

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00573

肾动脉瘤诊治现状及进展

张 健,景在平*

第二军医大学长海医院血管外科,全军血管外科研究所,上海 200433

[摘要] 肾动脉瘤是一种很少见的动脉瘤,由于其解剖结构复杂,常规外科手术治疗较困难。腔内技术的应用为血管外科医生提供了可行方法,但其远期疗效尚待检验。本文就肾动脉瘤诊治现状、进展以及存在的问题等进行综述。

[关键词] 动脉瘤;肾动脉;诊断;治疗

[中图分类号] R 692 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)05-0573-04

Diagnosis and treatment of renal artery aneurysm: an advancement

ZHANG Jian, JING Zai-ping*

Department of Vascular Surgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Institute of Vascular Surgery of PLA, Shanghai 200433, China

[ABSTRACT] Renal artery aneurysms are rare and surgical intervention is difficult due to complicated anatomy. Endovascular techniques make it easier for vascular surgeons, but the long-term outcomes remain to be observed. This article reviews the current status, advancements and existing problems in diagnosis and treatment of renal artery aneurysms.

[KEY WORDS] aneurysm; renal artery; diagnosis; therapy

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(5): 573-576]

近年来,随着CT、MRA和DSA等影像学检查的广泛应用,肾动脉瘤检出率呈现增加趋势。目前对于肾动脉瘤的相关报道多为个案报告,少数为病例数量并不多的系列性报道,缺乏对该病发生、发展演变、诊治策略和结局的全面讨论。因此,本文结合国内外肾动脉瘤的相关研究,就其诊治现状、进展及存在问题等作一综述。

1 肾动脉瘤的概述

1.1 发病情况 肾动脉瘤占有内脏动脉瘤的15%~50%,其确切发病率尚不清楚。国外报道的普通人群年发病率为0.01%~1%,在进行血管造影的高血压人群中为2.5%,在肌纤维发育不良人群中则高达9.2%^[1-2]。尸检和造影结果统计的发病率常存在差异。一方面因为肾动脉瘤通常很小,且有相当一部分位于肾实质内,常规尸检可能不易发现;另一方面,进行造影的原因如高血压、血尿或肋腹部疼痛可能是动脉瘤引起的,这无疑会导致根据造影结果统计的发病率高于确切发病率。因此现有数据可能均不能客观反映肾动脉瘤的确切发病率。

肾动脉瘤可发生于任何年龄,且无明显性别差异。有报道称男性患者多见,也有报道称女性患者多见,但动脉瘤破裂却多发于妊娠期妇女^[3-4]。Bastounis等^[5]将肾动脉瘤分为囊状、纺锤状、夹层和肾实质内动脉瘤4种类型,而Rundback

等^[5]将其分为3种主要类型:囊状、纺锤状和叶内动脉瘤。肾动脉瘤大多为肾实质外动脉瘤,约占85%,其余15%为肾实质内动脉瘤^[3-4]。它最常发生于肾动脉主干分叉,约占60%,可能原因为此处内弹力层的不连续性致动脉壁薄弱^[4]。肾动脉瘤多为单发,右侧多见,约占60%~70%,20%为双侧同时发生,30%为多发性^[4]。肾动脉瘤通常较小,75%直径小于1cm,90%小于2cm^[6]。

1.2 病因 肾动脉瘤病因尚不清楚,目前认为其可能致病因素包括肌纤维发育不良、先天畸形、结节性多动脉炎、动脉粥样硬化、妊娠和外伤等。肌纤维发育不良是目前报道的最常见的肾动脉瘤相关性疾病,部分报道中女性患者居多可能与此有关^[4,7]。Henke等^[4]发现大多数肾动脉瘤并不表现为动脉粥样硬化改变,这明显不同于其他部位的动脉瘤,说明动脉粥样硬化与肾动脉瘤之间可能并无直接相关性。近年来随着肾移植等肾动脉相关手术的增多,肾动脉吻合口动脉瘤的发生率也逐渐增加^[8]。

1.3 临床表现 临床上遇到的肾动脉瘤患者常无明显症状,大多是由于怀疑肾血管性高血压或其他原因进行血管造影等检查时偶然发现的。部分患者可表现出一些非特异性症状如高血压、血尿、肋腹部或腹部疼痛等,发生破裂者少见。60%~75%肾动脉瘤患者合并高血压,可能归因于并存的肾动脉狭窄、节段性缺血或肾实质压迫,但对于肾动脉瘤

[收稿日期] 2008-09-12 **[接受日期]** 2008-11-18

[作者简介] 张 健,博士生, E-mail: surgzhj@gmail.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81873381-802, E-mail: jingzp@xueguan.net

是否会导致高血压并无直接证据,同样也无证据表明高血压可以导致肾动脉瘤的发生;21%~50%患者主诉肋腹部或肋下疼痛,可能由于肾动脉瘤侵蚀、穿孔入集合系统内或栓塞性肾梗死所致;22%~45%患者表现为肉眼血尿或镜下血尿;少数患者发生肾功能损害时可伴随血肌酐和(或)尿素氮水平升高^[3-4]。

1.4 影像学诊断 肾动脉瘤患者查体时多无阳性发现,少数可能会有腹部血管杂音或腹部压痛,且多难于定位,很少有能触及腹部包块者,通常是在检查其他疾病时偶然发现的。因此,影像学检查通常仅用于术前检查和随访。多普勒超声检查具有无创的优点,但获取的图像质量与操作者经验及水平相关,且受限于患者的身体状态,因此,难以用于诊断肾动脉瘤。CT应用较广泛,近年来随着CT血管造影和三维重建等技术的发展,其应用日益增多。MRA和CT血管造影基本类似,但在检查动脉瘤壁钙化等方面不及CT。选择性肾动脉造影目前仍被看作是诊断的金标准,而且在条件允许的情况下还可同时进行腔内治疗。

1.5 预后 以往认为肾动脉瘤具有极高的破裂风险。Ippolito等^[9]报道169例非钙化性肾动脉瘤中有24例发生破裂,Cerny等^[10]认为30%的肾内动脉瘤会发生破裂;然而,Henke等^[4]研究却并未发现破裂发生,认为肾动脉瘤患者可安全随访而不必进行手术治疗。孕妇和结节性多动脉炎患者中肾动脉瘤破裂概率会明显增加。被诊断为肾动脉瘤的女性患者,近80%将会在妊娠期间发生破裂,可能原因主要为母体心输出量增加致肾血流增加,激素和酶活性的改变也可能会起到一定的作用^[6]。肾动脉瘤一旦破裂,病死率极高,尤其当发生于孕妇时,对母体和胎儿来说结果都是灾难性的。

2 手术指征

目前对于肾动脉瘤的治疗策略还存在着相当大的争议,尤其在动脉瘤采取手术治疗的临界大小的判断、手术时机的把握、手术方法的选择、保守治疗患者随访方式等方面,仍无最终结论。目前较一致的手术治疗指征^[3-4,11-12]包括:(1)大多学者推荐对最大直径超过2.0~2.5cm的肾动脉瘤进行手术治疗,而直径小于2cm的无症状性肾动脉瘤可进行随访观察。Hageman等^[13]及Henke等^[4]分别报道了25例(直径小于2cm)和47例(平均直径1.3cm)肾动脉瘤,随访1~17年和91个月均无破裂发生。(2)肾动脉瘤导致肾血管性高血压。肾动脉瘤与高血压之间是否存在因果关系目前还不清楚。有些研究^[4,7,14]报道肾动脉瘤术后部分患者高血压治愈或改善,但高血压治愈或改善患者中部分术前即合并肾动脉狭窄,且是否存在其他高血压病因也不清楚,因此并不能说明其直接因果关系。Cummings等^[15]认为肾动脉瘤合并血流动力学改变明显的肾动脉狭窄的患者可通过手术治愈高血压(通过肾素试验证实),而不存在狭窄和肾素试验阴性的患者,即使手术成功高血压依然存在。Tham等^[16]也认为肾动脉瘤患者的高血压不能作为手术指征,如果没有合并血流动力学改变明显的肾动脉狭窄,手术可能并不能改善高血压状态。因此肾动脉瘤合并高血压可能并不能直接作为

手术指征,术前须通过肾素试验等检查来确定高血压是否为动脉瘤源性,如果明确是,则高血压应该可以通过手术治愈或改善。(3)肾动脉瘤合并血流动力学改变明显的肾动脉狭窄。(4)夹层动脉瘤。(5)肾动脉瘤导致局部症状如肋腹部疼痛、血尿等。(6)发生于妊娠期妇女或打算妊娠的育龄期妇女的任何大小的肾动脉瘤,都须进行手术治疗。(7)存在远端栓塞或肾梗死的证据。(8)连续摄片显示动脉瘤进展或扩张,提示动脉瘤即将破裂,须尽快手术。(9)肾动脉瘤明显破裂或隐蔽性破裂。

总的来说,肾动脉瘤手术治疗的目的是预防破裂或治疗高血压,原则是尽可能保留肾脏,不到万不得已不进行肾脏切除。

3 治疗研究进展及存在问题

肾动脉瘤的处理主要包括随访观察、动脉瘤切除后肾动脉重建、腔内治疗和肾切除或部分肾切除术。

3.1 随访观察 通常认为随访观察适用于直径小于2cm的无症状性肾动脉瘤,采用影像学检查包括CT、MRA或血管造影等每年对患者随访,聚焦于动脉瘤大小改变、动脉瘤数量和形状等。

3.2 动脉瘤切除后肾动脉重建 动脉瘤切除后肾动脉重建有多种术式可供选择,包括直接成形或补片成形术和肾动脉旁路术,特殊情况下还可进行一些解剖外旁路术如脾肾旁路、肝肾旁路和髂肾旁路等^[17]。移植物可采用自体大隐静脉或髂内动脉,有些学者更愿意采用自体动脉,因为静脉移植物可能会随时间推移而发生扩张或动脉瘤退变^[13]。自体移植物不可用时可选择人工血管,但最好采用自体移植物,因为其远期通畅率可能更高一些。手术可在体内原位或体外进行,视病变解剖位置和复杂程度而定。近年随着各种微创外科技术的不断发展和进步,腹腔镜下肾动脉瘤切除后肾动脉重建治疗肾动脉瘤也有报道^[18-19],然而该方法难度较大,应精心挑选病例。

对于肾动脉重建方式的选择,应根据患者肾动脉瘤病变的具体情况来决定,可能情况下应优先考虑肾动脉直接成形术,毕竟该手术方式相对来说更简单,手术时间更短,对肾脏造成缺血性损伤的可能性最小,而且术后远期通畅率同旁路术之间并无明显差别^[4]。如果无法直接成形,可采用人工血管补片或静脉补片。预计无法进行原位肾动脉成形,如肾动脉瘤为纺锤状、累及远端分支动脉或合并近端肾动脉狭窄等情况下,可考虑肾动脉旁路术,优先采用的方法是腹主-肾动脉旁路术,近端端侧、远端端端吻合。如果腹主动脉存在严重动脉粥样硬化,可选择解剖外旁路术,如脾肾旁路(左侧)、肝肾旁路(右侧)、髂肾旁路和胸主-肾动脉旁路等。对于复杂的涉及多个远端肾动脉分支和(或)深入肾门的肾动脉瘤,预计原位手术不可能或手术极其困难、肾脏缺血时间可能超过45min时,应当考虑进行体外肾动脉瘤切除后肾动脉重建和自体肾移植,目前该术式已有较多报道^[20-22]。

对于体外修补术,早作决定很重要,最好在手术前,因为尝试原位修补将会增加相当长的热缺血时间,一旦失败,可能会导致之后体外修补的失败。体外手术优点明显:一方

面,这种手术大部分操作是在表浅部的无血区域中完成的,手术空间大,而且可以方便地应用手术显微镜和显微外科器械,手术难度相对降低,手术时间可能缩短;另一方面,低温和肾脏灌注液等肾脏保护技术的应用可以显著延长肾脏缺血时间,有效地保护肾脏,从而保证充足的手术时间。一旦体外重建完成,肾脏可以异位移植到髂窝,情况允许时也可移植回原来的肾窝,后者更好,因为部分患者较年轻,如果将肾脏附着于髂动脉系统,易于发生动脉硬化,可能会影响肾血管重建的远期效果。

肾动脉瘤切除后肾动脉重建是治疗肾动脉瘤的标准手术方法,手术成功率高,并发症和病死率低,远期效果好。Pfeiffer等^[7]报道94例肾动脉瘤切除后肾动脉重建术,其中4例为体外手术,总并发症发生率为17%,择期手术无死亡,随访46个月,81%肾动脉通畅无狭窄,仅3例发生节段性闭塞,2例行肾切除。

3.3 腔内治疗 近年来导管介入技术在血管外科领域中进展迅速,一些学者尝试采用腔内技术治疗肾动脉瘤和其他内脏动脉瘤,这些技术主要包括经导管钢圈栓塞或覆膜支架腔内隔绝术等^[23-25]。此外,还有采用自体隐静脉覆盖的支架对肾动脉瘤患者进行成功救治的报道^[26]。窄瘤颈的囊状肾动脉瘤是进行钢圈栓塞和覆膜支架腔内隔绝术的理想指征,但对于瘤颈较宽的肾动脉瘤的腔内治疗也有报道^[27]。腔内治疗由于其具有微创性,同时还可以避开外科手术时不可避免要涉及的肾动脉周围的复杂解剖,这使得肾动脉瘤手术禁忌证相对减少,手术适应证相对变宽,因此腔内治疗前景广泛,但同时也带来了一系列问题。

目前已报道的钢圈栓塞的可能并发症包括肾血管网损伤、外周肾梗死、反流误栓和钢圈移位致肾动脉主干闭塞等^[28]。目前尚无证据表明瘤囊内血栓形成和肾动脉主干内血流的保留降低了肾动脉瘤扩大和(或)破裂的风险,特别是宽瘤颈的肾动脉瘤,而且钢圈栓塞术后可能会产生永久性的囊内压,因此膨胀和破裂风险持续存在。腔内隔绝术存在致肾动脉分支闭塞的可能,尤其是位于分叉部的肾动脉瘤,由于目前尚无理想支架可用,因此可能会牺牲部分肾脏节段来完成肾动脉瘤的隔绝。Hislop等^[29]总结分析了2000~2006年纽约州215例肾动脉瘤患者的治疗结果,其中91例行腔内治疗,124例行开放手术,结果显示腔内治疗效果优于开放手术,并发症更少。然而,从1995年Bui等^[30]报道首例肾动脉瘤的支架治疗,至今仅有10余年时间,其远期疗效尚不清楚,有待时间的进一步检验。

3.4 肾切除术或部分肾切除术 仅当病变为多发的大的肾内动脉瘤或复杂性动脉瘤预计无法进行动脉瘤切除和肾动脉重建或尝试进行重建失败时进行,其他情况如严重的缺血性肾病、终末期肾病、肾梗死等情况下也须进行肾切除。肾动脉瘤破裂患者可先尝试进行动脉瘤切除后肾动脉重建,然后根据具体情况决定是否进行肾切除术。近来腹腔镜下部肾切除术被用于治疗肾实质内动脉瘤,其安全性和可行性已经得到证实^[31]。

总之,肾动脉瘤是一种很少见的动脉瘤,目前对其认识还不够,有待进一步广泛深入的研究。

[参考文献]

- [1] Bulbul M A, Farrow G A. Renal artery aneurysms[J]. *Urology*, 1992, 40: 124-126.
- [2] Pulli R, Dorigo W, Troisi N, Pratesi G, Innocenti A A, Pratesi C. Surgical treatment of visceral artery aneurysms: a 25-year experience[J]. *J Vasc Surg*, 2008, 48: 334-342.
- [3] Bastounis E, Pikoulis E, Georgopoulos S, Alexiou D, Leppäniemi A, Boulafendis D. Surgery for renal artery aneurysms: a combined series of two large centers[J]. *Eur Urol*, 1998, 33: 22-27.
- [4] Henke P K, Cardneau J D, Welling T H 3rd, Upchurch G R Jr, Wakefield T W, Jacobs L A, et al. Renal artery aneurysms: a 35-year clinical experience with 252 aneurysms in 168 patients[J]. *Ann Surg*, 2001, 234: 454-462.
- [5] Rundback J H, Rizvi A, Rozenblit G N, Poplasky M, Maddine S, Crea G, et al. Percutaneous stent-graft management of renal artery aneurysms[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2000, 11: 1189-1193.
- [6] Ufberg J W, McNeil B, Swisher L. Ruptured renal artery aneurysm: an uncommon cause of acute abdominal pain[J]. *J Emerg Med*, 2003, 25: 35-38.
- [7] Pfeiffer T, Reiher L, Grabitz K, Grünhage B, Häfele S, Voiculescu A, et al. Reconstruction for renal artery aneurysm: operative techniques and long-term results[J]. *J Vasc Surg*, 2003, 37: 293-300.
- [8] Asztalos L, Olvasztó S, Fedor R, Szabó L, Balázs G, Lukács G, et al. Renal artery aneurysm at the anastomosis after kidney transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2006, 38: 2915-2918.
- [9] Ippolito J J, Leveen H H. Treatment of renal artery aneurysms[J]. *J Urol*, 1960, 83: 10-16.
- [10] Cerny J C, Chang C Y, Fry W J. Renal artery aneurysms[J]. *Arch Surg*, 1968, 96: 653-663.
- [11] Saltzberg S S, Maldonado T S, Lamparello P J, Cayne N S, Nalbandian M M, Rosen R J, et al. Is endovascular therapy the preferred treatment for all visceral artery aneurysms[J]? *Ann Vasc Surg*, 2005, 19: 507-515.
- [12] Henke P K, Stanley J C. Renal artery aneurysms: diagnosis, management and outcomes[J]. *Minerva Chir*, 2003, 58: 305-311.
- [13] Hageman J H, Smith R F, Szilagyi E, Elliott J P. Aneurysms of the renal artery: problems of prognosis and surgical management[J]. *Surgery*, 1978, 84: 563-572.
- [14] English W P, Pearce J D, Craven T E, Wilson D B, Edwards M S, Ayerdi J, et al. Surgical management of renal artery aneurysms[J]. *J Vasc Surg*, 2004, 40: 53-60.
- [15] Cummings K B, Lecky J W, Kaufman J J. Renal artery aneurysms and hypertension[J]. *J Urol*, 1973, 109: 144-148.
- [16] Tham G, Ekelund L, Herrlin K, Lindstedt E L, Olin T, Bergentz S E. Renal artery aneurysms. Natural history and prognosis[J]. *Ann Surg*, 1983, 197: 348-352.
- [17] Novick A C. Surgical revascularization for renal artery disease: current status[J]. *BJU Int*, 2005, 95(Suppl 2): 75-77.
- [18] Gallagher K A, Phelan M W, Stern T, Bartlett S T. Repair of complex renal artery aneurysms by laparoscopic nephrectomy with

ex vivo repair and autotransplantation[J]. J Vasc Surg, 2008, 48: 1408-1413.

[19] Castillo O A, Vitagliano G J, Sanchez-Salas R, Chamorro H, Fava M, Diaz M A. Laparoscopic repair of renal artery aneurysm; a description of the technique and results in 2 cases[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2008, 18: 379-383.

[20] Knobloch K, Wiebe K, Lichtenberg A, Fischer S, Gohrbandt B, Haverich A. *Ex vivo* repair and renal autotransplantation for complex renal artery aneurysms in a solitary kidney[J]. Ann Vasc Surg, 2005, 19: 407-410.

[21] 张健,冯睿,冯翔,孙颖浩,王林辉,赵志青,等. 离体肾动脉瘤修补、肾动脉重建和自体肾移植治疗复杂性孤肾肾动脉瘤一例并文献复习[J]. 中华外科杂志, 2007, 45: 1253-1256.

[22] Fechner G, Hauser S, Müller S C. Renal autotransplantation combined with direct pyelocystostomy for a doubled renal artery aneurysm of a stone forming kidney[J]. Eur Urol, 2008, 54: 457-459.

[23] Sciacca L, Ciocca R G, Eslami M H, Messina L M. Endovascular treatment of renal artery aneurysm secondary to fibromuscular dysplasia: a case report. [J]. Ann Vasc Surg, 2009 Jan 3. [Epub ahead of print]

[24] Lal A, Kumar A, Prakash M, Singhal M, Agarwal M M, Sarkar D, et al. Percutaneous cyanoacrylate glue injection into the renal pseudoaneurysm to control intractable hematuria after percutaneous nephrolithotomy [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2009 Feb 12. [Epub ahead of print]

[25] Pride Y B, Nguyen M C, Garcia L A. Management of a renal artery aneurysm with coil embolization[J]. J Invasive Cardiol, 2008, 20: 470-472.

[26] Rikimaru H, Sato A, Hashizume E, Sasaki S, Watanabe T, Takada S, et al. Saccular renal artery aneurysm treated with an autologous vein-covered stent[J]. J Vasc Surg, 2001, 34: 169-171.

[27] Sahin S, Okbay M, Cinar B, Uzunlulu N. Wide-necked renal artery aneurysm: endovascular treatment with stent-graft[J]. Diagn Interv Radiol, 2007, 13: 42-45.

[28] Soga Y, Sakai K, Nobuyoshi M. Renal artery aneurysm treatment with coil embolization[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2007, 69: 697-700.

[29] Hislop S J, Patel S A, Abt P L, Singh M J, Illig K A. Therapy of renal artery aneurysms in new york state: outcomes of patients undergoing open and endovascular repair[J]. Ann Vasc Surg, 2009, 23: 194-200.

[30] Bui B T, Oliva V L, Leclerc G, Courteau M, Harel C, Plante R, et al. Renal artery aneurysm: treatment with percutaneous placement of a stent-graft[J]. Radiology, 1995, 195: 181-182.

[31] Porcaro A B, Migliorini F, Pianon R, Antonioli S Z, Furlan F, De Biase V, et al. Intraparenchymal renal artery aneurysms. Case report with review and update of the literature[J]. Int Urol Nephrol, 2004, 36: 409-416.

[本文编辑] 贾泽军

· 消息 ·

《药学服务与研究》征订启事

《药学服务与研究》杂志是由第二军医大学主管、上海长海医院主办的我国第一本有关药学服务方面的专业性学术期刊, 办刊宗旨: 让医师掌握药, 让药师了解临床。刊物特色: 医、药、护紧密结合, 为医师、药师和护师提供一个共同的讲台与园地, 促进从事医药各科人员切磋技艺、交流经验、互相沟通, 为患者提供更优质、高效的服务。

《药学服务与研究》杂志于 2001 年获准国内外公开发行, 现已成为中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊, 收录于美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、美国《国际药学文摘》(IPA)、荷兰 Elsevier 文献数据库、全国报刊索引(自然科学技术版)、万方数据-数字化期刊群、《中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)》、《中国期刊全文数据库(CJFD)》、《中国学术期刊(光盘版)》和中国期刊网、《中文科技期刊数据库》(重庆维普资讯有限公司)、中国医学文摘、中国药文学文摘、中文科技资料目录等国内外大型数据库和文摘类期刊。

主要报道药学和药学服务的研究进展和实践, 介绍国内外药学领域的新知识、新技术、新方法和新成就, 为安全、有效、经济用药提供理论和实践信息。读者对象为从事医药卫生工作的中高级科研、医疗、教学、管理、生产、营销机构的人员和高等医药院校的师生。

本刊为双月刊, 双月月末出版。大 16 开, 正文 80 页。栏目设有: 院士论坛、专家论坛、论著、医院药学、文献综述(国外近 3 年参考文献数量应占 30% 以上)、药事法规、专题讲座、技术和方法、经验交流、争鸣园地、短篇报道、药师培养园地等。国际标准连续出版物号 ISSN 1671-2838, 国内统一连续出版物号 CN 31-1877/R, 邮发代号 4-706, 国外发行代号 BM 3731。国内定价每册 10.00 元, 全年 60 元。可在当地邮局办理订阅(邮发代号 4-706)或随时汇款到本编辑部订阅。

编辑部地址: 上海市长海路 174 号长海医院飞机楼二楼南侧 邮编: 200433 联系人: 姚春芳

电话: 021-65519829 传真: 021-65519829

开户行: 工行杨浦营口分 户名: 第二军医大学长海医院 帐号: 1001283809300000160

http://www.pcarjournal.net.cn/ E-mail: PharmCR@yahoo.com.cn