

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.02.013

NF-κB p65、EGF 与 EGFR 在口腔扁平苔藓和口腔鳞癌中的表达及临床意义*

周 聰,伍宝琴,张齐梅,王忠朝
(西南医科大学附属口腔医院口腔内科,四川泸州 646000)

[摘要] **目的** 研究口腔扁平苔藓(OLP)及口腔鳞状细胞癌(OSCC)中核因子-κB p65(NF-κB p65)、表皮生长因子(EGF)和表皮生长因子受体(EGFR)的表达及临床意义。**方法** 采用免疫组织化学 SP 法检测口腔黏膜组织中 NF-κB p65、EGF 与 EGFR 的表达,包括 20 例正常口腔黏膜(NOM)组织,20 例 OLP 组织,20 例 OSCC 组织。**结果** NF-κB p65 在 NOM、OLP、OSCC 的表达率分别为 10%、65%、75%,3 组间差异有统计学意义($P<0.05$)。EGF 在 NOM、OLP、OSCC 中的表达率为 25%、45%、65%,3 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$);EGFR 在 NOM、OLP、OSCC 的表达为 20%、55%、70%,3 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。NF-κB p65 的表达与淋巴结转移有关($P<0.05$)。EGFR 表达与 OSCC 组织学分型有关($P<0.05$)。NF-κB p65 与 EGFR 在 OLP 中的表达呈正相关($P<0.05$)。NF-κB p65、EGF 和 EGFR 在 OSCC 中表达呈正相关($P<0.05$)。**结论** NF-κB p65、EGF 和 EGFR 蛋白的表达在 OLP 向 OSCC 的转变中作为 OSCC 早期诊断的客观指标之一。

[关键词] 癌,鳞状细胞;扁平苔藓,口腔;口腔肿瘤;黏膜;表皮生长因子;受体,表皮生长因子;NF-κB p65
[中图分类号] R781.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2017)02-0187-04

Expression and clinical significance of NF-κB p65,EGF and EGFR in oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma*
Zhou Cong,Wu Baoqin,Zhang Qimei,Wang Zhongchao
(Department of Oral Medicine,Affiliated Stomatology Hospital,Southwest Medical University,Luzhou,Sichuan 646000,China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expressions and significances of nuclear factor kappa B p65(NF-κB p65),epidermal growth factor(EGF) and epidermal growth factor receptor(EGFR) in oral lichen planus (OLP) and oral squamous cell carcinoma (OSCC). **Methods** The immunohistochemical technique with SP method was used to detect the expression of NF-κB p65,EGF and EGFR of oral mucosa in 20 cases of normal oral mucosa(NOM)tissue,20 cases of OLP tissue,and 20 cases of OSCC tissue. **Results** The expression rates of NF-κB p65 protein in NOM,OLP and OSCC were 10%,65% and 75% respectively,the difference among 3 groups were statistically significant($P<0.05$). The expression rates of EGF in NOM,OLP and OSCC were 25%,45% and 65% respectively,the difference among 3 groups were statistically significant($P<0.05$). The expression rates of EGFR in NOM,OLP and OSCC were 20%,55% and 70% respectively,the difference among 3 groups were statistically significant($P<0.05$). The NF-κB p65 expression was correlated with lymph node metastasis($P<0.05$). The EGFR expression was correlated with the histological grades($P<0.05$). There was a positive correlation between expression of NF-κB p65 and EGFR in OLP($P<0.05$). There was a positive correlation between NF-κB p65 and EGF with EGFR in OSCC ($P<0.05$). **Conclusion** NF-κB p65,EGF and EGFR might be one of the objective indicators of the early diagnosis of OSCC.

[Key words] carcinoma,squamous cell;lichen planus,oral;mouth neoplasms;mucous membrane;epidermal growth factor;receptor,epidermal growth factor;NF-κB p65

口腔扁平苔藓(oral lichen planus,OLP)是发生于口腔黏膜的慢性炎性疾病,临床分型中糜烂型 OLP 癌变率约为 0.5%。核因子-κB(nuclear factor kappa B,NF-κB)是具有多向性转录调节作用的转录因子,在细胞信号传递中起着重要的作用,在一些免疫性疾病中均有表达,在 OLP 中也有报道^[1]。免疫化学研究发现 NF-κB p65 在口腔癌的早期就被激活^[2]。表皮生长因子(epidermal growth factor,EGF)是一种强有力的角质形成细胞分裂剂,通过表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)介导对多种组织细胞具有促进增殖作用。EGFR 是一种具有酪氨酸蛋白激酶活性多功能跨膜糖蛋白,在细胞生长、增殖和分化中起着重要的作用,EGFR 与口腔鳞癌(oral squamous cell carcinoma,OSCC)的关

系也曾有报道^[3]。NF-κB p65、EGF、EGFR 三者是由 OLP 向 OSCC 转变过程中所起的作用目前研究较少,本文采用免疫组织化学 SP 法联合检测 NF-κB p65、EGF、EGFR 在 OLP 和 OS-CC 中的表达和分布情况,为探索 OLP 向 OSCC 发展提供理论依据。
1 资料与方法
1.1 一般资料 收集本院 2011—2012 年临床资料完整的病理标本 40 例,其中 OLP 20 例,OSCC 20 例,另取创伤清创取得正常口腔黏膜组织 20 例为对照。纳入、排除标准:OLP、OSCC 患者都经病理确诊;所有患者近 6 个月内均未接受局部或全身肾上腺皮质激素治疗,并且 OSCC 患者未接受放疗、化疗。20 例 OLP 患者(糜烂型 11 例,非糜烂 9 例)中女 13 例,男 7

* 基金项目:四川西南医科大学资助项目(200903)。 作者简介:周聰(1975—),主治医师,硕士,主要从事口腔黏膜及牙周病的临床及教学方面研究。

例;平均年龄 57.7 岁,≥50.0 岁的 13 例,<50.0 岁 7 例。20 例 OSCC 标本患者中女 9 例,男 11 例,平均年龄 62.6 岁,≥50.0 岁 15 例,<50.0 岁 5 例。OSCC 依据国际上 TNM 分类标准临床分期高分化 8 例,中分化 7 例,低分化 5 例。本研究前经伦理委员会审查批准,所有患者都签写知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 所有标本经过 4%中性甲醛固定,常规石蜡包埋,进行 4 μm 切片,分别用苏木素-伊红(HE)染色观察病理变化和免疫组织化学(SP 法)染色观察蛋白表达情况。NF-κB p65 小鼠抗人单克隆抗体,兔抗人 EGF、EGFR 单克隆抗体、SP 免疫组织化学试剂盒、二氨基联苯胺(DAB)显色、苏木素复染液均购自北京中杉金桥生物科技有限公司。严格按试剂盒说明书方法染色,所有切片染色均在相同条件下进行。用磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗做阴性对照,肺鳞癌组织做 NF-κB p65、EGF、EGFR 的阳性对照。

1.2.2 结果判断 所有免疫组织化学染色结果均由两位病理医师在不知病例资料的情况下盲法阅片判断。医师对每张切片在高倍镜下观察,高倍镜下选取 5 个视野(每个视野观察细胞数不少于 200),按阳性细胞所占百分比及着色深浅进行结果判定。NF-κB p65 蛋白阳性着色为细胞质出现棕黄色颗粒物质,EGF 和 EGFR 蛋白阳性着色均为棕黄色颗粒样物质,位于细胞质和细胞膜表面。免疫组织化学的评分标准分为 4 级,(1)按切片中细胞着色深浅评分:0 分,无显色;1 分,浅黄色;2 分,棕黄色;3 分,棕褐色。(2)按阳性细胞数占同类细胞数的百分比分为 4 级,阳性细胞数小于 10%为 0 分,10%~<30%为 1 分,30%~70%为 2 分,>70%为 3 分。两种评分相加,0~<2分为(-),2~<4 分为(+),3~<5 分为(++),5~6 分为(+++);统计时(-)为阴性,其余为阳性。

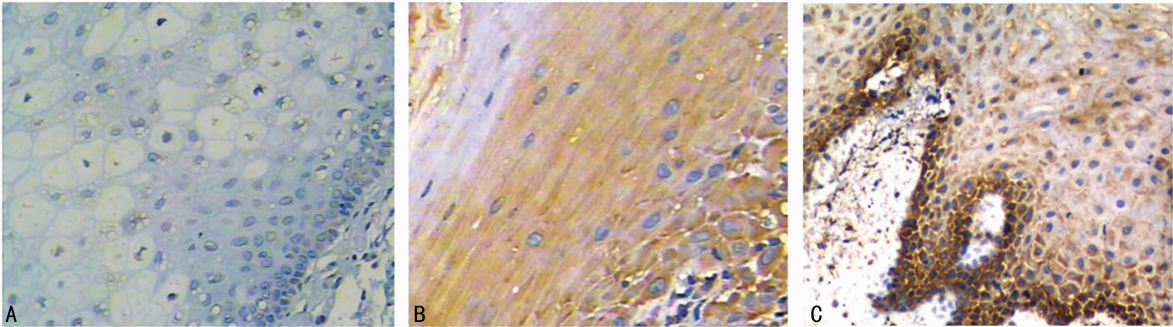
1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析,计数资料用率表示,组间采用 χ^2 检验;相关性检验采用 Spearman 相关分析,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

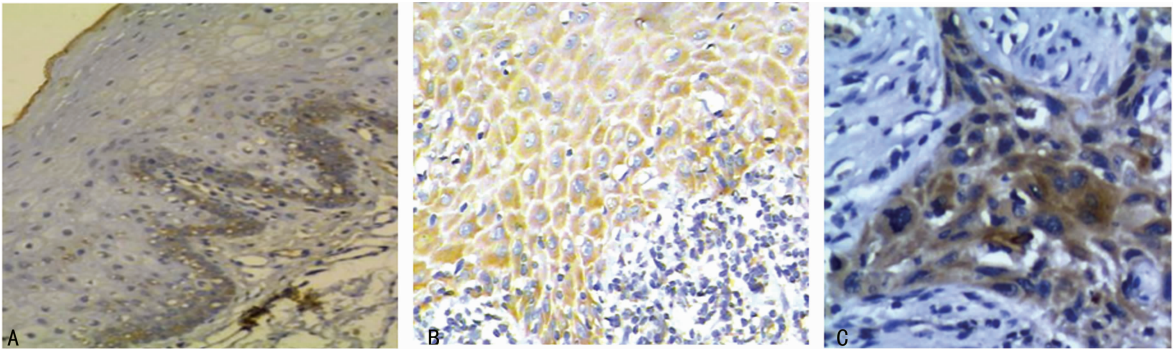
NF-κB p65 在正常口腔黏膜(normal oral mucosal, NOM)、OLP 及 OSCC 中细胞质或细胞核中表达。EGF 和 EGFR 在 NOM、OLP 及 OSCC 中细胞质和(或)细胞膜表面表达。NF-κB p65、EGF 和 EGFR 蛋白分别在 NOM、OLP 及 OSCC 中的表达差别有统计学意义($P<0.05$),但 3 种蛋白分别在 OLP 与 OSCC 中的表达差别没有统计学意义($P>0.05$),见图 1~3 和表 1。NF-κB p65 蛋白的表达与患者年龄、OLP 是否糜烂型、OSCC 组织学分型无关($P>0.05$),但与淋巴结转移有关($P<0.05$)。EGF 的表达与患者年龄、OLP 是否糜烂、OSCC 组织学分型、淋巴结转移无关($P>0.05$)。EGFR 表达与患者年龄、OLP 是否糜烂型、OSCC 淋巴结转移无关($P>0.05$),但与 OSCC 组织学分型有关($P<0.05$),见表 2。NF-κB p65、EGF 与 EGFR 在 OLP、OSCC 中表达的相关性分析表明,在 OLP 中 NF-κB p65 与 EGFR 的表达呈正相关($r=0.471, P=0.036$)。在 OSCC 中 NF-κB p65 与 EGF 的表达呈正相关($r=0.560, P=0.010$),NF-κB p65 与 EGFR 的表达呈正相关($r=0.545, P=0.013$),EGF 与 EGFR 的表达呈正相关($r=0.661, P=0.001$)。

表 1 NF-κB p65、EGF 和 EGFR 蛋白在 NOM、OLP 及 OSCC 中的表达[n(%)]

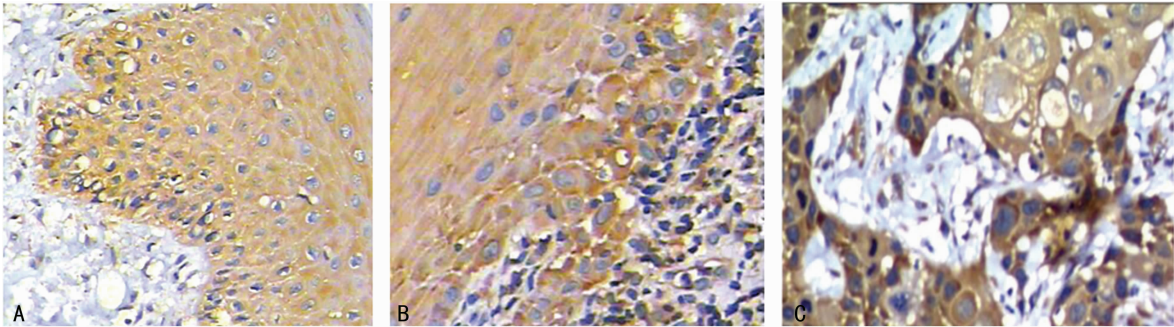
病理特征	n	NF-κB p65 阳性表达	EGF 阳性表达	EGFR 阳性表达
NOM	20	2(10)	5(25)	4(20)
OLP	20	13(65)	9(45)	11(55)
OSCC	20	15(75)	13(65)	14(70)



A: NOM(×200);B: OLP(×200);C: OSCC(×400)。
图 1 NF-κB p65 在 NOM、OLP、OSCC 组织中的表达(SP)



A: NOM(×200);B: OLP(×200);C: OSCC(×400)。
图 2 EGF 在在 NOM、OLP、OSCC 组织中的表达(SP)



A: NOM(×200);B:OLP(×200);C:OSCC(×400)。

图 3 EGFR 在在 NOM、OLP、OSCC 组织中的表达(SP)

表 2 NF-κB p65、EGF、EGFR 蛋白的表达与 OLP 及 OSCC 临床病理特征的关系

病理特征	n	NF-κB p65			EGF			EGFR		
		阳性[n(%)]	χ ²	P	阳性[n(%)]	χ ²	P	阳性[n(%)]	χ ²	P
年龄(岁)			0.66	0.42		0.17	0.67		0.02	0.89
<50	12	7(58.33)			6(50.00)			8(66.67)		
≥50	28	20(71.43)			16(57.14)			18(64.29)		
OLP			0.02	0.89		0.90	0.34		0.74	0.39
非糜烂型	9	6(66.67)			3(33.33)			4(44.44)		
糜烂型	11	7(63.64)			6(54.55)			7(63.64)		
OSCC 组织学分型			1.31	0.52		1.41	0.49		6.99	0.03
高分化	8	7(87.50)			4(50.00)			3(37.50)		
中分化	7	5(71.43)			5(71.43)			6(85.71)		
低分化	5	3(60.00)			4(80.00)			5(100.00)		
OSCC 淋巴结转移			5.46	0.02		0.02	0.89		0.47	0.49
有	9	9(100.00)			6(66.67)			7(77.78)		
无	11	6(54.55)			7(63.64)			7(63.64)		

3 讨 论

OLP 是一种原因不明的口腔黏膜慢性炎症性免疫性疾病。OLP 是一种癌前状态,长期糜烂病损有恶变可能。OSCC 在颌面部的恶性肿瘤中占有 80% 以上,本研究通过 NF-κB p65、EGF 与 EGFR 在 OLP 和 OSCC 中的表达,对于 OLP 可能转变成 OSCC 的早期诊断提供可能的理论依据。

本研究显示 NF-κB p65 从 NOM、OLP 到 OSCC 的表达阳性率逐渐升高,说明 NF-κB p65 的活化可促使 OLP 炎症反应加重,有研究也显示 NF-κB p65 是主要免疫应答的调节器,在导致 OLP 炎性反应迁延不愈的过程中起到了重要作用^[4]; Balkwill 等^[5]研究发现所有癌症中估计 15%~20% 与炎症有关,特别是慢性炎症,本研究在 OSCC 中表达最高,可能是炎症使 NF-κB p65 被不恰当的激活发生癌变,但具体的百分率还有待进一步研究。NF-κB p65 蛋白的表达与淋巴结转移有关,说明 NF-κB p65 不仅在炎症表达中起作用,也可能在口腔肿瘤的转移中起一定的作用;在 OLP 中糜烂型比非糜烂型阳性率高,OSCC 中有淋巴结转移者较无转移者阳性率高,随着分化程度的降低其阳性率表达降低,推测 NF-κB p65 在口腔黏膜早期癌变过程中起了一定作用。

EGF 与 EGFR 结合的形式提高肿瘤浸润^[6],EGFR 在肿瘤中高表达,及其在肿瘤细胞生长、分化中起着重要作用^[7],使

EGFR 成为具有良好前景的肿瘤诊断和治疗靶点^[8]。本研究发现,EGF 在 OLP 和 OSCC 中的阳性表达差异无统计学意义 ($P>0.05$),提示 EGF 可能在 OLP 向 OSCC 转变中起着重要的作用。EGF 的表达与淋巴结转移无关,这与许野等^[9]研究相反,可能是所取样本量不足所致,有待进一步研究。EGF 阳性表达率随着年龄的增长,糜烂型增加,淋巴结转移者增加,但差别无统计学意义 ($P>0.05$),可能是 EGF 只为 EGFR 其中的一种配体,在肿瘤发生中只起到部分作用。EGFR 蛋白表达与 OSCC 组织学分型有关,可能是异常活化的 EGFR 通路可以改变细胞生长的特性,以 EGF 等配体依赖的方式促进细胞的恶性化及肿瘤的发生,肿瘤又能以自分泌或旁分泌的形式产生 EGF 特异配体,从而抑制肿瘤细胞的凋亡,进而促进 EGFR 高表达于肿瘤^[10]。

本研究发现在 OLP 中 NF-κB p65 与 EGFR 有相关性;在 OSCC 中 NF-κB p65 分别与 EGF 和 EGFR 都呈正相关性,随着 EGF 阳性率的增加,NF-κB p65 的活化明显增加,推测 NF-κB p65 与 EGF 及 EGFR 在 OLP 发展成为 OSCC 过程中有着协同作用,调节肿瘤细胞的过度增殖与分化,具体机制有待进一步研究。本研究发现 EGF 的表达由 NOM、OLP 到 OSCC 是一个渐进增加的过程,推测口腔黏膜中 EGF 的增高有发生癌变的可能。EGFR 在 OLP 及 OSCC 中的表达差别不显著,

这提示 EGFR 在 OLP 向 OSCC 过程中起作用, 这为 EGFR 可能成作为早期检查 OSCC 提供了依据。有研究发现 NF- κ B p65、EGF 与 EGFR 间相互影响造成肿瘤的形成^[11], 本研究发现 OSCC 中 NF- κ B p65、EGF 与 EGFR 的表达相互呈正相关性, 这可能是 EGFR 可通过多条信号传导通路激活 NF- κ B p65, 促进肿瘤的发生^[12]; OLP 从非糜烂型至糜烂型最后成为 OSCC 是可能的, 在 OLP 发病过程中具有协同作用。NF- κ B p65、EGF 与 EGFR 联合表达在组织分型中随着分化程度的降低, NF- κ B p65 阳性率的表达降低, 在淋巴结转移者比非转移者的阳性率高, 可能是 NF- κ B p65 的活化参与癌细胞早期的浸润和转移; EGF 与 EGFR 随分化程度降低阳性率升高, 在淋巴结转移者比非转移者的阳性率高, 推测随着由 OLP 至 OSCC 的进展, EGF 与 EGFR 的联合表达呈现出一种增高的趋势, 有利于肿瘤的浸润和转移, 高表达的 EGF 与 EGFR 一定程度上激活 NF- κ B p65 信号转导通路。

总之 NF- κ B p65、EGF 与 EGFR 的活化在 OLP 向 OSCC 发生、发展中起到重要的作用。对 OLP 患者进行回访并有效监测, 明确 3 种蛋白在癌变过程中的具体机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] Karatsaidis A, Hayashi K, Schreurs O, et al. Survival signalling in keratinocytes of eumythematosus oral lichen planus[J]. J Oral Pathol Med, 2007, 36(4): 215-222.
- [2] Kamperos G, Nikitakis N, Sfakianou A, et al. NF- κ B and IL-6 immunohistochemical in oral premalignant and malignant lesions[J]. Oral Surgery Oral Med O, 2014(6): 190-191.
- [3] Gupta S, Khan H, Kushwaha VS, et al. Impact of EGFR and p53 expressions on survival and quality of life in locally advanced oral squamous cell carcinoma patients treated with chemoradiation[J]. Cancer Biol Ther, 2015, 16(9): 1269-1280.
- [4] Zhang D, Wang J, Li Z, et al. The activation of NF- κ B in infiltrated mononuclear cells negatively correlates with Treg cell frequency in oral lichen planus[J]. Inflammation, 2015, 38(4): 1683-1689.
- [5] Balkwill F, Charles KA, Mantovani A. Smoldering and polarize NF- inflammation in the initiation and promotion of malignant disease[J]. Cancer Cell, 2005, 7(3): 211-217.
- [6] Zhang XL, Jung IH, Hwang YS. EGF enhances low-invasive cancer cell invasion by promoting IMP-3 expression[J]. Tumour Biol, 2016, 37(2): 2555-2563.
- [7] Lin MC, Huang MJ, Liu CH, et al. GALNT2 enhances migration and invasion of oral squamous cell carcinoma by regulating EGFR glycosylation and activity[J]. Oral Oncol, 2014, 50(5): 478-484.
- [8] Rabinowitz G, Haddad RI. Overcoming resistance to EGFR inhibitor in head and neck cancer: a review of the literature[J]. Oral Oncol, 2012, 48(11): 1085-1089.
- [9] 许野, 夏现印, 赵凌波, 等. Toll 样受体 4 及核因子- κ Bp65 在口腔扁平苔藓中的表达及意义[J]. 实用口腔医学杂志, 2013, 29(2): 231-235.
- [10] Taguchi T. Nuclear translocation of epidermal growth factor receptor and its relation to clinicopathological factors in oral squamous cell carcinomas[J]. Kokubyo Gakkai Zasshi, 2014, 81(1): 45-52.
- [11] Jiang T, Grabiner B, Zhu YF, et al. CARMA3 is crucial for EGFR-induced activation of NF-kappa B and tumor progression[J]. Cancer Res, 2011, 71(6): 2183-2192.
- [12] Berasain C, Perugorria MJ, Ujue Latasa MA, et al. The epidermal growth factor receptor: a link between inflammation and liver cancer[J]. Exp Biol Med, 2009, 234(7): 713-725.
- [1] Karatsaidis A, Hayashi K, Schreurs O, et al. Survival signalling in keratinocytes of eumythematosus oral lichen planus[J]. J Oral Pathol Med, 2007, 36(4): 215-222.
- [2] Kamperos G, Nikitakis N, Sfakianou A, et al. NF- κ B and IL-6 immunohistochemical in oral premalignant and malignant lesions[J]. Oral Surgery Oral Med O, 2014(6): 190-191.
- [3] Gupta S, Khan H, Kushwaha VS, et al. Impact of EGFR and p53 expressions on survival and quality of life in locally advanced oral squamous cell carcinoma patients treated with chemoradiation[J]. Cancer Biol Ther, 2015, 16(9): 1269-1280.

- [4] Zhang D, Wang J, Li Z, et al. The activation of NF- κ B in infiltrated mononuclear cells negatively correlates with Treg cell frequency in oral lichen planus[J]. Inflammation, 2015, 38(4): 1683-1689.
- [5] Balkwill F, Charles KA, Mantovani A. Smoldering and polarize NF- inflammation in the initiation and promotion of malignant disease[J]. Cancer Cell, 2005, 7(3): 211-217.
- [6] Zhang XL, Jung IH, Hwang YS. EGF enhances low-invasive cancer cell invasion by promoting IMP-3 expression[J]. Tumour Biol, 2016, 37(2): 2555-2563.
- [7] Lin MC, Huang MJ, Liu CH, et al. GALNT2 enhances migration and invasion of oral squamous cell carcinoma by regulating EGFR glycosylation and activity[J]. Oral Oncol, 2014, 50(5): 478-484.
- [8] Rabinowitz G, Haddad RI. Overcoming resistance to EGFR inhibitor in head and neck cancer: a review of the literature[J]. Oral Oncol, 2012, 48(11): 1085-1089.
- [9] 许野, 夏现印, 赵凌波, 等. Toll 样受体 4 及核因子- κ Bp65 在口腔扁平苔藓中的表达及意义[J]. 实用口腔医学杂志, 2013, 29(2): 231-235.
- [10] Taguchi T. Nuclear translocation of epidermal growth factor receptor and its relation to clinicopathological factors in oral squamous cell carcinomas[J]. Kokubyo Gakkai Zasshi, 2014, 81(1): 45-52.
- [11] Jiang T, Grabiner B, Zhu YF, et al. CARMA3 is crucial for EGFR-induced activation of NF-kappa B and tumor progression[J]. Cancer Res, 2011, 71(6): 2183-2192.
- [12] Berasain C, Perugorria MJ, Ujue Latasa MA, et al. The epidermal growth factor receptor: a link between inflammation and liver cancer[J]. Exp Biol Med, 2009, 234(7): 713-725.

(收稿日期: 2016-07-28 修回日期: 2016-08-19)

(上接第 186 页)

- 促孕与非促孕干预的妊娠结局及影响因素分析[J]. 中国处方药, 2016, 14(4): 103-104.
- [7] 秦琰, 王嵩明, 王明凯, 等. 宫腔粘连分解术后患者妊娠结局的影响因素分析[J]. 生殖医学杂志, 2014, 23(9): 748-753.
- [8] Kdous M, Hachicha R, Zhiou F, et al. Fertility after hysteroscopic treatment of intra-uterine adhesions[J]. Gynecol Obstet Fertil, 2003, 31(5): 422-428.
- [9] Dawood A, Al-Talib A, Tulandi T. Predisposing factors and treatment outcome of different stages of intrauterine adhesions[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2010, 32(8): 767-770.
- [10] 李蕾, 王鲁文, 杨淑玲. 宫腔粘连术后妊娠不良预后情况的临床调查[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(3): 422-424.
- [11] 冯苗, 李素春, 潘萍, 等. 以宫腔镜手术为主的综合治疗在宫腔粘连性不孕中的应用[J]. 生殖与避孕, 2009, 29(8): 524-527.
- [12] 黄绍敏, 高金芳, 秦琰, 等. 应用子宫活性内膜评估宫腔粘

连严重程度的初探[J]. 解放军医学院学报, 2016, 37(6): 532-537.

- [13] 颜景杏. 宫腔粘连诊疗研究的进展[J]. 现代妇产科进展, 2011, 20(11): 910-912.
- [14] Yu D, Li TC, Xia E, et al. Factors affecting reproductive outcome of hysteroscopic adhesiolysis for Asherman's syndrome[J]. Fertil Steril, 2008, 89(3): 715-722.
- [15] Bhandari S, Bhav P, Ganguly I, et al. Reproductive Outcome of patients with Asherman's Syndrome: a SAIMS experience[J]. J Reprod Infertil, 2015, 16(4): 229-235.
- [16] 秦琰, 王嵩明. 宫腔粘连的治疗进展[J]. 生殖医学杂志, 2015, 24(1): 75-78.
- [17] AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. AAGL practice report: practice guidelines for management of intrauterine synechiae[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2010, 17(1): 1-7.

(收稿日期: 2016-07-26 修回日期: 2016-11-07)