

· 老年人抗栓治疗专栏 ·

磺达肝癸钠对中国人非 ST 段抬高急性冠脉综合征的有效性和安全性评价

赵 昕, 韩雅玲*, 王效增, 刘美丽, 王颀玲, 荆全民, 王祖禄

(沈阳军区总医院全军心血管病研究所, 心血管内科, 沈阳 110840)

【摘要】目的 评价磺达肝癸钠对中国人非 ST 段抬高急性冠脉综合征 (NSTEMI-ACS) 的临床疗效、安全性及预后。方法 回顾性分析 2010 年 3 月至 2011 年 12 月间, 沈阳军区总医院收治的 NSTEMI-ACS 应用磺达肝癸钠患者中随访资料完整的经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 及单纯药物保守治疗 2448 例患者, 男性 1696 例, 年龄 21~90 岁, 平均 (68.4±12.1) 岁。观察住院期间严重出血、血小板减少、住院期间和出院后 1 个月主要心血管事件发生率及冠状动脉病变特点, 并与国外 OASIS-5 大型临床研究比较。结果 与 OASIS-5 研究比较, 本研究基本临床特征差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。介入治疗手术成功率 97.1% (2043/2104), PCI 术中无死亡病例。与依诺肝素用于 NSTEMI-ACS 治疗后辅助抗凝的 OASIS-5 研究结果比较, 显示在 9 天、30 天时死亡、心肌梗死或顽固性心肌缺血复合事件发生率有相同的临床疗效, 但 9 天大出血发生率磺达肝癸钠明显低于依诺肝素 ($P < 0.05$)。磺达肝癸钠组 9 天时大出血发生率较 OASIS-5 研究依诺肝素组显著降低 (1.6% vs 4.1%, 风险比 0.38; 95% 可信区间 0.28~0.54, $P < 0.05$) 这些差别在 30 天随访中持续存在 (1.4% vs 5.0%, 风险比 0.65; 95% 可信区间 0.45~0.93, $P < 0.05$)。应用替罗非班后出血并发症发生率显著高于未用替罗非班患者 (25.6% vs 3.8%, $P < 0.001$)。肾功能损害患者冠状动脉造影显示多支血管病变为主, PCI 术后 TIMI 3 级血流所占比例也较低 (21.0%), 支架内血栓发生率略高 (1.2%)。9 天死亡、心肌梗死或顽固性心肌缺血复合事件发生率, 较肾功能正常患者显著增加 (4.94% vs 1.04%, 风险比 7.87; 95% 可信区间 3.41~18.16, $P < 0.05$)。这种差别在 30 天随访中持续存在 (5.4% vs 2.4%, $P < 0.05$)。磺达肝癸钠组肾功能损害患者大出血发生率均较 OASIS-5 研究中依诺肝素组显著降低 (2.2% vs 6.4%, $P < 0.001$)。结论 磺达肝癸钠在 NSTEMI-ACS 患者 PCI 及药物保守治疗中应用均是安全的, 可以明显改善 PCI 术后的冠状动脉血流和心肌灌注及临床预后, 并且不增加出血风险。

【关键词】 冠状动脉疾病; 磺达肝癸钠; 血管成形术, 经腔, 经皮冠状动脉

【中图分类号】 R541.4

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00022

Safety and efficacy of fondaparinux in Chinese patients with non-ST elevation acute coronary syndromes

ZHAO Xin, HAN Yaling*, WANG Xiaozeng, LIU Meili, WANG Yiling, JING Quanmin, WANG Zulu

(Department of Cardiology, Cardiovascular Research Institute of PLA, Shenyang General Hospital, Shenyang Military Command, Shenyang 110840, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical efficacy, safety and prognosis of fondaparinux in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes (NSTEMI-ACS). **Methods** A retrospective analysis was performed on 2448 NSTEMI-ACS patients [1696 males, aged 21~90 years, mean (68.4±12.1) years] who were administrated with fondaparinux after receiving either percutaneous coronary intervention (PCI) or merely drug therapy in our department between March 2010 and December 2011 and with intact follow up. We summarized the characteristics of the patients, recorded incidence of in-hospital major bleeding, platelet reduction and incidence of major adverse cardiac events (MACE) during hospitalization and 1 month after discharge. Then we compared our results with those of OASIS-5 trial. **Results** There was no significant difference between our study and OASIS-5 in baseline clinical characteristics ($P > 0.05$). The success rate of the invention operation was 97.1% (2043/2104). There was no death during the PCI procedure. Compared with OASIS-5 trial, which used enoxaparin to assist anticoagulation for patients with NSTEMI-ACS, our study showed identical incidence of death, myocardial infarction and refractory ischemia at day 9 and day 30, while fondaparinux group showed significantly lower incidence of major bleeding than enoxaparin group at day 9 ($P < 0.05$). The incidence of major bleeding in

收稿日期: 2012-01-04; 修回日期: 2012-01-12

基金项目: “十二五”国家科技支撑计划项目(2011BAI11B07)

通讯作者: 韩雅玲, Tel: 024-23922184, E-mail: hanyaling@263.net

fondaparinux group was significantly lower than that in enoxaparin group in OASIS-5 at day 9 (1.6% vs 4.1%; HR: 0.38; 95% CI: 0.28–0.54; $P < 0.05$), and this difference continued during the 30 days follow-up (1.4% vs 5.0%; HR: 0.65; 95% CI: 0.45–0.93; $P < 0.05$). Incidence of bleeding complication was significantly higher in Tirofiban-used patients than in non-Tirofiban-used ones (25.6% vs 3.8%, $P < 0.001$). Patients with renal impairment mainly manifested with multivessel lesions identified by coronary angiography. They also showed lower rate of TIMI grade 3 after PCI procedure (21.0%), and higher rate of in-stent thrombosis (1.2%). The incidence of death, myocardial infarction and refractory ischemia of patients with impaired renal function at day 9 were significantly higher than those in patients with normal renal function (4.94% vs 1.04%; HR: 7.87; 95% CI: 3.41–18.16; $P < 0.05$), and this difference sustained during the 30 days follow-up (5.4% vs 2.4%, $P < 0.05$). Patients with renal impairment in fondaparinux group had significantly reduced incidence of major bleeding than those in enoxaparin group of OASIS-5 trial (2.2% vs 6.4%; $P < 0.001$).

Conclusion Application of fondaparinux is safe in NSTEMI-ACS patients both receiving PCI and merely drug therapy. It also significantly improves coronary blood supply and coronary perfusion after PCI procedure as well as clinical prognosis without increasing bleeding risk.

【Key words】 coronary artery disease; Fondaparinux; percutaneous transluminal coronary angioplasty

This work was supported by the “Twelfth Five-year Plan” for National Science and Technology Support Program (2011BAI11B07)

磺达肝癸钠（安卓，葛兰素史克公司）是一种人工合成的戊多糖，通过与抗凝血酶结合，从而快速抑制因子 a，具有抗凝、抗栓作用^[1]。国外 OASIS-5 大型临床研究表明^[2]，对急性冠脉综合征（acute coronary syndromes, ACS）患者或对接受经皮冠状动脉介入治疗（percutaneous coronary intervention, PCI）患者进行的前期临床试验提示，磺达肝癸钠与依诺肝素疗效相当，出血的发生率低，更安全。本研究旨在探讨磺达肝癸钠在中国非 ST 段抬高型急性冠脉综合征（non-ST elevation acute coronary syndromes, NSTEMI-ACS）患者中应用的临床疗效、安全性及预后。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2010 年 3 月至 2011 年 12 月间，沈阳军区总医院收治的 3233 例 NSTEMI-ACS 且入院后应用磺达肝癸钠的患者，其中随访资料完整者共 2448 例患者，包括急诊 PCI 673 例（27.5%）、择期 PCI 1431 例（58.5%）及保守治疗 344 例（14.0%）。根据 PCI 是否应用替罗非班分为常规 PCI 组（1233 例）和强化 PCI 组（871 例）。肾功能损害 1527 例（62.4%）。入选标准：（1）患者心肌缺血发病 24 h 内，肌钙蛋白或磷酸肌酸激酶同工酶（CK-MB）升高；（2）18 导联心电图显示心肌缺血改变。排除标准：（1）有肝素应用禁忌证；（2）新近发生出血性中风等出血性疾病；（3）正在进行 ACS 以外的抗凝；（4）血清肌酐水平高于 265 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.2 定义和标准

NSTEMI-ACS 定义为急性非 ST 段抬高型心肌梗死（acute non-ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI）和不稳定型心绞痛（unstable angina pectoris,

UAP）。估算的肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate, eGFR）以下列公式计算，即 $e\text{GFR}[\text{ml}/(\text{min}^{-1} \times 1.73 \text{ m}^2)] = 186 \times \text{血肌酐}(\text{mg} \cdot \text{ml})^{-1.154} \times \text{年龄}(\text{岁})^{-0.203} \times 0.742$ （女性），并根据 eGFR 评估肾功能状态，中度肾功能损害为： $30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ $\text{GFR} < 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。出血定义：严重出血为包含以下任何一项：（1）与术前相比，术后血红蛋白下降 $> 50 \text{ g/L}$ ；（2）颅内出血。轻度出血为包含以下任何一项：（1）与术前相比，术后血红蛋白下降 $30 \sim 50 \text{ g/L}$ ；（2）肉眼血尿、咯血、消化道出血或黑便。血小板减少症定义为术前血小板计数正常，但术后血小板计数 $< 10 \times 10^9/\text{ml}$ 或较基线值下降大于 50%。

1.3 PCI 和药物治疗

所有患者入院后口服阿司匹林 300 mg/d 和氯吡格雷 75 mg/d。急诊 PCI 的患者于入院时顿服阿司匹林 300 mg、氯吡格雷 600 mg。择期 PCI 为发病 24 h 以上根据临床情况决定的同期住院完成的 PCI。以标准 Judkins 法或经桡动脉穿刺法行冠状动脉造影及 PCI 治疗。所有患者均应用磺达肝癸钠 2.5 mg/d，皮下注射，磺达肝癸钠给药至出院或至第 8 天（以两者中先出现者为准）。应用盐酸替罗非班方案：急诊 PCI 患者，于球囊扩张前静脉推注 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ ，继以 $0.15 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ ，静脉滴注持续 36 h。择期 PCI 和药物保守治疗患者，入院后以 $0.4 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ ，静脉滴注 30 min，继以 $0.1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 静脉滴注持续 36 h。根据临床情况使用血管紧张素转换酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI）或血管紧张素受体拮抗剂（angiotensin receptor blocker, ARB）、 β -受体阻滞剂和硝酸酯类药物。

1.4 住院期间资料及随访资料

记录住院及随访期间的主要不良心脏事件（major adverse cardiac events, MACE）及支架内亚急

性血栓 (subacute thrombosis, SAT)。MACE包括死亡、心肌梗死或顽固性心肌缺血。除临床已确诊或尸体解剖证实的非心脏器官所致的死亡之外,所有死亡均被判为心源性死亡。患者随访资料通过再次住院时病史采集、电话或门诊随访获得。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。计数资料以百分率表示,率的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线临床资料的比较

与 OASIS-5 临床试验相比,心肌梗死家族史、高血压、糖尿病等的危险因素均无统计学差异(表 1)。PCI 患者多支血管病变率 (823/2104, 39.1%) 明显高于单支血管病变率 (549/2104, 26.1%), C 型病变

率 (1317/2104, 62.6%), 梗死相关血管 TIMI 0 级血流率 (648/2104, 30.8%)。

2.2 与 OASIS-5 研究疗效比较

9 天时,本研究磺达肝癸钠组死亡、心肌梗死或顽固性心肌缺血复合事件发生率与 OASIS-5 研究的依诺肝素组近似,差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 表 2)。这一结果证实了磺达肝癸钠与依诺肝素抗凝疗效相当。保守药物治疗患者中仅有 3 例发生血小板减少,与 PCI 患者比较差异有统计学意义 (0.9% vs 2.7%, $P=0.04$)。保守药物治疗患者 9 天时大出血发生率与 PCI 患者比较,差异无统计学意义 (1.2% vs 1.7%, $P=0.49$)。30 天时,本研究磺达肝癸钠组与 OASIS-5 研究的依诺肝素组相比,前者死亡、心肌梗死或顽固性心肌缺血的复合事件发生率均较后者呈现降低趋势,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 表 2)。这进一步说明磺达肝癸钠对中国人近期抗凝疗效不比依诺肝素差。

表1 本研究磺达肝癸钠组与 OASIS-5 研究中依诺肝素组患者基线临床资料的比较
Table1 Comparison of baseline clinical data between patients using Fondaparinux in this study and Enoxaparin in OASIS-5 trial

项目	磺达肝癸钠组 (n=2448)	OASIS-5 依诺肝素组 (n=10021)
平均年龄[岁, ($\bar{x} \pm s$)]	68.4 ± 12.1	66.6 ± 10.8
男性 [n(%)]	1696(69.3)	6148(61.4)
不稳定型心绞痛 [n(%)]	1209(49.4)	4517(45.1)
NSTEMI [n(%)]	1239(50.6)	5502(54.9)
心肌梗死家族史 [n(%)]	819(25.3)	2580(25.7)
高血压病史 [n(%)]	1746(71.3)	6721(67.1)
糖尿病病史 [n(%)]	517(21.1)	2503(25.0)
脑卒中病史 [n(%)]	272(11.1)	647(6.5)
既往 PCI 及 CABG 史 [n(%)]	382(15.6)	1953(19.5)
吸烟史 [n(%)]	1016(41.5)	5473(54.6)
ST 段压低 1mm 病例数百分比 [n(%)]	1425(58.2)	5045(50.3)
阿司匹林 [n(%)]	2000(81.7)	7829(78.1)
氯吡格雷 [n(%)]	729(29.8)	3160(31.5)
ACEI 或 ARB [n(%)]	1097(44.8)	5131(51.2)
受体阻滞剂 [n(%)]	1356(55.4)	6033(60.2)
降脂药 [n(%)]	778(31.8)	3862(38.5)

注: NSTEMI: 急性非 ST 段抬高型心肌梗死; PCI: 经皮冠状动脉介入治疗; CABG: 冠状动脉旁路移植术; ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂; ARB: 血管紧张素受体拮抗剂

表2 本研究磺达肝癸钠组与 OASIS-5 研究中依诺肝素组主要疗效和安全性结果比较
Table 2 Comparison of main efficiency and safety outcomes between Fondaparinux in this study and Enoxaparin in OASIS-5 trial [n(%)]

时间	项目	磺达肝癸钠组 [n=2448, n(%)]	OASIS-5 依诺肝素组 [n=10021, n(%)]	风险比 (95%可信区间)	P 值
9 天	死亡	49(2.0)	186(1.9)	1.08(0.78~1.48)	0.68
	心肌梗死	61(2.5)	264(2.7)	0.94(0.71~1.25)	0.73
	顽固性心肌缺血	46(1.9)	188(1.9)	0.95(0.71~1.26)	0.73
	大出血	40(1.6)	412(4.1)	0.38(0.28~0.54)	< 0.05
	复合事件发生率	186(7.7)	864(8.6)	0.86(0.73~1.02)	0.08
30 天	死亡	76(3.1)	352(3.5)	0.88(0.68~1.13)	0.32
	心肌梗死	98(4.0)	411(4.1)	0.97(0.78~1.22)	0.82
	顽固性心肌缺血	51(2.1)	222(2.2)	0.95(0.70~1.31)	0.78
	大出血	35(1.4)	494(5.0)	0.65(0.45~0.93)	< 0.05
	复合事件发生率	192(8.5)	905(9.0)	0.86(0.72~1.01)	0.06

2.3 与 OASIS-5 研究安全性比较

磺达肝癸钠组有1例经CT证实的颅内出血,无危及生命的出血。磺达肝癸钠组9天时大出血发生率较OASIS-5研究依诺肝素组显著降低($P < 0.05$),两组这些差别在30天随访中持续存在($P < 0.05$;表2)。因此,磺达肝癸钠组总的出血发生率比依诺肝素组显著减少。

2.4 亚组分析

2.4.1 肾功能不全 本研究肾功能损害患者1527例(62.4%),与肾功能正常患者比较冠状动脉造影显示多支血管病变为主,LAD相关靶病变597例(39.1%),PCI术后TIMI 3级血流所占比例较少(441/2104, 21.0%),支架内血栓发生率略高(26/2104, 1.2%),介入治疗实施困难。合并肾功能损害组以接受优化药物治疗为主。住院期间9天死亡、心肌梗死或顽固性心肌缺血复合事件发生率,较肾功能正常患者显著增加(4.94% vs 1.04%, 风险比7.87; 95% 可信区间3.41~18.16, $P < 0.05$)。这种差别在30天随访中持续存在(5.4% vs 2.4%, $P < 0.05$)。与OASIS-5 研究中,依诺肝素肾功能不全组比较差异无统计学意义($P=0.127$)。但是,磺达肝癸钠组肾功能损害患者9天大出血发生率均较OASIS-5 研究中依诺肝素组显著降低(2.2% vs 6.4%, $P < 0.001$)。

2.4.2 血运重建术 本研究中和OASIS-5研究依诺肝素组中接受PCI者分别为2104例和3104例。在医院内接受经皮冠状动脉介入治疗的患者中,死亡、心肌梗死和顽固性心肌缺血的复合情况发生率在9天(磺达肝癸钠组7.7% 和依诺肝素组8.6%)、30天(磺达肝癸钠组8.5% 和依诺肝素组9.0%)均相似(表2)。

2.4.3 替罗非班 应用替罗非班871例的出血并发症发生率显著高于1233例未用替罗非班的出血并发症发生率(25.6% vs 3.8%, $P < 0.001$)。尽管PCI治疗与药物保守治疗相比,替罗非班出血并发症未达到统计学差异(24.9% vs 26.9%, $P > 0.05$),但与择期PCI相比,急诊PCI显著增加出血并发症发生率(23.9% vs 8.3%, $P < 0.001$)。强化PCI组多支管病变,C型复杂病变所占比例明显高于常规PCI组($P < 0.001$)。术前狭窄程度、病变长度、植入支架直径、植入支架长度、术后残余狭窄及平均植入支架数替罗非班强化PCI组有增大/或增多趋势,但两组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

由于新的抗凝药物的应用,在高危冠心病患者中 PCI 手术的增加,以及后续治疗的改善,NSTE-ACS 患者的疗效已经有了很大的提高^[1],2011年 ESC 新版 NSTE-ACS 诊断治疗指南中^[3],将磺达肝癸钠 2.5 mg 每日一次被推荐作为 NSTE-ACS 治疗的 类建议首选用药,并将其增补到 PCI 应用普通肝素后的后续治疗中。但是,在国内的 ACS 治疗中,应用最广泛的是低分子肝素,包括依诺肝素、那屈肝素和达肝素钠等,而磺达肝癸钠应用较晚。在 OASIS-5 多中心、国外大规模临床随机试验中,磺达肝癸钠和依诺肝素进行了比较,磺达肝癸钠在降低 NSTE-ACS 的缺血事件(死亡、心肌梗死、难治性出血)上不劣于依诺肝素,更为重要的是,磺达肝癸钠显著降低了与死亡相关的大出血风险,并因此提高了长期生存率。本研究在 NSTE-ACS 患者中探讨国人磺达肝癸钠的临床疗效、安全性及预后。本研究发现在中国磺达肝癸钠组较 OASIS-5 研究的依诺肝素组对于短期内死亡、心肌梗死或顽固性缺血复合终点发生率,磺达肝癸钠在与依诺肝素的疗效相似。随访 30 天,发现磺达肝癸钠显示具有较强的优越性。这进一步说明磺达肝癸钠在中国人中抗凝疗效不比依诺肝素差,这与国外的临床试验结果一致。其次,与 OASIS-5 试验中依诺肝素相比,磺达肝癸钠显著减少了大出血的发生率,出血发生率比国外 OASIS-5 试验所报道的临床试验结果更低。因此,尽管国内目前多种抗血小板剂、单种凝血酶抑制剂和某种有创策略的使用可能会显著减少缺血事件,但同时也增加了出血的发生率。但是,磺达肝癸钠对于中国 NSTE-ACS 患者的抗凝应用具有良好安全性。

本研究初步结果表明,肾功能损害组 NSTE-ACS 患者的冠状动脉病变复杂,以弥漫钙化、多支血管病变为特征,与苗冬梅等研究结果一致^[4]。可能机制是肾损害患者普遍存在全身微炎症反应和氧化应激状态。这些大分子代谢毒素可能通过促发炎症和氧化应激加速冠心病的发生。并且,本研究结果提示住院期间9天时死亡、心肌梗死或顽固性心肌缺血复合事件发生率,较肾功能正常患者显著增加。这种差别在30天随访中持续存在,这些结果与 Sarnak 等报道相似^[5],即使轻度肾功能损害也使PCI术后1年的病死率增加1倍,提示肾功能损害与心血管疾病病死率有关。但磺达肝癸钠的大出血发生率均较 OASIS-5 研究中依诺肝素显著降低(2.2% vs 6.4%, $P < 0.001$),提示磺达肝癸钠在肾功能损害患者中应

用较依诺肝素更安全。

本研究还提示与依诺肝素比较, 没有应用普通肝素的药物保守治疗及糖蛋白 b/ a 抑制剂-替罗非班的亚组中均观察到磺达肝癸钠的出血及血小板减少发生率均减少。肾功能损害、急诊 PCI 及替罗非班是 NSTEMI-ACS 患者接受磺达肝癸钠治疗后发生出血并发症的主要危险因素。

因此, 每天 2.5 mg 磺达肝癸钠在国人 NSTEMI-ACS 患者中应用是具有良好的有效性和短期安全性的, 由于本研究中样本量不够大, 因此, 还需要更大规模的临床试验和更长期的随访结果进一步证实。磺达肝癸钠有希望在我国 ACS 治疗中发挥更重要的作用。

【参考文献】

- [1] Hanna EB, Glancy DL, Saucedo JF. Antiplatelet and anticoagulant therapies in acute coronary syndromes[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2010, 24(1): 61-70.
- [2] Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, *et al.* Comparison of

fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2006, 354(14): 1464-1476.

- [3] Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, *et al.* ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes(ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Eur Heart J, 2011, 32(23): 2999-3054.
- [4] 苗冬梅, 曹瑞华, 刘源, 等. 老年人慢性肾功能不全对冠心病预后的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2010, 9(2): 127-130.
- [5] Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, *et al.* Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention [J]. Circulation, 2003, 108(17): 2154-2169.

(编辑: 周宇红)

· 消息 ·

中国科技核心期刊 《中华临床医师杂志(电子版)》2012年度征稿、征订

《中华临床医师杂志(电子版)》是中国科技核心期刊, 半月刊, 全年出刊24期, 定价672元, 国内刊号 CN 11-9147/R, 邮发代号 80-728, 被万方数据库、中国期刊网、维普数据库、美国化学文摘、乌利希期刊指南、波兰哥白尼索引等国内外知名数据库收录。

2012年度重点栏目征稿及2012年优惠征订详情请见中华临床医师杂志官方网站 www.clinicmed.net 的期刊动态。欢迎广大临床医师积极投稿并订阅杂志! 欢迎各位专家组织、推荐、撰写重点栏目论文!

投稿邮箱: 100035 北京市 100035-50 信箱 编辑部 收

投稿邮箱: Lcdoctor@163.com

电话: 010-62219211

传真: 010-62222508

网址: <http://www.clinicmed.net>