DOI: 10.14188/j.1671-8852.2023.0477 **文章编号** 1671-8852(2025)06-0812-05

SIRT1在膀胱癌中的作用研究进展

马志明[1] 乜国雁[1] 朱明挺[1] 于 湧[1] 翟振兴[2,3]
[1]青海省人民医院泌尿外科 青海 西宁 810000；
[2]兰州大学第二医院泌尿外科研究所 甘肃 兰州 730030；
[3]甘肃省泌尿系统疾病临床医学研究中心 甘肃 兰州 730030

摘要 膀胱癌是严重威胁人类健康的最常见的泌尿生殖系统肿瘤之一。膀胱癌的发生是外界环境因素与内在基因遗传因素共同作用的结果，其具体病因仍不甚明晰，进一步研究其发生发展机制，对于膀胱癌的诊治、预后具有重要意义。沉默信息调节因子1(SIRT1)为哺乳动物Sirtuins家族成员之一，是一种依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+)的Ⅲ型组蛋白去乙酰化酶。SIRT1与基因调节、基因组稳定性维持、DNA损伤修复、细胞凋亡、自噬、新陈代谢、增殖、衰老和肿瘤发生密切相关。SIRT1在膀胱癌发生发展中癌基因和抑癌基因的双重作用受到广泛关注，大量SIRT1激动剂和抑制剂的不断发现为膀胱癌的诊治提供了新的方向。本文对SIRT1在膀胱癌中的研究进展做综述。

关键词 SIRT1；膀胱癌；肿瘤
中图分类号 R737
文献标识码 A **开放科学(资源服务)标识码(OSID)：**

Research progress on the role of SIRT1 in bladder cancer

MA Zhiming[1], NIE Guoyan[1], ZHU Mingting[1], YU Yong[1], ZHAI Zhenxing[2,3]
[1]Dept. of Urology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810000, Qinghai, China;
[2]Institute of Urology, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China;
[3]Gansu Province Clinical Research Center for urinary system disease, Lanzhou 730030, Gansu, China

Abstract

Bladder cancer is one of the most common urogenital tumors, which is a serious threat to human health. The occurrence of bladder cancer is the result of external environmental factors and intrinsic genetic factors. However, its specific etiology is still not well clarified. Further study of its pathogenesis and progression mechanism is significant for the diagnosis, treatment, and prognosis of bladder cancer. Silent information regulator 1 (SIRT1), a member of the mammalian sirtuins family, is a type Ⅲ histone deacetylase dependent on nicotinamide adenine dinucleotide (NAD^+). SIRT1 is closely related to gene regulation, genome stability maintenance, DNA damage repair, cell apoptosis, autophagy, metabolism, proliferation, aging, and tumorigenesis. The dual role of SIRT1 as oncogenes and anti-oncogenes in the development of bladder cancer has received extensive attention. The continuous discovery of a large number of SIRT1 agonists and inhibitors has provided a new direction for the diagnosis and treatment of bladder cancer. This article reviews the research progress of SIRT1 in bladder cancer.

课题来源：国家自然科学基金资助项目(编号：81402122)
作者简介：马志明，男，1987—，医学硕士，主要从事泌尿外科临床与基础研究，E-mail：whumazhiming@126.com
通信作者：翟振兴，男，1982—，医学博士，副主任医师，副教授，硕士生导师，主要从事泌尿系肿瘤临床与基础研究，E-mail：zxmn0723@163.com

Key Words　SIRT1；Bladder Cancer；Tumor

膀胱癌是全球十大最常见的癌症之一，在2020年估计有约573 000例新病例和213 000例死亡病例；全球男性发病率和死亡率约为女性的4倍，在男性中，膀胱癌是第六大最常见癌症，也是第九大癌症死亡原因；膀胱癌的发生与吸烟、职业接触芳香胺、油漆、橡胶等化学品，以及饮用水中砷污染等密切相关[1]。中国的膀胱癌发病率较全球平均水平低，位居中国恶性肿瘤发病率的第13位；在男性中，膀胱癌的发病率排名第7位，男性发病率和死亡率均高于女性，城市地区发病率高于农村地区，东部地区发病率高于西部和中部地区[2]。尿路上皮癌是最常见的病理类型，大多数病人以间歇性、无痛性全程肉眼血尿为首发症状。膀胱镜检查和活检是诊断膀胱癌最可靠的方法，非肌层浸润性膀胱癌的治疗首选经尿道膀胱肿瘤切除术（transurethral resection of bladder tumor，TURBT）。而肌层浸润性膀胱癌（muscle invasive bladder cancer，MIBC）是一种高度致死性疾病，如不进行治疗，约85％的病例会在诊断后2年内死亡。研究[3]表明T2-T4a，N0-Nx，M0期MIBC可行根治性膀胱切除术＋尿流改道术，身体条件不能耐受根治性膀胱切除术的患者可行TURBT、放化疗及对症支持等治疗。但约有70％膀胱全切术后患者会出现局部或远处复发，同时有在尿路上皮系统发生第二个肿瘤的风险[4]。膀胱癌发病率高，易复发，治疗周期长，若进展为MIBC，手术创伤大，风险高，术后易发生远处转移，治疗预后差，严重危害生命健康。

基因变异是膀胱癌发生的基础，与膀胱癌的发生、进展、肿瘤侵袭、化疗耐药有密切关系，并能作为判断膀胱癌预后的标志物和治疗靶点[5]。沉默信息调节因子1（silent information regulator 1，SIRT1）为哺乳动物Sirtuins家族成员之一，是一种依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotide，NAD^+）的Ⅲ型组蛋白去乙酰化酶。大量研究[6]显示SIRT1与基因调节、基因组稳定性维持、DNA损伤修复、细胞凋亡、自噬、新陈代谢、增殖、衰老和肿瘤发生密切相关。在乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、肝癌和某些类型白血病中SIRT1表达增加，它的过表达会加速肿瘤的进展，相反抑制SIRT1功能，可使细胞增殖受阻，诱导肿瘤细胞凋亡[7]。

1　SIRT1的结构

人SIRT1编码基因定位于人类染色体10q21.3，长约33.7 kb，包括大小约80～2 120 bp的9个外显子[8]。SIRT1包括4个不同的结构域：N-末端区域、由4个螺旋组成的变构位点、催化核心区域和C-末端区域。SIRT1的催化核心结构域由一个大的NAD^+结合子域和一个小的由螺旋模块与Zn^{2+}结合模块构成的子域组成。图1简单描述了SIRT1基因和蛋白结构。文献[9]报道SIRT1的变构位点与其激活有关，如酚类化合物白藜芦醇（resveratrol）是首次发现的SIRT1变构激活剂，其核蛋白通过与变构位点相互作用增加SIRT1活性。

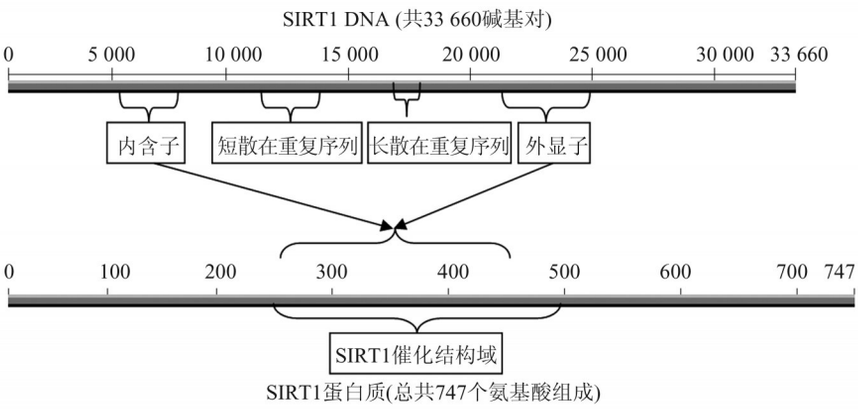


图1　SIRT1基因和蛋白结构

2　SIRT1的作用

SIRT1是一种能够抑制细胞凋亡、炎症和纤维化的蛋白，同时还能够诱导细胞自噬，调节脂质代谢、葡萄糖稳态和血压。它还可影响足细胞紧密连接蛋白的表达，从而避免糖尿病肾病形成，并减少蛋白尿，对

肾脏功能起保护作用[10]。SIRT1在阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病中起保护作用[11]。研究[12]表明,与邻近正常前列腺组织相比,SIRT1在人类前列腺癌组织中表达升高,而抑制SIRT1表达可显著抑制人前列腺癌细胞的生长和活性。SIRT1可增加胰岛素敏感性,可能成为治疗糖尿病及其并发症的新的靶点[13]。SIRT1还参与神经发生、昼夜节律、信号分子的调控和神经胶质细胞活化等过程,这些功能与抑郁症发生密切相关[14]。综上所述,SIRT1在多种生理和病理过程中都扮演着重要角色,其潜在的调节作用可能对多种疾病的治疗具有重要意义。

3 SIRT1与膀胱癌

3.1 SIRT1在膀胱癌中起癌基因的作用 与癌旁正常组织相比,SIRT1在膀胱癌组织中表达增加,SIRT1过表达与膀胱癌复发、预后差相关[15]。HU等[16]研究证实,与癌旁组织和正常膀胱组织相比,膀胱癌组织中SIRT1在mRNA和蛋白水平上表达升高,SIRT1敲除的膀胱癌细胞EJ、T24中,癌细胞增殖、活力、迁徙均受抑制,细胞周期停止,活性氧(reactive oxygen species,ROS)减少,抗氧化酶和总/乙酰化叉头盒蛋白O家族3a(Forkhead Box Protein O 3a,FOXO3a)增加。孙玲等[17]研究也发现SIRT1 mRNA在膀胱癌组织中表达显著高于癌旁组织,其表达水平与临床分期、病理分级及转移呈正相关性。蓝宇等[18]研究同样证实SIRT1在膀胱正常组织中表达大多数呈阴性,但在膀胱癌组织中呈阳性表达,且其表达随肿瘤临床、病理分级而升高。葡萄糖转运体1(Glucose transporter type 1,GLUT1)是一种主要的葡萄糖转运体,几乎所有的细胞葡萄糖摄取都受GLUTs的调控。癌细胞中GLUT1表达的增加伴随着细胞增殖能力、能量消耗和癌细胞侵袭性的增加。膀胱癌组织和细胞系中,SIRT1和GLUT1在mRNA和蛋白水平表达显著增加。SIRT1或GLUT1过表达可抑制肿瘤细胞凋亡,促进膀胱癌细胞增殖和葡萄糖摄取。进一步研究证实SIRT1/GLUT1信号轴通过对葡萄糖摄取的调节,促进膀胱癌的进展[19]。微小RNA-138(microRNA-138)在膀胱癌T24细胞中低表达,其通过靶向调控SIRT1抑制膀胱癌细胞增殖,促进凋亡[20]。辣椒素在很多肿瘤中具有抗肿瘤活性,它可抑制肿瘤相关NADH氧化酶(tumor-associated NADH oxidase,tNOX)和SIRT1的表达,进而减弱膀胱肿瘤细胞生长、增殖、转移,诱导肿瘤细胞周期停止[21]。辣椒素引起的细胞迁移减少与SIRT1下调有关,蛋白酶体介导的蛋白质降解可能参与其中。细胞热位移分析(cellular thermal shift assay,CETSA)证明辣椒素和SIRT1之间存在直接结合,且其与辣椒素的结合和蛋白质降解能够降低SIRT1的去乙酰化酶作用,增强皮层肌动蛋白cortactin和连环蛋白β-catenin乙酰化,从而减少基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMP)的激活,导致膀胱癌细胞迁移受阻[22]。葛根素(Puerarin)能抑制膀胱癌T24细胞增殖并诱导凋亡,其机制与抑制SIRT1/p53信号通路有关[23]。跨膜4L六家族成员1(Transmembrane-4-L-Six-Family-1,TM4SF1)在膀胱癌组织中表达明显升高,且其与肿瘤恶性程度和不良预后呈正相关。研究[24]发现TM4SF1通过调节过氧化物酶体增殖物活化受体(peroxisome proliferator activated receptors,PPARg)-SIRT1反馈环的多个关键成分来增强其致癌功能,抑制ROS应激诱导的肿瘤细胞凋亡,促进膀胱肿瘤生长和细胞周期进展。对伊朗的120例膀胱癌病人和118例健康人的分析发现,SIRT1基因多态性rs3758391 T/C和rs369274325 G/A与膀胱癌患病风险增加有关[25]。敲除Holliday交叉识别蛋白(holliday junction recognition protein,HJURP)基因可抑制膀胱癌细胞的增殖和活力,诱导凋亡、ROS产生和G_0/G_1期细胞周期停止,HJURP基因在膀胱癌中的这一作用与PPARγ-SIRT1负反馈环调控密切相关[26]。

3.2 SIRT1在膀胱癌中起抑癌基因的作用 有研究发现SIRT1在膀胱癌中低表达。MONTEIRO-REIS等[27]研究发现与正常膀胱黏膜组织相比,膀胱癌组织中SIRT1表达降低;同时在TCGA数据库检索发现,与正常膀胱组织相比,膀胱癌组织中SIRT1表达显著下降。大多数SIRT1表达缺失的小鼠胚胎在9.5~14.5 d间死亡,且伴随组蛋白修饰改变,DNA损伤反应受阻,修复能力降低。*Sirt1*$^{+/-}$、*p53*$^{+/-}$老鼠在很多组织中发生肿瘤,而使用SIRT1激活剂白藜芦醇可减少肿瘤产生。进一步研究还发现与正常组织相比,SIRT1在膀胱癌、胶质母细胞瘤、男性生殖细胞肿瘤、前列腺癌和卵巢癌组织中表达下降,其可能通过参与DNA损伤反应和维持基因组完整性来发挥肿瘤抑癌基因的作用[28]。

3.3 SIRT1在膀胱癌中起癌基因和抑癌基因双重作用的探讨 目前,SIRT1在膀胱癌中既能促进肿瘤发生发展又能抑制肿瘤的机制尚不清楚,可能与

研究组织类型、物种、年龄和SIRT1的细胞定位，以及伴随SIRT1异常表达后细胞中存在的额外突变密切相关[29]。通过去乙酰化组蛋白和非组蛋白，以及调控DNA的表观遗传，SIRT1修饰了许多在细胞增殖、衰老、凋亡和血管生成中发挥关键作用的分子活性。SIRT1促进肿瘤形成的机制有：(1)通过改变修饰转录因子E2F1(E2F transcription factor 1，E2F1)、FOXO、P27、P53、P73等基因功能抑制凋亡；(2)通过修饰转录因子E2F1、FOXO等基因抑制细胞衰老和分化；(3)通过去乙酰化FOXO1，抑制血管内皮细胞衰老，促进内皮细胞生长、血管出芽和肿瘤血管生长；(4)改善肿瘤细胞的血液供应。SIRT1可能通过抑制连环蛋白、生存素、核因子κB(nuclear factor kappa-B，NF-κB)等癌基因的功能来发挥抑癌基因的作用。SIRT1本身也受到其上游分子的精细调节，E2F1、白藜芦醇是可增加SIRT1水平或其活性的上游调控分子，而p53、癌高甲基化基因1(hypermethylated in cancer 1，HIC1)是可抑制SIRT1水平或其活性的上游分子。有趣的是，许多SIRT1的上游调控分子也是其下游调控分子，存在负反馈调控回路。SIRT1在肿瘤形成中的双重作用与SIRT1在肿瘤细胞中时间和空间上的分布不同和组织细胞中上下游分子的调控有密切关联[30]。

3.4　SIRT1调节剂在膀胱癌治疗中的作用　烟酰胺作为SIRT1抑制剂，Ⅱ期临床研究[31]表明，放疗联合碳素和烟酰胺可提高膀胱癌放疗疗效，提升膀胱癌患者总生存率，降低死亡风险和减少局部复发。烟酰胺是一种重要的膀胱癌预防和治疗药物，特别是对肌层浸润性膀胱癌提供了一种很有希望的治疗模式[32]。Ⅲ期临床试验[33]已证明烟酰胺在非黑色素瘤皮肤癌化疗中的有效性，并成为头颈癌、喉癌和膀胱癌放射治疗的辅助用药。

许多SIRT1激活剂在衰老、年龄相关疾病、癌症等领域中得到了积极广泛研究。尽管这些SIRT1激活剂的具体生化机制目前尚不清楚且存在争议，它们在很多肿瘤细胞周期阻滞、细胞死亡诱导、细胞增殖受阻、上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition，EMT)、转移抑制等方面发挥作用[34]。SIRT1激活剂白藜芦醇能抑制膀胱癌细胞增殖、迁移和侵袭，诱导细胞周期停止和凋亡，降低膀胱癌动物模型的肿瘤生长[35]。进一步研究SIRT1抑制剂和激活剂会为很多疾病的诊治提供新的靶点和希望。

4　总结与展望

SIRT1在膀胱癌治疗中具有促进和抑制肿瘤的双重作用，深入研究SIRT1在膀胱癌中的作用机制，以及发现越来越多SIRT1激动剂和拮抗剂，为膀胱癌的发生、进展、诊治、化疗耐药和预后提供新的理论依据和治疗策略，研究意义重大。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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.

[2] 李辉章，郑荣寿，杜灵彬，等. 中国膀胱癌流行现状与趋势分析[J]. 中华肿瘤杂志，2021，43(3)：293-298.
LI H Z, ZHENG R S, DU L B, et al. Bladder cancer incidence, mortality and temporal trends in China[J]. Chin J Oncol, 2021, 43(3): 293-298.

[3] WITJES J A, BRUINS H M, CATHOMAS R, et al. European association of urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: Summary of the 2020 guidelines[J]. Eur Urol, 2021, 79(1): 82-104.

[4] HORWICH A, BABJUK M, BELLMUNT J, et al. EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer-an international collaborative multi-stakeholder effort: Under the auspices of the EAU and ESMO Guidelines Committees[J]. Ann Oncol, 2019, 30(11): 1697-1727.

[5] HAYASHI T, FUJITA K, HAYASHI Y, et al. Mutational landscape and environmental effects in bladder cancer[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(17): 6072.

[6] ALVES-FERNANDES D K, JASIULIONIS M G. The role of SIRT1 on DNA damage response and epigenetic alterations in cancer[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(13): 3153.

[7] SIMMONS G E, PRUITT W M, PRUITT K. Diverse roles of SIRT1 in cancer biology and lipid metabolism[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(1): 950-965.

[8] VOELTER-MAHLKNECHT S, MAHLKNECHT U. Cloning, chromosomal characterization and mapping of the NAD-dependent histone deacetylases gene sirtuin 1[J]. Int J Mol Med, 2006, 17(1): 59-67.

[9] VYAS V K, GOEL A, GHATE M, et al. Ligand and structure-based approaches for the identification of SIRT1 activators[J]. Chem Biol Interact, 2015, 228: 9-17.

[10] KONG L L, WU H, ZHOU W H, et al. Sirtuin 1: A target for kidney diseases[J]. Mol Med, 2015, 21(1): 87-97.

[11] HERSKOVITS A Z, GUARENTE L. SIRT1 in neurodevelopment and brain senescence[J]. Neuron, 2014,

81(3): 471-483.

[12] JUNG-HYNES B, NIHAL M, ZHONG W X, et al. Role of sirtuin histone deacetylase SIRT1 in prostate cancer. A target for prostate cancer management via its inhibition?[J]. J Biol Chem, 2009, 284(6): 3823-3832.

[13] ADITYA R, KIRAN A R, VARMA D S, et al. A review on SIRtuins in diabetes[J]. Curr Pharm Des, 2017, 23(16): 2299-2307.

[14] LU G F, LI J G, ZHANG H M, et al. Role and possible mechanisms of SIRT1 in depression[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 8596903.

[15] AL-MAGHRABI J A. Overexpression of SIRT1 in urothelial carcinoma of the urinary bladder is associated with local recurrence and poor survival[J]. Saudi Med J, 2019, 40(6): 541-547.

[16] HU Q X, WANG G, PENG J P, et al. Knockdown of *SIRT1* suppresses bladder cancer cell proliferation and migration and induces cell cycle arrest and antioxidant response through FOXO3a-mediated pathways[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 3781904.

[17] 孙玲, 赵军, 滕昊林, 等. SIRT1在膀胱癌组织中的表达及临床意义分析[J]. 临床泌尿外科杂志, 2019, 34(12): 946-948.
SUN L, ZHAO J, TENG H L, et al. Expression and significance of SIRT1 in bladder urothelial carcinoma [J]. J Clin Urol, 2019, 34(12): 946-948.

[18] 蓝宇, 刘东东, 林明恩, 等. 沉默信息调节因子1在膀胱尿路上皮细胞癌中的表达与意义[J]. 癌变·畸变·突变, 2015, 27(2): 125-128.
LAN Y, LIU D D, LIN M E, et al. Expression and clinical significance of silent information regulator 1 in bladder urothelial cell carcinoma[J]. Carcinog Teratog Mutagen, 2015, 27(2): 125-128.

[19] CHEN J, CAO L, LI Z Q, et al. SIRT1 promotes GLUT1 expression and bladder cancer progression via regulation of glucose uptake[J]. Hum Cell, 2019, 32(2): 193-201.

[20] 黄卓雅, 缪伟贤, 王晓冰, 等. MiR-138靶向调控SIRT1表达及其对膀胱癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(4): 298-302.
HUANG Z Y, MIAO W X, WANG X B, et al. Effects of miR-138 on cell proliferation and apoptosis of bladder cancer via targeting SIRT1[J]. Chin Clin Oncol, 2017, 22(4): 298-302.

[21] LIN M H, LEE Y H, CHENG H L, et al. Capsaicin inhibits multiple bladder cancer cell phenotypes by inhibiting tumor-associated NADH oxidase (tNOX) and Sirtuin1 (SIRT1)[J]. Molecules, 2016, 21(7): 849.

[22] ISLAM A, YANG Y T, WU W H, et al. Capsaicin attenuates cell migration via SIRT1 targeting and inhibition to enhance cortactin and β-catenin acetylation in bladder cancer cells[J]. Am J Cancer Res, 2019, 9(6): 1172-1182.

[23] YE G M, KAN S F, CHEN J F, et al. Puerarin in inducing apoptosis of bladder cancer cells through inhibiting SIRT1/p53 pathway[J]. Oncol Lett, 2019, 17(1): 195-200.

[24] CAO R, WANG G, QIAN K Y, et al. TM4SF1 regulates apoptosis, cell cycle and ROS metabolism via the PPARγ-SIRT1 feedback loop in human bladder cancer cells[J]. Cancer Lett, 2018, 414: 278-293.

[25] SHAFIEIAN Z, BAHARI G, HASHEMI M, et al. *SIRT1* gene polymorphisms are associated with urinary bladder cancer in an Iranian population[J]. Rep Biochem Mol Biol, 2019, 8(2): 194-199.

[26] CAO R, WANG G, QIAN K Y, et al. Silencing of *HJURP* induces dysregulation of cell cycle and ROS metabolism in bladder cancer cells via PPARγ-SIRT1 feedback loop[J]. J Cancer, 2017, 8(12): 2282-2295.

[27] MONTEIRO-REIS S, LAMEIRINHAS A, MIRANDA-GONÇALVES V, et al. Sirtuins′ deregulation in bladder cancer: SIRT7 is implicated in tumor progression through epithelial to mesenchymal transition promotion[J]. Cancers, 2020, 12(5): 1066.

[28] WANG R H, SENGUPTA K, LI C L, et al. Impaired DNA damage response, genome instability, and tumorigenesis in SIRT1 mutant mice[J]. Cancer Cell, 2008, 14(4): 312-323.

[29] WILKING M J, AHMAD N. The role of SIRT1 in cancer: The Saga continues[J]. Am J Pathol, 2015, 185(1): 26-28.

[30] FANG Y J, NICHOLL M B. Sirtuin 1 in malignant transformation: Friend or foe?[J]. Cancer Lett, 2011, 306(1): 10-14.

[31] HOSKIN P J, ROJAS A M, BENTZEN S M, et al. Radiotherapy with concurrent carbogen and nicotinamide in bladder carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(33): 4912-4918.

[32] KIM S K, YUN S J, KIM J, et al. Identification of gene expression signature modulated by nicotinamide in a mouse bladder cancer model[J]. PLoS One, 2011, 6(10): e26131.

[33] NIKAS I P, PASCHOU S A, RYU H S. The role of nicotinamide in cancer chemoprevention and therapy[J]. Biomolecules, 2020, 10(3): 477.

[34] GARCIA-PETERSON L M, LI X L. Trending topics of SIRT1 in tumorigenicity[J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2021, 1865(9): 129952.

[35] ALMEIDA T C, SILVA G N D. Resveratrol effects in bladder cancer: A mini review[J]. Genet Mol Biol, 2021, 44(1): e20200371.

(2023-09-03收稿)
编辑 袁 靓