

闭合切口负压疗法在骨科手术中的应用进展

范文豪¹, 邵一鸣^{2,3}, 常建豪¹, 王涛^{1*}

¹青海大学附属医院, 青海 西宁

²郑州大学第二附属医院, 河南 郑州

³郑州大学附属郑州中心医院, 河南 郑州

收稿日期: 2022年11月21日; 录用日期: 2022年12月15日; 发布日期: 2022年12月27日

摘要

外科手术中术后切口并发症的发生率高达25%, 如何减少术后切口并发症、促进切口愈合, 改善患者预后, 一直都是骨科乃至整个外科领域研究的热门话题。闭合切口负压疗法(closed incision negative pressure therapy, ciNPT)是目前临床广泛应用的一种切口管理方法, 其主要目的是减小手术切口的侧向张力, 减少血肿和浆液肿形成, 有助于组织更快愈合, 并降低切口感染和裂开的风险。本文拟综述近年来ciNPT在骨科手术中的应用, 探讨其在临床应用的最新进展。

关键词

闭合切口负压疗法, 骨科, 并发症, 切口愈合

Advances in the Application of Closed Incision Negative Pressure Therapy in Orthopedic Surgery

Wenhao Fan¹, Yiming Shao^{2,3}, Jianhao Chang¹, Tao Wang^{1*}

¹Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

²The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou Henan

³Zhengzhou Central Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou Henan

Received: Nov. 21st, 2022; accepted: Dec. 15th, 2022; published: Dec. 27th, 2022

Abstract

The incidence of postoperative incisional complications in surgery is as high as 25%, and how to

*通讯作者。

reduce postoperative incisional complications, promote incisional healing, and improve patient prognosis has been a hot topic of research in orthopedics and the entire surgical field. Closed incision negative pressure therapy (ciNPT) is a widely used method of incision management that aims to reduce lateral tension in the surgical incision, reduce hematoma and plasmacytoma formation, contribute to faster tissue healing, and reduce the risk of incision infection and dehiscence. This article intends to review the application of ciNPT in orthopedic surgery in recent years and discuss the progress of its clinical use.

Keywords

Closed Incision Negative Pressure Therapy, Orthopedic, Complications, Incision Healing

Copyright © 2022 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

手术部位感染(surgical site infection, SSI)是所有外科手术部位事件(surgical site occurrence, SSO)中最严重、最棘手的一种情况[1]。SSI 通常是非计划二次手术的主要原因,不仅会影响患者预后,还会给患者造成沉重的经济负担[2]。值得注意的是,骨科手术中的 SSI 发生率高达 30%,对内固定装置的保留、局部血运重建及骨折愈合都有明显的影响,如若处理不当还会导致患肢功能不良,预后不佳,甚至有截肢的风险[3] [4] [5]。随着现有医疗条件的不断完善及医疗水平的进步,越来越多的医生及患者对骨科手术的预后提出了更高的要求,因此,如何减少术后切口并发症、预防 SSI,最大程度减轻患者的痛苦及医疗花销,一直都是骨科乃至整个外科领域研究的热门话题。

负压创面治疗技术(negative pressure wound therapy, NPWT)是近二十年来开展的一种新型治疗方法,由德国外科医师 Fleischmann 博士[6]等最先提出用于开放性骨折的治疗,后被裘华德教授等人[7]改良并引入我国应用于创面感染的治疗。目前,由世界卫生组织最新发表的预防 SSI 措施的国际诊疗建议中提到,允许将 NPWT 应用于闭合切口,即闭合切口负压疗法(closed incision negative pressure therapy, ciNPT),主要目的是减少术后切口并发症,促进切口愈合,改善预后[8]。已有证据表明,ciNPT 可以减小手术切口的侧向张力,减少血肿和浆液肿形成,有助于组织更快愈合,并降低切口感染和裂开的风险[3]。本文拟综述近年来 ciNPT 在骨科手术中的应用,探讨其在临床应用的最新进展。

2. ciNPT 在临床中的应用

1) 应用指征:虽然近些年 ciNPT 在外科临床中广泛应用,但是对于其确切的应用指征并未有明确指南。目前临床普遍认为应对存在高危风险因素的手术切口应用 ciNPT,比如切口张力大,软组织条件差,手术时间长等。在 2017 年发表的一份关于 ciNPT 临床应用的国际多学科共识建议中提出,恰当的使用 ciNPT 应综合考虑三个方面的因素:① 切口相关危险因素;② 患者相关危险因素;③ 手术操作的相关危险因素[9]。

切口危险因素不仅包括软组织条件、手术时间和切口张力,还包括短期内多次手术的切口和伴有水肿或污染的切口[9]。患者相关危险因素有糖尿病、ASA 评分大于等于 3 分、高龄、肥胖、吸烟、低蛋白血症、酗酒、长期使用皮质类固醇药物、慢性肾功能不全、慢阻肺、合并血肿以及男性患者[9]。手术操

作的相关风险因素中,与骨科有关的包括行切开复位内固定术(open reduction and internal fixation, ORIF)的髌臼骨折、胫骨远端骨折(pilon 骨折)、跟骨骨折、胫骨平台骨折、骨筋膜室综合征行筋膜切开术和膝关节周围截肢术[9]。以上相关危险因素合并的越多,则越推荐使用 ciNPT。

虽然该建议中并未提及关节置换术与脊柱手术,但是仍有部分研究数据表明,ciNPT 在关节置换术及脊柱手术中的应用也取得了令人满意的疗效[10] [11]。但目前尚缺乏高水平的证据来界定关节置换术及脊柱术后应用 ciNPT 的具体适应症范围。

2) 技术与方法:ciNPT 有两个常用的技术,分别是 1993 年由 Fleischmann 等提出的封闭负压引流技术(vacuum sealing drainage, VSD) [6]和 1997 年 Argenta 和 Morykwas 提出的封闭负压辅助闭合技术(vacuum assist closure, VAC) [12]。VSD 和 VAC 原理相同,即负压封闭吸引,但二者在选材、方法与适应症等方面存在一定差异。选材方面 VSD 使用的是白色聚乙烯醇泡沫,孔隙较致密,亲水性好,组织相容性高,但当渗液过多时容易发生管道堵塞,因此使用时需要生理盐水配合冲洗;VAC 使用的是黑色聚氨酯泡沫,孔径较大,疏水性好,因而适用于渗出液较多的切口[7] [13]。

临床上常用的 VAC 负压大小一般为持续的 -75 至 -125 mmHg, VSD 则一般为持续的 -125 至 -175 mmHg,放置时间一般为 5~7 天[3] [13]。当下持续负压吸引模式仍然是临床上的主要应用模式,间歇负压吸引模式、循环负压吸引模式的具体应用指征、参数设置还有待进一步研究探索[13]。

近年来,随着 NPWT 装置不断发展,ciNPT 已不仅仅局限于医院,各种小型、便携的 NPWT 装置已被投入临床使用,比如 PICO 一次性负压切口治疗系统[14]、Navova 负压创面护理系统[13]、SNAP 创面护理系统[15]等,相较于传统的 NPWT 装置,它们体积更小、便利性高,大大的提升了患者的依从性及满意度。且有部分研究数据表明,相较于传统 ciNPT,新型的 NPWT 装置在预防手术部位感染、切口裂开和缩短住院时间方面具有显著优势[14]。

3. ciNPT 的作用机制

目前 ciNPT 作用机制的研究主要集中在增加切口部位血流量、刺激毛细血管及肉芽组织形成、减少细菌数量、减小切口侧向张力及血肿和浆液肿的形成等方面[16]。ciNPT 对于局部微循环的影响目前尚存在争议,在志愿者完整皮肤上应用 ciNPT 的研究发现,ciNPT 组的局部组织血氧饱和度及血流量有所增加[17],然而另一项在动物模型上应用 ciNPT 的研究发现表皮组织的血流量略有下降[18]。有研究显示,ciNPT 一方面可通过减少组织水肿、增加切口处血流灌注量和 VEGF 的分泌从而促进切口愈合[19] [20],另一方面还可以通过增加不同负压下中性粒细胞、巨噬细胞和角质形成细胞(keratinocyte, KC)中的 γ 干扰素、白介素 17 (Interleukin, IL-17)、Cdc42、表皮细胞生长因子(epidermal growth factor, EGF)和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的分泌,影响切口的细胞生物学活性,调节炎症反应,从而促进细胞增殖和上皮化[19] [21] [22]。另外,ciNPT 的屏障作用还可以保护切口免受外来细菌的侵扰,从而降低 SSO 的发生[20] [23]。

4. ciNPT 在骨科手术应用中的有效性

1) 骨盆和髌臼骨折:该类骨折的治疗非常复杂,手术时间通常很长,而 SSI 的增加与手术时间的延长又密切相关[24]。ciNPT 的应用成功的降低了该特定患者群体中 SSI 的风险。为了评估 ciNPT 在骨盆及髌臼骨折手术中的有效性,Reddix 等人[25]评估了 19 名合并感染高危风险因素的髌臼骨折行 ORIF 的患者,在这项小型回顾性研究中,未报告任何术后切口并发症。随后,他们又对比了 66 名接受标准术后敷料治疗与 235 名接受 ciNPT 治疗患者的预后情况,结果显示 ciNPT 治疗组的 SSI 显著降低($P < 0.05$) [26]。然而,Crist 等人[27]在一项前瞻性随机试验中发现,与纱布敷料相比,ciNPT 并未降低髌臼骨折患者 SSI 的发生率。

2) 下肢骨折: 胫骨远端骨折、胫骨平台以及跟骨部位的骨折通常由高能量损伤导致, 且常伴有严重的软组织损伤, 此类患者术后发生 SSO 的风险极大[28]。Gomoll 等人[29]在 2006 年首次将 ciNPT 应用于 35 例伴有高危感染风险的下肢骨折患者中, 所有患者术后均随访 3 个月以上, 结果疗效显著, 无一例出现 SSI。Stannard 等人[30]进行了一项前瞻性随机多中心临床试验, 他们将 249 名下肢骨折的患者(其中跟骨骨折 39%, 胫骨 pilon 骨折 17%, 胫骨平台骨折 44%)随机分配到 A 组(标准辅料组)或 B 组(ciNPT 组), 其中 A 组的 122 例中有 23 例发生了 SSI, B 组的 144 例中发生 SSI 的有 14 例, 结果存在显著差异($P < 0.05$), 且 A 组患者发生 SSI 的相对风险是 B 组患者的 1.9 倍。因此下肢高能量损伤患者术后合并高危风险因素的切口应考虑应用 ciNPT 进行预防。

3) 关节置换: 尽管初次行全髋关节置换(total hip arthroplasty, THA)或全膝关节置换(total knee arthroplasty, TKA)的 SSI 发生率相对较低, 然而一旦发生感染, 其后果十分严重。研究发现在 THA 或 TKA 术后应用 ciNPT 可以显著降低 SSO, 使用 ciNPT 治疗的患者发生切口并发症的可能性降低了约 4 倍[31]。多项临床观察了股骨颈骨折患者行 THA 术后应用 ciNPT 的临床疗效, 结果显示应用 ciNPT 治疗的患者术后切口引流量、切口分泌物、换药间隔时间及次数均有所减少, 且术后血肿发生率及血肿体积变小[11][32]。Manoharan 等人[33]对行 TKA 的 33 名患者进行了前瞻性研究, 结果显示在伤口愈合方面没有差异, 但 ciNPT 组患者在生活质量、切口引流和切口保护方面优于普通敷料。Cooper 等人[34]还对 69 名 THA 和 TKA 术后假体周围骨折的患者进行了回顾性分析, 结果表明, ciNPT 组的切口并发症、SSI 及再手术率均显著降低。

全踝关节置换(total ankle arthroplasty, TAA)大多数采用前侧入路, 已证明其切口并发症发生率高达 28%, Alexandra 等人[35]对 28 例行前路 TAA 患者进行了回顾性分析, 结果表明 ciNPT 组的切口并发症和 SSI 显著减少, 因此建议在所有前侧入路 TAA 手术中使用 ciNPT。

4) 脊柱手术: Nordmeyer 等人[36]比较了脊柱骨折术后应用 ciNPT 和普通敷料的临床效果, 结果 ciNPT 组术后血肿更少, 所需护理的时间更短。一项长达 2 年的前瞻性研究随机将 274 例行脊柱手术的患者分为普通敷料组($n = 156$)与 ciNPT 组($n = 118$), 结果显示, ciNPT 组的 SSI 率显著降低[37]。

5. 总结与展望

目前, ciNPT 在临床中的应用越来越广泛, 并且已经成为切口管理中的一项重要技术。随着相关国际指南及全球专家共识的相继发布, 其临床适应症也逐渐明确, 临床应用趋于规范化。与传统敷料相比, ciNPT 在预防切口并发症、促进切口愈合、提高患者预后及肢体功能方面具有积极意义。而且随着 ciNPT 装置不断发展, 更多小型、便携、低成本的设备被投入临床应用, 届时将进一步降低应用成本, 提高临床普及率。

然而与 NPWT 的大量研究相比, ciNPT 研究数量偏少, 已有的相关文献数据结果总体证据程度较低, 还需要更大样本量和前瞻性研究确定其临床应用的有效性。另一方面, 其作用机制尚需进一步深入阐明, 比如在细胞、分子和生化水平上的切口变化, 不同负压大小的疗效对比, 持续负压与间断负压的作用机制及疗效对比等。应多措并举, 久久为功, 标准化 ciNPT 治疗, 致力于降低 SSO, 改善临床患者预后。

基金项目

青海省科技基金项目(2019-SF-136)。

参考文献

- [1] Borejsza-Wysocki, M., Bobkiewicz, A., Francuzik, W., *et al.* (2021) Effect of Closed Incision Negative Pressure Wound Therapy on Incidence Rate of Surgical Site Infection after Stoma Reversal: A Pilot Study. *Wideochirurgia I*

- Inne Techniki Maloinwazyjne*, **16**, 686-696. <https://doi.org/10.5114/wiitm.2021.106426>
- [2] Fuglestad, M.A., Tracey, E.L. and Leinicke, J.A. (2021) Evidence-Based Prevention of Surgical Site Infection. *Surgical Clinics of North America*, **101**, 951-966. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2021.05.027>
- [3] Agarwal, A. (2019) Management of Closed Incisions Using Negative-Pressure Wound Therapy in Orthopedic Surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery*, **143**, 21S-26S. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000005308>
- [4] Kunze, K.N., Hamid, K.S., Lee, S., et al. (2020) Negative-Pressure Wound Therapy in Foot and Ankle Surgery. *Foot & Ankle International*, **41**, 364-372. <https://doi.org/10.1177/1071100719892962>
- [5] Nam, D., Sershon, R.A., Levine, B.R., et al. (2018) The Use of Closed Incision Negative-Pressure Wound Therapy in Orthopaedic Surgery. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, **26**, 295-302. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-17-00054>
- [6] Fleischmann, W., Strecker, W., Bombelli, M., et al. (1993) Vacuum Sealing as Treatment of Soft Tissue Damage in Open Fractures. *Unfallchirurg*, **96**, 488-492.
- [7] 裘华德, 王彦峰. 负压封闭引流技术介绍[J]. 中国实用外科杂志, 1998, 18(4): 233-234.
- [8] Allegranzi, B., Zayed, B., Bischoff, P., et al. (2016) New WHO Recommendations on Intraoperative and Postoperative Measures for Surgical Site Infection Prevention: An Evidence-Based Global Perspective. *The Lancet Infectious Diseases*, **16**, e288-e303. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30402-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30402-9)
- [9] Willy, C., Agarwal, A., andersen, C.A., et al. (2017) Closed Incision Negative Pressure Therapy: International Multi-disciplinary Consensus Recommendations. *International Wound Journal*, **14**, 385-398. <https://doi.org/10.1111/iwj.12612>
- [10] Chen, Z., Sun, J., Yao, Z., et al. (2022) Can Prophylactic Negative Pressure Wound Therapy Improve Clinical Outcomes in Spinal Fusion Surgery? A Meta-Analysis. *European Spine Journal*, **31**, 1546-1552. <https://doi.org/10.1007/s00586-022-07178-y>
- [11] Elhage, K.G., Awad, M.E., Irfan, F.B., et al. (2022) Closed-Incision Negative Pressure Therapy at -125 mmHg Significantly Reduces Surgical Site Complications Following Total Hip and Knee Arthroplasties: A Stratified Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Health Science Reports*, **5**, e425. <https://doi.org/10.1002/hsr.2.425>
- [12] Argenta, L.C. and Morykwas, M.J. (1997) Vacuum-Assisted Closure: A New Method for Wound Control and Treatment: Clinical Experience. *Annals of Plastic Surgery*, **38**, 563-576. <https://doi.org/10.1097/0000637-199706000-00002>
- [13] 季超, 肖仕初. 负压伤口疗法在创面治疗中的临床应用及其相关研究进展[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2022, 38(6): 585-589.
- [14] Strugala, V. and Martin, R. (2017) Meta-Analysis of Comparative Trials Evaluating a Prophylactic Single-Use Negative Pressure Wound Therapy System for the Prevention of Surgical Site Complications. *Surgical Infections (Larchmt)*, **18**, 810-819. <https://doi.org/10.1089/sur.2017.156>
- [15] Wee, I.J.Y., Mak, M., O'donnell, G., et al. (2019) The Smart Negative Pressure (SNaP) Wound Care System: A Case Series from Singapore. *International Wound Journal*, **16**, 891-896. <https://doi.org/10.1111/iwj.13114>
- [16] Stanley, B.J. (2017) Negative Pressure Wound Therapy. *Clinics of North America: Small Animal Practice*, **47**, 1203-1220. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2017.06.006>
- [17] Fernandez, L.G., Matthews, M.R., Sibaja, A.P., et al. (2019) Closed Incision Negative Pressure Therapy: Review of the Literature. *Cureus*, **11**, e5183. <https://doi.org/10.7759/cureus.5183>
- [18] Brownhill, V.R., Huddleston, E., Bell, A., et al. (2021) Pre-Clinical Assessment of Single-Use Negative Pressure Wound Therapy during Porcine Wound Healing. *Advances in Wound Care (New Rochelle)*, **10**, 345-356. <https://doi.org/10.1089/wound.2020.1218>
- [19] Dong, J., Qing, C., Song, F., et al. (2020) Potential Molecular Mechanisms of Negative Pressure in Promoting Wound Healing. *International Wound Journal*, **17**, 1428-1438. <https://doi.org/10.1111/iwj.13423>
- [20] Normandin, S., Safran, T., Winocour, S., et al. (2021) Negative Pressure Wound Therapy: Mechanism of Action and Clinical Applications. *Seminars in Plastic Surgery*, **35**, 164-170. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731792>
- [21] Mohseni, S., Aalaa, M., Atlasi, R., et al. (2019) The Effectiveness of Negative Pressure Wound Therapy as a Novel Management of Diabetic Foot Ulcers: An Overview of Systematic Reviews. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, **18**, 625-641. <https://doi.org/10.1007/s40200-019-00447-6>
- [22] Shah, A., Sumpio, B.J., Tsay, C., et al. (2019) Incisional Negative Pressure Wound Therapy Augments Perfusion and Improves Wound Healing in a Swine Model Pilot Study. *Annals of Plastic Surgery*, **82**, S222-S227. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000001842>
- [23] Lalezari, S., Lee, C.J., Borovikova, A.A., et al. (2017) Deconstructing Negative Pressure Wound Therapy. *Internation-*

- al Wound Journal*, **14**, 649-657. <https://doi.org/10.1111/iwj.12658>
- [24] Yakkanti, R.R., Mohile, N.V., Cohen-Levy, W.B., *et al.* (2021) Perioperative Management of Acetabular and Pelvic Fractures: Evidence-Based Recommendations. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. <https://doi.org/10.1007/s00402-021-04278-0>
- [25] Reddix, R.N., Tyler, H.K., Kulp, B., *et al.* (2009) Incisional Vacuum-Assisted Wound Closure in Morbidly Obese Patients Undergoing Acetabular Fracture Surgery. *American Journal of Orthopedics (Belle Mead NJ)*, **38**, 446-449.
- [26] Reddix, R.N., Leng, X.I., Woodall, J., *et al.* (2010) The Effect of Incisional Negative Pressure Therapy on Wound Complications after Acetabular Fracture Surgery. *Journal of Surgical Orthopaedic Advances*, **19**, 91-97.
- [27] Crist, B.D., Oladeji, L.O., Khazzam, M., *et al.* (2017) Role of Acute Negative Pressure Wound Therapy over Primarily Closed Surgical Incisions in Acetabular Fracture ORIF: A Prospective Randomized Trial. *Injury*, **48**, 1518-1521. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.04.055>
- [28] Canton, G., Fattori, R., Pinzani, E., *et al.* (2020) Prevention of Postoperative Surgical Wound Complications in Ankle and Distal Tibia Fractures: Results of Incisional Negative Pressure Wound Therapy. *Acta Biomedica*, **91**, e2020006.
- [29] Gomoll, A.H., Lin, A. and Harris, M.B. (2006) Incisional Vacuum-Assisted Closure Therapy. *Journal of Orthopaedic Trauma*, **20**, 705-709. <https://doi.org/10.1097/01.bot.0000211159.98239.d2>
- [30] Stannard, J.P., Robinson, J.T. and Anderson, E.R., *et al.* (2006) Negative Pressure Wound Therapy to Treat Hematomas and Surgical Incisions Following High-Energy Trauma. *The Journal of Trauma*, **60**, 1301-1306. <https://doi.org/10.1097/01.ta.0000195996.73186.2e>
- [31] Redfern, R.E., Cameron-Ruetz, C., O'drobinak, S.K., *et al.* (2017) Closed Incision Negative Pressure Therapy Effects on Postoperative Infection and Surgical Site Complication after Total Hip and Knee Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, **32**, 3333-3339. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.06.019>
- [32] Pauser, J., Nordmeyer, M., Biber, R., *et al.* (2016) Incisional Negative Pressure Wound Therapy after Hemiarthroplasty for Femoral Neck Fractures—Reduction of Wound Complications. *International Wound Journal*, **13**, 663-667. <https://doi.org/10.1111/iwj.12344>
- [33] Manoharan, V., Grant, A.L., Harris, A.C., *et al.* (2016) Closed Incision Negative Pressure Wound Therapy vs Conventional Dry Dressings after Primary Knee Arthroplasty: A Randomized Controlled Study. *The Journal of Arthroplasty*, **31**, 2487-2494. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2016.04.016>
- [34] Cooper, H.J. and Bas, M.A. (2016) Closed-Incision Negative-Pressure Therapy versus Antimicrobial Dressings after Revision Hip and Knee Surgery: A Comparative Study. *The Journal of Arthroplasty*, **31**, 1047-1052. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2015.11.010>
- [35] Sidorski, A. and Lundeen, G. (2020) The Use of Closed Incision Negative Pressure Therapy Immediately after Total Ankle Arthroplasty Surgeries. *Cureus*, **12**, e8606. <https://doi.org/10.7759/cureus.8606>
- [36] Nordmeyer, M., Pauser, J., Biber, R., *et al.* (2016) Negative Pressure Wound Therapy for Seroma Prevention and Surgical Incision Treatment in Spinal Fracture Care. *International Wound Journal*, **13**, 1176-1179. <https://doi.org/10.1111/iwj.12436>
- [37] Mueller, K.B., D'antuono, M., Patel, N., *et al.* (2021) Effect of Incisional Negative Pressure Wound Therapy vs Standard Wound Dressing on the Development of Surgical Site Infection after Spinal Surgery: A Prospective Observational Study. *Neurosurgery*, **88**, E445-E451. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyab040>