);血清CK18、PD-L1表达水平、NBI电子喉镜检查及三者联合诊断喉癌的曲线下面积(AUC)分别为0.828、0.845、0.856、0.973,联合诊断喉癌优于单独诊断($Z_{CK18-三者联合}=3.273, Z_{PD-L1-三者联合}=3.009, Z_{NBI电子喉镜检查-三者联合}=2.501, P=0.001, P=0.002, P=0.001$)。**结论** NBI电子喉镜联合血清CK18、PD-L1能对喉癌早期进行有效诊断,为临床治疗提供参考价值。

关键词: 喉癌;窄带成像技术电子喉镜;细胞角蛋白18;程序性死亡配体-1

中图分类号:R739.65

The diagnostic value of electronic laryngoscope narrow-band imaging mode combined with serum CK18 and PD-L1 for laryngeal cancer

ZHOU Li, CHEN Mengjie, CHEN Lili, SUN Jinlian, HU Na

(Department of Otorhinolaryngology, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract: **Objective** To explore the diagnostic value of electronic laryngoscope narrow-band imaging (NBI) mode combined with serum cytokeratin 18 (CK18) and programmed death ligand-1 (PD-L1) for laryngeal cancer. **Methods** A total of 93 patients with laryngeal lesions who visited our hospital between June 2021 and June 2024 were selected as the research subjects. After laryngoscopy sampling, all the patients underwent pathological examination and were divided into the benign group (32 cases) and the malignant group (61 cases) according to the pathological results. The differences in general clinical data and serum CK18 and PD-L1 levels between the benign group and the malignant group were compared. Pearson method was applied to analyze the correlation between serum CK18 and PD-L1 in the malignant group. The differences between pathological results and NBI electronic laryngoscope examination results were compared. Logistic regression was applied to analyze the related factors of the occurrence of early laryngeal cancer, and receiver operator characteristic curve was used to analyze the diagnostic value of NBI electronic laryngoscope combined with serum CK18 and PD-L1 levels for early laryngeal cancer. **Results** The proportion of patients with a smoking history in the malignant group, as well as the levels of serum procalcitonin, C-reactive protein, white blood cell count, CK18, and PD-L1, were significantly higher than those in the benign group ($P<0.05$), and the levels of serum CK18 and PD-L1 in the malignant group were positively correlated ($r=0.487, P<0.001$). In the pathological results, among the 93 patients with laryngeal

基金项目:浦东新区卫生系统学科建设项目(PWZzk2022-06)。
第一作者简介:周励,女,主管技师。
通信作者简介:陈梦婕,女,博士,主治医师。

lesions, 61 were diagnosed with laryngeal cancer, with a detection rate of 65.59%. In the NBI electronic laryngoscopy examination, 59 cases were diagnosed as laryngeal cancer, with a detection rate of 62.34%. The consistency between the two different examination methods was relatively high, with a Kappa value of 0.697 ($P < 0.05$). The area under the curve for the detection of laryngeal cancer by serum CK18 expression level, PD-L1 expression level, NBI electronic laryngoscopy examination, and their combined diagnosis was 0.828, 0.845, 0.856, and 0.973 respectively. The combined diagnosis of laryngeal cancer was superior to individual diagnosis ($Z_{CK18-combination} = 3.273$, $Z_{PD-L1-combination} = 3.009$, $Z_{NBI\ electronic\ laryngoscope-combination} = 2.501$, $P = 0.001$, $P = 0.002$, $P = 0.001$). **Conclusion** The combination of NBI electronic laryngoscope and serum CK18 and PD-L1 can effectively diagnose early laryngeal cancer and provide reference value for clinical practice.

Keywords: Laryngeal cancer; Electronic laryngoscope narrow-band imaging mode; Cytokeratin 18; Programmed death ligand-1

喉癌属于一种常见的头颈部恶性肿瘤^[1]。在病理发展早期,其主要临床表现为声音嘶哑、吞咽、呼吸困难等^[2]。但喉癌此类早期症状并不典型,再加之病灶部位较为隐蔽,因此现阶段临床对喉癌的诊断较为困难,绝大部分患者在喉癌的中晚期才确诊,以至于喉癌患者生存率较低^[3]。相关数据统计了早期喉癌患者在得到及时治疗后,其5年生存率可高达90%以上^[4]。因此,寻找准确可靠的临床手段及生物学标志物对喉癌进行诊断,对提高喉癌患者生存率及生存质量具有重要意义。窄带成像技术(narrow-band imaging, NBI)电子喉镜是一种近年来新应用于临床诊断喉癌的技术^[5]。NBI电子喉镜可通过内镜成像的方法对病变部位直接进行观察,便于发现喉癌病灶部位黏膜浅层病变,这一技术创新对临床准确检出喉癌提供了极大的帮助,但当口咽部病变范围较小、表现不典型时,喉镜检查图像不清晰会影响结果判断的准确,因此需要寻找其他指标进行辅助诊断^[6]。细胞角蛋白18(cytokeratin 18, CK18)是一种I型细胞角蛋白,主要在肝脏和肠道的上皮细胞中表达,并且是肝细胞的主要中间丝蛋白^[7]。王艳婷等^[8]报道了喉癌患者中低分化程度、肿瘤分级较高以及临床分期较高的患者,其血清CK18浓度显著高于高分化程度的患者。程序性死亡配体-1(programmed cell death ligand-1, PD-L1)在喉癌中的表达水平变化与喉癌的病理发展关系密切,PD-L1在喉癌组织中的表达显著增加,并且是喉癌患者预后不良的独立危险因素^[9]。本研究结合NBI电子喉镜技术及检查喉癌患者血清CK18、PD-L1水平变化以期临床方面对喉癌患者进行早期诊断提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年6月—2024年6月就诊的喉部病

变患者93例作为研究对象,对所有受试者喉镜取样后进行病理学检查,根据病理学检查结果将所有研究对象分为良性组(32例)与恶性组(61例)。纳入标准:①咽部不适;②喉镜检查可见异常病变;③18~75周岁;④参与研究人员及家属对本研究内容已知晓并签署同意书。排除标准:①合并自身重要器官功能障碍;②合并其他部位恶性肿瘤;③合并凝血功能障碍;④合并自身免疫性疾病;⑤精神失常或意识模糊。研究已获医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 查阅所有研究对象资料后收集其年龄、性别等一般资料,收集其实验室检查指标数据。

1.2.2 血清CK18、PD-L1水平测定 采集所有受试者清晨空腹静脉血5 mL,离心取上层血清置于超低温冰箱保存备用,采用ELISA法检测血清CK18、PD-L1表达水平,ELISA试剂盒购自上海科艾博。

1.3 统计学分析

数据分析采用SPSS 25.0软件,计量资料符合正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;以 $n(\%)$ 表示计数资料,行 χ^2 检验;采用Pearson法对血清CK18、PD-L1表达水平进行相关性分析,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析NBI电子喉镜联合血清CK18、PD-L1水平对早期喉癌的诊断价值, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料差异性分析

恶性组患者具有吸烟史人数占比、血清降钙素原、C反应蛋白、白细胞计数水平显著高于良性组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$),良性组与恶性组其他一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体数据见表1。

表 1 两组患者一般资料差异性分析 [例(%), ($\bar{x} \pm s$)]

指标	恶性组(<i>n</i> = 61)良性组(<i>n</i> = 32)		<i>t</i> (χ^2)	<i>P</i>
年龄(岁)	51.36 ± 5.49	50.94 ± 6.17	0.336	0.738
性别			(0.169)	0.681
男	37(60.66)	18(56.25)		
女	24(39.34)	14(43.75)		
BMI(kg/m ²)	22.15 ± 1.82	21.97 ± 2.04	0.435	0.665
吸烟史			(6.474)	0.011
有	36(59.02)	10(31.25)		
无	25(40.98)	22(68.75)		
饮酒史			(0.248)	0.618
有	31(50.82)	18(56.25)		
无	30(49.18)	16(43.75)		
高血压			(0.088)	0.767
是	17(27.87)	8(25.00)		
否	44(72.13)	24(75.00)		
糖尿病			(0.007)	0.932
是	11(18.03)	6(18.75)		
否	50(81.97)	26(81.25)		
三酰甘油 (mmol/L)	1.83 ± 0.32	1.85 ± 0.37	0.271	0.787
总胆固醇 (mmol/L)	3.97 ± 0.72	3.95 ± 0.83	0.121	0.904
低密度脂蛋白胆 固醇(mmol/L)	2.83 ± 0.64	2.86 ± 0.61	0.218	0.828
高密度脂蛋白胆 固醇(mmol/L)	1.62 ± 0.37	1.61 ± 0.41	0.119	0.905
降钙素原 (μg/L)	57.58 ± 8.57	33.42 ± 6.35	14.039	<0.001
C 反应蛋白 (mg/L)	35.57 ± 3.28	23.39 ± 4.11	15.568	<0.001
白细胞计数 (× 10 ⁻⁹ /L)	12.35 ± 1.09	10.72 ± 1.14	6.744	<0.001

注:BMI(体质指数)。

2.2 两组患者血清 CK18、PD-L1 水平差异性分析

恶性组患者血清 CK18、PD-L1 水平显著高于良性组(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 两组患者血清 CK18、PD-L1 水平
差异性分析 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CK18(ng/mL)	PD-L1(ng/L)
恶性组	61	1.39 ± 0.31	642.76 ± 102.24
良性组	32	0.89 ± 0.27	501.29 ± 84.75
<i>t</i>		7.713	6.707
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:CK18(细胞角蛋白 18);PD-L1(程序性死亡配体-1)。下同。

2.3 恶性组患者血清 CK18、PD-L1 相关性分析

恶性组患者血清 CK18、PD-L1 经 Pearson 法分析后,结果显示二者表达水平呈正相关(*r* = 0.487, *P* < 0.001)。见图 1。

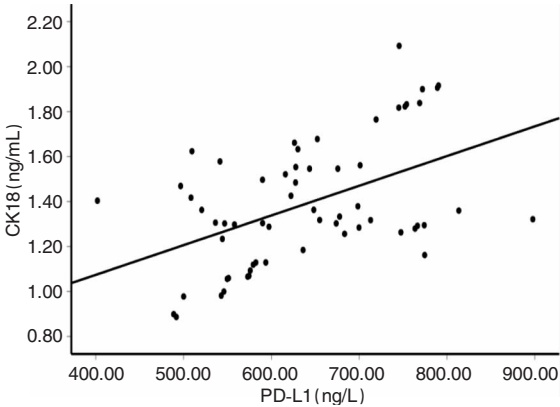


图 1 恶性组血清 CK18、PD-L1 相关性分析

2.4 病理检查结果及 NBI 电子喉镜检查结果分析

在病理检查结果中发现 93 例喉部病变患者中 61 例为喉癌,检出率为 65.59%,以病理检查结果为准,NBI 电子喉镜检查中 58 例为喉癌,检出率为 62.37%,两种不同检查方式一致性较高,*Kappa* 值为 0.697(*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 病理检查结果与 NBI 电子喉镜检查结果
一致性分析 (例)

NBI 电子喉镜 检查结果	病理检查结果	
	喉癌(<i>n</i> = 61)	良性肿瘤(<i>n</i> = 32)
喉癌(<i>n</i> = 58)	53	5
良性肿瘤(<i>n</i> = 35)	8	27
<i>Kappa</i>	0.697	
<i>P</i>	0.010	

注:NBI(窄带成像技术)。下同。

2.5 NBI 电子喉镜检查联合血清 CK18、PD-L1 表达水平对喉癌患者的诊断效能

采用 ROC 曲线分析 NBI 电子喉镜检查联合血清 CK18、PD-L1 表达水平对喉癌患者的诊断效能,分析结果显示血清 CK18、PD-L1 表达水平、NBI 电子喉镜检查及三者联合诊断喉癌的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为 0.828、0.845、0.856、0.973,联合诊断喉癌优于单独诊断($Z_{\text{CK18-三者联合}} = 3.273$ 、 $Z_{\text{PD-L1-三者联合}} = 3.009$ 、 $Z_{\text{NBI电子喉镜检查-三者联合}} = 2.501$, *P* = 0.001、*P* = 0.002、*P* = 0.001),三者联合诊断对临床诊断喉癌优于单一使用 NBI 诊断。见表 4、图 2。

3 讨论

喉癌是一种发生在喉部的恶性肿瘤,主要以鳞

表 4 NBI 电子喉镜检查联合血清 CK18、PD-L1 表达水平对喉癌患者的早期诊断效能

指标	敏感度(%)	特异度(%)	截断值	AUC	95% CI	约登指数
CK18(ng/mL)	75.41	84.37	1.03	0.828	0.736~0.898	0.598
PD-L1(ng/L)	67.21	96.87	578.85	0.845	0.755~0.912	0.641
NBI 电子喉镜	86.89	84.38		0.856	0.768~0.920	0.713
联合诊断	96.72	80.37		0.973	0.917~0.996	0.771

注:AUC(曲线下面积)。

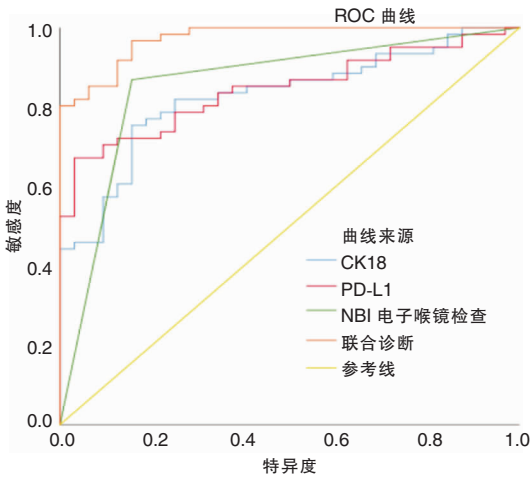


图 2 NBI 电子喉镜联合血清 CK18、PD-L1 表达水平对喉癌早期诊断的 ROC 曲线 注:ROC(受试者工作特征)。

状细胞癌为主,常见于声带和声门上部^[10]。早期喉癌的诊断主要依靠详细的病史询问、体检以及影像学检查,如 X 线、CT 扫描和 MRI 等,但诊断准确度较差,因此喉镜取样进行病理活检是确诊喉癌的重要手段^[11]。喉癌的成因尚未完全明确,但已知与吸烟、饮酒、病毒感染、环境污染等因素紧密相关^[2]。此外,该疾病的发病率在不同地区和种族之间存在差异,通常男性更为易感^[12]。对于早期喉癌,通常采用手术或放射治疗,而局部晚期喉癌可能需要进行全喉切除术,并结合放/化疗,手术治疗的目标是尽可能保留患者的发声、呼吸和吞咽功能,同时彻底清除病灶^[13]。而喉癌的早期发现和治疗对于提高治愈率和改善生活质量至关重要。因此寻找准确有效的生物学标志物及诊断方法筛查喉癌高危人群对提高喉癌患者生存时间及生活质量至关重要。

电子喉镜检查是一项先进的内镜技术,广泛用于诊断和治疗咽喉部疾病,其显著特点包括高清晰度成像、无创性、操作便捷和检查快速等^[14]。通过光学数字技术,电子喉镜能够提供清晰的图像,便于观察咽喉部的微小变化,例如黏膜表面的充血、肿胀和新生物等^[15]。本研究通过病理检查结果发现 93 例喉部病变患者中 61 例为喉癌,检出率为

65.59%,而 NBI 电子喉镜检查中 59 例为喉癌,检出率为 62.37%,两种不同检查方式一致性较高。这可能是由于在临床实践中,电子喉镜通常采用两种模式:普通白光模式和 NBI 模式,普通白光模式适用于常规检查,但可能无法发现黏膜表面的微小或早期病变。相比之下,NBI 模式使用特定波长的光(例如 415 nm 的蓝光和 540 nm 的绿光),能够更清晰地展示黏膜下的毛细血管结构,从而提高对早期病变的检出率。已有研究报道 NBI 电子喉镜在检查喉乳头状瘤病灶方面具有明显优势,其检出率高于白光模式,并且能够更早地识别异常增生或肿瘤性黏膜变化^[16]。在癌症诊断方面,电子喉镜检查可与碘染色技术结合,碘染色后,正常黏膜呈现深黄色或褐色,而肿瘤组织则显示为不染区或淡染区,有助于进一步确认病变性质^[17]。最新报道中提出通过人工智能技术的应用,能够自动识别和分类喉镜图像,从而提高检查的准确性和效率,但 NBI 电子喉镜检查虽然在早期喉癌诊断中具有显著优势,但也存在图像清晰度问题、操作复杂性高、患者配合度影响以及检查视野局限性等弊端,因此有必要寻找可辅助诊断早期喉癌的相关指标^[18]。CK18 在健康细胞中可参与到细胞骨架的构成,发挥维持细胞机械结构稳定的作用^[19]。已有报道表明了相当一部分喉癌细胞仍会保留上皮细胞的特征,在喉癌细胞中可检测到 CK18 表达水平增加^[20]。本研究发现在喉癌进展的早期,患者血清 CK18 表达水平显著增加,这与相关文献报道一致。而 CK18 在癌症的病理发展过程中主要参与肿瘤细胞的增殖迁移等多个环节,CK18 可通过抑制细胞内信号转导过程,致使细胞周期异常,使得癌细胞增殖速度加快,在癌细胞侵袭及迁移方面,CK18 可改变细胞与细胞、细胞与基质间的黏附,从而促进喉癌细胞侵袭和迁移^[19]。已有研究表明喉癌细胞中 CK18 表达水平增加会对细胞表明黏附分子的分布和功能造成影响,使得喉癌细胞从原发病灶部位脱离,侵入到病灶周围组织及血管中,完成喉癌细胞的远处转移^[21]。相关研究报道 PD-L1 在喉癌组织中的表达显著增加^[22]。本

研究发现喉癌早期患者血清 PD-L1 表达水平显著升高,这与前期学者报道一致。PD-L1 表达水平升高可能是由于在喉癌发展过程中高水平的 PD-L1 可促进肿瘤细胞通过 PD-1/PD-L1 信号通路进行免疫逃逸,从而减弱机体的抗肿瘤免疫反应^[23]。

除此之外,本研究还发现在喉癌患者中,血清 CK18、PD-L1 表达水平呈正相关,这可能是由于 CK18 表达水平增加会对喉癌细胞增殖、转移发挥促进作用,而 PD-L1 可辅助喉癌细胞逃脱机体内免疫检查。而具有吸烟史也是喉癌发生的独立危险因素,这可能是由于烟草中的有害物质如尼古丁和焦油等会直接刺激喉咙,对喉部黏膜造成不良影响,从而增加患喉癌的风险^[24]。

综上所述,本研究通过以病理检查为金标准的基础上,以血清 CK18、PD-L1 表达水平及 NBI 电子喉镜检查对喉部病变患者进行诊断,发现 NBI 电子喉镜检查联合血清 CK18、PD-L1 表达水平变化可在喉癌发展的早期进行有效诊断。

参考文献:

[1] 李茜,吴松林,李芳梅,等. 原发性喉癌合并鼻咽癌 1 例[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2023,29(6):28-30.

[2] Bodd MH, McCammon SD. Laryngeal cancer and the end of life (As we know it) [J]. Otolaryngol Clin North Am, 2023, 56(2):403-412.

[3] Leblanc A, Thomas TV, Bouganim N. Chemoradiation for locoregionally advanced laryngeal cancer [J]. Otolaryngol Clin North Am, 2023, 56(2):285-293.

[4] 孙研,杨怀安. 117 例早期喉癌临床治疗探究[J]. 中国卫生标准管理,2013,4(21):12-13.

[5] 刘毅,鲍红柳,王玫,等. 电子喉镜窄带成像技术模式在早期喉癌诊断中的应用及其与病理结果一致性的研究[J]. 中国内镜杂志,2022,28(7):33-38.

[6] 张欢,尹春雷,刘乃斌,等. NBI 电子喉镜及血清 ANXA2、CCL2 联合诊断早期喉癌的价值[J]. 临床和实验医学杂志,2023,22(6):658-662.

[7] Eguchi A, Iwasa M, Tamai Y, et al. The prognostic potential of fragmented CK18 serum levels in HCC patients reflecting disease progression and overall hepatocyte damage [J]. Front Oncol, 2022, 12:993705.

[8] 王艳婷,李雅琼,袁浩展. 喉癌手术患者血清肝细胞生长因子和血清中细胞角蛋白 18 水平对患者预后的影响[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,32(23):1791-1794.

[9] 陈雪松,刘江涛,张媛. PD-1、PD-L1 在喉癌中的表达及临床意义[J]. 医学美学美容,2021,30(3):20-21.

[10] Cao ZZ, Bao YY, Chen Z, et al. Fibroblast-epithelial metabolic

coupling in laryngeal cancer [J]. Pathol Res Pract, 2022, 240:154177.

[11] Law AB, Schmitt NC. Laryngeal anatomy, molecular biology, cause, and risk factors for laryngeal cancer [J]. Otolaryngol Clin North Am, 2023, 56(2):197-203.

[12] Fonte ALF, Costa GJ, Fonte Neto AS, et al. Epidemiology of laryngeal cancer in Brazil: Historical data from 2000 to 2019 [J]. Cancer Epidemiol, 2023, 85:102397.

[13] Bootz F. Guideline on diagnosis, treatment, and follow-up of laryngeal cancer [J]. HNO, 2020, 68(10):757-762.

[14] 王媛,钱静,鲍瑞,等. 2442 例电子喉镜检查配合体会[J]. 中国保健营养,2020,30(14):368-369.

[15] 肖云奎. 电子喉镜下窄带成像技术对喉癌及癌前病变的成像效果分析[J]. 中国医学文摘(耳鼻咽喉科学),2022,37(2):76-78.

[16] 邓敏鑫,卢仲明,李韵娴,等. 窄带成像内镜检查在喉癌和癌前病变诊断中的应用 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科,2018,25(12):635-638.

[17] 雷平光,何均辉,赵妙,等. 窄带成像技术、碘染色结合超声内镜在早期食管癌及癌前病变诊治中的价值 [J]. 健康之路,2016,1(4):1-4.

[18] 顾芳萌,徐晨阳,雷大鹏. 人工智能辅助电子喉镜检查在喉癌及喉癌前病变诊治中的研究进展[J]. 国际肿瘤学杂志,2024,51(5):303-307.

[19] Hendawy SR, Mansour M, Hamed M, et al. Serum cytokeratin 18 as a potential early marker for chemotherapy response in breast cancer patients: A prospective study [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2023, 24(3):969-975.

[20] 朱洪海. 喉癌组织中淋巴管生成与患者临床病理特征及预后的关系研究 [J]. 中国医药导报,2013,10(19):68-70.

[21] 邢东良. 血清 ANXA2、CK18、let-7a 水平联合检测在喉癌诊断中的效能 [J]. 中国民康医学, 2024,36(10):135-138.

[22] 樊壮壮,崔颖. PD-1、PD-L1 在喉癌组织中的表达及其临床意义 [J]. 医学临床研究,2022, 39(2):225-228.

[23] 崔瑜. TP53INP2 通过 TICAM1 调控喉癌中 PD-L1 的表达的生物信息学分析及初步验证 [D]. 吉林:吉林大学,2023.

[24] 李靖. 喉癌再添两大危险因素 [J]. 江苏卫生保健,2022,1(10):18-19.

(收稿日期:2025-03-03)

本文引用格式:周励,陈梦婕,陈莉丽,等. 窄带成像技术电子喉镜联合血清 CK18、PD-L1 对喉癌的诊断价值[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2025,31(4):21-25. DOI:10.11798/j. issn. 1007-1520. 202525093

Cite this article as:ZHOU Li, CHEN Mengjie, CHEN Lili,et al. The diagnostic value of electronic laryngoscope narrow-band imaging mode combined with serum CK18 and PD-L1 for laryngeal cancer [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2025,31(4):21-25. DOI: 10.11798/j. issn. 1007-1520. 202525093