

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.01503

超微超顺磁性氧化铁在中枢神经系统疾病磁共振影像诊断中的应用

马小龙, 陆建平*

第二军医大学长海医院影像医学科, 上海 200433

[摘要] 超微超顺磁性氧化铁(USPIO)作为磁共振对比剂具有血浆半衰期长、能够特异性结合巨噬细胞两个重要特性。相对于目前临床普遍使用的钆螯合物对比剂,USPIO对部分中枢神经系统疾病的诊断具有一些独特的优势,但仍有待进一步的临床研究确证。本文就近年来USPIO在部分中枢神经系统疾病磁共振影像诊断中的应用研究进展作一综述。

[关键词] 超微超顺磁性氧化铁;巨噬细胞;动脉硬化斑块;多发硬化症;脑肿瘤;磁共振成像

[中图分类号] R 445.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)12-1503-04

Application of ultrasmall superparamagnetic iron oxide in MRI diagnosis of central nervous system: recent progress

MA Xiao-long, LU Jian-ping*

Department of Radiology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[ABSTRACT] Ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO), as the contrast agent of MRI, possesses two major properties: long half time in the plasma and specific binding with macrophages. Compared with gadolinium, widely-used in clinic presently, USPIO has its unique advantages in diagnosis of central nervous system diseases, though which still need further clinical verification. This article reviews the application of USPIO in MRI diagnosis of some central nervous system diseases.

[KEY WORDS] ultrasmall superparamagnetic iron; macrophage; atherosclerotic plaque; multiple sclerosis; brain neoplasms; magnetic resonance imaging

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(12):1503-1506]

超微超顺磁性氧化铁颗粒(ultrasmall superparamagnetic particles iron oxide, USPIO)作为磁共振对比剂在欧洲已进入临床Ⅲ期试验阶段,在对USPIO在各个系统疾病诊断价值的探索中,中枢神经系统疾病是其中较重要的研究方向之一。与其他系统疾病一样,中枢神经系统的大多数疾病同样存在损伤-修复过程。但是,中枢神经有其自身的组织学特点。在正常情况下,传统的钆螯合物对比剂很难突破中枢神经的血脑屏障(blood-brain barrier, BBB),所有病变的强化依赖于血脑屏障的破坏,强化方式的异同取决于血脑屏障的破坏程度^[1]。然而,目前不少研究^[2-3]发现,USPIO对颅脑病变的增强作用与血脑屏障是否破坏没有明确相关性,为中枢神经疾病诊断带来了新的希望。

1 超微超顺磁性氧化铁的理化特性

近年来在磁共振(magnetic resonance imaging, MR)对比剂(contrast medium)的研究中,纳米铁材料作为新型对比剂被认为具有广阔的应用前景。纳米铁是指直径1~100 μm的Fe₃O₄或Fe₂O₃单晶体颗粒,被低分子葡聚糖包裹后而具有亲水性,可以进入血浆^[4]。其中直径>50 μm的称为超顺

磁性氧化铁颗粒(superparamagnetic particles iron oxide, SPIO),直径更小的则称为USPIO^[5]。前者代表性商品为Ferucarbotran SHU-555A (Resovist),颗粒直径为60 μm^[6];后者代表性商品为Ferumoxtran-10 AMI-227(Combidex),颗粒直径则为15~30 μm^[7]。在USPIO类商品中,目前直径最小的是Ferropharm公司生产的VSOP-C184,流体内直径仅为7 μm^[8]。

SPIO和USPIO均为网状内皮对比剂,可以被单核-吞噬细胞特异性吞噬,其具体机制目前尚不清楚^[9]。SPIO已经用于临床,由于颗粒较大,主要被肝、脾网状内皮系统摄入,所以主要作为肝脏对比剂^[10]。与SPIO相比,USPIO颗粒更小,可以通过毛细血管壁,更充分地分布于组织当中。而且USPIO血浆半衰期远远超过SPIO,以Combidex为例,其半衰期为24~36 h,而Resovist(SPIO)半衰期则仅为2.4~3.6 h。这些特性使USPIO比SPIO应用器官范围更为广泛^[11],除了可以用于肝脏外,更多的是用于骨髓和淋巴结显像。

2 USPIO的成像原理

SPIO和USPIO都能够有效缩短T₁和T₂时间,其中

[收稿日期] 2008-07-22 **[接受日期]** 2008-09-10

[作者简介] 马小龙, 硕士, E-mail: tilt22@sina. com. cn

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-25070656, E-mail: luping@public4. sta. net. cn

SPIO 缩短 T_2 时间,特别是 T_2^* 时间远远超过其缩短 T_1 时间的效应,因此 SPIO 主要是 T_2 对比剂。而 USPIO 缩短 T_1 时间的效应比 SPIO 显著增多,故而可以兼作 T_1 对比剂^[11]。虽然 USPIO 经静脉注射后被巨噬细胞和其他类似的吞噬细胞大量吞噬的机制尚不清楚,但是有研究^[12]认为 USPIO 能够大量聚集在病变区,可能与以下机制有关:(1)USPIO 被血液内激活的单核细胞吞噬,随着单核细胞游走至病变区;(2)USPIO 穿过毛细血管管壁进入组织间隙,被病变区聚集的巨噬细胞吞噬;(3)USPIO 通过炎性增生的新生小血管进入患有粥样硬化的动脉中层和外膜。USPIO 与巨噬细胞特异性结合的效能不依赖吞噬细胞的活性。Corot 等^[13]研究发现,即使没有 IL-1 释放, Ferumoxtran-10 依然能够被巨噬细胞吞噬。同时,USPIO 生物降解较快,没有长期的滞留毒性^[14]。USPIO 被吞噬细胞降解掉葡聚糖包裹物后,转变为铁离子,在骨髓系统内参与血红蛋白合成。

3 USPIO 在中枢神经系统疾病磁共振影像诊断研究中的应用

3.1 脑梗死影像诊断中的应用 脑梗死伴随着炎症反应,缺血区域的小胶质细胞转化为巨噬细胞,同时血管中的单核细胞也游走至病变区转化为巨噬细胞,两者共同吞噬坏死细胞的碎片^[1-3,15]。在影像学上显示这一炎症过程有助于评估预后和判断细胞保护剂的临床效果。Wiart 等^[16]将小鼠的大脑中动脉夹闭后 5.5 h 后注入 USPIO,在 MR 图像上能够显示缺血区域巨噬细胞浸润情况,但无法显示其确切来源;进一步实验表明,使用射线照射损伤小鼠的皮质微动脉,从而导致血管闭塞;5 d 后注射 USPIO,24 h 后 MR 图像显示病变区域边缘出现条带样 T_2 信号降低区;病理组织切片显示该 T_2 WI 信号减低区有大量巨噬细胞聚集。

在临床 II 期试验中,Cho 等^[16-17]对症状出现 1 周的 10 例脑梗死患者滴注 USPIO,并于注射后 24、36、48、72 h 行 MR 扫描。结果发现,在 T_1 加权图像上,病变区域出现持续长时间的强化,表明有顺磁性物质沉积于病变区,可能与病变区聚集大量巨噬细胞有关;除此之外,在 T_2/T_2^* 加权图像上,血管内信号持续下降,可能与 USPIO 血浆半衰期长以及血液中单核细胞吞噬 USPIO 有关。Nighoghossian 等^[18]在一项人体试验中,发现部分患者在发生脑梗死后使用钆离子对比剂证实血脑屏障已经破坏,但是注射 USPIO 后立即扫描则无论是在 T_1 加权,还是在 T_2 加权上都没有信号改变,24 h 后扫描则显示出 USPIO 的增强效应,故此认为血脑屏障的破坏与 USPIO 在 T_1 加权时的增强作用和 T_2 加权的负增强作用没有确切关系,这一点与钆螯合物完全不同;而且,USPIO 注射后延迟扫描对该对比剂的增强显示效果可能更为重要。

3.2 多发性硬化症影像诊断中的应用 多发性硬化症是中枢神经系统的特发性炎症,其病理学特点是神经纤维脱髓鞘以及轴索退行性改变。在 T_1 加权图像上使用钆螯合物增强对鉴别多发性硬化症病灶是否处于活动期有一定价值;在 T_2 加权上,由于病变区域水肿,可以显示为高信号;新发和活动期病灶在弥散加权(DWI)上也呈高信号;磁化转移、磁敏感序列(SWI)对早期病变诊断也有所帮助^[19]。但是,上述这

些图像表现的都是炎症带来的一系列病理改变,而不是炎症过程本身,无法准确显示炎症的活动状态。USPIO 的出现,有望解决这一问题。将 USPIO 注射入人类多发性硬化症模型小鼠,再进行神经系统 MR 检查,发现 USPIO 对病变的敏感性要优于平扫以及传统钆对比剂。其原因经病理组织学证实仍然是病变区域浸润的巨噬细胞吞噬 USPIO 所致。更为重要的是,USPIO 标示了聚集区巨噬细胞的信号,这样就使得在活体上观察炎症的进展和转归成为可能^[20]。

不过需要注意的是,在一项临床 II 期试验中,Vellinga 等^[21]对 10 例病情反复的多发性硬化症患者滴注 USPIO 后 24、48 h 行 T_2 和 T_2^* 加权颅脑检查。结果显示,9 例患者在 USPIO 增强作用下显示出颅脑内的病灶,其中一些病灶是在滴注 USPIO 后 3 d 显示出来的;同一组患者,注射钆对比剂后行 T_1 加权颅脑检查,7 例患者颅脑内病变显示出来。但当统计所有显示出来的病灶时,有 31 处病灶钆螯合物和 USPIO 增强中都显示出来,仅在钆对比剂增强时显示的病变为 24 处,仅在 USPIO 增强时显示的病变为 9 处。由此可见,USPIO 和钆增强病灶的原理不同,带来的信息也不一样,在颅脑病变诊断中应该相辅相成,不能简单认为 USPIO 可以取代目前广泛使用的钆螯合物^[22]。

3.3 颅脑肿瘤影像诊断中的应用 判断肿瘤的生物特性偏向良性还是倾向于恶性是医学影像学研究的热点问题。颅脑肿瘤生物学特性多具交界性,不易判断。颅脑肿瘤微循环的异型性表现在微血管数量和血管形态的异型性。通常认为,肿瘤微血管密度的高低与其侵袭性强弱正相关。MR 可通过测量肿瘤灌注状况和微血管形态来观察其生物学行为,从而对肿瘤分化级别作出判断。目前评判脑组织微循环状态的指标为局部脑白质血容量(region cerebral blood volume, rCBV)和血管管径指数(vessel size index, VSI)。由于 USPIO 血浆半衰期长,在被组织内巨噬细胞吞噬前可以在血管内维持较长时间,为更好地显示微循环状态提供了有利条件。注射后早期,它可以显示肿瘤相关微血管的灌注情况;注射后延迟期(通常 24 h),USPIO 又可以凭借其能够被巨噬细胞或小胶质细胞吞噬的特性,显示颅脑肿瘤所造成的炎症反应,为判断肿瘤的侵袭性提供参考^[23]。

初步的临床试验表明,在增强早期,USPIO 在 T_1 加权图像上对肿瘤强化程度较钆离子对比剂弱,但在 T_2 特别是 T_2^* 加权上,USPIO 对肿瘤负强化程度与其微循环状态密切相关。随着时间的推移,USPIO 对肿瘤的延迟强化程度与肿瘤的分级有明显相关。在实验中人们发现,级别高、侵袭性强的胶质瘤延迟强化要显著于级别低、侵袭性弱的胶质瘤^[24]。Kremer 等^[25]对 4 组种植不同级别颅脑胶质瘤的裸鼠进行 USPIO 注射前后对比 MRI 颅脑扫描,发现注射后 24 h 肿瘤边缘延迟强化,级别较低的肿瘤边缘强化程度低于级别较高的肿瘤。

在另一项临床试验中,Schaller 等^[26]选择 20 例患有原发和继发颅脑肿瘤的患者,比较 SPIO Ferumoxides 和 USPIO Ferumoxtran-10 在增强颅脑肿瘤中有无差异。结果表明,与 SPIO 相比,USPIO 对肿瘤内以及相邻区域的静脉起到了增强的效果;而对于肿瘤实质的强化,两者无明显差异。

进一步的组织学研究发现, USPIO 在脑组织内的分布与影像学反映的情况相近; 大部分沉积于肿瘤周边, 中心区域几乎没有。结果提示, 被 USPIO 标记的大多数细胞可能来源于小胶质细胞和星形细胞, 而非肿瘤实质细胞。

鉴于 USPIO 和钆螯合物增强机制不同、USPIO 早期增强和延迟增强特点也不相同, Neuwelt 等^[27] 建议将钆螯合物增强早期扫描图像、USPIO 增强早期扫描图像、以及 USPIO 增强延迟扫描(通常 12~24 h)图像相结合, 以有效评价颅内肿瘤的生物特性。

3.4 脑血管畸形影像诊断中的应用 USPIO 颗粒小, 被肝脏和脾脏摄取要少得多; 同时, USPIO 的肾小球滤过率很低。这些就造成它血浆半衰期特别长的特性。而且, USPIO 与 SPIO 不同, 能够比较显著地减少 T_1 弛豫时间, 因此是一种理想的血管对比剂。由于血浆半衰期长, 做对比增强 MRA (CE-MRA) 时, 注射时间、注射速率和扫描时间就显得不是那么重要, 可以充分调整参数, 提高图像质量和检查成功率, 这对头颈部血管显得尤为重要。在一些相关动物实验中, USPIO 作对比剂显示小血管要明显优于钆螯合物^[28]。

3.5 分子影像学诊断中的应用 USPIO 可以作为细胞标记物标记干细胞, 利于在 MR 下观察干细胞在该区域内的分化和发育状况, 评价治疗效果。USPIO 更具应用前景的是能够与不同的小分子甚至多肽(如抗体、基因片段等)相结合, 可以靶向性显示一些器官和病变, 将影像学诊断引入分子水平^[29]。可以设想, 当 USPIO 与针对某一神经系统病变特有抗原的抗体结合, 就能够将该病变特异性地在 MR 上显示出来。目前专门针对颅脑特有病变的 USPIO-抗体复合物还未见报道, 相信随着研究的深入, 将会取得重要的成果。

4 结 语

超长时的血浆半衰期和能够被吞噬细胞特异性吞噬的两大特性构成了 USPIO 在 MR 图像上显示病变部位的基础。USPIO 能够在 MR 图像上间接显现巨噬细胞聚集这一功能, 无论是在动物实验, 还是人体临床试验都已经得到证实; 同时, USPIO 替代传统钆造影剂进行对比增强 MRA 血管成像也在进一步研究中。利用 USPIO 在 MR 图像上标记巨噬细胞的特性, 评判新治疗方法对各系统包括神经系统与炎症相关疾病治疗的疗效, 将是以后研究的重点。目前, 大规模的临床试验仍在进行中, USPIO 作为新型的 MR 对比剂, 对提高中枢神经系统疾病诊断准确性的优势值得期待。

[参 考 文 献]

- [1] Nagaraja T N, Karki K, Ewing J R, Croxson R L, Knight R A. Identification of variations in blood-brain barrier opening after cerebral ischemia by dual contrast-enhanced magnetic resonance imaging and T_1 sat measurements[J]. *Stroke*, 2008, 39: 427-432.
- [2] Oude Engberink R D, van der Pol S M, Döpp E A, de Vries H E, Blezer E L. Comparison of SPIO and USPIO for *in vitro* labeling of human monocytes: MR detection and cell function[J]. *Radiology*, 2007, 243: 467-474.
- [3] Li W, Salaniti J, Tutton S, Dunkle E E, Schneider J R, Caprini J A, et al. Lower extremity deep venous thrombosis: evaluation with ferumoxytol-enhanced MR imaging and dual-contrast mechanism—preliminary experience[J]. *Radiology*, 2007, 242: 873-881.
- [4] Corot C, Robert P, Idée J M, Port M. Recent advances in iron oxide nanocrystal technology for medical imaging[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2006, 58: 1471-1504.
- [5] Koenig S H, Kellar K E. Theory of proton relaxation in solutions of magnetic nanoparticles, including the superparamagnetic size range[J]. *Acad Radiol*, 1996, 3(Suppl 2): S273-S276.
- [6] Benderbous S, Corot C, Jacobs P, Bonnemain B. Superparamagnetic agents: physicochemical characteristics and preclinical imaging evaluation[J]. *Acad Radiol*, 1996, 3(Suppl 2): S292-S294.
- [7] Varallyay P, Nesbit G, Muldoon L L, Nixon R R, Delashaw J, Cohen J I, et al. Comparison of two superparamagnetic viral-sized iron oxide particles ferumoxides and ferumoxtran-10 with a gadolinium chelate in imaging intracranial tumors[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2002, 23: 510-519.
- [8] Schnorr J, Wagner S, Abramjuk C, Wojner I, Schink T, Kronenke T J, et al. Comparison of the iron oxide-based blood-pool contrast medium VSOP-C184 with gadopentetate dimeglumine for first-pass magnetic resonance angiography of the aorta and renal arteries in pigs[J]. *Invest Radiol*, 2004, 39: 546-553.
- [9] Kanno S, Wu Y J, Lee P C, Dodd S J, Williams M, Griffith B P, et al. Macrophage accumulation associated with rat cardiac allograft rejection detected by magnetic resonance imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles[J]. *Circulation*, 2001, 104: 934-938.
- [10] Savranoglu P, Obuz F, Karasu S, Coker A, Secil M, Sagol O, et al. The role of SPIO-enhanced MRI in the detection of malignant liver lesions[J]. *Clin Imaging*, 2006, 30: 377-381.
- [11] Matuszewski L, Tombach B, Heindel W, Bremer C. Molecular and parametric imaging with iron oxides[J]. *Radiologe*, 2007, 47: 34-42.
- [12] Zhang C, Jugold M, Woenne E C, Lammers T, Morgenstern B, Mueller M M, et al. Specific targeting of tumor angiogenesis by RGD-conjugated ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles using a clinical 1.5-T magnetic resonance scanner[J]. *Cancer Res*, 2007, 67: 1555-1562.
- [13] Corot C, Petry K G, Trivedi R, Saleh A, Jonkmanns C, Le Bas J F, et al. Macrophage imaging in central nervous system and in carotid atherosclerotic plaque using ultrasmall superparamagnetic iron oxide in magnetic resonance imaging[J]. *Invest Radiol*, 2004, 39: 619-625.
- [14] 文明, 宋琳, 柏玮, 李少林, 李必波. 纳米级超顺磁性氧化铁的制备及其对小鼠急性毒性作用的观察[J]. *第二军医大学学报*, 2007, 28: 1104-1108.
- [15] Saleh A, Wiedermann D, Schroeter M, Jonkmanns C, Jander S, Hoehn M. Central nervous system inflammatory response after cerebral infarction as detected by magnetic resonance imaging[J]. *NMR Biomed*, 2004, 17: 163-169.
- [16] Wiart M, Davoust N, Pialat J B, Desestret V, Moucharraffie S,

- Cho T H, et al. MRI monitoring of neuroinflammation in mouse focal ischemia[J]. *Stroke*, 2007, 38:131-137.
- [17] Cho T H, Nighoghossian N, Wiart M, Desestret V, Cakmak S, Berthezène Y, et al. USPIO-enhanced MRI of neuroinflammation at the sub-acute stage of ischemic stroke: preliminary data [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2007, 24:544-546.
- [18] Nighoghossian N, Wiart M, Cakmak S, Berthezène Y, Derex L, Cho T H, et al. Inflammatory response after ischemic stroke: a USPIO-enhanced MRI study in patients[J]. *Stroke*, 2007, 38:303-307.
- [19] Boretius S, Schmelting B, Watanabe T, Merkler D, Tammer R, Czeh B, et al. Monitoring of EAE onset and progression in the common marmoset monkey by sequential high-resolution 3D MRI[J]. *NMR Biomed*, 2006, 19:41-49.
- [20] Douset V, Brochet B, Deloire M S, Lagoarde L, Barroso B, Caille J M, et al. MR imaging of relapsing multiple sclerosis patients using ultra-small-particle iron oxide and compared with gadolinium[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27:1000-1005.
- [21] Vellinga M M, Oude Engberink R D, Seewann A, Pouwels P J, Wattjes M P, van der Pol S M, et al. Pluriformity of inflammation in multiple sclerosis shown by ultra-small iron oxide particle enhancement[J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 3):800-807.
- [22] Smith A, Wisloff F, Samson D. UK Myeloma Forum, Nordic Myeloma Study Group, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005[J]. *Br J Haematol*, 2006, 132:410-451.
- [23] Lyons M K, Vora S A. Brain tumors: current issues in diagnosis and management[J]. *Semin Neurol*, 2007, 27:312-324.
- [24] Young G S. Advanced MRI of adult brain tumors[J]. *Neurol Clin*, 2007, 25:947-973. Ⅷ.
- [25] Kremer S, Pinel S, Védrine P O, Bressenot A, Robert P, Bracard S, et al. Ferumoxtran-10 enhancement in orthotopic xenograft models of human brain tumors: an indirect marker of tumor proliferation[J]. *J Neurooncol*, 2007, 83:111-119.
- [26] Schaller B J, Modo M, Buchfelder M. Molecular imaging of brain tumors: a bridge between clinical and molecular medicine [J]? *Mol Imaging Biol*, 2007, 9:60-71.
- [27] Neuwelt E A, Várallyay C G, Manninger S, Solymosi D, Haluska M, Hunt M A, et al. The potential of ferumoxytol nanoparticle magnetic resonance imaging, perfusion, and angiography in central nervous system malignancy: a pilot study[J]. *Neurosurgery*, 2007, 60:601-611.
- [28] Simonsen C Z, Ostergaard L, Vestergaard-Poulsen P, Røhl L, Bjørnerud A, Gyldensted C. CBF and CBV measurements by USPIO bolus tracking: reproducibility and comparison with Gd-based values[J]. *J Magn Reson Imaging*, 1999, 9:342-347.
- [29] Di Marco M, Guilbert I, Port M, Robic C, Couvreur P, Dubernet C. Colloidal stability of ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO) particles with different coatings[J]. *Int J Pharm*, 2007, 331:197-203.

[本文编辑] 贾泽军

· 消 息 ·

《第二军医大学学报》征订启事

《第二军医大学学报》(CN31-1001/R, ISSN 0258-879X)是由第二军医大学主办的国内外公开发行的综合性医药卫生类学术期刊,1980年6月创刊。本刊面向全国和海外作者征稿,主要报道基础、临床、预防、军事医学、药理学和中国医学等领域的最新科研成果。由著名肝胆外科专家、国家最高科技奖获得者吴孟超院士任主编。辟有:院士论坛、专家论坛、专题报道、论著、研究快报、临床病理(例)讨论、个案报告等栏目。读者对象主要为从事医药卫生工作的中高级科研、医疗、教学、预防机构和高等医药院校的师生。

本刊一直被《中文核心期刊要目总览》确认为“中国综合性医药卫生类核心期刊”;是“中国科学引文数据库统计源期刊”、“中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊”;被包括中国学术期刊综合评价数据库、万方数据——中国数字化期刊群等在内的国内所有重要检索系统收录,并被荷兰《医学文摘》(EMBASE)、美国《化学文摘》(CA)、英国国际农业与生物科学中心(CA-BI)文摘数据库、俄罗斯《文摘杂志》(PЖ)、波兰《哥白尼索引》等国际检索系统收录。先后获得“第二届国家期刊奖百种重点期刊奖”、“第三届国家期刊奖提名奖”和“全国高校精品科技期刊奖”,并被评为“2008年中国精品科技期刊”。

本刊为月刊, A4开本, 80g铜版纸彩色印刷, 每期定价15元, 全年共180元。可在当地邮局订阅(邮发代号4-373), 漏订者可来函本刊编辑部办理邮购。

地址:上海市翔殷路800号《第二军医大学学报》编辑部, 邮编:200433

联系人:商素芳 电话:021-25074352, 021-25074340 转824分机

E-mail: bxue@smmu.edu.cn 或 bxue304@yahoo.com.cn

http://www.ajsmmu.cn 或 http://journals.smmu.edu.cn