

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.19.019

环状 RNA UBAP2 在结直肠癌患者中的表达及与预后的关系

刘佳贞¹, 焦 瑞^{2△}

1. 杨凌示范区医院肛肠外科, 陕西咸阳 712199; 2. 西北大学附属神木医院消化内科, 陕西榆林 719300

摘 要:目的 探讨环状 RNA 泛素关联蛋白 2(UBAP2)在结直肠癌患者中的表达及与预后的关系。方法 以 2018 年 6 月至 2019 年 6 月在杨凌示范区医院住院接受手术的 80 例结直肠癌患者为研究对象,收集术前结直肠癌患者外周血标本、术中癌组织标本和癌旁组织标本。采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测血清及结直肠癌组织、癌旁组织中环状 RNA UBAP2 表达水平,并分析癌组织中环状 RNA UBAP2 表达水平与患者临床特征的关系;对患者进行 3 年随访,采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析结直肠癌组织中环状 RNA UBAP2 表达水平与患者预后的关系;采用多因素 COX 回归分析结直肠癌患者预后的影响因素。结果 结直肠癌患者外周血中环状 RNA UBAP2 的表达水平(2.06 ± 0.97)显著高于健康对照者(1.02 ± 0.14),差异有统计学意义($P < 0.05$);与癌旁组织相比,结直肠癌组织中环状 RNA UBAP2 的表达水平显著升高($P < 0.05$);结直肠癌组织中环状 RNA UBAP2 的表达水平与 TNM 分期、淋巴结转移、浸润深度、分化程度有关($P < 0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,结直肠癌组织中环状 RNA UBAP2 高表达患者 3 年生存率低于低表达患者($P < 0.05$)。多因素 COX 回归分析显示,环状 RNA UBAP2、TNM 分期、淋巴结转移、浸润深度、分化程度是结直肠癌患者预后的影响因素($P < 0.05$)。结论 结直肠癌患者外周血和癌组织中环状 RNA UBAP2 呈显著高表达,其中癌组织中环状 RNA UBAP2 表达水平与 TNM 分期、淋巴结转移、浸润深度、分化程度等临床病理特征及预后有密切联系,对判断患者预后情况具有重要价值。

关键词:结直肠癌; 环状 RNA; 泛素关联蛋白 2; 预后

中图法分类号:R735.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)19-2859-05

Expression of circular RNA UBAP2 in patients with colorectal carcinoma and its relationship with prognosis

LIU Jiazhen¹, JIAO Rui^{2△}

1. Department of Anus and Intestine Surgery, Yangling Demonstration Area Hospital, Xianyang, Shaanxi 712199, China; 2. Department of Gastroenterology, Shenmu Hospital Affiliated to Northwestern University, Yulin, Shaanxi 719300, China

Abstract: Objective To investigate the expression of circular RNA ubiquitin-associated protein 2 (UBAP2) in the patients with colorectal cancer and its relationship with prognosis. **Methods** A total of 80 inpatients with colorectal cancer undergoing hospitalization surgery in Yangling Demonstration Area Hospital from June 2018 to June 2019 served as the research subjects. The peripheral blood samples of the patients with colorectal cancer, intraoperative cancer tissue samples and paracancerous tissue samples were collected. The expression levels of circular RNA UBAP2 in serum, colorectal cancer tissues and paracancerous tissues were detected by qRT-PCR, the relationship between the expression level of circular RNA UBAP2 in cancer tissues and the clinical characteristics of the patients was analyzed; the patients were followed up for 3 years, the Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the relationship between the expression level of circular RNA UBAP2 in colorectal cancer tissues and the prognosis of the patients; the multivariate COX regression was used to analyze the influencing factors of the prognosis in the patients with colorectal cancer. **Results** The expression level of circular RNA UBAP2 in peripheral blood of the patients with colorectal cancer was 2.06 ± 0.97 , which was significantly higher than 1.02 ± 0.14 in the healthy controls, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the paracancerous tissues, the expression level of circular RNA UBAP2 in colorectal cancer tissues was significantly higher ($P < 0.05$); the expression level of circular RNA UBAP2 in colorectal cancer tissues was related with the TNM stage, lymph node metastasis, invasion depth and differentiation degree ($P < 0.05$). The Kaplan-Meier survival curve analysis showed that the 3-year survival rate of the patients with circular RNA UBAP2 high expression in colorectal cancer tissues was lower

作者简介:刘佳贞,女,主治医师,主要从事直肠癌的诊治研究。△ 通信作者,E-mail:634933195@qq.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230818.1608.002.html\(2023-08-21\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230818.1608.002.html(2023-08-21))

than that of the patients with low expression ($P<0.05$). The multivariate COX regression analysis showed that circular RNA UBAP2, TNM stage, lymph node metastasis, invasion depth and differentiation degree were the influencing factors of the prognosis in the patients with colorectal cancer ($P<0.05$). **Conclusion** Circular RNA UBAP2 has significantly high expression in peripheral blood and cancer tissues of the patients with colorectal cancer. The expression level of circular RNA UBAP2 in cancer tissues is closely related to the clinicopathological characteristics such as the TNM stage, lymph node metastasis, invasion depth and differentiation degree, and prognosis, which is of great value in judging the prognosis and survival of the patients.

Key words: colorectal cancer; circular RNA; ubiquitin associated protein 2; prognosis

结直肠癌是由于多种基因或体细胞发生突变造成多条信号通路失调,导致肿瘤发生、发展和侵袭的异质性疾病,其在全世界范围内发病率和病死率居高不下,且发病率呈增加的趋势^[1]。多数结直肠癌患者就诊时已处于中晚期,5 年生存率低。因此,找到一种行之有效的方法快速准确地进行疾病诊断和及时干预,对结直肠癌的临床治疗具有重要意义。环状 RNA 是一种 3' 和 5' 末端以磷酸二酯键共价结合形成的环状 RNA 分子,具有序列高度保守、环状结构稳定、不易分解等特性,在哺乳动物细胞中广泛表达。环状 RNA 在转录后调控中发挥重要作用,通过多种途径调控下游基因的转录和表达,与动脉粥样硬化、肺纤维化、肿瘤、心力衰竭、阿尔茨海默病、心肌损伤等多种疾病有关,同时在不同的癌症亚型中具有各自独特的表达谱^[2]。研究表明,环状 RNA 泛素关联蛋白 2(UBAP2)是参与卵巢癌、神经胶质瘤、胰腺癌、食管癌等多种癌症进展的关键调节因子,在癌细胞的恶性生物学行为中起着重要作用^[3]。然而,目前环状 RNA UBAP2 在结直肠癌中的作用仍未明晰。因此,本研究通过实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测环状 RNA UBAP2 在结直肠癌患者血清和癌组织中的表达水平,分析其与患者临床病理特征和预后的关系,为结直肠癌的有效诊治和预后提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 6 月至 2019 年 6 月于杨凌示范区医院住院进行手术的 80 例结直肠癌患者为研究对象。纳入标准:(1)所有患者符合结直肠癌诊断标准^[4];(2)术中成功获取组织标本并保存完整,患者随访资料齐全;(3)患者入院前未进行过放疗、化疗或手术等治疗。排除标准:(1)有结直肠癌手术史

者;(2)其他部位恶性肿瘤者;(3)自身免疫性疾病者;(4)全身感染性疾病者;(5)临床资料不完整者。另选取一般资料与结直肠癌患者匹配的 80 例同期门诊健康体检者为对照组。本研究遵循世界医学协会赫尔辛基宣言,研究对象本人详知此项研究内容,并自愿签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 结直肠癌患者术前、健康对照者体检当日采静脉血 3~5 mL 于干燥试管中,以 1 643.46×g 的相对离心力进行离心,分离血清后分装于无菌 EP 管中,于-20℃冰箱中保存待检。结直肠癌患者术中切除的结直肠癌组织和癌旁组织置于冻存管中并投入液氮中保存,之后迅速转移至-80℃冰箱保存待测。

1.2.2 qRT-PCR 检测环状 RNA UBAP2 表达水平 采用 RNA 提取试剂盒(上海生工生物有限公司)提取血清样品总 RNA,使用 Trizol 试剂(上海文彻生物科技有限公司)分离提取结直肠癌组织和癌旁组织总 RNA。按反转录试剂盒(德国 Qiagen 公司)操作步骤反转录合成 cDNA。qRT-PCR 检测环状 RNA UBAP2 的表达水平。根据 ChamQ Universal SYBR qPCR Master Mix 试剂盒(南京诺唯赞生物科技股份有限公司)说明书设计反应体系,反应程序:95℃预变性 5 min,95℃变性 10 s,60℃退火 1 min,72℃延伸 30 s,40 个循环。在 ABI(Applied Biosystems)7500 Fast 系统上进行 qRT-PCR 反应。以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)作为内参,根据公式 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算环状 RNA UBAP2 基因的表达水平。基因引物经设计软件设计后由上海生工生物工程有限公司合成,序列见表 1。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	上游引物 5'-3'	下游引物 5'-3'
环状 RNA UBAP2	AGCCTCAGAAGCCAACTCCTTTG	TCAGGTTGAGATTTGAAGTCAAGAT
GAPDH	TTGATCTGCGTAGTTCAACA	TGGTACGTAATGACGTTGAC

1.2.3 结直肠癌患者临床病理资料收集 收集结直肠癌患者性别、年龄、肿瘤最大径、肿瘤部位、TNM 分

期、淋巴结转移、浸润深度、分化程度等基本资料。

1.2.4 随访 主要以电话及门诊复查的方式对所有

结直肠癌患者进行为期 3 年的随访,患者出现复发或死亡时则随访结束,患者随访率为 100%,随访截至 2022 年 6 月。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件包进行数据处理。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析结直肠癌患者癌组织中环状 RNA UBAP2 表达水平与患者预后的关系;采用多因素 COX 回归分析结直肠癌患者预后的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 外周血标本中环状 RNA UBAP2 的表达分析 结直肠癌患者外周血中环状 RNA UBAP2 的表达水平为 2.06 ± 0.97 ,高于健康对照者的 1.02 ± 0.14 ,差

异有统计学意义($t = 9.491, P < 0.001$)。

2.2 组织标本中环状 RNA UBAP2 的表达分析 结直肠癌组织中环状 RNA UBAP2 的表达水平为 3.84 ± 1.21 ,高于癌旁组织的 1.05 ± 0.16 ,差异有统计学意义($t = 20.466, P < 0.001$)。

2.3 结直肠癌组织环状 RNA UBAP2 表达水平与患者临床病理特征的关系 以结直肠癌组织环状 RNA UBAP2 表达水平均值 3.84 为界限, ≥ 3.84 视为高表达, < 3.84 视为低表达,将结直肠癌患者分为环状 RNA UBAP2 高表达 56 例,环状 RNA UBAP2 低表达 24 例。结果显示,结直肠癌组织环状 RNA UBAP2 的表达水平与 TNM 分期、淋巴结转移、浸润深度、分化程度有关($P < 0.05$),与患者年龄、性别、肿瘤最大径、肿瘤部位无关($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 结直肠癌组织环状 RNA UBAP2 表达水平与患者临床病理特征的关系[n(%)]

临床病理特征	n	环状 RNA UBAP2 低表达组(n=24)	环状 RNA UBAP2 高表达组(n=56)	χ^2	P
年龄(岁)				0.002	0.961
<60	37	11(45.83)	26(46.43)		
≥ 60	43	13(54.17)	30(53.57)		
性别				0.689	0.407
男	41	14(58.33)	27(48.21)		
女	39	10(41.67)	29(51.79)		
肿瘤最大径(cm)				1.769	0.184
<5	52	13(54.17)	39(69.64)		
≥ 5	28	11(45.83)	17(30.36)		
肿瘤部位				0.086	0.769
结肠	38	12(50.00)	26(46.43)		
直肠	42	12(50.00)	30(53.57)		
TNM 分期				7.337	0.007
I + II 期	26	13(54.17)	13(23.21)		
III + IV 期	54	11(45.83)	43(76.79)		
淋巴结转移				11.706	0.001
否	25	17(70.83)	18(32.14)		
是	55	7(29.17)	38(67.86)		
浸润深度				9.535	0.002
浅层	24	13(54.17)	11(19.64)		
深层	56	11(45.83)	45(80.36)		
分化程度				12.674	<0.001
低分化	27	3(12.50)	29(51.79)		
中/高分化	53	21(87.50)	27(48.21)		

2.4 结直肠癌组织环状 RNA UBAP2 表达与患者预后的关系 直肠癌组织中环状 RNA UBAP2 高表达患者 3 年生存率(39/56,69.64%)低于 RNA UBAP2

低表达患者(21/24,87.50%),差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2 = 4.207, P < 0.05$)。见图 1。

2.5 多因素 COX 回归分析结直肠癌患者预后的影

响因素 以结直肠癌患者 3 年内是否死亡为因变量(生存=0,死亡=1),以环状 RNA UBAP2 表达水平(高表达=1,低表达=0)、TNM 分期(Ⅰ+Ⅱ期=0,Ⅲ+Ⅳ期=1)、淋巴结转移(有=1,无=0)、浸润深度(深层=1,浅层=0)、分化程度(低分化=1,中/高分

化=0)为自变量,以生存时间为时间变量,进行多因素 COX 回归分析,结果显示环状 RNA UBAP2、TNM 分期、淋巴结转移、浸润深度、分化程度是结直肠癌患者预后的影响因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 多因素 COX 回归分析结直肠癌患者预后的影响因素

影响因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
环状 RNA UBAP2	0.897	0.287	9.766	0.001	2.452	1.397~4.303
TNM 分期	0.709	0.233	9.260	0.002	2.032	1.287~3.208
淋巴结转移	1.049	0.289	13.168	0.000	2.854	1.620~5.029
浸润深度	0.670	0.206	10.574	0.001	1.954	1.305~2.926
分化程度	0.626	0.212	8.717	0.003	1.870	1.234~2.833

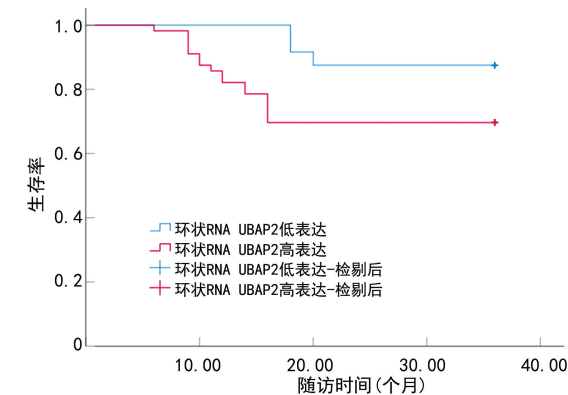


图 1 结直肠癌组织环状 RNA UBAP2 表达与患者 3 年生存率的关系

3 讨 论

结直肠癌的发生与遗传、久坐不动、烟草、酒精的滥用等不良生活习惯有关,然而结直肠癌早期没有明显症状、不易察觉,随着病情发展,常表现为便血、缺铁性贫血、腹痛、肠梗阻、体质量减轻、食欲减退等,是一种复杂的多因素疾病^[6]。结直肠癌可通过淋巴结、血液及腹膜发生转移,大约 20% 的结直肠癌患者在诊断时已发生转移,而发生转移的结直肠癌更难治愈。快速准确的疾病诊断、及时的医疗干预可以帮助临床医生确诊疾病并做出必要的治疗决定,帮助患者康复。因此,迫切需要寻找有效的、与临床相关的早期诊断标志物,这对提高结直肠癌的治疗效果和改善患者预后具有重要意义。

环状 RNA 是 mRNA 异常剪切的产物,对核酸酶不敏感,且比普通线性 RNA 更稳定,其不编码蛋白质,但能够调节基因表达,在细胞增殖、分化、凋亡等多种生物学过程发挥重要的作用^[6]。研究表明环状 RNA 利用其环化作用竞争性抑制 miRNAs 的线性剪接和海绵功能,调节相应下游基因的表达,从而促进癌症的发展^[7]。环状 RNA UBAP2 是一种新发现的环状 RNA,作为致癌基因也是多种肿瘤发生、发展的

重要调控因子^[8]。血清学指标在结直肠癌患者的病情监测方面起着重要的作用,其检测方便、快速,且短期内可反复测量。本研究发现,结直肠癌患者血清中环状 RNA UBAP2 的表达水平显著高于健康对照者,提示环状 RNA UBAP2 可能参与结直肠癌的发生过程,可作为结直肠癌早期诊断的潜在标志物。

XU 等^[9]发现环状 RNA UBAP2 在卵巢癌组织和细胞系中表达上调,通过和下游 miRNA 结合,促进卵巢癌细胞增殖,抑制细胞凋亡。本研究发现结直肠癌组织中环状 RNA UBAP2 表达水平显著高于癌旁组织,提示环状 RNA UBAP2 可能与结直肠癌的恶性程度有关,在结直肠癌的发展过程中,发挥促癌基因作用。WANG 等^[10]发现环状 RNA UBAP2 在三阴性乳腺癌中高表达,且环状 RNA UBAP2 高表达与肿瘤大小、TNM 分期、淋巴结转移等临床病理特征及患者的预后不良有关。本研究将结直肠癌组织中环状 RNA UBAP2 表达水平与患者临床病理特征结合进行分析,发现环状 RNA UBAP2 的表达水平与 TNM 分期、淋巴结转移、浸润深度、分化程度有关,推测环状 RNA UBAP2 可能是通过影响结直肠癌微环境中来参与其进展。研究进一步分析了 80 例结直肠癌患者 3 年随访资料,结果显示环状 RNA UBAP2 低表达的患者 3 年生存率较高。本研究同时进行了多因素 COX 回归分析,结果显示,环状 RNA UBAP2、TNM 分期、淋巴结转移、浸润深度、分化程度是影响结直肠癌患者预后的因素。以上结果均提示环状 RNA UBAP2 高表达预示着预后不良,可能作为促癌因子在结直肠癌的发生、发展中起作用。

综上所述,结直肠癌患者血清和癌组织中环状 RNA UBAP2 表达水平显著升高,RNA UBAP2 是影响结直肠癌患者预后的敏感指标。然而环状 RNA UBAP2 参与结直肠癌发生、发展的具体机制仍需进一步探究。

(下转第 2867 页)

- The impact of obesity on breast cancer diagnosis and treatment[J]. *Curr Oncol Rep*, 2019, 78(39): 21-41.
- [6] 周洁, 马景玲, 蒋冬梅, 等. 肿瘤相关炎症指标对乳腺癌新辅助化疗疗效预测价值研究[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2020, 23(6): 626-631.
 - [7] CHEN S, YING H, DU J, et al. The association between albumin-dNLR score and disease activity in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Lab Anal*, 2019, 33(17): e226-265.
 - [8] LIU J X, LI A, ZHOU L Y, et al. Significance of combined preoperative serum Alb and dNLR for diagnosis of pancreatic cancer[J]. *Future Oncol*, 2018, 14(16): 229-239.
 - [9] BLACKLEY E F, LOI S. Targeting immune pathways in breast cancer: review of the prognostic utility of TILs in early stage triple negative breast cancer (TNBC) [J]. *Breast*, 2019, 48(11): 44-48.
 - [10] 何建鑫, 张双林, 王文胜, 等. 乳腺癌化疗后贫血发生率及相关危险因素分析[J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(2): 126-129.
 - [11] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范: 2011 版[J]. *中国癌症杂志*, 2011, 21(5): 367-417.
 - [12] CSERNI G, CHMIELIK E, CSERNI B, et al. The new TNM-based staging of breast cancer[J]. *Virchows Arch*, 2018, 472(24): 697-703.
 - [13] 张百红, 岳红云. 实体瘤疗效评价标准简介[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2016, 43(11): 845-847.
 - [14] 阿娜尔. 乳腺癌新辅助化疗疗效预测相关因素的研究进展[J]. *中国医药*, 2018, 13(6): 957-960.
 - [15] AVILA-PONCE DE LEÓN U, VÁZQUEZ-JIMÉNEZ A, MATADAMAS-GUZMAN M, et al. Transcriptional and microenvironmental landscape of macrophage transition in cancer: a Boolean analysis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12(21): 642-842.
 - [16] 王绪娟, 罗永鑫, 李陈强, 等. 术前检查指标 dNLR、SⅡ、CRP/ALB 对乳腺癌复发转移的预测价值[J]. *癌变·畸变·突变*, 2022, 34(4): 284-288.
 - [17] 李红蕾, 由法平, 卜庆敖, 等. 术前 dNLR 值与 HER-2 阳性乳腺癌患者预后的关系[J]. *山东医药*, 2018, 58(25): 157-160.
 - [18] 袁茂林, 韩琼, 吴斌. 外周血淋巴细胞和单核细胞比值与乳腺癌新辅助化疗疗效关联性[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27(4): 283-287.
 - [19] SOPIK V. International variation in breast cancer incidence and mortality in young women[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 186(2): 497-507.
 - [20] 迟涛, 尹明明, 胡知齐. 术前外周血多指标联合检测分析在乳腺癌诊断中应用价值[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27(9): 730-734.
 - [21] EREN T, KARACIN C, UCAR G, et al. Correlation between peripheral blood inflammatory indicators and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer patients [J]. *Medicine*, 2020, 99(22): 273-346.
 - [22] 张艳秋, 孙立柱. 术前 dNLR 与三阴乳腺癌患者预后的关系[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2018, 23(9): 830-834.

(收稿日期: 2023-01-09 修回日期: 2023-07-27)

(上接第 2862 页)

参考文献

- [1] ZHAO H, MING T, TANG S, et al. Wnt signaling in colorectal cancer: pathogenic role and therapeutic target [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 1-34.
- [2] LI X, AZHATI B, WANG W, et al. Circular RNA UBAP2 promotes the proliferation of prostate cancer cells via the miR-1244/MAP3K2 axis[J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(6): 1-9.
- [3] SHENG M, WEI N, YANG H Y, et al. CircRNA UBAP2 promotes the progression of ovarian cancer by sponging microRNA-144[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(17): 7283-7294.
- [4] BILLER L H, SCHRAG D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review[J]. *JAMA*, 2021, 325(7): 669-685.
- [5] LI J, MA X, CHAKRAVARTI D, et al. Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer [J]. *Genes Dev*, 2021, 35(11/12): 787-820.
- [6] DAI J, ZHUANG Y, TANG M, et al. CircRNA UBAP2 facilitates the progression of colorectal cancer by regulating miR-199a/VEGFA pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(15): 7963-7971.
- [7] MA W, XUE N, ZHANG J, et al. circUBAP2 regulates osteosarcoma progression via the miR-204-3p/HMGA2 axis[J]. *Int J Oncol*, 2021, 58(3): 298-311.
- [8] 于永洋, 张福星, 刘昭晖, 等. 血清 lncRNA SNHG5 与老年结直肠癌患者临床病理的关系及其诊断价值[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(7): 1590-1593.
- [9] XU Q, DENG B, LI M, et al. circRNA-UBAP2 promotes the proliferation and inhibits apoptosis of ovarian cancer though miR-382-5p/PRPF8 axis[J]. *J Ovarian Res*, 2020, 13(1): 1-10.
- [10] WANG S, LI Q, WANG Y, et al. Upregulation of circUBAP2 predicts poor prognosis and promotes triple-negative breast cancer progression through the miR-661/MTA1 pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(4): 996-1002.

(收稿日期: 2022-12-16 修回日期: 2023-05-08)