

### 撤稿声明

撤稿文章名: 肿瘤癌细胞又一杀手——甲酸钠和草酸  
作者: 储卫玲, 叶晓丹, 王晓燕, 张千峰

\* 通讯作者: 邮箱: dfhdfbdrsx@foxmail.com

期刊名: 自然科学 (OJNS)  
年份: 2023  
卷数: 11  
期数: 5  
页码 (从X页到X页): 848-853  
DOI (to PDF): <https://doi.org/10.12677/OJNS.2023.115101>  
文章ID: 2951080  
文章页面: <https://www.hanspub.org/journal/PaperInformation?paperID=72388>  
撤稿日期: 2024-1-26

#### 撤稿原因 (可多选):

- 所有作者  
 部分作者:  
 编辑收到通知来自于
- 出版商  
 科研机构:  
 读者:  
 其他:
- 撤稿生效日期: 2024-1-26

#### 撤稿类型 (可多选):

- 结果不实  
 实验错误  
 数据不一致  
 分析错误  
 内容有失偏颇  
 其他:
- 结果不可再得  
 未揭示可能会影响理解与结论的主要利益冲突  
 不符合道德
- 欺诈  
 编造数据  
 虚假出版  
 自我抄袭  
 其他:  
 重复发表 \*
- 抄袭  
 其他法律相关:
- 侵权
- 编辑错误  
 操作错误  
 无效评审  
 决策错误  
 其他:
- 其他原因

#### 出版结果 (只可单选)

- 仍然有效.  
 完全无效.

#### 作者行为 失误(只可单选):

- 诚信问题  
 学术不端  
 无 (不适用此条, 如编辑错误)

\* 重复发表: "出版或试图出版同一篇文章于不同期刊."

历史

作者回应:

是, 日期: yyyy-mm-dd

否

信息改正:

是, 日期: yyyy-mm-dd

否

说明:

“肿瘤细胞又一杀手——甲酸钠和草酸”一文刊登在 2023 年 9 月出版的《自然科学》2023 年第 11 卷第 5 期第 848-853 页上。由于数据支撑不足, 根据国际出版流程, 编委会现决定撤除此稿件, 保留原出版出处:

储卫玲, 叶晓丹, 王晓燕, 张千峰. 肿瘤细胞又一杀手——甲酸钠和草酸[J]. 自然科学, 2023, 11(5): 848-853.  
<https://doi.org/10.12677/OJNS.2023.115101>

所有作者签名:

张千峰 储卫玲 叶晓丹 王晓燕

# 肿瘤癌细胞又一杀手——甲酸钠和草酸

储卫玲, 叶晓丹, 王晓燕, 张千峰\*

安徽工业大学, 分子工程与应用化学研究所, 安徽 马鞍山

收稿日期: 2023年7月28日; 录用日期: 2023年9月5日; 发布日期: 2023年9月14日

## 摘要

肿瘤癌症, 是人类健康的最大威胁之一。据估计, 全世界每年约有140万人死于癌症。这种疾病在过去的几十年里已经成为了人类的主要死亡原因之一。因此, 缓解癌症痛苦并采取有效治疗措施已经迫在眉睫。近期研究发现, 甲酸钠和草酸具有抑制肿瘤癌细胞繁殖的作用, 这一发现在医疗领域和相关科研领域反响巨大。与此同时, 不同于复杂的靶向治疗理念的氧化还原理论出现在我们的视野中, 通过氧化还原反应消耗NAD和NADP, 使糖酵解的脱氢反应失去氢质子的转运载体, 抑制糖酵解过程, 从而抑制肿瘤癌细胞繁殖。

## 关键词

甲酸钠, 草酸, 糖酵解, 肿瘤癌症

# The Another Killer of Cancer Cells—Sodium Formate and Oxalic Acid

Weiling Chu, Xiaodan Ye, Xiaoyan Wang, Qianfeng Zhang\*

Institute of Molecular Engineering and Applied Chemistry, Anhui University of Technology, Ma'an Shan Anhui

Received: Jul. 28<sup>th</sup>, 2023; accepted: Sep. 5<sup>th</sup>, 2023; published: Sep. 14<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Cancer is one of the greatest threats to human health. It is estimated that about 1.4 million people worldwide die from cancer each year. The disease has become one of the leading causes of death in the past few decades. Therefore, it is urgent to alleviate the pain of cancer and take effective treatment measures. Recent studies have found that sodium formate and oxalic acid can inhibit the reproduction of cancer cells, and this discovery has great repercussions in the medical field and related scientific research fields. At the same time, the REDOX theory, which is different from

\*通讯作者。

the complex concept of targeted therapy, appears in our field of vision. By consuming NAD and NADP through REDOX reaction, the dehydrogenation of glycolysis loses the transporter of hydrogen protons, inhibits the process of glycolysis, and thus inhibits the reproduction of cancer cells.

## Keywords

Sodium Formate, Oxalic Acid, Glycolysis, Tumor Cancer

Copyright © 2023 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

肿瘤癌症的治疗手段不是单一的,而是多个学科的联合治疗。要缓解肿瘤癌症患者的痛苦,就需要各学科专业人员的共同努力。虽然肿瘤癌症是一种严重的疾病,但它并不是一个不治之症。事实上,一些治疗方法可以帮助缓解肿瘤癌症症状,并改善患者的生活质量。研究发现甲酸钠和草酸可以参与抑制癌细胞繁殖,甲酸钠作为供氢体不断消耗 NAD 从而切断糖酵解循环,使癌细胞得不到养分,抑制其繁殖 [1]。以肺癌为例,肺癌是临床常见恶性肿瘤,尽管靶向治疗、化疗和新型免疫治疗技术已广泛应用,但其 5 年生存率仍然很低 [2]。代谢重编程是肿瘤癌症的标志之一,肿瘤细胞表现出不同代谢表型,其特征是糖酵解增加和氧化磷酸化减少。

## 2. 甲酸钠和草酸是什么?

甲酸钠(英文名称 Sodium formate; Formic acid sodium salt)又名蚁酸钠,结晶中含有两个结晶水,因此又名二水甲酸钠、二水合甲酸钠、二水合蚁酸钠(Sodium formate hydrate) [3]。甲酸钠是一种最简单的有机羧酸盐,为白色结晶或粉末,稍有甲酸气味。略有潮解性和吸湿性。易溶于约 1.3 份水及甘油,微溶于乙醇、辛醇,不溶于乙醚。其水溶液呈碱性。甲酸钠受热时分解为氢气和草酸钠,接着生成碳酸钠。甲酸钠主要用于生产保险粉、草酸和甲酸。在皮革工业中用作铬制革法中的伪装酸,用于催化剂和稳定合成剂,印染行业的还原剂。甲酸钠对人体无害,对眼睛、呼吸系统和皮肤有刺激作用。分子式为  $\text{CHO}_2\text{Na}$  化学结构式为  $\text{HCOONa}$ 、 $\text{HCOONa}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 。

草酸是一种有机物,化学式为  $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$ ,是生物体的一种代谢产物,二元弱酸,广泛分布于植物、动物和真菌体中,并在不同的生命体中发挥不同的功能。研究发现百多种植物富含草酸,尤以菠菜、苋菜、甜菜、马齿苋、芋头、甘薯和大黄等植物中含量最高,由于草酸可降低矿质元素的生物利用率,在人体中容易与钙离子形成草酸钙导致肾结石,所以草酸往往被认为是一种矿质元素吸收利用的拮抗物 [4]。其酸酐为三氧化二碳。

## 3. 甲酸钠和草酸抑制癌细胞繁殖的原理

### 3.1. 癌细胞的呼吸方式

肿瘤癌细胞,是一种变异的细胞,是产生癌症的病源。肿瘤癌细胞与正常细胞不同,有无限增殖、可转化和易转移三大特点,能够无限增殖并破坏正常的细胞组织。肿瘤癌细胞除了分裂失控外(能进行无限分裂),还会局部侵入周围正常组织甚至经由体内循环系统或淋巴系统转移到身体其他部分 [5]。

一个葡萄糖分子分裂成两个丙酮酸分子,糖酵解的最终产物。在有氧气的情况下,丙酮酸通常进入

线粒体，在那里被氧化成乙酰辅酶 a，而在没有氧气的情况下，丙酮酸被还原成乳酸。糖酵解包括在细胞质中发生的 10 个反应，产生两个 ATP 分子，而不需要分子氧。相反，线粒体中的氧化磷酸化产生 30 个 ATP 分子，但需要氧气[6]。多种单糖可以进入糖酵解，包括单糖葡萄糖、半乳糖和果糖。我们大多数人通过食用含有双糖的产品摄入这些单糖，蔗糖(食糖)或乳糖(牛奶糖)。蔗糖由一个葡萄糖分子和果糖组成，而乳糖则由一个葡萄糖分子和半乳糖组成。消化酶蔗糖酶和乳糖酶将蔗糖和乳糖分解成单糖。正常情况下，大多数组织细胞中进行的都是高效的有氧呼吸，糖酵解只在氧供应跟不上时起到应急的作用[7]。比如剧烈运动时，肌肉组织的能量需求激增，氧供应跟不上，只能通过糖酵解来供应能量，而糖酵解产生的乳酸也是我们剧烈运动后肌肉酸痛的罪魁祸首。乳酸是人体肌肉细胞在无氧代谢后产生的一种物质，身体某个部位若有大量的乳酸堆积时，会出现局部肌肉有酸痛感。常见的乳酸堆积所引起的疼痛感一般是出现在过量运动以及剧烈运动之后，在第 2 天会形成全身的肌肉酸痛[8]。

不过，肿瘤癌细胞是个例外。1924 年，德国生理学家 Otto Warburg [9]发现，肿瘤癌细胞重新规划其代谢，以促进生长、转移和生存。它们表现出更强的糖酵解依赖性，并表现出葡萄糖摄取增加和葡萄糖发酵为乳酸，以满足肿瘤癌细胞增殖的高度合成代谢需求。糖酵解增加不仅对满足细胞的能量需求很重要，而且对生成肿瘤癌细胞合成大分子所需的代谢中间产物也至关重要[10]。这种现象通常被称为“Warburg 效应”，即使在存在完全功能的线粒体的情况下也能观察到。葡萄糖糖酵解十步反应如图 1 所示。

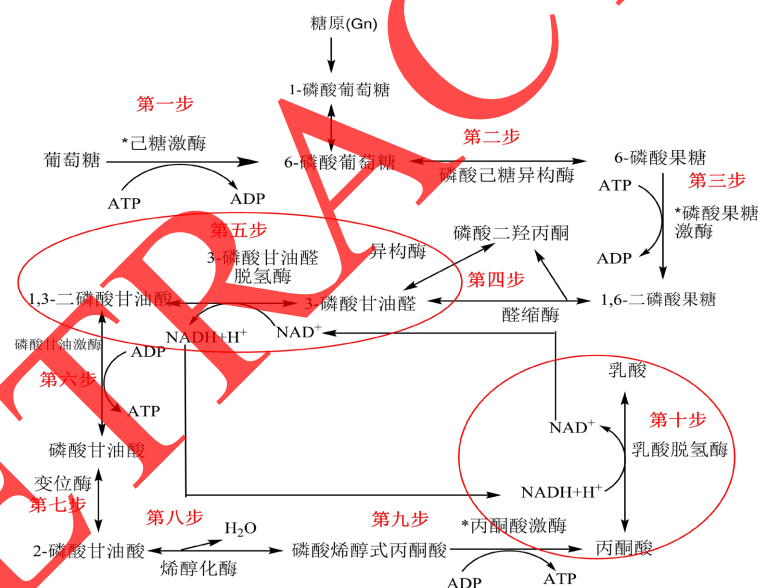


Figure 1. Ten step glycolysis reaction  
图 1. 糖酵解十步反应

### 3.2. 区别于基因突变理论的新型治疗原理

肿瘤癌症常规治疗手段有：

手术：大多数肿瘤癌症患者都会接受某种类型的手术，主要目的是清除肿瘤、组织以及进行相应区域的清扫，如淋巴结。在许多情况下，当肿瘤癌症尚未扩散到身体的其他部位时，手术能够获得最好的治疗效果，甚至有可能达到根治。

除了传统的切除手术，还有一些特殊的治疗方式：1) 激光手术(光束使癌细胞灭活)，2) 冷冻手术(低温使癌细胞冻结)，3) 射频手术(高温使癌细胞灭活)，4) 介入手术(血管阻断使癌细胞缺血坏死)；手术的

恢复期还需要配合使用一些消炎、止痛、营养、支持治疗[11]。化学疗法：化学疗法使用药物杀死癌细胞。静脉化疗：静脉注射可以使用大多数化学药物，同时也会产生一些副作用，具体副作用因人而异，即使是同一类型的癌症使用相同的化疗方案副作用也会有所不同。一些最常见的问题如疲劳、呕吐、恶心、腹泻、脱发、口疮、疼痛等等[12]。

口服化疗：化疗药物以液体、片剂或胶囊形式吞服，对于某些类型的癌症与其他形式的化学疗法一样有效，但并非所有化学药物都可以通过口服使用，因为有的化疗药物是胃不能吸收的，有的化疗药物口服是有害的[13]。口服化疗与常规化学疗法的副作用基本类似。放射疗法：通过射线来破坏癌细胞，以防止其扩散，放射疗法可能是唯一的治疗方案，也可能与手术或化学疗法并行[14]。辐射本身并不痛苦，但是之后可能会在接受治疗的地方出现疼痛、疲劳和皮疹，具体副作用取决于肿瘤癌症所在位置。例如，如果头部或颈部受到辐射，可能会出现口干。

其他肿瘤癌症治疗方法：靶向治疗，药物针对癌细胞的特定部位起作用，以阻止其生长或扩散。免疫疗法，也称为生物疗法，可以使人体的免疫系统用来抵抗癌症[15]。激素疗法，通过阻断激素来抑制肿瘤癌细胞的生长(例如乳腺癌和前列腺癌)。

干细胞移植，使用化学疗法或放射疗法破坏尽可能多的癌细胞，然后尝试来自骨髓或血液的健康干细胞替代它们[16]。光动力疗法，向血液中注入一种特殊的药物，药物会沉积于癌细胞中，然后使用特定类型的光来杀死癌细胞。

现如今治疗肿瘤癌症的主赛道是研究肿瘤癌细胞基因突变理论靶向消灭肿瘤癌细胞，但是肿瘤癌细胞基因突变千变万化，靶向标定的速度赶不上肿瘤癌细胞基因突变的速度，一些研究报告称，抑制糖酵解可以提高肿瘤癌症治疗的疗效，当与其他治疗方式联合使用时，糖酵解抑制是一种很有前景的策略[17]。上世纪二十年代，Warburg 发现了癌细胞以糖酵解方式利用葡萄糖(无氧呼吸)。葡萄糖经十步的化学反应转化为乳酸，其中间有一步反应是在辅酶 NAD 的协助下进行的反应，涉及反应

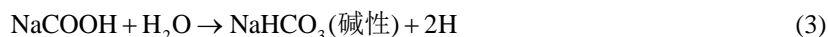


最后一步是丙酮酸在辅酶 NADH 的协助下生成乳酸反应，涉及反应



同时维持细胞内 NAD 数量的稳定循环。该两步反应是糖酵解反应中仅有的氧化还原反应，并形成了还原性氢质子 H 的内部闭合循环，其中辅酶 NAD 是氢原子循环转运的载体。

$\text{NAD} + \text{H} \rightleftharpoons \text{NADH}$  是一个可逆的氧化还原反应，氧化还原反应的本质是化学电位的变化，因此可受到外部电位和外部化学电位的调控。甲酸钠等还原剂与水可有以下的倾向性氧化还原反应：



但反应的自由能并不利于此反应，实际并不发生，所以甲酸钠在人体内才能是稳定的。在细胞内，当糖酵解过程进行时或 NAD 存在时，反应  $\text{NAD} + \text{H} \rightarrow \text{NADH}$  与上述反应耦合发生，自由能变化有利于上述两个反应的进行。此时外部而来的甲酸钠转化为碱性的碳酸氢钠，NAD 转化为 NADH，使细胞内的 NAD 减少，打破了细胞内 NAD 的平衡，同时使体液偏向碱性，NAD 的减少和缺乏，使糖酵解的脱氢反应失去氢质子的转运载体，从而糖酵解反应无法有效进行。癌细胞将无法利用葡萄糖的营养而坏死。宏观结果则是，细胞学实验时，可见癌细胞的快速、迅速死亡(参见细胞学实验报告)；正常细胞利用葡萄糖的反应是糖酵解反应加上其后的三羧酸循环反应(有氧呼吸)，而不是转化为乳酸。三羧酸循环是一个利用氧气分子进行的氧化反应，释放出大量的 NAD 及 NADP：





因此, NAD, NADP 数量的减少效应被三羧酸循环反应所抵消。

第(3)方程式和第(1)或第(2)方程式同时共存时, 第一方程式才真正能够发生。由此导致细胞内 NAD、NADP 缺乏, 细胞内需要辅酶 NAD、NADP 协助的脱氢反应无法进行, 肿瘤细胞只能坏死。

正常细胞与肿瘤细胞葡萄糖代谢都经糖酵解反应, 组合物通过反应  $e + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}$ , 抑制 NAD, 减少了 NAD。正常细胞有三羧酸循环反应, 该反应是有氧反应,

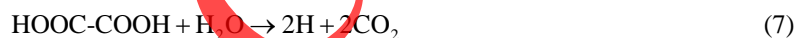


产生大量的 NAD, 可以有效的抵消对 NAD 的抑制效应, 或氧分子直接中和掉氢质子。因此, 在人体内正常细胞不被抑制或明显抑制, 但肿瘤细胞无三羧酸循环反应, 因此其糖酵解反应受到有效抑制, 达到迅速坏死的效果。

三羧酸循环反应的条件之一是 HBO (载氧血红蛋白) 向正常细胞输送氧分子, 体外细胞实验时, HBO 或不足或缺乏, 因此产生的 NAD 不足, 难以充分抵消组合物的抑制作用, 则会出现正常细胞有抑制的现象。物理化学角度看, 万物都在实验和观察中, 细胞在人体内也是一种“细胞学实验”, 培养液是循环的血液。

#### 4. 草酸的作用

草酸不仅能提供氢离子, 还能直接产生提供电子的倾向性反应:



促进了组合物的特征反应  $e + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}$ , 所以草酸的存在增加了甲酸盐的效应, 加快了癌细胞的坏死速度。

#### 5. 总结与展望

世界卫生组织(WHO)最新数据显示, 全球肿瘤癌症发病率每年增加约 5%, 死亡人数增加约 10%。全球每年新发肿瘤癌症病例约 2900 万例, 其中男性和女性分别为 1170 万和 2600 万例[18]。研究发现糖酵解与肿瘤的发生、发展、侵袭及转移密切相关, 是恶性肿瘤的重要特征之一。通过消耗 NAD 破坏葡萄糖糖酵解循环, 抑制肿瘤细胞繁殖是可行的。医院的白墙听过最虔诚的祷告, 病患家属看到家人被病痛折磨, 有心想为家人分担而无力, 同时还要承担高额医疗费用, 看到家人日益憔悴的脸色和日渐干瘪的钱包, 甚至寄希望于神明, 祈祷家人能够活下去。研究甲酸钠和草酸对癌细胞繁殖有抑制效果, 未来可用作辅助癌症治疗手段, 使患者和家属多一分希望, 使患者少一分痛苦, 使癌症治疗进度跨一大步。

#### 参考文献

- [1] Chrzanowska, M., Katafias, A. and Eldik, R.V. (2020) Can a Nonorganometallic Ruthenium(II) Polypyridylamine Complex Catalyze Hydride Transfer? Mechanistic Insight from Solution Kinetics on the Reduction of Coenzyme NAD<sup>+</sup> by Formate. *Inorganic Chemistry*, **59**, 14944-14953. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.0c01613>
- [2] Vander Heiden, M.G., Cantley, L.C. and Thompson, C.B. (2009) Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. *Science*, **324**, 1029-1033. <https://doi.org/10.1126/science.1160809>
- [3] Lemberg, K.M., Gori, S.S., Tsukamoto, T., Rais, R. and Slusher, B.S. (2022) Clinical Development of Metabolic Inhibitors for Oncology. *Journal of Clinical Investigation*, **132**, e148550. <https://doi.org/10.1172/JCI148550>
- [4] Peng, J., Cui, Y., Xu, S., Wu, X., Huang, Y., Zhou, W., Wang, S., Fu, Z. and Xie, H. (2021) Altered Glycolysis Results in Drug-Resistant in Clinical Tumor Therapy. *Oncology Letters*, **21**, Article No. 369. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12630>
- [5] Fiorillo, M., Ozsvári, B., Sotgia, F. and Lisanti, M.P. (2021) High ATP Production Fuels Cancer Drug Resistance and

- Metastasis: Implications for Mitochondrial ATP Depletion Therapy. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 740720. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.740720>
- [6] Vultaggio-Poma, V., Sarti, A.C. and Di Virgilio, F. (2020) Extracellular ATP: A Feasible Target for Cancer Therapy. *Cells*, **9**, Article No. 2496. <https://doi.org/10.3390/cells9112496>
- [7] Wang, T., Ma, F. and Qian, H.L. (2021) Defueling the Cancer: ATP Synthase as an Emerging Target in Cancer Therapy. *Molecular Therapy—Oncolytics*, **23**, 82-95. <https://doi.org/10.1016/j.omto.2021.08.015>
- [8] Alkhatami, A.G., Sahib, A.S., Al Fayi, M.S, Fadhil, A.A., Jawad, M.A., Shafik, S.A., Sultan, S.J., Almulla, A.F. and Shen, M. (2023) Glycolysis in Human Cancers: Emphasis circRNA/Glycolysis Axis and Nanoparticles in Glycolysis Regulation in Cancer Therapy. *Environmental Research*, **234**, Article ID: 116007. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.116007>
- [9] Almouhanna, F., Blagojevic, B., Can, S., Ghanem, A. and Wolfi, S. (2021) Pharmacological Activation of Pyruvate Kinase M2 Reprograms Glycolysis Leading to TXNIP Depletion and AMPK Activation in Breast Cancer Cells. *Cancer & Metabolism*, **9**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1186/s40170-021-00239-8>
- [10] Shin, E. and Koo, J.S. (2021) Glucose Metabolism and Glucose Transporters in Breast Cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article 728759. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.728759>
- [11] Weng, H.-C., Sung, C.-J., Hsu, J.-L., Leu, W.-J., Guh, J.-H., Kung, F.-L. and Hsu, L.-C. (2022) The Combination of a Novel GLUT1 Inhibitor and Cisplatin Synergistically Inhibits Breast Cancer Cell Growth by Enhancing the DNA Damaging Effect and Modulating the Akt/mTOR and MAPK Signaling Pathways. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 879748. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.879748>
- [12] Pliszka, M. and Szablewski, L. (2021) Glucose Transporters as a Target for Anticancer Therapy. *Cancers*, **13**, Article No. 4184. <https://doi.org/10.3390/cancers13164184>
- [13] Wu, Q., Ba-Alawi, W., Deblois, G., Cruickshank, J., Duan, S., Lima-Fernandes, E., Haight, J., Tonekaboni, S.A.M., Fortier, A.M., Kuasne, H., *et al.* (2020) GLUT1 Inhibition Blocks Growth of RB1-Positive Triple Negative Breast Cancer. *Nature Communications*, **11**, Article No. 4205. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18020-8>
- [14] Li, X., Jiang, C., Wang, Q., Yang, S., Cao, Y., Hao, J.N., Niu, D., Chen, Y., Han, B., Jia, X., *et al.* (2022) A “Valve-Closing” Starvation Strategy for Amplification of Tumor-Specific Chemotherapy. *Advanced Science*, **9**, e2104671. <https://doi.org/10.1002/advs.202104671>
- [15] Tilekar, K., Upadhyay, N., Iancu, C., Pokrovsky, V., Choe, J.-Y. and Ramaa, C.S. (2020) Power of Two: Combination of Therapeutic Approaches Involving Glucose Transporter (GLUT) Inhibitors to Combat Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1874**, Article ID: 188457. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188457>
- [16] Omar, E.M., Omran, G.A., Mustafa, M.F. and El-Khodary, N.M. (2022) Intermittent Fasting during Adjuvant Chemotherapy May Promote Differential Stress Resistance in Breast Cancer Patients. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, **34**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1186/s43046-022-00141-4>
- [17] Sun, X., Fan, T., Sun, G., Zhou, Y., Huang, Y., Zhang, N., Zhao, L., *et al.* (2022) 2-Deoxy-D-Glucose Increases the Sensitivity of Glioblastoma Cells to BCNU through the Regulation of Glycolysis, ROS and ERS Pathways: *In Vitro* and *In Vivo* Validation. *Biochemical Pharmacology*, **199**, Article ID: 115029. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115029>
- [18] Zhou, N., Liu, Q., Wang, X., He, L., Zhang, T., Zhou, H., Zhu, X., Zhou, T., Deng, G. and Qiu, C. (2022) The Combination of Hydroxychloroquine and 2-Deoxyglucose Enhances Apoptosis in Breast Cancer Cells by Blocking Protective Autophagy and Sustaining Endoplasmic Reticulum Stress. *Cell Death Discovery*, **8**, Article No. 286. <https://doi.org/10.1038/s41420-022-01074-6>