

- biomarker for the diagnosis of glioma[J]. Neuro Oncol, 2012, 14(1): 29-33.
- [46] BARANISKIN A, CHOMIAK M, AHLE G, et al. MicroRNA-30c as a novel diagnostic biomarker for primary and secondary B-cell lymphoma of the CNS[J]. J Neurooncol, 2018, 137(3): 463-468.
- [47] BARANISKIN A, SCHROERS R. Modern cerebrospinal fluid analyses for the diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma of the CNS[J]. CNS Oncol, 2014, 3(1): 77-85.
- [48] KIMURA A, TAKEMURA M, SERRERO G, et al. Higher levels of progranulin in cerebrospinal fluid of patients with lymphoma and carcinoma with CNS metastasis[J]. J Neurooncol, 2018, 137(3): 455-462.
- [49] KUUSISTO M E, HAAPASAARI K M, REMES A M, et al. Antithrombin III is probably not a suitable biomarker for diagnosis of primary central nervous system lymphoma[J]. Ann Hematol, 2015, 94(7): 1167-1174.
- (收稿日期: 2022-06-12 修回日期: 2022-09-28)

• 综 述 •

TNFAIP8 作为膀胱癌潜在生物标志物的研究进展*

李少红, 王 一 综述, 王 欣[△] 审校
甘肃省人民医院检验科, 甘肃兰州 730000

摘 要: 膀胱癌发病率居泌尿系统恶性肿瘤的首位。膀胱癌的恶性程度、发病率、复发率均较高, 而且肿瘤进展速度很快。目前仍缺乏对膀胱癌进行准确诊断的生物标志物。肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 8 (TNFAIP8) 作为一种新型免疫调节蛋白, 是凋亡的负调节因子。近年研究证实 TNFAIP8 在多种人类肿瘤的发生、发展中起着重要作用, 包括膀胱癌。本文就 TNFAIP8 在膀胱癌细胞中的表达和作用机制的研究进展进行综述。

关键词: 肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 8; 膀胱癌; 生物标志物

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2023. 04. 023

中图法分类号: R446. 8

文章编号: 1673-4130(2023)04-0495-04

文献标志码: A

Progress in the study of TNFAIP8 protein as a potential biomarker for bladder cancer*

LI Shaohong, WANG Yi, WANG Xin[△]

Department of Clinical Laboratory, Gansu Provincial People's Hospital,
Lanzhou, Gansu 730000, China

Abstract: The incidence of bladder cancer ranks first among malignant tumors of the urinary system. The malignancy, incidence and recurrence rate of bladder cancer are high, and the tumor progresses rapidly. There is still lack of biomarkers for accurate diagnosis of bladder cancer. Tumor necrosis factor α -inducible protein 8 (TNFAIP8), a novel immunomodulatory protein, is a negative regulator of apoptosis. In recent years, numerous studies have confirmed that TNFAIP8 plays an important role in the development and progression of many human tumors, including bladder cancer. In this paper, we reviewed the research progress of TNFAIP8 expression and its function in bladder cancer cells.

Key words: tumor necrosis factor α -induced protein 8; bladder cancer; biomarkers

膀胱癌是男性中排名第 6 位, 女性中排名第 17 位的常见癌症。膀胱癌的发病率在发达国家相对较高, 随着工业化的快速发展, 其在全球范围内的发病率也在不断升高^[1]。由于膀胱癌会导致肉眼或镜下血尿, 大约 80% 的膀胱癌被诊断为非肌肉浸润性膀胱癌^[2]。然而, 非肌肉浸润性膀胱癌在首次诊断后 1 年内的复发率高达 60%^[3]。当前膀胱癌治疗主要方案为根治性膀胱切除术+放疗+化疗, 但术后患者的生存率依然很低^[4]。膀胱镜下活检是诊断膀胱癌的金

标准, 但膀胱镜属于侵袭性操作, 阻碍了其在早期筛查中的应用, 所以亟需不用侵袭性操作即可进行检测的诊断标志物。肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 8 (TNFAIP8) 是第一个被发现的 TNFAIP8 家族蛋白, 相对分子质量为 23×10^3 , 是当前新发现的一种参与细胞免疫调控的促瘤因子^[5]。在大多数肿瘤中发现 TNFAIP8 的表达上调, 这与抗凋亡和致癌基因的表达高度相关。此外, TNFAIP8 在肿瘤细胞耐药性的产生中也起着重要的作用^[6-8]。但膀胱癌中 TNFAIP8 的

* 基金项目: 甘肃省人民医院青年科研基金项目(20GSSY4-5); 甘肃省卫生健康行业科研计划项目(GSWSKY2021-019)。

[△] 通信作者, E-mail: wangxl2021@126.com。

相关报道较少, TNFAIP8 在膀胱癌中作用的机制和表达水平尚不完全清楚。现对 TNFAIP8 作为膀胱癌潜在生物标志物的研究进展进行综述。

1 TNFAIP8 概述

1.1 TNFAIP8 结构 TNFAIP8 是第一个被发现的 TNFAIP8 家族蛋白。TNFAIP8 已经有 8 个转录本和 5 个蛋白异构体被报道。TNFAIP8 转录本 1 和 3 编码了相同的 198 个细胞氨基酸序列, 转录本 2、4 和 7 分别编码 188 个氨基酸、210 个氨基酸和 201 个氨基酸序列, 同样, 转录本 5、6、8 也编码相同的 166 个氨基酸序列。这些异构体的相对分子质量为 $(1 \sim 22) \times 10^3$ 之间, C 端氨基酸序列同源性高度保守, N 端略有差异^[6]。TNFAIP8 蛋白含有一个高度保守的盘绕结构图案, 它存在于所有 TNFAIP8 异构体中。肿瘤基因 c-Fos 和 c-Jun 也含有这样的盘绕结构图案, 这些图案参与了许多生物学功能^[9-11]。早期的研究证明了 TNFAIP8 的氨基酸序列含有一个效应结构域(DED), 它与细胞死亡调节蛋白(cFLIP)和 Caspase 8/10 同源物(CASH)蛋白的 DED II 结构域显示出明显的同源性或相似性(超过 25%), TNFAIP8 在 N 端拥有一个 DED 结构域, 而在 C 端缺乏一个 Caspase 催化结构域, 因此 TNFAIP8 可作为 DED 结构域相关蛋白的抑制剂, 如 Fas 相关死亡结构域样白细胞介素(IL)-1 β 转换酶, 表明该 TNFAIP8 功能可能与细胞凋亡和肿瘤生物学功能密切相关^[12-13]。

1.2 TNFAIP8 表达和调控 TNFAIP8 是在转移性人头颈部鳞状细胞癌中首次被发现的 TNFAIP8 家族蛋白, TNFAIP8 基因定位于 5 号染色体正向链 q23 区。TNFAIP8 在许多人体器官中, 其蛋白质表达与其 mRNA 表达水平相对不一致。最近的人类蛋白图谱数据清楚地表明, TNFAIP8 的 mRNA 和蛋白表达主要分布于免疫系统和骨髓、胃肠道、肺部和脂肪组织中^[14]。在附睾、精囊、睾丸和前列腺组织中、输卵管、子宫颈和子宫内膜中发现 TNFAIP8 mRNA 和蛋白表达水平中等, 而在某些组织如胰腺、肾脏、甲状腺、肝脏和卵巢中发现较低水平的 mRNA 和蛋白表达, 在脑组织不表达^[12]。TNFAIP8 在细胞中的表达受多种因素的调控, 包括转录因子、核因子 κ B(NF- κ B)、缺氧诱导因子(HIF)和鸡卵白蛋白上游启动子转录因子 I(COUP-TF I)^[15-16]。NF- κ B 诱导 TNFAIP8 的表达, 导致细胞生存率的提高。肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 可与肿瘤坏死因子受体 1、2(TNFR1、TNFR2)结合并诱发细胞炎症, 导致 NF- κ B 与其抑制剂 I κ B α 解离, 随后 NF- κ B 被激活并核定位。NF- κ B 可能与 TNFAIP8 启动子结合并诱导 TNFAIP8 的表达。研究发现, 在长期缺乏雄激素的 LNCaP AI 细胞系中, TNFAIP8 的表达发生了改变, 这表明雄激素受体(AR)可能调节 TNFAIP8 的表达^[17]。另一方面,

TNFAIP8 的表达在 HeLa 细胞中被 COUP-TF I 和膀胱癌蛋白 1 缺失(DBC1)抑制, DBC1 是一种促凋亡蛋白复合物^[16, 18]。TNF- α 可以通过调节 COUP-TF I 蛋白水平, 而诱导 TNFAIP8 基因表达并最终参与 Caspase-8 介导的细胞凋亡。

1.3 TNFAIP8 信号传递 TNFAIP8 与其他蛋白/因子相互作用, 调节细胞信号传导。TNFAIP8 可能与胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)家族受体 α 1、富含丝氨酸/精氨酸的剪接因子 2、PARP1、导入素 α 1、蛋白酪氨酸磷酸酶和细胞周期蛋白 E1 相互作用。同时, TNFAIP8 与自噬相关蛋白 3(ATG3)、酪氨酸 3-单氧酶/色氨酸 5-单氧酶激活蛋白 epsilon(YWHAE)、精氨酸琥珀酸合成酶 1(AAS1)也会产生相互作用^[19]。NITURE 等^[20]利用免疫沉淀法, 证明了 TNFAIP8 与 ATG3 相互作用并促进了前列腺癌细胞的自噬蛋白磷。ROLLAND 等^[21]的人类相互作用组网络分析表明, TNFAIP8 还可能与 pleckstrin 同源结构家族 F 成员 2(PLEKHF2)、中介复合物亚单位 4(MED4)、INO80 复合物亚单位 E(INO80)、具有叉头相关结构域的 TRAF 相互作用蛋白(TIFA)、富脯氨酸 13(PRR13)和多配体聚糖结合蛋白(SDCBP)相互作用。在肝细胞癌中, TNFAIP8 与大型肿瘤抑制激酶 1(LATS1)相互作用, LATS1 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, TNFAIP8 的过度表达抑制了 Yes 相关蛋白(YAP)的磷酸化, 导致 YAP 的核定位和稳定化, 导致了细胞周期相关蛋白的上调和细胞增殖。该研究表明, TNFAIP8 通过 LATS1-YAP 信号传导促进肝癌生长^[22]。

2 TNFAIP8 和膀胱癌

2.1 TNFAIP8 在肿瘤中作用 TNFAIP8 在 HeLa 细胞中的过表达可以减少凋亡细胞的数量, 这表明 TNFAIP8 是一种抗凋亡分子^[12]。在 MDA-MB-435 细胞中过表达 TNFAIP8 会增加细胞生长和致癌性, 并通过上调胶原蛋白 I 增强乳腺癌细胞的迁移。TNFAIP8 能调节乳腺癌细胞的进展, TNFAIP8 的表达也与导管型乳腺癌(IDC)相关。同样, 过表达 TNFAIP8 会明显增加血管内皮生长因子 2(VEGFR-2)、基质金属蛋白酶 1(MMP-1)和基质金属蛋白酶 9(MMP-9)的表达, 并促进 MDA-MB-435 细胞转移^[23]。与 TNFAIP8 水平较低的患者相比, TNFAIP8 水平较高的患者所患肿瘤恶性程度较高, 生存时间较短^[24]。在前列腺癌中, TNFAIP8 的耗竭增加了与抗增殖和凋亡有关的基因的表达, 如 IL-24、脂肪非典型钙黏蛋白 3(FAT3)、LPHN2 和肝细胞受体 A3(EPHA3)。TNFAIP8 的耗竭还增加了脂肪酸氧化基因 ACDL 的表达, 并减少了几个致癌基因的表达, 如 NFAT5、MALAT1、MET 等^[16]。在食管鳞状细胞癌(ESCC)中, 59.8% 的肿瘤组织标本发现 TNFAIP8 过表达,

TNFAIP8 过表达的患者 3 年的淋巴转移复发率明显高于 TNFAIP8 低表达的患者或 TNFAIP8 阴性的患者^[25]。研究结果也表明:TNFAIP8 的高表达与 ESCC 患者的 TNM 分期、肿瘤深度、淋巴结转移、远处转移、静脉侵犯和生存率低有关^[26]。在胃癌中, microRNA-9 的表达较邻近的非癌组织低, microRNA-9 的过量表达直接抑制 TNFAIP8 的表达, 导致胃癌细胞体外增殖和体内肿瘤生长下降, 提示 TNFAIP8 参与胃癌的发生和癌症的发展^[27]。同样, 在肝癌中, TNFAIP8 可诱导肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭, 可加快肝癌发展^[22]。TNFAIP8 在多种肿瘤发生、发展过程中发挥着至关重要的作用, 有望将来成为肿瘤治疗的新靶点。

2.2 TNFAIP8 介导的膀胱癌发生机制 异常血管的新生为肿瘤迅速生长运送了氧气和养料, 并将代谢产物运走, 是肿瘤持续生长的重要因素^[28]。血管内皮生长因子(VEGF)又称血管通透因子, 是最主要的血管新生调节因子, 广泛分布于各种组织和细胞中, 它可诱导血管内皮生长因子受体(VEGFRs)的表达^[29], 它在血管形成、肿瘤生长和发展、动脉粥样硬化等方面有重要的调节作用。VEGFR2 称为激酶插入区受体(KDR), 是酪氨酸激酶受体(RTKs) III 类亚家族成员, 它可以促进内皮细胞迁移增殖, 增加血管通透性^[30]。有研究表明, VEGFR2 在胃癌细胞中表达水平上调, VEGFR2 促进胃癌细胞的迁移增殖和侵袭^[31]。TNFAIP8 在膀胱癌组织和细胞中高表达, 敲除 TNFAIP8 基因后可抑制 VEGFR2 的表达, 而过表达 TNFAIP8 水平可促进 VEGFR2 的表达, 该结果提示 TNFAIP8 可能通过上调 VEGFR2 的表达在膀胱癌发展中发挥作用^[32]。磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1(PDK1)是一种由 PDK1 基因编码的蛋白质。PDK-1 在多种生长因子和激素激活的信号传导途径中起重要作用。它也是 PI3K/AKT 信号通路中的一个重要分子。最近的研究表明, PDK-1 的抑制可以抑制乳腺癌的进展。PDK-1 在调节细胞迁移中具有重要作用, PDK-1 是一个有效的治疗靶点, 提示 PDK-1 抑制剂可能有助于预防肿瘤的进展和组织的异常播散。激活 PI3K/AKT 信号通路可介导 VEGFR2 表达增强, 从而促进肿瘤血管新生^[33]。研究结果显示, TNFAIP8 通过促进 PDK-1 磷酸化上调 VEGFR2 的表达, 在膀胱癌细胞中发挥促肿瘤作用, 通过抑制 PDK-1 磷酸化可逆转 TNFAIP8 过表达对膀胱癌细胞迁移增殖和血管生成的促进作用^[32]。因此, TNFAIP8 可能成为膀胱癌新的潜在生物标志物。

3 总 结

TNFAIP8 是第一个在头颈细胞癌中发现的 TNFAIP8 蛋白家族成员。TNFAIP8 的表达参与了多种人类癌症的血管形成、发生发展、转移和侵袭过程。

有研究显示 TNFAIP8 不仅在乳腺癌、胃癌、食管癌、前列腺癌等多种肿瘤中高表达, 还可以促进细胞存活和耐药。目前, 关于 TNFAIP8 在膀胱癌中的作用报道较少。因此, 未来的实验研究应对 TNFAIP8 在膀胱癌发生、发展及侵袭转移中的作用进行探讨, 为膀胱癌未来的临床靶向治疗提供参考。

参考文献

- [1] SAGINALA K, BARSOUK A, ALURU J S, et al. Epidemiology of bladder cancer[J]. Med Sci, 2020, 8(1): 15-25.
- [2] ZHU C Z, TING H N, NG K H, et al. A review on the accuracy of bladder cancer detection methods[J]. J Cancer, 2019, 10(17): 4038-4044.
- [3] MANCINI M, RIGHETTO M, ZUMERLE S, et al. The bladder epichk test as a non-invasive tool based on the identification of dna methylation in bladder cancer cells in the urine: a review of published evidence[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18): 6542-6549.
- [4] NADAL R, BELLMUNT J. Management of metastatic bladder cancer[J]. Cancer Treat Rev, 2019, 76: 10-21.
- [5] ZHONG M, ZHU M, LIU Y, et al. TNFAIP8 promotes the migration of clear cell renal cell carcinoma by regulating the EMT[J]. J Cancer, 2020, 11(10): 3061-3071.
- [6] NITURE S, DONG X, ARTHUR E, et al. Oncogenic role of tumor necrosis factor α -induced protein8 (TNFAIP8) [J]. Cells, 2018, 8(1): 1-16.
- [7] NITURE S, LIN M, ODERA J O, et al. TNFAIP8 drives metabolic reprogramming to promote prostate cancer cell proliferation[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2021, 130: 105885.
- [8] ZHANG D L, YANG N. TNFAIP8 regulates cisplatin resistance through TAF-1 α and promotes malignant progression of esophageal cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(9): 4775-4784.
- [9] GUSTEMS M, WOELLMER A, ROTHBAUER U, et al. C-Jun/c-Fos heterodimers regulate cellular genes via a newly identified class of methylated DNA sequence motifs [J]. Nucleic Acids Res, 2014, 42(5): 3059-3072.
- [10] QU X, YAN X, KONG C, et al. C-Myb promotes growth and metastasis of colorectal cancer through c-fos-induced epithelial mesenchymal transition[J]. Cancer Sci, 2019, 110(10): 3183-3196.
- [11] ZENG F, LUO L, LI D, et al. KPNA2 interaction with CBX8 contributes to the development and progression of bladder cancer by mediating the PRDM1/c-FOS pathway [J]. J Trans Med, 2021, 19(1): 112.
- [12] 顾正忠, 孙鹏达, 王志成, 等. 肿瘤坏死因子- α 诱导蛋白 8 样蛋白家族对炎症和肿瘤的调控作用及其机制研究进展 [J]. 癌症进展, 2020, 18(19): 1979-1983.
- [13] PADMAVATHI G, BANIK K, MONISHA J, et al. Novel tumor necrosis factor-alpha induced protein eight (TNFAIP8/ TIPE) family: functions and downstream targets

- involved in cancer progression[J]. *Cancer Lett*, 2018, 432:260-271.
- [14] UHLEN M, FAGERBERG L, HALLSTROM B M, et al. Proteomics; tissue-based map of the human proteome[J]. *Science*, 2015, 347(6220):1260419.
- [15] ZHANG C, KALLAKURY B V, ROSS J S, et al. The significance of TNFAIP8 in prostate cancer response to radiation and docetaxel and disease recurrence[J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(1):31-42.
- [16] DAY T F, MEWANI R R, STARR J, et al. Transcriptome and proteome analyses of TNFAIP8 knockdown cancer cells reveal new insights into molecular determinants of cell survival and tumor progression[J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1513:83-100.
- [17] CHENG Y, YU P, DUAN X, et al. Genome-wide analysis of androgen receptor binding sites in prostate cancer cells[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(6):2319-2324.
- [18] ZHANG L J, LIU X, GAFKEN P R, et al. A chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor 1 (COUP-TF 1) complex represses expression of the gene encoding tumor necrosis factor alpha-induced protein 8 (TNFAIP8)[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(10):6156-6168.
- [19] KRISTENSEN A R, GSPONER J, FOSTER L J. A high-throughput approach for measuring temporal changes in the interactome[J]. *Nat Methods*, 2012, 9(9):907-909.
- [20] NITURE S, RAMALINGA M, KEDIR H, et al. TNFAIP8 promotes prostate cancer cell survival by inducing autophagy[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(42):26884-26899.
- [21] ROLLAND T, TASAN M, CHARLOTEAUX B, et al. A proteome-scale map of the human interactome network[J]. *Cell*, 2014, 159(5):1212-1226.
- [22] DONG Q, FU L, ZHAO Y, et al. TNFAIP8 interacts with LATS1 and promotes aggressiveness through regulation of Hippo pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9):15689-15703.
- [23] ZHANG C, CHAKRAVARTY D, SAKABE I, et al. Role of SCC-S2 in experimental metastasis and modulation of VEGFR-2, MMP-1, and MMP-9 expression[J]. *Mol Ther*, 2006, 13(5):947-955.
- [24] XIAO M, XU Q, LOU C, et al. Overexpression of TNFAIP8 is associated with tumor aggressiveness and poor prognosis in patients with invasive ductal breast carcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2017, 62:40-49.
- [25] SUN Z, LIU X, SONG J H, et al. TNFAIP8 overexpression; a potential predictor of lymphatic metastatic recurrence in pN0 esophageal squamous cell carcinoma after Ivor Lewis esophagectomy[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(8):10923-10934.
- [26] HADISAPUTRI Y E, MIYAZAKI T, SUZUKI S, et al. TNFAIP8 overexpression; clinical relevance to esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19:589-596.
- [27] GAO H Y, HUO F C, WANG H Y, et al. MicroRNA-9 inhibits the gastric cancer cell proliferation by targeting TNFAIP8[J]. *Cell Prolif*, 2017, 50(2):e12331.
- [28] DE PALMA M, BIZIATO D, PETROVA T V, et al. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17, (8):457-474.
- [29] ZUAZO-GAZTELU I, CASANOVAS O. Unraveling the role of angiogenesis in cancer ecosystems[J]. *Front Oncol*, 2018, 8:248-258.
- [30] LI K, LIU Y Y, LV X F, et al. Reduced intracellular chloride concentration impairs angiogenesis by inhibiting oxidative stress-mediated VEGFR2 activation[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 23(2):111-124.
- [31] LIAN L, LI X L, XU M D, et al. VEGFR2 promotes tumorigenesis and metastasis in a pro-angiogenic-independent way in gastric cancer[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19, (1):183-195.
- [32] 陈金华, 辜祖玄, 邓立, 等. 膀胱癌组织中 TIPE 通过调节 VEGFR2 表达促进膀胱癌细胞增殖、迁移和血管生成[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(24):4298-4304.
- [33] WANG J, LI B, WANG C, et al. Long noncoding RNA FOXD2-AS1 promotes glioma cell cycle progression and proliferation through the FOXD2-AS1/miR-31/CDK1 pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(2):1807-1818.

(收稿日期:2022-08-26 修回日期:2022-12-11)

(上接第 489 页)

- 协会肿瘤临床化疗专业委员会. 中国表皮生长因子受体基因敏感突变和间变淋巴瘤激酶融合基因阳性非小细胞肺癌诊断治疗指南(2014 版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36(7):555-557.
- [12] LI P, QIN P, FU X, et al. Associations between peripheral blood lymphocyte subsets and clinical outcomes in patients with lung cancer treated with immune checkpoint inhibitor[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(3):3039-3049.
- [13] D' AIELLO A, LIN J, GUCALP R, et al. Thyroid dysfunction in lung cancer patients treated with immune

checkpoint inhibitors (ICIs); outcomes in a multiethnic urban cohort[J]. *Cancers*, 2021, 13(6):1464.

- [14] ZHANG H, LIU Q, LEI Y, et al. Direct interaction between CD155 and CD96 promotes immunosuppression in lung adenocarcinoma[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(6):1575-1577.
- [15] MURAKAMI D, MATSUDA K, IWAMOTO H, et al. Prognostic value of CD155/TIGIT expression in patients with colorectal cancer[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3):e0265908.

(收稿日期:2022-07-28 修回日期:2022-12-08)