

· 原 著 ·

心肌瘢痕对慢性心肌梗死后恶性室性心律失常发生的预测价值

郭丹玲¹, 胡红杰², 赵振华¹, 吕桑英¹, 黄亚男¹, 蒋汝红³, 蒲彩玲², 倪虹霞¹

1. 浙江省绍兴市人民医院放射科, 浙江 绍兴 312000
2. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院放射科, 浙江 杭州 310016
3. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院心内科, 浙江 杭州 310016

[摘 要] **目的:**分析心脏磁共振延迟强化量化的心肌瘢痕质量对慢性心肌梗死后恶性心律失常(MVA)发生的预测价值。**方法:**选取2012年1月至2017年8月浙江大学医学院附属邵逸夫医院有完整腔内电生理及心脏磁共振资料的心肌梗死患者30例,根据腔内电生理检查结果分为两组:诱发出MVA组(16例)及未诱发出MVA组(14例)。通过CVI⁴²后处理软件对左心室射血分数(LVEF)及延迟强化评估的心肌瘢痕进行定性及定量分析,ROC曲线分析比较心肌瘢痕与LVEF对心肌梗死后MVA的预测价值。**结果:**诱发出MVA组LVEF明显低于未诱发出MVA组,延迟强化评估的瘢痕质量也更大(均 $P<0.05$)。回归分析发现,心肌瘢痕质量及LVEF为心肌梗死后MVA发生的风险因子($OR=6.270$ 和 1.580)。ROC曲线分析结果显示,LVEF预测心肌梗死后MVA的AUC为0.696,敏感度为0.786,特异度为0.685;瘢痕质量预测心肌梗死后恶性室性心律失常的AUC为0.839,敏感度为0.618,特异度为0.929;LVEF与瘢痕质量两个指标联合预测心肌梗死后MVA的AUC为0.848,敏感度为0.688,特异度为0.857。**结论:**心肌瘢痕对预测心肌梗死后MVA发生的效能较LVEF更高,有望成为心肌梗死后患者预后评估的另一项预测指标。



[关键词] 心肌梗死/病理生理学;磁共振成像;心律失常,心性/诊断;心室功能,左;心肌/病理学;瘢痕;预测

[中图分类号] R445.2; R542.2⁺2 **[文献标志码]** A

Value of myocardial scar in predicting malignant ventricular arrhythmia in patients with chronic myocardial infarction

GUO Danling¹, HU Hongjie², ZHAO Zhenhua¹, LYU Sangying¹, HUANG Yanan¹, JIANG Ruhong³, PU Cailing², NI Hongxia¹ (1. Department of Radiology, Shaoxing

收稿日期:2019-05-05 接受日期:2019-07-28
基金项目:国家自然科学基金(81873908);浙江省医药卫生科技计划(2018KY170)
第一作者:郭丹玲(1988—),女,硕士,住院医师,主要从事心脏磁共振研究;E-mail: 494429508@qq.com; https://orcid.org/0000-0002-6959-4930
通信作者:胡红杰(1966—),男,博士,主任医师,博士生导师,主要从事医学影像学 research;E-mail: hongjiehu@zju.edu.cn; https://orcid.org/0000-0002-9859-5860. 赵振华(1975—),男,博士,主任医师,硕士生导师,主要从事医学影像学 research; E-mail: zhao2075@163.com; https://orcid.org/0000-0001-8952-8677

People's Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China; 2. Department of Radiology, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016, China; 3. Department of Cardiology, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016, China)

Corresponding author: HU Hongjie, E-mail: hongjiehu@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0002-9859-5860>; ZHAO Zhenhua, E-mail: zhao2075@163.com, <https://orcid.org/0000-0001-8952-8677>

[Abstract] **Objective:** To assess the predictive value of myocardial scar mass in malignant ventricular arrhythmia (MVA) after myocardial infarction. **Methods:** Thirty myocardial infarction patients with complete electrophysiology and cardiac MRI data admitted from January 2012 to August 2017 were enrolled in the study. According to the results of intracavitary electrophysiological study, MVA developed in 16 patients (MVA group) and not developed in 14 patients (non-MVA group). The qualitative and quantitative analysis of left ventricular ejection fraction (LVEF) and scar mass was performed with CV¹⁴² post-processing software and predictive value of myocardial scar and LVEF for MVA after myocardial infarction was analyzed using ROC curves. **Results:** LVEF in MVA group was significantly lower than that in non-MVA group, and scar mass in MVA group was significantly higher than that in non-MVA group (all $P < 0.05$). Regression analysis showed that LVEF ($OR = 1.580$) and scar mass ($OR = 6.270$) were risk factors for MVA after myocardial infarction. For predicting MVA, the area under ROC curve (AUC) of LVEF was 0.696 with a sensitivity of 0.786 and the specificity of 0.685; the AUC of the scar mass was 0.839 with a sensitivity was 0.618 and the specificity of 0.929; the AUC of LVEF combined with scar mass was 0.848 with a sensitivity of 0.688 and specificity of 0.857. **Conclusion:** Myocardial scar assessed by late gadolinium enhancement MRI is more effective than LVEF in predicting MVA after myocardial infarction.

[Key words] Myocardial infarction; Magnetic resonance imaging; Arrhythmias, cardiac/diagnosis; Ventricular function, left; Myocardium/pathology; Cicatrix; Forecasting

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2019,48(5):511-516.]

恶性室性心律失常 (malignant ventricular arrhythmia, MVA) 引起的心源性猝死 (sudden cardiac death, SCD) 是慢性心肌梗死后患者的严重并发症之一,是造成 1/3 ~ 1/2 心肌梗死患者死亡的原因^[1]。左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 是预测心肌梗死患者发生 MVA 最常用的无创指标^[2-3]。目前,预防 MVA 发生的主要措施是可植入式心脏转复除颤器 (implantable cardioverter defibrillator, ICD),通常 LVEF < 35% 的心肌梗死患者需要预防性使用 ICD。然而,LVEF 作为左心室整体心功能的评价指标受多种因素的影响,如药物、神经等因素^[4]。

此外,心肌梗死患者的 LVEF 是动态变化的,心肌梗死早期的 LVEF 由于顿抑心肌或者冬眠心肌的存在而重度降低,心肌再灌注后这些心肌的活性得到恢复,LVEF 也因此有所提高。有研究表明,约 50% 因 MVA 死亡的患者其左心室功能良好,因此 LVEF 作为唯一的评估指标,对 MVA 一级预防的效能并不理想^[1]。

寻找能够准确预测心肌梗死后 MVA 发生的无创指标一直是心血管领域的研究热点。近年研究发现,心肌瘢痕是诱发室性心律失常的基础,通过心脏磁共振延迟强化 (late gadolinium enhanced, LGE) 评价心肌瘢痕成为有效预测 MVA 发生和

评估心肌梗死后患者风险水平最有希望的方法^[4-5]。本文通过分析慢性心肌梗死患者的心脏磁共振图像,研究心肌梗痕对梗死后 MVA 发生的预测价值。

1 对象与方法

1.1 对 象

回顾性分析 2012 年 1 月至 2017 年 8 月浙江大学医学院附属邵逸夫医院收治的行心脏磁共振检查的心肌梗死患者,心脏磁共振检查时间为发生心肌梗死 1 个月后,且在行腔内电生理检查之前。排除标准:①室间隔穿孔、室壁瘤等病变并发症所致心肌缺血;②已存在心房颤动或其他严重室性心律失常;③有磁共振禁忌证或对比剂过敏;④近期(<60 d)有冠状动脉综合征病史的患者。最终入组心肌梗死患者共 30 例,所有入组患者均有完整的心脏磁共振及电生理检查资料,并根据电生理检查结果将所有患者分为诱发出 MVA 组和未诱发出 MVA 组,两组基线资料比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 1。

本研究方案经浙江大学医学院附属邵逸夫医院伦理委员会批准同意(20180226-60),所有入选者均征得本人同意并签署知情同意书。

1.2 图像采集及分析

心脏磁共振图像采集使用 1.5 T 超导 MR 成像扫描仪(美国 GE Signa HD Excite 及德国 Siemens Avanto),八通道相控阵心脏线圈。使用快速稳态自由进动序列和电影序列进行心脏扫描,扫描序列包括 MRI 平扫、电影序列、心肌灌注成像、LGE 扫描。扫描参数如下:重复时间(TR)35 ms,回波时间(TE)1.5 ms,翻转角(FLIP)45°成像野

(FOV)360 mm×280 mm,层厚 8 mm,层间距 2 mm。心脏延迟强化扫描使用钆造影剂(Gd-DTPA),剂量为 0.2 mmol/kg,注射速率为 3 mL/s,注射对比剂后以相等速率和相等剂量注射等渗氯化钠溶液,在注射完成 5 min 后开始行 T1 加权像延迟强化扫描,扫描参数如下:TR 6.5 ms,TE 3.0 ms,FLIP 20°,FOV 360 mm×270 mm,层厚 8 mm,层间距 2 mm。

由两名有 3 年以上心脏磁共振诊断经验的放射科医生采用双盲法在 CVI⁴²(加拿大 Circle Cardiovascular Imaging)软件上对心脏磁共振图像进行分析。利用电影图像获得 LVEF 及左室相关功能参数,利用 LGE 图像获得心肌梗痕相关参数。瘢痕区域定义为在通过 LGE 扫描获得的图像上,其信号强度为同一层图像正常心肌平均信号强度的 5 倍标准差的区域;灰区为在 LGE 扫描获得的图像上,信号强度为同一层图像正常心肌平均信号强度 2~3 倍标准差的区域^[6]。瘢痕质量、瘢痕质量百分比(瘢痕质量占正常心肌质量的百分比)、灰区质量及灰区质量百分比(灰区质量占正常心肌质量的百分比)等参数均可通过 CVI⁴²软件自动获取。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计量资料采用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,计数资料采用例数和百分率[$n(\%)$]描述。两组之间计量资料比较采用独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。通过多因素 Logistic 回归分析确定独立危险因素及相对危险比(OR 值)。应用 ROC 曲线确定 LVEF、瘢痕质量预测 MVA 的 AUC、最佳诊断分界点、敏感度、特异度以及 95%CI。

表 1 是否诱发出 MVA 患者基线资料比较

Table 1 Baseline characteristics between patients with or without MVA

$[\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]											
组 别	<i>n</i>	男 性	体质指数 (kg/m ²)	年龄 (岁)	高血压	糖尿病	吸 烟	饮 酒	高血脂	脑梗死	心肌梗死 家族史
诱发出 MVA 组	16	11(68.8)	23.4±3.8	54±13	9(56.3)	5(31.3)	5(31.3)	3(18.8)	7(43.8)	3(18.8)	3(18.8)
未诱发出 MVA 组	14	7(50.0)	23.8±3.1	57±8	6(42.9)	3(21.4)	2(14.3)	3(20.0)	4(28.6)	2(14.3)	0(0.0)
t/χ^2 值	—	-1.418	0.595	-0.518	0.048	1.081	1.467	-0.177	1.286	-0.139	-0.139
<i>P</i> 值	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

“—”无相关数据;MVA:恶性室性心律失常。

2 结 果

2.1 是否诱发出 MVA 患者左心室心功能参数比较

与未诱发出 MVA 组比较,诱发出 MVA 组 LVEF 较低($P < 0.05$),舒张末期容积(EDV)、收缩末期容积(ESV)较高(均 $P < 0.05$),而左心室心肌质量两组差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。结果提示,LVEF 减小可能与心肌梗死患者 MVA 的发生相关。

表 2 是否诱发出 MVA 患者左心室心功能参数及心肌质量比较

Table 2 Left ventricular function and myocardial quality of patients with or without MVA					
($\bar{x} \pm s$)					
组 别	<i>n</i>	LVEF (%)	EDV (mL)	ESV (mL)	左心室心肌质量(g)
诱发出 MVA 组	16	34 ± 14	196 ± 46	146 ± 61	161 ± 65
未诱发出 MVA 组	14	44 ± 13	163 ± 32	84 ± 34	129 ± 35
<i>t</i> 值	—	-2.709	-2.922	3.282	1.793
<i>P</i> 值	—	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

“—”无相关数据;MVA:恶性室性心律失常;LVEF:左心室射血分数;EDV:舒张末期容积;ESV:收缩末期容积。

2.2 是否诱发出 MVA 患者延迟强化情况比较

与未诱发出 MVA 组比较,诱发出 MVA 组瘢痕质量大($P < 0.05$),但灰区容积百分比及灰区质量差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 3。结果提示,心肌瘢痕质量可能与心肌梗死患者 MVA 的发生相关。

2.3 心肌梗死后发生 MVA 的危险因素分析

多因素回归分析结果显示,LVEF、瘢痕质量

表 3 是否诱发出 MVA 患者延迟强化参数比较

Table 3 Late gadolinium enhanced parameters of patients with or without MVA

($\bar{x} \pm s$)					
组 别	<i>n</i>	瘢痕质量 (g)	瘢痕质量 百分比(%)	灰区 质量(g)	灰区容积 百分比(%)
诱发出 MVA 组	16	33 ± 10	32 ± 10	41 ± 21	38 ± 20
未诱发出 MVA 组	14	26 ± 7	24 ± 7	33 ± 14	31 ± 13
<i>t</i> 值	—	3.474	2.608	0.896	4.030
<i>P</i> 值	—	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05

“—”无相关数据;MVA:恶性室性心律失常。

是 MVA 发生的危险因素,见表 4。结果提示,瘢痕质量和 LVEF 可以作为判断心肌梗死后 MVA 的独立预测指标。

表 4 心肌梗死患者发生恶性室性心律失常相关危险因素的多因素 Logistic 回归分析结果

Table 4 Multivariate logistic regression analysis of risk factors related to malignant ventricular tachyarrhythmia in patients with myocardial infarction			
变 量	回归系数	OR 值	<i>P</i> 值
性别	-0.159	0.853	>0.05
体质指数	-0.178	0.837	>0.05
年龄	-0.128	0.880	>0.05
高血压	-0.156	0.856	>0.05
糖尿病	-0.089	0.915	>0.05
吸烟	-0.195	0.823	>0.05
饮酒	-0.087	0.917	>0.05
高血脂	-0.036	0.965	>0.05
脑梗死	-0.003	0.997	>0.05
心肌梗死家族史	-0.108	0.898	>0.05
左心室心肌质量	-0.133	0.876	>0.05
灰区质量	-0.234	0.792	>0.05
左心室射血分数	0.463	1.580	<0.05
瘢痕质量	1.836	6.270	<0.05

2.4 LVEF 及瘢痕质量预测 MVA 的价值评估

ROC 曲线分析结果显示,LVEF 预测 MVA 的 AUC 为 0.696(95% CI:0.667 ~ 0.967),敏感度为 0.786,特异度为 0.685;瘢痕质量预测 MVA 的 AUC 值为 0.839(95% CI:0.70 ~ 0.978),敏感度为 0.618,特异度为 0.929;LVEF 与瘢痕质量预测 MVA 的 AUC 值为 0.848(95% CI:0.712 ~ 0.985),敏感度为 0.688,特异度为 0.857(图 1)。结果提示,瘢痕质量预测心肌梗死后 MVA 的敏感度和特异度高于 LVEF。

3 讨 论

心肌梗死后发生 MVA 的机制复杂,目前需要一种能对心肌梗死患者进行有效风险分层及预后评估的无创指标,以指导临床适当地进行 ICD 植入。LVEF 是公认的 MVA 发病率和病死率的预测指标^[1,7]。多项研究证实,心肌梗死患者的总病死率与 LVEF 下降存在相关性,LVEF 降低与 MVA 的发生呈正相关^[8]。然而 LVEF 作为唯一风险评价指标对心肌梗死后患者进行一级预防其敏感性及特异性并不高。

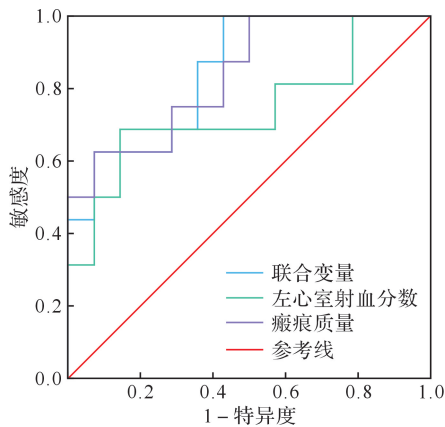


图1 左心室射血分数和瘢痕质量预测恶性心律失常的ROC曲线

Figure 1 ROC curves of left ventricular ejection fraction and scar quality in predicting malignant ventricular arrhythmia

心肌瘢痕在心肌梗死患者 MVA 的发生中起重要作用。LGE 是心脏磁共振检查评估心肌瘢痕的主要标准,瘢痕心肌与钆剂相整合,对比剂注入和流出的时间均延长,在磁共振图像上表现为延迟强化,LGE 图像上显示的强化区域大小、形态、体积与组织学上瘢痕的空间范围高度相关^[4]。多项研究证明,在心肌梗死患者中,用 LGE 评估的瘢痕面积是电生理研究中预测 MVA 的独立预测指标^[9-10]。本研究发现诱发出 MVA 组患者 LGE 评估的瘢痕质量明显高于未诱发出 MVA 组的患者,表明 MVA 事件的发生与瘢痕总面积呈正相关,这与之前文献的研究结果一致^[11]。

以往研究表明,瘢痕组织与 MVA 发生的风险直接相关,是 MVA 风险增加的敏感标志,即使是不影响 LVEF 的小面积瘢痕组织也会导致 MVA 事件发生^[12]。也有研究表明,LVEF 重度减小(<35%)但心脏磁共振检查延迟强化阴性的患者发生 MVA 的风险较低^[9]。本研究与以往研究结果一致,LVEF、瘢痕质量是 MVA 发生的危险因素,且 LGE 评估的心肌瘢痕质量的 OR 值较 LVEF 高。此外,我们发现瘢痕质量预测 MVA 的 AUC 较 LVEF 预测 MVA 的 AUC 大,且瘢痕质量预测 MVA 的特异度较 LVEF 高,表明瘢痕质量在预测不良心律失常事件发生方面的价值较 LVEF 大。联合分析 LVEF 与心肌瘢痕质量两个指标,发现其预测效能与单一使用瘢痕质量的预测效能相近,尽管联合指标的敏感性略有提高,但特异性

有所下降。瘢痕组织的组成复杂,在组织病理学上有两种截然不同的模式:①核心区域由纤维组织组成,在 LGE 图像上具有较高的信号强度;②异质区域除坏死心肌外还包含大量存活心肌细胞,与瘢痕核心相比,呈相对低信号^[12]。异质区域形成的局部缓慢传导是 MVA 发生的原因。最近的数值模拟研究表明,瘢痕的空间异质性与 MVA 的风险直接相关,而且随着空间大小和异质性程度的增加,这种情况更加明显^[13]。然而,目前瘢痕的异质性检测尚无统一的标准,也不能完全排除坏死心肌组织中存在极小瘢痕的可能,故本研究对瘢痕进行整体评估及分析。LGE 评估的心肌瘢痕质量可提高对心肌梗死后患者预后的价值,与 LVEF 相比,心肌瘢痕质量相对稳定,不受室壁异常的影响,也不受心外膜动脉再灌注损伤的影响,因此可以真实反映心肌损伤的程度,故能较准确地评估心室收缩晚期心功能情况及心室重构情况^[10]。为了最大限度地提高心肌瘢痕对心肌梗死后患者 MVA 事件发生的预测价值,通过 LGE 技术获得的心肌瘢痕质量可以作为一种良好的筛选指标,有效识别出 MVA 高风险的心肌梗死患者,并对其进行危险分层。

综上所述,心肌瘢痕质量预测 MVA 的价值优于传统的心功能参数 LVEF,可以更全面地对心肌梗死患者进行有效筛查及风险分层。

参考文献

[1] WAKS J W, BUXTON A E. Risk stratification for sudden cardiac death after myocardial infarction[J]. *Annu Rev Med*,2018,69:147-164.

[2] EPSTEIN A E, DIMARCO J P, ELLENBOGEN K A, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J/OL]. *Circulation*,2013,127(3): e283-e352.

[3] 宋慧慧,楚英杰. 心肌梗死后心脏性猝死预测因素研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*,2016,30(2):105-107.

SONG Huihui, CHU Yingjie. Research progress in predicting factors for sudden cardiac death after myocardial infarction [J]. *Journal of Chinese*

Practical Diagnosis and Therapy,2016,30(2):105-107. (in Chinese)

[4] 蔡仁慧,赵新湘,孙 林.心脏磁共振技术在心肌梗死后心室重构中的应用[J]. **中国循环杂志**,2015,30(9):926-928.
CAI Renhui, ZHAO Xinxiang, SUN Lin. Application of cardiac magnetic resonance imaging in ventricular remodeling after myocardial infarction [J]. **Chinese Circulation Journal**, 2015, 30 (9) : 926-928. (in Chinese)

[5] 陈榆舒,陈 伟,郑 捷,等.心脏磁共振成像评价缺血性心力衰竭心肌纤维化研究进展及应用[J]. **中国医学影像技术**,2016,32(3):449-452.
CHEN Yushu, CHEN Wei, ZHENG Jie, et al. Research progress and application of cardiac MR in myocardial fibrosis in ischemic heart failure [J]. **Chinese Journal of Medical Imaging Technology**, 2016,32(3):449-452. (in Chinese)

[6] ROES S D, KAANDORP T A, MARSAN N A, et al. Agreement and disagreement between contrast-enhanced magnetic resonance imaging and nuclear imaging for assessment of myocardial viability [J]. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, 2009, 36 (4) : 594-601.

[7] BUXTON A E. Identifying the high risk patient with coronary artery disease-is ejection fraction all you need? [J]. **J Cardiovasc Electrophysiol**, 2005, 16 Suppl 1:S25-S27.

[8] PRIDE Y B, GIUSEFFI J L, MOHANAVELU S, et al. Relation between infarct size in ST-segment elevation myocardial infarction treated successfully by percutaneous coronary intervention and left ventricular ejection fraction three months after the infarct[J]. **Am J Cardiol**,2010,106(5):635-640.

[9] KLEM I, WEINSAFT J W, BAHNSON T D, et al. Assessment of myocardial scarring improves risk stratification in patients evaluated for cardiac defibrillator implantation [J]. **J Am Coll Cardiol**, 2012,60(5):408-420.

[10] IZQUIERDO M, RUIZ-GRANELL R, BONANAD C, et al. Value of early cardiovascular magnetic resonance for the prediction of adverse arrhythmic cardiac events after a first noncomplicated ST-segment-elevation myocardial infarction [J]. **Circ Cardiovasc Imaging**,2013,6(5):755-761.

[11] GIBBS T, VILLA A, SAMMUT E, et al. Quantitative assessment of myocardial scar heterogeneity using cardiovascular magnetic resonance texture analysis to risk stratify patients post-myocardial infarction [J]. **Clin Radiol**, 2018, 73 (12) :1059. e17-1059. e26.

[12] DISERTORI M, RIGONI M, PACE N, et al. Myocardial fibrosis assessment by LGE is a powerful predictor of ventricular tachyarrhythmias in ischemic and nonischemic LV dysfunction: A meta-analysis [J]. **JACC Cardiovasc Imaging**, 2016, 9 (9) : 1046-1055.

[13] KAZBANOV I V, TEN TUSSCHER K H, PANFILOV A V. Effects of heterogeneous diffuse fibrosis on arrhythmia dynamics and mechanism[J]. **Sci Rep**,2016,6:20835.

[本文编辑 余 方]

· 读者 · 作者 · 编者 ·

谁是作者？

国际医学期刊编辑委员会于2016年修订的《学术研究实施与报告和医学期刊编辑与发布的推荐规范》(<http://www.icmje.org/recommendations/>)提出根据以下四条标准确定作者身份:①对研究工作的思路或者设计有重要贡献,或者为研究获取、分析或解释数据;②起草研究论文或者在重要智力性内容上对论文进行修改;③对将要发表的版本作最终定稿;④同意对研究工作的各个方面承担责任以确保与论文任何部分的精确性或诚信有关的问题得到恰当的调查和解决。所有被指定为作者的人都应该同时满足以上四条标准,而同时满足以上四条标准者也都应该被确定为作者。未满足以上四条标准而对论文有贡献者应该被致谢,如筹集研究基金、对研究团队进行综合管理、帮助写作、技术编辑、语言编辑和校样修改等。通信作者是在投稿、同行评议及出版过程中主要负责与期刊联系的人。