

· 综述 ·

APPL1 在糖尿病及其并发症中的作用

范琳玲 叶红英 王熠

【摘要】 APPL1 (adaptor protein, phosphotyrosine interacting with PH domain and leucine zipper 1) 是一种细胞内转接蛋白,可以和多种蛋白作用,介导细胞内多条信号通路。目前发现APPL1在胰岛 β 细胞中高度表达,与胰岛素分泌、胰岛素抵抗、糖尿病及其并发症密切相关。

【关键词】 APPL1;脂联素;胰岛素;胰岛细胞;糖尿病

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81400844)

Role of APPL1 in diabetes mellitus and its complications Fan Linling, Ye Hongying, Wang Yi. Department of Endocrinology & Metabolism, Huashan Hospital, Medical College, Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: Wang Yi, Email: aries.520@163.com

【Abstract】 APPL1 (adaptor protein, phosphotyrosine interacting with PH domain and leucine zipper 1) is an intracellular adaptor protein. It interacts with a variety of proteins and functions in intracellular signaling pathways. Recently, APPL1 is found highly expressed in islet β cells, closely relating with insulin secretion, insulin resistance, diabetes and its complications.

【Key words】 APPL1; Adiponectin; Insulin; Islet β cell; Diabetes mellitus

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81400844)

APPL1 (adaptor protein, phosphotyrosine interacting with PH domain and leucine zipper 1) 是一种包含多种功能域的衔接蛋白,它不仅在代谢相关的胰岛素信号通路和脂联素信号通路中发挥重要作用,它还可以和多个膜受体相互作用,参与多条信号通路,介导细胞增殖及凋亡、细胞存活、内体运输、染色体重塑等生理过程。目前APPL1在糖尿病及其并发症中发挥的作用尚未被广泛认知。本文将对APPL1两条经典的信号通路及其与糖尿病的研究进行综述。

1 APPL1 概述

人 APPL1 基因定位于染色体3p14.3-p21.1,包括22个外显子和21个内含子,全长45.6 kb^[1]。APPL1在许多组织中都高度表达,包括肝脏、骨骼肌、内皮组织、脂肪组织和胰岛组织,并且它的表达量会因为一些生理或病理因素如锻炼、高血糖症和肥胖而发生改变^[2-5]。

APPL1是一种细胞内转接蛋白,由709个氨基酸组成,包含氨基端的BAR (Bin-amphiphysin-Rvs) 结

构域、PH (Pleckstrin homology) 结构域和羧基端的磷酸酪氨酸结合 (PTB) 结构域^[1]。对PTB结构域的功能研究较BAR和PH成熟,发现其可以和多种膜受体结合,尤其是脂联素受体 (AdipoR) 1/2,参与脂联素信号通路;并且PTB结构域还能跟多种信号蛋白分子相互作用,参与胰岛素信号通路^[2,6]。

2 APPL1 代谢相关信号通路

2.1 APPL1 与脂联素信号通路 脂联素是一种主要由脂肪组织合成和分泌的生物活性因子,通过与AdipoR1/2结合激活丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和AMP活化蛋白激酶 (AMPK) 信号通路,参与代谢调节,如脂肪酸氧化、葡萄糖摄取^[7]。研究发现,APPL1通过PTB结构域和AdipoR1/2细胞内氨基端结合激活下游信号分子,促进AMPK和p38MAPK的磷酸化,引起脂质氧化、葡萄糖转运蛋白 (GLUT) 4的膜易位以及葡萄糖的摄取,并且通过Rab5 (小GTP酶) 增强脂联素代谢调节的作用^[2,6]。在肌细胞中,APPL1和二甲双胍都是通过锚定上游肝激酶B1增强其胞质定位,参与AMPK磷酸化,激活脂联素信号通路;并且在脂联素信号通路中,APPL1同时促进蛋白磷酸酶2A的激活和蛋白激酶C (PKC)-zeta的去磷酸化,PKC-zeta失活引起肝激酶B1丝氨酸磷酸化

大量减少,导致肝激酶 B1 从核内转位到胞质,从而可以和 APPL1 相互作用激活 AMPK^[8]。除此之外,脂联素依赖 APPL1 激活 AMPK,从而抑制白细胞介素-18 诱导的内皮细胞凋亡;参与调节脂肪堆积和抗炎反应^[9-10]。这些都明确阐明了 APPL1 参与 AdipoR1/2-APPL1-AMPK 信号通路。另外除了 AMPK 信号通路,APPL1 也可以调控脂联素介导的 p38MAPK 激活^[6,11]。在 C2C12 细胞中发现,抑制 APPL1 表达可减少脂联素引起的 p38MAPK 磷酸化,而过表达 APPL1 却有相反的作用^[6]。这可能与 p38MAPK 上游激酶——转化生长因子 β 激活的蛋白激酶 1 (TAK1) 和 MAPK 激酶激酶 3 (MKK3) 有关,APPL1 作为脚手架蛋白既可以和 TAK1 结合又可以和 MKK3 结合,从而调控 TAK1-MKK3-p38MAPK 信号通路^[11]。最近研究发现,脂联素可增加 APPL1 和 Sirt1 的结合而减少信号转导与转录激活因子 (STAT)3 和 Sirt1 的结合,增加 STAT3 的磷酸化和乙酰化水平,从而降低肝糖异生;过表达 APPL1 可以加强脂联素对肝糖异生的抑制作用,而抑制 APPL1 有相反的作用^[12]。

2.2 APPL1 与胰岛素信号通路 APPL1 在胰岛素信号转导中起一定作用^[1]。而磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) 和蛋白激酶 B (Akt) 在胰岛素信号通路中有广泛作用^[13-14]。研究发现,APPL1 介导 PI3K 促进 Akt 磷酸化,增加葡萄糖摄取和增强 GLUT4 的功能^[6, 15-16]。内生性 Akt 抑制剂 Tribble 和 Akt 结合定位于胞质中,在胰岛素刺激下,APPL1 和 Tribble 竞争性结合 Akt,使之转位到质膜上,从而激活胰岛素信号通路^[17-18]。Marinho 等^[4]发现,耐力训练可以提高 APPL1 和 Akt 的结合,从而减少 Akt 和 Tribble 的结合,提高肝脏对胰岛素的敏感性。研究发现,在肝细胞中 APPL1 430 位点丝氨酸磷酸化是胰岛素敏感性负性调控位点,而在肌细胞中 APPL1 401 位点丝氨酸磷酸化是胰岛素敏感性正性调控位点^[19-20]。另有研究发现,肿瘤坏死因子受体相关蛋白 6 对 APPL1 的泛素化调节对胰岛素信号通路的激活也是必不可少的^[21]。

胰岛素受体和胰岛素受体底物 (IRS)-1/2 的结合对调控胰岛素敏感性和能量平衡起重要作用。基础状态下,APPL1 可以和 IRS-1/2 形成复合物,在受到胰岛素或脂联素刺激时,可以被募集到胰岛素受体激活胰岛素信号通路;而全身敲除 APPL1 基因可损伤脂联素信号通路,进而导致胰岛素抵抗^[18]。

3 APPL1 与胰岛细胞的关系

研究显示,胰岛 β 细胞也存在胰岛素信号通

路,在调控 β 细胞数量、生存,胰岛素合成和分泌方面发挥重要作用。若胰岛素信号通路的某些组成成分失活,包括胰岛素受体、IRS-2、PI3K 和 Akt,可导致胰岛素分泌和 β 细胞数量减少。相反, β 细胞过表达 Akt 或 IRS-2 可以增加 β 细胞数量以及胰岛素分泌,从而防止小鼠发生糖尿病^[22]。

研究发现,全身敲除 APPL1 基因小鼠胰岛素合成减少以及第一时相分泌受损,不仅与 Akt 激活减少有关,还与胞吐过程中 SNARE (Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptors) 蛋白表达减少有关,引起葡萄糖不耐受,而通过激活 Akt 可以替代缺失 APPL1 的表型;相反,APPL1 转基因小鼠可以增加胰岛素分泌及抵抗高脂诱导的葡萄糖不耐受^[5]。APPL1 在胰岛中高度表达,但是在高脂喂养和糖尿病小鼠中其含量下降。在肥胖患者中,APPL1 在胰岛中的表达减少可能导致胰岛素抵抗,从而引起 β 细胞损伤,加速 2 型糖尿病 (T2DM) 的进程^[5]。敲除 APPL1 基因小鼠葡萄糖刺激的胰岛素分泌功能明显下降,并且胰岛素分泌相关基因的表达也下降;过表达 APPL1 可以增加胰岛细胞葡萄糖刺激的胰岛素分泌^[23]。因此 APPL1 和胰岛素可以共同作用于外周组织和胰岛 β 细胞来维持糖代谢平衡。

4 APPL1 与糖尿病及其并发症的关系

4.1 APPL1 与糖尿病 研究发现,在 T2DM 患者和肥胖人群的骨骼肌中 APPL1 表达水平较正常人升高,随着肥胖人群体重减轻,APPL1 的含量下降,高血糖症和低脂联素水平得到改善^[24]。对临床新诊 T2DM 患者 (63 例) 和健康对照者 (22 名) 进行空腹血清 APPL1 水平测定,发现前者血清 APPL1 水平升高,与空腹血糖、空腹胰岛素以及胰岛素抵抗指数呈正相关,表明 APPL1 升高和糖尿病的发生、发展密切相关^[25]。对 Zucker 糖尿病肥胖大鼠研究发现,其血浆脂联素和 APPL1 水平均较正常大鼠低,但是应用胰岛素或者二甲双胍治疗后,可以上调 APPL1 的表达^[26]。人体和动物研究结果的差异提示,在肥胖和新诊 T2DM 患者中胰岛素抵抗可能导致 APPL1 代偿性增加,刺激胰岛素分泌,提高胰岛素敏感性,增加葡萄糖摄取和脂肪酸氧化等;随着糖尿病病情的发展,胰岛细胞损伤,APPL1 的含量逐渐下降。

对两个糖尿病高危家族 (不同于青少年发病的成年型糖尿病) APPL1 基因的两个位点 c. 1655T > A [p. Leu552 (*)] 和 c. 280G > A [p. Asp94Asn] 进行分析发现,这两个位点的突变会导致 APPL1 功能丧失,以及胰岛素刺激的 Akt2 和糖原合酶激酶 β 磷酸

化减少,导致胰岛素信号通路的损害。说明 APPL1 基因突变和家族性高发的糖尿病有关,进一步证明了 APPL1 在糖代谢中的重要作用^[27]。但是 APPL1 在糖尿病的发生、发展的作用还有待进一步探讨。

4.2 APPL1 与糖尿病并发症 脂联素可以通过 AdipoR 磷酸化 AMPK 和内皮型一氧化氮合酶,刺激内皮细胞产生一氧化氮,诱导血管舒张从而达到保护血管的作用,该过程需要 APPL1 的参与^[2]。对 Zucker 糖尿病肥胖大鼠的研究发现,APPL1 含量较 Zucker 瘦鼠下降,可能与脂联素诱导的血管舒张作用减弱有关^[3]。随后 Wang 等^[17]发现,APPL1 在内皮细胞中通过参与 Akt 依赖的一氧化氮产生和细胞外信号调节激酶 1/2 介导的内皮素-1 分泌两条途径来调控血管舒张和收缩,从而对抗糖尿病对血管内皮的不利影响。在自发性高血压大鼠模型中,由于动脉低脂联素水平可以导致 APPL1 的表达下调,继而破坏血管内皮中 Akt/内皮型一氧化氮合酶/一氧化氮和细胞外信号调节激酶 1/2/内皮素 1 信号通路的平衡,导致胰岛素抵抗,增加外周血管阻力,与高血压的发生密切相关^[28]。

2007 年 Fang 等^[29]发现,脂联素通过与 AdipoR1/APPL1 的结合,增加心肌细胞脂肪酸氧化和线粒体氧耗保持心脏工作效率,对心脏代谢发挥有利作用。同时,脂联素可以通过 AdipoR1/APPL1 信号通路逆转缺氧/复氧诱导心肌细胞凋亡的过程^[30]。最新发现,脂联素介导 Rho/ROCK 依赖的肌动蛋白细胞骨架重塑是通过 APPL1 信号通路来增加葡萄糖摄取和代谢,从而对心肌细胞产生有利作用^[31]。并且 APPL1 可以减少高脂饮食对心脏产生的脂毒性,改善血管紧张素 II 导致的心肌细胞肥大和纤维化,延缓心力衰竭等过程。另外多篇文献报道,以中国 T2DM 人群为研究对象,发现 APPL1/2 基因多态性和冠心病的患病风险相关^[32-35]。

高糖环境下,足细胞 nephrin 蛋白、AMPK 和磷酸化 AMPK 的表达均减少,但是在过表达 APPL1 的情况下,这些蛋白的表达量会增加。可见 APPL1 可能通过 AMPK 信号通路来阻止足细胞损伤,这将成为一个治疗糖尿病肾病的新靶点^[36]。

综上所述,APPL1 通过脂联素和胰岛素信号通路改善糖、脂代谢——增加组织对脂肪酸氧化、葡萄糖摄取和糖原合成,减少糖异生,增加胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗等,与糖尿病及其并发症密切相关,是和能量代谢密切相关的一种蛋白。目前许多治疗糖尿病的药物都是通过增加胰岛素敏感性,但不良反应明显,需要更符合人体生理需求的药物出

现,因此,APPL1 可以作为治疗糖尿病及其他相关代谢性疾病新的潜在治疗靶点。目前,在一些代谢性疾病中 APPL1 的含量作为胰岛素敏感性的指标已被应用于科研中。但是关于 APPL1 在各个组织中通过何种机制发挥作用及在不同组织发挥的作用是否不同还未明确。鉴于 APPL1 改善代谢的重要作用,对 APPL1 进一步的研究具有重要的理论和实践意义。

参 考 文 献

- [1] Mitsuuchi Y, Johnson SW, Sonoda G, et al. Identification of a chromosome 3p14. 3-21. 1 gene, APPL, encoding an adaptor molecule that interacts with the oncoprotein-serine/threonine kinase AKT2[J]. *Oncogene*, 1999, 18 (35): 4891-4898. DOI: 10. 1038/sj. onc. 1203080.
- [2] Cheng KK, Lam KS, Wang Y, et al. Adiponectin-induced endothelial nitric oxide synthase activation and nitric oxide production are mediated by APPL1 in endothelial cells[J]. *Diabetes*, 2007, 56 (5): 1387-1394. DOI: 10. 2337/db06-1580.
- [3] Schmid PM, Resch M, Steege A, et al. Globular and full-length adiponectin induce NO-dependent vasodilation in resistance arteries of Zucker lean but not Zucker diabetic fatty rats[J]. *Am J Hypertens*, 2011, 24 (3): 270-277. DOI: 10. 1038/ajh. 2010. 239.
- [4] Marinho R, Ropelle ER, Cintra DE, et al. Endurance exercise training increases APPL1 expression and improves insulin signaling in the hepatic tissue of diet-induced obese mice, independently of weight loss[J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227 (7): 2917-2926. DOI: 10. 1002/jcp. 23037.
- [5] Cheng KK, Lam KS, Wu D, et al. APPL1 potentiates insulin secretion in pancreatic β cells by enhancing protein kinase Akt-dependent expression of SNARE proteins in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109 (23): 8919-8924. DOI: 10. 1073/pnas. 1202435109.
- [6] Mao X, Kikani CK, Riojas RA, et al. APPL1 binds to adiponectin receptors and mediates adiponectin signalling and function[J]. *Nat Cell Biol*, 2006, 8 (5): 516-523. DOI: 10. 1038/ncb1404.
- [7] Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects[J]. *Nature*, 2003, 423 (6941): 762-769. DOI: 10. 1038/nature01705.
- [8] Deepa SS, Zhou L, Ryu J, et al. APPL1 mediates adiponectin-induced LKB1 cytosolic localization through the PP2A-PKC ζ signaling pathway[J]. *Mol Endocrinol*, 2011, 25 (10): 1773-1785. DOI: 10. 1210/me. 2011-0082.
- [9] Chandrasekar B, Boylston WH, Venkatachalam K, et al. Adiponectin blocks interleukin-18-mediated endothelial cell death via APPL1-dependent AMP-activated protein kinase (AMPK) activation and IKK/NF- κ B/PTEN suppression[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283 (36): 24889-24898. DOI: 10. 1074/jbc. M804236200.
- [10] Tian L, Luo N, Zhu X, et al. Adiponectin-AdipoR1/2-APPL1 signaling axis suppresses human foam cell formation; differential ability of AdipoR1 and AdipoR2 to regulate inflammatory cyto-

- kine responses[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 221 (1): 66-75. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.014.
- [11] Xin X, Zhou L, Reyes CM, et al. APPL1 mediates adiponectin-stimulated p38 MAPK activation by scaffolding the TAK1-MKK3-p38 MAPK pathway[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 300(1): E103-E110. DOI: 10.1152/ajpendo.00427.2010.
- [12] Ding Y, Zhang D, Wang B, et al. APPL1-mediated activation of STAT3 contributes to inhibitory effect of adiponectin on hepatic gluconeogenesis[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 433: 12-19. DOI: 10.1016/j.mce.2016.05.021.
- [13] Yamaguchi N, Kukita T, Li YJ, et al. Adiponectin inhibits induction of TNF-alpha/RANKL-stimulated NFATc1 via the AMPK signaling[J]. *FEBS Lett*, 2008, 582 (3): 451-456. DOI: 10.1016/j.febslet.2007.12.037.
- [14] Jiang ZY, Zhou QL, Coleman KA, et al. Insulin signaling through Akt/protein kinase B analyzed by small interfering RNA-mediated gene silencing[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(13): 7569-7574. DOI: 10.1073/pnas.1332633100.
- [15] Saito T, Jones CC, Huang S, et al. The interaction of Akt with APPL1 is required for insulin-stimulated Glut4 translocation[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(44): 32280-32287.
- [16] Deepa SS, Dong LQ. APPL1: role in adiponectin signaling and beyond[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 296(1): E22-E36. DOI: 10.1152/ajpendo.90731.2008.
- [17] Wang Y, Cheng KK, Lam KS, et al. APPL1 counteracts obesity-induced vascular insulin resistance and endothelial dysfunction by modulating the endothelial production of nitric oxide and endothelin-1 in mice[J]. *Diabetes*, 2011, 60(11): 3044-3054. DOI: 10.2337/db11-0666.
- [18] Ryu J, Galan AK, Xin X, et al. APPL1 potentiates insulin sensitivity by facilitating the binding of IRS1/2 to the insulin receptor[J]. *Cell Rep*, 2014, 7(4): 1227-1238. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.04.006.
- [19] Du K, Herzog S, Kulkarni RN, et al. TRB3: a tribbles homolog that inhibits Akt/PKB activation by insulin in liver[J]. *Science*, 2003, 300(5625): 1574-1577. DOI: 10.1126/science.1079817.
- [20] 徐森, 肖元元, 韩峻峰. APPL1 介导瘦素对 C2C12 细胞 GSK-3 β 活性的影响[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(18): 1432-1436. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.18.016.
- [21] Cheng KK, Lam KS, Wang Y, et al. TRAF6-mediated ubiquitination of APPL1 enhances hepatic actions of insulin by promoting the membrane translocation of Akt[J]. *Biochem J*, 2013, 455(2): 207-216. DOI: 10.1042/BJ20130760.
- [22] Leibiger IB, Leibiger B, Berggren PO. Insulin signaling in the pancreatic beta-cell[J]. *Annu Rev Nutr*, 2008, 28: 233-251. DOI: 10.1146/annurev.nutr.28.061807.155530.
- [23] Wang C, Li X, Mu K, et al. Deficiency of APPL1 in mice impairs glucose-stimulated insulin secretion through inhibition of pancreatic beta cell mitochondrial function[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(9): 1999-2009. DOI: 10.1007/s00125-013-2971-4.
- [24] Holmes RM, Yi Z, De Filippis E, et al. Increased abundance of the adaptor protein containing pleckstrin homology domain, phosphotyrosine binding domain and leucine zipper motif (APPL1) in patients with obesity and type 2 diabetes: evidence for altered adiponectin signalling[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(8): 2122-2131. DOI: 10.1007/s00125-011-2173-x.
- [25] 王玉环, 张敏, 闫丽丽. AppL1 与新诊断 2 型糖尿病的相关性[J]. *南方医科大学学报*, 2012, 32(9): 1373-1376. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2012.09.037.
- [26] Schmid PM, Resch M, Schach C, et al. Antidiabetic treatment restores adiponectin serum levels and APPL1 expression, but does not improve adiponectin-induced vasodilation and endothelial dysfunction in Zucker diabetic fatty rats[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 46. DOI: 10.1186/1475-2840-12-46.
- [27] Prudente S, Jungtrakoon P, Marucci A, et al. Loss-of-function mutations in APPL1 in familial diabetes mellitus[J]. *Am J Hum Genet*, 2015, 97(1): 177-185. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.05.011.
- [28] Xing W, Yan W, Liu P, et al. A novel mechanism for vascular insulin resistance in normotensive young SHR: hypoadiponectinemia and resultant APPL1 downregulation[J]. *Hypertension*, 2013, 61(5): 1028-1035. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA-111.00728.
- [29] Fang X, Palanivel R, Cresser J, et al. An APPL1-AMPK signaling axis mediates beneficial metabolic effects of adiponectin in the heart[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 299(5): E721-E729. DOI: 10.1152/ajpendo.00086.2010.
- [30] Park M, Youn B, Zheng XL, et al. Globular adiponectin, acting via AdipoR1/APPL1, protects H9c2 cells from hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis[J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e19143. DOI: 10.1371/journal.pone.0019143.
- [31] Palanivel R, Ganguly R, Turdi S, et al. Adiponectin stimulates Rho-mediated actin cytoskeleton remodeling and glucose uptake via APPL1 in primary cardiomyocytes[J]. *Metabolism*, 2014, 63(10): 1363-1373. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.07.005.
- [32] Park M, Wu D, Park T, et al. APPL1 transgenic mice are protected from high-fat diet-induced cardiac dysfunction[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 305(7): E795-E804. DOI: 10.1152/ajpendo.00257.2013.
- [33] Cao T, Gao Z, Gu L, et al. AdipoR1/APPL1 potentiates the protective effects of globular adiponectin on angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and fibrosis in neonatal rat atrial myocytes and fibroblasts[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e103793. DOI: 10.1371/journal.pone.0103793.
- [34] Dadson K, Chasotis H, Wannaiampikul S, et al. Adiponectin mediated APPL1-AMPK signaling induces cell migration, MMP activation, and collagen remodeling in cardiac fibroblasts[J]. *J Cell Biochem*, 2014, 115(4): 785-793. DOI: 10.1002/jcb.24722.
- [35] Ma XW, Ding S, Ma XD, et al. Genetic variability in adapter proteins with APPL1/2 is associated with the risk of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus in Chinese Han population[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(22): 3618-3621.
- [36] Ji Z, Hu Z, Xu Y. APPL1 acts as a protective factor against podocytes injury in high glucose environment[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6): 6764-6771.

(收稿日期: 2016-07-27)