

肾阻力指数及生物标志物对脓毒症患者 发生急性肾损伤的早期预测价值

李文涛¹ 陈莹¹ 靳小静¹ 左姗姗² 张坤³ 胡振杰³

[摘要] **目的:**比较肾阻力指数(RRI)、血浆中性粒细胞明胶酶相关脂蛋白(pNGAL)及血浆前脑啡肽(pPENK)对于脓毒症患者发生急性肾损伤(AKI)的早期预测价值,发现对脓毒症患者 AKI 早期预测的最佳方法。**方法:**测量入组脓毒症患者 6 h 内的 RRI,检测 pNGAL、pPENK 水平,根据入组患者 7 d 内是否发生 AKI 分成 2 组:AKI 组和未发生 AKI(N-AKI)组,绘制受试者工作特征曲线(ROC),计算曲线下面积(AUC),评价 3 个指标对于脓毒症患者发生 AKI 的早期预测价值。**结果:**RRI(AUC=0.762)在脓毒症患者发生 AKI 的早期预测中优于 pNGAL(AUC=0.714)。RRI 联合 pNGAL 预测 AKI 的准确性(AUC=0.790)高于单一指标,但两者差异无统计学意义($P>0.05$)。pPENK 在 AKI 组和 N-AKI 组中比较,差异无统计学意义($P>0.05$);进一步剔除肿瘤患者后发现,pPENK 在 AKI 组中明显高于 N-AKI 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**在脓毒症患者发生 AKI 的早期预测中,RRI 的检测准确性优于 pNGAL,RRI 联合 pNGAL 并不明显优于单一指标。在肿瘤患者中,pPENK 对于脓毒症 AKI 的早期预测受到限制。

[关键词] 脓毒症;急性肾损伤;肾阻力指数;血浆中性粒细胞明胶酶相关脂蛋白;血浆前脑啡肽

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.03.009

[中图分类号] R459.7 **[文献标志码]** A

Comparison of renal resistance index and biomarkers in predicting acute kidney injury in patients with sepsis

LI Wentao¹ CHEN Ying¹ JIN Xiaojing¹ ZUO Shanshan²
ZHANG Kun³ HU Zhenjie³

(¹Department of Emergency, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, 050000, China;²Department of Critical Care Medicine, the First Hospital of Hebei Medical University;³Department of Critical Care Medicine, the Fourth Hospital of Hebei Medical University)

Corresponding author: HU Zhenjie, E-mail: syicu@vip.sina.com

Abstract Objective: Objective to compare the early predictive value of renal resistance index(RRI), plasma neutrophil gelatinase associated lipoprotein(pNGAL) and plasma prenekephalin(pPENK) for acute kidney injury (AKI) in patients with sepsis, and to find the best method for early prediction of AKI in patients with sepsis. **Methods:** The patients were divided into two groups: AKI group and no AKI(N-AKI) group according to the occurrence of AKI within 7 days. The receiver operating characteristic curve(ROC) was drawn to evaluate the early predictive value of the three indicators for AKI in patients with sepsis. **Results:** RRI(AUC=0.762) was better than pNGAL(AUC=0.714) in the early prediction of AKI in sepsis patients. The accuracy of RRI combined with pngal in predicting AKI(AUC=0.790) was higher than that of single index, but the difference between them was not statistically significant($P>0.05$). There was no significant difference between the two groups($P>0.05$), but after further removal of tumor patients, it was found that the difference of pepink in AKI group was significantly higher than that in N-AKI group($P<0.05$). **Conclusion:** In the early prediction of AKI in patients with sepsis, the accuracy of RRI is better than pngal, and the combination of RRI and pNGAL is not significantly better than a single index. In cancer patients, the early prediction of septic AKI by pPENK is limited.

Key words sepsis; acute kidney injury; renal resistance index; plasma neutrophil gelatinase associated lipoprotein; plasma prenekephalin

脓毒症引起的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是造成 ICU 患者病死率显著升高的重要

原因^[1]。目前对于脓毒症 AKI 的治疗并没有有效的方法,因此及时准确预测脓毒症患者 AKI 的发生,避免进一步的肾脏损害,对患者的预后及生活质量有很大的影响。尽管已发现许多新的快速检测 AKI 的生物标志物,但受限于各种标志物的局限性,其在临床实践中的使用价值不高。本研究主

¹ 河北医科大学第一医院急诊科(石家庄, 050000)

² 河北医科大学第一医院重症医学二科

³ 河北医科大学第四医院重症医学科

通信作者:胡振杰, E-mail: syicu@vip.sina.com

要通过观察脓毒症患者肾阻力指数(renal resistance index, RRI)和血浆中性粒细胞明胶酶相关脂蛋白(plasma neutrophil gelatinase associated lipoprotein, pNGAL)及血浆前脑啡肽(plasma preenkkephalin, pPENK)预测脓症患者发生 AKI 的价值,寻找更为准确、实用的临床指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料

这是一项前瞻性观察性研究,选取 2019 年 9 月—2020 年 1 月收治于河北医科大学第四医院 ICU 的脓症患者。

本研究方案均得到患者或家属的知情同意,并签署知情同意书。

1.2 方法

依据 2016 年拯救脓毒症运动中脓毒症的诊断标准^[2],制定纳入及排除标准。

纳入标准:①有明确的感染;②SOFA 评分 ≥ 2 分。

排除标准:①孕妇;②年龄 < 18 周岁者;③ICU 住院期间 72 h 内放弃治疗者;④尿路梗阻导致的肾功能不全者;⑤患有慢性肾衰竭者;⑥入组前已发生 AKI 及近期使用造影剂者;⑦肾脏超声显示不清者。

收集入组患者的年龄、性别、急性生理学及慢性健康状况评分 II (APACHE-II)评分,记录入组时及入组后 7 d 内的血肌酐、小时尿量及 28 d 病死率等。根据 2012 年“改善全球肾脏病预后组织”标准将入组患者按照 7 d 内是否发生 AKI 分成 AKI 组及未发生 AKI(N-AKI)组。

RRI 是通过多普勒超声测量双肾叶间动脉血流速度,通过计算(收缩期峰值速度—舒张末期速

度)/收缩期峰值速度而得出。患者入组后 6 h 内测量 RRI,并留取血标本 4 mL,以 3000 r/min 的转速离心 5 min,留取上清液置于 -80°C 环境下保存待检。于 2020 年 2 月采用双抗体夹心酶联免疫分析法检测 pPENK 水平(试剂盒由江苏酶标生物科技有限公司提供)及 pNGAL 水平(试剂盒由美国克隆生物技术有限公司提供),操作过程严格按照试剂盒上说明进行。

1.3 统计分析

统计学处理应用 SPSS 22.0 软件。计数资料应用 χ^2 检验,计量资料采用 2 组独立样本间的 t 检验(正态分布)及秩和检验(非正态分布),确定与脓毒症诱发 AKI 独立相关的变量,并绘制受试者工作特征曲线(ROC),计算曲线下的面积(AUC),比较各指标的优劣。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组情况

研究期间共入选 116 例脓症患者(图 1),根据排除标准排除 34 例,最终入选 82 例患者(肿瘤患者 63 例,非肿瘤患者 19 例)。7 d 内发生 AKI 45 例(AKI 组),未发生 AKI 37 例(N-AKI)组。脓症患者发生 AKI 的比例达 54.87%,28 d 病死率在 N-AKI 组中为 10.81%,在 AKI 组为 33.33%。

2.2 2 组患者一般资料的比较

2 组患者的一般资料比较显示,AKI 组的 RRI、pNGAL、APACHE-II 评分明显大于 N-AKI 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。其他特征包括 pPENK、年龄、性别比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 AKI 组与 N-AKI 组患者一般资料的比较

一般资料	AKI 组($n=45$)	N-AKI 组($n=37$)	例(%), $M(Q_1, Q_3)$	P
年龄/岁	69(61,77)	65(61,70)		0.096
男性/%	29(64.44)	29(78.38)		0.076
APACHE-II 评分	16.00(13.50,20.00)	13.00(10.00,18.00)		0.020
RRI	0.71(0.65,0.74)	0.64(0.60,0.67)		< 0.001
pNGAL/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	1.76(1.41,2.12)	1.33(1.12,1.71)		0.001
pPENK/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	70.44(63.06,139.46)	72.02(63.81,100.21)		0.885

2.3 2 组患者 RRI、pNGAL、APACHE-II 评分的比较

通过绘制 RRI 及 pNGAL 预测脓症患者发生 AKI 的 ROC 曲线,如图 1 所示。RRI ≥ 0.70 预测脓症患者发生的 AKI 的敏感性和特异性分别为 56% 和 89% ($\text{AUC} = 0.762$)。pNGAL $\geq 1.74 \text{ ng/mL}$ 预测脓症患者发生的 AKI 的敏感性和特异性分别为 56% 和 81% ($\text{AUC} = 0.714$)。

RRI 联合 pNGAL 预测脓症患者发生 AKI 的 AUC 为 0.790。

同时,2 组患者的 APACHE-II 评分差异有统计学意义($P < 0.05$)。APACHE-II 评分 ≥ 12.5 分预测脓症患者发生 AKI 的敏感性和特异性分别为 84% 和 49% ($\text{AUC} = 0.650, 95\% \text{CI } 0.529 \sim 0.772$)。因此,把 RRI 及 pNGAL 分别联合 APACHE-II 评分进行了进一步比较。

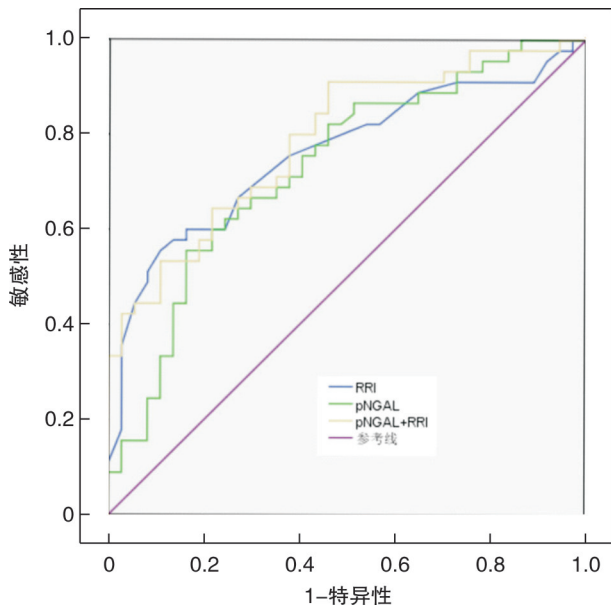


图 1 RRI、pNGAL 对脓毒症患者发生 AKI 预测价值的比较

RRI 联合 APACHE- II 评分 (AUC = 0.781, 95% CI 0.681 ~ 0.881) 以及 pNGAL 联合 APACHE- II 评分 (AUC = 0.760, 95% CI 0.655 ~ 0.864) 预测脓毒症患者发生 AKI 的价值与单一指标 RRI 能力相当, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4 pPENK 对脓毒症患者发生 AKI 的预测价值

通过比较 AKI 组及 N-AKI 组的 pPENK, 发现 2 组数据差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。考虑到肿瘤患者比例高 (76.8%) 对结果产生的影响, 进一步比较了 19 例非肿瘤患者 pPENK 预测 AKI 的价值, 发生 AKI 的患者 pPENK 的浓度高于未发生 AKI 的患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。而在 63 例肿瘤患者中, 2 组 pPENK 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

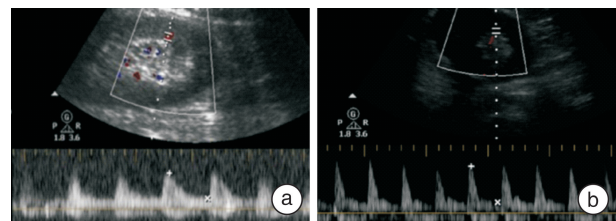
3 讨论

AKI 的发病原因很多, 但脓毒症一直是 AKI 发生的首要病因^[3]。在本研究中, 脓毒症患者发生 AKI 的比例达 54.87%, 28 d 病死率在 N-AKI 组中为 10.81%, 在 AKI 组为 33.33%。AKI 的出现大大增加了脓毒症患者的病死率。所以, 早期预测、治疗 AKI 显得至关重要。

表 2 pPENK 在肿瘤患者和非肿瘤患者中对脓毒症 AKI 的预测价值 pg/mL, M(Q₁, Q₃)

组别	pPENK		P
	AKI	N-AKI	
肿瘤患者	68.46 (63.03, 89.06)	73.09 (64.25, 148.76)	0.216
非肿瘤患者	142.92 (66.74, 549.80)	64.27 (62.27, 77.40)	0.028
P	0.062	0.084	

在脓毒症患者中, 炎症、氧化应激、微血管功能障碍、肾小管上皮细胞对脓毒症侵袭的反应均与脓毒症诱导的 AKI 有关^[4]。而这些病理特点表现在肾血流上就会出现低流速和高抵抗力, 在舒张期表现更为明显^[5]。RRI 是通过多普勒超声测量双肾叶间动脉血流速度, 通过 (收缩期峰值速度 - 舒张末期速度) / 收缩期峰值速度计算出的 RRI 就会发生明显的变化 (图 2)。因此, RRI 可以反映肾脏早期及持续的损伤。已有研究显示, RRI 是脓毒症休克患者急性肾损伤的独立危险因素^[6]。



a: N-AKI 患者; b: AKI 患者。

图 2 AKI 患者及 N-AKI 患者的 RRI 图形

中性粒细胞明胶酶相关脂蛋白 (NGAL) 是一种具有 178 个氨基酸的蛋白质, 普遍存在于人体内, 在稳态水平下, 各种生物体内中 NGAL 的水平非常低, 其血浆浓度约为 20 ng/mL。当肾脏功能受损时, 肾小管上皮细胞中的 NGAL 高度表达, 释放到血液及尿液中^[7]。有研究表明, 在血清肌酐浓度升高之前约 48 h, 血浆和尿液中 NGAL 的水平即会升高^[8], 从而预测 AKI 的发生。虽然尿液 NGAL 能很好预测 AKI 的发生, 但部分 AKI 患者就诊时为无尿状态, 限制了尿液 NGAL 检测的及时性及临床可操作性。有研究显示, pNGAL 在预测脓毒症 AKI 方面, 表现了较高的预测价值, 其 AUC 可达 0.84^[9]。因此, 临床上多采用 pNGAL 来预测 AKI 的发生。

通过组间 RRI 的比较, AKI 组 RRI 值为 0.71 (0.65, 0.74), 明显大于 N-AKI 组的 0.64 (0.60, 0.67), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。而 pNGAL 也表现出了相近的结果, 1.76 (1.41, 2.12) vs 1.33 (1.12, 1.71), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。证实了 RRI、pNGAL 均有预测脓毒症患者发生 AKI 的价值。通过绘制 ROC 曲线进行分析, 发现 RRI 预测脓毒症患者发生 AKI 的价值略优于 pNGAL (AUC = 0.762 vs AUC = 0.714), 而且不论在敏感性、特异性、准确性方面, RRI 的预测价值均略优于 pNGAL。说明单因素有预测脓毒症 AKI 的价值。而且, 床边多普勒超声检查是一种无创、快速、可重复的评估肾脏灌注的工具, 相较于 pNGAL 检测的复杂性, RRI 的使用能更好应用于临床。通过多因素联合预测, 发现 RRI 联合 pNGAL 并不能很大程

度上提高脓毒症 AKI 的早期预测价值,且低于 RRI 联合 APACHE-II 评分的预测价值。

pNGAL 的水平在肾损伤早期 6~12 h 达到高峰,随后逐渐下降^[10]。本实验中,血标本的采集均为入住 ICU 入组后 6 h 内,而这些患者可能在进入 ICU 前已经经历了数小时或数天的脓毒症,肾脏损伤或许早已发生,这可能也是本实验中 pNGAL 及其联合 RRI 预测价值相对不高的一个原因。如果入住 ICU 前能在普通科室应用快速序贯器官衰竭估计评分,考虑存在脓毒症时就开始检测,或许会出现更好的结果。

肾脏多普勒超声可以直观地观察肾脏的大小、形态、结构以及肾脏灌注情况,在与肾后性梗阻^[11]、慢性肾病^[12]及其他肾脏疾病引起的肾脏损害的鉴别诊断中具有明显优势。虽然,影响 RRI 预测脓毒症 AKI 的影响因素还有许多,比如灌注压、血管活性药物、CVP、血管弹性等,运用 RRI 预测仍存在一定局限性^[13]。但这些影响因素本身也是脓毒症并发 AKI 的危险因素^[14]。通过与这些指标相结合,也许是未来预测脓毒症 AKI 研究的重点。

本实验中,APACHE-II 评分较高的患者易出现急性肾损伤,APACHE-II 代表了患者病情的严重程度,但在本实验中,APACHE-II 评分评价患者发生 AKI 虽然敏感性较高,但特异性偏低,且预测准确性不高。与相关指标的联合,也并不能明显提高预测的准确性。

pPENK 作为脑啡肽的稳定且准确的替代标志物,除具有镇痛作用外,pPENK 还具有显示脏器缺血的能力。前脑啡肽(PENK)可自由通过肾小球滤过,当肾脏功能受损时,血浆中 PENK 水平便会增高。pPENK 是近些年预测 AKI 比较热门的生物标志物,不论是在心力衰竭并发 AKI^[15-16]的预测中,还是在慢性肾功能障碍^[17-18]进展研究中,甚至在脓毒症 AKI^[19-20]中,都显示了强大的预测能力。然而,在本实验中,2 组中 pPENK 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),不能作为脓毒症并发 AKI 的早期预测指标。与既往实验相比较,年龄、性别、APACHE-II 评分、手术治疗患者的比例均差异无统计学意义($P > 0.05$)。究其原因,可能是由入组患者的基础疾病差异造成的。本实验中肿瘤患者的比例高,既往实验显示,pPENK 与乳腺癌发生概率呈负相关^[21];在胃肠间质瘤中,pPENK 还与肿瘤大小及预后有关^[22]。通过亚组分析也证实了在非肿瘤患者中,发生 AKI 者的 pPENK 浓度明显高于未发生 AKI 者,而在肿瘤患者中,是否发生 AKI 的 2 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。所以,在肿瘤患者中 pPENK 不能用作脓症患者并发 AKI 的早期预测指标。

本研究也具有一定局限性。首先,本实验是单中心研究,入组患者少可能对结果产生一定误差。其次,因我院患者特点,入组患者中大部分为肿瘤患者,影响了 pPENK 对脓毒症 AKI 的预测价值,可能也会对其他结果产生一定影响。最后,只着重比较了 RRI、pNGAL 及 pPENK 在脓毒症 AKI 预测方面的价值,并没有测量其他标志物,不能得出脓毒症 AKI 的最好预测指标。

在脓症患者发生 AKI 的早期预测中,RRI 的检测准确性优于 pNGAL,两者联合检测的准确性并不高于单一指标。在肿瘤患者中,pPENK 对于脓毒症 AKI 的早期预测受到限制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Joannidis M,Druml W,Forni LG,et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update: Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine[J]. Intensive Care Med,2017,43(6):730-749.
- [2] Singer M,Deutschman CS,Seymour CW,et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock(Sepsis-3)[J]. JAMA,2016,315(8):801-10.
- [3] Zarjou A,Agarwal A,et al. Sepsis and acute kidney injury[J]. Am Soc Nephrol,2011,22:999-1006.
- [4] Gomez H,Ince C,DeBacker D,et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury[J]. Shock,2014,41(1):3-11.
- [5] Song JQ,Wu W,He YZ,et al. Value of the combination of renal resistance index and central venous pressure in the early prediction of sepsis-induced acute kidney injury[J]. J Crit Care,2018,45:204-208.
- [6] Xing ZQ,Liu DW,Wang XT,et al. The value of renal resistance index and urine oxygen pressure for prediction of acute kidney injury in patients with septic shock[J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi,2019,58(5):349-354.
- [7] Charlton JR,Portilla D,Okusa A basic science view of acute kidney injury biomarkers [J]. Nephrol Dial Transplant,2014,29(7):1301-1311.
- [8] Zappitelli M,Washburn KK,Arikan AA,et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study[J]. Crit Care,2007,11(4):R84.
- [9] Zhang A,Cai Y,Wang PF,et al. Diagnosis and prognosis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury with sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care,2016,20:41-53.
- [10] Alge JL,Arthur JM. Biomarkers of AKI: A Review of

- Mechanistic Relevance and Potential Therapeutic Implications[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2015, 10(1): 147-155.
- [11] Wong MCY, Piaggio G, Damasio MB, et al. Hydronephrosis and crossing vessels in children: Optimization of diagnostic-therapeutic pathway and analysis of color Doppler ultrasound and magnetic resonance urography diagnostic accuracy[J]. Pediatr Urol, 2018, 14(2): 204-209.
- [12] Meola M, Samoni S, Petrucci I, et al. Imaging in Chronic Kidney Disease[J]. Contrib Nephrol, 2016, 188: 69-80.
- [13] Derudder S, Cheisson G, Mazoit JX, et al. Renal arterial resistance in septic shock: effects of increasing mean arterial pressure with norepinephrine on the renal resistive index assessed with Doppler ultrasonography[J]. Intensive Care Med, 2007, 33(9): 1557-1562.
- [14] Moman RN, Ostby SA, Akhoundi A, et al. Impact of individualized target mean arterial pressure for septic shock resuscitation on the incidence of acute kidney injury: a retrospective cohort study[J]. Ann Intensive Care, 2018, 8(1): 124.
- [15] Emmens JE, Ter Maaten JM, Damman M, et al. K Proenkephalin, an Opioid System Surrogate, as a Novel Comprehensive Renal Marker in Heart Failure[J]. Circ Heart Fail, 2019, 12(5): e005544.
- [16] Molvin J, Jujic A, Navarin S, et al. Bioactive adrenomedullin, proenkephalin A and clinical outcomes in an acute heart failure setting[J]. Open Heart, 2019, 6(2): e001048.
- [17] Schulz CA, Christensson A, Ericson U, et al. High Level of Fasting Plasma Proenkephalin-A Predicts Deterioration of Kidney Function and Incidence of CKD[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(1): 291-303.
- [18] Breidhardt T, Jaeger C, Christ A, et al. Proenkephalin for the Early Detection of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with Chronic Kidney Disease[J]. Eur J Clin Invest, 2018, 48(10): e12999.
- [19] Rosenqvist M, Bronton K, Hartmann O, et al. Proenkephalin a 119-159 (penKid)-a novel biomarker for acute kidney injury in sepsis: an observational study[J]. BMC Emerg Med, 2019, 19(1): 75-84.
- [20] Marino R, Struck J, Hartmann O, et al. Diagnostic and short-term prognostic utility of plasma pro-enkephalin (pro-ENK) for acute kidney injury in patients admitted with sepsis in the emergency department[J]. Nephrology, 2015, 28(6): 717-724.
- [21] Melander O, Svensson T, Svensson T, et al. Stable Peptide of the Endogenous Opioid Enkephalin Precursor and Breast Cancer Risk[J]. Clin Oncol, 2015, 33(24): 2632-2638.
- [22] Balabanova S, Holmberg C, Steele I, et al. The neuroendocrine phenotype of gastric myofibroblasts and its loss with cancer progression[J]. Carcinogenesis, 2014, 35(8): 1798-1806.

(收稿日期: 2021-12-05)

《临床急诊杂志》2022 年征订启事

《临床急诊杂志》系中华人民共和国教育部主管、华中科技大学同济医学院附属协和医院主办的全国性医学学术期刊(ISSN 1009-5918, CN 42-1607/R)。本刊自创刊之日起,为促进我国医疗事业的发展作出了一定的贡献。现已入选为中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)、中国期刊全文数据库(CJFD)收录期刊、中国生物医学文献数据库收录期刊、RCCSE 中国学术期刊收录期刊等。

本刊以临床为主,兼顾基础研究;以提高为主,兼顾普及;专栏富有特色,内容丰富具有可读性。主要报道与急诊密切相关的临床科研成果及其诊疗经验,充分反映国内外急诊学术领域的新进展和医学新动态,以从事急诊医疗、科研工作者为读者对象,辟有专家笔谈、临床研究、实验研究、研究报告、经验交流、病例报告和综述等栏目。热忱欢迎广大作者、读者踊跃投稿。本刊已开通功能完善的在线投稿、查稿系统,在线投稿:www.whuhzss.com。

本刊国内外公开发行人,现为月刊,大16开本,进口铜版纸,彩图随文排版,彩印封塑。定价:23.00元/期,全年定价:276.00元/年。邮发代号:38-353,全国邮局均可订阅;关注“武汉协和医院杂志社”微信公众号,可在线缴费、订阅、实时跟进我刊动态。