

AMPK 对脂质代谢调控作用的研究进展

任静,朱仲玲 综述,阎昭 审校

(天津医科大学肿瘤医院临床药理研究室,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津 300060)

摘要 AMPK 是能量代谢的中心调控因子,在脂质代谢调节中发挥着至关重要的作用。本文拟对 AMPK 调控脂质代谢的作用进行综述,旨在为更好的预防和治疗脂质紊乱相关的代谢综合征及不良反应提供参考。

关键词 AMPK;脂质代谢;激活剂

中图分类号 R969.1

文献标志码 A

脂类是机体储能和供能的主要物质,也是生物膜的重要组成部分。脂质代谢指生物体内脂类在各种代谢酶的作用下进行多步骤、复杂的生化反应,包括消化、吸收、合成、分解及转运等一系列生理过程,对于维持机体正常的生命活动具有重要意义^[1]。脂质代谢紊乱是诱发动脉粥样硬化等心血管疾病的重要危险因素。腺苷酸激活蛋白激酶(AMP-activated protein kinase,AMPK)作为能量代谢的调控中枢,能够调节多种脂质代谢相关酶及转录因子,在维持脂质代谢稳态中发挥着极其重要的作用^[2]。本文对 AMPK 调控脂质代谢的作用做一综述。

1 AMPK 的结构

AMPK 是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,以 α -、 β -和 γ -亚基组成的异源三聚体的形式广泛存在于真核细胞中^[3]。 α 亚基为催化亚基,决定蛋白激酶复合物的活性,其 172 位苏氨酸(Thr172)为磷酸化激活位点^[4]。 β 亚基为 AMPK 的结构核心,存在 $\beta 1$ 和 $\beta 2$ 两种亚型。当糖原大量储备时,AMPK $\beta 1$ 糖原结构域与糖原结合,以抑制 AMPK 活性。AMP 或 ATP 通过与 AMPK 的 γ 亚基 Bateman 域结合,抑制 STK 残基 Thr172 去磷酸化,激活 AMPK^[5]。因此,AMPK 的激活方式包括以下 3 种:上游激酶磷酸化 α 亚基 Thr172、降低 α 亚基 Thr172 的去磷酸化水平以及与 γ 亚基 Bateman 域结合使 AMPK 变构激活。

2 AMPK 的活性调节

AMPK 活性调节非常复杂,既可因 AMP/ATP 升高,直接变构激活^[6];也可通过与 AMP 结合,促进 AMPK 上游激酶(AMPKupstream kinases,AMPKK)

磷酸化其 α 亚基 Thr172 而被激活^[7]。AMPKK 主要包括:肝激酶 B1(liver kinase B1,LKB1)、钙调蛋白依赖性激酶- β (Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase kinase- β ,CaMKK- β)以及转化生长因子 β 激活的蛋白激酶 1(transforming growth factor(TGF)- β -activated kinase-1,TAK1)^[8]。LKB1 在应答机体能量需求和维持代谢平衡中起重要作用,是活化 AMPK 最主要的上游激酶^[9]。它既可通过直接磷酸化 AMPK α -亚基 Thr172 使 AMPK 激活,也可通过调控 AMPK 和 AMP 相关的蛋白激酶活性,抑制蛋白磷酸酶(protein phosphatase enzymes,PP2A)介导的 AMPK α -亚基 Thr172 去磷酸化而激活 AMPK。CaMKK 活性受细胞内 Ca²⁺浓度影响^[10]。研究发现,细胞内 Ca²⁺浓度升高可直接磷酸化 CaMKK- β 继而激活 AMPK,并不依赖于 AMP/ATP 比值变化。TAK1 则经 TGF- β 信号激活后,与 AMPK γ 亚基结合直接激活 AMPK^[11]。

3 AMPK 对脂质代谢的调节作用

在机体脂质代谢过程中,多种代谢酶及转录因子发挥着至关重要的作用。乙酰辅酶 A(CoA)羧化酶(acetyl-CoA carboxylase,ACC)是脂肪酸(fatty acid,FA)合成过程中的关键酶,而甘油-3-磷酸酰基转移酶(glycerol-3-phosphate acyltransferase,GPAT)和 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶(hydroxy-methylglutaryl CoA reductase,HMGCR)则分别是甘油三酯(triacylglycerol,TG)和胆固醇(cholesterol,TC)合成的限速酶。激素敏感性脂肪酶(hormone-sensitive lipase,HSL)是作用于脂质分解的关键酶。固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding proteins,SREBPs)是这些关键酶的上游转录因子,能够促进 TG 和 TC 的合成。CCAAT 增强子结合蛋白 α (CCAAT enhancer binding protein α ,C/EBP α)是脂肪细胞的形成过程中的转录

基金项目 科技部“十三五”重大新药创制科技重大专项课题(2018ZX09201-015)

作者简介 任静(1995-),女,硕士在读,研究方向:肿瘤药理学;通信作者:阎昭,E-mail:yanzhaopaper@163.com。

因子,能够促进脂质合成。AMPK可通过直接磷酸化以上关键酶及转录因子而影响酶活性或下游靶基因转录,从而在调节脂质合成及分解代谢中发挥关键性作用。

3.1 AMPK对ACC的调节 ACC是参与FA合成及氧化途径的关键代谢酶^[12]。ACC存在两种异构体,即ACC1和ACC2。ACC1可催化乙酰CoA羧化成丙二酰CoA,促进FA从头合成,而ACC2则通过抑制肉毒碱棕榈酰转移酶-1(carnitine acyltransferase I, CPT-1)而抑制线粒体中FA的 β -氧化^[13]。ACC1和ACC2均为AMPK的直接下游靶酶。AMPK通过磷酸化ACC1及ACC2使两者失活,从而发挥抑制FA合成、促进FA氧化的作用。

3.2 AMPK对GPAT的调节 GPAT是催化TG合成途径中第一步也是关键步骤的限速酶^[14]。GPAT有4种主要的异构体,即GPAT1-GPAT4。GPAT1和GPAT2位于线粒体外膜,而GPAT3和GPAT4位于内质网。一项研究表明,肝脏线粒体中过表达GPAT会导致脂肪酸氧化显著减少80%,肝脏二酰基甘油和磷脂生物合成则显著增加,最终导致细胞内TG合成显著增加^[15]。在肝细胞中,AMPK能够促进线粒体GPAT磷酸化导致其失活^[16]。AMP-类似物氨基咪唑甲酰胺核糖核苷酸(AMP-analog aminoimidazole carboxamide ribonucleotide, AICAR)可通过激活AMPK而下调GPAT1活性,从而减少肝细胞内脂质积累。

3.3 AMPK对HMGCR的调节 外源性TC来自食物,而内源性TC来自肝脏生物合成。在肝细胞的细胞质中,乙酰CoA通过26个步骤转化为内源性TC。HMGCR是TC生物合成的限速酶,其活性是调控TC合成的因素。研究表明,AMPK通过促进HMGCR Ser871磷酸化抑制HMGCR活性,从而下调TC合成^[17]。

3.4 AMPK对SREBPs的调节 SREBPs是调节脂质代谢重要的核转录因子。目前认为SREBP-1c主要调节FA代谢,SREBP-2主要调节TC代谢,而SREBP-1a对FA和TC代谢均有调节作用。其中SREBP-1c是脂肪代谢的主要转录调控因子,直接参与调控FA和TG合成相关酶基因的表达,包括ACC1、脂肪酸合成酶、硬脂酰辅酶A去饱和酶1等。FAS和GPAT分别是从头FA合成和TG合成中的两种关键酶,并且两者都受SREBP-1调节^[18]。已有研究证实,肝脏中AMPK通过直接磷酸化SREBP-1c的Ser372和SREBP-2的未识别位点^[19-20],抑制SREBP-1c和SREBP-2基因的转录,从而抑制下游FA和TC合成酶的表达^[21],减少脂质合成。

3.5 AMPK对C/EBP α 的调节 C/EBP α 属于亮氨酸拉链转录因子家族,是脂肪形成所必须的转录因子,可诱导成纤维细胞内脂肪的形成。活化的C/EBP α 不仅能够促进自身表达,而且还能与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 协同,共同诱导脂肪前体细胞向脂肪细胞的分化^[22]。在饥饿或低葡萄糖浓度等基础条件下,活化的AMPK通过磷酸化cAMP依赖性蛋白激酶(cAMP-dependent protein kinase, PKA) Ser568激活PKA。活化的PKA进一步磷酸化C/EBP α Ser196、Ser626和Thr66,使其失活。在高葡萄糖刺激下,磷酸木糖激活PP2A使C/EBP α 去磷酸化,使其易位至细胞核并激活^[23]。

3.6 AMPK对HSL的调节 HSL是TG水解途径的限速酶,亦是儿茶酚胺和利尿钠肽诱导脂质降解的主要脂肪酶。研究表明,AMPK通过促进HSL Ser565磷酸化,抑制HSL Ser660和Ser563磷酸化而下调HSL活性,从而抑制脂肪细胞内脂解作用^[24]。

3.7 AMPK对mTORC1-ER应激途径的调节 哺乳动物雷帕霉素靶标(mammalian target of rapamycin, mTOR)具有调节细胞生长和能量应激的双重作用,以两种不同的蛋白质复合物存在,即雷帕霉素复合物1(mTOR complex1, mTORC1)和mTORC2。mTORC1能够促进肝脏SREBP-1c表达和脂肪生成。内质网(endoplasmic reticulum, ER)是一种高度动态的细胞器,在维持代谢稳态中起重要作用^[25]。当ER受到攻击时,ER被激活并且通过3种ER膜蛋白启动未折叠蛋白反应,即肌醇需求酶-1、激活转录因子-6和蛋白激酶样ER激酶(protein kinase-like ER kinase, PERK)。研究表明,在胰腺 β 细胞中,PERK和真核翻译起始因子2 α 上调SREBPs表达。而在乳腺上皮细胞中,敲除PERK则会抑制SREBPs活性和脂肪生成。Li等^[26]报道,AMPK可通过抑制mTORC1继而抑制ER应激,从而减轻肝脏内脂质累积。

4 AMPK激活剂

4.1 AMPK直接激活剂 AMPK直接激活剂能够直接结合AMPK并使其激活,而细胞内ATP、ADP或AMP水平不发生任何显著性变化^[27]。这类激活剂可能与AMPK特定亚基发生直接的相互作用,诱导AMPK构象变化,而导致其激活。新型取代吡唑啉酮衍生物(C29)直接激活AMPK α 激酶结构域,还可非选择性地激活AMPK异源三聚体,使AMPK激活^[28]。噻吩并吡啶酮(A-769662)、苯并咪唑衍生物^[29]、水杨酸盐^[30]、5-(5-羟基-异恶唑-3-基)-呋喃-2-膦酸前药(compound-13)^[31]、PT-1及MT63-78(Debio0930)^[32]

等化合物不仅可作为 AMP 模拟物,直接变构激活 AMPK,还可抑制 AMPK α 亚基 Thr-172 去磷酸化。AICAR 由腺苷转运蛋白吸收入细胞后,被腺苷激酶磷酸化为 AICAR 单磷酸盐(ZMP)。ZMP 作为 AMP 模拟物与 AMPK γ 亚基上的位点 3 结合,变构激活 AMPK。腺苷衍生物(WS010117)和虫草素则通过与 AMPK γ 亚基相互作用,直接激活 AMPK^[33]。

4.2 AMPK 间接激活剂 导致细胞内 AMP 或钙积累而激活 AMPK 的化合物被称为 AMPK 间接激活剂。此类激活剂并不与 AMPK 发生直接相互作用。研究表明,口服降糖药二甲双胍和噻唑烷二酮(thiazolidinediones, TZDs)药物能够通过抑制线粒体呼吸链复合物 I (nicotinamide adenine dinucleotide, NADH),导致 AMP/ATP 比值增加^[34],从而激活 AMPK。一些多酚化合物如白藜芦醇、槲皮素、没食子儿茶素-3-没食子酸酯和姜黄素等能够靶向抑制线粒体 ATP 合成酶,而小檗碱(berberine, BBR)激活 AMPK 则与抑制抑制呼吸链复合物有关。据报道,人参皂甙能增加细胞内 AMP:ATP 比值,从而激活 AMPK^[35]。 α -硫辛酸(α -lipoic acid, ALA)则可增加肌管中 C2C12 细胞内的钙水平,通过 CaMKK 激活 AMPK^[36],促进脂肪分解和脂肪酸 β -氧化^[37]。

5 AMPK 激活剂对脂质代谢的调节作用

AMPK 激活剂能够磷酸化调节多种代谢酶的活性,如 ACC、脂肪酸合成酶(FAS)等关键酶,调控脂质代谢信号转导通路,开启分解代谢、关闭合成代谢途径,补充 ATP 供给。已有文献报道,二甲双胍和 BBR 可以通过激活 AMPK 信号传导有效治疗非酒精性脂肪性肝病^[38]。西他列汀则通过激活高脂肪饮食抑制的 SIRT1/AMPK 通路途径,上调其下游靶基因的表达而调节脂肪酸代谢^[39]。最近研究发现,新型 AMPK 激活剂亚精胺对脂质代谢也具有调节作用。亚精胺可通过激活 AMPK 从而抑制 SREBP1c 和 FAS 表达,有效调节脂质代谢^[40]。富含椰子油联合甘草提取物中链甘油三酯能够通过激活肝脏中 AMPK 而抑制高脂血症^[41]。胆汁酸受体激动剂 fexaramine 促进其下游基因小异二聚体配体的表达,激活 AMPK-ACC-CPT1 α 信号通路,促进脂肪酸氧化,从而发挥降脂作用^[42]。

6 展望

AMPK 抑制脂质合成、促进脂质分解及氧化,在机体的能量和脂质代谢中发挥着关键性作用。除此之外,AMPK 在糖及蛋白代谢中亦发挥着重要作用^[7]。糖尿病药物二甲双胍^[7]及西他列汀^[39]可激活 AMPK,在发挥降糖作用的同时亦发挥降脂作用,对于糖尿

病合并高脂血症的患者具有积极的治疗意义^[43]。最近文献报道,舒尼替尼、伊马替尼及帕唑帕尼等酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)类抗肿瘤药物在治疗过程中发生高甘油三酯血症、高胆固醇血症等血脂代谢异常^[44]。亦有文献报道,舒尼替尼能够直接抑制 AMPK 活性^[45]。以上研究结果提示,TKI 类抗肿瘤药物所致脂质代谢紊乱可能与 AMPK 相关,此类药物在临床使用的过程中应该更多地关注代谢不良反应并及时加以处理。本文对 AMPK 调控脂质代谢的作用进行综述,对于维持机体脂质代谢稳态,防治脂质紊乱相关的代谢综合征及不良反应具有重要的指导意义。

参考文献:

- [1] Hardie D G. AMPK: positive and negative regulation, and its role in whole-body energy homeostasis[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2015, 33: 1
- [2] Grahame Hardie D. AMP-activated protein kinase: a key regulator of energy balance with many roles in human disease[J]. *J Intern Med*. 2014, 276(6): 543
- [3] Grahame Hardie D. Regulation of AMP-activated protein kinase by natural and synthetic activators[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(1): 1
- [4] Sarnowska E, Balcerak A, Olszyna-Serementa M, et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) as therapeutic target[J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2013, 67: 750
- [5] Grahame Hardie D. AMP-activated protein kinase: a key regulator of energy balance with many roles in human disease[J]. *J Intern Med*, 2014, 276(6): 543
- [6] Hardie D G. AMP-activated protein kinase: maintaining energy homeostasis at the cellular and whole-body levels[J]. *Annu Rev Nutr*, 2014, 34: 31
- [7] Ke R, Xu Q, Li C, et al. Mechanisms of AMPK in the maintenance of ATP balance during energy metabolism[J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(4): 384
- [8] Chen Z, Shen X, Shen F, et al. TAK1 activates AMPK-dependent cell death pathway in hydrogen peroxide-treated cardiomyocytes, inhibited by heat shock protein-70[J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 377 (1/2): 35
- [9] Hardie D G. AMP-activated protein kinase: maintaining energy homeostasis at the cellular and whole-body levels[J]. *Annu Rev Nutr*, 2014, 34: 31
- [10] Carling D. AMPK signalling in health and disease[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2017, 45: 31
- [11] Momcilovic M, Hong S P, Carlson M. Mammalian TAK1 activates Snf1 protein kinase in yeast and phosphorylates AMP-activated protein kinase in vitro[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(35): 25336
- [12] Wei J, Zhang Y, Yu T Y, et al. A unified molecular mechanism for the regulation of acetyl-CoA carboxylase by phosphorylation [J]. *Cell Discov*, 2016, 2: 16044
- [13] Sujobert P, Poulain L, Paubelle E, et al. Co-activation of AMPK and mTORC1 induces cytotoxicity in acute myeloid leukemia[J]. *Cell Rep*, 2015, 11(9): 1446
- [14] Yamashita A, Hayashi Y, Matsumoto N, et al. Glycerophosphate/

- Acylglycerophosphate acyltransferases[J]. *Biology (Basel)*, 2014, 3(4): 801
- [15] Lindén D, William-Olsson L, Rhedin M, et al. Overexpression of mitochondrial GPAT in rat hepatocytes leads to decreased fatty acid oxidation and increased glycerolipid biosynthesis[J]. *J Lipid Res*, 2004, 45(7): 1279
- [16] Herzig S, Shaw R J. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(2): 121
- [17] Zhang X, Song Y, Feng M, et al. Thyroid-stimulating hormone decreases HMG-CoA reductase phosphorylation via AMP-activated protein kinase in the liver[J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(5): 963
- [18] Guo D, Bell E H, Mischel P, et al. Targeting SREBP-1-driven lipid metabolism to treat cancer[J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(15): 2619
- [19] Liu S, Jing F, Yu C, et al. AICAR-induced activation of AMPK inhibits TSH/SREBP-2/HMGCR pathway in liver[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0124951
- [20] Tan Y Q, Wong T Y, Lin S M, et al. Dietary flavones counteract phorbol 12-myristate 13-acetate-induced SREBP-2 processing in hepatic cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 424(1/2): 163
- [21] Li Y, Xu S, Mihaylova M M, et al. AMPK phosphorylates and inhibits SREBP activity to attenuate hepatic steatosis and atherosclerosis in diet-induced insulin-resistant mice[J]. *Cell Metab*, 2011, 13: 376
- [22] Lee J E, Ge K. Transcriptional and epigenetic regulation of PPAR γ expression during adipogenesis[J]. *Cell Biosci*, 2014, 4: 29
- [23] Xu X, So J S, Park J G, et al. Transcriptional control of hepatic lipid metabolism by SREBP and ChREBP[J]. *Semin Liver Dis*, 2013, 33(4): 301
- [24] Kim S J, Tang T, Abbott M, et al. AMPK phosphorylates desnutrin/ATGL and hormone-sensitive lipase to regulate lipolysis and fatty acid oxidation within adipose tissue[J]. *Mol Cell Biol*, 2016, 36(14): 1961
- [25] Fu S, Watkins S M, Hotamisligil G S. The role of endoplasmic reticulum in hepatic lipid homeostasis and stress signaling[J]. *Cell Metab*, 2012, 15(5): 623
- [26] Li H, Min Q, Ouyang C, et al. AMPK activation prevents excess nutrient-induced hepatic lipid accumulation by inhibiting mTORC1 signaling and endoplasmic reticulum stress response[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(9): 1844
- [27] Fullerton M D. AMP-activated protein kinase and its multifaceted regulation of hepatic metabolism[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2016, 27(2): 172
- [28] Zhang M, Xie Z F, Zhang R T, et al. Novel substituted pyrazolone derivatives as AMP-activated protein kinase activators to inhibit lipid synthesis and reduce lipid accumulation in ob/ob mice[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(10): 1622
- [29] Xiao B, Sanders M J, Carmena D, et al. Structural basis of AMPK regulation by small molecule activators[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 3017
- [30] Hawley S A, Fullerton M D, Ross F A, et al. The ancient drug salicylate directly activates AMP-activated protein kinase[J]. *Science*, 2012, 336(6083): 918
- [31] Hunter R W, Foretz M, Bultot L, et al. Mechanism of action of compound-13: an α 1-selective small molecule activator of AMPK[J]. *Chem Biol*, 2014, 21(7): 866
- [32] Zadra G, Photopoulos C, Tyekucheva S, et al. A novel direct activator of AMPK inhibits prostate cancer growth by blocking lipogenesis[J]. *EMBO Mol Med*, 2014, 6(4): 519
- [33] Uen W C, Shi Y C, Choong C Y, et al. Cordycepin suppressed lipid accumulation via regulating AMPK activity and mitochondrial fusion in hepatocytes[J]. *J Food Biochem*, 2018, 42(5): e12569
- [34] Kim J, Yang G, Kim Y, et al. AMPK activators: mechanisms of action and physiological activities[J]. *Exp Mol Med*, 2016, 48(4): e224
- [35] Shen L, Xiong Y, Wang D Q, et al. Ginsenoside Rb1 reduces fatty liver by activating AMP-activated protein kinase in obese rats[J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(5): 1430
- [36] Shen Q W, Zhu M J, Tong J, et al. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase kinase is involved in AMP-activated protein kinase activation by α -lipoic acid in C2C12 myotubes[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 293(4): C1395
- [37] Shi X C, Jin A, Sun J, et al. The protein-sparing effect of α -lipoic acid in juvenile grass carp, *Ctenopharyngodon idellus*: effects on lipolysis, fatty acid β -oxidation and protein synthesis[J]. *Br J Nutr*, 2018, 120(9): 977
- [38] Zhao J, Wang Y, Wu X, et al. Inhibition of CCL19 benefits non-alcoholic fatty liver disease by inhibiting TLR4/NF- κ B p65 signaling[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(5): 4635
- [39] Shen T, Xu B, Lei T, et al. Sitagliptin reduces insulin resistance and improves rat liver steatosis via the SIRT1/AMPK α pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(4): 3121
- [40] Gao M, Zhao W, Li C, et al. Spermidine ameliorates non-alcoholic fatty liver disease through regulating lipid metabolism via AMPK[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(1): 93
- [41] Lee E J, Oh H, Kang B G, et al. Lipid-Lowering Effects of Medium-Chain Triglyceride-Enriched Coconut Oil in Combination with Licorice Extracts in Experimental Hyperlipidemic Mice[J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(40): 10447
- [42] Liu Y, Song A, Yang X, et al. Farnesoid X receptor agonist decreases lipid accumulation by promoting hepatic fatty acid oxidation in db/db mice[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(3): 1723
- [43] Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action[J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(8): 1167
- [44] Song Y, Du C, Zhang W, et al. A study on the association between hyperlipidemia and hypothyroidism and the response to TKIs in metastatic renal cell carcinoma[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2016, 12(2): 174
- [45] Laderoute K R, Calaoagan J M, Madrid P B, et al. SU11248 (sunitinib) directly inhibits the activity of mammalian 5'-AMP-activated protein kinase (AMPK)[J]. *Cancer Biol Ther*, 2010, 10(1): 68

(2018-11-02 收稿)