

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.06.010

逆转录转座子 LINE-1 在肿瘤免疫相关研究中的新进展

New advances of retrotransposon LINE-1 in tumor immunology

张蕊 综述; 于津浦 审阅(天津医科大学肿瘤医院 肿瘤分子诊断中心, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤防治重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室, 天津 300060)

[摘要] 长散布元件-1(long interspersed nuclear element-1, LINE-1)逆转录转座子是肿瘤中染色体不稳定、基因组不稳定和遗传异质性的主要标志, 并已成为许多疾病发生、发展和不良预后的标志物之一。LINE-1 也参与调控免疫系统, 并通过多种方式影响免疫微环境。LINE-1 逆转录转座子的异常表达可对先天免疫应答产生强烈刺激, 激活免疫系统, 引发自身免疫和炎症反应。因此, 抑制 LINE-1 的活性已成为多种肿瘤的潜在治疗策略。本文主要综述了 LINE-1 的调控机制、LINE-1 与肿瘤和免疫的相关性以及 LINE-1 的多种抑制剂, 为 LINE-1 的研究提供了新的认识。

[关键词] 逆转录转座子; LINE-1; 调控机制; 肿瘤; 免疫; 抑制剂

[中图分类号] R730.54; R730.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)06-0616-08

长散布元件-1(long interspersed nuclear element-1, LINE-1)是一类非长末端重复(non-long-terminal repeat, LTR)转座元件(transposable element, TE), 是目前人类基因组中唯一具有自主转座能力的逆转录转座子, 在人类基因组中广泛分布着约 500 000 个拷贝, 约占基因组总量的 17%^[1-2]。近年来, 体细胞 LINE-1 插入的促肿瘤作用一直是癌症研究的热点。LINE-1 插入形成新的转座元件已证实与多种肿瘤的发生密切相关。LINE-1 也参与调控自身免疫和炎症反应。因此, 靶向抑制 LINE-1 可能成为肿瘤-免疫相关疾病的潜在治疗策略。本文就近年来 LINE-1 与肿瘤和免疫的相关性, 并结合其调控机制对 LINE-1 新进展作一综述。

1 LINE-1 概述

长散布元件(long interspersed nuclear element, LINE)包括 LINE-1、LINE-2 和 LINE-3。其中, 5%~6% 的 LINE-2 和 LINE-3 是截短的无功能的分子序列。而 LINE-1 是丰度最高和功能最强的一类转座 DNA^[1]。LINE-1 全长 6.0~7.0 kb, 其序列包含 5'-非翻译区(5'-untranslated region, 5'-UTR)、两个开放阅读框(open reading frames, ORF1 和 ORF2)和 3'-UTR 区^[2]。2015 年发现一个新的开放阅读框 ORF0, 它位于 LINE-1 转录本的 5'-UTR, 在 ORF1 和 ORF2 结构基因的反义链上^[3]。反义启动子(antisense promotor, ASP)可以通过启动融合转录本并调控 ORF0 来提高 LINE-1 的转座能力^[4]。LINE-1 逆转录转座过程中, ORF1 和 ORF2 均发挥作用。ORF1 编码 ORF1P, ORF1P 是具有核酸伴

侣活性的 RNA 结合蛋白, ORF2 编码具有内切酶和逆转录酶活性的蛋白 ORF2P^[2,5]。

LINE-1 的生活周期起始于 RNA 聚合酶 II 与 LINE-1 的 5'-UTR 启动子区结合, 及其介导的 LINE-1 全长 mRNA 的转录^[6-7]。LINE-1 mRNA 出核到细胞质中, ORF1 和 ORF2 被翻译并与 LINE-1 mRNA 结合形成核糖核蛋白(ribonucleoprotein, RNP)颗粒。RNP 被转运至细胞核, RNP 中的 ORF2P 内切酶通过识别并剪切宿主基因组 DNA 上特定的核酸序列(3'-AA/TTTT-5'), 启动靶点引导逆转录(target-site primed reverse transcription, TPRT)过程。然后, ORF2P 利用断裂处产生的 3' 端游离羟基, 以 RNP 中的 LINE-1 mRNA 为逆转录模板, 生成 LINE-1 的互补 DNA 序列^[2]。LINE-1 在人类基因组中的分布是有选择性的。LINE-1 的内切酶活性和 DNA 复制决定了 LINE-1 的插入偏好。例如, LINE-1 优先插入到核小体缺失的 DNA 中, 这主要是因为其富含 AT 序列^[8]。而 DNA 复制叉的方向也会影响 LINE-1 的插入偏好, 因为剪切链通常是后置链模板。

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 82072588, No. 81702280, No. 81872143); 天津市自然科学基金资助项目(No. 18JCQNJC82700)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82072588, No.81702280, No.81872143), and the Natural Science Foundation of Tianjin (No. 18JCQNJC82700)

[作者简介] 张蕊(1987—), 女, 博士, 助理研究员, 主要从事肿瘤分子生物学基础研究, E-mail: zhangrui_rz@163.com

[通信作者] 于津浦(YU Jinpu, corresponding author), 研究员, 博士生导师, 主要从事肿瘤免疫学基础研究, E-mail: jyu@tmu.edu.cn

LINE-1 在物种形成和进化过程中起着至关重要的作用。一方面, LINE-1 活化是许多疾病的驱动因素, 甚至已成为某些疾病的诊断标志物^[9-10]。另一方面, LINE-1 通过促进染色体上着丝粒和端粒丢失, 导致抑癌基因的缺失; 或启动“断裂-融合-桥接”循环触发癌基因扩增, 引起复杂的基因易位和大规模基因重排, 影响基因组稳定性, 发挥致癌作用^[11]。LINE-1 RNA 和蛋白质的异常高表达与细胞凋亡、DNA 损伤修复、细胞可塑性和压力相关, 甚至可以促进肿瘤的发生发展^[12-13]。全基因组或散布重复序列低甲基化导致的 DNA 损伤可诱导炎症微环境^[14]。

2 LINE-1 与肿瘤

当机体对 LINE-1 逆转录转座失控时, LINE-1 会引发疾病。目前, PubMed 数据库中已收录 1 400 余篇关于 LINE-1 与肿瘤相关的文献。

2.1 LINE-1 低甲基化与肿瘤

基因组的整体低甲基化会促进染色体不稳定性、基因组不稳定性 and 遗传异质性, 因为 DNA 甲基化的特定变化会很大程度影响基因组序列, 特别是 DNA 的基因间和内含子区域, 从而导致染色体不稳定性 and 突变^[15-16]。LINE-1 启动子低甲基化是全基因组 DNA 低甲基化的标志物, 而低甲基化本身又是肿瘤的主要标志。THAYER 等^[17]在 1993 年首次发现了肿瘤细胞中 LINE-1 甲基化的异常。此后, 肿瘤的 LINE-1 低甲基化引起了广泛关注^[18]。据报道^[19], LINE-1 低甲基化与超过 200 例胃癌患者的不良预后相关, 这表明其可能成为一个肿瘤预后的标志物。这种现象后来也在肺癌、肝癌、食管癌、前列腺癌和子宫内膜癌中被发现^[10]。来自两个独立前瞻性队列的 643 例结直肠癌样本的分析结果^[20]显示, LINE-1 低甲基化与恶性肿瘤行为之间呈线性相关性。据报道^[9,21-23], 基因组的整体 DNA 低甲基化通过癌基因扩增或通过 miRNA 的异常表达促进恶性肿瘤行为。在病死率高、内镜筛查敏感性差的食管癌中, LINE-1 低甲基化可以作为一个新型诊断标志物, 有助于提高患者 5 年生存率^[24]。LINE-1 低甲基化也可以在一些癌前病变中被检测到。例如, 在结直肠癌中, LINE-1 低甲基化水平在腺瘤与癌组织中无显著差异, 但在腺瘤中明显低于正常组织^[25]。因此, LINE-1 低甲基化也可以作为肿瘤的早期标志物。但是在白血病患者和正常人的血液样本中 LINE-1 的低甲基化水平没有显著差异^[26]。

2.2 LINE-1 整合与肿瘤

研究发现, 许多肿瘤组织中具有高水平的 LINE-

1 活性, 并通过“复制-粘贴”机制快速增加其拷贝数。LINE-1 可以通过顺式调控元件的作用来调控宿主基因的表达^[27]。全基因组泛癌分析计划 (Pan-cancer Analysis of Whole Genomes, PCAWG) 在 38 类 2 954 例肿瘤样本中共发现 18 739 次 LINE-1 插入事件^[11]。LINE-1 介导的重排可以引发致癌基因扩增。在乳腺癌中, 低甲基化激活 LINE-1, 通过 TPRT 插入致癌基因 MYC, 导致肿瘤特异性重排和扩增^[28]。此外, 在食管癌中, LINE-1 能够通过“断裂-融合-桥接”引起致癌基因 CCND1 的扩增^[11]。LINE-1 还能够介导抑癌基因的缺失, 其可能是通过 X 染色体失活机制, 即 LINE-1 mRNA 在失活区域形成异染色质, 或者 LINE-1 mRNA 与 pre-mRNA 形成 RISC 复合物, 从而降解互补 mRNA^[29-30]。在结直肠癌中, LINE-1 插入干扰了抑癌基因 APC, 导致该基因失活^[31]。在肺鳞癌中, 本课题组研究^[32]发现, LINE-1 插入抑癌基因 FGGY 可以在体外促进细胞的增殖和侵袭, 并在体内促进肿瘤生成。

2.3 ORF1 和 ORF2 的高表达与肿瘤

LINE-1 的激活增加了 ORF1 和 ORF2 的翻译, 他们在正常体细胞组织中是不表达的。ORF1 编码一种 RNA 结合蛋白, 高水平的 ORF1P 被证明在多数肿瘤中高表达, 因此可以作为一种诊断标志物。在乳腺癌中, 细胞核 ORF1P 高表达与远处转移和不良预后相关^[33]。在恶性卵巢癌中, ORF1P 高表达, 且与 TP53 缺失相关^[34]。在卵巢癌早期, LINE-1 ORF1P 和 c-Met 蛋白的表达均显著升高并达到峰值, 提示 LINE-1 ORF1P 能够激活 c-Met^[35]。在肿瘤细胞实验中, LINE-1 ORF1 的 mRNA 和蛋白表达的增加导致细胞增殖和克隆形成的能力增强^[36]。值得注意的是, ORF1P 的表达具有异质性和组织特异性。起源于内皮细胞的肿瘤, 如胆管癌、食管癌、膀胱癌、头颈癌、肺癌和结肠癌均表现出 ORF1P 高表达, 而其他肿瘤, 如肾癌、肝癌和宫颈癌则很少表达 ORF1P^[37-39]。有研究^[40]表明, 利用 ELISA 检测血清中的 ORF1 有助于前列腺癌的诊断。

ORF2 编码的蛋白具有逆转录酶和核酸内切酶活性。内切酶的高表达可使双链 DNA 断裂, 引发 DNA 损伤修复, 并增加基因组不稳定性^[41-42]。逆转录酶激活可以促进细胞增殖和分化, 并改变非编码 RNA 的转录谱和其他表观遗传表型, 导致细胞调控网络的改变以及影响肿瘤进展和其他致病过程^[43-44]。ORF2P 可以在肿瘤早期表达, 因为它可以在移行结肠黏膜和前列腺上皮肉瘤样病变中被高度特异的单克隆抗体 (mAb chA1-L1) 检测到^[45]。

3 LINE-1与免疫

3.1 LINE-1与自身免疫病

研究^[46-49]发现,在系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)和牛皮癣等自身免疫性疾病中,LINE-1低甲基化并且高表达。LINE-1 RNA以病毒RNA的特征,以RNP颗粒的存在方式,可被RNA传感器识别,激活先天免疫应答^[46]。在SLE和SS患者的肿瘤组织中可以检测到LINE-1转录本和LINE-1编码的p40蛋白(一种40 kDa的RNA结合蛋白)。已有研究证明,LINE-1可以通过TLR依赖和TLR不依赖的方式在体外诱导IFN的产生^[46]。在自身免疫淋巴组织增生性综合征(MRL)中,LINE-1 ORF2编码的逆转录酶及其产物与细胞膜上MHC I类分子相关^[50]。在范可尼贫血和AGS中,发现LINE-1与自身免疫系统的激活有关^[51]。LINE-1也通过LINE-1 mRNA和pre-mRNA形成RISC复合物降解互补mRNA的机制,作为顺式调控元件调节免疫^[52]。

3.2 LINE-1与肿瘤免疫

在112个癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)肿瘤样本中,研究者检测了1789个通路的转录活性,发现176个免疫通路中的49个与LINE-1呈显著负相关;LINE-1与免疫应答基因的表达呈负相关;具有高免疫活性的肿瘤中发现了较低的LINE-1活性^[53]。有研究^[54]发现,在食管癌肿瘤组织中的LINE-1甲基化水平与瘤周淋巴细胞应答呈显著正相关;在肿瘤免疫逃逸和慢性炎症中的调节性T细胞(T-regs)活性和PD-1信号也与LINE-1呈负相关。研究结果表明,LINE-1也可能调控免疫耐受,其通过激活IFN信号或直接干扰淋巴细胞信号转导,将微环境从免疫激活状态转变为免疫抑制状态^[55]。

3.3 LINE-1与代谢相关免疫

LINE-1也与机体血糖和血脂水平有关。异常的糖脂代谢能够引起肿瘤细胞的代谢重编程。Warburg效应是肿瘤细胞中独特的代谢特征,即吸收大量葡萄糖以满足肿瘤细胞快速增殖的需要,并产生乳酸^[56]。黑色素瘤患者中,乳酸引起的酸性微环境能够抑制T细胞的活化和增殖,干扰NK细胞激活,稳定HIF-1 α 以刺激抗炎M2巨噬细胞发生极化,并抑制肿瘤浸润T细胞中IFN- γ 的产生^[57-59]。肿瘤细胞中异常的脂质代谢也可导致微环境中的局部免疫抑制^[60]。LINE-1可以通过插入代谢相关基因中改变局部免疫稳态。FGGY碳水化合物激酶结构域(FGGY carbohydrate kinase domain containing, FGGY)基因与

肥胖和散发性肌萎缩性侧索硬化症有关^[61]。本课题组研究^[32]发现,在肺鳞癌中,LINE-1插入FGGY形成LINE-1-FGGY(L1-FGGY),可抑制FGGY的表达,并引起脂质代谢紊乱,而L1-FGGY阳性组织的肺鳞癌患者其预后差、CD3⁺T细胞浸润数量少、CD68⁺巨噬细胞和CD33⁺髓系来源细胞浸润数量多。结果说明,L1-FGGY也可引起与免疫抑制微环境相关的细胞因子的异常转录。

4 抑制LINE-1的表达及其在临床中的应用

目前,抑制LINE-1活性已经成为很多疾病的治疗策略。LINE-1的生命周期提供了多种可以靶向抑制LINE-1表达的途径。

4.1 靶向LINE-1甲基化

全长LINE-1的转录是由富含CpG二核苷酸的内部启动子驱动的。如前所述,LINE-1的低甲基化导致LINE-1激活,从而引起逆转录元件发生转座,以及染色体改变。LINE-1的低甲基化已成为疾病发展的重要因素,因此维持LINE-1的高甲基化状态已成为治疗疾病的关键手段。大豆异黄酮补充剂可调节头颈鳞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)的LINE-1甲基化水平。在一项对39名HNSCC患者进行的临床试验中^[62],他们术前3周口服大豆异黄酮补充剂(300 mg/d),结果发现,LINE-1甲基化水平与每日异黄酮摄入量之间存在正相关。多项基于细胞的研究和临床数据分析^[10]表明,LINE-1失调与肿瘤耐药相关,LINE-1逆转录转座子通过组蛋白修饰被沉默。组蛋白去甲基化酶KDM4B可增强LINE-1表达,而KDM4B的缺失降低了LINE-1表达^[63]。在经EGFR抑制剂厄洛替尼处理的PC9耐药持久性(drug-tolerant persister, DTP)癌细胞中发现LINE-1表达升高;HDAC抑制剂可以抑制DTP癌细胞中的LINE-1的表达^[64]。目前,DNA甲基转移酶抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂已进入临床试验^[65-68]。

4.2 靶向逆转录酶活性

LINE-1元件包含ORF1和ORF2,其中ORF2编码的蛋白ORF2P具有逆转录酶活性,而抑制逆转录酶可能成为一种无细胞毒性的新抗癌治疗策略。逆转录酶是逆转录转座的关键,其在整合位点将LINE-1 mRNA或其他RNA转录为cDNA^[69]。特异性逆转录抑制剂,包括奈韦拉平(nevirapine, NVR)和依非韦伦(efavirenz, EFV),能够靶向HIV-1编码的逆转录酶,目前用于艾滋病治疗,可以减少细胞增殖并促进多种不相关组织来源的癌细胞系的分化^[70-72]。在小鼠体内接种不同癌细胞系的实验结果^[73-74]显示,每天使

用 EFV 治疗的动物显著延迟了肿瘤进展。NVR 和 EFV 显著抑制 L1-FGGY 丰度, 抑制肿瘤生长, 减轻代谢功能障碍, 并改善肺鳞癌局部免疫逃逸^[32]。EFV 已在转移性前列腺癌患者中进行了 II 期临床试验^[75]。另一种逆转录酶抑制剂 F2-DABOs 在裸鼠中显示出抗增殖活性, 并有助于促进细胞分化, 抑制肿瘤生长^[76]。核苷逆转录抑制剂阿巴卡韦也被证明具有抑制细胞生长、迁移和侵袭的作用^[77]。辣椒素是亚洲沙枣和辣椒的主要化学成分, 也是中药小青汤的主要成分。辣椒素通过抑制 LINE-1 ORF2P 的逆转录酶活性来抑制 LINE-1^[78]。最近的一项研究^[30]表明, 叠氮胸苷 (azidothymidine, AZT) 抑制胎儿卵母细胞磨损模型中 ORF2P 的逆转录酶活性。实验表明 AZT 处理的卵母细胞与未处理的卵母细胞相比 LINE-1 ORF1 ssDNA 减少。值得注意的是, 逆转录酶抑制剂并不能消除肿瘤, 只能控制肿瘤的进展, 因此, 除了 FDA 批准的抗艾滋病药物外, 中西医结合可以被视为一种新兴的治疗方法。

4.3 联合免疫疗法

最近研究^[79]表明, LINE-1 的低甲基化可能是免疫治疗的重要标志物。DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferase, DNMT) 是一种重要的表观遗传分子, 能够催化 DNA 甲基化并诱导各种肿瘤的发生发展。下调 DNMT 的表达可有效抑制 LINE-1 的表达。因此, DNA 甲基转移酶抑制剂 (DNA methyltransferase inhibitors, DNMTis) 在抗肿瘤过程中发挥着重要作用。在卵巢癌和黑色素瘤中, DNMTis 可提高肿瘤免疫原性, 促进 NK 细胞和 CD8⁺ T 细胞发挥细胞介导的细胞毒性作用, 并通过调节免疫抑制细胞促进免疫应答参与抗原应答^[80-82]。DNMTis 能够增强肿瘤-睾丸 (cancer-testis, CT) 抗原的表达, 使肿瘤对 CT 抗原疫苗更敏感。地西他滨 (Decitabine, DAC) 是一种 DNMTi, 其与 CT 抗原 NY-ESO-1 疫苗的联合治疗对复发性卵巢上皮癌有显著的疗效^[83]。一项临床试验^[84]表明, 由于卡铂可以诱导 LINE-1 的表达, 用卡铂联合 PD-1 治疗肺癌显示有明显疗效。因此, LINE-1 可以作为肿瘤联合免疫治疗的靶点。

4.4 其他抑制方法

有报道了调控 LINE-1 的其他方法。在体细胞中, miRNAs 也参与调控 LINE-1 的活性^[85-86]。MiR-128 通过靶向入核因子转运蛋白-1 (transportin-1, TNPO1) 3'-UTR 调控体细胞中的 LINE-1 活性, 该蛋白介导入核过程, 并需要 RanGTP 将底物运送进入细胞核。MiR-128 抑制转运蛋白 1 (TNPO1) mRNA 和

蛋白的表达, TNPO1 缺陷通过抑制 LINE-1-RNP 的入核而抑制 LINE-1 活性^[85]。MiR-128 还引导 miRNA 介导的沉默复合物与 LINE-1 ORF2 RNA 中的靶位点直接结合^[87]。还有研究^[88]报道, 异质核糖核蛋白 A1 (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1, hnRNPA1) 被鉴定为 miR-128 的一个新靶点, hnRNPA1 是 LINE-1 逆转录转座所必需的, MiR-128 通过靶向 hnRNPA1 的 CDS 抑制肿瘤细胞中 hnRNPA1 mRNA 和蛋白表达, hnRNPA1 通过 RNA 桥接与 LINE-1 ORF1P 相互作用, 促进 LINE-1 移动。这种相互作用抑制了 LINE-1 的翻译, 从而降低了 LINE-1 介导的突变风险。因此, miRNAs 可以成为 LINE-1 抑制的新靶点。

芳香烃受体 (Aryl hydrocarbon receptor, AHR) 是一种配体激活的转录因子, 能够激活 LINE-1 的表达^[89]。AHR 在乳腺癌和甲状腺癌组织中过表达, 提示 LINE-1 也在其中过表达。比丁香酚, 作为一种新型 AHR 抑制剂, 它可以抑制胃癌细胞的生长, 并抑制 EMT^[90]。这些研究发现表明, 用小分子抑制剂靶向 AHR 可能是一种新的治疗方法。ORF1P 被蛋白激酶 A 磷酸化也是 LINE-1 所必需的, 特异性靶向 LINE-1 ORF1P 磷酸化的激酶抑制剂可能与 LINE-1 抑制有关^[91]。因此, 靶向抑制 LINE-1 ORF1P 磷酸化的药物研发仍有探索空间。

5 结语与展望

LINE-1 逆转录转座子的激活与多种人类疾病相关。目前, LINE-1 已成为肿瘤发生和不良预后的标志物, 并与免疫调控有关。有效抑制 LINE-1 活性已成为多种疾病的治疗方法。许多动物实验已经表明, 抑制 LINE-1 的活性可以对肿瘤的发生发展产生抑制作用, 因此 LINE-1 抑制剂的临床应用迫在眉睫。除了研究一些已知的抑制剂外, 人们还应探索抑制 LINE-1 的其他机制。本文主要总结了 LINE-1 与疾病相关免疫的关系, 提出 LINE-1 可能通过调控代谢影响机体免疫状态, 导致预后不良。代谢物质可能影响免疫微环境, 如乳酸可引发免疫抑制微环境引发肿瘤不良预后。LINE-1 调控异常可能导致糖脂代谢紊乱, 而抑制糖脂代谢可逆转 LINE-1 引发的疾病进展。目前, 调控机体代谢的抗肿瘤作用已进入临床试验, 如二甲双胍在治疗肿瘤中具有显著作用。因此, 代谢治疗联合 LINE-1 抑制剂可能通过抑制 LINE-1 的进展, 改善免疫微环境, 达到最佳的治疗效果。

[参考文献]

- [1] PAYER L M, BURNS K H. Transposable elements in human genetic disease[J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(12): 760-772. DOI: 10.1038/s41576-019-0165-8.
- [2] BECK C R, GARCIA-PEREZ J L, BADGE R M, et al. LINE-1 elements in structural variation and disease[J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2011, 12: 187-215. DOI: 10.1146/annurev-genom-082509-141802.
- [3] DENLI A M, NARVAIZA I, KERMAN B E, et al. Primate-specific ORF0 contributes to retrotransposon-mediated diversity[J]. *Cell*, 2015, 163(3): 583-593. DOI:10.1016/j.cell.2015.09.025.
- [4] HONDA T, NISHIKAWA Y, NISHIMURA K, et al. Effects of activation of the LINE-1 antisense promoter on the growth of cultured cells[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 22136. DOI: 10.1038/s41598-020-79197-y.
- [5] NAUFER M N, FURANO A V, WILLIAMS M C. Protein-nucleic acid interactions of LINE-1 ORF1p[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 86: 140-149. DOI:10.1016/j.semdb.2018.03.019.
- [6] RODIC N. LINE-1 activity and regulation in cancer[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2018, 23: 1680-1686. DOI:10.2741/4666.
- [7] ZHANG X, ZHANG R, YU J. New Understanding of the relevant role of LINE-1 retrotransposition in human disease and immune modulation[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 657. DOI: 10.3389/fcell.2020.00657.
- [8] SULTANA T, VAN ESSEN D, SIOL O, et al. The landscape of L1 retrotransposons in the human genome is shaped by pre-insertion sequence biases and post-insertion selection[J]. *Mol Cell*, 2019, 74(3): 555-570.e557. DOI:10.1016/j.molcel.2019.02.036.
- [9] PONOMARYOVA A A, RYKOVA E Y, GERVAS P A, et al. Aberrant methylation of LINE-1 transposable elements: a search for cancer biomarkers[J]. *Cells-Basel*, 2020, 9(9): 2017. DOI: 10.3390/cells9092017.
- [10] LAVASANIFAR A, SHARP C N, KORTE E A, et al. Long interspersed nuclear element-1 mobilization as a target in cancer diagnostics, prognostics and therapeutics[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 493: 52-62. DOI:10.1016/j.cca.2019.02.015.
- [11] RODRIGUEZ-MARTIN B, ALVAREZ E G, BAEZ-ORTEGA A, et al. Pan-cancer analysis of whole genomes identifies driver rearrangements promoted by LINE-1 retrotransposition[J]. *Nat Genet*, 2020, 52(3): 306-319. DOI:10.1038/s41588-019-0562-0.
- [12] BELGNAOUI S M, GOSDEN R G, SEMMES O J, et al. Human LINE-1 retrotransposon induces DNA damage and apoptosis in cancer cells[J]. *Cancer Cell Int*, 2006, 6: 13. DOI: 10.1186/1475-2867-6-13.
- [13] ARDELJAN D, STERANKA J P, LIU C H, et al. Cell fitness screens reveal a conflict between LINE-1 retrotransposition and DNA replication[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2020, 27(2): 168-178. DOI:10.1038/s41594-020-0372-1.
- [14] LINDQVIST D, DHABHAR F S, JAMES S J, et al. Oxidative stress, inflammation and treatment response in major depression[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2017, 76: 197-205. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.11.031.
- [15] WILSON A S, POWER B E, MOLLOY P L. DNA hypomethylation and human diseases[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1775(1): 138-162. DOI:10.1016/j.bbcan.2006.08.007.
- [16] VASILYEV S A, TOLMACHEVA E N, VASILYEVA O Y, et al. LINE-1 retrotransposon methylation in chorionic villi of first trimester miscarriages with aneuploidy[J]. *J Assist Reprod Gen*, 2021, 38(1): 139-149. DOI:10.1007/s10815-020-02003-1.
- [17] THAYER R E, SINGER M F, FANNING T G. Undermethylation of specific LINE-1 sequences in human cells producing a LINE-1-encoded protein[J]. *Gene*, 1993, 133(2): 273-277. DOI: 10.1016/0378-1119(93)90651-i.
- [18] KELSEY M M G. Reconsidering LINE-1's role in cancer: does LINE-1 function as a reporter detecting early cancer-associated epigenetic signatures? [J] *Evol Med Public Hlth*, 2021, 9(1): 78-82. DOI:10.1093/emph/coab004.
- [19] SHIGAKI H, BABA Y, WATANABE M, et al. LINE-1 hypomethylation in gastric cancer, detected by bisulfite pyrosequencing, is associated with poor prognosis[J]. *Gastric Cancer*, 2013, 16(4): 480-487. DOI: 10.1007/s10120-012-0209-7.
- [20] OGINO S, NOSHO K, KIRKNER G J, et al. A cohort study of tumoral LINE-1 hypomethylation and prognosis in colon cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(23): 1734-1738. DOI: 10.1093/jnci/djn359.
- [21] KERACHIAN M A, KERACHIAN M. Long interspersed nucleotide element-1 (LINE-1) methylation in colorectal cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 488: 209-214. DOI:10.1016/j.cca.2018.11.018.
- [22] BABA Y, YAGI T, SAWAYAMA H, et al. Long Interspersed element-1 methylation level as a prognostic biomarker in gastrointestinal cancers[J]. *Digestion*, 2018, 97(1): 26-30. DOI: 10.1159/000484104.
- [23] KITAHARA H, OKAMOTO T, SHIMAMATSU S, et al. LINE-1 hypomethylation is associated with malignant traits and cell proliferation in lung adenocarcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(10): 5659-5666. DOI:10.21873/anticancer.14579.
- [24] BOLDRIN E, CURTARELLO M, DALLAN M, et al. Detection of LINE-1 hypomethylation in cf DNA of esophageal adenocarcinoma patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1547. DOI: 10.3390/ijms21041547.
- [25] DAWWAS M F. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(26): 2539-2540. DOI: 10.1056/NEJMc1405329.
- [26] BARCHITTA M, QUATTROCCHI A, MAUGERI A, et al. LINE-1 hypomethylation in blood and tissue samples as an epigenetic marker for cancer risk: a systematic review and meta-analysis [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109478[2021-02-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4183594/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0109478.
- [27] ENRIQUEZ-GASCA R, GOULD P A, ROWE H M. Host gene regulation by transposable elements: the new, the old and the ugly [J]. *Viruses-Basel*, 2020, 12(10): 1089. DOI:10.3390/v12101089.
- [28] MORSE B, ROTHERG P G, SOUTH V J, et al. Insertional mutagenesis of the myc locus by a LINE-1 sequence in a human breast carcinoma[J]. *Nature*, 1988, 333(6168): 87-90. DOI: 10.1038/333087a0.
- [29] ALLEN E, HORVATH S, TONG F, et al. High concentrations of long interspersed nuclear element sequence distinguish monoallelically expressed genes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(17): 9940-

9945. DOI:10.1073/pnas.17374011100.
- [30] THARP M E, MALKI S, BORTVIN A. Maximizing the ovarian reserve in mice by evading LINE-1 genotoxicity[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 330. DOI:10.1038/s41467-019-14055-8.
- [31] MIKI Y, NISHISHO I, HORII A, et al. Disruption of the APC gene by a retrotransposal insertion of L1 sequence in a colon cancer[J]. *Cancer Res*, 1992, 52(3): 643-645.
- [32] ZHANG R, ZHANG F, SUN Z, et al. LINE-1 Retrotransposition promotes the development and progression of lung squamous cell carcinoma by disrupting the tumor-suppressor gene FGGY[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(17): 4453-4465. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0076.
- [33] HARRIS C R, NORMART R, YANG Q, et al. Association of nuclear localization of a long interspersed nuclear element-1 protein in breast tumors with poor prognostic outcomes[J]. *Genes Cancer*, 2010, 1(2):115-124. DOI: 10.1177/1947601909360812.
- [34] SCIAMANNA I, SINIBALDI-VALLEBONA P, SERAFINO A, et al. LINE-1-encoded reverse transcriptase as a target in cancer therapy [J]. *Front biosci(Landmark edition)*, 2018, 23: 1360-1369. DOI: 10.2741/4648.
- [35] KO E-J, OH Y L, KIM H Y, et al. Correlation of long interspersed element-1 open reading frame 1 and c-Met proto-oncogene protein expression in ovarian cancer[J]. *Genes genomics*, 2019, 41(11): 1293-1299. DOI:10.1007/s13258-019-00858-y.
- [36] TANG M L, XIAO P, ZOU J Z, et al. Effect of LINE1-ORF1p overexpression on the proliferation of nephroblastoma WT_CLS1 cells[J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2018, 20(6): 501-507. DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2018.06.014.
- [37] ARDELJAN D, TAYLOR M S, TING D T, et al. The human long interspersed element-1 retrotransposon: an emerging biomarker of neoplasia[J]. *Clin Chem*, 2017, 63(4): 816-822. DOI: 10.1373/clinchem.2016.257444.
- [38] WHONGSIRI P, PIMRATANA C, WIJITSETTAKUL U, et al. LINE-1 ORF1 protein is up-regulated by reactive oxygen species and associated with bladder urothelial carcinoma progression[J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2018, 15(2):143-151. DOI:10.21873/cgp.20072.
- [39] BUDANIA S, SUR D, NANGAL J, et al. LINE-1 retrotransposon encoded ORF1p expression and promoter methylation in oral squamous cell carcinoma: a pilot study[J]. *Cancer Genet-Ny*, 2020, 244:21-29. DOI:10.1016/j.cancergen.2020.01.050.
- [40] HOSSEINNEJAD K, YIN T, GASKINS J T, et al. Discovery of the long interspersed nuclear element-1 activation product [open reading frame-1 (ORF1) protein] in human blood[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 487: 228-232. DOI:10.1016/j.cca.2018.09.040.
- [41] KINES K J, SOKOLOWSKI M, DEHARO D L, et al. Potential for genomic instability associated with retrotranspositionally-incompetent L1 loci[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(16): 10488-10502. DOI: 10.1093/nar/gku687.
- [42] DEL RE B, GIORGI G. Long Interspersed element-1 mobility as a sensor of environmental stresses[J]. *Environ Mol Mutagen*, 2020, 61(4): 465-493. DOI:10.1002/em.22366.
- [43] BURNS K H. Transposable elements in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(7): 415-424. DOI:10.1038/nrc.2017.35.
- [44] ARDELJAN D, WANG X, OGHBAIE M, et al. LINE-1 ORF2p expression is nearly imperceptible in human cancers[J]. *Mob DNA*, 2020, 11: 1. DOI:10.1186/s13100-019-0191-2.
- [45] DE LUCA C, GUADAGNI F, SINIBALDI-VALLEBONA P, et al. Enhanced expression of LINE-1-encoded ORF2 protein in early stages of colon and prostate transformation[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(4): 4048-4061. DOI:10.18632/oncotarget.6767.
- [46] MAVRAGANI C P, SAGALOVSKIY I, GUO Q, et al. Expression of long interspersed nuclear element 1 retroelements and induction of type I interferon in patients with systemic autoimmune disease [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(11): 2686-2696. DOI: 10.1002/art.39795.
- [47] KALOGIROU E M, PIPERI E P, TOSIOS K I, et al. Ductal cells of minor salivary glands in Sjogren's syndrome express LINE-1 ORF2p and APOBEC3B[J]. *J Oral Pathol Med*, 2018, 47(2): 179-185. DOI:10.1111/jop.12656.
- [48] DUNAEVA M, DERKSEN M, PRUIJN G J M. LINE-1 hypermethylation in serum cell-free DNA of relapsing remitting multiple sclerosis patients[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(6): 4681-4688. DOI:10.1007/s12035-017-0679-z.
- [49] MAVRAGANI C P, NEZOS A, SAGALOVSKIY I, et al. Defective regulation of L1 endogenous retroelements in primary Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus: role of methylating enzymes[J]. *J Autoimmun*, 2018, 88: 75-82. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.10.004.
- [50] BENIHOUD K, BONARDELLE D, SOUAL-HOEBEKE E, et al. Unusual expression of LINE-1 transposable element in the MRL autoimmune lymphoproliferative syndrome-prone strain[J]. *Oncogene*, 2002, 21(36): 5593-5600. DOI:10.1038/sj.onc.1205730.
- [51] ZHAO K, DU J, PENG Y, et al. LINE1 contributes to autoimmunity through both RIG-I- and MDA5-mediated RNA sensing pathways[J]. *J Autoimmun*, 2018, 90: 105-115. DOI:10.1016/j.jaut.2018.02.007.
- [52] WANICHNOPPARAT W, SUWANWONGSE K, PIN-ON P, et al. Genes associated with the cis-regulatory functions of intragenic LINE-1 elements[J]. *BMC Genomics*, 2013, 14: 205. DOI:10.1186/1471-2164-14-205.
- [53] JUNG H, CHOI J K, LEE E A. Immune signatures correlate with L1 retrotransposition in gastrointestinal cancers[J]. *Genome Res*, 2018, 28(8): 1136-1146. DOI:10.1101/gr.231837.117.
- [54] KOSUMI K, BABA Y, OKADOME K, et al. Tumor long-interspersed nucleotide element-1 methylation level and immune response to esophageal cancer[J]. *Ann Surg*, 2019, 488: 209-214. DOI:10.1097/sla.0000000000003264.
- [55] BURNS K H. Our conflict with transposable elements and its implications for human disease[J]. *Annu Rev Pathol-Mech*, 2020, 15: 51-70. DOI:10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032633.
- [56] VAUPEL P, SCHMIDBERGER H, MAYER A. The Warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer progression[J]. *Int J Radiat Biol*, 2019, 95(7): 912-919. DOI:10.1080/09553002.2019.1589653.
- [57] BRAND A, SINGER K, KOEHL G E, et al. LDHA-associated lactic acid production blunts tumor immunosurveillance by T and NK cells[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(5): 657-671. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.08.011.
- [58] LU J. The Warburg metabolism fuels tumor metastasis[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2019, 38(1/2): 157-164. DOI:10.1007/s10555-019-

- 09794-5.
- [59] LUNDO K, TRAUENSEN M, PEDERSEN S F, et al. Why warburg works: lactate controls immune evasion through GPR81[J]. *Cell Metab*, 2020, 31(4): 666-668. DOI:10.1016/j.cmet.2020.03.001.
- [60] HAO Y, LI D, XU Y, et al. Investigation of lipid metabolism dysregulation and the effects on immune microenvironments in pancreatic cancer using multiple omics data[J]. *BMC Bioinformatics*, 2019, 20 (Suppl.7): 195. DOI:10.1186/s12859-019-2734-4.
- [61] ZHANG Y, ZAGNITKO O, RODIONOVA I, et al. The FGGY carbohydrate kinase family: insights into the evolution of functional specificities[J/OL]. *PLoS computational biology*, 2011, 7(12): e1002318[2021-02-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3245297/>. DOI:10.1371/journal.pcbi.1002318.
- [62] ROZEK L S, VIRANI S, BELLILE E L, et al. Soy isoflavone supplementation increases long interspersed nucleotide element-1 (LINE-1) methylation in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Nutr Cancer*, 2019, 71(5): 772-780. DOI: 10.1080/01635581.2019.1577981.
- [63] XIANG Y, YAN K, ZHENG Q, et al. Histone demethylase KDM4B promotes DNA damage by activating long interspersed nuclear element-1[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(1): 86-98. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-1310.
- [64] GULER G D, TINDELL C A, PITTI R, et al. Repression of stress-induced LINE-1 expression protects cancer cell subpopulations from lethal drug exposure[J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(2): 221-237. e213. DOI:10.1016/j.ccell.2017.07.002.
- [65] GAILLARD S L, ZAHURAK M, SHARMA A, et al. A phase I trial of the oral DNA methyltransferase inhibitor CC-486 and the histone deacetylase inhibitor romidepsin in advanced solid tumors[J]. *Cancer*, 2019, 125(16): 2837-2845. DOI:10.1002/cncr.32138.
- [66] SAVONA M R, ODENIKE O, AMREIN P C, et al. An oral fixed-dose combination of decitabine and cedazuridine in myelodysplastic syndromes: a multicentre, open-label, dose-escalation, phase 1 study[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(4): E194-E203. DOI:10.1016/S2352-3026(19)30030-4.
- [67] GUPTA S, ALBERTSON D J, PARNELL T J, et al. Histone deacetylase inhibition has targeted clinical benefit in ARID1A-mutated advanced urothelial carcinoma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(1):185-195. DOI:10.1158/1535-7163.Mct-17-0957.
- [68] TREMBLAY D, MASCARENHAS J. Novel therapies in polycythemia vera[J]. *Curr Hematol Malig R*, 2020, 15(2): 133-140. DOI:10.1007/s11899-020-00564-7.
- [69] KHALID M, BOJANG P, JR., HASSANIN A A I, et al. Line-1: Implications in the etiology of cancer, clinical applications, and pharmacologic targets[J]. *Mutat Res*, 2018, 778: 51-60. DOI: 10.1016/j.mrrev.2018.09.003.
- [70] SCIAMANNA I, LANDRISCINA M, PITTOGGI C, et al. Inhibition of endogenous reverse transcriptase antagonizes human tumor growth [J]. *Oncogene*, 2005, 24(24): 3923-3931. DOI:10.1038/sj.onc.1208562.
- [71] DU J, ZHAO K. HIV suppressors against LINE-1: one functions as two[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2021, 56(3): 205-220. DOI: 10.1080/10409238.2021.1893640.
- [72] AHUJA A, JOURNO G, EITAN R, et al. High levels of LINE-1 transposable elements expressed in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-related primary effusion lymphoma[J]. *Oncogene*, 2021, 40(3): 536-550. DOI: 10.1038/s41388-020-01549-9.
- [73] Distinct roles for LINE-1 and HERV-K retroelements in cell proliferation, differentiation and tumor progression [J]. *Oncogene*, 2007, 26(29): 4226-4233. DOI:10.1038/sj.onc.1210214.
- [74] BELLISAI C, SCIAMANNA I, ROVELLA P, et al. Reverse transcriptase inhibitors promote the remodelling of nuclear architecture and induce autophagy in prostate cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2020, 478:133-145. DOI:10.1016/j.canlet.2020.02.029.
- [75] HOU D N, PULIDO M, MOUREY L, et al. A phase II trial evaluating the efficacy and safety of efavirenz in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *The oncologist*, 2014, 19(12): 1227-1228. DOI:10.1634/theoncologist.2014-0345.
- [76] SBARDELLA G, MAI A, BARTOLINI S, et al. Modulation of cell differentiation, proliferation, and tumor growth by dihydrobenzyl oxypyrimidine non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2011, 54(16): 5927-5936. DOI:10.1021/jm200734j.
- [77] CARLINI F, RIDOLFI B, MOLINARI A, et al. The reverse transcription inhibitor abacavir shows anticancer activity in prostate cancer cell lines[J/OL]. *PLoS One*, 2010, 5(12): e14221[2021-02-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2997057/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0014221.
- [78] NISHIKAWA Y, NAKAYAMA R, OBIKA S, et al. Inhibition of LINE-1 retrotransposition by capsaicin[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (10): 3243. DOI:10.3390/ijms19103243.
- [79] WANG X Y, ZHANG Y, YANG N, et al. DNMT3a mediates paclitaxel-induced abnormal expression of LINE-1 by increasing the intragenic methylation[J]. *Yi Chuan*, 2020, 42(1): 100-111. DOI: 10.16288/j.ycz.19-258.
- [80] CHIAPPINELLI K B, STRISSEL P L, DESRICHARD A, et al. Inhibiting DNA methylation causes an interferon response in cancer via dsRNA including endogenous retroviruses[J]. *Cell*, 2015, 162 (5): 974-986. DOI:10.1016/j.cell.2015.07.011.
- [81] DOWLESS M, LOWERY C D, SHACKLEFORD T, et al. Abemaciclib is active in preclinical models of ewing sarcoma via multipronged regulation of cell cycle, DNA methylation, and interferon pathway signaling[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(23): 6028-6039. DOI:10.1158/1078-0432.Ccr-18-1256.
- [82] CHEN S D, PU W L, GUO S C, et al. Genome-wide DNA methylation profiles reveal common epigenetic patterns of interferon-related genes in multiple autoimmune diseases[J]. *Front Genet*, 2019, 10: 223. DOI:10.3389/fgene.2019.00223.
- [83] ODUNSI K, MATSUZAKI J, JAMES S R, et al. Epigenetic potentiation of NY-ESO-1 vaccine therapy in human ovarian cancer [J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(1): 37-49. DOI: 10.1158/2326-6066.Cir-13-0126.
- [84] LANGER C J, GADGEEL S M, BORGHAEI H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (11): 1497-1508. DOI:10.1016/s1470-2045(16) 30498-3.
- [85] IDICA A, SEVRIOUKOV E A, ZISOULIS D G, et al. MicroRNA miR-128 represses LINE-1 (L1) retrotransposition by down-regulating the nuclear import factor TNPO1[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(50): 20494-20508. DOI:10.1074/jbc.M117.807677.
- [86] TRISTAN-RAMOS P, RUBIO-ROLDAN A, PERIS G, et al.

- The tumor suppressor microRNA let-7 inhibits human LINE-1 retrotransposition[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5712. DOI:10.1038/s41467-020-19430-4.
- [87] HAMDORF M, IDICA A, ZISOULIS D G, et al. miR-128 represses L1 retrotransposition by binding directly to L1 RNA[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, 22(10): 824-831. DOI:10.1038/nsmb.3090.
- [88] FUNG L, GUZMAN H, SEVRIOUKOV E, et al. miR-128 restriction of LINE-1 (L1) retrotransposition is dependent on targeting hnRNPA1 mRNA[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8): 1955. DOI: 10.3390/ijms20081955.
- [89] MIRET N, ZAPPIA C D, ALTAMIRANO G, et al. AhR ligands reactivate LINE-1 retrotransposon in triple-negative breast cancer cells MDA-MB-231 and non-tumorigenic mammary epithelial cells NMuMG[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 175: 113904. DOI:10.1016/j.bcp.2020.113904.
- [90] LAI D W, LIU S H, KARLSSON A I, et al. The novel Aryl hydrocarbon receptor inhibitor biseugenol inhibits gastric tumor growth and peritoneal dissemination[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(17): 7788-7804. DOI:10.18632/oncotarget.2307.
- [91] BOJANG P, ROBERTS R A, ANDERTON M J, et al. Reprogramming of the HepG2 genome by long interspersed nuclear element-1[J]. *Mol Oncol*, 2013, 7(4): 812-825. DOI:10.1016/j.molonc.2013.04.003.
- [收稿日期] 2021-02-27 [修回日期] 2021-05-25
[本文编辑] 阮芳铭