

重组葡激酶动静脉溶栓治疗犬急性脑梗死的研究

刘圣 施海彬 王成虎 周春高 叶伟 李麟荪

【摘要】 目的 探讨重组葡激酶(r-Sak)溶栓的安全性、有效性以及溶栓的时间窗。方法 成年比格犬 24 条,数字表法随机等分为对照组、r-Sak 6 h 动脉溶栓组和 3 h 静脉溶栓组。用介入技术建立犬急性脑梗死模型,溶栓前行脑血管造影,分别经动脉和静脉进行治疗(对照组和 6 h 动脉溶栓组:分别在栓塞后 6 h 经颈内动脉注入生理盐水 10 ml 和 r-Sak 0.2 mg/kg + 生理盐水 10 ml;3 h 静脉溶栓组:栓塞后 3 h 经静脉注入 r-Sak 0.2 mg/kg + 生理盐水 10 ml),在溶栓后 30、60 及 120 min 分别行脑血管造影复查,并在溶栓前 30 min,溶栓后 30、60 及 120 min 抽取犬静脉血检测血浆凝血酶原时间(PT)、活化的部分凝血活酶时间(APTT)和 D-二聚体。栓塞后 24 h 处死动物行病理检查。结果 溶栓后 6 h 动脉溶栓组、3 h 静脉溶栓组和对照组有效的血管数分别为 11 支(11/13)、8 支(8/11)和 1 支(1/10),差异有统计学意义($P < 0.01$);其中完全通畅的血管分别是 6 支(6/13)、2 支(2/11)和 0 支(0/10),差异有统计学意义($P < 0.05$),但 6 h 动脉溶栓组和 3 h 静脉溶栓组间有效和完全再通的血管数比较差异均无统计学意义($P = 0.630$ 和 0.211)。溶栓后 PT、APTT 在 r-Sak 溶栓组均显著延长,各组的 D-二聚体在溶栓前后无明显变化(P 值均 > 0.05)。24 h 后动物均存活,6 h 动脉和 3 h 静脉溶栓组临床症状较轻,病理检查未发现脑出血并发症。结论 r-Sak 动脉内 6 h 溶栓治疗安全有效,早期血管再通效果较好。

【关键词】 脑梗死; 血栓溶解疗法; 输注,动脉内; 输注,静脉内

Experimental study of intra-arterial and intravenous recombinant staphylokinase in canine model with acute ischemic stroke LIU Sheng, SHI Hai-bin, WANG Cheng-hu, ZHOU Chun-gao, YE Wei, LI Lin-sun. Department of Radiology, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: SHI Hai-bin, Email: hbshi@public1.ptt.js.cn

【Abstract】 Objective To discuss the safety, efficacy and time window of thrombolysis using recombinant staphylokinase(r-Sak). Methods The model of acute cerebral infarction was established with interventional embolization technique in 24 adult beagle dogs, which were randomly divided into 3 groups including control group, 6 h intra-arterial group and 3 h intravenous group. Angiography was performed before thrombolysis. We administered r-Sak for thrombolysis (10 ml of saline in control group, 0.2 mg/kg of r-Sak in the intra-arterial group through left internal carotid artery 6 h after embolization, and 0.2 mg/kg of r-Sak in the intravenous group through femoral vein 3 h after embolization). Follow-up angiography was repeated half, 1 and 2 hours after thrombolysis. The plasma levels of PT, APTT and D-dimer were assayed at the time points of 30 min before thrombolysis, 30 min, 60 min and 120 min after thrombolysis. These canines were sacrificed, and their brains were taken out for pathological study at 24 hours after embolization. Results The recanaled vessels at 2 hours after thrombolysis was 11(11/13) in the intra-arterial group, 8(8/11) in r-Sak intravenous group and 1(1/10) in control group, and the vessels of complete recanalization was 6(6/13), 2(2/11) and 0(0/10), respectively. There were statistically significant differences among the three groups ($P = 0.001$ and $P = 0.035$ respectively), but there were no statistically significant differences between the intra-arterial and the intravenous groups($P = 0.630$ and $P = 0.211$). The PT and APTT are significantly prolonged in the thrombolytic groups. The levels of D-dimer was not changed after thrombolysis($P > 0.05$). All dogs were alive 24 h ours after embolization. The clinical presentations in the thrombolytic groups were better. Pathologically, there were no cerebral hemorrhage in all groups.

基金项目:江苏省“135”医学重点人才基金资助项目(135-55)

作者单位:210029 南京医科大学第一附属医院放射科

通信作者:施海彬,Email: hbshi@public1.ptt.js.cn

Conclusion r-Sak has strong effect of thrombolysis, and its complication of intracerebral hemorrhage is rare. The intra-arterial thrombolysis 6 h after embolization using r-Sak is safe and effective.

【Key words】 Brain infarction; Thrombolytic therapy; Infusions, intra-arterial; Infusions, intravenous

急性脑梗死发病率高,在许多国家已成为引起死亡及致残的主要原因之一,近 80% 的脑梗死是由于血栓栓塞引起的,因此,在发病早期进行溶栓治疗以开通阻塞的脑血管是治疗的关键^[1]。自 20 世纪 90 年代以来,国外相继开展了多个大型的多中心临床随机对照溶栓试验研究^[2],但到目前为止,关于脑梗死溶栓的药物、给药途径及相应的时间窗等问题尚有争议。笔者在用重组葡激酶(recombinant staphylokinase, r-Sak)动脉内溶栓治疗犬急性脑梗死的量效研究等的基础上^[3],再比较 r-Sak 不同用药途径、不同时间窗溶栓治疗的疗效和并发症,以寻求急性脑梗死的最佳临床治疗方案。

资料与方法

1. 实验动物:成年比格犬 24 条,由南京安立默实验动物繁殖中心提供,雌雄不限,体重 12 ~15 kg。用数字表随机方法等分为对照组、r-Sak 6 h 动脉溶栓组和 3 h 静脉溶栓组,每组 8 条。实验获得了南京医科大学伦理委员会的批准。

2. 主要试剂和仪器:注射用 r-Sak(成都金鹏生物制品有限公司提供),规格:50 000 U/mg,5 mg(粉剂)/瓶;DSA 机(Simens Polytron1000);离心机(上海手术器械厂);全自动血凝仪(法国 Stago 公司,型号:STA)。

3. 比格犬急性脑梗死模型的制作:抽取比格犬自体静脉血 5 ml,常温下离心 10 min(4000 r/min,离心半径 4 cm),取上层血浆 1 ml,加入凝血酶(珠海经济特区生物化学制药厂)100 U 混匀后制成长 5 ~8 mm、直径 1 mm 的白色血栓条备用。动物麻醉准备后,分别穿刺右侧股动脉和左侧股静脉置入 5 F 鞘,经动脉鞘插入 5 F 猎人头导管至左颈总动脉,在路途(roadmap)导引下将导管插至颈内动脉(internal carotid artery, ICA)近端,正侧位 DSA 造影(对比剂为碘海醇,300 mg I/ml,注射流率为 0.5 ml/s,总量 2.5 ml)判断血管走行情况,手推对比剂确定无明显反流后,用 1 ml 注射器吸入 2 ~3 条血栓经 ICA 注入,造影到达左侧大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)血栓栓塞后撤出导管,实验中统计被栓塞的 ICA 一级分支的再通情况(包括 MCA、大脑后动脉和大脑前动脉)。

4. 溶栓治疗及血管造影复查:溶栓前将导管插至左侧 ICA 近端,DSA 造影复查所栓塞血管的再通情况后,对照组和 6 h 动脉溶栓组在栓塞后 6 h 经猎人头导管插入 3 F 微导管(Terumo 公司)至 ICA 上升段约 3 ~4 cm,缓慢向后略撤出外导管;3 h 静脉溶栓组在栓塞后 3 h 通过股静脉鞘,应用恒速微量注射泵(浙江大学仪器厂)在 30 min 内匀速输注药物(对照组:生理盐水 10 ml;6 h 动脉溶栓组和 3 h 静脉溶栓组:r-Sak 0.2 mg/kg 溶于 10 ml 生理盐水中)。溶栓过程中注意观察血管穿刺点等部位有无出血表现。3 组均于溶栓后 30、60 及 120 min 用猎人头导管行脑血管造影,检查血管的通畅情况,并按 TIMI 分级^[4]标准进行分级:其中 TIMI 2 级和 TIMI 3 级(完全再通)为治疗有效。

5. 血液标本采集及样本检测:各组分别在溶栓前 30 min、溶栓后 30、60 及 120 min 抽取静脉血 2.7 ml 置于含 3.2% 枸橼酸钠 0.3 ml 的抗凝管中,取离心后上层血浆,测定血浆凝血酶原时间(PT)、活化的部分凝血活酶时间(APTT),并同时用酶联免疫吸附试验(ELISA 法)检测 D-二聚体含量。

6. 病理检查:栓塞后 24 h 观察动物的行为变化,颈动脉放血法处死动物,从延髓处完整地离断脑组织,置入 10% 福尔马林溶液中固定,1 周后取脑组织切成 5 mm 厚冠状面切片行大体标本观察,取材经石蜡包埋及苏木精-伊红(HE)染色,行光学显微镜下检查。

7. 统计学方法:应用 SPSS 11.5 软件,对多组间 PT、APTT 及 D-二聚体的比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA)比较,各组间再通情况的比较用 Fisher 确切概率法进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 血管造影表现:6 h 动脉溶栓和 3 h 静脉溶栓均治疗有效(图 1 ~3)。6 h 动脉溶栓组、3 h 静脉溶栓组和对照组在溶栓后 120 min 治疗有效的血管数分别为 11 支(11/13)、8 支(8/11)和 1 支(1/10),各组间比较差异有统计学意义($P = 0.001$),6 h 动脉溶栓组、3 h 静脉溶栓组分别和对照组两两比较差异也均有统计学意义($P = 0.001$ 和 $P = 0.008$);

完全通畅的血管分别是 6 支(6/13)、2 支(2/11) 和 0 支(0/10), 差异有统计学意义($P=0.035$), 6 h 动脉溶栓组和对照组比较完全再通的比率差异有统计学意义($P=0.019$), 而 3 h 静脉溶栓组和对照组比较差异无统计学意义($P=0.476$)。6 h 动脉溶栓组和 3 h 静脉溶栓组之间的有效($P=0.630$) 和完全再通情况($P=0.211$) 比较差异均无统计学意义(表 1)。

表 1 各组溶栓前后不同时间血管再通结果(支)

分组	动物数	溶栓前	溶栓后 30 min		溶栓后 60 min		溶栓后 120 min	
			TIMI 3 级	TIMI 2 级	TIMI 3 级	TIMI 2 级	TIMI 3 级	TIMI 2 级
对照组	8	10	0	0	0	0	0	1
6 h 动脉溶栓组	8	13	2	3	4	5	6	5
3 h 静脉溶栓组	8	11	1	2	2	5	2	6

注: 溶栓前血管支数为 TIMI 0 级血管支数; TIMI 3 级为完全再通, TIMI 2 级和 TIMI 3 级为治疗有效

2. 溶栓前后凝血、纤溶指标的变化: 各组溶栓前比较 PT 和 APTT 差异均无统计学意义; 6 h 动脉溶栓组和 3 h 静脉溶栓组溶栓后各时间点的 PT、APTT 值均超过了试剂的检出范围, 按试剂的最高检测值比较, 溶栓前后差异有统计学意义($P < 0.05$)。各组间 D-二聚体在溶栓前后比较差异均无统计学意义(表 2)。

3. 溶栓治疗的并发症及动物行为变化: 溶栓治疗过程中, 6 h 动脉溶栓组和 3 h 静脉溶栓组各有 2 只和 3 只在血管穿刺部位出现渗血, 对照组未出现。栓塞后 24 h 动物均存活, 6 h 动脉溶栓组 2 只轻度偏瘫(能起立走动, 但易倒向对侧); 3 h 静脉溶栓组 3 只轻度偏瘫, 1 只表现为右前肢无力; 对照组 6 只轻度偏瘫, 1 只严重瘫痪(不能起立走动, 能抬头)。

表 2 各组溶栓前后不同时间血浆凝血、纤溶指标的结果比较(均 \pm s, n=8)

组别	凝血酶原时间(s)				活化的部分凝血活酶时间(s)				D-二聚体(mg/L)			
	- 30 min	30 min	60 min	120 min	- 30 min	30 min	60 min	120 min	- 30 min	30 min	60 min	120 min
对照组	7.76 \pm 0.38	7.88 \pm 0.33	8.04 \pm 0.76	7.84 \pm 0.40	28.11 \pm 5.89	28.95 \pm 6.64	31.19 \pm 6.47	29.81 \pm 4.13	0.29 \pm 0.07	0.29 \pm 0.05	0.31 \pm 0.05	0.30 \pm 0.04
6 h 动脉溶栓组	7.92 \pm 0.29	>120	>120	>120	30.30 \pm 8.73	>180	>180	>180	0.30 \pm 0.07	0.32 \pm 0.09	0.32 \pm 0.06	0.32 \pm 0.06
3 h 静脉溶栓组	7.88 \pm 0.56	>120	>120	>120	29.54 \pm 4.18	>180	>180	>180	0.28 \pm 0.06	0.33 \pm 0.09	0.31 \pm 0.08	0.30 \pm 0.05
F 值	0.181	6.857	5.625	6.857	0.248	5.625	5.625	5.625	0.320	0.533	0.798	1.036
P 值	0.836	0.001	0.002	0.001	0.783	0.002	0.002	0.002	0.971	0.860	0.668	0.512

注: n 为动物数。- 30 min、30 min、60 min 和 120 min 分别指溶栓前 30 min, 溶栓后 30、60 和 120 min。6 h 动脉溶栓组及 3 h 静脉溶栓组在溶栓后 30、60 及 120 min 的凝血酶原时间和活化的部分凝血活酶时间值均大于试剂的检测范围, 分别以 >120 s 和 >180 s 表示, 并分别按 120 和 180 s 进行了统计学分析

4. 病理结果: (1) 对照组: 肉眼观犬深部脑组织内皆可见地图样不规则梗死区, 直径为 0.5 ~ 1.5 cm, 中央呈灰白色, 边界清楚; 光学显微镜下可见梗死区神经细胞凝固样坏死, 中性粒细胞浸润, 小胶质细胞增生。(2) 溶栓组: 肉眼观 6 h 动脉溶栓组和 3 h 静脉溶栓组分别有 1 只和 2 只可见与对照组相似的梗死区; 光学显微镜下 6 h 动脉溶栓组和 3 h 静脉溶栓组分别另有 2 只和 3 只发现局限性的不完全梗死区, 表现为组织相对疏松, 神经细胞减少, 部分呈液化样坏死(图 4)。未完全再通的血管横断面内可见明确的再通间隙及继发的混合血栓, 局部脑组织内小血管显著增生, 呈炎症样反应(图 5, 6)。

讨 论

如何提高急性脑梗死的临床疗效是近年来国内外医学研究的热点, 虽然各种治疗方法不断涌现, 但目前循证医学认可的方法不多^[5-6]。在脑梗死发病 3 h 内静脉用重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA) 进行治疗, 是迄今美国食品药品监督管理局(FDA) 唯一批准的溶栓方案, 但在临床推广应用中也存在一些问题, 突出表现在 2 个方面: (1) 在 3 h 时间窗内能够接受溶栓治疗的患者比率很低, 在国内甚至低于 0.5%, 这也可能是脑梗死患者预后较差的一个重要因素; (2) rt-PA 本身有一定的神经毒性, 因用量较大且半衰期短, 出血和再阻塞的发生率也不低^[7]; 另外, rt-PA 价格昂贵, 目前国内仍以非纤维蛋白选择性的溶栓剂(尿激酶) 溶栓为主, 出血等并发症发生率较高。

与静脉溶栓相比, 动脉内治疗具有以下优点: (1) 溶栓前的脑血管造影是诊断急性脑梗死是否为血栓栓塞的金标准, 针对性更强; (2) 动脉内给药可

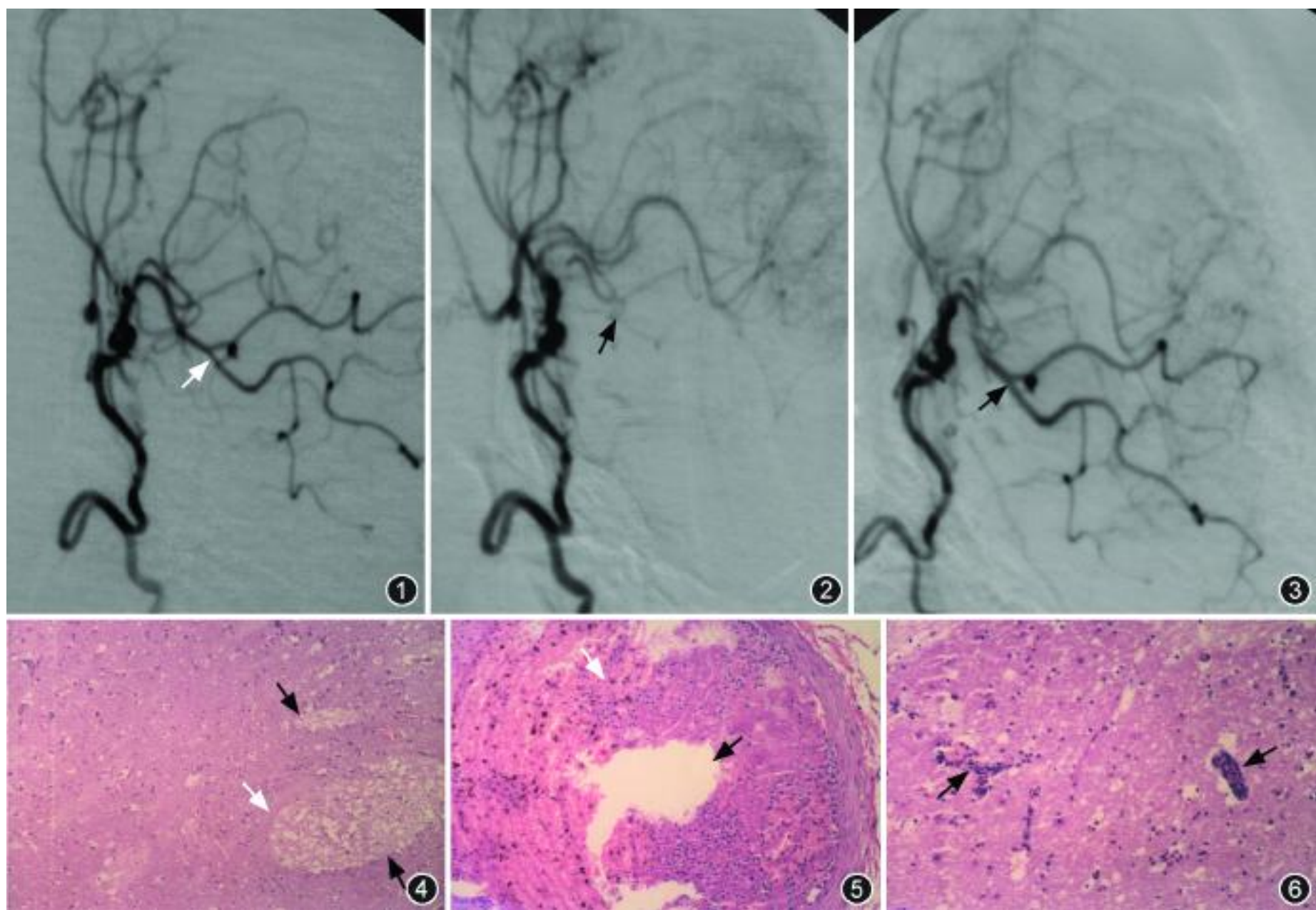


图 1~3 6 h 动脉溶栓组犬。图 1 为栓塞前脑血管造影,清晰显示大脑中动脉(箭)。图 2 为溶栓前造影显示原大脑中动脉未显影(箭)。图 3 为溶栓后 1 h 造影,栓塞血管基本完全再通(箭)。图 4 溶栓治疗后光学显微镜下不完全梗死灶(黑箭)表现为组织疏松,神经细胞减少,与正常组织分界清楚(白箭)(HE × 50)。图 5 溶栓后血管不完全再通,显示再通腔隙(黑箭)和继发的混合血栓(白箭)(HE × 100)。图 6 不完全再通的脑组织内见局部小血管增生,呈炎症样反应(箭)(HE × 100)。

以迅速达到峰值浓度,且用药量可以相对小,安全性高,因而,动脉内溶栓治疗的时间窗可以延长到 6 h,这必将增加很多卒中患者的治疗机会;(3)选择性动脉内溶栓直接作用于靶血管,局部药物浓度高,效果优于静脉用药,并且可用于有全身溶栓禁忌证的患者,必要时还可以进行机械碎栓和血管成形术,有助于提高血管再通率和改善临床预后^[1,8]。r-Sak 属于第 3 代高纤维蛋白选择性溶栓剂,对动脉血栓的溶解能力和 rt-PA 相当,并且具有更高的纤维蛋白选择性,半衰期长、有效剂量范围更大^[9]。我国在 r-Sak 的研究方面处于国际领先水平,在冠状动脉和外周血管栓塞性疾病的治疗中与国外同处于二期临床阶段^[9-10],但对急性脑梗死的溶栓治疗研究甚少。因而,国产安全有效、价格较低 r-Sak 的推广应用,联合使用动脉内溶栓技术,有望使更多的急性脑梗死患者受益。

笔者用犬自体血制备了白色血栓,并用介入栓塞技术建立了犬急性脑梗死模型,因使用了与 MCA

直径相符合的条形血栓,栓塞的血管为 ICA 的一级分支,有利于造影观察和数据统计^[3]。Choi 等^[11]认为任何一种新的治疗方法都应该和 3 h 静脉溶栓相比较才有意义,因此,本研究直接比较同等剂量的 r-Sak 动脉内 6 h 和“标准”的静脉 3 h 溶栓治疗急性脑梗死的疗效和并发症,结果显示,6 h 动脉内和 3 h 静脉溶栓治疗的血管有效情况与对照组比较差异均有统计学意义,病理和行为改变也较对照组改善,6 h 动脉溶栓组的完全血管再通情况与对照组比较差异有统计学意义,而血管仅部分再通的犬其脑组织在光学显微镜下仍可见不完全的梗死区,再次证实了血管再通、恢复缺血脑组织的再灌注是改善急性脑梗死预后非常关键的因素^[12]。r-Sak 动脉溶栓组具有更高的完全再通(6/13)和有效比率(11/13),但可能由于动物数量较少,与 3 h 静脉溶栓组差异无统计学意义。

许多研究证实溶栓治疗的疗效呈时间依赖性,在神经细胞发生不可逆性损伤时溶栓可能增加出血

的风险^[5,13], 本研究的病理检查各组并未发现出血的现象, 可能与以下几个因素有关: (1) r-Sak 使用剂量在安全范围内, 虽然溶栓组的 PT 和 APTT 均显著延长, 考虑与 r-Sak 的溶栓效能存在种属差异, 对犬等动物的凝血系统有一定的影响有关^[14], 但各组在溶栓前后 D-二聚体的数值没有发生明显的变化, 即未激活系统纤溶; (2) 动脉溶栓虽然在脑梗死后 6 h, 但经 ICA 直接给药, 可在较短时间内使梗死部位的血药浓度达峰值, 促使血栓溶解和血管再通, 从而有效挽救半暗带区缺血的脑细胞, 恢复受损的神经功能。

本研究结果显示: r-Sak 的血栓溶解能力强, 在有效的剂量范围内不激活系统纤溶, 出血等并发症少; 同等剂量的 r-Sak 动脉内 6 h 溶栓与静脉 3 h 溶栓相比同样安全有效, 但显著延长了治疗的时间窗。因此, 研究动脉内使用低剂量、并发症相对少的新型溶栓剂可能是提高脑梗死临床疗效的重要途径之一。因实验条件限制, 本研究中动物分组数量较少, 也没有和 rt-PA 的溶栓作用进行比较, 这些都是在今后的实验中值得进一步研究和仔细思考的问题。

参 考 文 献

- [1] Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, et al. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*, 2003, 34: 109-137.
- [2] Broderick JP, Hacke W. Treatment of acute ischemic stroke. Part I: recanalization strategies (Review). *Circulation*, 2002, 106: 1563-1569.
- [3] 刘圣, 施海彬, 王成虎, 等. 重组葡激酶动脉内溶栓治疗犬急性脑梗死的量效研究. *介入放射学杂志*, 2007, 16: 189-193.

- [4] Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction(TIMI) trial: phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase: clinical findings through hospital discharge. *Circulation*, 1987, 76: 142-154.
- [5] Maier CM, Hsieh L, Crandall T, et al. Evaluating therapeutic targets for reperfusion-related brain hemorrhage. *Ann Neurol*, 2006, 59: 929-938.
- [6] 张晓波, 金征宇, 李明利, 等. 肝细胞生长因子基因转染大鼠急性脑卒中模型的生物效应. *中华放射学杂志*, 2007, 41: 308-311.
- [7] Cocho D, Borrell M, Marti-Fabregas J, et al. Pretreatment hemostatic markers of symptomatic intracerebral hemorrhage in patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke*, 2006, 37: 996-999.
- [8] Sugg RM, Noser EA, Shaltoni HM, et al. Intra-arterial reteplase compared to urokinase for thrombolytic recanalization in acute ischemic stroke. *AJNR*, 2006, 27: 769-773.
- [9] Armstrong PW, Burton J, Pakola S, et al. Collaborative angiography patency trial of recombinant staphylokinase (CAPTORS). *Am Heart J*, 2003, 146: 484-488.
- [10] He JT, Tao XM, Mo W, et al. Preparation and characterization of PLGA microspheres containing a staphylokinase variant(K35R). *Yao Xue Xue Bao*, 2006, 41: 12-18.
- [11] Choi JH, Bateman BT, Mangla S, et al. Endovascular recanalization therapy in acute ischemic stroke. *Stroke*, 2006, 37: 419-424.
- [12] Zhang L, Zhang ZG, Ding GL, et al. Multitargeted effects of statin-enhanced thrombolytic therapy for stroke with recombinant human tissue-type plasminogen activator in the rat. *Circulation*, 2005, 112: 3486-3494.
- [13] Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, et al. Is IV tissue plasminogen activator beneficial in patients with hyperdense artery sign? *Neurology*, 2006, 66: 1171-1174.
- [14] Collen D, Van Hoef B, Schlott B, et al. Mechanisms of activator of mammalian plasma fibrinolytic systems with streptokinase and with recombinant staphylokinase. *Eur J Biochem*, 1993, 216: 307-314.

(收稿日期: 2007-09-14)

(本文编辑: 张晓冬)

· 消 息 ·

欢迎订阅 2008 年《中国医学影像技术》杂志

《中国医学影像技术》杂志于 1985 年创刊, 是由中国科学院主管, 中国科学院声学研究所主办的国家级学术期刊, 主编为戴建平、姜玉新教授。《中国医学影像技术》杂志是中国科技核心期刊、中国科学引文数据库核心期刊、《中文核心期刊要目总览》收录期刊、中国科技期刊精品数据库收录期刊, 被英国《科学文摘》、荷兰《医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》收录。《中国医学影像技术》杂志刊登放射、超声、核医学、内镜、介入治疗、数字人体、医学物理与工程学等方面的基础研究及临床实验研究最新成果, 信息量大、发刊周期短, 注重理、工、医的结合, 是影像医学发展和学术交流的良好平

台, 也是广大医师晋升中、高级职称的重要依据。

本刊为大 16 开本、160 页月刊, 铜版纸彩色印刷。每册定价 14 元, 全年定价 168 元。订户可随时向当地邮局订购, 刊号: ISSN 1003-3289, CN 11-1881/R, 邮发代号 82-509。未在邮局订购者, 可随时向本刊编辑部订购。地址: 100088 北京市海淀区罗庄南里宏嘉丽园 1-301, 《中国医学影像技术》编辑部。汇款时请注明杂志订费, 具体注明年度和期号, 并注明每月份数。联系电话: 010-82050373, 传真: 010-82050374。网址: www.cjmit.com, Email: cjmit@cjmit.com。

(《中国医学影像技术》杂志编辑部)