

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.20.007

严重多发伤患者血清 PTX-3、sTREM-1 水平及其对多器官功能障碍综合征的预测价值

郭 浩¹, 孙刚武^{2△}

1. 陕西省咸阳市第一人民医院重症医学科, 陕西咸阳 712000; 2. 陕西省咸阳市泾阳县医院急诊科, 陕西咸阳 712000

摘 要:目的 检测严重多发伤患者血清正五聚蛋白-3(PTX-3)、可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)水平, 分析二者对多器官功能障碍综合征(MODS)的预测价值。方法 选取 2016 年 6 月至 2019 年 6 月咸阳市第一人民医院收治的 128 例已确诊的严重多发伤患者作为研究对象, 其中 70 例合并 MODS 患者作为 MODS 组, 58 例未合并 MODS 患者作为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测两组血清 PTX-3、sTREM-1 水平; 采用 Pearson 相关分析 PTX-3 水平与 sTREM-1 水平的相关性, 以及二者与急性生理与慢性健康评分(APACHE II 评分)的相关性; 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 PTX-3、sTREM-1 对 MODS 的预测价值; 采用多因素 Logistic 回归分析 MODS 发生的影响因素。结果 MODS 组血清 PTX-3、sTREM-1 水平均明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); PTX-3、sTREM-1 高表达组 APACHE II 评分、损伤严重程度评分(ISS 评分)均高于 PTX-3、sTREM-1 低表达组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); Pearson 相关分析结果显示, MODS 患者血清 PTX-3 水平与 sTREM-1 水平呈明显正相关($r = 0.642, P < 0.001$), PTX-3、sTREM-1 水平与 APACHE II 评分均呈明显正相关($r = 0.617, 0.843, P < 0.001$)。ROC 曲线分析结果显示, 血清 PTX-3 最佳截断值为 $3.34 \mu\text{g/L}$ 时, 预测 MODS 发生的曲线下面积(AUC)为 0.907, 灵敏度为 78.57%, 特异度为 94.83%; sTREM-1 最佳截断值为 21.64 ng/mL 时, 预测 MODS 发生的 AUC 为 0.902, 灵敏度为 72.86%, 特异度为 94.83%; PTX-3 和 sTREM-1 联合检测预测 MODS 发生的 AUC 为 0.960, 灵敏度为 90.00%, 特异度为 92.83%。多因素 Logistic 回归分析结果显示, APACHE II 评分、ISS 评分、PTX-3 水平、sTREM-1 水平升高是严重多发伤患者并发 MODS 的危险因素($P < 0.05$)。结论 PTX-3、sTREM-1 在严重多发伤并发 MODS 患者血清中呈高表达, 二者水平升高是严重多发伤患者并发 MODS 的危险因素, PTX-3、sTREM-1 对 MODS 发生具有一定的预测价值。

关键词:严重多发伤; 正五聚蛋白-3; 可溶性髓系细胞触发受体-1; 多器官功能障碍综合征

中图法分类号: R826.6

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)20-2973-05

Serum levels of PTX-3 and sTREM-1 in patients with severe multiple trauma and their predictive value for multiple organ dysfunction syndrome

GUO Hao¹, SUN Gangwu^{2△}

1. Department of Critical Care Medicine, Xianyang First People's Hospital of Shaanxi Province, Xianyang, Shaanxi 712000, China; 2. Department of Emergency, Jingyang County Hospital, Xianyang, Shaanxi 712000, China

Abstract: Objective To detect the serum levels of pentraxin-3(PTX-3) and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1(sTREM-1) in patients with severe multiple trauma, and to analyze their predictive value for multiple organ dysfunction syndrome (MODS). **Methods** A total of 128 patients with severe multiple trauma admitted to the First People's Hospital of Xianyang from June 2016 to June 2019 were selected as the research objects, including 70 patients with MODS as the MODS group and 58 patients without MODS as the control group. The serum levels of PTX-3 and sTREM-1 in the 2 groups were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between the levels of PTX-3 and sTREM-1, and the correlation between them and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive

value of PTX-3 and sTREM-1 for MODS. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of MODS. **Results** The levels of PTX-3 and sTREM-1 in MODS group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$). The APACHE II score and injury severity score (ISS score) of PTX-3 and sTREM-1 high expression group were higher than those of PTX-3 and sTREM-1 low expression group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum PTX-3 levels were positively correlated with sTREM-1 levels in MODS patients ($r=0.642, P<0.001$), and both PTX-3 and sTREM-1 levels were positively correlated with APACHE II score ($r=0.617, 0.843, P<0.001$). ROC curve analysis showed that when the optimal cut-off value of serum PTX-3 was $3.34 \mu\text{g/L}$, The area under the curve (AUC) for diagnosing MODS was 0.907, the sensitivity was 78.57%, and the specificity was 94.83%. When the optimal cut-off value of sTREM-1 was 21.64 ng/mL, the AUC of diagnosing MODS was 0.902, the sensitivity was 72.86%, and the specificity was 94.83%. The AUC of PTX-3 and sTREM-1 combined detection for predicting MODS was 0.960, the sensitivity was 90.00%, and the specificity was 92.83%. Multivariate Logistic regression analysis showed that the increase of APACHE II score, ISS score, PTX-3 level and sTREM-1 level were risk factors for MODS in patients with severe multiple trauma ($P<0.05$). **Conclusion** The serum levels of PTX-3 and sTREM-1 are high in patients with severe multiple trauma complicated with MODS. The elevated levels of PTX-3 and sTREM-1 are the risk factors for MODS in patients with severe multiple trauma. PTX-3 and streM-1 have certain predictive value for MODS.

Key words: severe multiple injurie; pentraxin-3; soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1; multiple organ dysfunction syndrome

多发伤是急诊常见疾病之一,严重多发伤患者具有病情重且变化快、病死率高的特点,严重多发伤患者若救治不及时常发展为多器官功能障碍综合征(MODS),而 MODS 是造成创伤患者死亡的重要原因之一^[1]。有研究发现,严重多发伤患者并发 MODS 的病死率升高^[2]。因此,若能及时预测创伤后 MODS 的发生、发展,可明显降低严重多发伤患者的病死率。正五聚蛋白-3(PTX-3)是正五聚蛋白家族的成员,为炎症反应急性期反应蛋白,在机体发生感染或炎症反应时呈异常表达状态^[3]。有研究发现,PTX-3 在类风湿关节炎患者中呈高表达,与补体成分 C1q 协同激活 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)炎性小体,诱导炎症因子释放^[4]。心搏骤停复苏后,PTX-3 水平升高与 MODS 和早期死亡有关^[5]。髓系细胞触发受体-1(TREM-1)是炎症反应信号的关键放大器,可溶性 TREM-1(sTREM-1)在脓毒症相关急性肾损伤患者血清中表达上调,是预测脓毒症相关急性肾损伤潜在的生物标志物^[6]。MENG 等^[7]研究发现,阻断 sTREM-1 释放和 NLRP3 炎症小体活化,可减轻急性肺损伤。目前关于 PTX-3、sTREM-1 在严重多发伤患者血清中的表达水平及对 MODS 的预测价值少有研究,因此,本研究通过检测严重多发伤患者血清 PTX-3、sTREM-1 的表达水平,分析 PTX-3、sTREM-1 水平与急性生理与慢性健康评分(APACHE II 评分)的相关性及对 MODS 的预测价值,以期对 MODS

的诊断提供新的参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 6 月至 2019 年 6 月咸阳市第一人民医院收治的 128 例已确诊的严重多发伤患者作为研究对象,其中 70 例合并 MODS 患者作为 MODS 组,58 例未合并 MODS 患者作为对照组。MODS 组男 36 例,女 34 例;年龄 21~64 岁,平均(42.18 ± 4.32)岁;致伤原因:交通伤 34 例,暴力伤 23 例,其他 13 例;受伤部位数: <3 个 30 例, ≥ 3 个 40 例。对照组男 28 例,女 30 例;年龄 23~65 岁,平均(43.57 ± 4.65)岁;致伤原因:交通伤 28 例,暴力伤 16 例,其他 14 例;受伤部位数: <3 个 30 例, ≥ 3 个 28 例。MODS 组与对照组性别、年龄、致伤原因、受伤部位数比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)符合《多发伤病历与诊断:专家共识意见(2013 版)》^[8]中的严重多发伤患者的诊断标准;(2)损伤严重程度评分(ISS 评分) ≥ 16 分。排除标准:(1)患有其他传染性疾病;(2)就诊前接受过治疗。所有患者及家属均知情同意并签署知情同意书。本研究经咸阳市第一人民医院伦理委员会审核批准。

1.2 仪器与试剂 酶联免疫分析仪(杭州奥盛仪器有限公司,批号:AS-19070-00);PTX-3 ELISA 试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,批号:E-EL-H6081);sTREM-1 ELISA 试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,批号:E-EL-H1596c)。

1.3 方法 采集所有研究对象空腹静脉血 5 mL 于肝素抗凝管,离心后分离出上清液,置于一80 ℃冰箱保存待测。采用 ELISA 检测血清 PTX-3、sTREM-1 水平,具体操作严格按照试剂盒说明书进行。整理患者资料,对患者进行 APACHE II 评分、ISS 评分,总分 71 分,APACHE II 与 ISS 评分越高,表明患者病情越严重。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。采用 Pearson 相关进行相关性分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线进行预测价值分析;采用多因素 Logistic 回归分析影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 MODS 组和对照组血清 PTX-3、sTREM-1 水平比较 MODS 组血清 PTX-3、sTREM-1 水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同血清 PTX-3、sTREM-1 表达组中患者临床特征情况比较 以 MODS 组患者血清 PTX-3 水平均值 $3.89 \mu\text{g/L}$ 作为标准分为高、低表达组, $\geq 3.89 \mu\text{g/L}$ 为高表达组(38 例), $< 3.89 \mu\text{g/L}$ 为低表达组(32 例)。以 MODS 组患者血清 sTREM-1 水平均值 23.83 ng/mL 作为标准分为高、低表达组, $\geq 23.83 \text{ ng/mL}$ 为高表达组(36 例), $< 23.83 \text{ ng/mL}$ 为低表达组(34 例)。PTX-3、sTREM-1 低表达组与高表达组性别、年龄、致伤原因、受伤部位数比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);PTX-3、sTREM-1 高表达组 APACHE II、ISS 评分均高于 PTX-3、sTREM-1 低表达组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 MODS 组和对照组血清 PTX-3、sTREM-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PTX-3($\mu\text{g/L}$)	sTREM-1(ng/mL)
MODS 组	70	3.89 ± 1.07	23.83 ± 3.10
对照组	58	2.35 ± 0.56	18.64 ± 2.13
<i>t</i>		9.891	10.807
<i>P</i>		< 0.001	< 0.001

表 2 不同血清 PTX-3、sTREM-1 表达组中患者临床特征情况比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$]

临床特征	<i>n</i>	PTX-3				sTREM-1			
		高表达组 (<i>n</i> = 38)	低表达组 (<i>n</i> = 32)	χ^2/t	<i>P</i>	高表达组 (<i>n</i> = 36)	低表达组 (<i>n</i> = 34)	χ^2/t	<i>P</i>
性别				0.048	0.826			0.525	0.469
男	36	20(55.56)	16(44.44)			17(47.22)	19(52.78)		
女	34	18(52.94)	16(47.06)			19(55.88)	15(44.12)		
年龄(岁)				1.005	0.316			0.944	0.331
<40	37	18(48.65)	19(51.35)			17(45.95)	20(54.05)		
≥ 40	33	20(60.61)	13(39.39)			19(57.58)	14(42.42)		
致伤原因				1.582	0.253			1.145	0.246
交通伤	34	18(52.94)	16(47.06)			18(52.94)	16(47.06)		
暴力伤	23	11(47.83)	12(52.17)			10(43.48)	13(56.52)		
其他	13	9(69.23)	4(30.77)			8(61.54)	5(38.46)		
受伤部位(个)				0.691	0.406			0.043	0.836
<3	30	18(60.00)	12(40.00)			15(50.00)	15(50.00)		
≥ 3	40	20(50.00)	20(50.00)			21(52.50)	19(47.50)		
APACHE II 评分(分)	70	23.51 ± 4.21	20.43 ± 3.56	3.269	0.002	23.85 ± 3.94	20.25 ± 3.67	3.950	< 0.001
ISS 评分(分)	70	31.15 ± 4.38	28.64 ± 3.74	2.551	0.013	32.08 ± 4.52	27.80 ± 3.67	4.334	< 0.001

2.3 MODS 患者血清 PTX-3、sTREM-1 水平的相关性及二者与 APACHE II 评分的相关性 Pearson 相关分析结果显示,MODS 患者血清 PTX-3 水平与 sTREM-1 水平呈明显正相关($r = 0.642, P < 0.001$),PTX-3、sTREM-1 水平与 APACHE II 评分均呈明显

正相关($r = 0.617, 0.843, P < 0.001$)。

2.4 血清 PTX-3、sTREM-1 对 MODS 发生的预测价值 ROC 曲线分析结果显示,血清 PTX-3 最佳截断值为 $3.34 \mu\text{g/L}$ 时,预测 MODS 发生的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.907(95%CI:0.843~0.951),灵

敏度为 78.57%，特异度为 94.83%；sTREM-1 最佳截断值为 21.64 ng/mL 时，预测 MODS 发生的 AUC 为 0.902 (95% CI: 0.837 ~ 0.947)，灵敏度为 72.86%，特异度为 94.83%；PTX-3、sTREM-1 联合检测预测 MODS 发生的 AUC 为 0.960 (95% CI: 0.910 ~ 0.987)，灵敏度为 90.00%，特异度为 92.83%。见图 1。

2.5 多因素 Logistic 回归分析严重多发伤患者并发 MODS 的影响因素

以严重多发伤患者并发 MODS

作为因变量(发生=1,未发生=0),以 APACHE II 评分(连续变量)、ISS 评分(连续变量)、PTX-3 水平($\geq 3.89 \mu\text{g/L}$ =1,<3.89 $\mu\text{g/L}$ =0)、sTREM-1 水平($\geq 23.83 \text{ ng/mL}$ =1,<23.83 ng/mL =0)作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,APACHE II 评分、ISS 评分、PTX-3 水平、sTREM-1 水平升高是严重多发伤患者并发 MODS 的危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 严重多发伤患者并发 MODS 的多因素 Logistic 回归分析

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR (95%CI)
APACHE II 评分	0.674	0.213	10.012	0.002	1.962(1.292~2.979)
ISS 评分	0.380	0.131	8.406	0.004	1.462(1.131~1.890)
PTX-3	0.421	0.125	11.362	<0.001	1.524(1.193~1.947)
sTREM-1	0.777	0.287	7.339	0.007	2.176(1.240~3.819)

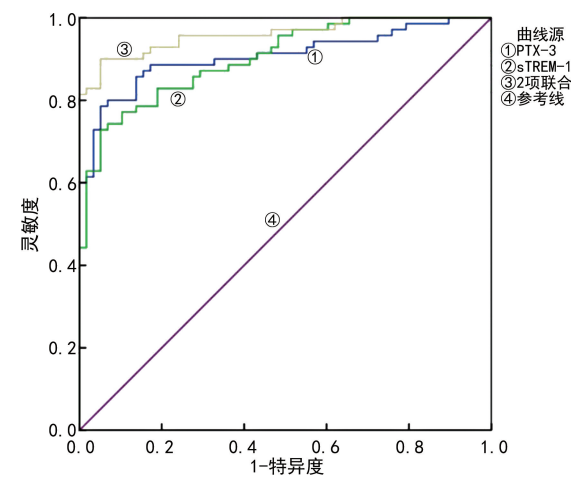


图 1 血清 PTX-3、sTREM-1 水平预测 MODS 发生的 ROC 曲线

3 讨论

严重多发伤患者通常有 2 个及 2 个以上的部位受伤,多伴有大量出血、休克、感染或手术等引起机体免疫功能紊乱,激活大量炎性递质、组织因子释放及导致器官功能紊乱,因此多合并 MODS,常危及患者生命。在 MODS 病情发展过程中,除炎症因子水平发生改变外,致炎与抗炎因子也出现失衡。由于缺乏特效性治疗手段,一旦发生 MODS,患者病死率明显升高^[9]。因此,继续探索能预测 MODS 病情的生物标志物具有重要意义。

PTX-3 在炎症反应和感染免疫应答中发挥重要作用,有研究发现,PTX-3 水平在许多免疫介导的炎症反应条件下升高^[10]。血清 PTX-3 水平在急性心肌梗死、心力衰竭和心搏骤停患者中迅速升高,反映了组织损伤的程度并预测了死亡风险^[11]。RISTAGNO

等^[5]研究发现,血清 PTX-3 水平升高与 MODS 早期死亡风险较高有关。APACHE II 评分联合血清标志物检测可以有效评估多发伤患者病情的严重程度并判断预后,患者评分越高,表明病情越重,且预后越差^[12]。本研究发现,严重多发伤并发 MODS 患者血清 PTX-3 水平明显升高,且与 APACHE II 评分呈正相关($P<0.05$)。PTX-3 高表达组 APACHE II 评分、ISS 评分均高于 PTX-3 低表达组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。PTX-3 水平升高是严重多发伤患者并发 MODS 的危险因素($P<0.05$),且对 MODS 具有一定的预测价值。提示 PTX-3 具有作为预测 MODS 发生生物标志物的潜能。

sTREM-1 可能作为一种有效的炎症反应标志物或感染标志物,在 KLEIN 等^[13]进行的一项研究中发现,血清 sTREM-1 可作为儿童急性阑尾炎的诊断生物标志物。sTREM-1 水平升高可识别细菌感染的肝硬化患者并预测其 90 d 病死率^[14]。新型冠状病毒感染患者血浆 sTREM-1 水平升高,与疾病严重程度有关,sTREM-1 水平与白细胞介素(IL)-6、IL-10、IL-8 和中性粒细胞计数均呈明显正相关($P<0.05$),与淋巴细胞计数呈明显负相关($P<0.05$),血浆 sTREM-1 水平升高与新型冠状病毒感染患者的不良临床结局相关^[15]。本研究发现,严重多发伤并发 MODS 患者血清 sTREM-1 水平明显升高,且与 APACHE II 评分呈正相关($P<0.05$)。sTREM-1 高表达组 APACHE II 评分、ISS 评分均高于 sTREM-1 低表达组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。sTREM-1 水平升高是严重多发伤患者并发 MODS 的危险因素($P<0.05$),且

对 MODS 具有一定的预测价值。

综上所述,PTX-3、sTREM-1 在严重多发伤并发 MODS 患者血清中呈高表达,二者水平升高是严重多发伤患者并发 MODS 的危险因素,PTX-3、sTREM-1 对 MODS 发生具有一定的预测价值。但本研究尚有不足之处,未深入探讨 PTX-3、sTREM-1 与 MODS 病理机制的关系,这将是下一步研究的重点内容。

参考文献

[1] 梁亚鹏,尹其翔,周峰,等.老年多发伤患者短期内并发多器官功能障碍综合征的危险因素分析[J].西部医学,2022,34(11):1630-1634.

[2] 黄文娟,覃松,孙宇,等.严重创伤患者 MODS 预警评分的建立及临床意义:一项多中心研究[J].中华危重病急救医学,2018,30(1):41-46.

[3] 陈永照,钟丽花,杨辉,等.血清乳酸和正五聚蛋白 3 及单核细胞趋化蛋白 1 联合检测对新生儿早发型败血症诊断及预后评估的价值[J].中华医院感染学杂志,2022,32(8):1215-1219.

[4] WU X Y,LI K T,YANG H X,et al. Complement C1q synergizes with PTX3 in promoting NLRP3 inflammasome over-activation and pyroptosis in rheumatoid arthritis[J]. J Autoimmun,2020,106:102336.

[5] RISTAGNO G,VARPUAL T,MASSON S,et al. Elevations of inflammatory markers PTX3 and sST2 after resuscitation from cardiac arrest are associated with multiple organ dysfunction syndrome and early death[J]. Clin Chem Lab Med,2015,53(11):1847-1857.

[6] PAN P,LIU X,WU L,et al. TREM-1 promoted apoptosis and inhibited autophagy in LPS-treated HK-2 cells through the NF-κB pathway[J]. Int J Med Sci,2021,18(1):8-17.

[7] MENG Q,WANG X,GUO D,et al. Nano-chemically

modified tetracycline-3 (nCMT-3) attenuates acute lung injury via blocking sTREM-1 release and NLRP3 inflammasome activation[J]. Shock,2022,57(5):749-758.

[8] 中华医学会创伤学分会创伤急救与多发伤学组.多发伤病历与诊断:专家共识意见(2013 版)[J].创伤外科杂志,2014,16(2):192-193.

[9] 李天泉,龚光远,陈维.早期应用大黄在治疗严重多发性创伤胃肠功能障碍中的价值研究[J].检验医学与临床,2019,16(6):776-778.

[10] RAMRIEZ G A,ROVERE-QUERINI P,BLASI M,et al. PTX3 intercepts vascular inflammation in systemic immune-mediated diseases[J]. Front Immunol,2019,10(1):1135-1143.

[11] RISTAGNO G,FUMAGALLI F,BOTTAZZI B,et al. Pentraxin 3 in cardiovascular disease[J]. Front Immunol,2019,10(1):823-833.

[12] 杜奇容,潘曙明,李明,等.血清标志物联合急性生理与慢性健康评分在多发伤合并多器官功能障碍综合征诊断及预后中的价值[J].中国临床医生杂志,2022,50(2):181-184.

[13] KLEIN T T,KOHN E,KLIN B,et al. sTREM-1 as a diagnostic biomarker for acute appendicitis in children[J]. Asian J Surg,2021,44(9):1172-1178.

[14] TORANI D,VITALIS Z,JONAS A,et al. Increased sTREM-1 levels identify cirrhotic patients with bacterial infection and predict their 90-day mortality[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol,2021,45(5):101579.

[15] DE NOOIJER A H,GRONDMN I,LAMB DEN S,et al. Increased sTREM-1 plasma concentrations are associated with poor clinical outcomes in patients with COVID-19[J]. Biosci Rep,2021,41(7):BSR20210940.

(收稿日期:2023-01-10 修回日期:2023-05-16)

(上接第 2972 页)

infarction[J]. Thromb Haemost, 2021, 121(12): 1637-1649.

[9] SHAH A H,PURI R,KALRA A. Management of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction;a review[J]. Clin Cardiol,2019,42(4):484-493.

[10] AYDIN S,UGUR K,AYDIN S,et al. Biomarkers in acute myocardial infarction;current perspectives[J]. Vasc Health Risk Manag,2019,15:1-10.

[11] LIU K,WANG Y,LI H. The role of ninjurin1 and its impact beyond the nervous system[J]. Dev Neurosci,2020,42(5/6):159-169.

[12] WANG X,QIN J,ZHANG X,et al. Functional blocking of ninjurin1 as a strategy for protecting endothelial cells in diabetes mellitus[J]. Clin Sci (Lond), 2018, 132(2):

213-229.

[13] MINOSHIMA A,KABARA M,MATSUKI M,et al. Pericyte-specific ninjurin1 deletion attenuates vessel maturation and blood flow recovery in hind limb ischemia[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2018,38(10):2358-2370.

[14] LEE H J,AHN B J,SHIN M W,et al. Ninjurin1:a potential adhesion molecule and its role in inflammation and tissue remodeling[J]. Mol Cells,2010,29(3):223-227.

[15] XU Z,CHEN Y,WANG Y,et al. Matrix stiffness,endothelial dysfunction and atherosclerosis[J]. Mol Biol Rep, 2023,50(8):7027-7041.

(收稿日期:2023-02-16 修回日期:2023-07-07)