

吸气肌训练对老年女性心脏自主神经功能及生活质量的影响

盛义岭¹ 王晨宇² 彭朋³

¹河南建筑职业技术学院, 郑州 450064; ²郑州航空工业管理学院, 郑州 450046; ³中国人民武装警察部队后勤学院卫生勤务系, 天津 300309

通信作者: 彭朋, Email: doctorpeng2006@126.com

【摘要】 目的 观察吸气肌训练(IMT)对老年女性心脏自主神经功能及生活质量的影响。**方法** 采用随机数字表法将 56 例老年(60~70 岁)健康女性分为 IMT 组及对照组, 每组 28 例。IMT 组给予 IMT 训练, 训练时吸气阻力值设定为 50% 最大吸气压(MIP)水平, 每周训练 5 次, 持续训练 5 周; 对照组训练方法及干预时间同 IMT 组, 但训练时吸气阻力值设定为 5% MIP 水平。于干预前、干预 5 周后测定 2 组老年对象安静时心率变异性(HRV), 采用深呼吸试验记录吸气相心率(HR-in)和呼气相心率(HR-ex), 采用世界卫生组织生存质量量表(WHOQOL)评估 2 组老年对象生活质量情况。**结果** 干预后 IMT 组 MIP 明显升高($P<0.05$), HRV 频谱中高频功率(HF)升高、低频功率(LF)与 HF 比值(LF/HF)降低($P<0.05$), 在深呼吸试验时 HR-in[(74±9) bpm]及 HR-ex[(65±5) bpm]均明显下降($P<0.05$), WHOQOL 量表各项指标(生理领域、心理领域、环境领域、社会领域)评分[分别为(75.6±5.0)分、(68.7±7.2)分、(66.2±6.8)分和(51.0±6.2)分]均明显升高($P<0.05$), 与干预前及同期对照组间差异均具有统计学意义($P<0.05$); 对照组上述各项指标数据干预前、后均无显著变化($P>0.05$)。**结论** 为期 5 周的 IMT 训练能显著改善老年女性心脏自主神经功能及生活质量, 为制订抗衰老运动康复处方提供了参考资料。

【关键词】 吸气肌训练; 衰老; 自主神经功能; 心率变异性; 生活质量

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.10.010

Effects of inspiratory muscle training on cardiac autonomic nervous function and the life quality of elderly women

Sheng Yiling¹, Wang Chenyu², Peng Peng³

¹Henan Construction Technical College, Zhengzhou 450064, China; ²Zhengzhou University of Aeronautics, Zhengzhou 450046, China; ³Health Service of the Logistics University of the Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin 300309, China

Corresponding author: Peng Peng, Email: doctorpeng2006@126.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of inspiratory muscle training (IMT) on cardiac autonomic nerve function and the life quality of elderly women. **Methods** Fifty-six healthy women aged 60 to 70 were randomly divided into an IMT group and a placebo control group (PLA), each of 28. The IMT group was given IMT training 5 times a week for 5 weeks with the inspiratory resistance set at 50% of their maximum inspiratory pressure (MIP). The PLA group was treated similarly, but the inspiratory resistance was set at the 5% of the MIP. Before and after the intervention, both groups were evaluated in terms of heart rate variability (HRV) at rest, and heart rate during the inspiratory phase (HR-in) and expiratory phase (HR-ex) of deep breathing. Their quality of life was quantified using the World Health Organization's quality of life scale (WHOQOL-100). **Results** After the intervention, the average MIP and high frequency power in the HRV spectrum had increased significantly, but the ratio of low frequency to high frequency power had decreased significantly in the IMT group. In deep breathing the average HR-in and HR-ex both had decreased significantly. The average scores on all dimensions of the WHOQOL-100 were significantly higher than before the intervention and higher than those of the control group. Indeed, there were no significant differences in the PLA group's results before and after the intervention. **Conclusions** Five weeks of IMT training can significantly improve the cardiac autonomic nerve function and life quality of elderly women. This provides a reference for prescribing rehabilitation exercise for such women.

【Key words】 Inspiratory muscle training; Aging; Autonomic nervous function; Heart rate variability;

Life quality
DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.10.010

相关研究发现^[1],老年人呼吸肌力量减弱,运动过程中耗氧量增加,容易出现呼吸困难,导致运动耐力、生活质量降低^[2];此外衰老还可引起心脏自主神经功能受损,表现为心率变异性(heart rate variability, HRV)频谱中迷走成分降低而交感成分增加,即交感-迷走神经平衡被破坏并呈现交感优势,能增加心血管事件发生风险^[3-4]。机体呼吸与心脏间存在多种相互影响机制,也称之为心肺耦合(cardiorespiratory coupling),以深呼吸时发生呼吸性窦性心律不齐较为常见^[5],而自主神经在心肺耦合中发挥重要作用。

目前有大量研究发现,吸气肌训练(inspiratory muscle training, IMT)能改善心肺疾病患者呼吸肌力量并提高呼吸机能,在临床中应用日趋广泛,但 IMT 训练对心脏自主神经功能的影响尚未确定^[6-7]。基于此,本研究旨在探讨 IMT 训练对老年女性心脏自主神经功能及生活质量的影响,为制订抗衰老康复运动处方提供参考资料。

对象与方法

一、研究对象

于 2019 年 6 月至 9 月期间通过电话、走访、问卷调查等方式招募河南省郑州市金水区民航社区老年女性作为研究对象。入选标准包括:①年龄 60~70 岁;②身体健康状况良好;③无规律运动习惯(每周锻炼次数<2 次,每次锻炼时间<30 min);④对本研究知晓并签署知情同意书,同时能积极配合既定方案锻炼。排除标准包括:①合并心血管疾病、呼吸系统疾病、代谢性疾病、运动系统疾病或其他急慢性疾病等;②半年内规律使用药物者;③肺功能实际参数低于 80% 预测值水平;④存在焦虑、抑郁情绪;⑤有烟、酒、咖啡等嗜好。另外本研究同时经郑州航空工业管理学院伦理委员会审批(ZUA-2019-0407)。最终共有 56 例老年女性对象符合上述要求,采用随机数字表法将其分为 IMT 组及对照组,每组 28 例,研究期间由于伤病或个人原因中途退出 5 例(其中 IMT 组 2 例,对照组 3 例),最终 2 组老年对象年龄、身高、体重、体重指数

(body mass index, BMI)、收缩压、舒张压及安静心率(heart rate, HR)等参数详见表 1,表中数据经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

二、吸气肌训练

IMT 组采用德国产 POWERbreathe 呼吸训练器进行 IMT 训练,具体训练方法如下:于正常呼气后用上、下齿咬紧训练器咬嘴牙垫,并尽最大能力缓慢吸气,然后缓慢、均匀呼气,于呼气末稍作停顿后重复上述练习(图 1)。第 1 周 IMT 组以 30% 最大吸气压(maximal inspiratory pressure, MIP)强度进行适应性训练,从第 2 周开始将吸气阻力值增加至 50% MIP 水平并持续至研究结束;对照组训练方法及干预时间同 IMT 组,但训练时吸气阻力值设定为 5% MIP 水平。上述 2 组老年对象均重复训练 30 次为 1 组,每次训练 2 组,每天训练 1 次,每周训练 5 d,共持续训练 5 周。



图 1 受试者使用呼吸训练器进行 IMT 训练示意图

三、MIP 检测

于干预前、干预 5 周后采用德国产 MasterScreen PFT System 肺量计检测各组老年对象 MIP 水平,检测时受试者取坐位,嘱其先尽量呼出肺内气体,然后尽全力迅速吸气,重复检测 3 次, MIP 取最大值(代表吸气肌力量)。

表 1 入选时 2 组老年对象一般资料情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	身高(m)	体重(kg)	BMI(kg/m ²)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	安静 HR(bpm)
对照组	25	63.5±3.6	1.55±0.03	63.2±5.9	26.4±3.0	132±11	81±8	76±5
IMT 组	26	64.2±4.1	1.54±0.03	61.8±6.4	25.9±2.9	130±15	79±9	74±6

四、HRV 检测

于干预前、干预过程中每周以及干预后检测各组老年对象安静时 HRV,检测时受试者取坐位并佩戴芬兰产 Polar RS800cx 遥测心率表,休息 10 min 后于自主呼吸状态下记录 10 min R-R 间期,利用配套软件经快速傅里叶转换获取时域功率谱图,通过计算功率谱图曲线下面积得到 HRV,主要包括 4 个变量,分别是:①总功率 (total power, TP), 0~0.40 Hz;②低频功率 (low frequency, LF), 0.04~0.15 Hz;③高频功率 (high frequency, HF), 0.15~0.40 Hz;④极低频功率 (very low frequency, VLF), <0.04 Hz。由于 LF 及 HF 受 TP 影响,因此将其值标准化后再进行比较,其中标准化低频功率 (normalized low frequency, LF_n) = LF/(TP-VLF) × 100%, 标准化高频功率 (normalized high frequency, HF_n) = HF/(TP-VLF) × 100%, 同时计算 LF_n/HF_n 比值;其中 LF_n 反映心脏交感神经功能, HF_n 反映心脏迷走神经功能, LF_n/HF_n 反映心脏交感-迷走均衡性。

五、深呼吸试验

于干预前、干预 5 周后进行深呼吸试验,受试者于坐位休息 10 min 后佩戴 Polar RS800cx 遥测心率表,记录 1 min 内尽全力深呼吸 (呼吸频率控制在 6 次/min) 过程中的 HR,分析该呼吸周期中吸气相 HR (HR of inspiratory phase, HR-in) 和呼气相 HR (HR of expiratory phase, HR-ex), 呼气相最低 HR 除以吸气相最高 HR 为 E/I (expiratory/inspiratory) 比值。由于健康人在深吸气时 HR 加快、深呼气时 HR 减慢,因此 HR-in 反映交感神经张力, HR-ex 表征迷走神经张力。

六、生活质量评定

于干预前、干预 5 周后采用世界卫生组织生存质量量表 (World Health Organization Quality of Life instrument, WHOQOL) 评估 2 组老年对象生活质量情况,该量表评定内容包括生理、心理、环境、社会关系共 4 个领域,各项满分值均为 100 分,分值越高表示受试者生活质量越好^[8]。

七、统计学分析

本研究所得计量数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 SPSS 20.0 版统计学软件包进行数据分析,先采用 Shapiro-Wilk 法对所得数据进行正态性检验,符合正态分布数据组间比较采用独立样本 *t* 检验,干预前、后组内比较采用配对样本 *t* 检验, *P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、干预前、后 2 组老年对象 MIP 比较

干预前 2 组老年对象 MIP 组间差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 与干预前比较, 干预后 IMT 组 MIP 明显升高 (82.8 ± 9.1 vs 108.2 ± 11.3 cmH₂O, *P* < 0.05), 对照

组 MIP 变化无统计学差异 (88.5 ± 8.6 vs 85.3 ± 9.0 cmH₂O, *P* > 0.05); 通过进一步组间比较发现, 干预后 IMT 组 MIP 显著高于对照组水平 (108.2 ± 11.3 vs 85.3 ± 9.0 cmH₂O), 组间差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)。

二、干预前、后 2 组老年对象安静时 HRV 比较

干预前 2 组老年对象 R-R 间期、HF_n、LF_n 及 LF_n/HF_n 组间差异均无统计学意义 (*P* > 0.05); 与干预前比较, 干预后 IMT 组 HF_n 显著升高 (*P* < 0.05), LF_n/HF_n 明显下降 (*P* < 0.05), 对照组各项 HRV 指标均无明显变化 (*P* > 0.05); 通过进一步组间比较发现, 干预后 IMT 组 HF_n 及 LF_n/HF_n 与对照组间差异均具有统计学意义 (*P* < 0.05), 具体数据见表 2。

表 2 干预前、后 2 组老年对象安静时 HRV 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	R-R 间期 (ms)	HF _n (%)	LF _n (%)	LF _n /HF _n
对照组					
干预前	25	855.6 ± 153.9	37.6 ± 13.2	56.7 ± 16.4	2.01 ± 0.80
干预后	25	908.8 ± 163.8	31.7 ± 14.6	65.3 ± 14.7	2.65 ± 1.18
IMT 组					
干预前	26	813.0 ± 88.2	22.3 ± 10.8	64.6 ± 19.8	3.11 ± 1.03
干预后	26	877.3 ± 131.2	40.9 ± 11.9 ^{ab}	58.9 ± 15.5	1.46 ± 1.01 ^{ab}

注:与组内干预前比较,^a*P* < 0.05;与对照组相同时间点比较,^b*P* < 0.05

三、干预前、后 2 组老年对象深呼吸试验时自主神经功能比较

干预前 2 组老年对象 HR-in 及 HR-ex 组间差异均无统计学意义 (*P* > 0.05); 与干预前比较, 干预后 IMT 组 HR-in 及 HR-ex 均显著降低 (*P* < 0.05), 对照组上述各指标变化均无统计学差异 (*P* > 0.05); 通过进一步组间比较发现, 干预后 IMT 组 HR-in 及 HR-ex 均显著低于对照组水平, 组间差异均具有统计学意义 (*P* < 0.05), 具体数据见表 3。

表 3 干预前、后 2 组老年对象深呼吸试验时自主神经功能比较 (bpm, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HR-in	HR-ex
对照组			
干预前	25	77 ± 10	68 ± 8
干预后	25	78 ± 9	69 ± 6
IMT 组			
干预前	26	79 ± 8	70 ± 8
干预后	26	74 ± 9 ^{ab}	65 ± 5 ^{ab}

注:与组内干预前比较,^a*P* < 0.05;与对照组相同时间点比较,^b*P* < 0.05

四、干预前、后 2 组老年对象生活质量比较

干预前 2 组老年对象 WHOQOL 量表生理领域、心理领域、环境领域及社会领域评分组间差异均无统计学意义 (*P* > 0.05); 与干预前比较, 干预后 IMT 组上述各项指标评分均显著提高 (*P* < 0.05), 对照组上述各项

指标变化均无统计学差异 ($P>0.05$);通过进一步组间比较发现,干预后 IMT 组 WHOQOL 量表各项指标评分均显著高于对照组水平,组间差异均具有统计学意义 ($P<0.05$),具体数据见表 4。

表 4 干预前、后 2 组老年对象 WHOQOL 量表评分比较 (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	生理领域	心理领域	环境领域	社会领域
对照组					
干预前	25	55.4±6.0	49.1±5.8	38.7±4.5	35.3±4.0
干预后	25	58.7±5.6	52.3±6.6	41.1±5.8	37.2±4.3
IMT 组					
干预前	26	59.5±4.1	47.3±5.1	40.3±5.7	38.5±3.9
干预后	26	75.6±5.0 ^{ab}	68.7±7.2 ^{ab}	66.2±6.8 ^{ab}	51.0±6.2 ^{ab}

注:与组内干预前比较,^a $P<0.05$;与对照组相同时间点比较,^b $P<0.05$

讨 论

本研究结果显示,干预后 IMT 组 MIP 明显升高 ($P<0.05$),HRV 频谱中 HF 升高、LF/HF 明显降低 ($P<0.05$),在深呼吸试验时 HR-in 及 HR-ex 均显著下降 ($P<0.05$),WHOQOL 量表各项指标(生理领域、心理领域、环境领域、社会领域)评分均明显提高 ($P<0.05$),而对照组上述各项指标均无显著变化 ($P>0.05$),表明为期 5 周的 IMT 训练能显著改善老年女性对象心脏自主神经功能及生活质量。

相关研究发现,衰老可诱发机体安静时 HRV 异常^[3]。既往关于 IMT 训练对心脏自主神经功能影响的研究大多以临床患者为观察对象,且干预结局并不一致^[9],而以健康老年人为观察对象的研究鲜见报道。Ferreira 等^[10]通过临床研究发现,原发性高血压患者经 8 周 IMT 训练后其交感神经活性降低,迷走神经活性增强,血压波动情况获得明显改善。本研究以健康老年女性为入选对象,发现经 IMT 干预后其安静时 HRV 频谱中 LF_n/HF_n 降低、HF_n 升高,提示受试者心脏迷走神经功能增强,交感-迷走平衡呈现迷走优势,表明 IMT 训练能改善老年女性安静时心脏自主神经功能,缓解自主神经功能紊乱;另外由于自主神经功能紊乱是心血管事件的强预测因子^[11],故推测老年女性长期坚持 IMT 训练将有助于降低其心血管系统不良事件发生率。

当前采用深呼吸试验评价机体自主神经功能具有简便、有效、安全、无创、重复性好等优点,是自主呼吸时 HRV 检查的有益补充;机体在安静状态下吸气时中枢疑核(属内脏运动神经核)受到暂时性抑制,导致迷走神经向窦房结发放冲动减少、心跳间期缩短、HR 增加^[12]。Piha 等^[13]发现,老年对象在进行深呼吸试验时亦存在自主神经功能紊乱现象。本研究结果显示,

经干预后 IMT 组老年对象在深呼吸试验时 HR-in 显著下降,提示自主神经功能改善能在一定程度上减轻深呼吸试验时吸气相心动过速。Johnson 等^[12]指出,吸气相心动过速缓解是机体对深呼吸良好适应的重要标志。本研究同时还发现,经干预后 IMT 组老年对象在深呼吸试验时 HR-ex 亦明显下降,即呼气相也出现明显心动过缓,上述结果进一步说明 IMT 训练能诱导机体迷走张力增强,改善自主神经功能紊乱,这对于防治老年人心血管疾病具有积极作用。

与年轻人比较,老年人胸壁顺应性、静息呼气储备容量、呼吸肌耐力及最大吸气力量均明显降低,运动时耗氧量增加,容易出现呼吸困难,导致运动耐力及生活质量下降^[14]。本研究结果显示,经干预后 IMT 组 MIP 明显升高,提示为期 5 周的 IMT 训练能显著增强老年女性受试者吸气肌力量,与多项研究结果基本一致^[15-16]。吸气肌力量增强有助于调节呼吸肌血流分布,改善吸气肌协调性以及运动单位募集,促进肌肉氧合,使吸气肌在同等负荷时相对做功量下降,能减轻呼吸紧迫感及吸气肌疲劳程度^[15-16],进而改善老年人群运动耐力并最终提高生活质量。

综上所述,本研究结果表明,为期 5 周的 IMT 训练能改善老年女性吸气肌力量及安静、深呼吸时心脏自主神经功能,对提高老年人群生活质量具有重要意义。需要指出的是,本研究还存在诸多不足,包括样本量较小、研究对象均为女性、干预时间偏短、未进行随访等,后续研究将针对上述不足进一步改善。

参 考 文 献

- [1] Lazarus NR, Lord JM, Harridge S. The relationships and interactions between age, exercise and physiological function [J]. J Physiol, 2019, 597(5): 1299-1309. DOI: 10.1113/JP277071.
- [2] Wang C, Just A, Heiss J, et al. Biomarkers of aging and lung function in the normative aging study [J]. Aging, 2020, 12(12): 11942-11966. DOI: 10.1113/JP277071.
- [3] Jester DJ, Rozek EK, McKelley RA. Heart rate variability biofeedback: implications for cognitive and psychiatric effects in older adults [J]. Aging Ment Health, 2019, 23(5): 574-580. DOI: 10.1080/13607863.2018.1432031.
- [4] Reis MS, Arena R, Archiza B, et al. Deep breathing heart rate variability is associated with inspiratory muscle weakness in chronic heart failure [J]. Physiother Res Int, 2014, 19(1): 16-24. DOI: 10.1002/pri.1552.
- [5] Xie L, Li M, Dang S, et al. Impaired cardiorespiratory coupling in young normotensives with a family history of hypertension [J]. J Hypertens, 2018, 36(11): 2157-2167. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001795.
- [6] Beaumont M, Forget P, Couturaud F, et al. Effects of inspiratory muscle training in COPD patients: A systematic review and meta-analysis [J]. Clin Respir J, 2018, 12(7): 2178-2188. DOI: 10.1111/crj.12905.

- [7] Wu J, Kuang L, Fu L. Effects of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: A systematic review and meta-analysis[J]. Congenit Heart Dis, 2018, 13(2): 194-202. DOI: 10.1111/chd.12586.
- [8] 方积乾, 郝元涛, 李彩霞. 世界卫生组织生活质量量表中文版的信度与效度[J]. 中国心理卫生杂志, 1999, 13(4): 203-205. DOI: 10.1016/B978-008043005/50012-50013.
- [9] de Abreu RM, Rehder-Santos P, Minatel V, et al. Effects of inspiratory muscle training on cardiovascular autonomic control: A systematic review[J]. Auton Neurosci, 2017, 208(5): 29-35. DOI: 10.1016/j.autneu.2017.09.002.
- [10] Ferreira JB, Plentz RD, Stein C, et al. Inspiratory muscle training reduces blood pressure and sympathetic activity in hypertensive patients: a randomized controlled trial[J]. Int J Cardiol, 2013, 166(1): 61-67. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.09.069.
- [11] La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. Autonomic markers and cardiovascular and arrhythmic events in heart failure patients: still a place in prognostication? Data from the GISSI-HF trial[J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(12): 1410-1419. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs126.
- [12] Johnson CD, Roe S, Tansey EA. Investigating autonomic control of the cardiovascular system: a battery of simple tests[J]. Adv Physiol Educ, 2013, 37(4): 401-404. DOI: 10.1152/advan.00065.2013.
- [13] Piha SJ. Age-related diminution of the cardiovascular autonomic responses; diagnostic problems in the elderly[J]. Clin Physiol, 1993, 13(5): 507-517. DOI: 10.1111/j.1475-1097x.1993.tb00466.x.
- [14] Skloot GS. The effects of aging on lung structure and function[J]. Clin Geriatr Med, 2017, 33(4): 447-457. DOI: 10.1016/j.cger.2017.06.001.
- [15] Souza H, Rocha T, Pessoa M, et al. Effects of inspiratory muscle training in elderly women on respiratory muscle strength, diaphragm thickness and mobility[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2014, 69(12): 1545-1553. DOI: 10.1093/gerona/glu182.
- [16] Mills DE, Johnson MA, Barnett YA, et al. The effects of inspiratory muscle training in older adults[J]. Med Sci Sports Exerc, 2015, 47(4): 691-697. DOI: 10.1249/MSS.0000000000000474.

(修回日期: 2021-08-01)

(本文编辑: 易 浩)

· 外刊文献题录 ·

再生康复医学近期文献题录(四)

- [1] Fan Z, Liao X, Tian Y, et al. A prevascularized nerve conduit based on a stem cell sheet effectively promotes the repair of transected spinal cord injury[J]. Acta Biomater, 2020, 101:304-313.
- [2] Wang M, Yu L, Zhu LY, et al. Cytokines induce monkey neural stem cell differentiation through notch signaling[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020:1308526.
- [3] Stewart CE. Stem cells and regenerative medicine in sport science[J]. Emerg Top Life Sci, 2021, ETL20210014.
- [4] Jalali TH, Daryabari SS, Fendereski K, et al. Application of adipose-derived, muscle-derived, and co-cultured stem cells for the treatment of stress urinary incontinence in rat models[J]. Low Urin Tract Symptoms, 2021, 13(2): 308-318.
- [5] Kanzaki S, Toyoda M, Umezawa A, et al. Application of mesenchymal stem cell therapy and inner ear regeneration for hearing Loss: a review[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(16): 5764.
- [6] Andrzejewska A, Dabrowska S, Lukomska B, et al. Mesenchymal stem cells for neurological disorders[J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(7): 2002944.
- [7] Izadi MR, Habibi A, Khodabandeh Z, et al. Synergistic effect of high-intensity interval training and stem cell transplantation with amniotic membrane scaffold on repair and rehabilitation after volumetric muscle loss injury[J]. Cell Tissue Res, 2021, 383(2): 765-779.
- [8] Carlomagno C, Giannasi C, Niada S, et al. Raman fingerprint of extracellular vesicles and conditioned media for the reproducibility assessment of cell-free therapeutics[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2021, 9:640617.