

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.24.024

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241122.1659.012\(2024-11-25\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241122.1659.012(2024-11-25))

贻贝黏蛋白的医疗应用进展*

邹 勇¹,王兴凯¹,安柏霖²,赵裕栋³

(1. 华润医药商业集团医疗器械有限公司,北京 100070;2. 中国科学院深圳先进技术研究院,广东深圳 518055;3. 深圳柏垠生物科技有限公司,广东深圳 518107)

[摘要] 贻贝黏蛋白(MAP)因其包含丰富的赖氨酸、多巴胺和疏水基团,可针对性应用于当前皮肤和黏膜组织的各种适应证,在医疗领域展现出巨大潜力。该文深入探讨了这些蛋白的结构、合成生物学工具在其表达和生物制造中的应用,以及临床研究的最新进展,并从产品分类、注册、行业标准等角度分析了医疗行业相关政策,以便了解其发展现状,为扩展临床应用提供参考。

[关键词] 贻贝黏蛋白;多巴;合成生物技术;综述

[中图分类号] R318.08

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2024)24-3810-05

Progress in medical application of mussel adhesive protein*

ZOU Yong¹,WANG Xingkai¹,AN Bolin²,ZHAO Yudong³

(1. China Resources Pharmaceutical Commercial Group Medical Device Co., Ltd., Beijing 100070, China; 2. Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen, Guangdong 518055, China; 3. Shenzhen Baiyin Biotechnology Co., Ltd., Shenzhen, Guangdong 518107, China)

[Abstract] Mussel mucin (MAP), due to its rich lysine, dopamine and hydrophobic groups, can be targeted for various indications applied to current skin and mucosal tissues and shows great potential in the medical field. This article outlines the structure of these proteins, the recent advancement of protein expression and biomanufacturing using various synthetic biology tools, and the status of relevant clinical research. This paper deeply explores the structure of these proteins, application of synthetic biology tools in their expression and biofabrication and the latest progress in clinical research, and analyzes the related policy in the medical industry from the angles of the products, classification, registration and industrial standard in order to understand its development status quo and provide reference for extending the clinical application.

[Key words] mussel adhesive protein; dopa; synthetic biological technology; review

贻贝是一种双壳类软体动物,能够在潮湿、碱性和高离子强度环境中通过其足丝附着在各种基质上。这种附着力得益于其足丝中存在至少 20 种贻贝黏蛋白(mussel adhesive protein, MAP)^[1]。MAP 是一类典型的多酚类蛋白生物材料,1980 年由美国科学家首次发现,随后研究人员相继发现 MAP 具有粘性、成膜性和促愈合等特性。MAP 分子中赖氨酸及 L-3,4-二羟基苯丙氨酸(dihydroxyphenylalanine, DOPA)等功能基团可形成带有正电荷的纳米膜或支架,通过静电相互作用吸引带负电荷的表皮细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞和神经细胞等贴壁和移动,从而促进包括各种干或湿创面的愈合;此外,由于 DOPA 基团的存在及其自身在细胞多种代谢通路中的调节和干预作用,MAP 展现出优异的抗氧化、抗炎甚至抗菌性能,因而在人体第一道防线包括皮肤和黏膜中具有独

特的防护和修复作用。因此,针对当前皮肤和黏膜的各种适应证,MAP 正作为一种新型生物材料被广泛用于各类医疗器械、医美产品和化妆品领域。

1 MAP 原料特性

MAP 是贻贝用于附着在各种基质上的关键物质,目前从贻贝中鉴定得到 11 种 MAP 亚类,见图 1。MAP 的主要活性成分之一是 DOPA,通过后翻译修饰由酪氨酸转变而来^[2-3],见图 2。DOPA 在 MAP 中含量非常高,MAP-3 含有约 20% 的 DOPA,而 MAP-5 中则高达 28%。DOPA 通过形成双齿氢键与表面结合,是 MAP 优越黏附性能的关键^[4-7]。此外,DO-PA 还能通过自身氧化形成多巴醌^[8](Dopaquinone),或者在儿茶酚氧化酶的作用下交联,从而增强黏附力和内聚力^[9]。

* 基金项目:国家自然科学基金青年项目(32201105)。



图1 贻贝 MAP 亚类

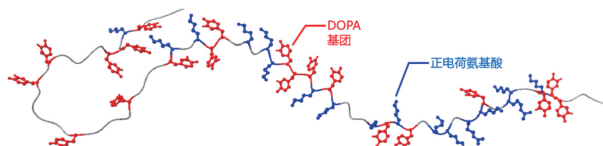


图2 MAP 蛋白结构示意图

在 MAP-5 中,丝氨酸残基大量被磷酸化,这些磷酸化的丝氨酸具有与钙质表面强烈结合的能力,类似于骨桥蛋白和唾液蛋白中的酸性矿物结合基序^[10-11]。这使得 MAP 在矿物质表面表现出优异的黏附性能^[12-13]。另一方面,MAP-6 含有半胱氨酸残基,这些残基能够通过将多巴醌还原为 DOPA 来维持和恢复 MAP-3 和 MAP-5 的黏附性能,使得这些蛋白质在碱性海水中能够长时间保持有效的黏附力^[14-15]。MAP 富含疏水性残基也是其重要特性之一^[16],这些疏水性残基不仅为 DOPA 提供了一个保护性的微环境,防止其被氧化,还通过与基质表面形成强疏水相互作用,进一步增强了黏附性能^[17]。

DOPA 基团具有明显的抗炎、抗氧化、抑菌、止痛止痒等活性^[18]。因此在医疗领域,MAP 展现了广泛的应用前景,如用于开发高效的伤口敷料^[19]、手术粘合剂^[20]和药物递送系统^[21]等。MAP 的黏附性能可用于伤口愈合以减少感染风险,作为手术粘合剂提供稳定的组织黏附减少术后并发症,并通过药物递送系统提高药物的靶向性和疗效等^[22-23]。

2 重组 MAP 原料进展

采用化学法从天然贻贝中提取 MAP,产量极低且成本高昂,无法满足日益增长的医用和工业需求。重组 MAP 通过人工合成方法制备,关于其生物相容性和稳定性目前还缺少系统的研究,基因工程方法亦有尝试,仍受限规模化生产。合成生物技术是一门运用基因操作工具调节和改造生命行为或再创生命形式的工程学科,在制备重组 MAP 原料中得到应用。

MAP-5 在已发现的天然 MAP 中具有最高的 DOPA 含量(质量占比为 44%,氨基酸数占比为 27%)。华中科技大学的研究人员^[24]以 MAP-5 为核心,构建 4 种基因表达载体,获得系列高表达菌株,验证载体在大肠杆菌表达的可行性,并证明黏附性能与

DOPA 含量正相关。南京工业大学的研究人员^[25]将 MAP-5 与不同来源的酪氨酸酶在大肠杆菌中共表达,发生了不同程度的羟基化修饰,黏附力约为未修饰的 4.6 倍。南京农业大学的研究人员^[26]认为,重组表达最大的问题是 MAP 中 DOPA 的修饰率低,难以获得强的黏附性,因此研究了在枯草杆菌中表达 MAP-5 和 MAP-3 来提高表达水平,并且将重组蛋白中的酪氨酸修饰为 DOPA,具体过程为首先在大肠杆菌中尝试表达和修饰 MAP,随后通过质粒载体融合方式在枯草杆菌宿主中进行表达,并筛选出强度较大的质粒载体,在枯草杆菌中实现了 MAP-3 和 MAP-5 的胞内表达。

吕亚维等^[27]在 *E. coli* BL21 (DE3) 中表达了 MAP,酪氨酸酶修饰后,其 DOPA 含量为 9.60 pmol/g,生物黏性得到增强。KIM 等^[28]在大肠杆菌中表达 MAP-5,产量为 0.1 g/L,华中科技大学袁升^[24]通过优化使用 T7-lac 强启动子在大肠杆菌中进行表达 MAP-5,产量提升至 0.17 g/L。截至目前,已报道的 MAP-5 最高表达水平是西北大学的研究人员在大肠杆菌中表达的 MAP-5 蛋白,为 0.3 g/L^[29]。中国科学院深圳先进技术研究院钟超团队已开发 50 多种不同类型及变体的 MAP 高产菌株,主要包括 MAP-1、MAP-3、MAP-5、MAP-6 及其变体,为满足不同应用领域的量产需求奠定了基础。考虑到游离质粒在菌株传代过程中有丢失的风险,研究团队使用独特的高拷贝组装技术将筛选出的最高表达水平基因序列组装到宿主的基因组上,得到了最高量产的 MAP-5 菌株,达 3 g/L。

3 临床研究进展

MAP 性质温和,无任何刺激性,同时安全性及耐受性良好^[30-31]。MAP 是目前已知的唯一带有高含量 DOPA 基团的蛋白质,而 DOPA 基团具有抗炎、抗氧化、抑菌、止痛止痒等活性^[32-33],在美容护肤领域可用于激光整形术后修复、消除敏感皮肤炎症、增强防晒剂功效、减少暗沉、美白祛斑等;也可作为医疗创面修复材料,用于烧伤、烫伤、手术后的皮肤、黏膜修复、神经修复等,具有良好的抑菌、止痛、止痒、促进愈合的作用;还可作为医用粘合剂,用于眼科手术、皮肤组织粘合、骨骼粘合、心脏补片等。MAP 不会引发人体免疫反应,在医疗器械、医疗美容和烫烧伤领域具有广阔的应用前景。

3.1 抗炎修护

上海华山医院研究^[34]结果表明,MAP 能有效干预炎症后的色素沉积,防止红斑的生成,可有效减轻表皮移植后创面的炎性红斑,并有一定的抗炎能力。郝东等^[35]将 MAP 和前胶原蛋白 P 肽(precursor collagen P peptide, pre Col-P)部分片段进行融合,以毕

赤酵母为宿主微生物进行表达,产物具有明显促进成纤维细胞迁移、增殖,促进创面伤口愈合的作用。张娅等^[36]研究结果表明,重组 MAP 明显促进细胞增殖,具有抗氧化和抗炎作用,从而促进伤口愈合。这与重组 MAP 具有较强的还原力可清除自由基,并与抑制促炎的介质有关。通过这些研究,进一步证实了 MAP 的修复能力和抗炎作用。MAP 是否可以与特定的膜受体结合,或者渗透进入细胞仍需要进一步调查。未来通过分子水平和信号通道的研究可能会更好地促进临床应用。

3.2 敏感皮肤护理

敏感皮肤是皮肤在生理或病理条件下发生的一种高反应状态,发病率高,严重影响生活质量。MAP 不仅具有良好的抗炎作用,还可在皮肤表面形成保护层,且安全性、耐受性良好,在医疗美容领域应用日渐广泛。丛林等^[37]采用敏感指数评估标尺,按红肿、脱屑、水肿/肿胀、渗液、结痂进行有效性评估。结果显示,MAP 护理软膏对敏感皮肤具有明显的治疗作用。10 项评价敏感皮肤严重程度的指标均明显改善,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3.3 改善肛肠创面

《贻贝粘蛋白肛肠敷料治疗肛肠皮肤黏膜损伤的专家共识》^[38]首先列举了 MAP 促进慢性创面愈合和皮肤创面修复、止痒、止痛的临床效果(包括烧伤创面、瘢痕、口腔黏膜创面),着重展示了在肛肠创面的价值。我国肛肠疾病患病率为 50.10%,其中痔病患者人数占全部肛肠疾病的 98.08%。结直肠体液丰富的黏膜表面,特别适合 MAP 发挥功效。MAP 通过静电相互作用和疏水相互作用及 DOPA 自氧化交联,可与创面或黏膜快速结合并持续、稳定发挥作用,耐受体液冲刷。临床试验表明,肛肠术后外用 MAP 敷料可改善创面症状,缩短愈合时间。

3.4 鼻腔黏膜护理

过敏性鼻炎即变应性鼻炎,是指特异性个体接触变应原后,主要由 IgE 介导的介质(主要是组胺)释放,并由多种免疫活性细胞和细胞因子等参与的鼻黏膜非感染性炎性疾病。赵瑞玲等^[39]以变应性鼻炎患儿为研究对象,以糠酸莫米松和生理盐水喷剂为对照,结果显示治疗总有效率对比差异明显,应用 MAP 治疗能够有效缓解多种症状,且安全性高。其原因可能是 MAP 可在黏膜上形成一层既有弹性又防水透气的生物膜,因此当药液水分挥发后,生物膜持续起到止痒、抗炎和促修复作用。

3.5 缓解瘙痒

瘙痒是烧伤后最常见的症状之一,但是有关瘙痒的治疗研究却较少,理想的止痒方法更是欠缺。于东宁等^[40]观察 MAP 对瘢痕瘙痒患者的治疗作用,267

例患者中 1 min 内起效 187 例(70.0%),3 min 内起效 229 例(85.8%),药物使用后未发现局部刺激等特殊不适,未发现全身不良反应。MAP 产品用于瘢痕瘙痒病例的止痒治疗,缓解程度彻底,起效迅速,痒感缓解时间长,且未发现药物相关的依赖性及耐受性。推测是由于赖氨酸的静电吸附和 DOPA 共同作用封闭神经,其疗效特点有待深入研究。

3.6 加速创面愈合

虞俊杰等^[41]观察 MAP 治疗烧伤后创面愈合期和瘢痕增生期瘙痒的疗效,治疗后瘙痒平均评分由治疗前(9.3±0.5)分下降至治疗后(1.1±0.2)分,试验组的止痒有效率为 100%。这可能是由于 MAP 携带有大量正电荷,导致细胞间存在电位差,产生电子流传导而传递信号,使正常细胞与病态细胞保持电位平衡,促进病态细胞恢复。

4 医疗行业相关政策

4.1 分类界定

现行医疗器械分类目录(2017 版)没有 MAP 相关内容。鉴于此,国家药品监督管理局医疗器械标准管理中心陆续发布 9 批次分类界定通知,根据 2022 年第三次通知,MAP 液体成膜敷料,产品组成为由 MAP 和纯化水组成,封装于喷雾瓶中,为一次性使用无菌产品。预期功效为接触创面后通过 MAP 结构中的 DOPA 基团自氧化交联形成膜状物覆盖创面,起物理屏障作用,保护创面;用于非慢性浅表创面的护理;属于分类编码 14-10,为 II 类医疗器械。

4.2 医药行业标准

MAP 作为材料性蛋白,具有累积的属性,即其作用依靠蛋白的质量而非浓度。MAP 敷料按照浓度分为 0.3、0.5、1.5 mg/mL(g) 3 种浓度规格。MAP 在溶液中为开放的无定形结构,并且结构中含有的大量 DOPA 使蛋白易于氧化,尤其在高 pH 值下会加速氧化。

4.3 产品注册

截至 2024 年 2 月底,含“贻贝”注册医疗器械 77 项,其中“重组贻贝”11 项。注册内容有创面修护敷料、液体敷料、水凝胶敷料、阴道液体敷料、口腔凝胶敷料、肛肠敷料、痔疮凝胶敷料、鼻腔护理液、喷剂等。所注册产品为凝胶类、液体类、喷剂类敷料,均按二类进行管理。

MAP 具有抑菌活性,同时具备抗炎抗氧化、抑制黑色素、抗敏止痒和促伤口愈合等诸多特性,是理想的修复材料。借助合成生物学技术,重组 MAP 的出现为产业化提供了条件,未来 MAP 类产品适用范围将继续扩大,如复杂部位的黏结、疑难自然腔道黏膜修复和药械组合应用,新的适应证也将涌现,进而更有力地促进人类健康。

综上所述,MAP 天然提取含量低、成本高,合成生物技术是实现规模化生产的重要途径。MAP 当前产量已有很大提升,但产物收率仍处于较低水平,体现在终端为价格高昂,未能完全凸显合成生物技术的优越性;另外,重组 MAP 规模生产能力有待加强,尚未达到重组胶原蛋白水平。特别要指出的是,当前注册产品以二类居多,如何协调临床研究、注册审批、产业发展,是扩大应用范围的关键。同时,重组 MAP 医药行业标准亟待推出。

参考文献

- [1] PILAKKA VEEDU A, NAKASHIMA K, SHIGA H, et al. Functional modification of mussel adhesive protein to control solubility and adhesion property[J]. *J Biosci Bioeng*, 2023; 136(2): 87-93.
- [2] KIM E, JEON J, ZHU Y, et al. A biosynthetic hybrid spidroin-amyloid-mussel foot protein for underwater adhesion on diverse surfaces [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13 (41): 48457-48468.
- [3] KIM S, BAE G, SHIN M, et al. Oriented in situ immobilization of a functional tyrosinase on microcrystalline cellulose effectively incorporates DOPA residues in bioengineered mussel adhesive protein [J]. *Biotechnol J*, 2021, 16 (12): e2100216.
- [4] WAITE J H. Mussel adhesion-essential footwork [J]. *J Exp Biol*, 2017, 220(4): 517-530.
- [5] MAENG S W, PARK T Y, PARK Y, et al. Self-healable adhesive hydrogel with a preserved underwater adhesive ability based on histidine-Zinc coordination and a bioengineered hybrid mussel protein[J]. *Biomacromolecules*, 2023, 25 (1): 379-387.
- [6] GUO Q, CHEN J, WANG J, et al. Recent progress in synthesis and application of mussel-inspired adhesives [J]. *Nanoscale*, 2020, 12 (3): 1307-1324.
- [7] KAN Y J, WEI Z Y, TAN Q Y, et al. Inter-and intramolecular adhesion mechanisms of mussel foot proteins[J]. *Sci CN Technol Sc*, 2020, 63: 1675-1698.
- [8] XU S C, MENG Z K, XIN X L, et al. Design principles and application research of mussel-inspired materials: a review [J]. *J Environ Chem Eng*, 2023; 11:1655.
- [9] LEE B P, MESSERSMITH P B, ISRAELACHVILI J N, et al. Mussel-inspired adhesives and coatings[J]. *Annu Rev Mater Res*, 2011, 41(1): 99-132.
- [10] GRAHAM J J, KETEN S. Increase in charge and density improves the strength and toughness of mussel foot protein 5 inspired protein materials [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2023, 9(8): 4662-4672.
- [11] FAN X, FANG Y, ZHOU W, et al. Mussel foot protein inspired tough tissue-selective underwater adhesive hydrogel [J]. *Mater Horiz*, 2021, 8(3): 997-1007.
- [12] WAITE J H, QIN X. Polyphosphoprotein from the adhesive pads of *Mytilus edulis* [J]. *Biochemistry*, 2001, 40(9): 2887-2893.
- [13] ZHAO M, BAI L, JANG J. Underwater adhesion of mussel foot protein on a graphite surface[J]. *Appl Surf Sci*, 2020, 511: 145589.
- [14] CUI M, REN S, WEI S, et al. Natural and bio-inspired underwater adhesives: current progress and new perspectives [J]. *APL Mater*, 2017, 5 (11): 116102.
- [15] NARAYANAN A, MENEFEER J R, LIU Q, et al. Lower critical solution temperature-driven self-coacervation of nonionic polyester underwater adhesives [J]. *ACS Nano*, 2020, 14 (7): 8359-8367.
- [16] OU X, XUE B, LAO Y, et al. Structure and sequence features of mussel adhesive protein lead to its salt-tolerant adhesion ability [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(39): eabb7620.
- [17] MAIER G P, RAPP M V, WAITE J H, et al. Adaptive synergy between catechol and lysine promotes wet adhesion by surface salt displacement [J]. *Science*, 2015, 349(6248): 628-632.
- [18] KIM S, KIM N H, KHALEEL Z H, et al. Mussel-l. mussel recombinant adhesive protein - based functionalization for consistent and effective antimicrobial treatment in chronic inflammatory skin diseases [J]. *Adv Therapeutics*, 2024, 7(4): 300353.
- [19] VALE A C, PEREIRA P R, ALVES N M. Polymeric biomaterials inspired by marine mussel adhesive proteins [J]. *React Funct Polym*, 2021, 159: 104802.

- [20] LEE J, KIM E, KIM K J, et al. Protective topical dual-sided nanofibrous hemostatic dressing using mussel and silk proteins with multifunctionality of hemostasis and anti-bacterial infiltration[J]. *Small*, 2024, 20(18):2308833.
- [21] CHEN J, HAN L, LIU J, et al. Mussel-l. mussel adhesive hydrogels: chemistry and biomedical applications[J]. *CN J Chem*, 2023, 41(24):3729-3738.
- [22] GENG H, ZHANG P, PENG Q, et al. Principles of cation- π interactions for engineering mussel-inspired functional materials [J]. *Acc Chem Res*, 2022, 55(8):1171-1182.
- [23] XIE C M, LI Y, GUO X, et al. Mussel-inspired adhesive hydrogels for local immunomodulation [J]. *Mater Chem Front*, 2023, 7(5):846-872.
- [24] 袁升. 贻贝足丝蛋白 Mgf-5 及其融合蛋白在大肠杆菌中的表达和粘附性能研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2021.
- [25] 姚林, 谢紫莎, 王瑞, 等. 贻贝足蛋白 fp-5 在大肠杆菌中的表达、修饰与功能分析[J]. *生物加工过程*, 2024, 22(1):25-32.
- [26] 李玉. 贻贝粘蛋白在大肠杆菌和枯草杆菌中的重组表达研究[D]. 南京: 南京农业大学, 2021.
- [27] 吕亚维, 王睿劼, 张雨靖, 等. 重组贻贝黏蛋白 Mgf-5 的表达及功能评价[J]. *基因组学与应用生物学*, 2017, 36(10):4108-4115.
- [28] KIM E, DAI B, QIAO J B, et al. Microbially synthesized repeats of mussel foot protein display enhanced underwater adhesion [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(49):43003-43012.
- [29] LV Y, ZHANG Y, GAO W, et al. Expression and functional evaluation of mytilus galloprovincialis foot protein type 5 (Mgf-5), the recombinant mussel adhesive protein[J]. *Aqua J Biodiv*, 2018, 16(36):1840-1848.
- [30] 薛瑞, 姚林, 王瑞, 等. 重组贻贝足蛋白的研究进展与应用[J]. *中国生物工程杂志*, 2020, 40(11):82-89.
- [31] 李肖亭, 吴冶平, 张银宇, 等. 贻贝仿生胶粘剂研究进展[J]. *高分子通报*, 2022, (4):52-59.
- [32] ZHAO Y, KANG J, CUI Y, et al. Mechanically tunable, antibacterial and bioactive mussel adhesive protein/hyaluronic acid coacervates as bioadhesives [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 247:125773.
- [33] FICHMAN G, ANDREWS C, PATEL N L, et al. Antibacterial gel coatings inspired by the cryptic function of a mussel byssal peptide[J]. *Adv Mater*, 2021, 33(40):2103677.
- [34] LIU Z, JIANG M, ZHAO J, et al. Efficacy of a wound-dressing biomaterial on prevention of postinflammatory hyperpigmentation after suction blister epidermal grafting in stable vitiligo patients: a controlled assessor-blinded clinical study with in vitro bioactivity investigation[J]. *Arch Dermatol Res*, 2020, 312(9):635-645.
- [35] 郝东, 魏文培, 周浩, 等. 重组贻贝粘蛋白 Mfp-3P 的制备及促进伤口愈合的作用[J]. *生物工程学报*, 2024, 40(5):1498-1508.
- [36] 张娅, 王蓉, 侯增森, 等. 重组贻贝黏蛋白的体外抗氧化及抗炎活性评价[J]. *山东化工*, 2023, 52(18):171-176.
- [37] 丛林, 杨蓉娅. 贻贝提取物护理软膏治疗面部敏感性皮肤疗效观察[J]. *中国美容医学*, 2019, 28(5):47-49.
- [38] 高记华, 田茂生, 戚文月, 等. 贻贝粘蛋白肛肠敷料治疗肛肠皮肤黏膜损伤的专家共识[J]. *中国肛肠病杂志*, 2021, 41(8):77-80.
- [39] 赵瑞玲, 曹姝平, 钱星星. 贻贝粘蛋白治疗变应性鼻炎的临床疗效以及安全性[J]. *黑龙江医药*, 2022, 35(3):504-507.
- [40] 于东宁, 张国安, 顾铭. 贻贝粘蛋白治疗瘢痕瘙痒的临床研究[J/CD]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*, 2013, 8(6):39-41, 71.
- [41] 虞俊杰, 吕国忠, 谢龙炜, 等. 贻贝粘蛋白治疗烧伤后瘙痒的临床观察[J/CD]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*, 2015, 10(1):65-67.

(收稿日期:2024-03-18 修回日期:2024-09-13)

(编辑:成卓)