

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2022.01.012

# 长链非编码 RNA 与心肌凋亡\*

何娟娟 综述 刘立新<sup>△</sup> 审校

(济宁医学院临床医学院, 济宁 272013; 济宁医学院附属医院, 济宁 272029)

**摘要** 长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是转录本长度超过 200 个核苷酸且不具有功能性蛋白质编码能力的 RNA 转录物,其在心血管疾病中的表达存在差异。心肌凋亡是导致多种心血管疾病的重要病理过程,lncRNA 可通过多种途径影响心肌凋亡。本文就 lncRNA 与心肌凋亡关系的研究进展做一综述,总结 lncRNA 通过调节心肌细胞凋亡影响心血管疾病的机制。

**关键词** 长链非编码 RNA;心肌凋亡;心血管疾病

中图分类号:R365 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2022)02-054-05

## Long non-coding RNA and myocardial apoptosis

HE Juanjuan, LIU Lixin<sup>△</sup>

(School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China;

Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

**Abstract:** Long non-coding RNA (LncRNA) is a kind of RNA transcript with a length of more than 200 nucleotides and no functional protein coding ability. There are differences in the expression of LncRNA in cardiovascular diseases. Myocardial apoptosis is an important pathological process leading to a variety of cardiovascular diseases. LncRNA can affect myocardial apoptosis in a variety of ways. This paper reviewed the research progress of the relationship between LncRNA and myocardial apoptosis, and summarized the mechanism of LncRNA affecting cardiovascular disease by regulating cardiomyocyte apoptosis.

**Keywords:** Long Non-Coding RNA; Myocardial apoptosis; Cardiovascular disease

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 作为复杂分子网络中的一部分,在心血管疾病、自身免疫性疾病及肿瘤等的发生发展中具有重要作用。lncRNA 在急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 中的研究进展比较多,但 lncRNA 在心肌细胞凋亡中的作用及分子机制研究尚未见系统叙述。心肌凋亡是多种心血管疾病的重要病理过程,本文围绕 lncRNA 在不同原因导致的心肌凋亡作用及分子机制做一综述,旨在进一步分析 lncRNA 通过调节心肌细胞凋亡影响心血管疾病的作

### 1 lncRNA 概述

lncRNA 是转录本长度超过 200 个核苷酸且不具有功能性蛋白质编码能力的 RNA 转录物。lncRNA 可以执行多个生物功能:1) 可以作为调控染色质状态因子的支架、桥梁和绳索进行表观遗传调控;2) 可通过作用于靶基因的转录因子或者抑制因子进行转录调控;3) 核分区-维持核结构;4) 通过与 mRNA 碱基结合或作为 mRNA 结合蛋白的辅助因子或竞争对手进行转录后基因调控<sup>[1]</sup>。lncRNA 在心血管疾病中的表达存在差异,并通过各种机制调节心血管疾病的发生和发展,其中在 AMI、心脏发育、心力衰竭 (heart failure, HF)、扩张型心肌病、动脉粥样硬化及血脂异常等过程中发挥重要的作用。此外,循环中的 lncRNA 结构相对稳定,在外

\* [基金项目] 山东省医药卫生科技发展计划项目基金 (2019WSB 34001)

<sup>△</sup> [通信作者] 刘立新, E-mail: liulx1966@hotmail.com

周血单核细胞、血浆、血清、尿液等体液中易于检测其存在。

## 2 心肌细胞凋亡在心血管疾病中的作用

细胞凋亡是一种高度调控的细胞死亡过程,可由细胞膜、线粒体和内质网中的死亡受体介导。参与凋亡过程的相关基因有几十种,其中 Bcl-2、Bcl-XL、Bcl-AL 等基因有抑制凋亡作用,Bad、Bax、Bak、P53 等基因有促进凋亡作用,c-myc 等基因可能具有双向调节作用,生长因子充足时促进细胞增殖,生长因子缺乏时引起细胞凋亡<sup>[21]</sup>。心肌细胞凋亡是多种心血管疾病的重要病理过程。心肌细胞凋亡的增加会促进心肌梗死、HF 和扩张型心肌病等多种心血管疾病的发生发展,而限制细胞凋亡对心脏有保护作用。lncRNA 通过作用于凋亡相关通路影响凋亡蛋白的表达,从而调控心肌细胞凋亡,在多种心血管疾病的发病机制中发挥重要作用。

## 3 lncRNA 与心肌凋亡

在不同机制导致的心肌细胞凋亡中 lncRNA 表达有变化,MIAT、MIRF、circANKRD36 等在心肌细胞凋亡中表达升高,而 UCA1、CARL、ENS-MUST00000134285 等表达降低,同时还有一些 lncRNA 亚型如 MALAT1、ANRIL、TUG1、XIST、ROR 在调控心肌细胞凋亡中存在双向调节作用,它们既能促进心肌细胞凋亡也能抑制心肌细胞凋亡,这可能与不同心肌细胞类型、不同作用条件或者不同信号通路有关。这些 lncRNA 通过不同机制发挥不同功能,促进及抑制心肌细胞凋亡。

### 3.1 lncRNA 促进心肌凋亡

**3.1.1 心肌梗死相关转录本 (myocardial infarction associated transcript, MIAT)** MIAT 是首个被确定为具有心肌梗死风险的一种 lncRNA。MIAT 通过海绵作用抑制 miR-22-3p 来上调 DAPK2 的表达,从而促进心肌细胞凋亡<sup>[2]</sup>。而且在缺氧/复氧 (hypoxia / reoxygenation, H/R) 诱导的 H9c2 心肌细胞中发现 MIAT 的表达增加<sup>[3]</sup>。Yao 等<sup>[4]</sup>通过对房颤 (Atrial fibrillation, AF) 大鼠模型用特定的 shRNA 慢病毒注射下调 MIAT,可使具有心脏保护作用的 miR-133a-3p 表达增加,导致 AF 持续时间缩短,并且有效减少 AF 诱导的心肌细胞凋亡和心房纤维化。见图 1。

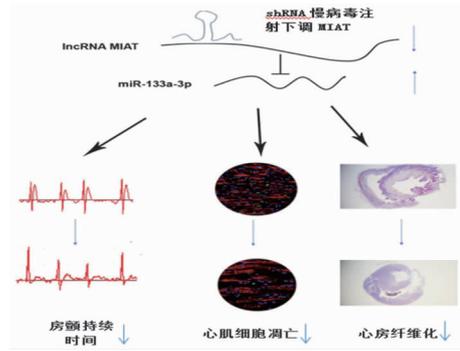


图 1 AF 大鼠模型 MIAT/miR-133a-3p 通路示意图<sup>[4]</sup>

**3.1.2 心梗调控因子 (myocardial infarction-regulatory factor, MIRF)** MIRF 参与心肌梗死病理过程,但是关于其具体机制的研究尚少。Su 等<sup>[5]</sup>研究揭示了 lncRNA MIRF-miR-26a-Bak1 轴在心肌梗死中的分子机制。MIRF 可通过抑制 miR-26a 的表达,进而上调 Bak1 的表达,导致心肌细胞凋亡;敲除 MIRF 可以减轻 AMI 小鼠的心肌损伤并改善心功能。

自噬是心肌细胞抗缺血损伤的保护因子。近期一项研究<sup>[6]</sup>提出了心肌梗死期间 MIRF 相关的自噬信号机制,心脏应激通过上调 MIRF 来抑制 miR-26a 的表达,进而解除对抗自噬蛋白 USP15 的抑制作用,阻断自噬,减轻内在的心脏保护活性,增加心肌细胞凋亡,最终导致缺血损伤和心功能不全,表明 MIRF 是一种新的抗自噬 lncRNA,为其他自噬相关疾病的研究提供了依据。

**3.1.3 circANKRD36 环状 RNA (circRNA)** 是属于非编码 RNA (ncRNA) 的一种新型 RNA,在心病及心力衰竭中发挥重要作用。circANKRD36 属于 circRNA 中的一种,在炎症损伤中通过吞噬微小核糖核酸 (如 miR-15、miR-138 等) 发挥作用。Wang 等<sup>[7]</sup>研究发现 circANKRD36 通过吞噬作用负调节 miR-15 水平,而 miR-15 具有抗炎损伤活性,在心脏缺血性损伤中发挥保护作用,而 MyD88 是 miR-15 的靶基因,miR-15 通过靶向 MyD88 发挥作用;沉默 circANKRD36 可通过调节 miRNA-15/MyD88 通路减轻脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的炎症损伤。沉默 circANKRD36 还可通过上调 H9c2 细胞中的 miR-138,抑制 p38MAPK /NF-κB 通路,减轻 LPS 激活的心肌细胞凋亡和炎症反应<sup>[8]</sup>。

### 3.2 lncRNA 抑制心肌凋亡

**3.2.1 UCA1** UCA1 包含 3 个外显子,长度为

1.4kb,最初在人膀胱移行细胞癌中被发现的一种 lncRNA。UCA1 在成人心脏中特异性表达,表明 UCA1 可能在维持正常心肌功能方面发挥重要作用,并可作为心脏病(如 AMI)的生物标志物。UCA1 通过抑制 miR-143/MDM2/p53 轴来抑制心肌细胞凋亡,发挥心血管保护因子的作用<sup>[9]</sup>。而在心肌梗死大鼠模型中,也证实了 UCA1 抑制心肌凋亡作用,UCA1 通过靶向作用于 miR-873,降低 miR-873 对其靶点 XIAP 的抑制作用,并升高抗凋亡蛋白 Bcl-2 水平,从而减轻心肌细胞凋亡<sup>[10]</sup>。

**3.2.2 心脏凋亡相关 lncRNA (cardiac apoptosis-related lncRNA, CARL)** CARL 通过调节心肌细胞凋亡参与心脏病的发生发展,但是目前关于其分子机制的研究尚少。Wang 等<sup>[11]</sup>揭示了 CARL 可抑制线粒体裂变和凋亡,而这种作用主要依赖于 miR-539 和 PHB2。CARL 通过下调 miR-539 来增加 PHB2 的表达,从而抑制线粒体分裂和心肌凋亡。此外,Li 等<sup>[12]</sup>发现 CARL 在大鼠原代心肌内皮细胞中过表达可提高细胞活力,降低细胞凋亡。

**3.2.3 ENSMUST00000134285** 2018 年,Chun 等<sup>[13]</sup>鉴定出 ENSMUST00000134285 是调控细胞凋亡的一种 lncRNA。ENSMUST00000134285 可增加下游的 MPAK11 活性,MAPK11 通过抑制 ROS 形成发挥促存活作用。敲低 H/R 心肌细胞模型小鼠 ENSMUST00000134285 可抑制 MAPK11 的活性,增加心肌细胞凋亡;推测 miRNA760 可能是 ENSMUST00000134285 和 MAPK11 之间的中介,但是目前尚未得到进一步证实。

### 3.3 lncRNA 双向调节心肌凋亡

#### 3.3.1 转移相关肺腺癌转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)

MALAT1 是一个长度为 8000 nt 的 lncRNA,位于染色体 11q13 上。近年来,MALAT1 在心血管疾病方面的作用被重视,并发现它可以通过多种途径参与调节心肌凋亡。下调 MALAT1 可减少糖尿病大鼠心肌细胞凋亡,改善左心室功能<sup>[14]</sup>。MALAT1 介导的组蛋白甲基转移酶 EZH2 向 miR-22 启动子募集导致 miR-22 的转录受到抑制;低水平的 miR-22 可上调 ABCA1 的表达,ABCA1 可通过影响炎症因子分泌来增加糖尿病大鼠心肌细胞的凋亡(图 2)。MALAT1 在自噬调节中也能发挥作用,MALAT1 通过 TSC2 启动子区招募 EZH2 诱导核小体组蛋白(H3K27me3)来表观抑制 TSC2 转录,从

而诱导 mTOR 激活并抑制自噬,降低自噬对心脏的保护作用<sup>[15]</sup>。但是部分研究也表明 H9C2 细胞中,MALA 起到抑制凋亡的作用。Yao 等<sup>[16]</sup>指出敲低 MALAT1 可上调 miR-217 的表达,进而降低 Sirt1 的表达,加重缺氧诱导的 H9C2 细胞凋亡。MALAT1 可通过海绵作用下调 miR-558 的表达,进而减少异丙肾上腺素(ISO)诱导的 H9C2 心肌细胞凋亡<sup>[17]</sup>。

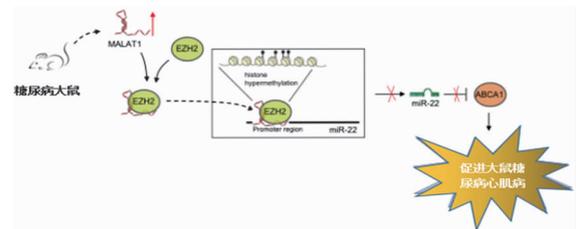


图 2 MALAT1 在糖尿病心肌病中的作用机制<sup>[14]</sup>

**3.3.2 ANRIL** ANRIL 是一种长 3.8kb 的反义非编码 RNA,转录自人类 9 号染色体 P21 的短臂上。目前已经确定 ANRIL 是一种与冠状动脉心脏病(CHD)密切相关的生物标志物<sup>[18]</sup>。Yang 等<sup>[19]</sup>研究发现在 AMI 小鼠模型中,下调 ANRIL 可通过 IL-33/ST2 途径减轻心肌细胞凋亡,促进心肌细胞存活,减少梗死面积、纤维化,改善心肌功能。但是,Shu 等<sup>[20]</sup>研究揭示了 ANRIL 通过调节 miR-7-5p/SIRT1 轴,在缺氧诱导的 H9c2 细胞损伤中发挥保护作用。ANRIL 通过与 miR-7-5p 竞争性结合,正向调控 Sirt1 表达,从而减少了心肌细胞凋亡。

**3.3.3 lncRNA 牛磺酸上调基因 1 (Taurine-upregulated gene 1, TUG1)** TUG1 位于染色体 22q12 上,最初被确定为牛磺酸处理的小鼠视网膜细胞中上调的转录本。TUG1 可通过影响成骨细胞凋亡在骨质疏松中发挥重要作用。TUG1 通过上调 Bcl-2 来抑制地塞米松诱导的小鼠 MC3T3-E1 细胞凋亡,表明 TUG1 可能是糖皮质激素诱导的成骨细胞凋亡的保护性因子<sup>[21]</sup>。而近年来关于 TUG1 影响心肌缺血操作的研究表明,TUG1 在心肌细胞凋亡中也起到重要作用。Wu 等<sup>[22]</sup>研究发现 TUG1 竞争性结合 miR-340 加速心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)。

另外,TUG1-miR-9a-5p 轴通过靶向 KLF5 促进心肌细胞凋亡,导致心肌缺血损伤。TUG1 通过竞争性结合 miR-9a-5p 来促进 KLF5 的表达;上调的 KLF5 通过刺激线粒体死亡通路,导致心肌细胞凋

亡增加<sup>[23]</sup>。此外,敲低 TUG1 可通过调控 miR-532-5p/Sox8 轴来减轻缺血缺氧诱导的心肌细胞炎症和凋亡<sup>[24]</sup>。而 Jiang 等<sup>[25]</sup>研究发现,在缺氧诱导的 H9C2 细胞中上调 TUG1 可减轻心肌细胞损伤。TUG1 通过靶向下调 miR-124 的表达,降低了 miR-124 对 Hic-5 抑制作用,过表达的 Hic-5 激活 Sp1/Survivin 信号通路,最终减轻缺氧诱导的心肌细胞凋亡。

**3.3.4 非 X 活性特异性转录本(X-inactive specific transcript, XIST)** XIST 位于人 Xq13.2 染色体上,是一个 17kb 的 lncRNA。XIST 在心肌梗死、糖尿病心肌病及脓毒症心肌损伤等疾病中发挥重要作用。XIST 可通过靶向 miR-101a-3p 上调 FOS 和凋亡相关蛋白水平,促进心肌细胞凋亡<sup>[26]</sup>。下调 XIST 可改善 LPS 诱导的心肌损伤,减少凋亡<sup>[27]</sup>。Peng 等<sup>[28]</sup>研究提示 XIST 可以抑制 H9C2 心肌细胞凋亡。XIST 通过吸附 miR-122-5p 来促进 FOXP2 表达,而 FOXP2 过表达可上调 Bcl-2 表达,抑制 HIF- $\alpha$ 、Bax 和 cleaved-caspase 9 蛋白的表达,从而减少心肌细胞凋亡。

#### 4 小结与展望

心肌凋亡是包括心肌梗死、心力衰竭、扩张型心肌病在内的多种心血管疾病重要的病理基础,而 lncRNA 种类繁多,目前关于 lncRNA 与心肌凋亡的关系仍在研究阶段,lncRNA 调节心肌凋亡的具体机制尚不完全明确。因此,针对 lncRNA 调节心肌凋亡的研究仍是非常有必要的。这将有助于挖掘更多心血管疾病的潜在的生物标志物和治疗靶点,为医师把握患者病情及较早采取治疗措施提供帮助,从而改善预后。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

#### 参考文献:

[1] Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency [J]. Nature, 2013, 495 ( 7441 ): 333-338. DOI: 10.1038/nature11928.

[2] Zhou X, Zhang W, Jin M, et al. lncRNA MIAT functions as a competing endogenous RNA to upregulate DAPK2 by sponging miR-22-3p in diabetic cardiomyopathy [J]. Cell Death Dis, 2017, 8 ( 7 ): e2929. DOI: 10.1038/cddis.2017.321.

[3] Cong L, Su Y, Wei D, et al. Catechin relieves hypoxia/

reoxygenation-induced myocardial cell apoptosis via down-regulating lncRNA MIAT [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24 ( 3 ): 2356-2368. DOI: 10.1111/jcmm.14919.

[4] Yao L, Zhou B, You L, et al. lncRNA MIAT/miR-133a-3p axis regulates atrial fibrillation and atrial fibrillation-induced myocardial fibrosis [J]. Mol Biol Rep, 2020, 47 ( 4 ): 2605-2617. DOI: 10.1007/s11033-020-05347-0.

[5] Su X, Lv L, Li Y, et al. lncRNA MIRF Promotes Cardiac Apoptosis through the miR-26a-Bak1 Axis [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 20: 841-850. DOI: 10.1016/j.omtn.2020.05.002.

[6] Liang H, Su X, Wu Q, et al. lncRNA 2810403D21Rik/Mirf promotes ischemic myocardial injury by regulating autophagy through targeting Mir26a [J]. Autophagy, 2020, 16 ( 6 ): 1077-1091. DOI: 10.1080/15548627.2019.1659610.

[7] Wang Q, Tao S, Zhu N, et al. Silencing circular RNA circANKRD36 remits lipopolysaccharide-induced inflammatory damage by regulating microRNA-15/MyD88 [J]. J Cell Biochem, 2020, 121 ( 3 ): 2704-2712. DOI: 10.1002/jcb.29490.

[8] Shi S, Zhang S, Zhang H, et al. Silencing circANKRD36 protects H9c2 cells against lipopolysaccharide-induced injury via up-regulating miR-138 [J]. Exp Mol Pathol, 2019, 111: 104300. DOI: 10.1016/j.yexmp.2019.104300.

[9] Wang QS, Zhou J, Li X. lncRNA UCA1 protects cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation induced apoptosis through inhibiting miR-143/MDM2/p53 axis [J]. Genomics, 2020, 112 ( 1 ): 574-580. DOI: 10.1016/j.ygeno.2019.04.009.

[10] Sun L, Zhu W, Zhao P, et al. Long noncoding RNA UCA1 from hypoxia-conditioned hMSC-derived exosomes: a novel molecular target for cardioprotection through miR-873-5p/XIAP axis [J]. Cell Death Dis, 2020, 11 ( 8 ): 696. DOI: 10.1038/s41419-020-02783-5.

[11] Wang K, Long B, Zhou LY, et al. CARL lncRNA inhibits anoxia-induced mitochondrial fission and apoptosis in cardiomyocytes by impairing miR-539-dependent PHB2 downregulation [J]. Nat Commun, 2014, 5: 3596. DOI: 10.1038/ncomms4596.

[12] Li L, Wang JJ, Zhang HS. lncRNA-CARL in a rat model of myocardial infarction [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22 ( 13 ): 4332-4340. DOI: 10.26355/eurrev\_201807\_15430.

[13] Chun YX, Hui ZD, Bond LW, et al. lncRNA ENS-

- MUST00000134285 Increases MAPK11 Activity, Regulating Aging-Related Myocardial Apoptosis[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2018, 73(8): 1010-1017. DOI:10.1093/gerona/gly020.
- [14] Zhang M, Gu H, Xu W, et al. Down-regulation of lncRNA MALAT1 reduces cardiomyocyte apoptosis and improves left ventricular function in diabetic rats[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 203: 214-216. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.10.136.
- [15] Hu H, Wu J, Yu X, et al. Long noncoding RNA MALAT1 enhances the apoptosis of cardiomyocytes through autophagy modulation[J]. *Biochem Cell Biol*, 2020, 98(2): 130-136. DOI:10.1139/bcb-2019-0062.
- [16] Yao Y, Fan X, Yu B, et al. Knockdown of long noncoding RNA Malat1 aggravates hypoxia-induced cardiomyocyte injury by targeting miR-217[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2019, 28(6): 719-728. DOI:10.17219/acem/93878.
- [17] Guo X, Wu X, Han Y, et al. LncRNA MALAT1 protects cardiomyocytes from isoproterenol-induced apoptosis through sponging miR-558 to enhance ULK1-mediated protective autophagy[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 10842-10854. DOI:10.1002/jcp.27925.
- [18] Chen L, Qu H, Guo M, et al. ANRIL and atherosclerosis[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(2): 240-248. DOI: 10.1111/jcpt.13060.
- [19] Yang J, Huang X, Hu F, et al. LncRNA ANRIL knock-down relieves myocardial cell apoptosis in acute myocardial infarction by regulating IL-33/ST2[J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(23): 3393-3403. DOI: 10.1080/15384101.2019.1678965.
- [20] Shu L, Zhang W, Huang C, et al. lncRNA ANRIL protects H9c2 cells against hypoxia-induced injury through targeting the miR-7-5p/SIRT1 axis[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(2): 1175-1183. DOI:10.1002/jcp.29031.
- [21] 刘亚楠, 王娜, 梁秋华, 等. TUG1 对地塞米松诱导小鼠 MC3T3-E1 细胞凋亡的影响[J]. *济宁医学院学报*, 2019, 42(3): 153-157. DOI: 10.3969/j.issn.1000-9760.2019.03.001.
- [22] Wu X, Liu Y, Mo S, et al. LncRNA TUG1 competitively binds to miR-340 to accelerate myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *FASEB J*, 2021, 35(1): e21163. DOI:10.1096/fj.202000827RR.
- [23] Yang D, Yu J, Liu HB, et al. The long non-coding RNA TUG1-miR-9a-5p axis contributes to ischemic injuries by promoting cardiomyocyte apoptosis via targeting KLF5[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12): 908. DOI: 10.1038/s41419-019-2138-4.
- [24] Cai X, Wang S, Hong L, et al. Long Noncoding RNA Taurine-Upregulated Gene 1 Knockdown Protects Cardiomyocytes Against Hypoxia/Reoxygenation-induced Injury Through Regulating miR-532-5p/Sox8 Axis[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 76(5): 556-563. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000895.
- [25] Jiang N, Xia J, Jiang B, et al. TUG1 alleviates hypoxia injury by targeting miR-124 in H9c2 cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 1669-1677. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.04.191.
- [26] Lin B, Xu J, Wang F, et al. LncRNA XIST promotes myocardial infarction by regulating FOS through targeting miR-101a-3p[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(8): 7232-7247. DOI:10.18632/aging.103072.
- [27] Liang D, Jin Y, Lin M, et al. Down-regulation of Xist and Mir-7a-5p improves LPS-induced myocardial injury[J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(16): 2570-2577. DOI: 10.7150/ijms.45408.
- [28] Peng H, Luo Y, Ying Y. lncRNA XIST attenuates hypoxia-induced H9c2 cardiomyocyte injury by targeting the miR-122-5p/FOXP2 axis[J]. *Mol Cell Probes*, 2020, 50: 101500. DOI:10.1016/j.mcp.2019.101500.

(收稿日期 2021-03-19)

(本文编辑:石俊强)