

趋化因子及其受体在肿瘤发生发展中作用的研究进展

董智琦,文国容,庾必光

(遵义医学院附属医院消化内科,贵州 遵义 563003)

摘要:趋化因子家族通过作用于跨 G 蛋白偶联受体来介导趋化因子的活性。趋化因子及其受体形成同源或异源二聚体的能力以及趋化因子与趋化因子受体之间的相互作用,使得趋化因子蛋白家族在很多方面具有目前尚未完全了解的可塑性及复杂性。趋化因子既是炎症反应中的必需调节剂又可以介导宿主对肿瘤的反应。大量数据表明,趋化因子及其受体影响大多数肿瘤的形成。因此,笔者将从趋化因子及其受体的信号转导开始,对其如何影响肿瘤细胞的增殖、凋亡、自噬及免疫浸润作一综述。

关键词:炎症趋化因子类;受体,趋化因子;肿瘤;综述

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.06.002

Research progress on the role of chemokines and chemokine receptor in the development of tumor

DONG Zhiqi, WEN Guorong, TUO Biguang

(Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563003, China)

Abstract: The chemokine family mediates the activity of chemokines by acting on G protein-coupled receptors. Because chemokines and their receptors have the ability to form homologous or heterodimers and the interaction between chemokines and chemokine receptors, the chemokine family has many aspects that are not yet fully understood such as plasticity and complexity. Chemokines not only are essential regulators in the inflammatory response but also mediate the host's response to tumor. Many studies have found that chemokines and their receptors affect the formation of most tumors. Therefore, this article will begin with the signal transduction of chemokines and their receptors, and summarize how they affect the proliferation, apoptosis, autophagy and immune infiltration of tumor cells.

Keywords: Chemokines; Receptors, chemokine; Neoplasms; Review

自 60 年前第一个趋化因子(血小板因子 CXCL4)的诞生至今^[1],趋化因子及其受体家族已经显著扩大,现在已知约 50 种趋化因子和 20 种相关受体。众所周知,趋化因子或趋化因子受体的不适当调节是慢性炎症和许多自身免疫性疾病中的主要潜在致病因素^[2],它们可以直接或间接作用于肿瘤细胞或其他细胞,从而影响肿瘤的进展。因此,本综述从趋化因子和趋化因子受体结构的概述开始,详细地阐述其在肿瘤细胞及炎症反应发生发展中的作用。

1 趋化因子受体的信号转导

趋化因子是一类能趋化细胞移行至感染或其他特殊部位的低分子分泌蛋白(70 至 100 个氨基酸组成)。趋化因子受体是一类介导趋化因子行使功能的 GTP-蛋白偶联的跨膜受体(GPCR),通常表

达于免疫细胞、内皮细胞等细胞膜上。趋化因子受体可分为四个亚科:CXC 类受体(CXCR)、CC 类受体(CCR)、C 类受体(XCR)和 CX3C 类受体(CX3CR)。目前有 7 种已知的 CXCL 趋化因子受体,10 种 CC 类受体配体(CCL)、C 类受体配体(XCL1/2)和 CX3C 类受体配体(CX3CL1)的单一受体^[3]。尽管同亚科趋化因子受体及配体的结合具有高度选择性,但大多数趋化因子受体在与同一亚科的配体相互作用时,仍然表现出巨大的混杂性。

趋化因子受体下游有一些主要的信号转导通路,例如 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和 p44/p42 细胞外调节激酶(ERK1/2)^[4]。这些 G 蛋白在 CXCR4 中通过不依赖 β 抑制蛋白(β -arrestin)介导的途径已经得到了广泛且深入的研究^[5]。除此之外,激活趋化因子可导致 CXCR4、CCR2 和 CCR5 等的快速酪氨酸磷酸化^[6-8]。该信号转导途径取决于 Janus 激酶(JAK),它是一种通常被细胞因子激活的胞质激酶家族。JAKs 通过磷酸化信号转导和转录

基金项目:国家自然科学基金项目(81572438)

通信作者:庾必光,男,教授,博士生导师,研究方向:离子通道与肿瘤, E-mail: tuobiguang@aliyun.com

激活因子(STAT 蛋白)来控制基因的表达^[9]。大量研究表明,通过激活 JAK / STAT 途径能够进一步触发更多信号通路。激活 STAT 信号通路可诱导趋化因子配体 5(CCL5)介导的 T 细胞中 c-Fos(一段存在于人类、豚鼠、鸟类细胞核中的基因片段)的活化^[10]。哺乳动物的趋化因子受体介导的 STAT4 触发蛋白的激活也与树突状细胞(DC)的 CD4 + T 细胞的辅助能力有关^[11]。通过抑制 JAK/STAT 信号通路可以减少 CCR5 下游包括粘着斑激酶(FAK)等在内的几种粘附蛋白的磷酸化^[8]。这些发现解释了趋化因子作为整合素所具有的粘附增强剂的作用,正是由于 FAK 能够参与其他信号转导途径,所以能够将趋化因子受体移行至这些途径中并发挥作用。

2 趋化因子及其受体与肿瘤细胞之间的关系

2.1 趋化因子及其受体促进肿瘤细胞的生长 未转化细胞和转化细胞之间的主要区别之一在于它们是否能够控制促进细胞分裂的生长信号的产生和释放^[12]。大量事实证明,趋化因子可调控上皮组织和血液中肿瘤细胞的增殖。大多数肿瘤细胞自身能产生趋化因子并通过自分泌或旁分泌的表达方式来维持细胞的增殖^[13]。在许多情况下,趋化因子及其受体可影响原癌基因的突变。这些活化的癌基因可以直接上调或下调一组特定的趋化因子及其受体,来作为启动致癌程序的一部分。例如,甲状腺乳头状癌转化癌基因(RET / PTC1)能够诱导 CXCL12 及其受体 CXCR4 的表达,从而促进甲状腺癌细胞的增殖^[14]。众所周知,肿瘤细胞中趋化因子受体的激活可引发许多导致细胞增殖的细胞内信号的产生。举个例子,CCR5 和 CCR7 可以通过活化 JAK / STAT 信号转导途径进而增加白血病细胞中原癌基因 c-Fos 的表达^[10]。CCL20 和 CXCL8 通过上调细胞周期蛋白 E 和 D 从而影响细胞周期进程,这些细胞周期蛋白可以通过下调细胞周期蛋白 D 抑制剂(如 p27)的表达从而调节 DNA 合成前期至 DNA 合成期转换的过程^[15-16]。除了上述提到的趋化因子及其受体直接促进细胞的增殖,还可以通过表皮生长因子受体(EGFR)来间接调控肿瘤细胞生长。乳腺癌和前列腺癌细胞中非典型趋化因子受体 3(ACKR3)最初被认定为靶向 CXCL12 和 CXCL11 降解的“诱饵”受体^[17]。在前列腺癌和乳腺癌细胞中,ACKR3 可以通过依赖 β -arrestin 与 EGFR 的物理结合从而上调 EGFR 的表达及磷酸化,而且它们的相互作用并不依赖任何激动剂^[18-19]。ACKR3 的这一活性已经证实与其它癌症

也有关联,例如可以影响肾癌和肺癌患者的预后^[20-21]。除此之外,ACKR1、ACKR2 和 ACKR4 的高表达能够影响颈部鳞状细胞癌和胃癌的预后,延长患者的生存时间^[17]。

2.2 趋化因子及其受体抑制肿瘤细胞的生长并加速细胞衰老过程 趋化因子及其受体不仅可以促进肿瘤细胞的增殖,还可以抑制肿瘤细胞的生长。有证据表明,在某些情况下,趋化因子能够诱导肿瘤细胞的凋亡,这依赖于肿瘤抑制因子或致病基因的特定蛋白质的活性。肿瘤抑制因子可以通过抑制细胞周期等来保护细胞免于肿瘤的侵袭^[12]。人抑癌基因 53(TP53)介导的 CX3CL1 上调可能是一种非细胞自主免疫的肿瘤抑制机制^[22],而 CXCR4 的表达下调则可能会抑制乳腺癌细胞的增殖和迁移^[23]。所以,CXCR4 下调可能是各种肿瘤抑制基因共享的细胞自主阻遏物的一个分支。趋化因子及其受体还可以调节抑癌基因的活性。最初可在乳腺癌细胞系中观察到 CCR5 中具有未突变的 TP53,而用 CCL5 刺激这些细胞后,通过 JAK2 和 p38 - MAPK 信号转导途径可以激活 TP53 的活性。因此,CCL5 刺激可以导致 TP53 转录靶向的 CCR5 依赖性上调。

众所周知,衰老是抑制细胞再次进入细胞周期的过程,从而导致不可逆的生长停滞^[12]。衰老细胞仍然是具有代谢活性的,它能够产生和分泌某些包括蛋白酶、生长因子、细胞因子和趋化因子在内的复杂混合物^[24]。这些混合物可以通过 CXCR2 依赖机制来调节 TP53 的激活,从而加速衰老的过程^[24-25]。除此之外,TP53 还可以调控 CXCR2 水平的上调^[26],这表明 CXCR2 配体能够激活 TP53 转录活性,进而激活 CXCR2 启动子以加速细胞的衰老过程。

2.3 趋化因子及其受体调控肿瘤细胞的自噬性死亡 细胞可以通过凋亡来避免程序性死亡,这一分子线索是恶性肿瘤进展为高耐药性恶性肿瘤的关键^[27]。大量研究表明,尽管肿瘤或基质细胞产生的趋化因子是如何抑制细胞凋亡的机制尚未完全明确,但这一作用是得到认可的。趋化因子受体能够介导 PI3K/AKT/NF- κ B 途径的活化^[17],其既可以上调 Bcl-2 及其相关蛋白的表达,同时也能够下调 Bax(一种促进细胞凋亡的蛋白,其过度表达可拮抗 Bcl-2 的保护效应来促使细胞凋亡)和 Bak 蛋白(一种促进细胞凋亡的蛋白)的表达,这主要是通过改变蛋白前体和抑制细胞凋亡蛋白之间的平衡从而抑制细胞的凋亡。例如,CCR5 介导的 NF- κ B 的激

活是几种小鼠模型中肿瘤发展的主要因素^[28-29]。研究发现使用特异性 CCL2 抑制剂可延缓这些小鼠的肺癌进展^[28],这表明 CCR5/ NF- κ B/CCL2 之间的相互作用在肿瘤进展过程中是至关重要的。ERK 通路激活也可以激活趋化因子受体的前驱活性。ERK 通路的激活可以通过诱导促凋亡蛋白的磷酸化以及使已活化的生存素蛋白失活来调节 CCR3、CCR8 和 CCR7 在淋巴瘤和非小细胞肺癌细胞中的前驱活性^[30-32]。除此之外,大量数据表明,趋化因子及其受体也可通过调节自噬从而抑制肿瘤细胞的凋亡。举个例子, CXCR4 通过激活 PI3K-mTOR 途径来促进胃癌以及腹膜癌的发展,而阻断 mTOR 不仅可以抑制胃癌细胞的迁移,而且还能够激活细胞的自噬反应^[33],这表明 CXCR4 能够通过 PI3K/AKT/mTOR 通路调节细胞的自噬从而抑制肿瘤细胞的自噬性死亡。

3 趋化因子及其受体对肿瘤炎症反应的影响

趋化因子及其受体可调控包括炎症反应在内的多种生物学功能。趋化因子及其受体能够将炎症细胞转运至组织和器官中,这使得其在肿瘤免疫浸润的过程中发挥了关键作用^[34-35]。特异性趋化因子的表达与癌基因和抑癌基因的转化相关。众所周知,TP53 是 NF- κ B 的负调节因子,而 NF- κ B 是促进形成免疫抑制环境的关键转录因子。有研究发现,在卵巢癌^[36]和乳腺癌细胞^[37]中,TP53 诱导了小鼠双分子 2 同系物(E3 泛素连接酶 Mdm2)表达的上调,这增加了 NF- κ B 抑制剂 I κ B 的稳定性^[38]。除此之外,CXCL12 结合胰腺癌细胞 CXCR4 后,可以活化 MAPK 信号通路和促进肿瘤细胞纤维激动蛋白以及跨膜蛋白(Smoothed)的表达,激活 Hh 信号通路诱导上皮-间质转化(EMT)过程,进而增强胰腺癌的转移和侵袭^[39]。这些数据意味着癌基因和抑癌基因的突变会影响趋化因子的表达方式,并将肿瘤环境从有效的免疫监视转变为有助于癌细胞生长的炎症环境。越来越多的研究表明,免疫浸润不仅在致癌发生的初期阶段很重要,而且还决定了恶性肿瘤的进展。特异性细胞亚型在肿瘤细胞中的浸润程度决定了预后的好坏。除此之外,骨髓源性细胞(巨噬细胞)以及调节性 T 细胞 Treg 的大量浸润在多种恶性肿瘤的晚期阶段发挥作用^[40-41]。所以,进一步了解在肿瘤微环境中占主导地位趋化因子是十分关键的。在效应细胞和免疫抑制细胞上表达的趋化因子受体之间仍存在相当大的交叉作用^[42],这可以解释大多数趋化因子在调节肿瘤免疫过程具有的双重活性,CCR7 及其

配体 CCL19 和 CCL21 就是这种情况。

4 结语及展望

本篇综述阐明了趋化因子及其受体在致肿瘤过程中所具有的不同作用。趋化因子不仅可以参与肿瘤的免疫浸润,而且还可以直接或间接的调节肿瘤细胞的增殖和迁移,影响肿瘤的发生和发展。鉴于此,我们可以预测,将会有大量的研究投入到趋化因子与肿瘤细胞的相关实验和临床工作中。除此之外,我们还提到了不同的趋化因子受体与信号通路之间的关系,但是,趋化因子及其受体是如何能够激活某些信号转导途径的机制是尚未研究清楚的,所以在接下来的研究中,详细了解趋化因子及其受体在信号转导途径中所扮演的具体角色是十分必要的。

参考文献

- [1] DEUTSCH E, JOHNSON SA, SEEGER WH. Differentiation of certain platelet factors related to blood coagulation[J]. Circ Res, 1955,3 (1):110-115.
- [2] COMERFORD I, KARA EE, MCKENZIE DR, et al. Advances in understanding the pathogenesis of autoimmune disorders; focus on chemokines and lymphocyte trafficking[J]. Br J Haematol, 2014, 164 (3):329-341.
- [3] BACHELERIE F, GRAHAM GJ, LOCATI M, et al. An atypical addition to the chemokine receptor nomenclature: Iuphar review 15 [J]. Br J Haematol, 2015, 172 (16):3945-3949.
- [4] VROON A, HEIJNEN CJ, KAVELAARS A. Grks and arrestins: regulators of migration and inflammation [J]. J Leukoc Biol, 2006, 80 (6):1214-1221.
- [5] SUN Y, CHENG Z, MA L, et al. Beta-Arrestin2 is critically involved in CXCR4-mediated chemotaxis, and this is mediated by its enhancement of P38 Mapk activation[J]. J Biol Chem, 2002, 277 (51):49212-49219.
- [6] VILACORO AJ, RODRIGUEZ-FRADE, MARTIN DE ANA A, et al. The chemokine SDF-1alpha triggers CXCR4 receptor dimerization and activates the JAK/STAT pathway [J]. FASEB J, 1999, 13 (13):1699-1710.
- [7] WONG M, UDDIN S, MAJCHRZAK B, et al. Activates Jak2 and Jak3 to regulate engagement of multiple signaling pathways in T cells[J]. J Biol Chem, 2001, 276 (14):11427-11431.
- [8] ZHANG XF, WANG JF, MATCZAK E, et al. Janus kinase 2 is involved in stromal cell-derived factor-1alpha-induced tyrosine phosphorylation of focal adhesion proteins and migration of hematopoietic progenitor cells[J]. Blood, 2001, 97 (11):3342-3348.
- [9] GADINA M, HILTON D, JOHNSTON JA, et al. Signaling by type I and II cytokine receptors: ten years after [J]. Curr Opin Immunol, 2001, 13 (3):363-373.
- [10] WONG M, FISH EN. Rantes and MIP-1alpha activate stats in T cells[J]. J Biol Chem, 1998, 273 (1):309-314.
- [11] ZOU W, BORVAK J, MARCHES F, et al. Macrophage-derived dendritic cells have strong Th1-polarizing potential mediated by beta-chemokines rather than IL-12 [J]. J Immunol, 2000, 165 (8):4388-4396.

- [12] HANAHAN D, WEINBERG R. A. Hallmarks of cancer; the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144 (5): 646-674.
- [13] TANAKA T, BAI Z, SRINOULPRASERT Y, et al. Chemokines in tumor progression and metastasis[J]. *Cancer Sci*, 2005, 96 (6): 317-322.
- [14] BORRELLO M. G, ALBERTI L, FISCHER A, et al. Induction of a proinflammatory program in normal human thyrocytes by the RET/PTC1 oncogene[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102 (41): 14825-14830.
- [15] MARSIGLIANTE S, VETRUGNO C, MUSCELLA A. CCL20 Induces migration and proliferation on breast epithelial cells[J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228 (9): 1873-1883.
- [16] SHAO N, CHEN L. H, YE R. Y, et al. The depletion of interleukin-8 causes cell cycle arrest and increases the efficacy of docetaxel in breast cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 431 (3): 535-541.
- [17] MASSARA M, BONAVITA O, MANTOVANI A, et al. Atypical Chemokine Receptors in Cancer: Friends or Foes? [J]. *J Leukoc Biol*, 2016, 99 (6): 927.
- [18] SINGH RK, LOKESHWAR BL. The IL-8-Regulated Chemokine Receptor CXCR7 stimulates egfr signaling to promote prostate cancer growth[J]. *Cancer Res*, 2011, 71 (9): 3268-3277.
- [19] SALANGA CL, DYER DP, KISELAR JG, et al. Multiple Glycosaminoglycan-Binding Epitopes of Monocyte Chemoattractant Protein-3/Ccl7 Enable It to Function as a Non-Oligomerizing Chemokine[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289 (21): 14896-14912.
- [20] IERANÒ C, SANTAGATA S, NAPOLITANO M, et al. CXCR4 and CXCR7 Transduce through MTOR in Human Renal Cancer Cells [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5 (7): e1310. DOI: 10. 1038/cddis. 2014. 269.
- [21] WU YC, TANG SJ, SUN GH, et al. Cxcr7 Mediates Tgfl [Beta] 11-Promoted Emt and Tumor-Initiating Features in Lung Cancer[J]. *Oncogene*, 2016, 35 (16): 2123-2132.
- [22] XIN. H, KANEHIRA M, MIZUGUCHI H, et al. Targeted Delivery of Cx3cl1 to Multiple Lung Tumors by Mesenchymal Stem Cells [J]. *Stem Cells*, 2007, 25 (7): 1618-1626.
- [23] MEHTA SA, CHRISTOPHERSON KW, BHATNAKSHATRI P, et al. Negative Regulation of Chemokine Receptor Cxcr4 by Tumor Suppressor P53 in Breast Cancer Cells: Implications of P53 Mutation or Isoform Expression on Breast Cancer Cell Invasion [J]. *Oncogene*, 2007, 26 (23): 3329-3337.
- [24] ACOSTA JC, GIL JA. Role for Cxcr2 in Senescence, but What About in Cancer? [J]. *Cancer Res*, 2009, 69 (6): 2167-2170.
- [25] RUAN JW, LIAO YC, LUA I, et al. Human Pituitary Tumour-Transforming Gene 1 Overexpression Reinforces Oncogene [J]. *Breast Cancer Res*, 2012, 14(4): R106.
- [26] GUO H, LIU Z, XU B, et al. Chemokine Receptor Cxcr2 Is Trans-activated by P53 and Induces P38 - Mediated Cellular Senescence in Response to DNA Damage [J]. *Aging Cell*, 2013, 12 (6): 1110-1121.
- [27] KELLY GL, STRASSER A. The Essential Role of Evasion from Cell Death in Cancer[J]. *Adv Cancer Res*, 2011, 111: 39-96.
- [28] LEE NJ, CHOI DY, SONG JK, et al. Deficiency of C - C Chemokine Receptor 5 Suppresses Tumor Development Via Inactivation of NF - κ B and Inhibition of Monocyte Chemoattractant Protein-1 in Urethane-Induced Lung Tumor Model [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33 (12): 2520-2528.
- [29] SONG JK, PARK MH, CHOI DY, et al. Deficiency of C-C Chemokine Receptor 5 Suppresses Tumor Development via inactivation of NF- κ B and Upregulation of IL-1ra in Melanoma Model [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (5): e33747. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0033747.
- [30] MIYAGAKI T, SUGAYA M, MURAKAMI T, et al. CCL11 - CCR3 Interactions Promote Survival of Anaplastic Large Cell Lymphoma Cells Via ERK1/2 Activation [J]. *Cancer Res*, 2011, 71 (6): 2056-2065.
- [31] MO M, ZHOU M, WANG L, et al. Ccl21/Ccr7 Enhances the Proliferation, Migration, and Invasion of Human Bladder Cancer T24 Cells [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (3): e0119506. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0119506.
- [32] SPINETTI G, BERNARDINI G, CAMARDA G, et al. The Chemokine Receptor Ccr8 Mediates Rescue from Dexamethasone-Induced Apoptosis Via an Erk-Dependent Pathway [J]. *J Leukoc Biol*, 2003, 73 (1): 201-207.
- [33] HASHIMOTO I, KOIZUMIK K, TATEMATSU M, et al. Blocking on the CXCR4/mTOR Signalling Pathway Induces the Anti-Metastatic Properties and Autophagic Cell Death in Peritoneal Disseminated Gastric Cancer Cells [J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44 (7): 1022-1029.
- [34] BINDEA G, MLECNIK B, ANGELL HK, et al. The Immune Landscape of Human Tumors: Implications for Cancer Immunotherapy [J]. *Oncoimmunology*, 2014, 3 (2): e27456. DOI: 10. 4161/onci. 27456.
- [35] MA Y, ADJEMIAN S, GALLUZZI L, et al. Chemokines and Chemokine Receptors Required for Optimal Responses to Anticancer Chemotherapy [J]. *Oncoimmunology*, 2014, 3 (2): e27663. DOI: 10. 4161/onci. 27663.
- [36] SON DS, KABIR SM, DONG YL, et al. Inhibitory Effect of Tumor Suppressor P53 on Proinflammatory Chemokine Expression in Ovarian Cancer Cells by Reducing Proteasomal Degradation of I κ b [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (12): e51116. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0051116.
- [37] MITKIN NA, HOOK CD, SCHWARTZ AM, et al. P53-Dependent Expression of Cxcr5 Chemokine Receptor in Mcf-7 Breast Cancer Cells [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 9330.
- [38] YEUDALL WA, VAUGHAN CA, MIYAZAKI H, et al. Gain-of-Function Mutant P53 Upregulates Cxc Chemokines and Enhances Cell Migration [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(2): 442-451.
- [39] LI X, MA Q, XU Q, et al. SDF - 1/CXCR4 signaling induces pancreatic cancer cell invasion and epithelial-mesenchymal transition in vitro through non-canonical activation of Hedgehog pathway [J]. *Cancer Lett*, 2012, 322(2): 169-176.
- [40] DRAGHICIU O, LUBBERS J, NIJMAN HW, et al. Myeloid Derived Suppressor Cells-an Overview of Combat Strategies to Increase Immunotherapy Efficacy [J]. *Oncoimmunology*, 2015, 4 (1): e954829. DOI: 10. 4161/21624011. 2014. 954829.
- [41] LIU JY, LI F, WANG LP, et al. Ctl- Vs Treg Lymphocyte-Attracting Chemokines, Ccl4 and Ccl20, Are Strong Reciprocal Predictive Markers for Survival of Patients with Oesophageal Squamous Cell Carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2015, 113 (5): 747-755.
- [42] ZHOU J, XIANG Y, YOSHIMURA T, et al. The Role of Chemoattractant Receptors in Shaping the Tumor Microenvironment [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2014 (10): 751392.

(收稿日期: 2017-01-08, 修回日期: 2018-04-02)