

中枢神经系统受累对噬血细胞性淋巴组织细胞增生症患儿预后的影响

赵云泽 王天有 张莉 廉红云 马宏浩 王冬 赵晓曦 张蕊

100045 儿童血液病与肿瘤分子分型北京市重点实验室,儿科学国家重点学科,儿科重大疾病研究教育部重点实验室,首都医科大学附属北京儿童医院血液肿瘤中心

通信作者:张蕊,Email:ruizh1973@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2016.22.014

【摘要】目的 研究中枢神经系统(CNS)受累对噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)患儿预后的影响。**方法** 对2012年1月至2013年12月首都医科大学附属北京儿童医院血液肿瘤中心收治的61例HLH患儿的临床资料进行回顾性分析,包括CNS症状、头颅影像学表现(CT/MRI)以及脑脊液(CSF)改变,通过评估总生存率来分析CNS受累与预后的关系。**结果** 61例HLH患儿中位发病年龄为28.1个月,中位随访时间为45个月,失访7例,总生存率为61.1%(33/54例)。61例中诊断为伴EB病毒感染-HLH 33例,占54.1%,中位发病年龄为48.9个月,生存20例,死亡9例,失访4例,总生存率为69.0%(20/29例),高于其他HLH患儿(52.0%,13/25例),但差异无统计学意义($\chi^2=1.626, P=0.202$)。15例(24.6%)患儿具有CNS临床表现,生存率为35.7%(5/14例),低于无CNS表现患儿(70.0%,28/40例),差异有统计学意义($\chi^2=5.129, P=0.024$);头颅CT/MRI发生明显改变的患儿占61.5%,生存率为54.8%(17/31例),低于影像学无明显改变患儿(87.5%,14/16例),差异有统计学意义($P=0.049$)。CSF细胞数或蛋白量增加的患儿占19.2%,生存率为40.0%(2/5例),低于CSF正常患儿(81.0%,17/21例),但二者间差异无统计学意义($P=0.101$);将CNS症状、影像学及CSF结果中发生1项或1项以上改变的患儿确定为具有CNS受累,CNS受累患儿比例为70.4%(38/54例),生存率为54.1%(20/37例,1例失访),低于无CNS受累组(91.7%,11/12例),差异有统计学意义($P=0.036$)。**结论** 当HLH患儿发生CNS症状或头颅CT/MRI具有明显改变时,其预后不良,CNS受累是判断HLH患儿预后的独立风险因素。初诊时无论患儿是否有CNS临床表现,均有必要进行头颅MRI以及CSF检查。

【关键词】 儿童;噬血细胞性淋巴组织细胞增生症;中枢神经系统

基金项目:北京市医院管理局临床医学发展专项经费(ZY201404)

Prognostic analysis of children diagnosed hemophagocytic lymphohistiocytosis with central nervous system involvement in children Zhao Yunze, Wang Tianyou, Zhang Li, Lian Hongyun, Ma Honghao, Wang Dong, Zhao Xiaoxi, Zhang Rui

Beijing Key Laboratory of Pediatric Hematology Oncology; National Key Discipline of Pediatrics, Ministry of Education; MOE Key Laboratory of Major Diseases in Children; Hematology Oncology Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

Corresponding author: Zhang Rui, Email: ruizh1973@126.com

【Abstract】 Objective To explore the prognostic outcomes of children with hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and central nervous system (CNS) involvement. **Methods** Clinical data of 61 HLH children including CNS symptoms, cranial imaging findings (CT/MRI) and cerebrospinal fluid (CSF) results were collected retrospectively, who were admitted to Hematology Oncology Center of Beijing Children's Hospital, Capital Medical University from January 2012 to December 2013. The relationship was evaluated between CNS involvement and prognosis by comparing the overall survival (OS) rate. **Results** In the total 61 cases, median age on diagnosis was 28.1 months, and median follow-up time was 45 months; OS rate was 61.1% (33/54 cases, 7 cases lost follow-up). Thirty-three children (54.1%) were diagnosed as EB virus-HLH, with median age of 48.9 months and OS rate of 69.0% (20/29 cases, 4 cases lost to follow-up), which was higher than other HLHs (52.0%, 13/25 cases), but the difference was not significant ($\chi^2=1.626, P=0.202$). There were 24.6% of children with CNS clinical manifestations, and the OS rate was 35.7% (5/14 cases), which was lower than those who had no CNS symptoms (70.0%, 28/40 cases), and the difference was significant ($\chi^2=5.129, P=0.024$). There were 61.5% of patients with changed imaging findings, and their OS rate was 54.8% (17/31 cases), which was also lower than those with no changes in CT and/or MRI (87.5%, 14/16 cases), and the difference was significant ($P=0.049$). While children with abnormal CSF accounted for 19.2% of those who received lumbar puncture, and their OS rate was 40.0% (2/5 cases), which was lower than those with normal CSF (81.0%, 17/21 cases), but the difference was not significant ($P=0.101$). Any change in CNS symptom, imaging finding or CSF was regarded as CNS involvement. Apart from children who did not have data of CT/MR and/or CSF, the proportion of patients with CNS involvement was 70.4% (38/54 cases), their OS rate was 54.1% (20/37 cases, and 1 case lost follow-up), which was lower than those without CNS impairment (91.7%, 11/12 cases), and the difference was significant ($P=0.036$). **Conclusions** Pediatric patients with HLH always have poor

prognosis once CNS symptoms or abnormal imaging findings can be founded. CNS involvement is an important risk factor to estimating the patients' outcome. Cranial MRI and CSF test are necessary for newly diagnosed HLH children, regardless of whether neurological manifestation could be discovered.

【Key words】 Child; Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Central nervous system

Fund program: Beijing Municipal Administration of Hospitals Clinical Medicine Development of Special Funding Support (ZY201404)

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)是一组由细胞毒性 T 淋巴细胞和抗原提呈细胞过度活化导致的严重致命性临床综合征^[1]。一些病例在初诊时即表现明显的中枢神经系统(CNS)受累症状或发生头颅影像学、脑脊液(CSF)异常^[2-4]。目前,国内对并 CNS 受累的 HLH 患儿的生存率研究较少,尤其是对伴 EB 病毒感染的 HLH(EBV-HLH)的研究鲜有报道。本研究对 2012 年 1 月至 2013 年 12 月首都医科大学附属北京儿童医院血液肿瘤中心收治的 61 例 HLH 患儿 CNS 临床特征、影像学及 CSF 检查结果进行回顾性分析,探讨 CNS 受累对儿童 HLH 预后的影响。

1 资料与方法

1.1 病例来源 对 2012 年 1 月至 2013 年 12 月首都医科大学附属北京儿童医院血液肿瘤中心收治的所有 HLH 患儿进行回顾性分析。本研究经首都医科大学附属北京儿童医院医学伦理委员会批准,临床病例资料于收集前均经患儿监护人签署知情同意书。

1.2 HLH 的诊断与治疗标准 HLH 患儿诊断和治疗均依据 HLH-2004 方案^[5]。

1.3 影像学与 CSF 异常判定 进行影像学检查的 52 例患儿中,44 例有 MRI 检查结果,余 8 例采用 CT 检查。异常改变包括脑内白质脱髓鞘样改变[白质长 T2 信号,液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)序列呈高信号]、脑萎缩、钙化、脑室扩张、硬膜下腔积液等,主要改变为前 2 项。CSF 蛋白水平 $> 0.5 \text{ g/L}$ 或白细胞数 $> 19 \times 10^9/\text{L}$ 为异常^[6]。

1.4 随访 将随访期定义为诊断之日起至死亡或随访结束,利用住院和门诊资料以及电话进行随访,终止时间为 2016 年 6 月。

1.5 统计学处理 利用 SPSS 17.0 软件完成。计数资料用例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 精确概率检验(样本总数 < 40 或单组频数 < 5 时)。总生存率确定为自诊断之日起至死亡或末次随访时间。对数据的统计检验均为双侧, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 2012 年 1 月至 2013 年 12 月收治确诊 HLH 患儿 61 例。其中男 36 例,女 25 例;中位发病年龄 28.1 个月,48 d ~ 14.1 岁[(49.9 ± 6.2)个月]。

2.2 临床 CNS 浸润资料

2.2.1 CNS 临床表现 61 例 HLH 患儿中有 CNS 表现者 15 例(24.6%),其中诊断为 EBV-HLH 6 例(40%)。CNS 临床表现为抽搐 6 例(40.0%, 2 例 EBV-HLH),肌力减低 3 例(20.0%, 2 例 EBV-HLH),昏迷 3 例(20.0%, 1 例 EBV-HLH),神经系统病理征阳性 3 例(20.0%, 1 例 EBV-HLH),嗜睡 2 例(13.3%),脑膜刺激征阳性 1 例(6.7%),并有 9 例(60.0%)患儿具有 2 种或 2 种以上临床表现。9 例(60.0%)表现为烦躁,但对儿童尤其是婴儿,该临床表现不具有特异性。

2.2.2 头颅 CT/MRI 表现 61 例患儿中 52 例于初诊时行头颅 CT 和/或 MRI 检查,因为 MRI 对软组织具有较高的分辨率,所以 MRI 检查结果判断为主。共有 32 例(61.5%)患儿头颅影像学异常,其中诊断为 EBV-HLH 18 例(56.3%)。头颅影像学变化以脑内白质脱髓鞘样改变(白质长 T2 信号,FLAIR 呈高信号)(18 例,56.3%)和脑萎缩(17 例,53.1%)为主(EBV-HLH 患儿 2 种影像学表现比例分别为 61.1% 和 66.7%),其他改变包括 3 例钙化(9.4%, 1 例 EBV-HLH)、2 例脑室扩张(9.4%, 1 例 EBV-HLH)、1 例硬膜下腔积液(3.1%)等。32 例患儿中有 10 例(31.3%)发生 2 种或 2 种以上影像学改变。

2.2.3 CSF 表现 初诊时行 CSF 检查的患儿 31 例,其中 5 例(16.1%)有蛋白水平或白细胞数目改变。在 CSF 异常患儿中,3 例(60.0%)蛋白水平升高(其中 1 例为 EBV-HLH),1 例(20.0%)白细胞总数增多,二者均发生改变的患儿有 1 例(20.0%)。

2.2.4 CNS 受累情况 当患儿出现 CNS 症状、头颅影像学或 CSF 中 1 项或 1 项以上改变时为 CNS 受累。除去失访及资料欠缺患儿,余 54 例患儿中 38 例(70.4%)具有 CNS 损害,其中 12 例(22.2%)具有 2 项或 3 项改变。具有 CNS 损害的患儿中,21 例(55.3%)为 EBV-HLH。

2.3 预后 61 例患儿中失访 7 例,余 54 例中存活 33 例,总生存率为 61.1%,中位随访时间 45 个月(30 ~ 54 个月)。61 例中 EBV-HLH 患儿 33 例(54.1%),生存 20 例,死亡 9 例,失访 4 例,总生存率为 69.0%;余 21 例 HLH 患儿中生存 13 例,死亡 12 例,失访 3 例,总生存率为 52.0%。EBV-HLH 患儿总生存率高于其他 HLH,但可能由于样本量的原因,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.626$, $P = 0.202$)。

2.3.1 不同 CNS 症状患儿生存情况比较 除去 7 例失访患儿,初诊时发生 CNS 症状的患儿 14 例,生存 5 例,死亡 9 例,生存率为 35.7%;无相应症状的患儿 40 例,生存 28 例,死亡 12 例,生存率为 70.0%,高于有症状患儿,二者差异有统计学意义($\chi^2 = 5.129, P = 0.024$)。

2.3.2 不同影像学表现患儿生存情况比较 除去失访病例以及未进行影像学检查的病例,余 47 例患儿中,具有明显影像学改变 31 例,生存 17 例,死亡 14 例,生存率为 54.8%;未发生明显影像学改变 16 例,生存 14 例,死亡 2 例,生存率为 87.5%,二者比较差异有统计学意义($P = 0.049$)。除外失访病例,脑白质信号异常(脱髓鞘改变,白质长 T2 信号,FLAIR 高信号)16 例,生存 11 例,死亡 5 例,生存率为 68.8%,低于无影像改变患儿($P = 0.394$);呈脑萎缩改变 17 例,生存 9 例,死亡 8 例,生存率为 52.9%,低于影像学正常者,但差异无统计学意义($P = 0.057$);在 10 例具有 2 种或 2 种以上影像学改变的患儿中,生存 4 例,死亡 6 例,生存率为 40.0%,明显低于无影像异常患儿,差异有统计学意义($P = 0.026$)。

2.3.3 不同 CSF 改变患儿生存情况比较 除去失访病例以及未行腰椎穿刺的病例,余 26 例中,CSF 细胞数或蛋白水平升高 5 例,其中生存 2 例,死亡 3 例,生存率为 40.0%;余 21 例未见明显 CSF 改变患儿中,生存 17 例,死亡 4 例,生存率为 81.0%,高于 CSF 异常者,但二者可能由于前者病例数量少,差异无统计学意义($P = 0.101$)。

2.3.4 不同 CNS 受累患儿生存情况比较 随访的 49 例患儿中,并 CNS 受累 37 例,生存 20 例,死亡 17 例,生存率为 54.1%;无 CNS 受累患儿 12 例,生存 11 例,死亡 1 例,生存率为 91.7%,明显高于发生 CNS 损害患儿,差异有统计学意义($P = 0.036$)。

3 讨论

HLH 虽然是一种良性疾病,但由于其临床症状重,病死率甚至高于儿童恶性血液肿瘤性疾病,尤其当患儿伴 CNS 浸润时,易因严重并发症而死亡^[2,7-8]。近年来,随着对 HLH 发病机制更深的认识和对最佳治疗方案的不断探索,HLH 患儿生存率已有明显提高。然而,在临床工作中并 CNS 受累的患儿仍具有较高的病死率。因为国内相关研究有限,所以本研究通过统计 2012 年 1 月至 2013 年 12 月就诊于首都医科大学附属北京儿童医院血液肿瘤中心的 61 例 HLH 患儿的临床资料,分析 CNS 受累与预后之间的相关性。

HLH 在临床上分为原发性和继发性 2 种,其中 EBV-HLH 是一种非常重要的继发性 HLH,在日本占 HLH 患儿的 50% 以上^[9]。中国和日本相似,在 HLH 中 EBV-HLH 具有相当大的比例^[4]。因此,本研究同时对 EBV-HLH 进行分析,结果发现 EBV-HLH 在有 CNS 症

状的 HLH 患儿中占 40.0%,在有影像学表现改变的患儿中占 56.3%,在 CSF 异常患儿中占 20%,在 CNS 受累患儿中占 55.3%,说明 EBV-HLH 较其他类型 HLH 可能更易发生以影像学改变为主的 CNS 受累,而临床症状和 CSF 改变没有其他类型 HLH 常见。至于总生存率,EBV-HLH 患儿(69.0%)高于其他类型 HLH(52.0%),但差异无统计学意义,分析原因可能与 EBV-HLH 继发性多见,相对于家族性 HLH 预后较好。

研究显示,伴 CNS 症状的 HLH 患儿所占比例为 10%~38%^[3,4,8,10-11],本研究与之相似(24.6%)。Hirst 等^[11]一项双中心研究显示,23 例 HLH 患者中 7 例(30.4%)发生 CNS 症状;瑞典一项大样本研究中,193 例 HLH 患儿有 72 例(37.3%)伴 CNS 症状^[5];一项韩国研究显示,38%(19/50 例)的 HLH 患者有 CNS 表现^[8]。以上结果均较本研究稍高,可能由于地域与样本选择差异所致。Yang 等^[4]在 92 例 HLH 患儿中发现 12 例(13.0%)伴 CNS 临床表现,由于该研究所选取的 HLH 患者均为继发性 HLH,说明后者 CNS 症状发生率可能较低。

头颅影像学有改变的患儿在前述国内和韩国的研究中比例分别为 39.1% 和 37.8%^[4,8];一项儿童肿瘤中心的研究显示的比例最高,为 88.9%^[12]。本研究中头颅影像学异常患儿比例为 61.5%。以上各数据之间的差别可能由样本选取、样本量、仪器敏感度以及对影像学改变程度的判定标准不同所致。

CSF 成分改变者比例在之前国内和韩国的研究中分别为 16.3% 和 26.0%^[4,8],与本研究结果(16.1%)接近。西方所报道的比例较亚洲高,如前述瑞典的研究显示为 52.3%^[3],早期法国的一项研究结果为 51.5%^[6],一项 11 国的多中心(多为西方国家)研究结果为 58.0%^[13],是否源于西方 HLH 患者更易引起 CSF 改变还有待进一步证实。

之前国内和韩国报道的 HLH 患儿 CNS 受累比例分别为 46.7% 和 46.0%^[4,8],瑞典和法国分别为 63.0% 和 73.5%^[3,6],最高者为 88.9%^[12],本研究结果为 70.4%。以上多项研究显示具有影像学改变的患儿比例均高于出现 CNS 症状或 CSF 异常患儿,因此,在三者中可能最先发生 CNS 影像学改变,随后才出现 CNS 临床表现和/或 CSF 改变。

至于预后,Yang 等^[4]的研究中仅对 CNS 受累进行统计,结果显示早期化疗可使受损情况得到一定程度的缓解,并未分类进行预后的统计。韩国学者研究显示,具有 CNS 临床表现的患儿病死率(39.1%)高于无症状患儿(7.4%);有 CNS 受累患儿 5 年生存率(52%)低于无 CNS 受累者(92%)($P = 0.006$)^[8],之前瑞典的研究亦得出相似结论^[3]。因此,CNS 受损是影响 HLH 患儿

预后的 1 项独立风险因素。

本研究尚存在一些不足之处。61 例患儿中具有 CSF 改变的患儿过少,影响 CSF 对预后影响的统计结果。本研究中位随访时间为 45 个月,不能排除一些有 CNS 受累的患儿在之后的时间中发生死亡,导致生存率可能偏高。同时,既然 CNS 受累患儿预后差,那么临床上亟待寻求一种更有效的治疗方案,尤其对于伴有 CNS 受累的家庭性 HLH 的小年龄患儿,如有条件进行造血干细胞移植应尽早进行^[14],但本研究由于供者和经费所限,仅 4 例患儿进行造血干细胞移植。近年来,Wang 等^[15]使用依托泊苷、甲泼尼龙和脂质体多柔比星 (DEP) 方案,能够有效改进难治性 HLH 患者的预后,该方案是否能够成功应用于儿童并提高 CNS 受累患儿的生存率还有待进一步研究。

目前,EBV-HLH 暂无特定的治疗方案,HLH 患儿的诊治统一使用国际组织细胞协会 HLH-94/04 方案^[14]。然而,由于 HLH 是多种原因导致的临床综合征,HLH 患儿的临床表现和实验室检查结果改变轻重不一,该方案化疗强度较大,由于易发生骨髓抑制,易导致患儿合并严重感染而死亡,且其中足叶乙甙的远期不良反应可能继发第二肿瘤。针对以上因素,一些日本学者对部分病情较轻的 EBV-HLH 患儿采用单治疗原发病或加用糖皮质激素即可控制病情^[9,16],即根据病情的轻重对患儿进行分层治疗。因此,合适的治疗方案选择直接关系到患儿的预后。为降低治疗相关病死率,对无 CNS 受累的患儿可采用比有 CNS 受累患儿更轻的化疗方案,但具体方法尚需进一步多中心前瞻性对照研究证实。

综上,发生 CNS 症状或头颅 CT/MRI 改变明显时,HLH 患儿预后不良,CNS 受累是影响 HLH 患儿预后的独立风险因素。初诊时,无论患儿是否出现 CNS 临床表现,均有必要进行头颅 MRI 及 CSF 检查,这对判断预后以及治疗方案的选择具有一定的指导意义。

参考文献

[1] Janka GE. Hemophagocytic syndromes [J]. Blood Rev, 2007, 21 (5): 245-253. DOI:10.1016/j.blre.2007.05.001.

- [2] Rostasy K, Kolb R, Pohl D, et al. CNS disease as the main manifestation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in two children [J]. Neuropediatr, 2004, 35: 45-49.
- [3] Horne AC, Trottestam H, Arico M, et al. Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Br J Haematol, 2008, 140 (3): 327-335. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06922.x.
- [4] Yang S, Zhang L, Jia C, et al. Frequency and development of CNS involvement in Chinese children with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatr Blood Cancer, 2010, 54 (3): 408-415. DOI: 10.1002/pbc.22239.
- [5] Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48 (2): 124-131. DOI: 10.1002/pbc.21039.
- [6] Haddad E, Sulis ML, Jabado N, et al. Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Blood, 1997, 89 (3): 794-800.
- [7] Deiva K, Mahlaoui N, Beaudonnet F, et al. CNS involvement at the onset of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Neurology, 2012, 78 (15): 1150-1156. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824f800a.
- [8] Kim MM, Yum MS, Choi HW, et al. Central nervous system (CNS) involvement is a critical prognostic factor for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Korean J Hematol, 2012, 47 (4): 273-280. DOI: 10.5045/kjh.2012.47.4.273.
- [9] Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan [J]. Int J Hematol, 2007, 86 (1): 58-65. DOI: 10.1532/IJH97.07012.
- [10] Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Eur J Pediatr, 1983, 140 (3): 221-230. DOI: 10.1007/BF00443367.
- [11] Hirst WJ, Layton DM, Singh S, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis: experience at two U. K. centres [J]. Br J Haematol, 1994, 88 (4): 731-739.
- [12] Fitzgerald NE, Macclain KL. Imaging characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatr Radiol, 2003, 33 (6): 392-401. DOI: 10.1007/s00247-003-0894-9.
- [13] Arico M, Janka G, Fischer A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society [J]. Leukemia, 1996, 10 (2): 197-203.
- [14] Jordan MB, Allen CE, Weitzman SA, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Blood, 2011, 118 (15): 4041-4052. DOI: 10.1182/blood-2011-03-278127.
- [15] Wang Y, Huang W, Hu L, et al. Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Blood, 2015, 126 (19): 2186-2192. DOI: 10.1182/blood-2015-05-644914.
- [16] Imashuku S, Tabata Y, Teramura T, et al. Treatment strategies for Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH) [J]. Leuk Lymphoma, 2000, 39 (1-2): 37-49.

(收稿日期: 2016-09-30)

(本文编辑: 廉珍珍)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中华实用儿科临床杂志》郑重声明

本刊自创刊以来,从未授权任何个人、单位或学术团体等代理本刊征稿。近期经本刊查实,有个别非法个人和网站 (<http://www.syeklczz.cn/>; <http://www.ytjdlwfb.com/www/index.php>; <http://zhshyeklczz978.cnzazhi.net/>) 未经本刊任何授权,擅自代理本刊通过非法途径征稿,从中牟取暴利,给本刊声誉带来不良影响。在此特提醒广大作者,本刊投稿邮箱为:453003河南省新乡市金穗大道东段新乡医学院《中华实用儿科临床杂

志》编辑部;电话:0373-3029144,3831456;传真:0373-3029144;电子邮箱 syqk@chinajournal.net.cn;网络地址:www.zhshyeklczz.com,或登录中华医学会杂志社网站 (<http://www.medline.org.cn>) 首页的“稿件远程管理系统”。除此之外的任何投稿途径均为非法途径,敬请广大作者按本刊正规投稿途径投稿,凡将稿件及有关费用寄至非上述本刊正规投稿途径的任何地方,如发生任何纠纷,与本刊无关,本刊概不负责。