

淋巴瘤相关基因的功能及临床意义

张 莹 甘润良

摘 要 淋巴瘤的发生、发展和其他恶性肿瘤一样,有众多的基因参与其中。某些基因与淋巴瘤的发生有关,如间变性大细胞淋巴瘤中 PRF1 基因突变,套细胞淋巴瘤中 SOCS3 基因缺失及甲基化等与淋巴细胞的恶性增殖有关;某些基因与淋巴瘤的诊断有关,如检测 BCL10 基因突变、CDH1 基因甲基化、MALT1 基因重组等有助于淋巴瘤的临床诊断或者类型的鉴别;某些基因与淋巴瘤的治疗有关,如治疗前后 PIG-3 基因表达出现改变,IL-10 基因的不同基因型患者对同种治疗的反应不同等;某些基因与淋巴瘤的预后有关,如 P15 启动子甲基化、CDKN2A 缺失等与生存指标有关,可作为淋巴瘤的预后指标。

关键词 淋巴瘤 基因 功能 临床意义

中图分类号 R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.01.045

恶性淋巴瘤是原发于淋巴结和结外淋巴组织的恶性肿瘤,简称淋巴瘤。按病理组织学的不同,可分为两大类:霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤。目前发现大量的基因异常改变如突变、甲基化、缺失、易位、重组等,可能导致淋巴瘤的发生,并有助于淋巴瘤的临床诊断、治疗和提示预后。认识这些基因的功能及其可能的临床意义,对于揭示淋巴瘤的发病机制以及临床诊疗、预后具有重要意义,本文就该领域的研究进行综述。

一、与淋巴瘤发生有关的基因

1. CCL20、MAdCAM-1、CCR6 基因: Takata 等^[1]研究十二指肠滤泡性淋巴瘤(DFL)的发生机制,用 PCR 和免疫组织化学分析 72 例组织样本,包括十二指肠滤泡淋巴瘤(DFL),胃黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤和淋巴结滤泡淋巴瘤(NFL)样本,3 种类型淋巴瘤差异表达基因(DEG)的表达谱表明,十二指肠滤泡淋巴瘤和 MALT 淋巴瘤有共同的特点,CCL20 和 MAdCAM-1 在 DFL 和 MALT 淋巴瘤中上调,但在 NFL 中下调,双重免疫荧光显示,CCL20 和 CCR6 在 DFL 和 MALT 淋巴瘤中均共同表达,得出 CCL20 和 MAdCAM-1 的高表达和 CCL20 和 CCR6 的共同表达在十二指肠滤泡性淋巴瘤发生中起着重要作用。

2. PRF1 基因: 间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)约占儿童非霍奇金淋巴瘤的 15%, Ciambotti 等^[2]之前分

析了少量儿童间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)患者,发现 27% 的人携带 PRF1 突变,后来扩大初步研究的样本到 84 例,用免疫组织化学检测石蜡包埋组织,发现 23 例有突变,21 例携带共 10 种不同的 PRF1 突变,包括 20 例单等位基因突变和 1 例双等位基因突变,得出 PRF1 单等位基因突变在儿童 ALCL 患者中出现频率较高,可能是间变性大细胞淋巴瘤的一个诱发因素。

3. NOTCH1 基因: 黄轶群等^[3]研究 RNA 干扰沉默 NOTCH1 基因对套细胞淋巴瘤 Jeko-1 细胞株的增殖、凋亡的影响,用转染、RT-PCR、Western blot 法、MTT 和流式细胞术等技术发现 NOTCH1 基因 mRNA 和蛋白表达均明显下调,转染组增殖率明显低于 NegshRNA 组和空白组,得出干扰沉默 NOTCH1 基因可抑制套细胞淋巴瘤 Jeko-1 细胞增殖,诱导细胞凋亡,提示 NOTCH1 基因可能参与套细胞淋巴瘤的发生。

4. SOCS3 基因: SOCS3 是一种肿瘤抑制基因,已在不同类型的人类癌症中发现 SOCS3 甲基化和基因沉默。Molavi 等^[4]研究了 SOCS3 缺失在套细胞淋巴瘤(MCL)中的意义,用免疫组织化学、Western blot 法和甲基化特异性 PCR 检测 SOCS3 蛋白表达和基因甲基化,发现 SOCS3 蛋白表达缺失,SOCS3 表达阴性的细胞系和肿瘤组织中始终发现 SOCS3 甲基化,SOCS3 阳性则未发现甲基化,SOCS3 的慢病毒转染入 SOCS3 阴性细胞株增加了其凋亡活动,提示 SOCS3 基因缺失可能与套细胞淋巴瘤的发生有关。Krishnadasan 等^[5]研究得出 SOCS3 过表达还是滤泡淋巴瘤患者的一个不良预后因素。

二、与淋巴瘤诊断有关的基因

1. BCL10 基因: Zhu 等^[6]研究了 BCL10 基因突

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81372134)

作者单位: 421001 衡阳, 南华大学肿瘤研究所

通讯作者: 甘润良, 教授, 博士生导师, 电子信箱: ganrunliang@

163.com

变在黏膜相关淋巴组织眼附属器淋巴瘤(OAL),非典型型淋巴增生(ALH)和反应性淋巴增生(RLH)中的表达,且在临床诊断中的作用。OAL 23 例,ALH 10 例,RLH 10 例,免疫组化和免疫荧光检测 BCL10 蛋白表达,结果发现 15 例 OAL 中检测到 BCL10 基因表达,11 例中发现 BCL10 新型突变,1 例 ALH 和 1 例 RLH 中发现突变,对照组中没有发现 BCL10 基因突变,突变的分布规律与病理诊断一致,且比病理诊断更敏感,认为这些突变可以用来鉴定病变阶段和临床特点,即使没有形态学改变。Chen 等^[7]研究得出 BCL10 过表达还参与了高级别黏膜相关淋巴瘤的发生。

2. CDH1、LRP12 基因:Bethge 等^[8]研究淋巴瘤基因甲基化,通过定性、定量甲基化分析筛选出 5 个甲基化基因(BMP7、BMPER、CDH1、DUSP4 和 LRP12),结果发现基因 LRP12 和 CDH1 甲基化频率最高,这些基因启动子在各种对照样品以及滤泡增生样本中未出现甲基化,显示了高特异性,因此,LRP12 和 CDH1 甲基化结合可以成功区分绝大多数淋巴瘤和对照样本,可作为监测 B 细胞淋巴瘤的表现遗传标记。

3. EBI3 基因:伯基特淋巴瘤(BL)和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)之间的区别很困难,因为形态学特征介于 DLBCL 和 BL 之间(这里称为 BL/DLBCL)。Gonin 等^[9]研究得出 EB 病毒-诱导基因 3(EBI3)在 BL 和 DLBCL 中差异表达,侵袭性成熟 B 细胞淋巴瘤的基因表达数据和 BL、BL/DLBCL、DLBCL 的免疫组化结果表明 EBI3 在 EBV 阳性或阴性的 BL 病例中不表达,而在接近 80% 的 DLBCL 病例的 30% 以上的肿瘤细胞中表达,与亚型无关,因此,EBI3 检测可有助于从 DLBCL 中区分出 BL。

4. MALT1 基因:肺黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤约占 90% 的原发性肺淋巴瘤,通常需要侵入性的诊断方法如外科活检。Kido 等^[10]用分子生物学方法来研究淋巴增生性疾病的诊断,他们检测 BAL 流体(BALF)细胞中 MALT1 基因重组来诊断 MALT 淋巴瘤,用荧光原位杂交(FISH)在 10 例疑似肺 MALT 淋巴瘤患者中检测有 MALT1 基因重组的 BALF 细胞百分比,结果 BALF 细胞 MALT1 基因重组在 4 例肺 MALT 淋巴瘤病例中是阳性的,在 5 例没有肺 MALT 淋巴瘤病例和 1 例肺 MALT 淋巴瘤是阴性的,表明 BALF 细胞 MALT1 基因重组的检测对诊断肺 MALT 淋巴瘤是有用的。

三、与淋巴瘤治疗有关的基因

1. CD59 基因:Song 等^[11]发现 miR-224 的表达在 DLBCL 中下调,生物信息学和荧光素酶报告分析证明 miR-224 通过绑定到 CD59 的 3'端直接下调 CD59 表达,免疫组织化学分析 CD59 的表达与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者的总生存期、无进展生存期之间的关系,发现 CD59 的表达可以预测 DLBCL 患者用 R-CHOP(利妥昔环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和泼尼松)治疗后的反应和结果。Song 等^[12]还发现 CD59 高表达与短的总生存期和无进展生存期有关,CD59 水平也可预测用 R-CHOP 治疗的 DLBCL 患者的预后。

2. PIG-3 基因:朱锋等^[13]研究了 PIG-3 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的表达情况及与淋巴瘤发病机制的相关性,用 Western blot 法和 RT-PCR 等方法检测弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者和健康成年人 PIG-3 蛋白的表达情况,发现弥漫性大 B 细胞淋巴瘤细胞中 PIG-3 蛋白表达明显低于对照组,化疗后 6 个月 PIG-3 蛋白表达较化疗前升高,认为 PIG-3 表达下调可能与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤发生密切相关,PIG-3 可作为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤治疗及预后检测的一个重要指标。

3. IL-10 基因:Gupta 等^[14]研究得出血清高 IL-10 患者比低水平患者有更短的无事件生存期(EFS),说明 IL-10 血清水平与霍奇金淋巴瘤患者的临床结果有关。Schoof 等^[15]进一步研究了 IL-10 遗传变异对霍奇金淋巴瘤患者临床病程的影响,用探索回顾性研究和随机试验研究了 301 例 HL 患者,发现 IL-10(-597AA)、IL-10(-824TT)和 IL-10(-1087AA)基因型的患者有较低的无治疗失败生存率(FFTF),约 48% 的 HL 患者存在 IL-10(-1087G-824C-597C)单体型,有较高的 FFTF,他们的研究为 IL-10 启动子基因变异体与霍奇金淋巴瘤患者临床病程有关提供了进一步的证据。

4. CDC7 基因:细胞分裂周期 7(CDC7)是一种 DNA 复制所需的丝/苏氨酸激酶,在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)中高表达。Hou 等^[16]用人 DLBCL-ABC 亚型细胞 ly3 研究了细胞凋亡改变,CDC7 用 siRNA 质粒沉默,分别用和不用利妥昔单抗处理 CDC7 沉默细胞,流式细胞术检测细胞凋亡,发现相比对照组 siRNA-转染细胞,siCDC7-转染细胞和用利妥昔单抗处理的细胞凋亡水平明显偏高,并且利妥昔单抗进一步加强了 siCDC7-转染细胞的凋亡水平,两者发挥协同效应,因此,CDC7 对于 DLBCL 患者

的治疗是一种新型的药物靶点, CDC7 抑制剂结合利妥昔单抗将是 ABC - DLBCL 患者的新疗法。侯芸等^[17]研究得出外周血和骨髓中 CDC7 基因高表达还是 DLBCL 患者的预后不良因素, 与传统预后指标相结合可以准确预测 DLBCL 患者的预后、靶向调控 CDC7 通路可能成为治疗难治性 DLBCL 患者的新途径。

5. E2A 基因: Steininger 等^[18]研究了 E2A 在淋巴瘤细胞中的作用功能, 发现在至少 70% 的 Sezary 综合征(SS)患者中存在 E2A 基因缺失, 且证明了 E2A 在人淋巴瘤细胞的肿瘤抑制功能, 可有助于通过改变 E2A 的活性开发淋巴瘤新的治疗策略。Liu 等^[19]研究得出异常的 E2A 表达还是胃 MALT 亚型的一个诊断要素, 需要前瞻性研究来验证 E2A 表达和根除幽门螺杆菌治疗反应不佳之间的联系。

四、与淋巴瘤预后有关的基因

1. CD20 基因: Zhang 等^[20]研究了 CD20 基因多态性对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者的意义。他们测序 160 例新患 DLBCL 患者外显子 3 ~ 8, 免疫组化检测 CD20 的表达, 发现单核苷酸多态性(SNPs)基因型频率和对照组之间差异无统计学意义, 在接受利妥昔单抗化疗后, rs2070770 的 T 等位基因与延长的总生存期和无进展生存期显著相关, 在没有接受利妥昔的患者 rs2070770 的 T 等位基因也与更长的总生存期(OS)显著相关, 得出 CD20 的单核苷酸多态性不是 DLBCL 的高风险因素, 但 rs2070770 的 T 等位基因是一个优越生存期的潜在指标。

2. P15 基因: Krajnovic 等^[21]研究了 P15 基因甲基化潜在的预后意义, 用甲基化特异性 PCR 检测 51 例弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)标本, 发现 P15 基因甲基化在没有复发的患者中更为普遍, 患者 5 年随访期间没有死亡, 女性组和没有大的肿瘤组的患者, 用包括利妥昔单抗在内的化疗方案, P15 甲基化与更长的总生存期显著相关, 得出当结合性别和肿瘤大小时, P15 基因启动子甲基化对用利妥昔单抗治疗的 DLBCL 患者有良好的预后价值。

3. BCL6 基因: Akay 等^[22]研究了弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者 BCL2、BCL6、IGH、TP53、MYC 基因表达和重组频率, 评估其预后价值, 荧光原位杂交和免疫组织化学检测 44 例 DLBCL 标本, 其中 BCL6 基因重组频率最高(63.6%), BCL6 基因蛋白表达最多(78.6%), 还得出 BCL6 表达对总生存期有显著的积极影响, 表明了 DLBCL 分子遗传的复杂性, 反映了这些淋巴瘤的形态学、生物学和临床异质

性。Rahimi 等^[23]得出 BCL6 表达还与弥漫型大 B 细胞淋巴瘤患者的分期有关。

4. CDKN2A 基因: CDKN2A 编码肿瘤抑制基因 P16(INK4a)和 P14(ARF), 经常遭受不利改变导致癌症。Alhejaily 等^[24]研究了 CDKN2A 基因缺失或甲基化的临床意义, 用单核苷酸多态性方法和 PCR 从预处理滤泡淋巴瘤活检标本中检测 CDKN2A 缺失, 甲基化定量 PCR 检测 CDKN2A 甲基化, 106 例中有 29 例存在 CDKN2A 缺失或甲基化, 它与尤其用利妥昔单抗治疗患者短的总生存期有关, 表明 CDKN2A 缺失或甲基化在预处理滤泡淋巴瘤活检标本是相对常见的, 并在利妥昔单抗治疗期间与缩短的总生存期有关。Robaina 等研究得出 CDKN2A 甲基化在伯基特淋巴瘤中出现频率较高, 提示它在伯基特淋巴瘤的发病机制和潜在治疗中的作用。

5. NPM - ALK 基因: 杨菁等^[26]研究了 NPM - ALK 融合基因在间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)患者的骨髓和外周血中的表达与预后的关系, RT - PCR 检测 NPM - ALK 融合基因的表达, 后经随访发现骨髓细胞 NPM - ALK 阳性患者 3 年无事件生存率明显低于阴性患者, 骨髓细胞 NPM - ALK 阳性患者与其有 3 个以上器官受累相关, 86.7% 的患者外周血和骨髓 NPM - ALK 检测结果一致, 通过检测 NPM - ALK 阳性表达可证实患者血循环中有无微小肿瘤细胞播散, 阳性结果是重要的预后不良因素, 可用于指导间变性大细胞淋巴瘤的分层治疗。

6. CD30 基因: Hu 等研究了 CD30 表达对 DLBCL 预后的影响, 得出 CD30 表达是一个良好的预后因素。他们调查了 903 例新患 DLBCL 患者, CD30 在 14% 的 DLBCL 患者中表达, CD30 阳性的 DLBCL 患者有优越的 5 年总生存期和无进展生存期, 由于优越的预后价值和独特的基因表达特征, 以及在临床试验中 CD30 作为 brentuximab vedotin 药物治疗靶点是成功的, 认为 CD30 阳性 DLBCL 作为一种 DLBCL 独特亚型是合适的。

7. ALK - 1 基因: Korashy 等研究了间变性淋巴瘤激酶(ALK - 1)基因异常在弥漫性大细胞淋巴瘤(DLCL)中的临床意义, 免疫表型分析, 免疫组织化学和荧光原位杂交检测 50 例新诊断出 DLCL 患者的 ALK - 1 基因, 用标准 CHOP 方案治疗, 结果 ALK 阳性患者完全缓解(CR)率为 100%, 无病生存期(DFS)维持 24 个月, 总生存期(OS)维持 30 个月的为 100%, ALK 阴性患者以上各项均未达到 100%, 得出由肿瘤细胞表达的 ALK - 1 蛋白是一个独立的预后

因素,可预测用标准 CHOP 方案治疗的良好临床结果。

综上所述,淋巴瘤的发生、诊断、治疗、预后等环节与众多的基因相关,研究这些基因的功能为淋巴瘤发病机制的阐明以及临床诊疗预后都提供了新的思路。尤其对诊断、治疗和预后方面的研究颇多:通过检测基因突变、甲基化、重组等诊断淋巴瘤;通过基因沉默和改变抑癌基因的活性发现淋巴瘤的药物治疗靶点;通过发现基因的单核苷酸多态性、缺失、启动子甲基化与生存指标有关来评估预后等。虽然人们在这一领域的研究取得了某些进展,但还只在初步阶段,仍有待于进一步研究、证实。

参考文献

- 1 Takata K, Tanino M, Ennishi D, *et al.* Duodenal follicular lymphoma: comprehensive gene expression analysis with insights into pathogenesis [J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(5):608-615
- 2 Ciambotti B, Mussolin L, d'Amore ES, *et al.* Monoallelic mutations of the perforin gene may represent a predisposing factor to childhood anaplastic large cell lymphoma [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2014, 36(6):e359-365
- 3 黄铁群, 黄晓璐, 马旭东. shRNA 干扰 NOTCH1 基因对套细胞淋巴瘤 Akt/mTOR 信号通路的影响 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2014, 22(6):1616-1620
- 4 Molavi O, Wang P, Zak Z, *et al.* Gene methylation and silencing of SOCS3 in mantle cell lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2013, 161(3):348-356
- 5 Krishnadasan R, Bifulco C, Kim J, *et al.* Overexpression of SOCS3 is associated with decreased survival in a cohort of patients with de novo follicular lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2006, 135(1):72-75
- 6 Zhu J, Wei RL, Pi YL, *et al.* Significance of Bcl10 gene mutations in the clinical diagnosis of MALT-type ocular adnexal lymphoma in the Chinese population [J]. *Genet Mol Res*, 2013, 12(2):1194-1204
- 7 Chen Y, Yang Y, Sun M, *et al.* Inhibition of caspase-8 activity caused by overexpression of BCL10 contributes to the pathogenesis of high-grade MALT lymphoma [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 58(6):865-871
- 8 Bethge N, Honne H, Andresen K, *et al.* A gene panel, including LRP12, is frequently hypermethylated in major types of B-cell lymphoma [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e104249
- 9 Gonin J, Larousserie F, Bastard C, *et al.* Epstein-Barr virus-induced gene 3 (EBI3): a novel diagnosis marker in Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma [J]. *PLoS One*, 2011, 6(9):e24617
- 10 Kido T, Yatera K, Noguchi S, *et al.* Detection of MALTI gene rearrangements in BAL fluid cells for the diagnosis of pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma [J]. *Chest*, 2012, 141(1):176-182
- 11 Song G, Song G, Ni H, *et al.* Deregulated expression of miR-224 and its target gene: CD59 predicts outcome of diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2014, 14(7):659-670
- 12 Song G, Cho WC, Gu L, *et al.* Increased CD59 protein expression is as-

sociated with the outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP [J]. *Med Oncol*, 2014, 31(7):56

- 13 朱锋, 张鲁勤, 顾卫军, 等. P53-inducible Gene 3 (PIG-3) 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的表达及意义 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2013, 21(2):396-398
- 14 Gupta M, Han JJ, Stenson M, *et al.* Elevated serum IL-10 levels in diffuse large B-cell lymphoma: a mechanism of aberrant JAK2 activation [J]. *Blood*, 2012, 119(12):2844-2853
- 15 Schoof N, Franklin J, Fürst R, *et al.* Interleukin-10 gene polymorphisms are associated with freedom from treatment failure for patients with Hodgkin lymphoma [J]. *Oncologist*, 2013, 18(1):80-89
- 16 Hou Y, Wang HQ, Ba Y. Effects of CDC7 gene silencing and Rituximab on apoptosis in diffuse large B cell lymphoma cells [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(12):2027-2034
- 17 侯芸, 王华庆, 傅凯, 等. 细胞分裂周期相关蛋白激酶 7 和微小染色体维持蛋白 2 的表达与弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者预后的关系 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2011, 33(12):911-915
- 18 Steininger A, Möbs M, Ullmann R, *et al.* Genomic loss of the putative tumor suppressor gene E2A in human lymphoma [J]. *J Exp Med*, 2011, 208(8):1585-1593
- 19 Liu TY, Chen SU, Kuo SH, *et al.* E2A-positive gastric MALT lymphoma has weaker plasmacytoid infiltrates and stronger expression of the memory B-cell-associated miR-223: possible correlation with stage and treatment response [J]. *Mod Pathol*, 2010, 23(11):1507-1517
- 20 Zhang LN, Wang L, Fang C, *et al.* The significance of single nucleotide polymorphism rs2070770 in CD20 gene in Chinese patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(3):676-681
- 21 Krajnovic M, Jovanovic MP, Mihaljevic B, *et al.* Hypermethylation of p15 gene in diffuse-large B-cell lymphoma: association with less aggressiveness of the disease [J]. *Clin Transl Sci*, 2014, 7(5):384-390
- 22 Akay OM, Aras BD, Isiksoy S, *et al.* BCL2, BCL6, IGH, TP53, and MYC protein expression and gene rearrangements as prognostic markers in diffuse large B-cell lymphoma: a study of 44 Turkish patients [J]. *Cancer Genet*, 2014, 207(3):87-93
- 23 Rahimi H, Jafarian A, Samadi A, *et al.* Evaluation of BCL6 and MUM1 expression in patients with diffuse large B cell lymphoma and their correlations with staging and prognosis in Iran [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(1):83-86
- 24 Alhejaily A, Day AG, Feilott HE, *et al.* Inactivation of the CDKN2A tumor-suppressor gene by deletion or methylation is common at diagnosis in follicular lymphoma and associated with poor clinical outcome [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(6):1676-1686
- 25 Robaina MC, Faccion RS, Arruda VO, *et al.* Quantitative analysis of CDKN2A methylation, mRNA, and p16 (INK4a) protein expression in children and adolescents with Burkitt lymphoma: biological and clinical implications [J]. *Leuk Res*, 2015, 39(2):248-256
- 26 杨菁, 赵晓曦, 金铃, 等. 间变性大细胞淋巴瘤患者骨髓及外周血 NPM-ALK 融合基因表达与预后的关系 [J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(8):700-703 (收稿日期:2015-06-12)
- (修回日期:2015-07-03)