



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.007

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.007

• 综述与讲座 •

浅论乙型病毒性肝炎肝硬化与肠道菌群的关系

沈伟 任浩堂 阮冰

【关键词】 肝硬化； 乙型肝炎病毒； 肠道菌群

肝硬化是由一种或多种原因引起的、以肝脏弥漫性纤维化、假小叶和再生结节形成、肝内血管增殖为病理特征的慢性进行性肝病^[1]。引起肝硬化的常见病因包括乙型肝炎病毒(HBV)及丙型肝炎病毒(HCV)感染、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、胆汁淤积、循环障碍、自身免疫性肝炎、遗传和代谢性疾病、药物或化学毒物、营养障碍和寄生虫感染等。在我国 HBV 感染仍是导致肝硬化的最主要病因。乙型病毒性肝炎(简称乙肝)肝硬化是引起原发性肝癌、肝移植和肝病相关死亡的重要危险因素。

肠道菌群是一个由细菌、原生动物、古细菌、真菌和病毒等组成的多样化生态系统,它们相互共生并寄生于人体。人体肠道内的菌群主要包含以下 5 个门类:厚壁菌门(79.4%,包括瘤胃球菌属、梭菌属和真细菌类)、拟杆菌门(16.9%,包括卟啉菌属、普雷沃氏菌属)、放线菌(2.5%,包括如双歧杆菌)、变形菌门(1%)和疣微菌门(0.1%)^[2]。此外,还有少量的乳酸菌、链球菌和大肠杆菌。众所周知,肠道菌群又被称为“人体新的虚拟代谢器官”,在人体正常生理状态的维持、病理状态的形成和进展中起重要作用^[3]。它参与消化吸收、维生素 B 合成、免疫调节和促血管生成等过程,故不可避免会影响胃肠道、肝脏、心血管系统和内分泌系统等^[3]。本文对乙肝肝硬化与肠道菌群的相关研究内容进行综述。

一、肠-肝轴

肠-肝轴是指肠道和肝脏之间的一条经胆管、门静

脉和体循环进行双向交流的通路,接收来自饮食、遗传和环境等多方面信号^[4]。肝脏将其合成的胆汁酸及其他活性物质分泌入肠道,由肠道菌群代谢后,经门静脉系统吸收入血至肝脏,如此循环往复。肠-肝轴的动态平衡依赖于功能完好的肠道屏障、健康的肠道菌群和正常的肝脏功能。一旦肝脏失去正常的生理功能,便会影响肠道屏障的完整性和肠道菌群的组成,而肠道屏障破坏可造成肠道菌群失衡和免疫状态改变,使细菌产物经门静脉到达肝脏后被特异的受体识别,激活免疫系统并引起促炎反应,进而导致肝脏损害^[5]。

肝脏和肠道菌群之间共生关系的维持和调节有赖于它们之间的物质代谢及免疫系统、神经内分泌等途径的信息交互^[6]。肠上皮内的紧密连接可阻隔细菌及其代谢产物、毒素等有害物质进入人体。然而,一旦抗原(病原微生物或代谢产物)通过了肠道屏障,即被树突状细胞识别,或调节 T 淋巴细胞反应以激活适应性免疫应答。病原体相关分子模式(PAMPs),如脂多糖(LPS)、肽聚糖和鞭毛蛋白分子,会通过 Toll 样受体(TLR)和 nod 样受体(NLRs)激活核因子(NF)- κ B,导致炎症因子和趋化因子进入门脉循环,损伤肝细胞^[3]。除此之外,PAMPs 还可激活肝星状细胞,参与促进肝纤维化。

二、乙肝肝硬化的发生发展与肠道菌群紊乱相关

肝脏疾病的常见并发症——肠道菌群改变在诱导和促进 HBV 相关慢性肝病的进展中也起着重要作用^[7]。通常,肠道菌群结构的改变可用厚壁菌门和拟杆菌门细菌数量的构成比来表示。相关研究结果显示,慢性乙肝和肝硬化患者中肠道菌群的组成和结构均发生了改变。刑乐康等^[8]研究结果显示,与健康组比较,乙肝肝硬化组患者肠道菌群的丰度和多样性均有所降低,在失代偿期肝硬化患者中更为明显。具体来说,拟杆菌属细菌数量增加,而巨单胞菌属和粪球菌

基金项目:十三五重大科技专项课题(2017ZX10105-001);973 国家重点基础研究发展计划课题(2013CB531401);国家人类遗传资源共享服务平台项目(2005DKA21300)

作者单位:310003 杭州,浙江大学医学院附属第一医院传染病诊治国家重点实验室 国家感染性疾病临床医学研究中心 国家传染病医学中心

通讯作者:阮冰,E-mail:ruanbing@zju.edu.cn

属细菌数量减少,厚壁菌门/拟杆菌门细菌的比例下降,且与肝硬化严重程度呈正比^[8]。国外研究发现,乙肝肝硬化患者肠道菌群中的肠杆菌科、梭菌科和产碱杆菌科数量增加,瘤胃球菌科和毛螺菌科数量减少。检测结果的差异可能与肝硬化病因、饮食习惯等有关^[9]。魏晓等^[10]选取 11 例乙肝肝硬化患者和 20 例正常人,提取其肠道微生物元基因组,经属种定量及组成分析结果显示,乙肝肝硬化患者存在不同程度的肠道菌群失调,具体为肠杆菌科(尤其是大肠杆菌、肺炎克雷伯菌和志贺菌属)及韦荣球菌属细菌数量增加($P < 0.05$),拟杆菌属缺失($P < 0.05$)。另一项研究结果表明,与 HBV 相关的肝硬化患者表现出普氏粪杆菌(*F. prausnitzii*)、双歧杆菌和梭状芽胞杆菌数量减少,肠杆菌和粪肠球菌数量增加。*F. prausnitzii* 是一种抗炎细菌,可刺激白细胞介素(IL)-10 分泌并抑制 IL-12 和干扰素- γ 表达^[11]。

肠道菌群的变化,包括菌群失调和小肠细菌过度生长(SIBO),都与肝硬化及其并发症有关。多项研究证实,肝硬化合并肝性脑病(HE)患者的肠道菌群发生了变化。Liu 等^[12]研究结果显示,肝硬化(主要为乙肝和丙型肝炎所致)合并轻微 HE 患者的粪便中潜在致病性大肠杆菌和葡萄球菌属细菌过度生长。尽管不同人群的菌群分类不完全一致,但普遍存在非致病菌的缺乏和潜在致病菌的生长过度。Rai 等^[13]研究结果表明,在美国并发 HE 的肝硬化患者粪便中肠杆菌科、链球菌科、梭杆菌科、明串珠菌科和产碱菌科的丰度均高于对照组。肠杆菌科与产碱菌科可降解尿素产生氨,可能与 HE 的发生有关。值得注意的是,Sung 等^[14]研究结果显示,与代偿期肝硬化患者相比,肝硬化并发急性肝性脑病(AHE)时拟杆菌丰度相对降低,而厚壁菌门、变形杆菌和放线菌丰度相对升高。研究结果不同可能与肝硬化病因、种群、饮食等生活习惯和检测方法不同有关,但具体的原因缺乏研究数据支持。

越来越多的研究结果表明,HE 的发病与高氨血症、内毒素血症和肠道菌群失调引起的炎症反应有关。Chen 等^[15]研究结果发现,与十二指肠菌群失调相关的 SIBO 可能会促使肝硬化患者细菌移位的发生,诱发炎症,而其产生的高水平甲硫醇会导致 HE 发生^[15]。Bajaj 等^[16]的研究结果发现,并发 HE 的肝硬化患者黏膜中的罗斯伯里菌含量较低,而肠球菌、韦荣球菌、巨球形菌和伯克霍尔德菌的含量较高,这与患者较差的认知能力、较高的疾病严重程度[终末期肝病模型(MELD)评分]、全身性炎症反应程度增强(血清 IL-17 水平)以及内皮活化[血清可溶性血管内黏附分子(sICAM-1)水平]相关。此外,与未并发 HE 的肝硬化

患者比较,韦荣氏菌科是并发 HE 肝硬化患者粪便中唯一增加的菌群,其在失代偿期肝硬化中的具体作用尚有待进一步研究^[17]。

呼吸道、泌尿道和腹水细菌感染是肝硬化患者早期死亡的重要危险因素。自发性细菌性腹膜炎(SBP)是在无腹腔内器官细菌感染的情况下、肝硬化基础上发生的腹腔感染。引起 SBP 的细菌大多是革兰阴性杆菌,尤其是肠杆菌科,如大肠杆菌、肠杆菌、克雷伯菌和变形杆菌等。腹水中的革兰阴性菌被认为加重了慢加急性肝衰竭(ACLF)患者的多器官功能衰竭^[18]。

三、肠道菌群参与乙肝肝硬化发生发展的机制

内毒素、短链脂肪酸和胆汁酸等在肠道菌群和各种形式的肝脏损伤之间发挥着重要作用。

1. 内毒素血症、肠道通透性和细菌移位

已有大量研究结果显示,肝硬化患者门静脉血液中内毒素水平升高,提示其肠道内毒素的产生和(或)吸收增加,而内毒素血症与高动力循环、门静脉高压症及心、肺、肾和凝血功能障碍等并发症密切相关^[19]。饮酒、炎症、氧化应激和内毒素血症等均可影响肠道的屏障功能,进而导致肝硬化并发症的发生^[20]。肠道通透性增高在有 SBP 病史的肝硬化患者中更常见,且被认为是细菌感染的预测指标之一^[21]。Pijls 等^[22]研究结果表明,代偿期肝硬化患者肠道通透性增加,而肠道中存在各种大量细菌,因此通透性增加可能会增加细菌移位的风险^[22]。细菌移位是指细菌及其产物(包括内毒素、肽聚糖和细菌 DNA)从肠腔移位至肠系膜淋巴结和其他部位^[19]。肝病患者肠道内的细菌及其细胞成分可通过破损的肠道黏膜屏障进入门脉循环并到达肝脏。细菌内毒素[即脂多糖(LPS)]是革兰阴性菌细胞壁的组成部分之一,可通过 TLR4 介导胞内信号转导途径激活核因子(NF)- κ B,促进炎症因子释放,进而损伤肝脏。模式识别受体(如 TLR 和 NLRs)可识别细菌、病毒和真菌等特有的结构成分及其产物,诱导固有免疫反应,激活肝脏中的库普弗细胞(KCs)产生细胞因子和引起内毒素血症^[23]。此外,肝脏内非免疫细胞(包括肝星状细胞,HSC)也具有 TLR,可通过各种细胞因子(如 IL-1、IL-6 和 TNF)诱发促炎性反应和纤维化,进而发展成肝硬化和肝癌^[19]。内毒素血症、肠道通透性增加和细菌移位 3 个环节相互影响并促进、激活免疫应答,诱发肝脏炎症反应,导致肝脏损害,促进乙肝肝硬化的发生发展。

2. 短链脂肪酸

人体结肠内的菌群可以分解抗性淀粉和非淀粉多糖(膳食纤维的主要成分)等底物,生成短链脂肪酸

(SCFAs)、乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐。丁酸盐是肠细胞重要的能量来源,还可刺激紧密连接和产生黏液以保护肠道屏障。SCFAs 除可提供额外的能量,还具有黏膜保护、免疫调节、参与组织代谢等多种功能。因此,产生 SCFAs 的细菌(如瘤胃球菌科和真杆菌属)对人体健康有重要影响^[24]。

SCFAs 可维持结肠细胞的正常更新,增加抗菌肽(LL-37 和 CAP-18)并减轻结肠炎症^[25]。它们对固有和适应性免疫应答均具有抗炎作用,抑制炎症细胞因子的产生、成熟和募集,并诱导生成调节性 T 淋巴细胞^[25]。产生 SCFAs 的鞭毛藻科细菌减少可能会导致结肠 pH 升高,从而增加氨的产生和吸收,并诱发 HE^[26]。有关研究结果发现,随着肝硬化病情的加重,原生菌群如梭状芽孢杆菌科、瘤胃球菌科和毛螺旋菌科等细菌数量逐渐减少,而致病菌群如肠球菌和肠杆菌科的数量相对增加^[27]。总之,菌群失调会减少 SCFAs 等的生成,进而削弱肠道黏膜屏障功能,导致免疫失衡,诱发炎症,加重肝硬化及并发症的产生。

3. 胆汁酸(BAs)

BAs 除了可协助小肠吸收脂质、脂溶性药物和维生素外,还作为重要的信号分子,参与体内能量和物质代谢过程。肝细胞以胆固醇为原料,通过经典途径和旁路途径合成胆酸(CA)和鹅去氧胆酸(CDCA)等初级胆汁酸。初级胆汁酸与甘氨酸或牛磺酸结合后,经胆管入肠道,大部分在回肠重吸收入门静脉至肝脏,形成肠肝循环,小部分经肠道菌群作用转变为石胆酸(LCA)和去氧胆酸(DCA)等次级胆汁酸。其中,结肠 7 α -脱羟基细菌(如毛螺旋菌科、瘤胃球菌科和布劳特氏菌属)在此转化过程中起关键作用。另一方面,BAs 具有抗菌特性,可直接或通过合成抗菌肽间接影响肠道菌群的成分和结构^[28]。因此,胆汁酸和肠道菌群之间的相互作用对于机体稳态的维持十分重要。一旦稳态失衡,便会诱发炎症反应,可导致肝脏慢性炎症及肝脏纤维化,甚至导致肝硬化和肝癌。与对照组相比,肝硬化患者有较高丰度的肠杆菌科细菌和较低丰度的毛螺旋菌科、瘤胃球菌科和布劳特氏菌科细菌。Kakiyama 等^[29]研究结果发现,CDCA 与肠杆菌科呈正相关,而 DCA 与瘤胃球菌科呈正相关。有关研究结果提示,初级 BAs 向次级 BAs 转化的减少与失代偿期肝硬化患者的肠道菌群有关^[29]。

BAs 与肝细胞和肠上皮细胞法尼醇 X 受体(FXR)及肝非实质性细胞中的 G 蛋白偶联受体(GP-BAR1) TGR5 结合后可激活各种信号通路,调节多个代谢过程,如甘油三酯、胆固醇、葡萄糖的代谢和炎症反应^[28]。Verbeke 等^[30]研究结果发现,FXR 激动剂奥贝

胆酸通过增加肝内皮型一氧化氮合酶(eNOS)活性而降低肝内血管阻力,从而减轻肝硬化大鼠模型的门静脉压力^[30]。FXR 激动剂还可预防胆汁淤积大鼠的肠屏障功能障碍、肠道炎症和细菌移位,从而证明 FXR 在肠-肝轴中起着至关重要的保护作用。换言之,肠道菌群的失调可通过影响次级 BAs 的生成间接导致炎症的发生,因此理论上,调节肠道菌群可延缓肝硬化和其并发症的产生。

四、基于调节肠道菌群的肝硬化治疗方法

基于肝脏疾病和肠道菌群之间的密切关系,临床治疗方法除常用的抗生素、益生菌、益生元和非选择性 β 受体阻滞剂外,还包括新兴的 FXR 激动剂、粪菌移植(FMT)和碳纳米颗粒等。此外,针对特定细菌的噬菌体及在肠道和肝脏之间形成物理屏障等为治疗肝脏疾病提供了新思路^[4]。

FMT 是指将健康人粪便中的功能菌群移植到患者肠道内,使患者重建具有正常功能的肠道菌群,以达到治疗肠道及肠道外疾病的目的。FMT 的作用机制包括控制肠道菌群的组成、加强肠道屏障、抑制病原体及免疫调节^[31]。虽然 FMT 在多种疾病中已显现出一定的疗效,如复发或难治性艰难梭菌感染、炎症性肠病、肠易激综合征和代谢综合征等,但目前有关 HBV 相关疾病的 FMT 数据非常有限,需要更多的研究来评估其疗效和安全性等。相关研究结果发现,对于肝硬化和复发性肝性脑病患者,抗生素预处理后,口服胶囊进行粪菌移植具备良好的耐受性和安全性。此外,粪菌移植重建了肠道菌群的多样性和功能,认知功能得到了持续的改善,并减少了肝性脑病的复发^[32]。

大量研究结果表明乙型肝炎肝硬化及其并发症与肠道菌群之间密不可分又相互影响。此过程中肠-肝轴发挥重要作用,并涉及其他多种影响因素和作用机制。各种调节肠道菌群的治疗方法已在临床上取得一定疗效。但鉴于肠道菌群的复杂性且受到遗传和环境等多方面的影响,其与宿主之间的作用机制也尚未阐明,因此,仍需要大量的基础和临床研究以证实肠道菌群在人体健康的维持和疾病的发生发展中所扮演的角色。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(11): 846-865.
- [2] Tap J, Mondot S, Levenez F, et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core[J]. Environ Microbiol, 2009, 11(10): 2574-2584.
- [3] Milosevic I, Vujovic A, Barac A, et al. Gut-liver axis, gut microbiota, and its modulation in the management of liver diseases: a review of the literature[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(2): 395.
- [4] Albillos A, De Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver

- disease; pathophysiological basis for therapy [J]. J Hepatol, 2020, 72 (3): 558-577.
- [5] Arab JP, Martin-Mateos RM, Shah VH. Gut-liver axis, cirrhosis and portal hypertension: the chicken and the egg [J]. Hepatol Int, 2018, 12 (Suppl 1): 24-33.
 - [6] Kho ZY, Lal SK. The human gut microbiome-a potential controller of wellness and disease [J]. Front Microbiol, 2018, 9: 1835.
 - [7] Kang Y, Cai Y. Gut microbiota and hepatitis-B-virus-induced chronic liver disease; implications for faecal microbiota transplantation therapy [J]. J Hosp Infect, 2017, 96(4): 342-348.
 - [8] 邢乐康, 邓永东, 姚立琼, 等. 乙型肝炎肝硬化患者肠道菌群变化研究 [J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(2): 256-259.
 - [9] Betrapally NS, Gillevet PM, Bajaj JS. Gut microbiome and liver disease [J]. Transl Res, 2017, 179: 49-59.
 - [10] 魏晓, 王雪松, 邵长林, 等. 乙型肝炎肝硬化患者肠道微生物元基因组学的研究 [J]. 军事医学, 2011, 35(7): 489-493.
 - [11] Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(43): 16731-16736.
 - [12] Liu Q, Duan ZP, Ha DK, et al. Synbiotic modulation of gut flora; effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis [J]. Hepatology, 2004, 39(5): 1441-1449.
 - [13] Rai R, Saraswat VA, Dhiman RK. Gut microbiota; its role in hepatic encephalopathy [J]. J Clin Exp Hepatol, 2015, 5(Suppl 1): S29-S36.
 - [14] Sung CM, Lin YF, Chen KF, et al. Predicting clinical outcomes of cirrhosis patients with hepatic encephalopathy from the fecal microbiome [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2019, 8(2): 301-318, e302.
 - [15] Chen Y, Ji F, Guo J, et al. Dysbiosis of small intestinal microbiota in liver cirrhosis and its association with etiology [J]. Sci Rep, 2016, 6: 34055.
 - [16] Bajaj JS, Hylemon PB, Ridlon JM, et al. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2012, 303(6): G675-G685.
 - [17] Bajaj JS, Ridlon JM, Hylemon PB, et al. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2012, 302(1): G168-G175.
 - [18] Bruns T, Reuken PA, Stengel S, et al. The prognostic significance of bacterial DNA in patients with decompensated cirrhosis and suspected infection [J]. Liver Int, 2016, 36(8): 1133-1142.
 - [19] Fukui H. Gut-liver axis in liver cirrhosis; how to manage leaky gut and endotoxemia [J]. World J Hepatol, 2015, 7(3): 425-442.
 - [20] Fukui H. Gut microbiome-based therapeutics in liver cirrhosis; basic consideration for the next step [J]. J Clin Transl Hepatol, 2017, 5(3): 249-260.
 - [21] Fink D, Romanowski K, Valuckaitė V, et al. Pseudomonas aeruginosa potentiates the lethal effect of intestinal ischemia-reperfusion injury; the role of in vivo virulence activation [J]. J Trauma, 2011, 71(6): 1575-1582.
 - [22] Pijls KE, Koek GH, Elamin EE, et al. Large intestine permeability is increased in patients with compensated liver cirrhosis [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2014, 306(2): G147-G153.
 - [23] Seki E, Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis; crosstalk between the liver and gut [J]. J Physiol, 2012, 590(3): 447-458.
 - [24] Ohira H, Tsutsui W, Fujioka Y. Are short chain fatty acids in gut microbiota a defensive players for inflammation and atherosclerosis? [J]. J Atheroscler Thromb, 2017, 24(7): 660-672.
 - [25] Corrêa-aliveira R, Fachi JL, Vieira A, et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids [J]. Clin Transl Immunology, 2016, 5(4): e73.
 - [26] Woodhouse CA, Patel VC, Singanayagam A, et al. Review article: the gut microbiome as a therapeutic target in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47(2): 192-202.
 - [27] Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications [J]. J Hepatol, 2014, 60(5): 940-947.
 - [28] Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB, et al. Gut microbiota, cirrhosis, and alcohol regulate bile acid metabolism in the gut [J]. Dig Dis, 2015, 33(3): 338-345.
 - [29] Kakiyama G, Pandak WM, Gillevet PM, et al. Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis [J]. J Hepatol, 2013, 58(5): 949-955.
 - [30] Verbeke L, Farre R, Trebicka J, et al. Obeticholic acid, a farnesoid X receptor agonist, improves portal hypertension by two distinct pathways in cirrhotic rats [J]. Hepatology, 2014, 59(6): 2286-2298.
 - [31] Hartmann P, Hochrath K, Horvath A, et al. Modulation of the intestinal bile acid/farnesoid X receptor/fibroblast growth factor 15 axis improves alcoholic liver disease in mice [J]. Hepatology, 2018, 67(6): 2150-2166.
 - [32] Bajaj JS, Fagan A, Gavis EA, et al. Long-term outcomes of fecal microbiota transplantation in patients with cirrhosis [J]. Gastroenterology, 2019, 156(6): 1921-1923, e3.

(收稿日期: 2020-06-27)

(本文编辑: 余晓曼)

• 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诊疗经验,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

欢迎投稿! 欢迎订阅!

本刊编辑部