

氨呼气试验用于幽门螺杆菌感染诊断的可行性

马永健, 刘国卿, 张厚德, 方晴波, 赵海歌

■背景资料

^{13}C , ^{14}C -尿素呼气试验已成为 *H. pylori* 诊断的“金标准”。然而, ^{13}C -UBT 试剂和测量仪器昂贵, 难于普遍开展; ^{14}C 属放射性核素, 用于儿童、孕妇和哺乳期妇女的 *H. pylori* 感染检测则受到顾虑。如果可以通过测量尿素分解产生的另一种产物 NH_3 来诊断 *H. pylori* 感染, 则可用普通非同位素标记尿素代替 ^{13}C , ^{14}C -尿素进行呼气试验, 则既可保持呼气试验无创伤的优点, 又可克服 ^{13}C 或 ^{14}C -尿素呼气试验昂贵或有辐射的缺点, 因此引起人们的关注。

马永健, 刘国卿, 赵海歌, 深圳大学核技术应用联合研究所 广东省深圳市 518060

张厚德, 深圳市第六人民医院消化内科 广东省深圳市 518060

方晴波, 深圳大学理学院应用化学系 广东省深圳市 518060

深圳市2004年科技计划项目资助, No. 200441

通讯作者: 马永健, 518060, 广东省深圳市, 深圳大学核技术应用联合研究所. mayj2345@sina.com

电话: 0755-26536218

收稿日期: 2006-10-08 接受日期: 2006-10-14

Feasibility of ammonia breath test in diagnosis of *Helicobacter pylori* infection

Yong-Jian Ma, Guo-Qing Liu, Hou-De Zhang, Qing-Bo Fang, Hai-Ge Zhao

Yong-Jian Ma, Guo-Qing Liu, Hai-Ge Zhao, Joint Institute of Applied Nuclear Technology, Shenzhen University, Shenzhen 518060, Guangdong Province, China

Hou-De Zhang, Department of Gastroenterology, the Sixth People's Hospital of Shenzhen City, Shenzhen 518060, Guangdong Province, China

Qing-Bo Fang, Department of Applied Chemistry, School of Science and Engineering, Shenzhen University, Shenzhen 518060, Guangdong Province, China

Supported by the Science and Technology Research Projects of Shenzhen City, No. 200441

Correspondence to: Yong-Jian Ma, Joint Institute of Applied Nuclear Technology, Shenzhen University, Shenzhen 518060, Guangdong Province, China. mayj2345@sina.com

Received: 2006-10-08 Accepted: 2006-10-14

Abstract

AIM: To investigate the feasibility of ammonia breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection.

METHODS: Grounded on the indophenol blue photometric method, the way of breath ammonia sampling, and endpoint judgement for breath ammonia sampling were systematically studied. Directed by optimistic method, the levels of breath ammonia were measured before and after ingestion of 300 mg unlabeled urea in 39 volunteer patients. *H. pylori* infection was determined by ^{14}C urea breath test, and the changes of breath ammonia level before and after ingestion of urea were analyzed.

RESULTS: The breath ammonia levels were

found to increase after ingestion of urea. Although the ammonia changing rate (ACR) of *H. pylori*-positive subjects were not always higher than those of *H. pylori*-negative ones, the mean value of ACR was notably higher than that of *H. pylori*-negative ones. When 90% was selected as the cut-off ACR, the sensitivity, specificity, and accuracy of this test was 79%, 68% and 71.8% (28/39), respectively. The relatively low accuracy might mainly result from the fluctuation of breathe ammonia during sampling.

CONCLUSION: Ammonia breath test is greatly valuable in the diagnosis of *H. pylori* infection, but the method of breath ammonia sampling and the optimal cut-off ACR value may need further studying.

Key Words: Ammonia Breath Test; *Helicobacter pylori*; Ammonia changing rate

Ma YJ, Liu GQ, Zhang HD, Fang QB, Zhao HG. Feasibility of ammonia breath test in diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(36):3504-3508

摘要

目的: 探讨氨呼气试验对诊断胃幽门螺杆菌 (*H. pylori*) 感染的可行性及其应用价值。

方法: 以靛酚蓝比色测氨法为基础, 对呼气氨采集方法以及采气终点判断方法等进行了系统研究。在优化的方案下, 选取39例患者进行服用尿素(300 mg/次)前后的呼气氨检测, 并以 ^{14}C -尿素呼气试验 (^{14}C -UBT) 结果作为 *H. pylori* 感染与否的标准, 考察 *H. pylori* 感染患者服用尿素前后呼气氨变化率之间的关系。

结果: 受检者服用尿素后呼气氨浓度较本底值有升高趋势, 虽然 *H. pylori* 阳性患者的呼气氨变化率并不一定高于 *H. pylori* 阴性患者, 但 *H. pylori* 阳性患者的呼气氨变化率的平均值显著高于 *H. pylori* 阴性患者的呼气氨变化率平均值。若以90%的呼气氨变化率作为 *H. pylori* 感染的判断值, 其诊断的敏感度为79%, 特异度为68%, 准确度为71.8%(28/39), 低准确度可能

主要由呼气氨样本采集过程难控制造成。

结论: 非标记尿素氨呼气试验对于 *H pylori* 的临床诊断具有潜在应用前景, 但呼气氨采集方法的优化设计以及 *H pylori* 临床诊断中呼气氨变化率的最佳判断值方面仍有待于进一步的研究工作。

关键词: 氨呼气试验; 幽门螺杆菌; 呼气氨变化率

马永健, 刘国卿, 张厚德, 方晴波, 赵海歌. 氨呼气试验用于幽门螺杆菌感染诊断的可行性. 世界华人消化杂志 2006;14(36):3504-3508
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/3504.asp>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H pylori*)是一种革兰氏阴性菌, 最早由澳大利亚学者Marshall和Warren发现. 已有研究提示, *H pylori*感染与慢性胃炎、消化性溃疡、胃腺癌等上消化道疾病关系密切^[1-2], 医学上常采用血清检查、胃镜活检尿素酶分析和C-尿素呼气试验3种方法进行诊断检测^[3-4]. 血清和胃镜分析属侵入性检测方法, 对患者带来一定的伤害且存在准确性较低的缺点, 呼气试验因为具有无创伤、无痛苦和无交叉感染以及高度的准确性的优点而受到患者和临床医生的普遍欢迎. 当前, ¹³C, ¹⁴C-尿素呼气试验(urea breath test, UBT)已成为 *H pylori* 诊断的“金标准”. 美中不足的是, ¹³C-UBT试剂和测量仪器昂贵, 难于普遍开展; ¹⁴C属放射性核素, 用于儿童、孕妇和哺乳期妇女的 *H pylori* 感染检测受到顾虑, 虽然其产生的微量放射性剂量不会对受试者造成不良影响^[5].

尿素呼气试验的原理基于 *H pylori* 具有丰富的尿素酶, 该酶可分解标记尿素产生¹³CO₂/¹⁴CO₂和NH₃, 通过测¹³CO₂/¹⁴CO₂而达到对 *H pylori* 的诊断. 该酶分解标记尿素产生的另一半产物NH₃, 由于测量不便, 一直未引起人们的重视. 随着测量技术的进步, 以测NH₃为手段的非标记尿素呼气试验用于 *H pylori* 的诊断得到了关注. Kearney *et al*^[6]的研究发现, *H pylori* 阳性患者在服用非标记尿素后, 呼气氨的变化率远高于 *H pylori* 阴性患者. Dunn *et al*^[7]的研究表明, 通过服用碱性试剂改变胃液pH值的方法, *H pylori* 阳性患者的呼气氨含量可提升至2-3倍, 提示氨呼气试验可有效应用于胃内 *H pylori* 的诊断检测. 此外, Narasimhan *et al*^[8]还将呼气氨检测应用于示踪肾脏患者的血液透析过程, 发现呼气氨含量变

化与血氨以及肌氨酸酐的含量变化有很好的相关性. 由于呼气氨的含量低(100-2000 ppb), 精确可靠的呼气氨测定方法及其仪器研制仍是研究者探索的主要目标. 当前, 氨呼气试验在诊断 *H pylori* 感染及其在临床上的应用仍处于摸索阶段. 本研究目的在于探讨尿素氨呼气试验用于判断 *H pylori* 感染诊断的可行性. 以靛酚蓝比色测氨法为基础, 对呼气氨的采集方法以及采集终点的判定方法进行了优化设计. 同时, 对39例消化内科患者进行了服用非标记尿素呼气试验, 以¹⁴C-UBT作为 *H pylori* 感染诊断的“金标准”, 探讨了呼气氨含量变化与 *H pylori* 感染与否的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 浓硫酸、氢氧化钠、水杨酸、柠檬酸钠、亚硝基铁氰化钠、次氯酸钠、氯化铵均为广州化学试剂厂产品; ¹⁴C尿素胶囊为深圳市中核海得威生物科技有限公司产品(剂量: 2.775 × 10⁴ Bq/粒); 紫外分光光度计为上海光学仪器厂产品; 气体采样器(自制), 抽气泵、大型气泡吸收管(深圳化试科技有限公司提供).

1.2 方法

1.2.1 靛酚蓝比色法测定氨 靛酚蓝比色测氨法基于以下原理: 空气氨吸收在稀硫酸中, 在亚硝基铁氰化钠及次氯酸钠存在下, 与水杨酸生成蓝绿色的靛酚蓝染料, 根据着色深浅, 用分光光度计比色定量. 本实验呼气氨的测定主要参照GB/T18204.25《公共场所空气中氨检验方法》^[9], 于7支10 mL具塞比色管分别加入含0.00, 0.50, 1.00, 3.00, 5.00, 7.00, 10.00 μg的氨标准工作液(1.00 mg/L)和稀硫酸吸收液(0.005 mol/L), 在各管中依次加入0.50 mL水杨酸溶液(50 g/L, 室温下稳定1 mo), 0.10 mL亚硝基铁氰化钾溶液(10 g/L, 冰箱贮存稳定1 mo)和0.10 mL次氯酸钠溶液(0.05 mol/L, 冰箱贮存稳定2 mo), 混匀, 室温下放置1 h. 用1 cm比色皿, 于波长697.5 nm处, 以水做参比, 测定各管溶液的光密度. 以氨含量(μg)坐标, 吸光度为纵坐标, 绘制标准工作曲线.

1.2.2 氨呼气试验 本试验对两种呼气氨采集方法(直接吹气法和抽气泵采集法)进行了比较. 如表1所示, 抽气泵采集法较直接吹气法具有更好的平行性, 其变异系数范围分别为10.8%-47.2%和0.7%-13.4%. 所有氨呼气试验均采用抽气泵收集呼气氨. 当人处于非自然呼吸状态时, 呼气样品中可能携带有空气, 而不全是由肺部呼出

■ 研发前沿

目前, 氨呼气试验研究工作主要在方法研究(尿素剂量、促进氨气排出和采集呼气氨的技巧等)和适用于临床使用的微量氨气测量技术研究两个方面.

■创新盘点

本文将已成为国家标准的空气中的微量氨气的测定方法,通过改进气体采集技术用于呼气氨采集和测定,以探讨氨呼气试验用于诊断 *H pylori* 感染的可行性。

表 1 抽气和吹气法采样平行性比较

采集方法	受检者编号	吸光度1	吸光度2	吸光度3	平均值	变异系数(%)
吹气法(3000 mL)	1	0.388	0.455	0.373	0.405	10.8
	2	0.191	0.268	0.381	0.280	34.1
	3	0.350	0.701	—	0.526	47.2
	4	0.340	0.569	—	0.455	35.6
抽气法(3000 mL)	5	0.152	0.116	0.134	0.134	13.4
	6	0.272	0.289	0.330	0.297	10
	7	0.068	0.055	0.063	0.062	10.6
	8	0.095	0.087	0.089	0.090	4.6

表 2 CO₂归一化法和固定体积法平行性的比较

终点判定法	受检者编号	吸光度1	吸光度2	吸光度3	平均值	变异系数(%)
CO ₂ 归一法	1	0.106	0.096	0.152	0.118	25.3
	2	0.177	0.234	0.423	0.278	46.3
固定体积法(3000 mL)	3	0.340	0.250	0.300	0.297	15.2
	4	0.460	0.423	0.441	0.441	4.2

来的气体。CO₂归一化似可有效的纠正这一偏差,利用海胺高效吸收CO₂的特点,当加入酚酞指示剂的吸收液由红色消退后,即可停止抽气。然而,通过比较CO₂归一化法以及固定采集3000 mL呼气这两种方法(表2),CO₂归一化虽然有固有的优势,但固定体积采样具有更好的测试平行性,故而试验后期统一采集3000 mL样品用于呼气氨测试(至于为什么CO₂归一化反而使平行性变差,可能是海胺吸收液放出的氨气也部分被大型气泡吸收管内的氨吸收液吸收的缘故,需要进一步实验确认原因)。用上述确定的采样和采样量终点判断方法进行氨呼气试验。受检者清晨空腹,用1个内装10 mL稀硫酸吸收液的大型气泡吸收管,首先通空气2 min,在自然呼吸下,通过一改进的抽气泵以0.5 L/min的流量对受试者采集呼气样本3000 mL,此呼气样本用于测定人体呼气氨本底值。受试者服用非标记尿素胶囊2粒(深圳大学核技术应用联合研究所制备,单位剂量:150 mg/粒),分别于15、25和35 min,同上述步骤采集呼气样本3000 mL。取样结束后将呼气样品溶液转入比色管中进行比色测定,用已知标准曲线进行呼气氨的定量分析。试验结果取3次分析的平均值。

1.2.3 ¹⁴C尿素呼气试验 (¹⁴C-UBT)受检者清晨空腹,通过防倒流输液管向装有CO₂吸收指示剂的液闪瓶中吹气,直至瓶中液体由紫红色褪为红色为止(约1-3 min),这一瓶作为测试本底瓶。受

试者服用¹⁴C-尿素胶囊1粒(深圳市中核海得威生物科技有限公司提供,单位剂量:2.775×10⁴ Bq/粒),静坐20 min后,再次同上法,收集呼气作为检测样品瓶。呼气收集结束后,向瓶内加入闪烁液4.5 mL(含7 g/L PPO, 0.5 g/L POPOP的二甲苯液),加盖旋紧,摇匀后待测定。待测液的¹⁴C放射性活性通过TriCarb-22200CA型液闪仪(美国PACKARD公司)测定完成。样品测试2 min,得出cpm数,经淬灭校正后得dpm数,样品瓶与本底瓶的dpm之差再除以2,则得每例受检者的dpm/mmol CO₂值,以dpm/mmol CO₂值≥100判定为*H pylori*阳性^[10]。

2 结果

受检者服用尿素后呼气氨浓度较本底值有升高趋势,虽然*H pylori*阳性患者的呼气氨变化率并不一定高于*H pylori*阴性患者,但*H pylori*阳性患者的呼气氨变化率的平均值显著高于*H pylori*阴性患者的呼气氨变化率平均值。若以90%的呼气氨变化率作为*H pylori*感染的判断值,其诊断的敏感度为79%,特异度为68%,准确度为71.8%(28/39),低准确度可能主要由呼气氨样本采集过程难控制造成(图1,表1-2)。

3 讨论

3.1 服用尿素后呼气氨的含量变化 基于尿素酶分解尿素产氨的反应,*H pylori*阳性患者在服用

尿素胶囊后其呼气氨含量会显著增高. 正常人服用尿素后主要通过肾脏随尿直接排除, 部分尿素被肠道细菌分解产生氨气, 氨气进入血液循环后经肺排出. 因此 *H pylori* 阴性患者在服用尿素胶囊后其呼气氨也会有相应的增高. 图1为 *H pylori* 阳性患者服用非标记尿素后呼气氨吸光度随时间的变化, 由图可见, 呼气氨的含量在患者服用尿素胶囊后呈上升趋势. 在 ^{14}C -UBT 试验中, 呼气 $^{14}\text{CO}_2$ 的含量在15 min后达到峰值^[10]. 本研究临床试验选择患者在服用尿素15、25和35 min后分别采集呼气氨样品(3000 mL), 并取3次的平均值作为服用尿素后呼气氨含量(用以计算呼气氨变化率).

3.2 呼气氨变化率与临床 *H pylori* 感染诊断 根据患者在服用非标记尿素后呼气氨增幅上的差异对于判别胃肠 *H pylori* 感染具有潜在的应用前景^[6-7]. 本试验对39例消化内科门诊检查患者进行了服用非标记尿素的氨呼气试验, 患者年龄介于17-64岁之间(平均34岁), 其中男性患者22名, 女性患者17名. ^{14}C 尿素呼气试验的结果显示, 受检者当中 *H pylori* 阳性、阴性患者分别为14和25例. 研究发现, 患者服用尿素后呼气氨浓度较本底值有升高趋势, 其呼气氨变化率介于33%-900%之间, 虽然 *H pylori* 阳性患者的呼气氨变化率并不一定高于 *H pylori* 阴性患者, 但 *H pylori* 阳性患者的呼气氨变化率的平均值(232.2%)显著高于 *H pylori* 阴性患者的呼气氨变化率平均值(89.8%), 提示氨呼气试验对于判定患者有无 *H pylori* 感染是可行的. 若以90%的呼气氨变化率作为 *H pylori* 感染的判断值, 其诊断的敏感度为79%, 特异度为68%, 准确度为71.8% (28/39).

显然, 71.8%的准确度难以满足临床诊断的要求. 在对同一患者(*H pylori* 阳性)的氨呼气试验过程中发现, 患者在不同时间段的呼气氨变化率波动较大. 在呼气采集过程中, 受试者呼吸的频度、深度等均会发生变化, 故不同次采集同样体积的呼气中所含的氨气量就会有较大的波动. 推测, 呼气氨诊断试验中的低准确度可能主要是由呼气氨样本采集过程难控制造成的. 为此, 对呼气氨采集方法的进一步优化是下一步工作的重点内容. 如采用无氨的 CO_2 吸收剂来改进 CO_2 归一化法, 或者采用在线即时测量仪器等, 均有可能消除每个受检者呼吸不一致性造成的对结果平行性的影响. 另外, 虽然 Dunn *et al*^[7] 的研究表明, 通过服用碱性试剂改变胃液pH值的

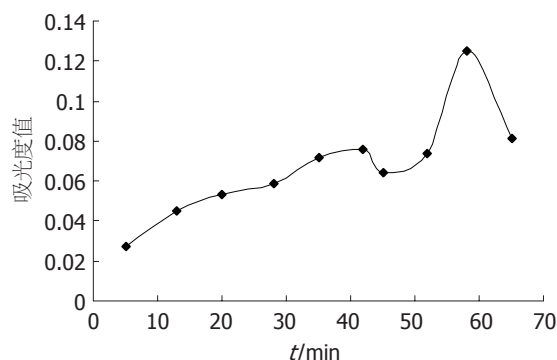


图1 *H pylori* 阳性患者服用非标记尿素后呼气氨吸光度随时间的变化.

■应用要点

氨呼气试验如经改进可用于胃内 *H pylori* 感染诊断, 则既可保持 ^{13}C , ^{14}C -尿素呼气试验无创伤的优点, 又可克服他们或昂贵或有辐射的缺点, 具有临床应用前景.

方法, *H pylori* 阳性患者的呼气氨含量可提升至2-3倍, 但我们在上述39例之外另做过20例碱化胃液试验, 未发现碱化可提高呼气氨变化率, 原因有可能还是被呼气采集不可控造成的波动掩盖, 或者碱化确实不影响肺部而来的氨气(不是从食道逸出的).

3.3 影响人体呼气氨的因素 呼气氨主要系指从肺部而来的氨气, 包括气道生成氨和由血弥散入肺泡的氨. 通常来说, 体内氨主要来源于以下3个途径: (1)氨基酸的代谢分解(内源性氨); (2)肠道吸收氨(外源性氨); (3)肾脏产氨. 在正常生理情况下, 体内的来源与去路保持动态平衡, 氨在肝中通过鸟氨酸循环合成尿素并通过肾脏随尿排出, 这是体内氨的主要消除途径, 少部分氨以铵盐形式由尿排出.

呼气氨主要受制于消化道产氨和胃肠道产氨的影响, 此外, 空气氨污染本底对呼气氨有一定的贡献; 口咽部细菌的代谢产氨作用也不可忽略. 由于氨气可以自由透过细胞膜而 NH_4^+ 不能, 碱性环境(体液)往往可增加氨气从肠道的吸收并减少 NH_4^+ 从肾脏排泄, 导致血氨升高. 胃肠道每天产氨约4 g, 是血氨的主要来源. 当肝功能严重损伤时, 尿素合成发生障碍, 可导致血氨浓度升高, 进而影响呼气氨的含量.

非标记尿素氨呼气试验对于 *H pylori* 感染的临床诊断具有潜在的应用前景. 通过39例消化内科患者的临床试验发现, 患者服用尿素后呼气氨浓度较本底值有升高趋势, 虽然 *H pylori* 阳性患者的呼气氨变化率并不一定高于 *H pylori* 阴性患者, 但 *H pylori* 阳性患者的呼气氨变化率的平均值显著高于 *H pylori* 阴性患者的呼气氨变化率平均值, 提示氨呼气试验对于判定患者有无 *H pylori* 感染是可行的. 若以90%的呼气氨变化率作为 *H pylori* 感染的判断值, 其诊断的

■名词解释

氨呼气试验: 通过测定呼气中的氨气含量来诊断疾病的一种无创伤诊断技术, 目前氨呼气试验尚处于探讨研究过程中。

敏感度为79%, 特异度为68%, 准确度为71.8% (28/39)。低准确度可能主要由呼气氨样本采集过程难控制造成, 如何改进呼气氨采集方法以及确定*H. pylori*临床诊断中呼气氨变化率的最佳判断值仍有待于进一步的研究工作。

4 参考文献

- 1 庄小强, 林三仁. 幽门螺杆菌与胃癌的研究进展. 世界华人消化杂志 2000; 8: 206-207
- 2 林辉, 任建林. 幽门螺杆菌与胃黏膜保护研究进展. 世界华人消化杂志 2005; 13: 2586-2590
- 3 孙涛, 叶剑雄, 马桂香, 崔立红, 刘超群, 浦江, 付山峰, 江骥. ¹³C-尿素呼气试验诊断胃幽门螺杆菌感染. 世界华人消化杂志 2000; 8: 270
- 4 Gatta L, Ricci C, Tampieri A, Vaira D. Non-invasive techniques for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 489-496

- 5 马永健, 张培信. 碳[¹⁴C]尿素呼气试验的辐射剂量估算与风险评价. 深圳大学学报理工版 2004; 21: 39-42
- 6 Kearney DJ, Hubbard T, Putnam D. Breath ammonia measurement in *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2523-2530
- 7 Dunn C.D.R, Black M, Cowell D.C, Penault C, Ratcliffe N.M, Spence R, Teare C. Ammonia vapour in the mouth as a diagnostic marker for *Helicobacter pylori* infection: preliminary 'proof of principle' pharmacological investigations. *Br J Biomed Sci* 2001; 58: 66-75
- 8 Narasimhan LR, Goodman W, Patel CK. Correlation of breath ammonia with blood urea nitrogen and creatinine during hemodialysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4617-4621
- 9 公共场所空气中氨检验方法. 国家标准GB/T18204.25-2000
- 10 马永健, 张厚德, 陈观榕, 叶平. 在诊断HP的¹⁴C-UBT中¹⁴C-尿素的最低有效活度的研究. 胃肠病学和肝病学杂志 1997; 6: 157-159

电编 张敏 编辑 张焕兰

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

● 消息 ●

2007 中华肝胆胰脾外科(国际)学术论坛征文通知

本刊讯 “2007中华肝胆胰脾外科(国际)论坛”应澳门特区外科学会的盛情邀请于2007-04-13/16在澳门举办, 现将征文通知公布如下:

1 征文内容

(1)肝癌诊断及外科与综合治疗: 新诊断技术-可切除与否的界定-综合治疗与序贯化思路-对复发转移的研究进展-微创技术实际应用的可能性; (2)医源性胆管损伤的预防-胆管下端功能状态对修复及重建的影响-肝胆管结石外科治疗的新经验-肝门胆管癌根治性切除的实施与效果; (3)胰腺炎-重症急性、出血坏死性、“凶险性”-治疗中早期复苏的策略与实施-相关并发症的预防和处理; (4)胰腺癌-早期诊断的思路与进展-根治术在当前的含义和尺度-术前减黄与并发症的处理; (5)脾功能研究进展-保脾和切脾含义和抉择-PH时单纯切脾的指征与价值; (6)肝移植-应用指征的决策-供肝切取与保存-技术性与非技术性并发症-再移植-远期存活的努力。

2 投稿要求及截稿日期

来稿请寄未曾公开发表过4000字以内全文及800字论文摘要各1份(无摘要不入汇编)并请在信封上注明“会议征文”。截稿日期: 2007-01-31。正式代表发论文证书并授一级继续教育学分。来稿请寄:《中华肝胆外科杂志》编辑部。

3 联系方式

地址: 北京市复兴路28号; 邮编: 100853; 电话: 010-66936223; 电传: 010-68177009; E-mail: zhgdwkzz@vip.163.com; 详情请登陆网站: www.zhgdwkzz.net.