



(21) 申请号 201980049701.5

(22) 申请日 2019.07.19

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112469332 A

(43) 申请公布日 2021.03.09

(30) 优先权数据
2018-139860 2018.07.26 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.01.26

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2019/028565 2019.07.19

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/022232 JA 2020.01.30

(73) 专利权人 学校法人早稻田大学
地址 日本东京

(72) 发明人 中山雅文 岩崎清隆

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038
专利代理师 肖靖

(51) Int.Cl.
A61B 5/0215 (2006.01)
A61B 5/02 (2006.01)
A61B 5/349 (2021.01)
A61B 5/352 (2021.01)
A61B 5/355 (2021.01)

(56) 对比文件
US 2013046190 A1, 2013.02.21
US 2017189654 A1, 2017.07.06
审查员 马薇

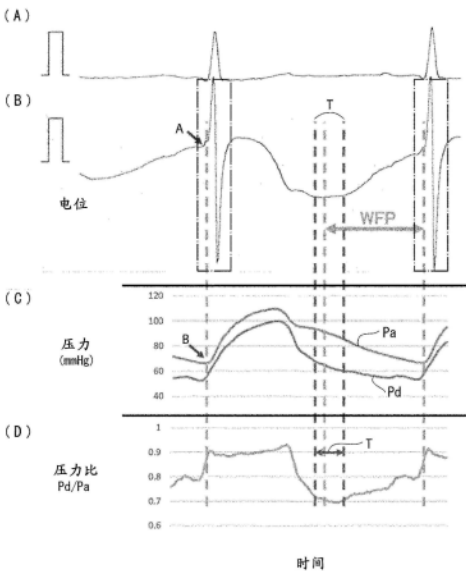
权利要求书1页 说明书6页 附图5页

(54) 发明名称

缺血性心脏病的诊断支援系统

(57) 摘要

诊断支援系统(10)具备:压力数据获取单元(11),获取包括狭窄近端部(A1)处的近端部压力(Pa)以及狭窄远端部(A2)处的远端部压力(Pd)的压力数据;冠状动脉内心电图数据获取单元(12),获取包括狭窄远端部(A2)附近的局部的冠状动脉内心电图的冠状动脉内心电图数据;以及运算处理单元(14),根据这些各数据,在对于缺血性心脏病的诊断适当的定时求出近端部压力(Pa)与远端部压力(Pd)的压力比(Pa/Pd)。在运算处理单元(14)中,使压力数据与冠状动脉内心电图数据在时间上对应,并且根据冠状动脉内心电图数据的波形,推测在血管阻力低的状态下稳定的解析对象时间(T),抽取解析对象时间(T)的压力数据,根据压力数据来求出压力比(Pa/Pd)。



1. 一种缺血性心脏病的诊断支援系统,分别测定患者的冠状动脉内的狭窄病变部的上游侧的狭窄近端部和下游侧的狭窄远端部的冠状动脉内压来求出这些狭窄近端部和狭窄远端部的压力比作为缺血性心脏病的诊断指标,所述诊断支援系统的特征在于,具备:

压力数据获取单元,获取包括作为所述狭窄近端部的压力的近端部压力以及作为所述狭窄远端部的压力的远端部压力的时间序列的压力数据;

冠状动脉内心电图数据获取单元,获取包括所述狭窄远端部附近的局部的所述冠状动脉内心电图的冠状动脉内心电图数据;以及

运算处理单元,根据这些由压力数据获取单元和冠状动脉内心电图数据获取单元获取到的各数据,在对于缺血性心脏病的诊断适当的定时求出所述压力比,

在所述运算处理单元具备:压力数据抽取部,使所述压力数据与所述冠状动脉内心电图数据在时间上对应,并且根据该冠状动脉内心电图数据的波形推测在血管阻力低的状态下稳定的解析对象时间,抽取该解析对象时间的所述压力数据;以及压力比决定部,根据由该压力数据抽取部抽取出的压力数据来求出所述压力比,

在所述压力数据抽取部中,从所述冠状动脉内心电图的波形的形状确定随时间的电位变化少的范围,该范围的时间段被决定为所述解析对象时间。

2. 根据权利要求1所述的缺血性心脏病的诊断支援系统,其特征在于,

在所述压力数据抽取部中,在所述冠状动脉内心电图数据中,关于除了包括最高电位以及最低电位的区域之外的对象区域,确定夹着成为最低的电位的时间并相对于该电位比预先设定的预定值或者预定比例低的电位变化持续的范围,该范围的时间段被决定为所述解析对象时间。

3. 根据权利要求1所述的缺血性心脏病的诊断支援系统,其特征在于,

在所述压力数据抽取部中,在所述冠状动脉内心电图数据中,关于除了包括最高电位以及最低电位的区域之外的对象区域,确定夹着成为最低的电位的时间并相对于该电位比预先设定的预定值或者预定比例低的电位变化持续的范围,在该范围的两端或者前后某一处截断预定时间量而得到的时间段被决定为所述解析对象时间。

4. 根据权利要求1所述的缺血性心脏病的诊断支援系统,其特征在于,

所述缺血性心脏病的诊断支援系统还具备血流数据获取单元,该血流数据获取单元能够测量与所述狭窄远端部处的血流量对应的血流量数据,

在所述压力数据抽取部中,根据所述血流量的大小来抽取所述压力数据。

5. 根据权利要求1所述的缺血性心脏病的诊断支援系统,其特征在于,

所述缺血性心脏病的诊断支援系统还具备血流数据获取单元,该血流数据获取单元能够测量与所述狭窄远端部处的血流量对应的血流量数据,

在所述压力数据抽取部中,根据所述血流量数据和所述远端部压力来计算血管内阻力值,根据该血管内阻力值的大小来抽取所述压力数据。

缺血性心脏病的诊断支援系统

技术领域

[0001] 本发明涉及分别测定患者的冠状动脉内的狭窄近端(proximal)部和狭窄远端(distal)部的冠状动脉内压而求出这些狭窄近端部与狭窄远端部的压力比作为缺血性心脏病的诊断指标的诊断支援系统,更详细而言,涉及通过在血管内的阻力值的影响少的定时求出所述压力比,从而对于缺血性心脏病的诊断有用的诊断支援系统。

背景技术

[0002] 对于心绞痛等缺血性心脏病的适当的治疗判断,重要的是评价有无冠状动脉内的血流量不足的心肌缺血。当进行在没有心肌缺血的病变血管内进行支架置入等治疗时,不仅没有好处,而且有可能因支架再狭窄、抗血小板剂内服所致的出血性事件的增加等而使预后恶化。

[0003] 因而,作为能够在心脏导管时进行的缺血诊断,已知有使用被称为压力导丝的附带压力传感器的冠状动脉插入用引导导丝而计算被称为心肌血流预备量比(FFR: Fractional Flow Reserve)、瞬时血流预备量比(iFR: instantaneous wave-free ratio)的诊断指标来判断的方法(例如,参照专利文献1、2)。

[0004] 所述FFR为在通过向患者提供药剂而使微小血管阻力下降的状态下求出的指标,被定义为作为冠状动脉内的狭窄病变的上游侧的狭窄近端部的压力(近端部压力)Pa与作为其下游侧的狭窄远端部的压力(远端部压力)Pd的压力比 Pd/Pa 。在该FFR低于0.80或者0.75的情况下,被判断为有心肌缺血,被当作进行冠状动脉支架置入手术等治疗的基准。

[0005] 另一方面,所述iFR被设为不对患者提供药剂而在安静时血管内的阻力值一般被认为低的心脏的舒张中期至末期(WFP: Wave free period)的所有的压力比 Pd/Pa 的平均值,例如,在该iFR低于0.89的情况下被判断为有心肌缺血。

[0006] 现有技术文献

[0007] 专利文献

[0008] 专利文献1:日本特开2018—89364号公报

[0009] 专利文献2:日本特表2018—500982号公报

发明内容

[0010] 在将所述FFR作为指标的诊断手法中,为了使微小血管阻力值下降,将腺苷、盐酸罂粟碱等药剂提供给被检者,在整个心动周期中,在阻力血管最大限度地舒张并使血管阻力大致均匀的最大充血状态的状态下求出所述压力比 Pd/Pa 。然而,腺苷有可能会引发哮喘,所以有哮喘病史的患者难以使用,另外包括摄取咖啡因后,对于一部分患者药效有可能减弱,需要确认是否充分地得到最大充血状态。进而,盐酸罂粟碱存在发生致命性心律失常的风险,在欧美不被使用。以上,近来除了有基于血管造影图像的诊断的需求之外,还有针对用于不提供前述药剂而适当地进行支架置入等治疗判断的压力比 Pd/Pa 的导出的需求。

[0011] 另一方面,在将所述iFR作为指标的诊断手法中,与前述FFR的情况不同,无需事先

将药剂提供给患者,所以不产生该药剂提供所引起的前述问题。然而,根据本发明者们的研究,发现在iFR中,有可能根据患者在所述WFP中血管内阻力值仍未充分地下降,有可能无法达成缺血性心脏病的合适的诊断。

[0012] 在心肌的表面移动的冠状动脉的阻力值还受到心肌的运动的影响,在心动周期之中心肌的运动最少的期间为缓慢流入期。该缓慢流入期为当在紧接着三尖瓣和二尖瓣打开之后血液急速地流入到心室的急速流入期之后血液比较缓慢地流入到心室的时间。在心率变高时,包括这些各流入期的心脏的舒张期被缩短,但此时,为了保持心室的1次搏出量,与急速流入期相比,缓慢流入期更被缩短,所以冠状动脉的阻力值变低的缓慢流入期的时间产生个人差异。

[0013] 在求出iFR时,不利用药剂负担,所以如何抽取血管内阻力低的范围变得重要。然而,在使用了iFR的诊断手法中,仅使用作为冠状动脉的入口部的近端部位的压力波形和体表监视器的心电图信息的R波,与各个患者无关地按照同样的算法推测出冠状动脉内的阻力值,有可能根据患者在WFP中冠状动脉内的阻力值仍未充分地下降。因此,有时即使是WFP的时间段,冠状动脉内的阻力值也不为恒定,在该情况下,与该阻力值对应的各压力比 P_d/P_a 的变动差变得比较大。因而,在使用了iFR的诊断手法中,无法在冠状动脉的阻力值均匀地低的状态下求出各压力比 P_d/P_a ,有可能无法达成缺血性心脏病的合适的诊断。

[0014] 本发明是根据这样的发明者们的知识而完成的,其目的在于提供能够推测患者各自的冠状动脉的阻力值成为均匀地低的状态的定时,在该定时求出冠状动脉内的狭窄近端部与狭窄远端部处的压力比的缺血性心脏病的诊断支援系统。

[0015] 为了达到所述目的,本发明主要采用如下结构:分别测定患者的冠状动脉内的狭窄病变部的上游侧的狭窄近端部和下游侧的狭窄远端部的冠状动脉内压而求出这些狭窄近端部和狭窄远端部的压力比作为缺血性心脏病的诊断指标,其中,所述诊断支援系统具备:压力数据获取单元,获取包括作为所述狭窄近端部的压力的近端部压力以及作为所述狭窄远端部的压力的远端部压力的压力数据;冠状动脉内心电图数据获取单元,获取包括所述狭窄远端部附近的局部的所述冠状动脉内心电图的冠状动脉内心电图数据;以及运算处理单元,根据这些由压力数据获取单元和冠状动脉内心电图数据获取单元获取到的各数据,在对于缺血性心脏病的诊断适当的定时求出所述压力比,在所述运算处理单元具备:压力数据抽取部,使所述压力数据与所述冠状动脉内心电图数据在时间上对应,并且根据该冠状动脉内心电图数据的波形,推测在血管阻力低的状态下稳定的解析对象时间,抽取该解析对象时间的所述压力数据;以及压力比决定部,根据由该压力数据抽取部抽取出的压力数据来求出所述压力比。

[0016] 根据本发明,通过利用冠状动脉内的局部的冠状动脉内心电图数据,能够一边监视心肌的运动状态,一边求出该运动状态最低的定时狭窄近端部与狭窄远端部的压力比。即,能够将在冠状动脉内心电图数据中低的电位持续的时间段假定为冠状动脉内的血管阻力值的影响成为最小限度的定时,根据患者各自的冠状动脉内心电图数据的波形的状态,在血管阻力低且稳定的时间计算压力比。因而,不论是安静时还是用药剂时,都能够计算能够更准确地进行缺血性心脏病的诊断的所述压力比,相比于完全不利用冠状动脉内心电图数据的以往的所述压力比的计算手法,能够期待对于缺血性心脏病的合适的诊断有用。

附图说明

[0017] 图1是用于说明本实施方式的诊断支援系统中的压力测定部位的概念图。

[0018] 图2是概略地表示所述诊断支援系统的结构的框图。

[0019] 图3的(A)是表示在体表面测量出的心电位相对于时间的变化状态的体表面心电图, (B)是表示在冠状动脉A内测量出的冠状动脉内的局部的电位相对于时间的变化状态的冠状动脉内心电图, (C)是分别示出表示近端部压力Pa以及远端部压力Pd相对于时间的变化状态的压力波形的曲线图, (D)是示出表示压力比Pd/Pa相对于时间的变化状态的波形的曲线图。

[0020] 图4是概略地表示其它实施方式的诊断支援系统的结构的框图。

[0021] 图5是将用于其它实施方式中的处理的冠状动脉内心电图、近端部压力Pa以及远端部压力Pd、冠状动脉的血流量及血管内阻力值进行重叠并表示它们相对于时间的变化的曲线图。

[0022] (符号说明)

[0023] 10、30:诊断支援系统;11:压力数据获取单元;12:冠状动脉内心电图数据获取单元;14:运算处理单元;20:压力数据抽取部;21:压力比决定部;32:血流数据获取单元;A:冠状动脉;A1:狭窄近端部;A2:狭窄远端部;B:狭窄病变部;Pa:近端部压力;Pd:远端部压力;T:解析对象时间;V:血流量数据;R:血管内阻力值。

具体实施方式

[0024] 以下,参照附图,说明本发明的实施方式。

[0025] 图1示出了用于说明本实施方式的缺血性心脏病的诊断支援系统中的压力测定部位的概念图,图2示出了概略地表示所述诊断支援系统的结构的框图。

[0026] 所述诊断支援系统10是根据图1所示的患者的冠状动脉A内的夹着狭窄病变部B的两个部位的血管内压(冠状动脉内压)求出这两个部位的压力比作为缺血性心脏病的诊断指标的系统。即,在该诊断支援系统10中,根据与大动脉压力相当的狭窄病变部B的上游侧的狭窄近端部A1的压力即近端部压力Pa以及其下游侧的狭窄远端部A2的压力即远端部压力Pd的测定结果,求出远端部压力Pd相对于近端部压力Pa的比率即压力比Pd/Pa。该压力比Pd/Pa是根据患者的冠状动脉内心电图(icECG:Intracoronary electrocardiogram)在对于诊断适当的定时求出的。

[0027] 具体而言,如图2所示,所述诊断支援系统10具备:压力数据获取单元11,获取包含近端部压力Pa以及远端部压力Pd的压力数据;冠状动脉内心电图数据获取单元12,获取包含狭窄远端部A2附近的局部的icECG的冠状动脉内心电图数据;运算处理单元14,包括计算机,该计算机根据由压力数据获取单元11和冠状动脉内心电图数据获取单元12获取到的各数据,通过运算求出对于缺血性心脏病的诊断适当的定时的压力比Pd/Pa;以及显示单元15,包括显示由运算处理单元14求出的压力比Pd/Pa等诊断信息的显示器等显示装置。

[0028] 所述压力数据获取单元11应用作为能够测定近端部压力Pa以及远端部压力Pd的压力数据获取装置的公知的心脏导管检查装置。即,如图1所示压力数据获取单元11采用了如下公知的构造:能够由前端侧位于狭窄近端部A1的导管C所设置的探测部S1检测近端部压力Pa,并且能够利用从导管C的管腔内延伸至狭窄远端部A2的附带压力传感器S2的金属

制的引导导丝W(压力导丝)检测该前端侧的压力作为远端部压力Pd。此外,在进行了导管C的前端侧与引导导丝W的位置对准之后,进行将近端部压力Pa以及远端部压力Pd的时间相位相匹配的初始设定。

[0029] 另外,作为本发明中的压力数据获取单元11,并不限于前述结构例,只要为能够测定近端部压力Pa以及远端部压力Pd的其它装置、系统,就可以是任意的。

[0030] 所述冠状动脉内心电图数据获取单元12应用能够测量狭窄远端部A2附近的冠状动脉A内的局部的心电图即icECG的冠状动脉内心电图数据获取装置、冠状动脉内心电图数据获取系统。例如,构成为将引导导丝W的前端侧用作电极,经由省略图示的引线将引导导丝W连接于测量仪器,能够在单极感应的状态下测量压力传感器S2的周围的冠状动脉A内的icECG。

[0031] 此外,作为所述冠状动脉内心电图数据获取单元12,只要能够测定冠状动脉A内的局部的心电图,就能够采用各种构造的装置、系统。

[0032] 如图2所示,所述运算处理单元14具备:输入部18,输入来自压力数据获取单元11的近端部压力Pa以及远端部压力Pd的压力数据和由冠状动脉内心电图数据获取单元12获取到的冠状动脉内心电图数据;压力数据存储部19,每隔预定时间(例如,5ms)存储各压力数据;压力数据抽取部20,使冠状动脉内心电图数据与在压力数据存储部19中存储的时间序列的压力数据在时间上对应,从icECG的波形抽取对于诊断适当的时间段的压力数据;压力比决定部21,使用由压力数据抽取部20抽取出的压力数据,求出压力比Pd/Pa;以及输出部22,将包含由压力比决定部21决定的压力比Pd/Pa的诊断信息输出到显示单元15。

[0033] 对所述输入部18传送来自压力数据获取单元11以及冠状动脉内心电图数据获取单元12的电信号,逐次取入压力数据以及冠状动脉内心电图数据。

[0034] 所述压力数据抽取部20构成为包括使压力数据以及冠状动脉内心电图数据同步的功能,将在血管阻力低的状态下稳定的时间段确定为解析对象时间,抽取该解析对象时间中的近端部压力Pa以及远端部压力Pd作为压力数据。作为在此的解析对象时间,被设为相对于icECG的整个范围电位小且其电位变化平坦且稳定的时间段。

[0035] 作为一个例子,使用图3的数据,以下说明该压力数据抽取部20中的处理。图3的(A)是表示在体表面测量出的心电位相对于时间的变化状态的体表面心电图,该图的(B)是表示在冠状动脉A内测量出的冠状动脉内的局部的电位相对于时间的变化状态的icECG。另外,该图的(C)是示出分别表示近端部压力Pa以及远端部压力Pd相对于时间的变化状态的压力波形的曲线图,该图的(D)是示出表示压力比Pd/Pa相对于时间的变化状态的波形的曲线图。

[0036] 首先,关于压力数据以及冠状动脉内心电图数据,在图3的(B)的icECG的波形中表示心室的收缩的QRS波的开始时(箭头A)与该图的(C)的压力波形中的心脏收缩期的开始时(箭头B)根据预先存储的波形信息而同步。此外,在该同步时,考虑从根据icECG来测量心室的兴奋起至在大动脉压力的变化中呈现心室的兴奋为止的时差来校正。

[0037] 另外,例如,在为窦性心律的情况下,如图3的(B)所示,从自Q至T波或者U波结束且P波、Q波等接下来电位开始上升为止的期间的时间之中确定解析对象时间T。该解析对象时间T并不被特别限定,但在icECG的波形中,关于除了包括最高电位以及最低电位的预定时间内的区域(在该图中,点划线的框内)之外的对象区域,被设为夹着成为最低的电位的时

间,相对于该电位比预先设定的预定值或者预定比例低的电平的电位变化持续的范围。此外,还能够通过icECG的图像处理等其它各种运算解析处理,从icECG的波形抽取icECG的电位小且平坦稳定的时间段。

[0038] 另外,还能够考虑在前述中确定的范围的前后的时间段产生对冠状动脉内压的影响的可能性,截断该范围的两端或者前后某一处的预定时间(例如,25ms~50ms),将剩余的部分的时间段设为所述解析对象时间T。进而,还能够将所述对象区域中的最低电位的时间设为解析对象时间T。

[0039] 在所述压力比决定部21中,关于在解析对象时间T获取到的压力数据,根据在该时刻检测到的近端部压力Pa以及远端部压力Pd,计算各时刻的压力比Pd/Pa,计算作为它们的平均值的压力比Pd/Pa。作为该平均值的压力比Pd/Pa经由显示单元15从输出部22提示给医生等作为缺血性心脏病的诊断指标。

[0040] 此外,作为当作诊断指标的压力比Pd/Pa,并不限于前述平均值,既可以设为最高值以及/或者最低值,也可以根据解析对象时间T中的压力数据通过预定的公式来计算。

[0041] 根据本发明者们的研究结果,证实了在所述诊断支援系统10中,相比于使用了iFR的以往的诊断手法,能够在还考虑患者的个人差异的状态下在冠状动脉内的阻力值变得更低的时间段导出压力比Pd/Pa。即,在使用了iFR的以往手法中,从图3的(C)的压力波形抽取压力大致单调地下降的时间段,该WFP内的各时刻下的压力比Pd/Pa的平均值被设为iFR值。然而,如图3的(C)所示,即使在WFP的范围内,近端部压力Pa以及远端部压力Pd的压力差(压力梯度)也会变动,如该图的(D)所示,压力比Pd/Pa的高低差变大。关于这一点,在本实施方式的诊断支援系统10中,根据在求出以往的压力比Pd/Pa时完全未使用的图3的(B)的冠状动脉内心电图数据,推测考虑了心肌的运动状态的冠状动脉内阻力低的时间段。因此,近端部压力Pa以及远端部压力Pd的压力差的变动变少,能够使压力比Pd/Pa的高低差比以往手法大幅降低。因而,能够在冠状动脉内的阻力值更低的水平的时间段,将作为诊断指标的压力比Pd/Pa导出,能够期待作为用于根据压力数据合适地进行狭窄病变所致的冠状动脉的血流量下降的判断的诊断指标是有用的。

[0042] 接下来,说明本发明的其它实施方式。此外,在以下的说明中,关于与前述实施方式相同或者等同的结构部分,使用相同的符号,省略或者简化说明。

[0043] 在该实施方式的诊断支援系统30中,如图4所示,相对于前述实施方式,还具备能够测量所述狭窄远端部A2处的冠状动脉的流量的血流数据获取单元32,在运算处理单元14中,还利用基于该流量的测量结果导出压力比Pd/Pa。

[0044] 作为所述血流数据获取单元32,采用了由包括能够通过延伸至狭窄远端部A2的导丝的前端侧的部位的血流速的测量来检测流量的传感器的公知的构造构成的血流数据获取装置。作为该血流数据获取单元32,例如为与所述压力数据获取单元11一体化的结构,但只要为能够检测作为与包含流速的流量有关的数据的流量数据的仪器,就可以是任意的。

[0045] 在本实施方式中的运算处理单元14中,除了利用由压力数据获取单元11和冠状动脉内心电图数据获取单元12获取到的各数据,还利用由血流数据获取单元32获取到的流量数据求出对于缺血性心脏病的诊断适当的定时的压力比Pd/Pa。

[0046] 即,在此的运算处理单元14还具备流量数据存储部35,由血流数据获取单元32

获取到的血流量数据进而被输入到输入部18,该血流量数据存储部35每隔预定时间存储该血流量数据。

[0047] 另外,在此的压力数据抽取部20针对如前所述在时间上对应的压力数据以及冠状动脉内心电图数据,例如,如图5所示,使在血流量数据存储部35中存储的与时间序列的血流量对应的血流量数据V(在该图中涂黑区域)进一步在时间上对应。然后,在压力数据抽取部20中,在如前所述导出的解析对象时间T内的各时刻,还一边考虑血流量数据V,一边抽取解析对象时间T处的近端部压力Pa以及远端部压力Pd作为压力数据。具体而言,例如,通过将前后的时间段的各时刻处的血流量数据V的值进行对比,或者利用预先设定的阈值等,从解析对象时间T之中从血流量数据V抽取出血流量多到某种程度的时刻下的近端部压力Pa以及远端部压力Pd,之后由压力比决定部21计算各时刻的压力比 Pd/Pa 。另外,还能够进一步求出将远端部压力Pd除以血流量而得到的血管内阻力值R,根据该血管内阻力值R的大小,从解析对象时间T之中抽取近端部压力Pa以及远端部压力Pd。例如,还能够抽取所述血管内阻力值R小于预定的阈值的时刻处的近端部压力Pa以及远端部压力Pd来计算压力比 Pd/Pa 。

[0048] 另外,证实了在所述诊断支援系统10、30中,即使在对心电位不规则的心房颤动患者等使用的情况下,相比于使用了iFR的以往手法,也能够得到与前述同样的效果。

[0049] 此外,证实了所述诊断支援系统10、30不仅能够在未对患者用药剂的安静时使用,而且还能够如以往的FFR的导出时那样一并使用作为最大充血状态的药剂来求出压力比 Pd/Pa ,不仅在安静时而且在用药剂时也能够导出血管内阻力低且稳定的状态下的压力比 Pd/Pa 。

[0050] 除此之外,本发明中的装置各部的结构并不限于图示结构例,只要实质上起到同样的作用,就能够进行各种变更。

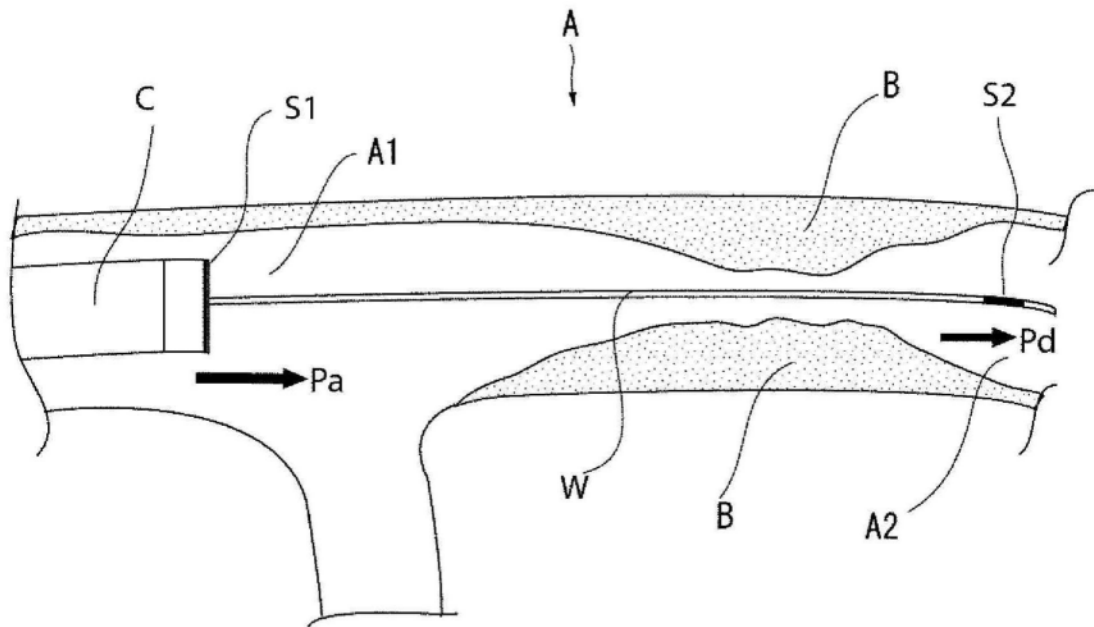


图1

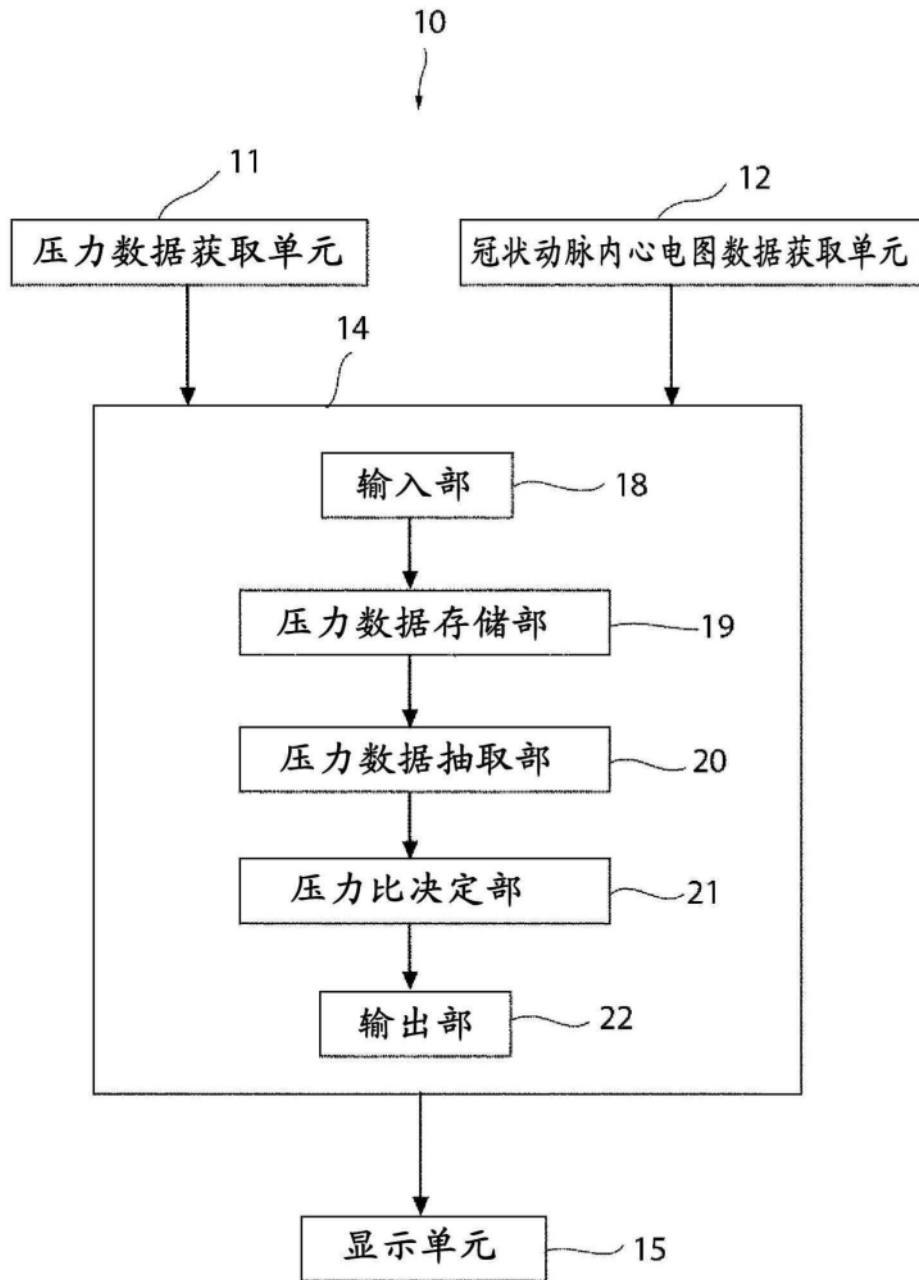


图2

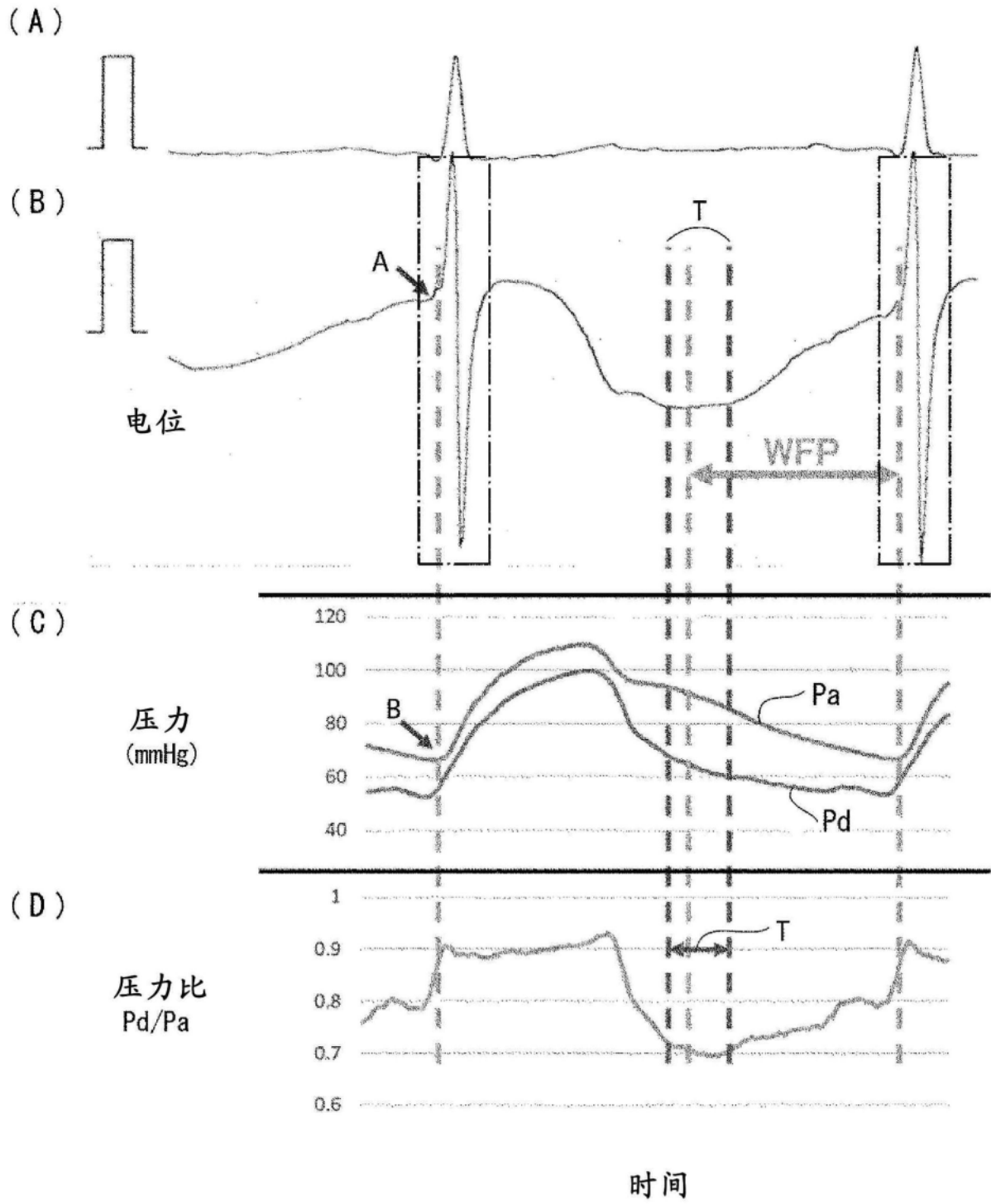


图3

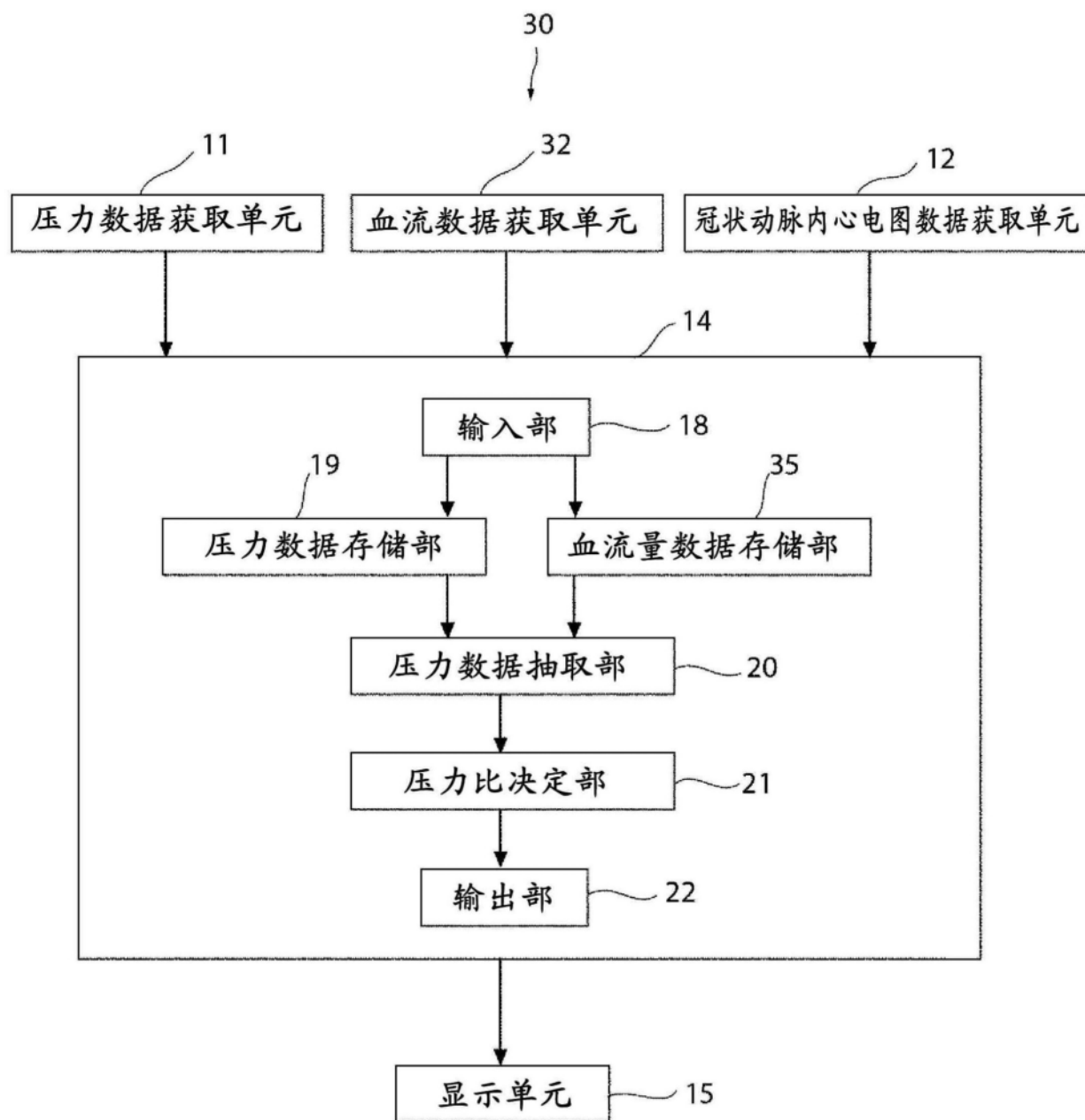


图4

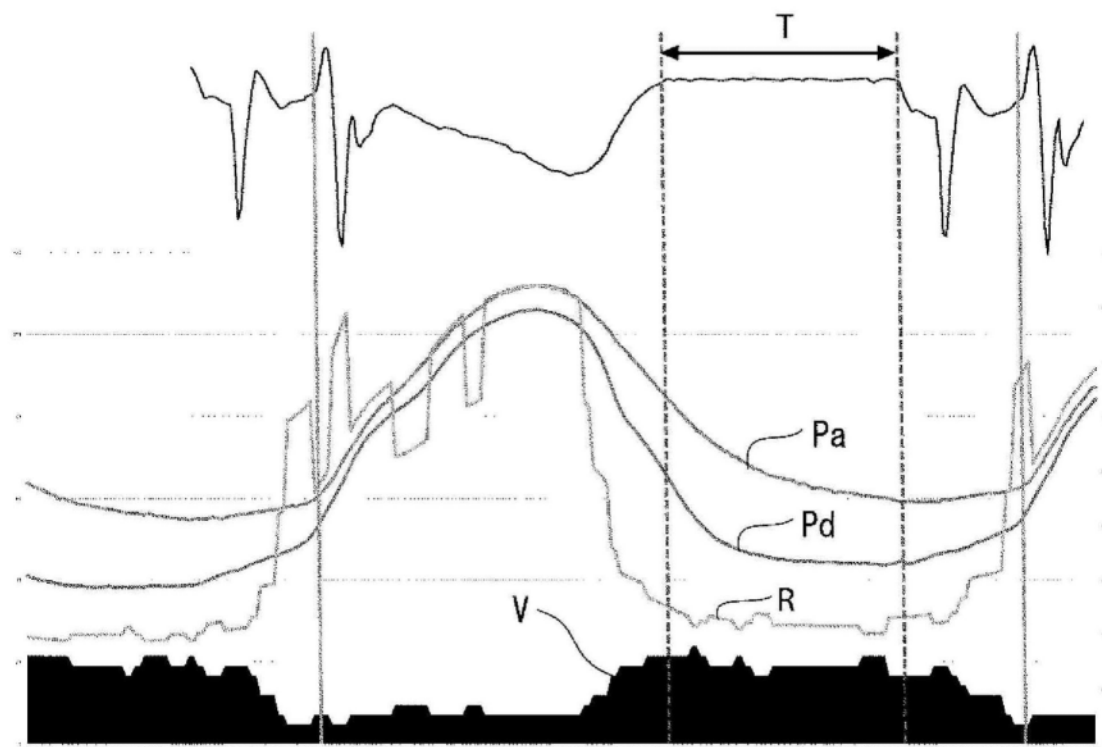


图5