

肝豆状核变性与血浆同型半胱氨酸的相关性研究

余小玲 胡文彬 吴君霞 韩咏竹 胡纪源 王 训 李 凯 王共强 杨任民

[摘要] 目的 探讨肝豆状核变性(HLD)与其血浆同型半胱氨酸(Hcy)的相关性。方法 回顾性分析607例HLD住院患者,对该组患者性别、年龄、疾病的临床分型和病程进行分类与统计,测定其驱铜疗程前的血浆Hcy,并留取患者疗前和第1个二巯基丙磺酸钠(DMPS)驱铜疗程中的24h尿铜。结果 423例男性HLD患者血浆Hcy平均为 $(15.735 \pm 15.2473) \mu\text{mol/L}$,异常率为34.7%;184例女性HLD患者血浆Hcy平均为 $(11.484 \pm 5.7612) \mu\text{mol/L}$,异常率为23.9%;607例HLD患者血浆Hcy平均为 $(14.446 \pm 13.2657) \mu\text{mol/L}$,总异常率为31.4%。HLD患者血浆Hcy水平:男性高于女性;41~51岁年龄组最高,1~11岁年龄组最低;假性硬化型最高,症状前期型最低;其差异均具有统计学意义($P=0.001, 0.002, 0.000$)。而其病程的长短与血浆Hcy水平差异无统计学意义($P=0.942$)。疗前与第1疗程中的24小时尿铜均与血浆Hcy呈线性相关($r=0.283, 0.383, P=0.000$,双侧检验)。结论 24h尿排铜增高的HLD患者多数存在着高Hcy血症。

[关键词] 肝豆状核变性;同型半胱氨酸;驱铜治疗

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2014.010.005

Correlation study of hepatolenticular degeneration and plasma homocysteine

Yu Xiaoling, Hu Wenbin, Wu Junxia et al

Department of Neurology, the Affiliated Neurological Hospital of Anhui Traditional Chinese Medicine University, Hefei 230061, China

[Abstract] **Objective** To explore the correlation of hepatolenticular degeneration(HLD) and plasma homocysteine(Hcy). **Methods** A total of 607 patients of HLD were classified and statistically studied of their genders, ages, clinical classifications and duration of disease. Plasma Hcy was measured before treatment with displacement of copper, and 24-hour urine copper was remained before drug treatment and during first period treatment with sodium dimercaptosulphonate(DMPS). **Results** The abnormal rate of 423 male patients and 184 female patients of HLD was 34.7% and 23.9%, respectively. Plasma Hcy was $(15.735 \pm 15.2473) \mu\text{mol/L}$ and $(11.484 \pm 5.7612) \mu\text{mol/L}$ on average. Plasma Hcy total abnormal rate was 31.4% and the average was $(14.446 \pm 13.2657) \mu\text{mol/L}$. The difference in gender, age, classification and plasma Hcy had statistical significance. The P value was 0.001, 0.002, 0.000, respectively. But the course of disease had no statistical significance with plasma Hcy(P value was 0.942). 24-hour urine before drug treatment and during first period treatment with DMPS was linearly related to plasma Hcy, and the correlation coefficient was 0.283 and 0.383, respectively; bilateral P value was 0.000. **Conclusions** Most patients of HLD with increased 24-hour urine copper had hyperhomocysteine.

[Key words] Hepatolenticular degeneration; Homocysteine; Displacement copper treatment

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)在世界范围发病率较低,但在我国及其他亚洲国家发病率相对较高^[1]。胡文彬等^[2,3]对安徽省含山县、金寨县和利辛县HLD的流行病学进行了研究,结果发现HLD的发病率为1.96/10万,患病率为5.87/10万,故推测HLD在我国并非少见。同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)目前已被广泛认为是心脑血管疾病的危险因素,近年来研究^[4-6]显示,同型半胱氨

酸水平与多种神经系统疾病密切相关,包括阿尔茨海默病、轻度认知障碍(MCI)、脑卒中以及运动障碍性疾病等。故我们随机检查了部分HLD患者并发现确实存在Hcy异常的情况。为此,我们搜集了近4年相关的临床资料以探讨两者之间的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集607例HLD患者作为研究对

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81072738);国家自然科学基金资助项目(81473535);安徽中医药大学临床科研项目(2014lckf02004, 2014lckf02016-02018, 2014lckf02039)

作者单位:230061 合肥 安徽中医药大学神经病学研究所附属医院

通信作者:胡文彬, hwbzhx@163.com

象 均为 2009 年 3 月至 2013 年 3 月在安徽中医药大学神经病学研究所附属医院二病区住院的 HLD 患者。其中男性 423 例,女性 184 例;年龄 3 ~ 58 岁,平均 (23.12 ± 8.747) 岁。根据患者年龄分布,分为 6 组:第 1 组(1 ~ 11 岁)27 例,第 2 组(11 ~ 21 岁)222 例,第 3 组(21 ~ 31 岁)261 例,第 4 组(31 ~ 41 岁)65 例,第 5 组(41 ~ 51 岁)26 例,第 6 组(51 ~ 61 岁)6 例。由于 HLD 患者病程差异较大,所以我们将病程分为 4 组:第 1 组(1 ~ 11 年)451 例,第 2 组(11 ~ 21 年)138 例,第 3 组(21 ~ 31 年)16 例,第 4 组(≥ 31 年)1 例。所有 HLD 患者均为汉族人群且进行 Hcy 检测前 2 个月内未服用 B 族维生素及叶酸等影响 Hcy 代谢的药物。

1.2 诊断标准与临床分型 该 607 例 HLD 患者均符合 2008 年中华医学会神经病学分会神经遗传病学组和运动障碍学组制定的《HLD 的诊断与治疗指南》^[7]。临床分型参照 2011 年杨任民^[8]的分型标准。根据临床表现并参照标准将此次入选的 HLD 患者分为 8 型:①症状前期(11 例),②肝型(180 例),③脑-内脏型(98 例),④ Wilson 型(201 例),⑤假性硬化型(73 例),⑥精神障碍型(14 例),⑦舞蹈-手足徐动型(4 例),⑧扭转痉挛型(26 例)。

1.3 研究方法

1.3.1 血浆 Hcy 的检测方法及高 Hcy 血症分类 入选的 HLD 患者在二巯基丙磺酸钠(sodium dimercaptosulphonate, DMPS)进行驱铜治疗前,于清晨空腹抽取周围静脉血 3 mL 置于真空采血抗凝管中,并于 30 min 内常温下离心(3000 r/min)5 min,分离血浆, - 20℃ 保存。仪器采用日立 7020 全自动生化分析仪进行处理, Hcy 采用 Hcy 检测试剂盒(酶循环法)检测,试剂盒购自浙江伊利康生物技术有限公司。高 Hcy 血症分类参照美国心脏病学协会的标准^[9]:血浆 Hcy 水平 5 ~ 15 μmol/L 为正常, 15 ~ 30 μmol/L 为轻度增高, 30 ~ 100 μmol/L 为中度增高, ≥ 100 μmol/L 为重度增高。

1.3.2 24 h 尿铜检测方法 入选的 HLD 患者留取除去当日晨尿后至第 2 天晨尿的全部尿液置于统一规格的经去离子水处理过的尿桶中,尿量以大于 1 L 为宜。女性患者避开月经期,每次留尿后及时加盖避免污染和挥发。尿铜检测采用 GGX 系列原子吸收分光光度计。其中,未使用 DMPS 及其他口服驱铜药物治疗至少 1 周的 24 h 尿铜值视为疗前尿铜。患者入院后首次进行 DMPS(20 mg · kg⁻¹ · d⁻¹)驱铜治疗,在治疗过程中留取并检测的 24 h 尿铜值视为第 1 疗程中 24

h 尿铜;驱铜治疗 6 d,间歇 2 d,补充锌、钙等元素后,再进行 DMPS 驱铜治疗的第 2 疗程。

1.4 统计学方法 所有资料运用 SPSS 17.0 软件包进行处理。满足正态分布的定量资料以均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,不满足正态分布的定量资料用“M(Q)”表示。两组间比较满足正态分布用 *t* 检验,不满足正态分布用 Wilcoxon 秩和检验, Spearman 等级相关检验用于分析两组间的相关性。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HLD 患者性别与血浆 Hcy 的关系 423 例男性 HLD 患者血浆 Hcy 平均为 (15.735 ± 15.247 3) μmol/L,异常率为 34.7%;184 例女性 HLD 患者血浆 Hcy 平均为 (11.484 ± 5.761 2) μmol/L,异常率为 23.9%;607 例 HLD 患者血浆 Hcy 平均为 (14.446 ± 13.265 7) μmol/L,总异常率为 31.4%。男性 HLD 患者 Hcy 水平明显高于女性 HLD 患者,差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。详见表 1、2。

表 1 HLD 患者各相关因素间 Hcy 水平比较

相关因素	<i>n</i>	Hcy (μmol/L)
性别		
男	423	15.735 ± 15.247 3
女	184	11.484 ± 5.761 2
年龄(岁)		
1 ~ 11	27	6.630 ± 1.983 6
11 ~ 21	222	14.446 ± 14.860 9
21 ~ 31	261	15.467 ± 13.664 8
31 ~ 41	65	13.338 ± 8.768 3
41 ~ 51	26	16.231 ± 8.627 0
51 ~ 61	6	9.500 ± 2.345 2
临床分型		
症状前期	11	12.636 ± 7.710 7
肝型	180	12.928 ± 12.674 3
脑-内脏型	98	13.184 ± 9.541 4
Wilson 型	201	14.249 ± 12.469 5
假性硬化型	73	20.808 ± 20.240 0
精神障碍型	14	12.786 ± 5.176 6
舞蹈-手足徐动型	4	12.750 ± 2.217 4
扭转痉挛型	26	15.308 ± 12.204 2
病程(年)		
1 ~ 11	451	14.698 ± 14.676 1
11 ~ 21	138	13.630 ± 7.632 1
21 ~ 31	16	13.625 ± 9.618 6
≥ 31	1	21

表 2 HLD 患者各相关因素与 Hcy 水平 Wilcoxon 秩和检验

相关因素	χ^2 值/Z 值	P 值
性别	-3.276	0.001
临床分型	26.296	0
年龄	18.818	0.002
病程	0.362	0.948

2.2 HLD 患者临床分型与血浆 Hcy 水平的关系 假性硬化型血浆 Hcy 水平为 $(20.808 \pm 20.240 0) \mu\text{mol/L}$, 居最高; 扭转痉挛型血浆 Hcy 水平为 $(15.308 \pm 12.204 2) \mu\text{mol/L}$, 次之; 症状前期型 Hcy 水平为 $(12.636 \pm 7.710 7) \mu\text{mol/L}$, 最低。不同分型间 Hcy 水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。详见表 1、2。

2.3 HLD 患者年龄、病程与血浆 Hcy 水平的关系 从表 1、2 可见 41 ~ 51 岁年龄组血浆 Hcy 水平为 $(16.231 \pm 8.627 0) \mu\text{mol/L}$, 最高; 其次为 21 ~ 31 岁年龄组血浆 Hcy 水平为 $(15.467 \pm 13.664 8) \mu\text{mol/L}$; 而 1 ~ 11 岁年龄组 Hcy 水平最低为 $(6.630 \pm 1.983 6) \mu\text{mol/L}$ 。不同年龄组间 Hcy 水平比较差异有统计学意义。各病程组与血浆 Hcy 的关系从表 1 中可见, 由于病程 ≥ 31 年的患者仅有 1 例, 考虑采用 Wilcoxon 秩和检验统计结果可能不可靠, 故我们又将病程组与血浆 Hcy 进行 Kruskal - Wallis H 检验, 结果 P 值均为 0.948。详见表 1、2。

2.4 HLD 患者疗前 24 h 尿铜、第 1 疗程中 24 h 尿铜与血浆 Hcy 的关系 两者与 Hcy 进行 Spearman 线性相关分析, 疗前 24 h 尿铜与第 1 疗程中 24 h 尿铜均与 Hcy 成正相关。相关系数分别为 0.283、0.383, 表明两者与 Hcy 具有线性相关的关系, 即两者 24 h 尿铜的数值增高, Hcy 水平也增高。同时疗前 24 h 尿铜与第 1 疗程中 24 h 尿铜进行线性相关分析发现二者存在正相关, 相关系数为 0.598, 表明疗前 24 h 尿铜越高, 经驱铜治疗第 1 疗程中 24 h 尿铜也高。我们在临床进行 Hcy 检测时也发现, HLD 患者为首次进行驱铜治疗和(或)长期自行停止使用驱铜药物治疗者, 其驱铜治疗前约 2/3 患者 Hcy 水平增高; 而既往驱铜治疗规范, 依从性好, 临床表现较以前显著改善者, 其驱铜治疗前 Hcy 水平正常者约占 2/3。详见表 3。

3 讨论

肝脏是人类氨基酸主要代谢器官, 血浆 Hcy 主要

来源于肝脏, 人体内的 Hcy 是蛋氨酸脱甲基后的产物, 蛋氨酸是重要的“一碳单位”供体, 蛋氨酸在 S - 腺苷蛋氨酸合成酶催化下与 ATP 结合生成 S - 腺苷蛋氨酸 (SAM), SAM 供出甲基后, 水解生成同型半胱氨酸和腺苷。维生素 B_{12} 作为辅助因子, 在同型半胱氨酸的生成过程中起着重要作用。相关大量文献表明适量补充维生素 B_{12} 及叶酸可以显著降低血浆 Hcy 水平^[10-12]。而对于 HLD 患者来说长期坚持低铜饮食是治疗的第一步。食物中富含维生素 B_{12} , 因此 HLD 患者的饮食结构可能是血浆 Hcy 水平升高的一个重要因素。Naik 等^[13]通过研究表明, 血浆 Hcy 水平存在性别差异, 女性明显低于男性。袁明远等^[14]通过检测 738 例健康成人血浆 Hcy 水平研究证实, 健康成人血浆 Hcy 存在性别和年龄的差异, 男性高于女性, 并随着年龄增加而逐渐升高。本研究结果提示, HLD 患者血浆 Hcy 水平男性明显高于女性, 与国内外有关研究相一致。但同时本研究显示 41 ~ 51 岁年龄段 Hcy 水平最高, 而不是 51 ~ 61 岁年龄段, 并且血浆 Hcy 水平的升高没有伴随相应年龄的增长, 与相关研究又有所不同。具体原因值得我们继续深入研究。

表 3 HLD 患者疗前及第 1 疗程 24 h 尿铜与 Hcy 水平 spearman 线性相关分析

相关因素	Hcy	
	相关系数	P 值
疗前 24 h 尿铜	0.283	0.000
第 1 疗程 24 h 尿铜	0.383	0.000

关于 HLD 临床分型, 1921 年 Hall 首先综合文献 68 例, 根据神经症状及病理变化的特征分为进行性肝豆状核变性型及假性硬化型两型。1983 年杨任民在结合既往文献及临床实践基础上对 HLD 分型进行了初步探讨并认为假性硬化型病灶受累部位主要在纹状体、下视丘、脑桥、小脑齿状核及大脑皮质等。目前, 有关 Hcy 的确切病理与生理功能还未完全明了。有文献^[15-18]表明, Hcy 作用于大脑多个区域, 包括海马、皮质和基底核。高同型半胱氨酸水平可以导致额叶、顶叶以及颞叶萎缩^[19]。不仅如此, 相关研究^[20]还提示, Hcy 可能具有调节部分神经递质的作用, 如乙酰胆碱、多巴胺和 5 - 羟色胺。另外有资料表明 Hcy 可以调节海马部位的突触可塑性^[21]。最新研究^[22]显示, Hcy 水平可以影响基底核及海马部位的学习、记忆及整理信息功能。脑型 HLD 病灶累及部位主要在豆状核、尾状

核及丘脑,但其各个分型又有所不同,且目前尚无相关研究各个临床分型的具体责任病灶。本研究中,假性硬化型 Hcy 水平最高,可能与其影响上述脑部结构及相关神经递质等有关,具体机制还有待于进一步探索。

HLD 患者病程与血浆 Hcy 的关系经统计学处理表明两者并无统计学上的相关性。是否 HLD 患者病程与血浆 Hcy 的不相关是种个例呢?对此我们检索了相关文献,包括帕金森病、精神分裂症、痴呆^[23-25]等与 Hcy 的相关性,未发现上述疾病病程与血浆 Hcy 存在统计学上的相关性。

疗前 24 h 尿铜和第 1 疗程中 24 h 尿铜通常作为患者体内含铜量高低和驱铜治疗疗效的观察指标。但我们发现这两项指标与 Hcy 存在线性相关的关系,即患者 Hcy 水平增高,其疗前 24 h 尿铜和第 1 疗程中 24 h 尿铜的数值亦高。近几年,我们在临床工作中,通过头颅 MRI 检查发现部分 HLD 患者脑部尤其是在半卵圆中心存在着缺血灶,推测 HLD 与缺血性脑血管病之间可能存在某种联系。苏增锋等^[26]采用磁共振灌注成像技术检测 24 例 HLD 患者驱铜治疗前豆状核、丘脑等部位的局部脑血流量(rCBF),结果表明 HLD 患者脑组织存在着广泛部位的 rCBF 减低,短期驱铜治疗对其 rCBF 的影响不明显,长期、正规的综合驱铜治疗能使患者的 rCBF 得到改善。目前研究^[27]已证实,Hcy 水平增高和动脉粥样硬化密切相关,是否高 Hcy 水平是 HLD 患者脑组织出现广泛部位的 rCBF 减低的原因之一?而我们在长期临床实践中也观察到经长期、正规的综合驱铜治疗后患者 24 h 尿铜降低,体内的含铜量明显降低,其血浆的 Hcy 亦随之降低,是否 Hcy 水平降低是患者脑组织的 rCBF 改善的部分原因呢?HLD 患者脑组织广泛部位的 rCBF 减低还有其他影响因素吗?其病理生理学的机制是怎样的?临床上如何进行干预?如此等等,尚需进一步研究。

基于我们在临床实践中的发现做了这项 607 例 HLD 患者 Hcy 水平的相关性研究,研究过程中发现了一些问题并产生了很多疑问。我们希望这篇文章能起到抛砖引玉的作用,希望更多的学者关注这项研究并努力探索找到这些疑惑的答案!

参考文献

- [1] Zhang Y, Wu ZY. Wilson's disease in Asia[J]. *Neurol Asia* 2011, 16(2):103-109.
- [2] 胡文彬,韩咏竹,薛本春,等.安徽省含山县肝豆状核变性的流行病学研究[J]. *中华医学杂志* 2011, 91(13):894-897.
- [3] 胡文彬,韩咏竹,杨任民,等.安徽省金寨县和利辛县汉族人群肝豆状核变性的患病率调查(附一家系报道)[J]. *安徽医学* 2012, 33(6):734-736.
- [4] Faux NG, Ellis KA, Porter L, et al. Homocysteine vitamin B₁₂ and folic acid levels in Alzheimer's disease mild cognitive impairment and healthy elderly: baseline characteristics in subjects of the Australian Imaging Biomarker Lifestyle study[J]. *J Alzheimer's Dis* 2011, 27(4):909-922.
- [5] Ho RC, Cheung MW, Fu E, et al. Is high homocysteine level a risk factor for cognitive decline in elderly: a systematic review meta-analysis and meta-regression[J]. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011, 19(7):607-617.
- [6] Zhuo JM, Wang H, Pratico D. Is hyperhomocysteinemia an Alzheimer's disease (AD) risk factor an AD marker or neither[J]. *Trends Pharmacol Sci* 2011, 32(9):562-571.
- [7] 中华医学会神经病学分会神经遗传病学组和运动障碍学组.肝豆状核变性的诊断与治疗指南[J]. *中华神经科杂志* 2008, 41(8):566-567.
- [8] 孙怡,杨任民,韩景献.实用中西医结合神经病学[M]. 2版.北京:人民卫生出版社 2011:736-746.
- [9] Zhang X, Chen S, Li L, et al. Folic acid protects motor neurons against the increased homocysteine, inflammation and apoptosis in SOD1 G93A transgenic mice[J]. *Neuropharmacology* 2008, 54(7):1112-1119.
- [10] Gariballa SE, Forster SJ, Powers HJ. Effects of mixed dietary supplements on total plasma homocysteine concentrations (tHcy): a randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. *Int J Vitam Nutr Res* 2012, 82(4):260-266.
- [11] Keser I, Llich JZ, Vrkic N, et al. Folic acid and vitamin B₁₂ supplementation lowers plasma homocysteine but has no effect on serum bone turnover markers in elderly women: a randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. *Nutr Res* 2013, 33(3):211-219.
- [12] Van Wijngaarden JP, Dhonukshe-Rutten RA, Van Schoor NM, et al. Rationale and design of the B-PROOF study: a randomized controlled trial on the effect of supplemental intake of vitamin B₁₂ and folic acid on fracture incidence[J]. *BMC Geriatr* 2011, 11:80.
- [13] Naik S, Joglekar C, Bhat D, et al. Marked gender difference in plasma total homocysteine concentrations in Indian adults with low vitamin B₁₂ [J]. *Int J Vitam Nutr Res* 2011, 81(5):306-316.
- [14] 袁明远,邱京晶,岳枫,等.不同年龄及性别健康成人血浆同型半胱氨酸的水平研究[J]. *中国病理生理杂志*, 2012, 26(11):2226-2228.
- [15] Chen CS, Kuo YT, Tsai HY, et al. Brain biochemical corre-

- lates of the plasma homocysteine level: a proton magnetic resonance spectroscopy study in the elderly subjects [J]. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011 ,19(7):618-626.
- [16] Matte G ,Pereira LO ,Dos Santos TM ,et al. Acute homocysteine administration impairs memory consolidation on inhibitory avoidance task and decreases hippocampal brain - derived neurotrophic factor immunocentent: prevention by folic acid treatment [J]. *Neuroscience* ,2009 ,163 (4):1039-1045.
- [17] den Heijer T ,Vermeer SE ,Clarke R ,et al. Homocysteine and brain atrophy on MRI of non - demented elderly [J]. *Brain* 2003 ,126:170-175.
- [18] Genedani S ,Agnati LF ,Leo G ,et al. beta - Amyloid fibrillation and/or hyperhomocysteinemia modify striatal patterns of hyaluronic acid and dermatan sulfate: Possible role in the pathogenesis of Alzheimer 's disease [J]. *Curr Alzheimer Res* 2010 ,7(2):150-157.
- [19] Rajagopalan P ,Hua X ,Toga AW ,et al. Homocysteine effects on brain volumes mapped in 732 elderly individuals [J]. *Neuroreport* 2011 ,22(8):391-395.
- [20] Gao L ,Zeng XN ,Guo HM ,et al. Cognitive and neurochemical alterations in hyperhomocysteinemic rat [J]. *Neurol Sci* , 2011 ,33(1):39-43.
- [21] Algaidi SA ,Christie LA ,Jenkinson AM ,et al. Long - term homocysteine exposure induces alterations in spatial learning hippocampal signaling and synaptic plasticity [J]. *Exp Neurol* ,2006 ,197(1):8-21.
- [22] Moustafa AA ,Hewedi DH ,Eissa AM ,et al. The relationship between associative learning transfer generalization and homocysteine levels in mild cognitive impairment [J]. *PLoS One* 2012 ,7(9):e46496.
- [23] 于会艳 ,秦斌 ,增湘豫 等. 帕金森病患者伴发高同型半胱氨酸血症的相关因素分析 [J]. *卒中与神经疾病* 2010 ,17(2):83-85.
- [24] 易峰 ,毛静宇 ,张洋洋 等. 精神分裂症患者血浆同型半胱氨酸水平的 Meta 分析 [J]. *中国神经精神疾病杂志* , 2013 ,39(8):463-468.
- [25] 王鲁妮 ,彭艳 ,刘泽 等. 各型痴呆患者血浆同型半胱氨酸水平对比分析 [J]. *广西医学* 2013 ,35(11):1439-1441.
- [26] 苏增锋 ,胡文彬 ,张颖 等. 驱铜治疗对肝豆状核变性患者局部脑血流量的影响 [J]. *山东医药* ,2010 ,50(4):12-14.
- [27] 杜 萱 ,吴 畅. 同型半胱氨酸与动脉粥样硬化 [J]. *中华心血管病杂志* 2000 ,28(3):239-240.
- (2014-04-07 收稿 2014-06-13 修回)

读者·作者·编者

《实用肝脏病杂志》2015 年征稿、征订启事

《实用肝脏病杂志》是国家科技部和新闻出版总署批准,国内外公开发行的肝脏病防治研究专业学术性期刊。本刊注重临床实践、联系基础、鼓励创新和兼顾继续教育,为我国肝病防治研究特别是基层医务人员提供了一个学术交流和理论探讨的极好平台。《实用肝脏病杂志》是读者、作者与编者的共同舞台,三者的热忱与协作推动期刊的发展与提高,取得了丰硕的成绩,读者、作者遍布全国各地。

本刊是中国科技论文统计源、中国科技核心期刊。已加入中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库和中文生物医学期刊文献数据库(CMCC)等数据库,并被收录中国核心期刊数据库。

《实用肝脏病杂志》国内外公开发行。刊号 CN34-1270/R ISSN1672-5069 为双月刊 每单月 10 日出刊

邮发代号:26-201 全国各地邮局均可订阅,也可直接向编辑部邮购(免邮资)。定价:每期 15.00 元 全年 90.00 元。

本刊编辑部期盼加强与广大读者、作者的沟通和联系,热诚欢迎广大同仁通过邮箱投稿。

编辑部地址:230031 合肥市长江西路 424 号《实用肝脏病杂志》编辑部

电话:0551-65142835, 传真:0551-65966074

电子信箱:sygzbbz@foxmail.com

官方网站:www.sygzbbz.org