·论　　著·

RBPJ和三基序蛋白25在结直肠癌病人中的表达及其诊断价值

魏晨昊[1]，于晓军[1]，詹艳梅[1]，冯娜欣[2]
1. 保定市第二医院肛肠外科，河北 保定 071051；2. 保定市第二医院肿瘤内科，河北 保定 071051

［摘要］ **目的**　探讨结直肠癌（colorectal cancer，CRC）病人免疫球蛋白kappa J区重组信号结合蛋白（recombination signal binding protein for immunoglobulin kappa J region gene，RBPJ）、三基序蛋白25（tripartite motif 25，TRIM25）的表达及其对CRC病人的诊断价值。**方法**　前瞻性选取保定市第二医院2021年6月至2023年6月期间住院手术治疗的112例CRC病人（患病组）术中切除的癌组织标本作为研究对象，取癌旁组织作为对照，另选取50名同期到该院体检正常的健康成人为健康组。采用免疫组织化学法检测CRC病人癌组织及癌旁组织中RBPJ和TRIM25的表达水平。分析癌组织中RBPJ和TRIM25的表达情况及其与临床病理特征的关系；其相关性采用Spearman等级相关分析；并采用受试者操作特征曲线（ROC曲线）分析RBPJ和TRIM25表达水平对CRC病人的诊断价值。**结果**　癌组织中RBPJ（70.54%）和TRIM25（68.75%）的阳性表达率显著高于癌旁组织中RBPJ（27.68%）和TRIM25（33.04%）的阳性表达率（$P<0.05$）。Spearman等级相关分析表明，癌组织中RBPJ和TRIM25的表达水平呈显著正相关（$r=0.663$，$P<0.05$）。癌组织中RBPJ、TRIM25的表达水平与病人的TNM分期、淋巴结转移、肿瘤浸润深度显著相关（$P<0.05$）。患病组RBPJ、TRIM25血清水平显著高于健康组（$P<0.05$）；ROC曲线分析表明，RBPJ、TRIM25血清水平对CRC病人诊断价值的曲线下面积分别为0.878、0.708，敏感度分别为75.89%、91.96%，特异度分别为92.00%、54.00%；两者联合预测CRC病人感染的曲线下面积为0.930，敏感度为77.68%、特异度为96.00%。**结论**　癌组织中RBPJ和TRIM25的表达水平与CRC病人的临床病理特征密切相关，有望成为CRC的诊断指标。

［关键词］ 结直肠癌；免疫球蛋白kappa J区重组信号结合蛋白；三基序蛋白25；临床病理特征；临床诊断价值

［中图分类号］R657.1　［文献标识码］A　**DOI**：10.3969/j.issn.1003-5591.2025.06.008

Expression of RBPJ and TRIM25 in colorectal cancer patients and their diagnostic value

Wei Chenhao[1], *Yu Xiaojun*[1], *Zhan Yanmei*[1], *Feng Naxin*[2]
1. *Department of Anorectal Surgery, the No. 2 Hospital of Baoding, Hebei Baoding* 071051, *China*; 2. *Department of Oncology, the No. 2 Hospital of Baoding, Hebei Baoding* 071051, *China*
Corresponding author: *Zhan Yanmei*, *Email*: *q17w@163.com*

［**Abstract**］ **Objective**　To evaluate the expression of recombination signal binding protein for immunoglobulin kappa J region (RBPJ) and tripartite motif protein 25 (TRIM25) in colorectal cancer (CRC) and to assess their diagnostic value. **Methods**　We prospectively selected 112 CRC patients who underwent surgical resection at the No. 2 Hospital of Baoding between June 2021 and June 2023. Tumor and matched adjacent non-tumor tissues were collected intraoperatively. Fifty healthy adults who underwent routine physical examinations during the same period served as the healthy control group for serum analyses. Tissue expression of RBPJ and TRIM25 was assessed by immunohistochemistry.

基金项目：保定市科技计划项目（2341ZF012）
作者简介：魏晨昊，主治医师，主要从事结直肠肿瘤相关研究，Email：chent4020088@163.com
通信作者：詹艳梅，Email：q17w@163.com

Associations between marker expression and clinicopathological features were examined, and correlations between the two markers were evaluated using Spearman's rank correlation. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to assess the diagnostic performance of serum RBPJ and TRIM25 levels individually and in combination. **Results** The positive expression rates of RBPJ and TRIM25 in CRC tissues (70.54% and 68.75%, respectively) were significantly higher than those in adjacent tissues (27.68% and 33.04%; $P<0.05$). Spearman's rank correlation analysis showed that the RBPJ and TRIM25 expression levels in tumor tissues were positively correlated ($r=0.663$, $P<0.05$). Higher expression of both markers was significantly associated with advanced TNM stage, lymph node metastasis, and greater depth of invasion (all $P<0.05$). Serum levels of RBPJ and TRIM25 were significantly higher in CRC patients than in healthy controls (both $P<0.05$). For the diagnosis of CRC, the areas under the ROC curve (AUCs) for serum RBPJ and TRIM25 were 0.878 and 0.708, with sensitivities of 75.89% and 91.96% and specificities of 92.00% and 54.00%, respectively. The combined use of both markers yielded an AUC of 0.930, with 77.68% sensitivity and 96.00% specificity. **Conclusion** RBPJ and TRIM25 are overexpressed in CRC tissues and correlate with adverse clinicopathological features. Elevated serum levels of these markers—especially when combined—show promise for the diagnostic evaluation of CRC.

[**Key words**] Colorectal cancer; Recombination signal binding protein for immunoglobulin kappa J region; Tripartite motif protein 25; Clinical pathological characteristics; Clinical diagnostic value

近年来，随着生活方式和生活环境的改变，结直肠癌（colorectal cancer，CRC）的发病率和死亡率逐年上升，全球每年有超过100万新增的CRC病人；CRC已经成为世界上第四致命的癌症，给全球人类的身体健康带来了巨大威胁[1-2]。随着医疗技术的提升，目前手术切除与化疗相结合已经是CRC简单且行之有效的治疗方案，然而这种方法只适用于早期的CRC病人，未能及时确诊的晚期CRC病人生存率依旧较低[3-4]。尽管近年来对癌症生物标志物的研究越来越多，但CRC病人的总体死亡率依旧居高不下，因此寻找与CRC临床病理特征密切相关的特异性生物标志物是十分必要的[5]。免疫球蛋白kappa J区重组信号结合蛋白（recombination signal binding protein for immunoglobulin kappa J region gene，RBPJ）是Notch信号通路的唯一瞬时转录因子。有研究发现RBPJ与胰腺等多种器官的发育有关，该基因的缺失会引起多种发育缺陷，另外RBPJ可通过Notch信号通路调控卵巢癌、CRC等癌细胞的生长发育[6-7]。三基序蛋白25（tripartite motif 25，TRIM25）是TRIM家族的重要成员之一，在多个核糖核酸依赖性途径中发挥作用[8]。研究发现，TRIM25通过靶蛋白泛素化的调节在多种生理疾病中发挥重要作用，影响对应的免疫功能[9]。此外，TRIM25还对多种癌症的发生、发展起重要作用[10-11]。目前RBPJ和TRIM25的表达情况与CRC病人临床病理特征的关系尚不明确，因此，本研究回顾性收集CRC病人的相关资料，分析RBPJ和TRIM25表达水平与临床病理特征的关系及其对CRC病人的临床诊断价值，以期为CRC的临床诊治提供理论支持。

资料与方法

一、研究对象

选取保定市第二医院2021年6月至2023年6月期间接受同一医师团队手术治疗的112例CRC病人作为患病组，其中男性69例，女性43例，年龄（57.48±13.28）岁，年龄范围为28～79岁。纳入标准：（1）经临床病理检查确诊为CRC；（2）研究对象本人知情并同意此项研究内容；（3）研究对象已成年，手术获取组织标本并保存完整；（4）病人入院前未进行过手术、放疗、化疗等治疗。排除标准：（1）有既往手术史；（2）有其他部位恶性肿瘤者；（3）伴有自身免疫性疾病者；（4）病人临床或随访资料缺失。另选取50例同期到保定市第二医院体检正常的健康成人作为健康组，其中男性30例，女性20例，年龄（51.40±13.01）岁，年龄范围为27～76岁。本研究已通过保定市第二医院伦理委员会批准（批准号：LW2021002），所有参与研究者均签署知情同意书。

二、实验器材

RBPJ抗体（货号：FNab07195）和RBPJ酶联免疫试剂盒（货号：EH11737）采购于中国武汉菲恩生物科技有限公司；TRIM25抗体（货号：YBAP17282）和TRIM25酶联免疫试剂盒（货号：YB71741Hu）购自中国上海钰博生物科技有限公司；免疫组织化学试剂盒购自中国上海羽哚生物科技有限公司；石蜡切片机购自中国深圳市瑞沃德生命科技有限公司。

三、实验方法

（一）数据采集

收集患病组术中切除的癌组织、癌旁组织标本作为研究对象，同时收集CRC病人的肿瘤浸润深度[12]、TNM分期、肿瘤位置和淋巴结转移等临床病理特征。RBPJ和TRIM25在血清中的表达水平使用酶联免疫吸附测定法（ELISA）检测：抽取患病组术前和健康组研究对象空腹静脉血5.0 mL送检，使用离心机（德国，型号：EPPENDORF），在离心半径15 cm的条件下离心15 min制备血清；使用ELISA分析血清RBPJ和TRIM25水平，操作步骤严格按照试剂盒说明书进行，使用的试剂盒依次是RBPJ酶联免疫试剂盒（中国武汉菲恩生物科技有限公司，货号：EH11737）、TRIM25酶联免疫试剂盒（中国上海钰博生物科技有限公司，货号：YB71741Hu）。

（二）病理学检查

采用免疫组织化学法检测RBPJ和TRIM25在组织中的表达情况。首先将收集到的癌组织、癌旁组织标本固定后连续切片，脱蜡脱水后于柠檬酸钠缓冲液中煮沸抗原修复10～15 min。冲洗封闭后分别加入RBPJ和TRIM25一抗，过夜孵育后冲洗加入二抗，使用磷酸盐缓冲液在孵育1 h（37 ℃）后冲洗3次；之后0.1%二氨基联苯胺溶液染色10 min左右，染色完成后在显微镜下观察染色程度及强度，分析RBPJ和TRIM25的表达情况。

由两位富有经验的医师观察显微镜下各张染色切片的结果，采用文献提及的双盲法[13]对各张切片进行评分（若两位医师的评分不同，则由其上级进行第三次评分，取两个一致的评分为最终结果）。根据阳性细胞染色强度进行评分：无着色为0分，浅黄色为1分，棕黄色为2分，棕褐色为3分。根据阳性细胞的着色程度进行评分：阳性细胞占比＞0，且≤5%为0分；阳性细胞占比＞5%，且≤25%为1分；阳性细胞占比＞25%，且≤50%为2分；阳性细胞占比＞50%，且≤75%为3分；阳性细胞占比＞75%为4分。总评分为阳性细胞着色强度得分×阳性细胞着色程度得分，总评分≤4分为阴性表达，总评分＞4分为阳性表达。

四、统计学方法

实验数据处理使用SPSS 27.0软件进行，比较RBPJ和TRIM25表达水平及其与临床病理特征的关系，符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，组间资料采用t检验，计数资料以“例（%）”表示，组间资料采用χ^2检验；采用Spearman等级相关分析RBPJ和TRIM25在组织中表达情况之间的相关性；并采用受试者操作特征曲线（ROC曲线）分析RBPJ和TRIM25表达水平对CRC病人的诊断价值。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

结　果

一、RBPJ/TRIM25在癌及癌旁组织中的表达

RBPJ和TRIM25在癌组织中的阳性表达率分别为70.54%和68.75%，而癌旁组织中RBPJ、TRIM25的阳性表达率分别为27.68%和33.04%。癌组织中RBPJ的阳性表达率显著高于癌旁组织，癌组织中TRIM25的阳性表达率同样显著高于癌旁组织（$P<0.05$）。

二、癌组织内RBPJ/TRIM25表达的相关性

采用Spearman等级相关分析癌组织中RBPJ和TRIM25表达情况之间的相关性，RBPJ和TRIM25的表达水平之间呈现显著正相关（$r=0.663$，$P<0.05$）。

三、RBPJ/TRIM25表达与CRC临床病理特征的关系

收集CRC病人年龄、肿瘤长径和淋巴结转移等临床病理特征，对病人临床病理特征与癌组织中RBPJ、TRIM25表达水平之间的关系进行分析。分析结果表明，癌组织中RBPJ和TRIM25的表达水平与CRC病人的肿瘤浸润深度、TNM分期、淋巴结转移显著相关（均$P<0.05$），与病人的年龄、肿瘤位置、肿瘤长径、性别无关（均$P>0.05$），具体结果见表1。

四、患病组和健康组血清RBPJ/TRIM25水平对比

患病组RBPJ的血清水平显著高于健康组[（1.02±0.31）μg/L比（0.65±0.17）μg/L，$t=7.916$，$P<0.05$]，患病组TRIM25血清水平同样显著高于健康组[（233.16±53.27）ng/L比（176.51±37.64）ng/L，$t=6.795$，$P<0.05$]。

五、血清RBPJ联合TRIM25对CRC的诊断效能

以是否患有CRC为因变量（是=1，否=0），以血清RBPJ（实测值）、TRIM25（实测值）为自变量进行ROC曲线分析，结果显示血清RBPJ、TRIM25联合诊断CRC的曲线下面积（area under curve，AUC）为0.930，优于各自单一诊断（$Z_{联合\text{-}RBPJ}=0.032$、$P=0.029$，$Z_{联合\text{-}TRIM25}=3.204$、$P=0.001$），联合评估的敏感

表 1　结直肠癌组织中 RBPJ/TRIM25 的表达与临床病理特征的关系[例(%)]

指标	例数	RBPJ		χ^2值	P值	TRIM25		χ^2值	P值
		阳性表达(n=79)	阴性表达(n=33)			阳性表达(n=77)	阴性表达(n=35)		
年龄									
＜55 岁	34	23(67.65)	11(32.25)	0.196	0.658	22(64.71)	12(35.29)	0.372	0.542
≥55 岁	78	56(71.79)	22(28.21)			55(70.51)	23(29.49)		
性别									
男性	69	50(72.46)	19(27.54)	0.227	0.633	49(71.01)	20(28.99)	0.429	0.512
女性	43	29(67.44)	14(32.56)			28(65.12)	15(34.88)		
肿瘤长径(cm)									
＜3 cm	59	39(66.10)	20(33.90)	1.179	0.277	38(64.41)	21(35.59)	1.095	0.295
≥3 cm	53	40(75.47)	13(24.53)			39(73.58)	14(26.42)		
肿瘤位置									
结肠	74	51(68.92)	23(31.08)	0.274	0.600	49(66.22)	25(33.78)	0.662	0.419
直肠	38	28(73.68)	10(26.32)			28(73.68)	10(26.32)		
肿瘤浸润深度									
浅层	39	22(56.41)	17(43.59)	5.745	0.017	18(46.15)	21(53.85)	14.220	＜0.001
深层	73	57(78.08)	16(21.92)			59(80.82)	14(19.18)		
TNM 分期									
Ⅰ～Ⅱ	70	55(78.57)	15(21.43)	5.800	0.016	55(78.57)	15(21.43)	8.381	0.004
Ⅲ～Ⅳ	42	24(57.14)	18(42.86)			22(52.38)	20(47.62)		
淋巴结转移									
有	78	60(76.92)	18(23.08)	5.044	0.025	61(78.21)	17(21.79)	29.699	＜0.001
无	34	19(55.88)	15(44.12)			16(47.06)	18(52.94)		

注：RBPJ. 免疫球蛋白 kappa J 区重组信号结合蛋白；TRIM25. 三基序蛋白 25。

性、特异性分别为 77.68%、96.00%。(图 1，表 2)

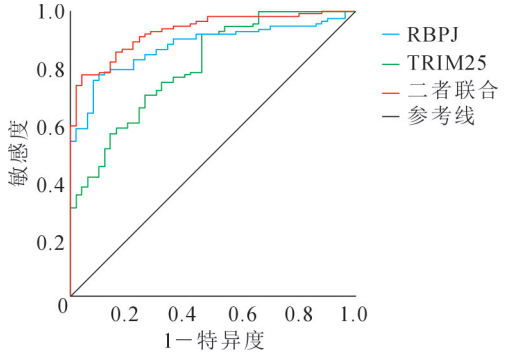


图 1　血清免疫球蛋白 kappa J 区重组信号结合蛋白(RBPJ)和三基序蛋白 25(TRIM25)水平对结直肠癌病人诊断价值的受试者操作特征曲线

讨　论

CRC 的发生、发展是一个多基因调控、多因素参与的复杂过程，目前其发病机制尚未被完全解析[14]。因为缺乏早期的筛查诊断，大多数病人就诊时已进展至中晚期。因此探索与 CRC 发生发展、与病人临床病理特征密切相关的特异性生物标志物对 CRC 病人的临床诊治是十分迫切的。

研究发现，Notch 信号途径是人体内的一条高度保守的信号转导通路，该通路对体内多种组织和器官的生长发育具有调控作用，包括细胞的增殖、分化和凋亡[15-16]。Notch 信号途径已被证明在肿瘤发展中起多种作用，作为 Notch 信号途径中仅有的转录调节因子，RBPJ 对于该途径中靶基因的表达调控尤其重要，它可在无配体状态下抑制靶基因的转录[17]。Elisenda 等[6]的研究表明，RBPJ 可通过 Notch 信号途径调控肿瘤相关巨噬细胞的增殖进而影响上皮性卵巢癌的发展。鉴于 RBPJ 和 TRIM25 通过 Notch 信号途径对肿瘤发生、侵袭的作用，本研究探索了 RBPJ、TRIM25 表达水平与 CRC 病人临床病理特征的关系及二者的临床诊断价值。

Mao 等[7]研究发现，RBPJ 的表达水平在 CRC 的组织和细胞中上调。Nasrullah 等[18]的研究表明 TRIM25 可作为负调控因子使 CRC 细胞凋亡。本研究结果表明，CRC 组织中 RBPJ 和 TRIM25 的阳性表达率均显著高于癌旁组织，患病组 RBPJ、TRIM25 血清水平显著高于健康组，与上述研究结果类似，表明 RBPJ、TRIM25 表达水平可能与 CRC 的发生有关。而 RBPJ 和 TRIM25 表达水平与 CRC 病人的浸润深度、TNM 分期和淋巴结转移显著相关，这表明 RBPJ、TRIM25 表达水平可能与 CRC 病人的病情发展密切相关。TRIM25 是 RBPJ 的潜在 E3 连接酶，其可调控癌症细胞的生长发育及机体的抗病毒免

表2　血清RBPJ和TRIM25水平对结直肠癌病人的诊断价值

指预测标	曲线下面积	截断值	95%置信区间	敏感度（%）	特异度（%）	约登指数
RBPJ	0.878	0.88 μg/L	0.825～0.930	75.89	92.00	0.679
TRIM25	0.808	174.57 ng/L	0.738～0.878	91.96	54.00	0.460
二者联合	0.930	-	0.893～0.967	77.68	96.00	0.737

注：RBPJ. 免疫球蛋白kappa J区重组信号结合蛋白；TRIM25. 三基序蛋白25。

疫，如通过靶向Keap1-Nrf2通路促进癌细胞的存活和生长[10]。本研究中癌组织RBPJ和TRIM25的表达水平之间呈现显著正相关关系。进一步验证了RBPJ和TRIM25之间存在靶向关系，二者在CRC中相互作用。进一步研究发现，血清RBPJ、TRIM25水平对CRC具有较高的诊断价值，二者联合诊断的效果更好，优于两者血清水平单独诊断。研究结果表明RBPJ、TRIM25有望成为CRC的诊断因子。

综上所述，CRC组织与癌旁组织、患病组与健康组RBPJ、TRIM25表达水平存在显著差异，RBPJ、TRIM25表达水平存在显著正相关关系且与CRC病人的部分临床特征密切相关，推测有望成为CRC的诊断指标。但本研究并未纳入结直肠息肉、溃疡等需要与肿瘤鉴别的病人，且未进行多中心验证，可能使结果具有一定局限性，后续将使用大样本量纳入以上病人对其进行验证，以便后期进行深入研究。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参　考　文　献

[1] Sung H，Ferlay J，Siegel RL，et al. Global cancer statistics 2020：GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin，2021，71（3）：209-249. DOI：10. 3322/caac. 21660.

[2] 张思维，郑荣寿，孙可欣，等. 2016年中国恶性肿瘤分地区发病和死亡估计：基于人群的肿瘤登记数据分析[J]. 中国肿瘤，2023，32（5）：321-332. DOI：10. 11735/j. issn. 1004-0242. 2023. 05. A001.

[3] Cardoso R，Guo F，Heisser T，et al. Colorectal cancer incidence，mortality，and stage distribution in European countries in the colorectal cancer screening era：an international population-based study[J]. Lancet Oncol，2021，22（7）：1002-1013. DOI：10. 1016/S1470-2045（21）00199-6.

[4] Cao W，Chen HD，Yu YW，et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China：a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J（Engl），2021，134（7）：783-791. DOI：10. 1097/CM9. 0000000000001474.

[5] 温凌，王巧瑜，麦绮彬，等. 5种基因mRNA在结直肠癌患者粪便中的表达及临床意义[J]. 临床消化病杂志，2023，35（4）：301-306. DOI：10. 3870/lcxh. j. issn. 1005-541X. 2023. 04. 12.

[6] Alsina-Sanchis E，Mülfarth R，Moll I，et al. Endothelial RBPJ is essential for the education of tumor-associated macrophages[J]. Cancer Res，2022，82（23）：4414-4428. DOI：10. 1158/0008-5472. CAN-22-0076.

[7] Mao ZH，Lin DP，Xu J. Hsa_circ_0001535 regulates colorectal cancer progression via the miR-433-3p/RBPJ axis[J]. Biochem Genet，2023，61（3）：861-878. DOI：10. 1007/s10528-022-10287-4.

[8] Sanchez JG，Sparrer KMJ，Chiang C，et al. TRIM25 binds RNA to modulate cellular anti-viral defense[J]. J Mol Biol，2018，430（24）：5280-5293. DOI：10. 1016/j. jmb. 2018. 10. 003.

[9] Zhou S，Peng JH，Xiao LN，et al. TRIM25 regulates oxaliplatin resistance in colorectal cancer by promoting EZH2 stability[J]. Cell Death Dis，2021，12（5）：463. DOI：10. 1038/s41419-021-03734-4.

[10] 朱达荣，刘一凡，张雪. 小檗碱靶向TRIM25诱导宫颈癌HeLa细胞凋亡[J]. 中国药理学通报，2023，39（3）：439-444. DOI：10. 12360/CPB202205114.

[11] Liu YF，Tao SS，Liao LJ，et al. TRIM25 promotes the cell survival and growth of hepatocellular carcinoma through targeting Keap1-Nrf2 pathway[J]. Nat Commun，2020，11（1）：348. DOI：10. 1038/s41467-019-14190-2.

[12] Wu Y，Jia H，Zhou H，et al. Immune and stromal related genes in colon cancer：Analysis of tumour microenvironment based on the cancer genome atlas（TCGA）and gene expression omnibus（GEO）databases[J]. Scand J Immunol，2022，95（2）：e13119. DOI：10. 1111/sji. 13119.

[13] 张畅，胡阿锦，龚苗子，等. 结直肠癌组织CD3免疫组织化学评分与肿瘤分化程度及预后关系分析[J]. 中国医药生物技术，2019，14（04）：347-351. DOI：10. 3969/j. issn. 1673-713X. 2019. 04. 010

[14] Watanabe T，Itabashi M，Shimada Y，et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum（JSCCR）Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer[J]. Int J Clin Oncol，2015，20（2）：207-239. DOI：10. 1007/s10147-015-0801-z.

[15] Javed Z，Raza Q，Shah FA，et al. Notch signaling & microRNAs- two tumblers of neurogenesis and gliomas[J]. J Pak Med Assoc，2021，71（1（b））：310-318. DOI：10. 47391/jpma. 339.

[16] Pan LL，Mulaw MA，Gout J，et al. RBPJ deficiency sensitizes pancreatic acinar cells to KRAS-mediated pancreatic intraepithelial neoplasia initiation[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol，2023，16（5）：783-807. DOI：10. 1016/j. jcmgh. 2023. 07. 013.

[17] Tang HC，Li XD，Jiang LJ，et al. RITA1 drives the growth of bladder cancer cells by recruiting TRIM25 to facilitate the proteasomal degradation of RBPJ[J]. Cancer Sci，2022，113（9）：3071-3084. DOI：10. 1111/cas. 15459.

[18] Nasrullah U，Haeussler K，Biyanee A，et al. Identification of TRIM25 as a negative regulator of caspase-2 expression reveals a novel target for sensitizing colon carcinoma cells to intrinsic apoptosis[J]. Cells，2019，8（12）：1622. DOI：10. 3390/cells8121622.

（收稿日期：2024-10-15）