

· 老年人心肾疾病专栏 ·

心肾综合征研究进展

王玉娟, 李月红

(北京大学人民医院肾内科, 北京 100044)

【摘要】 心肾综合征是指心脏或肾脏急性或慢性功能障碍而导致另一器官的急性或慢性功能损害的临床综合征。根据心肾疾病发病的相互关系将其分为五型。目前认为发病机制与肾素-血管紧张素-醛固酮系统及交感神经系统的过度激活、一氧化氮/氧自由基的失衡、贫血、炎症等相关。心肾综合征的治疗方面尚缺乏大样本临床试验资料, 可选择利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂、 β -受体阻滞剂、促红细胞生成素等。一些新型药物如选择性腺苷 A1 受体拮抗剂、血管加压素受体拮抗剂正进入临床, 如出现药物抵抗应早期行肾脏替代治疗。

【关键词】 心肾综合征; 发病机制; 分类; 治疗

【中图分类号】 R541; R692

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00002

Advances on research of cardiorenal syndrome

WANG Yujuan, LI Yuehong

(Department of Nephrology, People's Hospital, Peking University, Beijing 100044, China)

【Abstract】 The cardiorenal syndrome (CRS) is defined as a complex pathophysiological disorder of the heart and kidneys whereby acute or chronic dysfunction in one organ may induce acute or chronic dysfunction in the other. A new classification of CRS has been proposed with five subtypes that reflect the pathophysiology, the bidirectional nature of heart and kidney interaction and the time-frame. The pathophysiology of the CRS involves interrelated hemodynamic and neurohormonal mechanisms, including the renin-angiotensin-aldosterone system, the sympathetic nervous system, the imbalance between nitric oxide and reactive oxygen species, anemia, inflammation and others such as endothelin and arginine vasopressin system activation. CRS remains a challenge in treatment options. Traditional agents, including diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blocker, β -blockers and erythropoietin, are chosen to alleviate symptoms. Novel agents, such as adenosine A1 antagonists and vasopressin receptor antagonists, have been evaluated in randomized controlled trials. Renal replacement therapy should be used early if diuretic resistance exists.

【Key words】 cardiorenal syndrome; pathogenesis; classification; treatment

近年来, 急慢性心、肾疾病(如心功能衰竭或肾功能衰竭)的发病率逐年增加, 当这两种疾病同时存在时患者预后不良。心脏病及肾脏病有诸多共同的危险因素, 如高血压、糖尿病、高血脂、动脉粥样硬化、高尿酸、高同型半胱氨酸血症等。近年美国心脏协会指出, 蛋白尿及肾小球滤过率的下降是心血管疾病进展的独立危险因素。Smith 等^[1]指出, 肾功能恶化是心功能衰竭的独立危险因素, 心功能和肾功能衰退及其相互作用已得到医学界的广泛关注。

1 心肾综合征 (cardiorenal syndrome, CRS) 的定义及分型

CRS 最早由 Ledoux 于 1951 年提出, 当时仅仅是指心功能不全时引起肾功能不全。2004 年美国

立卫生研究院国家心肺和血液研究所召开专家会议, 提出 CRS 的定义(即狭义 CRS), 指慢性心力衰竭引起进行性肾功能损害、利尿剂抵抗、心脏容量负荷过重而使心力衰竭治疗受限等的情况。Ronco 等^[2]于 2008 年提出了目前被大多数人认可的 CRS 定义, 即心肾功能在病理生理上的紊乱, 其中一个器官的急性/慢性病变可以导致另一器官的急性/慢性病变, 强调了心/肾双向作用的本质, 并系统阐述了 CRS 的分型, 根据心肾疾病发病的急慢和先后, 将 CRS 分为 5 个亚型, 并于 2010 年对 CRS 的定义及其分型做了更详细的说明^[3], 现具体阐述如下。

1.1 I 型 CRS

又名急性 CRS, 即心功能急剧恶化引起急性肾脏损害, 多为急性失代偿性心力衰竭、急性冠脉综

合征及心源性休克。有研究表明,在急性失代偿性心功能衰竭的住院患者中,出现急性肾损伤的比率高达 27%~40%^[4]。目前临床上常导致 I 型 CRS 的有:(1)急性心肌梗死患者行经皮冠状动脉介入治疗时,造影剂的使用引起造影剂肾病,造成急性肾损害,高龄、糖尿病肾病的患者为多发人群;(2)急性心力衰竭患者在治疗过程中也易造成肾损害,如急性心力衰竭患者利尿效果不好时,常增大利尿剂的用量。有研究表明,大剂量呋塞米可引起急性肾小管间质性肾炎,大剂量袢利尿剂的应用易因血容量减低、肾脏灌注不足而导致肾功能损害。

1.2 II 型 CRS

又称慢性 CRS,即慢性心功能不全导致慢性肾脏病进行性恶化。此型 CRS 患病率高,63%的充血性心力衰竭住院患者可出现慢性肾脏病。常见慢性心脏病包括左室重构和功能障碍、心肌病、舒张功能不全、先天性心脏病等。其肾脏损伤机制主要与慢性心功能不全所致长期肾脏灌注减少、肾脏缺血及神经激素激活等一系列反应有关。血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)及血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)具有逆转左室肥厚、改善心功能的作用,在肾功能允许和无高钾血症的情况下,应尽可能使用该类药物。

1.3 III 型 CRS

即急性肾心综合征,是原发性肾脏疾病功能急剧恶化导致的急性心功能不全。其发病主要由于肾功能急剧恶化,引起水钠潴留增加心脏负荷、电解质及酸碱平衡紊乱导致心律失常、心肌收缩力下降等。在临床治疗方面,控制循环血容量、维持电解质及酸碱平衡尤为重要,在有血液透析指征时应尽早行血液净化替代治疗。

1.4 IV 型 CRS

即慢性肾心综合征,其特点是慢性原发性肾脏疾病导致心功能下降、左心室肥厚、左心室舒张功能减退和(或)不良心血管事件的增加。慢性肾功能衰竭时水钠潴留、容量负荷过重、电解质紊乱等因素均可导致慢性心功能不全的发生。因慢性肾功能不全及慢性心功能不全的相互作用,临床上往往不易辨别首发疾病。

1.5 V 型 CRS

也称继发性 CRS,其特点是由于急性或慢性全身性疾病如糖尿病、血管炎、免疫系统疾病和血液病如多发性骨髓瘤等所致的继发性心肾功能同时减

退,临床上要针对原发病给以相应的治疗。

2 发病机制

2.1 神经-体液调节机制

2.1.1 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)过度激活 RAAS 通过调节细胞外液容量、水钠平衡维持血流动力学稳定。在 CRS 的不同阶段,RAAS 的激活都起了重要作用。体内 RAAS 有循环及组织局部两种,心功能不全时肾灌注压降低、交感神经紧张性增高促进肾素释放,血循环内 RAAS 激活,血浆 Ang II 和醛固酮水平增高,导致水钠潴留,醛固酮产生增多可导致血管内皮损伤;另外,心肌、肾组织中均可表达 RAAS 的全部组分,组织局部 RAAS 激活,生成的 Ang II 在局部组织发挥更大的作用,包括促进心肌细胞及血管内皮细胞增生及纤维化、增大心肌耗氧量、促进心肌细胞肥大、加重肾功能损害等^[5],最终导致心肾衰竭。

2.1.2 交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)激活 交感神经系统通过刺激肾脏交感神经释放肾素来达到对细胞外液容量及血压的调节,长期 SNS 过度激活对肾内血管壁有促生长作用,肾素的释放导致 RAAS 的激活,引起水、钠潴留和增加心脏负荷并引起肾脏损害,促使 CRS 的发生,交感神经系统的过度激活还可诱导心肌细胞凋亡和增生及局灶性心肌坏死,加重心脏损害。过量儿茶酚胺可使心肌细胞膜离子转运异常,易诱发心律失常。另外, β -肾上腺素能受体敏感性下降可导致心脏的心率变异性变小,增加发生心律失常的风险。SNS 的过度激活还可影响脂质代谢,诱发氧自由基生成^[6]。神经-体液调节激活除通过 RAAS 和 SNS 激活加速肾损伤外,精氨酸加压素、儿茶酚胺释放增加也可造成肾小球滤过率下降、肾小管重吸收增加。

2.2 一氧化氮/氧自由基(nitric oxide/reactive oxygen species, NO/ROS)失衡

NO 是一种细胞内信使分子,参与机体多种病理生理过程,其生物学效应主要为扩张小血管、改善缺血心肌灌注、增加心肌收缩力等,活性氧的活性可衡量体内酶类抗氧化系统防御自由基损伤的能力。肾缺血时肾脏血管内皮和肾小管内 NO 生成异常,NO 和 ROS 间的平衡被打破,机体抗氧化能力下降,NO 生物效应下降从而造成血容量的增加及血压的增高。

2.3 贫血

贫血是心血管事件死亡的独立危险因素,慢性

肾功能不全时肾实质的破坏导致促红细胞生成素产生减少,尿毒症时甲状旁腺激素、胺类等物质在体内积蓄,抑制骨髓造血功能并使红细胞生存期缩短而导致贫血。研究表明,97%的慢性肾功能不全患者可合并贫血,贫血引起缺氧,初期心率加快、交感神经兴奋使心肌收缩力增强、心排出量增加。随着贫血程度的加重,心肌缺氧及肺动脉收缩所致肺动脉压升高,可使右室负荷加重,心肌收缩力下降,最终导致心力衰竭。另一方面,心力衰竭时心排出量降低,全身血液再分配使肾脏灌注压降低、肾血管收缩导致肾脏缺血缺氧,造成肾皮质和髓质损伤,引起肾功能不全,而肾实质的破坏又能引起肾性贫血,反过来加重心力衰竭及促进肾功能进一步恶化,造成心肾损伤相互作用的恶性循环。慢性心血管疾病、慢性肾脏病及贫血三者互相影响形成恶性循环,因此又称心肾贫血综合征(cardiorenal anemia syndrome, CRAS)。

2.4 炎症

炎症可导致心衰加重,在心衰患者的血浆及心肌细胞中,均可检测到 IL-6 及 TNF- α 含量升高,且与疾病的进展相关。炎症也是尿毒症的重要致病因素,在慢性肾衰竭患者中,同时合并 C 反应蛋白升高将增加心肌梗死的发生概率。炎症亦可通过激活氧自由基的生成造成心、肾损伤。Wassmann 等^[7]在体外实验中发现,IL-6 可诱导大鼠血管平滑肌细胞中的 AT1 受体及 ANG-II 表达上调并促进 ROS 生成,提示炎症和 RAS 激活两者间可能存在关联。

3 治疗

3.1 CRS 的药物治疗

3.1.1 利尿剂 利尿剂通过降低左、右心室充盈压、减少外周循环充血及肺水肿等作用有效减轻心脏前负荷、缓解心衰症状,为美国心衰协会指南推荐的一线治疗药物^[8],利尿剂亦能通过降低肾静脉压改善肾功能。然而,在 CRS 患者中,由于神经激素过度激活、肾灌注减少等因素,往往更容易导致利尿剂抵抗。另一方面,利尿剂的不合理使用可以加重肾脏损害并与泵衰竭、猝死相关,利尿剂还可激活 RAAS,加重 CRS。应严格掌握利尿剂应用适应证,合理应用利尿剂。(1)袢利尿剂的静脉连续滴注。当肾小球滤过率 $<25\sim30\text{ml/min}$ 、首次给药后未能获得利尿作用时,可使用袢利尿剂持续静脉滴注,以维持转运至肾小管的最佳药物比率^[9]。对慢性失代偿性心力衰竭患者短期的小规模随机对照研究显示,在同剂量时持续滴注和脉冲疗法对肾功能短期和长期

的影响相同,但持续滴注利尿效果较好^[9]。(2)应用新型袢利尿剂。托拉塞米作为新的长效吡啶磺酰胺类强效袢利尿剂于 2003 年在我国上市使用,其疗效及安全性均优于呋塞米,且有醛固酮拮抗作用,静脉应用可克服利尿剂抵抗。(3)袢利尿剂与噻嗪类利尿剂联用。噻嗪类利尿剂可通过阻断远端小管重吸收增强袢利尿剂的效果。(4)与其他药物合用增强利尿效果。也有研究表明,与小剂量多巴胺、选择性腺苷 A1 受体拮抗剂^[10, 11]等药物合用,可增强利尿效果。

3.1.2 正性肌力药物 小剂量多巴胺 $[0.5\sim2\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})]$ 作用于多巴胺受体,使肾及肠系膜血管扩张,肾血流量及肾小球滤过率增加,尿量及钠排泄量增加。中剂量 $[2\sim5\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})]$ 可激动 β_1 受体,产生正性肌力作用,使心肌收缩力及心搏量增加,最终使心排量增加,小到中剂量多巴胺可通过以上机制对 CRS 起到治疗作用。另外,有研究表明,多巴胺能通过抑制醛固酮释放、抑制 $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶显现利钠效应,但迄今临床尚无获取小剂量多巴胺预防及治疗急性肾衰竭的证据。其他正性肌力药物如多巴酚丁胺、米力农和左西孟旦等,虽能改善短期的血流动力学和肾功能,但对病死率的影响还有待进一步研究^[12]。

3.1.3 β -受体阻滞剂 近年多项临床试验已证实, β -受体阻滞剂可减轻慢性心功能衰竭患者因持续交感神经系统过度兴奋而引起的不良反应,对慢性心力衰竭的治疗有良好效应,且一般不会对肾功能造成不利影响。研究表明,第三代 β -受体阻滞剂如奈必洛尔等除能抑制 SNS 外,还能通过血管内皮细胞上的 β 肾上腺素受体激动作用,调解内皮功能及 NO 依赖性的血管扩张,提高 NO 生物利用度,在有肾功能损伤的慢性心功能不全患者中, β -受体阻滞剂可延长其生存时间^[13]。

3.1.4 ACEI 及 ARB 在慢性肾脏疾病中,ACEI/ARB 的使用可降低蛋白尿,延缓肾功能不全的进展,并能抑制 RAAS 激活,逆转左室肥厚,改善左室功能,提高存活率。但没有证据、也不提倡 ACEI 与 ARB 联用。ACEI/ARB 的使用可导致血肌酐水平升高^[14],建议在应用的过程中从小剂量开始,逐渐增加剂量,注意检测血钾、肾功能,肌酐 $>265\mu\text{mol/L}$ 时需慎用,双肾动脉狭窄的患者应禁用。

3.1.5 促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)及铁剂 CRAS 是 CRS 的主要发病机制之一,贫血的纠正具有重要的治疗意义。EPO 可通过促进红细胞生成、纠正贫血,改善慢性心力衰竭和肾功能不全组

织重塑和纤维化进程。EPO 还有抗氧化、抗细胞凋亡、调节炎性反应、减轻心肾组织损伤和促进血管新生等作用。有研究指出,对于心力衰竭合并慢性肾功能不全的患者,在标准抗心力衰竭和抗慢性肾功能不全治疗的基础上,只要血红蛋白低于 100g/L,均可给予 EPO 治疗^[15]。铁剂的补充也是贫血治疗的有效措施,在应用 EPO 的同时应注意铁含量的监测。

3.1.6 血管加压素受体拮抗剂 由于心力衰竭患者的心排出量降低,通过颈动脉窦压力感受器反射性引起血管加压素浓度升高,目前证实的血管加压素受体有 3 种亚型(V1 α , V2 和 V3 受体),分别参与血管收缩、肾脏对水的重吸收及促肾上腺皮质激素的分泌^[16],主要作用是调节水的重吸收、维持体液渗透压、血容量、血压等。目前应用于临床的血管加压素受体拮抗剂主要为以下两种:选择性 V2 受体拮抗剂托伐普坦和 V1 α 和 V2 受体阻断剂考尼伐坦。研究显示,托伐普坦在提升血钠方面作用显著,于给药第 4 天及第 30 天为作用高峰^[17],并且可以在短期内改善心功能而对肾脏无损伤^[28],临床使用较安全,已有研究表明其适用于肝肾综合征腹水并低血钠患者,是否在 CRS 合并低钠血症的患者有相同作用还需进一步研究。

3.1.7 选择性腺苷 A1 受体拮抗剂 腺苷与 A1 受体结合可促使入球动脉收缩,降低肾血流量和 GFR,增强近端小管钠的重吸收,而腺苷 A1 受体拮抗剂则通过阻断其相互结合、阻断肾小管肾小球反馈机制从而改善肾功能、逆转利尿剂抵抗^[18]。Givertz 等^[19]通过对 A1 拮抗剂 KW-3902 的研究证实了腺苷受体阻断剂在加强利尿、减少利尿剂用量和保存肾功能方面的潜在用途。目前关于选择性 A1 腺苷受体拮抗剂 KW-3902 静脉制剂的大样本三期临床试验研究正在进行,以进一步评估其在治疗心力衰竭和保护肾功能方面的安全性和有效性^[20]。

3.2 连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT)

当 CRS 患者出现不能纠正的水电解质及酸碱平衡紊乱、无尿或少尿、血肌酐进行性升高、持续的容量负荷及药物抵抗等情况时,需考虑使用血液净化治疗。CRS 患者心肾功能均有损害,其血流动力学不稳定、体内毒素积蓄、神经体液机制激活,CRRT 尤其适合,如在急性失代偿性心力衰竭、肾功能进行性恶化、血流动力学不稳定、严重容量负荷过度、难以纠正的电解质及酸碱平衡紊乱、利尿剂抵抗、伴随多器官功能衰竭、心包炎、脑水肿的患者。

与常规血液透析相比,CRRT 能够缓慢清除多余水分及溶质,纠正电解质紊乱,避免血容量急剧波动,减少低血压及心律失常事件,并可持续清除炎症因子,对于血流动力学不稳定的患者效果好。在慢性失代偿期心力衰竭患者中,无论其是否伴有肾功能不全,往往存在血管反应力差及利尿剂抵抗,造成治疗困难。而 CRRT 可通过排除过多的水分,消除水肿,恢复患者对利尿剂的反应性,同时不会引起 RAAS 及 SNS 的过度激活,对心血管功能影响小,保证机体内环境的稳定,提高难治性心力衰竭的治疗效果,减少心力衰竭对肾脏的损害。当存在透析指征时,宜尽早应用 CRRT 延缓心、肾疾病的进展。

总之,CRS 作为一种新近认识的疾病,因其具有病理生理机制复杂、治疗效果差、预后不良等特点,已得到越来越多的重视。尽管近年对 CRS 的研究取得了一些进展,但目前仍缺乏大样本的循证医学研究,还需要对其发病机制、治疗策略进行进一步探讨。

【参考文献】

- [1] Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, *et al.* Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47 (10): 1987-1996.
- [2] Ronco C, Hapio M, Mouse AA, *et al.* Cardiorenal syndrome[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(19): 1527-1539.
- [3] Ronco C, McCullough P, *et al.* Cardiorenal syndrome: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative[J]. Eur Heart J, 2010, 31(6): 703-711.
- [4] Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong[J]. Intensive Care Med, 2008, 34(5): 957-962.
- [5] Brewster UC, Setaro JF, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system: cardiorenal effects and implications for renal and cardiovascular disease states[J]. Am J Med Sci, 2003, 326(1): 15-24.
- [6] Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, *et al.* The severe cardiorenal syndrome: Guyton revisited[J]. Eur Heart J, 2005, 26(1): 11-17.
- [7] Wassmann S, Stumpf M, Strehlow K, *et al.* Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor[J]. Circ Res, 2004, 94(4): 534-541.
- [8] Heart Failure Society of America. HFSA 2006 comprehensive heart failure guideline[J]. J Card Fail, 2006, 12(1): 1-2.
- [9] Felker GM, Lee KL, Bull DA, *et al.* Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure[J]. N Engl J Med, 2011, 3; 364(9): 797-805.
- [10] Ditttrich HC, Gupta DK, Hack TC, *et al.* The effect of

- KW-3902, an adenosine A1 receptor antagonist, on renal function and renal plasma flow in ambulatory patients with heart failure and renal impairment[J]. *J Card Fail*, 2007, 13(8): 609-617.
- [11] Dohadwala MM, Givertz MM. Role of adenosine antagonism in the cardiorenal syndrome[J]. *Cardiovasc Ther*, 2008, 26(4): 276-286.
- [12] Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, *et al*. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial[J]. *JAMA*, 2007, 297(17): 1883-1891.
- [13] Dessy C, Saliez J, Ghisdal P, *et al*. Endothelial beta3-adrenoreceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation beta-blocker nebivolol[J]. *Circulation*, 2005, 112(8): 1198-1205.
- [14] Fedele F, De Luca L, Gheorghiade M. Current perspectives of the cardiorenal syndrome: recognition and treatment[J]. *Ital Heart J*, 2005, 6(12): 941-945.
- [15] Riter HG, Redfield MM, Burnett JC, *et al*. Nonhypotensive low dose nesiritide has differential renal effects compared with standard dose nesiritide in patients with acute decompensated heart failure and renal dysfunction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(11): 2334-2335.
- [16] Lemmens-Gouber R, Kamyar M. Vasopressin antagonists[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2006, 63(15): 1766-1779.
- [17] Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, *et al*. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V₂-receptor antagonist, for hyponatremia[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(20): 2099-2112.
- [18] Gottlieb SS. Adenosine A1 antagonists and the cardiorenal syndrome[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2008, 5(2): 105-109.
- [19] Givertz MM, Massie BM, Fields TK, *et al*. The effects of kw-3902, an adenosine A1-receptor antagonist, on diuresis and renal function in patients with acute decompensated heart failure and renal impairment or diuretic resistance[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(16): 1551-1560.
- [20] Chaparro S, Dittrich HC, Tang WW. Rolofylline (KW-3902): a new adenosine A1-receptor antagonist for acute congestive heart failure[J]. *Future Cardiol*, 2008, 4(2): 117-123.
- (编辑: 王雪萍)

· 消 息 ·

《心血管病防治知识》征稿启事

《心血管病防治知识》(半月刊)是由国家新闻出版总署批准,中华人民共和国卫生部、中国科学技术协会、中华医学会心血管病学、卫生部心血管病防治研究中心指导,广东科学技术协会主管、主办的国家一级专业性学术刊物。

《心血管病防治知识》创刊于 2002 年,2010 年 7 月 5 日经广东省新闻出版局批准为半月刊,每月出版两期,上半月为科普,下半月为专业学术。本刊以广大心脑血管疾病的预防与临床工作者为主要读者对象,报道最新专业领域资讯及临床领先的科研成果和经验,以及对临床有指导作用且与临床紧密结合的基础理论研究。本刊国际刊号:ISSN1672-3015,国内刊号:CN44-1581/R,邮发代号:46—192,定价:8 元,半月刊。全国各大邮局均可订阅。

办刊宗旨:贯彻党和国家的卫生工作方针政策,贯彻理论与实践、普及与提高相结合的方针,反映我国疾病预防及临床与科研工作的重大进展,促进国内外的学术交流。

本刊栏目有论著、临床观察/研究、综述与进展、专题报告、理论探讨、经验交流、病例讨论、临床护理等,欢迎投稿。

投稿邮箱:100871 北京市北京大学 100871-009 信箱

投稿邮箱:xxgbfz@163.com

咨询电话:010-52580688

网址: <http://www.hao910.com/xxgfz>