

Introduction and Research Progress of Alanine-Glyoxylate Aminotransferase

Jingming Xia

College of Life Sciences, Wuhan University, Wuhan Hubei
Email: jingmingxia@whu.edu.cn

Received: Aug. 31st, 2018; accepted: Sep. 13th, 2018; published: Sep. 20th, 2018

Abstract

The alanine-glyoxylate aminotransferase (AGT) is a protease expressed in the liver and plays an important role in transforming glyoxylate to glycine in case it is oxidized to harmful oxalate. Meanwhile, the gluconeogenesis of AGT is also important to supply energy to animals. Some researches show that AGT can target to mitochondria or peroxisome in mammals, and the location of AGT in organelle is related to their diet type. Generally, in carnivorous mammals, AGT is mainly targeted to mitochondria, while in herbivores, AGT is mostly targeted to peroxisome, and AGT is targeted to mitochondria and peroxisome in omnivores. Mistargeting of AGT to mitochondria in humans can lead to primary hyperoxaluria type 1 (PH1) disease for glyoxylate in peroxisome that cannot be efficiently detoxified and is finally converted to harmful calcium oxalate, so that the right organelle's location of AGT is critical to animals. This review will state the structure, function, glyoxylate metabolism, organelle's location, research progress and research prospect of the AGT.

Keywords

AGT, Organelle's Location, Diet, Glyoxylate

丙氨酸乙醛酸氨基转移酶的介绍和研究进展

夏敬明

武汉大学生命科学学院, 湖北 武汉
Email: jingmingxia@whu.edu.cn

收稿日期: 2018年8月31日; 录用日期: 2018年9月13日; 发布日期: 2018年9月20日

摘要

丙氨酸乙醛酸氨基转移酶-AGT (alanine-glyoxylate aminotransferase)是在肝脏中表达的一种蛋白酶,作用是将乙醛酸转化为甘氨酸,防止乙醛酸被氧化为对生物体有害的草酸;而同时又能参加糖异生代谢,为动物提供能量。有研究表明,在哺乳动物中,AGT既能靶向线粒体又能靶向过氧化物酶体,其细胞器靶向的位置往往是和动物不同食性密切相关。在肉食动物中,AGT主要定位到线粒体;在植食动物中,AGT主要定位到过氧化物酶体;而在杂食动物中,AGT既能定位到线粒体又能定位到过氧化物酶体。在原发性高草酸尿症1型(primary hyperoxaluria type 1)病人中,因为AGT错误的靶向线粒体而导致人体过氧化物酶体中的乙醛酸不能有效降解,乙醛酸最终转变为对人体有害的草酸钙,所以AGT在动物中正确的细胞器靶向至关重要。本文将从AGT的结构与功能、乙醛酸代谢、AGT细胞器定位、研究进展和研究展望方面来叙述AGT。

关键词

AGT, 细胞器定位, 食性, 乙醛酸

Copyright © 2018 by author and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

丙氨酸乙醛酸氨基转移酶(AGT)具有乙醛酸解毒作用,能将生物体的乙醛酸代谢为甘氨酸,防止乙醛酸被氧化为对生物体有害的草酸[1],同时也能参加糖异生代谢,为动物提供能量[2]。对于不同食性的动物而言,乙醛酸是在不同的细胞器中产生的,在食肉动物中,线粒体中会产生乙醛酸[3];在植食动物中,过氧化物酶体中会产生乙醛酸[4],因此AGT需要定位到不同的细胞器来代谢乙醛酸。有研究表明:AGT在不同食性的动物中有不同的细胞器靶向,AGT在食肉动物中倾向于靶向线粒体;在植食动物中倾向于靶向过氧化物酶体;在杂食动物中,既能靶向线粒体又能靶向过氧化物酶体[5]。AGT靶向不同的细胞器,是和动物的食性相关的,正确的靶向对生物体至关重要。在正常人中,大部分的AGT是靶向于过氧化物酶体的,但是在PH1(原发性高草酸尿症1型)的病人中,AGT是错误的靶向于线粒体的,从而导致疾病,因此AGT正确的细胞器靶向对动物至关重要[6]。通过对不同动物AGT靶向细胞器与食性的关系和AGT的进化分析,能使我们更全面地理解AGT在脊椎动物中的进化,同时为治疗AGT错误靶向细胞器相关疾病提供可能的理论基础。本文将从AGT结构、功能、乙醛酸代谢、AGT细胞器定位、研究进展和研究展望来叙述,希望更加清楚了解AGT细胞器定位和食性的关系以及不同细胞器靶向的分子动力和机制。

2. AGT 结构与功能

2.1. AGT 结构

哺乳动物AGT基因结构具有以下特点(图1):AGT有11个外显子,在5'端有两个翻译起始点、两个转录了起始位点和MTS(线粒体靶向序列),3'端有PTS1(过氧化物酶体靶向序列)[7]。通过选择性使用两个翻译起始位点和两个转录起始位点来确定最后表达的AGT是否含有MTS[8],当MTS存在时,AGT靶向于线粒体,当MTS序列不存在时,则靶向于过氧化物酶体[8][9]。

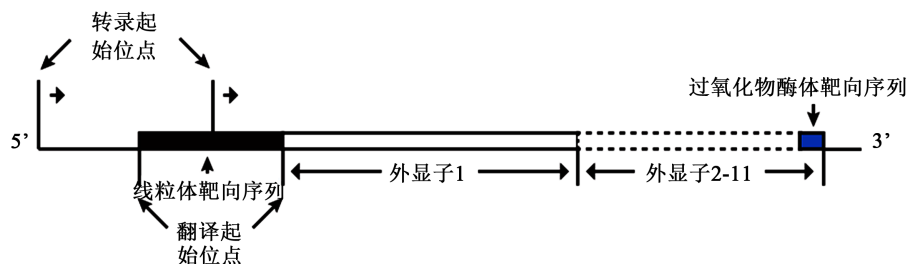


Figure 1. The structure of AGT gene (Birdsey *et al.* 2004)

图 1. AGT 的基因结构

2.2. AGT 功能

单拷贝基因 AGT 在肝脏中表达,具有乙醛酸解毒和糖异生两个功能,在动物代谢中发挥重要作用[10]。证明 AGT 具有乙醛酸解毒作用是在人的 PH1(原发性高草酸尿症 1 型)疾病中,例如在正常人 AGT 是靶向于过氧化物酶体,但是在 PH1 的病人中,AGT 错误的靶向于线粒体而导致过氧化物酶体内乙醛酸不能有效降解,在氧化酶的作用下,乙醛酸转变为草酸,最后形成结石导致疾病[6]。

不同于植物,大部分的动物组织含有高蛋白物质,因此在食肉或者食虫的动物中,糖异生对于提高动物的能量供给很重要,很多与糖异生相关的蛋白酶都在线粒体或者细胞质中[11] [12]。在褐鼠(*Rattus norvegicus*)中,有关 AGT 糖异生代谢的研究比较多,当给褐鼠喂食高蛋白的食物或者糖异生刺激物,发现这些物种线粒体的 AGT 合成增多,这些结果表明 AGT 在线粒体的作用是参与糖异生代谢,为动物机体代谢提供额外的能量[2]。

3. 乙醛酸代谢和 AGT 细胞器定位

3.1. 乙醛酸代谢

在哺乳动物中,乙醛酸由以下几个途径产生:在过氧化物酶体中,D-氨基酸氧化酶将甘氨酸氧化为乙醛酸或者乙醇酸氧化酶催化乙醇酸生成乙醛酸,乙醛酸虽然对生物体没有害处,但是乙醛酸容易被氧化成草酸,然后草酸和钙结合形成低溶解性对生物体有害的钙盐(图 2) [13];动物蛋白含有较多的 L-羟脯氨酸,在线粒体中经过特定的代谢,L-羟脯氨酸最后转化为乙醛酸,过量的乙醛酸没有及时被代谢,在生物体形成钙盐后容易在肾脏和尿道中形成结石,最终会导致生物体的死亡[14]。

在草食性动物中,乙醛酸的主要来自于肝脏过氧化物酶体中被乙醇酸氧化酶氧化的乙醇酸。乙醇酸在光合作用中起媒介作用,植物中的含量比动物中要高很多,但在水果和蔬菜中,乙醇酸含量较少,被动物消化摄取的乙醇酸一部分被排除体内,但大部分被氧化成乙醛酸[15]。

在肝脏细胞的线粒体中,乙醛酸来自于 4-羟基-2-酮戊二酸,4-羟基-2-酮戊二酸是 L-羟脯氨酸的代谢产物。在食肉动物中,动物组织含有较多的 L-羟脯氨酸,所以肉食性的动物的线粒体中含有较多代谢的乙醛酸[14] [16]。

3.2. AGT 细胞器定位

真核细胞中含有很多细胞器,例如细胞核、高尔基体、线粒体和过氧化物酶体等,细胞中不同的生物大分子正确定位到不同的细胞器对正常代谢非常重要[1]。在不同的物种中,生物大分子会在特定的位置来发挥作用,然而 AGT 却不一样,因为在不同的物种中 AGT 有不同的细胞器定位[17]。

通过研究 AGT 在不同食性动物中的细胞器定位发现,AGT 定位到不同的细胞器和动物不同食性是密切相关的,例如植食动物家兔(*Oryctolagus cuniculus*)和豚鼠(*Cavia porcellus*),AGT 主要定位到过氧化

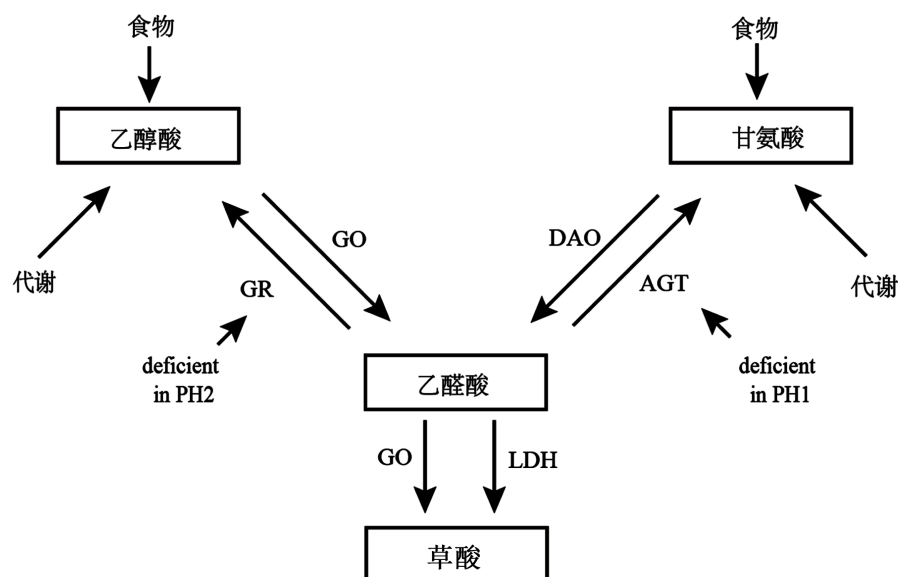


Figure 2. The metabolism and some relative enzymes of oxalate and glyoxylate. GO: glycolate oxidase; DAO: D-amino acid oxidase; LDH: lactate dehydrogenase; GR: glyoxylate reductase [13]

图 2. 草酸和乙醛酸的代谢以及相关的蛋白酶。GO:乙醇酸氧化酶; DAO: D-氨基酸氧化酶; LDH: 乳酸脱氢酶; GR: 乙醛酸还原酶

物酶体; 在食肉的家猫(*Felis catus*)、狗(*Canis familiaris*)和食虫的刺猬(*Erinaceus europaeus*)、鼯鼠(*Sorex araneus*)中, AGT 主要定位到线粒体; 而在杂食动物褐鼠(*Rattus norvegicus*)、负鼠(*Didelphis virginiana*)中, AGT 既能定位到过氧化物酶体, 也能定位到线粒体[4] [17]。

通过对 77 种哺乳动物 AGT 细胞器定位和食性的研究发现(图 3), 在植食动物中, AGT 倾向于定位到过氧化物酶体; 在杂食动物中, AGT 在线粒体和过氧化物酶体中都有分布; 而在肉食动物中, AGT 倾向于定位到线粒体[18]。

4. 研究进展

4.1. 植食性动物

在植食动物豚鼠(*Cavia porcellus*)中, 通过测序发现其 AGT 的第一个翻译起始位点已经发生突变, 表明豚鼠的 AGT 的 MTS 功能丢失, 则 AGT 在 PTS1 作用下只定位到过氧化物酶体从而更加有效的降解细胞器中的乙醛酸[19]。之前有研究吸血蝙蝠的 *T2Rs* (苦味受体)基因发现相比于其他非吸血蝙蝠, 吸血蝙蝠中的很多 *T2Rs* 基因都发生了假基因化, 导致功能丢失, 这些结果表明这些 *T2Rs* 基因出现了松弛选择, 是吸血蝙蝠对于吸血食性的适应证据[20]。因此, AGT 的 MTS 功能丢失是豚鼠对植食食性的一种适应。

在植食性动物家兔(*Oryctolagus cuniculus*)中, 因为 AGT 的第一个翻译起始位点发生突变, 所以细胞中表达的 AGT 不含有 MTS, AGT 只能靶向到过氧化物酶体, 这样才能更加有效的降解家兔体内过氧化物酶体中因食物摄取而产生的乙醛酸, 防止有害的草酸钙的产生[21]。

翼手目蝙蝠中, 阴蝙蝠亚目中食果的棕果蝠(*Rousettus leschenaultii*)的 MTS 移码突变导致 MTS 的无功能; 阳蝙蝠亚目中食果的美洲果蝠属中, 都是第起始密码子发生突变, 产生了无功能的 MTS, 表明 AGT 只能定位到过氧化物酶体中发挥作用, 而其他大部分非食果蝙蝠都有完整的 MTS, 这是蝙蝠对食果食性的适应。通过对这些蝙蝠的进化分析, 发现旧大陆果蝠祖先枝和阳蝙蝠亚目祖先的 ω 值(非同义突变率/同义突变率)都显著大于 1, 表明 AGT 在这些蝙蝠类群里经历了适应性的进化[22]。

		diet 食性				
		herbiv 植食	herbiv - omniv	omniv 杂食	carniv - omniv	carniv 肉食
AGT distribution	过氧化物酶体→ perox	7 9 10 13 15 39 40 42 52 55 56 57 58 75	8 68 74 76	6 73 77		
	perox + mito	5 23 54 63	16 22 53 59 61 64	2 12 19 20 21 24 37 38 25 60 69	34 65 66 67 70 71	3 4 11 44 47 45 46 48
	线粒体→ mito				35 62	1 14 17 18 26 27 28 29 30 31 32 33 41 43 36 49 50 51

Figure 3. The organelle's location of AGT in 77 different diet mammals. Mito: mitochondria; perox: peroxisome; herbiv: herbivorous; omniv: omnivorous; carniv: carnivorous. The left side is the location of AGT, the up side is animal's diet, and a number represents a species [18]

图 3. AGT 在 77 种不同食性哺乳动物中的细胞器定位。mito: 线粒体; perox: 过氧化物酶体; herbiv: 植食的; omniv: 杂食的; carniv: 肉食的, 左侧是 AGT 的细胞器靶向, 上侧是动物的食性, 一个数字代表一种动物[18]

在植食性大熊猫(*Ailuropoda melanoleuca*)中, 研究表明 AGT 既能靶向线粒体, 又能靶向过氧化物酶体。相比于猫, 大熊猫 AGT 靶向线粒体的效率要低很多, 说明 AGT 在大熊猫中的靶向更多的靶向过氧化物酶体, 可能原因是大熊猫 AGT 的 MTS 积累非同义突变影响其二级结构, 最后导致其靶向线粒体效率低下, 这是大熊猫对植食适应的一个证据[7]。

4.2. 杂食性动物

由于受到了食物选择压的作用, AGT 的细胞器靶向发生了许多次的改变。Holbrook 等人在研究 13 个灵长类动物中发现, 在 7 个狭鼻猴类中, 有 5 个是无功能的 MTS, 意味着 AGT 定位到过氧化物酶体中; 在 6 个阔鼻猴类中, 有一个是无功能的 MTS, 表明这个物种 AGT 主要靶向于过氧化物酶体。Holbrook 分析了这些物种的 MTS 的进化速率, 发现 MTS 在这些物种的早期进化受到了负选择来保留 MTS 的线粒体靶向功能, 而在一些现生物种中受到了松弛选择导致 MTS 逐渐丢失功能[23]。虽然当前很多的灵长类很多都是杂食性的, 但是 MTS 功能丢失是和它们的食性从杂食/食虫到更多的食果, 食叶是密切相关的[7]。

在杂食动物褐鼠(*Rattus norvegicus*)中, 免疫电镜研究发现 AGT 既能定位到线粒体又能定位到过氧化物酶体, 表明 AGT 在褐鼠取食不同食物时候是定位不同的细胞器[17]。当喂食糖异生刺激物或者高蛋白食物时候, AGT 在线粒体的定位明显的增加, 表明在食物的刺激下, AGT 受到调控会定位到线粒体从而发挥作用[2]。

4.3. 肉食性动物

在研究食肉目动物 AGT 靶向不同的细胞器中, 通过免疫电镜实验发现肉食性的亚洲小爪水獭(*Aonyx cinerea*)和大斑獾(*Genetta tigrina*)的 AGT 主要定位在线粒体[7]。在食肉目的猫(*Felis catus*)中, 由于 5'端第二个转录起始位点的丢失, 表达的 AGT 都含有 MTS, 免疫电镜和免疫荧光都表明 AGT 全部靶向于线粒体, 这对于能降解线粒体中的乙醛酸或者参加糖异生代谢至关重要[24]。同样的在食肉目的狗(*Canis familiaris*)中, 通过免疫电镜的方法发现 AGT 主要定位在线粒体, 表明 AGT 定位到线粒体是狗食肉特性

的一种适应。

在灵长目动物中,部分食叶/食果的动物发生了 MTS 功能的丢失,使得 AGT 靶向于过氧化物酶体;在食肉目中,大部分动物的 AGT 都靶向于线粒体,而食性发生变化的大熊猫中,AGT 靶向线粒体的效率低,从而更多的靶向于过氧化物酶体;在食果的棕果蝠和美洲果蝠属中,AGT 都含有无功能的 MTS,表明这些蝙蝠的 AGT 主要靶向于过氧化物酶体,而在其他食虫的蝙蝠中,都含有完整的 MTS,表明 AGT 在这些食虫蝙蝠中倾向于靶向线粒体。综上所述,AGT 的细胞器靶向和动物的食性类型是密切相关的,MTS 的功能丢失,AGT 不同细胞器的靶向都是动物对于不同食性的一种适应。

5. 研究展望

上面的研究表明:在不同食性的动物中,AGT 定位到不同的细胞器是和动物的食性相关的,在食肉动物中,AGT 倾向定位到线粒体;在植食动物中,AGT 主要定位到过氧化物酶体;而在杂食动物中,AGT 既定位到线粒体又定位到过氧化物酶体中。但是有些物种 AGT 定位和食性不一定相关,例如植食的大熊猫也有线粒体的定位,对于大熊猫中 AGT 定位到线粒体需要更多的证据来解释。与此同时,AGT 在杂食动物中两种细胞器定位是如何调节的以及调节 AGT 定位到不同细胞器的机制是怎样的都需要后续的研究来阐述。因为目前研究 AGT 的不同食性的定位主要局限在哺乳动物中,而对于爬行类、鸟类、两栖类、鱼类以及无脊椎类的研究非常少,后期研究可以从这类群中开始,既可以更加深入了解 AGT 定位和食性的关系,也可以更进一步了解 AGT 的起源和演化,从而更加全面的了解 AGT 在整个动物的进化历程和食性之间的关系。

参考文献

- [1] Ichiyama, A. (2011) Studies on a Unique Organelle Localization of a Liver Enzyme, Serine:Pyruvate (or Alanine:Glyoxylate) Aminotransferase. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and Biological Sciences*, **87**, 274-286. <https://doi.org/10.2183/pjab.87.274>
- [2] Miyajima, H., et al. (1989) Induction of Mitochondrial Serine-Pyruvate Aminotransferase of Rat-Liver by Glucagon and Insulin through Different Mechanisms. *The Journal of Biochemistry, Tokyo*, **105**, 500-504. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a122695>
- [3] Takayama, T., et al. (2003) Control of Oxalate Formation from L-Hydroxyproline in Liver Mitochondria. *Journals of the American Society of Nephrology*, **14**, 939-946. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000059310.67812.4F>
- [4] Noguchi, T. (1986) Amino-Acid-Metabolism in Animal Peroxisomes. *European Journal of Cell Biology*, **41**, 30.
- [5] Danpure, C.J., et al. (1990) Subcellular-Distribution of Hepatic Alanine-Glyoxylate Aminotransferase in Various Mammalian-Species. *Journal of Cell Science*, **97**, 669-678.
- [6] Danpure, C.J., et al. (1989) An Enzyme Trafficking Defect in 2 Patients with Primary Hyperoxaluria Type-1: Peroxisomal Alanine Glyoxylate Aminotransferase Rerouted to Mitochondria. *The Journal of Cell Biology*, **108**, 1345-1352. <https://doi.org/10.1083/jcb.108.4.1345>
- [7] Birdsey, G.M., et al. (2004) Differential Enzyme Targeting as an Evolutionary Adaptation to Herbivory in Carnivora. *Molecular Biology and Evolution*, **21**, 632-646. <https://doi.org/10.1093/molbev/msh054>
- [8] Oatey, P.B., et al. (1996) Molecular Basis of the Variable Peroxisomal and Mitochondrial Targeting of Alanine:Glyoxylate Aminotransferase. *Molecular Biology of the Cell*, **7**, 2878.
- [9] Lumb, M.J., et al. (1999) Effect of N-Terminal Alpha-Helix Formation on the Dimerization and Intracellular Targeting of Alanine:Glyoxylate Aminotransferase. *Journal of Biological Chemistry*, **274**, 20587-20596. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.29.20587>
- [10] Rowsell, E.V., et al. (1969) Liver-L-Alanine-Glyoxylate and L-Serine-Pyruvate Aminotransferase Activities: An Apparent Association with Gluconeogenesis. *Biochemical Journal*, **115**, 1071-1073. <https://doi.org/10.1042/bj1151071>
- [11] Noguchi, T., et al. (1977) Glutamate-Glyoxylate Aminotransferase in Rat Liver Cytosol. Purification, Properties and Identity with Alanine-2-Oxoglutarate Aminotransferase. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift fur physiologische Chemie*, **358**, 1533-1542. <https://doi.org/10.1515/bchm2.1977.358.2.1533>
- [12] Christen, P., et al. (1990) Evolutionary and Biosynthetic Aspects of Aspartate Aminotransferase Isoenzymes and Other

- Aminotransferases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **585**, 331-338.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1990.tb28065.x>
- [13] Danpure, C.J. (1997) Variable Peroxisomal and Mitochondrial Targeting of Alanine:Glyoxylate Aminotransferase in Mammalian Evolution and Disease. *BioEssays*, **19**, 317-326. <https://doi.org/10.1002/bies.950190409>
- [14] Lowry, M., et al. (1985) Hydroxyproline Metabolism by the Rat Kidney: Distribution of Renal Enzymes of Hydroxyproline Catabolism and Renal Conversion of Hydroxyproline to Glycine and Serine. *Metabolism-Clinical and Experimental*, **34**, 955-961. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(85\)90145-3](https://doi.org/10.1016/0026-0495(85)90145-3)
- [15] Harris, K.S. and Richardson, K.E. (1980) Glycolate in the Diet and Its Conversion to Urinary Oxalate in the Rat. *Investigative Urology*, **18**, 106-109.
- [16] Matira, U. and Dekker, E.E. (1964) Purification and Properties of Rat Liver 2-keto-4-Hydroxyglutarate Aldolase. *The Journal of Biological Chemistry*, **239**, 1485-1491.
- [17] Danpure, C.J., et al. (1994) Evolution of Alanine: Glyoxylate Aminotransferase 1 Peroxisomal and Mitochondrial Targeting. A Survey of Its Subcellular Distribution in the Livers of Various Representatives of the Classes Mammalia, Aves and Amphibia. *European Journal of Cell Biology*, **64**, 295-313.
- [18] Birdsey, G.M., et al. (2005) A Comparative Analysis of the Evolutionary Relationship between Diet and Enzyme Targeting in Bats, Marsupials and Other Mammals. *Proceedings of the Royal Society B*, **272**, 833-840.
<https://doi.org/10.1098/rspb.2004.3011>
- [19] Birdsey, G.M. and Danpure, C.J. (1998) Evolution of Alanine: Glyoxylate Aminotransferase Intracellular Targeting: Structural and Functional Analysis of the Guinea Pig Gene. *Biochemical Journal*, **331**, 49-60.
<https://doi.org/10.1042/bj3310049>
- [20] Hong, W. and Zhao, H. (2014) Vampire Bats Exhibit Evolutionary Reduction of Bitter Taste Receptor Genes Common to Other Bats. *Proceedings of the Royal Society B*, **281**, Article ID: 20141079. <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.1079>
- [21] Purdue, P.E., et al. (1992) Molecular Evolution of Alanine Glyoxylate Aminotransferase-1 Intracellular Targeting-Analysis of the Marmoset and Rabbit Genes. *European Journal of Biochemistry*, **207**, 757-766.
<https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1992.tb17106.x>
- [22] Liu, Y., et al. (2012) Multiple Adaptive Losses of Alanine-Glyoxylate Aminotransferase Mitochondrial Targeting in Fruit-Eating Bats. *Molecular Biology and Evolution*, **29**, 1507-1511. <https://doi.org/10.1093/molbev/mss013>
- [23] Holbrook, J.D., et al. (2000) Molecular Adaptation of Alanine: Glyoxylate Aminotransferase Targeting in Primates. *Molecular Biology and Evolution*, **17**, 387-400. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.molbev.a026318>
- [24] Lumb, M.J., et al. (1994) Molecular Evolution of Alanine/Glyoxylate Aminotransferase-1 Intracellular Targeting-Analysis of the Feline Gene. *European Journal of Biochemistry*, **221**, 53-62.
<https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1994.tb18714.x>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
 下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2330-1724, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
 左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>
 期刊邮箱: ojs@hanspub.org