

• 综述 •

CaN/NFATc1 通路与骨癌痛发生机制的研究进展*

崔文静,倪佳艳 综述,王菊勇[△] 审校

200032 上海,上海中医药大学附属龙华医院 肿瘤科

[摘要] 骨癌痛(cancer induced bone pain,CIBP)是由原发性或转移性骨肿瘤及抗癌治疗或合并症如关节炎、痛风、脊椎关节强直等引起的骨疼痛,为中晚期癌症常见的症状之一,目前多以局部放疗、双磷酸盐及三阶梯镇痛处理,但尚缺乏更精准的治疗方法。研究表明,钙调神经磷酸酶(calcineurin,CaN)/活化T细胞核因子(nuclear factor-activated T cell,NFAT)通路与骨吸收重建及骨微环境的改变密切相关,尤其是NFATc1作为OPG-RANK-RANKL系统下游的信号分子,对破骨细胞的分化发挥着重要的转录调节作用,分化后的破骨细胞可实现骨吸收导致骨密度降低,破坏骨结构,引起CIBP。本文就破骨细胞中CaN/NFATc1通路与CIBP发生机制的研究进展进行简要综述,为今后骨癌痛的治疗提供新的思路。

[关键词] 钙调神经磷酸酶;活化T细胞核因子;骨癌痛

[中图分类号] R738.1 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.05.014

引文格式: Cui WJ, Ni JY, Wang JY. Relationship between CaN/NFATc1 pathway and cancer induced bone pain [J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(5):464-468. [崔文静,倪佳艳,王菊勇. CaN/NFATc1 通路与骨癌痛发生机制的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗,2019,32(5):464-468.]

Relationship between CaN/NFATc1 Pathway and Cancer Induced Bone Pain

Cui Wenjing, Ni Jiayan, Wang Juyong

Department of Oncology, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Wang Juyong, E-mail:wangjuyong1@126.com

This study was supported by The 13th Five-Year Plan of 'Major New Drug Development' in Major Scientific and Technological Project (NO. 2017ZX09304001).

[Abstract] Cancer induced bone pain is caused by primary or metastatic bone tumors, anti-cancer therapy and complications such as arthritis, gout, ankylosing spondylitis. It is one of the common symptoms of advanced cancer. At present, local radiotherapy, bisphosphonate and three-step analgesia are widely used, but there is no precise targeted therapy. Research suggests that Calcineurin/Nuclear factor-activated T cell (CaN/NFAT) pathway is closely related to bone resorption, reconstruction and microenvironment. In particular, NFATc1, as a signaling molecule in the downstream of OPG-RANK-RANKL system, plays an important role in transcriptional regulation of osteoclast differentiation which leads to cancer induced bone pain. In this paper, we review current research on the role of CaN/NFATc1 pathway in cancer induced bone pain, which may provide new ideas and methods for the treatment of bone cancer pain.

[Key words] Calcineurin; Nuclear factor-activated T cell; Cancer induced bone pain

癌性疼痛是肿瘤患者最为常见的临床症状之一,大量临床数据表明,50%以上恶性肿瘤患者在疾病进展过程中出现骨转移并引起疼痛^[1]。严重者导致病理性骨折、截瘫等,使患者生活质量和生存率下降^[2]。如何有效缓解癌性疼痛已经成为抗肿瘤治疗中亟待处理的问题^[3]。近期研究^[4-5]发现钙

调神经磷酸酶(calcineurin,CaN)/活化T细胞核因子(nuclear factor-activated T cell,NFATc)1通路在骨癌痛发生发展中有重要作用。本文就CaN/NFATc1信号通路的最新研究进展进行简要综述,为今后骨癌痛的精准治疗寻求新的突破口。

1 CaN/NFATc1 通路的概述

CaN也称钙调神经磷酸酶,是目前唯一已知的细胞内钙调素依赖性丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶,主要以催化磷脂酰丝氨酸和磷脂酰苏氨酸的脱磷酸化

[收稿日期] 2018-12-10 **[修回日期]** 2019-03-21

[基金项目] * 十三五“重大新药创制”科技重大专项(编号:2017ZX09304001)

[通讯作者] [△]王菊勇, E-mail:wangjuyong1@126.com

为主^[6-7],靶向作用于 NFAT 转录因子^[8]。CaN 是由一个结合钙调素 (calmodulin, CaM) 的催化亚单位 (CnA) 和一个结合 Ca^{2+} 的调节亚单位 (CnB) 1:1 比例紧密结合而成的异源二聚体。其中, CnA 是全酶催化以及调节的核心, 由 521 个氨基酸组成, 分子量为 60kD, 含有催化区域、CnB 结合域、自身抑制域、钙调素结合域四个区域。CnB 由 168 个氨基酸组成, 分子量为 19kD, 与 CaM 有 30%~50% 的序列同源性^[9-10]。虽然 CaN 与 Ca^{2+} 结合部位存在于 CnB, 但是 Ca^{2+} 介导的信号传导需要 Ca^{2+} /CaM 先结合到 CaNA 的调节区域, 在两者共同刺激下, CaN 能够使细胞浆中的 NFAT 脱磷酸化, 引起 NFAT 向核内转位以及完成后续的转录活动^[11]。

NFAT 是 T 细胞中主要的转录调节因子, 它的失调可能导致肿瘤的发生。NFAT 有 5 个成员: NFAT1 (NFATc2)、NFAT2 (NFATc1)、NFAT3 (NFATc4)、NFAT4 (NFATc3) 和 NFAT5^[12-14]。其中, NFATc1 是人破骨细胞分化中起主要作用的诱导调控因子^[15]。人类和小鼠的 NFATc1 均为全长约 150kb 的转录 DNA。NFATc1 是破骨细胞分化过程中的重要转录因子, 其 N-末端结构域结合 CaN 去磷酸化而介导 NFAT 核转位, C-末端与 DNA 序列特异结合并和激活子蛋白 1 (AP-1) 共同发挥作用; 其 C-末端还包含了一个 20kDa 大小的残基 416-591 (NFATc1-DBD) 也可以特异结合 DNA。NFATc1 活化有三部曲: 脱磷酸、核易位、提高 DNA 亲和力^[16]。静息状态下 NFATc1 以高度磷酸化、无活性状态存在于细胞质中。激活后从细胞质转运进入细胞核, 并转录出破骨细胞相关的特异性基因 [抗酒石酸酸性磷酸酶 (tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP), 组织蛋白酶 K (cathepsin K, CTSK) 和基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9)]^[17]。综上所述, NFATc1 在破骨细胞的分化中具有重要作用。

生理骨代谢时, 破骨细胞 (osteoclast, OC) 是主要骨吸收细胞, 清除旧骨的矿物质; 成骨细胞 (osteoblast, OB) 是骨生成细胞, 先形成类骨, 然后矿化形成新骨^[18]。两者共同维持骨骼更新与生长, 保持骨骼硬度与韧性^[19]。当癌细胞转移到骨髓时, 癌细胞释放的甲状旁腺激素相关肽可以生成核因子- κB 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL)^[20], RANKL 与 OPG 竞争性结合核因子- κB 受体活化因子 (receptor activator of nuclear factor kappa-B, RANK), 激活下游 NFATc1 等细胞因子, 最终导致 OC 的增生、活化和肥大。OC

重吸收骨质使骨质微环境酸中毒, 活化后的 OC 对痛觉敏化起关键作用^[21], 同时又有骨质破坏和癌细胞直接侵袭神经产生疼痛, 并且这促使肿瘤细胞刺激感觉神经加重骨癌痛 (图 1)。

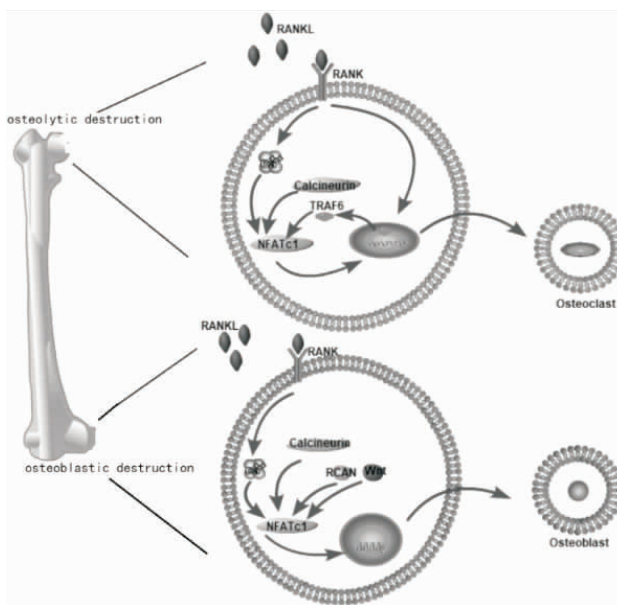


图 1 骨癌痛信号通路图

Figure 1. Signaling Pathway in Cancer Induced Bone Pain. Osteolytic destruction: RANKL binds to RANK and Tumor necrosis factor receptor associated factor 6 in the cytoplasm to form a complex, and then targets NFATc1 to initiate osteoclast adhesion and differentiation. When Ca^{2+} increases, CaN and Ca^{2+} bind to form a complex which combined with NFATc1 and dephosphorylates it. NFATc1 enters the nucleus and binds to DNA, induces gene transcription of osteoclasts, and makes osteoclast precursor cells mature osteoclasts. Osteoblastic destruction: CaN dephosphorylates NFATc1, translocates the nucleus and transcribes NFAT. Overexpression of RCAN in osteoblasts synergizes with Wnt signal to differentiate osteoblasts, and induces proliferation and differentiation of osteoblasts with some factors.

2 CaN/NFATc1 通路在癌症骨转移引发骨癌痛中的作用机制

NFAT 可以促进肿瘤转移, 在三阴性乳腺癌、肝癌、前列腺癌、非小细胞肺癌肿瘤组织中发现 NFATc1 过表达, 体内体外实验证实 Ca^{2+} /CaN/NFATc1 信号通路参与了乳腺癌细胞的侵袭和转移^[22]。肿瘤的骨转移类型分为: 溶骨型、成骨型和处于二者之间的混合型, 前期研究中 CaN/NFATc1

信号通路和溶骨型、成骨型关系最为密切^[23],转移到骨后的癌细胞导致骨骼结构改变,并引起疼痛。

2.1 CaN/NFATc1 通路与溶骨性骨肿瘤疼痛

溶骨性骨转移引起的疼痛是最为常见的一种骨癌痛类型,在溶骨性骨转移发生过程中,肿瘤细胞分泌各种促进 OC 分化、增殖的可溶性因子,与骨细胞和骨基质构成相互调节的复杂网络,进而促使溶骨性骨转移发生,其产生的相关蛋白又促进肿瘤细胞的生长和生存,形成“恶性循环”^[24]。在这一过程中,RANKL 与 RANK 结合后将肿瘤坏死因子受体相关胞浆因子 6 转移到胞质区,与 RANK/RANKL 结合为复合体,最终作用于 NFATc1 等细胞核转录调控因子,而 NFATc1 可调控诸多基因表达,启动 OC 黏附和分化^[25-26]。另一方面,在细胞内游离 Ca^{2+} 增加时,CaN 与 Ca^{2+} 结合形成复合物后与 NFATc1 结合并使其去磷酸化,NFATc1 在受体作用下转运入核与 DNA 结合,也可诱导 OC 特异性基因转录^[27],从而使破骨前体细胞分化为成熟 OC,成熟 OC 活化后可重吸收骨质,使骨髓微环境处于酸性状态中,骨髓微环境的改变促使骨癌痛痛觉敏化,同时增生活化的 OC 对骨的侵袭,形成骨质破坏发生微小骨折,这又引起骨膜表面的伤害性感觉神经元和神经支配,引发并加重疼痛^[28]。

2.2 CaN/NFATc1 通路与成骨性骨肿瘤疼痛

成骨性骨转移肿瘤与其它类型相比生长较慢,少或无溶骨性骨破坏,不易引起病理性骨折^[29],但患者也会表现出持续性疼痛。CaN 可引起 NFATc1 脱磷酸化,核内转位,提高 NFAT 转录^[12],钙调神经磷酸酶调节因子在破骨前体细胞中过度表达减弱 OC 分化,而在 OB 细胞中过度表达,促进 OB 的分化^[30]。有研究发现 NFATc1 在增生的 OB 中大量表达,并协同 Wnt 信号表达实现 OB 的增殖^[31]。以常见的前列腺癌骨转移为例,转移后的肿瘤细胞产生成纤维生长因子及 CXCR4、基质金属蛋白酶、内皮素-1 与 DKK-1 (Dickkopf related protein 1)、骨形态发生蛋白质类等因子,引起骨细胞增殖、分化和骨形成^[32];在此过程中先是 OC 破坏骨表面,为 OB 生成肿瘤提供合适条件,骨质非正常的溶解和生长可发生压迫在此骨组织造成缺血坏死、病理性骨折和高钙血症,引起疼痛感^[33],成骨性骨转移与溶骨性骨转移的不同之处在于骨组织微环境所释放的细胞因子,成骨性骨转移释放的细胞因子主要是促成骨形成,但最终都导致骨破坏,引起疼痛。

3 CaN/NFATc1 信号通路与骨癌痛治疗

CIBP 的治疗由单纯三阶梯止痛到联合或交替应用镇痛药物^[34],止痛方法的进步仍旧无法实现完全止痛。靶向疗法在癌症治疗中的广泛应用启示临床医生与研究人员,虽然溶骨性骨转移和成骨性骨转移引起的疼痛有其独特的发展机制,但靶向抑制 CaN/NFATc1 基因表达是治疗各类骨癌痛的思路之一。目前的骨癌痛治疗研究中发现,唑来膦酸通过下调 NFATc1 的蛋白及其 mRNA 分子水平治疗骨癌痛^[35]。金丝桃素是环烷类化合物,有研究证实金丝桃素可抑制 NFATc1 信号通路,减少 Ca^{2+} 震荡,作用于 OC 能抑制乳腺癌的侵袭和转移并预防骨转移导致骨破坏的发生,避免因骨质破坏引发的疼痛^[36]。Src 激酶是一种非受体蛋白酪氨酸激酶,参与了癌细胞生长、OC 降解及信号传导,达沙替尼是 Src 激酶抑制剂,可延缓骨癌痛大鼠模型疼痛^[37]。有研究证实淫羊藿中淫羊藿次苷 I 及代谢产物淫羊藿次苷 II 在体内外均能通过抑制 c-Fos 蛋白调控 NFATc1 基因表达,抑制 OC 生成以达到预防 OC 对骨的侵蚀作用,这对治疗骨癌痛新药开发有重要意义^[38]。锌是一种重要微量元素, Park 等^[39]发现锌可作用于 Ca^{2+} -CaN-NFATc1 信号通路抑制 OC 分化,因此锌或可作为由 NFATc1 激活引起的骨质疾病的预选治疗药。马齿苋是中药常见的清热解毒药,但有研究发现马齿苋可以抑制 RANKL 信号传导以诱导 c-fos 和 NFATc1 表达水平下调,对骨溶解动物模型有保护作用^[40]。无论是现代医学靶向药,还是中医药中单味药提取物或中药复方,对 CaN/NFATc1 通路的作用是探索骨癌痛治疗的开端,运用药物靶向 CaN/NFATc1 通路调控基因表达,抑制 OB、OC 异常增殖是治疗骨癌痛的思路之一。

4 总结与展望

骨癌痛是一种具有炎症性疼痛和神经性疼痛的复杂的慢性疼痛^[41],严重影响癌症患者的生活,目前镇痛方法主要是局部放疗、双磷酸盐及三阶梯镇痛法,但尚缺乏更精准的靶向治疗。现代医学的靶向治疗是更精准的治疗方法^[42],对 CaN/NFATc1 信号通路的研究是治疗骨癌痛的理论依据,如何通过这一通路减少患者的疼痛的发生,并减轻治疗的副作用是我们思考的问题。本课题组正在探索中药外用通络散结凝胶治疗骨癌痛大鼠 OPG/RANKL/RANK 通路的机制,并将进一步探讨外治法对 CaN/

NFATc1 通路的调控作用,为骨癌痛治疗提供新思路。

作者声明:本文第一作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;

利益冲突:本文全部作者均认同文章无相关利益冲突;

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统学术不端检测;

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

[参考文献]

- [1] Zhu XC, Zhang JL, Ge CT, et al. Advances in cancer pain from bone metastasis[J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9:4239-4245.
- [2] Kane CM, Hoskin P, Bennett MI. Cancer induced bone pain[J]. BMJ, 2015, 350(1):27-30.
- [3] Von Moos R, Costa L, Ripamonti CI, et al. Improving quality of life in patients with advanced cancer: Targeting metastatic bone pain[J]. Eur J Cancer, 2017, 71:80-94.
- [4] 林珏杉,董伟,张鹏,等. 唑来膦酸抑制破骨细胞分化中 TRPV5/NFATc1 的表达[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(9):1254-1258.
- [5] 孙越. 艾拉莫德在乳腺癌骨转移骨破坏中的抑制作用及其机制研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2016.
- [6] Idris AI. Recent trends and advances in cancer-induced bone disease[J]. Calcif Tissue Int, 2018, 102(2):129-130.
- [7] 赵亚军. Wnt5a/Ca²⁺/Calcineurin/NFAT 通路对黑素瘤细胞增殖及侵袭能力的影响[D]. 西安:第四军医大学, 2014.
- [8] Dutta D, Barr VA, Akpan I, et al. Recruitment of calcineurin to the TCR positively regulates T cell activation[J]. Nat Immunol, 2016, 18(2):196-204.
- [9] 陈亚红. 钙调神经磷酸酶依赖的信号通路的生物学效应[J]. 临床与病理杂志, 2001, 21(3):164-167.
- [10] 吴鹏飞,刘俊麟,崔志峰. 钙调磷酸酶-活化 T 细胞核因子信号通路抑制剂的研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(4):397-404.
- [11] 刘艳,张贺龙. CaN/NFAT 信号通路与肺癌骨转移的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(10):1990-1993.
- [12] Mogno GP, Carneiro FRG, Robbs BK, et al. Cell cycle and apoptosis regulation by NFAT transcription factors: new roles for an old player[J]. Cell Death Dis, 2016, 7(4):2199.
- [13] Martin R. Müller, Rao A. NFAT, immunity and cancer: a transcription factor comes of age[J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(9):645-656.
- [14] Giampaolo S, Gabriela W, Klein-Hessling S, et al. B cell development is critically dependent on NFATc1 activity[J]. Cell Mol Immunol, 2019, 16(5):508-520.
- [15] Rao A, Luo C, Hogan PG. Transcription factors of the NFAT family: regulation and function[J]. Ann Rev Immunol, 1997, 15(15):707-747.
- [16] Gabriel CH, Gross F, Karl M, et al. Identification of novel nuclear factor of activated t cell (NFAT)-associated proteins in T cells[J]. J Biol Chem, 2016, 291(46):24172-24187.
- [17] An J, Hao D, Zhang Q, et al. Natural products for treatment of bone erosive diseases: The effects and mechanisms on inhibiting osteoclastogenesis and bone resorption[J]. Int Immunopharmacol, 2016, 36:118-131.
- [18] 杨晓光,李国华. 骨代谢与细胞因子[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2000, 8(3):59-60.
- [19] Ouyang Z, Guo X, Chen X, et al. Hypericin targets osteoclast and prevents breast cancer-induced bone metastasis via NFATc1 signaling pathway[J]. Oncotarget, 2018, 9(2):1868-1884.
- [20] Christoph F, König F, Lebentrau S, et al. RANKL/RANK/OPG cytokine receptor system: mRNA expression pattern in BPH, primary and metastatic prostate cancer disease[J]. World J Urol, 2018, 36(2):187-192.
- [21] 贺小涛,魏燕燕,李云庆,等. 骨癌痛的发生发展研究现状[J]. 神经解剖学杂志, 2015, 31(3):374-378.
- [22] 王建,柴嘉穗,张雅敏. 活化 T 细胞核因子与肿瘤关系的研究进展[J]. 实用器官移植电子杂志, 2017, 5(4):315-320.
- [23] Mundy GR. Mechanisms of bone metastasis[J]. Cancer, 2004, 80(16):1546-1556.
- [24] 邓宇琳,王菊勇,蔡婷婷. OPG-RANKL-RANK 系统与骨癌痛的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(24):4079-4082.
- [25] 张杰. PEMF 调控 Ca²⁺/Calcineurin/NFATc1 信号通路抑制 RANKL 诱导的破骨细胞分化[D]. 广州:南方医科大学, 2016.
- [26] 张广峰,阴露佳,戚孟春,等. NFATc1 过表达对唑来膦酸诱发的破骨细胞生成抑制的影响[J]. 广东医学, 2017, 38(12):1795-1799.
- [27] 李忠浩,丁宁,杨全增,等. 破骨细胞中 NFATc1 相关调节研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(5):695-700.
- [28] 鲍艳举. 消癌止痛外用方调控破骨细胞活化及 PAR2/TRPV1 信号通路治疗骨癌痛的作用机制研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2015.
- [29] 何家湖,郑小宁,杨德平,等. 成骨性转移性骨肿瘤的介入治疗[J]. 临床外科杂志, 2004, 12(8):509-510.
- [30] Kim JH, Kim K, Kim I, et al. RCANs regulate the convergent roles of NFATc1 in bone homeostasis[J]. Sci Rep, 2016, 6(38526):1-10.
- [31] Cui Y, Zhao X, Mei L, et al. Osteon myospalacem baileyi attenuates osteoclast differentiation through RANKL induced NFAT pathways[J]. J Ethnopharmacol, 2018, 1(213):65-71.
- [32] 瓦俄,方珏敏,许青. 成骨与溶骨性骨转移机制差异及靶向药物进展[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(22):3699-3703.
- [33] 王野,高旭,杨庆,等. 前列腺癌骨转移发生机制的研究进展[J]. 中华泌尿外科杂志, 2015, 36(9):715-717.
- [34] 武林鑫,董彦鹏,孙亮,等. 丁丙诺啡与吗啡联合用于大鼠骨癌痛治疗的疼痛行为学观察[J]. 肿瘤防治研究, 2015, 42(5):466-469.
- [35] Jensen RR, Healy R, Ford CD, et al. Amlodipine and calcineurin

- inhibitor induced nephrotoxicity following allogeneic hematopoietic stem cell transplant[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24(3):S121-S122.
- [36] Ouyang Z, Guo X, Chen X, et al. Hypericin targets osteoclast and prevents breast cancer-induced bone metastasis via NFATc1 signaling pathway[J]. Oncotarget, 2018, 9(2):1868-1884.
- [37] Appel CK, Gallego-Pedersen S, Andersen L, et al. The Src family kinase inhibitor dasatinib delays pain-related behaviour and conserves bone in a rat model of cancer-induced bone pain[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):4792.
- [38] 贺龙刚, 高奥, 邱煌沛, 等. 淫羊藿次苷 I 及其代谢产物淫羊藿次苷 II 通过 AP-1/NFATc1 信号通路调控破骨细胞生成[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(3):1299-1302.
- [39] Park K, Park B, Yoon D, et al. Zinc inhibits osteoclast differentiation by suppression of Ca^{2+} -Calcineurin-NFATc1 signaling pathway[J]. Cell Commun Signal, 2013, 11(1):74.
- [40] Kim JY, Oh HM, Kwak SC, et al. Purslane suppresses osteoclast differentiation and bone resorbing activity via inhibition of Akt/GSK3 β -c-Fos-NFATc1 signaling in vitro and prevents lipopolysaccharide-induced bone loss in vivo[J]. Biol Pharm Bull, 2015, 38(1):66-74.
- [41] Schwei MJ, Honore P, Rogers SD, et al. Neurochemical and cellular reorganization of the spinal cord in a murine model of bone cancer pain[J]. J Neurosci, 1999, 19(24):10886-10897.
- [42] Hiasa M. Bone and calcium metabolism associated with malignancy. mechanism of cancer-induced bone pain[J]. Clin Calcium, 2018, 28(11):1495-1502.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊已加入“中国知网”学术期刊优先数字出版平台

为进一步提高期刊学术影响力,缩短出版周期,加快学术文献发表速度,提高作者学术成果的认可、传播和利用价值,我刊已加入“中国知网”学术期刊优先数字出版平台。

优先数字出版,是指文章在正式按照卷期印刷出版前,在网络上优先发表。作者所投本刊文章在通过外审,及作出相应修改并达到我刊刊用要求后,即可在“中国知网”优先发表,此举使得作者研究成果的首发权可以及时得到确认。

如果作者同意所投本刊文章于期刊印刷出版前在中国学术期刊(光盘版)电子杂志社主办的“中国知网”(网址:www.cnki.net)上予以优先数字出版,并许可该社在全球范围内使用该文的信息网络传播权、数字化复制权、数字化汇编权、发行权、翻译权,请于本刊网站(www.zlyfyzl.cn)首页“下载中心”下载授权书签字后寄回。

本刊编辑部