



扫码阅读电子版

# 急性中高危肺血栓栓塞症溶栓治疗效果及预后评价

杨楠<sup>1</sup> 蒋菊<sup>2</sup> 卢炜<sup>1</sup> 刘瑞<sup>1</sup> 陈玉琴<sup>1</sup> 田凤军<sup>1</sup><sup>1</sup>河北医科大学第三医院呼吸 2 科, 石家庄 050000; <sup>2</sup>深州市医院内 2 科, 衡水 053800

通信作者: 杨楠, Email: yn198002@163.com

**【摘要】** 目的 探讨溶栓对急性中高危肺血栓栓塞症的治疗效果及预后。方法 以 2013 年 1 月至 2017 年 12 月河北医科大学第三医院确诊的 43 例急性中高危肺血栓栓塞症患者为研究对象。溶栓组 12 例, 接受重组组织型纤溶酶原激活剂溶栓治疗后桥接低分子肝素钠治疗; 抗凝组 31 例, 为接受低分子肝素钠单纯抗凝治疗。应用 SPSS 统计软件分析 2 组患者的病例特点、治疗效果及预后情况。结果 2 组患者治疗后的主要实验室指标均好于治疗前, 但早期的症状及右心功能改善情况溶栓组好于抗凝组。溶栓组总出血率 (41.7%) 高于抗凝组 (12.9%), 但抗凝组随访发现肺血栓栓塞复发 2 例, 慢性血栓栓塞性肺动脉高压 1 例。结论 溶栓治疗的早期疗效及远期预后好于抗凝治疗, 但出血风险增加。

**【关键词】** 肺栓塞; 抗凝药; 溶栓

基金项目: 河北省卫生厅重点科技研究计划 (20170656)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.11.010

## Evaluation of efficacy and prognosis of acute middle-high risk pulmonary thromboembolism with thrombolytic therapy

Yang Nan<sup>1</sup>, Jiang Ju<sup>2</sup>, Lu Wei<sup>1</sup>, Liu Rui<sup>1</sup>, Chen Yuqin<sup>1</sup>, Tian Fengjun<sup>1</sup><sup>1</sup>The 2nd Department of Respiratory Medicine, Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; <sup>2</sup>The 2nd Department of Internal Medicine, Shenzhou Hospital, Hengshui 053800, China

Corresponding author: Yang Nan, Email: yn198002@163.com

**【Abstract】** **Objective** To evaluate efficacy and prognosis of acute middle-high risk pulmonary thromboembolism (PTE) patients with thrombolytic therapy. **Methods** The clinical data about 43 patients with acute middle-high risk PTE in the Third Hospital of Hebei Medical University from January 2013 to December 2017 were retrospectively analyzed. Thrombolysis group was 12 patients with treatment of rt-PA and low molecular weight heparin sodium and anticoagulant group was 31 patients with treatment of low molecular weight heparin sodium. Data analyses was conducted with SPSS statistical software. **Results** The main laboratory indexes after treatment were better than those before treatment in two groups, but improvement of symptoms and right ventricular function of thrombolysis group was better than anticoagulant group. Bleeding rate of thrombolysis group (41.7%) was higher than anticoagulant group (12.9%). Two cases were PTE recrudescence in anticoagulant group. And one case was CTEPH in anticoagulant group. **Conclusions** Although the risk of bleeding increases, the long-term prognosis and early curative effect of thrombolysis therapy may be better than anticoagulation therapy.

**【Key words】** Pulmonary embolism; Anticoagulants; Thrombolysis

Fund program: Key Scientific and Technological Research Program of Hebei Provincial Department of Health (20170656)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.11.010

急性肺血栓栓塞症 (pulmonary thromboembolism, PTE) 是肺栓塞最常见的类型, 该疾病的症状谱极广, 从无症状到猝死均有可能发生<sup>[1-2]</sup>, 而临床中最常见的是以呼吸困难、咯血、胸痛等为主要表现的症状性 PTE。基于早期死亡风险进行危险分层后对高危、低危 PTE 的治疗意见较为统一, 但对中危特别是中高危 PTE 是应选择抗凝还是溶栓仍存在较大争议<sup>[3-5]</sup>。本研究回顾性分析急性中高危 PTE 患者溶栓治疗的疗效及预后情况, 现报道如下。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 本研究为回顾性研究, 采集 2013 年 1 月至 2017 年 12 月河北医科大学第三医院收治的急性中高危 PTE 患者 43 例。

**1.1.1 入选标准及排除标准** (1) 年龄 > 18 周岁; (2) 依据 2018 年中国《肺血栓栓塞诊治与预防指南》, 经电脑断层扫描肺血管造影 (computed tomography pulmonary angiography, CTPA) 确诊 PTE, 且患者无休克或低血压表现, 但超声心动图提示右心功能不全并伴有心脏生物学标志物的升高, 包括心肌损伤标志物 (心肌钙蛋白 T 或 I) 和心衰标志物 (B-type natriuretic peptide, BNP); (3) 排除结构性颅内疾病、出血性脑卒中病史, 近期脑或脊髓手术, 近期头部骨折性外伤或头部损伤。

**1.1.2 分组及治疗** 溶栓组 12 例, 接受静脉重组组织型纤溶酶原激活剂 50 mg, 微量泵入 2 h 溶栓治疗, 溶栓结束后每 4 小时监测活化部分凝血活酶时间, 当低于正常 2 倍时开始低分子肝素钠, 100 Axa IU/kg, 皮下注射, 间隔 12 h; 抗凝组 31 例, 采用前述抗凝方法治疗。

## 1.2 观察指标

**1.2.1 病例特点** 记录患者入院时的性别、年龄、COPD 病史, 恶性肿瘤史, 收缩压、心率、呼吸频率, 以及呼吸困难、咯血、胸痛等临床表现情况。

**1.2.2 疗效评价** 分别记录治疗开始后 3 d 及出院时的一般情况 (包括收缩压、心率、呼吸频率); 主要实验室指标的变化 (包括血氧分压、BNP、心肌钙蛋白 I、D-Dime); 自觉症状改善程度 (无改善、有所改善、明显改善); 右心功能有无改善; CTPA 评估栓塞有无再通或减小; 住院日。

**1.2.3 预后情况** 分别记录治疗开始后 7 d、30 d 及 180 d 的存活情况; 有无出血及大出血; 有无 PTE 复发; 有无慢性血栓栓塞性肺动脉高压 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension,

CTEPH) 形成。

**1.3 统计学分析** 应用 SPSS 19.0 统计软件, 无序分类变量应用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验比较, 有序分类变量运用秩和检验比较; 连续性变量应用独立样本 *t* 检验或配对 *t* 检验进行比较,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 病例特点** 43 例急性中高危 PTE 患者中男 24 例, 女 19 例, 年龄 (70.98 ± 8.43) 岁, 年龄范围为 49 ~ 86 岁, 合并 COPD 者 19 例 (44.2%), 合并恶性肿瘤 4 例 (9.3%), 临床症状以呼吸困难更为多见为 27 例 (62.8%), 其次为咳嗽 15 例 (34.9%), 胸痛 11 例 (25.6%), 咯血 8 例 (18.6%), 晕厥 7 例 (16.3%)。

**2.2 疗效评价比较结果** 与治疗前相比, 治疗 3 d 后 2 组患者的心率、呼吸频率、BNP 均有明显改善 ( $P$  值均 < 0.05), 心肌钙蛋白 I 均无明显改善, 溶栓组的收缩压及 D-Dime 无明显改善, 抗凝组的血氧分压无明显改善。与治疗前相比, 出院时 2 组患者的收缩压、心率、呼吸频率、血氧分压、BNP、心肌钙蛋白 I 及 D-Dime 均明显改善 ( $P$  值均 < 0.05)。与治疗 3 d 后相比, 出院时溶栓组心肌钙蛋白 I 及 D-Dime 明显改善 ( $P$  值均 < 0.05), 抗凝组呼吸频率、心肌钙蛋白 I 及 D-Dime 明显改善 ( $P$  值均 < 0.05)。治疗 3 d 后, 溶栓组相较于抗凝组, BNP 改善更为明显, 但住院时间明显长于抗凝组 ( $P$  值均 < 0.05), 见表 1。治疗 3 d 后, 溶栓组相较于抗凝组, 右心功能及自觉症状的改善更为明显 ( $P$  值均 < 0.05)。出院时, 溶栓组的自觉症状改善及血栓再通情况好于抗凝组 ( $P$  值均 < 0.05), 见表 2、3。

**2.3 预后情况** 治疗开始后 7 d、30 d 及 180 d, 溶栓组总出血例数分别为 3 例 (其中 1 例为大出血)、4 例、5 例; 抗凝组为 0 例、1 例、4 例, 无大出血, 溶栓组出血率 (41.7%) 远高于抗凝组 (12.9%) ( $\chi^2 = 4.325, P < 0.05$ )。治疗开始后 180 d, 抗凝组 PTE 复发 2 例, CTEPH 为 1 例, 溶栓组无复发及 CTEPH 病例。2 组患者全部存活。

## 3 讨论

由于中危特别是中高危 PTE 的特殊性, 导致完全随机化的大规模多中心的前瞻性研究难以开展<sup>[6-8]</sup>, 而回顾性研究的结果又不尽相同<sup>[9-11]</sup>: 有研究显示相较于抗凝治疗, 溶栓治疗可降低患者的病死率、PTE 复发风险及 CTEPH 的发生率, 总

表 1 2 组患者不同治疗时段各项观察指标及住院时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	血氧分压 (mmHg)			心率 (次/min)			呼吸频率 (次/min)			D-Dime (mg/L)		
		治疗前	治疗 3 d	出院时	治疗前	治疗 3 d	出院时	治疗前	治疗 3 d	出院时	治疗前	治疗 3 d	出院时
溶栓组	12	61±9	75±8 <sup>a</sup>	75±8 <sup>a</sup>	107±11	82±11 <sup>a</sup>	87±13 <sup>a</sup>	22±4	19±2 <sup>a</sup>	19±3 <sup>a</sup>	5.4±4.1	5.9±4.6	0.9±0.6 <sup>ab</sup>
抗凝组	31	69±9	73±9	74±10 <sup>a</sup>	100±15	90±19 <sup>a</sup>	84±12 <sup>a</sup>	23±5	20±3 <sup>a</sup>	18±2 <sup>ab</sup>	6.5±4.1	4.4±4.0 <sup>a</sup>	0.6±0.4 <sup>ab</sup>
<i>t</i> 值		1.952	1.058	0.383	1.193	1.378	0.537	0.524	1.406	0.586	0.779	1.080	1.473
<i>P</i> 值		0.809	0.296	0.704	0.21	0.176	0.594	0.315	0.167	0.561	0.631	0.287	0.148

  

组别	例数	收缩压 (mmHg)			BNP (ng/L)			心肌钙蛋白 I (μg)			住院日 (d)
		治疗前	治疗 3 d	出院时	治疗前	治疗 3 d	出院时	治疗前	治疗 3 d	出院时	
溶栓组	12	147±19	134±10	131±11	339±185	104±52 <sup>a</sup>	113±49 <sup>a</sup>	2.5±1.1	2.6±1.5	0.8±0.6 <sup>ab</sup>	12±4
抗凝组	31	146±19	134±10 <sup>a</sup>	133±10 <sup>a</sup>	360±168	150±70 <sup>a</sup>	125±67 <sup>a</sup>	3.0±1.4	3.2±1.5	0.6±0.4 <sup>ab</sup>	9±2
<i>t</i> 值		0.324	0.122	0.550	0.351	2.043	0.570	1.158	1.167	0.944	3.25
<i>P</i> 值		0.689	0.904	0.585	0.763	0.048	0.572	0.498	0.250	0.351	0.002

注: 1 mmHg=0.133 kPa; BNP 为心衰标志物; 与治疗前相比,<sup>a</sup>*P*<0.05; 与治疗 3 d 相比,<sup>b</sup>*P*<0.05

表 2 2 组患者治疗 3 d 后右心功能及自觉症状改善情况比较 [例 (%)]

组别	例数	右心功能			自觉症状改善程度		
		有改善	无改善	明显改善	有所改善	无改善	
溶栓组	12	7(58.3)	5(41.7)	4(33.3)	5(41.7)	3(25.0)	
抗凝组	31	8(25.8)	23(74.2)	1(3.2)	13(41.9)	17(54.8)	
$\chi^2$ 值		4.029			8.400		
<i>P</i> 值		0.045			0.015		

表 3 2 组患者出院时右心功能、自觉症状改善及栓塞再通情况比较 [例 (%)]

组别	例数	右心功能		自觉症状改善程度			栓塞再通情况		
		有改善	无改善	明显改善	有所改善	无改善	完全溶解	部分溶解	无变化
溶栓组	12	9(75.0)	3(25.0)	5(41.7)	6(50.0)	1(8.3)	4(33.3)	7(58.3)	1(8.3)
抗凝组	31	19(61.3)	12(38.7)	3(9.7)	20(64.5)	8(25.8)	2(6.5)	20(64.5)	9(29.0)
$\chi^2$ 值		0.716		6.322			6.127		
<i>P</i> 值		0.398		0.042			0.047		

出血风险增加但大出血事件的发生率无差异,但也有研究显示溶栓治疗可降低患者的病死率,而 PTE 再发风险及 CTEPH 的发生率无差异,亦有研究显示溶栓治疗既不能降低患者的病死率、PTE 再发风险及 CTEPH 的发生率,又增加出血及大出血风险。因此,本研究对我院近 5 年的急性中高危 PTE 患者的治疗进行回顾性研究,以期明确溶栓治疗的疗效及预后情况,为今后的临床实践提供参考。

急性中高危 PTE 是指血流动力学稳定,但同时存在右心功能不全的影像学证据和心脏生物学标志物升高的 PTE。在本研究中其临床症状主要表现为因肺动脉血管阻塞致血流减少、肺泡死腔量增大、通气血流比例失调等造成的呼吸困难(62.8%);远端小栓子所致局部的出血性肺不张,引起局部肺泡出血造成的胸痛(25.6%)、咯血(18.6%);右心功能不全或右心大致左心室功能受损脑供血不足造成的晕厥(16.3%)。COPD 患者由于长期慢性缺氧,既可增加右心功能不全的发生率,又可由原位微血栓的形成增加 PTE 风险<sup>[12]</sup>,

可能造成了本研究中合并 COPD 的比例高达 44.2%,并且症状上表现为咳嗽的比例达 34.9%。

目前临床应用的溶栓药物为纤溶酶原激活物或类似物,通过直接或间接激活纤溶酶原成为纤溶酶,发挥降解纤维蛋白原和纤维蛋白的作用,达到溶解已形成的血栓的目的;而抗凝治疗,则是通过抑制凝血系统,减少血栓形成,对于已形成的血栓,则主要通过机体自身纤溶系统发挥作用。本研究结果显示对于治疗早期(治疗开始 3 d 后),溶栓组相较于抗凝组,BNP、血氧分压、右心功能及自觉症状的改善更为明显,虽因考虑到患者经济负担及医疗资源的合理应用,未对各组患者行 CTPA 检查,但该研究结果亦可在一定程度上说明溶栓药治疗能更快的溶解血栓、恢复血供,解除栓塞对右心功能的影响。出院时对 2 组患者再次比较可发现,包括右心功能在内的各项实验室指标并无明显差别且均好于各组治疗前水平,但溶栓组自觉症状的改善程度仍稍好于抗凝组。该研究结果充分说明经过一段时间的有效抗凝治疗可获得与溶栓治疗相近的疗效。但由于《肺血栓栓塞诊治与预防指南》

对中高危 PTE 的治疗建议是先给予抗凝治疗,并密切观察病情变化,一旦在治疗和观察过程中出现低血压、休克;或尚未进展至低血压、休克,但出现心肺功能恶化,如症状加重、生命体征恶化、组织缺氧、严重低氧血症、心脏生物学标志物升高等临床恶化,且无溶栓禁忌,给予溶栓治疗,造成接受溶栓治疗的中高危 PTE 患者在接受溶栓治疗前临床表现更重,进而接受治疗后的主观感受变化可能更为明显,自觉症状的改善程度高。本研究认为出院时溶栓组血栓再通情况好于抗凝组,不除外溶栓组住院时间更长,使 CTPA 复查时间延长造成的,更为客观的比较应是选取相同治疗时间后进行比较,但由于各方面原因所限,本研究未开展。BNP、心肌钙蛋白 I 的水平与病情及预后呈正相关<sup>[13]</sup>,其指标的变化可在一定程度上反应治疗效果及预后情况,在本研究中溶栓及抗凝治疗开始 3 d 后,BNP 均有明显改善,但心肌钙蛋白 I 均未见明显改变,在出院时均较治疗前明显改善,其原因可能与 BNP 对于反应心功能变化更为敏感,而心肌钙蛋白 I 在体内的半衰期更长有关。

本研究中溶栓组总出血率(41.7%)远高于抗凝组(12.9%),其原因是目前无仅针对已形成血栓发挥治疗作用的溶栓酶,而现有溶栓药物的特异性差,在溶解已行成血栓的同时,亦会对纤维蛋白原进行溶解,从而造成纤溶亢进,出血风险增加<sup>[14]</sup>。但溶栓组出血多发生于住院期间,其中大出血 1 例,患者为骨科关节镜手术后转入我科,入科时因患者呼吸困难症状明显、血氧分压为 43 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),应用无创呼吸机辅助通气,血氧分压仍低,行 CTPA 示主干及分支均可见栓塞,向患者充分交代病情后给予溶栓治疗,溶栓治疗后 3 h 出现手术部位出血,后经治疗止血。抗凝组的出血病例均出现于院外治疗期间,其原因可能是出于经济因素考虑,大多数患者选择华法林院外抗凝治疗,而华法林的抗凝效果受多种食物及药物影响,患者未定期监测国际标准化比值,随意增减药量造成的。治疗开始后 180 d,抗凝组 PTE 复发 2 例,溶栓组无复发,其原因除溶栓治疗可迅速溶解血栓,更好的减少血栓机化残留外,可能还与溶栓组起病时症状较重且接受溶栓治疗后更为了解 PTE 危害,治疗依从性更高有关;抗凝组 CTEPH 为 1 例,可能与伴有肺动脉压升高的中危 PTE 显著增加 CTEPH 风险有关<sup>[10]</sup>。以上结果在一定程度上表明溶栓治疗的远期预后可能好于抗凝治疗。

综上所述,本研究所得结论为对于急性中高危 PTE 患者,溶栓治疗与抗凝治疗均可取得较好的疗效;溶栓治疗增加出血风险,但早期的症状改善及远期预后可能好于抗凝治疗,该结论与一些相关研究所得结论相仿,甚至可以说并无新意。但要指出的是:第一,溶栓治疗与抗凝治疗并非是对立的,只是疾病不同阶段的治疗选择问题,因疑诊患者确诊肺栓塞后,其经有效治疗可由高危转为低危,亦可因疾病进展由低危变为高危,进而选择不同的治疗方案;第二,无论 2014 年欧洲心脏病协会指南还是 2018 年我国指南都是基于肺栓塞早期死亡风险分层后,做出的先积极抗凝治疗,观察病情变化,如果有临床恶化倾向则采取溶栓治疗的推荐,可以说对远期预后如 CTEPH 风险并未做过多考虑,并且临床实践中并非只有临床表现一项影响因素左右治疗方案的选择,还包括一般情况、既往病史等医疗因素,甚至还包括患者及家属的治疗意愿、经济水平等非医疗因素的影响,因此应结合实际情况综合考虑后给予个体化治疗;第三、根据本研究所得结果,在不考虑非医疗因素的影响且无溶栓治疗绝对禁忌证的情况下,对于血栓负荷重、远期 CTEPH 风险高的急性中高危 PET 患者,选择溶栓治疗可能更为合适。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组.肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J].中华医学杂志,2018,98(14):1060-1087. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.14.007.
- [2] Beydilli İ, Yılmaz F, Sönmez BM, et al. Thrombolytic therapy delay is independent predictor of mortality in acute pulmonary embolism at emergency service[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2016, 32(11):572-578. DOI:10.1016/j.kjms.2016.09.004.
- [3] Leentjens J, Peters M, Esselink AC, et al. Initial anticoagulation in patients with pulmonary embolism: thrombolysis, unfractionated heparin, LMWH, fondaparinux, or DOACs? [J]. Br J Clin Pharmacol, 2017, 83(11):2356-2366. DOI:10.1111/bcp.13340.
- [4] 陈杭薇.急性肺栓塞溶栓治疗的利与弊[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2014,7(2):1-3. DOI:10.3969/cma.j.issn.1674-6902.2014.02.001.
- [5] 朱有胜,范西真.急性肺栓塞的溶栓治疗进展[J].安徽医药,2014,18(6):1172-1173,1174. DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2014.06.064.
- [6] Goldhaber SZ. Thrombolysis in submassive pulmonary embolism[J]. J Thromb Haemost, 2004, 2(8):1473-1474.

DOI:10.1111/j.1538-7836.2004.00706.x.

- [7] Konstantinides S. Thrombolysis in submassive pulmonary embolism? Yes[J]. J Thromb Haemost, 2003, 1(6): 1127-1129. DOI:10.1046/j.1538-7836.2003.00335.x.
- [8] Dalen JE. Thrombolysis in submassive pulmonary embolism? No[J]. J Thromb Haemost, 2003, 1(6): 1130-1132. DOI:10.1046/j.1538-7836.2003.00343.x.
- [9] Xu Q, Huang K, Zhai Z, et al. Initial thrombolysis treatment compared with anticoagulation for acute intermediate-risk pulmonary embolism: a meta-analysis[J]. J Thorac Dis, 2015, 7(5): 810-821. DOI:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.51.
- [10] Gao GY, Yang P, Liu M, et al. Thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism: A meta-analysis[J]. Thromb Res, 2015, 136(5): 932-937. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.09.012.
- [11] 秦志强, 王辰. 肺血栓栓塞症溶栓与抗凝治疗效果比较的 meta 分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2003, 26(12): 41-44. DOI:10.3760/j.issn:1001-0939.2003.12.014.
- [12] 余胜辉. 慢性阻塞性肺疾病合并肺栓塞的临床诊断分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2014, 22(4): 90-91. DOI:10.3760/j.issn:1001-0939.2003.12.014
- [13] 王峰 张伟华 刘占祥. BNP、TNI 水平变化与肺栓塞相关性分析[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(1): 53-55. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2018.01.011.
- [14] Jensen GS, Lenninger M, Ero MP, et al. Consumption of nattokinase is associated with reduced blood pressure and von Willebrand factor, a cardiovascular risk marker: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter North American clinical trial[J]. Integr Blood Press Control, 2016, 9:95-104. DOI:10.2147/IBPC.S99553.

(收稿日期:2018-12-25)

## · 简讯 ·

## 《呼吸疾病诊断流程与治疗策略》已出版



科学出版社最新推出《今日临床丛书》之《呼吸疾病诊断流程与治疗策略》,《今日临床丛书》学术委员会由陈灏珠、陈洪铎、陈香美、樊代明、高润霖等院士和众多教授组成。全书共三篇,包括呼吸系统疾病、呼吸系统疾病常用诊疗技术和典型病例。每个疾病的内容主要包括概述、诊断思路、治疗措施、预后评价、最新进展和展望五个部分。本书突出实用性,能帮助医师解决临床上可能遇到的实际问题,提出有关疾病诊断和治疗具体可行的方案。本书主要采用通俗易懂的诊断和治疗流程图的形式,使读者一目了然;能帮助中青年临床医师迅速走上成熟和成功之路。

各地新华书店及医学专业店有售,定价 98.00 元。邮购电话:010-64034601 E-mail:wenxiaoping@mail.sciencep.com 地址:100717 北京市东黄城根北街 16 号 科学出版社温晓萍(请在汇款附言注明您购书的书名、册数、联系电话、是否要发票等)。