

# 维生素 K 依赖性凝血因子的临床意义

殷杰 王兆钺

[关键词] 维生素 K; 凝血因子; 维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症; 抗凝

维生素 K(VK)是维持正常凝血过程必不可少的维生素。凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ和Ⅹ均是 VK 依赖性凝血因子。VK 缺乏引起相关凝血因子活性下降,导致维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症(VKCFD),临床上患者表现为各种出血症状,补充 VK 后出血症状可被纠正。我们现对 VK 的凝血作用、VKCFD 的诊治及 VK 拮抗剂的应用进行综述。

## 一、维生素 K 的简介

VK 有 K<sub>1</sub>、K<sub>2</sub>、K<sub>3</sub>、K<sub>4</sub>、K<sub>5</sub>、K<sub>6</sub> 和 K<sub>7</sub> 等形式。其中 K<sub>1</sub>、K<sub>2</sub> 是天然存在的脂溶性维生素,绿色植物中可提取维生素 K<sub>1</sub>,肠道细菌(如大肠杆菌)合成维生素 K<sub>2</sub>,而 K<sub>3</sub>~K<sub>7</sub> 等则为人工合成。

人类自身无法合成所需要的 VK,因此主要依赖于外源摄入。女性每天摄入量约为 90μg,男性约为 120μg。但由于年龄和地理因素的不同,VK 摄入量在不同人群中存在较大差异。老人和儿童容易受到 VK 摄入不足的影响。肠道中的 VK 与胆盐结合形成混合微粒,被肠道上皮细胞吸收,与表面载脂蛋白(Apo)A 和 Apo B<sub>48</sub> 结合成乳糜微粒,通过淋巴管毛细血管进入循环系统。乳糜微粒被低密度脂蛋白催化的脂肪降解,形成乳糜微粒残体。肝脏吸收乳糜微粒残体,贮存 VK。成骨细胞表面表达受体,可摄取乳糜微粒残体和 Apo B<sub>100</sub>,然后 VK 被传递至成骨细胞并附着于骨基质表面。

作为辅酶,VK 在许多 VK 依赖蛋白中特定谷氨酸残基的羧化作用中至关重要。羧化由谷氨酰胺羧化酶(GGCX)催化,其利用还原型 VK,即 VK 对苯二酚(KH<sub>2</sub>)作为辅助因子。伴随着 VK 依赖蛋白中每个谷

氨酸残基的羧化,KH<sub>2</sub> 被氧化成维生素 K 2,3-环氧化物(KO)。KO 再经过 VK 环氧化物还原酶(VKOR)和 VK 还原酶(VKR)的作用,还原为 KH<sub>2</sub>,整个过程称为 VK 循环<sup>[1]</sup>。

凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ与Ⅹ的谷氨酸残基完全羧化后,蛋白构象发生变化,可与钙离子结合,进而与磷脂结合,发挥凝血活性<sup>[2]</sup>。蛋白 C、蛋白 S 也是 VK 依赖蛋白,其谷氨酸羧化后则发挥抗凝作用。目前发现的 VK 依赖蛋白还包括:(1)羧化基质 Gla 蛋白,为血管钙化和结缔组织矿化的强抑制剂,参与血管、结缔组织的钙化调节<sup>[3]</sup>;(2)骨钙素,由成骨细胞合成,参与骨形成;此外,骨钙素还是调节葡萄糖代谢的重要激素<sup>[4]</sup>。

## 二、维生素 K 相关的凝血因子和抗凝蛋白

VK 依赖性凝血因子包括凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ和Ⅹ,它们共同组成凝血酶原复合物。其中因子Ⅶ半衰期最短,仅 4~6 小时,而因子Ⅱ半衰期最长,因子Ⅸ、Ⅹ居中。上述 4 个凝血因子中,任何一种缺乏均可导致患者的出血症状。先天性凝血因子Ⅱ、Ⅶ与Ⅹ缺乏症为常染色体隐性遗传,男女均可发病,多见于近亲结婚的家系。先天性凝血因子Ⅸ缺乏,即血友病 B,呈 X 连锁隐性遗传,患者绝大部分为男性,女性多为致病基因的携带者。除了遗传因素引起的先天缺乏外,药物、自身免疫性疾病与肿瘤等可产生凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ或Ⅹ的抗体,导致获得性凝血因子缺乏。本文重点讨论维生素 K 缺乏所致的上述 4 种凝血因子联合缺陷,对于单一凝血因子缺乏不在此赘述。

除了上述凝血过程中涉及的 4 种因子外,蛋白 C、蛋白 S 和蛋白 Z 也是 VK 依赖蛋白,它们主要参与抗凝过程。

## 三、维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症

机体内 VK 缺乏、VK 循环涉及的酶缺乏或功能障碍均可导致 VKCFD。根据病因和发病机制可以分为两种:基因突变所致的先天性 VKCFD 和后天获得性 VKCFD。

DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2020.01.001

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81600105),受江苏省科教强卫工程-临床医学中心资助(YXZX2016002)

作者单位:215006 江苏苏州,苏州大学附属第一医院血液科 江苏省血液研究所 国家血液系统疾病临床医学研究中心 国家卫生健康委员会血栓与止血重点实验室

通讯作者:王兆钺,E-mail:zwang11@sina.com

### 1. 先天性维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症

先天性 VKCFD 的发病率较低,是罕见的遗传性疾病,符合常染色体隐性遗传,可分为 1 型和 2 型,1 型与 GGCX 突变有关,2 型则与 VK 表氧化物还原酶复合物(VKORC)的基因突变相关。

GGCX 基因位于 2 号染色体,包含 15 个外显子,全长 13 kb。已有报道的 GGCX 基因突变有 32 种,见于 28 个家系的 47 例患者。其中,33 例患者 VK 依赖性凝血因子水平有不同程度下降,21 例患者临床上有出血表现或出血倾向。先天性 VKCFD 患者的出血倾向不等,轻者仅表现为皮肤黏膜瘀斑,重者可发生消化道出血,但极少发生关节出血,使用抗生素与抗惊厥药物易诱发出血。新生儿可出现脐带出血甚至颅内出血;女性可表现为月经过多、卵巢破裂或产后大出血<sup>[1]</sup>。有研究结果显示,25 例曾接受 VK 治疗的先天性 VKCFD 患者中,17 例反应良好(凝血功能常规恢复正常),5 例几乎无反应,还有 3 例治疗反应不详<sup>[5]</sup>。GGCX 基因突变除了导致出血表现外,临床上患者还可出现特征性皮肤黄色丘疹、皮肤松弛症、眼科症状、先天性心血管畸形、面部发育异常(面中部发育不良,伴有鼻梁凹陷、短鼻)及骨骼异常(骨量减少、软骨发育不良、短指等)。虽然大剂量 VK 能纠正患者的凝血异常,但不能改善其他临床表现。

VKORC 位于 16 号染色体,有 3 个外显子,全长 5 kb。目前报道的导致 2 型 VKCFD 的 VKORC 仅有 1 种,突变位于 VKORC 的 292C>T,导致 98 位氨基酸由精氨酸突变为酪氨酸,该位点靠近 VK 结合位点<sup>[6]</sup>。进一步研究发现,p. Arg98Trp 突变导致 VKORC 在内质网膜定位异常,内质网内降解增加,从而引起患者出血症状<sup>[6]</sup>。该突变分别在来自黎巴嫩、德国和意大利的 3 个无关家系中报道。予患者补充 VK,可提高其血浆 VKOR 水平,改善出血症状。有学者详细观察了补充 VK 后患者各种因子的变化情况<sup>[6-7]</sup>,发现予患者静脉输注 10 mg VK 4 小时后,4 种凝血因子的开始恢复时间、凝血酶原时间(PT)和激活部分凝血活酶时间(APTT)即得到改善;治疗后 24 小时,PT 恢复正常。而在两种天然抗凝蛋白中,PC 的恢复与其他 VK 依赖性凝血因子相似,PS 水平仅部分恢复。

### 2. 后天获得性维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症

导致获得性 VKCFD(AVKCFD)的原因很多,与多种疾病、药物、鼠药中毒等因素相关。其临床表现复杂多样,患者除了有各类出血症状外,还有各种基础疾病导致的临床症状。治疗方面以去除病因和补充 VK 为主,辅以各种止血措施。

#### (1)AVKCFD 的病因

引起 AVKCFD 的原因主要分为两大类。一类是疾病或药物导致体内 VK 缺乏:①长期使用抗生素(如舒普深)后所致治疗相关性肠道菌群失调。②严重腹泻导致的肠病。③机械性黄疸导致的肠道内胆汁减少。④新生儿、早产儿体内低 VK 水平:新生儿和早产儿体内的 VK 主要来源于母体胎盘,胎盘血 VK 水平仅为母体血的 1/30。新生儿在出生后 2~3 个月才能开始合成自身体内的 VK<sub>2</sub>,而母乳中 VK 含量很少,这些因素均促成了新生儿 VK 的缺乏<sup>[8]</sup>。⑤急性营养不良、肝炎、肝硬化引起的严重肝病。⑥丙型肝炎患者采用利巴韦林和聚乙醇干扰素治疗所致的自身免疫性疾病<sup>[9]</sup>。⑦血液透析也会导致亚临床 VK 缺乏。

另一类 VK 缺乏是由 VK 拮抗剂所致。华法林属于双香豆素家族,其通过抑制 VKOR 与 VKR 活性,使体内 VKH<sub>2</sub> 耗竭,干扰 VK 循环,从而发挥抗凝作用。华法林目前仍是临床上最常用的抗凝剂。健忘症、精神疾病、血栓性疾病患者因华法林误服或过量服用可导致出血发生。二代双香豆素类灭鼠药有“超级华法林”之称,作用机制与华法林相似,但药效比华法林强 100 倍。由于鼠药和肝脏亲和性高,其起效速度更快。鼠药的高亲脂性则导致机体排泄速度慢,半衰期比华法林明显延长,至少 16~69 天。二代双香豆素类灭鼠药种类繁多,包括大隆、溴敌隆、杀它仗、疏敌隆等。由于鼠药容易获得且无色无味,误服鼠药、用鼠药自杀或蓄意投毒、因鼠药污染环境而中毒是目前临床上最常见的 AVKCFD 病因。下面以鼠药导致的 AVKCFD 为例,综述 AVKCFD 的临床表现、诊断和治疗。

#### (2)AVKCFD 的临床表现

鼠药中毒后,通常会有 7~15 天的潜伏期。患者起病隐匿,临床上有各种出血表现。各类出血症状中以皮肤瘀斑、穿刺部位出血最为常见<sup>[10]</sup>。约半数患者可出现肉眼血尿<sup>[10-11]</sup>,有些患者甚至被误诊为泌尿系统结石导致的出血。继之为口腔黏膜出血、鼻出血,肌肉和皮下血肿少见。严重者可发生消化道出血、咯血、颅内出血甚至继发癫痫发作<sup>[12]</sup>,极少数甚至危及生命<sup>[13]</sup>。患者可因为出血量大引起贫血,临床上表现为头晕、乏力等贫血症状。此外,鼠药中毒患者经过 VK 治疗后症状改善;若短期停药,可在停药后半月再次发作。极少数患者因多次接触鼠药或被人蓄意投毒,反复发作甚至持续数年。

#### (3)AVKCFD 的实验室检查

凝血功能常规检查提示 APTT、PT 延长,以 PT 延长为主,凝血酶时间(TT)和纤维蛋白原测定正常,但是凝血功能常规检查结果的特异性不强。VK 缺乏导致有活性的因子 II、VII、IX 和 X 减少,代之合成无  $\gamma$ -羧

基化的异常蛋白,被称为 VK 缺乏或拮抗诱导蛋白(PIVKA)-II。因此,检测到体内 PIVKA-II 增高有助于早期诊断 VKCFD。此外 PIVKA-II 的敏感性强于 PT/APTT,且不受 VK 治疗的影响<sup>[8]</sup>。但 PIVKA-II 检测多用于科研,临床不常规开展。此外,低羧化骨钙素、尿  $\gamma$ -羧化谷氨酸、血浆 VK<sub>1</sub>、凝血酶原  $\gamma$ -羧化谷氨酸区测定结果均可反映机体内 VK 是否缺乏,但这些检测项目受饮食、肾功能等因素影响,临床不常规开展,因此应用范围受限<sup>[14]</sup>。采用质谱分析或高效液相色谱法检测患者血浆中的鼠药类别及浓度,现大部分在司法鉴定机构中进行,病因不明确的患者建议进行此类检测。

#### (4)AVKCFD 的诊断和鉴别诊断

AVKCFD 诊断标准包括:①临床上有不同程度出血表现;②凝血功能常规检查结果提示 APTT、PT 延长,TT 正常;③凝血因子测定结果提示因子 II、VII、IX 与 X 水平下降;④大剂量 VK 治疗有效;⑤无自幼出血史和家族性出血性疾病史,排除遗传性 VKCFD。患者有明确鼠药接触史或血浆中检测到鼠药则可以明确 AVKCFD 的病因诊断。

AVKCFD 临床上容易被误诊为血友病和弥漫性血管内凝血,甚至泌尿系统结石。凝血功能常规筛查和维生素 K 依赖性凝血因子测定有助于排除其他疾病。

#### (5)AVKCFD 的治疗策略

AVKCFD 的治疗原则包括避免鼠药接触、控制出血症状和补充 VK:①寻找鼠药来源,避免再接触被鼠药污染的食物或环境,防止发生二次中毒。急性口服中毒者 6 小时内可给予 1:5 000 高锰酸钾溶液洗胃,50% 硫酸镁导泄;5% 葡萄糖注射液 500 ml 加入地塞米松 10 mg、维生素 C 3 g 静脉滴注,生理盐水 100 ml 加入奥美拉唑 40 mg 静脉滴注,补液、利尿、促进毒物排泄等对症支持治疗。②对于有活动性出血症状者,可以通过输注新鲜血浆或凝血酶原复合物改善其出血症状<sup>[15]</sup>。对于严重肉眼血尿的患者,慎用凝血酶原复合物止血,警惕发生血块梗阻尿道导致急性肾功能衰竭。此外,对于颅内出血等危及生命的出血症状,有学者建议可以使用活化的凝血因子 VII<sup>[16-17]</sup>。③补充 VK:首选静脉输注 VK<sub>1</sub>,每日 30~40 mg,分两次使用,需警惕输注过程中患者可能出现的过敏反应,少数患者甚至出现休克、心跳与呼吸停止<sup>[18]</sup>。待患者出血症状消失,凝血功能常规恢复正常,可考虑大剂量 VK<sub>4</sub>口服序贯维持,通常剂量为每日 100 mg,期间监测凝血功能常规,根据监测结果逐渐减量至停药。考虑到鼠药在体内代谢慢,不易清除,VK 治疗总疗程建议不少于 1 年。但对于营养性 VK 缺乏患者,只需适时补充

小剂量的 VK<sup>[19]</sup>。

#### (6)AVKCFD 的预后及危险因素

AVKCFD 患者经 VK 治疗后,出血症状大部分能控制,预后良好。有研究发现,并非所有鼠药中毒患者均有出血症状,但低白蛋白水平、鼠药中毒同时合并饮酒的患者出血症状加重<sup>[20]</sup>。

### 四、维生素 K 拮抗剂临床应用的进展

维生素 K 拮抗剂(以华法林为代表)是最早、但仍最常用的一种抗凝药物,主要用于静脉血栓栓塞(VTE)的治疗及心房颤动与心脏机械瓣膜置换后血栓的预防,使深静脉血栓(DVT)、肺栓塞(PE)的危险性降低了 60% 以上。华法林为间接作用抗凝药物,通过抑制维生素 K 依赖性凝血因子的活性而发挥抗凝作用。华法林起效较慢,半衰期长,给药 5~7 天后才可稳定,因此先要与肝素类药物合用,待国际标准化比值(INR)达到 2 时才改为单用。华法林最大的缺点为治疗窗很窄,且个体间对反应的差异大,只有维持 INR 在 2~3 才能达到治疗效果并防止出血。华法林是 VKOR 竞争性抑制剂,通过阻断维生素 K 依赖性凝血因子的  $\gamma$ -羧基化而发挥抗凝作用。这个作用受 VKORC1 基因的影响。VKORC1 基因启动子区 G1439A 的转录活性低,VKOR 的合成减少,导致对华法林的敏感性增高。临床上 1639G 基因型患者所需的治疗剂量为 1639A 基因型患者的 3 倍<sup>[21]</sup>。另一方面,华法林在肝脏主要经细胞色素 P450 酶系统中的 CYP2C9 代谢,后者的基因多态性与酶的活性有关。CYP2C9 \* 1 型作用较强,而 CYP2C9 \* 2 型与 CYP2C9 \* 3 型对华法林代谢缓慢,使 INR 增高,容易发生出血等不良反应,甚至引起颅内出血,此时应同时给予维生素 K 与凝血酶原复合物纠正<sup>[18]</sup>。多个变量模式的分析结果显示,50% 影响华法林剂量的原因为这两种基因的多态性<sup>[22]</sup>。基因分型可指导正确的临床用药。英国最近研究报告,按临床常规给予华法林,55.25% 的患者 INR 达到治疗范围,而按基因型调整华法林剂量后这一比例提高至 62.74%,表明按基因型决定华法林剂量可以使治疗更加安全和可靠<sup>[23]</sup>。国内学者也进行了大量研究,证实按照患者基因型调整华法林剂量可以减少出血和不良反应发生率,更快、更稳定地维持 INR 在有效、安全的范围内<sup>[24]</sup>。目前基因分型的研究结果尚不完全一致,但对特殊人群(如老年、联合抗血小板药物或有出血史)有可能提高其治疗效果,减少出血危险。

综上所述,VK 是人体必不可少的维生素,参与体内 VK 依赖蛋白中特定谷氨酸残基的羧化过程。先天

的基因突变或后天获得性疾病、华法林过量或鼠药中毒等因素均可引起机体 VK 缺乏,导致凝血因子 II、VII、IX、X 和抗凝蛋白 C、蛋白 S 水平下降,临床上患者表现为各种出血症状。去除病因和及时补充 VK 是 VKFCD 的主要治疗措施。另一方面,对 VK 代谢的相关基因多态性分析可保障华法林的治疗效果,并降低出血风险。

## 参 考 文 献

- [1] Napolitano M, Mariani G, Lapecorella M. Hereditary combined deficiency of the vitamin K-dependent clotting factors[J]. Orphanet J Rare Dis, 2010, 5:21-28.
- [2] Van Winckel M, De Bruyne R, Van De Velde S, et al. Vitamin K, an update for the paediatrician[J]. Eur J Pediatr, 2009, 168(2): 127-134.
- [3] Fusaro M, Gallieni M, Rizzo MA, et al. Vitamin K plasma levels determination in human health[J]. Clin Chem Lab Med, 2017, 55(6): 789-799.
- [4] Mera P, Laue K, Ferron M, et al. Osteocalcin signaling in myofibers is necessary and sufficient for optimum adaptation to exercise[J]. Cell Metabolism, 2016, 23(6): 1078-1092.
- [5] De Vilder EY, Debacker J, Vanakker OM, et al. GGCX-Associated Phenotypes: An Overview in Search of Genotype-Phenotype Correlations[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(2). pii: E240.
- [6] Mariasanta N, Guglielmo M, Mario L. The Arg98Trp mutation in human VKORC1 causing VKCFD2 disrupts a diarginine-based ER retention motif[J]. Blood, 2014, 124(8): 1354-1362.
- [7] Lapecorella M, Napolitano M, Bernardi F, et al. Effective hemostasis during minor surgery in a case of hereditary combined deficiency of vitamin K-dependent clotting factors[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2010, 16(2): 221-223.
- [8] Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy[J]. Blood Rev, 2009, 23(2): 49-59.
- [9] Docca AO, Gofitã E, Călina D, et al. Autoimmune disorders due to double antiviral therapy with Peginterferon and Ribavirin in patients with hepatitis C virus infection[J]. Farmacia, 2016, 64: 605-611.
- [10] 陈懿建, 张立群, 万通, 等. 92 例获得性维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症临床研究[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(3): 236-237.
- [11] 陈海飞, 金玲娟, 吴天勤, 等. 获得性依赖 VitK 凝血因子缺乏症 26 例临床分析[J]. 临床血液学杂志, 2010, 23(4): 409-415.
- [12] 姚发华, 黄栋, 王予川. 儿童抗凝血灭鼠药中毒临床分析[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2017, 13(6): 715-720.
- [13] Boettcher S, Wacker A, Moerike K, et al. Acquired coagulopathy caused by intoxication with the superwarfarin-type anticoagulant rodenticide flocoumafen[J]. Eur J Haematol, 2011, 86(2): 173-175.
- [14] Rui D, Nianye W, Yongfeng Y, et al. Review on Vitamin K Deficiency and its Biomarkers: Focus on the Novel Application of PIVKA-II in Clinical Practice[J]. Clin Lab, 2018, 64(4): 413-424.
- [15] Ostermann H, von Heymann C. Prothrombin complex concentrate for vitamin K antagonist reversal in acute bleeding settings: efficacy and safety[J]. Expert Rev Hematol, 2019, 12(7): 525-540.
- [16] Franco D, Everett G, Manoucheri M. I smell a rat: a case report and literature review of paradoxical thrombosis and hemorrhage in a patient with brodifacoum toxicity[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2013, 24(2): 202-204.
- [17] Valery VW, Daniela C, Konstantinos T, et al. A guide to acquired vitamin K coagulopathy diagnosis and treatment: the Russian perspective[J]. Daru, 2017, 25(1): 10.
- [18] Britt RB, Brown JN. Characterizing the Severe Reactions of Parenteral Vitamin K1[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2018, 24(1): 5-12.
- [19] Mi YN, Ping NN, Li B, et al. Finding the optimal dose of vitamin K1 to treat vitamin K deficiency and to avoid anaphylactoid reactions[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2017, 31(5): 495-505.
- [20] Lee HJ, You MR, Moon WR, et al. Evaluation of risk factors in patients with vitamin K-dependent coagulopathy presumed to be caused by exposure to brodifacoum[J]. Korean J Intern Med, 2014, 29(4): 498-508.
- [21] Johnson JA, Cavallari LH. Warfarin pharmacogenetics[J]. Trends Cardiovasc Med, 2015, 25(1): 33-41.
- [22] International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, Klein TE, Altman RB, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data[J]. N Engl J Med, 2009, 360(8): 753-764.
- [23] Jorgensen AL, Prince C, Fitzgerald G, et al. Implementation of genotype-guided dosing of warfarin with point-of-care genetic testing in three UK clinics: a matched cohort study[J]. BMC Med, 2019, 17(1): 76-86.
- [24] Wang F, Guo J, Zhang A. Efficacy and Safety of Genotype-Guided Warfarin Dosing in the Chinese Population: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2019, 73(3): 127-135.

(收稿日期: 2019-07-01)

(本文编辑: 张一冰)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 欢迎订阅《临床内科杂志》

《临床内科杂志》是由湖北省卫生健康委员会主管、湖北省医学会主办的内科学类综合性学术期刊,创刊于 1984 年,以广大临床内科医生为主要读者对象,以“更新知识和提高内科医师的诊治水平”为办刊宗旨,报道内科各专业领先的科研成果和临床经验,内容密切结合内科临床实践,对内科临床工作有很强的指导作用,杂志的总体设计和学术导向有着鲜明的特色。本刊辟有综述与讲座、论著、论著摘要、临床诊治经验与教训、病例报告、临床基础研究、继续教育园地、临床诊疗指南(解读)等栏目。结合我国重要卫生事件和临床工作的需要以及国际医学发展的动态,每期选定一个颇受临床医生关注的专题,并约请国内知名专家为之撰写专题讲座和综述,刊出具有导向性的综述与讲座类文章是本刊的特色,在国内众多的同类期刊中独树一帜。

《临床内科杂志》是内科领域中综合实力较强、并在内科同类期刊中排名较前的期刊,是全国中文内科学类核心期刊,国家科学技术部中国科技论文统计源期刊,并被多家数据库收录。月刊,大 16 开本,72 页,每月 15 号出版,每期定价 12.00 元,全年 144.00 元。国际标准刊号: 1001-9057,国内统一刊号: 42-1139/R,邮发代号: 38-93。

编辑部地址: 武汉市武昌区东湖路 165 号; 邮政编码: 430071; 联系电话: 027-87893477; 本刊网址: <http://www.lcnkzz.com>; E-mail: [lcnkzz@sina.com](mailto:lcnkzz@sina.com)

欢迎投稿! 欢迎订阅!

本刊编辑部