

·综述 General review·

干细胞治疗慢性肾脏病的研究进展

杨素萍, 张文卿, 杨 扬, 吴思颖, 韩 磊, 王家平

【摘要】 慢性肾脏病是一类具有高发病率、高致死率的全球性疾病。目前慢性肾脏病的主要治疗方法是肾脏替代疗法,即维持性透析治疗和肾移植,然而这两种方法均存在一定局限性。干细胞作为一类具有自我更新、多分化潜能的细胞,为慢性肾脏病的治疗提供了新方向,本文对胚胎干细胞、诱导多能干细胞、成体干细胞治疗慢性肾脏病的研究现状进行论述,同时总结了介入技术在干细胞移植治疗慢性肾脏病中的应用,将介入技术与干细胞移植有效结合,促进介入技术的发展,也为干细胞的进一步研究提供参考。

【关键词】 慢性肾脏病; 胚胎干细胞; 诱导多能干细胞; 成体干细胞; 介入治疗
中图分类号:R289.5 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2019)-05-0494-05

Research progress in stem cell therapy for chronic kidney diseases YANG Suping, ZHANG Wenqing, YANG Yang, WU Siying, HAN Lei, WANG Jiaping. Department of Radiology, Affiliated Second Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan province 650101, China

Corresponding author: WANG Jiaping, E-mail: jiapingwang12@163.com

【Abstract】 Chronic kidney disease (CKD) is a worldwide disease with high morbidity and mortality. At present, the main treatment for CKD is renal-replacement therapy, including maintenance dialysis treatment and kidney transplantation. However, renal-replacement therapy has certain limitations. As a kind of cells with self-renewal and multiple differentiation potential, the stem cells provide new therapeutic directions for the treatment of CKD. In this paper, the current research status of embryonic stem cell (ESC), induced pluripotent stem cell (iPSC) and somatic stem cell (SSC) therapy for CKD is reviewed. At the same time, the application of interventional technique in the treatment of CKD with stem cell transplantation is summarized. The effective combination of interventional technique and stem cell transplantation can promote the development of interventional technique and provide reference for further research of stem cells. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 494-498)

【Key words】 chronic kidney disease; embryonic stem cell; induced pluripotent stem cell; somatic stem cell; interventional treatment

1 慢性肾脏病及干细胞概述

慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)是指各种原因引起的慢性肾脏结构和功能障碍 ≥ 3 个月,包括肾小球滤过率(GFR)正常和不正常的病理损伤、血液或尿液成分异常,及影像学检查异常,或不明原因 GFR 下降(GFR < 60 mL/min)超过 3 个月。近年来,CKD 因其高发病率、高致死率已成为全球

范围内危害人类健康的又一重要疾病,在 2013 年 WHO 全球疾病负担评估报告中,大约有 956 200 例死于 CKD,比 1990 年增加 134%^[1]。国内流行病学调查数据显示,人群中 10.7% 患有 CKD,CKD 涉及的已经不是简单的医学问题,而是整个社会面临的健康问题^[2]。目前 CKD 的治疗方法主要是肾脏替代疗法,包括维持性透析治疗和肾移植,然而因肾移植供体紧张,维持性透析治疗不能完全替代肾脏功能而存在着明显的局限性,因此 CKD 治疗方法亟待于进一步探索。

干细胞是一类具有自我更新能力、多分化潜能的细胞的总称,在特定的生理条件下其可以分化成

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.05.020

基金项目:云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项项目(2017FE467-067)

作者单位:650101 昆明医科大学附属第二医院放射科

通信作者:王家平 E-mail:jiapingwang12@163.com

特定的细胞系谱^[3]。根据其来源不同可分为胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESC)、诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)、成体干细胞(somatic stem cells, SSC)^[4]。近年来,随着干细胞技术的发展及再生医学的兴起,干细胞治疗各种疾病的基础及临床研究越来越多,而干细胞也为CKD的治疗提供了新的治疗途径。本文对多种干细胞治疗CKD的研究进展作一综述,为进一步研究提供参考。

2 不同类型干细胞治疗CKD

2.1 ESC治疗CKD

ESC属于全能干细胞,是来源于胚胎发育至第5~6天的囊胚的内细胞团,大约由30个细胞组成,可以在体外特定条件下无限增值和自我更新,并具有分化成内、中、外3个胚层的能力,理论上可以诱导分化成体内所有类型的细胞。许多学者研究证实了ESC具有分化成肾脏相关细胞的潜力,Zhang等^[5]将ESC与胎儿肾细胞共培养,发现ESC可以向肾脏谱系的细胞分化;田寿福等^[6]研究也表明ESC具有分化为肾祖细胞的能力。Takasato等^[7]通过在不同阶段使用不同的生长因子成功的将人ESC诱导分化为肾脏类器官,其中肾小管标志基因(AQP1和SLC3A1)、足细胞标志基因(SYNPO、NPHS1和WT1)、集合管标志基因(AQP2和SCNNB1)在诱导分化的第22天明显表达,同时证明了通过诱导分化得到的细胞可以自我组装。Kim等^[8]使用肾源性生长因子将鼠ESC诱导分化成肾上皮细胞,这类细胞还能高效地整合到发育的肾脏上。上述体外实验验证了ESC具有分化肾脏各类细胞的能力,这为ESC治疗肾脏相关疾病提供了理论基础。

随着体外实验研究的进展,体内实验也逐渐增多,有报道ESC在体内可分化成肾小管细胞并且不形成畸胎瘤^[7]。张玉瑞等^[9]通过体内实验验证了人ESC诱导得到的肾前体细胞,对慢性肾衰竭起到明显的抑制及延缓作用。其团队使用第39~44代的人ESC诱导分化获得肾前体细胞,随后将肾前体细胞通过尾静脉移植至慢性肾衰小鼠模型,结果发现移植细胞后第7、15天小鼠肾功能明显改善,死亡率低于模型组。Geng等^[10]将复合在微晶明胶上的鼠ESC移植到慢性肾病大鼠剩余肾组织上,并用大网膜包裹移植植物以促进其与组织的融合。12周后,通过检测血清肌酐、尿素氮、24h尿蛋白、肾脏病理和肾小管损伤评分结果来评价肾脏功能,结果表明细

胞干预组大鼠血尿素、肾小球硬化指数、肾小管损伤指数明显低于未干预组。上述体内实验进一步验证了ESC治疗CKD的有效性,这些研究均为临床研究奠定了基础。

ESC治疗CKD的有效性在动物模型上逐步得到验证,然而其移植方式、移植时机、治疗机制等还需进一步研究。但ESC存在来源受限、免疫排斥、伦理问题、可导致畸胎瘤等问题,这些问题将限制其临床应用,需进一步解决。

2.2 iPSC治疗CKD

iPSC是一类通过对已分化的体细胞进行重编程得到的细胞,通过重编程使其具有自我更新能力和多项分化潜能,类似于ESC。2006年Yamanaka小组将Oct4、Sox2、c-Myc和Klf4 4个基因转入到小鼠成纤维细胞内,使其重编程具有干细胞潜能,这一研究为再生医学提供了新方向。与ESC一样,iPSC同样具有分化为肾脏不同类型细胞的能力,Osafune等^[11]成功将iPSCs诱导分化为多种肾脏相关细胞并可形成三维肾小管。Takasato等^[12]也报道了利用iPSC分化为肾脏类器官,其中每个肾单位包括近端小管、远端小管、髓襻、肾小球,而且其转录谱与早期妊娠的人类肾脏一致。此外,Caldas等^[13]通过在体内实验证实了iPSC可以有效延缓CKD的进展,其团队通过给5/6肾脏切除的大鼠注射iPSC,结果发现大鼠血肌酐、蛋白尿降低,而肌酐清除率上升,VEGF表达增高,病理结果表明其可以减轻巨噬细胞浸润和肾小球硬化。但是在8只移植了该细胞的大鼠肾脏中有5只发现Wilms肿瘤相关蛋白及特异抗体呈阳性。这一结果虽证实了iPSC治疗CKD的有效性,然而其带来Wilms瘤的风险不可忽略。

iPSC作为一类新兴的干细胞,由于其本身来源于患者自身体细胞,不受免疫排斥和伦理问题的限制,在治疗不同疾病中有巨大的潜力,然而自身也存在一定缺陷,如诱导成功率较低,诱导率过程复杂,iPSC的质量受供体细胞的类型及年龄的影响大、致癌性高等问题将会限制其临床应用。

2.3 SSC治疗CKD

SSC是存在于胎儿、儿童、成人组织中的多能干细胞,与ESC的全能分化不同,SSC仅可多向或单向分化^[14],其分化为具有特定表型、功能的成熟细胞,对维持组织的稳态和组织损伤后的修复起重要作用^[15-17]。SSC包括内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC)、间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)、脂肪干细胞(adipose-derived stem cell, ADSC)

及造血干细胞(hemopoietic stem cell, HSC)等。本文主要叙述 EPC、MSC 两类干细胞治疗慢性肾病的进展。

EPC 起源于骨髓,当组织受到刺激或损伤时,可以通过外周血循环至损伤部位分化为内皮细胞直接修复受损组织,也可通过旁分泌作用间接修复受损组织^[18-19]。Krenning 等^[20]研究表明 CKD 患者的 EPC 数量较健康人减少、功能弱,而 EPC 减少是导致 CKD 患者心血管事件高发的独立危险因素^[21]。Zhu 等^[22]、Ebrahimi 等^[23]通过动物实验验证了 EPC 能够促进肾脏血管的微循环,改善肾功能。除了直接移植 EPC 的方法外,许多学者通过药物提高患者体内的 EPC 数量及活性,从而保护患者肾功能^[24-25],研究发现 EPC 通过激活 P13K-Akt 信号通路减轻大鼠肾脏缺血再灌注损伤^[26]。

MSC 在特定条件下可诱导分化为软骨细胞、骨细胞、脂肪细胞、神经细胞等细胞,目前常见的 MSC 主要来源于骨髓,也可来源于脐带血、脂肪等组织。由于 MSC 不表达组织相容性复合体 II (MHC- II) 和共刺激分子,具有低免疫原性的特性^[27],此外其具有较强的旁分泌作用,是治疗 CKD 较为理想的细胞之一。目前许多研究表明 MSC 可以分化为肾小管上皮细胞、肾小球系膜细胞、足细胞、肾脏干细胞和肾小球内皮细胞^[28-29]。此外体内实验也证明移植 MSC 可以改善肾功能,同时减轻肾脏损伤。有研究通过对 SD 大鼠实行 5/6 肾脏切除的方法造成慢性肾衰竭模型,然后通过尾静脉注射骨髓 MSC,在移植细胞 4 个月后检测相关指标,发现移植细胞组大鼠体重比未移植组明显上升,且蛋白尿明显低于未移植组^[30],这一结果与陆发承等^[31]的研究结果一致。其团队还发现不同移植途径、不同移植次数对 CKD 的疗效具有较大差异,动脉途径移植细胞效果优于静脉途径^[32-33]。Villanueva 等^[34]通过给大鼠移植人脂肪来源的 MSC,结果表明通过移植细胞 CKD 大鼠的血肌酐水平降低,损伤标志物 ED-1 和 α -SMA 表达降低,同时高表达 PAX-2、BMP-7、VEGF,而这 3 种蛋白的高表达与肾功能改善密切相关,在肾脏病理检查中发现了移植的脂肪 MSC。其团队同时研究了还对骨髓来源的 MSC 对 CKD 大鼠的作用,结果与移植脂肪 MSC 类似^[35]。

除了上述基础研究外,部分研究已经进入临床试验阶段,Choi 等^[36]纳入 30 例 CKD 患者,通过静脉途径注射自体骨髓 MSC,结果发现细胞移植后第 1、3、6 个月,移植组血清肌酐清除率明显高于对照

组,且 2 例患者蛋白尿消失。Shekarchian 等^[37]进行了一个为期 1 年的单臂临床实验,给 7 例不同原因导致的 CKD 患者单次输注自体骨髓 MSC,结果 6 例患者血肌酐水平、肾小球滤过率(eGFR)无明显改善,但是未发现细胞输注的不良反应,证明了细胞移植的短期安全性和耐受性。

尽管 SSC 在治疗 CKD 中表现出极大优势,但是还需要更进一步的研究来探索其治疗机制、移植方式、移植次数,同时须纳入更多的患者来验证其安全性及有效性。

3 介入技术与 CKD 的干细胞移植

随着再生医学的发展,干细胞在治疗 CKD 的研究中取得了许多成果,然而不同的细胞移植方式,干细胞的归巢效率也是不一样的,干细胞归巢是其发挥作用的前提,因此寻找有效、安全的细胞移植方式对干细胞治疗 CKD 具有重要意义。目前,干细胞的移植方式主要包括静脉移植、动脉移植和局部移植。有研究表明 MSC 早期归巢率及移植效率表现出如下规律:局部移植 > 经肾动脉移植 > 经尾静脉移植^[38]。有学者在介入引导下,经左侧颈内动脉插管至肾动脉,然后移植骨髓 MSC,结果发现经肾动脉移植干细胞可以明显改善 CKD 大鼠肾功能,同时对对比剂造影并不影响大鼠肾功能^[33]。Katsuoka 等^[39]通过介入技术开发了一种多次经动脉移植干细胞的方法,该团队在透视下经股动脉插管至腹主动脉水平,超选择至左肾动脉,将干细胞移植至左肾,然后将导管远端固定在皮下,每 1~2 日用肝素冲洗导管,防止血栓形成,同时每周移植 1 次细胞。结果发现此种方法不会损伤血管,安全性高,而且荧光检测发现此种途径的细胞移植效率明显高于经静脉移植。在介入指导下插管并固定可以多次经动脉移植细胞至肾脏,避免多次插管造成的并发症,简化操作步骤。此外,赵堂亮等^[40]已成功经双动脉介入给糖尿病肾病患者输注脐带 MSC,发现经介入途径移植脐带血 MSC 治疗糖尿病患者安全有效,优于常规治疗。

将介入技术与干细胞动脉移植结合,可以更高效地将细胞移植至目的部位,减少细胞在肝脏、肺等部位的分布,更好地发挥干细胞在 CKD 肾脏中的作用。此外,也可以通过超声引导下穿刺对干细胞进行局部移植。总之,随着介入技术的发展,微创血管介入治疗肾脏相关疾病已成为一项较为成熟的技术,介入技术应用到 CKD 患者干细胞移植指日

可待,介入技术也将在再生医学中发挥其重要作用。

4 展望与挑战

干细胞作为治疗 CKD 的一种潜在方式,引起了许多学者的关注和研究。比起传统的肾脏替代疗法,干细胞疗法具有不可替代的优势,一方面可以用于移植的干细胞来源比较广泛,文中提到的各种不同类型的干细胞均在治疗 CKD 中发挥了作用。另一方面自体来源的干细胞无免疫排斥作用,细胞移植后不用长期服用免疫排斥药物。此外,许多学者也报道了干细胞治疗不同类型的肾脏相关疾病^[41-42],其在肾脏疾病方面的应用具有广阔的前景。但是目前还存在一些问题需要解决,比如细胞安全性、伦理问题、细胞治疗的机制、细胞移植方式、移植时机等相关问题还需要更进一步的研究,值得关注的是 ESC、iPSC 的致瘤性可能会严重阻碍其临床应用。介入治疗技术作为一种微创、精准的治疗方式在干细胞移植过程中发挥着不可替代的作用,将介入技术与干细胞移植治疗各种疾病结合将谱写再生医学的新篇章。笔者相信随着研究者对干细胞研究的不断深入,干细胞移植治疗 CKD 的研究及应用将会迅速发展。

[参考文献]

- [1] Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study[J]. *Lancet Glob Health*, 2016, 4: e307-e319.
- [2] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. *Lancet*, 2012, 379: 815-822.
- [3] Ring A, Kim YM, Kahn M. Wnt/catenin signaling in adult stem cell physiology and disease[J]. *Stem Cell Rev*, 2014, 10: 512-525.
- [4] Yuan BZ, Wang J. The regulatory sciences for stem cell-based medicinal products[J]. *Front Med*, 2014, 8: 190-200.
- [5] Zhang LX, Wang Y, Xie A, et al. Cells differentiated from mouse embryonic stem cells express renal marker molecules following co-cultured with fetal renal cells[J]. *Cell Res*, 2008, 18: s46.
- [6] 田寿福, 郭 焱, 牛 鑫, 等. 细胞生长因子联合诱导 ES 细胞向肾脏前体细胞分化的实验研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2012, 13: 1058-1061
- [7] Takasato M, Er PX, Becroft M, et al. Directing human embryonic stem cell differentiation towards a renal lineage generates a self-organizing kidney[J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16: 118-126.
- [8] Kim D, Dressler GR. Nephrogenic factors promote differentiation of mouse embryonic stem cells into renal epithelia[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16: 3527-3534.
- [9] 张玉瑞, 朱海鹏, 王 栋, 等. 人胚胎干细胞来源的肾细胞小鼠移植对慢性肾衰所致肾功能恢复的实验研究[J]. *医药论坛杂志*, 2017, 38: 25-27.
- [10] Geng XD, Zheng W, Wu CM, et al. Embryonic stem cells-loaded gelatin microcryogels slow progression of chronic kidney disease[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2016, 129: 392-398.
- [11] Osafune K. Kidney regeneration and disease modeling research using iPS cell technology[J]. *Nihon Shoni Jinzobyō Gakkai Zasshi*, 2013, 26: 64-69.
- [12] Takasato M, Er PX, Chiu HS, et al. Kidney organoids from human iPS cells contain multiple lineages and model human nephrogenesis[J]. *Nature*, 2015, 526: 564-568.
- [13] Caldas HC, Lojudice FH, Dias C, et al. Induced pluripotent stem cells reduce progression of experimental chronic kidney disease but develop wilms' tumors[J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 7428316.
- [14] Shyh-Chang N, Daley GQ, Cantley LC. Stem cell metabolism in tissue development and aging[J]. *Development*, 2013, 140: 2535-2547.
- [15] Gage FH, Temple S. Neural stem cells: generating and regenerating the brain[J]. *Neuron*, 2013, 80: 588-601.
- [16] Cullen SM, Mayle A, Rossi L, et al. Hematopoietic stem cell development: an epigenetic journey[J]. *Curr Top Dev Biol*, 2014, 107: 39-75.
- [17] Clevers H. The intestinal crypt, a prototype stem cell compartment [J]. *Cell*, 2013, 154: 274-284.
- [18] Szmitko PE, Fedak PW, Weisel RD, et al. Endothelial progenitor cells: new hope for a broken heart[J]. *Circulation*, 2003, 107: 3093-3100.
- [19] Resch T, Pircher A, Kaehler CM, et al. Endothelial progenitor cells: current issues on characterization and challenging clinical applications[J]. *Stem Cell Rev*, 2012, 8: 926-939.
- [20] Krenning G, Dankers PY, Drouven JW, et al. Endothelial progenitor cell dysfunction in patients with progressive chronic kidney disease[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 296: F1314-F1322.
- [21] Watorek E, Paprocka M, Dus D, et al. Endostatin and vascular endothelial growth factor: potential regulators of endothelial progenitor cell number in chronic kidney disease[J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2011, 121: 296-301.
- [22] Zhu XY, Urbieta-Caceres V, Krier JD, et al. Mesenchymal stem cells and endothelial progenitor cells decrease renal injury in experimental swine renal artery stenosis through different mechanisms[J]. *Stem Cells*, 2013, 31: 117-125.
- [23] Ebrahimi B, Li Z, Eirin A, et al. Addition of endothelial progenitor cells to renal revascularization restores medullary tubular oxygen consumption in swine renal artery stenosis [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 302: F1478-F1485.
- [24] Mohler ER 3rd, Zhang L, Medenilla E, et al. Effect of Darbepoetin alfa on endothelial progenitor cells and vascular

- reactivity in chronic kidney disease[J]. *Vasc Med*, 2011, 16: 183-189.
- [25] Lin CJ, Wu CJ, Wu PC, et al. Indoxyl sulfate impairs endothelial progenitor cells and might contribute to vascular dysfunction in patients with chronic kidney disease[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2016, 41: 1025-1036.
- [26] 刘永兰, 邹和群, 周丽娜. PI3K-Akt 信号通路在内皮祖细胞移植减轻大鼠缺血再灌注肾损伤中的作用[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2015, 35: 540-543.
- [27] De Miguel MP, Fuentes-Julian S, Blazquez-Martinez A, et al. Immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells: advances and applications[J]. *Curr Mol Med*, 2012, 12: 574-591.
- [28] Cleary MA, Narcisi R, Foccke, et al. Expression of CD105 on expanded mesenchymal stem cells does not predict their chondrogenic potential[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 24: 868-872.
- [29] Kim DR, Lee SY, Kim JS, et al. Ameliorating effect of gemigliptin on renal injury in murine adriamycin-induced nephropathy[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 7275109.
- [30] Milwid JM, Ichimura T, Li M, et al. Secreted factors from bone marrow stromal cells upregulate IL-10 and reverse acute kidney injury[J]. *Stem Cells Int*, 2012, 2012: 392050.
- [31] 陆发承, 王家平, 邢艺苑, 等. 肾动脉移植骨髓间充质干细胞治疗大鼠慢性肾病结果分析[J]. *介入放射学杂志*, 2017, 26: 351-354.
- [32] 白彝华, 王家平, 王剑松, 等. 不同输注途径移植骨髓间充质干细胞对阿霉素肾病大鼠疗效初探[J]. *天津医药*, 2013, 41: 1180-1183.
- [33] 邢艺苑, 王家平, 陆发承, 等. 骨髓间充质干细胞经肾动脉途径不同移植次数对大鼠阿霉素肾病的修复作用比较[J]. *介入放射学杂志*, 2017, 26: 641-645.
- [34] Villanueva S, Carreno JE, Salazar L, et al. Human mesenchymal stem cells derived from adipose tissue reduce functional and tissue damage in a rat model of chronic renal failure[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2013, 125: 199-210.
- [35] Villanueva S, Ewertz E, Carrion F, et al. Mesenchymal stem cell injection ameliorates chronic renal failure in a rat model[J]. *Clin Sci*, 2011, 121: 489-499.
- [36] Choi S, Park M, Kim J, et al. The role of mesenchymal stem cells in the functional improvement of chronic renal failure[J]. *Stem Cells Dev*, 2009, 18: 521-529.
- [37] Shekarchian S, Makhloogh A, Moghadasali R, et al. Sp260. Bone marrow mesenchymal stromal cells infusion in CKD patients: safety and feasibility study with one year follow up visit [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(Suppl 1): i174.
- [38] 李金东. 大鼠骨髓间充质干细胞三种移植途径在急性肾梗阻模型中的归巢研究[D]. 长沙: 中南大学, 2012.
- [39] Katsuoka Y, Ohta H, Fujimoto E, et al. Intra-arterial catheter system to repeatedly deliver mesenchymal stem cells in a rat renal failure model[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2016, 20: 169-177.
- [40] 赵堂亮, 吴正敏, 谭建明, 等. 脐带间充质干细胞移植对糖尿病肾病的临床观察[J]. *中华细胞与干细胞杂志·电子版*, 2016, 6: 110-114.
- [41] 杨晓燕, 潘兴华, 阮光萍, 等. 干细胞移植治疗糖尿病肾病[J]. *中国组织工程研究*, 2013, 17: 150-155.
- [42] Yokote S, Yokoo T. Stem cells in kidney regeneration[J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19: 6009-6017.

(收稿日期:2018-06-01)

(本文编辑:俞瑞纲)