

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.28.007

文章编号: 1005-8982 (2018) 28-0039-06

## 结直肠腺癌 EGFR、CDX2 表达的 临床病理意义及相互关系\*

钱红<sup>1</sup>, 王辉<sup>2</sup>, 牛国梁<sup>3</sup>, 赵娟霞<sup>1</sup>, 曹桂明<sup>1</sup>

(南华大学附属南华医院 1. 病理科, 2. 胃肠外科, 3. 肿瘤科, 湖南 衡阳 421002)

**摘要: 目的** 探讨结直肠腺癌组织中表皮生长因子受体 (EGFR) 及尾型同源框转录因子 2 (CDX2) 蛋白表达的临床病理意义。**方法** 收集结直肠腺癌标本 170 例, 采用免疫组织化学染色法检测 EGFR 及 CDX2 蛋白表达, 分析其表达与结直肠腺癌临床病理参数之间的关系及意义。**结果** 结直肠腺癌 EGFR 高表达率随分化程度的降低逐渐增加; 结直肠腺癌 CDX2 高表达率在低分化、淋巴结转移及脉管内癌栓形成的患者中表达降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** EGFR 和 CDX2 均参与结直肠腺癌的发生、发展, 但两者参与途径可能不同。

**关键词:** 结直肠腺癌; 表皮生长因子受体; 尾型同源框转录因子 2

**中图分类号:** R735.3

**文献标识码:** A

## Expressions of EGFR and CDX2 in colorectal adenocarcinomas and clinicopathological significance\*

Hong Qian<sup>1</sup>, Hui Wang<sup>2</sup>, Guo-liang Niu<sup>3</sup>, Juan-xia Zhao<sup>1</sup>, Gui-ming Cao<sup>1</sup>

(1. Department of Pathology, 2. Department of Gastrointestinal Surgery, 3. Department of Oncology, Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421002, China)

**Abstract: Objective** To investigate the expressions of epidermal growth factor receptor (EGFR) and caudal type homeobox genes 2 (CDX2) in colorectal adenocarcinomas and their clinicopathological significance. **Methods** EGFR and CDX2 expressions in 170 samples of human colorectal adenocarcinomas were detected by immunohistochemical technique, and their correlations with clinicopathological parameters were analyzed. **Results** The positive expression rates of EGFR in the colorectal adenocarcinomas were gradually increased with the decrease of differentiation degree. The expression of CDX2 was correlated with differentiation degree, lymph node metastasis, and vascular tumor embolus formation of the colorectal adenocarcinomas ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Both EGFR and CDX2 are involved in the occurrence and development of colorectal adenocarcinomas.

**Keywords:** colorectal adenocarcinoma; caudal type homeobox genes 2; EGFR

结直肠腺癌 (colorectal adenocarcinoma, CRC) 是人类常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和病死率在我国已呈逐年上升趋势, 其发生、发展可能是在遗传、环

境等多种因素作用下发生的一个多步骤、多阶段的复杂过程, 具体机制尚不清楚。研究证明, 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 和

收稿日期: 2018-02-13

\* 基金项目: 湖南省卫生计生委 2017 年科研计划课题项目 (No: C2017019); 衡阳市科技局 2016 年科学技术发展计划项目 (No: 2016KS09)

[通信作者] 曹桂明, E-mail: blk415@163.com

尾型同源框转录因子 2 (caudal type homeobox genes 2, CDX2) 在肿瘤细胞的增殖、分化、迁移以及预后方面发挥重要作用,但在结直肠腺癌中 EGFR 和 CDX2 对患者临床病理表现的影响和意义以及它们相互之间的关系研究结论不一。本实验采用免疫组织化学方法检测结直肠腺癌及正常肠黏膜中 EGFR 和 CDX2 的表达,并结合临床、病理资料进行分析探讨。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月-2016 年 10 月南华大学附属南华医院病理科结直肠腺癌手术标本 170 例。所有患者术前均未进行放射或化学治疗。选取 30 例无癌患者正常肠黏膜作对照,男女比为 19 : 11,中位年龄 51 岁,平均年龄 59 岁。

### 1.2 方法

所有肿瘤标本均经 10% 中性甲醛固定 12 ~ 48 h,常规脱水、石蜡包埋切片,HE 和免疫组织化学染色,由两名病理诊断医生双盲作出病理诊断、组织学分类及免疫组织化学染色结果判断,意见不一致的再共同讨论决定。病理诊断及组织学分类按照 WHO (2010 版) 标准。免疫组织化学用 SP 法染色,试剂盒及抗体购于福州迈新生物技术开发有限公司;EGFR (RMA-0689)、CDX2 (EPR2764Y) 均为即用型兔抗人单克隆抗体。操作步骤严格按照说明书进行,以已知阳性切片做阳性对照,以 PBS 代替一抗为阴性对照。

### 1.3 结果判定标准

显微镜下观察,EGFR 阳性染色定位于细胞膜和/或细胞质,CDX2 阳性染色定位于细胞核;染色为淡黄色、棕黄色或深棕色为阳性;按照以下标准进行计分:①阳性染色判定标准:未染色 0 分,淡黄色 1 分,棕黄色 2 分,深棕色 3 分;②阳性细胞数判定标准:按每 400 高倍视野阳性细胞占肿瘤细胞的百分比:>1% 0 分,1% ~ 24% 1 分,25% ~ 50% 2 分;>50% 3 分;③以上两项评分乘积为最后得分:<中位分值为低表达,≥中位分值为高表达。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 16.0 统计软件,计数资料用例表示,采用  $\chi^2$  检验和  $\chi^2$  分割法(检验水准经矫正后  $\alpha=0.008$ );EGFR 和 CDX2 的相关性采用 Spearman 等级相关分析及  $\chi^2$  检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 结直肠腺癌的临床病理特征

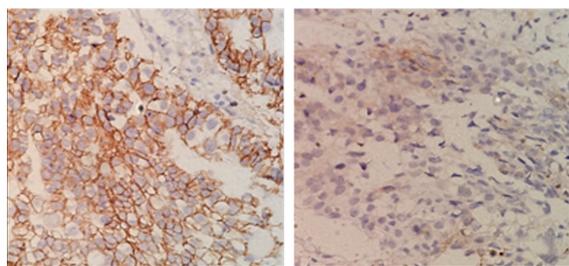
170 例结直肠腺癌患者年龄 28 ~ 85 岁,中位年龄 62 岁,平均 60 岁;<60 岁的 73 例 (42.9%),≥60 岁的 97 例 (57.1%);男性 112 例 (65.9%),女性 58 例 (34.1%),男女比 1.9 : 1;肿块最大径 0.8 ~ 15 cm,中位 4 cm,平均 4.3 cm,其中最大径 <4 cm 的 96 例 (56.5%),≥4 cm 的 74 例 (43.5%);浸润至黏膜肌层 9 例 (5.3%),浸润肌层 33 例 (19.4%),侵及全层或外膜脂肪组织 128 (75.3%) 例;有淋巴结转移 55 例 (32.4%),神经侵犯 30 例 (17.6%),脉管内癌栓或血管壁侵犯 29 例 (17.1%),系膜或网膜出现癌结节 26 例 (15.3%);高、中、低分化腺癌分别为 44、100、26 例,分别占总例数的 25.9%、58.8%、15.3%。

### 2.2 EGFR 在结直肠腺癌和正常肠黏膜组织中的表达

结直肠腺癌中 EGFR 细胞膜和/或细胞质呈不同程度的淡黄色至深褐色着色(见图 1)。170 例结直肠腺癌 EGFR 免疫组织化学染色最后综合得分中位数为 4 分,因此选定 <4 分者为低表达,≥4 分者为高表达;EGFR 高、低表达分别为 61 例 (35.88%) 及 109 例 (64.12%),其中高、中、低分化腺癌的 EGFR 高表达率分别为 31.82%、35.00%、46.15%,并且随着腺癌分化程度的降低而逐渐增加。正常肠黏膜中 EGFR 主要为细胞膜着色;30 例对照组中 EGFR 高表达 3 例,高表达率为 10.00%。不同分化程度结直肠腺癌的 EGFR 高表达率与正常肠黏膜上皮 EGFR 高表达率比较,差异有统计学意义 ( $\chi^2=9.481, P=0.024$ ),然后进行  $\chi^2$  分割法比较,结果显示,中分化与低分化结直肠腺癌的 EGFR 高表达率与正常肠黏膜上皮 EGFR 高表达率比较差异有统计学意义 ( $P<0.008$ ),而高分化结直肠腺癌的 EGFR 高表达率与正常肠黏膜上皮 EGFR 高表达率比较无统计学差异 ( $P>0.008$ )。但不同分化程度的结直肠腺癌 EGFR 高表达率两两比较,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 1。

### 2.3 CDX2 在结直肠腺癌和正常肠黏膜上皮中的表达

CDX2 在结直肠腺癌及正常肠黏膜上皮中均为细胞核着色,呈不同程度的浅棕黄色至棕褐色颗粒样,近核周的胞质中也有少量颗粒样着色(见图 2)。CDX2 高、低表达分别为 143 例 (84.12%) 及 27 例 (15.88%),其中高、中、低分化腺癌的 CDX2 高表达



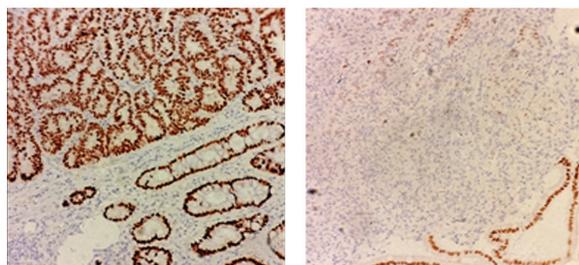
A: EGFR 高表达呈细胞膜棕黄色着色; B: EGFR 低表达呈细胞质颗粒状淡黄色着色

图 1 结直肠腺癌 EGFR 表达 (SP×400)

表 1 不同分化程度的结直肠腺癌及正常肠黏膜 EGFR 表达

组别	例数	EGFR 表达判定结果		高表达率 /%
		高表达	低表达	
正常肠黏膜	30	3	27	10.00
<b>结直肠腺癌</b>				
高分化	44	14	30	31.82
中分化	100	35	65	35.00 <sup>†</sup>
低分化	26	12	14	46.15 <sup>†</sup>

注: † 与正常肠黏膜比较,  $P < 0.008$



A: CDX2 高表达显示分化较好的癌组织细胞核呈棕黄色着色; B: CDX2 低表达显示分化差的癌组织细胞核呈淡黄色或无着色

图 2 结直肠腺癌 CDX2 表达 (SP×200)

率分别为 90.92%、87.00% 和 61.54%。30 例正常肠黏膜中 CDX2 均呈高表达, 表达率为 100%。不同分化程度的结直肠腺癌组织与正常肠黏膜 CDX2 高表达率比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=12.063, P=0.002$ ), 然后进行  $\chi^2$  分割法比较, 结果显示, 低分化结直肠腺癌的 EGFR 高表达率与正常肠黏膜上皮 CDX2 高表达率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.008$ ), 而高分化与中分化结直肠腺癌的 CDX2 高表达率与正常肠黏膜上皮

CDX2 高表达率比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.008$ )。但不同分化程度的结直肠腺癌 CDX2 高表达率两两比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 不同分化程度的结直肠腺癌组织及正常肠黏膜 CDX2 表达情况

组别	例数	CDX2 表达判定结果		高表达率 /%
		高表达	低表达	
正常肠黏膜	30	30	0	100.00
<b>结直肠腺癌</b>				
高分化	44	40	4	90.92
中分化	100	87	13	87.00
低分化	26	16	10	61.54 <sup>†</sup>

注: † 与正常肠黏膜比较,  $P < 0.008$

## 2.4 EGFR 和 CDX2 蛋白表达与结直肠腺癌临床病理表现的关系

170 例结直肠腺癌中, EGFR 表达与年龄、性别、分化程度、肿块直径、淋巴结转移、系膜或网膜癌结节形成、浸润深度、神经侵犯、脉管癌栓形成均无关, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 但 CDX2 表达与分化程度、淋巴结转移和脉管内癌栓形成有关 ( $P < 0.05$ ), 其中, 低分化结直肠腺癌的 CDX2 高表达率 (61.54%) 低于高分化及中分化结直肠腺癌的高表达率 (90.92% 及 87.00%), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 无淋巴结转移者 CDX2 高表达率 (86.96%) 高于淋巴结转移者 (78.18%), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 无脉管内癌栓形成者 CDX2 高表达率 (86.52%) 高于脉管内癌栓形成病例 (72.41%), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 但 CDX2 蛋白表达与年龄、性别、肿块直径、系膜或网膜癌结节的形成、浸润深度、神经侵犯等无关 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

## 2.5 EGFR 与 CDX2 表达的相关性

EGFR 高表达的 61 例中, CDX2 高表达 8 例, 低表达 53 例, 高表达率为 13.11%; EGFR 低表达的 109 例中, CDX2 高表达 90 例, 低表达 19 例, 高表达率为 82.57%。EGFR 和 CDX2 蛋白表达的 Spearman 相关分析 ( $r=0.057, P=0.463$ ) 及  $\chi^2$  检测 ( $\chi^2=0.545, P=0.518$ ) 结果均提示两者无相关性, 见表 4。

表 3 结直肠腺癌 EGFR 和 CDX2 蛋白表达与临床病理参数之间的关系

临床病理参数	例数	EGFR 表达			$\chi^2$ 值	P 值	CDX2 表达			$\chi^2$ 值	P 值
		高	低	高表达率 /%			高	低	高表达率 /%		
年龄											
<60 岁	75	31	44	41.33	1.731	0.190	64	11	85.33	49.877	1.636
≥ 60 岁	95	30	65	31.58			79	16	83.16		
性别											
男	111	45	66	40.54	3.035	0.083	96	15	86.49	16.516	4.824
女	59	16	43	27.12			47	12	79.66		
分化程度											
高	44	14	30	31.82	1.542	0.463	40	4	90.92	12.063	0.002
中	100	35	65	35.00			87	13	87.00		
低	26	12	14	46.15			16	10	61.54		
肿块直径											
<4 cm	60	24	36	40.00	0.678	0.411	48	12	80.00	64.383	1.024
≥ 4 cm	110	37	73	33.64			95	15	86.36		
淋巴结转移											
无	115	37	78	32.17	0.062	0.803	100	15	86.96	12.569	0.001
有	55	24	31	43.64			43	12	78.18		
系膜或网膜癌结节											
无	144	50	94	34.72	0.546	0.461	119	25	82.64	0.020	0.886
有	26	11	15	42.31			24	2	92.31		
浸润深度											
黏膜肌层	9	4	5	44.44	0.772	0.679	7	2	77.78	2.645	0.266
固有肌层	33	10	23	30.30			25	8	75.76		
浆膜或外膜脂肪	128	47	81	36.72			111	17	86.72		
神经侵犯											
无	140	51	89	36.43	0.102	0.750	116	24	82.86	0.176	0.674
有	30	10	20	33.33			27	3	90.00		
脉管内癌栓											
无	141	49	92	34.75	0.446	0.501	122	8	86.52	5.827	0.016
有	29	12	17	41.38			21	19	72.41		

表 4 结直肠腺癌 CDX2 与 EGFR 表达的相互关系 例(%)

组别	CDX2 表达	
	高表达	低表达
EGFR 高表达 (n=61)	8 (13.11)	53 (86.89)
EGFR 低表达 (n=109)	90 (82.57)	19 (17.43)
r/ $\chi^2$ 值	0.057	0.545
P 值	0.463	0.518

### 3 讨论

EGFR 是一种具有酪氨酸蛋白激酶活性的跨膜受体,通过介导多种途径的信号通路调控细胞生长、迁移、黏附、增殖、分化、凋亡和存活,并与肿瘤的形成、侵袭、转移及血管生成、细胞凋亡的抑制和恶性转化密切相关。结直肠腺癌中 EGFR 表达上调,与预后差、转移快、复发早、生存期短及化疗耐药等相关<sup>[1-3]</sup>。

免疫组织化学检测是目前临床评价 EGFR 表达的常用方法之一<sup>[4]</sup>,但报道的 EGFR 表达率差异较大。为了更准确地反应结直肠癌中 EGFR 蛋白阳性表达的范围和程度,本组采用复合性评分系统<sup>[5]</sup>,以阳性结果评分与阳性细胞数评分的乘积作为最后得分。本研究显示,随着分化程度的降低,EGFR 高表达率逐渐增加,尤其是中分化与低分化结直肠癌的 EGFR 高表达率与正常肠黏膜上皮 EGFR 高表达率比较差异有统计学意义,表明 EGFR 高表达与结直肠癌的发生及分化程度关系密切,与文献报道一致<sup>[3,6-7]</sup>。但 EGFR 表达与年龄、性别、分化程度、肿块直径、淋巴结转移、系膜或网膜结节的形成、浸润深度、神经侵犯、脉管内癌栓形成均无关,而且高分化结直肠癌的 EGFR 高表达率与正常肠黏膜上皮 EGFR 高表达率比较差异亦无统计学意义,提示 EGFR 蛋白表达不适合单独作为转移性结直肠癌的预后指标,与部分报道不一致<sup>[7-8]</sup>,这可能与 EGFR 表达的判定标准不同,或与本组结直肠癌大多属临床中晚期有关。此外,有学者提出引起结直肠癌细胞增殖和迁移的 EGFR 的转录机制存在多种信号通路<sup>[9-10]</sup>,这也提示不能通过单一分子的表达来评判肿瘤的发生、发展。

CDX2 是一种特异性的肠道核转录因子,亦是肠道肿瘤发生机制中发挥作用的一个关键因子<sup>[11]</sup>。有文献报道<sup>[12-16]</sup>,CDX2 是一种抑癌基因,特异性表达于肠上皮性肿瘤中,在引导和维持肠上皮形态和功能方面具有重要作用,能够调节大量肠道特异性基因的表达,与结直肠癌的发生发展有着密切关系。本研究结果显示,CDX2 对诊断结直肠癌具有敏感性,是结直肠癌诊断和鉴别诊断的良好指标。本组高、中、低分化结直肠癌中,CDX2 高表达率均低于正常肠黏膜 CDX2 表达,表明结直肠癌中的 CDX2 蛋白表达受到抑制;尤其是低分化结直肠癌的 CDX2 高表达率低于高、中分化结直肠癌,而且低分化结直肠癌的 CDX2 高表达率与正常肠黏膜上皮 CDX2 高表达率比较差异有统计学意义,说明 CDX2 的表达随结直肠癌细胞分化程度降低而下调,分化越差,下调越明显,这种现象也提示 CDX2 具有引导和维持肠上皮形态和功能的作用,支持 CDX2 是一种抑癌基因的观点。

本研究还发现,29 例脉管内癌栓形成的结直肠癌患者,其 CDX2 高表达率低于无脉管内癌栓形成患者,而 55 例淋巴结转移患者中 CDX2 高表达率也低于无淋巴结转移患者;说明 CDX2 蛋白表达与结直肠癌

癌发生转移有一定关系;这也反过来证明了 CDX2 高表达具有抑制结直肠癌进展的作用,CDX2 蛋白下调可提高结直肠癌的恶性程度和转移能力,进一步证实 CDX2 是一种抑癌基因。有学者<sup>[16-18]</sup>认为 CDX2 过表达时能逆转上皮间质转化,从而抑制胃癌、肠癌细胞迁移、侵袭,因此推测结直肠癌 CDX2 表达缺失可能通过促进癌组织发生上皮间质转化而导致侵袭能力的增强及血管和淋巴结转移的发生,但该假设还需要进一步深入研究。

此外,EGFR 蛋白高表达的结直肠癌中,CDX2 蛋白多呈低表达,比例高达 86.89%,而 EGFR 蛋白低表达的结直肠癌患者,其 CDX2 蛋白 82.57% 呈高表达,似乎提示 EGFR 与 CDX2 蛋白表达存在负相关,不过 Spearman 相关分析及  $\chi^2$  检验均未证实该推测。分析原因,可能与 EGFR 及 CDX2 参与肿瘤发生发展的途径存在不同通路有关,但这还有待于大样本数据进行分析和深入研究。总之,探讨多个结直肠癌相关基因的表达及其相互关系,才能更全面的了解其发生发展和预后,以期临床诊疗和筛选高危人群提供重要的参考意义。

#### 参 考 文 献:

- [1] PABLA B, BISSONNETTE M, KONDA V J. Colon cancer and the epidermal growth factor receptor: current treatment paradigms, the importance of diet, and the role of chemoprevention[J]. World J Clin Oncol, 2015, 6(5): 133-141.
- [2] 邵好青,雷久士. EGFR 和 Ki-67 在肠癌组织中的表达及临床意义[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(4): 690-695.
- [3] 王林娜,张清泉,侯素平,等. Reg IV、EGFR 和 Survivin 在结直肠癌肿瘤变过程中的表达及意义[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(6): 44-49.
- [4] VAN EMBURGH B O, SARTORE-BIANCHI A, DI NICOLANTONIO F, et al. Acquired resistance to EGFR-targeted therapies in colorectal cancer[J]. Mol Oncol, 2014, 8(6): 1084-1094.
- [5] DRÉANIC J, MAILLET M, DHOOGHE M, et al. Prognostic value of the Glasgow Prognostic Score in metastatic colorectal cancer in the era of anti-EGFR therapies[J]. Med Oncol, 2013, 30(3): 656.
- [6] MISALE S, BOZIC I, TONG J, et al. Vertical suppression of the EGFR pathway prevents onset of resistance in colorectal cancers[J]. Nat Commun, 2015, 2515(6): 305.
- [7] 杜鹏,张大川,邵英杰,等. 表皮生长因子受体和转移抑制基因 23 表达对直肠癌术后患者预后的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2017, 34(1): 20-23.
- [8] KIM S Y, CHOI E J, YUN J A, et al. Syndecan-1 expression is associated with tumor size and EGFR expression in colorectal carcinoma: a clinicopathological study of 230 cases[J]. Int J Med

- Sci, 2015, 12(2): 92-99.
- [9] TVETERAAS I H, AASRUM M, BRUSEVOLD I J, et al. Lysophosphatidic acid induces both EGFR-dependent and EGFR-independent effects on DNA synthesis and migration in pancreatic and colorectal carcinoma cells[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(2): 2519-2526.
- [10] 杨树钢, 林建安, 陈绍勤, 等. 共同沉默 DcR3 和 EGFR 基因对结肠癌细胞株 SW480 体外生长的影响 [J]. *福建医科大学学报*, 2017, 51(1): 24-29.
- [11] SHALABY M A, NOUNOU H A, MS A, et al. Associations between single nucleotide polymorphisms of COX-2 and MMP-2 Genes and colorectal cancer susceptibility in the Saudi population[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(12): 4989-4994.
- [12] OLSEN J, EIHMOLM S, KIRKEBY L T, et al. CDX2 downregulation is associated with poor differentiation and MMR deficiency in colon cancer[J]. *Exp Mol Pathol*, 2016, 100(1): 59-66.
- [13] BAE J M, LEE T H, CHO N Y, et al. Loss of CDX2 expression is associated with poor prognosis in colorectal cancer patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(5): 1457-1467.
- [14] 李孝彬, 郑见宝, 孙学军, 等. CDX2 基因干扰对人结肠癌细胞在裸鼠体内生长的影响 [J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(4): 480-487.
- [15] OLSEN J, ESPERSEN M L, JESS P, et al. The clinical perspectives of CDX2 expression in colorectal cancer: a qualitative systematic review[J]. *Surg Oncol*, 2014, 23(3): 167-176.
- [16] HRYNIUK A, GRAINGER S, SAVORY J G, et al. Cdx1 and Cdx2 function as tumor suppressors[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(48): 33343-33354.
- [17] 钱雪芬, 张健锋, 俞智华, 等. 核转录因子 CDX2 抑制胃癌细胞迁移、侵袭与逆转上皮-间质转化有关 [J]. *胃肠病学*, 2014, 19(10): 583-587.
- [18] BHAT A A, SHARMA A, POPE J, et al. Caudal homeobox protein Cdx-2 cooperates with Wnt pathway to regulate claudin-1 expression in colon cancer cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e37174.
- [19] SAKUMA K, AOKI M, KANNAGI R. Transcription factors c-Myc and CDX2 mediate E-selectin ligand expression in colon cancer cells undergoing EGF/bFGF-induced epithelial-mesenchymal transition[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(20): 7776-7781.

(张蕾 编辑)