

阿奇霉素对幽门螺杆菌感染合并慢性阻塞性肺疾病急性加重患者的预防作用

延安大学附属医院东关分院 白金娥 刘文慧* 贺艳,延安 716000

摘要 目的:探讨阿奇霉素(AZ)对有无幽门螺杆菌(HP)感染慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重的预防作用。方法:前瞻性选择接受治疗的COPD稳定期患者138例为研究对象。应用C-13呼气试验检测系统进行HP检测,将患者分为HP阳性组(32例)和HP阴性组(106例)。根据AZ及安慰剂(PL)使用情况又分为:HP+/AZ组18例、HP+/PL组14例、HP-/AZ组56例、HP-/PL组50例。应用肺功能仪检测患者入组时肺功能(FEV_1 、 FEV_1 占预计值百分比、FVC、FVC占预计值百分比、 FEV_1/FVC)。按照COPD全球倡议(GOLD)分级将COPD患者分为I期、II期、III期、IV期。采用酶联免疫吸附法测定血清CRP及sTNFR75水平。以无COPD急性加重人数/分组总人数作为无COPD急性加重患者比例,并记录1~12月份各组无COPD急性加重患者比例。采用Kaplan-Meier法绘制无COPD急性加重患者比例曲线、Log-rank法进行无COPD急性加重患者比例曲线比较。结果:HP+/AZ组首次出现急性加重时间为 (10.24 ± 4.65) 个月,HP+/PL组为 (7.52 ± 3.38) 个月,HP-/AZ组为 (8.05 ± 4.68) 个月,HP-/PL组为 (5.52 ± 5.18) 个月。Log-rank显示,HP+/AZ组与HP+/PL组、HP-/AZ组、HP-/PL组之间差异有统计学意义($P < 0.05$),其余组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。HP+/AZ组、HP+/PL组、HP-/AZ组、HP-/PL组COPD患者3个月、6个月CRP水平与基础水平相比差异有统计学意义($P < 0.05$);HP+/AZ组COPD患者3个月、6个月sTNFR75水平与基础水平相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。HP+/PL组、HP-/AZ组、HP-/PL组COPD患者,3个月、6个月CRP及sTNFR75水平与HP+/AZ组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。HP+/PL组、HP-/PL组在3个月、6个月不良反应发生率显著低于HP+/AZ组和HP-/AZ组($P < 0.05$)。结论:AZ对HP感染的COPD急性加重患者具有预防作用。

关键词 阿奇霉素;幽门螺杆菌;慢性阻塞性肺疾病;预防

中图分类号 R563 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20180409

Preventive effect of Azithromycin on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with Helicobacter Pylori infection BAI Jin'e, LIU Wen-hui*, HE Yan. Affiliated Hospital of Yan'an University Dongguan Branch, Yan'an 716000, China

Abstract Objective: To investigate the preventive effect of azithromycin (AZ) on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with or without Helicobacter pylori (HP) infection. Methods: 138 patients with stable COPD were selected as study subjects. The patients were divided into HP positive group (HP+, $n=32$) and HP negative group (HP-, $n=106$) according to whether or not the patients had HP infection. According to the use of AZ and placebo (PL), they were divided into HP+/AZ group, HP+/PL group, HP-/AZ group and HP-/PL group, each with 18 cases, 14 cases, 56 cases and 50 cases respectively. The C-13 breath test system was used for HP test to determine whether HP was positive or negative. Using the lung function instrument, the pulmonary functions were tested: FEV_1 , FEV_1 accounting for the expected percentage, FVC, FVC accounting for the expected value of percentage, and FEV_1/FVC . According to the global initiative for COPD (GOLD) classification, COPD patients were divided into I, II, III and IV phases. CRP levels and sTNFR75 levels, after 3 and 6 months were measured by enzyme-linked immunosorbent assay using the ELISA kit. The proportion of patients without acute exacerbation of COPD/group as the proportion of patients without COPD exacerbation was recorded, and the proportion of patients without acute exacerbation of COPD in 1-12 months was recorded. The proportion curve of acute exacerbation of non COPD was drawn by Kaplan-Meier method, and the proportion curve of acute exacerbation of non COPD patients was compared by Log-rank method. Results: The initial time for the time of acute exacerbation in HP+/AZ group was (10.24 ± 4.65) months, (7.52 ± 3.38) months in HP+/PL group, (8.05 ± 4.68) months in HP-/AZ group, and (5.52 ± 5.18) months in HP-/PL group respectively. Log-rank showed that the difference between HP+/

*通信作者:刘文慧, E-mail: 562784436@qq.com

AZ group and HP +/PL group, HP-/AZ group or HP-/PL group was statistically significant ($P < 0.05$), but there was no significant difference among HP +/PL group, HP-/AZ group and HP-/PL group ($P > 0.05$). At 3rd and 6th month, CRP levels HP +/AZ group, HP +/PL group, HP-/AZ group and HP-/PL group were significantly different from the basal levels ($P < 0.05$). At 3rd and 6th month, sTNFR75 levels in HP +/AZ group were significantly different from the basic levels ($P < 0.05$). The levels of CRP and sTNFR75 at 3rd and 6th month in HP +/PL group, HP-/AZ group and HP-/PL group were significantly different from those in HP +/AZ group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in HP +/PL group and HP-/PL group at 3rd and 6th month was significantly lower than that in HP +/AZ group and HP-/AZ group ($P < 0.05$). Conclusion: AZ is effective in preventing COPD exacerbations in patients with HP seropositivity.

Key words Azithromycin; *Helicobacter pylori*; Chronic obstructive pulmonary disease; Prevention

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)中有 15% ~ 20% 患者存在持续性全身性炎症反应^[1]。胃肠道是炎症的主要调节和驱动器官, COPD 患者的胃肠轴可能会受到干扰^[2]。已有报道 COPD 患者中幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)感染的发病率逐年增加^[3]。一项关于肺健康研究的血清标本中发现 18% 的 COPD 患者伴有 HP 感染, 而该感染与全身炎症反应和肺功能下降有关^[4]。阿奇霉素(Azithromycin, AZ)在体内和体外都有杀菌作用, 对 COPD 患者主要起预防疾病恶化作用^[5]。一般而言, AZ 的免疫调节作用主要是减弱人单核细胞的 Th1 反应, 降低 TNF- α 的产生。然而, HP 感染是否改变了 AZ 对 COPD 患者的疗效尚不清楚。本研究主要通过比较 AZ 对有无 HP 感染 COPD 患者急性加重预防作用的差异, 探讨 AZ 对 COPD 患者的疗效。

资料与方法

一般资料 前瞻性选择 2015 年 1 月 ~ 2015 年 12 月在延安大学附属医院接受治疗的 COPD 稳定期患者 138 例为研究对象。应用 C-13 呼气试验检测系统参照前人方法进行^[6]。所有入选患者检查前需空腹 3 h, 应用 C-13 呼气试验检测试剂盒(北京勃然制药有限公司, 国药准字: H20061169), 参照试剂盒说明书要求用温开水完整口服一颗胶囊, 静坐 15 min 后向专用的呼气卡中吹气留取样本, 再将呼气卡放入呼气红外光谱分析仪内。测定结果值 = 测定样本中同位素丰度分差值 - 基线样本中同位素丰度分差值, 测定结果值 > 4 为 HP 阳性, 测定结果值 ≤ 4 为 HP 阴性。根据患者有无 HP 感染分为 HP 阳性组(32 例)和 HP 阴性组(106 例)。其中, HP 阳性组男 20 例, 女 12 例, 年龄 34 ~ 76 岁, 中位年龄 67 岁; HP 阴性组男 72 例, 女 34 例, 年龄 34 ~ 79 岁, 中位年龄 66 岁。根据 AZ 及安慰剂(Placebo, PL)使用

情况又分为: HP +/AZ 组(18 例)、HP +/PL 组(14 例)、HP-/AZ 组(56 例)、HP-/PL 组(50 例)。

纳入和排除标准 纳入标准: 符合中华医学会呼吸病学分会 COPD 学组制定的 COPD 诊治指南患者^[7]; 年龄 > 30 岁患者; COPD 症状稳定期, 第 1 秒用力呼气量(first expiratory volume, FEV₁) 预计值为 30% ~ 70% 患者; 1 周内未接受抗感染治疗患者; 无药物应用禁忌证患者; 无其他脏器严重疾病患者; 住院时间 > 7 d 患者。排除标准: 伴有心、肝、脾、肾等重要脏器损伤患者; 其他中枢神经系统疾病以及自身免疫系统疾病患者; 治疗过程中死亡的患者; 哮喘及静息心率 > 100 次/min 患者; 患有其他肺部疾病(肺结核、支气管扩张)患者; 对 AZ 过敏患者; 听力障碍患者。本研究获得我院医学伦理学委员会批准, 且所有研究对象均知情同意。

方法 ①HP +/AZ 组: 18 例 HP 阳性患者口服 AZ 分散片(北京京丰制药有限公司, 国药准字: H20064343) 250 mg/d; ②HP +/PL 组: 14 例 HP 阳性患者口服安慰剂(北京京丰制药有限公司, 内容为淀粉); ③HP-/AZ 组: 56 例 HP 阴性患者口服 AZ 分散片 250 mg/d; ④HP-/PL 组: 50 例 HP 阴性患者口服安慰剂。其他辅助治疗 COPD 患者方法一致。

肺功能检测: 参照前人方法进行^[8]。所有患者入组时应用肺功能仪进行肺功能检测, 主要指标有 FEV₁、FEV₁ 占预计值百分比、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、FVC 占预计值百分比、FEV₁/FVC。按照“慢性阻塞性肺疾病全球倡议”(global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD) 分级方案分为 I 期、II 期、III 期、IV 期^[9]。

血 CRP 及 sTNFR75 水平测定: 抽取患者入院时及 3 个月、6 个月后清晨空腹静脉血 2 ~ 10 mL, 3 000 r/min 离心 5 min 后取上清液, 标本于 -20°C 保存待测, 利用美国 R&D systems 公司生产的人 CRP

ELISA 试剂盒、人 sTNFR75 ELISA 试剂盒采用酶联免疫吸附测定法测定。以无 COPD 急性加重人数/分组总人数作为无 COPD 急性加重患者比例,并记录 1~12 月份各组无 COPD 急性加重患者比例。

统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料用百分数(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 Kaplan-Meier 法绘制无 COPD 急性加重患者比例曲线、对数秩检验(Log-rank)进行无 COPD 急性加重患者比例曲线比较。

结 果

COPD 患者 HP 阳性组与阴性组临床特征 COPD 患者 HP 阳性组(HP+/AZ、HP+/PL)与 HP 阴性组(HP-/AZ、HP-/PL)在性别、年龄、吸烟史及嗜酒史例数、过去 1 年住院史、FEV₁、FEV₁ 占预计值比例、FVC、FVC 占预计值百分比、FEV₁/FVC、GOLD 等级方面差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

4 组无 COPD 急性加重患者比例 HP+/AZ 组首次出现急性加重时间为(10.24 ± 4.65)个月,HP+/PL 组为(7.52 ± 3.38)个月,HP-/AZ 组为(8.05 ± 4.68)个月,HP-/PL 组为(5.52 ± 5.18)个月。Log-rank 显示,HP+/AZ 组与 HP+/PL 组、HP-/AZ 组、HP-/PL 组之间差异有统计学意义($P < 0.05$),其余组间差异无统计学意义($P > 0.05$),见图 1。

4 组 COPD 患者血 CRP、sTNFR75 水平 入院时 HP+/AZ 组、HP+/PL 组、HP-/AZ 组、HP-/PL 组 COPD 患者血 CRP 及 TNF-R75 水平差异无统计学意义,3 个月、6 个月血 CRP 水平与入院时相比差异有统计学意义($P < 0.05$);HP+/AZ 组 COPD 患者 3 个月、6 个月 sTNFR75 水平与入院时相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。HP+/PL 组、HP-/AZ 组、HP-/PL 组 COPD 患者,3 个月、6 个月血 CRP 及

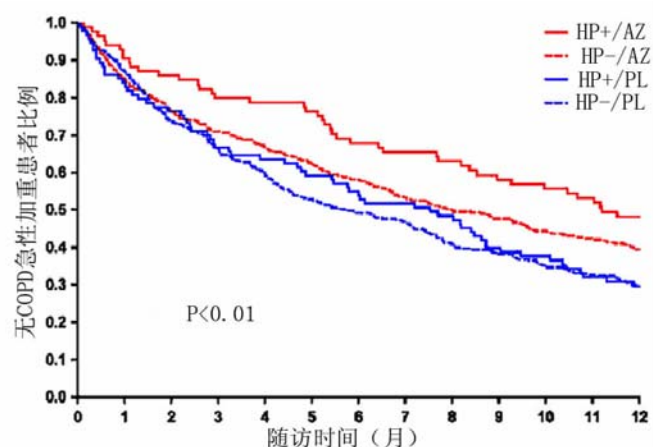


图 1 4 组无 COPD 急性加重患者比例比较

sTNFR75 水平与 HP+/AZ 组相比差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

4 组 COPD 患者 3 个月、6 个月不良反应发生率 HP+/PL 组、HP-/PL 组 3 个月、6 个月不良反应发生率显著低于 HP+/AZ 组和 HP-/AZ 组($P < 0.05$),见表 3。所有患者听力减弱、腹痛腹泻、皮疹轻微反应在停药后症状自行痊愈。

讨 论

AZ 具有强效抗菌、作用稳定以及不良反应少等优点。有报道指出,大环内酯类药物(如 AZ 等)的慢性预防性治疗可降低 COPD 患者急性加重的风险。Ra 等^[10]指出 AZ 对 HP 阳性 COPD 急性加重患者的预防作用更显著。赵敏等^[11]指出每日口服低剂量 AZ 可以有效预防 COPD 急性加重,该治疗方法简单、安全有效,无不良反应发生。然而,许多国家和国际准则则认为应避免过量使用 AZ,这是因为 AZ 长期使用会带给患者副作用。包括听力、视力下降,心律失常,造成抗菌素耐药性^[12]。因此,开发生物标记物应用于 COPD 病情加重方面预测在临床上至关重要。Han 等^[13]发现 AZ 的应用在戒烟者、老年患者和轻度 COPD 患者中的临床疗效最大。

表 1 COPD 患者 HP 阳性组与阴性组临床特征比较

组别	例	性别(例)		年龄 (岁)	吸烟史 (例)	嗜酒史 (例)	过去 1 年住院史 (例)	FEV ₁ (L)
		男	女					
HP+ 组	32	20	12	65.3 ± 12.2	8	11	15	1.2 ± 0.5
HP- 组	106	72	34	66.1 ± 12.1	22	25	65	1.1 ± 0.5

组别	例	FEV ₁ (%)	FVC		FEV ₁ /FVC (%)	GOLD 等级(例)		
			(L)	(%)		II	III	IV
HP+ 组	32	38.6 ± 15.2	2.5 ± 0.9	68.0 ± 15.6	42.3 ± 12.3	7	10	15
HP- 组	106	38.7 ± 15.4	2.7 ± 0.8	70.1 ± 15.1	42.4 ± 12.4	25	35	46

表 2 4 组 COPD 患者血 CRP、sTNFR75 水平比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	CRP(mg/L)			sTNFR75(μ g/L)		
		入院时	3 个月	6 个月	入院时	3 个月	6 个月
HP+/AZ 组	18	4.8 $\pm$ 3.9	4.3 $\pm$ 2.6 [*]	3.8 $\pm$ 2.2 [*]	8.8 $\pm$ 4.5	7.1 $\pm$ 3.5 [*]	6.9 $\pm$ 3.1 [*]
HP-/AZ 组	56	4.9 $\pm$ 3.2	4.6 $\pm$ 2.5 ^{*Δ}	4.2 $\pm$ 2.1 ^{*Δ}	8.7 $\pm$ 4.7	8.6 $\pm$ 3.5 ^{Δ}	8.8 $\pm$ 3.5 ^{Δ}
HP+/PL 组	14	4.8 $\pm$ 3.3	5.1 $\pm$ 3.2 ^{*Δ}	5.3 $\pm$ 3.2 ^{*Δ}	8.8 $\pm$ 4.1	8.8 $\pm$ 4.1 ^{Δ}	8.9 $\pm$ 4.5 ^{Δ}
HP-/PL 组	50	4.9 $\pm$ 3.4	5.2 $\pm$ 3.3 ^{*Δ}	5.4 $\pm$ 3.2 ^{*Δ}	8.7 $\pm$ 4.3	8.8 $\pm$ 4.1 ^{Δ}	8.9 $\pm$ 4.1 ^{Δ}

注:与本组入院时比较,^{*} $P < 0.05$;与 HP+/AZ 同时时间比较, ^{Δ} $P < 0.05$

表 3 4 组 COPD 患者 3 个月、6 个月不良反应发生情况比较

组别	例	听力减弱(例)		腹痛腹泻(例)		皮疹(例)		发生率(%)	
		3 个月	6 个月	3 个月	6 个月	3 个月	6 个月	3 个月	6 个月
HP+/AZ 组	18	1	1	2	2	0	1	16.67	22.2
HP-/AZ 组	56	3	4	1	2	3	2	12.5	14.3
HP+/PL 组	14	0	0	1	1	0	0	7.1 [*]	7.1 [*]
HP-/PL 组	50	0	0	1	1	1	2	4.0 ^{Δ}	6.0 ^{Δ}

注:与 HP+/AZ 组比较,^{*} $P < 0.05$;与 HP-/AZ 组比较, ^{Δ} $P < 0.05$

但是,在他们的研究中,需要抗生素和类固醇治疗的年轻患者和气流受限的高 GOLD 患者病情加重。本研究中,在无 COPD 急性加重患者比例方面 HP+/AZ 组与其它 3 组之间差异有统计学意义,表明 AZ 对 HP 感染 COPD 患者急性加重更有预防作用。AZ 的药理作用能有效地抑制细菌感染,减少患者鼻咽部的细菌定植,具有直接和间接的抗感染效果,增强肺部和呼吸系统的防御能力,预防 COPD 加重。sTNFR75 是一种抗炎介质,它可能与内源性抗炎能力降低或者与气道内炎症因子与抗炎介质的失衡有关^[14]。sTNFR75 高表达对 TNF- α 活性有影响,降低炎症反应,可以作为机体炎症水平的标志物。李现东等^[15]指出急性加重期 COPD 患者体内 sTNFR75 表达降低,稳定期 sTNFR75 表达上升。本研究与上述结论一致。此外,4 组 COPD 患者 3 个月、6 个月 CRP 水平与入院时相比差异有统计学意义。研究表明 CRP、sTNFR75 水平在预测 COPD 急性加重患者方面的优势,可见大环内酯类药物防治 COPD 的功效表现在非抗菌的作用效果上,具有潜在的抗炎作用和免疫调节作用。此外,HP+/PL 组、HP-/PL 组在 3 个月、6 个月不良反应发生率显著低于 HP+/AZ 组和 HP-/AZ 组,听力减弱、腹痛腹泻、皮疹轻微反应在停药后症状自行痊愈。大量研究指出,AZ 耐受性良好,不良反应发生率较低,多为轻到中度可逆性反应。可表现为胃肠道反应、皮肤反应等,较少见于过敏反应、心血管系统、胃肠道、泌尿生殖系统、造血系统、肝胆系统、精神神经系统等。有报道大环内酯类抗生素能损害患者的听力^[16]。有些

患者服用 AZ 后曾出现听力损害包括听力丧失、耳鸣和/或耳聋等不良反应^[17]。有研究表明这种现象与患者持续大剂量使用该药有关,通过对这些患者的随诊,发现大多数患者的听力可恢复。罕有 AZ 引起味觉变化的报道。

参考文献

- 1 Rennard SI, Locantore N, Delafont B, et al. Identification of five chronic obstructive pulmonary disease subgroups with different prognoses in the ECLIPSE cohort using cluster analysis[J]. Am Thorac Soc, 2015, 12(3):303-312.
- 2 Young RP, Hopkins RJ, Marsland B. The gut-liver-lung axis. Modulation of the innate immune response and its possible role in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2016, 54(1):161-169.
- 3 Feng W, Liu J, Yun Z, et al. Association of Helicobacter pylori infection with chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis: a meta-analysis of 16 studies[J]. Infect Dis (Lond), 2015, 47(9):597-603.
- 4 Sze MA, Chen YW, Tam S, et al. The relationship between Helicobacter pylori seropositivity and COPD[J]. Thorax, 2015, 70(10):923-929.
- 5 华檬, 崔学范, 黄燕华, 等. 长期使用小剂量阿奇霉素治疗 COPD 稳定期的 Meta 分析[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(7):505-511.
- 6 刘丽荣, 熊励晶, 商丽红, 等. 上消化道症状儿童 13C-尿素呼气试验联合胃镜诊断的临床分析[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(7):929-930.
- 7 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4):255-264.
- 8 Young PS, Sun-Young Y, Bomi S, et al. Clinical factors affecting discrepant correlation between asthma control test score and pulmonary function[J]. Allergy Asthma Immun, 2015, 7(1):83-87.

- 9 Montes de Oca M, Pérez-Padilla R. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)-2017: The alat perspective [J]. Arch Bronconeumol, 2017, 53 (7) : 87-88.
- 10 Ra SW, Sze MA, Lee EC, et al. Azithromycin and risk of COPD exacerbations in patients with and without Helicobacter pylori [J]. Resp Res, 2017, 18 (1) : 109-118.
- 11 赵敏. 阿奇霉素预防慢性阻塞性肺疾病急性加重的效果及药理分析 [J]. 中国医药指南, 2014 (27) : 36-37.
- 12 Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al. Clinical efficacy assessment subcommittee of the American college of physicians. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline from the American college of physicians [J]. Ann Intern Med, 2015, 147 (9) : 633-638.
- 13 Han MK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 189 (12) : 1503-1508.
- 14 Dentener MA, Creutzberg EC, Pennings HJ, et al. Effect of Infliximab on local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: A pilot study [J]. Respiration, 2008, 76 (3) : 275-282.
- 15 李现东, 韩纪昌, 李磊, 等. 肿瘤坏死因子- α 和可溶性肿瘤坏死因子受体在慢性阻塞性肺病患者肺功能变化中的表达及意义 [J]. 中国老年学, 2014, 34 (2) : 357-358.
- 16 盛滋科, 王明贵. 糖尿病患者接受氟喹诺酮类治疗增加发生严重糖代谢障碍的风险 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2015 (3) : 198-198.
- 17 崔云芝, 李玲. 探讨阿奇霉素在儿科临床应用的疗效及药理学观察 [J]. 中国伤残医学, 2015 (1) : 155-156.

(2017-07-25 收稿 2017-08-12 修回)

欢迎订阅 2019 年《内科急危重症杂志》

《内科急危重症杂志》于 1995 年由国家科委批准, 中华人民共和国教育部主管, 华中科技大学同济医学院主办, 同济医院承办。1997 年被清华全文数据库收录, 2001 年被中国科技信息研究所万方数据库收录, 2002 年被列入国家科技部中国科技论文统计源期刊和中国科技核心期刊。历年公布的被引用总次数呈逐年上升态势, 表明本刊在学术交流中的重要作用。

《内科急危重症杂志》是我国第一个以内科各专科及神经内科、传染科、皮肤科、ICU 等临床急危重症为主要内容的杂志。以广大临床医师及医学院校师生和有关科研人员为主要读者对象。其宗旨和任务是刊载大内科范围急危重症医学领域的临床诊治经验总结, 以及紧密结合临床的基础研究, 国内外重症监护 (ICU) 新进展等。设有: 专家论坛、临床研究、基础研究、诊疗经验、临床病例讨论、个案等栏目。特色是每期邀请国内著名专家就某一专题谈国内外最新诊断治疗指南与临床治疗经验。本刊编辑部从 2014 年 6 月起, 开始使用新的投稿采编系统平台。作者、读者可通过网站首页进行投稿和稿件审理状态查询。

《内科急危重症杂志》为双月刊, 大 16 开, 88 页。国际刊号: ISSN1007-1042, 国内统一刊号: CN42-1394/R。每册 12 元, 全年 6 期 72 元, 热忱欢迎广大医务工作者订阅和积极投稿。

订阅方式: 全国各地邮局, 邮发代号 38-223。漏订可直接与编辑部联系。

编辑部地址: 武汉市解放大道 1095 号同济医院《内科急危重症杂志》编辑部

邮政编码: 430030 **电话:** 027-69378378

E-mail: nkjwzzzz@163.com **网址:** http://nkjwzzzz.chmed.net