

·综述·

脉冲电场消融在心房颤动中的应用

张芝^{1*}, 汤学超^{1*}, 黄新苗², 秦永文²

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院泰安医疗区, 山东 泰安 271000;

2. 海军军医大学第一附属医院心血管内科, 上海 200433)

关键词: 心房颤动; 导管消融; 脉冲电场消融; 不可逆电穿孔

中图分类号: R541.75 文献标志码: C 文章编号: 1673-6087(2022)05-0400-05

DOI:10.16138/j.1673-6087.2022.05.011

心房颤动(房颤)是最常见的心律失常,具有较高的发病率和死亡率。导管消融技术是房颤患者恢复和维持窦性心律的重要手段,目前的临床指南已将导管消融作为对I类或III类抗心律失常药物治疗失败或不能耐受的阵发性房颤或持续性房颤的I类推荐^[1]。现在的导管消融技术中,如射频消融(radiofrequency ablation)、冷冻消融等存在复发率较高、损伤周围结构[例如食管、膈神经或冠状动脉(冠脉)等]和手术时间较长等问题。脉冲电场(pulsed electrical field, PEF)消融作为一种新的消融方式,以其独特的特性克服了现有消融技术的缺陷,且在基础研究和临床研究方面取得了显著进展。本文对PEF的特性及其在房颤消融治疗方面的进展作以下综述。

PEF消融的原理

PEF消融通过不可逆电穿孔(irreversible electroporation)发挥作用,是指以短时间内(微秒或纳秒)将高强度电场作用在细胞膜上,导致细胞膜形成多个纳米级的不可逆孔道(孔隙的大小约为10 nm),细胞膜通透性增加,细胞内环境破坏,从而促使细胞死亡^[2-3]。不可逆电穿孔又被称为纳米刀,是一种新的肿瘤消融技术,已被用于治疗实体肿瘤。细胞的电穿孔取决于施加的电场,电场由脉冲持续时间、电压、频率和极性决定。低强度电场导致可逆的瞬时孔形成,允许药物或基因传递,但不损伤细胞活力;较高强度电场会导致膜通透性发生剧烈变化,从而启动凋亡过程,腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)耗竭和细胞内钙浓度增加而死亡^[4-5]。从PEF消融的原理分析,其是通过不可逆电穿孔导致的细胞死亡,为非热能消融方式。

PEF消融由脉冲发生器、电极导管等组成。目前临床应用的脉冲发生器由美国盈格鲁力学(AngioDynamics)公司生产,可提供500~3 000 V的电场,最多100个长度达100 μs的脉冲。电极导管形状多样,有环状电极导管、花瓣样多极电极导管、圆形球囊电极导管等,均已应用于心脏组织消融

中的研究。PEF消融时,脉冲数越多,电压越高,脉冲长度越长,组织破坏越严重。

PEF消融的特点

一、组织选择性

PEF消融以组织特定性阈值为特征,当能量超过组织特定阈值,即可导致组织细胞膜不可逆电穿孔,从而诱导细胞的死亡。与心房周围其他组织(如食管、膈神经等)相比,心肌细胞阈值最低(400 V/cm)。因此消融过程中,心肌细胞优先消融,而心脏周围其他组织,如食管、肺、膈神经等免受损伤,具有较高的安全性^[6-8]。

1. 不损伤冠脉:du Pré等^[9]在猪模型中采用经心外膜途径对前降支直接进行PEF消融,在消融前后及3周后进行冠脉造影,结果显示将PEF直接作用于前降支未导致血管内膜增生,血管造影未显示狭窄迹象。随后Neven等^[10]采用经心外膜途径对冠脉血管进行PEF消融,冠脉造影显示消融前后及消融后3个月冠脉直径未受影响。组织学检查显示深部心肌损伤,但冠脉血管无损伤,表明PEF消融对冠脉血管短期及长期的安全性。

2. 不损伤膈神经:曾有研究表明在造成动物深部心肌损伤的PEF消融能量下,右侧膈神经在功能及组织学中未受到损伤,表明PEF消融心房肌并不会对邻近的膈神经造成明显损伤^[11]。随后的动物实验及临床房颤消融研究中均证实了PEF消融对膈神经的安全性^[12]。

3. 不损伤食管:Neven等^[13]将可造成深部心肌损伤200 J的PEF直接作用于食管,并于消融后第2天、7天进行食管镜检查。第2天的食管镜检查显示消融部位有多个大小不等囊泡,其余内膜表面光滑、完整,未见糜烂及溃疡等。而消融后第7天,所有囊泡均消失,食管内膜表面仍然光滑、完整,未见糜烂、溃疡。2个月后的组织学检查只在肌层的外部观察到1个小瘢痕,黏膜层和黏膜下层完全正常,食管大体形态完全正常,该结论与Hong等^[14]的研究结论一致。房颤患者行环肺静脉PEF消融的研究中,也证实在成功行环肺静脉电隔离后及随访期间,患者既没有食管损伤相应的临床表现,食管内镜检查及增强心脏磁共振检查等也均

*: 张芝和汤学超为共同第一作者
通信作者: 秦永文 E-mail: qyw2009@163.com

没有食管损伤的证据^[15]。

4. 无肺静脉狭窄：在动物实验研究中，van Driel 等^[16]分别采用 PEF 消融和射频消融进行环肺静脉电隔离，并于消融前、消融后即刻和消融后 3 个月进行肺静脉血管造影，测量肺静脉口直径和心脏大小。结果显示 PEF 消融后，肺静脉口直径在消融后即刻下降 11%，但在术后 3 个月增加 19%；与消融前肺静脉口直径相比，射频消融术后肺静脉口直径减少了 23%，3 个月后仍保持直径减少 7%。研究表明，在肺静脉口内多次进行 200 J 脉冲消融不会影响肺静脉口直径；而直接在肺静脉口内射频消融可导致相当明显的肺静脉狭窄，且持续 3 个月。曾有研究将圆形球囊导管置于犬肺静脉内进行 PEF 消融，消融后 27 d 行肺静脉 CT 检查显示肺静脉无狭窄^[17]，该研究结果与 Wittkampf 等^[18]的研究结果一致。在临床研究中，对于房颤患者脉冲消融前、后及随访期间多次行肺静脉 CT 扫描均无肺静脉狭窄的证据。因此，与射频消融相比，PEF 消融几乎无肺静脉狭窄出现，可避免热能消融引起肺静脉狭窄的并发症。

二、非热能消融

PEF 消融不同于射频消融、冷冻消融等消融技术。如射频消融利用高频电流使电极周围组织相互摩擦产生热量，导致组织凝固性坏死，易损伤周围临近组织；而 PEF 是非热能消融方式，其消融病灶具有以下病理组织学特点。

1. 细胞外基质不受损伤：PEF 消融为细胞不可逆电穿孔形成的非热能消融，不使蛋白变性，保留细胞外基质，如弹性纤维、纤维蛋白原等均不受影响，组织支架和纤维结构不被破坏，也称为保留细胞外基质和骨架的去细胞方法^[19]。van Driel 等^[16]比较 PEF 消融与射频消融肺静脉组织学发现，经射频消融部位部分心肌未受损、大量内膜增生、心肌坏死和弹性纤维增生，静脉被瘢痕组织包绕，此结果与 Taylor 等^[20]的研究结果一致，均提示肺静脉周围增生、紊乱的纤维化瘢痕组织是射频消融后肺静脉狭窄的原因。而 PEF 消融的肺静脉组织学检查显示完全消融的心肌袖被均匀的纤维结缔组织替代。Witt 等^[17]也证实了经 PEF 消融治疗后的犬肺静脉心肌细胞几乎完全缺失，且消融心肌区域和未消融区域之间有明显界限，表明其消融模式是典型的脱细胞，只剩下胶原骨架。Hong 等^[14]描述了消融病变区域出现的一些肌纤维断裂和炎症形成，但没有凝固性坏死。有研究也证实在脉冲消融后血管周围可观察到由松散结缔组织和成纤维细胞组成的均匀瘢痕，组织结构并没有破坏^[9, 18]。因此对于血管的消融，血管弹性纤维仍存在，可保持血管腔的形态基本不变。此外，对于神经来说，基本骨架得以保存，其结构和功能短时间内仍可恢复。有研究对于兔的坐骨神经直接进行消融，结果可证明在达到损伤神经的消融能量下，其结构和功能在短时间内恢复正常^[21]。

2. 消融区域的连续性：对于房颤的环肺静脉电隔离，当肺静脉前庭的消融部位残留存活心肌时，常成为房颤复发的病灶。PEF 消融在消融区域和非消融区域可显示清晰的消融边界线，而射频消融、冷冻消融等在消融区域与非消融区域之间会产生“中间带”，可残留一些存活心肌细胞，导致房

颤复发。曾有研究证实 PEF 消融与射频消融相比成功消融的心肌袖数量较多，且消融心肌区域和未消融区域心肌细胞之间有明显的界限^[16-17]。也有研究将 PEF 消融区域的边界描述为尖锐的、清晰的、连续的，受损坏死心肌组织和周围正常心肌组织之间存在清晰的分界线^[14, 22]。

三、消融速度快、贴靠要求低

Reddy 等^[12]进行的首次人体脉冲消融中，经心内膜途径消融从第 1 根肺静脉消融至最后 1 根肺静脉放电结束的时间平均为 19 min，每例患者的总放电时间 <60 s。曾有研究证实在导管不接触心肌组织的情况下行 PEF 消融，表现出心肌电信号的减少，说明其不需要导管贴靠仍可实现消融损伤^[23]。

PEF 消融电极导管研发及应用

一、环状 10 极阵列电极

环状 10 极阵列电极具有轴长 15 cm 和直径 20 mm 的圆形远端部分，其中包含 10 个间距为 5 mm 的 2 mm 长环形电极（美国美敦力公司，见图 1A）。Wittkampf 等^[18]曾在猪模型中将环形消融导管放置在肺静脉口进行环肺静脉电隔离的安全性及可行性研究。在消融前、消融后即刻以及消融 3 周后使用常规标测导管在肺静脉口的多个位置测量局部肺静脉电位振幅和刺激阈值。结果发现在大多数开口处，肺静脉开口电位振幅降低、刺激阈值显著增加。同时对消融部位进行组织学检查发现深达 3.5 mm 的损伤。随访 3 周肺静脉造影未见任何狭窄，表明使用该环状肺静脉消融导管行 PEF 消融可以安全地完成肺静脉隔离，且不导致肺静脉口狭窄。但有动物研究表明，使用该多极肺静脉消融导管，当远端和近端电极接近或重叠时，可出现较大的气体和固体栓塞源。因此避免远端近端电极之间的相互作用，可减少无症状的脑微栓塞以及经颅多普勒超声检测到微栓子的发生率^[24-25]。

二、环状 9 极阵列电极

环状 9 极阵列电极的环形导管上均匀分布 9 个电极，同时有 1 个 20°前倾，单数 1、3、5、7、9 电极作为正极，双数 2、4、6、8 电极作为负极（美国美敦力公司，见图 1B）。曾有研究使用该环形肺静脉消融导管在猪右上肺静脉及左、右心耳口行双相 PEF 消融，输出电压为 500 V，脉宽 100 μs。结果表明其在不引起骨骼肌痉挛等情况下消融部位电位振幅降低，证实了其导管消融的可行性。2 周后的组织病理学检查发现，相比射频消融病灶的强烈炎症反应累及心外膜、动脉血管损害、栓塞等表现，PEF 消融部位表现为连续的透壁损伤，消融的心肌由均匀的纤维结缔组织替代，没有残留的心肌细胞“隔离物”，周围的食管、神经等无损伤^[26]。该环状肺静脉消融导管正在进行多中心、前瞻性、非随机对照临床试验（Pulsed Field Ablation to Irreversibly Electroporate Tissue and Treat AF, NCT04198701），以评估其安全性和有效性。

三、花瓣样多极导管

花瓣样多极导管为直径 12 F 的消融导管，有 5 个半环

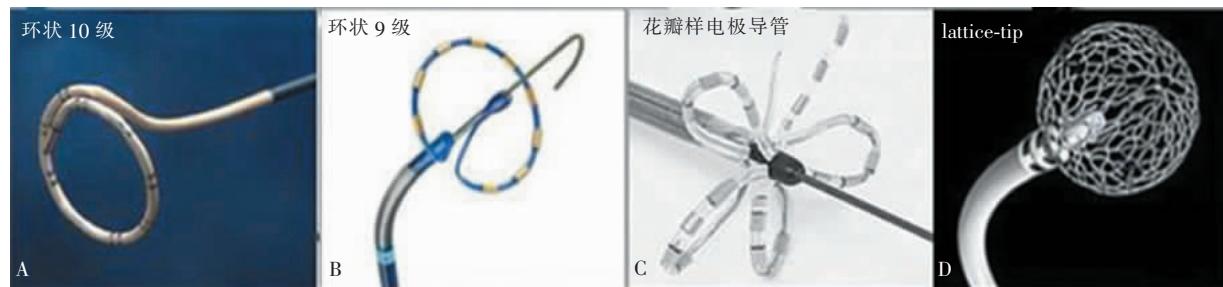


图1 不同类型PEF消融导管

形结构,每个半环结构上包含4个电极,未完全展开时为篮状,完全展开时为电极横向排列花瓣状(美国Farapulse公司,见图1C)。动物研究在猪模型上分别采用单相和双相波形进行双极PEF消融,消融前后的电生理检查证实其消融部位均被成功隔离,且双相PEF消融效果优于单相PEF消融和射频消融,右侧膈神经起搏刺激及冠脉造影等证实周围的神经、血管未受到影响。病理组织学也证实了消融部位的连续性,无心肌组织残留^[27]。由于该电极导管应用的安全性及有效性,该消融导管被最早用于房颤患者PEF消融的临床试验^[12]。

四、Lattice-tip 导管

Lattice-tip导管具有1个7.5 F可双向偏转的导管轴和可膨胀的9 mm球形镍钛合金点阵尖端(美国Affiera公司,见图1D)。Lattice-tip导管一旦进入心脏,头端就会膨胀为直径9 mm的球形结构,9个直径0.7 mm微型电极均匀分布于表面,提供电图/温度反馈。球状消融电极内有灌注微孔及中心参考电极,具有标测和消融的双重功能。曾有研究使用该消融导管对25头猪进行PEF消融,使用对称的微秒级双相波形,电流约为24 A,持续3~5 s。结果证实使用该消融导管可形成持久的线性病变,消融前后膈神经功能的检查以及直接食管内消融的组织学检查均证实应用该导管消融对周围组织的安全性^[28]。Lattice-tip导管消融系统在房颤消融过程中可随时转换射频消融和双相PEF消融模式,可作为三维标测电极提供精准定位,逐点完成环肺静脉PEF消融,创建线性消融病变。

五、国产 CardioPulse 脉冲消融导管

2020年杭州诺茂医疗科技有限公司自主研发的CardioPulse脉冲消融系统及导管问世,其消融导管头端由6条均匀分布的环形导管臂组成,每条臂上有3个电极,具有消融和标测功能,根据需要可以调节形状为纺锤形和花瓣状。2020年12月24日至2021年4月7日云南省阜外心血管病医院首次使用该国产脉冲消融系统,完成3例阵发性房颤患者的导管消融。分别对4个肺静脉口依次放电,放电结束后均证实肺静脉-左心房存在双向阻滞,且均未出现围术期并发症。随访3个月,第1例患者动态心电图显示房颤复发,持续时间最长3 min,随后2例患者增高消融电压,3个月复查动态心电图未见复发现象,初步证实了CardioPulse脉冲消融的有效性及安全性^[29]。2021年3月至7月宁波市第一医院和武汉亚洲心脏病医院利用该国产脉冲消融系统对

17例阵发性房颤患者行PEF消融,结果证实术中消融即刻成功率率为100%,均未见围术期并发症。术后3个月随访,1例患者动态心电图显示房颤复发,手术成功率为94.1%(16/17),肺静脉CT未见肺静脉狭窄等并发症^[30]。

PEF在房颤消融的临床研究

Reddy等^[12]首次报道将PEF应用于人体消融,纳入22例房颤患者,其中15例为经心内膜途径,在全身麻醉下将花瓣样电极导管在心腔内超声及透视下成功送至肺静脉口。使用PEF消融进行肺静脉隔离,其余7例为经心外膜途径。在消融期间未出现恶性心律失常、心室功能障碍等事件,且消融后的电生理学检查证实了经心内膜途径肺静脉口100%成功隔离,经心外膜途径肺静脉消融的成功率也达87.5%,且右侧膈神经功能检查均证实神经功能未受到损伤。随后发表了81例PEF消融病例研究,分别使用双相电压为1 800~2 000 V,单相电压为900~1 000 V双极PEF消融,消融过程中无急性不良事件,且消融速度快,透视时间短。随访3个月行电生理学检查证实环肺静脉电隔离成功率为100%,膈神经、食管等未见明显损伤,进一步证实了环肺静脉PEF消融效果持久,安全性良好^[15]。最近Reddy等^[31]报道了PEF消融阵发性房颤3个临床试验随访1年的结果,共121例患者,总的无房性心律失常复发比例为78.5%±3.8%,而对于优化PEF能量组的无复发率为84.5%±5.4%。

近年也有研究使用Lattice-tip导管消融系统对76例房颤患者行环肺静脉电隔离,二尖瓣、三尖瓣峡部和左心房顶部线性消融,选择射频消融联合PEF消融,结果证实消融成功率高,透视时间短,围术期无器械相关并发症,食管胃十二指肠镜检查证实PEF消融部位无食管热损伤效应,但长期临床疗效仍需进一步随访^[32]。

综上,PEF是房颤消融的新技术,具有选择性损伤心房肌细胞,避免肺静脉狭窄和邻近结构(例如食管、膈神经或冠脉)损伤等优势。动物实验和初步的临床试验研究已证实其可行性及安全性。但目前临床研究较少,样本量小,随访时间短,同时影响PEF消融的因素众多,电压强度、脉宽、脉冲频率、波形、脉冲场强及向量方向等都会影响消融的大小及深度,具体参数的选择仍要继续摸索。相信随着器械的不断研发,技术的不断进步,将来会有更多的循证依据支持PEF在心脏消融领域的应用。

[参考文献]

- [1] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)[J]. Eur Heart J, 2021, 42(5): 373-498.
- [2] Weaver JC. Electroporation of cells and tissues[J]. IEEE Transactions on Plasma Science, 2000, 28(1): 24.
- [3] Tielemans DP. The molecular basis of electroporation[J]. BMC Biochem, 2004, 5: 10.
- [4] Bennett WF, Sapay N, Tielemans DP. Atomistic simulations of pore formation and closure in lipid bilayers[J]. Biophys J, 2014, 106(1): 210-219.
- [5] Hansen EL, Sozer EB, Romeo S, et al. Dose-dependent ATP depletion and cancer cell death following calcium electroporation, relative effect of calcium concentration and electric field strength[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0128034.
- [6] Kaminska I, Kotulska M, Stecka A, et al. Electroporation-induced changes in normal immature rat myoblasts (H9C2)[J]. Gen Physiol Biophys, 2012, 31(1): 19-25.
- [7] Li W, Fan Q, Ji Z, et al. The effects of irreversible electroporation (IRE) on nerves[J]. PLoS One, 2011, 6(4): e18831.
- [8] Maor E, Ivorra A, Rubinsky B. Non thermal irreversible electroporation: novel technology for vascular smooth muscle cells ablation[J]. PLoS One, 2009, 4(3): e4757.
- [9] du Pré BC, van Driel VJ, van Wessel H, et al. Minimal coronary artery damage by myocardial electroporation ablation[J]. Europace, 2013, 15(1): 144-149.
- [10] Neven K, van Driel V, van Wessel H, et al. Safety and feasibility of closed chest epicardial catheter ablation using electroporation[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2014, 7(5): 913-919.
- [11] van Driel VJ, Neven K, van Wessel H, et al. Low vulnerability of the right phrenic nerve to electroporation ablation[J]. Heart Rhythm, 2015, 12(8): 1838-1844.
- [12] Reddy VY, Koruth J, Jais P, et al. Ablation of atrial fibrillation with pulsed electric fields[J]. JACC Clin Electrophysiol, 2018, 4(8): 987-995.
- [13] Neven K, van Es R, van Driel V, et al. Acute and long-term effects of full-power electroporation ablation directly on the porcine esophagus[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2017, 10(5): e004672.
- [14] Hong J, Stewart MT, Cheek DS, et al. Cardiac ablation via electroporation[J]. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2009, 2009: 3381-3384.
- [15] Reddy VY, Neuzil P, Koruth JS, et al. Pulsed field ablation for pulmonary vein isolation in atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(3): 315-326.
- [16] van Driel VJ, Neven KG, van Wessel H, et al. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2014, 7(4): 734-738.
- [17] Witt CM, Sugrue A, Padmanabhan D, et al. Intrapulmonary vein ablation without stenosis[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(14): e009575.
- [18] Wittkampf FH, van Driel VJ, van Wessel H, et al. Feasibility of electroporation for the creation of pulmonary vein ostial lesions[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2011, 22(3): 302-309.
- [19] Phillips M, Maor E, Rubinsky B. Nonthermal irreversible electroporation for tissue decellularization[J]. J Biomech Eng, 2010, 132(9): 091003.
- [20] Taylor GW, Kay GN, Zheng X, et al. Pathological effects of extensive radiofrequency energy applications in the pulmonary veins in dogs[J]. Circulation, 2000, 101(14): 1736-1742.
- [21] Luo X, Qin Z, Tao H, et al. The safety of irreversible electroporation on nerves adjacent to treated tumors[J]. World Neurosurg, 2017, 108: 642-649.
- [22] Lavee J, Onik G, Mikus P, et al. A novel nonthermal energy source for surgical epicardial atrial ablation: irreversible electroporation[J]. Heart Surg Forum, 2007, 10(2): E162-E167.
- [23] Witt C, Livia C, Witt T, et al. C-PO02-17 / C-PO02-17 - electroporative myocardial ablation utilizing a non-contact, virtual electrode [EB/OL]. 2017. https://www.researchgate.net/publication/316940778_C-PO02-17_C-PO02-17_-_Electroporative_Myocardial_Ablation_Utilizing_a_Non-contact_Virtual_Electrode_Proof_of_Concept_in_Ex-vivo_and_In-vivo_Canine_Hearts.
- [24] Haines DE, Stewart MT, Barka ND, et al. Microembolism and catheter ablation II: effects of cerebral microemboli injection in a canine model[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2013, 6(1): 23-30.
- [25] Mönnig G, Eckardt L. Multielectrode pulmonary vein ablation catheter (PVAC®)[J]. Herzschrittmacherther Elektrophysiolog, 2014, 25(4): 236-240.
- [26] Stewart MT, Haines DE, Verma A, et al. Intracardiac pulsed field ablation: proof of feasibility in a chronic porcine model[J]. Heart Rhythm, 2019, 16(5): 754-764.
- [27] Koruth J, Kuroki K, Iwasawa J, et al. Preclinical evaluation of pulsed field ablation[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2019, 12(12): e007781.
- [28] Yavin H, Shapira-Daniels A, Barkagan M, et al. Pulsed field ablation using a lattice electrode for focal energy

- delivery[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2020, 13(6): e008580.
- [29] 唐闽,牛国栋,郭金锐,等.新型脉冲电场消融系统治疗阵发性心房颤动3例[J].中华心律失常学杂志,2022,26(1): 96-98.
- [30] 储慧民,张劲林,王祖禄,等.国产脉冲消融系统治疗阵发性心房颤动的可行性和安全性[J].中华心律失常学杂志,2022, 26(1): 91-95.
- [31] Reddy VY, Anter E, Rackauskas G, et al. Lattice-tip fo-

cal ablation catheter that toggles between radiofrequency and pulsed field energy to treat atrial fibrillation[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2020, 13(6): e008718.

- [32] Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, et al. Pulsed field ablation of paroxysmal atrial fibrillation[J]. JACC Clin Electrophysiol, 2021, 7(5): 614-627.

(收稿日期:2021-11-25)

(本文编辑:王朝晖)

· 简讯 ·

《诊断学理论与实践》杂志征稿、征订启事

经国家有关部门批准,由上海交通大学医学院附属瑞金医院编辑出版的《诊断学理论与实践》杂志已于2002年向国内外公开发行,2004年起被评定为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),并被国家科技部中国科技论文与引文数据库(CSTPC)收入。

本刊的办刊宗旨是:提高读者的诊断理论水平、诊断技能和拓宽诊断循证思路,提高综合分析能力,为疾病的诊断、鉴别诊断、病情观察和预后判断提供依据。

本刊所刊内容包括病史采集、体检方法和有关疾病在放射、超声、核医学、检验、内镜和病理检查中的表现特征和诊断要点等。所设栏目包括述评、专家论坛、论著、研究报告、病例分析、经验介绍、技术方法、综述和讲座等。在反映临床诊断的基础理论、基本方法和基本技能的同时,传播现代诊

断学的新理论、新知识、新方法和新技术。

本刊为双月刊,大16开,88页,采用全铜版纸,每期定价18元,全年108元,邮发代号:4-687。

欢迎各位读者向当地邮政局或直接向《诊断学理论与实践》杂志编辑部订阅!

本刊编辑部地址:上海市瑞金二路197号瑞金医院科教大厦14F

邮政编码:200025

电话:021-64370045-611425,021-64374749

传真:021-64374749

E-mail:diagnrj@163.com;diagnrj@rjh.com.cn

(《诊断学理论与实践》编辑部)