DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.12.002

文章编号:1000-5404(2003)12-1029-05

论著

化学中毒与急性缺氧的双因素联合效应的实验研究

董兆君[1],吴 强[1],赵吉清[1],林 海[1],蔡 颖[1],刘 勇[1],李云鹏[1],袁菊芳[1],王仕丽[1],杨 书[2],恽榴红[3],阮金秀[3]
([1]第三军医大学预防医学系军事毒理学教研室,重庆 400038;[2]第三军医大学成都军医学院军事预防医学教研室,成都 610083;[3]军事医学科学院,北京 100850)

提 要:目的 研究化学中毒与急性缺氧两因素的联合效应。方法 建立常压常氧、常压缺氧和低压缺氧3种模型,以梭曼(Soman)、氰化钠(NaCN)和4-DMAP(4-dimethylaminophenol)为代表,测定大鼠、小鼠、家猫、PC_{12}细胞、兔血红细胞等在3种模型条件下对毒物药物的行为、生化和生理指标变化。结果 梭曼单独作用可导致动物协调运动下降、脑等组织含水率增加、脑组织AChE活性降低、MR下调、NE和cAMP含量增加。急性缺氧单独作用也可引起动物协调运动及自主活动的降低、脑等组织含水率的增加、外周血和脑组织AChE活性升高、MR受体上调、NE和cAMP含量增加、4-DMAP药效升高。化学中毒与急性缺氧同时作用,上述变化更加复杂。结论 化学中毒与急性缺氧两种因素同时作用于机体,对机体产生广泛而复杂的损伤作用。此种作用为两因素的联合效应。缺氧引起的机体功能下降对联合效应的增加部分贡献较大。急性缺氧既可使重要的组织成分发生质或量的变化,也会影响某些抗毒剂的作用强度。

关键词:缺氧;梭曼;4-DMAP
中图法分类号:R595;R827.172;R845.2^{+}2 文献标识码:A

Study on the two-factor combined effect of chemical intoxication and acute hypoxia

DONG Zhao-jun, WU Qiang, ZHAO Ji-qing, LIN Hai, CAI Ying, LIU Yong, LI Yun-peng, YUAN Ju-fang, WANG Shi-li, YANG Shu, YUN Liu-hong, RUAN Jin-xiu (Department of Military Toxicology, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the two-factor combined effect of chemical intoxication and acute hypoxia. Methods Normobaric-control, normobaric-hypoxia and hypobaric-hypoxia models were established for the identification of different responses of behaviors, physiological and biochemical parameters in animals and cell lines to the acute chemical impact or/and the acute hypoxia. Two kinds of high toxic compounds and one kind of antidote were representatively measured: the organophosphate soman, the cytochrome oxidase inhibitor sodium cyanide (NaCN) and the anti-cyanide drug 4-dimethylaminlphenol (4-DMAP). Results Significant decreases of animal coordinate movement, brain AChE activity and muscarinic receptor (MR) Bmax were found in animals of soman intoxication under normobaric control condition. Higher brain water rate and concentrations of NE and cAMP were also confirmed after soman injection. In the animals treated with hypobaric hypoxia only, coordinate movement and locomotor activity decreased. Water rate, concentrations of NE and cAMP, AChE activity and MR Bmax in brain tissues increased. The MHb concentration in rabbit erythrocytes significantly increased by both normobaric- and hypobaric-hypoxia treatments. More complicated changes of the above mentioned parameters including JAKs/STATs signal transduction system were demonstrated in the animals or cells under the conditions of combined effect of soman intoxication and hypoxia. Conclusion The simultaneity of chemical intoxication and acute hypoxia can result in a combined effect in animals or cells. Hypoxia-induced biochemical or physiologic abnormalities may contribute to the exacerbation of the combined injuries. Hypoxia can lead to qualitative or quantitative alterations of toxicity-associated biochemical components in tissues and remodel the antidote efficacy.

Key words: hypoxia; soman; 4-dimethylaminophenol

不少化学物质既是工农业生产中不可缺少的重要物资,也是颇受外军重视的化学战剂。和平时期因意外事故或恐怖事件而导致中毒者甚多,战争时期因遭受化学袭击而发生中毒的可能也依然存在。其中有机

基金项目:全军"九五"重点课题资助项目(96L015)
作者简介:董兆君(1953—),男,山东省齐河县人,博士,教授,主要从事神经药理学和神经毒理学方面的研究,发表论文21篇。电话:(023)68752285
收稿日期:2003-03-12;修回日期:2003-05-16

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

磷毒剂和氰化物是两类典型代表。前者是广泛使用的农业杀虫剂,其同类物梭曼等被外军以神经性毒剂装备部队。后者是冶金、农药、彩染、塑料等工业行业的关键原料,也以全身中毒性毒剂受外军青睐。

有机磷毒剂可通过中枢和外周的作用而导致呼吸系统功能紊乱,从而引起机体缺氧;氰类毒剂则引起细胞内呼吸抑制,造成化学性缺氧(Chemical hypoxia)。若急性缺氧条件下同时发生有机磷毒剂或氰化物中毒,机体将遭受更为严重的创伤。本研究拟建立常压常氧模型、常压缺氧模型、低压缺氧模型,以梭曼(Soman)和氰化钠为代表,综合研究化学中毒与急性缺氧对机体或细胞功能的作用特点;以抗氰药物 4-DMAP(4-Dimethylaminophenol)为代表,研究缺氧条件下药物效应的特点,期望为化学中毒复合急性缺氧性损伤的防护及救治提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 器材和试剂

小型低压仓由本单位研制,容积为 40 L,附设直径为 20 cm 观察窗 1 个、10 W 照明灯 1 只、气体阀、测压孔、电缆和饲服管线通道各 1 套。低压仓气体阀连接上海微型电机厂生产感应式电动真空泵。缺氧罐由 5 L 干燥器改制,附设气体阀和测压表各 1 套。RM6240C 型多道生理信号采集处理系统为成都仪器厂产品,连接 HX200 型呼吸换能器、YP100 型压力换能器和心电电缆。Uv-2200 型紫外分光光度计为岛津产品,F-3010 型荧光分光光度计为日本产品。DXP-2 型大、小鼠疲劳仪和 ZIL-2 型程控自主活动箱为中国医学科学院药物研究所产品。梭曼和 4-DMAP 由军事医学科学院毒物药物研究所提供,纯度均> 96%。RPMI1640 培养基、胎牛血清、胰蛋白酶等购自 Hyclone 公司,JAK 和 STAT 抗体为 SANTA 公司产品,其他试剂为国产分析纯。

1.2 动物、细胞和缺氧模型

Wistar 大鼠、昆明小鼠和日本大耳白兔由第三军医大学实验动物中心提供。四川家猫自市场采购,进入实验室经驱虫、检疫 2 周后用于实验。PC_{12} 细胞由中国科学院上海细胞库提供,红细胞由健康日本大耳白兔心脏血分离。常压常氧(Normal control)模型即重庆地区实验室环境。常压缺氧(Normobaric hypoxia)模型用缺氧罐复制。密封后以 90% N_2, 5% O_2, 5% CO_2 混合气体反复置换 5 次以上,然后以相同气体持续交换,由气体截流阀控制罐内气压。低压缺氧(Hypobaric hypoxia)模型用小型低压仓复制。关闭仓门后启动真空泵,逐渐减压至 61.2 kPa(氧分压 13.0 kPa),以截流阀控制仓内气压。

1.3 组织含水率与伊文思蓝含量测定

本实验每组大鼠 7 只,低压缺氧组缺氧 72 h,低压缺氧中毒组动物于第 6 小时皮下注射梭曼 72 μg/kg,继续缺氧至 72 h。以颈动脉放血处死动物,取肺和脑组织精确称质量后 80 ℃烘烤 72 h,衡重后计算组织含水率。组织含水率=(组织湿质量−组织干质量)÷组织湿质量× 100%。伊文思蓝标记白蛋白的方法和其在组织中的含量测定参照文献[1] 方法进行。取样前 5 min 经股静脉注入伊文思蓝(20 mg/kg),组织经甲酰胺孵化 24 h 后在 F-3010 型荧光分光光度计测定伊文思蓝含量。

1.4 生化指标

每组大鼠 6 只,雌雄不拘。缺氧总时间为 72 h,中毒组动物于缺氧第 6 小时皮下注射梭曼。采用改良的微量羟胺比色法测定脑组织 ACh 含量。以 15% 的甲酸丙酮溶液为匀浆介质,上清液经低温浓缩后与碱性羟胺反应,10% 三氯化铁显色,酶标仪 490 nm 比色,以每 100 mg 组织的吸光度表示其 ACh 水平。DTNB 法测定 AChE 活性,反应介质为 0.025 mol/L 磷酸缓冲液(pH 7.4),反应体系中含 1 mmol/L 的 S-ACh,0.2% 的 DTNB 显色,412 nm 波长比色。放免分析法测定脑组织 cAMP 含量。以 ^{3}H-QNB 结合法测定 M 受体 Bmax,分离的脑组织以 0.32 mol/L 蔗糖溶液匀浆,离心后取上清用于膜受体分析。将结果作饱和曲线和 Scatchard 图。以分光光度法测定红细胞 MHb 浓度比例。将样品分成两份,第 1 份于 635 nm 测得 A 值 A_1,添加 5% 氰化钾 2 min 后测得 A 值 A_2;第 2 份加 5% 高铁氰化钾 5 min 后测得 A 值 A_3,再加氰化钾 2 min 后测得 A 值 A_4。MHb% = $(A_1-A_2/A_3-A_4)\times 100\%$。以免疫印迹法检测 PC_{12} 细胞 JAK 和 STAT 蛋白表达的影响。常规方法培养 PC_{12} 细胞,按照设计要求于不同时相点收集并处理细胞,垂直 SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳。以电泳印迹仪转移蛋白,辣根过氧化物酶标记的羊抗兔 IgG 抗体和 DAB 显色液检测 JAK 和 STAT 蛋白。蛋白含量以 Lowry 法测定。

1.5 行为实验

1.5.1 协调运动(Coordinate movement) 分别采用雄性 Wistar 大鼠[体质量(195±5) g] 10 只,昆明小鼠[体质量(19.3±0.5) g] 20 只。正式实验前按照下列程序训练动物 2 d,每天 2 个循环。启动计算机的转棒实验程序,将转速设定在 8 r/min(大鼠)或 15 r/min(小鼠)。动物置相互独立的转棒上适应 3 min 后启动疲劳仪,开始计时。动物将适应转棒的运动调节步幅,跟随转棒作步行运动。动物自转棒脱落后立刻按下时间按钮停止计时。训练结束后休息 1 d,按照上述程序进行正式实验。计算动物在疲劳仪上的运动时间。

1.5.2 自主活动(Locomotor activity)实验 采用雄性昆明小鼠。启动计算机自主活动实验程序,时间设定 300 s。将小鼠置直径为 400 mm 的自主活动箱内,暗适应 2 min 后启动电子光路系统。小鼠的自主活动将由 3 路交叉光束监控并记录。上述行为实验均在隔音实验室内进行,室温控制在(22±2) ℃。

1.6 呼吸频率和动脉血压测定

家猫 5 只,麻醉后手术分离右侧颈动脉、左侧颈静脉和气管,插入适当的管道。动脉导管接通压力传感器,气管插管接通呼吸传感器、静脉导管连接给药通道。各传感器电缆分别与生理记录仪连接。手术结束后将动物置低压仓内,静待 30 min 开始减压,于 2 h 逐减至 61 kPa。

1.7 统计学分析

实验数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,行 t 检验。受体结合实验进行 Scatchard 作图并计算 Bmax。对药效学实验数据进行多项式拟

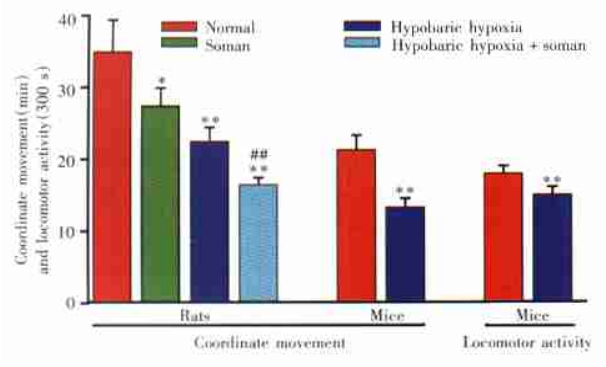
?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

合, 计算 COD(Coefficient of determination)和 P 值。

2　结果

2.1　行为变化

如图 1 所示, 梭曼中毒使大鼠协调运动时间显著降低, 也使小鼠的自主活动显著减少。



*: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* normal control; ##: $P<0.01$ *vs* hypobaric hypoxia

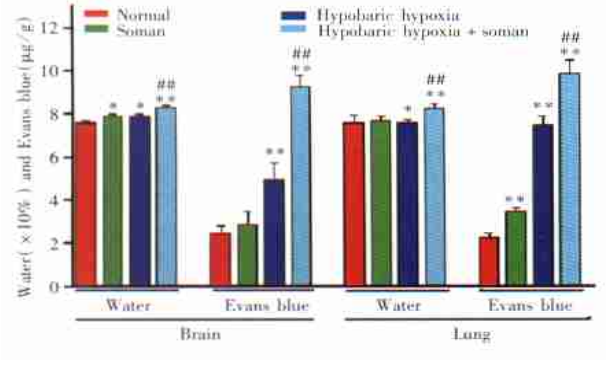
图 1　梭曼或/和缺氧对动物行为的影响($\bar{x}\pm s$)

Fig 1　Effects of soman and/or hypoxia on animal behaviors

2.2　脑、肺、心、肾和脾组织伊文思蓝含量与含水率, 见图 2

2.2.1　脑　　低压缺氧组大鼠脑组织伊文思蓝含量和含水率平均显著高于常氧常压组, 梭曼中毒使二者更加升高。

2.2.2　肺　　常压常氧组和低压缺氧组大鼠的肺组织伊文思蓝含量相差非常显著($P<0.01$)。低压缺氧梭曼中毒大鼠肺伊文思蓝含量与低压缺氧对照组比较差异非常显著($P<0.01$)。



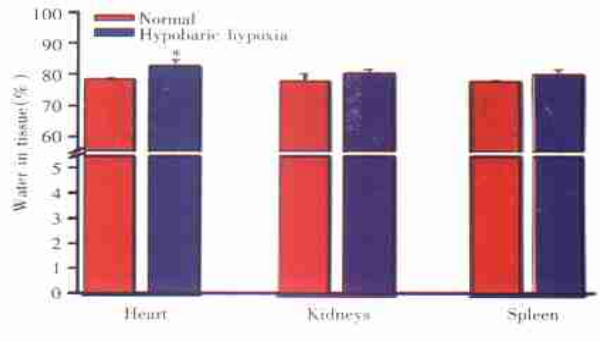
*: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* normal control; ##: $P<0.01$ *vs* hypobaric hypoxia group

图 2　梭曼或/和缺氧对动物脑、肺组织含水率、伊文思蓝含量的影响

Fig 2　Effects of soman and/or hypoxia on water rate and Evans blue in brain and lung tissue($\bar{x}\pm s$)

常压常氧组和常压常氧梭曼中毒组大鼠肺含水率差别有显著性意义($P<0.05$)。低压缺氧大鼠肺含水率显著高于常压常氧大鼠($P<0.05$)。低压缺氧梭曼中毒大鼠肺含水率与常压常氧组和低压缺氧组比较均相差显著($P<0.01$)。

2.2.3　心、肾、脾　　低压缺氧条件下大鼠心、肾、脾组织含水率与常压常氧条件比较均有升高趋势, 但只有心脏含水率差别有显著性意义($P<0.05$), 见图 3。

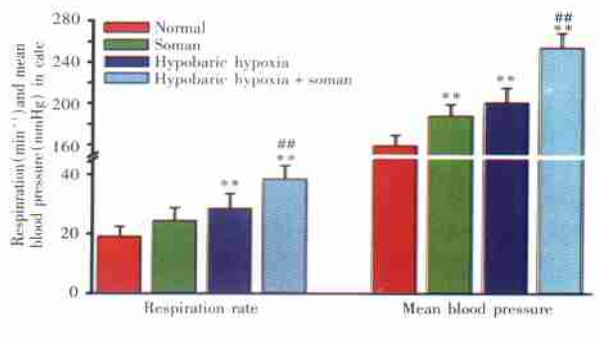


*: $P<0.05$ *vs* normal control

图 3　缺氧对大鼠心、肾、脾含水率的影响($\bar{x}\pm s$)

Fig 3　Effects of hypobaric hypoxia on water rate in rat tissues($\bar{x}\pm s$)

2.3　呼吸频率和颈动脉平均血压的改变, 见图 4



*: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* normal control; ##: $P<0.01$ *vs* hypobaric hypoxia

图 4　梭曼或/和缺氧对家猫呼吸频率和血压的影响($n=5$, $\bar{x}\pm s$)

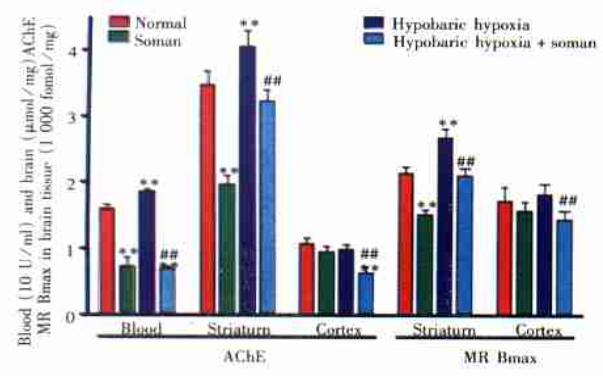
Fig 4　Effects of soman and/or hypoxia on respiration frequency and mean arterial blood pressure in cats(n=5　$\bar{x}\pm s$)

2.3.1　呼吸频率　　常压常氧梭曼中毒后呼吸频率迅速升高, 后转为抑制。中毒 5 min 呼吸频率与常压常氧组比较差别无显著性意义($P>0.05$)。暴露于低压缺氧环境后, 呼吸频率显著升高($P<0.01$)。低压缺氧梭曼中毒 5 min, 呼吸频率明显高于常压常氧组和常压常氧梭曼中毒组($P<0.01$)。

2.3.2　平均动脉血压　　常压常氧梭曼中毒后 5 min, 平均动脉血压升高, 与常压常氧组比较差别有显著性意义($P<0.01$)。低压缺氧梭曼中毒 5 min, 明显高于常压常氧组和低压缺氧组($P<0.01$)。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

2.4 外周血与脑组织 AChE 活力和 M 受体密度，见图 5



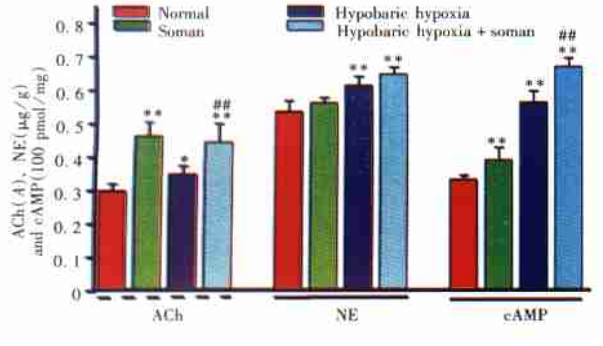
*：$P<0.05$，**：$P<0.01$ *vs* normal control；##：$P<0.01$ *vs* hypobaric hypoxia

图 5 梭曼或/和缺氧对大鼠脑组织 **AChE** 活力及 **M** 受体 **Bmax** 的影响（$n=6$，$\bar{x}\pm s$）

Fig 5 Effects of soman and/or hypoxia on AChE activity and muscarinic receptor in rats(MR Bmax)（$n=6$，$\bar{x}\pm s$）

2.5 脑组织 Ach、NE、DA、cAMP 含量和 PC_{12} 细胞 STAT 和 JAK 表达

2.5.1 ACh 低压缺氧大鼠脑组织 ACh 含量与常压常氧组相差显著。低压缺氧梭曼中毒大鼠 ACh 含量，显著高于常压常氧和低压缺氧组水平（$P<0.01$），见图 6。



*：$P<0.05$，**：$P<0.01$ *vs* normal control；##：$P<0.01$ *vs* hypobaric hypoxia

图 6 梭曼或/和缺氧对大鼠脑组织 **ACh**、**NE**、**cAMP** 含量的影响（$n=6$，$\bar{x}\pm s$）

Fig 6 Effects of soman and/or hypoxia on ACh, NE and cAMP concentrations in brain tissues in rats（$n=6$，$\bar{x}\pm s$）

2.5.2 NE 常压常氧组和低压缺氧组大鼠全脑 NE 含量，有明显差异（$P<0.01$）。常压常氧梭曼中毒组虽有升高，但无统计学意义。低压缺氧梭曼中毒组，与常压常氧组和低压缺氧组比较均有显著差别（$P<0.05$），见图 6。

2.5.3 cAMP 常压常氧梭曼中毒组脑皮层 cAMP 含量，明显高于与常压常氧组（$P<0.05$）。低压缺氧组大鼠脑皮层 cAMP 含量低压缺氧梭曼中毒组比较，二者差异有非常显著性意义（$P<0.01$），见图 6。

2.5.4 STAT 和 JAK 表达 梭曼中毒后 2 h，JAK3 表达明显加强，6 h 达高峰，12 h 已有所下降。STAT 5 蛋白在梭曼处理 2 h 表达显著，6 h 达高峰，12 h 开始下降，至 24 h 仍有明显表达，见图 7。

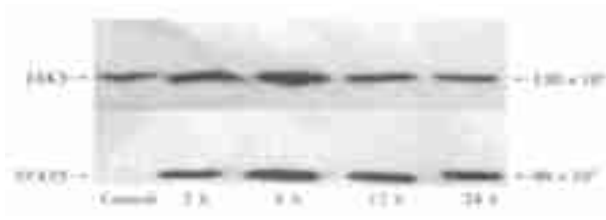
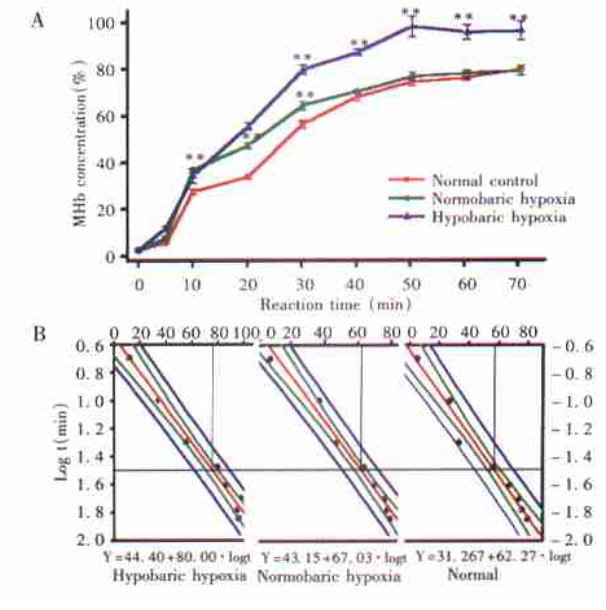


图 7 梭曼或/和缺氧对 PC_{12} 细胞 **JAK3** 和 **STAT5** 表达的影响

Fig 7 Effects of soman and normobaric hypoxia on JAK3 and STAT5 expresse in PC_{12} cells

2.6 高铁血红蛋白形成剂药物效应变化

图 8A 显示等浓度 4-DMAP 作用于常压常氧红细胞、常压缺氧红细胞和低压缺氧红细胞产生 MHb 的时效曲线。图 8B 为 3 组数据的多项式拟合结果及其回归方程。



A：Time-course line；B：Results of polynomial calculation；Red line：polynomial regression line；Green line：95% confidence interval；Blue line：Fluctuautinterval

**：$P<0.01$ *vs* normal control

图 8 缺氧对 **4-DMAP** 药效的影响

Fig 8 Effects of normobaric- and hypobaric hypoxia on MHb concentration formed by 4-DMP（6.49×10^{-5} mol/L）in the rabbit erythrocyte system

3 讨论

我们的早期研究证实，体外实验条件下，有机磷毒剂梭曼和缺氧两种因素同时作用于神经细胞，使细胞存活率显著下降[2]，作用于大鼠心肌细胞，则导致心肌

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing. All rights reserved. http://www.cnki.net

酶含量升高、细胞内游离钙浓度增加[3]。本实验结果证实, 在低压缺氧环境下, 梭曼中毒不仅可引起大鼠协调运动功能降低, 还造成脑与肺等重要器官含水率增加、中枢神经递质 ACh 和 NE 以及第二信使 cAMP 水平升高、JAK/STA 表达增强、呼吸频率和血压的升高。低压缺氧与梭曼中毒两种因素同时作用于家猫, 其颈动脉平均血压呈先升高后降低的双相变化。梭曼对常压常动物纹状体组织 AChE 抑制率为 43%, 而对低压缺氧动物纹状体组织 AChE 抑制率为 20%, 二者相差甚远。这些结果表明, 梭曼中毒与急性缺氧两种因素同时作用于机体, 造成广泛而复杂的损伤效应。

化学中毒与急性缺氧两种因素同时作用于机体可产生联合效应。本实验结果显示, 梭曼中毒单一因素作用于机体, 可导致动物协调运动能力降低、呼吸频率和血压升高、脑和肺等重要器官含水率增加、脑组织 ACh、NE 和 cAMP 含量增加或明显增加。梭曼中毒与缺氧同时作用使得上述指标变化加剧。脑组织 NE 含量的变化亦然, 但脑 cAMP 水平的变化则大不相同, 两因素同时作用 cAMP 增加远大于两因素单独作用之和。这些变化趋势与我们既往报道的心肌细胞生化指标相一致[3], 说明化学中毒和急性缺氧两个因素同时作用于机体所产生的效应是联合效应。

急性缺氧会引起脑信息加工过程减慢[4]、识别记忆综合绩效显著降低[5], 也造成头痛、疲劳和体力降低[6]等全身反应。我们早期的研究表明, 暴露于缺氧环境 24 h, 大鼠脑组织即有轻微的神经髓鞘松散, 高尔基复合体轻度肿胀现象。随缺氧时间的延长上述变化有加重的趋势[2]。本实验证实, 急性缺氧单独作用时, 大鼠协调运动和自主活动能力明显下降, 心、肾、脾等重要组织的平均含水率也有增加趋势, 呼吸频率和血压有升高的趋势, 脑组织 cAMP 含量及其他生化指标也有明显变化。这些结果均提示, 急性缺氧对机体的损伤作用复杂而严重。所以, 在化学中毒与急性缺氧联合效应的增加部分, 可能主要来源于缺氧损伤的贡献。关于化学毒中毒与急性缺氧对机体联合效应的数学模型, 尚待资料积累和深入研究加以阐明。

某些与化学中毒相关的组织成分在急性缺氧条件下可能发生质或量的改变。本实验结果显示, 大鼠外周血和纹状体脑组织 AChE 活性均在缺氧后显著升高。大鼠纹状体 M 受体密度(Bmax)也受缺氧的明显影响, 缺氧 24 h, 其 Bmax 比常压常氧条件下增加了 13.8%。由此分析, 急性缺氧所造成的组织成分质和量的变化, 是否会导致化学毒物毒理学效应的改变, 是值得深入探讨的新问题。

缺氧改变某些药物的药效。4-DMAP 是一种高铁血红蛋白形成剂, 能将血红蛋白转化为高铁血红蛋白, 故可用于氰化物中毒的急救和治疗[7]。本研究结果显示, 等浓度 4-DMAP 与三种来源相同而处理方式各异的兔红细胞反应, 最大效应时间基本一致, 但快速反应段内形成高铁血红蛋白的能力相差较大。对 4-DMAP 的敏感性依次为低压缺氧红细胞> 常压缺氧红细胞> 常压常氧红细胞。血液内高铁血红蛋白浓度过高, 会加重机体缺氧, 4-DMAP 在缺氧条件下的使用策略尚待深入探讨。

参考文献:

[1] Saria A, Lundam J M. Evans blue fluorescence: quantitative and morphological evaluation of vascular permeability in animal tissues[J]. J Neurosci Method, 1983, 8(2): 41-49.

[2] Padilla S, Mujika I, Orbananos J, *et al*. Exercise intensity and load oluring mass-start stage races in professional road cycling[J]. Med Sci Sports Exerc, 2001, 33(5): 796-802.

[3] 刘　勇, 程天民, 李云鹏. 缺氧条件下梭曼中毒对培养大鼠心肌细胞的影响[J]. 第三军医大学学报, 1999, 21(2): 81-83.

[4] 秦　云, 马瑞山, 倪鹤鹦, 等. 轻、中度缺氧应激时声强对脑认知功能的影响[J]. 第四军医大学学报, 2001, 22(12): 1136-1139.

[5] 吴兴裕, 李学义, 王家同, 等. 模拟高原低氧对人的认知能力影响的研究[J], 中国应用生理学杂志, 2002, 18(1): 34-37.

[6] Bailey D M, Davies B, Young I S, *et al*. A potential role for free radical-mediated skeletal muscle soreness in the pathophysiology of acute mountain sickness[J]. Aviat Space Environ Med, 2001, 72(6): 513-521.

[7] Hattacharya R. Therapeutic efficacy of sodium nitrite and 4-dimethylaminophenol or hydroxylamine co-administration against cyanide poisoning in rats[J]. Hum Exp Toxicol, 1995, 14(1): 29-33.

(编辑　汪勤俭)

《中华创伤骨科杂志》被收录为国家科技部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)

《中华创伤骨科杂志》系经国家新闻出版总署批准、由第一军医大学主办、国内外公开发行的国家级创伤骨科学术期刊, 本刊已于 2003 年 4 月 25 日被收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊国内统一刊号为 CN44-1568/R, 国际标准刊号为 ISSN 1671-7600, 国内邮发代码 46-248, 国际 Q1671, 大 16 开本, 现为季刊(2004 年将改为月刊), 每期 80 页, 铜版纸印刷。2003 年出版 4 期, 每期定价 10 元(邮费 2 元/期), 由邮局发行。本刊编辑部全年接受邮购, 全年 48 元(含邮费)。邮购地址: 广州市广州大道北 1838 号第一军医大学南方医院《中华创伤骨科杂志》编辑部, 邮编: 510515, 电话: 020-61641748, 传真: 020-61360066, E-mail: cjot@fimmu.com, 网址: www.chinjot.com

《中华创伤骨科杂志》编辑部

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net