

君康口服液治疗急性病毒性心肌炎的证治方案研究

王艳玲¹ 李康康² 张曾馨¹

(1. 天津市中医药研究院附属医院, 天津 300120; 2. 天津中医药大学, 天津 300193)

【摘要】 目的 探讨张曾馨教授经验方君康口服液治疗急性病毒性心肌炎(AVM)的优化诊疗方案。**方法** 采用前瞻性研究方法,将天津中医药研究院附属医院 2012 年 3 月至 2014 年 1 月收治的 60 例 AVM 患者按分层随机化原则分为两组,每组 30 例。对照组患者采用西药常规治疗,包括使用抗病毒药物、极化液、能量合剂、吸氧等;治疗组在对照组综合治疗基础上给予君康口服液(主要由党参、丹参、玉竹、羌活、七叶一枝花、连翘、川芎、白花蛇舌草、麦冬等组成),每次 10 mL,每日 3 次;两组均以 15 d 为 1 个疗程,连用 3 个月。观察两组治疗前后心功能[心脏射血分数(EF)、每搏量(SV)]和心肌酶[肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、天冬氨酸转氨酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)]的变化,以及中医证候积分和发热恶寒、心悸怔忡、胸闷憋气、少气懒言、头晕目眩、气短乏力、自汗盗汗、肢体酸痛、心电图上显示期前收缩(早搏)的疗效。**结果** 两组治疗后 EF、SV 均较治疗前明显升高,CK、CK-MB、AST、LDH、中医证候积分均较治疗前明显降低,且以治疗组的改善程度更显著[EF: 0.601 ± 0.088 比 0.538 ± 0.084 , SV(mL): 67.02 ± 6.78 比 61.03 ± 5.88 , CK(U/L): 76.25 ± 28.41 比 92.54 ± 31.68 , CK-MB(U/L): 18.34 ± 8.94 比 22.45 ± 9.70 , AST(U/L): 31.29 ± 14.28 比 33.45 ± 11.21 , LDH($\mu\text{mol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$): 2.28 ± 0.51 比 2.34 ± 0.68 , 中医证候积分(分): 12.34 ± 1.24 比 18.36 ± 1.98 , 均 $P < 0.05$];治疗组心悸怔忡、胸闷憋气、气短乏力等证候的改善及早搏的总有效率均明显高于对照组[心悸怔忡: 92.59% (25/27) 比 75.87% (22/29), 胸闷憋气: 92.00% (23/25) 比 76.92% (20/26), 气短乏力: 90.00% (18/20) 比 76.19% (16/21), 早搏: 88.24% (15/17) 比 75.00% (12/16), 均 $P < 0.05$], 治疗组和对照组发热恶寒[100.00% (15/15) 比 93.75% (15/16)], 少气懒言[88.00% (22/25) 比 83.33% (15/18)], 头晕目眩[87.50% (7/8) 比 80.00% (8/10)], 自汗盗汗[86.67% (13/15) 比 80.00% (12/15)]和肢体酸痛[91.67% (11/12) 比 84.62% (11/13)]的总有效率比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** 君康口服液能够明显改善 AVM 患者的临床症状,扭转急性病程,控制心律失常,体现出中西医结合诊疗的优势。

【关键词】 急性病毒性心肌炎; 君康口服液; 中西医结合疗法

An optimization study of Junkang oral liquid for treatment of patients with acute viral myocarditis Wang Yanling*, Li Kangkang, Zhang Zengying. *Affiliated Hospital of Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300120, China

Corresponding author: Wang Yanling, Email: wylgdl@sina.com

【Abstract】 Objective To explore an optimal scheme for diagnosis and treatment of patients with acute viral myocarditis (AVM) with an experience prescription of professor Zhang Zengying, Junkang oral liquid. **Methods** A prospective study was conducted. Sixty patients with AVM admitted into the Affiliated Hospital of Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine (TCM) from March 2012 to January 2014 were randomly divided into two groups: a control group and a treatment group (each, 30 cases). The patients in control group were treated with routine western medicine, including antiviral drugs, polarized solution, adenosine disodium, and oxygen inhalation; while in treatment group, besides the comprehensive treatment in the control group, the patients were given Junkang oral liquid (main ingredients: Codonopsis pilosula, Salvia miltiorrhiza, Polygonatum odoratum, Notopterygii, Paris polyphylla Smith var. chinensis Hera, Forsythia suspensa, rhizome Ligustici Chunxiong, Hedysotis diffusa, Ophiopogonis tuber), 10 mL each time, three times a day; the treatment was consecutively applied for 3 months in both groups, 15 days constituting one therapeutic course. The changes of cardiac function [heart ejection fraction (EF), stroke volume (SV)] and myocardial enzyme [creatinine kinase (CK), MB isoenzyme of creatine kinase (CK-MB), aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH)], and the TCM syndrome integral score, symptoms and signs such as fever with chills, palpitation or severe palpitation, oppressed feeling in chest, deficiency of qi and disinclination to talk, dizziness, weakness and shortness of breath, spontaneous sweating, night sweating, body limb aches, premature beat shown on electrocardiogram (ECG) and curative effect were observed before and after treatment in the two groups. **Results** Compared with those before treatment, in the two groups after treatment, the EF and SV were significantly elevated, while the CK, CK-MB, AST, LDH, TCM syndrome integral score were obviously decreased, the degree of improvement in the treatment group being more prominent [EF: 0.601 ± 0.088 vs. 0.538 ± 0.084 , SV (mL): 67.02 ± 6.78 vs. 61.03 ± 5.88 , CK (U/L): 76.25 ± 28.41 vs. 92.54 ± 31.68 , CK-MB (U/L): 18.34 ± 8.94 vs. 22.45 ± 9.70 , AST (U/L): 31.29 ± 14.28 vs.

33.45 ± 11.21, LDH ($\mu\text{mol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$): 2.28 ± 0.51 vs. 2.34 ± 0.68, TCM syndrome integral score: 12.34 ± 1.24 vs. 18.36 ± 1.98, all $P < 0.05$]; the degrees of improvement in symptoms and signs such as palpitation or severe palpitation, oppressed feeling in chest, shortness of breath, exhaustion, etc and the total effective rate of premature beat in treatment group were significantly higher than those in the control group [palpitations or severe palpitation: 92.59% (25/27) vs. 75.87% (22/29), oppressed feeling in chest: 92.00% (23/25) vs. 76.92% (20/26), shortness of breath exhaustion: 90.00% (18/20) vs. 76.19% (16/21), premature beat: 88.24% (15/17) vs. 75.00% (12/16), all $P < 0.05$], and the comparisons of total effective rates between the two groups including fever with chills [100.00% (15/15) vs. 93.75% (15/16)], deficiency of qi and disinclination to talk [88.00% (22/25) vs. 83.33% (15/18)], dizziness [87.50% (7/8) vs. 80.00% (8/10)], spontaneous sweating or night sweating [86.67% (13/15) vs. 80.00% (12/15)] and body limb ache [91.67% (11/12) vs. 84.62% (11/13)] showed no statistical significant differences (all $P > 0.05$). **Conclusion** Junkang oral liquid can significantly improve the clinical symptoms in patients with AVM, reverse its acute course and control arrhythmia, showing the advantage in diagnosis and treatment with combination of traditional Chinese and western medicine.

【Key words】 Acute viral myocarditis; Junkang oral liquid; Integrated traditional Chinese and western medicine therapy

急性病毒性心肌炎(AVM)是由病毒感染引起的以急性心肌细胞变性坏死、炎性细胞浸润及纤维渗出为主的感染性心肌疾病,病程一般不超过3个月^[1]。病毒性心肌炎发病率不断攀升,因其临床表现复杂,诊断不及时和误治等常导致病情恶化^[2],甚至出现心力衰竭(心衰)、严重心律失常、心源性休克等,病死率达12.5%^[3-4]。现代医学对AVM主要以对症支持疗法为主,缺少特异性疗法,但长期服用西药易出现不良反应,中西医结合在尽早改善AVM的临床症状、扭转急性病程、控制心律失常等方面已发挥了明显的优势^[5-6]。笔者通过观察张曾聿教授经验方君康口服液治疗AVM的临床疗效,探寻中西医结合治疗AVM的优化证治方案。

1 资料和方法

1.1 临床资料:采用前瞻性研究方法,选择2012年3月至2014年1月在本院张曾聿专家门诊及病房收治、中医辨证属气阴两虚的AVM患者60例,按分层随机化方法分为两组。治疗组30例中男性12例,女性18例;平均年龄(25.0 ± 5.4)岁;发热恶寒15例,心悸胸闷30例,心功能异常27例,心肌酶异常26例,心电图异常29例。对照组30例中男性14例,女性16例;平均年龄(26.0 ± 4.3)岁;发热恶寒16例,心悸胸闷28例,心功能异常28例,心肌酶异常25例,心电图异常30例。两组患者的临床基线资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。

本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,取得患者或家属的知情同意。

1.2 纳入标准:参照1999年心肌炎心肌病对策专题组制定的“成人急性病毒性心肌炎诊断参考标准”^[7]以及2002年国家卫生和计划生育委员会发布的“中药新药治疗病毒性心肌炎临床研究指导原

则”中的中医诊断标准^[8]纳入病例。

1.3 排除标准:合并急性心肌梗死(心梗)、急性心衰、心源性休克、阿斯综合征等严重心脏病;合并严重的脑血管、肝肾疾病;合并重症感染、传染病、精神病;过敏体质及对所用药物过敏;未按规定服药、无法判断疗效或资料不全等影响疗效观察;妊娠和哺育期妇女。

1.4 治疗方案:两组患者均采用相同的基础治疗措施,包括规律吸氧、卧床休息、补充能量等。对照组给予常规的抗病毒治疗,静脉滴注(静滴)极化液(500 mL 10%葡萄糖注射液 + 7 U胰岛素 + 20 mL 门冬),每天1次;口服10 mg辅酶Q10 + 0.2 g维生素C + 20 mg维生素E,每天3次;治疗组在对照组的基础上口服张曾聿教授经验方君康口服液(主要由生黄芪、丹参、党参、玉竹、麦冬、羌活、重楼、金银花、连翘、川芎、白花蛇舌草等组成,具有益气养阴、清热解毒功效),每次10 mL,每天3次。

1.5 检测指标及方法:观察两组患者治疗前后心脏射血分数(EF)、每搏量(SV)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、天冬氨酸转氨酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)及中医证候积分的变化情况;以及两组患者治疗后发热恶寒、心悸怔忡、胸闷憋气、少气懒言、头晕目眩、气短乏力、自汗盗汗、肢体酸痛等中医证候和心电图期前收缩(早搏)的疗效。

1.6 疗效判定标准

1.6.1 临床疗效标准:①痊愈:临床症状、体征消失,心电图、心肌酶及心功能全部恢复正常;②显效:临床症状、体征基本消失,各实验室指标基本恢复正常;③有效:临床症状、体征明显好转,各实验室指标有一定改善;④无效:临床症状、体征无明显改变,各实验室指标无改善。

1.6.2 中医证候疗效标准:①痊愈:中医证候积

表 1 两组治疗前后心功能、心肌酶及中医证候积分变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	EF	SV(mL)	CK(U/L)	CK-MB(U/L)	AST(U/L)	LDH($\mu\text{mol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$)	中医证候积分(分)
对照组	治疗前	30	0.432±0.082	50.17±5.88	158.47±37.45	46.72±10.25	41.29±17.65	2.77±0.16	23.95±3.26
	治疗后	30	0.538±0.084 ^a	61.03±5.88 ^a	92.54±31.68 ^a	22.45±9.70 ^a	33.45±11.21 ^a	2.34±0.68 ^a	18.36±1.98 ^a
治疗组	治疗前	30	0.434±0.086	49.87±5.91	188.38±36.45	45.76±10.21	45.32±16.32	2.87±0.50	24.58±2.21
	治疗后	30	0.601±0.088 ^{bc}	67.02±6.78 ^{bc}	76.25±28.41 ^{bc}	18.34±8.94 ^{bc}	31.29±14.28 ^{bc}	2.28±0.51 ^{bc}	12.34±1.24 ^{ac}

注：与本组治疗前比较，^a $P < 0.05$ ，^b $P < 0.01$ ；与对照组比较，^c $P < 0.05$

分减少 >95%；② 显效：中医证候积分减少 70% ~ 95%；③ 有效：中医证候积分减少 30% ~ 69%；④ 无效：中医证候积分减少 <30%。

1.7 统计学方法：使用 SPSS 16.0 统计软件对数据进行分析；计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用两独立样本 t 检验；计数资料以例(率)表示，采用 χ^2 检验； $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后心功能及心肌酶的变化(表 1)：两组治疗前心功能、心肌酶各指标比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。两组治疗后 EF、SV 均较治疗前明显增加，CK、CK-MB、AST、LDH 均较治疗前明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)，且以治疗组的改善更显著(均 $P < 0.05$)。

2.2 两组治疗前后中医证候积分的变化(表 1)：两组患者治疗前证候积分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)；两组治疗后中医证候积分均明显降低(均 $P < 0.05$)，且以治疗组降低更显著($P < 0.05$)。

2.3 两组主要中医证候疗效及心电图早搏疗效(表 2)：治疗后，两组患者各证候均有不同程度的改善，治疗组心悸怔忡、胸闷憋气、气短乏力等证候及心电图早搏明显高于对照组，差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

3 讨论

AVM 是临床常见疾病，有流行性趋势，多数患者因劳累、感寒、营养不良等机体免疫功能低下又感染肠病毒、流感病毒、柯萨奇病毒、麻疹病毒等致病微生物后导致心肌局灶性或弥漫性炎性改变^[9-10]，患者在发病前 1~2 周往往有上呼吸道或胃肠道感染病史^[11]。AVM 的发病机制尚不明确，一般认为病毒介导的免疫反应可直接作用于心肌细胞及心内微血管，导致心肌损伤、心脏舒缩功能障碍，常可累及窦房结、房室结、左右束支等传导系统，引起各种心律失常^[12-13]。临床主要表现为发热、心悸、心前区疼痛、胸闷、憋气、气短、乏力、肢体酸痛等，严重者可出现心律失常、心衰、心源性休克，甚至猝死。

表 2 两组主要中医证候及心电图早搏疗效比较

组别	中医证候及早搏(例)	例数(例)	疗效(例)				总有效率(%)
			痊愈	显效	有效	无效	
对照组	发热恶寒	16	7	3	5	1	93.75
	心悸怔忡	29	9	3	10	7	75.87
	胸闷憋气	26	7	4	9	6	76.92
	少气懒言	18	5	4	6	3	83.33
	头晕目眩	10	5	1	2	2	80.00
	气短乏力	21	6	7	3	5	76.19
	自汗盗汗	15	5	2	5	3	80.00
	肢体酸痛	13	3	3	5	2	84.62
	早搏	16	5	5	2	4	75.00
	治疗组	发热恶寒	15	8	4	3	0
心悸怔忡		27	18	5	2	2	92.59 ^a
胸闷憋气		25	16	5	2	2	92.00 ^a
少气懒言		25	16	4	2	3	88.00
头晕目眩		8	4	2	1	1	87.50
气短乏力		20	10	4	4	2	90.00 ^a
自汗盗汗		15	10	2	1	2	86.67
肢体酸痛		12	5	4	2	1	91.67
早搏		17	11	3	1	2	88.24 ^a

注：与对照组相同中医证候比较，^a $P < 0.05$

中医认为 AVM 属于“心悸”、“胸痹”、“心痹”等范畴^[14-15]，正如《素问·痹论》所云“脉痹不已，复感于邪，内舍于心”、“心痹者，脉不通，烦则心下鼓”^[16]。张曾聿教授精求典籍、博采众长，治疗 AVM 颇有专长，认为 AVM 的病理特点为正虚邪实、虚实夹杂，由于患者体质虚弱，外感风、寒、湿、热毒之邪，由表入里，搏于血脉，累及心脏、使心气受阻，气血运行失常，“脉痹不已，复感于邪，内舍于心”，从而导致气虚血瘀、痹阻心阳之证；毒邪内客包络，胸阳不展，气血瘀滞，久则伤阴耗气，正虚邪实；总之气阴两虚是本病发病的病理基础。据此张老拟定出益气养阴、清热解毒、散风活血的治疗原则，扶正祛邪并举，配伍选药，自创中成药“君康口服液”治疗 AVM，效如桴鼓^[17]。

君康口服液为新型的纯天然药物制剂，以生黄

芪、丹参、党参为君药,益气活血化瘀以通脉;以玉竹、麦冬、川芎为臣药,育阴养心安神以扶正;以羌活、重楼、金银花、连翘、白花蛇舌草为佐使药,清热解毒以祛邪。众观全方,配伍精当,滋而不腻,清而不燥,扶正而不留邪,祛邪而不伤正,具有益气、活血、养阴、清热、解毒之功效。现代药理学研究表明,益气活血方具有上调 Cx43 蛋白表达、稳定心肌细胞间缝隙连接结构等作用;黄芪多糖可减轻细胞内 Ca^{2+} 负荷,提高心脏 EF 及 SV;丹参酮可抑制血管平滑肌增殖,降低毛细血管通透性;川芎嗪可抑制血管平滑肌的前胶原基因转录等;诸药协同,具有抗病毒、保护心肌细胞和抑制免疫反应的功效,可以有效地改善心功能、心律失常以及病毒性心肌炎的临床症状^[18-22]。本研究结果显示,治疗组患者心功能、心肌酶、中医证候积分、心悸怔忡、胸闷憋气、气短乏力等证候以及心电图早搏改善程度均较对照组明显,表明君康口服液能够有效改善 AVM 的临床症状,提高心功能,降低心肌酶,纠正心律失常,体现出了中西医结合治疗 AVM 可以扭转急性病程、控制心律失常的优势,具有推广应用价值。

参考文献

- [1] Kuhl U, Schultheiss HP. Viral myocarditis [J]. Swiss Med Wkly, 2014, 144 : w14010.
- [2] 刘华平,李兆荣. 1 例主动脉窦瘤破裂误诊为重症肺炎的病例分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(12) : 742.
- [3] Bao JL, Lin L. MiR-155 and miR-148a reduce cardiac injury by inhibiting NF- κ B pathway during acute viral myocarditis [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(16) : 2349-2356.
- [4] 张巧芳,范崇济,张宏艳,等. 婴儿急性重症病毒性心肌炎致泵衰竭及呼吸衰竭的治疗 [J]. 中华危重病急救医学, 1999, 11(7) : 439-440.
- [5] 王振涛,韩丽华,索红亮,等. 自拟心肌康治疗小儿急性病毒性心肌炎 112 例临床观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17(3) : 166-168.
- [6] 张玉峰,杨国栋,毛莲香. 中西医结合治疗急性病毒性心肌炎临床疗效观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(6) : 363-365.
- [7] 中华心血管病杂志编辑委员会心肌炎心肌病对策专题组. 关于成人急性病毒性心肌炎诊断参考标准和采纳世界卫生组织及国际心脏病学会联合会工作组关于心肌病定义和分类的意见 [J]. 中华心血管病杂志, 1999, 27(6) : 4-6.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002 : 136-138.
- [9] 吉春玲,瞿详,任亦频,等. 右美托咪定对脓毒症大鼠心肌组织水通道蛋白-1 及炎症细胞因子水平的干预作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21(4) : 266-269.
- [10] 陈建斌,饶邦复,常静,等. 卡托普利对病毒性心肌炎小鼠心肌能量代谢的保护作用 [J]. 中华危重病急救医学, 2003, 15(8) : 485-488.
- [11] 任凤梧,路瑞华,姜小刚,等. 益心舒胶囊治疗病毒性心肌炎的临床观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(2) : 179-180.
- [12] Dhein S, Hagen A, Jozwiak J, et al. Improving cardiac gap junction communication as a new antiarrhythmic mechanism: the action of antiarrhythmic peptides [J]. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol, 2010, 381(3) : 221-234.
- [13] Kojodjojo P, Kanagaratnam P, Segal OR, et al. The effects of carbenoxolone on human myocardial conduction: a tool to investigate the role of gap junctional uncoupling in human arrhythmogenesis [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(6) : 1242-1249.
- [14] 王振涛,莫晓飞,张会超,等. 韩丽华辨治急性病毒性心肌炎经验 [J]. 中医杂志, 2011, 52(17) : 1510-1511.
- [15] 王昶睿,袁安冬. 王治强教授治疗急性病毒性心肌炎经验 [J]. 中国中医急症, 2013, 22(12) : 2052, 2081.
- [16] 林清,马会霞,江春花,等. 病毒性心肌炎的中医分型及发病机理浅探 [J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(10) : 2029-2030.
- [17] 王艳玲. 张曾翥教授治疗病毒性心肌炎的临证经验 [J]. 天津中医药, 2006, 23(5) : 358-359.
- [18] 张明雪,何伟,顾平,等. 益气活血中药复方对 CVB3 病毒性心肌炎心肌细胞 actin、Cx43 表达及 GJC 功能的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(8) : 880-883.
- [19] Christ GJ, Day NS, Day M, et al. Increased connexin43-mediated intercellular communication in a rat model of bladder overactivity in vivo [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2003, 284(5) : R1241-1248.
- [20] 刘琼,陈建斌,饶邦复,等. 大剂量维生素 C 对病毒性心肌炎心肌腺苷酸酶活性和钠钙代谢的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2002, 14(10) : 612-614.
- [21] Xu HF, Ding YJ, Shen YW, et al. MicroRNA-1 represses Cx43 expression in viral myocarditis [J]. Mol Cell Biochem, 2012, 362(1-2) : 141-148.
- [22] 史卫国,孙学玉,渠莉,等. 丹红注射液对经皮冠状动脉介入治疗后心肌炎症反应及冠状动脉血流的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17(5) : 288-291.

(收稿日期: 2015-01-08)

(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊对作者署名的一般要求

同时具备以下 3 项条件者方可署名为作者: ① 参与选题和设计,或参与资料的分析和解释者; ② 起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者; ③ 能对编辑部的修改意见进行核修,在学术上进行答辩,并最终同意该文发表者; ④ 除负责本人的研究贡献外,同意对研究工作的诚信问题负责。对文章中的各主要结论,均必须至少有 1 位作者负责。作者中如有外籍作者,应征得本人同意,并在投稿时向编辑部提供相应证明材料,并应用其本国文字和中文同时注明通讯地址,地名以国家公布的地图上的英文名为准。集体署名的论文必须明确对该文负责的关键人物,以通讯作者的形式将其姓名、工作单位、邮政编码及 Email 地址脚注于论文题名页。通讯作者一般只列 1 位,由投稿者确定。整理者姓名列于文末,如需注明协作组成员,则于文末参考文献前列出协作组成员的单位及姓名。作者排序应在投稿前确定,在编排过程中不应再改动,确需改动时须出示单位证明,并附全部作者签名的作者贡献说明。