

·论著·

## LINC00313 miR-4429

陈彦防,隋晓梅,郝美丽,张启富

(山东第二医科大学附属医院放疗科,山东 潍坊 261031)

**摘要:**目的 探讨 LINC00313/miR-4429 在非小细胞肺癌(NSCLC)诊断和预后中的潜在作用和临床价值。方法 选择 2016 年 1 月-2018 年 5 月在我院接受肿瘤切除术的 128 例 NSCLC 患者设为试验组。采集 NSCLC 静脉血样及肿瘤组织,将邻近的正常组织(距肿瘤组织边缘 3 cm)样本设为对照组。通过反转录定量 PCR 检测观察 LINC00313 和 miR-4429 在 NSCLC 患者血清、组织和细胞系中的表达水平,观察 LINC00313/miR-4429 与 NSCLC 患者的临床病理特征之间的关系,通过 ROC 曲线分析评估诊断价值,Kaplan-Meier 生存分析和 Cox 回归分析预后价值。结果 LINC00313 在 NSCLC 血清、组织和细胞系中的表达增加,而 miR-4429 的表达减少,LINC00313 的过量表达抑制了 NSCLC 细胞中 miR-4429 的表达。LINC00313 的表达水平与肿瘤大小、分化、淋巴结转移和 TNM 分期相关( $P<0.05$ ),而 miR-4429 的表达水平与分化、淋巴结转移和 TNM 分期相关。ROC 曲线显示,LINC00313 和 miR-4429 具有很高的诊断价值;Kaplan-Meier 曲线结果表明,LINC00313 的高表达和 miR-4429 的低表达提示预后不良。结论 LINC00313 和 miR-4429 的异位表达在 NSCLC 的诊断和预后中具有良好的临床意义,LINC00313/miR-4429 可能为 NSCLC 的治疗提供一种新的生物标志物。

**关键词:**非小细胞肺癌;LINC00313;miR-4429;诊断;预后**中图分类号:**R73**文献标识码:**A**DOI:**10.3969/j.issn.1006-1959.2025.02.014**文章编号:**1006-1959(2025)02-0082-06

### Role and Value of LINC00313 Combined with miR-4429 in the Diagnosis and Prognosis of Non-small Cell Lung Cancer

CHEN Yanfang, SUI Xiaomei, HAO Meili, ZHANG Qifu

(Department of Radiotherapy, Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University, Weifang 261031, Shandong, China)

**Abstract: Objective** To investigate the potential role and clinical value of LINC00313/miR-4429 in the diagnosis and prognosis of non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 128 patients with NSCLC who underwent tumor resection in our hospital from January 2016 to May 2018 were selected as the experimental group. The venous blood samples and tumor tissues of NSCLC were collected, and the adjacent normal tissues (3 cm from the edge of tumor tissues) were set as the control group. The expression levels of LINC00313 and miR-4429 in serum, tissues and cell lines of NSCLC patients were observed by reverse transcription quantitative PCR. The relationship between LINC00313/miR-4429 and clinicopathological features of NSCLC patients was observed. The diagnostic value was evaluated by ROC curve analysis, and the prognostic value was analyzed by Kaplan-Meier survival analysis and Cox regression analysis. **Results** The expression of LINC00313 was increased in serum, tissues and cell lines of NSCLC, while the expression of miR-4429 was decreased, the overexpression of LINC00313 inhibited the expression of miR-4429 in NSCLC cells. The expression level of LINC00313 was correlated with tumor size, differentiation, lymph node metastasis and TNM stage ( $P<0.05$ ), while the expression level of miR-4429 was correlated with differentiation, lymph node metastasis and TNM stage. ROC curve showed that LINC00313 and miR-4429 had high diagnostic value. Kaplan-Meier curve results showed that high expression of LINC00313 and low expression of miR-4429 indicated poor prognosis. **Conclusion** The ectopic expression of LINC00313 and miR-4429 has good clinical significance in the diagnosis and prognosis of NSCLC. LINC00313/miR-4429 may provide a new biomarker for the treatment of NSCLC.

**Key words:** Non-small cell lung cancer; LINC00313; miR-4429; Diagnosis; Prognosis

肺癌(lung cancer)是世界上最常见、死亡率最高的恶性肿瘤之一。该病是一种与环境因素和生活方式有关的疾病,吸烟是目前公认的肺癌最重要的

致病因素。根据癌细胞的生物学特性,肺癌分为两大类:小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC)<sup>[1]</sup>。在我国,2022 年肺癌发病率是所有恶性肿瘤的首

基金项目:2023 年潍坊市卫健委立项课题(编号:WFWSJK-2023-228)

作者简介:陈彦防(1990.10-),女,山东菏泽人,硕士,主治医师,主要从事恶性肿瘤放射治疗

通讯作者:隋晓梅(1977.12-),女,山东烟台人,硕士,副主任医师,主要从事恶性肿瘤综合诊治工作

位,死亡人数占总恶性肿瘤死亡的 23.9%,排名第一,严重危害人民生命健康<sup>[2]</sup>。因此,找到新的生物标志物以提高 NSCLC 的诊断效率和改善不良预后具有重要意义。LncRNA 和 miRNA 被认为是一类新的肿瘤生物标志物,因为它们的表达水平在一些癌症中发生变化<sup>[3]</sup>。研究发现,lncRNA LINC00313 的表达水平在肺癌组织中被上调,并且 LINC00313 与肺癌的生存期有关<sup>[4]</sup>,LINC00313 通过捕捉 miR-4429 充当乳头状甲状腺癌的癌基因,这表明 LINC00313 可能成功作为乳头状甲状腺癌的治疗目标<sup>[5]</sup>。miR-4429 已经在一些癌症中得到研究,如肾细胞癌<sup>[6]</sup>、胃癌<sup>[7]</sup>和宫颈癌<sup>[8]</sup>。然而,miR-4429 在 NSCLC 中的表达和临床价值,以及它与 LINC00313 在 NSCLC 中的关系还缺少报道。本研究旨在分析 NSCLC 血清、组织和细胞中 LINC00313 和 miR-4429 的表达水平,并进一步分析异常表达的 LINC00313/miR-4429 在 NSCLC 诊断和预后中的临床意义,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2016 年 1 月-2018 年 5 月在山东第二医科大学附属医院(原潍坊医学院附属医院)接受肿瘤切除术的 128 例 NSCLC 患者设为试验组。将患者肿瘤组织邻近的正常组织(距肿瘤组织边缘 3 cm)样本设为对照组。纳入标准:①组织学证实为 NSCLC;②具有完整的临床病理资料及随访信息。排除标准:①手术前接受过抗癌治疗;②术前曾进行放疗;③有石棉接触史。健康对照组 64 名来自在潍坊医学院附属医院进行常规健康检查并确认无癌症史者。入组人群标本的采集已获潍坊医学院附属医院伦理委员会审批通过,均已签署患者知情同意书。

## 1.2 方法

1.2.1 样本采集 分别采集对照组、试验组人群术前的静脉血样。试验组术中采集肿瘤组织和邻近的正常组织(距肿瘤组织边缘 3 cm)。采集的血样经离心分离后保存在-80℃冰箱。收集的肿瘤组织和邻近的正常组织在液氮中快速保存。所有患者在术后都参加了为期 5 年的电话随访,以记录患者的生存情况,用于后续的生存分析。

1.2.2 细胞培养 NSCLC 细胞系(SK-MES-1, A549)和正常肺细胞系(NHBE)购自中国科学院上海细胞库。将冻存的 A549 和 NHBE 解冻、复苏,接种于体积分数 10%胎牛血清和 100 U/ml 青霉素和 100 μg/ml

链霉素双抗的杜氏 PBS 缓冲液改良 Eagle 培养基中,置于 37℃、体积分数 5%CO<sub>2</sub> 恒温培养箱中,待其贴壁后,取对数生长期细胞进行实验。

1.2.3 细胞转染 细胞 LINC00313 总 RNA 反转录后获得 cDNA。采用 PCR 技术扩增得到 LINC00313 的编码区片段,经同源重组与 pcDNA3.1 载体相连接,将酶切鉴定和测序正确的重组质粒命名为 pcDNA3.1-LINC00313,并利用购自于北京百奥创新科技有限公司的 Lipofectamine TM2000 转染试剂(11668019)将该过表达载体或空载体 pcDNA3.1 转染到 NSCLC 细胞系 A549 和 SK-MES-1。转染 48 h 后检测 LINC00313 的表达水平以评估转染效率。

1.2.4 RNA 提取 Trizol 法提取血清、组织和细胞中的 LINC00313 总 RNA(GenElute)Sigma-AldrichRNA 提取试剂),利用 NanoDrop 2000(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA)测定 RNA 纯度和纯度,吸光度比 OD<sub>260</sub>/OD<sub>280</sub> 结果接近 2.0 的 RNA 可用于后续逆转录。

1.2.5 反转录定量 PCR (RT-qPCR) qRT-PCR 使用 SYBR green I Master Mix 试剂盒 (Invitrogen, Carlsbad, CA),在(QuantStudio 7 Flex)美国 ABI 系统上进行。LINC00313 和 miR-4429 的水平使用 2<sup>-ΔΔCT</sup> 方法计算,并将其归一化。分别到 U6 或 GAPDH 的水平。寡核苷酸核苷酸引物序列如下。LINC00313 正向:5'-TTGCGTGACAGTTTCCACTC-3'。LINC00313 反向:5'-CTCCCTTCTGCGGTCATTTC-3'。miR-4429 正向:5'-ATTATTGGGGCTGGGCG-3'。miR-4429 反向:5'-CAGTGCAGGGTCCGAGGT-3'。U6 正向:5'-TGCGGGTGCTCGCTTCGGCAGC-3'。U6 反向:5'-CCAGTGAGGGTCCGAGGT-3'。GAPDH 正向:5'-CTGGGCTACACTGAGCACC-3'。GAPDH 反向:5'-AGTGGTCGTTGAGGGCAATG-3'。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 21.0 和 GraphPad Prism 7.0 版软件进行统计分析。两组间的比较采用 *t* 检验,多组间的比较采用单因素方差分析和 Tukey 检验。肿瘤组织中 LINC00313 和 miR-4429 的表达水平与患者临床症状数据之间的关系采用 Chi-square 检验。根据血清 LINC00313 或 miR-4429 的表达水平建立 ROC 曲线,以评估 LINC00313/miR-4429 的诊断价值。采用 Kaplan-Meier 方法建立患者生存曲线,并采用对数秩检验用于比较生存曲线之间的差异。Cox 回归分析用于评估 LINC00313 和 miR-4429

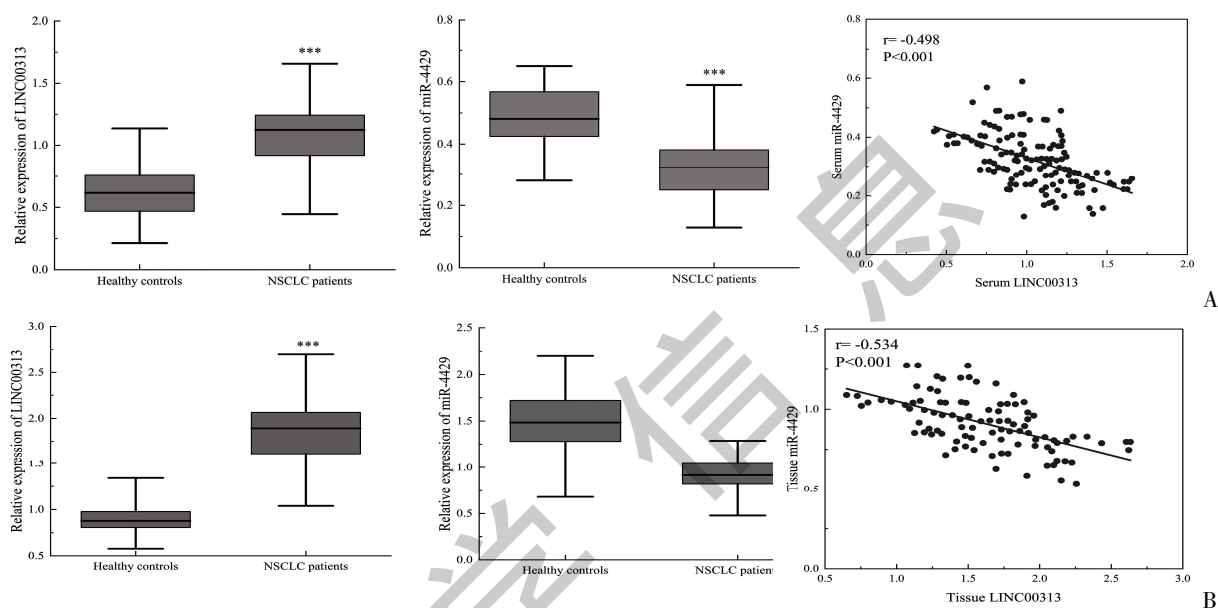
在预测患者 5 年生存率方面的预后价值。 $P<0.05$  时认为差异有统计学意义, $P<0.001$  表示统计学意义极显著。

## 2 结果

2.1 LINC00313 和 miR-4429 在 NSCLC 血清和组织样本中的表达情况 与健康对照组相比,NSCLC 患者的血清 LINC00313 表达水平上调,miR-4429 表达水平下调( $P<0.001$ ),且 LINC00313 和 miR-4429 的水平呈负相关( $r=-0.498, P<0.001$ )(图 1A)。在

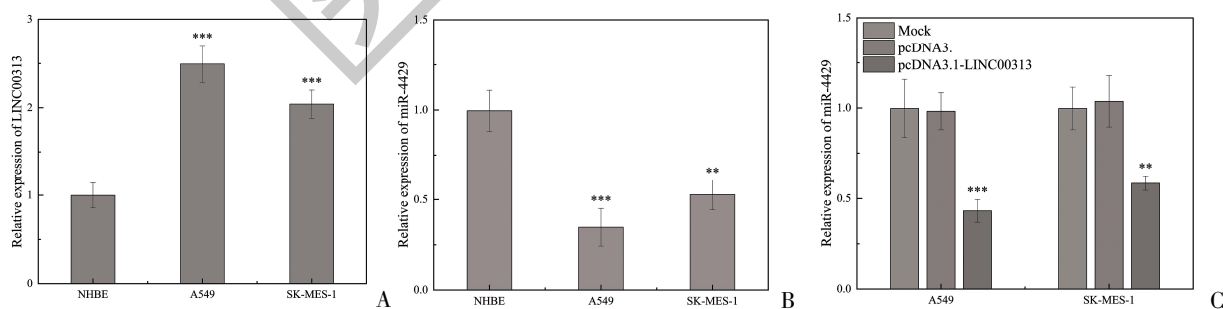
NSCLC 组织中,LINC00313 表达水平上调,miR-4429 表达水平下调( $P<0.001$ ),且 LINC00313 和 miR-4429 的水平呈负相关( $r=-0.534, P<0.001$ )(图 1B)。

2.2 LINC00313 的过量表达对 NSCLC 细胞中 miR-4429 表达的影响 在 NSCLC 细胞系中,LINC00313 和 miR-4429 的水平呈负相关( $P<0.01$ ,图 2A 和图 2B),pcDNA3.1-LINC00313 过表达载体中,LINC00313 的过表达可以降低 NSCLC 细胞中 miR-4429 的表达水平( $P<0.05$ ,图 2C)。



注:A:健康体检人群与 NSCLC 患者的静脉血清对比:LINC00313 表达水平及 miR-4429 表达水平差异;B:NSCLC 患者的肿瘤组织与肿瘤邻近的正常组织样本对比:LINC00313 表达水平及 miR-4429 表达水平差异。

图 1 LINC00313 和 miR-4429 在 NSCLC 血清和组织样本中的表达情况



注:A:正常肺细胞系(NHBE)和 NSCLC 细胞系(SK-MES-1, A549)中 LINC00313 的表达水平;B:正常肺细胞系(NHBE)和 NSCLC 细胞系(SK-MES-1, A549)中 miR-4429 的表达水平;C:在 NSCLC 细胞系(SK-MES-1, A549)中,转染了 LINC00313 的过表达载体后 miR-4429 的表达水平下降。

图 2 LINC00313 的过量表达对 NSCLC 细胞中 miR-4429 表达的影响

2.3 LINC00313/miR-4429 与 NSCLC 患者的临床病理特征之间的关系 LINC00313 的表达水平与肿瘤大小、分化、淋巴结转移和 TNM 分期相关( $P<0.05$ ),

而 miR-4429 的表达水平与分化、淋巴结转移和 TNM 分期相关( $P<0.05$ );不同性别、年龄和吸烟史比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

2.4 LINC00313/miR-4429 对 NSCLC 患者的诊断价值 ROC 曲线显示 LINC00313 的曲线下面积为 0.916,敏感性为 78.91%,特异性为 90.63%(图 3A)。此外,miR-4429 其敏感性为 87.5%,特异性为 82.81%,曲线下面积为 0.898(图 3B)。

表 1 NSCLC 患者中 LINC00313/miR-4429 与临床病理特征的关系 (n)

变量	n	LINC00313 表达情况		$\chi^2$	P	miR-4429 表达情况		$\chi^2$	P
		低表达( n=60)	高表达( n=68)			低表达( n=65)	高表达( n=63)		
年龄(岁)									
<60	48	22	26	0.102	0.749	27	21	1.200	0.273
≥60	80	39	41			37	43		
性别									
男	76	35	41	0.051	0.821	40	36	0.256	0.613
女	52	25	27			25	27		
肿瘤大小(cm)									
<3	71	39	32	4.154	0.042	39	32	1.098	0.295
≥3	57	21	36			26	31		
吸烟史									
无	52	24	28	0.018	0.893	27	25	0.046	0.830
有	76	36	40			38	38		
分化程度									
良好~中度	72	40	32	4.980	0.026	43	29	5.246	0.022
差	56	20	36			22	34		
淋巴结转移									
阴性	69	40	29	5.448	0.020	40	29	4.558	0.032
阳性	59	22	37			25	34		
TNM 分期									
I ~ II	67	43	24	6.899	0.009	41	26	6.099	0.014
III ~ IV	61	25	36			24	37		

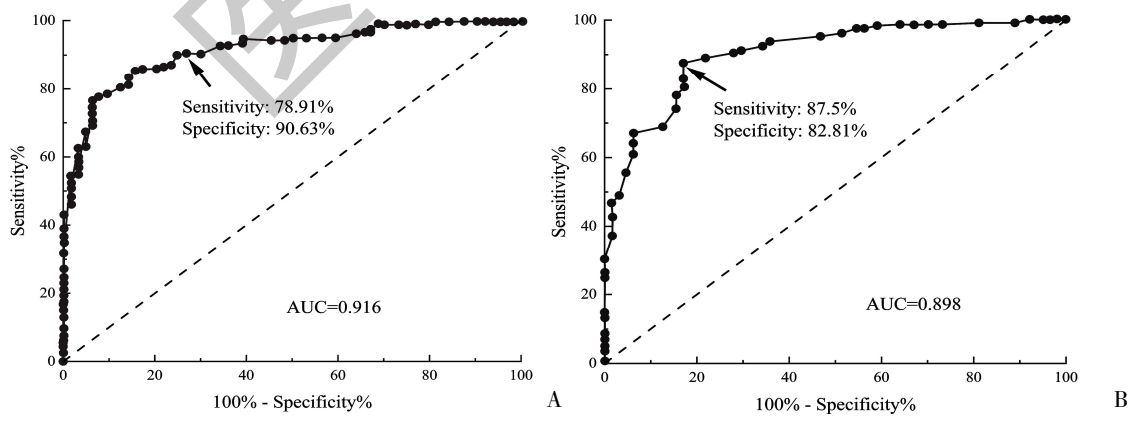


图 3 LINC00313/miR-4429 表达水平差异对 NSCLC 患者的诊断价值

2.5 LINC00313/miR-4429 对 NSCLC 患者的预后的影响 如图 4A 所示,LINC00313 表达水平低的患者有较高的总生存率(Log-rank  $P=0.002$ ),而 miR-4429 表达水平高的患者有更好的预后(Log-rank  $P=0.003$ ) (图 4B)。此外,多变量 Cox 分析显示,LINC00313 ( $HR=2.290,95\%CI=1.427\sim3.675,P=0.001$ ) 和 miR-4429( $HR=2.144,95\%CI=1.291\sim3.561,P=0.003$ )是影响 NSCLC 患者生存的两个独立预后因素,见表 2。

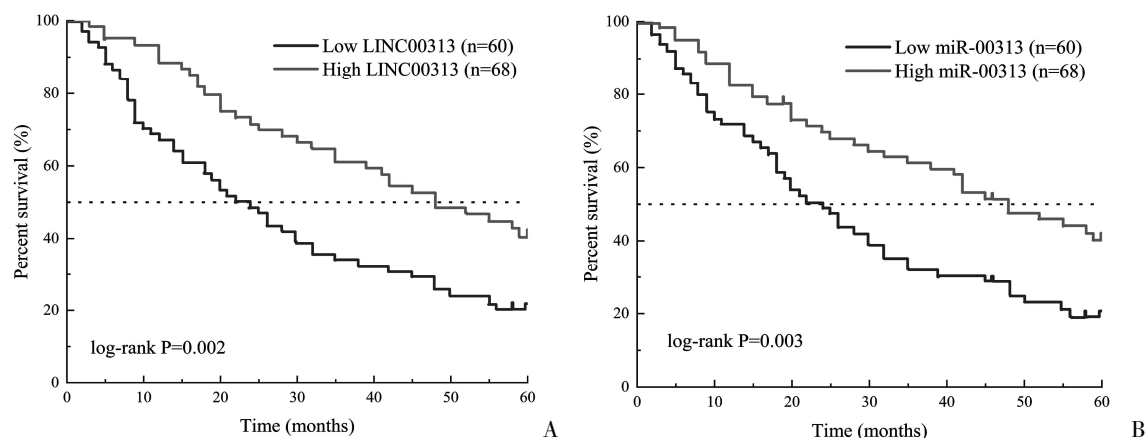


图 4 LINC00313/miR-4429 表达水平差异与 NSCLC 患者预后的关系

表 2 NSCLC 患者中 LINC00313 和 miR-4429 表达  
与临床病理特征的 Cox 回归分析

变量	Cox 回归分析		
	HR	95%CI	P
年龄	1.335	0.845~2.111	0.216
性别	1.083	0.693~1.692	0.727
肿瘤大小	1.222	0.779~1.918	0.382
吸烟史	1.003	0.647~1.556	0.989
分化程度	1.385	0.857~2.238	0.183
淋巴结转移	1.325	0.846~2.075	0.219
TNM 分期	1.857	1.154~3.059	0.014
LINC00313	2.29	1.427~3.675	0.001
miR-4429	2.144	1.291~3.561	0.003

### 3 讨论

NSCLC 是一种死亡率很高的致命性癌症,正在威胁着全世界人民的健康<sup>[9]</sup>。临床上多数患者出现症状就诊时已属于晚期,晚期肺癌患者的 5 年整体生存率仅为 20%左右<sup>[10]</sup>。因此,迫切需要探索 NSCLC 发病和进展的分子机制,寻找新的无创生物标志物和有效治疗的新靶点,以改善 NSCLC 患者的诊断效率和预后。

LncRNA 是一类新发现的非编码 RNA,lncRNA 参与肿瘤过程并且通过多种模式,包括转录调控、选择性剪接、miRNA 竞争性吸附、mRNA 稳定调控、调控蛋白质的翻译、降解、结构与功能<sup>[11]</sup>。miRNA 是一段编码少于 20 bp 的非编码 RNA 分子,在调控基因表达过程中起着重要作用<sup>[12-14]</sup>。研究表明<sup>[15-17]</sup>,lncRNA 可以通过竞争内源性 RNA 或 miRNA “海绵”来调节肿瘤中关键癌基因或肿瘤抑癌基因,从而调节癌细胞的生长增殖等行为。位于 21q22.3 的 LINC00313 是一个新发现的 lncRNA,其失调已在一

些肿瘤中被报道<sup>[18]</sup>。例如,有实验结果表明,下调 LINC00313 可抑制甲状腺乳头癌细胞的增殖、迁移和集落形成能力,进一步机制研究显示,LINC00313 下调 miR-4429 的表达,miR-4429 过表达可抵抗 LINC00313 在甲状腺乳头状癌细胞中的致癌作用<sup>[5,19]</sup>,但是,LINC00313 和 miR-4429 在 NSCLC 中的作用仍不清楚。本研究发现,在 NSCLC 患者和细胞中,LINC00313 过度表达,而 miR-4429 下调表达,LINC00313 的表达水平与 miR-4429 呈负相关。因此,miR-4429 和 LINC00313 可能在 NSCLC 的发生和发展中起作用。

本研究发现 LINC00313 和 miR-4429 有结合位点,LINC00313 的过表达可以抑制 miR-4429 的表达水平。这与之前的研究 LINC00313 通过结合 miR-4429 充当了甲状腺乳头状癌的癌基因的结果一致<sup>[5]</sup>。此外,本研究还进一步探讨了 miR-4429 和 LINC00313 的临床意义。Kaplan-Meier 生存曲线显示,LINC00313 高表达的 NSCLC 患者的预后较低表达的患者差,而 miR-4429 高表达的 NSCLC 患者有更好的预后,所以 LINC00313 和 miR-4429 可能作为 NSCLC 患者的独立预后生物标志物。此外,本研究进一步分析了 LINC00313 和 miR-4429 在诊断中的意义。ROC 曲线结果显示,LINC00313 和 miR-4429 具有较高的诊断价值,其 AUC 值分别为 0.916 和 0.898。基于 lncRNA 和 miRNA 从组织释放到血液中,并且在血浆中稳定存在的特性,进一步说明 lncRNA 和 miRNA 具有作为诊断 NSCLC 患者的生物标志物的潜在可能性<sup>[20,21]</sup>。

综上所述,LINC00313 和 miR-4429 在 NSCLC 患者和细胞中异常地表达,其表达水平可作为

NSCLC 患者的诊断及预后生物标志物。这项研究为 NSCLC 的诊断和预后提供了两个潜在的生物标志物,并为未来 NSCLC 的研究和开发新的治疗策略提供了研究思路。当然,本研究仍有许多不足之处,包括没有进一步分析 LINC00313/miR-4429 在 NSCLC 病理机制中的作用,这将是今后研究的重点。

#### 参考文献:

[1]de Sousa VML,Carvalho L.Heterogeneity in Lung Cancer[J].Pathobiology:Journal of Immunopathology, Molecular and Cellular Biology,2018,85(1-2),96-107.

[2]Xia C,Dong X,Li H,et al.Cancer statistics in China and United States,2022:profiles,trends,and determinants [J].Chinese Medical Journal,2022,135(5):584-590.

[3]Shetty A,Venkatesh T,Kabbekodu SP,et al.LncRNA-miR-NA-mRNA regulatory axes in endometrial cancer:a comprehensive overview [J].Arch Gynecol Obstet,2022,306 (5):1431-1447.

[4]Kong W,Zhang L,Chen Y,et al.Cancer cell-derived exosomal LINC00313 induces M2 macrophage differentiation in non-small cell lung cancer [J].Clin Transl Oncol,2022,24 (12):2395-2408.

[5]Wu WJ,Yin H,Hu JJ,et al.Long noncoding RNA LINC00313 modulates papillary thyroid cancer tumorigenesis via sponging miR-4429[J].Neoplasia,2018,65(6):933-942.

[6]Hong P,Yejing H,Biying Y,et al.miR-4429 Inhibits Tumor Progression and Epithelial-Mesenchymal Transition Via Targeting CDK6 in Clear Cell Renal Cell Carcinoma [J].Cancer Biother Radiopharm,2019,34(5):334-341.

[7]Huabo H,Wei W,Zhener S,et al.MiR-4429 prevented gastric cancer progression through targeting METTL3 to inhibit m6A-caused stabilization of SEC62 [J].Biochemical and Biophysical Research Communications,2019,517(4):581-587.

[8]Hongbo S,Guimei F,Chunxia D,et al.miR-4429 sensitized cervical cancer cells to irradiation by targeting RAD51[J].Journal of Cellular Physiology,2020,235(1):185-193.

[9]Rolfó C,Ordóñez-Reyes C,Cardona AF.Immunotherapy Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer: A Rubik's Cube to Assemble[J].J Immunother Precise Oncol,2021,4(4):185-188.

[10]Allemani C,Matsuda T,Carlo DV,et al.Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3):analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of

18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J].The Lancet,2018,391(10125):1023-1075.

[11]Wang Y,Lu Z,Wang N,et al.Long noncoding RNA DAN-CR promotes colorectal cancer proliferation and metastasis via miR-577 sponging[J].Exp Mol Med,2018,50(5):1-17.

[12]Jafarzadeh A,Noori M,Sarrafzadeh S,et al.MicroRNA-383: A tumor suppressor miRNA in human cancer[J].Front Cell Dev Biol,2022,13(10):955486.

[13]Liu X,Chen R,Liu L.SP1-DLEU1-miR-4429 feedback loop promotes cell proliferative and anti-apoptotic abilities in human glioblastoma[J].Bioscience Reports,2019,39(12):BSR20190994.

[14]Liang L,Zheng YW,Wang YL.miR-4429Regulates the Proliferation,Migration,Invasion,and Epithelial-Mesenchymal Transition of Cervical Cancer by Targeting FOXM1 [J].Cancer Management and Research,2020,12:1009-1010.

[15]Murugan D,Rangasamy LA perspective to weaponize microRNAs against lung cancer [J].Noncoding RNA Res,2022,8 (1):18-32.

[16]Yu W,Sun Z,Yang L,et al.lncRNA PTAR promotes NSCLC cell proliferation,migration and invasion by sponging microRNA-101[J].Molecular Medicine Reports,2019,20(5):4168-4174.

[17]Peng W,He D,Shan B,et al.LINC81507 act as a competing endogenous RNA of miR-199b-5p to facilitate NSCLC proliferation and metastasis via regulating the CAV1/STAT3 pathway[J].Cell Death and Disease,2019,10(7):1-15.

[18]Hang Y,Xiaoyuan W,Xue Z,et al.Integrated analysis of long noncoding RNA associated-competing endogenous RNA as prognostic biomarkers in clear cell renal carcinoma [J].Cancer Science,2018,109(10):3336-3349.

[19]Yan DG,Liu N,Chao M,et al.SP1-induced upregulation of long noncoding RNA LINC00313 contributes to papillary thyroid cancer progression via the miR-422a[J].Eur Rev Med Pharmacol Sci,2019,23(3):1134-1144.

[20]Yu P,He X,Lu F,et al.Research progress regarding long-chain non-coding RNA in lung cancer: a narrative review[J].J Thorac Dis,2022,14(8):3016-3029.

[21]Moya L,Meijer J,Schubert S,et al.Assessment of miR-98-5p,miR-152-3p,miR-326 and miR-4289 Expression as Biomarker for Prostate Cancer Diagnosis[J].International Journal of Molecular Sciences,2019,20(5):1154.

收稿日期:2023-10-30;修回日期:2023-12-28

编辑/肖婷婷