

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2014.09.018

中药上市后再评价专栏

基于巢式设计的热毒宁注射液不良反应特征及影响因素分析

黎明全^{1,2}, 萧伟³, 谢雁鸣^{*}, 杨伟¹, 常艳鹏¹, 王连心¹, 冯晓纯²,
段晓征², 刘聪², 艾春玲², 赵宾江³, 田恒勇³, 景娇³

(1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 100700; 2. 长春中医药大学附属医院;
3. 江苏康缘药业股份有限公司)

基金项目: 国家中医药管理局中医药行业科研专项资助项目 (200907001-5-6)

摘要 目的 观察热毒宁注射液不良反应的特征及影响因素。方法 收集全国 5 家医院使用热毒宁注射液患者的临床信息, 以不良反应为结局指标, 进行巢式病例对照设计, 采用单因素及多因素条件 Logistic 回归模型, 分析热毒宁注射液不良反应发生的可能影响因素。结果 3 000 例热毒宁注射液患者中 16 例发生不良反应, 以儿童居多, 平均年龄 10.12 岁, 男性 11 例, 女性 5 例; 以消化系统胃肠道症状 (如腹痛、腹泻、胃脘痛) 发生较多, 占 87.5%。以年龄、性别、用药季节、药品批次相同为匹配条件, 按照 1:4 比例匹配未发生不良反应的患者 64 例, 多因素条件 Logistic 结果显示, 滴速是不良反应发生的影响因素 ($P=0.043$), 注射前是否冲管是不良反应发生的重要因素 ($P=0.027$)。结论 热毒宁注射液不良反应以儿童居多, 注射前未冲管及滴速过快是不良发应发生的重要影响因素。

关键词 热毒宁注射液; 不良反应; 巢式设计

编者按

随着中药注射剂的广泛应用, 不良反应病例报道逐渐增多, 安全性问题随之凸显。过敏反应占中药注射剂不良反应的绝大多数, 成为影响药品质量, 甚至影响现代中药产业跨越发展的一个节点。2009 年国家中医药管理局中医药行业科研专项子课题“感染性疾病常用中药注射剂临床安全性监测及过敏反应机理研究”从临床的视角, 以清热解毒类中药注射剂为例, 采用前瞻性、多中心、大样本、注册登记式医院集中监测, 观察患者不良反应特征, 计算不良反应发生率; 嵌套前瞻性巢式病例对照设计, 抽取过敏患者与匹配患者的血液样本, 进行过敏反应相关指标检测; 并对感染性疾病患者的血液样本进行检测分析, 总结感染性疾病中医病因的生物样本特征; 同时, 创建不良反应三级讨论模式及监测质控三级稽查模式来保证研究的质量, 以综合评判上市后中药注射剂的安全性, 为药

品生产企业改进工艺技术、临床降低不良反应风险和突发公共卫生事件应对提供方向与借鉴。本刊将陆续刊登中药注射剂上市后再评价研究系列稿件, 为临床合理应用中药注射剂提供依据。

热毒宁注射液为第一个将中药指纹图谱列入质量标准的中注射液, 全方由青蒿、金银花、栀子 3 味中药组成, 具有解热降温、抗病毒、抗细菌、增加免疫等作用^[1]。临床应用于治疗上呼吸道感染、流行性感冒、急性气管—支气管炎、肺炎、慢性阻塞性肺疾病、手足口病、小儿病毒性腹泻等疾病。然而热毒宁注射液在日益被广泛应用的同时, 也面临着与其他中药注射剂相同的问题, 即不良反应。据相关文献报道^[2], 热毒宁注射液不良反应发生在性别上无差异, 年龄分布上主要集中在 18 岁以下儿童及青少年, 时间分布上以用药过程的 30min 前为多, 不良反应可累及多脏器, 临床表现多样。本研究基于巢式病例对照设计探索引起热毒宁注射液不良反应发生的影响因素, 为中药注射剂安全应用于临床提供指导。

* 通讯作者: dataminig5288@163.com, (010)64014411 转 3302

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集 2013 年 2 月至 8 月长春中医药大学附属医院、烟台毓璜顶医院、长沙市第一医院、福州市传染病医院、石家庄市第五医院 5 家医院的 3 000 例住院及门诊感染性患者，研究对象为使用热毒宁注射液的患者，对患者无其他筛选条件。

1.2 观察项目及方法

本研究采用填写注册登记式监测的方法，由临床医生/护士/药师填写注册登记表，内容为患者治疗期间的一般情况，包括西医诊断，中医诊断及辨证，患者生命体征、个人及家族过敏史、用药情况及患者使用热毒宁期间的具体情况，如：使用方式、药物剂量、溶媒类型及用量、注射室温、滴速、注射持续时间、是否与其他药物配制使用、注射前后是否连续使用其他注射剂、注射前后是否冲管或更换输液器、注射期间是否采用热敷或冷敷等。如果患者在用药期间出现不良反应/事件(ADR/ADE)，需要临床医生/护士/药师填写“热毒宁注射液不良反应/事件报告表”，详细记录患者的 ADR/ADE 的临床表现及怀疑药品的情况。

1.3 不良反应判断标准

参照《药品不良反应报告和监测管理办法》^[3]和《常见严重药品不良反应技术规范及评价标准》^[4]对严重药物不良反应进行判定。主要有以下 8 个方面：①过敏反应：轻者出现皮疹及皮肤瘙痒等皮肤过敏反应，重者表现为突发的胸闷、心慌、呼吸困难、喉头水肿等过敏反应；②发热：以高热为主，也可伴有寒战；③消化道反应：以恶心、呕吐、腹痛腹泻、黄疸等表现为主，理化检查可见转氨酶升高；④血液系统损害：多见贫血（以出血、溶血性为主）、过敏性紫癜，理化检查可见白细胞及血小板减少；⑤心血管系统损害：多表现为心律失常，也可见心绞痛、血压不稳等；⑥中枢神经系统：可见头痛、头晕、兴奋、烦躁等；⑦运动系统异常：可出现腰背、肌肉、关节等处的疼痛或异常变化；⑧其他：可引发急性肾功能衰竭、急性肺水肿、静脉炎等疾病。

1.4 基于巢式病例对照设计的分析人群

巢式病例对照研究又称为队列内病例对照研究，是一种将队列与病例对照两种研究相结合的方

法，即将符合一定条件的病例作为一个队列的病例组，再根据相应的匹配因素（通常为 4~5 个匹配因素）确定对照组，然后采集两组患者的相关信息和生物标本做必要的检查及整理，得到的信息进行统计分析^[5]。在中医学领域其主要应用于中药注射剂的疗效性和安全性评价^[6-7]。巢式病例对照研究较传统研究方法存在较为突出的优势^[8]：巢式病例对照研究中病例组和对照组来自于同一个队列，在效应评估中降低了选择性偏倚发生的可能性；可有力推断因果联系，统计效率和检验效率较高；同时还节约了大量的人、物、财力，且可用于罕见病的研究。将观察过程中使用热毒宁注射剂发生不良反应的患者作为病例人群，未发生不良反应的患者作为对照人群，病例人群和对照人群按照 1:4 比例进行匹配，构建分析人群。匹配因素为：性别、年龄、用药季节、药品批次。

1.5 统计学方法

利用 R 2.15.3 软件中的 Epicalc 程序包，对发生不良反应的患者基于巢式病例对照设计的 1:4 比例匹配人群进行条件 Logistic 回归，探讨引起不良反应发生的影响因素。

2 结果

在应用热毒宁注射液的 3 000 例患者中，有 16 例患者发生了不良反应，占 0.53%。主要有腹痛 9 例，占 56.2%；腹泻 4 例，占 25.0%；胃脘痛 1 例，占 6.2%；过敏反应（皮疹、瘙痒）2 例，占 12.4%。以年龄、性别、用药季节、药品批次相同为匹配条件，按照 1:4 比例匹配未发生不良反应的患者 64 例，在此基础上进行相关分析。

2.1 描述性分析

两列匹配人群年龄、体温、药物剂量、溶媒用量、用药总天数、注射室温、滴速、配液放置时间、静脉滴注持续时间的分布情况，见表 1。

两列匹配人群性别、个人过敏史和家族过敏史的分布情况，见表 2。

两列匹配人群注射前后冲管分布情况见表 3。

两列匹配人群原患疾病分布情况见表 4。

两列匹配人群注射前后连续使用其他注射剂分布情况见表 5。

两列匹配人群注射前连续使用其他注射剂具体情况见表 6。

表 1 两列匹配人群基本信息

指标	是否发生不良反应	例数	均数	标准差	中位数	最小值	最大值
年龄	是	16	10.12	2.50	20.51	0.00	80.0
	否	64	10.11	2.50	20.01	0.30	80.0
体温	是	16	37.79	0.84	38.00	36.50	39.0
	否	64	37.71	1.01	37.95	36.20	39.9
药物剂量	是	16	11.44	4.35	10.00	7.0	20.0
	否	64	10.35	4.23	10.00	2.00	20.0
溶媒用量	是	16	190.60	49.05	150.00	150.00	250.0
	否	64	165.50	56.48	150.00	20.00	250.0
用药总天数	是	16	21.25	2.02	22.00	15.00	23.0
	否	64	21.19	2.46	22.00	12.00	25.0
注射室温	是	16	21.25	2.02	22.00	15.00	23.0
	否	64	21.19	2.46	22.00	12.00	25.0
滴速	是	16	43.44	9.78	40.00	40.00	75.0
	否	64	38.95	8.42	40.00	15.00	60.0
配液放置时间	是	16	7.44	8.82	4.00	4.00	30.0
	否	64	9.45	14.46	4.00	2.00	100.0
静脉滴注持续时间	是	16	51.25	14.08	45.00	40.00	90.0
	否	64	52.64	18.86	47.50	10.00	100.0

表 2 两列匹配人群性别、个人过敏史和家族过敏史分布情况 [例 (%)]

指标	组别	发生不良反应 (16 例)	未发生不良反应 (64 例)
性别	男	11 (68.75)	44 (68.75)
	女	5 (31.25)	20 (31.25)
个人过敏史	无	15 (93.75)	60 (93.75)
	有	1 (6.25)	4 (6.25)
家族过敏史	无	16 (100)	63 (98.44)
	有	0	1 (1.56)

表 3 两列匹配人群注射前后冲管分布情况 [例 (%)]

指标	组别	发生不良反应 (16 例)	未发生不良反应 (64 例)
注射前冲管	否	13 (81.2)	30 (46.9)
	是	3 (18.8)	34 (53.1)
注射后冲管	否	0	22 (34.4)
	是	16 (100)	42 (65.6)

表 4 两列匹配人群原患疾病分布情况 [例 (%)]

原患疾病	发生不良反应 (16 例)	未发生不良反应 (64 例)
恶性疟	1 (6.2)	1 (1.6)
肺部感染	1 (6.2)	1 (1.6)
呼吸道感染	3 (18.8)	25 (39.1)
支气管肺炎	11 (68.8)	24 (37.5)
其他	0	13 (20.3)

2.2 巢式病例对照设计分析结果

2.2.1 单因素条件 Logistic 回归结果 表 7 示, 模型中变量“注射前冲管”、“注射前是否连续使用其他注射剂”的估计系数显著不为 0 ($P < 0.05$),

表 5 两列匹配人群注射前后连续使用其他注射剂情况 [例 (%)]

指标	组别	发生不良反应 (16 例)	未发生不良反应 (64 例)
注射前连续使用其他注射剂	否	14 (87.5)	35 (54.7)
注射后连续使用其他注射剂	是	2 (12.5)	29 (45.3)
	否	1 (6.2)	32 (50.0)
	是	15 (93.8)	32 (50.0)

表 6 两列匹配人群注射前连续使用其他注射剂情况 [例 (%)]

注射前连续使用其他注射剂情况	发生不良反应 (2 例)	未发生不良反应 (29 例)
氨溴索、多索茶碱	0	1 (3.4)
锋替新、盐酸氨溴索	0	1 (3.4)
复合辅酶	0	2 (6.9)
还原型谷胱甘肽、盐酸氨溴索	0	1 (3.4)
磷酸肌酸钠	1 (50.0)	0 (0.0)
沐舒坦、注射用青霉素钠粉针	0	1 (3.4)
哌拉西林他唑巴坦	1 (50.0)	0 (0.0)
脾多肽	0	1 (3.4)
前列地尔	0	1 (3.4)
头孢美唑钠	0	2 (6.9)
喜炎平	0	1 (3.4)
腺苷蛋氨酸果糖异甘草酸镁还原型谷胱甘肽前列地尔	0	1 (3.4)
注射用阿莫西林克拉维酸钾	0	6 (20.7)
注射用单磷酸阿糖腺苷	0	3 (10.3)
注射用酒石酸吉他霉素	0	2 (6.9)
注射用乳糖酸阿奇霉素, 注射用头孢替唑钠	0	1 (3.4)
注射用头孢米诺钠、沐舒坦、氨茶碱	0	1 (3.4)
注射用头孢替唑钠	0	2 (6.9)
注射用盐酸头孢替安	0	1 (3.4)
左氧氟沙星	0	1 (3.4)

提示它们为引起不良反应发生的显著影响因素。注射前冲管、注射前是否连续使用其他注射剂是不良反应发生的可能保护因素。而药物剂量、溶媒用量、滴速差异虽无统计学意义 ($P > 0.05$), 但分析是引起不良反应发生的可能危险因素。

2.2.2 多因素条件 Logistic 回归 将单因素分析中的 5 个因素引入多因素条件 Logistic 模型中进行分析, 采用 AIC 准则^[8] 的模型变量选择策略, 对放入模型中全部变量进行逐步回归建模, 获得表 8 的最高 AIC 评分的模型结果。结果显示, 变量“滴速”、“注射前冲管”的估计系数显著不为 0 ($P < 0.05$), 表明它们是引起不良发应发生的重要影响因素, 其中“注射前冲管”仍是保护因素 ($P = 0.027$), 即注射前冲管的患者更不容易发生不良反应; 滴速越快的患者发生不良反应的可能性越大 ($P = 0.043$)。

表 7 单因素条件 Logistic 回归结果

变量	估计系数	OR 值	标准差	统计量	P 值	OR 值的 95% 置信区间 下限 上限
药物剂量	0.413	1.511	0.232	1.778	0.075	0.959 2.380
溶媒用量	0.012	1.012	0.007	1.797	0.072	0.999 1.026
滴速	0.115	1.121	0.062	1.862	0.063	0.994 1.265
注射前冲管	-1.929	0.145	0.805	-2.396	0.017	0.030 0.704
注射前是否连续使用其他注射剂	-1.741	0.175	0.794	-2.191	0.028	0.037 0.832

表 8 多因素条件 Logistic 回归结果

变量	估计系数	OR 值	标准差	统计量	P 值	OR 值的 95% 置信区间 下限 上限
滴速	0.147	1.158	0.073	2.023	0.043	1.005 1.336
注射前冲管	-2.597	0.074	1.177	-2.207	0.027	0.007 0.748
溶媒用量	0.013	1.013	0.008	1.612	0.107	0.997 1.030

4 讨论

热毒宁注射液中的金银花含有的绿原酸是一种半抗原，可与蛋白质上的氨基酸结合形成免疫原性复合物而致敏；同时热毒宁注射液成分中含有挥发油、有机酸类、三萜皂苷类及黄酮类化合物等，上述物质在血液中易形成免疫复合物而引起变态反应^[1]。有学者认为，0~12 岁的患儿发生不良反应的几率高于其他年龄组，多数与婴幼儿各器官尚未发育完善，药物在体内吸收、分布、代谢、排泄与成人不同有关^[2]。同时，现在许多临床医生忽略了“辨证施治”原则，混淆中医学主治与现代医学适应症的概念，导致临床用药不当，引发不良反应。热毒宁注射液药性寒凉，不适用于寒凉引起的发热或虚寒性疾病，因此临床应用上严格遵守“药”与“证”相符。导致热毒宁注射液不良反应发生的原因除了药物本身的因素、药物贮存不当、药证不符、错误的使用方法等原因外，还与年龄、性别、过敏史、药物剂量、溶媒用量、滴速、注射前冲管、注射后冲管、是否与其他药物配制使用等不确定的因素有关。

本次监测的 3000 例使用热毒宁注射液的患者中共发生不良反应 16 例。通过研究发现，16 例不良反应患者具有如下特征：以儿童居多，平均年龄 10.12 岁，男性 11 例，女性 5 例，以男性患者多见；不良反应临床表现来看，以消化系统胃肠道症状（如腹痛、腹泻、胃脘痛）发生较多，占所有不良事件的 87.5%。其他尚有皮肤及其附件症状（皮疹、瘙痒）、全身症状（高热）等。

本研究采用巢式病例对照研究设计思路，选取应用热毒宁注射液期间发生不良反应的患者为病例

组，每发生 1 例不良反应则在同期未发生不良反应的队列中选取 4 个匹配对象作为对照组，对 32 种可能的影响因素进行了分析，经单因素及多因素的 Logistic 回归分析，结果显示“滴速”、“注射前冲管”的估计系数显著不为 0 ($P < 0.05$)，表明它们是引起不良发应发生的重要影响因素。由此可见，滴注速度必须根据患者年龄、病情、药物性质、输液总量和输液目的等多方面因素确定。一般情况下，成年人输液速度为 40~60 滴/min，儿童、老年人输液速度应减慢，输液速度过快，易导致心功能衰竭、急性肺水肿、肾功能衰竭等不良反应。而注射前冲管目前是护士在输液工作过程中的一个重要环节，可以将导管内残留的药液冲入血流，以促进和保持导管通畅，避免药液刺激局部血管，防止不相容药物和液体的混合。本研究结果提示，冲管能够降低不良反应的发生，但本研究没有监测冲管的剂量是多少，这是今后研究要注意的问题。

参考文献

- [1] 罗先才. 热毒宁注射液药理作用、临床应用及不良反应 [J]. 中国药物警戒, 2013, 10(4): 215-218.
- [2] 吴春美, 王春霞, 吴明东. 热毒宁注射液药品不良反应分析与防治 [J]. 中国药业杂志, 2012, 21(20): 63-64.
- [3] 国家食品药品监督管理局. 药品不良反应报告和监测管理办法 [EB/OL]. (2011-07-11) [2013-12-10]. http://www.cdr.gov.cn/zcfg/yp/201107/t20110711_2957.html.
- [4] 常见严重药品不良反应技术规范及评价标准 [DB/OL]. 2010 [2013-12-10]. <http://wenku.baidu.com/view/806c64e9856a561252d36f49.html>.
- [5] 肖颖, 赵玉斌, 谢雁鸣. 巢式病例对照研究在中药注射剂上市后安全性研究中的应用 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(20): 2796-2798.
- [6] 赵玉斌, 肖颖, 谢雁鸣, 等. 清开灵注射液过敏反应患

者血清免疫毒理学指标变化规律的巢式病例对照研究

Ⅱ. 中成药, 2011, 33(5): 746-751.

Ⅲ 王连心, 唐浩, 谢雁鸣, 等. 巢式病例对照研究在 HIS 真实世界参麦注射液疑似过敏因素分析中的应用 Ⅱ. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 3019-3023.

Ⅳ 阎博华, 彭成, 谢雁鸣, 等. 中药注射剂临床安全性评价方法比较与分析 Ⅱ. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 2979-2982.

Ⅴ Judge George G, Griffiths W, Hill R, et al. The Theory and Practice of Econometrics [M]. New York: John Wiley and Sons, 1985: 423.

Ⅵ 黄帅. 热毒宁注射液致过敏性休克 1 例 Ⅱ. 齐鲁药事, 2009, 28(9): 573.

Ⅶ 杨雪, 杨玉涛, 李文武, 等. 182 例热毒宁注射液药品不良反应报告分析 Ⅱ. 光明中医, 2012, 27(6): 1250-1252.

Analysis on Characteristics and Influential Factors of Adverse Reactions of Reduning Injection (热毒宁注射液) Based on Nested Design

LI Mingquan^{1,2}, XIAO Wei³, XIE Yanming^{*}, YANG Wei¹, CHANG Yanpeng¹, WANG Lianxin¹, FENG Xiaochun², DUAN Xiaozheng², LIU Cong², AI Chunling², ZHAO Binjiang^{3,4}, TIAN Hengyong³, JING Jiao³

(1. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700; 2. The Affiliated Hospital of Changchun University of Chinese Medicine; 3. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd.)

ABSTRACT Objective To observe the characteristics and influential factors of adverse reactions (ADRs) of Reduning Injection (热毒宁注射液). **Methods** The application information of Reduning Injection (热毒宁注射液) was collected in 5 hospitals. The nested case-control design was conducted by taking ADRs as the outcome indicators and univariate and multivariate Logistic regression model was used to analyze the possible influential factors of ADRs of Reduning Injection (热毒宁注射液). **Results** The ADRs occurred in 16 patients (11 males and 5 females) among 3000 patients, mostly children and with an average age of 10.12 years old. The ADRs mainly manifested by gastrointestinal symptoms such as abdominal pain, diarrhea and stomachache, accounting for 87.5%. Sixty-four patients without ADRs were matched at a ratio of 1 to 4 by taking the same age and sex as a matching condition. A multivariate Logistic regression analysis showed that drip rate was an influential factor of ADRs ($P=0.043$) and syringe cleaning was an important factor of ADRs ($P=0.027$). **Conclusion** The ADRs of Reduning Injection (热毒宁注射液) commonly occur in children and the important factors are unwashed syringe before the injection and rapid drip.

Keywords Reduning Injection (热毒宁注射液); adverse reaction; nested design

(收稿日期: 2013-12-25; 修回日期: 2014-01-13)

编辑: 邓 媛

中医杂志社医海林音像书店邮购图书目录

●国医大师临床丛书
李济仁医论医选集 98
中医脾胃病学 (第二版) 158
张灿理医论医话集 168
李玉奇学术思想及临床医案 98
中医古籍文献学 (第2版) 228
张琪学术思想探赜 78
●名老中医方药心得丛书
周文泉老年病临证经验集 79
白兆芝临证经验集萃 88
祁宝玉眼科方药心得 50
姜良铎内科方药心得 68
徐福松男科纲目 88
晁恩祥临证方药心得 58
俞长荣临床经验集 68
段富津方剂学讲读实录 78
●重读中医经典丛书
内经临床精要 59
金匱要略临床运用 48
金匱要略临床精要 58
伤寒论临床精要 59
内经临床运用 79

伤寒论临床运用 59
伤寒论临床发挥 68
●中医药科学方法学研究系列丛书
中医药理论技术发展的方法学思考 118
古代中医药名家学术思想与认识论 98
中医学科学方法特征与沿革 69
中医药临证特效实例与方法学思考 50
中医临床基础医学研究 128
当代中医药学家谈科学思维与方法 88
●其它图书
现代中成药的药材炮制 98
抗微生物药物合理应用手册 39
天然产物化学研究 198
病毒感染性疾病中医治疗学概要 54
常见肿瘤的非手术治疗 79
康复评定学 148
糖尿病饮食新概念 20
中药血清药物化学 188
现代脉诊学 148
岭南本草集锦 148
临床常见疾病影像诊断及治疗原则 128
广西特色中草药资源选编 498

中医学概论 (英文版) 68
中医学导论 69.8
病毒性传染病中医治疗概要 58
脊髓损伤的中西医结合治疗 98
中医学名词内科学妇科学儿科学 88
伤寒论方剂当代研究 128
手法治疗骨科软组织损伤图释 39.8
中国的藏医 (汉文、藏文、英文) 98
中药药对表解 (修订版) 39
中药微量元素分析 58
伦理委员会制度与操作规程 78
糖络杂论 (第2版) 128
药用植物教学践行录 98
藏医临床实践方法汇集 98
当代中医药领域杰出人物案例研究 68
全国名老中医柴瑞霭临床经验集萃 78
章次公《药理学》点校 48
刘炳凡医论医案 118
林沛湘学术经验集 138
华廷芳学术经验集 128
黄德彰医文精华 68
柴浩然医论医案集 128

陈雨苍中医妇科临床经验 68
何汝湛金匱要略探究 78
重订何子淮女科 98
章次公医案经验集 158
白清佐先生临床经验辑要 48
孟庆云讲读中医经典 58
裘沛然讲《内经》38
张琪讲读临床 42
张灿理医论医案纂要 79
农村实用液体疗法 37
农村实用针灸技术 34
中药炮制实用技术 29.8
地方性疾病中医诊疗技术 27
千金翼方论译 110
当代中医外治精要 48
济阴济阳纲目 140
以上书均免费邮寄, 欲购者请汇款至北京东直门内北新仓 18 号中医杂志社医海林音像书店图书部收, 邮政编码: 100700. 电话: (010) 64035632. 请在汇款单附言栏写清所购书名、册数及邮编。