

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.13.023

口腔鳞癌患者唾液中的肿瘤标志物研究进展*

马莹¹,肖莉¹,唐婉容²综述,刘英[△]审校

(1. 川北医学院口腔医学系,四川南充 637000;2. 川北医学院附属医院口腔门诊,四川南充 637000)

[摘要] 口腔鳞癌是口腔颌面部最常见的恶性肿瘤,虽然在治疗水平上已经取得很大的进步,但 5 年生存率仍然很低,因此肿瘤的早发现、早诊断、早治疗对提高口腔鳞癌患者生存率和生存质量具有重要意义。唾液作为口腔生态环境中的重要体液,其中含有口腔鳞癌的脱落细胞及其分泌代谢产物;作为生化检测指标,具有取材安全无痛无创伤、操作简便可反复取材,容易被患者接受的特点。近年来寻找唾液中口腔鳞癌的标志物也成为研究热点,现就其研究进展做一综述。

[关键词] 癌,鳞状细胞;口腔肿瘤;唾液;肿瘤标志物

[中图分类号] R78

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)13-1786-04

口腔癌是口腔颌面部最常见的恶性肿瘤,在全身癌症中排名第六,约 90% 的口腔癌属于上皮源性的鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)。有研究表明口腔癌早期患者经治疗后 5 年生存率可达到 80%,而中晚期 OSCC 患者 5 年生存率却只有 30%~40%^[1-3],因而 OSCC 患者疾病早发现、早诊断、早治疗对提高口腔鳞癌患者生存率和生存质量具有重要意义。近年来学者们研究发现,唾液中不仅含有许多成分可以反映出病理状态下人体的代谢水平,同时唾液中的某些特异性物质(称为生物学标志物)亦可作为早期诊断 OSCC 的依据^[4]。本文通过回顾目前相关领域的研究进展,对唾液中 OSCC 标记物进行综述。

1 唾液成分、功能及作为肿瘤标志物检测的意义

唾液是口腔内存在的一种液体,由腮腺、颌下腺、舌下腺及许多小黏液腺分泌,pH 值为 6.4~7.4,健康人每日分泌唾液量为 1.0~1.5 L,其成分包括水、无机盐、有机物、蛋白、激素等。由于唾液成分与血清很相似,所以唾液成分变化同样反映疾病及健康状况,利用唾液成分及其变化来监测健康状况、诊断疾病已被大量应用,如糖尿病的基因疗法、艾滋病的检测、监护用药、预报排卵、肿瘤标志物的筛查。

随着分子生物学检测技术的提高,唾液是口腔肿瘤生活的外部环境,肿瘤细胞分泌的某些可溶性蛋白直接进入唾液中。因此,检测唾液中 OSCC 标记物含量可能比检测血清更加敏感。唾液又因其易获得、无创性、患者易于接受、反复采集及便于保存等优势成为口腔颌面外科早发现、早诊断 OSCC 及其复发和转移研究的首选指标^[5-8]。

2 唾液的收集及常用的检测生物标志物的研究方法

用于检测的唾液标本要求在收集前 2 h 不能进

食、喝水、吸烟或进行口腔清洁活动。采集时,患者取坐位,头前倾,张口,患者在无刺激的情况下自然分泌,从下唇流出 10~15 min,用无菌试管收集 3~5 mL,封口,立即送实验室处理。收集的唾液标本,根据检测的指标(DNA、RNA 和蛋白质)进行相应的稳定化和存储处理^[4-5]。检测在口腔癌不同进展时期的核酸或蛋白质的变化可以揭示疾病不同阶段的可能的生物标志物,这有利于疾病的早期诊断和早期治疗。随着基因组学、蛋白质组学、生物化学、免疫化学等生物学技术的革新,对 OSCC 患者唾液中生物标志物不断增加,各种检测技术的单独或联合使用,均大大促进了 OSCC 中唾液标志物的发现。

3 目前研究发现的常见的 OSCC 唾液中肿瘤标志物

3.1 血清癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA) CEA 是位于细胞表面的糖蛋白,是胚胎性致癌抗原,由胎儿早期的胃肠道及肝、胰合成,成人正常消化道上皮组织、肝胰也能合成少量 CEA 并分泌入消化道^[4]。但失去极性的癌细胞分泌 CEA 则进入血液及淋巴液等导致其浓度升高,在口腔组织中亦然,有研究表明 CEA 水平的变化和肿瘤的恶性程度及肿瘤的复发有关联。

国外学者 HONARMAND 等^[9]在对 27 例 OSCC 患者和 26 例健康人唾液对比检测到唾液中 CEA 水平分别是(42.6±21.1)、(22.6±22.1)ng/mL ($P < 0.01$),OSCC 患者唾液 CEA 明显升高,能较好地作为诊断指标。文献^[8,10-11]均证明了 OSCC 患者唾液中 CEA 水平较健康人唾液高,且唾液 CEA 水平变化较血清更明显,更容易取材和快速诊断。

文献^[12-13]对 70 例恶性肿瘤患者、40 例良性肿瘤患者及 70 例健康者唾液中的 CEA 水平进行检测,结果显示恶性肿瘤组唾液中 CEA 水平与良性组唾液

* 基金项目:四川省教育厅科研计划重点项目(14ZA0189);川北医学院博士科研基金项目(CBY13-QD-07)。 作者简介:马莹(1989-),住院医师,在读硕士,主要从事口腔黏膜病及相关研究。 △ 通信作者,E-mail:xiaoying2266@163.com。

CEA 水平及健康对照组唾液 CEA 水平对比差异均有统计学意义($P < 0.05$)。同时作者检测了 70 例恶性肿瘤中的 40 例血清 CEA 仅 3 例轻度升高,提示唾液 CEA 检测对恶性肿瘤的诊断较血清敏感。屠斌等^[14]的研究也得出了相似的结论。王嘉政等^[15]用抗 CEA 单克隆抗体的快速唾液 CEA 检测试纸对口腔鳞癌患者检测,证明了其特异度高、检测结果可靠、价格低廉,无放射性污染及放射性防护问题,便于向基层医疗卫生单位推广普及应用。以上研究均证明了唾液 CEA 检测对口腔鳞癌的早期诊断及预后和疗效监测有一定指导意义。

3.2 转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) TGF- β 是调节细胞生长和分化的 TGF 超家族中的重要一员,由两个结构相同或相近的、相对分子质量为 12.5×10^3 的亚单位借二硫键连接的具有多种功能的双体调节肽。TGF- β 除了影响细胞的增殖、分化,还在胚胎发育、胞外基质形成、骨的形成和重建、免疫功能调节、肿瘤的发展进程中担当主要调节作用^[16]。POLZ-DACEWICZ 等^[17]对 78 例口咽癌患者和 40 例健康人的唾液、血清中 TGF- β 水平变化及与人乳头瘤病毒(HPV)/EB 病毒(EBV)感染的相关性进行研究。研究发现,口咽癌患者唾液和血清中 TGF- β 均有升高,唾液中 TGF- β 改变更明显(唾液:24.1 ng/mL vs. 14.8 ng/mL;血清:11.3 ng/mL vs. 7.8 ng/mL)并与 HPV/EBV 感染有显著的相关性。ATENA 等^[18]研究显示 TGF- β 表达在 OSCC 较正常组唾液中变化明显,且与肿瘤免疫抑制及 OSCC 的恶性程度相关。AHMAD 等^[19]研究表明在 TGF- β 在 OSCC 组织中表达较正常组织低,唾液中浓度却未见明显差异。在众多的研究文献中,TGF- β 在 OSCC 组织、血清、唾液中表达变化存在不同的结果,因为 TGF- β 在体内作用广泛,不同组织器官、细胞作用也存在差异;同时 TGF- β 具有双向作用,在肿瘤形成初期,TGF- β 充当肿瘤抑制因子的角色,抑制肿瘤细胞的增殖并诱导使其凋亡;而在肿瘤发生的晚期,由于许多肿瘤细胞已经对 TGF- β 产生了免疫耐受,从而促进肿瘤细胞的运动性、侵袭性和凋亡能力,加剧了肿瘤细胞的急剧增长。

3.3 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) VEGF 是血管内皮细胞特异性的肝素结合生长因子,在人体内可以诱导血管的新生,由于恶性肿瘤实体的生长具有浸润性、转移性、血管依赖性特征,新生的血管组织可以向肿瘤组织持续不断地提供氧气及营养,并帮助肿瘤组织排除自身代谢的产物,从而促进肿瘤细胞快速增殖并发生转移。目前已发现 VEGF 家族有 6 名成员,它们分别是 VEGF-A、PL-GF、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D^[20-23]。

邓炜等^[24]研究结果显示,口腔鳞癌患者唾液中 VEGF 水平较对照组有显著增高,且在淋巴结转移患

者唾液中 VEGF 水平也高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ANDISHEH 等^[25]研究也印证了 VEGF 头颈部鳞状细胞癌患者唾液、癌组织及血清中较正常患者均有增高。在不同临床分期的口腔鳞状细胞癌组织中 VEGF 水平差异有统计学意义($P < 0.05$),VEGF 在低分化癌组织中的水平较高,中高分化的鳞癌组织中的水平有所降低。POLZ-DACEWICZ 等^[17]研究血清、唾液中 VEGF 在 OSCC 组和正常组分别为 614、210 pg/mL 和 4 321、280 pg/mL,这充分证明了血清、唾液中 OSCC 组较正常组织高表达 VEGF,但唾液的变化非常显著。

3.4 细胞角蛋白 19(Cytokeratin19,CK19) 细胞角蛋白是细胞骨架的组成之一,而细胞角蛋白 19(CK19)这种酸性多肽是构成鳞状细胞癌分子中最小的角蛋白。正常情况下,CK19 的片段多以寡聚体的形成存在,但是含量十分低;但当正常的组织细胞发生癌变时,癌组织细胞则释放大量的可溶性片段至细胞外^[26-27]。这种由 CK19 释放的可溶性片段为 Cyfra21-1。Cyfra21-1 是口前鳞状细胞癌的有效肿瘤标志物,其水平的检测对判断鳞状细胞癌组织转移及复发具有重要的临床意义,是判断口腔鳞状细胞癌患者预后的重要指标^[28]。

钟来平等^[29]分析了口腔鳞癌患者术前及术后血清中 Cyfra21-1 水平与鳞癌患者预后的关系,同时将口腔鳞癌患者自身血清中 Cyfra21-1 水平与健康人血清中 Cyfra21-1 做对比。结果显示:口腔鳞癌患者血清中 Cyfra21-1 水平显著高于健康人;而术后复发的肿瘤患者及术后死亡的患者术前血清中的 Cyfra21-1 水平均高于术后无复发及生存患者。结合生存分析后发现,口腔鳞癌患者术前血清中的 Cyfra21-1 水平越高,其治疗后的生存率越低,术后生存的时间越短;反之,若术前鳞癌患者血清中 Cyfra21-1 水平越低,则手术后患者生存时间越长,生存率也相对较高。

MALHOTRA 等^[30]的研究显示,口腔鳞癌患者唾液和血液中的 Cyfra21-1 水平较健康对照组显著增高,且口腔鳞癌患者 CK19 mRNA 的表达是健康对照组的 2.75 倍;血清中 Cyfra21-1、CK19 mRNA 的水平与唾液呈正相关。口腔鳞状细胞癌组织学分期 II 期患者较组织学分期 I 期的患者唾液中的 Cyfra21-1 表达显著升高,说明唾液中 Cyfra21-1 水平的升高可能与口腔鳞癌恶性程度相关。MALHOTRA 等^[30]利用反向操作曲线测得血清中 Cyfra 21-1 的灵敏度和特异度分别为 88.0% 和 78.2%,而唾液中其灵敏度及特异度则分别为 93.8% 和 84.3%,唾液中的 Cyfra21-1 水平变化可以作为口腔鳞癌预后判断的更为灵敏的指标之一。由此可见,Cyfra21-1 水平变化对于口腔鳞状细胞癌的确诊、复发性及预后评估等发面均有显著的意义。

3.5 CA-50 CA-50 是一种唾液酸酯和唾液酸糖蛋

白,正常情况下,人体血液中的 CA-50 水平不超过 20 $\mu\text{g/L}$;而当组织细胞发生恶变时,恶变的组织细胞激活了人体内的糖基化酶,结果导致细胞表面糖基结构发生改变,抗原性质改变,形成了细胞表面的 CA-50 的标志物。章永平等^[31]对比研究了 80 例口腔恶性肿瘤、40 例良性肿瘤和 80 例健康人的血清和唾液,发现唾液中 CA-50 在口腔恶性肿瘤中表达明显高于良性肿瘤和健康对照组,而口腔恶性肿瘤组血清中 CA-50 仅 3 例高表达。证明了唾液中检测的 CA-50 的灵敏度较血清更高。在陈关福等^[32]对口腔鳞癌的研究中也得出上述实验相似的结果。余丽华等^[33]分别检测了 40 例恶性肿瘤患者、20 例良性肿瘤患者及 30 例健康人群口腔唾液中 CA-50 水平,研究结果显示:恶性肿瘤组及良性肿瘤组患者口腔唾液中 CA-50 水平均高于健康对照组;在肿瘤患者中,恶性肿瘤组患者唾液中 CA-50 较良性肿瘤组又有显著性增高。可见口腔唾液中 CA-50 水平在口腔恶性肿瘤早期诊断中较血清 CA-50 水平更具有特异度及应用价值。

3.6 CA125 CA125 是从卵巢浆液性乳头状囊腺癌获得上皮细胞株 OVCA433,用来免疫小鼠脾细胞,通过杂交制备 OC125 作为一种 IgG1 抗体,与 OC125 直接作用的抗原决定簇被命名为 CA125。近年来,许多学者研究了唾液中 CA125 水平与全身恶性肿瘤的发生、临床分级、病理分型和淋巴结转移等之间的关系,认为其可作为一种肿瘤标志物协助恶性肿瘤的诊断、指导治疗及判断预后^[10,34]。

OKAMURA 等^[34]在对唾液腺黏液表皮样癌和腺样囊性癌的免疫组织化学研究中发现,CA125 的单克隆抗体与 CA125 结合的部位位于癌细胞膜的表面,瘤细胞的阳性染色,在导管上皮和黏液性腺泡细胞中均有表达,间质中没有色。陈关福等^[34]的研究中发现在唾液腺良性肿瘤患者唾液中 CA125 的表达明显高于健康对照组,这为临床上判断唾液腺组织中是否可能有肿瘤形成提供了一定的参考价值。RAFAEL 等^[35]对 14 例 OSCC 和 16 例健康人的唾液研究证明 CA125 在 OSCC 中表达量是对照组的 4.2 倍,并且在 OSCC 患者唾液中检测到 CA125 和 Cyfra21-1 同时升高概率是 60%。BALAN 等^[10]通过 60 例 OSCC 患者和 60 例健康人唾液的研究,结果显示 OSCC 患者和健康人唾液的 CA125 水平分别是 320.25 U/mL,33.14 U/mL,在 OSCC 不同分级中,其水平有明显差异,I、II、III、IV 分别为 152.4、207.1、356.6、544.2 U/mL。通过此研究得出结论,唾液 CA125 表达水平的检测可以作为 OSCC 独立的肿瘤标志物,也可以作为高危人群、癌前病变、OSCC 患者的诊断和筛查指标。

3.7 其他 随着各种生物学技术的不断发展,检测手段的灵感度和和特异度的增强,检测到的唾液中与肿瘤相关的标志物有近百种。在 OSCC 患者唾液中

还存在如白细胞介素(IL)-6、IL-8、组织多肽抗原(TPS)、鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)、p53、p16、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等^[1,35-37]。唾液中含有大量的 OSCC 细胞代谢分泌物,且较传统的分析物如血液、病变组织更方便易得,因此唾液检测将更有希望成为口腔癌诊断、筛查的有利途径。

4 问题和挑战

将唾液生物标记物应用于 OSCC 的早期诊断具有许多独特的优势和开发应用前景。但也存在一些问题,如唾液的标本采集、储存和处理方法的差异,结果的可靠性,口腔内环境变化导致的标记物改变,与其他恶性肿瘤和慢性疾病相区分的特异性标记物,均有待于进一步研究。

参考文献

- [1] LI G, LI X, YANG M, et al. Prediction of biomarkers of oral squamous cell carcinoma using microarray technology [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(8): 42105.
- [2] WANG B, ZHANG S, YUE K, et al. The recurrence and survival of oral squamous cell carcinoma: a report of 275 cases [J]. *Chin J Cancer*, 2013, 32(11): 614-618.
- [3] LIVIU F, JOHAN L. Oral squamous cell carcinoma: epidemiology, clinical presentation and treatment [J]. *J Cancer Therapy*, 2012, 3(4): 263-268.
- [4] 王美青, 何三纲. 口腔解剖生理学 [M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 306-309.
- [5] SANNAM K R, KHURSHID Z, AKHBAR S, et al. Advances of salivary proteomics in oral squamous cell carcinoma (OSCC) detection: an update [J]. *Proteomes*, 2016, 4(4): 1-11.
- [6] YAKOB M, FUENTES L, WANG M B, et al. Salivary biomarkers for detection of oral squamous cell carcinoma - current state and recent advances [J]. *Curr Oral Health Rep*, 2014, 1(2): 133-141.
- [7] JESSIE K, JAYAPALAN J J, ONG K C, et al. Aberrant proteins in the saliva of patients with oral squamous cell carcinoma [J]. *Electrophoresis*, 2013, 34(17): 2495-2502.
- [8] BANO S, DAVID M P, INDIRA A P. Salivary biomarkers for oral squamous cell carcinoma: an overview [J]. *Case Rep Rev*, 2015, 1(8): 39-45.
- [9] HONARMAND M H, FARHAD-MOLLASHAHI L, NAKHAE A, et al. Salivary levels of ErbB2 and CEA in oral squamous cell carcinoma patients [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(S3): 77-80.
- [10] BALAN J J, RAO R S, PREMALATHA B R, et al. Analysis of tumor marker CA 125 in saliva of normal and oral squamous cell carcinoma patients: a comparative study [J]. *J Contemp Dent Pract*, 2012, 13(5): 671-675.
- [11] PUJARI M, BAHIRWANI S, BALAJI P, et al. Saliva as a diagnostic tool in oral cancer [J]. *J Calif Dent Assoc*, 2012, 40(9): 733-736.
- [12] 章勇平, 陈关福, 钟来平, 等. 口腔及涎腺癌患者与血清中

- CEA 和 CA-50 的含量研究[J]. 口腔医学杂志, 2002, 2(3):125-126.
- [13] 钟来平, 陈关福. 唾液中肿瘤标志物诊断口腔鳞癌的研究进展[J]. 国外医学(口腔医学分册), 2002, 29(5): 309-311.
- [14] 屠斌, 程秋梅, 郁金声, 等. 唾液癌胚抗原 RIA 对口腔颌面部恶性肿瘤的诊断价值[J]. 浙江医科大学学报, 1989, 18(2):71-72.
- [15] 王嘉政, 刘大程, 唐志刚. 快速唾液癌胚抗原检测试纸: 中国, CN1102709[P]. 1995.
- [16] XU D, LI D, LU Z, et al. Type III TGF- β receptor inhibits cell proliferation and migration in salivary glands adenoid cystic carcinoma by suppressing NF- κ B signaling[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(1):267-274.
- [17] POLZ-DACEWICZ M, STRYCHARZ-DUDZIAK M, DWORZASKI J, et al. Salivary and serum IL-10, TNF- α , TGF- β , VEGF levels in oropharyngeal squamous cell carcinoma and correlation with HPV and EBV infections[J]. *Infect Agent Cancer*, 2016, 11(45):45.
- [18] ATENA S, SHAHIN A. Evaluation of uric acid, total antioxidant and lipid peroxidation parameters in serum and saliva of patients with oral lichen planus [J]. *Glob J Health Sci*, 2016, 12(8):225-231.
- [19] AHMAD A, ABDUL MAJEED, CAMILE S, et al. Can immunohistochemistry serve as an alternative to subjective histopathological diagnosis of oral epithelial dysplasia? [J]. *Biomark Cancer*, 2013, 10(5):49-60.
- [20] GONCALVES A S, OLIVEIRA P D, SANTANA N G, et al. Expression of HLA-G molecule in lip carcinogenesis[J]. *Tissue Antigens*, 2015, 86(2):83-83.
- [21] FOLKMAN J, HANAHAN D. Switch to the angiogenic pheno type during tumor igenesis[J]. *Princess Takamatsu Symp*, 1991, 22(6):339-347.
- [22] HAGENDOORN J, TONG R, FUKUMURADENTA L. On set of abnormal blood and lymphatic vessel function and interstitia lhypertension in early stages of carcinogenesis[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(7):3360-3364.
- [23] YANASE M, KATO K, YOSHIZAWA K, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factors A and C in oral squamous cell carcinoma [J]. *J Oral Pathol Med*, 2014, 43(7):514-520.
- [24] 邓炜, 刘新征, 马华谋, 等. 口腔鳞癌患者唾液中 VEGF 的表达及临床意义[J]. 赣南医学院学报, 2011, 31(2):203-204.
- [25] AZADEH A T, MARZIEH H, GITA R, et al. Tissue expression, serum and salivary levels of vascular endothelial growth factor in patients with HNSCC[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2014, 80(6):503-507.
- [26] BODENMULLER H, OFENLOCH-HAHNLE B, LANE E B, et al. Lung cancer-associated keratin 19 fragments: development and biochemical characterization of the new serum assay enzymun-test CYFRA21-1[J]. *Int J Biol Markers*, 1994, 9(2):75-81.
- [27] MORIFUJI M, TANIGUCHI S, SAKAI H, et al. Differential expression of cytokeratin after orthotopic implantation of newly established human tongue cancer cell lines of defined metastatic ability[J]. *Am J Pathol*, 2000, 156(4):1317-1326.
- [28] 胡万金, 王元银, 陈乔尔, 等. 口腔鳞癌中 Cyfra21-1 检测及意义[J]. 安徽医科大学学报, 2003, 38(2):116-117.
- [29] 钟来平, 郑家伟, 张志愿, 等. 口腔鳞癌首诊患者血清 Cyfra 21-1 检测的预后评价价值[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2007, 5(1):8-11.
- [30] MALHOTRA R, URS A B, CHAKRAVARTI A, et al. Correlation of Cyfra21-1 levels in saliva and serum with CK19 mRNA expression in oral squamous cell carcinoma [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(3):9263-9271.
- [31] 章永平, 陈关福, 钟来平, 等. 口腔及涎腺癌患者唾液与血清中 CEA 和 CA-50 含量的研究[J]. 口腔医学, 2002, 22(3):125-127.
- [32] 陈关福, 钟来平, 赵士芳, 等. 唾液腺良性肿瘤患者唾液中 CA125 的表达及临床意义[J]. 临床口腔医学杂志, 2005, 21(7):406-407.
- [33] 余丽华, 洪碧波. 口腔肿瘤患者唾液与血清中 CA-50 检测及其临床意义[J]. 现代实用医学, 2009, 21(6):600-603.
- [34] OKAMURA K, KIYOSHIMA T, SHIMA K, et al. Immunohistochemical expression of CA19-9 and CA125 in mucoepidermoid and adenoid cystic carcinomas of the salivary gland[J]. *Oral Oncology*, 2002, 38(3):244-250.
- [35] RAFAEL N, GIDEON B, THOMAS S, et al. Concomitant Analysis of salivary tumor markers a new diagnostic tool for oral cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(13):3979-3984.
- [36] WU C C, YA T C, CHANG K P, et al. Salivary auto-antibodies as noninvasive diagnostic markers of oral cavity squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(8):1569-1578.
- [37] CHENG Y S, REES T, WRIGHT J. A review of research on salivary biomarkers for oral cancer detection [J]. *Clin Transl Med*, 2014, 3(3):1-10.

(收稿日期:2017-12-15 修回日期:2018-02-02)