



· 综述 ·

葡萄糖调节蛋白78与肿瘤耐药和靶向治疗进展

郑以孜 综述, 邵志敏 审校

复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein 78, GRP78)在肿瘤耐药发生中具有重要作用, 针对GRP78的靶向治疗已成为抗癌治疗的研究热点。该研究简要介绍了葡萄糖调节蛋白78, 总结其与化疗、内分泌治疗、靶向治疗等治疗耐药的关系以及耐药机制, 同时总结了GRP78靶向治疗方面的研究进展。

[关键词] 葡萄糖调节蛋白78; 肿瘤; 耐药; 靶向治疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.02.013

中图分类号: R730.23 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2018)02-0156-05

Research progress on glucose-regulated protein 78 in drug resistance and targeted therapy for cancer ZHENG Yizi, SHAO Zhimin (Department of Breast Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: SHAO Zhimin E-mail: zhi_ming_shao@163.com

[Abstract] Glucose-regulated protein 78 (GRP78) plays an important role in the development of drug resistance in cancer, and GRP78 targeted therapy has become a hotspot of cancer research. In this article, we briefly introduce GRP78, review the research progress on the roles of GRP78 in drug resistance to cancer therapies, including chemotherapy, endocrine therapy and targeted therapy, and the mechanisms of resistance. The progress on GRP78 targeted therapy for cancer is also summarized.

[Key words] Glucose-regulated protein 78; Cancer; Drug resistance; Targeted therapy

葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein, GRP78)是主要的内质网分子伴侣,也是未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)的核心调节因子。其主要功能为协助蛋白折叠装配及错误折叠蛋白的降解,维持内质网钙稳态和控制内质网应激传感器的激活,是细胞维持正常功能的重要调节蛋白。癌细胞的快速增殖需要蛋白合成能力增强,并且由于血管生长不能满足肿瘤生长的需要,导致内质网应激,并触发适应性的UPR,引起GRP78和其他伴侣蛋白上调。对内质网应激的应答能力是决定癌细胞是否存活的关键,未解除的内质网应激会导致细胞凋亡^[1]。凭借分子伴侣功能和抗凋亡特性,GRP78增强了内质网功能,维持了

内质网稳态,促进癌细胞的存活和侵袭,其保护作用可能体现在以下几点:①影响生长因子的分泌和生长因子受体的成熟;②癌细胞表面GRP78具有多功能受体的作用,转导生存与增殖信号;③是哺乳动物细胞内质网应激诱导自噬的必需成分;④调节内皮细胞增殖、生存、迁移,是介导肿瘤血管再生的关键因子;⑤促进肿瘤相关巨噬细胞的活化及其他基质细胞发挥支持肿瘤生长的作用,并放大肿瘤细胞的促炎性反应。

因此,GRP78增强癌细胞适应力,促进肿瘤耐药发生。许多研究业已表明,多种癌组织中GRP78的表达情况都具有临床预后意义,例如胃癌、肺癌、乳腺癌^[2-4]。近年来有关GRP78在癌

症治疗中的报道不断涌现,现就其与肿瘤耐药和靶向治疗的研究进展进行如下综述。

1 GRP78与肿瘤治疗耐药

肿瘤治疗耐药涉及许多机制,依然是癌症治疗中的主要挑战,而UPR的保护性元件GRP78的上调可能是主要成因。增殖中的癌细胞、静止的癌细胞以及肿瘤相关内皮细胞都存在GRP78过表达,这与许多治疗药物耐受有关,包括化疗、靶向治疗、内分泌治疗以及抗血管生成药等。

1.1 GRP78与化疗耐药

体外实验已经确认,GRP78水平增高能保护癌细胞不被一些常用的化疗药物(紫杉醇、氟尿嘧啶和吉西他滨)杀死^[5-7]。近年的研究也显示了降低GRP78水平能使癌细胞对化疗更敏感。GRP78能干扰化疗药物作用的特异靶点和细胞凋亡级联反应的因子,在通过多种途径实现对细胞凋亡的抑制作用。首先,应激条件下高表达的GRP78暂时与拓扑异构酶Ⅱ相互作用,干扰其修饰,导致其失活降解,使它们在细胞内的水平下降^[8],直接影响拓扑异构酶Ⅱ抑制剂(例如多柔比星、依托泊苷等)的化疗效果。其次,GRP78结合于促凋亡成分并使之失活。例如,GRP78能结合内质网上的促凋亡蛋白BIK并抑制其活性,从而减少BIK对抗凋亡因子Bcl-2的阻断作用,使Bcl-2得以发挥其抗凋亡活性,引起内分泌治疗或化疗耐药^[9]。GRP78通过结合caspase-7抑制其对caspase-12的激活,从而抑制化疗药物诱导的内质网凋亡途径^[10],化疗药物诸如依托泊苷、紫杉醇与长春新碱。再次,GRP78促进PI3K/AKT信号转导。已有研究表明,细胞表面GRP78能与PI3K形成复合物,增加PI(3、4、5)P3生成,从而增强PI3K/AKT信号^[11]。并且,GRP78既是AKT信号的下游靶点,又是AKT的调节因子,两者之间存在反馈回路^[12]。用siRNA下调细胞内和细胞表面GRP78的研究发现,2种形式的GRP78都会促进人白血病细胞抵抗阿糖胞苷诱导的凋亡,机制涉及细胞表面GRP78促进PI3K/AKT/mTOR信号转导,细胞内GRP78抑制激活的caspase-7^[13]。最后,GRP78可以通过抑制C/

EBP同源蛋白的表达,从而阻碍UPR中C/EBP同源蛋白介导的凋亡途径^[14]。GRP78影响C/EBP同源蛋白水平所致的耐药可能限于一些可以导致内质网应激的药物,例如塞来考昔、含硒药物。

1.2 GRP78与内分泌和靶向治疗耐药

Kumandan等^[15]的研究显示,虽然曲妥珠单抗介导PI3K/AKT途径的抑制,UPR仍可能以旁路途径重新激活PI3K/AKT轴,引起曲妥珠单抗耐药。因此,针对UPR关键靶分子GRP78的靶向治疗可能是人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)阳性患者的辅助治疗新形式。

过表达的GRP78通过整合包括UPR、凋亡、自噬的细胞信号通路,抑制凋亡并刺激自噬,降低了抗雌激素治疗在乳腺癌中的效果,促进了获得性耐药的发生^[16]。既往研究显示,包括他莫昔芬、芳香化酶抑制剂及氟维司群等药物在内,高表达的GRP78都能够降低乳腺癌对治疗的敏感性^[17]。

1.3 GRP78与肿瘤干细胞

具有自我更新能力的癌症起始细胞(cancer initiating cells, CICs)被认为是癌症转移、治疗耐受和复发的根本原因。据报道,GRP78在乳腺癌和头颈部肿瘤播散细胞中明显增高,这些表面表达GRP78的细胞具有肿瘤干细胞特性——自我更新、分化、放射耐受,与CICs的生物学特性相同^[18-19]。用shRNA下调GRP78在体内外都促进了头颈部CICs分化、凋亡,损伤了其致瘤特性。这些观察虽然还在初期,但提示了GRP78可能在调节CICs增殖生存、干细胞生物学特性方面有关键作用。近年发现MCF7细胞系的1个亚群具有干细胞特性,而GRP78介导了该亚群的放疗耐受,是一个针对癌细胞生发亚群的潜在治疗靶点^[20]。

总体而言,检测GRP78水平能够预测患者对于化疗药物的敏感性,有助于制定个性化治疗方案。这些发现也确立了GRP78是潜在的治疗靶点,将目前的治疗方案联合GRP78靶向治疗有望克服耐药难题。

2 GRP78与肿瘤靶向治疗

抗肿瘤治疗的一个主要障碍是传统放化疗

会损伤正常组织并产生治疗耐受, 这亟待特异性的靶向治疗来提高疗效并减轻不良反应。由于GRP78在肿瘤细胞表面优先表达且有促进生存和转移的作用, 抑制其基因表达或抑制该蛋白功能可能是抗肿瘤治疗的一个切入点。许多研究报道了在体内和体外抑制GRP78功能的方法, 以GRP78为靶点设计的药物主要分为3类: 抗体、天然复合物和肽。

2.1 抗体类

无论是抗细胞内还是细胞表面GRP78的特异抗体, 都已被验证了其抑制肿瘤生长的作用。有研究表明, 肿瘤细胞中的GRP78不仅位于内质网, 还表达在细胞表面, 并且其2个功能性结构域——NH₂端ATP酶结构域和COOH端多肽结合域都暴露在细胞外^[21]。结合特征不同的抗体具有相应的细胞信号特征, 会引起不同的下游细胞效应。在恶性黑色素瘤等肿瘤中, 抗GRP78N末端的自身抗体与肿瘤细胞表面GRP78相互作用, 驱动PI3K依赖的AKT激活, 引起增殖与抗凋亡级联反应; 但是, 抗GRP78C末端的抗体会上调p53介导的凋亡信号, 并抑制伴随的PI3K、NF- κ B途径的激活, 导致细胞死亡。有研究展示了3种新的鼠源性单克隆抗体: ①抗N端的N88模拟了巨球蛋白 α , 刺激癌细胞增殖及肿瘤生长; ②抗C端的C107上调p53介导的促凋亡信号, 导致细胞死亡及肿瘤生长延缓; ③抗C端的C38则是巨球蛋白 α 和N88的拮抗剂^[22]。该研究提示, 抗癌抗体C107值得在其他类型的肿瘤细胞中做进一步研究, 也通过C38展示了构建单抗携带细胞毒肽链、小分子或放射性同位素的治疗方向。鉴于目前研究涉及的单抗多为IgM抗体, 而该研究中构建的是IgG抗体, 并且作用位点与其他GRP78抗体不同, 可能也为将来GRP78的功能研究提供了便利。虽然针对恶性黑色素瘤的处于研发阶段的小分子及单抗有很多, 但PAT-SM6是唯一一种针对肿瘤特异GRP78同工型的靶向抗体, 并且已经通过I期安全性试验, 有望用于各类表达PAT-SM6的恶性肿瘤的治疗^[23]。Liu等^[24]研发了一种新的抗细胞表面GRP78的单抗(MAb159), 能抑制PI3K途径从而阻断GRP78的致癌信号, 诱导细

胞凋亡, 在体内引起肿瘤衰退、抑制转移并破坏肿瘤血管, 且不损伤正常组织。在人源化的MAb159进行临床试验后, 有望应用于肿瘤诊断和治疗。

2.2 天然复合物类

一些天然复合物也被发现能阻断GRP78转录或者抑制其活性, 恶化的ER应激从促生存机制为主的模式转变为促凋亡模式, 例如微生物代谢物versipelostatin、异甘草素^[25-26]。但很难评估这些复合物是否确实有助于抗癌, 或许干扰GRP78功能仅是抗癌结局的相关事件。因为这些复合物除了抑制GRP78外, 还会产生许多其他生物学功能。而且GRP78还可以位于细胞质、细胞核、线粒体及肿瘤细胞表面, 甚至分泌至细胞外, 其功能不止是调节内质网跨膜蛋白信号。也有研究表明, subtilase细胞毒素AB5的催化亚单位A拥有蛋白酶活性, 能够高度选择性剪切灭活GRP78, 表现出抗癌活性。然而靶向功能可能涉及B亚单位的多糖特异度, 而B亚单位所结合的 α 2-3-linked Neu5Gc也少量表达在正常组织上, 这提示了含AB亚单位的全毒素的潜在不良反应^[27]。近年研究提出不含B亚单位的EGF-SubA对表达EGFR的细胞有细胞毒作用, 这种包含A亚单位的融合毒素能触发不依赖细胞凋亡途径的细胞死亡, 增强肿瘤光动力治疗系统Photofrin-PDT的抗癌效果^[28-29]。AMPK小分子抑制剂Compound C(dorsomorphin)被发现能在葡萄糖缺乏的条件下抑制GRP78启动子激活, 防止GRP78堆积, 联合其他UPR抑制剂能协同增加癌细胞杀伤效应^[30]。因此, 在探索阻断GRP78功能及设计药物的过程中, 还有许多关键机制有待阐明, 这对于设计高效低毒的靶向药物非常重要。

2.3 肽类

GRP78结合肽的应用主要分2类: 直接抑制GRP78的活性或运载细胞毒药物。一种源于协同分子伴侣Bag-1(BCL-2-associated athanogene 1, BAG1)的肽序列, 能通过与其C端底物结合域相互作用, 抑制GRP78的蛋白折叠活性, 并抑制UPR的3条通路的激活(IRE1和PERK的磷酸化、ATF6的剪切), 导致PARP与

caspase-4的剪切^[31]。该Bag-1肽还在体内具有癌细胞生长抑制作用,其结合GRP78与抑制肿瘤生长的核心序列为RVMLIGK,有望用于生产广谱抗肿瘤药物并克服耐药。另一个BAG家族成员Bag-3的BAG结构域与GRP78的N端ATP酶结构域以及C端相互作用,竞争caspase-7与GRP78的结合,使procaspase-7脱离GRP78得以激活,增加癌细胞对DNA损伤药物的敏感性^[32]。

含程序性细胞死亡诱导序列的合成嵌合肽、连接细胞毒药物的Pep42等在研究中都表现出特异的抗癌活性^[33-34],且不会对正常器官造成影响,说明携带细胞毒药物或凋亡诱导序列的GRP78结合肽有望应用于抗癌治疗。近年,有研究报道了骨转移灶靶向肽(bone metastasis targeting peptide 78, BMTP78)在临床前期转移模型中的抗癌效果,这种连接促凋亡序列的GRP78结合肽能选择性杀伤细胞表面带有GRP78的乳腺癌细胞,在抑制原发灶生长的同时,还减少肺和骨转移灶生长而延长总生存期^[35]。

Kang等^[36]筛选出1种GRP78结合肽GMBP1,能特异地结合胃癌多重耐药(multidrug resistance, MDR)细胞,逆转多重耐药,重拾化疗敏感性,这可能是由于下调了多重耐药相关蛋白GRP78从而抑制了多重耐药基因1的表达。还有研究也用噬菌体展示技术筛选出重组多肽GIRLRG,它能识别放疗诱导的细胞表面受体GRP78,连接了这一靶向多肽和缓释纳米粒的药物传递体系增加了放疗后乳腺癌组织中紫杉醇的浓度,延长了肿瘤倍增时间,效果优于目前化疗^[37]。

3 问题与展望

综上所述,GRP78与肿瘤耐药的产生有密切关系,其独特的生物学功能和特性使之在肿瘤治疗中备受关注。目前研究报道了许多有望应用于抗癌治疗的GRP78靶向药物,但多停留在基础实验阶段。由于GRP78大部分表达于内质网,小部分以其他形式存在于细胞内外,故最有效的治疗方法是穿过细胞膜阻断内质网GRP78的功能,或者在全局上控制GRP78的

表达。再者,GRP78的其他形式以及相似的内质网分子伴侣(例如GRP94)对控制细胞生存能力、信号转导可能也有特殊的作用,因此,在研发靶向治疗药物时还需全面考量相关的作用机制。如何将临床前研究过渡到临床试验,使GRP78靶向治疗达到特异的最佳抗癌效果,解决耐药难题,尚需进一步研究探索。

[参 考 文 献]

- [1] TABAS I, RON D. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(3): 184-190.
- [2] 彭春雷, 杨书云, 季进锋, 等. GRP78和pERK在胃癌及非胃癌组织中的表达及临床意义 [J]. *中国癌症杂志*, 2013, 23(11): 885-891.
- [3] URAMOTO H, SUGIO K, OYAMA T, et al. Expression of endoplasmic reticulum molecular chaperone Grp78 in human lung cancer and its clinical significance [J]. *Lung Cancer*, 2005, 49(1): 55-62.
- [4] ZHENG Y Z, CAO Z G, HU X, et al. The endoplasmic reticulum stress markers GRP78 and CHOP predict disease-free survival and responsiveness to chemotherapy in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 145(2): 349-358.
- [5] JANCZAR S, NAUTIYAL J, XIAO Y, et al. WWOX sensitises ovarian cancer cells to paclitaxel via modulation of the ER stress response [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(7): e2955.
- [6] LEE J H, YOON Y M, LEE S H. GRP78 regulates apoptosis, cell survival and proliferation in 5-fluorouracil-resistant SNUC5 colon cancer cells [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(9): 4943-4951.
- [7] GIFFORD J B, HUANG W, ZELENIAK A E, et al. Expression of GRP78, master regulator of the unfolded protein response, increases chemoresistance in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(5): 1043.
- [8] GOSKY D, CHATTERJEE S. Down-regulation of topoisomerase II alpha is caused by up-regulation of GRP78 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 300(2): 327-332.
- [9] ZHOU H, ZHANG Y, FU Y, et al. Novel mechanism of anti-apoptotic function of 78-kDa glucose-regulated protein (GRP78) endocrine resistance factor in breast cancer, through release of B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) from Bcl-2-interacting killer (bik) [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(29): 25687-25696.
- [10] RAO R V, PEEL A, LOGVINOVA A, et al. Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program: role of the ER chaperone GRP78 [J]. *FEBS Lett*, 2002, 514(2): 122-128.
- [11] ZHANG Y, TSENG C C, TSAI Y L, et al. Cancer cells resistant to therapy promote cell surface relocalization of GRP78 which complexes with PI3K and enhances PI (3, 4, 5)

- P3 production [J] . *PLoS One*, 2013, 8(11): e80071.
- [12] GRAY M J, MHAWECH-FAUCEGLIA P, YOO E, et al. AKT inhibition mitigates GRP78 (glucose-regulated protein) expression and contribution to chemoresistance in endometrial cancers [J] . *Int J Cancer*, 2013, 133(1): 21–30.
- [13] WEY S, LUO B, TSENG C C, et al. Inducible knockout of GRP78/BiP in the hematopoietic system suppresses Pten-null leukemogenesis and AKT oncogenic signaling [J] . *Blood*, 2012, 119(3): 817–825.
- [14] UCKUN F M, QAZI S, OZER Z, et al. Inducing apoptosis in chemotherapy-resistant B-lineage acute lymphoblastic leukaemia cells by targeting HSPA5, a master regulator of the anti-apoptotic unfolded protein response signalling network [J] . *Br J Haematol*, 2011, 153(6): 741–752.
- [15] KUMANDAN S, MAHADEVAN N R, CHIU K, et al. Activation of the unfolded protein response bypasses trastuzumab-mediated inhibition of the PI-3K pathway [J] . *Cancer Lett*, 2013, 329(2): 236–242.
- [16] COOK K L, SHAJAHAN A N, W-RRRI A, et al. Glucose-regulated protein 78 controls cross-talk between apoptosis and autophagy to determine antiestrogen responsiveness [J] . *Cancer Res*, 2012, 72(13): 3337–3349.
- [17] COOK K L, CLARKE R. Heat shock 70 kDa protein 5/ glucose-regulated protein 78 “AMP” ing up autophagy [J] . *Autophagy*, 2012, 8(12):1827–1829.
- [18] BARTKOWIAK K, EFFENBERGER K E, HARDER S, et al. Discovery of a novel unfolded protein response phenotype of cancer stem/progenitor cells from the bone marrow of breast cancer patients [J] . *J Proteome Res*, 2010, 9(6): 3158–3168.
- [19] WU M J, JAN C I, TSAY Y G, et al. Elimination of head and neck cancer initiating cells through targeting glucose regulated protein78 signaling [J] . *Mol Cancer*, 2010, 9(1): 283.
- [20] LI B, CHENG X L, YANG Y P, et al. GRP78 mediates radiation resistance of a stem cell-like subpopulation within the MCF-7 breast cancer cell line [J] . *Oncol Rep*, 2013, 30(5): 2119–2126.
- [21] ZHANG Y, LIU R, NI M, et al. Cell surface relocation of the endoplasmic reticulum chaperone and unfolded protein response regulator GRP78/BiP [J] . *J Biol Chem*, 2010, 285(20): 15065–15075.
- [22] de RIDDER G G, RAY R, PIZZO S V. A murine monoclonal antibody directed against the carboxyl-terminal domain of GRP78 suppresses melanoma growth in mice [J] . *Melanoma Res*, 2012, 22(3): 225–235.
- [23] HENSEL F, ECKSTEIN M, ROSENWALD A, et al. Early development of PAT-SM6 for the treatment of melanoma [J] . *Melanoma Res*, 2013, 23(4): 264–275.
- [24] LIU R, LI X, GAO W, et al. Monoclonal antibody against cell surface GRP78 as a novel agent in suppressing PI3K/AKT signaling, tumor growth, and metastasis [J] . *Clin Cancer Res*, 2013, 19(24): 6802–6811.
- [25] SHU S, SAMEJIMA S, URUGA T, et al. Synthetic studies of the spirocyclic cyclohexene part of versipelostatin, a novel GRP78/Bip molecular chaperone downregulator [J] . *J Antibiot (Tokyo)*, 2013, 66(3):147–154.
- [26] HU F W, YU C C, HSIEH P L, et al. Targeting oral cancer stemness and chemoresistance by isoliquiritigenin-mediated GRP78 regulation [J] . *Oncotarget*, 2017, 8(55): 93912–93923.
- [27] BEDDOE T, PATON A W, NOURS J L, et al. Structure, biological functions and applications of the AB5 toxins [J] . *Trends Biochem Sci*, 2010, 35(7): 411–418.
- [28] FIRCHUK M, GABRYSIK M, BARANKIEWICZ J, et al. GRP78-targeting subtilase cytotoxin sensitizes cancer cells to photodynamic therapy [J] . *Cell Death Dis*, 2013, 4(7): e741.
- [29] PRABHU A, SARCAR B, KAHALI S, et al. Targeting the unfolded protein response in glioblastoma cells with the fusion protein EGF-SubA [J] . *PLoS One*, 2012, 7(12):e52265.
- [30] SAITO S, FURUNO A, SAKURAI J, et al. Compound C prevents the unfolded protein response during glucose deprivation through a mechanism independent of AMPK and BMP signaling [J] . *PLoS One*, 2012, 7(9): e45845.
- [31] MADDALO D, NEEB A, JEHLE K, et al. A peptidic unconjugated GRP78/BiP ligand modulates the unfolded protein response and induces prostate cancer cell death [J] . *PLoS One*, 2012, 7(10): e45690.
- [32] KONG D H, ZHANG Q, MENG X, et al. BAG3 sensitizes cancer cells exposed to DNA damaging agents via direct interaction with GRP78 [J] . *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833(12): 3245–3253.
- [33] JOSEPH S C, BLACKMAN B A, KELLY M L, et al. Synthesis, characterization, and biological activity of poly(arginine)-derived cancer-targeting peptides in HepG2 liver cancer cells [J] . *J Pept Sci*, 2014, 20(9):736–745.
- [34] LIU Y, STEINIGER S C, KIM Y, et al. Mechanistic studies of a peptidic GRP78 ligand for cancer cell-specific drug delivery [J] . *Mol Pharm*, 2007, 4(3): 435.
- [35] MIAO Y R, ECKHARDT B L, CAO Y, et al. Inhibition of established micrometastases by targeted drug delivery via cell surface-associated GRP78 [J] . *Clin Cancer Res*, 2013, 19(8): 2107–2116.
- [36] KANG J, ZHAO G, LIN T, et al. A peptide derived from phage display library exhibits anti-tumor activity by targeting GRP78 in gastric cancer multidrug resistance cells [J] . *Cancer Lett*, 2013, 339(2): 247–259.
- [37] PASSARELLA R J, SPRATT D E, VAN DER ENDE A E, et al. Targeted nanoparticles that deliver a sustained, specific release of paclitaxel to irradiated tumors [J] . *Cancer Res*, 2010, 70(11): 4550–4559.

(收稿日期: 2017-09-03 修回日期: 2017-12-30)