

Regional Homogeneity of Hippocampus with Cognitive Impairment in Patients with Late-Onset Depression after One Year's Invalid Treatment: A MRI Study on Blood Oxygenation-Level Dependent Function

Hongmei Fu^{1*}, Naying He², Hongmin Xu², Hengfen Gong¹, Zhengwan Qu¹, Fuhua Yan¹

¹Shanghai Mental Health Center, Shanghai

²RuiJin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai

Email: *fuhmhy@126.com

Received: Mar. 7th, 2018; accepted: Mar. 21st, 2018; published: Mar. 28th, 2018

Abstract

Objective: To explore the changes of regional homogeneity (ReHo) of hippocampus with cognitive impairment in patients with late-onset depression (LOD) after one year's invalid treatment and their correlation. **Methods:** 25 patients with LOD selected from outpatient department into the group. They were requested to determine mini-mental status examination (MMSE), Montreal cognitive assessment (MoCA), revised euro-psychological test battery (NTB) and resting-state function magnetic resonance imaging (rs-fMRI) in the group and one year later. Finally 22 cases were completed. The values of ReHo of hippocampus on both sides before and after the follow-up were calculated with the software of DPARSFA. After a year of follow-up, the invalid treatment group and the valid treatment group were determined by rate of 50% points in Hamilton Depression Scale (HAMD) 24. The values of cognitive function and ReHo of hippocampus on both sides before and after the follow-up were compared with two-paired sample t-test. **Results:** The differences in the invalid treatment group were statistically significant before and after the follow-up in the delayed recall of MMSE, the sustained attention of MoCA, the visual matching and reasoning of NTB, ReHo in left Hippocampus ($P < 0.05$). There were statistically significant differences between MMSE delayed recall and NTB auditory learning test 3 ($P < 0.05$) in the other group. The correlation analysis showed negative correlation in the invalid treatment group between ReHo in left Hippocampus after a year and the sustained attention of MoCA in the group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The patients with LOD after one year's invalid treatment showed a general decline in memory, attention, and executive function. The hippocampus is not only involved in emotional regulation centers, but also functional lateralization being shown as the left hippocampal activity increased compensatory which was affected by the sustained attention disorders.

*通讯作者。

Keywords

Late-Onset Depression, Cognitive Function, Regional Homogeneity, Hippocampus, Resting-State

经一年治疗无效的晚发抑郁症认知功能及海马局部一致性研究

傅红梅^{1*}, 贺娜英², 许洪敏², 龚恒芬¹, 瞿正万¹, 严福华¹

¹上海市精神卫生中心, 上海

²上海交通大学医学院附属瑞金医院, 上海

Email: fuhmhy@126.com

收稿日期: 2018年3月7日; 录用日期: 2018年3月21日; 发布日期: 2018年3月28日

摘要

目的: 探讨经一年治疗无效的晚发抑郁症(LOD)患者认知功能及海马局部一致性(ReHo)变化和两者相关性。**方法:** 门诊随机选择LOD患者25例, 分别在入组时和一年后进行简易智能状态量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、修订后的成套神经心理测试(NTB)以及静息态磁共振检查, 并用DPARSFA软件计算被试随访前后双侧海马ReHo值, 一年后完成随访22例, 并根据汉密尔顿抑郁量表(HAMD) 24项评分总减分率的50%为界, 分为LOD治疗无效组(11例)和有效组(11例), 采用两配对样本t检验比较随访前后各项认知功能, 双侧海马ReHo值差异。**结果:** LOD治疗无效组入组时和一年后在MMSE延迟回忆、MoCA持续注意、NTB视觉匹配和推理及左海马ReHo值比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 治疗有效组则在MMSE延迟回忆、NTB听觉学习测验3比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。相关分析显示LOD治疗无效组一年后左海马ReHo值与入组时MoCA持续注意呈负相关($P < 0.05$)。**结论:** 经一年治疗无效的LOD患者呈现出记忆、注意和执行功能全面下降趋势, 其海马不仅参与情感调节中枢, 且功能侧化, 表现为左海马活性代偿性增高, 并受持续注意障碍影响。

关键词

晚发抑郁症, 认知功能, 局部一致性, 海马, 静息态

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

已有研究结果表明晚发抑郁症(late-onset depression, LOD)患者认知损害涉及多领域, 表现在延迟回忆、视空间执行功能、注意功能、语言功能及定向力等多方面[1]。结构性MRI研究显示LOD患者海马体积缩小导致认知功能障碍[2], 并成为痴呆的危险因素[3]。而Cole [4]对LOD患者的治疗效果和预后进

行 12 个月的随访研究,发现绝大多数患者都处于好转伴复发状态,需要延长疗程。基于以上结果,本研究以汉密尔顿抑郁量表(HAMD) [5] 24 项总分减分率 50%为界,进行一年期随访,追踪 LOD 患者抑郁症状缓解与未缓解者认知功能的变化,同时运用具有无创性,安全性高,分辨率高,可重复性等优点的静息态功能磁共振(resting-state function magnetic resonance imaging, rs-fMRI)技术中局部一致性(Regional homogeneity, ReHo)方法[6],反映海马区域血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)信号的时间同步性,从而推断相应脑区的功能,探寻和海马有关的不同疗效 LOD 的认知神经机制,为临床医师提高 LOD 的疗效提供干预依据,以期降低转变痴呆的风险可能。

2. 对象与方法

2.1. 对象

2014 年 8 月~2016 年 2 月,在 XX 精神卫生中心门诊随机选择 LOD 患者,入组前二周处于发作期、征询意见后同意入组的 25 例,其中男 14 例,女 11 例,其中男 14 例,女 11 例,平均年龄 69.92 ± 5.34 岁,发病年龄 60.92 ± 10.32 月,平均病程 74.56 ± 119.71 月。入组标准:年龄 ≥ 55 岁;符合《ICD-10 精神与行为障碍分类》抑郁发作诊断标准。经过必要的体格检查,包括神经系统检查、血糖、肝肾功能等生化指标检测,排除其它疾病引起的认知损害,如脑器质性疾病包括脑出血、脑梗死、脑外伤后、帕金森病、阿尔采默病,叶酸、VitB12 缺乏,甲状腺功能低下,酒精滥用等。所有入组患者均使用选择性五羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)治疗,入组时 HAMD24 总分均 > 8 分,以后一年中在门诊药物治疗,期中未做疗效分析,一年后评估 HAMD24 项总分。一年后 3 例患者拒访而脱失,共完成 22 例,其中男 14 例,女 8 例,平均年龄 66.00 ± 5.56 岁,发病年龄 60.55 ± 10.61 月,平均病程 80.14 ± 126.62 月。一年后根据 HAMD24 项总减分率进行分组:有效组总减分率 $\geq 50\%$,共 11 例;无效组 HAMD24 项总减分 $< 50\%$,共 11 例。研究经院伦理委员会于 2014 年 7 月 26 日批准,受试者或家属签署知情同意书。

2.2. 研究方法

1) 入组时、一年后进行认知功能检测: ① 简易智能精神状态检查(mini-mental status examination, MMSE) [7],包括定向、记忆、计算、语言、视空间、运用及注意等 11 个方面,总分 30 分。② 蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA) [8],包括视空间执行能力、命名、记忆、注意、语言流畅、抽象思维、延迟记忆、定向力等 8 方面评估,总分 30 分。如果受试者受教育年限 ≤ 12 年,测试结果加 1 分,经校正受教育程度偏倚,总分 ≥ 26 分为正常。③ 上海市精神卫生中心重新修订后的成套神经心理测试(NTB) [8],包括数字广度测验,总分 0~24 分;听觉词汇学习测验即刻和延迟,共 8 个部分。联想学习测验:包括 12 对词语,每个词由 2 字组成,包括容易(有关联联想)和困难(无关联联想)成对词。容易的词计 0.5 分,困难的词计 1 分,满分 27 分;视觉辨认功能测验:包括功能联系,语义联系,再认、视觉匹配和推理;语言流畅性测试:要求受试者各在 1 分钟内说出包含“水”,“发”的词语及不同种类的蔬菜;韦氏填图:满分 21 分;韦氏木块图。

2) 入组时、随访一年后进行 HAMD24 项评分: < 8 分为正常,8~20 分为轻度抑郁,21~35 分为中度抑郁, > 35 分为重度抑郁。包含焦虑躯体化、体重、认识障碍、日夜变化、迟缓、睡眠障碍、绝望感等 7 项因子。

2.3. 磁共振检查

2.3.1. 常规扫描

使用 3.0 T (GE, HDXT)超导 MRI 成像系统,采用 8 通道头颈联合线圈进行头部扫描。先进行常规序

列扫描,从颅顶至枕骨大孔。横断面 T1WI、T2WI 扫描, T1WI 采用 FSE (快速自旋回波)序列, 参数为: 重复时间(TR): 460 ms, 回波时间(TE): 9 ms, 激励次数(NEX) = 2, T2WI 采用 FRFSE 序列, 参数为: TR 3600 ms, TE 102 ms, 激励次数(NEX) = 2。矩阵 128×128 , 层厚 1.0 mm, 间距 0.2 mm。

2.3.2. fMRI 扫描

在 GE HDxt 3.0 T MRI 系统及 8 通道相控阵列头颅线圈采集 MRI 数据。扫描前用海绵垫固定被试者头部,用软耳塞减轻噪音干扰,嘱被试保持闭目平卧,避免睡着,尽量保持不动。Rs-fMRI 扫描共采集 210 个时间点,扫描参数为:水平斜位,扫描平面平行于前后连接,重复时间(TR) = 2000 ms,回波时间(TE) = 30 ms,层数 = 33,矩阵 = 64×64 ,视野(FOV) = 240 mm,翻转角度 = 90° ,层厚 = 4 mm,层间距 = 0 mm。此外,利用 FSPGR 序列采集三维全脑结构像以用于后续图像配准,具体参数如下:TR = 5.5 ms; TE = 1.7 ms; IT = 450 ms,体素大小 = $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$; 反转角度 = 12° 。

图像后处理:

在 Matlab R2012b 平台上使用静息态 fMRI 数据处理助手(DPARSFA) v2.2 (<http://www.restfmri.net>)将原始数据进行预处理,主要步骤包括去除前 10 个时间点,时间层校正,头动校正(将头动平移 $> 2 \text{ mm}$ 和(或)转动 $> 2^\circ$ 的被试剔除),基于结构像进行配准并空间标准化,去线性漂移,低频滤波(0.01~0.08 Hz),去除协变量(头动信息,脑白质信号,脑脊液信号)。预处理好的被试数据用来计算 ReHo,主要步骤为:首先计算出全脑每个体素与其周围相邻的 26 个体素在时间序列上的相似性,得到该体素的和谐系数(Kendal's coefficient of concordance, KCC)。然后以每个体素的 KCC 值除以全脑所有体素 KCC 的均值,得到标准化的 ReHo。最后采用半高全宽(FWHM)为 6 mm 的各向同性高斯核对其进行平滑处理。

采用 AAL 图谱中的双侧海马结构作为模板,分别提取每个被试的双侧海马区域内 ReHo 值,以用于统计学分析。

2.4. 统计学分析

使用 SPSS 16.0 统计学软件,对两治疗组的人口学资料和 HAMD24 项评分结果,进行两独立样本 t 检验、随访前后认知功能水平、双侧海马 ReHo 值进行两配对样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。将随访前后认知功能差异与双侧海马 ReHo 值差异进行单因素两两相关分析。

3. 结果

1) 治疗无效组和有效组的性别、年龄、发病年龄、病程、入组时 HAMD24 项评分结果比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两者一年后 HAMD24 项评分结果比较差异有显著统计学意义($P < 0.05$),治疗无效组一年后 HAMD24 项评分明显低于治疗有效组,见表 1。

2) 认知功能水平。治疗无效组入组时和一年后 MMSE 总分、MoCA 总分、NTB 总分和各项因子得分比较,MMSE 延迟回忆、MoCA 持续注意、NTB 视觉匹配和推理得分比较差异有统计学意义($P < 0.05$),一年后上述认知功能低于入组时。治疗有效组入组时与一年后 MMSE 延迟回忆、NTB 听觉学习测验 3 得分比较差异有统计学意义($P < 0.05$),一年后 MMSE 延迟回忆低于入组时,NTB 听觉学习测验 3 则高于入组时,见表 2。

3) 海马 ReHo 值。图 1 显示蓝色脑区 1 即是左海马,治疗无效组入组时和一年后左海马 ReHo 值差异有统计学意义($P < 0.05$),一年后较入组时升高。而入组时和一年后治疗无效组右海马 ReHo 值、治疗有效组双侧海马 ReHo 值比较差异未见统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

4) 相关分析。将治疗无效组一年后左海马 ReHo 值分别与入组时和一年后 MMSE 延迟回忆、MoCA 持续注意、NTB 视觉匹配和推理结果进行单因素两两相关分析,只显示治疗无效组一年后左海马 ReHo 值与入组时 MoCA 持续注意呈负相关($r = -0.633, P = 0.037$),其余未见相关($P > 0.05$)。

Table 1. Two groups of demographic data and HAMD scores were compared ($\bar{x} \pm s$)**表 1.** 两组人口学资料及 HAMD 评分比较($\bar{x} \pm s$)

	治疗无效组(11 例)	治疗有效组(11 例)	T 值	P
性别	1.27 ± 0.47	1.45 ± 0.52	-0.861	0.400
年龄	65.82 ± 5.62	66.18 ± 5.78	-0.150	0.883
发病年龄	57.55 ± 13.24	63.55 ± 6.44	-1.352	0.192
病程	96.82 ± 160.70	63.45 ± 85.06	-0.609	0.550
入组时 HAMD24	21.00 ± 9.26	29.27 ± 10.12	-2.000	0.059
一年后 HAMD24	19.55 ± 10.64	5.64 ± 4.34	4.013	0.001**

注: *P < 0.05, **P < 0.01。

Table 2. The two groups were compared with the cognitive function followed a year later ($\bar{x} \pm s$)**表 2.** 两组入组时和一年后认知功能随访比较($\bar{x} \pm s$)

		入组时(11 例)	一年后(11 例)	t 值	P
治疗无效组	MMSE 延迟回忆	2.64 ± 0.51	1.91 ± 0.70	-3.068	0.012*
	MoCA 持续注意	0.91 ± 0.30	0.55 ± 0.52	-2.390	0.038*
	NTB 视觉匹配和推理	5.64 ± 1.91	4.64 ± 2.54	-2.345	0.041*
	MMSE 总分	28.73 ± 1.74	28.36 ± 1.12	-0.740	0.476
	MoCA 总分	25.64 ± 3.72	25.09 ± 3.70	-0.803	0.441
	NTB 总分	166.73 ± 31.30	165.09 ± 12.04	-0.235	0.819
治疗有效组	MMSE 延迟回忆	2.55 ± 0.69	2.09 ± 1.22	-1.102	0.296
	MoCA 持续注意	1.00 ± 0.00	0.82 ± 0.40	-1.491	0.167
	NTB 视觉匹配和推理	4.91 ± 2.30	4.91 ± 2.70	0.000	1.000
	NTB 听觉学习测验 3	5.45 ± 2.07	6.55 ± 2.30	2.631	0.025*
	MMSE 总分	29.00 ± 1.00	27.91 ± 2.07	-2.631	0.025*
	MoCA 总分	24.91 ± 3.18	24.45 ± 3.78	-0.697	0.501
	NTB 总分	150.45 ± 41.44	160.95 ± 40.75	1.572	0.147

注: *P < 0.05, **P < 0.01。

Table 3. The two groups were compared with the hippocampal ReHo value one year later ($\bar{x} \pm s$)**表 3.** 两组入组时和一年后海马 ReHo 值比较($\bar{x} \pm s$)

		入组时	一年后	t 值	P
治疗无效组(11 例)	左海马	0.2295	0.2423	-3.030	0.013*
	右海马	0.2345	0.2388	-0.712	0.493
治疗有效组(11 例)	左海马	0.2360	0.2304	0.558	0.589
	右海马	0.2329	0.2348	-0.204	0.842

注: *P < 0.05, **P < 0.01。

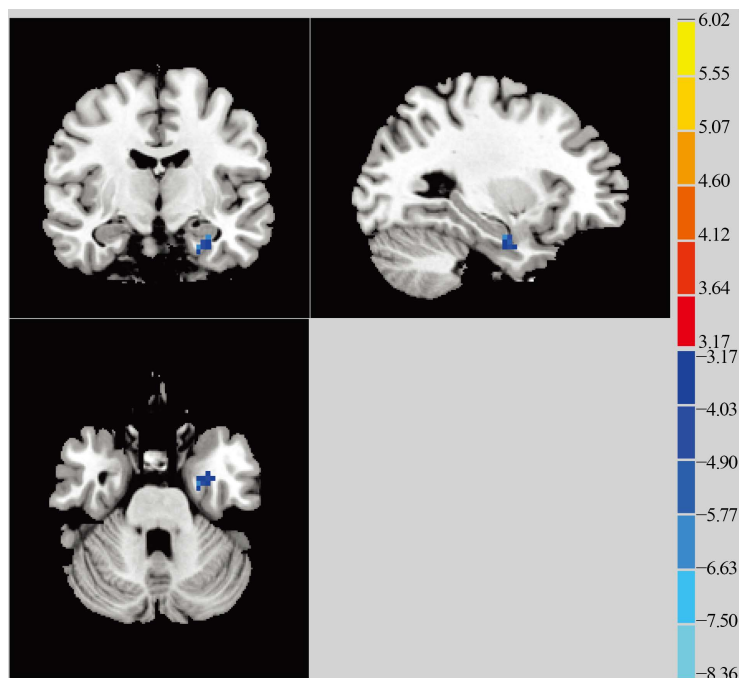


Figure 1. Shows that the blue brain region is the left hippocampus, and the left hippocampal ReHo value decreased after one year in the treatment of invalid group ($P < 0.05$)

图 1. 显示蓝色脑区即是左海马，治疗无效组入组时左海马 ReHo 值较一年后降低($P < 0.05$)

4. 讨论

抗抑郁药物治疗对认知和海马功能影响迄今仍有争论。Portella 等[9]对 LOD 患者 12 个月的研究发现，认知功能没有改善，且抑郁症状缓解与未缓解者之间也无显著性差异。另有一项为期 12 周使用舍曲林治疗的研究发现，治疗有效的 LOD 患者在注意和执行功能方面有轻微改善[10]。既往一项为期 8 周基于 rs-fMRI 观察海马血氧信号的同步性研究显示治疗后临床痊愈重度抑郁症者左海马 ReHo 值虽有下降，但与治疗前未见差异[11]。

本研究结果显示以 HAMD24 项总减分率 50% 观察抑郁症状的缓解与否，认知功能变化亦各自不同。治疗无效组一年后 MMSE 延迟回忆，MoCA 持续注意、NTB 视觉匹配和推理分较入组时下降，提示治疗无效者出现了记忆、注意和执行功能的全面下降，而治疗有效的患者虽有 MMSE 总分轻微下降，却出现了 NTB 听觉学习测验 3 因子分的上升，意味着这一年中短时有记忆功能的改善。而本研究经一年发现 LOD 治疗无效组左海马 ReHo 值较入组时升高，治疗有效组的结果则无差异。有研究认为抑郁症海马局部功能的异常可能会促进其与大脑其他相关区域的连通性改变，引起以海马为主要组成的情感调节中枢失调[12]，本研究中海马功能异常出现在抑郁症状未缓解的治疗无效组，进一步证实了海马参与了情感调节中枢。

有研究认为，持续抑郁应激下，海马神经元及其营养因子受损，随病程延长而加重[13]。海马神经再生是抗抑郁活性的基础是基于抗抑郁剂疗效从治疗开始有几周延迟时间，与海马新生神经元成熟时间接近[14]。来自临床的研究表明，抗抑郁药可使下降的神经营养因子逐步减轻并有益于神经再生[15]。由此推论，本研究治疗有效组的抗抑郁药很可能使 LOD 患者下降的神经营养因子有效减轻并再生，进而减轻抑郁症状。本研究中治疗无效 LOD 患者可能对药物治疗缺乏良好的依从性，敏感性，间断服药，未能

足量服药等原因, 下降的海马神经元未能因抗抑郁药作用得到修复, 早期大脑出现了一种功能代偿, 此种代偿表现为左海马活跃性增高。

通过相关分析显示 LOD 治疗无效组一年后左海马 ReHo 值与入组时 MoCA 持续注意呈负相关, 入组时 MoCA 持续注意分值越高, 一年后左海马 ReHo 值越低。既往研究亦发现抑郁症海马功能存在侧化, 但无法解释侧化原因[12]。本研究结果发现海马功能侧化的原因与持续注意障碍存在着密切关系, 如持续注意障碍未能得到改善, 抑郁、焦虑等负性情绪会不断强化, 海马功能也有可能进一步发展成失代偿, 反之则不然。

5. 结论

综上所述, 给到临床医师的启示是对 LOD 患者进行简单可行的针对抑郁症状是否缓解的疗效评估, 即可预测其认知功能及海马功能的发展趋势。对抑郁症状缓解不甚理想的患者在加强抗抑郁药物无果, 亦或患者对药物开始缺乏信心的情况下, 进行针对性认知干预, 尤其加强持续注意障碍的改善, 亦不失为一剂良方。当然, 本研究的局限性在于样本量非常小, 各病例虽然都选择 SSRI 治疗, 但药名、剂量不尽相同, 结论应慎重考虑。在今后研究中应扩大样本量、尽可能统一治疗来更验证 LOD 患者疗效与认知功能和海马神经元活动的关系。

基金项目

上海市浦东新区科学技术委员会创新资金: 医疗卫生(PKJ2014-Y38)。

参考文献

- [1] 程艳, 孔琳, 林翔, 等. 晚发型抑郁障碍患者记忆功能损害的神经心理学特点[J]. 神经疾病与精神卫生, 2013, 13(6): 552-554.
- [2] Lucassen, P.J., Meerlo, P., Naylor, A.S., *et al.* (2010) Regulation of Adult Neurogenesis by Stress, Sleep Disruption, Exercise and Inflammation: Implications for Depression and Antidepressant Action. *European Neuropsychopharmacology*, **20**, 1-17. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2009.08.003>
- [3] 姜文颖, 袁勇贵 周红. 晚发性抑郁症、轻度认知障碍和阿尔茨海默病的关联[J]. 中华精神科杂志, 2011, 44(4): 253-255.
- [4] Cole, M.G., McCusker, J., Ciampi, A., *et al.* (2006) The Prognosis of Major and Minor Depression in Older Medical Inpatients. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, **14**, 966-975. <https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000224327.16963.9f>
- [5] Hamilton, M. (1967) Development of a Psychiatric Rating Scale for Primary Depression. *British Journal of Social and Clinical Psychology*, **6**, 278-296. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1967.tb00530.x>
- [6] Zang, Y., Jiang, T., Lu, Y., *et al.* (2004) Regional Homogeneity Approach to fMRI Data Analysis. *Neuroimage*, **22**, 394-400. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.12.030>
- [7] Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A. and Bedirian, V. (2005) The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool for Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, **53**, 695-699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- [8] 李卓汝. 成套神经心理测验在沈阳社区老年人中的应用结果分析[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2013: 6-22.
- [9] Portella, M.J., Marcos T'Rami, L., *et al.* (2003) Residual Cognitive Impairment in Late-Life Depression after a 12-Month Period Follow-Up. *International Journal of Geriatr Psychiatry*, **18**, 571-576. <https://doi.org/10.1002/gps.895>
- [10] Devanand, D.P., Pelton, G.H., Marston, K., *et al.* (2003) Sertraline Treatment of Elderly Patients with Depression and Cognitive Impairment. *International Journal of Geriatr Psychiatry*, **18**, 123-130. <https://doi.org/10.1002/gps.802>
- [11] 谭雅容, 王阳, 张宁, 等. 首发轻中度抑郁症患者认知行为治疗前后大脑局部变化的功能磁共振研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2014, 23(6): 490-493.
- [12] 王丽, 姚志剑, 卢青, 等. 重度抑郁症状缓解前后海马局部一致性研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2010, 36(5):

264-267.

- [13] Fuchs, E., Czen, B., Kole, M.H., *et al.* (2004) Alterations of Neuroplasticity in Depression: The Hippocampus and beyond. *European Neuropsychopharmacology*, **5**, S481-S490. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2004.09.002>
- [14] Sahay, A. and Hen, R. (2007) Adult Hippocampal Neurogenesis in Depression. *Nature Neuroscience*, **10**, 1110-1115. <https://doi.org/10.1038/nm1969>
- [15] Hunsberger, J., Austin, D.R., Henter, I.D., *et al.* (2009) The Neurotrophic and Neuroprotective Effects of Psychotropic Agents. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, **28**, 333-348.

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: 2334-3419, 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: ar@hanspub.org