



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.002
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.002
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(2):163-169.

· 胆道肿瘤专题研究 ·

索拉非尼治疗进展期胆管细胞型肝癌的临床观察

潘婷婷, 荚卫东, 许戈良

(安徽医科大学附属省立医院 肝脏外科 / 肝胆胰外科安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230001)

摘要

目的: 观察索拉非尼治疗进展期胆管细胞型肝癌 (CCC) 的临床疗效及毒性反应。

方法: 15 例进展期 CCC 患者口服索拉非尼 400 mg, 2 次 /d, 3 周为一个周期, 持续用药, 直至病情进展或出现不可耐受的毒性反应。观察服药 12 周时的有效率 (RR) 和疾病控制率 (DCR), 次要观察指标包括至疾病进展时间 (TTP), 无进展生存期 (PFS), 总生存期 (OS), 治疗持续时间 (DOT) 和毒性反应。

结果: 15 例患者中位 DOT 是 3.2 (1.5~30) 个月; 按照 RECIST 标准评价部分缓解 4 例, 病情稳定 7 例, 疾病进展 4 例; 12 周时 RR 为 26.7%, DCR 为 73.3%; 中位 TTP, PFS 及 OS 分别为 3.2、5.5 和 5.7 个月; 治疗期间出现不良反应者 9 例, 最常见的毒副反应是 1~2 级皮疹 (33.3%), 出现 3 级手足综合征 1 例 (6.7%)。

结论: 索拉非尼对进展期 CCC 患者治疗有效, 其不良反应可以耐受。

关键词

胆管肿瘤; 索拉非尼; 药物毒性

中图分类号: R735.8

Clinical observation of sorafenib for advanced cholangiocellular carcinoma

PAN Tingting, JIA Weidong, XU Geliang

(Department of Hepatic Surgery, Anhui Provincial Hospital/Anhui Key Laboratory of Hepatopancreatobiliary Surgery, Hefei 230001, China)

Abstract

Objective: To observe the clinical efficacy and toxic effect of sorafenib in treatment of advanced cholangiocellular carcinoma (CCC).

Methods: Fifteen patients with advanced CCC were enrolled and underwent continuous oral sorafenib administration at a dose of 400 mg twice daily with 3 weeks as a treatment cycle until disease progression or intolerant drug-related toxicity. The primary endpoints included response rate (RR) and the disease control rate (DCR) at 12 weeks, and the secondary endpoints included time to progression (TTP), progression-free survival (PFS), overall survival (OS), duration of treatment (DOT) and toxicity.

Results: In the 15 patients, the median DOT was 3.2 (1.5-30) months, 4 cases achieved a partial response and 7 cases obtained a stable disease, according to RECIST criteria. The median TTP, PFS and OS was 3.2, 5.5 and

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81172364)。

收稿日期: 2014-11-20; 修订日期: 2015-01-13。

作者简介: 潘婷婷, 安徽医科大学附属省立医院肝脏外科 / 肝胆胰外科安徽省重点实验室住院医师, 主要从事肝癌侵袭转移及复发机制方面的研究。

通信作者: 荚卫东, Email: jwd1968@sina.com

5.7 months, respectively. Treatment-related adverse reactions occurred in 9 cases, in which the grade 1-2 skin rash was most common toxicity reaction (33.3%), and grade 3 hand-foot syndrome occurred in one case (6.7%).

Conclusion: Sorafenib monotherapy has proven efficacy and manageable toxicity in advanced CCC.

Key words Bile Duct Neoplasms; Sorafenib; Drug Toxicity

CLC number: R735.8

胆管细胞型肝癌 (cholangiocellular carcinoma, CCC) 是第二常见的原发性肝脏恶性肿瘤, 发病率占整个肝脏恶性肿瘤的5%~10%, 近年来其发病率在北美、欧洲及亚洲均有上升趋势^[1-4]。由于CCC早期诊断困难, 恶性程度高以及缺乏有效的治疗手段, 大多数患者的预后较差。手术切除是唯一有可能治愈CCC的方法, 然而大多数患者诊断时因伴有肝内或者远处转移而失去根治性手术切除的机会, 即使接受手术治疗的术后复发率也很高^[5-8]。索拉非尼是一个已被FDA和SFDA批准用于临床的多靶点抗肿瘤药物, 对晚期肝细胞癌及肾细胞癌具有一定的疗效^[9-10]。目前关于索拉非尼对CCC的治疗效果的研究较少, 我科自2011年10月—2014年7月使用索拉非尼治疗CCC 15例, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 患者资料

15例CCC患者患有无法切除和/或术后复发的CCC, CCC的诊断需经组织学或者细胞学确诊, 不包括混合型肝细胞-胆管细胞癌, 必须具有至少1个可测量的肿瘤病灶且靶病灶既往没有接受过任何局部治疗 (包括手术、放射治疗, 肝动脉化疗栓塞、射频消融、无水酒精注射等), 或在局部治疗后出现复发或者病情进展, 局部治疗均至少在入组前4周完成。患者的临床病理资料见表1, 所有患者预期寿命 ≥ 12 周; ECOG体能状态评分0~1分; 肝功能、肾功能、心脏功能及骨髓造血功能基本正常。本研究方案经我院医学伦理委员会审核批准 (批准号: 2011伦审第09号), 患者均签署知情同意书。

1.2 给药方法

所有入组患者口服索拉非尼400 mg (2×200 mg, 片剂, 由拜耳公司提供), 2次/d, 连续用药, 每个服药周期为21 d, 直至病情进展、出现不可耐受的毒性反应、需要停药或者患者撤回知情同意

书等。一旦发生可能或者确定与索拉非尼治疗相关的毒性反应时应调整剂量或者中断治疗, 毒性分级根据美国国家癌症研究所常见毒性标准 (NCI CTCAE) 4.0版。如果治疗过程中出现1~2级不良反应, 继续索拉非尼治疗, 剂量不需要调整, 如果出现3~4级毒性反应需要暂时停药至恢复到1~2级后降低1个或者2个索拉非尼治疗水平, 即减少索拉非尼用量至每日1次或者隔日1次继续治疗, 或者中断治疗。患者允许接受对研究终点没有影响的治疗如针对HBV或HCV感染的抗病毒治疗、针对基础疾病的标准治疗、保肝、镇痛以及营养支持等治疗。

表1 15例患者的临床病理资料

资料	数据
中位年龄 (岁)	53 (39~65)
性别 [n (%)]	
男	8 (53.3)
女	7 (46.7)
ECOG 体能评分 [n (%)]	
ECOG 0	12 (80.0)
ECOG 1	3 (20.0)
血管浸润 [n (%)]	
有	4 (26.7)
无	11 (73.3)
肝外肿瘤转移 [n (%)]	
有	9 (60.0)
无	6 (40.0)
肿瘤范围 [n (%)]	
肝脏	15 (100)
淋巴结	9 (60.0)
肺	1 (6.7)
大网膜、软组织等	3 (20.0)
前期治疗 n (%)	
根治性切除	4 (26.7)
姑息性切除 / 活检	6 (40.0)
放疗	1 (6.7)
化疗	1 (6.7)

1.3 评价标准

患者在治疗基线时至少具有1个可测量的客观病灶, 第1~3个月每3周访视1次, 之后每6周访视

1次, 访视内容包括生命体征、体格检查、ECOG 体能状态评分、实验室指标(血常规、凝血指标、肝肾功能)、索拉非尼的用药信息以及毒性反应。所有患者每6周或必要时进行一次影像学检查(CT/MRI, 应与基线时使用的技术相同)进行肿瘤评估。疗效判定按照实体瘤治疗疗效评价标准RECIST标准1.1版分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。任何不良反应均按照NCI CTCAE 4.0版的标准进行评估记录。

1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0统计软件进行分析, 生存分析采用Kaplan-Meier法。至进入试验12周时, 以CR+PR计算有效率(RR), 以CR+PR+SD计算疾病控制率(DCR)。计算次要观察指标包括至疾病进展时间(TTP)、无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)及治疗持续时间(DOT)的中位数和95%的可信区间。TTP定义为从首次服药之日到影像学证实疾病进展的时间。PFS为从首次服药之日至患者出现首次影像学证实的疾病进展或由于任何原因导致的死亡的时间, 分析时尚未出现疾病进展或者死亡的患者以其最后1次肿瘤学评估的日期计算。OS为患者从首次服药之日到因任何原因所致死亡的时间。DOT即索拉非尼的治疗持续时间。

2 结果

2.1 临床疗效

本组15例患者中位DOT为3.2个月(1.5~30个月), 随访至2014年7月, 1例患者仍在接受索拉非尼治疗, 其余14例患者均停药, 停药原因包括PD 4例(26.7%), 出现不能耐受的不良反应1例(6.7%), 死亡2例(13.3%)和肝衰7例(46.7%)。索拉非尼治疗12周时获CR 0例, PR 4例, 其中1例患者因巨块型CCC无法手术, 服用索拉非尼8周时肿瘤组织明显发生坏死、囊性变, 服药12周时肿瘤组织进一步坏死、液化, 患者获得部分缓解, 然而最终该患者死于肿瘤压迫肝门导致的肝衰, OS仅为4.2个月(图1)。另1例患者因肿瘤包绕压迫侵犯门静脉右支及下腔静脉肝内段无法手术(肿瘤大小7 cm×6 cm), 活检证实为CCC, 自2013年4月开始服用索拉非尼, 服药6周肿瘤局部发生坏死, 液化, 12周时, 肿瘤进一步坏死、液化, 肿瘤体积减小(5 cm×4 cm), 患者目前仍在接受索拉非尼治疗, 无明显不良反应(图2)。研究中观察到SD 7例, PD 4例, RR为26.7%, DCR为73.3%(表2)。中位TTP为3.2个月(1.5~29个月), 中位PFS和OS分别为5.5个月(1.5~32.5个月, 95% CI=3.9~7.1)和5.7个月(2.2~32.5个月, 95% CI=5.0~6.4)(图3)。

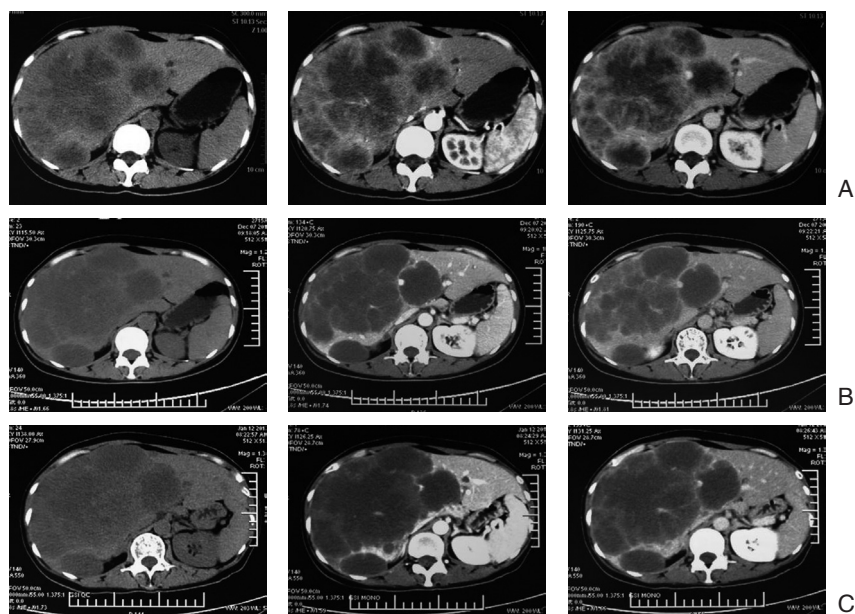


图1 巨块型CCC索拉非尼治疗前后CT影像
肿瘤进一步坏死、囊性变

A: 治疗前; B: 治疗8周, 肿瘤内部明显坏死、囊性变; C: 治疗12周,

Figure 1 CT images of massive CCC before and after sorafenib treatment

A: Images before treatment; B: Images on 8 weeks after treatment, showing apparent intratumoral necrosis and cystic degeneration; C: Images on 12 weeks after treatment, showing further intratumoral necrosis and cystic degeneration

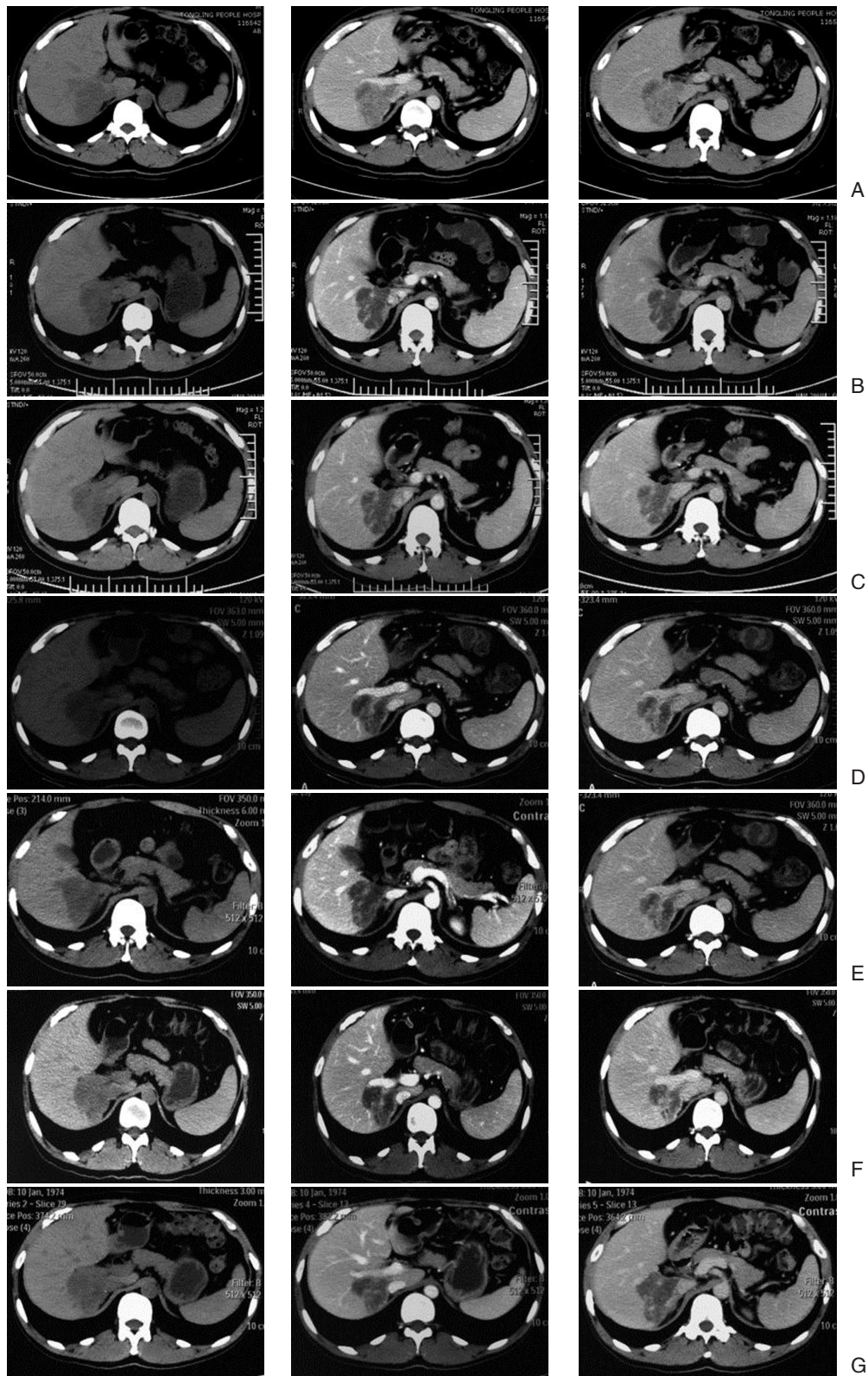


图 2 CCC 伴血管侵犯索拉非尼治疗前后 CT 影像 A: 治疗前, 肿瘤 (7 cm × 6 cm) 包绕压迫门静脉右支及下腔静脉肝内段无法手术; B: 治疗 6 周, 肿瘤局部出现坏死, 呈囊状低密度; C: 治疗 12 周, 肿瘤局部坏死、液化, 体积减小 (5 cm × 4 cm); D: 治疗 25 周; E: 治疗 36 周; F: 治疗 44 周; G: 治疗 52 周

Figure 2 CT scans of CCC with vascular invasion before and after sorafenib treatment A: Pretreatment images, showing the tumor (7 cm × 6 cm) compressing the right portal vein and intrahepatic inferior vena cava, which is unresectable; B: Images on 6 weeks after treatment, showing local tumor necrosis and low density cystic appearance; C: Images on 12 weeks after treatment, showing local tumor necrosis liquefaction and reduced tumor size (5 cm × 4 cm); D: Images on 25 weeks after treatment; E: Images on 36 weeks after treatment; F: Images on 44 weeks after treatment; G: Images on 52 weeks after treatment

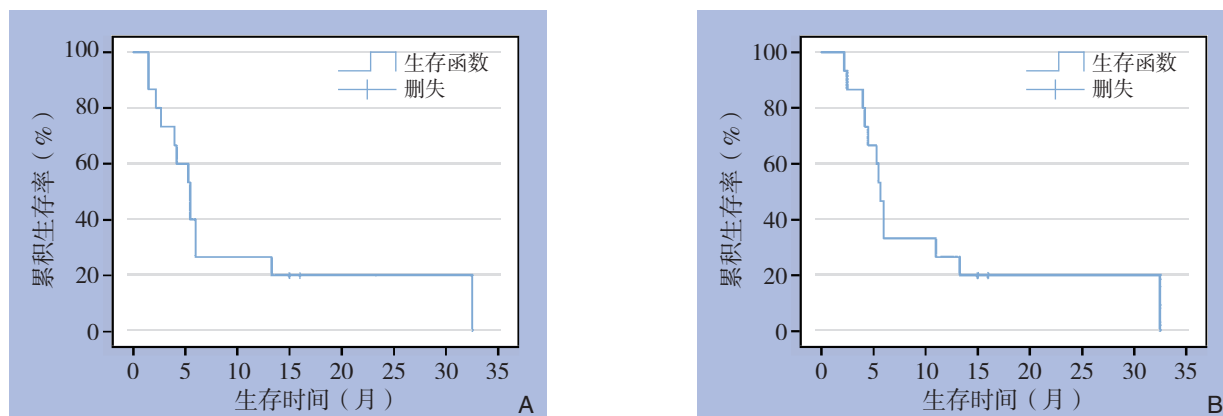


图3 15例患者生存曲线

Figure 3 Survival curves of the 15 patients

A: 累积 PFS; B: 累积 OS

A: Accumulative PFS; B: Accumulative OS

2.2 毒性反应

研究中观察到9例患者发生不同程度的索拉非尼治疗相关毒性反应,主要包括皮疹,手足综合征,恶心呕吐,腹泻,乏力,肝酶及胆红素升高。严重程度主要为1或2级,3级手足综合征只在1例患者中观察到,该患者第1次出现手足皮肤反应时,停药至毒性消退至1级后降低1个索拉非尼治疗水平至400 mg,1次/d继续治疗;患者第2次出现时,停药至毒性消退至1级,降低2个索拉非尼治疗水平至400 mg,隔天1次;患者第3次出现手足综合征时,停止索拉非尼治疗。研究过程中,没有发生药物毒性相关性死亡,未观察到血液学毒性事件(表2)。

表2 药物相关不良反应

Table 2 Treatment-related toxicities

不良反应	1~2级 (n=8)	3~4级 (n=1)	总计
黄疸	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (13.3)
皮疹	5 (33.3)	0 (0.0)	5 (33.3)
手-足综合征	2 (13.3)	1 (6.7)	3 (20.0)
腹泻	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (13.3)
恶心/呕吐	3 (20.0)	0 (0.0)	3 (20.0)
肝酶升高	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (13.3)
乏力	4 (26.7)	0 (0.0)	4 (26.7)

3 讨论

索拉非尼是一种小分子多靶点药物,对晚期肝癌及肾细胞癌具有一定的疗效^[10]。在CCC体内外实验中,索拉非尼表现出明显的抗肿瘤作用,可能的机制是索拉非尼可以同时抑制肿瘤的血管生

成(通过VEGF和PDGF信号通路)以及肿瘤细胞增殖(RAF激酶及STAT3信号通路)^[11-13],这为索拉非尼作为单药或者与其他药物联合治疗CCC提供了可靠的理论依据。本研究旨在观察索拉非尼加最佳支持治疗对于进展期CCC患者的疗效及毒性反应,结果显示,疾病部分反应率为26.7%,疾病稳定率占46.7%,12周时DCR为73.3%,患者的中位PFS和OS分别为5.5和5.7个月。1项纳入46例患者的索拉非尼单药治疗进展期胆道恶性肿瘤的II期临床试验报道肿瘤对索拉非尼的RR仅为2%,12周时DCR为32.6%,其中位PFS和OS分别为2.3和4.4个月^[14]。在该报道中,作者认为其低反应率及不良预后与56%的患者在实验前接受过单种或者多种细胞毒性药物治疗有关。在本研究中,1例在手术后接受联合药物化疗的患者其DOT为3个月,PFS和OS均为6个月,疾病稳定,患者死于肝衰,另1例在手术后接受局部放射治疗,患者出现疾病进展,其PFS和OS均为2.2个月。1项联合吉西他滨、铂类以及索拉非尼治疗晚期胆道肿瘤的II期临床试验结果表明,索拉非尼联合细胞毒性药物治疗胆管癌并不能提高索拉非尼的有效性,反而加重药物毒性反应^[15]。近来又有研究^[16]表明联合索拉非尼和细胞毒药物治疗多种实体瘤包括肝细胞癌,黑色素瘤,胃及结肠癌,乳腺癌等均取得了满意的疗效,且其不良反应可以耐受。目前索拉非尼联合化疗或者放疗对于CCC的疗效及毒性反应的临床试验报道较少,其具体作用及机制需要进一步的研究。

另1项索拉非尼治疗晚期胆管癌和胆囊癌

II期临床试验宣告失败,该试验报道确切的反应率为0,DCR为39%,患者中位PFS和OS分别为3和9个月^[17]。这项试验的不足在于将CCC,肝外胆管癌及胆囊癌患者纳入1组进行试验,体外研究表明,CCC、肝外胆管癌细胞以及胆囊癌细胞分别具有不同的生物学特性和不同的蛋白质及受体表达水平,其对放疗和化疗的敏感性也存在差异^[18-20]。临床上,CCC、肝外胆管癌及胆囊癌患者的预后水平往往也不相同^[21]。该试验将不同类型的胆道肿瘤纳入同一组进行评估可能是导致试验失败的一个重要原因。因此,有必要针对CCC、肝外胆管细胞癌和胆囊癌分别进行临床试验。本试验是1项评价索拉非尼在进展期CCC患者中有效性及安全性的研究,取得了较满意的疾病控制率。

试验中患者出现的最常见的不良反应是1~2级皮疹(33.3%),3~4级毒性反应的发生率为6.7%。1项关于索拉非尼治疗肝细胞癌的研究报道早期出现皮肤反应的患者对于索拉非尼的治疗具有更好的反应性,与患者获益成正相关^[22],在本研究中并未观察到二者之间的这种联系。多项细胞毒性药物治疗晚期胆管癌和胆囊癌的II期临床试验报道3~4级治疗相关毒性发生率在33%~75%之间^[15,23],相比起来,索拉非尼治疗CCC较全身化疗的不良反较轻,患者可以耐受。

本研究表明索拉非尼可以作为进展期CCC患者治疗的选择之一,其不良反应可以耐受,索拉非尼治疗CCC有效性的机制尚需进一步的研究。

参考文献

- Casavilla FA, Marsh JW, Iwatsuki S, et al. Hepatic resection and transplantation for peripheral cholangiocarcinoma[J]. *J Am Coll Surg*, 1997, 185(5):429-436.
- Shin HR, Oh JK, Masuyer E, et al. Comparison of incidence of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma--focus on East and South-Eastern Asia[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2010, 11(5):1159-1166.
- McGlynn KA, Tarone RE, El-Serag HB. A comparison of trends in the incidence of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(6):1198-1203.
- von Hahn T, Ciesek S, Wegener G, et al. Epidemiological trends in incidence and mortality of hepatobiliary cancers in Germany[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2011, 46(9):1092-1098.
- DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution[J]. *Ann Surg*, 2007, 245(5):755-762.
- Paik KY, Jung JC, Heo JS, et al. What prognostic factors are important for resected intrahepatic cholangiocarcinoma?[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(5):766-770.
- Tan JC, Coburn NG, Baxter NN, et al. Surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma--a population-based study[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(2):600-608.
- Morise Z, Sugioka A, Tokoro T, et al. Surgery and chemotherapy for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *World J Hepatol*, 2010, 2(2):58-64.
- Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(19): 7099-7109.
- Di Marco V, De Vita F, Koskinas J, et al. Sorafenib: from literature to clinical practice[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(Suppl 2): ii30-37.
- Sugiyama H, Onuki K, Ishige K, et al. Potent in vitro and in vivo antitumor activity of sorafenib against human intrahepatic cholangiocarcinoma cells[J]. *J Gastroenterol*, 2011, 46(6):779-789.
- Blechacz BR, Smoot RL, Bronk SF, et al. Sorafenib inhibits signal transducer and activator of transcription-3 signaling in cholangiocarcinoma cells by activating the phosphatase shatterproof 2[J]. *Hepatology*, 2009, 50(6):1861-1870.
- Huether A, Höpfner M, Baradari V, et al. Sorafenib alone or as combination therapy for growth control of cholangiocarcinoma[J]. *Biochem Pharmacol*, 2007, 73(9):1308-1317.
- Bengala C, Bertolini F, Malavasi N, et al. Sorafenib in patients with advanced biliary tract carcinoma: a phase II trial[J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(1):68-72.
- Lee JK, Capanu M, O'Reilly EM, et al. A phase II study of gemcitabine and cisplatin plus sorafenib in patients with advanced biliary adenocarcinomas[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(4):915-919.
- Dal Lago L, D'Hondt V, Awada A. Selected combination therapy with sorafenib: a review of clinical data and perspectives in advanced solid tumors[J]. *Oncologist*, 2008, 13(8):845-858.
- El-Khoueiry AB, Rankin CJ, Ben-Josef E, et al. SWOG 0514: a phase II study of sorafenib in patients with unresectable or metastatic gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma[J]. *Invest New Drugs*, 2012, 30(4):1646-1651.
- Jarnagin WR, Klimstra DS, Hezel M, et al. Differential cell cycle-

- regulatory protein expression in biliary tract adenocarcinoma: correlation with anatomic site, pathologic variables, and clinical outcome[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(7):1152-1160.
- [19] Karamitopoulou E, Tornillo L, Zlobec I, et al. Clinical significance of cell cycle- and apoptosis-related markers in biliary tract cancer: a tissue microarray-based approach revealing a distinctive immunophenotype for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinomas[J]. *Am J Clin Pathol*, 2008, 130(5):780-786.
- [20] He XR, Wu XP. Difference in biological characteristics and sensitivity to chemotherapy and radiotherapy between intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma cells in vitro[J]. *Chin Med Sci J*, 2008, 23(1):54-59.
- [21] Nathan H, Pawlik TM, Wolfgang CL, et al. Trends in survival after surgery for cholangiocarcinoma: a 30-year population-based SEER database analysis[J]. *J Gastrointest Surg*, 2007, 11(11):1488-1496.
- [22] Vincenzi B, Santini D, Russo A, et al. Early skin toxicity as a predictive factor for tumor control in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib[J]. *Oncologist*, 2010, 15(1):85-92.
- [23] Adjei AA, Christian M, Ivy P. Novel designs and end points for phase II clinical trials[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(6):1866-1872.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 潘婷婷, 蒺卫东, 许戈良. 索拉非尼治疗进展期胆管细胞型肝癌的临床观察[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(2):163-169. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.002

Cite this article as: PAN TT, JIA WD, XU GL. Clinical observation of sorafenib for advanced cholangiocellular carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(2):163-169. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.002

欢迎订阅 2015 年《中国普通外科杂志》

《中国普通外科杂志》是国内外公开发行的国家级期刊 (ISSN1005-6947/CN43-1213/R), 面向广大从事临床、教学、科研的普外及相关领域工作者, 以实用性为主, 及时报道普通外科领域的新进展、新观点、新技术、新成果、实用性临床研究及临床经验, 是国内普外学科的权威刊物之一。办刊宗旨是: 传递学术信息, 加强相互交流; 提高学术水平, 促进学科发展; 注重临床研究, 服务临床实践。

本刊由国家教育部主管, 中南大学主办, 中南大学湘雅医院承办。主编吕新生教授, 王志明教授, 顾问由中国科学院及工程院院士汤钊猷、吴孟超、吴咸中、汪忠镐、郑树森、黄洁夫、黄志强、黎介寿、赵玉沛、夏家辉、夏穗生等多位国内外著名普通外科专家担任, 编委会成员由国内外普通外科资深专家学者组成。开设栏目有述评、专题研究、基础研究、临床研究、简要论著、临床报道、文献综述、误诊误治与分析、手术经验与技巧、国内外学术动态, 病案报告。本刊已被多个国内外重要检索系统和大型数据库收录, 如: 美国化学文摘 (CA), 俄罗斯文摘 (AJ), 中国科学引文数据库 (CSCD), 中文核心期刊 (中文核心期刊要目总览 2008, 2011 年版), 中国科技论文与引文数据库 (中国科技论文统计源期刊), 中国核心学术期刊 (RCCSE), 中国学术期刊综合评价数据库, 中国期刊网全文数据库 (CNKI), 中文科技期刊数据库, 中文生物医学期刊文献数据库 (CMCC), 万方数据 - 数字化期刊群, 中国生物医学期刊光盘版等, 影响因子已居同类期刊前列, 并在科技期刊评优评奖活动中多次获奖。

本刊已全面采用远程投稿、审稿、采编系统, 出版周期短, 时效性强。欢迎订阅、赐稿。

《中国普通外科杂志》为月刊, 国际标准开本 (A4 幅面), 每期 120 页, 每月 15 日出版。内芯采用进口亚光铜版纸印刷, 图片彩色印刷, 封面美观大方。定价 25.0 元 / 册, 全年 300 元。国内邮发代号: 42-121; 国际代码: M-6436。编辑部可办理邮购。

本刊编辑部全体人员, 向长期以来关心、支持、订阅本刊的广大作者、读者致以诚挚的谢意!

编辑部地址: 湖南省长沙市湘雅路 87 号 (湘雅医院内) 邮政编码: 410008

电话 (传真): 0731-84327400 网址: <http://www.zpwz.net> Email: pw4327400@126.com

中国普通外科杂志编辑部