

# NF- $\kappa$ B 信号转导通路对细胞周期的调控

胡晓东 张吉翔\*

(江西医学院第二附属医院分子医学重点实验室, 南昌 330006)

**摘要** 核转录因子 NF- $\kappa$ B 是哺乳动物 Rel 蛋白家族成员, 属 DNA 结合蛋白, 具有结合某些基因启动子  $\kappa$ B 序列并启动靶基因转录的功能。静息状态下, NF- $\kappa$ B 二聚体在胞浆内没有活性, 当细胞受刺激后, 它在 NF- $\kappa$ B 信号转导通路的上游激酶级联作用下被激活, 并易位到细胞核内, 增强靶基因表达。NF- $\kappa$ B 是细胞分裂和生存的关键调节因子, 参与调控细胞周期、细胞增殖和细胞分化。现就 NF- $\kappa$ B 对细胞周期的影响作一综述, 着重阐述 NF- $\kappa$ B 通过细胞周期蛋白和 CDK/CKI 作用 G<sub>1</sub>/S 期检测点、G<sub>2</sub>/M 期检测点, 调控细胞周期进程。

**关键词** NF- $\kappa$ B; 细胞周期蛋白; CDK/CKI; 细胞周期

核转录因子 NF- $\kappa$ B 存在于人体绝大部分细胞, 参与许多基因的表达调控。它与细胞凋亡的关系已有深入研究, 并证实它在抑制细胞凋亡中起重要作用, 是调控正常细胞和恶性细胞生长的关键因子<sup>[1]</sup>。NF- $\kappa$ B 与细胞周期调控之间的研究相对不多, 但也正日益被人们认识。

## 1 NF- $\kappa$ B 的结构和生物学特性

哺乳动物细胞 NF- $\kappa$ B 家族目前至少有 5 个成员<sup>[2]</sup>: NF- $\kappa$ B1(p50)、NF- $\kappa$ B2(p52)、RelA(p65)、RelB 和 c-Rel, 其 N 端均含由 300 个氨基酸组成的 Rel 同源结构域(Rel homogeneous domain, RHD), 内含结合 DNA 结构域、二聚化结构域和结合 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白(inhibitor of  $\kappa$ B, I $\kappa$ B)结构域, 其中 RelA、RelB 和 c-Rel 的 C 端有 NF- $\kappa$ B 活化基因所需的反式激活域。NF- $\kappa$ B 必须形成同源或异源二聚体才具有生物学活性, 不同组成的二聚体具有不同的特性, 异源二聚体 p50/p65、p50/c-Rel、p65/c-Rel 增强转录, 而同源二聚体 p50/p50、p52/p52 抑制转录。目前研究最多的是异源二聚体 p50/p65。

细胞在静息状态下, NF- $\kappa$ B 二聚体在细胞浆与 I $\kappa$ B 结合成三聚体, I $\kappa$ B 抑制了 NF- $\kappa$ B 活性; 当细胞受刺激时, I $\kappa$ B 在一系列激酶级联作用下从三聚体中解离并降解, 释放 NF- $\kappa$ B 二聚体, NF- $\kappa$ B 易位入细胞核与靶基因启动子的  $\kappa$ B 序列(5'-GGGACTTCC-3')结合, 调控靶基因表达。

## 2 NF- $\kappa$ B 信号转导通路

NF- $\kappa$ B 激动剂以直接或间接磷酸化 NF- $\kappa$ B 方式激活 NF- $\kappa$ B 诱导激酶[NF- $\kappa$ B inducing kinase, NIK 或称丝裂素活化蛋白激酶激酶激酶-1(mitogen-activated protein kinase kinase kinase, MAPKKK)], NIK 是 I $\kappa$ B 激酶(I $\kappa$ B kinase, IKK)的上游激酶, 也是通过磷酸化方式激活 IKK 调控 NF- $\kappa$ B 表达<sup>[3]</sup>。IKK 复合物由两个催化亚基 IKK $\alpha$ 、IKK $\beta$  和一个调节亚基 IKK $\gamma$ /NEMO 组成<sup>[4]</sup>, IKK $\alpha$ 、IKK $\beta$  与 IKK $\gamma$  结合成稳定的三聚体时, 可通过  $\alpha$ 、 $\beta$  N 端的激酶功能域使 p50-p65-I $\kappa$ B 三聚体上 I $\kappa$ B N 端两个保守的 Ser 残基磷酸化, 并迅速引起 SCF- $\beta$ -TRCP 对 I $\kappa$ B Lys21/22 位点泛素化, 使 I $\kappa$ B 发生构象改变, 并被 ATP 依赖性 26S 蛋白酶体迅速识别和降解, 从而从三聚体中解离。所有 I $\kappa$ B 蛋白家族 C 端均含锚蛋白重复序列, 可结合 NF- $\kappa$ B 的 Rel 同源结构域, 封闭其核易位信号; 一旦三聚体的 I $\kappa$ B 被降解, 就可暴露 p50 亚基的易位信号和 p65 亚基的 DNA 结合位点, 活化的 NF- $\kappa$ B 则易位到细胞核与靶基因启动子  $\kappa$ B 序列结合, 发挥转录调控作用<sup>[5,6]</sup>。见图 1<sup>[7]</sup>。

目前认为 IKK 引起 I $\kappa$ B 磷酸化的方式有两种:

(1) I $\kappa$ B Ser 残基磷酸化。即 IKK 使三聚体 p50-p65-I $\kappa$ B 上 I $\kappa$ B $\alpha$  的 Ser32/36 磷酸化(若是 I $\kappa$ B $\beta$ , 在 Ser19/23 磷酸化; 若是 I $\kappa$ B $\gamma$ , 则在 Ser157/161 磷酸化)。(2) I $\kappa$ B Tre 残基磷酸化。过钒酸盐<sup>[8]</sup>激活 NF- $\kappa$ B 是通过一种尚不明了的机制, 由 IKK 引起 I $\kappa$ B $\alpha$

收稿日期: 2003-11-26 接受日期: 2004-03-26

国家自然科学基金资助项目(No.30160032)

\* 通讯作者。Tel: 0791-6292706, E-mail: jixiangz@163.net

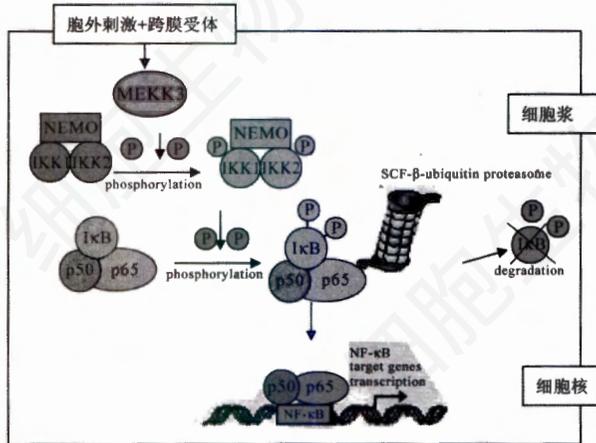


图1 NF- $\kappa$ B 信号转导通路(引自文献[7], 作者补充部分内容) IKK1, IKK2, NEMO 又分别称为 IKK $\alpha$ , IKK $\beta$ , IKK $\gamma$ 。

Tre42 残基磷酸化, 而 Ser 残基不被磷酸化, 也无 I $\kappa$ B 泛素化和蛋白酶降解。

### 3 NF- $\kappa$ B 对细胞周期的调控

细胞周期各阶段 G<sub>1</sub>、S、G<sub>2</sub>、M 期的调控主要依赖细胞周期蛋白(cyclin), 它与特异的细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)结合, CDK 进一步受激酶和磷酸酶调控, 并被 CDK 抑制剂(CDK inhibitor, CKI)或细胞周期检测点蛋白(checkpoint protein) p21, p16, p27 和生长阻滞及 DNA 损伤蛋白 45(growth arrest and DNA-damage protein 45, GADD45)抑制<sup>[9,10]</sup>。

活化的 NF- $\kappa$ B 与细胞周期调控有直接联系, 且主要作用于 G<sub>1</sub>/S 检测点、G<sub>2</sub>/M 检测点及激酶 CDK/CKI 系统。见图 2<sup>[11]</sup>。

#### 3.1 NF- $\kappa$ B 调控 G<sub>1</sub>/S 期

3.1.1 NF- $\kappa$ B 调控 cyclinD1 近来发现, NF- $\kappa$ B 可通过间接诱导生存因子或直接激活 cyclinD1 转录来促进细胞 G<sub>1</sub>/S 期进程。人 cyclinD1 启动子有两个  $\kappa$ B 位点, D1- $\kappa$ B1 和 D1- $\kappa$ B2, 与 NF- $\kappa$ B 结合启动 cyclinD1 转录。cyclinD1 是 DNA 合成及细胞通过 G<sub>1</sub>/S 期检测点的正向调控子, Rb 蛋白磷酸化是细胞通过 G<sub>1</sub>/S 期检测点的必要条件<sup>[12]</sup>。

NF- $\kappa$ B 在细胞核与 cyclinD1 基因启动子的  $\kappa$ B 位点结合调控 cyclinD1 基因表达水平, cyclinD1 与 CDK4、CDK6 形成复合物 cyclinD1/CDK4 和 cyclinD1/CDK6, 随后在 G<sub>1</sub> 期中期或后期使 Rb 蛋白磷酸化, 释放出转录因子 E2F, 促进细胞从 G<sub>1</sub> 期进入 S 期。在乳腺癌 T47D 细胞或 HeLa 细胞过表达 I $\kappa$ B $\alpha$  抑制 NF- $\kappa$ B 活性, 则 cyclinD1 转录水平降低及

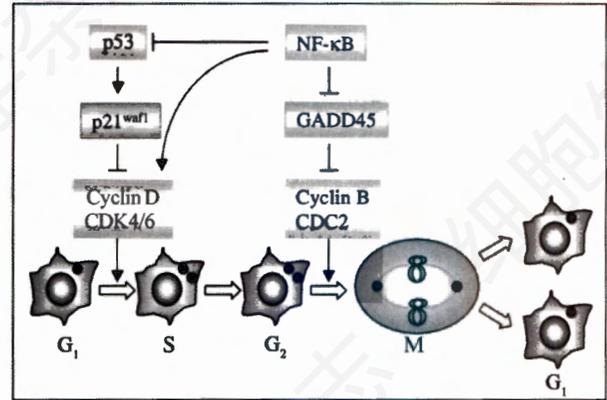


图2 NF- $\kappa$ B 对细胞周期的调控<sup>[11]</sup>

NF- $\kappa$ B 通过抑制 p53 活性和功能及上调 cyclinD1 基因表达促进细胞通过 G<sub>1</sub>/S 期检测点; 它还可通过上调 GADD45 蛋白表达促进从 G<sub>2</sub> 期向 M 期过渡。→: 表示促进; ⊥: 表示抑制。

Rb 蛋白磷酸化明显延缓, 导致细胞周期 G<sub>1</sub>/S 期进程延迟; 在细胞异位表达 cyclinD1 则能修复这种阻滞损伤, 提示 NF- $\kappa$ B 是通过调控 cyclinD1 或 Rb 通路的某个因子来促进细胞通过 G<sub>1</sub>/S 期检测点。cyclinD1 基因启动子上除转录因子 NF- $\kappa$ B 的结合位点, 还有其他转录因子如 E2F-1, c-Jun 和 Sp1 的结合位点, NF- $\kappa$ B 在功能上与它们相互作用来调控细胞周期<sup>[12,13]</sup>。

依赖 p53 的细胞周期阻滞, 是通过 p53 调控 cyclinD1 启动子上  $\kappa$ B 位点与 NF- $\kappa$ B2(p52)结合, NF- $\kappa$ B2 抑制了 cyclinD1 启动子活性, 使细胞不能从 G<sub>1</sub> 期进入 S 期。Bcl-3 蛋白是 I $\kappa$ B 家族成员, 是 NF- $\kappa$ B2 同源二聚体的转录辅因子, 常以 NF- $\kappa$ B2/Bcl-3 复合物形式存在, 它通过 NF- $\kappa$ B2 与 cyclinD1 启动子  $\kappa$ B 位点结合直接激活 cyclinD1, 促进 G<sub>1</sub>/S 期转变。p53 可抑制 Bcl-3 表达, 从而降低 NF- $\kappa$ B2/Bcl-3 复合物水平, 同时 NF- $\kappa$ B2/ 组蛋白去乙酰酶 1 (histone deacetylase 1, HDAC1)复合物明显增加。p53 通过这种机制抑制 cyclinD1 转录, 使细胞周期阻滞, 抑制细胞增殖<sup>[14]</sup>。

另外有研究提示活化的 NF- $\kappa$ B 是细胞周期阻滞及或诱导细胞分化所需, 在前 B 细胞和 HeLa 细胞中过表达 RelA(p65)或 c-Rel 均阻滞 G<sub>1</sub>/S 期进程。在 HeLa 细胞中, 由于过表达 c-Rel 导致 p53 半衰期延长, 使 p21 表达增加; 在前 B 细胞中过表达 c-Rel 对细胞周期进程没有影响, 但过表达 p65 则引起细胞在通过 G<sub>1</sub>/S 期时受阻; 然而在成熟的 B 细胞中 p65 对细胞周期没有作用, 认为 p65 对细胞周期进程的作用可能依赖于细胞的发育阶段<sup>[15,16]</sup>。

NF- $\kappa$ B 家族成员除正性调控 cyclinD1 表达外,

也抑制 cyclinD1 表达。Nakamura 等<sup>[17]</sup>在小前 B 细胞中发现 NF- $\kappa$ B1 即为负调控因子, 后者下调 cyclinD1 表达, 其机制可能是由于 NF- $\kappa$ B1 占据了 cyclinD1 启动子  $\kappa$ B 位点, 阻碍具有转录活性的 NF- $\kappa$ B 与  $\kappa$ B 位点结合。

**3.1.2 NF- $\kappa$ B 调控 cyclinD2** 人 I 型 T 细胞白血病病毒(human T-cell leukemia virus type I, HTLV-1)感染 T 细胞后, 发现 HTLV-1 的反式作用蛋白 tax 可直接结合 IKK 复合物, 激活 NF- $\kappa$ B 并启动 T 细胞 cyclinD2 基因, 调控细胞 G<sub>1</sub> 期的进程<sup>[18]</sup>。在 PI3K<sup>-/-</sup> 小鼠也发现, 活性 NF- $\kappa$ B 通过上调 cyclinD2 表达促进 B 细胞抗原受体(BCR)诱导 B 细胞增殖和发育<sup>[19]</sup>。

### 3.2 NF- $\kappa$ B 调控 G<sub>2</sub>/M 期

目前已有许多研究证实了 NF- $\kappa$ B 对 G<sub>1</sub>/S 期的调控作用, 对 G<sub>2</sub>/M 期的调控正在探索中。G<sub>2</sub>/M 期检测点的激活, 依赖于 G<sub>2</sub>/M 期关键激酶 CDK1/cyclinB 的激活及对 GADD45 的抑制, GADD45 可抑制 cdc2/cyclinB 复合物活性而使细胞在 G<sub>2</sub>/M 期阻滞。

NF- $\kappa$ B 通过下调 GADD45 恢复 cdc2/cyclinB 活性, 促进细胞通过 G<sub>2</sub>/M 期检测点。近来在人支气管上皮细胞 BEAS-2B 中, 稳定表达亚硝酸盐引起的突变体 IKK- $\beta$  可抑制 NF- $\kappa$ B 活性并伴有 GADD45 诱导产生, 导致细胞在 G<sub>2</sub>/M 期阻滞, 并呈剂量依赖性。分析 CDC25 表达, 亚硝酸盐诱导 CDC25A 产生, 而 CDC25B 和 CDC25C 蛋白明显降低。铬对细胞周期的调控更复杂, 尽管铬可诱导 GADD45 产生并抑制 CDC25B 和 CDC25C, 但它对 CDC25A 没有作用。钒酸盐对细胞周期的调控依赖于 NF- $\kappa$ B 的活化状态, 它对正常上皮细胞周期几乎没有调控作用, 但在 NF- $\kappa$ B 失活的细胞, 则表现出明显的 G<sub>2</sub>/M 期阻滞效应, 但它不能诱导 GADD45 表达, 表明 NF- $\kappa$ B 可抵制钒酸盐对 G<sub>2</sub>/M 期的阻滞, 促进 G<sub>2</sub>/M 期进程<sup>[11,20]</sup>。

### 3.3 NF- $\kappa$ B 与 CDK/CKI 相互作用调控细胞周期

已证实在转化细胞和丝裂素刺激的细胞中, NF- $\kappa$ B 与 CDK/CKI 系统相互作用来调控细胞周期。并且此相互作用在正反两方面影响细胞周期。

细胞高表达 NF- $\kappa$ B 家族成员 c-Rel 时可导致该细胞在通过 G<sub>1</sub>/S 期限制点时受阻, 用 G<sub>1</sub> 期细胞核裂解物作免疫共沉淀, 发现促 G<sub>1</sub>/S 期转变的关键激酶 CDK2 与 NF- $\kappa$ B 结合并沉淀; 而用 c-Rel C 端反式激活域作亲和层析则可分离出 CDK2 的调节亚基 cyclinE, 提示 c-Rel 通过与 cyclinE 结合抑制 CDK2 活性, 使细胞在 G<sub>1</sub>/S 期阻滞。某些特殊的 CDK 激酶与辅因子 CBP/p300 相互作用可下调 NF- $\kappa$ B 的转录

活性, 因为 CBP/p300 的 C 端可结合 CDK2/cyclinE, N 端可结合 NF- $\kappa$ B 亚基 p65 C 端的反式激活域, 从而导致 NF- $\kappa$ B 活性下降。CKI 蛋白 p21 则抑制 CDK2/cyclinE 复合物的结合, 解除了 CDKs 对 NF- $\kappa$ B 的下调作用, 使 NF- $\kappa$ B 亚基 p65 从辅因子 CBP/p300 上释放出来, 并转位于细胞核激活依赖  $\kappa$ B 位点的基因表达, 比如 cyclinD1 基因的表达, 最终促进细胞周期进程<sup>[21,22]</sup>。

当 T 细胞受抗原刺激时, 细胞内 NF- $\kappa$ B 信号转导通路与 CDK-Rb-E2F 通路相互作用来调控 T 细胞生存和生物活性, 并且 T 细胞生存与 p73 表达水平有关, 呈负相关。NF- $\kappa$ B 通过抑制 p73 表达而促进 T 细胞的生长。当 I $\kappa$ B 抑制 NF- $\kappa$ B 后, T 细胞的 p73 产生过表达, 导致 T 细胞凋亡。之前报道细胞短暂过表达 p73 可诱导 CKI 蛋白 p21 产生, p21 影响了细胞通过 G<sub>1</sub>/S 期而使细胞周期进程受阻。研究提示 NF- $\kappa$ B 失活后可通过诱导 p73 表达增加而使 p21 上调, 并进一步抑制了 CDK/cyclin 复合物活性, 导致细胞在 G<sub>1</sub>/S 期阻滞<sup>[23,24]</sup>。

抗肿瘤药姜黄素(curcumin, CCM)在前列腺癌细胞-3(PC-3)中可抑制 TNF- $\alpha$  所致的 NF- $\kappa$ B 活化, NF- $\kappa$ B 活性降低从而激活 p21 表达使细胞在 G<sub>1</sub> 期明显阻滞。用吡啶-3-甲醇(I3C)处理该细胞时细胞也阻滞于 G<sub>1</sub>/S 期, 其机制可能是 I3C 下调 NF- $\kappa$ B, 导致了 CDK6 下调及 p21 和 p27 的上调, 且 p21 在转录水平上调不依赖于肿瘤抑制基因 p53。而用芹黄素处理前列腺癌 LNCaP 细胞时发现, 芹黄素可下调 NF- $\kappa$ B/p65 组成型表达, 使 cyclinD1、cyclinD2、cyclinE 和 CDK2、CDK4、CDK6 表达明显降低, 且伴有 p21 和 p27 表达增加, 导致细胞在 G<sub>1</sub> 期阻滞, 并且 p21 的转录上调是依赖于 p53 的诱导。在细胞周期 G<sub>1</sub> 期, p21 抑制 CDK2 活性, 阻止细胞通过 G<sub>1</sub>/S 检测点; 在 G<sub>2</sub> 期, p21 抑制 cdc2/cyclinB 活性, 阻止细胞通过 G<sub>2</sub>/M 检测点<sup>[25-27]</sup>。

## 4 调控 NF- $\kappa$ B 的因子

静息状态下, 无活性 NF- $\kappa$ B 受到刺激后活化, 这些刺激来源于细胞因子、丝分裂素、有毒金属、紫外线及病毒、细菌感染等。诱导 NF- $\kappa$ B 活化的因子与其特异的跨膜受体结合后, 使后者空间构象改变引起细胞内信号转换及传递, 并激活 NF- $\kappa$ B 上游激酶, 上调 NF- $\kappa$ B 表达来调控细胞周期进程。现将部分作用于 NF- $\kappa$ B 的细胞因子归纳于图 3<sup>[28-32]</sup>。

## 5 小结

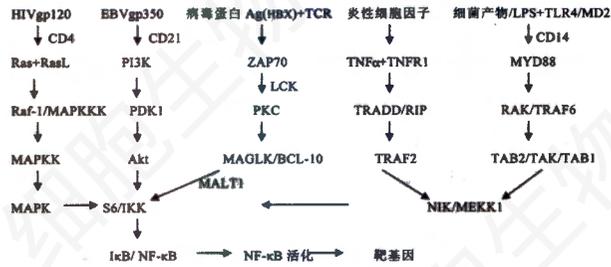


图3 部分调控NF- $\kappa$ B的细胞因子  
S6酶有IKK样活性。

尽管已证实NF- $\kappa$ B在调控细胞周期和细胞增殖中的重要作用，但其作用的确切机制及相互联系尚不完全清楚。cyclinD1启动子 $\kappa$ B序列可被NF- $\kappa$ B结合，在转录水平调控cyclinD1表达，但不能排除其他转录因子以和NF- $\kappa$ B协同方式去获得cyclinD1转录的完全激活，而这些因子间的作用机制也不明确；NF- $\kappa$ B是否只作用于cyclinD1基因还是协同作用于其他基因一起调控细胞周期也有待进一步证实。NF- $\kappa$ B信号转导通路及该通路成员间的关系已清楚，但具体的作用环节是如何进行的仍在继续探索中。显然，NF- $\kappa$ B调控细胞周期的机制是复杂的，还需不断的分析和实验。许多药物可作用于NF- $\kappa$ B而影响细胞周期进程及细胞生长，因此，探索药物对NF- $\kappa$ B的作用来抑制恶性细胞的生长和转化，将成为慢性炎症及肿瘤药物开发的新方向。

## 参考文献 (References)

- [1] Gilmore TD *et al.* *Oncogene*, 1996, **13**: 1367
- [2] Baldwin AS Jr. *Annu Rev Immunol*, 1999, **14**: 649
- [3] Ling L *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**: 3792
- [4] Mercurio F *et al.* *Science*, 1997, **278**: 860
- [5] Brown K *et al.* *Science*, 1995, **267**: 1485
- [6] Chen ZJ *et al.* *Cell*, 1996, **84**: 853
- [7] Li Q *et al.* *Nat Rev Immunol*, 2002, **2**: 725
- [8] Beraud C *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**: 429
- [9] Shackelford RE *et al.* *Environ Health Perspect*, 1999, **107** Suppl:5
- [10] Sheikh MS *et al.* *Biochem Pharmacol*, 2000, **59**: 43
- [11] Chen F *et al.* *Am J Pathol*, 2001, **159**: 387
- [12] Hinz M *et al.* *Mol Cell Biol*, 1999, **19**: 2690
- [13] Watanabe G *et al.* *Mol Cell Biol*, 1998, **18**: 3212
- [14] Rocha S *et al.* *Mol Cell Biol*, 2003, **23**: 4713
- [15] Bash J *et al.* *Mol Cell Bio*, 1997, **17**: 6526
- [16] Sheehy AM *et al.* *J Biol Chem*, 1999, **274**: 8708
- [17] Nakamura Y *et al.* *Mol Cell Biol*, 2002, **22**: 5563
- [18] Mori N *et al.* *Int J Cancer*, 2002, **99**: 378
- [19] Suzuki H *et al.* *Nat Immunol*, 2003, **4**: 28
- [20] Chen F *et al.* *J Biol Chem*, 2001, **276**: 11414
- [21] Chen E *et al.* *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, **249**: 728
- [22] Perkins ND *et al.* *Science*, 1997, **275**: 523
- [23] Wan YY *et al.* *Immunity*, 2003, **18**: 331
- [24] Zhu J *et al.* *Cancer Res*, 1998, **58**: 5061
- [25] Hour TC *et al.* *Prostate*, 2002, **51**: 211
- [26] Chinni SR *et al.* *Oncogene*, 2001, **20**: 2927
- [27] Gupta S *et al.* *Oncogene*, 2002, **21**: 3727
- [28] Karin M *et al.* *Annu Rev Immunol*, 2000, **18**: 621
- [29] Popik W *et al.* *Mol Cell Biol*, 1996, **16**: 6532
- [30] Briand G *et al.* *Virology*, 1997, **228**: 171
- [31] Chen G *et al.* *Science*, 2002, **296**: 1634
- [32] Shouten GJ *et al.* *EMBO J*, 1997, **16**: 3133

## The Regulative Effects of NF- $\kappa$ B Signaling Pathway on Cell Cycle

Xiao-Dong Hu, Ji-Xiang Zhang\*

(The Key Laboratory of Molecular Medicine, the Second Affiliated Hospital of Jiangxi Medical College, Nanchang 330006, China)

**Abstract** Nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), a member of the mammalian Rel protein family, is a heterodimer of p65 and p50, and is sequestered in the cytoplasm in the inactivated state through the ankyrin repeats of its specific inhibitor, I $\kappa$ B. NF- $\kappa$ B undergoes nuclear translocation and binds to its decameric DNA response element (5'-GGGACTTCC-3') when activated by its up-stream signal cascades. As a result, the transcription of NF- $\kappa$ B regulation gene is stimulated. NF- $\kappa$ B has been identified to play an important role in promoting inflammation and in regulating cell proliferation and survival. This review surveys our current understanding of the role of NF- $\kappa$ B signaling pathway in regulation of the cell cycle, with focusing on its actions on cyclin, cyclin-dependent protein kinase (CDK) and CDK inhibitor, respectively, which lead to the transition of G<sub>1</sub>/S and G<sub>2</sub>/M phases.

**Key words** NF- $\kappa$ B; cyclin; CDK/CKI; cell cycle

Received: November 26, 2003

Accepted: March 26, 2004

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30160032)

\*Corresponding author. Tel: 86-791-6292706, E-mail: jixiangz@163.net