

· 综 述 ·

慢性肾脏病患者血脂异常特点及治疗进展

李月红^{1*}, 窦红宇²

(¹北京清华长庚医院肾内科, 清华大学医学中心, 北京 102218; ²北京二龙路医院肾内科, 北京 100120)

【摘要】 血脂代谢异常可发生在慢性肾脏病 (CKD) 的各个阶段。CKD患者氧化应激增加、炎症状态、肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统激活、同型半胱氨酸和纤维蛋白原水平升高影响血脂代谢。CKD和透析患者常见血脂异常是高甘油三酯血症, 总胆固醇浓度可正常或偏低。他汀类药物用于慢性肾脏病3a-4期患者的降脂治疗, 可减少心血管并发症, 但在血液透析患者存在争议, 腹膜透析和肾移植患者应用证据偏少。

【关键词】 肾疾病; 血浆; 脂类; 降血脂药; 透析

【中图分类号】 R692

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.07.127

Characteristics of lipid abnormalities in patients with chronic kidney disease and current treatment

LI Yue-Hong^{1*}, DOU Hong-Yu²

(¹Department of Nephrology, Beijing Qinghua Changgung Hospital, Medical Center of Tsinghua University, Beijing 102218, China;

²Nephrology Division, Beijing Erlonglu Hospital, Beijing 100120, China)

【Abstract】 Abnormalities of lipid metabolism may occur in the chronic kidney disease (CKD) patients at every stage. The abnormalities are caused by various factors, such as oxidative stress, inflammation, activation of renin-angiotensin-aldosterone system and sympathetic nervous system, and elevated homocysteine and fibrinogen. The most common dyslipidemia is hypertriglyceridemia in the CKD and dialysis patients, whereas their total cholesterol may be normal or lower. Statins are used for lipid-lowering therapy in stages 3a-4 CKD patients, and can reduce cardiovascular complications. However, their application is controversial for hemodialysis patients, and there was less evidence for their application in the patients with peritoneal dialysis or renal transplantation.

【Key words】 kidney disease; plasma; lipids; hypolipidemic agents; dialysis

Corresponding author: LI Yue-Hong, E-mail: liyuehong0616@163.com

根据估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 和白蛋白尿水平, 慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 的患病率为8%~15%, 我国发病率10.8%, 约119.5人/百万人口^[1]。CKD患者常合并动脉硬化性疾病, 多死于心脑血管疾病^[2]。血脂异常是CKD患者心脑血管疾病的独立危险因素, 与肾脏疾病的进展密切相关。脂代谢异常可发生在CKD的各个阶段, 有其特殊特点和治疗原则。

1 CKD患者血脂异常的特点及其发病机制

1.1 CKD患者血脂异常的特点

Shurraw等^[3]发现, 脂蛋白代谢改变与eGFR下

降相关。约40%~50%的CKD患者血甘油三酯 (triglycerides, TG) 水平 > 200mg/dl (2.26mmol/L), 约20%~30%的患者血清总胆固醇 (total cholesterol, TC) 含量 > 240mg/dl (6.2mmol/L), 10%~45%的患者低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) > 130mg/dl (3.4mmol/L), LDL-C/高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 比率增高。CKD患者由于肝TG脂肪酶活性降低, 常出现明显的高TG, TC浓度可正常或偏低。肾病综合征通常是高TC合并高TG血症。终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 维持性血液透析 (hemodialysis, HD) 患者血清TG、极低密度蛋白

胆固醇 (very low-density lipoprotein cholesterol, VLDL-C)、中间密度脂蛋白 (intermediate density lipoprotein, IDL)、氧化脂蛋白均升高, 乳糜微粒残余, 常伴随血浆载脂蛋白 (apolipoprotein, Apo) A1 和 HDL-C 浓度降低, 血清 TC 和 LDL-C 浓度降低或正常。腹膜透析 (peritoneal dialysis, PD) 患者的 TG 较正常人增高 2~3 倍, HDL-C 较正常人降低 0.2~0.4 mmol/L, TC、VLDL-C、LDL-C 均轻度增高。PD 患者正常或低 TG 反映营养不良和死亡风险增加, 而 TC 增高与死亡率无关^[4]。横断面研究表明, 与 eGFR > 60 ml/(min · 1.73 m²) 的患者相比, eGFR 降低是导致血清 HDL 降低的一个独立危险因素。CKD 患者血浆脂蛋白 a 水平升高、乳糜微粒升高、氧化修饰的 LDL-C 增加^[5]。与普通人群随血清 TC 值的升高、死于心血管疾病的风险逐步增加不同, HD 患者血 TC 与死亡呈“U”型曲线关系, 高 TC 与死亡风险增加有关, 低 TC 增加了营养不良和慢性炎症的风险, 导致死亡率增加^[6]。PD 患者血脂异常比 HD 患者更严重, 与从透析液中吸收葡萄糖刺激肝脏脂蛋白合成、增加胰岛素水平及透析液中选择性蛋白质丢失类似肾病综合征的反应有关^[4]。Mikolasević 等^[7]对肾移植患者进行为期两年的随访, 发现有 39.6% 的患者出现血脂异常。

1.2 CKD 患者血脂异常的发病机制

血脂异常促进肾脏病、心血管疾病和糖尿病并发症的加重, 如动脉粥样硬化、左心室肥大, 钙磷代谢异常和慢性贫血等。CKD 患者氧化应激增加, 炎症和血脂异常形成恶性循环, 激活肾素-血管紧张素-醛固酮和交感神经系统, 引起脂蛋白、同型半胱氨酸和纤维蛋白原升高^[8], 通过胆固醇酯转运蛋白 (cholesteryl ester transfer protein, CETP) 调节 TG、胆固醇酯的交换。CKD 患者新生 VLDL、乳糜微粒成熟、TG 的脂类分解、IDL 到 LDL-L 的转换、残余乳糜微粒的清除受损^[9]。新生 VLDL 和乳糜微粒的成熟依靠从胆固醇酯 HDL-2 获取 Apo C、Apo E, 而 HDL-2 在 CKD 患者中缺乏, 进而引起血脂异常增高^[10]。CKD 患者缺陷的脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) 和糖基磷脂酰肌醇固定结合蛋白 1 严重影响 VLDL-C 和乳糜微粒的新陈代谢, 导致动脉硬化和乳糜微粒残留在血浆。ESRD 患者由于 HDL-2 和肝脂酶缺乏, 导致 IDL 的积累和胆固醇酯缺乏, 极易氧化和粥样硬化。CKD 患者出现 HDL-C 降低、HDL-2 受损^[10]、抗氧化、抗炎和反向 HDL-C 输运活动受损^[11]。这些异常与 ApoA I 生成减少、胆固醇外

流通道 (ATP 结合盒 A1) 受损有关^[12]; 酰基辅酶 A 胆固醇酰基转移酶 (acyl-CoA cholesterol acyltransferase, ACAT) 的下降限制释放细胞内胆固醇^[13]; 卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (lecithin cholesterol acyltransferase, LCAT) 缺乏损害 HDL 成熟; 对氧磷脂酶和谷胱甘肽过氧化物酶缺陷^[14]限制 HDL 降低。与组成大多数 HDL 的胆固醇酯缺乏 HDL 颗粒不同, 大多数 ESRD 患者对清道夫受体 B1 (scavenger receptor-B1, SRB-1) 亲和力低, 对肝 HDL 内吞噬受体 (ATP 合酶 β) 亲和力高, 这些异常导致 CKD 患者 HDL 缺陷和障碍。另外, 引起血脂异常的原因与 CKD 和透析患者的营养不良有关, 脂质可能加重肾小球和小管间充质性损伤^[15]。

2 不同分期 CKD 患者降脂药物的治疗进展

2.1 他汀类药物在不同分期 CKD 患者的应用

他汀类药物可用于不同阶段的 CKD 患者, 包括 CKD1-4 期患者、透析和肾移植患者^[16]。他汀类药物具有抗炎、抗氧化和免疫调节作用, 还可改善内皮功能, 抑制血小板活化, 减轻足细胞损伤及调节干细胞功能等^[17]。CKD1-2 期患者的降脂治疗与单纯血脂增高的患者相似, TNT 研究随机选取 10 001 例冠心病患者, 其中 3 107 例 eGFR 为 65.6 ml/(min · 1.73 m²), 随访 5 年发生主要心血管事件 CKD 患者为 11.3%, eGFR 正常的患者为 8.6%, 可见 CKD 人群心血管疾病的风险显著升高^[18]。Palmer 等^[19]对包括超过 50 000 例 CKD 患者在不同阶段使用不同他汀药物的试验进行了荟萃分析, 发现辛伐他汀 20 mg/d 可减少 1/4~1/5 的心血管事件和全因死亡。该荟萃分析还纳入 2009 年的 26 项研究, 共计 25 017 例 CKD3~4 期患者, 显示他汀类药物在非透析患者中降低全因死亡率 (11 项研究或亚组分析, $n = 18 781$ 例, 相对危险度 0.81, 95%CI: 0.74~0.880)、心血管死亡率 (8 项研究或亚组分析, $n = 18 746$ 例, RR 0.78, 95%CI: 0.68~0.89) 和心血管事件 (14 个研究或亚组分析, $n = 19 363$ 例, RR 0.76, 95%CI 0.73~0.80)。Krishnan 等^[20]对 2012 年的 80 个研究进行了荟萃分析, 包括 51 099 例成人 CKD 非透析、透析或肾移植患者, 平均随访 6 个月, 显示他汀类药物治疗非透析 CKD 患者每年每 1 000 人可避免 5 人死亡。在 Baigent 等^[21]的荟萃分析中, 使用降脂药物可降低心脏病死亡风险 (6 个试验, RR 0.82, 95%CI: 0.74~0.91), 降低心血管事件包括血管重建风险 (9 个试验, RR

0.78, 95%CI: 0.71~0.86), 降低心肌梗死风险(9个试验, RR 0.74, 95%CI: 0.67~0.81), 并降低全因死亡率(RR 0.91, 95%CI: 0.83~0.99)。

有关透析患者的降脂治疗, Hou等荟萃分析^[22]包括三大随机对照(4D、AURORA和SHARP)研究, 显示透析患者使用他汀类药物可减少主要心血管事件风险23%(22个研究), 冠状动脉事件风险22%(15个研究)和(或)全因死亡事件风险8%(19个研究), 但没有减少卒中的风险。“4D”选取1255例血液透析的糖尿病患者, 随机给予阿托伐他汀(atorvastatin) 20mg/d或安慰剂, 随访4年, 事后脂质水平分层研究显示^[23], LDL-C分层>145mg/dl的患者, 他汀类药物初始治疗可减少心血管事件31%, 减少心血管死亡42%, 主要终点事件下降(RR 0.69, 95%CI: 0.48~1.00)^[24]。AURORA事后分析731例糖尿病亚组患者, 瑞舒伐他汀(rosuvastatin)显著减少合并糖尿病的血液透析患者32%的心血管事件^[25]。SHARP研究包括9200例患者, 随访5年, 有1/3的CKD患者因心血管事件死亡。辛伐他汀联合依折麦布(ezetimibe)明显降低LDL-C, 减少主要动脉粥样硬化事件相对风险17%(RR 0.83, 95%CI: 0.74~0.94, $P=0.0021$)^[26], 显著减少缺血性卒中(1.0%)和血管重建(1.5%)。在透析和非透析的CKD患者中LDL每降低1mmol/L, 可减少主要动脉粥样硬化事件19%^[22]。但Baigent等^[21]的随机临床试验、Palmer等^[19]和Krishnan等^[20]的荟萃分析均显示透析患者并没有从他汀类药物治疗中获益。因此, 他汀类是否减少透析患者的心血管死亡率存在争议。最新的Cochrane荟萃分析透析患者(包括AURORA和SHARP研究)也报告了类似的结果^[27]。透析患者使用他汀类药物没有明显影响全因死亡和中风死亡率, 但显著降低心源性疾病所致的死亡和心血管事件^[28]。

对于肾移植患者由于存在免疫抑制剂等药物相互作用的潜在风险, 如横纹肌溶解等, 妨碍医师使用他汀类药物。ALERT是迄今为止肾移植患者使用他汀类药物唯一的随机对照研究, 2102例肾移植患者随机给予氟伐他汀(fluvastatin)与安慰剂对照, 随访5.1年, 氟伐他汀组在肾移植患者中有更少的心脏死亡和非致命的心肌梗死。

有关降脂药物对肾脏疾病进展的影响, SHARP研究发现辛伐他汀联合依折麦布组的患者ESRD发病率没有下降, 血清肌酐加倍的时间没有延缓。但伴有大量蛋白尿的中、重度CKD患者, 比轻度CKD或无蛋白尿患者获得更大的肾脏保护。他汀类药物

没有增加癌症发病率、肌肉疼痛、肌酸激酶增高、严重的横纹肌溶解、肝炎、胆结石和胰腺炎等。Palmer等^[19]的荟萃分析显示肾移植患者使用他汀类药物无肾脏保护作用。Baigent等^[21]的荟萃分析显示他汀类药物对肾脏预后并没有改善。同样贝特类药物治疗没有带来肾脏保护作用且证据较少^[15]。März等^[23,24]研究发现贝特类药物如吉非罗齐(gemfibrozil), 可有效降低血清TG水平。VA-HIT研究中有1046例eGFR 30~75ml/(min·1.73m²)患者, 应用吉非罗齐可显著降低冠心病死亡、非致死性心肌梗死风险(18.2和24.3%, RR 0.73, 95%CI: 0.56~0.96)。但对总死亡率和肾功能保护方面没有效果。贝特类药物在CKD患者中有增加横纹肌溶解的风险, 特别是同时应用他汀类治疗的患者透析人群用贝特类药应减量, 以避免肌病, 吉非罗齐安全性相对优于非诺贝特。

2.2 CKD患者降脂治疗的靶目标值

2013年K/DOQI临床实践指南建议了CKD(包括ESRD)患者的血脂管理目标: 年龄≥50岁且eGFR≥60ml/(min·1.73m²)的CKD患者(1~2期), 推荐应用他汀类治疗(1B); 年龄≥50岁、eGFR<60ml/(min·1.73m²)但未接受慢性透析或肾移植(3a~5期)患者, 推荐应用他汀类药物或他汀类联合依折麦布治疗(1A); 年龄为18~49岁但未接受慢性透析或肾移植的CKD患者, 如伴有冠状动脉疾病(心肌梗死或冠状动脉血运重建)、糖尿病、既往缺血性卒中以及冠状动脉死亡或非致命性心肌梗死、10年风险>10%, 则推荐应用他汀类治疗(2A); 透析依赖患者不推荐启用他汀类或他汀类联合依折麦布治疗(2A); 透析启动时已接受他汀类或他汀类联合依折麦布治疗的患者, 推荐继续应用上述药物(2C); 肾移植患者推荐应用他汀类治疗, 因其冠脉事件风险显著增加(2B); 新确认的CKD患者(包括那些接受慢性血液透析或肾移植的患者)中, 推荐进行脂质谱评估(TC、LDL-C、HDL-C、TG)。2014年NICE血脂管理指南推荐eGFR<60ml/(min·1.73m²)和(或)蛋白尿CKD患者, 阿托伐他汀20mg用于一级和二级预防。患者如非HDL胆固醇降幅未达40%且eGFR≥30ml/(min·1.73m²), 建议增加剂量。对于eGFR<30ml/(min·1.73m²)的患者, 可在肾病专科医师指导下使用。2014 NLA血脂管理建议将CKD(3B/4期)患者纳入动脉硬化性心血管疾病高风险人群, 推荐CKD合并高胆固醇血症患者积极启动他汀类治疗, 使LDL-C水平<100mg/dl。

总之, 血脂异常普遍存在于CKD的各个阶段, 大量数据表明CKD患者心脑血管疾病的发病率和死亡率高于普通人群, 动脉硬化性心血管疾病与肾脏功能密切相关, 随着肾脏功能的下降, 心血管风险随之增加。使用他汀类降脂治疗可延缓CKD1-4期患者动脉粥样硬化事件的发生。与普通人群不同, 过高或过低的总胆固醇均可引起血液透析患者死亡率增加。他汀类药物在CKD患者安全有效, 但其肾脏保护作用仍有待证实。

作者声明: 本文与所涉及药品及厂家无利益牵涉。

【参考文献】

- [1] Zhang L, Wang F, Wang L, *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. *Lancet*, 2012, 379(9818): 815-822.
- [2] Ku E, Campese V. Is lipid management effective for all stages of CKD[J]? *Blood Purif*, 2013, 35(1-3): 26-30.
- [3] Shurraw S, Tonelli M. Statins for treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease[J]. *Perit Dial Int*, 2006, 26(5): 523-539.
- [4] Vaziri ND, Norris K. Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease[J]. *Blood Purif*, 2011, 31(1-3): 189-196.
- [5] Vaziri ND, Yuan J, Ni Z, *et al.* Lipoprotein lipase deficiency in chronic kidney disease is accompanied by down-regulation of endothelial GPIIb/IIIa expression[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2012, 16(2): 238-243.
- [6] Yamamoto S, Yancey PG, Ikizler TA, *et al.* Dysfunctional high-density lipoprotein in patients on chronic hemodialysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(23): 2372-2379.
- [7] Mikolasević I, Jelić I, Sladoje-Martinović B, *et al.* Metabolic disorders in renal transplant recipients[J]. *Acta Med Croatica*, 2012, 66(3): 235-241.
- [8] Contreras G, Hu B, Astor BC, *et al.* Malnutrition-inflammation modifies the relationship of cholesterol with cardiovascular disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(12): 2131-2142.
- [9] Kaysen GA. New insights into lipid metabolism in chronic kidney disease[J]. *J Ren Nutr*, 2011, 21(1): 120-123.
- [10] Vaziri ND, Navab M, Fogelman AM. HDL metabolism and activity in chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2010, 6(5): 287-296.
- [11] Vaziri ND, Moradi H, Pahl MV, *et al.* *In vitro* stimulation of HDL anti-inflammatory activity and inhibition of LDL pro-inflammatory activity in the plasma of patients with end-stage renal disease by an apoA-1 mimetic peptide[J]. *Kidney Int*, 2009, 76(4): 437-444.
- [12] Kim HJ, Moradi H, Yuan J, *et al.* Renal mass reduction results in accumulation of lipids and dysregulation of lipid regulatory proteins in the remnant kidney[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 296(6): 1297-1306.
- [13] Chawla V, Greene T, Beck GJ, *et al.* Hyperlipidemia and long-term outcomes in nondiabetic chronic kidney disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(9): 1582-1587.
- [14] Moradi H, Yuan J, Ni Z, *et al.* Reverse cholesterol transport pathway in experimental chronic renal failure[J]. *Am J Nephrol*, 2009, 30(2): 147-154.
- [15] Cases A, Coll E. Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients[J]. *Kidney Int Suppl*, 2005, (99): S87-S93.
- [16] Scarpioni R, Ricardi M, Albertazzi V, *et al.* Treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease: effectiveness and safety of statins[J]. *World J Nephrol*, 2012, 6(6): 184-194.
- [17] Moradi H, Said HM, Vaziri ND. Post-transcriptional nature of uremia-induced downregulation of hepatic apolipoprotein A-I production[J]. *Transl Res*, 2013, 161(6): 477-485.
- [18] Slinin Y, Ishani A, Rector T, *et al.* Management of hyperglycemia, dyslipidemia, and albuminuria in patients with diabetes and CKD: a systematic review for a KDOQI clinical practice guideline[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 60(5): 747-769.
- [19] Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, *et al.* Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2012, 157(4): 263-275.
- [20] Krishnan S, Jacobson TA. Statins in patients with CKD prove beneficial in reducing cardiovascular events and mortality but show no benefit in patients on dialysis[J]. *Evid Based Med*, 2013, 18(5): 175-176.
- [21] Baigent C, Landray MJ, Reith C, *et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2011, 377(9784): 2181-2192.
- [22] Hou W, Lv J, Perkovic V, *et al.* Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(24): 1807-1817.
- [23] März W, Genser B, Drechsler C, *et al.* Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(6): 1316-1325.
- [24] Marino A, Tannock LR. Role of dyslipidemia in patients with chronic kidney disease[J]. *Postgrad Med*, 2013,

- 125(4): 28-37.
- [25] Kassimatis T, Goldsmith D. CVD in CKD: focus on the dyslipidemia problem[A]// Covic A, Kanbay M, Lerma E. Dyslipidemias in Kidney Disease[M]. New York: Springer, 2014: 67-91.
- [26] Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline[J]. Ann Intern Med, 2013, 158(11): 825-830.
- [27] Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, *et al.* Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy—a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21 295 participants[J]. Pharmacol Res 2013, 72: 35-44.
- [28] Kassimatis TI, Goldsmith DJ. Statins in chronic kidney disease and kidney transplantation[J]. Pharmacol Res, 2014, 88: 62-73.
- (编辑: 李菁竹)

· 消 息 ·

《老年心脏病学杂志(英文版)》征稿启事

《老年心脏病学杂志(英文版)》(*Journal of Geriatric Cardiology*, JGC, ISSN 1671-5141/CN 11-5329/R)是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所和中国科技出版传媒股份有限公司主办的国际性医学学术期刊。本刊由王士雯院士创办于2004年,目前编委会由分布在35个国家的350多位心血管专家组成。本刊是我国第一本也是唯一的反映老年心脏病学这一新兴学科的英文期刊,致力于国际老年心脏病学交流,特别是将国内老年心脏病学及相关领域的学术进展介绍给国外同行。开设的栏目有述评、综述、临床和基础研究论著、病例报告等。

为了更好地促进老年医学学科的发展,加强心血管病学的学术交流,现诚向我国和世界各地专家、学者征集优秀稿件,我们的优势:

快速评审:所有来稿均可在一个月内得到审稿意见,已评审通过的稿件可立即在线优先出版。

评审专家阵容强大:我们有来自世界各地的360名心血管领域专家为我们审稿,能保证每篇稿件的审稿质量,即使您的文章经评审后不能在本杂志上发表,详尽的评审意见也会为您的研究起到非常好的促进作用。

文章可见度高:本刊目前被许多国际著名医学数据库收录,比如PubMed、Scopus、EMBase、DOAJ等,并已于2011年11月被SCIE收录,是我国心脏病学第一个被SCIE收录的医学学术期刊。于2013年被中国科学引文数据库(CSCD)收录。2014年SCI影响因子已达1.395,在中国(包括台湾)174份SCI期刊中排列第61位,并于2014年12月被国内学术期刊相关研究机构评为“中国最具国际影响力学术期刊”之一。

地址: 100853 北京市复兴路28号,《老年心脏病学杂志(英文版)》编辑部

电话: 010-68295464

传真: 010-68295464

E-mail: jgc@jgc301.com; zhanghe@jgc301.com; lilifu@jgc301.com

投稿网址: <http://www.jgc301.com>