

综 述

MicroRNA 在尤文肉瘤中的研究进展

蔡 猛, 樊根涛, 黄剑浩综述, 周光新审校

【摘要】 尤文肉瘤(ES)是一种常见于儿童和青少年的骨与软组织肿瘤。ES 的治疗目前采取化疗、局部手术切除、放射治疗的联合治疗方案。但患者 5 年生存率最高仍只能达到 75% 左右。微小 RNA 是一种小型的非编码 RNA, 在尤文肉瘤中参与了广泛的生物学过程, 如增殖、侵袭、分化和凋亡等。文章主要对近年来中 miRNA 在尤文肉瘤中的研究进展进行综述。

【关键词】 尤文肉瘤; miRNA; 诊断; 预后

【中图分类号】 R738.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2022)01-0064-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.01.014

Research progress of microRNA in Ewing's sarcoma

CAI Meng, FAN Gen-tao, HUANG Jian-hao reviewing, ZHOU Guang-xin checking

(Department of Orthopedics, Second School of Clinical Medicine, Southeast University/General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Ewing's sarcoma (Ewing's sarcoma, ES) is a bone and soft tissue tumor, that is common in children and adolescents. Ewing's sarcoma is currently treated with a combination of chemotherapy, local surgical resection and radiotherapy. However, the highest five-year survival rate of patients can only reach about 75%. MicroRNA (miRNA) is a small non-coding RNA, that participates in a wide range of biological processes in Ewing's sarcoma, such as proliferation, invasion, differentiation and apoptosis. This manuscript reviews the research progress of miRNA in Ewing's sarcoma in recent years to provide a new direction for the diagnosis and treatment of Ewing's sarcoma.

【Key words】 Ewing's sarcoma; miRNA; diagnosis; prognosis

0 引 言

作为儿童和青少年中第二大常见的骨与软组织肿瘤, 尤文肉瘤是一种恶性小圆细胞性肿瘤^[1], 常由染色体异位引起, 该异位导致 FET 家族(FUS、EWSR1 和 TAF15)和 ETS 转录因子家族成员融合, 其中 EWSR1-FLI1 基因融合是最常见的^[2]。目前尤文肉瘤的治疗以手术、化疗和放射治疗为主。尽管随着化疗方案、外科手术和放射疗法的进展, 局限性肿瘤患者的 5 年生存率已提高至 65%~75%, 但

晚期患者和转移患者的 5 年生存率仍普遍低于 30%, 预后较差^[3-4]。

MicroRNAs(MiRNAs)是一种内源性的非编码小 RNA 分子, 约 19~22 个核苷酸大小, 其广泛存在于动植物以及部分病毒中, 通过与特定的基因序列结合来改变蛋白质编码基因在 mRNA 水平的表达^[5]。miRNAs 在包括尤文肉瘤在内的多个肿瘤中参与了广泛的生物学过程, 如增殖、侵袭、分化和凋亡等^[6-7]。miRNAs 主要通过改变靶基因在 mRNA 水平的表达来发挥其作为原癌基因或抑癌基因的作用^[8-10]。

1 miRNAs 在尤文肉瘤中的差异化表达

已有相关文献报道了在尤文肉瘤组织与正常

基金项目:江苏省卫生健康委科研项目(M2020025)

作者单位:210002 南京,东南大学医学院第二临床学院(东部战区总医院)骨科(蔡 猛,樊根涛,黄剑浩,周光新)

通信作者:周光新, E-mail: oxis@163.com

组织、尤文肉瘤细胞和人骨髓间充质干细胞中差异表达的 miRNA。Mosakhani 等^[11]对尤文肉瘤异种移植和对照组织的微矩阵分析显示, miR-106b、miR-93、miR-181b、miR-101、miR-30b 在异种移植组织中高表达, 而 miR-145、miR-193a-3p、miR-100、miR-22、miR-21、miR-574-3p 则低表达。随后 Liu 等^[12]在 A673 和 RD-ES 等 4 个细胞系中证实了 miR-21 的低表达, 而 De 等^[13]对细胞系微阵列分析显示 let-7a 低表达。Karnuth 等^[14]检测并比较了 40 例尤文肉瘤组织、6 个细胞系、6 例健康人来源骨髓间充质干细胞中 miRNAs 的表达, 19 个 miRNA 显著上调, 包括 miR-126, miR-146b-5p, miR-501-5p 等, 16 个 miRNA 显著下调, 包括 miR-31, miR-137, miR-138 等。Li 等^[15]发现 miR-199b-5p 在尤文肉瘤细胞系(A673/TC252)中显著低表达。Kawano 等^[16]对 5 个尤文肉瘤细胞系和人骨髓间充质干细胞采用 miRNA 微矩阵分析, let-7a、miR-16、miR-29b、miR-138、miR-301a 等在尤文肉瘤细胞系中表达显著下调, 而 miR-181c 显著上调。Parafioriti 等^[17]通过微矩阵分析比较了 20 例尤文肉瘤患者石蜡包埋肿瘤组织和正常人人骨髓间充质干细胞, 58 个 miRNA 存在显著差异, 其中 miR-181b、miR-1915 和 miR-1275 的失调得到了 RT-qPCR 的验证。

除了基因表达谱分析, RT-qPCR 实验也被广泛的应用于探索尤文肉瘤中差异表达的 miRNAs。如 miR-107 和 miR-638, 研究表明其在尤文肉瘤细胞系中存在显著的低表达^[18-19]。在组织中, Roberto 等^[20-21]通过 RT-qPCR 比较 19 例肿瘤组织和 12 例正常组织中 miRNAs 的表达水平, 先后发现 miR-708-5p, miR-124-3p, miR-139-5p 和 miR-335-3p 在尤文肉瘤中显著低表达。相比于 51 例尤文肉瘤转移组织, miR-199a-3p 在 62 例局部的未处理原发肿瘤中具有较高的表达水平^[22]。在 Kawano 和 Parafioriti 等的微矩阵分析结果的基础上, 最近的研究进一步证实了 miR-146b-5p 在 ES 组织和细胞中显著高表达^[23]。这些研究揭示了多个在尤文肉瘤中差异表达的 miRNAs, 它们往往参与了对肿瘤细胞增殖、凋亡、和侵袭等的调控, 进而影响尤文肉瘤的发生、发展及预后。

2 miRNAs 对尤文肉瘤细胞增殖、凋亡和侵袭的影响

多个 miRNAs 在尤文肉瘤中受 EWS-FLI-1 调控进而发挥促癌或抑癌的生物功能。如 miRs (100, 125b, 22, 221/222, 27a, 29a) 在尤文肉瘤中的表达受 EWS/FLI1 抑制, 进而负向调节 IGF 通路, 从而发挥抑制肿瘤细胞增殖的作用^[24]。作为一个在尤文肉瘤细胞系中低表达的 miRNAs, let-7a 同样受 EWS-FLI-1 直接靶向影响肿瘤的发生发展。通过皮下注射过表达 let-7a 的尤文肉瘤细胞(A673 和 TC252), 可见小鼠肿瘤重量显著下降, 肿瘤的生长被抑制^[13]。此外, EWS/FLI1 通过抑制 miR-708 表达来介导 EYA3 的上调, 也可发挥抑制细胞凋亡功能^[20]。

除了受 EWS-FLI-1 的直接靶向而发挥功能调控作用, 多个失调的 miRNAs 作为促癌基因或抑癌基因参与了尤文肉瘤细胞增殖、凋亡和侵袭的调控。以往的研究证实, 通过诱导 miR-34a、miRNA-30a-5p、miR-22 的过表达可显著降低 ES 细胞的增殖能力^[25-27]。此外, CCK8 试验和凋亡试验显示, 在 A673、SK-ES-1 细胞中转染 let-7a 类似物来上调 let-7a 的表达水平可减少细胞的增殖, 并加快凋亡进程^[28]。而与之相似的是, 在 A673 转染 miR-125b 类似物, 同样可引起细胞增殖的下降和诱导凋亡。且后续的划痕实验和 Transwell 实验进一步证实, miR-125b 的表达上调可抑制细胞的侵袭和转移^[29]。在肿瘤细胞系中瞬转 miR-31 类似物或 miR-31 前体, TC-71 和 WE-68 细胞数目明显减少, 随后通过 AnnexinV/PI 染色和 PI 染色分析细胞的凋亡情况, 并进行流式分析, 结果显示 TC-71 中 miR-31 高表达促进细胞凋亡^[14]。与 HMSCs 相比, miR-20b 在 ES 细胞系中相对表达量较高, 转染抗 miR-20b 可抑制 ES 细胞生长和细胞周期进程^[30]。Kawano 等^[31]基于 miRNA 微矩阵分析进行研究, 发现抗 miR-181c 可延缓 ES 细胞的生长和周期进程, 促进 ES 细胞凋亡。而随后的小鼠异种移植模型也证实 miR-20b 的抑制导致体内 ES 肿瘤生长的抑制。Guzel 等^[32]发现在 TC71 和 TC106 细胞中转染 miR-145 可抑制细胞增殖、促进凋亡和抑制侵袭。而过表达 miR-193b、miR-30d、miR-34b 可抑制 ES 细胞的增殖和

侵袭能力^[33-35]。部分 miRNAs 则作为促癌基因参与尤文肉瘤的生物学进程。研究显示,在 ES 细胞中转染 miR-301a^[36]类似物会促进 ES 细胞的增殖,而转染 let-7a、miR-16、miR-29a 的 siRNA 则会抑制 SKES1 细胞的增殖⁽¹⁶⁾。总的来说,这些研究证实了 miRNAs 在尤文肉瘤细胞的增殖、凋亡和侵袭中发挥重要的调控作用。除上述的 miRNAs,考虑可能存在更广泛的 miRNAs 参与肿瘤细胞增殖和凋亡的调控,这尚需后续更多的实验来证实。

3 化疗耐受性

目前,阿霉素、长春新碱、依托泊苷和培美曲塞等药物是临床上化疗的主要用药。Robin 等^[37]研究显示 miR-708 表达上升可增强 A673 细胞对依托泊苷的敏感性。Iida 等^[38]比较耐受阿霉素的 VH-64/ADR 细胞和亲代 VH-64 细胞中差异表达的 miRNAs,发现共有 46 个差异表达的 miRNAs,其中 miR-125b 在耐受阿霉素的 VH-64/ADR 和 WE-68/ADR 细胞显著高表达。而通过抗 miR-125b 下调 miR-125b 表达可增强 EWS 细胞 (VH-64, WE-68, RD-ES, SK-ES, TC-71) 对阿霉素的敏感性。在 Sciandra 等^[39]的研究中,miR-34a 稳定过表达可增强 A673 细胞对阿霉素和长春新碱的敏感性。此外,Qu 等^[23]发现培美曲塞治疗剂量依赖性抑制 miR-146b-5p 的表达进而抑制 RD-ES 细胞的增殖,这表明培美曲塞在 RD-ES 细胞中的抗癌作用可通过调节 miR-146b-5p 的表达来实现。

4 神经分化

此外,部分 miRNAs 参与了尤文肉瘤细胞神经分化的诱导过程。Ventura 等^[40]发现 miR-34a 在沉默 CD99 的 EWS 细胞系中显著高表达,且通过转染 miR-34a 模拟物可显著诱导 IOR/CAR 细胞的神经分化。随后 De 等^[22]对 TC-71 细胞来源的沉默 CD99 的外泌体和表达 CD99 的外泌体进行微阵列分析,确定了 56 个差异化表达的 miRNA,其中 miR-199a-3p 显著富集。而转染 miR-199a-3p 的模拟物同样可诱导 TC-71 细胞的神经分化。尽管未对其他差异表达的 miRNAs 进一步研究,但 De^[22]等认为其中可能存在其他 miRNA 同样可诱导 EWS 细胞的

神经分化。这尚需后续的实验进一步的验证。

5 诊断与预后

miR-34a 是 EWS 诊断与预后的一个重要预测指标。Sciandra 等^[39]对 20 例原发患者和 11 例转移患者进行分析,原发患者血浆中 miR-34a 的表达水平远高于转移患者,且循环 miR-34a 水平与患者肿瘤大小负相关。ROC 曲线分析显示,对患者血浆 miR-34a 水平的评估或许对于鉴别患者低危和高危是有价值的。而 Nakatani 等^[25]对 34 例原发 EWS 患者和 21 例早期复发 EWS 患者的预后分析显示,miR-34a 和 miR-490-3p 的表达水平与患者的预后状况是有紧密联系的。无论是 EFS 还是 OS 指标,miR-34a 高表达都与患者较好的预后相关;而 miR-490-3p 只与 OS 相关。而 Marino 等^[41]对 109 例非转移患者和 17 例转移患者进行研究,原发肿瘤中 miR-34a 高表达组患者,有较好的 5 年无病生存率 (74%)、总生存率 (83%)。而多因素分析显示,miR-34a 低表达是肿瘤预后不良的独立危险因素。

同样的,Kosela-Paterczyk 等^[44]对 8 例晚期尤文肉瘤患者和 30 例健康人的血浆分析进行研究,发现存在 42 个差异表达的循环 miRNA,而 ROC 曲线和 AUC 分析结果显示 miR-96-5p, miR-4746-5p, miR-424-5p, miR-323a-3 等具有诊断价值。

Roberto 等^[22]的研究中发现,在治疗后出现复发或转移、死亡等肿瘤进展信号的患者中,miR-139-5p 和 miR-584-5p 的表达较低。低表达的 miR-139-5p 与尤文肉瘤的疾病进程、复发和无病生存期的长短相关。同样的,miR-124-3 低表达患者的无病生存期更短。Robin 等^[37]的研究提示,相比于 miR-708 高表达患者,低表达患者的 3 年无复发生存率较差。但在 Robert 等^[21]近期的研究中,miR-708 在组织、细胞中低表达,但其与尤文肉瘤患者的预后因素,如转移、复发和生存率等,未见明显的相关性,miR-708 对预后的影响尚需进一步研究。

6 结语与展望

综上所述,miRNA 在尤文肉瘤中起到了重要的生物学作用,不仅对尤文肉瘤细胞的增殖、侵袭、转移和凋亡发挥功能,还影响着肿瘤细胞对化疗药物

的敏感性。此外,尤文肉瘤对于神经细胞的分化同样也发挥着功能。

尽管局限性肿瘤患者的预后得到了显著地改善,但部分患者,尤其是晚期和转移患者的 5 年生存率至今仍无显著改善,预后相对较差。近年来随着人们对 miRNA 在尤文肉瘤中的研究不断深入,我们对其发病机理的分子机制取得了一定的了解,这对我们寻求更有效的治疗方案是极其重要的,但仍需更多的研究去探究 miRNA 的生物学作用,并寻找 miRNA 的潜在临床应用。有理由相信,随着人们对 miRNA 在尤文肉瘤中研究的不断进展,以 miRNA 作为尤文肉瘤的靶向药物必将成为未来的趋势之一。

【参考文献】

- [1] Li Z, Yu X, Shen J, *et al.* MicroRNA expression and its clinical implications in Ewing's sarcoma[J]. *Cell Prolif*, 2015, 48(1): 1-6.
- [2] Grünewald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D, *et al.* Ewingsarcoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 5.
- [3] Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U, *et al.* Ewing Sarcoma: Current Management and Future Approaches Through Collaboration [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(27): 3036-3046.
- [4] Baldwin P, Likhovotrik R, Baig N, *et al.* Nanoformulation of Tazaparib Increases Maximum Tolerated Doses in Combination With Temozolomide for Treatment of Ewing Sarcoma [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1416.
- [5] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281-297.
- [6] Di Leva G, Garofalo M, Croce CM. MicroRNAs in cancer[J]. *Annu Rev Pathol*, 2014, 9: 287-314.
- [7] Hayes J, Peruzzi PP, Lawler S. MicroRNAs in cancer: biomarkers, functions and therapy[J]. *Trends Mol Med*, 2014, 20(8): 460-469.
- [8] Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs[J]. *Cell*, 2009, 136(4): 642-655.
- [9] Li Z, Rana TM. Therapeutic targeting of microRNAs: current status and future challenges [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(8): 622-638.
- [10] Thomson DW, Dinger ME. Endogenous microRNA sponges: evidence and controversy [J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(5): 272-283.
- [11] Mosakhani N, Guled M, Leen G, *et al.* An integrated analysis of miRNA and gene copy numbers in xenografts of Ewing's sarcoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2012, 31(1): 24.
- [12] Liu Y, Chen G, Liu H, *et al.* Integrated bioinformatics analysis of miRNA expression in Ewing sarcoma and potential regulatory effects of miR-21 via targeting ALCAM/CD166 [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 2114-2122.
- [13] De Vito C, Riggi N, Suvà ML, *et al.* Let-7a is a direct EWS-FLI-1 target implicated in Ewing's sarcoma development [J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23592.
- [14] Karmuth B, Dedy N, Spieker T, *et al.* Differentially expressed miRNAs in Ewing sarcoma compared to mesenchymal stem cells: low miR-31 expression with effects on proliferation and invasion [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e93067.
- [15] Li W, Li Y, Guo J, *et al.* Overexpression of miR-199b-5p inhibits Ewing's sarcoma cell lines by targeting CCNL1 [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(3): 3359-3364.
- [16] Kawano M, Tanaka K, Itonaga I, *et al.* c-Myc Represses Tumor-Suppressive microRNAs, let-7a, miR-16 and miR-29b, and Induces Cyclin D2-Mediated Cell Proliferation in Ewing's Sarcoma Cell Line [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0138560.
- [17] Parafioriti A, Bason C, Armiraglio E, *et al.* Ewing's Sarcoma: An Analysis of miRNA Expression Profiles and Target Genes in Paraffin-Embedded Primary Tumor Tissue [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(5): 656.
- [18] Chen J, Zhou X, Xiao Q, *et al.* MiR-107 suppresses cell proliferation and tube formation of Ewing sarcoma cells partly by targeting HIF-1 β [J]. *Hum Cell*, 2018, 31(1): 42-49.
- [19] Zhou X, Chen J, Xiao Q, *et al.* MicroRNA-638 inhibits cell growth and tubule formation by suppressing VEGFA expression in human Ewing sarcoma cells [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(1): BSR20171017.
- [20] Roberto GM, Vieira GM, Delsin LEA, *et al.* MiR-708-5p is inversely associated with EWS/FLI1 Ewing sarcoma but does not represent a prognostic predictor [J]. *Cancer Genet*, 2019, 230: 21-27.
- [21] Roberto GM, Delsin LEA, Vieira GM, *et al.* ROCK1-Predicted-microRNAs Dysregulation Contributes to Tumor Progression in Ewing Sarcoma [J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(1): 133-139.
- [22] De Feo A, Sciandra M, Ferracin M, *et al.* Exosomes from CD99-deprived Ewing sarcoma cells reverse tumor malignancy by inhibiting cell migration and promoting neural differentiation [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(7): 471.
- [23] Qu L, Zhang W, Li J, *et al.* The miR-146b-5p promotes Ewing's sarcoma cells progression via suppressing the expression of BTG2 [J]. *Sci Prog*, 2021, 104(2): 368504211002043.
- [24] McKinsey EL, Parrish JK, Irwin AE, *et al.* A novel oncogenic mechanism in Ewing sarcoma involving IGF pathway targeting by EWS/Fli1-regulated microRNAs [J]. *Oncogene*, 2011, 30(49): 4910-4920.

- [25] Nakatani F, Ferracin M, Manara MC, *et al.* miR-34a predicts survival of Ewing's sarcoma patients and directly influences cell chemo-sensitivity and malignancy [J]. *J Pathol*, 2012, 226(5): 796-805.
- [26] Franzetti GA, Laud-Duval K, Bellanger D, *et al.* MiR-30a-5p connects EWS-FLI1 and CD99, two major therapeutic targets in Ewing tumor [J]. *Oncogene*, 2013, 32(33): 3915-3921.
- [27] Parrish JK, Sechler M, Winn RA, *et al.* The histone demethylase KDM3A is a microRNA-22-regulated tumor promoter in Ewing Sarcoma [J]. *Oncogene*, 2015, 34(2): 257-262.
- [28] Zhang Z, Huang L, Yu Z, *et al.* Let-7a functions as a tumor suppressor in Ewing's sarcoma cell lines partly by targeting cyclin-dependent kinase 6 [J]. *DNA Cell Biol*, 2014, 33(3): 136-147.
- [29] Li J, You T, Jing J. MiR-125b inhibits cell biological progression of Ewing's sarcoma by suppressing the PI3K/Akt signalling pathway [J]. *Cell Prolif*, 2014, 47(2): 152-160.
- [30] Li J, You T, Jing J. MiR-125b inhibits cell biological progression of Ewing's sarcoma by suppressing the PI3K/Akt signalling pathway [J]. *Cell Prolif*, 2014, 47(2): 152-160.
- [31] Kawano M, Tanaka K, Itonaga I, *et al.* MicroRNA-181c prevents apoptosis by targeting of FAS receptor in Ewing's sarcoma cells [J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18: 37.
- [32] Guzel Tanoglu E, Ozturk S. miR-145 suppresses epithelial-mesenchymal transition by targeting stem cells in Ewing sarcoma cells [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2021, 122(1): 71-77.
- [33] Moore C, Parrish JK, Jedlicka P. MiR-193b, downregulated in Ewing Sarcoma, targets the ErbB4 oncogene to inhibit anchorage-independent growth [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0178028.
- [34] Ye C, Yu X, Liu X, *et al.* miR-30d inhibits cell biological progression of Ewing's sarcoma by suppressing the MEK/ERK and PI3K/Akt pathways in vitro [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 4390-4396.
- [35] Lu Q, Lu M, Li D, *et al.* MicroRNA34b promotes proliferation, migration and invasion of Ewing's sarcoma cells by downregulating Notch1 [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(4): 3577-3588.
- [36] Kawano M, Tanaka K, Itonaga I, *et al.* MicroRNA-301a promotes cell proliferation via PTEN targeting in Ewing's sarcoma cells [J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(4): 1531-1540.
- [37] Robin TP, Smith A, McKinsey E, *et al.* EWS/FLI1 regulates EYA3 in Ewing sarcoma via modulation of miRNA-708, resulting in increased cell survival and chemoresistance [J]. *Mol Cancer Res*, 2012, 10(8): 1098-1108.
- [38] Iida K, Fukushi J, Matsumoto Y, *et al.* miR-125b develops chemoresistance in Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor [J]. *Cancer Cell Int*, 2013, 13(1): 21.
- [39] Sciandra M, De Feo A, Parra A, *et al.* Circulating miR34a levels as a potential biomarker in the follow-up of Ewing sarcoma [J]. *J Cell Commun Signal*, 2020, 14(3): 335-347.
- [40] Ventura S, Aryee DN, Felicetti F, *et al.* CD99 regulates neural differentiation of Ewing sarcoma cells through miR-34a-Notch-mediated control of NF- κ B signaling [J]. *Oncogene*, 2016, 35(30): 3944-3954.
- [41] Marino MT, Grilli A, Baricordi C, *et al.* Prognostic significance of miR-34a in Ewing sarcoma is associated with cyclin D1 and ki-67 expression [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(10): 2080-2086.
- [42] Kosela-Paterczyk H, Paziewska A, Kulecka M, *et al.* Signatures of circulating microRNA in four sarcoma subtypes [J]. *J Cancer*, 2020, 11(4): 874-882.

(收稿日期:2021-04-20; 修回日期:2021-06-24)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:朱一超)