

外泌体在慢性疼痛中的研究进展

徐芒 蒋月 黄佳欣

(宜宾学院体育与大健康学院 四川 644000)

【摘要】慢性疼痛,大多是由外周或中心的身體感觉神经遭受破坏或病变的后果,在临床上最常用的慢性痛种类包括痛性多发性神经系统病、神经病理性疼痛和癌性痛、带状疱疹后神经痛、三叉神经痛和中风后痛等。外泌体是一种细胞外囊泡,转运的多种生物活性物质已经成为细胞功能的重要调节因子,同时这些货物在各种条件下储存稳定,这表明多种外泌体中的内容物可以作为一种稳定的生物标志物,在疾病诊断、治疗和预后预测发挥巨大的潜力。本文旨在就国内外对于慢性疼痛情况下外泌体的研究现状进行综述。

【关键词】慢性疼痛;细胞外囊泡;外泌体;生物标志物

Research progress of exosomes in chronic pain

Xu Mang Jiang Yue Huang Jiaxin

(School of Physical Education and Health, Yibin University, Sichuan 644000)

[Abstract] Chronic pain is mostly the result of damage or disease in peripheral or central somatosensory nerves. The most commonly used types of chronic pain in clinical practice include painful polyneuropathies, neuropathic pain, cancer-related pain, post-herpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, and post-stroke pain. Exosomes are extracellular vesicles that transport various bioactive substances, which have become important regulators of cellular function. These cargos are stable under various conditions, indicating that the contents of multiple exosomes can serve as stable biomarkers, offering significant potential for disease diagnosis, treatment, and prognosis prediction. This article aims to review the current research status of exosomes in chronic pain both domestically and internationally.

[Key words] chronic pain; extracellular vesicles; exosomes; biomarkers

慢性疼痛是世界范围内最常见的问题之一,影响到20%至25%的人,这其中以65岁以上的人居多^[1]。近年来,越来越多的研究者关注到细胞外循环囊泡及其在不同疼痛状态中的作用,而这其中最受关注的是外泌体^[2]。外泌体是由质膜融合的细胞内体来源的纳米级囊泡结构,它能够介导由包含蛋白质、脂类与核酸等扩增产物构成的货物,传递到细胞外部环境或靶细胞中,可以从多种体液(例如血浆、脑脊液(CSF)、尿液)中检测到外泌体^[3],突出了它们作为细胞间通讯介质的作用,同时由于它们的转移能力使得它们可以参与多种病理生理过程。在不同的疼痛模型,尤其是骨关节炎(OA)^[4]、类风湿性关节炎(RA)^[5]以及炎症性肠病(IBD)^[6]、神经退行性疾病和复杂的局部疼痛综合征(CRPS)^[7],外泌体都参与其中。在这些研究中,外泌体也为我们提供了一种可能的新型治疗策略,尤其是在体内近距离和远距离靶细胞中转移货物,能够以更少的副作用改善疼痛症状,具有潜在的免疫保护和抗炎作用^[8]。

1. 外泌体概述

外泌体是由细胞所产生的微囊泡(直径30-100 nm),产生在生命早期的内体中,它的主要作用来自于细胞膜的内陷^[9]。外泌物也可以从血浆、尿液和脑脊液等的各种体液中检测到,其内容物反映了分泌它们的细胞的特点^[2]。当它们携带内容物从细胞中释放出来时,这些囊泡可以影响邻近或者远处的细胞,其多种内容物可以在发育、成年期和病理过程中调节神经元-胶质细胞通讯以及神经可塑性和免疫反应发挥重要作用^[10]。外泌体具有靶向受体细胞运送大量的蛋白

质、脂质和核酸等生物分子的功能,其中包括了miRNA以及其他非编码RNA^[11],而且仅包含存在于分泌细胞中的miRNA,这反映了分泌细胞的环境和状态。最近在体液中发现了大量稳定的miRNA,这极大引起了人们探索它们作为新的非侵入性生物标志物的应用的兴趣^[12]。细胞利用不同的途径把miRNA家族分泌到循环中,而这些miRNA家族则被包围在小胞外囊泡(外泌体、脱落小泡和凋亡小体)中,与高密度脂蛋白融合后,被RNA所结合蛋白(如AGE2或核磷蛋白1)结合^[13]。

2. 外泌体在神经系统中的作用

大脑和脊髓中的神经创伤具有许多共同特征,这些特征通常分为初级和次级阶段^[14]。原发性损伤的定义是机械力导致的神经组织急性损伤,导致大部分不可逆的细胞损失^[15]。随后的继发性损伤阶段的特点是延迟生化后遗症,包括代谢和炎症功能障碍,随着时间的推移可能导致进一步的组织损伤^[16]。继发性损伤机制尤其代表了SCI后的关键治疗靶点,研究策略旨在促进血管生成、轴突保留和再生/髓鞘再生,同时限制自噬功能障碍、炎症和神经胶质瘢痕形成^[17]。最近的研究表明,外泌体通过运输改变中枢神经系统内外受体细胞功能的亲代细胞特异性信号货物(例如信号脂质、遗传信息、细胞因子、受体等)参与继发性损伤的进展^[18]。外泌体的生物活性和生物货物取决于其亲代细胞的表型,并且可以根据刺激和周围的微环境而变化^[5]。尽管目前对中枢神经系统中生理性外泌体通讯的理解有限,但新出现的证据表明,外泌体介导的功能可能与神经创伤的许多病理特征相关联

^[10]。体外研究表明,如 miRNAs 等外泌体货物的修饰可能会显著破坏神经元和周围神经胶质之间的稳态平衡^[19]。因此,在 ATP 或促炎症影响下(如白细胞介素 IL1 β 、肿瘤坏死因子 TNF α 、干扰素 IFN γ 或脂多糖),小胶质细胞释放富含促炎细胞因子的外泌体(如 IL-1 β)和 miRNA(如 miR-146a-5p、miR-155)^[20]。将 miR-146a-5p 从小胶质细胞转移到神经元会导致关键的突触前和突触后蛋白(例如突触结合蛋白 1 和神经配蛋白 1)下调,从而降低突触密度和强度。来自 LPS 刺激的小胶质细胞的外泌体还携带谷氨酰胺酶,该酶可能通过产生过量的谷氨酸在体外导致神经毒性^[21]。

当对类似的促炎激活作出反应后,星形胶质细胞就会发生一个称为反射性星形胶质细胞增殖的表型变化,其中包括相对于基线的外泌体释放率增加^[22]。来自反应的星状胶质细胞的外泌体富含较小其 GTPase(如 profilin-1、肌成束蛋白肌动蛋白捆绑蛋白 1 和 destrin)、蛋白质(如 IL-1 β 、人类免疫缺陷病毒 1 蛋白 Nef)和很大程度上抑制神经元的 miRNA 通过降低神经突生长和激发率发挥作用,也可能导致神经元凋亡^[23]。响应 TNF α 或 IL1 β 刺激,星形胶质细胞分泌的外泌体富含 miR-125a-5p 和 miR-16-5p,它们下调了神经营养因子受体 NTRK3 在神经元中的表达,导致树突复杂性和突触活性的降低^[24]。尽管目前对外泌体介导的神经元-胶质细胞通讯的研究主要集中于体外实验,但越来越多的揭示了激活胶质细胞所产生的外泌体在介导神经损伤后继发疼痛发挥的作用。未来在体内分离各种细胞分泌的特异性外泌体将有助于确定在神经损伤后决定其货物和相关生物活性的复杂和动态因素^[25]。

除了神经系统内部的细胞通讯外,在循环中运输的外泌体在长距离信号传导中发挥作用,并可能加剧整体神经损伤的进展^[19]。尽管神经系统特异性外泌体在循环中的作用尚不清楚,但在最近的临床研究中,带有神经元标记(L1CAM、Glur2)以及星形细胞(GLT-1、GLAST)和小胶质细胞(CD45、CD11b、P2Yr12)标记的血清外泌体是检查特定人群的新兴生物标记物^[26]。

3. 外泌体与神经病理性疼痛

在神经病理性疼痛的状态下,神经元会根据突触的活动释放、重摄取外泌体,这种在神经元间通讯的研究揭示神经病理性疼痛下的外泌体作为生物标志物的研究基础^[27]。Ccl3 是一种在神经病理性疼痛中介导外周和中枢敏化的趋化因子,它可以通过外泌体从施旺细胞转移到外周血中^[23]。蛋白质组学分析也显示外泌体中的 p75 和神经细胞粘附分子(NCAM)是潜在的反应炎症和遗传性神经病变的血清生物标志物^[28]。在坐骨神经损伤模型中,内侧前额叶皮层(mPFC)和伏隔核(NAc)中的外泌体随着时间的变化也发生了量的变化,这提示了这些外泌体的释放可以模拟疼痛类似的行为,同时从 mPFC 到 NAc 的投射是与奖赏相关神经环路中的重要参与者,激活后会抑制疼痛行为,这显示了从这些脑区释放的外泌体可介导疼痛阈值和异常性疼痛^[29]。来自小鼠神经损伤(SNI)模型的外泌体的蛋白质组表征表明,囊泡蛋白中所携带的生物活性物质分选是介导神经病理性疼痛潜在信号机制的关键过程,特别是与假手术对照相比,在

SNI 模型的外泌体中检测到补体成分 5a(C5a)和细胞间粘附分子 1 的显著上调^[30]。许多针对复杂性区域疼痛综合征(CRPS)的研究也表明外泌体参与了疼痛的过程,因此成为了一个慢性神经性疼痛障碍,而这种综合征的主要症状则是感觉、运动和自主性神经功能障碍,以及异常性的疼痛、痛觉敏感、肌张力障碍和震颤^[7]。Ramanathan 等人确定了 CRPS 患者对治疗有反应者和无反应者之间不同的外泌体 miRNA 表达谱,这提示了我们可以预先确定一个更有可能从特定治疗中获益的一组患者,对该类患者进行血浆置换术可能缓解疼痛^[19]。在小鼠的 CRPS 模型,研究了巨噬细胞衍生的外泌体及其携带的生物活性物质的作用机制后,发现单次注射巨噬细胞衍生的外泌体后热痛觉敏化减少,表明巨噬细胞分泌的外泌体存在免疫保护的作用^[31]。同时在该研究中分析了来自 CRPS 患者与正常人群血清来源的外泌体 miRNA,其中有 127 个 miRNA 存在显著差异,参与控制先天免疫反应过度激活的三种 miRNA(miR-21-3p、miR-146a 和 miR146b)在小鼠和人类模型中均过表达^[12]。

4. 外泌体与炎性疼痛

炎症是针对感染或损伤的免疫反应,其作用是调节组织稳态,换言之,就是通过对有害条件的促炎反应和驱动炎症消退的保护机制,在时间和空间上重新建立体内平衡^[25]。然而,一部分不受控制或尚未解决的炎症可能导致全身炎症的活跃,这是如 OA、RA、IBD 和神经退行性疾病等几种疾病疼痛的发病基础^[32]。外泌体参与多种炎症性疾病,主要是由于它们能够携带不同的生物活性物质,这些生物活性物质可以作用于近距离或远距离靶组织参与蛋白质转移^[30]。例如,RA 是一类由滑膜炎导致的慢性、炎症性和全身性自我免疫病变,患者常因长期关节损伤而受到慢性疼痛的影响。其发病机制尚未完全阐明,但从 RA 患者滑膜分离的外泌体中发现瓜氨酸蛋白这种炎症因子,瓜氨酸化是非免疫原性蛋白向自身免疫原性蛋白转化过程中必不可少的一种翻译后变化,这提示了该种外泌体可能参与了 RA 的病理过程^[33]。同时,外泌体也被证明具有抗炎作用,脂肪间充质干细胞(MSC)衍生的外泌体对 OA 中的软骨保护和抗炎活性具有作用。MSC 的主要功能是降低炎症介质生成,比如肿瘤细胞坏 α 、IL-6、PGE2 和 NO,并且还能够提高软骨细胞中的抗炎细胞因子以及 IL 负十等炎症因子的产生生成^[34]。最近的临床试验表明,在经过 MSC 外泌体治疗后,膝关节 OA 的疼痛症状缓解、关节性能增强,软骨修复质量提高另一项研究也揭示了外泌体与 IBDs 相关,IBDs 是肠道内稳态受损时发生的一组慢性疾病,这类疾病背后的许多机制之一是由巨噬细胞活性调节的免疫反应,而巨噬细胞衍生的外泌体通过免疫抑制作用参与了这种病理生理机制,转移到 IBD 小鼠体内的正常肠道外泌体是导致疾病严重程度降低的原因。此外,在 IBD 患者的血清中发现含有 Annexin-1 的外泌体数量增加,这种蛋白质在黏膜损伤后的修复过程中起关键作用,并且在炎症过程中过度表达^[17]。最后,外泌体也参与了生理性脑功能和神经炎症。神经系统炎症致多种神经系统退行性病变,包括帕金森氏症、阿尔茨海默氏症和 Creutzfeldt-Jacob 疾病,主要因素为促炎细胞激素生成和神经胶质细胞活化^[14]。外泌

体将炎症分子(如 α 突触核蛋白、淀粉样蛋白b和朊病毒)转移到邻近细胞,促进疾病的传播。Gui等人首次发现在CSF外泌体中存在miRNA^[34]。在帕金森氏症和阿尔茨海默氏症病人中。他们的结果显示,在病理状况与其健康对照之间以及两种病理状况之间的miRNA表达不同,这表明可以将它们用作生物标志物来鉴别诊断和/或监测疾病进展^[35]。此外,一些关于CSF的研究发现,神经性疼痛患者和健康对照者之间的一些炎症标志物水平存在差异^[36]。

5.小结

慢性疼痛,尤其是在对潜在的病理生理学以及有效和安全的治疗缺乏了解,往往会带来高昂的治疗成本。本文主要通过探讨了外泌体在人类各种生理与疾病过程中被发现并与其的产生及发展之间存在联系,这其中涉及许多慢性疼痛疾病,即炎症和神经性疼痛^[15]。外泌体不仅细胞内通讯中的起着关键作用,同时它们也具有将分子活性物质转移到靶细

胞的能力,这正是其作为慢性疼痛机制的新型非侵入性生物标志物的潜力。它们可以从不同的体液(例如血液和脑脊液)中收集,作为各种慢性疼痛状态的诊断生物标志物,并有助于提供新的疼痛治疗策略。在外周神经损伤治疗中,由于外泌体的低免疫原性,已经开始使用MSC外泌体来避免MSC移植引起的如免疫排斥的风险^[37]。另外,也因为在其的膜上具有跨膜蛋白这一构造特征,外泌体具备了突破生物屏障的力量,这使得它们可以像载体一样用于运输药物或生物肽以调节靶细胞的生物学功能^[34]。但目前为止,由于缺乏分离和纯化外泌体的标准化方案以及人工操作成本高昂,外泌体在临床实践中的尚未具有显著的作用^[38]。同时,许多研究表明外泌体参与了多种疼痛过程,但尚未完全了解它们作用的分子机制,因此需要大样本量的进一步研究来填补这些空白,在全面了解外泌体的价值基础上,开发出有效、标准化和廉价的制备方案^[23, 30, 39]。只有在完善了这些方面的研究,才能走向以患者为中心的精准医学,在有效性、安全性、伦理和成本节约方面产生重要的影响^[40]。

参考文献:

- [1]COHEN S P, VASE L, HOOTEN W M. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances [J]. *Lancet* (London, England), 2021, 397 (10289): 2082-97.
- [2]DUTTA D, KHAN N, WU J, et al. Extracellular Vesicles as an Emerging Frontier in Spinal Cord Injury Pathobiology and Therapy [J]. *Trends in neurosciences*, 2021, 44 (6): 492-506.
- [3]RAMIREZ S H, ANDREWS A M, PAUL D, et al. Extracellular vesicles: mediators and biomarkers of pathology along CNS barriers [J]. *Fluids and barriers of the CNS*, 2018, 15 (1): 19.
- [4]SHOJAEI S, HASHEMI S M, GHANBARIAN H, et al. Effect of mesenchymal stem cells-derived exosomes on tumor microenvironment: Tumor progression versus tumor suppression [J]. *Journal of cellular physiology*, 2019, 234 (4): 3394-409.
- [5]GURUNATHAN S, KANG M H, JEYARAJ M, et al. Review of the Isolation, Characterization, Biological Function, and Multifarious Therapeutic Approaches of Exosomes [J]. *Cells*, 2019, 8 (4) .
- [6]YU X, ABDUL M, FAN B Q, et al. The release of exosomes in the medial prefrontal cortex and nucleus accumbens brain regions of chronic constriction injury (CCI) model mice could elevate the pain sensation [J]. *Neuroscience letters*, 2020, 723: 134774.
- [7]BRUEHL S. Complex regional pain syndrome [J]. *BMJ* (Clinical research ed), 2015, 351: h2730.
- [8]SIMEOLI R, MONTAGUE K, JONES H R, et al. Exosomal cargo including microRNA regulates sensory neuron to macrophage communication after nerve trauma [J]. *Nature communications*, 2017, 8 (1): 1778.
- [9]TH é RY C, WITWER K W, AIKAWA E, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines [J]. *Journal of extracellular vesicles*, 2018, 7 (1): 1535750.
- [10]CIREGIA F, URBANI A, PALMISANO G. Extracellular Vesicles in Brain Tumors and Neurodegenerative Diseases [J]. *Frontiers in molecular neuroscience*, 2017, 10: 276.
- [11]STOORVOGEL W. Functional transfer of microRNA by exosomes [J]. *Blood*, 2012, 119 (3): 646-8.
- [12]RAMANATHAN S, DOUGLAS S R, ALEXANDER G M, et al. Exosome microRNA signatures in patients with complex regional pain syndrome undergoing plasma exchange [J]. *Journal of translational medicine*, 2019, 17 (1): 81.
- [13]BERNARDO B C, OOI J Y, LIN R C, et al. miRNA therapeutics: a new class of drugs with potential therapeutic applications in the heart [J]. *Future medicinal chemistry*, 2015, 7 (13): 1771-92.
- [14]BRANSCOME H, PAUL S, YIN D, et al. Use of Stem Cell Extracellular Vesicles as a "Holistic" Approach to CNS Repair [J]. *Frontiers in cell and developmental biology*, 2020, 8: 455.
- [15]JEAN-TOUSSAINT R, TIAN Y, CHAUDHURI A D, et al. Proteome characterization of small extracellular vesicles from spared nerve injury model of neuropathic pain [J]. *Journal of proteomics*, 2020, 211: 103540.
- [16]CALVO M, DAWES J M, BENNETT D L. The role of the immune system in the generation of neuropathic pain [J]. *The Lancet Neurology*, 2012, 11 (7): 629-42.
- [17]YATES A G, ANTHONY D C, RUITENBERG M J, et al. Systemic Immune Response to Traumatic CNS Injuries-Are Extracellular

- Vesicles the Missing Link? [J]. *Frontiers in immunology*, 2019, 10: 2723.
- [18] DATTA CHAUDHURI A, DASGHEYB R M, DEVINE L R, et al. Stimulus-dependent modifications in astrocyte-derived extracellular vesicle cargo regulate neuronal excitability [J]. *Glia*, 2020, 68 (1): 128-44.
- [19] GALLO A, TANDON M, ALEVIZOS I, et al. The majority of microRNAs detectable in serum and saliva is concentrated in exosomes [J]. *PloS one*, 2012, 7 (3): e30679.
- [20] AUSTIN P J, MOALEM-TAYLOR G. The neuro-immune balance in neuropathic pain: involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells and cytokines [J]. *Journal of neuroimmunology*, 2010, 229 (1-2): 26-50.
- [21] SHI M, SHENG L, STEWART T, et al. New windows into the brain: Central nervous system-derived extracellular vesicles in blood [J]. *Progress in neurobiology*, 2019, 175: 96-106.
- [22] PRADA I, GABRIELLI M, TUROLA E, et al. Glia-to-neuron transfer of miRNAs via extracellular vesicles: a new mechanism underlying inflammation-induced synaptic alterations [J]. *Acta neuropathologica*, 2018, 135 (4): 529-50.
- [23] BäckRYD E, GHAFOURI B, LARSSON B, et al. Do low levels of beta-endorphin in the cerebrospinal fluid indicate defective top-down inhibition in patients with chronic neuropathic pain? A cross-sectional, comparative study [J]. *Pain medicine (Malden, Mass)*, 2014, 15 (1): 111-9.
- [24] BUENO M J, PÉREZ DE CASTRO I, MALUMBRES M. Control of cell proliferation pathways by microRNAs [J]. *Cell cycle (Georgetown, Tex)*, 2008, 7 (20): 3143-8.
- [25] ZHU W, SUN L, ZHAO P, et al. Macrophage migration inhibitory factor facilitates the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells derived exosomes in acute myocardial infarction through upregulating miR-133a-3p [J]. *Journal of nanobiotechnology*, 2021, 19 (1): 61.
- [26] RUFINO-RAMOS D, ALBUQUERQUE P R, CARMONA V, et al. Extracellular vesicles: Novel promising delivery systems for therapy of brain diseases [J]. *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*, 2017, 262: 247-58.
- [27] CHEN C C, LIU L, MA F, et al. Elucidation of Exosome Migration across the Blood-Brain Barrier Model In Vitro [J]. *Cellular and molecular bioengineering*, 2016, 9 (4): 509-29.
- [28] REGEV-RUDZKI N, WILSON D W, CARVALHO T G, et al. Cell-cell communication between malaria-infected red blood cells via exosome-like vesicles [J]. *Cell*, 2013, 153 (5): 1120-33.
- [29] DICKENS A M, TOVAR Y R L B, YOO S W, et al. Astrocyte-shed extracellular vesicles regulate the peripheral leukocyte response to inflammatory brain lesions [J]. *Science signaling*, 2017, 10 (473): .
- [30] SAEEDI S, ISRAEL S, NAGY C, et al. The emerging role of exosomes in mental disorders [J]. *Translational psychiatry*, 2019, 9 (1): 122.
- [31] TOFINO-VIAN M, GUILLÉN M I, PÉREZ DEL CAZ M D, et al. Microvesicles from Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells as a New Protective Strategy in Osteoarthritic Chondrocytes [J]. *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, 2018, 47 (1): 11-25.
- [32] KUMAR A, STOICA B A, LOANE D J, et al. Microglial-derived microparticles mediate neuroinflammation after traumatic brain injury [J]. *Journal of neuroinflammation*, 2017, 14 (1): 47.
- [33] CHEN O, DONNELLY C R, JI R R. Regulation of pain by neuro-immune interactions between macrophages and nociceptor sensory neurons [J]. *Current opinion in neurobiology*, 2020, 62: 17-25.
- [34] CHAUDHURI A D, DASGHEYB R M, YOO S W, et al. TNF α and IL-1 β modify the miRNA cargo of astrocyte shed extracellular vesicles to regulate neurotrophic signaling in neurons [J]. *Cell death & disease*, 2018, 9 (3): 363.
- [35] GONCALVES M B, MALMQVIST T, CLARKE E, et al. Neuronal RAR β Signaling Modulates PTEN Activity Directly in Neurons and via Exosome Transfer in Astrocytes to Prevent Glial Scar Formation and Induce Spinal Cord Regeneration [J]. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 2015, 35 (47): 15731-45.
- [36] SEKINE Y, LINDBORG J A, STRITTMATTER S M. A proteolytic C-terminal fragment of Nogo-A (reticulon-4A) is released in exosomes and potently inhibits axon regeneration [J]. *The Journal of biological chemistry*, 2020, 295 (8): 2175-83.
- [37] MILLIGAN E D, WATKINS L R. Pathological and protective roles of glia in chronic pain [J]. *Nature reviews Neuroscience*, 2009, 10 (1): 23-36.
- [38] TKACH M, THÉRY C. Communication by Extracellular Vesicles: Where We Are and Where We Need to Go [J]. *Cell*, 2016, 164 (6): 1226-32.
- [39] CHANG L L, WANG H C, TSENG K Y, et al. Upregulation of miR-133a-3p in the Sciatic Nerve Contributes to Neuropathic Pain Development [J]. *Molecular neurobiology*, 2020, 57 (9): 3931-42.
- [40] HUANG L, WANG L. Upregulation of miR-183 represses neuropathic pain through inhibition of MAP3K4 in CCI rat models [J]. *Journal of cellular physiology*, 2020, 235 (4): 3815-22.
- 作者简介: 徐芒, 硕士研究生, 助教, 研究方向: 基础医学;
蒋月, 大学本科, 研究方向: 基础医学;
黄佳欣, 大学本科, 研究方向: 基础医学。