

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.01.021

RNA 结合蛋白 HuR 在肿瘤中的作用

Role of RNA binding protein HuR in cancer

王俊 综述;王宝成 审阅(中国人民解放军济南军区总医院 肿瘤科, 山东 济南 250031)

[摘要] RNA 结合蛋白(RNA-binding proteins, RBPs)是近年来发现的具有多种生物学作用的分子家族,其中, HuR 属于胚胎致死异常视觉家族的 RBPs,表达广泛。最初发现 HuR 与神经分化相关,通过与靶 mRNA 3'UTR 的 ARE 结合,在转录后水平调控 RNA 的稳定性和蛋白表达。近年发现, HuR 与细胞增殖、肿瘤相关的炎症和血管生成密切相关,提示 HuR 可能参与了肿瘤发生、发展和转移过程。因此,以 HuR 为靶点的抗肿瘤策略可能为将来的肿瘤治疗带来希望。

[关键词] HuR;肿瘤;转移;mRNA 稳定性;ARE

[中图分类号] R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2011)01-097-04

HuR 属于果蝇胚胎致死异常视觉(embryonic lethal abnormal vision, ELAV)家族的 RNA 结合蛋白(RNA-binding proteins, RBPs),最初于 1990 年在小鼠肺癌患者血清中被检测到,1996 年克隆成功^[1],随后发现其在神经发育和细胞分化中具有重要作用^[2]。ELAV 家族还包括 HuB、HuC、HuD,以及 AU 结合因子-1(AU-binding factor-1, AUF-1)、锌指蛋白 36(tristetraprolin, TTP)和不均一核核糖蛋白(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein, hnRNP)等。与 ELAV 家族的其他蛋白(如 HuB/HeI-N1、HuC 和 HuD)不同, HuR 不限于在神经组织和生殖器官中表达,并有其独特的生物学功能。近年发现^[3-12], HuR 更重要、更广泛的作用是在转录后水平调控真核细胞基因表达,是唯一可以增强 RNA 稳定性的 ELAV 家族蛋白,不仅参与生物发育等正常生命活动,也在肿瘤发生、发展过程中发挥着重要作用。本文就 HuR 参与基因转录后调控及其在肿瘤中的作用作一综述。

1 HuR 参与肿瘤的发生和生长

HuR 基因定位于染色体 19p13.2,此处编码众多原癌基因产物。体内外研究发现, HuR 在多种人类肿瘤组织和细胞中高表达,如乳腺癌^[3]、宫颈癌^[4]、结直肠癌^[5]、胃癌^[6]和前列腺癌^[7],肿瘤细胞胞质中 HuR 的表达与肿瘤进展和预后相关。笔者课题组前期在肺癌中的研究^[8]结果表明, HuR 不仅表达于肿瘤组织中,在非肿瘤组织中也有表达。由此提示, HuR 表达具有广泛性;肿瘤细胞核和胞质的 HuR 表达分别为 82.7% 和 45.7%,均显著高于肺良性病变组织。Blaxall 等^[9]发现, HuR 也参与了化合物氨酯诱导的肺癌发生。动物实验^[9]和体外实验^[10]表明, HuR 过表达与细胞增殖和移植瘤的

生长呈正相关。HuR 的 siRNA 不仅可下调 c-fos、c-myc 和 COX-2 mRNA 的表达,而且也降低了细胞周期蛋白 cyclin A、cyclin B1 和 cyclin D1 的表达水平,最终抑制细胞的增殖和肿瘤的生长^[10]。最近, Young 等^[11]利用结肠癌模型发现,76% 的腺瘤和 94% 的腺癌高表达 HuR,而 TTP 则在超过 75% 的腺瘤和腺癌中表达缺失。由此提示,癌前病变和肿瘤组织具有不同于正常组织的 HuR 和 TTP 表达谱, HuR 表达增高和 TTP 表达缺失参与了肿瘤发生。由于肿瘤存在于低氧环境中,低氧与 COX-2、VEGF-A 等因子表达上调有关,低氧也是促进 HuR 从胞核转运至胞质的启动因素。因此,肿瘤生长相关因子不仅在肿瘤组织中表达上调,而且可在转录后水平被 HuR 调控,这使得 HuR 具有癌基因的某些特性。

2 HuR 与肿瘤转移

最近, Heinonen 等^[12]发现,在非 BRCA1/2 突变的乳腺癌患者中,胞质 HuR 的阳性率为 39.4%,并与雌激素受体阴性、孕激素受体阴性和淋巴结转移密切相关。Lim 等^[13]研究了结肠癌中 COX-2 和 HuR 的表达情况,发现胞质 HuR 表达在 31.6% 的

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30901788);山东省自然科学基金资助项目(No. ZR2010HQ038, No. ZR2010HM059)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30901788), and the Natural Science Foundation of Shandong Province (No. ZR2010HQ038, No. ZR2010HM059)

[作者简介] 王俊(1979-),男,湖北省鄂州市人,主治医师,讲师,主要从事乳腺癌、肺癌转移和耐药方面的研究。E-mail: ggjun2005@126.com

[通信作者] 王宝成(WANG Bao-cheng, corresponding author), E-mail: baochengwang@hotmail.com

[网络出版] 2011-01-25; <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20110125.1124.036.html>

肿瘤组织中, 不仅与 COX-2 表达呈正相关, 而且与淋巴管侵犯和淋巴结转移密切相关。本课题组前期研究^[8]也发现, HuR 胞质高表达与非小细胞肺癌临床分期、淋巴结转移及 VEGF-C 表达显著相关; 由于 VEGF-C 的 3'UTR 含有多个富含腺嘌呤和尿嘧啶的序列(AU-rich elements, ARE), 可推测肺癌胞质高表达的 HuR 参与了 VEGF-C 基因的表达调控^[13]。因此, HuR 参与肿瘤转移实际上也是通过在转录后水平上调许多转移相关基因的表达而实现。

3 HuR 与肿瘤耐药

最近研究^[15-18]还发现, HuR 与肿瘤化疗药物、内分泌药物的耐药有密切关系。Yague 等^[15]观察了白血病 K562 细胞暴露于多种化疗药物后, MDR1 mRNA 半衰期增高 3~8 倍, 导致 mRNA 水平增高。删除线粒体可直接导致肿瘤细胞产生耐药和 MDR1 稳定性增高^[16]。这些研究提示, MDR1 基因产物的稳定性可能参与了肿瘤耐药。即使 MDR1 mRNA 的 3'UTR 携带有多个 ARE, 但是否 HuR 是调控 MDR1 表达的上游分子, 目前并不清楚。Hostetter 等^[17]将人乳腺癌细胞 MCF-7 暴露于他莫昔芬中, 发现胞质 HuR 表达明显升高; 胞质高 HuR 表达直接导致了雌激素受体 mRNA 稳定性增高和蛋白水平上调, 继而诱导了肿瘤对他莫昔芬抵抗。然而在胰腺癌中, Costantino 等^[18]却发现, 胞质高表达 HuR 的患者较 HuR 低表达者预后佳; 而且细胞暴露于吉西他滨上调了胞质 HuR 水平, 继而通过转录后机制增加脱氧胞苷激酶的表达; 这显然与以前报道^[3-7]胞质 HuR 表达提示预后不良的结果大相径庭。总之, 由于针对的靶 mRNA 不同, HuR 在调节肿瘤细胞对化疗药物及其他药物的敏感性方面具有多样性, 将 HuR 作为预后标记物, 或者作为选择化疗药物的标记物仍需要在多种肿瘤中进行广泛的研究。

4 HuR 调控 mRNA 稳定性的分子机制

4.1 HuR 参与转录后调控的分子基础

转录后水平调控是真核生物基因表达调控的重要机制, 改变翻译效率和 mRNA 稳定性是实现这一调控的主要途径。通常, mRNA 的降解和稳定间的平衡机制涉及 mRNA 上的顺式作用元件和多种反式作用因子间的相互作用。因此, HuR 蛋白的高级结构域与其对应的靶 mRNA 的结构元件是产生转录后调控的重要分子基础。

对于某一基因而言, 多种元件决定了 mRNA 的降解速率。首先, mRNA 5'端甲基化鸟嘌呤的帽子

结构可以保护核酸免受 5'-3'外切核酸酶降解。在酵母菌和真核生物中发现, 5'脱帽酶也参与了此过程^[19]。其次, poly(A)参与调控了 mRNA 的稳定性, 目前已经在酵母菌中鉴定了多个 poly(A)尾结合蛋白[poly(A)-binding protein, PABP]和 3'-5'外切核酸酶。例如, PABP 常常以高浓度出现在真核生物细胞中, 与 poly(A)高亲和力结合, 是具有广泛作用的 RBPs。去除帽子结构或缩短 poly(A)是调控 mRNA 稳定性的早期过程, 当 PABP 脱离 poly(A)后, mRNA 立即被胞质中含有多种 3'-5'外切核酸酶的外体(exosome)捕获并降解^[20]。

除帽子结构和 poly(A)外, 最重要的还是 3'UTR 对 mRNA 稳定性的调控。相对于 3'UTR, 5'UTR 仅对少部分 mRNA 稳定性有调控作用, 如 IL-2 mRNA 和 c-Jun 激酶。ARE 是目前发现最普遍和研究最广泛的顺式调控元件, 大约 5%~8% 的人类基因含有 ARE, 具有代表性的 ARE 是 AUUUA 和 AUUUUA 序列。c-fos 是最早发现含有 3'UTR ARE 的 mRNA, 当除去 c-fos mRNA 的 3'UTR 时, c-fos mRNA 和蛋白质含量增加, 导致细胞逆分化。后续研究^[21]发现, 3'UTR 上的 51 bp 序列起关键作用。目前, 根据 3'UTR ARE 的组成和 AU 含量, 人们将 ARE 分为三类: I 型 ARE, 如 c-fos, 含有 1~3 个分散在 3'UTR 区域的 ARE 和邻近富含 U 的碱基; II 型 ARE, 如 GM-CSF, 具有代表性的 UUAUUUA(U/A)(U/A)序列, 并富含 U 碱基; III 型 ARE 缺少特征性的 AUUUA 序列, 仅含有丰富的 U 碱基。

要实现 mRNA 稳定性调控, HuR 必须具有与 mRNA 反应元件相对应的特殊高级结构。HuR 含有 3 个 RNA 识别基序(RNA recognition motifs, RRM), 其中两个 RRM 与 HuR 结合 ARE 有关, 另一个 RRM 涉及 HuR 与 poly(A)尾结合。

4.2 HuR 与 hnRNP 的相互作用

研究较深入的 RBPs 有 HuR、AUF1、TTP 和 hnRNP。HuR 和 hnRNP 是两个已知可增加 mRNA 稳定性的蛋白, 而其它 RBPs 则降低了 mRNA 的稳定性或促进 mRNA 的降解。含有 ARE 的 mRNA 的稳定性取决于 HuR 竞争性结合 mRNA 的能力, 这既与 HuR 结合 mRNA 的能力有关, 也与两类 RBPs 的相对含量有关。在非外界刺激作用下, HuR 主要表达在细胞核, hnRNP 则在胞质和核中均有表达。在多种外界条件, 如低氧、化疗药物、激素、紫外线照射和细胞因子刺激下, HuR 可结合 3'UTR ARE, 继而从细胞核转运到细胞质, 以避免特异性的核酸酶降解某些 RNA^[22]。一般来说, 刺激作用并不总能改

变 HuR 总蛋白水平,此过程可能需要其它蛋白的参与。HuR 与 hnRNP 相似,从胞核到胞质的转运与定位于第二个 RRM 和第三个 RRM 之间的序列有关,前者称为 HuR 核质穿梭结构域(HuR nuclear shuttling domain, HNS),后者为 M9。当然, HuR 也可与其他 RBPs 相互作用,共同调节 mRNA 的降解速率。

4.3 HuR 的转运机制

有关 HuR 胞核至胞质转运机制仍不清楚。由于细胞对外界刺激最直接、最有效的方式是磷酸化或去磷酸化反应,因此总的来说 HuR 转运与 RBPs 修饰有关,包括磷酸化修饰和甲基化修饰等。多种激酶通路激活通过能量依赖的过程引起蛋白磷酸化和随后的 HuR 胞核-胞质转运。至少有 3 个信号通路涉及 HuR 胞质转运机制。第一个通路是 p38 MAPK 通路, HuR 介导的许多分子 mRNA 稳定性与此通路有关。在四环素诱导的 COX-2 表达模型中观察到 p38 MAPK 抑制剂 SB20358 降低了四环素诱导的 COX-2 mRNA 稳定性,随后发现实际上是 p38 MAPK 信号通路下游的 MK2(MAPK-activated protein kinase 2), MK3 和其底物 HSP27 共同参与的结果^[23]。虽然目前并未见 p38 MAPK 信号可以磷酸化 HuR 的报道,但有报道^[24]认为, p38-MAPK/MK2 在 S52 和 S178 位点磷酸化 TTP, 导致 mRNA 快速降解。第二个通路是 PKC 通路。Doller 等^[25]不仅在体外发现 PKC α 可磷酸化重组的 HuR, 而且证实 ATP 依赖的 HuR 胞质转运和随后的 COX-2 mRNA 表达增高与 PKC α 在第 158、318 和 221 氨基酸位点磷酸化 HuR 有关,且第 221 和 318 氨基酸位点占主导作用。第三个通路是 AMP 激活的蛋白激酶通路。最近在多胺介导的小肠内皮细胞 p53 mRNA 稳定性的模型中发现,核转运蛋白 $\alpha 1$ 乙酰化和磷酸化与 HuR 转运有关,前者发生在 L22 位点,后者发生在 S105 位点^[26]。研究^[27]还发现,细胞周期控制点激酶 Chk2 可磷酸化 HuR 的 S88、S100 和 T118 位点,且突变研究表明 S100 位点起主要作用。此外, Li 等^[28]发现,辅助活化子结合精氨酸甲基转移酶可在 A217 位点甲基化 HuR,此位点正好处于 HuR 转运序列 HNS 之中; HuR 甲基化也导致 LPS 增加了巨噬细胞 TNF- α mRNA 的稳定性。Pryzbylkowski 等^[29]发现, DNA 甲基化药物 AZA 可增加乳腺癌细胞 HuR 胞质转运和 ER mRNA 稳定性,提示 HuR 甲基化与其胞核-胞质转运机制有关。总之, RBPs 与 3' UTR 结合增加 mRNA 稳定性的过程比较复杂,具体机制仍不甚清楚,但基本可以归纳为以下几个步骤: (1) HuR 或其他 RBPs 表达量发生变化,或被磷酸

化、甲基化等方式激活或失活,此过程中 HuR 等 RBPs 从胞核转运至胞质。(2) RBPs 与 ARE 结合, mRNA 是迅速降解还是更稳定取决于促 mRNA 降解的 RBPs 或促 mRNA 稳定的 RBPs 的相对含量,也可能取决于它们与 RNA 结合的亲和力;如果 TTP 和 AUF1 等表达增高, mRNA 则快速降解;但如果 HuR 作用占主导, mRNA 稳定性则增加。(3) 移去 poly(A)尾巴,一旦促进 mRNA 降解的蛋白与 mRNA ARE 结合, mRNA 迅速发生脱鸟苷酸反应; poly(A)尾巴缩短是十分有效和快速的调节方式,在 mRNA 被核酸酶降解前,蛋白质的翻译就受到影响。(4) 3'-5' 核酸外切酶降解 mRNA, 当移去了 poly(A)尾巴,含有 ARE 的 mRNA 迅速被外体中多种 3'-5' 核酸外切酶消化。mRNA 与外体间的相互作用由 PABP 介导,然而,目前尚不清楚 HuR 或是 AUF1 等是先与内体结合然后与 ARE 结合,还是先与 mRNA 结合然后才与外体结合。在完成 mRNA 降解后, HuR 常常再被招募至胞核重复发挥作用,而对于其他促 mRNA 降解的 RBPs, 则可能被蛋白酶体降解。然而,我们仍不清楚磷酸化等机制如何促进 HuR 发生移位;在不同条件下,此过程是特异性还是非特异性? 最近, Hasegawa 等^[30]发现,肿瘤细胞中的 HuR 胞质转运过程与正常细胞不一样,不仅仅是 CRM1 受体依赖的过程,也有非特异性机制参与其中。

5 结 语

综上所述, HuR 通过对多种基因的转录后调控参与了肿瘤发生、发展和转移等,是一个具有核心作用的 RBP。可以预见, HuR 可能为肿瘤治疗提供新的思路,可作为抗肿瘤的靶分子。但目前更迫切需要了解的是: HuR 到底调控了哪些关键分子? 相关的分子机制如何? HuR 介导的转录后调控机制与其它机制间的关系? HuR 自身是如何调控的? HuR 在肿瘤细胞和正常细胞中的生物学作用有哪些差异? 最近研究^[31]发现,微 RNA 可以通过调节 HuR 来抑制细胞增殖,提示一种转录后调节分子可以调控另一种转录后调控分子的表达,为进一步研究 HuR 的功能开辟了方向。

[参 考 文 献]

- [1] Ma WJ, Cheng S, Campbell C, et al. Cloning and characterization of HuR, a ubiquitously expressed ELAV-like protein [J]. J Biol Chem, 1996, 271(14): 8144-8151.
- [2] Campos AR, Grossman D, White K. Mutant alleles at the locus ELAV in drosophila melanogaster lead to nervous system defects: A developmental-genetic analysis [J]. J Neurogenet, 1985, 2

- (3): 197-218.
- [3] Heinonen M, Bono P, Narko K, et al. Cytoplasmic HuR expression is a prognostic factor in invasive ductal breast carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(6): 2157-2161.
- [4] Denkert C, Weichert W, Pest S, et al. Overexpression of the embryonic-lethal abnormal vision-like protein HuR in ovarian carcinoma is a prognostic factor and is associated with increased cyclooxygenase 2 expression [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(1): 189-195.
- [5] Denkert C, Koch I, von Keyserlingk N, et al. Expression of the ELAV-like protein HuR in human colon cancer: Association with tumor stage and cyclooxygenase-2 [J]. *Mod Pathol*, 2006, 19(9): 1261-1269.
- [6] Mrena J, Wiksten JP, Thiel A, et al. Cyclooxygenase-2 is an independent prognostic factor in gastric cancer and its expression is regulated by the messenger RNA stability factor HuR [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(20): 7362-7368.
- [7] Niesporek S, Kristiansen G, Thoma A, et al. Expression of the ELAV-like protein HuR in human prostate carcinoma is an indicator of disease relapse and linked to COX-2 expression [J]. *Int J Oncol*, 2008, 32(2): 341-347.
- [8] Wang J, Zhao W, Guo Y, et al. The expression of RNA-binding protein HuR in non-small cell lung cancer correlates with vascular endothelial growth factor-C expression and lymph node metastasis [J]. *Oncology*, 2009, 76(6): 420-429.
- [9] Blaxall BC, Dwyer-Nield LD, Bauer AK, et al. Differential expression and localization of the mRNA binding proteins, AU-rich element mRNA binding protein (AUF1) and Hu antigen R (HuR), in neoplastic lung tissue [J]. *Mol Carcinog*, 2000, 28(2): 76-83.
- [10] Kakuguchi W, Kitamura T, Kuroshima T, et al. HuR knockdown changes the oncogenic potential of oral cancer cells [J]. *Mol Cancer Res*, 2010, 8(4): 520-528.
- [11] Young LE, Sanduja S, Bemis-Standoli K, et al. The mRNA binding proteins HuR and tristetraprolin regulate cyclooxygenase 2 expression during colon carcinogenesis [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(5): 1669-1679.
- [12] Heinonen M, Fagerholm R, Aaltonen K, et al. Prognostic role of HuR in hereditary breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(23): 6959-6963.
- [13] Lim SJ, Lee SH, Joo SH, et al. Cytoplasmic expression of HuR is related to cyclooxygenase-2 expression in colon cancer [J]. *Cancer Res Treat*, 2009, 41(2): 87-92.
- [14] 王俊, 郭燕, 章必成, 等. VEGF-C 基因 3' 端未翻译区对荧光素酶表达的影响 [J]. *解放军医学杂志*, 2007, 32(9): 915-918.
- [15] Yague E, Armesilla AL, Harrison G, et al. P-glycoprotein (MDR1) expression in leukemic cells is regulated at two distinct steps, mRNA stabilization and translational initiation [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(12): 10344-10352.
- [16] Lee W, Choi HI, Kim MJ, et al. Depletion of mitochondrial DNA up-regulates the expression of MDR1 gene via an increase in mRNA stability [J]. *Exp Mol Med*, 2008, 40(1): 109-117.
- [17] Hostetter C, Licata LA, Witkiewicz A, et al. Cytoplasmic accumulation of the RNA binding protein HuR is central to tamoxifen resistance in estrogen receptor positive breast cancer cells [J]. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7(9): 1496-1506.
- [18] Costantino CL, Witkiewicz AK, Kuwano Y, et al. The role of HuR in gemcitabine efficacy in pancreatic cancer: HuR up-regulates the expression of the gemcitabine metabolizing enzyme deoxycytidine kinase [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(11): 4567-4572.
- [19] Wang Z, Kiledjian M. Functional link between the mammalian exosome and mRNA decapping [J]. *Cell*, 2001, 107(6): 751-762.
- [20] Derry MC, Yanagiya A, Martineau Y, et al. Regulation of poly (A)-binding protein through PABP-interacting proteins [J]. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2006, 71: 537-543.
- [21] Chen CY, Chen TM, Shyu AB. Interplay of two functionally and structurally distinct domains of the c-fos AU-rich element specifies its mRNA-destabilizing function [J]. *Mol Cell Biol*, 1994, 14(1): 416-426.
- [22] Chen CY, Gherzi R, Ong SE, et al. AU binding proteins recruit the exosome to degrade ARE-containing mRNAs [J]. *Cell*, 2001, 107(4): 451-464.
- [23] Quann EJ, Khwaja F, Djakiew D. The p38 MAPK pathway mediates arylpropionic acid induced messenger RNA stability of p75 NTR in prostate cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(23): 11402-11410.
- [24] Chrestensen CA, Schroeder MJ, Shabanowitz J, et al. MAPKAP kinase 2 phosphorylates tristetraprolin on *in vivo* sites including Ser178, a site required for 14-3-3 binding [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(11): 10176-10184.
- [25] Doller A, Huwiler A, Müller R, et al. Protein kinase C alpha-dependent phosphorylation of the mRNA-stabilizing factor HuR: Implications for posttranscriptional regulation of cyclooxygenase-2 [J]. *Mol Biol Cell*, 2007, 18(6): 2137-2148.
- [26] Wang W, Yang X, Kawai T, et al. AMP-activated protein kinase-regulated phosphorylation and acetylation of importin alpha: Involvement in the nuclear import of RNA-binding protein HuR [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(46): 48376-48388.
- [27] Johann AM, Weigert A, Eberhardt W, et al. Apoptotic cell-derived sphingosine-1-phosphate promotes HuR-dependent cyclooxygenase-2 mRNA stabilization and protein expression [J]. *J Immunol*, 2008, 180(2): 1239-1248.
- [28] Li H, Park S, Kilburn B, et al. Lipopolysaccharide-induced methylation of HuR, an mRNA-stabilizing protein, by CARM1 [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(47): 44623-44630.
- [29] Pryzbylowski P, Obajimi O, Keen JC. Trichostatin A and 5 Aza-2' deoxycytidine decrease estrogen receptor mRNA stability in ER positive MCF7 cells through modulation of HuR [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 111(1): 15-25.
- [30] Hasegawa H, Kakuguchi W, Kuroshima T, et al. HuR is exported to the cytoplasm in oral cancer cells in a different manner from that of normal cells [J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(12): 1943-1948.
- [31] Abdelmohsen K, Srikantan S, Kuwano Y, et al. miR-519 reduces cell proliferation by lowering RNA-binding protein HuR levels [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(51): 20297-20302.

[收稿日期] 2010-09-12

[修回日期] 2010-12-05

[本文编辑] 王莹