·综 述·

Liddle综合征研究进展

梁致如[1],高凌根[1],范 利[2*]
(解放军总医院南楼临床部:[1]综合外科,[2]心内科,北京 100853)

【摘 要】 Liddle综合征是一种常染色体显性遗传的单基因高血压病,其临床特征是早发的高血压,低血钾,低肾素,低醛固酮血症,对上皮钠离子通道(ENaC)抑制剂敏感,而对醛固酮抑制剂不敏感。虽然在该综合征的诊断和治疗方面已取得很大进展,但仍有部分患者被误诊以致早年发生心肾功能不全等靶器官损害、脑卒中甚至猝死。近年来,由于分子生物学和分子遗传学的发展,对Liddle综合征发病机制的研究不断深入。该综合征的遗传基础为编码ENaC的基因发生突变引起上皮钠通道过度激活导致肾脏远曲小管对钠水重吸收增强所致,一旦诊断明确,单服阿米洛利即可取得良好的疗效。本文将对Liddle综合征的研究现状作一综述。

【关键词】 Liddle综合征;上皮钠离子通道;上皮细胞钠离子通道β亚单位基因;上皮细胞钠离子通道γ亚单位基因
【中图分类号】 R596.2 【文献标识码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.05.091

Recent progress in studies on Liddle's syndrome

LIANG Zhi-Ru[1], GAO Ling-Gen[1], FAN Li[2*]
([1]Department of Geriatric General Surgery, [2]Department of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Liddle's syndrome is a monogenic disease inherited in an autosomal dominant manner, and characterized by severe hypertension associated with low plasma renin, low blood potassium and hypokalemia. It is sensitive to the inhibitors of epithelial sodium channel (ENaC), but not to those of aldosterone. Though great advances have been made in its diagnosis and treatment, there are some patients being misdiagnosed and experiencing early cardiac and renal insufficiency or other target organ damage, stroke and even sudden death. In recent years, with the development of molecular biology and molecular genetics, some achievements are made in its pathogenic mechanism. The syndrome is due to a genetic mutation of ENaC, which causing over-activation of ENaC and increased sodium and water resorption in distal convoluted tubules. Once the diagnosis of Liddle's syndrome is made, amiloride alone is adequate to control the hypertension. In this article, we reviewed the current researches on the syndrome.

【Key words】 Liddle's syndrome; epithelial sodium channel; SCNN1B; SCNN1G

Corresponding author: *FAN Li*, *E-mail*: *FL6698@163.com*

Liddle综合征是一种常染色体显性遗传的单基因高血压病,其最初由Grant Liddle等人在1963年详细描述:早发的高血压,降低的血钾水平,过度尿钾排泄,代谢性碱中毒,其临床症状像原发性醛固酮增多症,但是其血浆肾素活性和醛固酮水平很低,且盐皮质激素受体拮抗剂螺内酯对其无效,故又称之为假性醛固酮增多症[1,2]。本病呈常染色体显性遗传,病变部位在集合管,对钠重吸收增加,排钾泌氢增多,属全身性遗传性钠转运异常性疾病。

本文将从流行病学、临床表现、诊断与鉴别诊断、发病机制及治疗等方面对Liddle综合征进行综述。

1 流行病学

1.1 发病率

单基因遗传性高血压病是单个基因突变致病,符合孟德尔遗传定律,约占高血压患者的1%[3]。但Liddle综合征在人群中的发病率尚缺乏确切的资料。Tapolyai等[4]进行的一项研究显示,在因高血压就诊的美国退伍军人人群中,Liddle综合征的发病率高达6%。然而,该病往往被认为是一种十分罕见的、在高血压危害中所占比例较小的单基因遗传性高血压病[5],其发病率被低估的可能因素如下:(1)临床医师认为Liddle综合征罕见,并且其危

收稿日期:2016-02-17;修回日期:2016-02-25
通信作者:范 利,E-mail:FL6698@163.com

害并未得到足够重视;(2)原发性醛固酮增多症的发病率为5% ~15%,而其中一部分就是被误诊为原发性醛固酮增多症的 Liddle 综合征患者;(3)有的 Liddle 综合征患者为缺乏遗传性家族史的散发病例;(4)Liddle 综合征的确诊需行基因检测鉴定致病的突变位点,或通过对淋巴细胞的钠通道进行功能研究或通过活体鼻黏膜的电位差进行测量[6],而以上检查费时且未在临床工作中普及,故明确该综合征的诊断尚有一定难度。

1.2 分布范围

Liddle 综合征可在世界范围发病,无种族特异性及性别差异。Liddle 等首次报道的家系成员为白色人种。目前,Liddle 综合征的家系或病例在中国、日本、西班牙、意大利、英国、葡萄牙、波兰、芬兰、瑞典、美国及海地等国家均有报道。已报道的患者发病年龄多 < 30 岁,其中发病年龄最小的患者为10周龄婴儿[7]。

2 Liddle 综合征临床及生化特征

Liddle 综合征的临床特征是早发的高血压[8],低血钾[9],低肾素[10],低醛固酮血症,对上皮钠通道抑制剂(阿米洛利)敏感,而对醛固酮抑制剂(螺内酯)不敏感。但亦有极个别患者老年发病或虽有基因突变却不发病[11-13]。由早发的高血压导致的心、脑血管疾病为其常见的并发症[14,15],然而肾功能不全在 Liddle 综合征患者并不常见。部分患者临床特征不典型,有的患者血钾水平正常而血醛固酮水平降低[16]。

3 Liddle 综合征的诊断与鉴别诊断

3.1 诊断

根据临床表现及实验室检查,结合家族病史,并在排除其他失钾性肾病的基础上可以考虑诊断。Liddle 综合征的诊断依据[17]:(1)早发严重高血压,未治疗患者易发生心血管并发症;(2)低钾血症,代谢性碱中毒(血钾也可正常,无明显降低);(3)低血浆肾素活性,低血浆醛固酮;(4)有早发重度高血压家族史或高血压靶器官损害家族史;(5)24 h 尿醛固酮极低或测不到;(6)螺内酯治疗无效。综合上述几条,考虑 Liddle 综合征,但是明确诊断依赖于基因筛查结果。筛查基因:上皮细胞钠离子通道 β 亚单位基因(SCNN1B)和上皮细胞钠离子通道 γ 亚单位基因(SCNN1G)。

3.2 鉴别诊断

Liddle 综合征需与一组盂德尔型单基因高血压病鉴别,目前比较明确的单基因遗传性高血压病还有:糖皮质激素可治疗性醛固酮增多症(glucocorticoid-remediable aldosteronism,GRA)、表征性盐皮质激素增多症(syndrome of apparent mineralocorticoid excess,AME)、盐皮质激素受体活性突变、Gordon 综合征(也称假性低醛固酮血症Ⅱ型)、先天性肾上腺皮质增生症(congenital adrenal hyperplasia,CAH)、高血压伴短指畸形(也称 Bilginturan 综合征)。大部分单基因遗传性高血压影响远端肾单位水-电解质转运和盐皮质激素的合成功能,诱发高血压的病理机制较为相似,主要是增加远端肾单位钠、氯重吸收,容量扩张,导致血压升高[3,18]。

单基因高血压病是继发性高血压的重要病因之一,其表型易受环境因素的影响。这类高血压一般发病早,多在青少年发病,伴有家族史,常表现为重度高血压或难治性高血压,有激素和生化水平的异常,其治疗有特异性,因此明确诊断对患者及其家属具有很大意义。对于有家族史的青少年,年龄 <30 岁、不明原因中-重度高血压者常规检测血肾素活性、血醛固酮、血钾、尿钾及尿醛固酮和皮质醇、性激素等激素水平,根据病史、体征和检测结果,必要时可筛查突变基因,确定单基因高血压的类型,有助于靶向降压治疗[17]。

表1 总结了常见单基因遗传性高血压病的诊断特征和突变基因[3,17,19]。而高血压伴短指畸形为正常肾素型,通过检查手掌可诊断。因此建议对年龄 <30 岁不明原因的高血压患者常规检测血肾素活性、血醛固酮、血钾及尿醛固酮[3]。

4 Liddle 综合征遗传学特征及发病机制

4.1 遗传学特征

通过对 Liddle 综合征家系的遗传学研究,现已证实该综合征的分子基础是16号染色体上编码的上皮钠离子通道(epithelial sodium channel,ENaC)基因(SCNN1B 和 SCNN1G)发生错义突变、无义突变或移码突变。细胞内钠离子调节 ENaC 活性以助于防止细胞肿胀,并可调节上皮细胞钠离子转运,但其潜在机制仍不完全清楚[20]。通过分子克隆技术已证实人类 ENaC 是由 α、β、γ 亚单位组成,主要分布在远端肾单位、结肠远端、肺上皮细胞、腮腺、汗腺、脑[21]。人类 α-、β-、γ-ENaC 分别由669、640和649个氨基酸组成,相对分子质量为75、72

表1 常见单基因高血压病的诊断特征和突变基因

Table 1 Diagnostic features and mutant genes of single gene hypertension

Type	Age	PRA	ALD	K^+	Genetic mode	Lesion site	Mutant gene	Medication
Liddle's syndrome	<30 years	↓	↓	↓	AD	Renal	*SCNN1B*, *SCNN1G*	Triamterene or amiloride
FH-I	20–30 years	↓	↑	↓	AD	Adrenal gland	*CYP11B1/2*	Glucocorticoid or MR antagonists
AME	Children	↓	↓	↓	AR	Renal	*11βHSD2*	Triamterene or spironolactone or amiloride
MR mutations	<30 years	↓	↓	↓	AD	Renal	*MR S810L*	Triamterene or amiloride
Gordon syndrome	<30 years	↓	↓/-	↑	AD	Renal	*WNK1*, *WNK4*	Thiazide diuretics
CAH	Children or adolescence	↓	↓/-	↓/-	AR	Adrenal gland	*CYP11B1*, *CYP17*	Combined medication

FH-I: familial hyperaldosteronism type Ⅰ; AME: syndrome of apparent mineralocorticoid excess; MR: mineralocorticoid receptor; CAH: congenital adrenal hyperplasia; PRA: plasma renin activity; ALD: aldosteronism; AD: autosomal dominant; AR: autosome recessive; SCNN1B: sodium channel epithelial 1 beta subunit; SCNN1G: sodium channel epithelial 1 gamma subunit; CYP11B1/2: cytochrome P450 family 11 subfamily B member 1/2; 11βHSD2: 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2; MR S810L: mineralocorticoid receptor Ser810Leu; WNK: WNK lysine deficient protein kinase; CYP11B1: cytochrome P450 family 11 subfamily B member 1; CYP17: cytochrome P450 family 17

和74 kDa。ENaC通道每个亚单位都由2个跨膜区域、胞质内的氨基端和羧基末端及大的细胞外袢组成,其中2个跨膜区域分别由ENaC基因第2和第13外显子编码胞质内羧基末端包含了2个富含脯氨酸的区域组成,第2个区域即为PPPxYxxL结构域(PY基序)。Liddle综合征主要是由于C端PY基序的缺失或突变所致,PY基序与蛋白配体Nedd4(一种泛素)的3个WW结构域相结合,泛素化是ENaC内吞和降解的信号,可使ENaC从细胞表面清除,ENaC缺失PY后,ENaC不能被有效降解,因而增加了ENaC在细胞表面的表达,使钠的重吸收增加,血容量扩张,导致高血压[22]。

4.2 发病机制

Liddle综合征关键性的病理生理改变是远端肾小管的ENaC对钠的重吸收增加引起的水电解质等内环境的失衡,其诊断、临床表现和治疗均需围绕此展开[23]。尽管上皮细胞对钠重吸收增加的确切机制尚不明确,但有学者提出,具有生理活性的ENaC数目的增加和/或其开放的概率增加可能是Liddle综合征的病理生理机制之一[24,25]。

随着对ENaC和其基因结构功能等认识的深入,Liddle综合征的发病机制研究已深入至分子水平。近年有关Liddle综合征发病机制的研究越来越多。研究显示,朊酶类在ENaC功能调节方面起重要作用[26];醛固酮可通过血清和糖皮质激素诱导的蛋白激酶1(serum and glucocorticoid-inducible kinase1,SGK1)信号通路增强小鼠模型肾脏ENaC对醛固酮的反应,增加肾小管对钠的重吸收[27];Pendrin基因消融可通过改变钠离子通道开放的比例来降低通道活性[28]。以上过程可能是导致Liddle综合征的病理生理机制之一。

目前的研究热点集中在Nedd4-2对钠离子通道的调控机制。研究表明,泛素化在ENaC交换中扮演关键角色。ENaC的泛素化状态对于上皮细胞钠离子吸收具有重要调节作用[29]。E3泛素连接酶NEDD4-2(由Nedd4L基因编码)通过调节阿米洛利敏感型上皮钠离子通道(ENaC/SCNN1)以调节钠离子的动态平衡[30]。鼠Nedd4-2基因的敲除导致肾、脉络丛和脑核浆膜ENaC过度表达,这些鼠对脑脊液钠离子和饮食诱导的高血压的敏感性增强,二者的作用能被钠离子通道阻断剂氨苯蝶啶阻断[24]。但亦有研究证实[31],ENaC虽然可被Nedd4-2强效调控,但通过Nedd4-2干预其赖氨酸泛素化而被调控只是其调控机制之一。钠离子通道也受赖氨酸乙酰化作用。曲古柳菌素A,一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂,可增强钠离子通道乙酰化和钠离子在胞浆和细胞表面的富集。同时研究证实,乙酰化通过拮抗钠离子通道泛素化来增加上皮钠离子的吸收[32]。

5 基因诊断

基因检测对明确Liddle综合征的诊断有重要指导意义[33,34]。目前已报道的导致该综合征的基因突变有数十个,多发生在SCNN1B和SCNN1G,发现的突变位点数量在逐年增加。对这些突变位点的检

测可用于明确诊断并使治疗更加精准[35-37]，但亦有一些患者虽具有相同的突变位点而临床表现各异[38,39]。Liddle综合征少见，且无特异性，临床极易误诊，随着分子生物学的进展，对Liddle综合征基因诊断已较为成熟。通过对SCNN1B和SCNN1G的测序筛查，可明确致病突变。

6 治 疗

6.1 病因治疗

Liddle综合征使用ENaC拮抗药（如氨苯蝶啶、阿米洛利），可有效控制血压和纠正低血钾。该病应终身服用氨苯蝶啶或阿米洛利方能维持健康状态。在用药过程中需定期监测血钾、钠、氯和二氧化碳结合力及时调整剂量，以免发生高血钾、低血钠和高血氯性酸中毒。

6.2 维持水电解质平衡

在严重低血钾引起的肌麻痹及严重心律失常时，则可短暂补充氯化钾，待血钾升至正常水平后即停止补钾，以免发生高钾血症。在补钾的同时需注意预防低血镁。对血钾、血钙已恢复正常，但仍有低血镁、伴神经肌肉应激性增强和（或）频发性心脏期前收缩者，经静注钙剂无效时，可给镁剂纠正，通过肾小管排钠潴钾，可使患者血钾迅速升高，代谢性碱中毒消失，并使血压、血浆肾素活性及醛固酮恢复正常。

低钠饮食可增强氨苯喋啶或阿米洛利的药物作用，在治疗中非常重要。采取低钠饮食的方法，也可以扭转电解质紊乱和防止高血压发生。

钠通道阻断药和噻嗪类利尿药虽可控制血压，但可能加重低血钾。血管扩张药、β受体阻滞药有益于控制高血压和减少心血管事件，但螺内酯治疗无效。

6.3 其他治疗

肾移植是可选的根治方案[17]。寻找增强Nedd4-2活性的新药物为目前研究治疗Liddle综合征的热点[40]，但由于ENaC在远端肾单位、结肠远端、肺上皮细胞、腮腺、汗腺、脑均有表达，故新药的组织特异性为不容忽视的问题之一[41]。

7 小结和展望

Liddle综合征的真实患病率应明显高于先前的预测。传统观念认为青少年重度高血压患者具有高血压病家族史和低血钾等电解质紊乱，Liddle综合征的可能性大。但目前逐渐认识到许多Liddle综合征患者临床表现不典型及不存在高血压家族史，因此应测定血浆肾素活性，结合临床症状和实验室检查结果，有目的地对候选人群进行基因筛查，以提高确诊率。对于发病机制的研究，可以为寻找新的更有效的治疗方法提供思路。

【参考文献】

[1] Yang KQ, Xiao Y, Tian T, *et al*. Molecular genetics of Liddle's syndrome[J]. Clin Chim Acta, 2014, 436: 202-206.

[2] Liddle GW, Bledsoe T, Coppage WS. A familial renal disorder simulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion[J]. Trans Assoc Am Phys, 1963, 76: 199-213.

[3] Sun NL, Wu HY. Standard of Diagnosis and Treatment of Hypertension[M]. Beijing: Chinese Medicine Science and Technology Press, 2015: 17-18. [孙宁玲, 吴海英. 高血压诊疗常规[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 17-18.]

[4] Tapolyai M, Uysal A, Dossabhoy NR, *et al*. High prevalence of Liddle's syndrome phenotype among hypertensive US veterans in Northwest Louisiana[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2010, 12(11): 856-860.

[5] Khosla N, Hogan D. Mineralocorticoid hypertension and hypokalemia[J]. Semin Nephrol, 2006, 26(6): 434-440.

[6] Baker E, Jeunemaitre X, Portal AJ, *et al*. Abnormalities of nasal potential difference measurement in Liddle's syndrome[J]. J Clin Invest, 1998, 102(1): 10-14.

[7] Assadi FK, Kimura RE, Subramanian U, *et al*. Liddle syndrome in a newborn infant[J]. Pediatr Nephrol, 2002, 17(8): 609-611.

[8] Wang LP, Yang KQ, Jiang XJ, *et al*. Prevalence of Liddle syndrome among young hypertension patients of undetermined cause in a Chinese population[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2015, 17(11): 902-907.

[9] Jain G, Ong S, Warnock DG. Genetic disorders of potassium homeostasis[J]. Semin Nephrol, 2013, 33(3): 300-309.

[10] Sahay M, Sahay RK. Low renin hypertension[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2012, 16(5): 728-739.

[11] Pepersack T, Allegre S, Jeunemaître X, *et al*. Liddle syndrome phenotype in an octogenarian[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2015, 17(1): 59-60.

[12] Kashif Nadeem M, Ling C. Liddle's-like syndrome in the elderly[J]. J Clin Hypertens(Greenwich), 2012, 14(10): 728.

[13] Rossi E, Farnetti E, Nicoli D, *et al*. A clinical phenotype mimicking essential hypertension in a newly discovered family with Liddle's syndrome[J]. Am J Hypertens, 2011, 24(8): 930-935.

[14] Kota SK, Kota SK, Panda S, *et al*. A case of Liddle's syndrome; unusual presentation with hypertensive encephalopathy[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2014, 25(4): 869-871.

[15] Smith JH, Lindor NM, Rabinstein AA. Cerebrovascular consequences of pseudohyperaldosteronism[J]. J Clin Hypertens

(Greenwich), 2012, 14(8): 547-552.

[16] Botero-Velez M, Curtis JJ, Warnock DG. Brief report: Liddle's syndrome revisited—a disorder of sodium reabsorption in the distal tubule[J]. N Engl J Med, 1994, 330(3): 178-181.

[17] Wu SL. Clinical Hypertension[M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2015: 863-875. [吴寿岭. 临床高血压病学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2015: 863-875.]

[18] Hassan-Smith Z, Stewart PM. Inherited forms of mineralocorticoid hypertension[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2011, 18(3): 177-185.

[19] Moher E, Townsend R. Advanced Therapy in Hypertension and Vascular Disease[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010: 567-572. [莫 勒, 汤 森. 高血压与心血管疾病现代治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 567-572.]

[20] Patel AB, Yang L, Deng S, *et al*. Feedback inhibition of ENaC: acute and chronic mechanisms[J]. Channels (Austin), 2014, 8(5): 444-451.

[21] Van Huysse JW, Amin MS, Yang B, *et al*. Salt-induced hypertension in a mouse model of Liddle syndrome is mediated by epithelial sodium channels in the brain[J]. Hypertension, 2012, 60(3): 691-696.

[22] Bubien JK. Epithelial Na^+ channel (ENaC), hormones, and hypertension[J]. J Biol Chem, 2010, 285(31): 23527-23531.

[23] Schröder K, Müller D. Electrolyte disorders as a hallmark of monogenetic diseases[J]. Internist (Berl), 2015, 56(7): 739-744.

[24] Leenen FH, Hou X, Wang HW, *et al*. Enhanced expression of epithelial sodium channels causes salt-induced hypertension in mice through inhibition of the α2-isoform of Na^+, K^+-ATPase[J]. Physiol Rep, 2015, 3(5): e12383.

[25] Jeggle P, Callies C, Tarjus A, *et al*. Epithelial sodium channel stiffens the vascular endothelium *in vitro* and in Liddle mice[J]. Hypertension, 2013, 61(5): 1053-1059.

[26] Planes C, Caughey GH. Regulation of the epithelial Na^+ channel by peptidases[J]. Curr Top Dev Biol, 2007, 78: 23-46.

[27] Rotin D. Role of the UPS in Liddle syndrome[J]. BMC Biochem, 2008, 9(Suppl 1): S5.

[28] Pech V, Wall SM, Nanami M, *et al*. Pendrin gene ablation alters ENaC subcellular distribution and open probability[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2015, 309(2): F154-F163.

[29] Zhou R, Tomkovicz VR, Butler PL, *et al*. Ubiquitin-specific peptidase 8 (USP8) regulates endosomal trafficking of the epithelial Na^+ channel[J]. J Biol Chem, 2013, 288(8): 5389-5397.

[30] Ronzaud C, Loffing-Cueni D, Hausel P, *et al*. Renal tubular NEDD4-2 deficiency causes NCC-mediated salt-dependent hypertension[J]. J Clin Invest, 2013, 123(2): 657-665.

[31] Ellison DH. Ubiquitylation and the pathogenesis of hypertension[J]. J Clin Invest, 2013, 123(2): 546-548.

[32] Butler PL, Staruschenko A, Snyder PM. Acetylation stimulates the epithelial sodium channel by reducing its ubiquitination and degradation[J]. J Biol Chem, 2015, 290(20): 12497-12503.

[33] Gao L, Wang L, Liu Y, *et al*. A family with Liddle syndrome caused by a novel missense mutation in the PY motif of the beta-subunit of the epithelial sodium channel[J]. J Pediatr, 2013, 162(1): 166-170.

[34] Phoojaroenchanachai M, Buranakitjaroen P, Limwongse C. Liddle's syndrome: a case report[J]. J Med Assoc Thai, 2015, 98(10): 1035-1040.

[35] Yang KQ, Lu CX, Xiao Y, *et al*. A novel frameshift mutation of epithelial sodium channel β-subunit leads to Liddle syndrome in an isolated case[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2015, 82(4): 611-614.

[36] Wang LP, Gao LG, Zhou XL, *et al*. Genetic diagnosis of Liddle's syndrome by mutation analysis of SCNN1B and SCNN1G in a Chinese family[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(8): 1401-1404.

[37] Bogdanovi R, KuburovićV, StajićN, *et al*. Liddle syndrome in a Serbian family and literature review of underlying mutations[J]. Eur J Pediatr, 2011, 171(3): 471-478.

[38] Gong L, Chen J, Shao L, *et al*. Phenotype-genotype analysis in two Chinese families with Liddle syndrome[J]. Mol Biol Rep, 2014, 41(3): 1569-1575.

[39] Mora A, Michalickova K, Donaldson IM. A survey of protein interaction data and multigenic inherited disorders[J]. BMC Bioinformatics, 2013, 14: 47.

[40] Díez J. Altered regulation of the epithelial sodium channel in hypertension. From genes to therapeutics[J]. J Hypertens, 2011, 29(2): 204-206.

[41] Paul S. Dysfunction of the ubiquitin-proteasome system in multiple disease conditions: therapeutic approaches[J]. Bioessays, 2008, 30(11-12): 1172-1184.

(编辑: 吕青远)