

· 综述 ·

IL-6 受体及其受体抗体在 Graves 眼病中的作用研究进展

谭婕 徐书杭

南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科, 南京 210028

通信作者: 徐书杭, shuhangxu@163.com

【摘要】 Graves 眼病 (Graves' orbitopathy, GO) 是 Graves 病 (Graves' disease, GD) 的主要甲状腺外表现。中度至重度 GO 是治疗的主要挑战, 因其通常对现有的药物治疗反应不完全。糖皮质激素是中重度活动性 GO 的一线治疗方案, 但有不少 GO 患者存在糖皮质激素治疗抵抗。研究已表明, 白细胞介素 (IL)-6 受体参与了 GO 的发展。作为一种直接针对 IL-6 的重组人源化单克隆抗体, 托珠单抗在临床研究中证实对中到重度糖皮质激素抵抗的 GO 患者确有疗效, 这表明靶向阻断 IL-6 受体的药物未来可能在 GO 治疗中占有一席之地。

【关键词】 Graves 眼病; 白细胞介素-6; 白细胞介素-6 受体; 托珠单抗

基金项目: 2020 年江苏省重点研发计划 (BE2020726); 江苏省卫生健康委医学科科研项目 (面上项目, M2020102); 中华国际医学交流基金会甲状腺中青年医生研究项目 (BQE-JZX-202115)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20220731-07068

Update of interleukin-6 receptor and its antibody's role in Graves' orbitopathy Tan Jie, Xu Shuhang. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China
Corresponding author: Xu Shuhang, shuhangxu@163.com

【Abstract】 Graves' orbitopathy (GO) is the main extrathyroidal manifestation of Graves' disease (GD). GO is a major therapeutic challenge in its moderate-to-severe forms, often incompletely responsive to available medical treatments. Glucocorticoids are the first-line treatment for moderate to severe active Graves' orbitopathy (GO), but a certain amount of GO patients are still refractory to glucocorticoids treatment. Previous research have found that IL-6R participates in the development of GO. As a recombinant humanized monoclonal antibody directed against the IL-6 receptor, TCZ has shown its efficacy in moderate to severe glucocorticoid resistant GO patients. Therefore, drugs targeting IL-6R may claim its place in GO treatment someday.

【Keywords】 Graves' orbitopathy; Interleukin-6; Interleukin-6 receptor; Tocilizumab

Fund program: Jiangsu Provincial Key Research and Development Program in 2020 (BE2020726); Medical Scientific Research Foundation of Jiangsu Province of China (Surface project, M2020102); Thyroid Research Project of young and middle-aged doctors of China International Medical Exchange Foundation (BQE-JZX-202115)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20220731-07068

Graves 眼病 (Graves' orbitopathy, GO), 也称甲状腺相关性眼病 (thyroid associated ophthalmopathy, TAO), 是甲状腺相关的自身免疫性疾病, 通常与 Graves 病相关, 临床表现有眼球疼痛、异物感、结膜充血, 以及复视、视力减退等。糖皮质激素是 GO 的一线治疗方案, 但仍有部分患者糖皮质激素治疗效果不佳^[1]。进一步探索 GO 的发病机制, 将为糖皮质激素治疗效果不佳的患者提供新的治疗方案。

目前许多研究表明, 白细胞介素-6 (IL-6) 受体 (IL-6R) 可能参与了 GO 的发生与发展, 靶向 IL-6 受体的重组人源化单克隆抗体托珠单抗 (tocilizumab, TCZ) 对 GO 具有一定的疗效。因此, 进一步认识和探讨 IL-6 及其受体在 GO 中的作用及其机制, 可能为 GO 治疗寻找新的靶点。

1 IL-6 和 IL-6R

IL-6 对免疫系统和非免疫系统的细胞有广泛的

影响。作为一种促炎因子,IL-6 可促进 T 细胞群扩张和激活、B 细胞分化、急性期反应调节^[2]。IL-6 是一种由 184 个氨基酸组成的四螺旋蛋白质,其 cDNA 于 1986 年被克隆。IL-6 属于一个大的细胞因子家族,它们都具有 4 个螺旋蛋白拓扑结构。IL-6R 是一种具有免疫球蛋白折叠(Ig-fold)的蛋白,IL-6 与 IL-6R 结合形成的复合物与蛋白 gp130 结合,诱导其二聚化,通过 JAK-STAT 途径启动细胞内信号传导,其中受体相关的 JAKs(即 JAK1、JAK2、和 TYK2)激活潜在的转录因子 STAT1、STAT3 和(在较小程度上)STAT5。为了激活经典的 JAK-STAT 通路,磷酸酯酶 SHP-2 被招募到酪氨酸磷酸化的 gp130,被 JAK1 磷酸化并介导 Ras-Raf-MAPK 通路的激活^[3]。

几乎所有的基质细胞和免疫系统细胞都会产生 IL-6,IL-1 β 和肿瘤坏死因子是其表达的主要激活因子。如 Toll 样受体、前列腺素、脂肪因子、应激反应和其他细胞因子等其他途径,也可以促进 IL-6 的合成。研究表明,Graves 病和 GO 患者的 IL-6 和可溶性 IL-6R(sIL-6R)升高^[2,4],在这些患者的皮下脂肪中可以检测到 IL-6 蛋白^[5]。

参与识别 IL-6 型细胞因子的受体可划分为非信号转导 α 受体和信号转导受体。经典的 IL-6R 信号通路是通过膜结合的 IL-6R 复合物介导的活动,并且仅限于同时表达 IL-6R α 和 gp130 的细胞。相比之下,IL-6 反式信号表示 IL-6 与可溶性 IL-6R α (sIL-6R)结合的过程,该过程维持 IL-6 的循环半衰期并增加其生物利用率。sIL-6R 与 IL-12p40 和 EB 病毒诱导的基因 3 原蛋白(EBI3)具有相同的序列,一旦与 IL-6 结合,就类似于异二聚体细胞因子,与 IL-12 相关的细胞因子相似。并且,IL-6/sIL-6R 复合物能够直接结合并激活膜结合的 gp130,以促进正常情况下不会对 IL-6 产生反应的细胞类型中的 IL-6 信号。因此,反式信号有助于扩大 IL-6 的靶细胞库,并被认为是 IL-6 参与多种慢性疾病和癌症的主要机制^[3,6]。

2 IL-6R 在 GO 中的作用

GO 是一种自身免疫性疾病,与自身抗原的异常表达、淋巴细胞的浸润、循环纤维细胞的迁移密切相关^[7],从而介导新发脂肪生成、透明质酸分泌过多、肌成纤维细胞分化,最终组织纤维化。其发病机制仍不完全清楚,可能因 T 细胞、B 细胞和眼眶纤维母细胞之间的相互作用导致眼眶炎症的激活和持续以及散瞳组织的重塑。目前认为,甲状腺刺激激素受体(TSHR)/胰岛素样生长因子-1 受体

(IGF-1R)的相互作用和两个受体的下游信号通路是导致眼眶纤维母细胞激活的主要机制^[8]。此外,体液介导的免疫反应也在 GO 发病中有重要作用。

GO 患者眼眶组织中 IL-6R 过度表达^[9],眼外肌和眼眶组织表达 IL-6 mRNA,眼眶容积与转录水平呈正相关^[10]。研究显示,GO 患者的泪液中 5 种细胞因子[IL-10、IL-12p70、IL-13、IL-6 和肿瘤坏死因子(TNF)- α]浓度明显高于对照组^[11]。IL-6 是 serpinA3 的主要调节因子之一^[12]。炎症过程似乎是 GO 患者中的主要去调节途径。在自身免疫或炎症性疾病的实验模型中,包括炎症性关节炎、多发性硬化、肾损伤和瘢痕、多中心卡斯特曼病和浆细胞瘤,IL-6^{-/-}小鼠表现出高度保护性表型。对野生型小鼠施用阻断性抗 IL-6 或抗 IL-6R 抗体或 sgp130 通常可以概括这些发现,并支持抗 IL-6 生物药物的开发。在疾病部位,IL-6 细胞因子家族的成员会导致炎症诱导的组织损伤。这些活动高度依赖于环境,但总是扭曲细胞外基质和组织重塑的生理转换。这在纤维化中尤为明显^[3]。

另外,IL-6 可刺激 GO 患者眼眶前脂肪细胞成纤维细胞表达促甲状腺激素受体(TSHR)^[13],与对照组相比,IL-6 在分化过程中对 GO 患者细胞中 TSH 依赖性环磷酸腺苷(cAMP)生成产生了显著的刺激作用。同时,用 IL-6 治疗后 TSHR mRNA 水平增加(平均比对照组高 20%)。此外,分化脂肪细胞和成纤维细胞产生的高水平 IL-6 刺激 B 淋巴细胞并产生促甲状腺免疫球蛋白(TSI)。眼眶中的成纤维细胞在被 TSI 和肿瘤生长因子 β 激活时,可分化为成肌纤维细胞或脂肪细胞,导致粘多糖的产生、脂肪生成和炎症或纤维化^[14-15]。

3 靶向 IL-6 受体的 GO 治疗

TCZ 是一种重组人源化抗人单克隆抗体,其免疫球蛋白 G1 亚类针对 IL-6R^[16]。TCZ 通过与 IL-6R(可溶性 IL-6R 和膜结合 IL-6R)结合,抑制 IL-6 介导的信号传导。TCZ 的潜在免疫效应包括诱导/扩增 B 调节细胞,下调促炎因子和趋化因子基因的表达,以及上调滑液中与愈合相关的基因的表达。TCZ 在世界上许多国家被用作治疗成人中到重度类风湿性关节炎^[17]。

近年来,国外许多研究将 TCZ 用于治疗糖皮质激素抵抗的活动性 GO 患者。总体来说,这些研究显示了对于糖皮质激素抵抗的成人 GO 患者,TCZ 治疗具有良好的效果,且总体安全性良好(表 1)^[18-26]。2018 年,Perez-Moreiras 等^[18]开展了一项迄今仅有的多中心、平行、随机、双盲、安慰剂对照

的 3 期临床试验,探讨了将 TCZ 治疗糖皮质激素抵抗的活动性 GO 患者的效果和安全性。他们将患者按 1:1 随机分成试验组和安慰剂对照组,试验组接受 TCZ 静脉注射(在第 0、4、8、12 周分别静脉注射 8 mg/kg TCZ),对照组予相同剂量的安慰剂静脉注射。随访结果表明,第 40 周时 TCZ 组临床活动评分(clinical activity score, CAS)改善至少 2 分的比例优于安慰剂组(68.7%比 58.9%),所有次要终点全部优于安慰剂组,包括 CAS 小于 3 分(80.0%比 47.1%)、欧洲 GO 工作组(EUGOGO)严重程度分级(60%比 24%)。与安慰剂组相比,TCZ 组患者 GO 相关生活质量总体评分(GO-QoL)和健康调查评分(SF-36)显著改善。TCZ 组患者不良反应发生率高于对照组,大部分为轻度或中度,主要是呼吸道感染、头痛、高胆固醇血症,无患者因为严重不良反应导致治疗中断。2021 年,他们再次开展了一项真实世界的研究,通过对 54 例糖皮质激素抵抗的活动性 GO 患者治疗四剂托珠单抗(第 16 周)后发现,74% 的患者达到了绝对 CAS 反应(CAS=0 或 1 分),其中 55%(23/42)的患者达到了 TRAb 反应^[19]。同时,眼球突出、眼睑收缩和复视显著改善,总体上 98%(53/54)的患者的 GO 得到改善。

部分研究采用了静脉滴注联合皮下注射 TCZ 的治疗方式。2020 年 Sánchez-Bilbao 等^[20]开展的

一项多中心、观察性研究中,TCZ 用于单药治疗($n=45$)或联合治疗($n=3$),每 4 周静脉注射 8 mg/kg($n=43$)或每周皮下注射 162 mg($n=5$),结果发现,将基线与 1 年时的数据进行比较,所有主要结果均得到改善,包括最佳矫正视力、CAS 和眼压。另一项单中心、回顾性研究中,Moi 等^[21]连续纳入 10 例中到重度 GO 患者,采用了类似的治疗方案。结果发现,所有患者治疗后 6 个月时 CAS 降低了(-4.01 ± 1.52)分,半数患者 6 个月后 CAS 减少到 0 分。该研究首次发现,治疗前后的突眼从(23.20 ± 2.10)mm 改善为(20.60 ± 2.01)mm,分数变化在(-2.90 ± 1.37)mm。

TCZ 能否用于儿童 GO 目前仍无足够证据支持。2022 年 Albrashdi 等^[22]发表了首例 TCZ 治疗儿童 GO 的病例报道,经过 4 次 TCZ 治疗(8 mg/kg, 每月静脉注射一次),该例 9 岁患儿的两眼突眼度从 22 mm、22 mm 减少为 20 mm、19 mm,且无不良反应。相比成人,儿童 GO 的活动度、严重程度更轻,同时糖皮质激素治疗对儿童生长的不良影响更值得关注。因此,TCZ 是否在儿童患者中占一席之地仍不清楚,未来可能需要更多研究来加以明确。

4 总结与展望

随着对 GO 的发病机制愈加深,IL-6 信号转导系统为治疗 GO 患者提供新的治疗方向,有望为

表 1 2018—2022 年托珠单抗治疗糖皮质激素抵抗 GO 患者的研究汇总

年份	作者	试验设计	患者	对照	随访时间	主要结局	不良反应
2018	Perez-Moreiras 等 ^[18]	多中心、随机、双盲、安慰剂对照	28	安慰剂对照	28 周	CAS、EUGOGO 严重程度显著改善	无严重不良反应
2020	Sánchez-Bilbao 等 ^[20]	多中心、观察性	48	无	平均随访时间(16.1 ± 2.1)个月	最佳矫正视力、CAS、眼内压均有改善	无严重不良反应
2021	Moi 等 ^[21]	单中心、观察性	10	无	中位随访期 24 个月	CAS、突眼度、复视、TRAb 均有改善	无严重不良反应
2021	Pérez-Moreiras 等 ^[19]	真实世界研究	54	自身对照	中位随访期 22.0 个月	CAS、TRAb、突眼度有改善	药物不良反应 26 例(48.1%)。高胆固醇血症是最常见的不良反应(14 例患者)
2022	Stevens 等 ^[23]	前瞻性病例系列	3	无	4 个月	CAS 减少 5.4 分,突眼度平均减少 2.0 mm	无严重不良反应
2022	Smith 等 ^[24]	前瞻性	9	无	平均 23.6 个月	CAS、GO-QoL 评分、甲状腺刺激免疫球蛋白水平明显降低	一名患者胆固醇升高
2022	Dorado Cortez 等 ^[25]	单中心前瞻性	10	无	/	CAS、甲状腺免疫球蛋白水平下降	无严重不良反应
2022	Pampín-Sánchez 等 ^[26]	回顾性	11	无	/	CAS、突眼度、复视、GO-QoL 评分均有改善	无严重不良反应
2022	Albrashdi 等 ^[22]	病例报道	1	无	4 个月	CAS、突眼度、甲状腺功能有改善	无不良反应

注:GO:Graves 眼病;CAS:临床活动度;EUGOGO:欧洲 Graves 眼病工作组;TRAb:促甲状腺素受体抗体;GO-QoL:Graves 眼病相关生活质量

中到重度活动期及糖皮质激素治疗效果不佳的 GO 患者带来转机。目前的临床研究结果支持 TCZ 的临床疗效和安全性。EUGOGO 在 2021 年再次更新的 GO 诊治指南,最早将 TCZ 列为中重度活动性 GO 的二线治疗选择之一^[1]。2022 年最新的《中国甲状腺功能亢进症和其他原因所致甲状腺毒症诊治指南》已明确推荐,如果对糖皮质激素治疗反应较差,GO 仍然是中重度活动性,可考虑应用替妥木单抗、利妥昔单抗或托珠单抗等^[27]。《中国甲状腺相关眼病诊断和治疗指南(2022 年)》也明确将托珠单抗列为中重度活动期 TAO 的二线治疗方法,并认为它可以改善眼球运动和 CAS,提高生活质量评分^[28]。

随着研究证据的积累,未来 TCZ 在中重度活动性 GO 二线疗法中的地位有望进一步提升。IL-6 作为 GO 发病下游的细胞因子,TCZ 阻断 IL-6R 的生物学作用仍不清楚,值得进一步深入研究。同时,如何早期识别糖皮质激素抵抗 GO、并早期使用 TCZ 并明确其疗效,仍有待于进一步研究。总之,应进一步增加该领域的基础和临床研究,开发应用于 GO 临床治疗的靶向药物,为难治性 GO 患者提供最优化的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy [J]. *Eur J Endocrinol*, 2021, 185(4): G43-G67. DOI: 10.1530/EJE-21-0479.
- [2] Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(5): 448-457. DOI: 10.1038/ni.3153.
- [3] Jones SA, Jenkins BJ. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(12): 773-789. DOI: 10.1038/s41577-018-0066-7.
- [4] Salvi M, Girasole G, Pedrazzoni M, et al. Increased serum concentrations of interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor in patients with Graves' disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81(8): 2976-2979. DOI: 10.1210/jcem.81.8.8768861.
- [5] Wahrenberg H, Wennlund A, Hoffstedt J. Increased adipose tissue secretion of interleukin-6, but not of leptin, plasminogen activator inhibitor-1 or tumour necrosis factor alpha, in Graves' hyperthyroidism [J]. *Eur J Endocrinol*, 2002, 146(5): 607-611. DOI: 10.1530/eje.0.1460607.
- [6] Leszczynska A, Molins B, Fernández E, et al. Cytokine production in thyroid eye disease: in vitro effects of dexamethasone and IL-6 blockade with tocilizumab [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019, 257(10): 2307-2314. DOI: 10.1007/s00417-019-04419-7.
- [7] Bahn RS. Graves' ophthalmopathy [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(8): 726-738. DOI: 10.1056/NEJMr0905750.
- [8] Lee ACH, Kahaly GJ. Pathophysiology of thyroid-associated orbitopathy [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2023, 37(2): 101620. DOI: 10.1016/j.beem.2022.101620.
- [9] Anvari M, Khalilzadeh O, Esteghamati A, et al. Graves' disease and gene polymorphism of TNF- α , IL-2, IL-6, IL-12, and IFN- γ [J]. *Endocrine*, 2010, 37(2): 344-348. DOI: 10.1007/s12020-010-9311-y.
- [10] Hiromatsu Y, Yang D, Bednarczuk T, et al. Cytokine profiles in eye muscle tissue and orbital fat tissue from patients with thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(3): 1194-1199. DOI: 10.1210/jcem.85.3.6433.
- [11] Kishazi E, Dor M, Eperon S, et al. Differential profiling of lacrimal cytokines in patients suffering from thyroid-associated orbitopathy [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 10792. DOI: 10.1038/s41598-018-29113-2.
- [12] Dimberg J, Ström K, Löfgren S, et al. Expression of the serine protease inhibitor serpinA3 in human colorectal adenocarcinomas [J]. *Oncol Lett*, 2011, 2(3): 413-418. DOI: 10.3892/ol.2011.280.
- [13] Jyonouchi SC, Vallyasevi RW, Harteneck DA, et al. Interleukin-6 stimulates thyrotropin receptor expression in human orbital preadipocyte fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy [J]. *Thyroid*, 2001, 11(10): 929-934. DOI: 10.1089/105072501753210984.
- [14] Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy [J]. *Endocr Rev*, 2003, 24(6): 802-835. DOI: 10.1210/er.2002-0020.
- [15] Smith RS, Smith TJ, Blieden TM, et al. Fibroblasts as sentinel cells. Synthesis of chemokines and regulation of inflammation [J]. *Am J Pathol*, 1997, 151(2): 317-322.
- [16] Hamed Azzam S, Kang S, Salvi M, et al. Tocilizumab for thyroid eye disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 11(11): CD012984. DOI: 10.1002/1461858.CD012984.pub2.
- [17] Scott LJ. Tocilizumab: a review in rheumatoid arthritis [J]. *Drugs*, 2017, 77(17): 1865-1879. DOI: 10.1007/s40265-017-0829-7.
- [18] Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, et al. Efficacy of Tocilizumab in patients with moderate-to-severe corticosteroid-resistant Graves orbitopathy: a randomized clinical trial [J]. *Am J Ophthalmol*, 2018, 195: 181-190. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.07.038.
- [19] Pérez-Moreiras JV, Varela-Agra M, Prada-Sánchez MC, et al. Steroid-resistant Graves' orbitopathy treated with Tocilizumab in real-world clinical practice: a 9-year single-center experience [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(4): 706. DOI: 10.3390/jcm10040706.
- [20] Sánchez-Bilbao L, Martínez-López D, Revenga M, et al. Anti-IL-6 receptor Tocilizumab in refractory Graves' orbitopathy: national multicenter observational study of 48 patients [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(9): 2816. DOI: 10.3390/jcm9092816.
- [21] Moi L, Hamedani M, Ribi C. Long-term outcomes in corticosteroid-refractory Graves' orbitopathy treated with tocilizumab [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2022, 97(3): 363-370. DOI: 10.1111/cen.14655.
- [22] Albrashdi S, Alsharqi H, Habroosh F, et al. Tocilizumab use in pediatric thyroid eye disease: first documented case [J]. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2022, 25: 101387. DOI: 10.1016/j.ajoc.2022.101387.
- [23] Stevens SM, Pirakitikulr N, Lee BW. Subcutaneous tocilizumab for active thyroid eye disease refractory to orbital radiation and systemic steroids in tobacco smokers [J]. *Taiwan J Ophthalmol*, 2022, 12(1): 39-43. DOI: 10.4103/tjo.tjo_59_21.
- [24] Smith LD, Moscato EE, Seiff SR. Tocilizumab for the management of Thyroid-associated orbitopathy [J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2022, 38(2): 188-192. DOI: 10.1097/IOP.0000000000002027.
- [25] Dorado Cortez O, Grivet D, Perrillat N, et al. Treatment of corticosteroid-resistant Graves' orbitopathy with tocilizumab: a single-centre prospective study [J]. *Orbit*, 2022, 1-7. DOI: 10.1080/01676830.2022.2119262.
- [26] Pampín-Sánchez R, Martínez-Mugica-Barbosa C, Fonseca-Aizpuru EM, et al. Outcome of tocilizumab treatment in corticosteroid-resistant thyroid eye disease [J]. *Med Clin (Barc)*, 2023, 160(3): 113-117. DOI: 10.1016/j.medcli.2022.05.007.
- [27] 中华医学会内分泌学分会, 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 中华医学会核医学分会, 等. 中国甲状腺功能亢进症和其他原因所致甲状腺毒症诊治指南 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2022, 42(5): 401-450. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20220624-00404.
- [28] 中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组, 中华医学会内分泌学分会甲状腺学组. 中国甲状腺相关眼病诊断和治疗指南(2022 年) [J]. *中华眼科杂志*, 2022, 58(9): 646-668. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20220421-00201.

(收稿日期: 2022-07-31)