

执行功能障碍的相关研究进展

薛靖雯 刘博 孙悦 刘子擎 毛森林 张本平

【中图分类号】 R741.041 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2023)01-0093-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.01.019

执行功能维持着人们的日常生活,执行功能障碍是大多数患者受累较早且较为广泛的认知功能障碍,执行功能受损必定会影响患者的生活质量,随着近年来的研究发现众多的概念化框架及诸多模型都认为执行功能并不是由单一结构及因素控制,具有相对复杂的控制区域及特点,本研究将就执行功能的相关影响因素和疾病以及评估、预后进行综述。

1 执行功能的定义

执行功能是认知的 1 个范畴,包括工作记忆、认知灵活性、抑制性控制和持续注意力。既往研究表明,执行功能的发展可能与不同领域有着独特的敏感期有关^[1]。随着人们对执行功能研究的深入,发现其并不是单一的,而是涵盖了多方面。执行功能在我们的生命周期中也是不断变化的,例如工作记忆能力和计划能力在青春期和成年早期继续发展,而抑制性控制、工作记忆和规划能力的衰退早在生命的第 3 个 10 年就会出现^[2]。完整且正常的执行功能确保着人们能够独立的去完成特定的事情,维持正常生活。

2 执行功能的脑部控制区

早在 1922 年人们将切除额叶后的参与有目的的行为、协调行动的能力受损称为“额叶综合征”^[3],但随着时间的推移,越来越多的证据及研究结果表明执行功能是由广泛的大脑来参与,而非单一区域,任何所参与的区域受损可能都会导致执行功能障碍。

2.1 大脑广泛皮层

Miller 等^[4]提出框架,该框架认为前额叶皮层(Prefrontal cortex, PFC)作为 1 个重要且关键的区域来实现广泛的执行功能。Alfredo Ardila 等^[5]的研究发现参与执行功能的重要分区为额叶背外侧、顶上小叶、运动前区(补充运动区)近中以及一些皮层下区域,特别是壳核和丘脑。左脑半球更多地参与推理,右脑半球更多地参与抑制。

2.2 血管负荷及白质完整性

执行功能障碍可以用潜在的脑血管负荷和白质完整性更好的解释。有研究进一步探讨了执行功能障碍、上纵束白质完整性、脑血管负荷和脑卒中严重程度之间的关系,结果发现额顶叶白质完整性和执行功能障碍之间的相关性最强^[6]。

2.3 小脑

既往有研究表明小脑也会参与执行功能,1998 年 Schmahmann 和 Sherman 提出小脑认知情感性综合征(Cerebellar cognitive affective syndrome, CCAS),该综合征主要临床表现为执行功能、语言能力、视觉空间认知以及人格改变^[7]。之后的研究也证实了小脑在认知方面的重要性,小脑受损患者确实存在显著的相关认知功能缺陷,尤其是在视觉空间、语言和执行功能领域^[8]。Buhmann 等^[9]研究结果显示,小脑灰质体积(Gray matter volume, GMV)越少,尤其是小脑后叶,认知功能越差,尤其是执行功能越差。

3 执行功能相关神经心理学评估

目前临床上关于执行功能的测试量表有很多,侧重的执行领域也各有不同。常用的量表包括威斯康辛卡片分类测验(Wisconsin card sorting test, WCST)、Stroop 色词测验、连线测验、词语流畅性检测、伦敦塔任务(Tower of London, TOL)等。但部分测试量表由于操作难度大、耗时长,所以在临床测试中并不常用。

3.1 威斯康辛卡片分类测验(Wisconsin card sorting test, WCST)

WCST 是一种广泛应用的用来测试执行功能神经心理学评估手段,也是执行功能评估的金标准。目前 WCST 可应用于成人及儿童的执行功能评估^[10]。

3.2 Stroop 色词测验

Stroop 色词测验广泛用于评估抑制认知干扰的能力^[11],该项测验不仅可应用于脑卒中患者认知功能障碍的评定,在帕金森病、精神障碍等疾病所致的执行功能障碍中也有广泛的应用。

3.3 连线测验(Trail making test, TMT)

TMT 的标准化版本包括 TMT-A 和 TMT-B 2 个部分, TMT-A 主要测量受试者的视觉搜索和运动速度,而 TMT-B 主要测量视觉搜索和操作的认知交替能力^[12]。

3.4 词语流畅性检测(Verbal fluency test, VFT)

VFT 是一种被广泛使用的神经心理学语言生成测试,随着不断应用推出的修改版要求受试者在水果和动物两种类别之间进行切换,此版本可以增加执行功能中认知灵活性的特异性^[13]。

上述诸多神经心理学评估成绩都与年龄及受教育程度相关,有些还涉及到地域相关问题,临床医师在进行评估时可根据受试者的情况选择相应的评估手段。

4 可导致执行功能障碍的相关危险因素

影响执行功能的因素除了临床上一般基础信息如年龄、种族、受教育程度、血压及生活方式等,还有许多其他相关因素。

4.1 相关基因

载脂蛋白 E 在中枢神经系统中发挥作用,载脂蛋白 E ϵ 2、载脂蛋白 E ϵ 3 和载脂蛋白 E ϵ 4 是人类载脂蛋白 E 基因的 3 个关键等位基因。载脂蛋白 E ϵ 4 是较大的危险因素,而载脂蛋白 E ϵ 2 起防御作用,载脂蛋白 E ϵ 4 扰乱细胞中的脂质平衡后还会导致其他疾病如糖尿病、动脉粥样硬化和其他与心脏相关的疾病等^[14]。载脂蛋白 E ϵ 4 与健康老年人语言功能和执行功能任务表现不佳有关。载脂蛋白 E ϵ 4 载体在语言功能和执行功能上的认知衰退率较高,然而在其他认知领域如注意力、工作记忆、视觉空间和视觉记忆则没有统计学差异^[15]。

4.2 脑血流量(Cerebral blood flow, CBF)和氧摄取分数(Oxygen extraction fraction, OEF)

脑血流量(CBF)和氧摄取分数(OEF)升高是血液动力学损害的标志,虽然 CBF 和 OEF 升高是适应低氧和贫血条件的适应性代偿大脑机制,但这些参数的失调可能预示着卒中风险和相关的执行功能缺陷。曾有研究表明,在镰状细胞性贫血患者中这两项指标与执行功能障碍有关^[16]。

4.3 正常脑白质(Normal appearing white matter, NAWM)髓鞘水平

一项研究表明,在考虑了年龄、教育程度和总白质高信号(White matter hyperintensity, WMH)容量的影响后正常脑白质(Normal appearing white matter, NAWM)髓鞘水平较低可能与处理速度较慢和工作记忆性能较差有关。这表明在健康的大脑白质中出现的髓鞘损伤可能会对认知功能产生负面影响。该实验提供了第 1 个证据,表明髓鞘退化对脑血管疾病患者的认知功能也有害,而且髓鞘的影响与白质高信号(White matter hyperintensity, WMH)无关^[17]。

4.4 脑脊液相关指标

脑脊液的相关检验发现白蛋白比值和执行认知功能之间呈负相关,记忆功能和典型阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)标记物如 Tau 蛋白和血清磷酸化 Tau181 (Phosphorylated Tau181, pTau181)蛋白之间呈负相关。该研究结果也提示应该多寻找其他与脑血管疾病病理生理学相关的参数、血脑屏障功能的标志物等,为未来的研究提供更广泛的基础^[18]。

4.5 糖化血红蛋白

有研究发现糖化血红蛋白(Glycosylated hemoglobin, HbA1c)与执行功能表现之间的联系在有认知功能障碍的人群中最为显著, HbA1c 升高与认知功能障碍患者执行功能较差相关,但与其他认知领域的表现无关。在认知功能受损的老年人中维持适当的血糖调节可能有助于保持执行功能的表現^[19]。

4.6 血红蛋白

血红蛋白也影响着认知功能。一项来自德国的研究表

明贫血患者在语言记忆和执行功能方面表现较差^[20]。因为人体中偏低的血红蛋白水平会影响携氧能力,从而导致灌注不足,继而导致认知功能障碍。

5 可导致执行功能障碍的相关疾病

5.1 脑小血管疾病(Cerebral small vessel disease, CSVD)

脑小血管疾病(CSVD)是由影响大脑小动脉、小静脉和毛细血管的多种疾病组成,其涉及多种病理过程和病因^[21]。既往研究表明 CSVD 的发病率随着年龄的增长而增高,脑小血管疾病有着多种临床表现包括认知功能障碍、情绪改变、运动相关障碍及排尿障碍等,在日常生活中以认知功能障碍更为常见。有研究发现,在脑小血管疾病引起的认知障碍中影响较大的便是执行功能^[22]。执行功能与日常生活息息相关,但却因为具有隐匿性而不易被患者及家属发现。尽早的通过相关筛查并积极加以延缓及控制能够很大程度上提高患者的生活质量。

5.2 阿尔茨海默病(AD)

阿尔茨海默病与大规模大脑网络受损、结构连接中断以及远距离大脑区域之间的功能中断有关。AD 患者的整体认知功能损害与视觉记忆、处理速度和执行功能的损害一致^[23]。在阿尔茨海默病的早期阶段执行功能障碍较为常见且是预测该疾病的主要指标^[24]。阿尔茨海默病患者的情绪状态域意识与执行功能相关,执行功能是决定患者情绪状态、社会功能和关系以及疾病意识变化的根本因素^[25]。

5.3 帕金森病(Parkinson's disease, PD)

认知功能障碍被认为是帕金森病(PD)的 1 个特征,最常见的认知功能衰退是执行功能(Executive Function, EF)和记忆^[26]。轻度和显著执行功能障碍被确定为 PD 患者跌倒的独立危险因素。适当的药物和运动干预来解决感觉运动障碍、姿势不稳定和冻结步态(Freezing of gait, FOG)可能有助于减少 PD 患者执行功能障碍患者跌倒的发生^[27]。

5.4 阻塞性睡眠呼吸暂停

阻塞性睡眠呼吸暂停的患者在夜间会出现短暂的缺氧,如此反复会影响大脑的血液循环系统,导致一系列的神经系统相关疾病。既往诸多证据表明睡眠不足和睡眠碎片化与认知功能障碍有关^[28];患有睡眠呼吸障碍的患者发生认知功能障碍的可能性更高,且多数患者执行功能表现较差^[29]。

5.5 抑郁症

抑郁症会影响认知功能,尤其是在执行功能方面尤为显著。国外曾有研究表明神经丝轻链蛋白(Neurofilament light chain protein, NFL)水平升高与认知功能障碍之间存在显著关联,重度抑郁症患者的 NFL 水平显著升高。进一步观察到 NFL 与肿瘤坏死因子- α 水平呈正相关。此外,较高水平的神经营养因子和肿瘤坏死因子- α 与更大的执行功能缺陷相关。NFL 也成为一种新的抑郁症和相关执行功能障碍的生物标志物^[30]。一项来自拉丁裔老人的研究表明老年性抑郁症对认知结构和激活执行过程所需的认知能力有影响,它甚至造成了认知功能障碍,无论老年人年龄大小或受教育程度均有影响^[31]。

5.6 其他相关疾病

除上述疾病外,许多其它系统疾病仍可导致执行功能障碍。患有先天性心脏病的成年人,尽管智商正常,但脑容量的改变会持续到成年,并与执行功能有关,尤其是抑制控制。这可能表明执行功能特别容易受到非典型神经发育的累积影响,这种影响会延续到成年期^[32]。自闭症谱系障碍(Autism spectrum disorder, ASD)是一种常见的、复杂的神经发育障碍,其特征是持续的社交和互动障碍以及限制性/刻板行为^[33]。既往研究表明 ASD 症状的严重程度(社交互惠和语言交流障碍,但非语言交流或限制性/刻板行为)与执行功能障碍显著相关^[34]。

6 执行功能障碍的康复及干预手段

执行功能受损后及时的干预及康复尤为重要,远程条件缺血反射(Remote ischemic conditioning, RIC)作为一种干预手段,可以防止患者认知功能下降。既往曾有研究使受试者进行 5 个周期的双上肢缺血再灌注 5 min, 2 次/d,持续 1 年;经 RIC 治疗后患者白质高强度体积显著减少,治疗 1 年后在视觉空间和执行能力方面有着明显的改善。RIC 在改善脑血管病患者的 WMHs、改善认知功能、增强脑灌注、改善血管危险因素方面具有潜在的疗效,甚至可逆转认知功能障碍^[35-36]。有研究表明维生素 D 也会影响执行功能,维生素 D 水平在 25 nmol/L 以上的女性(55~67 岁)在晚年能保持更好的执行功能,特别是提高思维灵活性和精神运动速度,在中年这个潜在的治疗年龄窗口期补充维生素 D 可以保护神经免受认知能力下降的影响^[37]。

7 结束语

执行功能与日常生活息息相关,组成了患者独立完成任务及事件不可或缺的部分,随着众多学者对执行功能的深入研究,发现不仅脑部疾病会影响执行功能,非典型神经系统疾病也可导致执行功能受损,未来的研究也可着重于寻找一些更有特色的与执行功能相关的标志物,尽早识别并发现执行功能障碍,积极的加以手段进行干预会大大提高患者的生活质量。

参 考 文 献

- [1] Thompson A, Steinbeis N. Sensitive periods in executive function development[J]. *Curr Opin Behav Sci*, 2020, 36: 98-105.
- [2] Ferguson HJ, Brunson V, Bradford E. The developmental trajectories of executive function from adolescence to old age[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1382.
- [3] Bianchi L, Macdonald JH. The mechanism of the brain and the function of the frontal lobes[Z], 1922.
- [4] Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2001, 24: 167-202.
- [5] Ardila A, Bernal B, Rosselli M. Executive functions brain system: an activation likelihood estimation meta-analytic study[J]. *Arch Clin Neuropsychol*, 2018, 33(4): 379-405.
- [6] Veldsman M, Werden E, Egorova N, et al. Microstructural degeneration and cerebrovascular risk burden underlying executive dysfunction after stroke[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17911.
- [7] Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome[J]. *Brain*, 1997, 23(1/2): 1581.
- [8] Ahmadian N, Van BK, Van Zandvoort M, et al. The cerebellar cognitive affective syndrome-a meta-analysis[J]. *Cerebellum*, 2019, 18(5): 941-950.
- [9] Buhrmann A, Brands A. Van der grond J, et al. Cerebellar grey matter volume in older persons is associated with worse cognitive functioning[J]. *Cerebellum*, 2021, 20(1): 9-20.
- [10] Romine CB, Lee D, Wolfe ME, et al. Wisconsin card sorting test with children: a meta-analytic study of sensitivity and specificity[J]. *Arch Clin Neuropsychol*, 2004, 19(8): 1027-1041.
- [11] Scarpina F, Tagini S. The stroop color and Word test[Z], 2017: 28446889.
- [12] Crowe SF. The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the Trail Making Test[J]. *J Clin Psychol*, 1998, 54(5): 1097-4679.
- [13] De Paula JJ, Paiva G, Costa DS. Use of a modified version of the switching verbal fluency test for the assessment of cognitive flexibility[J]. *Dement Neuropsychol*, 2015, 9(3): 258-264.
- [14] Patel K, Srivastava S, Kushwah S, et al. Perspectives on the role of APOE4 as a therapeutic target for alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis Rep*, 2021, 5(1): 899-910.
- [15] Li W, Qiu Q, Sun L, et al. Short-term adverse effects of the apolipoprotein E ε4 allele over language function and executive function in healthy older adults[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, 15(15): 1855-1861.
- [16] Prussien KV, Compas BE, Siciliano RE, et al. Cerebral hemodynamics and executive function in sickle cell anemia[J]. *Stroke*, 2021, 52(5): 1830-1834.
- [17] Dao E, Tam R, Hsiung GR, et al. Exploring the contribution of myelin content in normal appearing white matter to cognitive outcomes in cerebral small vessel disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 80(1): 91-101.
- [18] Hermann P, Romero C, Schmidt C, et al. CSF biomarkers and neuropsychological profiles in patients with cerebral small-vessel disease[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e105000.
- [19] Pappas C, Small BJ, Andel R, et al. Blood glucose levels May exacerbate executive function deficits in older adults with cognitive impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 67(1): 81-89.
- [20] Dlugaj M, Winkler A, Weimar C, et al. Heinz nixdorf recall study investigative group. Anemia and mild cognitive impairment in the German general population[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 49(4): 1031-1042.
- [21] Li Q, Yang Y, Reis C, et al. Cerebral small vessel disease[J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(12): 1711-1722.
- [22] Pinter D, Enzinger C, Fazekas F. Cerebral small vessel disease, cognitive reserve and cognitive dysfunction[J]. *J Neurol*, 2015, 262(11): 2411-2419.
- [23] Yang F, Bal SS, Lee JF, et al. White matter differences in networks in elders with mild cognitive impairment and alzheimer's disease[J]. *Brain Connect*, 2021, 11(3): 180-188.
- [24] Chen P, Ratcliff G, Belle SH, et al. Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented[J]. *Neurology*, 2000, 55(12): 1847-1853.

1805-1813.

- [35] Roberts WC, Waller BF. Cardiac amyloidosis causing cardiac dysfunction; analysis of 54 necropsy patients[J]. *Am J Cardiol*, 1983, 52(1): 137-146.
- [36] Hausfater P, Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, et al. AL cardiac amyloidosis and arterial thromboembolic events[J]. *Scand J Rheumatol* 2005, 34(4): 315-319.
- [37] Feng D, Edwards WD, Oh JK, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis[J]. *Circulation*, 2007, 116(21): 2420-2426.
- [38] Sanchis K, Cariou E, Colombat M, et al. Atrial fibrillation and subtype of atrial fibrillation in cardiac amyloidosis: clinical and echocardiographic features, impact on mortality[J]. *Amyloid*, 2019, 26(3): 128-138.
- [39] Nicol M, Siguret V, Vergaro G, et al. Thromboembolism and bleeding in systemic amyloidosis: a review[J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(1): 11-20.
- [40] Sucker C HG, bleeding: pathophysiology. Diagnosis, and therapy[J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47(6): 947-955.

- [41] Zhang XD, Liu YX, Yan XW, et al. Cerebral embolism secondary to cardiac amyloidosis: A case report and literature review[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6): 6077-6083.
- [42] Shinoda N, Hirashiki A, Ohshima S, et al. Cerebral embolism due to atrial myopathy in a cardiac amyloidosis patient diagnosed by cardiac magnetic resonance imaging[J]. *J Cardiol Cases*, 2013, 7(3): e78-e81.
- [43] 刘扬, 黄湘华, 段文冰, 等. 达雷妥尤单抗治疗原发性轻链型淀粉样变: 多中心回顾性分析[J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(11): 987-992.
- [44] Palladini G, Kastritis E, Maurer MS, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA[J]. *Blood*, 2020, 136(1): 71-80.
- [45] 任贵生, 郭锦洲, 赵亮, 等. 达雷妥尤单抗治疗复发难治性系统性轻链型淀粉样变性的疗效和安全性观察[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2021, 30(3): 205-210.

(2022-06-22 收稿)

(上接第 95 页)

- [25] Lacerda IB, Santos RL, Belfort T, et al. Domains of awareness in Alzheimer's disease: The influence of executive function[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2021, 36(6): 926-934.
- [26] Loftus AM, Gasson N, Lopez N, et al. Cognitive reserve, executive function, and memory in parkinson's disease[J]. *Brain Sci*, 2021, 11(8): 992.
- [27] Pelicioni Phs MJ, Marked ED, Falls in People With Parkinson's Disease. *Braz J Phys Ther*[J]. doi: 10.1016/j.bjpt. 2020, 25(4): 437-443.
- [28] Patel A, Chong DJ. Obstructive sleep apnea: cognitive outcomes[J]. *Clin Geriatr Med*, 2021, 37(3): 457-467.
- [29] Leng Y, Mcevoy CT, Allen IE, et al. Association of Sleep-Disordered breathing with cognitive function and risk of cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(10): 1237-1245.
- [30] Chen MH, Liu YL, Kuo HW, et al. Neurofilament light chain is a novel biomarker for major depression and related executive dysfunction[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2022, 25(2): 99-105.
- [31] Ramos-Henderson M, Ledezma-Dámes A, López N, et al. Executive functions and functional impairment in Latin seniors

suffering from depression[J]. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 2021, 28(4): 543-558.

- [32] Naef N, Schlosser L, Brugger P, et al. Brain volumes in adults with congenital heart disease correlate with executive function abilities[J]. *Brain Imaging Behav*, 2021, 15(5): 2308-2316.
- [33] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders[Z]. 5th ed, 2013.
- [34] Gj S, Tseng WL, Chiu YN, et al. Executive functions in youths with autism spectrum disorder and their unaffected siblings[J]. *Psychol Med*, 2021, 51(15): 2571-2580.
- [35] Yuan W, Ran M, Song HQ, et al. Remote ischemic conditioning May improve outcomes of patients with cerebral Small-Vessel disease[J]. *Stroke*, 2017, 48(11): 3064-3072.
- [36] Xu R, He Q, Wang Y, et al. Therapeutic potential of remote ischemic conditioning in vascular cognitive impairment [Z], 2021; 34413726.
- [37] Goodwill AM, Campbell S, Simpson SJ, et al. Vitamin D status is associated with executive function a decade later: Data from the Women's Healthy Ageing Project[J]. *Maturitas*, 2018, 107: 56-62.

(2022-05-11 收稿)

(上接第 99 页)

- [40] Oh KW, Moon C, Kim HY, et al. Phase I trial of repeated intrathecal autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2015, 4(6): 590-597.
- [41] Barczewska M, Maksymowicz S, Zdolińska-Malinowska I, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells in amyotrophic lateral sclerosis: an original study[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2020, 16(5): 922-932.
- [42] Syková E, Rychmach P, Drahorádová I, et al. Transplantation of mesenchymal stromal cells in patients with amyotrophic lateral sclerosis: results of phase I/IIa clinical trial[J]. *Cell Transplant*, 2017, 26(4): 647-658.
- [43] Mazzini L, Gelati M, Profico DC, et al. Human neural stem cell transplantation in ALS: initial results from a phase I trial[J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 17.

- [44] Cudkowicz ME, Lindborg SR, Goyal NA, et al. A randomized placebo-controlled phase 3 study of mesenchymal stem cells induced to secrete high levels of neurotrophic factors in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Muscle Nerve*, 2022, 65: 291-302.
- [45] Navarro NP, Yeo RW, Brunet A. Aging and rejuvenation of neural stem cells and their niches[J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 27(2): 202-223.
- [46] Jeromin A, Bowser R. Biomarkers in neurodegenerative diseases[J]. *Adv Neurobiol*, 2017, 15: 491-528.
- [47] Cappella M, Ciotti C, Cohen-Tannoudji M, et al. Gene therapy for ALS-A perspective[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4388.
- [48] Lee JK, Choi IS, Oh TI, et al. Cell-Surface engineering for advanced cell therapy[J]. *Chemistry*, 2018, 24(59): 15725-15743.

(2022-03-10 收稿)