

MELK: 恶性肿瘤的一种新型分子靶向治疗靶点

MELK: a new molecular targeted therapeutic target for malignant tumors

管飞红¹综述; 吴绍汉²审阅 (1. 蚌埠医学院, 安徽 蚌埠 233000; 2. 嘉兴市第二医院, 浙江 嘉兴 314000)

[摘要] 母体胚胎亮氨酸拉链激酶(maternal embryo leucine zipper kinase, MELK)在多数恶性肿瘤中高表达,其通过与各种类型蛋白相互作用和使其磷酸化后调节靶蛋白的生物活性,影响细胞周期调控和细胞增殖、凋亡、侵袭与转移等,促进癌细胞增殖和肿瘤形成,因此,MELK功能失调成为癌细胞逃避人体正常免疫监视的重要机制。深入了解MELK在肿瘤中的表达和作用机制,为完善肿瘤诊断分子标志物体系、肿瘤靶向治疗方案具有一定的临床意义。本文就MELK的生物学功能、对恶性肿瘤的治疗情况及其作为候选靶向分子的潜质进行综述。

[关键词] 恶性肿瘤;母体胚胎亮氨酸拉链激酶;分子靶向治疗

[中图分类号] R730.2; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)06-0656-04

我国恶性肿瘤发病率及病死率分别占全世界恶性肿瘤总数的25.49%、26.66%,均居世界首位,严重威胁着人类生命健康^[1]。近年来,分子靶向抗肿瘤治疗模式在临床应用中取得显著成果,众多靶向药物不断问世,然而可供选择的临床药物非常有限。因此,迫切地需要进一步发现新型分子靶点,以便能够研发出对恶性肿瘤细胞特异性高、机体不良反应最小的新型抗癌药物。母体胚胎亮氨酸拉链激酶(maternal embryo leucine zipper kinase, MELK)属蔗糖非发酵-1/AMP活化蛋白激酶(Snf1/AMPK)家族,是一种保守的细胞周期依赖性蛋白激酶。研究^[2-5]发现,MELK过表达与多种肿瘤的发生发展密切相关,通过与p53、ZPR9、CDC25B、NIPP1、PDK1、Bcl-G等蛋白相互作用和使其发生磷酸化调节靶蛋白的生物活性,并激活相应的信号途径,参与细胞增殖与凋亡、迁徙与侵袭、周期调节等重要生物学活动。目前,各国研究者正在广泛探索MELK分子靶向药物,因此,本文将阐述MELK的生物学功能及其作为候选靶向分子的可能性。

1 MELK的分子结构

MELK是Snf1/AMPK家族成员中的一个独特的细胞周期依赖性蛋白激酶。人类MELK称KLAA175/hMELK,位于染色体9P13.2,长2 501 bp,编码651个氨基酸组成的蛋白质(图1)^[6]。MELK的N末端区域,即MPK38或Eg3中Ser/Thr激酶催化区通过体外自动磷酸化发挥抑制剪接体组装的作用,是家族中唯一不被LKB1激活的激酶^[7],可影响胚胎发育期相关蛋白的转录后调控,抑制mRNA的剪接。位于催化剂区域末端的泛素相关区UBA结构域在活化中心的相对表面位置可以与激酶N端进行广泛的

疏水性结合,是催化活性表达所必须的^[8]。TP二肽富集区在有丝分裂停滞期被磷酸化激活,介导与NIPP1的结合从而发挥功能。KA-1结构域是AMPK-RF家族成员中的共同特征,由2条 α 螺旋结构连接着5条反向平行的 β 片凹面组成,凹面含有保守的碱基残基,与UBA结构域的酸性残基相互作用,对MELK的活性有潜在影响^[9]。

2 MELK对恶性肿瘤的作用及其机制

2.1 MELK对肿瘤细胞周期和细胞增殖的调控

恶性肿瘤细胞的一个重要生物学特性就是细胞周期调控紊乱所引起的正常细胞恶化和恶性细胞生长失控,最终导致增殖过度 and 凋亡减少。细胞高质量的复制离不开细胞周期中两个重要的限制点,即G1/S限制点和G2/M限制点,各种干扰因素引起细胞的受损大多情况下可以通过限制点阻滞来保障细胞精确无误的完成复制和有丝分裂^[10]。但是,当损伤超过细胞自身的修复能力时就会引起细胞存活异常。从细胞周期调控的机制阐述癌症发生的本质原因,有望为肿瘤患者的临床早期诊断和治疗提供有效的分子标志物和靶向药物。抑癌基因p53(又名野生型Tp53和WT p53)表达的p53蛋白磷酸化后可以与特异性DNA片段结合,激活DNA损伤应激反应途

[基金项目] 嘉兴市科技计划资助项目(No. 2017AY33037)。Project supported by Science and Technology Foundation of Jiaxing City (No. 2017AY33037)

[作者简介] 管飞红(1991-),女,硕士生,主要从事肝胆胰肿瘤靶向治疗的研究,E-mail:15755252820@163.com

[通信作者] 吴绍汉(WU Shaohan, corresponding author),硕士,教授,硕士生导师,主要从事肝胆胰肿瘤靶向治疗的研究,E-mail:wsh-wshnet@163.com

径,阻滞G1/S、G2/M限制点,使DNA有充足时间完成修复,避免细胞无节制分裂,从而抑制肿瘤的发生。研究^[10]显示,MELK激酶参与p53诱导的转录和其介导的凋亡和细胞周期等生物学功能,且沉默MELK会增加p53的表达,而p53表达会降低MELK的表达,推测MELK可能参与p53的负性调控,可降低胶质母细胞瘤U87细胞中的野生型p53的表达,促使肿瘤发生。已知p21抑癌基因是p53基因的下游

基因,它不仅可以结合并抑制多个Cyclin-CDK复合体活性,使细胞停止分化,阻滞细胞周期的进展;还可以与增殖细胞核抗原(PNCA)相互作用,通过调节各种DNA修复过程抑制DNA复制^[11]。因此,当p21抑癌基因表达异常时,细胞无休止地分化,导致癌症的发生。TATSUO等^[12]证实,即使在p53突变的癌细胞中,MELK抑制剂可以诱导p21表达,并通过导致G1期停滞抑制细胞增殖。

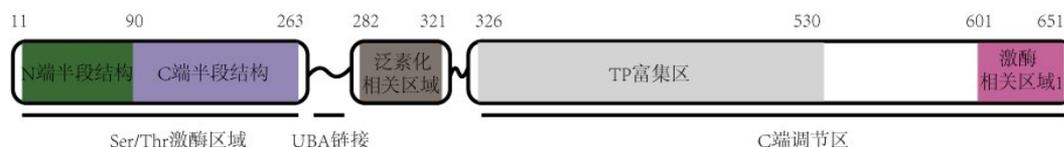


图1 MELK结构示意图^[6]

锌指蛋白ZPR9最初被鉴定为MELK(MPK38)的生理性底物,被MELK磷酸化后,从细胞质中迁移到细胞核中,在核中与癌基因、转录因子相互作用后刺激B-myb转录活性,使肿瘤细胞更容易通过G1/S限制点,只能进行分裂,精密地调控使细胞周期发生异常,超速运转,导致肿瘤发生发展^[13]。阻滞G2/M限制点可以使细胞在有丝分裂前对受损的DNA进行修复,减少染色体畸变,避免有丝分裂失败。与其他的细胞周期调控蛋白类似,MELK的表达与细胞周期调控密切相关,MELK可以调控G2/M期和胞质分裂。MELK可在转录水平通过FOXM1的磷酸化来激活FOXM1诱导的基因表达,然后驱动表达多种有丝分裂蛋白,以促进细胞周期进展^[14]。致癌转录因子FOXM1已被证实多种肿瘤细胞中表达,FOXM1驱动癌症细胞有丝分裂进展需要一系列基因表达,如CDC25B通过激活蛋白激酶CDK1触发有丝分裂,调控细胞周期^[15]。CDC25B多被认为是一种新的癌基因,其在细胞中大量表达可以促进肿瘤细胞生长和正常细胞恶变。NIPP1是一种转录因子和剪接因子的核抑制剂,其FHA结构域与MELK羧基末端磷酸化的苏氨酸结合,MELK-NIPP1相互作用能显著延长有丝分裂时间,抑制mRNA前体剪接^[5]。3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1(PDK1)是蛋白激酶A、G和C亚族成员,其活性和功能受细胞内PDK1相互作用的蛋白质调节,MPK38介导的PDK1磷酸化仅发生在Thr354位点,并可导致PDK1活性和功能的抑制^[16]。

2.2 MELK与肿瘤细胞的凋亡

细胞程序性死亡是生命体完成正常生命活动所必需的,一旦凋亡调控机制异常就会引发疾病,甚至死亡。Bcl-G是凋亡控制蛋白Bcl-2家族中的重要成员之一,其转录产物发生可变性剪接,表达Bcl-G_s和Bcl-G_L。Bcl-G_s基因编码促凋亡蛋白,而Bcl-G_L基因

编码抗凋亡蛋白,最重要的就是Bcl-2。当核心抗凋亡基因上调或者核心促凋亡基因下调都会诱发癌症。MELK通过与Bcl-2相互作用,磷酸化Bcl-2后,抑制促凋亡功能,在癌症发展和治疗中经常起关键作用^[17]。PICKARD等^[2]进一步研究发现,控制Bcl-G活性的最重要的因素是通过Fau和MELK翻译后修饰,而不是的Bcl-G本身的转录效率。研究^[18]显示,ZPR9与ASK1发生氧化还原-依赖性相互作用后可以增强H₂O₂诱导的细胞凋亡,表明ZPR9是ASK1信号氧化还原敏感性的阳性调节因子。最近研究^[19]证明,ZPR9通过氧化还原-依赖性相互作用,刺激MPK38活性和功能,并稳定MPK38。ZPR9Thr252严格依赖于MPK38的磷酸化,且参与其介导的ASK1、TGF-β、p53信号通路的激活,影响细胞周期停滞、凋亡、细胞增殖等生物学功能。

2.3 MELK与肿瘤细胞的侵袭和转移

MELK诱导EZH2磷酸化是EZH2介导的甲基化所必需的。MELK/EZH2信号通路在病理过程中干细胞增殖的调节起重要作用,可以维持细胞未成熟状态,MELK和EZH2缺失后能明显促进干细胞分化^[20]。DU等^[4]研究发现,MELK可能是FAK上游的调节因子,可使FAK和Paxillin磷酸化,FAK/Paxillin在细胞的迁徙和侵袭方面起重要作用。当上游通路激活时,FAK结合Src激酶家族的SH2结构域,通过构象改变激活Src激酶的活性,然后激活下游信号通路,以调节细胞运动性、侵袭、存活和增殖能力^[21]。FAK信号传导可以通过c-Jun的NH₂-末端激酶和MMP介导的途径和通路促进基质降解,增强侵袭能力。另有研究^[9]表明,MPK38与ASK1、Smads、p53相互作用,并激活相应的信号途径,参与肿瘤的发生发展。

2.4 MELK在恶性肿瘤细胞中的表达

目前,建立在信号通路基础上的分子靶向治疗在癌症治疗方面取得显著进展,但标准化的单剂化疗方案却没能改善预后效果。有研究^[22]发现,许多激酶密切参与肿瘤细胞的增殖与存活,而且激酶功能的失调已经成为癌细胞躲避正常生理性制约的主要机制。现已检测到MELK高表达于人类的多种肿瘤,影响肿瘤患者的预后生存,如胃癌^[23]、肝细胞性肝癌^[22, 24]、乳腺癌^[9, 25]、恶性胶质瘤^[10]、小细胞肺癌^[26]、肾癌^[27]等。MELK通过与各种类型蛋白相互作用和诱导磷酸化调节蛋白的生物活性,以参与细胞进程,影响细胞周期调控和细胞增殖、凋亡、剪接体装配、基因表达、造血、胚胎发育和肿瘤形成等。

3 MELK是潜在的候选靶向分子

分子靶向的靶标是肿瘤细胞的信号转导分子,是抗肿瘤靶向药物中的一大类,实现临床上肿瘤的个体化用药主要依靠靶向治疗方式。分子靶向治疗的精准性体现在特异性的识别和杀伤肿瘤细胞,减少对正常细胞的毒副作用和保留其生理性增殖、再生能力,因此靶向治疗被认为是有潜力从根本上消灭肿瘤的抗肿瘤的治疗方法^[28]。目前,已经研究出许多激酶抑制剂,包括抗体、小分子物质等,以阻断酶与底物的相互作用或抑制三磷酸腺苷结合位点等,已有20多种激酶抑制剂被批准用于癌症的治疗^[29-30]。OTSSP167被认为是MELK有效的抑制剂,已应用于实体瘤的临床I期实验。CHUNG等^[31]发现,OTSSP167可引起细胞形态转化、诱导分化标志物并减少干细胞标志物表达。WENBIN^[32]等研究显示,OTSSP167通过损害有丝分裂检查点抑制MELK来杀伤癌细胞,但在体外和细胞实验中OTSSP167表现出对Aurora B激酶有脱靶活性;此外,OTSSP167抑制BUB1和Haspin激酶,减少组蛋白H2AT120和H3T3的磷酸化,引起Aurora B和来自着丝粒/细胞核的相关染色体复合物的错位,并提出谨慎使用OTSSP167作为生物化学和细胞测定中的MELK特异性激酶抑制剂。BEKE等^[33]研究发现,MELK通过提高DNA损伤耐受阈值(DDT)的能力进行增殖,因此提出以MELK为目标抑制其催化活性和蛋白质稳定性,通过降低DNA损伤阈值使肿瘤对DNA损伤剂敏感,MELK-T1即可触发MELK蛋白依赖性蛋白酶快速降解。用MELK-T1处理MCF-7乳腺癌细胞可诱导复制叉停滞和双链断裂,导致复制衰老的现象,而这一现象与共济失调毛细血管扩张-突变(ATM)激活和检查点激酶2(CHK2)的磷酸化相关,还可诱导p53强烈磷酸化及P21持久上调和FOXMI靶基因下调,最终抑制癌细胞增殖,促进凋亡。

MELK通过诱导Bcl-2家族抗凋亡蛋白Mcl-1的表达来促进TNBC细胞的存活。EDUPUGANTI等^[34]研究显示,采用靶向激酶抑制剂文库筛选及针对MELK抑制剂设计出一系列具有的ATP竞争性咪唑啉酮衍生物结构的一种高效分子化合物,可抑制抗凋亡蛋白Mcl-1的表达和TNBC细胞增殖,且该抑制剂对非侵入性的、非致瘤性人乳腺上皮细胞MCF-10A没有活性,对MELK高表达的癌细胞有选择性杀伤作用。MELK的其他新型抑制剂包括NVS-MELK8a和NVS-MELK8b,在MELK依赖性癌细胞中具有与shRNA敲低MELK以破坏细胞增殖和细胞周期的相似作用^[9]。

4 结 语

迄今为止,虽然以MELK为主要靶标抑制剂尚未得到FDA批准应用,但近几年来各种MELK抑制剂已积极投入研究,或许由于尚未完全揭示MELK在肿瘤形成中的功能和作用机制,以及可能存在多种遗传变异因素、环境因素等参与肿瘤的发生发展,以致MELK抑制剂尚未能有效应用于各期临床试验。因此,全面了解MELK与恶性肿瘤相关的致癌性激酶的功能特征,可以促进小分子激酶抑制剂靶向治疗恶性肿瘤的研究的开展,这将是未来几年的研究方向。MELK在多种恶性肿瘤中高表达,直接或间接地与蛋白相互作用,影响着许多癌基因或抑癌基因的表达和活性及相关信号通路转导,进而影响着靶细胞的一系列生物学功能,被认为是一种原癌基因。MELK在细胞周期中的作用至关重要,不仅为肿瘤治疗提供了新靶点,还开阔了维持细胞正常运转的新视野。

[参 考 文 献]

- [1] 段纪俊, 严亚琼, 杨念念, 等. 中国恶性肿瘤发病与死亡的国际比较分析[J]. 中国医学前沿杂志, 2016, 8(7): 17-23.
- [2] PICKARD M R, GREEN A R, ELLIS I O, et al. Dysregulated expression of Fau and MELK is associated with poor prognosis in breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2009, 11(4): 60-66. DOI: 10.1186/bcr2350.
- [3] SEONG H A, HA H. Murine protein serine-threonine kinase 38 activates p53 function through Ser15 phosphorylation[J]. J Biol Chem, 2012, 287(25): 20797-20810. DOI:10.1074/jbc.M112.347757.
- [4] DU T, QU Y, LI J, et al. Maternal embryonic leucine zipper kinase enhances gastric cancer progression via the FAK/Paxillin pathway [J]. Mol Cancer, 2014, 13(2): 100-105. DOI:10.1186/1476-4598-13-100.
- [5] VULSTEKE V, BEULLENS M, BOUDREZ A, et al. Inhibition of spliceosome assembly by the cell cycle-regulated protein kinase MELK and involvement of splicing factor NIPPI1[J]. J Biol Chem, 2004, 279(10): 8642-8647. DOI:10.1074/jbc.M311466200.

- [6] BEULLENS M, VANCAUWENBERGH S, MORRICE N, et al. Substrate specificity and activity regulation of protein kinase MELK [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(48): 40003-40011. DOI: 10.1074/jbc.M507274200.
- [7] 庞立, 刘炳亚. MELK的功能及其在肿瘤研究中的进展[J]. *生物技术通讯*, 2016, 27(1): 128-132.
- [8] CHO Y S, YOO J, PARK S, et al. The structures of the kinase domain and UBA domain of MPK38 suggest the activation mechanism for kinase activity[J]. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 2014, 70(Pt 2): 514-521. DOI: 10.1107/S1399004713027806.
- [9] PITNER M K, TALIAFERRO J M, DALBY K N, et al. MELK: a potential novel therapeutic target for TNBC and other aggressive malignancies[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21(9): 849-859. DOI: 10.1080/14728222.2017.1363183.
- [10] GU C, BANASAVADI-SIDDEGOWDA Y K, JOSHI K, et al. Tumor-specific activation of the C-JUN/MELK pathway regulates glioma stem cell growth in a p53-dependent manner[J]. *Stem Cells*, 2013, 31(5): 870-881. DOI: 10.1002/stem.1322.
- [11] ABBAS T, DUTTA A. p21 in cancer: intricate networks and multiple activities[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(6): 400-414. DOI: 10.1038/nrc2657.
- [12] MATSUDA T, KATO T, KIYOTANI K, et al. p53-independent p21 induction by MELK inhibition[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(35): 18488-18495. DOI: 10.18632/oncotarget.18488.
- [13] SEONG H A, KIM K T, HA H. Enhancement of B-MYB transcriptional activity by ZPR9, a novel zinc finger protein[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(11): 9655-9662. DOI: 10.1074/jbc.M207478200.
- [14] JOSHI K, BANASAVADI-SIDDEGOWDA Y, MO X, et al. MELK-dependent FOXM1 phosphorylation is essential for proliferation of glioma stem cells[J]. *Stem Cells*, 2013, 31(6): 1051-1063. DOI: 10.1002/stem.1358.
- [15] WIERSTRA I. The transcription factor FOXM1 (Forkhead box M1): proliferation-specific expression, transcription factor function, target genes, mouse models, and normal biological roles[J]. *Adv Cancer Res*, 2013, 118(4): 397-398. DOI: 10.1016/B978-0-12-407173-5.00004-2.
- [16] SEONG H A, JUNG H, MANOHARAN R, et al. PDK1 protein phosphorylation at Thr354 by murine protein serine-threonine kinase 38 contributes to negative regulation of PDK1 protein activity [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(25): 20811-20822. DOI: 10.1074/jbc.M111.331827.
- [17] LIN M L, PARK J H, NISHIDATE T, et al. Involvement of maternal embryonic leucine zipper kinase (MELK) in mammary carcinogenesis through interaction with Bcl-G, a pro-apoptotic member of the Bcl-2 family[J]. *Breast Cancer Res*, 2007, 9(1): 17-22. DOI: 10.1186/bcr1650.
- [18] SEONG H A, JUNG H, MANOHARAN R, et al. Positive regulation of apoptosis signal-regulating kinase 1 signaling by ZPR9 protein, a zinc finger protein[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(36): 31123-31135. DOI: 10.1074/jbc.M111.248674.
- [19] SEONG H A, MANOHARAN R, HA H. Zinc finger protein ZPR9 functions as an activator of AMPK-related serine/threonine kinase MPK38/MELK involved in ASK1/TGF- β /p53 signaling pathways [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(144): 42502-42506. DOI: 10.1038/srep42502.
- [20] LIU H, SUN Q, SUN Y, et al. MELK and EZH2 cooperate to regulate medulloblastoma cancer stem-like cell proliferation and differentiation[J]. *Mol Cancer Res*, 2017, 15(9): 1275-1286. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0105.
- [21] LIETHA D, CAI X, CECCARELLI D F, et al. Structural basis for the autoinhibition of focal adhesion kinase[J]. *Cell*, 2007, 129(6): 1177-1187. DOI: 10.1016/j.cell.2007.05.041.
- [22] XIA H, KONG SN, CHEN J, et al. MELK is an oncogenic kinase essential for early hepatocellular carcinoma recurrence[J]. *Cancer Lett*, 2016, 383(1): 85-93. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.09.017.
- [23] 姜姗姗, 辛彦. 半胱氨酸蛋白酶抑制剂SN的功能及其与肿瘤的关系[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2017, 44(3): 201-204. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2017.03.011
- [24] HIWATASHI K, UENO S, SAKODA M, et al. Expression of maternal embryonic leucine zipper kinase (MELK) correlates to malignant potentials in hepatocellular carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(10): 5183-5188. DOI: 10.21873/anticancer.11088.
- [25] SPEERS C, ZHAO S G, KOTHARI V, et al. Maternal embryonic leucine zipper kinase (MELK) as a novel mediator and biomarker of radioresistance in human breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(23): 5864-5875. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2711.
- [26] INOUE H, KATO T, OLUGBILE S, et al. Effective growth-suppressive activity of maternal embryonic leucine-zipper kinase (MELK) inhibitor against small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(12): 13621-13633. DOI: 10.18632/oncotarget.7297.
- [27] KATO T, INOUE H, IMOTO S, et al. Oncogenic roles of TOPK and MELK, and effective growth suppression by small molecular inhibitors in kidney cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(14): 17652-17664. DOI: 10.18632/oncotarget.7755.
- [28] DOBBELSTEIN M, MOLL U. Targeting tumour-supportive cellular machineries in anticancer drug development[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(3): 179-196. DOI: 10.1038/nrd4201.
- [29] WU P, NIELSEN T E, CLAUSEN M H. FDA-approved small-molecule kinase inhibitors[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(7): 422-439. DOI: 10.1016/j.tips.2015.04.005.
- [30] GROSS S, RAHAL R, STRANSKY N, et al. Targeting cancer with kinase inhibitors[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(5): 1780-1789. DOI: 10.1172/JCI76094.
- [31] CHUNG S, KIJIMA K, KUDO A, et al. Preclinical evaluation of biomarkers associated with antitumor activity of MELK inhibitor [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(14). DOI: 10.18632/oncotarget.7685.
- [32] JI W, ARNST C, TIPTON A R, et al. OTSSP167 abrogates mitotic checkpoint through inhibiting multiple mitotic kinases[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153518[2018-01-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC0153518/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0153518.
- [33] BEKE L, KIG C, LINDERS J T M, et al. MELK-T1, a small-molecule inhibitor of protein kinase MELK, decreases DNA-damage tolerance in proliferating cancer cells[J]. *Bioscience Reports*, 2015, 35(6): 267-271. DOI: 10.1042/bsr20150194.
- [34] EDUPUGANTI R, TALIAFERRO J M, WANG Q, et al. Discovery of a potent inhibitor of MELK that inhibits expression of the anti-apoptotic protein Mcl-1 and TNBC cell growth[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(2): 2591-2602. DOI: 10.18632/oncotarget.23515.

[收稿日期] 2018-01-05

[修回日期] 2018-03-14

[本文编辑] 王映红