

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.07.050

冠状动脉易损斑块影像学最新研究进展*

王 飞 王 丹 申宝忠[△]

(哈尔滨医科大学附属第四医院影像科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 冠心病(CAD)是世界上致死率最高的疾病之一,其中,以急性冠状动脉综合征(ACS)病情最为凶险,而近 70%的急性冠脉事件并不是由显著地冠状动脉狭窄引起,而是由冠状动脉易损斑块(vulnerable plaque)破裂造成的急性狭窄,以及其后血栓形成所致,因此冠状动脉易损斑块是导致急性冠状动脉综合征的主要元凶,因此需要早期发现易损斑块并积极进行干预。近两年来,CT、MRI、血管内超声(IVUS)和光学相干断层成像(OCT)广泛应用于易损斑块的评估并取得显著进展,而分子影像学能从分子层面揭示易损斑块形成机制以及更加早期识别斑块进行。本文简要总结近两年影像学方法对易损斑块的最新研究进展及热点。

关键词: 冠状动脉;易损斑块;MSCT;MRI;IVUS;OCT

中图分类号: R541;R814.42 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)07-1386-04

The Evolution of Coronary Artery Vulnerable Plaque in Clinical Imaging Methods*

WANG Fei, WANG Dan, SHEN Bao-zhong[△]

(Department of Radiology, the Fourth Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Coronary artery disease is one of the most fatal diseases all over the world, of which, acute coronary syndrome (ACS) is the most pernicious. 70% of acute cardiac events are not caused by serious stenosis, but by acute stenosis followed by rupture of vulnerable plaque and thrombus afterwards. The vulnerable plaque of coronary artery plays the major role in the onset of acute coronary syndrome, so, it should be early diagnosed and intervened positively. With the technological progress, CT, MRI, intravascular ultrasound (IVUS) and optical coherence tomography (OCT) have been successfully used to evaluate the vulnerable plaque. Molecular imaging can reveal molecular mechanism of the coronary plaque and discover the plaque at even earlier stage. So, it is of great importance to make clear the advantages and disadvantages of all the methods and the research hotspots in the medical imaging field.

Key words: Coronary artery; Vulnerable plaque; MSCT; MRI; IVUS; OCT

Chinese Library Classification(CLC): R541; R814.42 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)07-1386-04

冠心病(CAD)是世界上致死率最高的疾病之一^[1]。而在所有与心脏相关的死亡中,几乎一半是突发的^[2]。近 70%的急性冠脉事件并不是由显著地冠状动脉狭窄引起,而是由冠状动脉粥样硬化易损斑块破裂造成的急性狭窄,以及其后血栓形成所致^[3]。"易损斑块"的概念是由 Muller 等^[4]于 1989 年提出的,是指冠脉内非阻塞性粥样硬化斑块,但是不稳定,具有破裂倾向,开启了易损斑块的研究。因此通过影像学方法早期分析冠心病(CAD)患者冠状动脉粥样硬化斑块的性质和构成,继而进行评估、干预及治疗就显得尤为重要。

1 易损斑块的组织病理学基础

Naghavi 等^[5]归纳了易损斑块的主要组织病理学包括大的脂质核心和薄的纤维帽。脂核占斑块容量的 30%~40%以上,

坏死核心内部有大量巨噬细胞、T 淋巴细胞等炎性细胞浸润,加之斑块内的出血,导致脂核负荷过大,容易破裂。薄的纤维帽(厚度<65 μm)由于缺乏平滑肌和胶原纤维易于破裂,破裂后,暴露在血液中的脂核有高度的致血栓性,继而导致管腔急性狭窄甚至闭塞,导致急性心血管事件。另外,管腔狭窄、管腔的代偿性扩张即正性重构等也被认为是易损斑块的重要组织病理学特征。

2 易损斑块的影像学检查方法

易损斑块的影像学检查方法包括腔外检查方法,如 MSCT、MRI 等,以及腔内检查方法如 IVUS、OCT 等,近年来分子影像学在分子层面研究易损斑块方面取得很大进展。

2.1 多层螺旋 CT(MSCT)

* 基金项目:国家自然科学基金重点项目(81130028);国家自然科学基金重大国际(地区)合作项目(31210103913);

黑龙江省科技攻关重大项目(GA12C302);

作者简介:王飞(1986-),男,硕士研究生,研究方向:冠脉斑块的影像学研究;电话 15124568510,

E-mail:15124568519@163.com

△通讯作者:申宝忠(1961-),男,教授、主任医师,博士生导师,研究方向:恶性肿瘤的综合影像学诊断及分子影像学,

电话:0451-82576508,E-mail:shenbzh@vip.sina.com

(收稿日期:2014-07-10 接受日期:2014-08-04)

"后 64 排 CT" 因其高的时间及空间分辨率和明显增大了的 Z 轴覆盖范围,极大地拓展了 CT 成像技术在冠状动脉成像中的应用,同时大大提高了冠脉成像质量和诊断准确性。强大的后处理软件技术,使得不但可以多角度立体式观察冠状动脉的解剖结构及管腔是否狭窄外,还可以对冠脉斑块进行分析。由于 MSCT 具有高的密度分辨率,因此可以很好地区分钙化斑块、混合斑块及软斑块。相关 MSCT 研究显示,易损斑块多为脂质斑块和混合斑块^[6],尤其是点状钙化斑块,Gudrun M.等^[7]解释为斑块内钙盐与脂质高、低密度组织间的界面连接的不稳定导致斑块的不稳定,而当钙盐继续沉积增多成为钙化斑块时,不稳定界面点减少,斑块趋向稳定。软斑块包括脂质斑块及纤维斑块。Ferencik M 等^[8]研究得出两者的 CT 值均数分别为 29HU、101HU。一项 meta 分析^[9]显示纤维斑块与脂质斑块的 CT 值均数差值为 53HU。但是由于二者的 CT 值范围有一定的重叠区域,目前利用 MSCT 进一步准确区分二者存在一定难度。冠脉血管重构指数定义为 RI(Remodeling Index), $RI = \text{病变处血管横截面积} / (\text{病变处近端正常血管面积} + \text{远端血管面积}) / 2$ 。将 $RI > 1.10$ 定义为正性重构(positive remodeling, PR), $RI < 0.95$ 为负性重构^[10]。PR 的形成是由于斑块内巨噬细胞浸润及斑块脂质体积增加导致管壁弹性膜的扩张,这种斑块多不稳定,易破裂。通过观察 MSCT 上冠脉斑块强化形式可以间接评价斑块组织内的细微结构如纤维帽厚度等,结果显示环状强化与薄纤维帽的相关性好^[11]。

2.2 磁共振成像(MRI)

MRI 技术进行冠脉成像以及斑块分析成为研究热点。MRI 区别组织成分基于生物化学参数及物理参数,包括化学成分及浓度,物理状态包括分子水平运动及物质弥散等。以 IVUS 为对照,MRI 发现冠脉管壁斑块能力,敏感性为 94%,特异性为 76%^[12]。Yi He 等^[13]利用高分辨率黑血-MRA 技术与 IVUS 对比研究发现,在评估血管横截面积、管腔横截面积、斑块负荷方面两者有很好地相关性,而在血管壁的厚度、斑块的负荷,管腔及管壁间的对比噪声比(CNR)以及图像的信噪比(SNR)方面冠心病患者和正常受试者具有明显的统计学意义。应用钆和铁类造影剂在增强 MRA 上具有更好的管腔及管壁间的对比噪声比(CNR)以及图像的信噪比(SNR),能够更好地区分动脉粥样硬化斑块和周围血管壁的结构。Li Tao 等^[14]通过观察冠脉斑块注射造影剂前后信号的变化,探讨斑块强化与其稳定性之间的关系,结论是早期强化在不稳定心绞痛患者居多,反映了斑块的不稳定性,斑块强化的原因与炎细胞的浸润、纤维帽的破裂、病理性的新生血管等有关。不同斑块增强前后信号变化也不同,可以选择性检测出非钙化斑块和混合斑块^[15]。Ahmed M 等^[16]利用 3.0T MRI 将空间分辨率提高至 350 μm ,选择 1.5 mm 层厚,研究发现虽然信噪比降低了,但是在发现病变上较 MSCT 而言具有相似价值。一项 MRI 与 OCT 冠脉斑块成像对比研究发现在 MRI-T1WI 上显示为高信号的冠脉斑块内成分为斑块内血栓^[17]。最近有利用 3T MRI 腔内探针技术,该探针自身包含磁场源以及激发和接收线圈。利用这种最新技术显示能够区分纤维成分和脂质成分,纤维成分由于自我扩散不受限制在 ADC 图上呈高信号,脂质成分由于自我扩散受到限制在

ADC 图上低信号,该技术检测斑块内成分敏感性和特异性分别为 95%、100%,同时还可以观察到斑块纤维帽成分^[18]。

由于 MRI 空间分辨率还不理想,因此在斑块及冠脉定量研究上效果还不令人满意,比如一项研究^[19]显示,与血管内超声相比,MRI 在测量管壁厚度方面显著增大(1.24 mm VS 0.48 mm),作者解释为两种方法测量方法的不同所致。磁共振成像具有优良的软组织分辨率,在评估冠脉斑块的成分及结构,区分脂核、纤维帽,检出斑块内出血方面能有更好的应用前景。MRI 的优势还在于没有电离辐射。然而如何克服 MRI 扫描时间较长且易受心脏、呼吸运动影响,进而提高在临床冠脉检查中的应用将是下一阶段研究重点。

2.3 冠脉造影(CAG)

目前仍是评价冠脉狭窄的"金标准",由于是实时观察,可以直观反应冠脉病变的狭窄程度、冠脉血流及是否有侧枝循环。但是单纯评价冠脉管腔狭窄并不能全面反映及预测急性心血管事件。血管造影只是显示冠脉管腔内情况,因此不能反映血管重构现象。血管造影发现冠脉斑块是基于造影过程中发现的管腔内存在的阴影,而对斑块成分及粥样硬化过程中管壁的病变进展不能提供直接完整的信息。

2.4 血管内超声(IVUS)

IVUS 的原理是利用高频的超声波,在血管内呈现高分辨率的影像,可以全面分析血管壁和管腔的情况,被认为是诊断冠心病的新的"金标准"。为了克服普通血管内超声空间分辨率低的缺点,出现了一种新的超声技术,即彩色编码的虚拟组织超声(IVUS-VH),使用快速傅里叶变换将原来掩藏在混合回声的不同回声提取出来,再用彩色编码,可以区分血栓、脂核、纤维成分、钙化等不同成分。相关研究表明,与普通超声成像技术相比,该技术提高了诊断准确性^[20]。最近多项利用 IVUS 成像研究发现冠脉斑块内坏死脂质核心不但与未来急性冠脉事件高度相关^[21],在急性冠脉综合征患者冠脉介入治疗时还会出现冠脉血流量减低现象^[21]。由于对不同斑块在超声上的形态及表现认识存在差异,IVUS-VH 在判定冠脉斑块方面特别是在薄的纤维帽及脂质核斑块(易损斑块),存在着观察者之间的差异^[22]。Tadashi Araki 等^[23]使用 40MHz iMAP-IVUS 观察了斑块内脂质成分与坏死核心和管腔重构的关系,发现相关性良好。近年来兴起的超声弹性成像技术,原理是由于各种组织物理硬度不同,在受到外力压迫后组织发生变形的程度不同,将受压前后回声信号移动幅度的变化转化为实时彩色图像,可以用来区分斑块内成分,评估血管壁物理参数。弹性成像技术还可以直观评估冠脉斑块易损性,因为易损斑块张力较高,可以在超声弹性成像上检测出来。

血管内超声优势是:扫描半径大及穿透性好,可以呈现斑块全貌,可以测定斑块体积。但是 IVUS 的空间分辨率还是不足以识别薄纤维帽等微细结构。

2.5 光学相干断层成像(OCT)

光学相干断层成像(Optical Coherence Tomography, OCT)技术是近年来发展起来的一种高分辨率血管内影像学技术;通过测量反射回来的近红外光的密度反映组织结构信息,可检查生物组织微米级结构,有"活体显微镜"之称。与 IVUS 相

比,由于其分辨率(10-30 μm)明显高于 IVUS(100 μm),因此可以更好地观察并测量斑块纤维帽厚度、发现微小的纤维帽破裂,并可识别斑块中巨噬细胞的聚集,目前 OCT 是唯一可直接显示这些易损斑块特征的检测方法^[24]。研究显示,OCT 对于分辨厚度 < 65 μm 的纤维帽的敏感性与特异性均为 100%^[25]。以组织病理作为金标准,OCT 区分纤维斑块敏感性为 79%,特异性 94%;脂质斑块的敏感性 92%,特异性 93%;钙化斑块的敏感性 96%,特异性 97%^[26]。通过 OCT 技术研究易损斑块与血管正性重构的关系,显示有明显的相关性^[27]。Nieve Gonzalo 等^[28]认为 OCT 技术能够很好得评估狭窄冠脉的血流动力学参数(血流储备分数),较血管内超声而言也有优势,尤其对于小管径血管而言。斑块破裂易形成血栓,OCT 可以协助识别血管内血栓存在与性质,红血栓对 OCT 信号呈高衰减,而白血栓呈低衰减,此点有助于 OCT 对血管内血栓性质的鉴别。

但是由于 OCT 所用的近红外光穿透性不强,当透过血液和组织成像时,图像质量明显下降。成像速度较慢也是其缺点之一。另外 OCT 透视深度小(仅 1~1.5 mm,而 IVUS 为 4~8 mm),扫描范围小(7 mm,IVUS 为 10~15 mm),因此难以显示斑块全貌也是其主要缺点。新的 OCT 技术在不断发展。如频域 OCT、虚拟组织 OCT(OCT-VH)等,进一步提高成像的质量。

2.6 分子影像技术

斑块不稳定的机制包括炎症因子的生成、胶原蛋白合成的降低、局部胶原酶的超表达、以及平滑肌细胞凋亡等。使用表面活性剂打散的碘微颗粒注射到兔子体内,在注射后两小时发现聚集在斑块中的巨噬细胞中,从而通过 CTA 方法检测到了巨噬细胞的存在及活性。MRI 常见分子探针有钆螯合剂和铁氧化物,利用 MRI 技术对标记表面涂有硫酸葡聚糖的氧化铁纳米粒子在体内进行成像,可以观察到在巨噬细胞内特异性聚集,由于硫酸葡聚糖是巨噬细胞清道夫受体配体(SR-A),该方法特异性较高^[29]。Marcus R. Makowskia 等^[30]利用 MRI 技术使用纤维蛋白特异性对比剂在 ApoE^{-/-} 鼠体内检测到了斑块内部及内皮下纤维蛋白。使用 OCT 技术在特定细胞表位上标记荧光无毒的光学纳米粒子可以研究冠脉斑块进展的不同阶段。常见的标记靶点有糖蛋白 IV、内皮因子生长受体、基质金属蛋白酶系统和细胞因子如内皮组织炎症因子(VCAM-1)等,可以起到识别潜在易损斑块靶点的作用,能够更加早期识别易损斑块。

3 总结与展望

冠状动脉易损斑块作为影响患者预后及决定治疗方案的重要信息,应受到也正受到高度重视。但是要知道,冠脉易损斑块进展及转归是一个斑块破裂或好转的动态过程,在这个过程中,易损斑块的结构只是影响要素之一,斑块周围结构的改变,血栓的形成以及全身凝集状态等都会起到作用^[31]。因此,需要临床大样本前瞻性的病例研究来进一步论证易损斑块的预后与临床因素以及治疗方案的关系。每一种具体的影像诊断方法的临床价值体现在易用性、花费、准确性等方面。"后 64 排 CT" 由于技术成熟、花费较少等原因在冠脉检查中体现了独特优势,但是其空间分辨率还不能显示纤维帽等微细结构,密度分辨率还不足以准确分辨纤维斑块与脂质斑块。MRI 要想在冠状动脉斑块评估上有大作为,必须进一步提高空间分辨率以及

解决心肺运动伪影问题。IVUS 与 OCT 由于其有创性、技术要求高以及花费高等特点限制了在临床上的广泛应用。IVUS 与 OCT 技术提供的信息可以互补,因为 OCT 可以显示冠脉斑块纤维帽的厚度以及有无巨噬细胞的浸润,而 IVUS 可以更清晰地显示斑块向管壁内的侵袭以及斑块的成分特征。而分子影像学由于可以在分子水平对冠脉斑块进行研究,相信其不仅可以对临床早期预测及干预带来好处,而且可以揭开斑块形成的基因及分子机制的神秘面纱。

参考文献(References)

- [1] Oevrehus KA, Boettcher M, Larsen HM, et al. Impact of procedure volume and operator experience on the diagnostic accuracy of computer tomographic coronary angiography [J]. J Am Coll Cardiol, 2009,53:255-264
- [2] 陈韵岱.急性冠脉综合征易损斑块的研究进展[J].中国循环杂志, 2007,22(5):390-392
Chen Run-dai. The evolution of coronary artery vulnerable plaque in acute cardiac syndrome [J]. Chinese circulation journal, 2007,22(5): 390-392
- [3] Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption[J]. Circulation, 1995,92:657-671
- [4] Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circulation variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease[J]. Circulation, 1989,79:733-743
- [5] Nahavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I [J]. Circulation, 2003,108:1664-1672
- [6] Hirohiko Ando, MD, Tetsuya Amano, MD, PhD, Tatsuki Matsubara, MD, PhD, et al. Comparison of Tissue Characteristics Between Acute Coronary Syndrome and Stable Angina Pectoris [J]. Circ J, 2011,75: 383-390
- [7] Gudrun M. Feuchtnner, Ricardo C. Cury, Daniel Jodocya, et al. Differences in coronary plaque composition by noninvasive computed tomography angiography in individuals with and without obstructive coronary artery disease[J]. Atherosclerosis, 2011,215:90-95
- [8] Ferencik M, Chan RC, Achenbach S, et al. Arterial wall imaging: evaluation with 16 section multidetector CT in blood vessel phantoms and ex vivo coronary arteries[J]. Radiology, 2006,240(3):708-716
- [9] 李云娟,朱砚,祁吉.多层螺旋 CT 鉴别冠状动脉脂质与纤维斑块的 Meta 分析[J].实用放射学杂志, 2012, 9(28):1338-1344
Li Yun-juan, Zhu Yan, Qi Ji. Meta analysis of MSCT value in differentiating coronary fatty from fibrous plaque [J]. J Pract Radiol, 2012, 9(28):1338-1344
- [10] Imazeki T, Sato Y, Lnoue F, et al. Evaluation of coronary artery remodeling in patients with acute coronary syndrome and stable angina by multislice computed tomography[J]. Circ J, 2004, 68:1045-1050
- [11] Suzanne Gerretsen, Alfons G. Kessels, Patty J, et al. Detection of coronary plaques using MR imaging: validation of findings with intravascular ultrasound coronary vessel wall, 2012, 6: 254-260
- [12] Kashiwagi M, Tanaka A, Kitabata H, et al. Feasibility of noninvasive assessment of thin-cap fibroatheroma by multidetector computed tomography [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2009, 2: 1412-1419
- [13] Yi He, Zhaoqi, Qinyi dai, et al. Accuracy of MRI to Identify the Coronary Artery Plaque: A Comparative Study With Intravascular Ul-

- trasound [J]. J. Magn. Reson. Imaging, 2012, 35: 72-78
- [14] Li Tao, Yang Li, et al. Evaluation of the early enhancement of coronary atherosclerotic Plaque by contrast-enhanced MR angiography [J]. EJRI, 2011, 80: 136-142
- [15] Maintz, David, Ozgun. European Heart Journal. Selective coronary artery plaque visualization and differentiation by contrast enhanced inversion prepared MRI [J]. Clinical ReserchImaging, 2006,27(14): 1732-1736
- [16] Ahmed M, Gharib, Khaled Z, Abd-Elmoniem, et al. The Feasibility of 350 Km Spatial Resolution Coronary Magnetic Resonance Angiography at 3 T in Humans [J]. Investigative Radiology, 2012, 47, 6: 339-345
- [17] Shoichi Ehara, Takao Hasegawa, Shinji Nakata, et al. Hyperintense plaque identified by magnetic resonance imaging relates to intracoronary thrombus as detected by optical coherence tomography in patients with angina pectoris [J]. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, 2012,13: 394-399
- [18] Di Qian, Paul A Bottomley. High-resolution intravascular magnetic resonance quantification of atherosclerotic plaque at 3T [J]. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2012, 3: 142-152
- [19] Okubo M, Kawasaki M, Ishihara Y, et al. Tissue characterization of coronary plaques: comparison of integrated backscatter intravascular ultrasound with virtual histology intravascular ultrasound [J]. Circ J, 2008, 72: 1631-1639
- [20] Salvatore Brugaletta, Hector M. Garcia-Garcia, Zhu Jun Shen, et al. Morphology of coronary artery lesions assessed by virtual histology intravascular ultrasound tissue characterization and fractional flow reserve [J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2011, 2: 153-158
- [21] Kenji Sakata, Masa-aki Kawashiri, Hidekazu Ino, et al. Intravascular ultrasound appearance of scattered necrotic core as an index for deterioration of coronary flow during intervention in acute coronary syndrome [J]. Heart Vessels, 2012, 27: 443-452
- [22] Daniel R. Obaid, Patrick A. Calvert, Duncan McNab, et al. Identification of Coronary Plaque Sub-Types Using Virtual Histology Intravascular Ultrasound Is Affected by Inter-Observer Variability and Differences in Plaque Definitions [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2012,5: 86-93
- [23] Tadashi Araki, Masato Nakamura, Makoto Utsunomiya, et al. Visualization of Coronary Plaque in Arterial Remodeling Using a New 40-MHz Intravascular Ultrasound Imaging System [J]. Catheterization and Cardiovascular Interventions,2012, 2: 214-220
- [24] William M. Suh, Arnold H. Seto, Ronan J.P. Intravascular Detection of the Vulnerable Plaque [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2011, 4: 169-178
- [25] Tearney GJ, Yabushita H, Houser SL, et al. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography [J]. Circulation, 2003, 107: 113-119
- [26] Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography [J]. Circulation, 2012, 106: 1640-1645
- [27] Sudhir Rathore b, Mitsuyasu Terashimab, Hitoshi Matsuob, et al. Association of coronary plaque composition and arterial remodelling: A optical coherence tomography study [J]. Atherosclerosis, 2012, 221: 405-415
- [28] Nieve Gonzalo, Javier Escaned, Fernando Alfonso, et al. Morphometric Assessment of Coronary Stenosis Relevance With Optical Coherence Tomography[J]. JACC.e Cardiovasc Imaging, 2012, 9: 1080-1089
- [29] Chuqiao Tu, Thomas S.C. Ng, Hargun K. Sohi, et al. Receptor-targeted iron oxide nanoparticles for molecular MR imaging of inflamed atherosclerotic plaques[J]. Biomaterials, 2011, 32: 7209-7216
- [30] Marcus R. Makowskia, Sarah C.Forbesa, Ulrike Blumea, et al. In vivo assessment of intraplaque and endothelial fibrin in ApoE-/- mice by molecular MRI [J]. Atherosclerosis, 2012, 222: 43-49
- [31] William M, Arnold H, Ronan J.P, et al. Intravascular Detection of the Vulnerable Plaque [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2011, 4: 169-178

(上接第 1335 页)

- [28] 陈川,栗军,秦莉,等.我国检验医师培养的现状及对策分析[J].中国医学教育技术,2011,25(3):321-324
- Chen Chuan, Li Jun, Qing Li, et al. Current situation and countermeasures of our laboratory physician training [J]. China Medical Education Technology, 2011, 25(3): 321-324
- [29] 袁东敏.我国高等教育专业认证发展之路径选择 -- 基于高等教育质量保障的视角[J].湖南师范大学教育科学学报,2013,12(4):86-89
- Yuan Dong-min. Path choice of our development of higher education professional certification based on the higher education quality assurance [J]. Hunan Normal Science Education, 2013,12(4):86-89
- [30] 张炳立,李玲玲,江丰,等.全球视域下中医学专业认证探析[J].世界中医药,2012,07(4):279-281
- Zhang Bing-li, Li Ling-ling, Jiang Feng, et al. Exploring to professional certification of Chinese Medicine under global perspective[J]. World Chinese Medicine, 2012, 07(4): 279-281