

## 多肽偶联药物：下一代靶向治疗的方向

张薛龙, 姚彧远\*, 徐 翀\*, 吴君臣\*

中国药科大学 江苏南京

**【摘要】**多肽偶联药物 (PDCs) 作为新一代靶向治疗平台, 通过共价键将具有靶向功能的肽段、细胞毒性载荷和连接子结合, 构成了一个精准的药物递送系统。与抗体偶联药物 (ADCs) 相比, PDCs 凭借其更小的分子尺寸、组织穿透性、合成简便性、生产成本及设计灵活性方面展现出显著优势。然而, PDCs 的临床转化仍面临诸多挑战, 主要包括多肽固有的代谢不稳定性、血液循环半衰期短、口服生物利用度低等问题。文章就 PDCs 的组成、临床应用进展、提高治疗效果的策略进行了综述, 旨在为开发效果更佳 PDCs 类抗肿瘤药物提供理论依据和研究思路。

**【关键词】**多肽偶联药物; 靶向治疗; 连接子

**【基金项目】**国家自然科学基金面上项目 (82574387)

**【收稿日期】**2025 年 11 月 10 日 **【出刊日期】**2025 年 12 月 10 日 **【DOI】**10.12208/j.imrf.20250039

### Polypeptide-drug conjugates: a new direction in targeted therapy

Xuelong Zhang, Yuyuan Yao\*, Chong Xu\*, Junchen Wu\*

China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu

**【Abstract】**Peptide-drug conjugates (PDCs), as a new generation of targeted therapeutic platforms, form a precise drug delivery system by covalently linking targeting peptides, cytotoxic payloads, and linkers. Compared to antibody-drug conjugates (ADCs), PDCs demonstrate significant advantages in terms of smaller molecular size, tissue penetration, ease of synthesis, production cost, and design flexibility. However, the clinical translation of PDCs still faces several challenges, including inherent metabolic instability of peptides, short half-life in systemic circulation, and low oral bioavailability. This article reviews the composition of PDCs, progress in clinical applications, and strategies to enhance therapeutic efficacy, aiming to provide a theoretical basis and research insights for the development of more effective PDC-based anticancer drugs.

**【Keywords】**Peptide-drug conjugates; Targeted therapy; Linkers

### 1 引言

目前化疗仍是治疗多种癌症的主要手段<sup>[1]</sup>。阿霉素、紫杉醇、吉西他滨等化疗药物通过不同机制发挥细胞毒性作用, 但这些药物缺乏特异性, 导致疗效有限。为提升化疗药物治疗效果并降低毒副作用, 研究者开发了多种策略。其中常用策略之一是采用靶向配体将化疗药物递送到癌变部位, 从而避免对非恶性细胞和组织造成损伤。

抗体偶联药物 (ADCs) 目前已广泛应用于癌症治疗, 表现出卓越的疗效与良好的耐受性。2000 年首款 ADC 药物吉妥珠单抗奥唑米星获得美国 FDA

批准用于成人急性髓系白血病, 之后该 ADC 因一项验证性临床试验未显示生存获益和安全性问题, 于 2010 年自愿撤市。随后经过多项新的研究, 证实了其在特定人群中的明确获益和可接受的安全性, 在 2017 年重新获得 FDA 批准。这一案例表明尽管 ADCs 具备诸多优点, 但仍面临药代动力学复杂、不可避免的副作用及载荷释放效率低等问题<sup>[2]</sup>。

多肽偶联药物 (PDCs) 是继 ADCs 之后的一种新兴的靶向治疗方法, 主要由三部分组成: 细胞靶向肽、连接子和细胞毒性载荷。尽管概念相似, PDCs 与 ADCs 的结构和性质存在显著差异。PDCs 与

\*通讯作者: 姚彧远, 徐翀, 吴君臣

ADCs 的主要差异对比如下: (1) 穿透性: ADCs 作为大分子物质, 其肿瘤组织穿透能力较差, 难以有效深入肿瘤内部。PDCs 分子量较小, 具有高效穿透肿瘤组织的能力<sup>[3]</sup>。(2) 清除方式: 与 ADCs 不同, PDCs 不会在非靶点部位发生非药理清除, 这显著提升了其生物利用度<sup>[4]</sup>。(3) 制备条件: ADCs 抗体的结构复杂, 导致生产成本高昂。PDCs 的肽可通过原核表达或化学合成获得, 生产工艺简便且易于放大。

## 2 PDCs 肽

PDCs 中的靶向肽通过选择性结合过表达的受体, 实现精准的癌细胞识别<sup>[2]</sup>。根据作用机制, 靶向肽大致分为两个类别: (1) 细胞靶向肽 (CTPs): 能特异性识别和结合对应受体, 实现高特异性的药物递送; (2) 细胞穿膜肽 (CPPs): 能在维持膜完整性的前提下, 通过内吞途径或直接穿透细胞膜的方式, 将药物运输进细胞内<sup>[2]</sup>。

### 2.1 靶向肽

用于细胞靶向的 PDCs 肽段, 称为细胞靶向肽 (CTPs), 通常长度较短, 对其特异性受体具有高亲和力, 并且由于其长度短, 能够很好地穿透肿瘤组织。

精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (RGD) 肽是一种 CTP, 能够特异性识别整合素  $\alpha_v\beta_3$ 。整合素是由  $\alpha$  和  $\beta$  亚基组成的跨膜异源二聚体, 参与癌细胞的迁移、增殖和存活过程。整合素在介导增殖、转移和凋亡方面具有极大潜力, 展现出在癌症治疗中的应用潜力<sup>[5]</sup>。例如: Chatziseri 等人将吉西他滨与 c(RGDyK) 结合, 所得 PDC 特异性靶向过表达整合素  $\alpha_v\beta_3$  的癌细胞<sup>[6]</sup>。

促性腺激素释放激素 (GnRH) 是下丘脑合成的十肽, 主要功能是促进垂体前叶释放促黄体激素和卵泡刺激素。GnRH 在乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌和前列腺肿瘤等多种癌症中表达。Vrettos 等人成功将 D-Lys6-GnRH 与吉西他滨 (GEM) 结合, 构建了酸响应型 GnRH 受体靶向药物偶联物 (GOXG1)。该偶联物不仅稳定性高, 而且还会被癌细胞高效摄取。通过药代动力学研究发现, GOXG1 可以显著提升吉西他滨的血药浓度<sup>[7]</sup>。

天冬酰胺-甘氨酸-精氨酸 (NGR) 归巢基序是通过针对  $\alpha_5\beta_1$  整合素的噬菌体展示筛选出来的。它具有血管归巢特性, 通过与肿瘤新生血管上表达的氨

肽酶 N (CD13) 相互作用实现靶向<sup>[8]</sup>。许多基于 NGR 的偶联物已被报道用于癌症治疗或成像, 例如得-99m-HYNIC-CLBc (NGR)、环状 NGR 肽-道诺霉素偶联物以及 RGD-NGR-非甾体抗炎药 (NSAID) 偶联物<sup>[9]</sup>。

生长抑素是一种肽激素, 通常由 14 至 28 个氨基酸 (SST-14 和 SST-28) 组成, 并通过二硫键环化的肽。在 FDA 批准的肽-药物偶联物 Lutathera ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE) 中, 生长抑素受体靶向肽 Tyr<sup>3</sup>-奥曲肽酸 (TATE) 作为靶向肽介导了  $\beta$  射线放射性核素  $^{177}\text{Lu}$  向过表达 SSTRs 肿瘤的靶向递送<sup>[10]</sup>。该 PDC 利用螯合剂 DOTA 偶联放射性载荷, 不仅能精准的靶向癌细胞, 同时最大限度地减少了脱靶效应。在与 SSTRs 结合后,  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE 复合物通过内吞作用被内化, 释放出高能  $\beta$  辐射诱导单链和双链 DNA 断裂, 导致癌细胞凋亡性死亡<sup>[11]</sup>。

### 2.2 穿透肽

细胞膜作为细胞的一道屏障, 阻碍了大分子、蛋白质、核酸及药物的转运。因此, 想要实现药物对细胞内的杀伤就必须穿越癌细胞。细胞穿膜肽 (CPPs) 作为短肽可以直接穿越脂质双分子层, 并与各种抗癌药物偶联, 将其靶向特定的癌细胞并增强细胞摄取<sup>[12]</sup>。

### 2.3 连接子

一个理想的连接子应能在递送过程中降低药物的活性, 并在抵达靶点后释放完全活性的药物。且肽段与连接子连接后不会对肽段与其受体的亲和力产生干扰。根据药物释放机制和裂解行为, 连接子通常分为不可裂解型与可裂解型两大类。可裂解连接子 (包括 pH 敏感型、氧化还原敏感型和酶敏感型) 主要是针对肿瘤环境或靶组织特定的环境设计的, 实现药物的可控释放。非裂解连接子则是在循环过程中保持稳定, 在血浆稳定性和降低脱靶毒性方面具有优势。

#### 2.3.1 酶可裂解连接子

酶切型连接子设计目的是在抵达靶细胞后发生酶促水解, 从而实现载荷的精准释放<sup>[13]</sup>。由于肿瘤细胞内体和溶酶体中富含酯酶和酰胺酶, 可促进药物释放, 因此该类化学键 (如酯键、酰胺键和氨基甲酸酯键) 被广泛应用于 PDCs 设计中。其中, 酯键和酰胺键在构建肿瘤靶向 PDCs 中尤为常用。例如, 采用琥珀酰连接基通过酯键/酰胺键将紫杉醇与

Angiopep-2 肽偶联, 构建了 ANG1005 偶联物<sup>[14]</sup>。该偶联物中的酯键可被溶酶体酯酶裂解释放紫杉醇。

### 2.3.2 酸可裂解连接子

酸不稳定化学键通常在血液循环 (pH7.4) 中保持稳定, 而在酸性肿瘤微环境 (pH6.5-6.9) 或酸性细胞区室 (内体 pH5.5-6.2, 溶酶体 pH4.5-5.0) 中发生断裂, 包括缩醛、亚胺、胺键及各种金属有机框架<sup>[15]</sup>。在各种酸敏感型连接子中, 胺键因其对酸度的敏感性和在靶向递送中的有效性而被研究得最为深入。例如, Saghaidehkordi 等人合成出一种靶向三阴性乳腺癌 (TNBC) 细胞的 PDC。该 PDC 由靶向乳腺癌细胞的肽 18-4 与多柔比星通过胺键连接。在三阴性乳腺癌的研究中, 接受 PDC 治疗的小鼠肿瘤中 DOX 蓄积量是对照组的 1.4 倍, 其他器官中 DOX 蓄积量降低了 1.3-2.2 倍<sup>[16]</sup>。

### 2.3.3 氧化还原敏感性连接子

最常用的还原剂敏感型连接子多为谷胱甘肽敏感性连接子, 基本原理是 GSH 在大多数哺乳动物组织的细胞内环境中含量丰富。细胞质中的 GSH 浓度 (15mM) 约为血浆中细胞外浓度 (15μM) 的 1000 倍。肿瘤微环境中的 GSH 浓度约为健康细胞的四倍<sup>[17]</sup>, 这种浓度差异可用于实现连接子的选择性裂解和药物的位点特异性释放。二硫键因其可被 GSH 还原断裂的特性, 已被广泛应用于靶向药物递送系统。例如, Li 等人设计了一种还原响应型肽-药物偶联物 (BP9a-SS-DOX), 其中将肽 BP9a 类似物通过二硫键与阿霉素连接, 形成 BP9a-SS-DOX。BP9a 与阿霉素之间的二硫键可被肿瘤细胞中的还原型谷胱甘肽 (GSH) 裂解, 从而释放 Dox-SH。该偶联物显示出良好的选择性, 但效力低于游离阿霉素<sup>[18]</sup>。

### 2.3.4 不可裂解连接子

不可裂解连接子特性是稳定性, 可以在血液循环中保持稳定。与可裂解连接子相比, 主要优点是血浆稳定性高、脱靶毒性更低、治疗窗更宽还可以增强耐药性。该类连接子对于外部刺激不响应, 而是通过肽链代谢释放药物, 保证药物在抵达靶点前保持血液稳定。不可裂解连接子通常用琥珀酰硫酸酯、脲键和三唑, 将化疗药物与靶向肽结合。

## 2.4 细胞毒性载荷

尽管细胞毒性药物具有强大的肿瘤杀伤能力, 但其药代动力学性质差、选择性不足等缺陷往往难以满足临床需求。通过与肽链偶联实现特异性靶向

治疗, 能显著拓宽治疗窗口并提高安全给药剂量。此外, 将传统细胞毒性药物与多肽偶联的优势在于可改善其溶解性、选择性和半衰期等化学性质, 从而提升常规疗法的效能<sup>[19]</sup>。

## 3 PDCs 应用进展

肽-药物偶联物虽潜力巨大, 但目前仍处于起步阶段, 全球仅有两款获批上市。Lutathera 是美国食品药品监督管理局批准的首个 PDC, 也是欧洲药品管理局和美国 FDA 共同批准的首个用于放射性配体治疗的放射性药物 (RLT)。Melflufen 是 FDA 批准的第二个 PDC, 于 2021 年 2 月上市, 与地塞米松联用治疗复发或难治性多发性骨髓瘤。然而, 由于在一项名为 OCEAN-3 的 III 期临床试验中生存结果不佳, Melflufen 于 2021 年 10 月退市。此外, 还有多种 PDC 药物正在临床前或临床试验中积极研究。

AEZS-108 由阿霉素通过化学键与 LHRH 激动剂连接而成, 靶向 LHRH 受体。该 PDC 可选择性地将阿霉素靶向递送至表达 LHRH 受体的肿瘤细胞。由于 AEZS-108 的靶向作用, 其毒性低于游离 DOX, 对健康组织损伤更小, 并表现出更强的抗癌效果。AEZS-108 已进入治疗子宫内膜癌和卵巢癌的 II 期和 III 期临床试验<sup>[20]</sup>。

G-202 由靶向前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 的肽段与小分子载荷毒胡萝卜素相连。一项针对索拉非尼治疗进展的晚期肝细胞癌患者的 II 期研究表明, G-202 作为二线治疗显示出抗肿瘤活性并能延长疾病稳定期<sup>[21]</sup>。

TH1902 是一种靶向过度表达分拣蛋白 (SORT1) 的肽和多西他赛连接的偶联物。在 SORT1 阳性的卵巢癌和三阴性乳腺癌异种移植小鼠模型中, TH1902 的抗癌活性要优于未偶联的多西他赛<sup>[22]</sup>。该 PDC 目前正在进行 I 期临床试验评估, 主要用于治疗 SORT1 阳性晚期实体瘤患者。

ANG1005 是一种新型 PDC, 由三个紫杉醇分子通过共价键与 Angiopep-2 连接而成。该设计通过低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (LRP1) 转运系统促进药物穿过血脑屏障, 并穿透恶性细胞<sup>[23]</sup>。ANG1005 用于治疗乳腺癌脑转移的 II 期试验正在进行中。此外, 首次针对复发性胶质瘤患者的 ANG1005I 期试验也正在开展。

PEN-221 是一种由靶向微管的药物 DM1 与奥曲肽 C 端侧链连接而成的偶联物, 靶向 SSTR2。

PEN-221 在异种移植小鼠模型和 SSTR2 阳性小细胞肺癌患者中均显示出抗肿瘤活性<sup>[24]</sup>。

#### 4 提高 PDCs 治疗效果的策略

##### 4.1 环化修饰

肽环化策略是增强 PDCs 稳定性的核心策略, 通过构建环状多肽可以显著提升 PDCs 的成药性。因为多肽环化后可以约束其构象, 减少酶切位点的暴露, 来增强抗蛋白水解能力。此外, 通过提前设计的环肽构象可以更好地与靶标结合, 极大地改善结合亲和力和靶向能力。环化策略不仅可以延长 PDCs 的体内循环时间, 还可以改善 PDCs 的膜透过性, 甚至还会提升 PDCs 的口服利用度。

##### 4.2 化学修饰

利用化学修饰策略可以提升肽类药物的稳定性和疗效。例如, 通过 D-氨基酸取代蛋白酶识别位点, 可以提升肽的抗蛋白水解能力, 通过该策略可以将奥曲肽半衰期从数分钟延长至 1.5 小时<sup>[25]</sup>。非天然氨基酸修饰可以稳定肽的二级结构并延长半衰期, 如肽类药物司美格鲁肽通过氨基异丁酸等修饰实现了 165 小时超长半衰期<sup>[26]</sup>。因此, 可以利用化学修饰提升 PDCs 中肽的稳定性, 来延长 PDCs 的半衰期。目前, 化学修饰技术通过空间位阻效应、限制构象以及代谢途径调控, 解决了肽类药物易降解、半衰期短等问题。

##### 4.3 纳米递送策略

纳米递送策略是将 PDCs 构建成纳米结构, 来解决 PDCs 稳定性和递送效率的问题。利用了 PDCs 固有的两亲性特质, 可自主装形成纳米颗粒、纳米纤维水凝胶等结构, 可以显著提升 PDCs 的半衰期并通过高通透性和滞留 (EPR) 效应增强肿瘤富集<sup>[27]</sup>。

#### 5 总结与展望

全球每年因为癌症导致数百万人死亡, 说明现有治疗手段效果仍十分有限。目前使用的抗癌药物由于缺乏选择性, 不仅导致药效降低, 而且还会产生严重的副作用和耐药性。PDCs 可以为解决上述问题提供一个良好选择, 可以使药物具有较好的靶向性。并且 PDCs 卓越的肿瘤特异性和良好的安全性, 使其成为继 ADCs 之后最有希望的靶向偶联药物。

#### 参考文献

- [1] GOTWALS P, CAMERON S, CIPOLLETTA D, et al. Prospects for combining targeted and conventional cancer
- [2] SU Z, XIAO D, XIE F, et al. Antibody-drug conjugates: Recent advances in linker chemistry[J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2021, 11(12): 3889-3907.
- [3] ZIAEI E, PAIVA I M D, YAO S J, et al. Peptide-Drug Conjugate Targeting Keratin 1 Inhibits Triple-Negative Breast Cancer in Mice[J]. Molecular Pharmaceutics, 2023, 20(7): 3570-3577.
- [4] WANG Y, CHEETHAM A G, ANGACIAN G, et al. Peptide-drug conjugates as effective prodrug strategies for targeted delivery[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2017, 110-111: 112-126.
- [5] LIN X, TAN S M, LAW S K A, et al. Two types of transmembrane homomeric interactions in the integrin receptor family are evolutionarily conserved[J]. Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics, 2006, 63(1): 16-23.
- [6] CHATZISIDERI T, LEONIDIS G, KARAMELAS T, et al. Integrin-Mediated Targeted Cancer Therapy Using c(RGDyK)-Based Conjugates of Gemcitabine[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2022, 65(1): 271-284.
- [7] VRETTOS E I, KARAMELAS T, SAYYAD N, et al. Development of programmable gemcitabine-GnRH prodrugs bearing linker controllable “click” oxime bond tethers and preclinical evaluation against prostate cancer[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2021, 211: 113018.
- [8] VATS K, SATPATI D, SHARMA R, et al. 99m Tc - labeled NGR - chlorambucil conjugate, 99m Tc - HYNIC - CLB - c(NGR) for targeted chemotherapy and molecular imaging[J]. Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 2017, 60(9): 431-438.
- [9] SHOKRI B, ZARGHI A, SHAHHOSEINI S, et al. Design, synthesis and biological evaluation of peptide - NSAID conjugates for targeted cancer therapy[J]. Archiv der Pharmazie, 2019, 352(8): 1800379.
- [10] AL MUSAIMI O. Peptide Therapeutics: Unveiling the Potential against Cancer—A Journey through 1989[J].

- Cancers, 2024, 16(5): 1032.
- [11] SALNER A L, BLANKENSHIP B, DUNNACK H, et al. Lutetium Lu-177 Dotatate Flare Reaction[J]. *Advances in Radiation Oncology*, 2021, 6(1): 100623.
- [12] DARWISH S, SADEGHIANI N, FONG S, et al. Synthesis and antiproliferative activities of doxorubicin thiol conjugates and doxorubicin-SS-cyclic peptide[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2019, 161: 594-606.
- [13] ZHAO S, YU N, HAN H, et al. Advances in acid-degradable and enzyme-cleavable linkers for drug delivery[J]. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2025, 84: 102552.
- [14] RÉGINA A, DEMEULE M, CHÉ C, et al. Antitumour activity of ANG1005, a conjugate between paclitaxel and the new brain delivery vector Angiopep - 2[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2008, 155(2): 185-197.
- [15] BARGH J D, ISIDRO-LLOBET A, PARKER J S, et al. Cleavable linkers in antibody-drug conjugates[J]. *Chemical Society Reviews*, 2019, 48(16): 4361-4374.
- [16] ALAS M, SAGHAEIDEHKORDI A, KAUR K. Peptide-Drug Conjugates with Different Linkers for Cancer Therapy[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2021, 64(1): 216-232.
- [17] HAN J, FU J, YANG Q, et al. Rational design and biological evaluation of gemfibrozil modified Xenopus GLP-1 derivatives as long-acting hypoglycemic agents[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2020, 198: 112389.
- [18] LI S, ZHAO H, MAO X, et al. Transferrin Receptor Targeted Cellular Delivery of Doxorubicin Via a Reduction-Responsive Peptide-Drug Conjugate[J]. *Pharmaceutical Research*, 2019, 36(12): 168.
- [19] ZHAO L, WEN X, XU W, et al. Clinical Evaluation of <sup>68</sup>Ga-FAPI-RGD for Imaging of Fibroblast Activation Protein and Integrin  $\alpha\beta_3$  in Various Cancer Types[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2023, 64(8): 1210-1217.
- [20] HANKE N, TEIFEL M, MOJ D, et al. A physiologically based pharmacokinetic (PBPK) parent-metabolite model of the chemotherapeutic zoptarelin doxorubicin—integration of in vitro results, Phase I and Phase II data and model application for drug-drug interaction potential analysis[J]. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2018, 81(2): 291-304.
- [21] MAHALINGAM D, PEGUERO J, CEN P, et al. A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study of Mipsagargin (G-202) as a Second-Line Therapy Following Sorafenib for Adult Patients with Progressive Advanced Hepatocellular Carcinoma[J]. *Cancers*, 2019, 11(6): 833.
- [22] DEMEULE M, CHARFI C, CURRIE J, et al. TH1902, a new docetaxel - peptide conjugate for the treatment of sortilin - positive triple - negative breast cancer[J]. *Cancer Science*, 2021, 112(10): 4317-4334.
- [23] KUMTHEKAR P, TANG S C, BRENNER A J, et al. ANG1005, a Brain-Penetrating Peptide-Drug Conjugate, Shows Activity in Patients with Breast Cancer with Leptomeningeal Carcinomatosis and Recurrent Brain Metastases[J]. *Clinical Cancer Research*, 2020, 26(12): 2789-2799.
- [24] WHALEN K A, WHITE B H, QUINN J M, et al. Targeting the Somatostatin Receptor 2 with the Miniaturized Drug Conjugate, PEN-221: A Potent and Novel Therapeutic for the Treatment of Small Cell Lung Cancer[J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2019, 18(11): 1926-1936.
- [25] WERLE M, BERNKOP-SCHNÜRCH A. Strategies to improve plasma half life time of peptide and protein drugs[J]. *Amino Acids*, 2006, 30(4): 351-367.
- [26] LAU J, BLOCH P, SCHÄFFER L, et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, 58(18): 7370-7380.
- [27] ZHENG S, CAI Y, HONG Y, et al. Legumain/pH dual-responsive lytic peptide-paclitaxel conjugate for synergistic cancer therapy[J]. *Drug Delivery*, 2022, 29(1): 1764-1775.

版权声明: ©2025 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS