

Correlation between Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Cognitive Impairment

Xiaolu Liu^{1,2}, Zhongrui Yan²

¹University of Jinan, Jinan Shandong

²Jining No. 1 People's Hospital, Jining Shandong

Email: liuxiaolu1108@163.com, zhongruiy@163.com

Received: Mar. 19th, 2018; accepted: Apr. 11th, 2018; published: Apr. 18th, 2018

Abstract

Retinal nerve fiber layer is composed of retinal ganglion cells axons. Retina and central nervous system are homologous in the process of embryonic development, so the retina is the only part of the central nervous system which can directly observe the living individuals. Therefore, retinal nerve fiber layer thickness can be used as a window which can assess the continuous change of the central nervous system [1]. At present, more and more people have cognitive impairment, in which the more common is Alzheimer's disease. Then, mild cognitive impairment is an early stage of Alzheimer's disease. Early identification of mild cognitive impairment played an important pole in the treatment of cognitive impairments and prevention of cognitive impairment. Now, a study has shown that the reduction of retinal nerve fiber layer thickness is associated with cognitive impairment [2]. Measured by optical coherence tomography technology, retinal nerve fiber layer thickness is expected to become the early markers of cognitive impairment.

Keywords

Retinal Nerve Fiber Layer, Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, Optical Coherence Tomography

视网膜神经纤维层厚度与认知障碍的相关性

刘晓璐^{1,2}, 闫中瑞²

¹济南大学, 山东 济南

²济宁市第一人民医院, 山东 济宁

Email: liuxiaolu1108@163.com, zhongruiy@163.com

收稿日期: 2018年3月19日; 录用日期: 2018年4月11日; 发布日期: 2018年4月18日

摘要

视网膜神经纤维层是由视网膜的神经节细胞轴突组成的, 视网膜和中枢神经系统在胚胎发育过程中是同源的, 所以视网膜是可以直接观察活体个体的中枢神经系统的唯一部分, 因此, 视网膜神经纤维层的厚度可以作为评估中枢神经系统持续变化的窗口[1]。目前越来越多的人患有认知障碍, 其中较为常见的是阿尔茨海默病, 而轻度认知障碍是阿尔茨海默病的早期阶段, 能够早期识别轻度认知障碍, 对于早期治疗认知功能缺损并预防认知障碍加重有着不可或缺的作用, 目前有研究表明视网膜神经纤维层厚度的减少与认知障碍具有相关性[2]。通过光学相干断层扫描技术测量视网膜神经纤维层的厚度有望成为发现认知障碍的早期标记物。

关键词

视网膜神经纤维层, 阿尔茨海默病, 轻度认知障碍, 光学相干断层扫描

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

认知是指人脑接受外界信息, 经过加工处理, 转换成内在的心理活动, 从而获取知识或应用知识的过程。认知障碍的具体病因包括阿尔茨海默病、额颞叶变性、路易体病、创伤性脑损伤等[3], 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是形成痴呆最常见的原因, 其最常见的症状是与记忆缺陷和认知功能障碍有关[4]。而痴呆不仅可严重影响到个人的生活质量和生存技能, 还会对整个家庭产生巨大的生活负担和精神压力[3]。随着社会的发展, 人口老龄化进行性加重, 阿尔茨海默病的患病率逐年增高。世界阿尔茨海默病 2015 年报告显示: 2015 年, 全球约有 990 万例新发痴呆患者将被诊断, 相当于每 3 秒钟就有 1 例, 到 2050 年, 全球患有老年痴呆的人数将从目前的 4600 万人增加至 1.315 亿人[5]。轻度认知障碍(Mild cognitive impairment MCI)被认为是 AD 的前期阶段, 在 1988 年, Reisberg 等人将 MCI 作为与 GDS 第 3 阶段相符的描述性术语开始出现[6]。将个人的认知表现与同年龄段的正常对照组比较, 大约 50% 的 MCI 患者将会在 3 年时间内产生更严重的认知衰退[3]。目前有研究显示除了年龄、受教育程度、高血压病、糖尿病、卒中病史等常见的危险因素外, 脑微出血可能也是认知功能障碍的重要危险因素, 特别是在定位, 注意力和计算以及延迟回忆功能方面[7]。但从 AD 患者的症状表现中发现, 除了认知功能改变外, 也可表现在视觉处理的变化上, 视色觉和视敏度的变化也常常出现, 故视觉方面变化可被认为是认知功能障碍的预测因子[4]。视网膜神经纤维层(Retinal nerve fiber layer RNFL)是由神经胶质细胞、节细胞组成。视网膜的退化和大脑神经的退化在某种程度上是平行发生的[8]。现在许多研究发现 AD 及 MCI 的患者与年龄相当的对照组比较, 视乳头周围视网膜神经纤维层的厚度明显减小[9]-[15]。因此, 可通过测量视网膜神经纤维层的厚度, 来探讨与认知障碍的相关性。

2. 光学相干断层扫描与视网膜神经纤维层

光学相干断层扫描(Optical coherence tomography OCT)是一种非侵入性技术, 它可以方便、快捷、敏感的检测到多种疾病的早期视网膜改变[16], 并可以获取视网膜结构的横截面图像, 从而对眼底神经的完

整性进行评估。在过去的几年里, OCT 在检测和量化许多视神经损伤及神经系统疾病的结构性轴突损害上有着广泛的应用[17]。

视网膜神经节细胞形成的轴突组成了视网膜神经纤维层, 神经节细胞的死亡会导致 RNFL 厚度的逐渐变薄[18]。例如像多发性硬化, 阿尔茨海默病和帕金森病等神经系统疾病中, RNFL 可作为脑白质损伤的生物标志物[19]。但是目前的研究还没有完全阐明认知障碍患者的脑部结构和功能的改变, 因为视网膜是中枢神经系统的周边部分, 一些临床和组织学研究表明大脑的神经退行性改变同样也发生在视网膜上[17]。除此之外, 目前一些研究认为 AD 是一种年龄相关的中枢神经系统变性, 其特征在于大脑皮质中的神经元和突触丢失, 导致认知缺陷和痴呆。同时, AD 的脑部存在 β -淀粉样蛋白(A β)的细胞外沉积物和超磷酸化 tau 蛋白(pTau)的神经内积累。同样, 这些沉积物也存在于视网膜和视神经中[20]。从解剖上来讲, 视神经纤维的轴索一方面是从上极视网膜通过视辐射的顶叶部分到达初级视觉皮质的楔形脑回, 另一方面是从下极视网膜到达大脑皮质的舌回。但在 AD 患者大脑皮质的组织病理学研究中, Armstrong 发现了相比于舌回, 楔形脑回上有更大密度的衰老斑和神经纤维缠结, 从而可以显示病理学差异会导致 AD 患者 RNFL 的上极象限厚度变化更大[21]。

3. 视网膜神经纤维层(RNFL)的厚度与认知障碍的相关性

目前在 RNFL 与认知障碍的相关性的许多研究中, 均认为 RNFL 与认知障碍之间具有显著相关性。

1) Cunha Leonardo Proveti 等人的研究, 是将所有参与者分为 AD 组及正常对照组, 通过 OCT 检查 RNFL 的厚度, 两组之间进行比较, 发现 AD 组的 RNFL 的平均厚度($p < 0.001$)、上极象限厚度($p = 0.01$)、下极象限厚度($p < 0.001$)均减少[2]。Dachuan Liu 等人也得出同样结果, 但是, 他们更进一步将 AD 患者划分为轻、中、重三组, 进行比较后发现 AD 组的三个分型中, RNFL 厚度的差异不存在显著相关[21]。同时, Cunha Leonardo Proveti 等人将 RNFL 的厚度与 MMSE 评分之间进行皮尔逊相关系数分析显示 RNFL 的平均厚度($p = 0.001$)、上极象限厚度($p = 0.019$)、下极象限厚度($p < 0.001$)与 MMSE 得分具有明显的正相关性[2]。另一项研究中, Oktem EO 等人是将研究对象分为 AD 组、MCI 组及正常对照组 3 个组, 通过 MMSE、MoCA 及神经电心理测试来进行认知评估, 利用 OCT 来测量 RNFL 厚度, 研究组间差异, 得出结果, 比较于对照组, AD 组和 MCI 组的 RNFL 厚度明显减少。但两者之间相比较, 其差异不具有统计学意义。同样也发现了 MMSE 的评分与 RNFL 的厚度之间具有显著差异性, 故认为视网膜神经纤维的变性和中枢神经系统的退化可能是同时发生的[22]。Jin Young Kwon 等人有相似的结果, 但是不同的是 AD 组和 MCI 组之间 RNFL 厚度具有显著差异性, 其分别与正常对照组比较无明显差异[23]。但是在 Gao L 等人的研究中, 证实 AD 患者和 MCI 患者的 RNFL 的厚度是减少的, 但是 MMSE 评分和任何 OCT 参数之间无法建立任何的相关性, 由于 MMSE 评分可以对认知障碍的严重程度进行评估, 所以 Gao L 等人则认为视网膜神经纤维层厚度的变化与认知障碍的严重程度似乎没有相关性[24]。当然, 除了 MCI 与 AD 的研究外, Kim Benjamin J 等人对额颞叶痴呆的患者进行了相关的研究, 显示其 RNFL 厚度减少更体现在外部视网膜(132 vs 142 μm , $p = 0.004$), 即感光层, 并且在外核层和椭圆面区域内, 额颞叶痴呆患者的 RNFL 厚度也是减少的(88.5 vs 97.9 μm , $p = 0.003$; 14.5 vs 15.1 μm , $p = 0.009$), 同时也表明了额颞叶痴呆患者与 AD 患者具有不同的视网膜变化。研究还得出外部 RNFL 厚度与 MMSE 之间具有相关性 (Spearman $r = 0.44$, $p = 0.03$), 从而可了解到额颞叶痴呆患者的 RNFL 厚度减少的程度与疾病的严重程度之间也存在一定的联系[25]。Ferrari L 等人也通过测量额颞叶痴呆患者的 RNFL 厚度的变化, 得出对比于正常组, 其视网膜神经纤维层的厚度减少也具有显著性差异[8]。但是目前额颞叶痴呆的研究较少, 样本含量少, 有待于进一步完善相关研究。除了常见认知障碍的研究外, Shen Y 等人对 RNFL 厚度与特定认知功能障碍之间的相关性的分析也进行了研究, 例如与情景记忆之间的关系, 纳入正常认知组与 MCI

组, 通过 OCT 测量 RNFL 厚度。结果发现, 鼻侧 RNFL 厚度与正常认知组的情绪记忆评分呈正相关, 而在 MCI 组, 下象限 RNFL 厚度与情绪记忆评分成反比, 表明下象限 RNFL 厚度与 MCI 患者的特异性记忆相关, 可作为 MCI 和 AD 的生物标记物。RNFL 厚度与特定相关认知障碍之间的研究较少, 可以收集更多的临床资料进行此类研究[26]。

2) 除了横断面研究外, 许多研究学者进行的前瞻性研究也得出类似结果。Shi Z 等人所进行的研究是通过将所有参与者分为稳定参与者和认知状态恶化的参与者, 分别进行 RNFL 厚度的测量, 得出认知状态恶化的参与者下象限的 RNFL 厚度的减少大于稳定参与者, 从而显示对于认知状态恶化的参与者来说, 下象限 RNFL 厚度的减少可能表明老年人发生认知恶化的风险较高[27]。相似的研究中除了得出以上结果, 发现在稳定参与者的研究过程中, 经过 Pearson 相关分析显示上极象限的 RNFL 厚度的减少与列表回忆测试评分和延迟记忆指数评分的降低呈正相关, 表明 RNFL 厚度的减少与稳定参与者的认知功能下降有关, 对于稳定参与者来说, 上象限的 RNFL 更多的减少可能预示着更大的认知恶化。可以得出结论是由于稳定参与者的认知功能障碍未进展, RNFL 上象限的减少也许更多的是反应正常的衰老过程, 恶化组的结果表明随着时间的推移, RNFL 下象限厚度减少的患者可能具有较高发生 MCI 和 AD 的风险[28]。除了以上研究外, Seong Hye Choi 等人进行的一项研究中根据临床痴呆评定量表得分分为 CDR 0、CDR 0.5、CDR 1、CDR ≥ 2 四组, 比较其 RNFL 的厚度, 得出四组的平均厚度($p = 0.04$)、上极象限($p = 0.004$)、鼻侧象限($p = 0.03$)具有显著性差异, 并且显示在之后随访期间, 由 MCI 进展为 AD 的患者与稳定性 MCI 的患者进行比较发现, 进展期的患者基线水平的颞侧 RNFL 厚度要比稳定期患者的薄($p = 0.04$) [29]。

3) 除了横断面研究及前瞻性的研究外, Gianluca Coppola 等人通过搜寻 2014 年 8 月份之前发表于 Pubmed 上的文章, 将符合搜索条件后的 14 篇文章列入研究范围, 除去一些无法进行分析的数据后, 共有 11 项研究的数据可以进行分析, 这些数据均是通过 OCT 获得, 对这些数据进行 Meta 分析, 得出结果为, 与对照组相比, AD 组的患者在 RNFL 所有象限的厚度均是减少的。对于 MCI 组, Meta 分析的结果显示下极、鼻侧、颞侧象限的 RNFL 厚度均是减少的, 但是上极象限在正常对照组会更薄一些[30]。Ascaso FJ 等人研究也得出 MCI 组对比于正常组, RNFL 的厚度是减少的, 对比于 MCI 组和正常对照组, AD 组的 RNFL 厚度也是减少的。并讨论得出 MCI 和 AD 患者的 RNFL 厚度的降低表明视网膜神经元及其轴突的损失[31]。

4) 除了视网膜神经纤维层厚度与认知障碍之间的相关性, Gilbert T. 等人研究发现对于 AD 组, 视网膜的静脉血流量与 RNFL 上极象限厚度之间存在正相关关系。对于 MCI 组和正常对照组, 两者之间不存在着显著的相关关系[32]。这对研究认知障碍有了新的研究方向。

4. 展望

目前的研究显示 RNFL 厚度与认知障碍之间存在相关性, RNFL 的厚度减少有望成为发现认知障碍的标记物。根据目前研究成果, 可以进一步研究的是 RNFL 厚度的减少程度与认知障碍的程度之间的相关性, 我们可以通过 RNFL 厚度的减少确定认知功能障碍, 但如何通过 RNFL 厚度减少的程度确定认知障碍的分级仍需进一步研究。我们将来需要做的是开展更大数据的前瞻性队列研究来确定 OCT 在早期诊断中的潜在用途和对神经退行性疾病进展的监测。

参考文献

- [1] Wang, M.J., Zhu, Y.B., Shi, Z.Y., et al. (2015) Meta-Analysis of the Relationship of Peripheral Retinal Nerve Fiber Layer Thickness to Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Shanghai Archives of Psychiatry*, 27, 263-279.
- [2] Cunha, L.P., Lopes, L.C., Costa-Cunha, L.V.F., et al. (2016) Macular Thickness Measurements with Frequency Domain-OCT for Quantification of Retinal Neural Loss and its Correlation with Cognitive Impairment in Alzheimer's

- Disease. *PLoS ONE*, **11**, e0153830. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153830>
- [3] Kane, R.L., Butler, M., Fink, H.A., *et al.* (2017) Interventions to Prevent Age-Related Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Clinical Alzheimer's-Type Dementia. Agency for Healthcare Research and Quality (US), Rockville, MD. (Comparative Effectiveness Reviews, No. 188.)
 - [4] Satue, M., Obis, J., Rodrigo, M.J., *et al.* (2016) Optical Coherence Tomography as a Biomarker for Diagnosis, Progression, and Prognosis of Neurodegenerative Diseases. *Journal of Ophthalmology*, **2016**, 8503859.
 - [5] World Alzheimer's Report 2015: Global Impact of Dementia. Medscape. 27 August 2015.
 - [6] Golomb, J., Kluger, A. and Ferris, S.H. (2004) Mild Cognitive Impairment: Historical Development and Summary of Research. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, **6**, 351-367.
 - [7] Li, X.T., Yuan, J.L., Yang, L., *et al.* (2017) The Significant Effects of Cerebral Microbleeds on Cognitive Dysfunction: An Updated Meta-Analysis. *PLoS ONE*, **12**, e0185145. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185145>
 - [8] Ferrari, L., Huang, S.-C., Magnani, G., *et al.* (2017) Optical Coherence Tomography Reveals Retinal Neuroaxonal Thinning in Frontotemporal Dementia as in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **56**, 1101-1107. <https://doi.org/10.3233/JAD-160886>
 - [9] Gimenez-Castejon, D., Gomez-Gallego, M., Martinez-Martinez, M.L., *et al.* (2016) [How Far Reaches Earliness of Optical Coherence Tomography in Cognitive Impairment]. *Revista de Neurologia*, **63**, 5-10.
 - [10] Kesler, A., Vakhapova, V., Korczyn, A.D., *et al.* (2011) Retinal Thickness in Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **113**, 523-526. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2011.02.014>
 - [11] Paquet, C., Boissonnot, M., Roger, F., *et al.* (2007) Abnormal Retinal Thickness in Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Neuroscience Letters*, **420**, 97-99. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.02.090>
 - [12] Méndez-Gómez, J.L., Rougier, M.-B., Tellouck, L., Korobelnik, J.-F., Schweitzer, C., Delyfer, M.-N., Amieva, H., Dartigues, J.-F., Delcourt, C. and Helmer, C. (2017) Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and the Evolution of Cognitive Performance in an Elderly Population. *Frontiers in Neurology*, **8**.
 - [13] den Haan, J., Verbraak, F.D., Visser, P.J., *et al.* (2017) Retinal Thickness in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Alzheimer's & Dementia*, **6**, 162-170. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.12.014>
 - [14] Knoll, B., Simonett, J., Volpe, N.J., *et al.* (2016) Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Amnesic Mild Cognitive Impairment: Case-Control Study And meta-Analysis. *Alzheimer's & Dementia*, **4**, 85-93.
 - [15] Thomson, K.L., Yeo, J.M., Waddell, B., *et al.* (2015) A Systematic Review and Meta-Analysis of Retinal Nerve Fiber Layer Change in Dementia, Using Optical Coherence Tomography. *Alzheimer's & Dementia*, **1**, 136-143. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2015.03.001>
 - [16] Paul, R., Ghosh, A.K., Nag, A., Biswas, S., Naiya, B. and Mondal, J. (2017) Study of Retinal Nerve Fibre Layer Thickness and Visual Contrast Sensitivity in HIV Positive Individuals. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **11**, OC01-OC04. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/24751.9956>
 - [17] Cunha, L.P., Almeida, A.L.M., Costa-Cunha, L.V.F., *et al.* (2016) The Role of Optical Coherence Tomography in Alzheimer's Disease. *International Journal of Retina and Vitreous*, **2**, 24. <https://doi.org/10.1186/s40942-016-0049-4>
 - [18] Bhaskar, J., Reetika, S., Murugesan, V., *et al.* (2017) Effect of Phacoemulsification on Measurement of Retinal Nerve Fiber Layer and Optic Nerve Head Parameters Using Spectral-Domain-Optical Coherence Tomography. *Oman Journal of Ophthalmology*, **10**, 91-95.
 - [19] Shulman, S., Shorer, R., Wollman, J., *et al.* (2017) Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Neuropsychiatric Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*, **26**, 1420-1425. <https://doi.org/10.1177/0961203317703496>
 - [20] Ramirez, A.I., de Hoz, R., Salobar-Garcia, E., *et al.* (2017) The Role of Microglia in Retinal Neurodegeneration: Alzheimer's Disease, Parkinson, and Glaucoma. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **9**, 214. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00214>
 - [21] Liu, D., Zhang, L., Li, Z., *et al.* (2015) Thinner Changes of the Retinal Nerve Fiber Layer in Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *BMC Neurology*, **15**, 14. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0268-6>
 - [22] Oktem, E.O., Derle, E., Kibaroglu, S., Oktem, C., Akkoyun, I. and Can, U. (2015) The Relationship between the Degree of Cognitive Impairment and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness. *Neurological Sciences*, **36**, 1141-1146.
 - [23] Young, K.J., Ho, Y.J., Sang, H.J., *et al.* (2017) Analysis of the Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. *Korean Journal of Ophthalmology*, **31**, 548-556.
 - [24] Gao, L., Liu, Y., Li, X., *et al.* (2015) Abnormal Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Macula Lutea in Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, **60**, 162-167. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2014.10.011>

- [25] Kim, B.J., Irwin, D.J., Song, D., *et al.* (2017) Optical Coherence Tomography Identifies Outer Retina Thinning in Frontotemporal Degeneration. *Neurology*, **89**, 1604-1611.
- [26] Shen, Y., Liu, L., Cheng, Y., *et al.* (2014) Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Is Associated with Episodic Memory Deficit in Mild Cognitive Impairment Patients. *Current Alzheimer Research*, **11**, 259-266.
<https://doi.org/10.2174/1567205011666140131114418>
- [27] Shi, Z., Wu, Y., Wang, M., *et al.* (2014) Greater Attenuation of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Alzheimer's Disease Patients. *Journal of Alzheimer's Disease*, **40**, 277-283.
- [28] Shen, Y., Shi, Z., Jia, R., *et al.* (2013) The Attenuation of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Cognitive Deterioration. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **7**, 142.
- [29] Hye, C.S., Jun, P.S. and Kim, N.R. (2016) Macular Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Thickness Is Associated with Clinical Progression in Mild Cognitive Impairment and Alzheimers Disease. *PLoS ONE*, **11**, e0162202.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162202>
- [30] Coppola, G., Di Renzo, A., Ziccardi, L., *et al.* (2015) Optical Coherence Tomography in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, **10**, e0134750. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134750>
- [31] Ascaso Francisco, J., Cruz, N., Modrego Pedro, J., *et al.* (2014) Retinal Alterations in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: An Optical Coherence Tomography Study. *Journal of Neurology*, **261**, 1522-1530.
<https://doi.org/10.1007/s00415-014-7374-z>
- [32] Fekete, G.T., Hyman, B.T., Stern, R.A., *et al.* (2015) Retinal Blood Flow in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Alzheimer's & Dementia*, **1**, 144-151.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acm@hanspub.org