

白介素-1 家族在急性冠状动脉综合征发生和发展过程中的机制及治疗现状进展

白斯特¹ 潘建华² 蔡梦珊¹ 姜馨³

(1. 西安医学院, 陕西 西安 710068; 2. 陕西省康复医院影像科, 陕西 西安 710065; 3. 陕西省人民医院心血管内科, 陕西 西安 710068)

【摘要】 白介素(IL)-1 家族是一类发现较早且作用广泛的炎症细胞因子,在急性冠状动脉综合征的发生和发展过程中发挥着至关重要的作用。IL-1 家族成员包括 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-1Ra、IL-18、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ 、IL-36Ra、IL-37 和 IL-38。它们在急性冠状动脉综合征的发生和发展过程中展现出各自的抗炎及促炎作用。目前已有研究探索将其用于急性冠状动脉综合征的治疗并取得良好效果。现对 IL-1 家族参与急性冠状动脉综合征发生和发展的机制及治疗现状进行综述。

【关键词】 白介素-1;急性冠状动脉综合征;细胞因子;炎症

【DOI】10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2022. 01. 017

Mechanism and Treatment Status of Interleukin-1 Family in Occurrence and Development of Acute Coronary Syndrome

BAI Site¹, PAN Jianhua², CAI Mengshan¹, JIANG Xin³

(1. Xi'an Medical University, Xi'an 710068, Shaanxi, China; 2. Department of Radiology, Shaanxi Kangfu Hospital, Xi'an 710065, Shaanxi, China; 3. Department of Cardiovascular Medicine, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi, China)

【Abstract】 Interleukin (IL)-1 family is a kind of inflammatory cytokines found earlier and widely used. It plays an important role in the occurrence and development of acute coronary syndrome. Members of the IL-1 family include IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra, IL-18, IL-33, IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ , IL-36Ra, IL-37 and IL-38. They respectively exhibit anti-inflammatory and pro-inflammatory effects in the development of acute coronary syndrome. At present, studies have explored its use in the treatment of acute coronary syndrome and achieved good results. This paper reviews the mechanism and treatment status of IL-1 family involved in the occurrence and development of acute coronary syndrome.

【Key words】 Interleukin-1; Acute coronary syndrome; Cytokines; Inflammatory

《全球疾病负担研究 2019》显示,缺血性心脏病是导致全球疾病负担增加的首要原因^[1]。近年来,炎症细胞因子作为冠状动脉性心脏病(冠心病)新的危险因素被人们所认识^[2]。急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是冠心病的严重类型,是不稳定的粥样硬化斑块破裂或侵蚀的结果^[3]。动脉粥样硬化不仅是由于动脉壁内脂质的积累,也是一种血管损伤引起的慢性炎症性疾病^[4]。炎症细胞可分泌一种被称为炎症细胞因子的可溶性多肽类物质,其与斑块破裂、急性血栓形成及血管闭塞密切相关^[5]。白介素(interleukin, IL)-1 家族作为炎症细胞因子,在心血

管疾病,尤其是在 ACS 中也发挥着至关重要的作用^[6]。现对 IL-1 家族参与 ACS 发生和发展的机制及治疗现状进行综述。

1 IL-1 家族概述

目前已被发现的 IL-1 家族有 11 个成员,分别为 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-1 受体拮抗剂(IL-1Ra)、IL-18、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ 、IL-36 受体拮抗剂(IL-36Ra)、IL-37 和 IL-38。多数 IL-1 家族细胞因子如 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-18、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 和 IL-36 γ 为促炎细胞因子,而少数 IL-1 家族细胞因子如 IL-1Ra、IL-36Ra、IL-37 和 IL-38 具有抗炎作用^[7]。

基金项目:陕西省重点研发计划项目(2019ZDLSF01-01-01)

通信作者:姜馨, E-mail:jiangxinwind@126.com

2 IL-1 家族各成员在 ACS 发生和发展过程中的机制及治疗现状

2.1 IL-1 α 和 IL-1Ra

IL-1 α 在心肌细胞中强烈表达。心肌细胞坏死导致 IL-1 α 和其他损伤相关模式分子的释放,包括高迁移率族蛋白 1、热休克蛋白、肌球蛋白、透明质酸、纤维蛋白原、纤连蛋白和核酸。这些分子由邻近的细胞,如浸润的髓样细胞和心肌成纤维细胞感知,使其分化为肌成纤维细胞。在这些细胞中,IL-1 α 通过激活不同的炎症通路,以浓度依赖的方式诱导 IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和 IL-6 等不同促炎细胞因子。通过感知 IL-1 α 和其他损伤相关模式分子,肌成纤维细胞也能启动组织修复和瘢痕形成^[8]。动物模型表明,IL-1 α 和 IL-1 β 与 IL-1 受体 1 (IL-1R1) 的结合对缺血再灌注损伤和心肌重构有不利影响^[9]。缺血后,缺乏 IL-1 α 或 IL-1 β 的小鼠表现出组织炎症的减轻^[10],而缺乏 IL-1Ra 的小鼠表现出组织炎症的加重^[11]。此外,缺乏 IL-1R1 或过度表达 IL-1Ra 的动物表现出炎症减轻、中性粒细胞浸润减少和心肌梗死后心室扩大的减少^[12]。一项动物研究表明,再灌注后立即给予抗 IL-1 α 抗体治疗可减少炎症小体的活化,减小梗死面积并保护心脏功能^[13]。IL-1Ra 是一种内源性 IL-1 拮抗剂,通过 IL-1 α 或 IL-1 β 阻断 IL-1 受体的激活^[14]。在人类中,有临床证据表明 IL-1 抑制对缺血性心脏病有益。两项纳入了 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者的随机对照研究显示,应用 IL-1Ra 阿那白滞素 (anakinra) 治疗两周的患者 C 反应蛋白显著降低,新发心力衰竭和心力衰竭住院的发生率较低^[15-16]。然而,另一项纳入非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) 患者的随机安慰剂对照研究显示,虽然在 anakinra 治疗后炎症标志物有所减少,但未能显示对临床预后的改善^[17]。虽然目前研究表明应用 anakinra 治疗可减轻心肌梗死后炎症标志物水平,但其应用是否会增加感染及肿瘤发生的风险,仍需大量临床研究证实。

2.2 IL-1 β

IL-1 β 是一种诱导型细胞因子,主要由单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞产生^[18]。与 IL-1 α 不同,IL-1 β 前体不具有生物学活性,只有成熟的 IL-1 β 具有生物学活性^[19]。IL-1 β 主要在细胞外充当可溶性介质,作用于多种细胞和器官,包括血管内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞。IL-1 β 作用于细胞外,以增加白细胞黏附分子和血栓形成诱导物质的水平。在 IL-1 α 或 IL-1 β 相互诱导的情况下存在正反馈回路。IL-1R1 转导 IL-1 β 信号通路。IL-1 异二聚体受体复合物的形成

导致 IL-1 β 前体的产生,然后组装完成的 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体导致胱天蛋白酶 (caspase)-1 的活化。活化的 caspase-1 在胞质或分泌溶酶体内加工 IL-1 β 前体,引起 IL-1 β 的产生和分泌^[20-21]。IL-1 受体 2 (IL-1R2) 结合 IL-1 但不转导信号,并充当 IL-1 β 的吸收器,由于其抗炎特性而被称为诱骗受体。高脂血症患者由于单核细胞中 IL-1R2 的减少而加剧饱和脂肪酸的间接作用,可能会增加血管内皮细胞中黏附分子的表达和释放,从而引发心血管疾病的发生和发展^[22]。CANTOS 试验显示,使用抗 IL-1 β 抗体卡那单抗 (canakinumab) 治疗,可防止既往有缺血事件和全身炎症的患者复发心肌梗死^[23]。但在使用 canakinumab 阻断 IL-1 β 后,仍存在与 IL-18 和 IL-6 大量残留相关的炎症风险^[24]。CANTOS 试验证实了 canakinumab 对心肌梗死患者的获益,为其临床应用提供了证据,但如何在应用 canakinumab 的同时降低其他残留炎症细胞因子相关的炎症风险有待进一步研究。

2.3 IL-18

IL-18 与 IL-1 β 相同,其前体均无活性,都需通过 caspase-1 加工成活性细胞因子。IL-18 也是一种完整的膜蛋白,但需 caspase-1 的充分活化才能诱导 γ 干扰素。与 IL-1 β 不同的是,健康人和动物几乎所有细胞中都存在 IL-18 前体。IL-18 的活性通过具有高亲和力和天然存在的 IL-18 结合蛋白来平衡。在人类中,疾病严重程度的增加可能与 IL-18 和 IL-18 结合蛋白的失衡有关^[25]。有研究表明,循环中 IL-18 浓度的增加与冠状动脉疾病的风险增加有关,而且独立于常规风险因素^[24,26]。一项纳入 18 624 例包括 NSTEMI 和 STEMI 患者的随机对照试验表明,患者发生急性事件后 1 个月内 IL-18 浓度升高,并且至少在 6 个月内保持相同水平。基线 IL-18 水平与心血管死亡率显著相关,但在进一步使用生长分化因子-15 和炎症标志物等生物标志物进行调整后,发现 IL-18 水平与心血管死亡率的相关性减弱^[27]。关于降低 IL-18 的水平对 ACS 患者是否获益仍需继续探索。

2.4 IL-33

IL-33 前体与 IL-18 前体和 IL-1 β 前体不同, caspase-1 可使 IL-33 前体失活。IL-33 的主要功能是使炎症反应向辅助性 T 细胞 2 型应答转移,从而减少辅助性 T 细胞 1 型,有利于炎症的缓解^[28]。IL-33 在稳态和炎症时均在内皮细胞、上皮细胞和成纤维细胞样细胞中大量表达^[29]。它既可在细胞核内作为核因子发挥作用,也可被损伤或坏死的细胞释放到细胞外作为细胞因子发挥作用^[30]。当细胞或组织受损时它

会发出警报信号,以警报免疫细胞表达生长刺激表达基因 2 蛋白(ST2)受体^[29]。目前 IL-33 在心血管疾病中的作用尚存在争议^[31]。一项动物研究表明,IL-33 可能通过诱导 IL-5 和氧化型低密度脂蛋白抗体在动脉粥样硬化的发展中起保护作用^[32]。另一项动物研究认为内源性产生的 IL-33 及其受体 ST2 的缺乏不会影响载脂蛋白 E 缺乏小鼠动脉粥样硬化的发展^[33]。一项临床研究发现,冠心病患者 IL-33 水平的降低与疾病的严重程度相关,IL-33 可能是冠心病严重程度的标志物^[34]。另一项临床研究发现,IL-33 在冠状动脉疾病患者中的表达明显高于 ACS 患者,尤其是在急性心肌梗死患者,提示 IL-33 在冠心病患者中对 ACS 的进展具有保护作用^[35]。然而,也有研究表明,虽然 IL-33 与 STEMI 患者的死亡率相关,但该指标与 NSTEMI 或稳定型心绞痛患者的死亡率无关^[36]。目前对 IL-33 在 ACS 患者中的作用尚未达成共识,仍需大样本的随机对照研究加以证实。

2.5 IL-36 和 IL-36Ra

IL-36 包括三种激动剂,分别为 IL-36 α 、IL-36 β 和 IL-36 γ ,他们通过 IL-36R 和 IL-1 受体辅助蛋白(IL-1RAcP)介导细胞内信号转导。IL-36 的促炎作用可被 IL-36Ra 与 IL-36 的受体相关蛋白类型 2 的竞争性结合所抑制,从而阻断了 IL-1RAcP 的募集^[7,37]。仅一项动物研究表明,IL-36 受体拮抗剂基因(IL-36RN)通过调节 NLRP3 炎性小体的活动发挥动脉粥样硬化保护作用^[38]。关于 IL-36 和 IL-36Ra 在人类心血管疾病中的作用还有待进一步研究。

2.6 IL-37

IL-37 与 IL-18 相似,IL-37 前体需经过 caspase-1 的裂解才能成为成熟的 IL-37。成熟的 IL-37 可作为活性细胞因子在细胞内和细胞外途径发挥抗炎作用,其抗炎作用可通过抑制促炎细胞因子(TNF- α 、IL-1 α 、IL-6 和 IL-8 等)的表达和 NLRP3 炎性小体的活性来实现^[39]。一项最近的研究选用冠心病患者和健康对照者的外周血单个核细胞体外培养,结果显示冠心病患者外周血单个核细胞中 IL-1 β 、IL-6、IL-17、TNF- α 和 IL-37 水平更高。在使用重组 IL-37 蛋白刺激后,冠心病患者外周血单个核细胞中 IL-1 β 、IL-6、IL-17 和 TNF- α 水平显著降低,提示 IL-37 可能发挥着抗炎保护作用^[40]。最近另一项选用动脉粥样硬化和 ACS 患者白细胞的试验表明,IL-37 在动脉粥样硬化过程中介导的抗炎作用可能与增强调节性 T 细胞的丰度和抗炎细胞因子的产生有关^[41]。IL-37 的抗炎作用能否用于人类心血管疾病的治疗,还需进一步临床研究的支持。

2.7 IL-38

IL-38 与 IL-36Ra 和 IL-1Ra 具有高度相似性,可结

合其受体而发挥抗炎作用。尽管缺乏信号肽,IL-38 可从多种细胞类型中释放出来,但其成熟过程仍不清楚。Zhong 等^[42]的研究发现,STEMI 患者外周血单核细胞中 IL-38 的表达高于对照组,而且其水平与 C 反应蛋白、血清肌钙蛋白 I 和 N 末端脑钠肽前体呈正相关,但与左室射血分数呈负相关。最近该研究团队发现,在小鼠心肌梗死模型中,高表达的 IL-38 主要来源于心肌梗死后有炎症的心肌细胞和巨噬细胞。IL-38 对心脏的保护作用主要通过心肌细胞凋亡、心肌纤维化和炎症反应的抑制作用来实现^[43]。IL-38 在人类中的作用尚不明确,需进一步研究证实。

3 小结与展望

IL-1 家族作为一类重要的炎症细胞因子,在 ACS 中的作用得到了学术界广泛的关注,甚至部分家族成员的作用已得到大规模临床研究的证实,但还有一些成员的作用机制尚未达成共识。IL-1Ra anakinra 和抗 IL-1 β 抗体 canakinumab 在 ACS 患者中的应用取得了初步的效果,那么是否可通过拮抗 IL-1 家族中其他促炎细胞因子的作用或通过人为途径增加 IL-1 家族中抗炎细胞因子的水平使 ACS 患者获益,仍需进一步探索。

参考文献

- [1] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet*, 2020, 396 (10258): 1204–1222.
- [2] 国家卫生健康委合理用药专家委员会,中国药师协会. 冠心病合理用药指南(第 2 版) [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2018, 10(6): 1–130.
- [3] Waterbury TM, Tarantini G, Vogel B, et al. Non-atherosclerotic causes of acute coronary syndromes [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(4): 229–241.
- [4] Hedin U, Matic LP. Recent advances in therapeutic targeting of inflammation in atherosclerosis [J]. *J Vasc Surg*, 2019, 69(3): 944–951.
- [5] Silvestre-Roig C, Braster Q, Ortega-Gomez A, et al. Neutrophils as regulators of cardiovascular inflammation [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(6): 327–340.
- [6] Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, et al. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity [J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 778–795.
- [7] Migliorini P, Italiani P, Pratesi F, et al. The IL-1 family cytokines and receptors in autoimmune diseases [J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(9): 102617.
- [8] Cavalli G, Colafrancesco S, Emmi G, et al. Interleukin 1 α : a comprehensive review on the role of IL-1 α in the pathogenesis and treatment of autoimmune and inflammatory diseases [J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(3): 102763.
- [9] Suzuki K, Murtuza B, Smolenski RT, et al. Overexpression of interleukin-1 receptor antagonist provides cardioprotection against ischemia-reperfusion injury associated with reduction in apoptosis [J]. *Circulation*, 2001, 104(12 suppl 1): I308–I313.
- [10] Furuichi K, Wada T, Iwata Y, et al. Interleukin-1-dependent sequential chemokine expression and inflammatory cell infiltration in ischemia-reperfusion injury [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(9): 2447–2455.
- [11] Pinteaux E, Rothwell NJ, Boutin H. Neuroprotective actions of endogenous

- interleukin-1 receptor antagonist(IL-1ra) are mediated by glia[J]. *Glia*,2006, 53(5):551-556.
- [12] Bujak M, Dobaczewski M, Chatila K, et al. Interleukin-1 receptor type I signaling critically regulates infarct healing and cardiac remodeling[J]. *Am J Pathol*,2008,173(1):57-67.
- [13] Mauro AG, Mezzaroma E, Torrado J, et al. Reduction of myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting interleukin-1 alpha[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2017,69(3):156-160.
- [14] Interleukin 1 Genetics Consortium. Cardiometabolic effects of genetic upregulation of the interleukin 1 receptor antagonist;a Mendelian randomisation analysis[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*,2015,3(4):243-253.
- [15] Abbate A, van Tassell BW, Biondi-Zoccai G, et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on adverse cardiac remodeling and heart failure after acute myocardial infarction [from the Virginia Commonwealth University-Anakinra Remodeling Trial (2) (VCU-ART2) pilot study][J]. *Am J Cardiol*, 2013,111(10):1394-1400.
- [16] Abbate A, Kontos MC, Grizzard JD, et al. Interleukin-1 blockade with anakinra to prevent adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction(Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial[VCU-ART] Pilot study) [J]. *Am J Cardiol*,2010,105(10):1371-1377. e1.
- [17] Morton AC, Rothman AMK, Greenwood JP, et al. The effect of interleukin-1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes;the MRC-ILA Heart Study[J]. *Eur Heart J*,2015,36(6):377-384.
- [18] Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity[J]. *Immunol Rev*,2018,281(1):8-27.
- [19] Kim B, Lee Y, Kim E, et al. The interleukin-1 α precursor is biologically active and is likely a key alarmin in the IL-1 family of cytokines[J]. *Front Immunol*, 2013,4:391.
- [20] Libby P. Interleukin-1 beta as a target for atherosclerosis therapy: biological basis of CANTOS and beyond [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(18):2278-2289.
- [21] Tong Y, Wang Z, Cai L, et al. NLRP3 inflammasome and its central role in the cardiovascular diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*,2020,2020:4293206.
- [22] Shikama Y, Aki N, Hata A, et al. Palmitate-stimulated monocytes induce adhesion molecule expression in endothelial cells via IL-1 signaling pathway [J]. *J Cell Physiol*,2015,230(3):732-742.
- [23] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease [J]. *N Eng J Med*,2017,377(12):1119-1131.
- [24] Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, et al. Residual inflammatory risk associated with interleukin-18 and interleukin-6 after successful interleukin-1 β inhibition with canakinumab; further rationale for the development of targeted anti-cytokine therapies for the treatment of atherothrombosis [J]. *Eur Heart J*, 2020,41(23):2153-2163.
- [25] Novick D, Kim S, Kaplanski G, et al. Interleukin-18, more than a Th1 cytokine [J]. *Semin Immunol*,2013,25(6):439-448.
- [26] Kaptoge S, Seshasai SR, Gao P, et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis [J]. *Eur Heart J*,2014,35(9):578-589.
- [27] Åkerblom A, James SK, Lakic TG, et al. Interleukin-18 in patients with acute coronary syndromes[J]. *Clin Cardiol*,2019,42(12):1202-1209.
- [28] Dinarello CA. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases [J]. *Nat Rev Rheumatol*,2019,15(10):612-632.
- [29] Cayrol C, Girard JP. Interleukin-33 (IL-33): a nuclear cytokine from the IL-1 family[J]. *Immunol Rev*,2018,281(1):154-168.
- [30] Bertheloot D, Latz E. HMGB1, IL-1 α , IL-33 and S100 proteins: dual-function alarmins[J]. *Cell Mol Immunol*,2017,14(1):43-64.
- [31] Gurgone D, McShane L, McSharry C, et al. Cytokines at the interplay between asthma and atherosclerosis? [J]. *Front Pharmacol*,2020,11:166.
- [32] Miller AM, Xu D, Asquith DL, et al. IL-33 reduces the development of atherosclerosis[J]. *J Exp Med*,2008,205(2):339-346.
- [33] Martin P, Palmer G, Rodriguez E, et al. Atherosclerosis severity is not affected by a deficiency in IL-33/ST2 signaling [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2015, 3(3):239-246.
- [34] Liu CL, Shen DL, Zhu K, et al. Characterization of interleukin-33 and matrix metalloproteinase-28 in serum and their association with disease severity in patients with coronary heart disease [J]. *Coron Artery Dis*, 2014, 25(6):498-504.
- [35] Al Shahi H, Shimada K, Miyauchi K, et al. Elevated circulating levels of inflammatory markers in patients with acute coronary syndrome [J]. *Int J Vasc Med*,2015,2015:805375.
- [36] Demyanets S, Speidl WS, Tentzeris I, et al. Soluble ST2 and interleukin-33 levels in coronary artery disease: relation to disease activity and adverse outcome [J]. *PLoS One*,2014,9(4):e95055.
- [37] Han Y, Huard A, Mora J, et al. IL-36 family cytokines in protective versus destructive inflammation [J]. *Cell Signal*,2020,75:109773.
- [38] Tian Y, Ling XY, Chen DL, et al. Interleukin-36 receptor antagonist attenuates atherosclerosis development by inhibiting NLRP3 inflammasome [J]. *J Cell Physiol*,2020,235(12):9992-9996.
- [39] Jia H, Liu J, Han B. Reviews of interleukin-37: functions, receptors, and roles in diseases [J]. *Biomed Res Int*,2018,2018:3058640.
- [40] Li H, Shen C, Chen B, et al. Interleukin-37 is increased in peripheral blood mononuclear cells of coronary heart disease patients and inhibits the inflammatory reaction [J]. *Mol Med Rep*,2020,21(1):151-160.
- [41] Lotfy H, Moaaz M, Moaaz M. The novel role of IL-37 to enhance the anti-inflammatory response of regulatory T cells in patients with peripheral atherosclerosis [J]. *Vascular*,2020,28(5):629-642.
- [42] Zhong Y, Yu K, Wang X, et al. Elevated plasma IL-38 concentrations in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction and their dynamics after reperfusion treatment [J]. *Mediators Inflamm*,2015,2015:490120.
- [43] Wei Y, Lan Y, Zhong Y, et al. Interleukin-38 alleviates cardiac remodelling after myocardial infarction [J]. *J Cell Mol Med*,2020,24(1):371-384.

收稿日期:2021-06-04