

· 专题 ·

狼疮肾炎治疗: 解读指南, 关注进展

王立, 李梦涛, 张焯, 曾小峰, 张文, 张奉春

(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 风湿免疫科, 北京 100730)

摘要: 狼疮性肾炎(LN)的治疗近年来有了很大的进展,2012年,美国风湿病学会(ACR)和欧洲抗风湿病联盟(EULAR)分别推出了LN治疗的推荐指南,为临床LN治疗提供了依据。2013年至今,关于LN治疗的临床试验结果层出不穷,不断的改变着人们对LN治疗的认识。本文将通过对这两个经典指南的解读及对近期新进展的归纳,为LN的临床治疗提供参考和支持。

关键词: 狼疮肾炎;蛋白尿

中图分类号: R593.242 文献标识码: A 文章编号: 1004-583X(2016)05-0470-05

doi:10.3969/j.issn.1004-583X.2016.05.002

Treatment comments on lupus nephritis: guidelines and advances

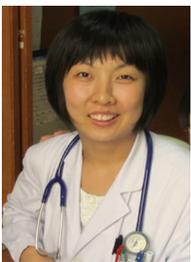
Wang Li, Li Mengtao, Zhang Xuan, Zeng Xiaofeng, Zhang Wen, Zhang Fengchun

Key Laboratory of Rheumatology and Clinical Immunology, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Ministry of Education, Beijing 100730, China

Corresponding author: Zhang Wen, Email: zhangwen91@sina.com

ABSTRACT: Recently, great advances have been made in the treatment of lupus nephritis (LN). In 2012, the American College of Rheumatology (ACR) and the European League Against Rheumatism (EULAR) published their respective recommendations and guidelines of LN treatment. From 2013, there have been a lot of novel credible results of clinical trials on LN treatment, which were updating rheumatologists' opinions. In this article, the authors analyzed the two classic recommendations and summarized the recent progresses in order to provide references for clinical treatment of LN.

KEY WORDS: lupus nephritis; proteinuria



王立,女,医学博士,北京协和医院风湿免疫科副教授,主持国家自然科学基金项目一项,首发专项基金项目一项,发表中英文第一作者文章30余篇,其中SCI收录文章近10篇,参与“十一五”、“863”等多项国家级课题项目及多本风湿病著作的编写。

风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)和欧洲抗风湿病联盟(European League Against Rheumatism, EULAR)两大组织针对LN的管理推出了各自的推荐和指南^[1-2]。2013年至今,又不断有新的高质量临床试验结果发表,补充和刷新风湿科医生对推荐和共识的认识。本文将通过对这两个经典指南的解读和对比,以及对近期新进展的总结和归纳,理清LN的治疗思路,为LN的临床治疗提供参考和支持。

1 解读指南

1.1 诊断标准 LN临床定义为蛋白尿持续 >0.5 g/d或大于3+,和(或)细胞管型包括红细胞管型、血红蛋白管型、颗粒管型、管状管型或混合管型;最佳标准是肾活组织检查证实的免疫复合物介导的肾小球肾炎。次尿的蛋白/肌酐 >50 mg/mmol可替代24小时尿蛋白定量^[3];"活动性尿沉渣"[除外感染 >5 个红细胞/高倍镜视野(HP), >5 个白细胞/HP]可替代细胞管型。

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)的治疗在风湿学界一直无法达成明确的共识,这是由于该疾病有显著的异质性,不同脏器受累的范围和程度所需采取的治疗强度和时间的有所不同。而狼疮性肾炎(Lupus Nephritis, LN)的界定和评价相对统一,因此其管理和治疗比较容易达成共识。风湿病医生可以从LN的治疗指南中找到灵感,并将其思路归纳和拓展至SLE其他脏器受累的处理中,指导SLE的全盘治疗。2012年,美国

通信作者:张文,Email: zhangwen91@sina.com

1.2 肾活组织检查指征 若无禁忌,推荐初治活动性 LN 患者在使用免疫抑制剂前、发病 1 月内行肾活组织检查。下述情况下更应进行(推荐等级 C 级):无低容量、药物等诱因的血肌酐(Cr)升高;尿蛋白 > 1.0 g/24 h;连续 2 次以上尿蛋白 ≥ 0.5 g/24 h 合并肾小球源性血尿(≥ 5 红细胞/HP)或细胞管型。肾小球滤过率(GFR) < 30 ml \cdot (min⁻¹) \cdot (1.73 m²)⁻¹、成人肾脏大小 < 9 cm 者肾穿需慎重。如暂时有肾穿禁忌,可先进行治疗。

1.3 肾脏病理 推荐国际肾脏病学会/肾脏病理学会(ISN / RPS)LN 分类标准^[4](表 1)。该分类局限性为以肾小球病变为主,忽略了小管间质病变及抗磷脂抗体相关的血管病变。

表 1 ISN/RPS 2003 年 LN 分类标准

分型	名称及特点
I 型	轻微系膜型狼疮肾炎(Minimal mesangial LN) 光镜正常,免疫荧光见系膜轻微免疫复合物沉积
II 型	系膜增殖型狼疮肾炎(Mesangial proliferative LN) 光镜系膜细胞增殖,基质增多,免疫荧光免疫复合物沉积限于系膜区
III 型	局灶增殖型狼疮肾炎(Focal LN) 内皮细胞增殖,免疫复合物沉积于内皮下, $< 50\%$ 肾小球受累 III(A):活动性损害 III(A/C):活动性及慢性损害 III(C):慢性损害
IV 型	弥漫增殖型狼疮肾炎(Diffuse LN) 内皮细胞增殖,免疫复合物沉积于内皮下, $\geq 50\%$ 肾小球受累,分为弥漫节段性(IV-S)或弥漫小球性(IV-G)LN IV(A):活动性损害 IV(A/C):活动性及慢性损害 IV(C):慢性损害
V 型	膜型狼疮肾炎(Membranous LN) 肾小球毛细血管袢基底膜增厚,免疫复合物上皮细胞下沉积
VI 型	硬化型狼疮肾炎(Advanced sclerotic LN) 90%以上肾小球硬化,无活动性病变

1.4 治疗目标 长期保护肾功能,预防疾病复发,避免治疗相关损害,改善生活质量,提高生存率。尽可能达到完全缓解(CR),即尿蛋白/肌酐 < 50 mg/mmol(尿蛋白 < 0.5 g/24 h),且肾功能正常或接近正常。部分缓解(PR)定义为蛋白尿降低 $\geq 50\%$ 和肾功能正常或接近正常。治疗目标最好在治疗开始后 6 个月内达到,最迟不能超过 12 个月。

1.5 治疗策略 治疗分诱导缓解(初始治疗)和维持缓解(后续治疗)两阶段进行。

1.5.1 I 型和 II 型 LN 一般不需免疫抑制剂治疗(C 级)。尿蛋白 > 1 g/d 且有肾小球源性血尿的 II 型 LN 患者可单用低到中等剂量激素(泼尼松 0.25~0.5

mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹)或联用 1~2 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹ 的硫唑嘌呤(AZA)。

1.5.2 III 型和 IV 型 LN 诱导缓解期可予 3 天 0.5~1 g/d 的大剂量激素冲击治疗,序贯泼尼松 0.5~1 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹,4 周后逐渐减量并在 4~6 个月的时间里减至 ≤ 10 mg/d 维持。部分严重肾病或肾外活动性狼疮序贯剂量可提高至 0.7~1 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹,前 3~6 个月治疗无改善的患者可再次冲击。免疫抑制剂选择环磷酰胺(CTX)或霉酚酸酯(MMF),CTX 可用 500~1 000 mg/m² 体表面积,每月 1 次静脉滴注共 6 月,或 500 mg 每 2 周 1 次静脉滴注共 12 次。部分急进性肾病,病理提示有严重细胞性新月体及纤维素样坏死等预后不良因素患者,CTX 可使用更大剂量,如静脉用 0.75~1 g/m² 体表面积共 6 个月或口服 2~2.5 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹ 共 3 个月。MMF 则以每日 2(亚洲人)~3 g(其他人种)的剂量口服治疗 6 月。如患者对 MMF 和 CTX 有禁忌,可选择 2 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹ 的 AZA 作为初始治疗,但往往复发率更高。6 个月后评估疗效,如病情改善,则可改为 MMF 1~2 g 或 AZA 2 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹ 维持治疗,联合小剂量泼尼松(5~7.5 mg/d)至少维持 3 年。如病情持续稳定,可首先考虑撤掉激素。如病情未改善,CTX 和 MMF 互换,再治疗 6 个月,届时如仍未缓解,可考虑利妥昔(抗 CD20)单抗、贝利单抗(Belimumab, anti-BLyS/BAFF)^[5] 或钙调磷酸酶抑制剂(如环孢素 A 或他克莫司等)等二线治疗方案。EULAR 的指南还指出,MMF 对非洲裔患者更加有效,且可用于 GFR < 30 ml \cdot (min⁻¹) \cdot (1.73 m²)⁻¹ 的患者。

1.5.3 V 型 LN 如合并 III/IV 型,治疗推荐与 III/IV 型一致。单纯 V 型 LN 推荐诱导缓解首选 MMF 2~3 g/d+泼尼松 0.5 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹,6 个月后如改善则改用 MMF 1~2 g/d 或 AZA 2 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹ 维持治疗,如无改善改用 CTX、钙调磷酸酶抑制剂或利妥昔单抗。

1.5.4 VI 型 LN 以替代治疗为主,激素和免疫抑制剂依照患者其他脏器受累情况使用。关于替代方式的选择,仍使用免疫抑制剂的患者尽量避免腹膜透析,以免增加感染几率;抗磷脂抗体阳性患者血液透析需警惕血管通路血栓形成。如拟行肾移植术,建议选择患者狼疮活动度在较低水平至少 3~6 个月的时机进行。

1.5.5 其他类型 另外,抗磷脂抗体相关肾病(APS-associated nephropathy)给予羟氯喹(HCQ)和(或)抗凝、抗血小板治疗。血栓性微血管病(TMA)患者首选血浆置换治疗^[7]。

1.6 辅助治疗 HCQ可减少肾病复发,降低心血管事件,改善预后而被推荐作为LN的基础治疗。当患者尿蛋白 ≥ 0.5 g/24 h或尿蛋白/肌酐 > 50 mg/mmol或有高血压时,应使用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或受体阻断剂(ARB),控制血压在130/80 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)以下。血低密度脂蛋白(LDL) > 100 mg/dl时,推荐使用他汀类药物。糖皮质激素使用期间需补充钙剂和维生素D,预防接种需采用死疫苗,血白蛋白 < 20 g/L或APS患者抗凝治疗等。

1.7 随诊和预后 活动性LN治疗期间应规律随诊,初治或复发2~4个月内2~4周随诊1次,之后根据治疗反应调整随诊间隔。每次随诊监测体质量、血压、血Cr、白蛋白、GFR、尿蛋白、尿沉渣、补体、抗双链DNA、抗磷脂抗体、血脂等。其中血Cr、GFR、尿蛋白、血红蛋白和血压是LN长期预后的预测因素。每3~6个月全面评估狼疮活动度。如病情恶化或对免疫抑制剂及生物制剂应答欠佳(尿蛋白降低 $< 50\%$,持续蛋白尿超过1年或GFR恶化等),以及疾病复发,都可考虑重复肾穿,明确是否有组织学进展或变化,以指导下一步治疗和预后。

1.8 妊娠管理 病情稳定者,如尿蛋白/肌酐 < 50 mg/mmol持续6个月,同时GFR > 50 ml/min,且用药限于小剂量泼尼松、HCQ、AZA和(或)钙调磷酸酶抑制剂,可尝试妊娠。妊娠期间,患者每4周随诊1次,每次随诊需由风湿免疫科医师和产科医师共同完成。

对有生育要求的患者尽量选择MMF治疗,大剂量CTX可导致患者停经(经18月CTX治疗,25岁以下、25~30岁、31岁以上停经发生率分别为12%、27%和62%)^[8]和不孕。MMF也有致畸作用(FDA分级D级),医师在处方MMF时应确认患者未孕,且孕前至少提前6周终止药物治疗。

妊娠期间如病情稳定,无需特殊治疗;轻度活动可加用HCQ 200~300 mg/d^[9];如病情活动,需用糖皮质激素(避免使用地塞米松、倍他米松等可通过胎盘的剂型),必要时加用AZA 2 mg·kg⁻¹·d⁻¹治疗^[10]。如病情仍无法控制,还可选择钙调磷酸酶抑

制剂、静脉用免疫球蛋白、免疫吸附、血浆置换等。

2 关注进展

2.1 无激素治疗及生物制剂时代 从上述指南看出,糖皮质激素在LN尤其是Ⅲ型和Ⅳ型的治疗中起到举足轻重的作用,而激素的诸多不良反应使得风湿科医师一直想尝试采用无激素疗法。2013年8月,Lightstone等^[11]在Ann Rheum Dis杂志报道,采用利妥昔单抗为基础的“Rituxilup”疗法可替代糖皮质激素治疗LN。该研究为单臂单中心研究,纳入50例病理确认为Ⅲ、Ⅳ和Ⅴ型LN患者,给予利妥昔单抗1 g+甲泼尼龙500 mg,每2周1次,连用2周;同时予MMF 0.5~1.5 g,每日2次。52周时CR 26例(52%),PR 17例(34%);随访时间超过3年,11例患者在缓解后中位时间65.1周复发。这篇报道是60年来首次提出LN治疗可以不依赖口服糖皮质激素,而并不会降低疗效和增加复发率,这项研究结果具有“划时代意义”^[12],一项多中心随机试验将稍后启动。

除利妥昔单抗可替代激素的尝试,2014年2月意大利的一项研究^[13]比较了在激素冲击加口服基础上,利妥昔单抗(1 g,2周1次,用2次)、MMF(2~2.5 g/d,共4个月)和CTX(0.5 g,2周1次,共4个月)作为活动性LN诱导缓解治疗的疗效。结果表明,3组的疗效差异无统计学意义,提示利妥昔单抗可以作为活动性LN诱导缓解的治疗。

利妥昔单抗仅是生物制剂的代表药物,除此之外,目前用于LN治疗的生物制剂还包括阿巴昔普(abatacept)、贝利单抗(belimumab, anti-BLyS/BAFF)及Epratuzamab(CD22单抗)等^[14],但这些生物制剂虽然在动物实验中疗效显著,仍需要临床试验研究的进一步确证。已有临床病例报道,贝利单抗可作为利妥昔单抗的序贯治疗来维持缓解^[15]。

2.2 诱导缓解药物选择及多靶点治疗 诱导缓解经典药物——CTX和MMF的主导地位,近年来正被多靶点治疗及其他免疫抑制剂挑战。早先有Pilot研究报道MMF与他克莫司联合治疗Ⅴ型LN优于传统治疗,2015年则进一步报道了由中国26家肾脏病中心的关于多靶点治疗在Ⅲ/Ⅳ/Ⅴ/Ⅲ+Ⅴ/Ⅳ+Ⅴ型LN的研究结果^[16],他克莫司(4 mg/d)联合MMF(1.0 g/d)与传统的CTX(0.5~1.0 g/m²体表面积,每月1次)方案比较,经过6个月的治疗,联合组的CR率(45.9%)和总反应率(含CR和PR,

83.5%)均高于CTX组(25.6%和63.0%),且达到缓解所需的中位时间更短(8.9周 vs 13周),差异有统计学意义;而两组不良反应差异无统计学意义。Nature系列的Nat Rev Nephrol杂志对该研究表示了肯定^[17]。

2014年香港的一个研究报告^[18],Ⅲ/Ⅳ/V型LN使用他克莫司($0.06\sim 0.1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)和MMF($2\sim 3\text{ g/d}$)诱导缓解6个月在CR率、感染发生率方面无统计学差异;在AZA作为维持缓解5年后,复发率在他克莫司组似乎高于MMF组,但差异未达到统计学意义。另有一个meta分析评价了他克莫司、MMF和CTX在诱导缓解LN方面的优劣^[19],研究认为,在Ⅲ/Ⅳ型LN的治疗中,3种药物的总缓解率排序应该是他克莫司、MMF、CTX,且他克莫司导致的感染发生率最低。

但是由于他克莫司单用或联合MMF的治疗花费均较高,且不在医保范围中,因此该方案虽然疗效明确,但可能暂时无法作为LN诱导缓解治疗的一线选择。

2.3 维持缓解药物比较 LN维持缓解治疗阶段,常用的药物包括MMF、AZA等,传统的概念上认为MMF优于AZA,复发率更低。在2015年新发表在Ann Rheum Dis上的一篇“MAINTAIN”研究^[20]比较了MMF和AZA作为LN维持缓解的10年随访结果,结果表明,MMF(2 g/d)和AZA($2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)的复发率和复发时间差异无统计学意义,且随访10年的时间内死亡和进展至终末期肾病的罕见,差异无统计学意义。

鉴于MMF比AZA费用更高,且维持缓解的疗效与AZA差异无统计学意义,LN的维持缓解治疗时间较长,因此似乎AZA更具备医学经济学优势。然而,部分患者缺乏代谢AZA的关键酶6-巯基甲基转移酶(TPMT),服用AZA会出现严重的骨髓抑制^[21],因此选择AZA时需行TPMT基因检测并密切监测血常规变化。

2.4 Treat to Target 最早提出Treat to Target的是类风湿关节炎的治疗领域,2014年6月,SLE的Treat to Target理念也应运而生,发表于Ann Rheum Dis杂志^[22],文章提到了诸多关于SLE治疗、随诊、预防复发的推荐,其中明确提到LN治疗的时限问题,即回答了很多临床医生和患者提出的“何时停药”的问题。推荐认为,LN在诱导缓解后,维持

缓解的免疫抑制治疗至少需要3年以期获得最佳转归。而很多风湿病专家做出了更进一步的解析和理解:LN的维持缓解治疗可能需要3~5年甚至终生的时间,以避免复发,改善预后。

3 总结

纵观2012年ACR和EULAR关于LN的诊疗指南,及2013年之后的诸多有分量有地位的临床研究结果,这些文献给风湿免疫科医师提供了清晰、明确和有理有据的临床实践指导。然而,对LN真正的临床诊疗还需结合中国国情和地方特点,结合患者实际病情(如肾外病变、全身活动度等)和社会人文经济条件,以“精准医疗”的方针和思想为指导,为不同患者制定出切实可行的“个性化”治疗和随诊方案,真正改善患者预后,提高患者生存率和生存质量。

参考文献:

- [1] Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis[J]. Arthritis Care Res, 2012, 64(6):797-808.
- [2] Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis[J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(11):1771-1782.
- [3] Wilhelmus S, Bajema IM, Bertsias GK, et al. Lupus nephritis management guidelines compared [J]. Nephrol Dial Transplant, 2015 Apr 28. [Epub ahead of print]
- [4] Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited[J]. Kidney Int, 2004, 65(2):521-530.
- [5] Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2011, 377(9767):721-731.
- [6] Isenberg D, Appel GB, Contreras G, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study[J]. Rheumatology (Oxford), 2010, 49(1):128-140.
- [7] George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy[J]. N Engl J Med, 2014, 371(7):654-666.
- [8] Boumpas DT, Austin HA III, Vaughan EM, et al. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy[J]. Ann Intern Med, 1993, 119(5):366-369.
- [9] Clowse ME, Magder L, Witter F, et al. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy[J]. Arthritis Rheum, 2006, 54(11):

- 3640-3647.
- [10] Gordon C. Pregnancy and autoimmune diseases[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2004, 18(3): 359-379.
- [11] Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(8): 1280-1286.
- [12] Killock D. A rituximab-based regimen might enable oral steroid avoidance in lupus nephritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2013, 9(8): 443.
- [13] Moroni G, Raffiotta F, Trezzi B, et al. Rituximab vs mycophenolate and vs cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis: a clinical observational study [J]. Rheumatology (Oxford), 2014, 53(9): 1570-1577.
- [14] Thanou A, Merrill JT. Treatment of systemic lupus erythematosus: new therapeutic avenues and blind alleys[J]. Nat Rev Rheumatol, 2014, 10(1): 23-34.
- [15] Kraaij T, Huizinga TW, Rabelink TJ, et al. Belimumab after rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis [J]. Rheumatology (Oxford), 2014, 53(11): 2122-2124.
- [16] Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget Therapy for Induction Treatment of Lupus Nephritis[J]. Ann Intern Med, 2015, 162(1): 18-26.
- [17] Allison SJ. Lupus nephritis: Multitarget induction therapy for LN[J]. Nat Rev Nephrol, 2015, 11(1): 3.
- [18] Mok CC, Ying KY, Yim CW, et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomized controlled trial and long-term follow-up[J]. Ann Rheum Dis, 2014 Dec 30. [Epub ahead of print]
- [19] Lee YH, Song GG. Relative efficacy and safety of tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide as induction therapy for lupus nephritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Lupus, 2015 Jul 9. [Epub ahead of print]
- [20] Tamirou F, DCruz D, Sangle S, et al. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis[J]. Ann Rheum Dis, 2015 Mar 10. [Epub ahead of print]
- [21] Hadda V, Pandey BD, Gupta R, et al. Azathioprine induced pancytopenia: a serious complication [J]. J Postgrad Med, 2009, 55(2): 139-140.
- [22] van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(6): 958-967.

收稿日期: 2015-08-28 编辑: 张卫国

关于《临床荟萃》杂志启用网络在线采编系统公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,加快稿件处理流程,本刊网站于2016年4月5日起正式开通,并启用网络在线采编系统。本刊投稿、审稿、编辑加工、校稿、核查以及学术不端检测等采编工作均在网上进行。投稿时请输入网址: <http://lhc.hebmu.edu.cn> 登陆采编平台,点击“作者投稿系统”进行注册投稿,并可在实时查询稿件处理进展。自该日起,原则上本刊不再接受纸质稿件投稿和基于E-mail的电子版稿件投稿。敬请广大读者、投稿作者、审稿专家使用本系统。

另外,因账户安全原因,本刊启用新的联系邮箱: lhc1986@126.com,原联系邮箱暂停使用。编辑部联系电话: 0311-86266845

(本刊编辑部)