·综 述·

黑素转铁蛋白靶向抗体偶联药物在黑色素瘤治疗中的研究进展

邱海涛，谢丽萍*
（中国医药工业研究总院，上海 201203）

摘要：黑素转铁蛋白（CD228）是一种羧基端糖基磷脂酰肌醇锚定糖蛋白，在细胞增殖和肿瘤发生、血管生成，以及铁转运和代谢过程中发挥作用。由于 CD228 在肿瘤细胞，尤其是黑色素瘤（melanoma）中异质表达、在正常细胞中低表达的特性，通常被认为是一个抗体偶联药物（antibody-drug conjugate，ADC）的特异性靶点，有望给晚期转移性黑色素瘤（advanced metastatic melanoma）患者提供一个新的治疗选择。该文系统综述 CD228 的功能、CD228 作为 ADC 靶标的基本原理及其对肿瘤的杀伤机制，以及 CD228 靶向治疗黑色素瘤的 ADC 药物和临床应用前景，旨在为 CD228 靶向治疗黑色素瘤药物的开发提供参考。

关键词：黑素转铁蛋白；抗体偶联药物；黑色素瘤；靶向治疗
中图分类号：R739.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2025)03-0309-006
引用：邱海涛, 谢丽萍. 黑素转铁蛋白靶向抗体偶联药物在黑色素瘤治疗中的研究进展[J]. 世界临床药物, 2025, 46(3): 309-314. DOI：10.13683/j.wph.2025.03.017

Research progress of melanotransferrin targeted antibody-drug conjugates in melanoma treatment

QIU Haitao, XIE Liping*
(*China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China*)

Abstract: Melanotransferrin(CD228) is a carboxy-terminal glycosyl-phosphatidylinositol anchored glycoprotein that plays a role in cell proliferation and tumorigenesis, angiogenesis, and iron transport and metabolism. Due to its heterogeneous expression in tumor cells, especially melanoma, and low expression in normal cells, CD228 is generally considered to be a specific target of antibody-drug conjugate(ADC). It is expected to provide a new treatment option for patients with advanced metastatic melanoma. This paper systematically reviewed the function of CD228, the basic principle of CD228 as an ADC target and its killing mechanism on tumors, the ADC drugs and their clinical application prospects of CD228 targeted therapy for melanoma, aiming to provide references for the development of CD228 targeted melanoma drugs.

Key words: melanotransferrin; antibody-drug conjugate; melanoma; targeted therapy

黑色素瘤（melanoma）是一种极具侵袭性的恶性肿瘤，起源于表皮基底层的黑色素细胞，其一旦扩散会迅速危及生命。晚期转移性黑色素瘤（advanced metastatic melanoma，AMM）可供选择的治疗方案很少[1]。黑素转铁蛋白，也称为 CD228，是血清铁转运蛋白的同源物，也被称为人类黑色素瘤相关抗原，是最早被发现为与黑色素瘤相关的细胞表面标记物之一[2]。虽然目前对 CD228 功能尚未明确共识，但有研究[3—4]表明其在内皮细胞迁移、

收稿日期：2024-06-11
作者简介：邱海涛，硕士研究生，研究方向：生物大分子药物研发。
通信作者：谢丽萍，研究员，研究方向：生物大分子药物研发。

血管生成、纤溶酶原激活以及分化、肿瘤增殖和迁移过程中发挥作用。

抗体偶联药物（antibody-drug conjugate，ADC）是一类能治疗恶性肿瘤的新兴药物，而恶性肿瘤ADC开发最重要的一方面就是获取特异抗原靶点的单克隆抗体（monoclonal antibody，mAb）[5]。所选抗原需满足以下要求：①在肿瘤细胞中高表达，在健康细胞中无表达或低表达[6]。②具有内化性，促进ADC转运至细胞中，从而增强有效载荷的功效[7]。③展示在肿瘤细胞表面，以便循环的ADC能利用[8]。CD228作为黑色素瘤细胞表面抗原在正常组织中的有限存在，及其在黑色素瘤中的广泛表达表明该抗原是合适的ADC靶点[2]。本文将从CD228的生理和病理功能、CD228作为ADC靶标的基本原理及其对肿瘤的杀伤机制以及CD228靶向治疗黑色素瘤的ADC研发进展等方面进行综述，探讨该靶点的ADC用于治疗黑色素瘤的潜力。

1 CD228的生理和病理功能

CD228是一种细胞表面的糖基磷脂酰肌醇（glycosylphosphatidylinositol，GPI）锚定的糖蛋白，主要分为4个关键区域，包括19个氨基酸的疏水信号肽、331个氨基酸组成的胞外N端、341个氨基酸组成的胞外C端以及29个氨基酸的疏水性GPI锚定结构域[3]。CD228组成独特，在体内以膜结合蛋白和分泌蛋白两种形式存在，这可能是内质网中GPI蛋白加工过程所需的转酰胺酶、连接GPI锚的残基和羧基末端信号肽等3个关键识别位点发生破坏而产生的[9]。CD228膜结合蛋白通过GPI锚附着于细胞表面，这种结合形式的CD228表达增加时黑色素瘤细胞会发生增殖、迁移[10]。此外，CD228在血管生成、铁转运和代谢中也发挥潜在作用，而以可溶形式存在的CD228分泌蛋白可能与阿尔兹海默症（Alzheimer's disease，AD）有关。

1.1 CD228在细胞增殖、迁移和肿瘤发生中的作用

研究[11]表明，通过小干扰RNA诱导SK-MEL-28黑色素瘤细胞中CD228表达下调，会导致小鼠肿瘤细胞的侵袭和转移减少，而CD228超表达的黑色素瘤细胞会加速增殖。有研究[12]证实，CD228与Wnt辅助受体即脂蛋白受体（lipoprotein-receptor，LPR）6直接相关，能增加LPR6表达，从而激活p-LPR6、β-catenin，并诱导其核积累。此外，CD228表达促使Wnt下游靶点即细胞周期蛋白（Cyclin）D1和c-Myc增加，而c-Myc能下调N-Myc下游调节基因1（N-myc downstream regulatory gene 1，*NDRG1*）表达，加速肿瘤发生[12]。

1.2 CD228在铁转运和代谢中的作用

CD228与转铁蛋白（transferrin，Tf）超家族成员具有一定序列相似性，最初学者认为CD228在黑色素瘤细胞中过度表达是为满足其增殖所必要的铁需求，然而后续研究[13]显示即使在CD228过表达细胞系中也并未发现其具有明显的铁吸收作用。RICHARDSON[14]通过使用磷脂酰肌醇特异性磷脂酶C去除CD228胞外结构域后，发现细胞对铁的吸收未显著变化，表明CD228对铁代谢和体内平衡并非至关重要。

1.3 CD228在血管生成中的作用

CD228在血管生成与肿瘤细胞转移间存在相关性，而黑色素瘤具有高度血管化特征。ANDREASEN等[15]认为尿激酶型纤溶酶原激活剂（urokinase plasminogen activator，uPA）可增强细胞迁移，并可能在血管生成中发挥重要作用，这一过程是通过膜结合CD228与uPA活性形式为单链酶原（pro-uPA）和纤溶酶原相互作用，降低pro-uPA对纤溶酶原的米氏常数值和增加反应的最大反应速度来刺激纤溶酶原活化而实现的。BONHOURE等[16]亦认为膜结合形式的CD228可作为细胞表面纤溶酶原的结合位点，并增强其对纤溶酶原的活化作用。然而，分泌形式的CD228已被证实可抑制由SK-MEL-28黑色素瘤细胞、碱性成纤维细胞生长因子及血管内皮生长因子诱导的新血管生成[9]。有研

究者认为，可溶性 CD228 可拮抗膜结合 CD228 表达细胞的促血管作用 [17]。

1.4 CD228 在大脑中的作用

CD228 与脑毛细血管内皮细胞中的 Tf 受体共定位，表明可溶性 CD228 可通过与 Tf 受体相互作用而穿过血脑屏障，故 CD228 提供一种细胞无需 Tf 从柠檬酸铁中摄取铁的新途径 [11]。据报道，脑脊液中可溶形式的 CD228 浓度是血清中的 2 至 4 倍，这可能是因大脑中 CD228 浓度升高导致通过脑脊液循环途径的血清 CD228 浓度升高，而 CD228 定位于与 AD 中淀粉样斑块细胞相关的小胶质细胞，故血清中 CD228 浓度升高可被视为 AD 的替代标志物 [18]。

2 CD228 作为 ADC 靶标的基本原理及对肿瘤的杀伤机制

ADC 主要由抗体、连接子及细胞毒药物组成。不同的 ADC 功效区别大部分取决于这 3 个基本组件之间的差异，其次是内化途径产生重要影响 [19]。通过化学合成获得细胞毒性有效载荷，使用特定连接子进行功能化，即可连接至单克隆抗体（monoclonal antibody，mAb），进而组合成 ADC。

2.1 基本原理

ADC 的理念是使用特定载体将有效载荷以最佳方式传送至目标细胞。理想情况下，目标抗原在肿瘤细胞上异质表达，而在正常细胞上不表达或低表达 [20]。CD228 在多种肿瘤中有广泛表达，其中，皮肤黑色素瘤中 CD228 的信使 RNA 表达水平最高，RNA 测序和免疫组织化学检测结果一致 [21]。有研究 [22] 显示，mAb-vc 单甲基奥瑞他汀（monomethyl auristatin，MMA）F 在 CD228 高表达细胞系中能被有效内化。CD228 不仅和肿瘤进展相关，且能作为靶抗原以筛选特异性的 mAb，这表明 CD228 是 ADC 的特异性靶点。

2.2 杀伤机制

Anti CD228-ADC 在精准地识别到肿瘤细胞后，主要通过以下几种方式对肿瘤细胞进行作用：①靶向给药，即 CD228-ADC 复合物通过受体介导的内吞作用或胞饮作用被吸收形成早期内体，成熟为晚期内体后与溶酶体结合导致细胞毒药物释放，从而杀伤恶性肿瘤细胞 [23]。尽管目前 CD228 内化机制尚未明确，但大多数糖基磷脂酰肌醇连接蛋白与由人类 CAV1 基因编码的蛋白质相关，并通过 Caveolae 途径内化 [24]。②旁观者杀伤，即当 ADC 在内化和降解后从靶细胞释放或药物在细胞外空间内释放时，会发生“旁观者杀伤”。在这两种情况下，旁观细胞会吸收并被杀死，而这些细胞本身可能表达或不表达靶抗原 [25]。③抗体依赖性细胞介导的细胞毒性效应，即带有 Fc 受体的效应细胞同样可以识别并杀死抗体包被的靶细胞，这种免疫机制称为抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 [26]。

3 CD228 靶向治疗黑色素瘤 ADC 研发进展

目前，国内外均有公司正在开发 CD228 靶向治疗转移性黑色素瘤的 ADC，其中包括美国 Seagen 公司开发的 SGN-CD228A、绿叶制药集团旗下子公司博安生物开发的 BA1302。由于该靶点上下游信号通路的机制研究尚不明确，研究者对 CD228 的研究还不够深入，目前暂无其他公司研发 CD228 靶向 ADC 的报道。另外，早期也有实验室构建了基于 L49 的 ADC 和单链抗体融合蛋白，且均表现出明显的黑色素瘤体内外杀伤活性。

3.1 SGN-CD228A

截止至 2024 年 4 月，SGN-CD228A 尚处于Ⅰ期临床。SGN-CD228A 由人源化抗体 hL49 作为骨架，通过新型聚乙二醇化葡萄糖醛酸连接体偶联单甲基奥瑞他汀 E（monomethyl auristatin E，MMAE），与传统的缬氨酸 - 瓜氨酸二肽连接体相比，该连接体延长药物的半衰期，并在体内提高抗肿瘤活性 [27]。有学者植入黑色素瘤细胞系 Colo-853 及 A2058 从而构建细胞源性异种移植模型用于评估 SGN-CD228A 的抗肿瘤活性，在 Colo-853 模型中，单次给药剂量为 0.33、1 和 3 mg/kg SGN-CD228A 分别产生 1/8、

5/8 和 8/8 的持久缓解。在 A2058 模型中，给药剂量为 1 mg/kg 使肿瘤生长延迟，给药剂量为 3 mg/kg 时，在所有小鼠中均产生持久的抗肿瘤作用。而在人源性组织异种移植小鼠模型中，结果与细胞源性异种移植研究一致，其总体缓释率为 56%[28]。以上均提示 SGN-CD228A 在黑色素瘤治疗领域具有极大潜力。

3.2 BA1302

BA1302 由山东博安生物技术股份有限公司开发，目前处于Ⅰ期临床。已有的临床前数据显示，BA1302 在黑色素瘤、胃癌（gastric cancer）及肺癌（lung cancer）等肿瘤模型中表现出优异的抑制肿瘤效果，且在食蟹猴毒理预试验中安全及耐受性良好，展现出优异的临床治疗开发价值[29]。

3.3 L49-vcMMAF

L49-vcMMAF 由 Leia M. Smith 实验室构建，L49 为鼠源抗 CD228 单抗，源自肺癌和黑色素瘤细胞系免疫的 BALB/c 小鼠，用于靶向 CD228，通过可蛋白水解的可裂解缬氨酸 - 瓜氨酸接头与抗有丝分裂药物 MMAF 缀合。L49-vcMMAF 在 CD228 高表达细胞系中显示有效内化，在针对 CD228 阳性黑色素瘤细胞系 SK-MEL-5 的细胞毒性检测中表现强大杀伤力，同时对正常内皮细胞未体现出杀伤活性，而用 L49 单抗分别处理 SK-MEL-5 与正常子宫平滑肌细胞均未显示细胞毒活性。在初步体内研究[30]显示，3 ～ 10 mg/kg 的 L49-vcMMAF 对严重联合免疫缺陷小鼠中已建立的 SK-MEL-5 异种移植物具有剂量依赖性，这远低于最大耐受剂量 40 mg/kg，表明 L49-vcMMAF 对黑色素瘤细胞系具有强细胞毒活性。

3.4 L49-sFv-β- 内酰胺酶（β-lactamase，bL）

重组融合蛋白 L49-sFv-bL 与以上几种 ADC 不同，是通过将 sFv 接头、VH 和 VL 区序列杂交插入到包含信号肽 pelB 前导序列和 *bL* 基因的单链 pET 噬菌粒模板上以分步方式构建。其包含阴沟肠杆菌 r2-1 bL 和 L49 的抗体结合区域，且在大肠埃希菌中可溶性表达。通过荧光激活细胞分选试验确定融合蛋白 sFv 部分的结合特性，用融合蛋白与全长 L49 单抗竞争结合 SK-MEL-28 细胞表面抗原，结果证明 L49-sFv-bL 与细胞结合活性较好，但活性较二价全长 L49 差。在 SC3677 黑色素瘤异种移植模型中，L49-sFv-bL/CCM 组合也被证明可治愈已形成的黑色素瘤，且无不良反应[31]。

4 结语

随着对生物学认识的加深和创新治疗药物的开发，AMM 的治疗已转变为治疗实体恶性肿瘤的新肿瘤学模型，ADC 在实体恶性肿瘤中的发展与应用为黑色素瘤患者提供新的治疗选择。

传统免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）虽在黑色素瘤治疗中有重要作用，能增强 T 细胞抗肿瘤反应，但其疗效有限，且常伴随免疫相关不良反应[32]。肿瘤微环境中的免疫抑制因子及免疫耐药问题进一步影响 ICIs 的疗效[33]。相比之下，CD228 靶向 ADC 通过精准递送药物至肿瘤细胞，提高治疗的精准性，尤其在免疫耐药的黑色素瘤中展现潜力。然而，CD228 靶向 ADC 仍面临一些挑战，包括 CD228 的基础研究不足及其两种表达形式的拮抗作用，药物与可溶性 CD228 结合可能降低靶向精准度并增加系统性毒性。未来，联合治疗（如与免疫疗法协同）和多靶点策略（如结合其他肿瘤抗原的 ADC）有望进一步提高 CD228 靶向治疗效果。

参考文献：

[1] SAGINALA K, BARSOUK A, ALURU JS, *et al*. Epidemiology of melanoma[J]. Med Sci (Basel), 2021, 9(4): 63.

[2] BONHOURE A, HENRY L, MORILLE M, *et al*. Exosomal melanotransferrin as a potential biomarker for metastatic melanoma[J]. bioRxiv, 2020, 11: 373852.

[3] SURYO RAHMANTO Y, BAL S, LOH KH, *et al*.

Melanotransferrin: search for a function[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1820(3): 237-243.

[4] DUBON M, LEE S, PARK JH, *et al*. The role of melanotransferrin(CD228) in the regulation of the differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells(hBM-MSC)[J]. Int J Med Sci, 2021, 18(7): 1580-1591.

[5] ABDOLLAHPOUR-ALITAPPEH M, LOTFINIA M, GHARIBI T, *et al*. Antibody-drug conjugates(ADCs) for cancer therapy: strategies, challenges, and successes[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 5628-5642.

[6] FU Z, LI S, HAN S, *et al*. Antibody drug conjugate: the "biological missile" for targeted cancer therapy[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 93.

[7] KHONGORZUL P, LING CJ, KHAN FU, *et al*. Antibody-drug conjugates: a comprehensive review[J]. Mol Cancer Res, 2020, 18(1): 3-19.

[8] DRAGO JZ, MODI S, CHANDARLAPATY S. Unlocking the potential of antibody-drug conjugates for cancer therapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(6): 327-344.

[9] LEI Y, LU Z, HUANG J, *et al*. The membrane-bound and soluble form of melanotransferrin function independently in the diagnosis and targeted therapy of lung cancer[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(10): 933.

[10] JANDOVA J, WONDRAK GT. Melanotransferrin(MELTF, CD228) as a determinant of melanomagenesis: MELTF expression attenuates melanoma progression in the A375-luc2 murine metastasis model and human patients[J]. J Invest Dermatol, 2024, 144(12): 2820-2823.

[11] ASHRAF A, ALEPUZ GUILLEN JA, ALJUHANI M, *et al*. Low cerebrospinal fluid levels of melanotransferrin are associated with conversion of mild cognitively impaired subjects to Alzheimer's disease[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 181.

[12] PALUNCIC J, GHOLAM AZAD M, LANE DJR, *et al*. Melanotransferrin functions as a pro-oncogenic WNT agonist: a Yin-Yang relationship in melanoma with the WNT antagonist and metastasis suppressor, NDRG1[J]. bioRxiv, 2023, 2: 530353.

[13] CHHABRA G, AHMAD N. Mystery of melanotransferrin in melanoma[J]. J Invest Dermatol, 2024, 144(12): 2619-2622.

[14] RICHARDSON DR. The role of the membrane-bound tumour antigen, melanotransferrin(p97), in iron uptake by the human malignant melanoma cell[J]. Eur J Biochem, 2000, 267(5): 1290-1298.

[15] ANDREASEN PA, KJOLLER L, CHRISTENSEN L, *et al*. The urokinase-type plasminogen activator system in cancer metastasis: a review[J]. Int J Cancer, 1997, 72(1): 1-22.

[16] BONHOURE A, HENRY L, MORILLE M, *et al*. Melanotransferrin is efficiently sorted on the surface of exosomes secreted by melanoma cells[J]. Melanoma Res, 2021, 31(4): 338-351.

[17] MICHAUD-LEVESQUE J, DEMEULE M, BELIVEAU R. *In vivo* inhibition of angiogenesis by a soluble form of melanotransferrin[J]. Carcinogenesis, 2007, 28(2): 280-288.

[18] JAKARIA M, BELAIDI AA, BUSH AI, *et al*. Ferroptosis as a mechanism of neurodegeneration in Alzheimer's disease[J]. J Neurochem, 2021, 159(5): 804-825.

[19] CRISCITIELLO C, MORGANTI S, CURIGLIANO G. Antibody-drug conjugates in solid tumors: a look into novel targets[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 20.

[20] JIN Y, SCHLADETSCH MA, HUANG X, *et al*. Stepping forward in antibody-drug conjugate development[J]. Pharmacol Ther, 2022, 229: 107917.

[21] MAZAHREH R, MASON ML, GOSINK JJ, *et al*. SGN-CD228A is an investigational CD228-directed antibody-drug conjugate with potent antitumor activity across a wide spectrum of preclinical solid tumor models[J]. Mol Cancer Ther, 2023, 22(4): 421-434.

[22] SMITH LM, NESTEROVA A, ALLEY SC, *et al*. Potent cytotoxicity of an auristatin-containing antibody-drug conjugate targeting melanoma cells expressing melanotransferrin/p97[J]. Mol Cancer Ther, 2006, 5(6): 1474-1482.

[23] MAREI HE, CENCIARELLI C, HASAN A. Potential of antibody-drug conjugates(ADCs) for cancer therapy[J]. Cancer Cell Int, 2022, 22(1): 255.

[24] SIMON L, CAMPOS A, LEYTON L, *et al*. Caveolin-1 function at the plasma membrane and in intracellular compartments in cancer[J]. Cancer Metastasis Rev, 2020, 39(2): 435-453.

[25] GIUGLIANO F, CORTI C, TARANTINO P, *et al*. Bystander effect of antibody-drug conjugates: fact or fiction[J]. Curr Oncol Rep, 2022, 24(7): 809-817.

[26] PINTO S, PAHL J, SCHOTTELIUS A, *et al*. Reimagining antibody-dependent cellular cytotoxicity in cancer: the potential of natural killer cell engagers[J]. Trends in Immunol, 2022, 43(11): 932-946.

[27] SANDALL SL, MASON M, OLSON D, *et al*. SGN-CD228A: a novel humanized anti-CD228 antibody-drug conjugate for the treatment of solid tumors[J]. Cancer Res, 2019, 79(13_Supplement): 2688.

[28] SANDALL S, MAZAHREH R, MASON M, *et al*. Utilizing PDX models to better understand factors that predict response to SGN-CD228A, an antibody drug-conjugate(ADC) for solid tumors[J]. Cancer Res, 2020, 80(16_Supplement): 2888.

[29] 山东博安生物技术股份有限公司. 抗CD228抗体及其药物偶联物: 中国, WO2023231877A1[P]. 2023-12-07.

[30] PRAMANIK D. Development of antibody-drug conjugates: future perspective towards solid tumor treatment[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2023, 23(6): 642-657.

[31] SIEMERS NO, KERR DE, YARNOLD S, *et al*. Construction, expression, and activities of L49-sFv-β-lactamase, a single-chain antibody fusion protein for anticancer prodrug activation[J]. Bioconjug Chem, 1997, 8(4): 510-519.

[32] LIN Q, WANG X, HU Y. The opportunities and challenges in immunotherapy: Insights from the regulation of PD-L1 in cancer cells[J]. Cancer Lett, 2023, 10: 216318.

[33] PANG K, SHI ZD, WEI LY, *et al*. Research progress of therapeutic effects and drug resistance of immunotherapy based on PD-1/PD-L1 blockade[J]. Drug Resist Updat, 2023, 66: 100907.

（编辑：沈佳婕）

（上接第270页）

[11] SANZ-CANOVAS J, LOPEZ-SAMPALO A, COBOS-PALACIOS L, *et al*. Management of type 2 diabetes mellitus in elderly patients with frailty and/or sarcopenia[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(14): 8677.

[12] 韩晓梅, 张丽丽. 乌梅汤联合二甲双胍对2型糖尿病患者糖代谢和胰岛素抵抗指数的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(24): 70-72.

[13] 员富圆, 刘龙飞, 白慧敏. 桑枝总生物碱片联合达格列净治疗2型糖尿病的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(7): 1712-1716.

[14] 宋磊. 长效胰岛素联合桑枝总生物碱片治疗2型糖尿病的疗效与安全性分析[D]. 延吉: 延边大学附属医院, 2024.

[15] 刘莉莉, 刘翠莹, 唐艳艳. 桑枝总生物碱片联合德谷门冬双胰岛素治疗2型糖尿病的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2024, 39(2): 418-422.

[16] MA CX, MA XN, GUAN CH, *et al*. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management[J]. Cardiovasc Diabetol, 2022, 21(1): 74.

（编辑：虞 瑛）