

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.22.008

前列腺影像报告与数据系统对前列腺特异性抗原灰区前列腺癌的诊断价值^{*}

康 振,张配配,李拔森,闵祥德,冯朝燕,可 赞,王 良[△]
(华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科,武汉 430030)

[摘要] **目的** 评估前列腺影像报告与数据系统(PIRADS v2)对前列腺特异性抗原(PSA)灰区前列腺癌(PCa)的诊断价值。**方法** 纳入 2012—2016 年总共 2 200 例行前列腺磁共振成像(MRI)检查病例中 PSA 为 4~10 ng/mL,穿刺活检或手术切除前行多参数 MRI(mp-MRI)检查,未接受任何形式治疗的 PCa 及前列腺增生(BPH)患者,收集 mp-MRI 图像及临床资料,回顾性分析其 mp-MRI,根据 PIRADS v2 对所有病灶定量评分,记录 PIRADS v2 分值及病灶所在区域。以经直肠超声(TRUS)引导穿刺活检或手术切除标本病理结果为金标准。运用 ROC 曲线计算 PIRADS v2 诊断 PSA 灰区 PCa 的诊断价值,Logistic 回归分析前列腺癌的危险因素。**结果** 共纳入 15 例 PCa 患者和 30 例 BPH 患者,两组患者在年龄、tPSA、fPSA、f/tPSA、前列腺体积、PSA 密度(PSAD)差异均无统计学意义($P>0.05$)。PIRADS v2 诊断 PCa 的曲线下面积(AUC)=0.932(95%CI 0.822~0.984), $P<0.01$;最佳切点为 PIRADS v2 ≥ 4 分,诊断敏感性为 88.89%,特异性为 87.10%,阳性预测值为 80.00%,阴性预测值为 93.10%。Logistic 回归显示,PIRADS v2 评分是 PCa 的独立预测因子,Hazard Ratio(HR)=17.847(3.745~85.078), $P<0.01$ 。PIRADS v2 评分与病理 Gleason 评分呈正相关($r=0.585$, $P=0.022$)。**结论** PIRADS v2 评分对 PSA 灰区 PCa 具有较高的诊断价值,且与病理结果具有相关性。

[关键词] 前列腺增生;前列腺肿瘤;前列腺特异抗原;前列腺影像报告与数据系统
[中图法分类号] R737.25 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2017)22-3050-03

Diagnostic value of prostate image report and data system (PIRADS version 2) in prostate cancer with grey zone of prostate specific antigen^{*}

Kang Zhen, Zhang Peipei, Li Basen, Min Xiangde, Feng Zhaoyan, Ke Zan, Wang Liang[△]

(Department of Radiology, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China)

[Abstract] **Objective** To access the diagnostic value of Prostate Imaging Reporting and Data System (PIRADS version 2) for prostate cancer (PCa) in prostate specific antigen (PSA) grey zone(4—10 ng/mL). **Methods** Treatment naive PCa and BPH patients with an increase of PSA 4—10 ng/mL from 2200 patients underwent prostate MRI from 2012 to 2016 were included, multiparameter magnetic resonance imaging (mp-MRI) prior biopsy or prostatectomy and clinical data were obtained, mp-MRI were retrospectively analyzed quantitatively by a radiology expert with 15 years experience in urogenital system imaging diagnosis and a doctor with 5 years experience in radiology diagnosis blind to the pathology results according to PIRADS v2, PIRADS v2 score and lesion zone were recorded respectively, in case of disagreement, decision was made through discuss. TRUS guided biopsy or prostatectomy pathology serves as gold reference. Diagnostic value of PIRADS v2 for PSA grey zone PCa was calculated by receiver operating characteristic (ROC) curve, logistic regression analysis was used to access the risk factors of PCa. **Results** 15 PCa and 30 BPH patients were included. There was no significant difference between these two groups in age, tPSA, fPSA, f/tPSA, prostate volume and PSA density. The area under ROC curve of PIRADS v2 in diagnosing PCa was 0.932[95%CI 0.822—0.984], $P<0.01$. Using a cutoff PIRADS ≥ 4 , the diagnosis sensitivity was 88.89%, specificity 87.10%, and positive predictive value 80%, negative predictive value 93.10%, respectively. Logistic regression analysis showed that PIRADS v2 score was an independent risk factor for predicting PCa, with a hazard ratio 17.847[3.745—85.078], $P<0.01$. There was a positive correlation between PIRADS v2 score and gleason score, $r=0.585$, $P=0.022$. **Conclusion** PIRADS v2 has a significantly high diagnosis value in diagnosing PSA grey zone PCa and a good correlation with pathology results.

[Key words] prostatic hyperplasia; prostatic neoplasms; prostate specific antigen; prostate imaging reporting and data system

在世界范围内,前列腺癌(prostate cancer, PCa)居男性肿瘤发病率第 2 位,致死率第 6 位^[1]。诊断指标前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)的应用可使 55~69 岁 PCa 相关病死率降低约 32%^[2],但因仅具有中等准确性可能造成

过度诊断,不必要穿刺及惰性肿瘤的激进治疗^[3]。4~10 ng/mL 的 PSA 灰区给医生及患者带来诊断和治疗困扰。经直肠超声(transrectal ultrasonography, TRUS)引导的前列腺穿刺敏感性和特异性低,容易漏诊尤其是前尖部的肿瘤^[4],且易造

^{*} 基金项目:国家自然科学基金资助项目(8167070843)。 作者简介:康振(1989—),住院医师,硕士,主要从事前列腺癌影像诊断及介入治疗的研究。 [△] 通信作者, E-mail: wang6@tjh. tjmu. edu. cn。

成出血、脓毒症等并发症。2012 年,前列腺影像报告和数据系统(prostate imaging reporting and data system,PIRADS)被用于前列腺影像的标准化解读并指导靶向穿刺^[5],能避免 1/3 的 PSA 灰区患者穿刺^[6],且具有成本-经济效益^[7]。2015 年,美国放射学院(ACR)、欧洲泌尿生殖放射协会(ESUR)、AdMe-Tech 基金会在 PIRADS 基础上颁布 PIRADS version 2 (PI-RADS v2),使得 PIRADS 的解读更加简化。本研究旨在以穿刺活检及手术病理为金标准,评价 PIRADS v2 对 PSA 灰区 PCa 的诊断价值。

1 资料及方法

1.1 一般资料 该研究为回顾性研究;纳入标准:本院2012—2016 年,PSA 为 4~10 ng/mL,穿刺活检或手术切除前行多参数磁共振成像(mp-MRI)检查,未接受任何形式的治疗;病理参考为 TRUS 引导穿刺活检或手术切除标本病理证实的 PCa 或前列腺增生(BPH)。

1.2 MRI 扫描及图像分析 所有患者在穿刺或手术前均行 3T MRI 检查(Siemens Skyra,3T),线圈采用 18 通道腹部相控阵线圈,扫描方案包括 T₂WI、DWI、PWI,具体参数为:T₂WI,TR 6 750 ms,TE 104 ms,层厚 3 mm,层间距 3 mm,FOV 253 mm×180 mm,激励次数 2 次,矩阵 346×384;DWI(TR 4 500 ms,TE 90 ms,层厚 3 mm,层间距 3 mm,FOV 260 mm×185 mm,矩阵 90×64,扩散敏感 b 值分别为 100、800、1 500 s/mm²;PWI,VIBE 序列,TR 5.08 ms,TE 1.77 ms,时间分辨率 7 s,层厚 3.5 mm,层间距 0 mm,FOV 365 mm×260 mm,对比剂为 Gd-DTPA(拜耳公司),注射速率 2 mL/s,剂量 0.1 mmol/kg。纳入的病例由两名分别具有 15 年泌尿生殖系统影像诊断经验和 5 年放射科工作经验的医生在不知病理结果的情况下根据 PIRADS v2 对所有病灶定量评分,记录 PIRADS v2 分值及病灶所在区域,遇有分歧,则商讨决定。PIRADS v2 评分按等级分为 1~5 分。

1.3 前列腺病理 前列腺穿刺为 TRUS 引导下穿刺活检,穿刺针为 18G 穿刺针,常规采用 6 区 12 针穿刺方法,对 mp-MRI 可疑的病灶,在 12 针穿刺基础上选择性地多穿刺 1 针或 2 针;对于最终 PCa 病理,则仅纳入根治术病例,对于最终 BPH 病理,不限术式,标本经 10%福尔马林固定,用石蜡包埋切片,由泌尿专业病理医师观察切片并进行报告,报告内容包括病变位置及诊断结果,对于 PCa 病灶,同时报告 Gleason 评分,将 mp-MRI 病灶位置与病理病变位置相对应。

1.4 统计学处理 统计分析软件采用 SPSS 19.0、MedCalc 11.4.2.0。评估的因子包括:年龄,PSA[包括总 PSA(tPSA)、游离 PSA(fPSA)]水平,f/tPSA,前列腺体积(0.52×最大前后径×最大左右径×最大上下径),PSA 密度(tPSA/前列腺体积)。计算 PIRADS v2 的 ROC 曲线下面积(AUC),Logistic 回归分析 PCa 的危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 纳入病例基本特征 研究共计纳入 15 例 PCa 患者和 30 例 BPH 患者,PCa 由穿刺病理确诊 10 例,由根治术病理确诊 5 例,BPH 由穿刺病理确诊 15 例,经尿道前列腺电切病理确诊 15 例。PCa 患者的平均年龄为 66.50 岁,tPSA 水平平均为 7.16 ng/mL,fPSA 水平平均为 1.34 ng/mL,f/tPSA 平均为 21.10,前列腺体积平均为 54.20 cm³,PSA 密度(PSAD)平均为 0.16 ng·mL⁻¹·cm⁻³。BPH 患者的平均年龄为 67.50

岁,tPSA 水平平均为 7.16 ng/mL,fPSA 水平平均为 1.34 ng/mL,f/tPSA 平均为 21.10,前列腺体积平均为 54.20 cm³,PSAD 平均为 0.16 ng·mL⁻¹·cm⁻³。PCa 和 BPH 患者在年龄、tPSA、fPSA、f/tPSA、前列腺体积、PSAD 方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 TRUS 穿刺及手术病理结果 病灶按部位及影像学特征计录病灶数量,如部位不同,各记为 1 处病灶,如部位所在区域相同且影像学特征类似,计为 1 处病灶。15 例 PCa 患者共有 19 处病灶,其中 18 处为 PCa,1 处为 BPH。18 处 PCa 病灶 PIRADS v2 评分情况为 1 分 0 处,2 分 0 处,3 分 2 处,4 分 8 处,5 分 8 处;30 例 BPH 患者共有 31 处病灶,其 PIRADS v2 评分情况为 1 分 0 处,2 分 21 处,3 分 6 处,4 分 3 处,5 分 1 处。

2.3 PIRADS v2 对 PCa 的诊断价值 对 PIRADS v2 诊断 PCa 进行 ROC 曲线分析,AUC=0.932[95%CI 0.822~0.984], $P<0.01$ 。最佳切点为 PIRADS v2≥4 分,敏感性为 88.89%,特异性为 87.10%,阳性预测值为 80.00%,阴性预测值为 93.10%,见图 1。Logistic 回归显示,PIRADS v2 评分是 PCa 的独立预测因子,Hazard Ratio(HR)=17.847[3.745,85.078], $P<0.01$ 。

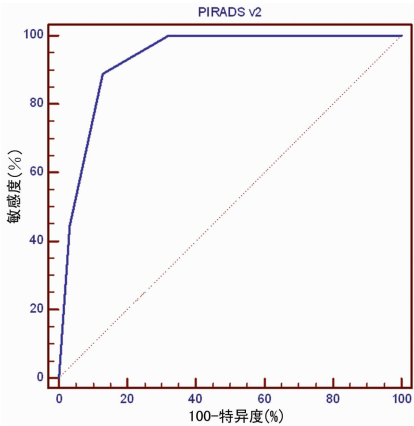


图 1 PIRADS v2 诊断 PSA 灰区 PCa 的 ROC 分析

2.4 PSA 灰区癌灶 PI-RADS V2 评分与 Gleason 评分的相关性分析 对 15 例 PSA 灰区的癌灶 PIRADS v2 评分与病理结果 Gleason 评分进行 Spearman 相关分析,结果显示 $r=0.585$, $P=0.022$,PIRADS v2 评分与病理 Gleason 评分呈正相关,见表 1。

表 3 PSA 灰区癌灶 PI-RADS V2 评分与 Gleason 评分的相关性分析(n)

PIRADS v2	Gleason 评分					<i>r</i>	<i>P</i>
	6	7	8	9	10		
3	1	0	0	0	0	0.585	0.022
4	2	5	0	0	0		
5	1	2	1	2	1		

3 讨 论

PCa 在世界范围内是男性常见肿瘤,在美国发病率位居第 1 位,其在美国的 5 年生存率可高达 95%,但亚洲的 PCa 5 年生存率为 40%~87%,低于美国^[8],早期发现对患者的预后具有很大的影响。PSA 在 1986 年被美国 FDA 确认应用于 PCa

的监测中,并于 1991 年被证明可以提高 PCa 的发病率^[9]。但在随后的研究中,前列腺、肺、直肠癌、卵巢癌筛查研究(PLCO)研究随访 7~10 年发现 PSA 筛查并未改变 PCa 的病死率^[10];欧洲 PCa 随机筛查研究发现为防止 1 例患者死于 PCa,需要对 1 410 例进行筛查,对 48 例患者进行治疗^[11]。因此于 2012 年,美国预防工作小组不推荐 PSA 用于 PCa 的筛查^[12],并于 2015 年进行该推荐的效果评价,该推荐减少了 16.4% PSA 升高的进一步评估和 21.4% 前列腺穿刺活检^[13]。但不可否认,PSA 目前在临床中诊断 PCa 及治疗后评估病情变化仍占有重要地位,因此如何提高 PCa 的无创检出率及诊断准确率是临床面临的一个重要问题。

而 PSA 灰区定义为 PSA 水平在 4~10 ng/mL,在此区间,同时存在 BPH 和 PCa,给临床诊断和治疗带来一定的困扰。本研究从 2012—2016 年接受前列腺 MRI 检查的患者中,纳入 PSA 灰区患者共计 75 例,其中 PCa 患者仅 15 例,这在一定程度上可以代表中国人群 PSA 灰区的发病率(3.4%)及 PSA 灰区 PCa 患者的患病率(0.7%),对 PSA 灰区患者人口统计学资料具有一定的贡献。

本研究发现 tPSA、fPSA、f/tPSA、PSAD 在 PCa 与 BPH 之间差异无统计学意义($P>0.05$),可能原因之一是对于 PSA 灰区的 PCa 及 BPH 患者,PSA 均在 4~10 ng/mL,变异度较小。因此 tPSA、fPSA、f/tPSA、PSAD 在两者间无统计学差异,可能原因之二为本研究纳入病例较少有关,导致该研究中这些基本临床资料差异无统计学意义。有研究纳入 153 例 PCa 和 306 例 BPH 患者,显示 $f/tPSA \leq 0.16$, $PSAD \geq 0.15 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{cm}^{-3}$ 能用于诊断灰区的 PCa^[14]。但从中可以看出,对于 PSA 灰区的患者,诊断具有一定的难度和不确定性,这也是本研究的关注要点和创新点之一。

2012 年,ESUR 颁布 PIRADS 用于前列腺影像的标准化解读,其包括 T_2 WI、DWI、PWI 及 MRS,后于 2015 年颁布 version 2,在 PIRADS 基础上进一步简化并删除 MRS 的应用。一项纳入 12 篇研究的系统评价得出结论:对于未进行穿刺或穿刺阴性而最终病理确诊的 PCa 患者,mp-MRI 能发现 44%~87% PCa,排除 63%~98% PCa,能够减少系统或靶向穿刺活检^[15];且有研究报道 mp-MRI 漏诊的多为低级别器官局限性 PCa,95.4% 高级别 PCa 能够被 mp-MRI 排除,并推荐对于 PSA 升高但 mp-MRI 阴性的患者可考虑继续随访而不是立即穿刺^[16]。

本研究的另一创新点在于将 2015 年新颁布的公认的 PIRADS v2 评分用于评估临床难以定论的 PSA 灰区前列腺癌患者,这在一定程度上能帮助临床医生对 PSA 灰区患者进行临床决策分析,包括动态随访或穿刺活检进一步确诊。本研究显示,以 PIRADS V2 ≥ 4 分为界,PIRADS v2 诊断具有较高的阴性预测值,约为 93.10%,这和 Girometti 等^[6]的研究结论类似。同时诊断敏感性和特异性均较高,分别为 88.89%、87.10%,可以为影像和临床诊断 PCa 提供一定的参考依据。本研究结果还显示,PIRADS v2 评分可独立预测发生 PCa 的可能性,显示可将前列腺的形态学特征及 MRI 功能成像特征作为 PCa 的危险因子,且与 Gleason 评分呈正相关,对于诊断 PSA 灰区的 PCa 具有较高的价值,证实了 PIRADS v2 的应用价值。

该研究的局限性在于纳入研究病例较少,这与 PSA 灰区 PCa 患者比例较低有关,在中国人群可能更低。该研究全面搜索 2012—2016 年 PSA 灰区患者,共得到 15 例 PCa 患者和 60 例 BPH 患者,依统计学原理及防止统计学偏差,本研究纳入 15 例 PCa 患者和 30 例 BPH 患者进行统计,仍具有一定的代表性。

综上所述,PIRADS v2 评分对 PSA 灰区 PCa 具有很高的诊断价值,且与病理结果具有相关性,有助于鉴别诊断 PSA 灰区 PCa 与 BPH,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2893-2917.
- [2] Roobol MJ, Kranse R, Bangma CH, et al. Screening for prostate cancer: results of the Rotterdam section of the European randomized study of screening for prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 2013, 64(4): 530-539.
- [3] Salido-Guadarrama AI, Morales-Montor JG, Rangel-Escareo C, et al. Urinary microRNA-based signature improves accuracy of detection of clinically relevant prostate cancer within the prostate-specific antigen grey zone [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6): 4549-4560.
- [4] Lecornet E, Ahmed HU, Hu Y, et al. The accuracy of different biopsy strategies for the detection of clinically important prostate cancer: a computer simulation [J]. *J Urol*, 2012, 188(3): 974-980.
- [5] Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate Mr guidelines 2012 [J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(4): 746-757.
- [6] Girometti R, Fau-Como MG, Fau-Brondani GG, et al. Negative predictive value for cancer in patients with "gray-zone" PSA level and prior negative biopsy: preliminary results with multiparametric 3.0 Tesla MR [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2012, 36(4): 943-950.
- [7] Cerantola Y, Dragomir A, Tanguay S, et al. Cost-effectiveness of multiparametric magnetic resonance imaging and targeted biopsy in diagnosing prostate cancer [J]. *Urol Oncol*, 2016, 34(3): 119. e1-119. e9.
- [8] Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2) [J]. *Lancet*, 2015, 385(9972): 977-1010.
- [9] Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 1991, 324(17): 1156-1161.
- [10] Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(13): 1310-1319. (下转第 3056 页)

需要大样本量及多年龄段的研究加以验证。

综上所述,正常中老年女性椎后肌群的脂肪水平随年龄增大而增加,评估其退变时,尤其是体质量大者,相对于肌肉面积,肌肉的脂肪水平及其比例更具意义。

参考文献

[1] Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. current consensus definition: prevalence, etiology, and Consequences. international working group on sarcopenia[J]. J Am Med Dir Assoc, 2011, 12(4): 249-256.

[2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 肌少症共识[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2016, 9(3): 215-227.

[3] Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, et al. Muscle wasting is association with mortality in patients with cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011, 10(2): 166-173.

[4] 蔡韦, 王玲, 陈颐中, 等. 定量 CT 研究中老年男性椎后肌群退行性改变与年龄的相关性[J]. 重庆医学, 2016, 45(30): 4193-4196.

[5] 王玲, 汪伟, 邓微, 等. 定量 CT 测量腹部脂肪面积及分布的重复性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(11): 999-1003.

[6] Okada E, Matsumoto M, Ichihara D, et al. Cross-sectional area of posterior extensor muscles of the cervical spine in asymptomatic subjects: a 10-year longitudinal magnetic resonance imaging study[J]. Eur Spine J, 2011, 20(9): 1567-1573.

[7] Binkley N, Krueger D, Buehring B. What's in a Name revisited: should osteoporosis and sarcopenia be considered components of "dysmobility syndrome?"[J]. Osteoporos

Int, 2013, 24(12): 2955-2959.

[8] Yarjanian JA, Fetzer A, Yamakawa KS, et al. Correlation of paraspinal atrophy and denervation in back pain and spinal stenosis relative to asymptomatic controls[J]. PM R, 2013, 5(1): 39-44.

[9] Marcus RL, Addison O, Kidde JP, et al. Skeletal muscle fat infiltration: Impact of age, inactivity, and exercise[J]. J Nutr Health Aging, 2010, 14(5): 362-366.

[10] Fortin M, Videman T, Gibbons LE, et al. Paraspinal muscle morphology and composition: a 15-yr longitudinal magnetic resonance imaging study[J]. Med Sci Sports Exerc, 2014, 46(5): 893-901.

[11] Crawford RJ, Filli L, Elliott JM, et al. Age- and Level-Dependence of fatty infiltration in lumbar paravertebral muscles of healthy volunteers[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2016, 37(4): 742-748.

[12] Teichtahl AJ, Urquhart DM, Wang YA, et al. Fat infiltration of paraspinal muscles is associated with low back pain, disability, and structural abnormalities in community-based adults[J]. Spine J, 2015, 15(7): 1593-1601.

[13] Christie A, Kamen G. Short-term training adaptations in maximal motor unit firing rates and after hyperpolarization duration[J]. Muscle Nerve, 2010, 41(5): 651-660.

[14] 冯丽, 盛云露, 宗立翎, 等. 老年肌少症的肌肉形态结构病理生理变化[J]. 实用老年医学, 2016, 30(6): 503-506.

[15] Kalichman L, Hodges P, Li L, et al. Changes in paraspinal muscles and their association with low back pain and spinal degeneration: CT study[J]. Eur Spine J, 2010, 19(7): 1136-1144.

(收稿日期: 2017-01-17 修回日期: 2017-03-27)

(上接第 3052 页)

[11] Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study[J]. N Engl J Med, 2009, 360(13): 1320-1328.

[12] Moyer VA. Screening for prostate cancer: U. S. Preventive Services Task Force recommendation statement[J]. Ann Intern Med, 2012, 157(2): 120-134.

[13] Mcginley KF, McMahon GC, Brown GA. Impact of the US preventive services task force grade D recommendation: assessment of evaluations for elevated prostate-specific antigen and prostate biopsies in a large urology group practice following statement revision [J]. Rev Urol, 2015, 17(3): 171-177.

[14] Liu B, Pan TJ. Role of PSA-related variables in improving positive ratio of biopsy of prostate cancer within serum PSA gray zone[J]. Urologia, 2015, 81(3): 173-176.

[15] Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, et al. Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature[J]. Eur Urol, 2015, 68(6): 1045-1053.

[16] De Visschere PJ, Briganti A, Fütterer JJ, et al. Role of multiparametric magnetic resonance imaging in early detection of prostate cancer[J]. Insights Imaging, 2016, 7(2): 205-214.

(收稿日期: 2017-02-20 修回日期: 2017-04-08)