

心脏再同步化治疗的认识和存在问题

张海峰, 王景峰

作者单位: 510120 广州, 中山大学孙逸仙纪念医院心内科

作者简介: 张海峰(1982-), 男, 医学博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 心力衰竭治疗。E-mail: zhanghf9@hotmail.com

通讯作者: 王景峰(1963-), 男, 医学博士, 教授, 博士研究生导师, 博士后导师, 研究方向: 心脏起搏治疗。E-mail: drwjf@hotmail.com



王景峰, 医学博士, 二级教授, 博士研究生导师, 博士后导师, 首届中山大学名医。中山大学孙逸仙纪念医院党委书记、中山大学孙逸仙纪念医院心内科主任、心血管疾病介入诊疗培训基地主任。中华医学会心电生理和起搏分会副主任委员、中华医学会心电生理和起搏分会心脏性猝死防治工作委员会主任委员、中国医师协会心律学专业委员会常务委员、中国医师协会心血管内科医师分会常务委员、广东省医学会心血管病学分会候任主任委员、美国心律学会委员、《中华心律失常学杂志》副总编辑。主持国家自然科学基金重大培育和面上项目等共6项; 承担广东省科技应用研发和广州市科技健康医疗协同创新等重大专项。以通讯

作者身份发表SCI期刊论文50余篇; 获发明专利2项; 主编专著3部, 主译专著2部。

[摘要] 心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)是有效治疗心力衰竭的非药物措施。CRT主要适应证为NYHA分级II~IV级、窦性心律和完全性左束支传导阻滞患者, 也适用于部分非左束支传导患者。尽管CRT在多数患者中可明显改善患者预后, 但在部分患者中效果不佳, 表现为CRT无反应者。如何减少CRT无反应者比例是CRT临床应用中的重要问题。该文对CRT治疗心力衰竭机制、目前主要临床研究结果和CRT无反应的可能原因及解决方案作一综述。

[关键词] 慢性心力衰竭; 束支传导阻滞; 心脏再同步化治疗

[中图分类号] R 541.6⁺1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)05-0494-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.05.06

Cardiac resynchronization therapy: current understanding and issues ZHANG Hai-feng, WANG Jing-feng. Department of Cardiology, Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510120, China

[Abstract] Cardiac resynchronization therapy (CRT) is an effective non-drug strategy for patients with chronic heart failure (CHF). It is highly recommended to treat CHF patients with NYHA class II ~ IV, sinus rhythm and left bundle branch block. It can also be used in some non-left bundle branch block CHF patients. Although CRT is effective in most patients, there are still some CHF patients who are not significantly improved by it (CRT nonresponders). How to reduce the proportion of CRT nonresponders is an important issue in the clinical application of CRT. In this review focus on the mechanisms of CRT, the results of CRT clinical trials, and the causes and solutions for CRT nonresponders.

[Key words] Chronic heart failure (CHF); Bundle branch block; Cardiac resynchronization therapy (CRT)

心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)是一种器械治疗慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)的方法, 适用于左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)明显降低伴

有心室收缩不同步的患者。各种原因导致LVEF降低和心室收缩不同步是CRT良好适应证。在CHF患者中, 束支传导阻滞是引起心肌收缩不同步的重要原因, 而左束支传导阻滞(left bundle branch block, LBBB)

又是 CHF 患者最常见的且对心室收缩不同步影响最大的传导阻滞类型之一^[1, 2], 因此是 CRT 良好适应证^[3, 4]。尽管 CRT 对部分非 LBBB 心力衰竭患者疗效同样显著, 但 LBBB 对 CHF 患者心室收缩不同步及心室射血的影响最为确切, 机制也最为清楚, 因此成为 CRT 治疗 CHF 主要适应证人群。CRT 治疗初始的主要机制是对血流动力学的即刻影响; 起搏左室收缩延迟最为明显的区域, 从而使左室内和左右室收缩重新同步化, 减少心肌无效做功和室间隔矛盾运动, 达到增加心输出量的治疗目的。除了这种对血流动力学即刻影响外, 长期来看, CRT 还可在分子水平调节心肌重构。已有研究显示, CRT 可在转录水平调节心肌细胞基因表达, 增强心肌细胞功能并促进其存活^[5]; 我们开展的研究还显示 CRT 对细胞外基质具有直接调控作用^[6]。因此, CRT 对 CHF 的作用机制除了血流动力学直接影响外, 还可直接调控心肌纤维化的分子机制, 共同逆转心室重构。因为 CRT 这些宏观和微观的作用, 目前主张在 CHF 症状不甚重 (NYHA 心功能分级 II 级) 的患者中即可应用以避免或推迟严重 CHF 症状的出现^[3]。然而, 应当指出的是, 尽管在过去 20 年里, CRT 植入技术有了长足进步, CHF 适应证也不断调整和改进, 但对 CRT 无反应的 CHF 患者一直保持在 30% 左右。近年受到关注的左室多点起搏等其他起搏左室的方式可在一定程度上减少 CRT 无反应者比例。

1 心力衰竭患者左室收缩延迟原因

左室收缩不同步是 CRT 治疗的主要病理基础, 而左室收缩延迟又是左室收缩不同步的主要原因和表现形式。CHF 患者中左室收缩延迟主要由 LBBB 造成。LBBB 在 CHF 患者中的发生率约为 30%, 且伴 LBBB 者较不伴 LBBB 者预后差^[7]。LBBB 患者因为 LBBB 导致左室主要收缩功能节段 (即基底段和游离壁) 激动较晚, 而受 LBBB 影响较小的室间隔却相对地过早激动^[8]。这样的电传导改变导致 CHF 患者室间隔较游离壁和基底段收缩早, 从而进一步恶化已受损的心脏射血功能。当室间隔收缩时, 左室基底段和游离壁不能相应协同收缩而产生射血, 而当室间隔进入舒张期时, 左室基底段和游离壁仍处于收缩运动状态, 心肌兴奋-收缩偶联产生的收缩力不能转化为射血动力而是将室间隔推向右室侧。这种左室收缩不同步的直接结果是心肌通过耗能产生的收缩效应并不能全部转化为射血的动力, 而是将血液在室间隔及左室其他收缩关键部位中来回移动, 大大增加心肌的无效做功^[7]。另一方面, 左室

收缩不同步还对心动周期产生影响^[7, 9]。左室主要收缩节段激动晚, 造成收缩期延长 (室间隔矛盾运动, 所以射血并不增加); 当室间隔舒张时, 这些节段仍处于收缩状态, 造成舒张期变短且左室腔内负压受损, 前负荷不足, 进一步损害收缩功能。左室收缩不同步除了对血流动力学的直接作用外, 还可能对心肌细胞产生慢性不良影响。长期左室收缩不同步导致各部位心肌细胞受到牵拉程度不均匀且多变, 引起局部突然被过度牵拉造成肌小节断裂, 心肌细胞继发性丢失^[5, 10, 11]。微观水平上, 还可导致心肌细胞基因和蛋白表达改变^[12-14], 其中离子通道和钙处理相关蛋白的变化又直接恶化本已严重受损的心肌功能, 形成恶性循环。由于 CRT 特有的对左室收缩不同步的直接逆转作用, 它是目前 CHF 临床实践中唯一既增加心肌有效射血又不增加心肌耗氧量的治疗措施。

2 CRT 的循证证据

CRT 的循证证据先后探讨了在宽 QRS 波群伴严重症状、宽 QRS 波群伴较轻症状及窄 QRS 波群心力衰竭患者中的疗效; 另外, 还在有起搏需求但无心力衰竭群体中探讨它对这些患者发展为 CHF 的影响, 这些临床研究的结果是指南制定 CRT 适应证的主要依据。早在 2000 年初即有关于 CRT 用于 QRS 波群增宽 CHF 患者的报道^[15, 16], 这些研究虽然存在纳入人群分组方法 (非随机对照研究)、样本量及入组人群组间基线资料不完全匹配等不足, 但它们一致地初步显示了 CRT 对 CHF 患者血流动力学和临床终点的有效性。随后, 设计严谨的前瞻性研究进一步证实了 CRT 的作用。不仅如此, 这些随机对照研究还进一步探索了 CRT 在不同 CHF 人群的疗效差异。在早期, 大型临床研究, 包括 Miracle 研究^[17]、Companion 研究^[18] 和 Care-HF 研究^[19] 都聚焦在 QRS 时限在 120 ms 以上且症状较为严重的 CHF 人群 (NYHA 心功能分级 III ~ IV 级); 除了对临床症状的改善作用外, Companion 研究和 Care-HF 研究还证实 CRT 显著降低死亡复合终点及心血管住院率达 34% ~ 40%^[18, 19]。这些大样本量的、设计严谨的高质量临床研究首次提供强有力的证据证实 CRT 在优化药物治疗基础上能够进一步改善严重 CHF 患者临床结局的有益作用, 明确了 CRT 在 NYHA 心功能分级 III ~ IV 患者中的疗效; 大型临床研究在 CHF 症状更轻的 QRS 波群时限增宽 CHF 患者中进一步探索 CRT 是否仍然获益, Contak-CD^[19]、Miracle ICD^[20]、Reverse^[21]、Raft^[22] 及 Madiat-CRT^[23] 研究即属此类,

其中以 Raft 研究及 Madit-CRT 研究样本量最大,其二者的研究结果均显示 CRT 可降低主要复合终点事件发生率,使之分别下降了 25% 及 34%^[22, 23]。值得注意的是,Raft 研究和 Madit-CRT 研究与之前研究相比,除样本量较大外,随访时间也偏长(Raft 研究随访 40 个月;Madit-CRT 研究随访 29 个月);而在随访期较短的研究(Contak-CD 研究随访 6 个月;Miracle ICD 研究随访 6 个月;Reverse 研究随访 12 个月)结果中,CRT 并未能显示出优化药物治疗以外的进一步附加益处,这说明相当部分接受 CRT 的患者需要更长的治疗时间方能体现出改善作用,这可能印证了 CRT 存在如逆转心室重构等明显的独立于即刻血流动力学以外的作用机制。除了宽 QRS 波群的 CHF 患者外,临床研究还曾经探讨了 CRT 在窄 QRS 波群的 CHF 患者中的疗效。RethinQ 研究^[24]和 Echo-CRT 研究^[25]纳入的患者均是窄 QRS 波群的 CHF 个体,因为没有体表心电图可提示的心室收缩不同步,这些个体均是通过超声心动图的方法来识别心室收缩不同步的存在。然而,这些针对窄 QRS 波群的 CHF 患者的研究结果并不如宽 QRS 波群者令人鼓舞。RethinQ 研究结果显示 CRT 并不能改变运动耐量;Echo-CRT 样本量更大,更接近于可能检出统计学差异的样本量,但该研究中接受 CRT 者主要终点事件无改善且死亡率有增加的趋势。因此,这些研究虽然采取了严谨的设计方案和充足的样本量,但 CRT 并不能在优化药物治疗基础上进一步获益,甚至可能有害。除了已罹患心力衰竭患者外,还有研究在有起搏需求但尚无 CHF 个体中探讨 CRT 在起搏过程中能否避免右室起搏带来的心功能受损。BlockHF 研究纳入了轻度左室收缩功能下降(LVEF < 50%)但有起搏需求的患者,随机予常规右室起搏或 CRT 实现心室起搏,结果发现,CRT 治疗降低了 26% 的终点事件(主要包括死亡、CHF 事件及左室舒末径增大)^[26]。BioPace 是一项样本量更大、随访期更长的研究,共纳入了 1 810 例房室传导阻滞患者,平均随访 5.6 年,结果发现右室起搏或 CRT 对全因死亡率和心力衰竭再次入院率均无明显差异^[27]。

3 目前指南对 CRT 临床应用的推荐

中华医学会心血管病学分会、美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)和欧洲心脏病学会(ESC)分别在 2018 年、2017 年及 2016 年发布心力衰竭指南,这些指南也是目前最新的指导 CRT 临床应用的主要文件。ACC/AHA 2017 年心力衰竭指南主张在 LVEF ≤ 35%、NYHA 心功能分级 II ~ IV 级、窦性心

律及 LBBB 且 QRS 波群时限 ≥ 150 ms 心力衰竭患者中植入 CRT(I 类推荐)^[28]。相比之下,我国中华医学会心血管病学分会和 ESC 编写的心力衰竭指南对 CRT 植入适应证作了详细推荐且具体推荐级别相似^[3, 4], 详列如下:(1) 窦性心律、LVEF ≤ 35%、LBBB 且 QRS 波群时限 ≥ 130 ms 的症状性心力衰竭患者(I 类推荐)。(2) 窦性心律、LVEF ≤ 35%、非 LBBB 且 QRS 波群时限 ≥ 150 ms 的症状性心力衰竭患者(II a 类推荐)。(3) 窦性心律、LVEF ≤ 35%、非 LBBB 且 QRS 波群时限 130 ~ 149 ms 的症状性心力衰竭患者(II b 类推荐)。(4) LVEF ≤ 40% 且需要高频率心室起搏(> 40%)的心力衰竭患者(I 类推荐)。(5) 房颤、LVEF ≤ 35% 且 QRS 波群时限 ≥ 130 ms 可植入 CRT 联合房室结消融以确保双室起搏(II a 推荐)。(6) LVEF ≤ 40%、有常规起搏器或埋藏式心脏复律除颤器指征且需高频率左室起搏患者(II b 类推荐)。由此可见,对于 LVEF ≤ 35% 且 QRS 波群时限在 130 ms 以上的症状性 CHF 患者(NYHA 心功能分级 II ~ IV 级)都是 CRT 的适应证。目前指南不再推荐使用其他方法(如超声心动图)评估心室收缩不同步性,并以此作为植入 CRT 的依据。

4 目前存在的主要问题——CRT 无反应

CRT 的出现为改善心力衰竭预后和缓解心力衰竭症状提供药物治疗以外的全新方式。但是 CRT 花费大、植入体内不易取出且存在一定的植入并发症。因此,CRT 无反应者成为 CRT 应用面临的主要问题。临床实践中,大约 20% 的 CHF 患者在植入 CRT 后 LVEF 可逐渐升至正常,这部分患者被称为“CRT 超反应者”^[29]。另一个极端是,一部分患者 CRT 植入 6 个月后,NYHA 心功能分级无改善、心力衰竭死亡或需心脏移植比例无下降、6 min 步行距离未增加 10% (也有建议定为 25% 者)以上、LVEF 未增加 15% 以上、左室舒张末容积或心输出量未增加 25% 以上,这部分患者即被定义为“CRT 无反应者”。CRT 无反应者的比例在各个研究中报道不一,一般在 20% ~ 40% 之间。CRT 无反应的原因分析可按术前、术中和术后三个方面进行。术前方面的因素主要包括适应证准确选择、心室瘢痕部分/程度以及左室最晚激动位置;术中因素主要是左室电极位置,应保证左室起搏时 QRS 波群时限和形态良好,可考虑使用多极左室导线以更大程度地保证存在起搏理想左室部位可供选择,从而尽可能保证 CRT 对左室激动延迟的纠正作用;术后因素指随访,主要包括合理程控以保证恰当的 AV 或 VV 间

期,优化的药物治疗,以及保证更大程度的 CRT 起搏等。CRT 对左室收缩同步性的纠正程度是预测 CRT 反应性的关键因素,其直接表现是 CRT 起搏后 QRS 波群时限,若 CRT 起搏后 QRS 时限明显缩短,CRT 反应通常较佳。有极少数患者即使 CRT 对心室收缩不同步性纠正良好,临床上仍表现为 CRT 低反应或无反应,提示在这部分患者的 QRS 波群并不能真正反映左室收缩同步性,或者心室收缩同步性与心功能改善并无必然联系,后者可能与原发心肌疾患,以及这部分个体心力衰竭自然病程进展有关,常见于起病相对较急、CHF 进展迅速以及恶性心律失常多发的患者。

5 展望

经过近 20 年的发展,CRT 已被公认为心力衰竭药物治疗以外的改善预后和症状的重要措施。但是,其识别心室收缩不同步的主要可靠指标仍然只有 QRS 时限,而 QRS 时限并不能反映全部的心室收缩同步性。因此,开发更多和更可靠的反映心室收缩同步性的指标将有助于更准确地甄别存在心室收缩不同步的患者,从而更好地提高 CRT 反应性。起搏方式选择可能也是提高 CRT 疗效,增加 CRT 反应性的一种方法。多数 CHF 患者存在不同程度心肌纤维化,而纤维化的心肌组织将影响 CRT 对心室收缩同步性的纠正作用。多部位左室起搏或多极左室导线有助于在不同部位起搏,对选取合适的起搏部位以纠正心室收缩同步性有一定帮助。此外,随着植入器械和植入技术的进步,希氏束起搏和左束支区域起搏可能是有潜在价值的起搏方式。

参考文献

- Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure [J]. *Am Heart J*, 2002,143(3): 398-405.
- Hawkins NM, Wang D, McMurray JJ, et al. Prevalence and prognostic impact of bundle branch block in patients with heart failure: evidence from the CHARM programme [J]. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9(5): 510-517.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016,18(8): 891-975.
- 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018,46(10): 760-789.
- Chakir K, Daya SK, Tunin RS, et al. Reversal of global apoptosis and regional stress kinase activation by cardiac resynchronization [J]. *Circulation*, 2008,117(11): 1369-1377.
- Mai J, Hu Q, Xie Y, et al. Dyssynchronous pacing triggers endothelial-mesenchymal transition through heterogeneity of mechanical stretch in a canine model [J]. *Circ J*, 2015, 79(1): 201-209.
- Xiao HB, Lee CH, Gibson DG. Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy [J]. *Br Heart J*, 1991, 66(6): 443-447.
- Jia P, Ramanathan C, Ghanem RN, et al. Electrocardiographic imaging of cardiac resynchronization therapy in heart failure: observation of variable electrophysiologic responses [J]. *Heart Rhythm*, 2006, 3(3): 296-310.
- Naar J, Mortensen L, Winter R, et al. Heart rate and dyssynchrony in patients with cardiac resynchronization therapy: a pilot study [J]. *Scand Cardiovasc J*, 2017, 51(3): 143-152.
- Lichter JG, Carruth E, Mitchell C, et al. Remodeling of the sarcomeric cytoskeleton in cardiac ventricular myocytes during heart failure and after cardiac resynchronization therapy [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014,72: 186-195.
- Sachse FB, Torres NS, Savio-Galimberti E, et al. Subcellular structures and function of myocytes impaired during heart failure are restored by cardiac resynchronization therapy [J]. *Circ Res*, 2012, 110(4): 588-597.
- Kirk JA, Holeywinski RJ, Kooij V, et al. Cardiac resynchronization sensitizes the sarcomere to calcium by reactivating GSK-3 β [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(1): 129-138.
- Agnetti G, Kaludercic N, Kane LA, et al. Modulation of mitochondrial proteome and improved mitochondrial function by biventricular pacing of dyssynchronous failing hearts [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2010, 3(1): 78-87.
- Aiba T, Hesketh GG, Barth AS, et al. Electrophysiological consequences of dyssynchronous heart failure and its restoration by resynchronization therapy [J]. *Circulation*, 2009, 119(9): 1220-1230.
- Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(12): 2026-2033.
- Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002,40(1): 111-118.
- Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(24): 1845-1853.
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(21): 2140-2150.

19 Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The CARE-HF study (CArdiac REsynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points[J]. Eur J Heart Fail, 2001, 3(4): 481 - 489.

20 Abraham WT, Young JB, León AR, et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure[J]. Circulation, 2004, 110(18): 2864 - 2868.

21 Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(23): 1834 - 1843.

22 Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure[J]. N Engl J Med, 2010, 363(25): 2385 - 2395.

23 Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events[J]. N Engl J Med, 2009, 361(14): 1329 - 1338.

24 Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes[J]. N Engl J Med, 2007, 357(24): 2461 - 2471.

25 Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. Cardiac-resynchroni- zation therapy in heart failure with a narrow QRS complex[J]. N Engl J Med, 2013, 369(15): 1395 - 1405.

26 Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction[J]. N Engl J Med, 2013, 368(17): 1585 - 1593.

27 Funck RC, Blanc JJ, Mueller HH, et al. Biventricular stimulation to prevent cardiac desynchronization: rationale, design, and endpoints of the Biventricular Pacing for Atrioventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization (BioPace)' study[J]. Europace, 2006, 8(8): 629 - 635.

28 Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America[J]. Circulation, 2017, 136(6): e137 - e161.

29 European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology (ESC), Heart Rhythm Society, et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management[J]. Europace, 2012, 14(9): 1236 - 1286.

[收稿日期 2019-04-11][本文编辑 吕文娟 余军]

《中国临床新医学》杂志投稿须知

凡投本刊的稿件,除按学术论文格式要求书写外,务请完善以下内容与项目:

1. 中文摘要、关键词(按规范格式书写)。
2. 英文题目,作者(汉拼),英文单位名称,英文摘要和关键词(按规范格式书写)。
3. 论文的统计学处理方法。
4. 单位投稿介绍信。
5. 作者简介(姓名、出生年、性别、学历、学位、职称、研究方向)。
6. 第一作者联系地址、邮编、电话和 E-mail。

• 本刊编辑部 •