

文章编号 1006-8147(2022)06-0683-04

综述

## 肿瘤浸润免疫细胞中自噬对肿瘤进展的影响

孙龙昊,陈俊航,杨甜甜,张杨 综述,梁晓宇 审校

(天津医科大学总医院普通外科,天津 300052)

**摘要** 细胞自噬是生物进化过程中高度保守的自我降解过程,可维持细胞内环境稳态和细胞生存,应对氧化应激、饥饿或缺氧等特殊条件。自噬在肿瘤发生及进展过程中所起的作用极其复杂,且常常处于相互矛盾的状态。既往有关肿瘤自噬的研究大多仅注重于肿瘤细胞本身;而最近有研究开始逐步阐明自噬在高度多样化的肿瘤免疫微环境中的意义。这些研究表明,自噬和免疫协同作用以影响肿瘤进展,为肿瘤免疫疗法提供了新的切入点。因此,了解肿瘤微环境中自噬与多种肿瘤浸润免疫细胞之间的关系至关重要,同时也为肿瘤自噬疗法提供理论依据。

**关键词** 自噬;肿瘤免疫微环境;肿瘤浸润免疫细胞

**中图分类号** R392.12

**文献标志码** A

细胞自噬是真核生物进化过程中一种高度保守的自我降解过程,是机体在应对氧化应激、饥饿或缺氧等特殊环境所诱发的一种自我救援机制<sup>[1]</sup>。自噬在生理和病理生理状态下都是调节生物活动稳态的重要过程,自噬障碍与多种临床疾病特别是癌症息息相关<sup>[2]</sup>。但目前对于自噬在癌症中的作用机制,特别是在肿瘤免疫中作用机制的认识非常有限。本文就自噬对肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的影响及潜在的临床应用前景作一综述。

自噬在肿瘤中的作用较为复杂,自噬与TME相互作用在癌症进展的不同时期可能呈现相反的调节作用。一方面,自噬通过消除致癌蛋白底物,防止基因组不稳定,发挥着类似抑癌因子的作用。另一方面,在肿瘤形成之后,自噬又可以通过降解无用的蛋白质或功能障碍的细胞器,提供营养物质和能量,同时诱导血管生成,使肿瘤细胞克服营养匮乏和缺氧环境,充当肿瘤生长及转移进展过程中的“启动子”。自噬信号通路也有助于肿瘤细胞内稳态的维持,以快速适应缺乏营养、氧气和生长因子的环境变化<sup>[3]</sup>,因此自噬能够在恶性肿瘤形成后促进其进展。

由于TME的多样性,自噬在肿瘤中的作用也非常复杂。既往肿瘤自噬相关的研究多集中于肿瘤细胞,而实体肿瘤中含有的间质成分,特别是肿瘤浸润免疫细胞,亦参与了肿瘤生物学的方方面面。自噬和肿瘤免疫密不可分,多种免疫介质调控肿瘤微环境中的自噬,而自噬反之又调控免疫信号通路级

联反应,维持免疫反应的内稳态。在调节肿瘤免疫和肿瘤浸润免疫细胞过程中,自噬起到不可忽视的作用<sup>[4]</sup>。

### 1 巨噬细胞

作为TME中最重要的免疫细胞之一,巨噬细胞发挥着重要的免疫调节作用。源于骨髓造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)的单核细胞,根据不同的TME及刺激可以分化为与抗肿瘤免疫相关的M1型,以及与免疫抑制相关的M2型,极化后的巨噬细胞也可以依据TME的变化重新极化而相互转化。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM),主要表现为M2型,通过强大的免疫抑制作用促进肿瘤进展<sup>[5-6]</sup>。自噬参与了肿瘤组织中巨噬细胞的分化和极化,凸显了自噬、巨噬细胞与肿瘤之间的密切联系。

自噬是HSC维持活性的关键机制,其自我更新和分化依赖于自噬的高度激活<sup>[7-8]</sup>。通过3-甲基腺嘌呤处理或敲除Atg5基因抑制自噬过程,可以阻断HSCs的自我更新和分化;通过Atg7-siRNA沉默抑制HSC的自噬水平,会影响骨髓祖细胞的生成。应激条件下HSCs可表达完整的FOXO3A诱导的促自噬基因程序,从而诱导细胞自噬避免HSC发生凋亡并维持活性。

巨噬细胞起源于单核细胞,由肿瘤细胞和基质细胞分泌的趋化因子和细胞因子募集至肿瘤组织。趋化因子CCL2在募集单核细胞后帮助其过表达抗凋亡蛋白,抑制caspase-8的裂解,促进自噬,以保护单核细胞免受凋亡的影响。重组衣壳病毒蛋白1(rVP1)可诱导细胞凋亡、调节CCL2的生成,抑制肿瘤细胞的增殖和转移。rVP1还可以提高丝裂原活化蛋白激酶3/细胞外信号调节激酶1(MAPK3/

**基金项目** 国家自然科学基金(81702410);天津市自然科学基金(17JCQNJC11100);天津医科大学自然科学基金(2016KYZQ02)

**作者简介** 孙龙昊(1983-),男,副主任医师,博士,研究方向:肿瘤免疫微环境;通信作者:梁晓宇, E-mail: 323246418@qq.com。

ERK1)和丝裂原活化蛋白激酶 1/细胞外信号调节激酶 2(MAPK1/ERK2)的磷酸化水平和基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)的活性,促进肿瘤细胞自噬,从而促进巨噬细胞迁移。

自噬是单核细胞向巨噬细胞分化过程中的重要调控机制。集落刺激因子 1(colony stimulating factor 1, CSF1)是诱导单核细胞向巨噬细胞分化的强效因子,分化过程中,ULK1 的过表达及磷酸化均可诱导自噬;而当应用药物或 Atg7 沉默阻断自噬时,CSF1 驱动的分化过程明显受阻。而另一关键因子,集落刺激因子 2(colony stimulating factor 2, CSF2)在这一过程中也起到激活自噬的作用,阻断自噬对其诱导分化的过程有抑制作用。

自噬也参与巨噬细胞极化的调节<sup>[9-11]</sup>。肿瘤微环境中的巨噬细胞极化均由极化相关因子或细胞内信号通路调节的,如核因子  $\kappa$ B(NF $\kappa$ B)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)<sup>[12-13]</sup>。转录因子 NF $\kappa$ B 在巨噬细胞极化的调控中发挥着关键作用。NF $\kappa$ B 在 TAM 中通常表现为低活性。有研究表明,肝肿瘤来源的 Toll 样受体 2(TLR2)相关配体可通过 RELA/NF $\kappa$ B 途径,通过自噬触发 M2 巨噬细胞极化;肝癌衍生 TLR2 信号在巨噬细胞中形成聚集体样结构,可被 SQSTM1/p62 介导的自噬降解。抑制自噬可恢复 NF $\kappa$ B 活性,诱导 M2 型巨噬细胞表达大量 M1 型细胞因子,恢复 M1 型巨噬细胞的抗肿瘤活性。mTOR 可调控自噬,同时在调节巨噬细胞极化方面也起关键作用。抑制 mTOR 会导致巨噬细胞向 M1 型极化,而敲除 mTOR 抑制因子 TSC2 激活该通路则会发挥相反的作用,促进肿瘤血管生成和进展。CCL2 和白细胞介素 6(interleukin 6, IL6)在肿瘤微环境中含量较为丰富,具有诱导巨噬细胞自噬、抑制细胞凋亡以及刺激巨噬细胞向 M2 表型极化的作用。抑制 CASP8 可以促进巨噬细胞的自噬,增加 M2 巨噬细胞的极化,说明抑制自噬可以减弱 M2 巨噬细胞的极化。自噬在肿瘤微环境中巨噬细胞的极化和募集过程中起到关键作用,而正常巨噬细胞的自噬缺陷可能促进肿瘤的恶性转化和进展,说明肿瘤发生与慢性炎症相关。

## 2 树突状细胞(DC)

作为最关键的专职抗原提呈细胞,DC 对适应性抗肿瘤免疫反应至关重要。TME 中大量存在的活性氧簇(reactive oxygenspecies, ROS)能够诱导氧化应激,经 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)通路介导 DC 死亡,削弱其抗癌功能。自噬可缓冲 ROS,自噬缺陷会导致 ROS 积累而损伤 DC。

自噬影响 DC 的抗原递呈作用<sup>[14]</sup>。自噬促进 DC 对肿瘤抗原的吞噬和转运,消化并负载到 MHC-II 类分子上递呈给 CD4<sup>+</sup>T 细胞。抑制自噬可通过减缓 MHC-I 的内化,上调其表达。因此在自噬缺乏的情况下, MHC-I 分子的表达更加稳定,降解更少;而 MHC-II 的表达则被下调。调节性 T 细胞(Treg)通过细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T lymphocyte associated protein 4, CTLA4)依赖机制抑制 DC 自噬,从而抑制自身免疫反应。而在 Treg 浸润的 TME 中,CTLA4 特异性免疫检查点阻断剂可能会抑制 DC 自噬水平,已被批准用于黑色素瘤的治疗。

DC 的交叉呈递也与自噬水平的增加有关<sup>[15-17]</sup>。自噬被激活后能显著促进 MHC-I 分子对肿瘤抗原多肽的加工和交叉递呈,从而诱导细胞毒性 T 细胞。自噬还可诱导 MHC-I 分子上调对 IFN- $\gamma$  的反应,进一步增强细胞外抗原的交叉递呈。肿瘤细胞中的自噬也可以促进肿瘤抗原从死亡细胞中释放,间接促进肿瘤抗原的交叉递呈,从而增加细胞外抗原的可用性。饥饿诱导的自噬增加了人 B 淋巴瘤细胞中 MHC-II 分子细胞内和溶酶体衍生物负载,而自噬抑制降低了 MHC 依赖的 DC 交叉递呈,从而下调抗原特异性 T 细胞反应。敲除 DC 自噬调节因子 VPS34 可干扰 B16 黑色素瘤特异性细胞毒性 T 细胞(CTL)的生成,促进肺转移。自噬抑制显著损伤 DC 中 MHC 依赖的肿瘤抗原递呈,影响抗原特异性 T 细胞免疫。

## 3 T 细胞

自噬是 T 淋巴细胞增殖、生存和建立适应性免疫的关键<sup>[18-19]</sup>。大量自噬小体存在于激活的 CTL 和辅助 T 细胞亚群中,仅少量存在于幼稚 T 细胞中。IL-2 或 4-1BB 激活 T 细胞,诱导自噬和溶酶体含量增加, T 细胞的激活还可促进自噬小体与溶酶体的融合,以增加自噬潮。敲除 T 细胞的核心自噬基因和上游自噬调节因子后, T 细胞通过受体激活时增殖减弱,且无法通过 CD28 或 IL-2 共刺激来挽救。在自噬敲除小鼠模型中 CTL 显著减少。敲除 ATG3、ATG5 或 ATG7 等自噬基因或调控因子,会导致活化 T 细胞中的 caspase-9 更加活化,表明细胞的凋亡水平更高。自噬缺失的 T 细胞在激活后,分泌 IL-2 和 IFN- $\gamma$  等促炎细胞因子的能力减弱,影响其生存能力。

自噬对 T 淋巴细胞的增殖和记忆维持也至关重要<sup>[20-21]</sup>。自噬水平在增殖的 T 细胞中上调,且其生存高度依赖于此。自噬缺失会导致 T 细胞最终分化



为衰老 CTL,表现为线粒体功能失调,ROS 生成增加,p38 水平升高。p38 能够抑制细胞的自噬,而抑制 p38 可恢复衰老 CTL 的增殖。在 ATG5 或 ATG7 基因敲除小鼠模型中,未发现保护性 T 细胞免疫,表明自噬对于正常 T 细胞的功能维持和提供保护性免疫的记忆 T 细胞的发育非常重要。因此,系统性、非靶向应用自噬抑制剂治疗癌症可能会损害 T 细胞的功能和活性,进而阻碍其抗肿瘤免疫反应。

自噬可通过降解线粒体和促凋亡蛋白来维持 T 细胞的稳态。在 T 细胞敲除自噬相关基因,可导致线粒体质量增加和 ROS 升高,提示自噬抑制可破坏线粒体稳态。使用自噬诱导物激活自噬则可以降低 ROS 水平,恢复 T 细胞增殖,提高其存活。

自噬也影响 T 细胞的细胞周期调节因子。T 细胞受体激活通常会诱导 CDKN1B 周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1B(cyclin-dependent kinase inhibitor 1B,CDKN1B)的自噬介导降解。而自噬抑制可阻止 CDKN1B 的降解及 T 细胞增殖抑制。

癌细胞自噬也会影响 T 细胞介导的抗肿瘤免疫反应。免疫检查点是 TME 中抗肿瘤 T 细胞免疫的关键抑制剂。应用 mTOR 抑制剂激活自噬可降低肺癌细胞中 PD-L1 的表达,而 mTOR 激活则可增加 PD-L1 的表达。在几乎所有表达 PD-L1 的人类肺癌样本均显示出 mTOR 表达水平升高,而大多数 PD-L1 阴性的肿瘤患者 mTOR 也为阴性表达。因此 mTOR 抑制剂雷帕霉素能够通过诱导自噬来降低 PD-L1 的表达并重新激活 T 细胞抗肿瘤免疫。与单独治疗相比,联合使用雷帕霉素和 PD-1 抗体能更有效地减少肿瘤生长,改善预后。

#### 4 自然杀伤(NK)细胞

肿瘤细胞中的自噬会通过降低癌细胞与 NK 细胞之间免疫突触的稳定性,从而降低其对 NK 细胞介导的细胞溶解的敏感性并导致抗肿瘤免疫的损伤。连接蛋白如连接蛋白 43 对于 NK 细胞的裂解功能非常重要,在低氧条件下,黑色素瘤细胞免疫突触上连接蛋白 43 积累减少。自噬抑制可恢复连接蛋白 43 积累及 NK 介导的细胞裂解。对于活性颗粒酶 B 这一 NK 细胞的主要细胞毒性分子,连接蛋白 43 还能将其转运至癌细胞中。因此自噬对连接蛋白 43 的降解能够以多种方式影响细胞溶解。在肺癌、乳腺癌和黑色素瘤细胞中,自噬水平明显上调,且在缺氧条件下能够通过降解颗粒酶 B 介导其裂解抵抗。同时,由于颗粒酶 B 主要存在于缺氧细胞的 LC3 阳性部位,而 NK 细胞介导的细胞裂解亦可以通过抑制自噬而恢复。癌细胞中自噬增加可通过降

解颗粒酶 B 和抑制免疫突触影响癌细胞对 NK 细胞介导的细胞裂解功能的敏感性。

#### 5 Treg

Treg 是 CD4<sup>+</sup>T 细胞的一个亚群,起到抑制抗肿瘤免疫的作用。肿瘤免疫微环境中 Treg 浸润增加,其自噬水平较幼稚 CD4<sup>+</sup>T 细胞更高,提示生存期较差。自噬对 Treg 介导的免疫抑制至关重要,抑制 Treg 自噬可诱导细胞凋亡并阻断 Treg 介导的免疫抑制,从而诱导肿瘤浸润性 CTL 比例增高,抑制肿瘤进展<sup>[22-23]</sup>。

自噬对肿瘤生存和发展至关重要,但自噬抑制剂对癌症治疗的作用却差异较大<sup>[24]</sup>。目前临床实践主要集中于溶酶体抑制剂氯喹(CQ)和羟氯喹(HCQ),其能够使得溶酶体脱酸,进而阻断自噬体与溶酶体的融合,阻止后续降解过程。在进展期实体肿瘤和血液系统恶性肿瘤中,应用 CQ 或 HCQ 联合放化疗治疗的患者预后更好。然而,随着更多临床试验的开展,自噬抑制的临床反应则表现出较大差异。目前应用自噬抑制治疗的主要局限在于如何识别并选择合适的药效动力学生物标志,以评估和控制自噬。

TME 中肿瘤浸润免疫细胞的多样性也是自噬在癌症中存在争议的原因之一。自噬能够广泛调节肿瘤浸润免疫细胞的功能,以及其对 TME 刺激的反应。在某些免疫细胞中,自噬水平的下调可能会促进抗肿瘤反应,而在其他免疫细胞中其作用却恰恰相反<sup>[25]</sup>。自噬可促进 T 细胞的增殖和存活,抑制晚期肿瘤免疫逃逸。乳腺癌中自噬水平高的肿瘤具有更为丰富的 CD8<sup>+</sup>T 细胞浸润。然而,自噬也可抑制 T 细胞增殖,导致淋巴细胞减少。自噬抑制还可削弱 T 细胞相关细胞因子的分泌,从而减少依赖 T 细胞的细胞裂解。系统性应用自噬抑制既可能发挥抗肿瘤功能,也能抑制抗肿瘤免疫应答。因此,对于基于自噬抑制的癌症治疗策略的发展,需要更有选择性的治疗策略。VPS34、ARN5187、Lys05 等多种新型自噬靶向药物正处于研究中,治疗效果尚待评估。在 TME 中激活自噬也能够抑制促肿瘤炎症,激活抗肿瘤免疫反应。因此联合应用特异性自噬增强剂可以与免疫原性化疗药物和免疫检查点阻断剂一起发挥作用,增强肿瘤免疫治疗疗效。

#### 参考文献:

- [1] DEVIS-JAUREGUI L,ERITJA N,DAVIS M L,et al. Autophagy in the physiological endometrium and cancer[J]. Autophagy,2021,17(5):1077-1095.
- [2] LI J,LIU J,XU Y,et al. Tumor heterogeneity in autophagy-dependent ferroptosis[J]. Autophagy,2021,17(11):3361-3374.

- [3] CAMUZARD O, SANTUCCI-DARMANIN S, CARLE G F, et al. Autophagy in the crosstalk between tumor and microenvironment[J]. *Cancer Lett*, 2020, 490: 143–153.
- [4] XIA H, GREEN D R, ZOU W. Autophagy in tumour immunity and therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(5): 281–297.
- [5] ANDERSON N R, MINUTOLO NG, GILL S, et al. Macrophage – based approaches for cancer immunotherapy[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(5): 1201–1208.
- [6] CHEN D, ZHANG X, LI Z, et al. Metabolic regulatory crosstalk between tumor microenvironment and tumor-associated macrophages[J]. *Theranostics*, 2021, 11(3): 1016–1030.
- [7] DONG S, WANG Q, KAO Y R, et al. Chaperone – mediated autophagy sustains haematopoietic stem – cell function[J]. *Nature*, 2021, 591(7848): 117–123.
- [8] WEI Q, PINHO S, DONG S, et al. MAEA is an E3 ubiquitin ligase promoting autophagy and maintenance of haematopoietic stem cells[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2522.
- [9] DAI E, HAN L, LIU J, et al. Autophagy – dependent ferroptosis drives tumor – associated macrophage polarization via release and uptake of oncogenic KRAS protein[J]. *Autophagy*, 2020, 16(11): 2069–2083.
- [10] SANJURJO L, ARAN G, TÉLLEZ É, et al. CD5L promotes M2 macrophage polarization through autophagy – mediated upregulation of ID3[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 480.
- [11] JIANG H, COURAU T, BORISON J, et al. Activating immune recognition in pancreatic ductal adenocarcinoma via autophagy inhibition, MEK blockade, and CD40 agonism[J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(2): 590–603.
- [12] ZHANG M, LIU F, ZHOU P, et al. The MTOR signaling pathway regulates macrophage differentiation from mouse myeloid progenitors by inhibiting autophagy[J]. *Autophagy*, 2019, 15(7): 1150–1162.
- [13] CHANG C P, SU Y C, LEE P H, et al. Targeting NFκB by autophagy to polarize hepatoma – associated macrophage differentiation[J]. *Autophagy*, 2013, 9(4): 619–621.
- [14] OH D S, LEE H K. Autophagy protein ATG5 regulates CD36 expression and anti – tumor MHC class II antigen presentation in dendritic cells[J]. *Autophagy*, 2019, 15(12): 2091–2106.
- [15] XIONG H, CHEN Z, LIN B, et al. Naringenin regulates FKBP4/ NR3C1/NRF2 axis in autophagy and proliferation of breast cancer and differentiation and maturation of dendritic cell[J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 745111.
- [16] DE SOUZA ASC, GONÇALVES L B, LEPIQUE A P, et al. The role of autophagy in tumor immunology – complex mechanisms that may be explored therapeutically[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 603661.
- [17] PIETROCOLA F, BRAVO – SAN PEDRO J M, GALLUZZI L, et al. Autophagy in natural and therapy – driven anticancer immunosurveillance[J]. *Autophagy*, 2017, 13(12): 2163–2170.
- [18] LI Z L, ZHANG H L, HUANG Y, et al. Autophagy deficiency promotes triple – negative breast cancer resistance to T cell – mediated cytotoxicity by blocking tenascin – C degradation[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3806.
- [19] YAMAMOTO K, VENIDA A, YANO J, et al. Autophagy promotes immune evasion of pancreatic cancer by degrading MHC – I [J]. *Nature*, 2020, 581(7806): 100–105.
- [20] DOWLING S D, MACIAN F. Autophagy and T cell metabolism[J]. *Cancer Lett*, 2018, 419: 20–26.
- [21] CARLETON G, LUM J J. Autophagy metabolically suppresses CD8<sup>+</sup> T cell antitumor immunity[J]. *Autophagy*, 2019, 15(9): 1648–1649.
- [22] WEI J, LONG L, YANG K, et al. Autophagy enforces functional integrity of regulatory T cells by coupling environmental cues and metabolic homeostasis[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(3): 277–285.
- [23] JACQUIN E, APETO L. Cell – intrinsic roles for autophagy in modulating CD4 T cell functions[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1023.
- [24] AMARAVADI R K, KIMMELMAN A C, DEBNATH J. Targeting autophagy in cancer: recent advances and future directions[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(9): 1167–1181.
- [25] WHITE E, MEHNERT J M, CHAN C S. Autophagy, metabolism, and cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(22): 5037–5046.

(2022-03-01 收稿)

+++++

(上接第 682 页)

- [26] HETZENECKER A, ROTH T, BIRNERC, et al. Adaptive servo-ventilation therapy of central sleep apnoea and its effect on sleep quality [J]. *Clin Res Cardiol*, 2016, 105(3): 189–195.
- [27] HAN X, ZHAO D, WANG J, et al. The level of carbon dioxide is the determinant of successful noninvasive ventilation pressure titration in patients with nonhypercapnic primary central sleep apnea: a case report[J]. *J Clin Sleep Med*, 2022, 18(1): 319–324.
- [28] CHEN C, WEN T, LIAO W. Nocturnal supports for patients with central sleep apnea and heart failure: a systemic review and network meta – analysis of randomized controlled trials[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(14): 337.
- [29] 汪亚坤, 王茜, 王茜. 中枢型及复杂性睡眠呼吸暂停患者无创辅助通气的应用[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(3): 219–221.
- [30] SANDS S A, EDWARDS B A, TERRILL P I, et al. Identifying obstructive sleep apnoea patients responsive to supplemental oxygen therapy[J]. *Eur Respir J*, 2018, 52(3): 1800674.
- [31] GILMARTIN G, MCGEEHAN B, VIGNEAULT K, et al. Treatment of positive airway pressure treatment – associated respiratory instability with enhanced expiratory rebreathing space (EERS)[J]. *J Clin Sleep Med*, 2010, 6(6): 529–538.
- [32] SCHMICKL C N, LANDRY S, ORR J E, et al. Effects of acetazolamide on control of breathing in sleep apnea patients: mechanistic insights using meta – analyses and physiological model simulations[J]. *Physiol Rep*, 2021, 9(20): e15071.
- [33] GINTER G, SANKARI A, ESHRAGHI M, et al. Effect of acetazolamide on susceptibility to central sleep apnea in chronic spinal cord injury[J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2020, 128(4): 960–966.

(2022-01-14 收稿)