

克罗恩病英夫利昔单抗治疗失应答的影响因素分析

杨花花¹, 周旭春¹, 黄怡¹, 袁雪¹, 文友飞²

1 重庆医科大学附属第一医院消化内科, 重庆 400010; 2 贵州医科大学附属医院消化内科

摘要: **目的** 分析克罗恩病(CD)英夫利昔单抗(IFX)治疗失应答的影响因素。**方法** 回顾性分析使用IFX治疗的63例CD患者的临床资料,包括年龄、性别、发病至治疗时间(病程)、蒙特利尔分型(包括诊断时年龄A、病变部位L和疾病行为B)、联用免疫制剂、联合肠内营养、合并瘘管、合并肛周病变、合并肠外表现、治疗前克罗恩病活动指数(CDAI)评分、BMI、CRP、CRP降低率[(第四次治疗前CRP-基线CRP)/基线CRP]、基线红细胞沉降率(ESR)、基线血红蛋白(Hb)、基线白蛋白(ALB)等。根据IFX诱导治疗3次后的CDAI评分分为原发失应答组和应答组,应答组的患者根据应答情况分为继发失应答组和持续应答组。比较原发失应答组和应答组以及继发失应答组和持续应答组的上述临床资料,采用Logistic回归分析CD患者IFX治疗失应答的影响因素。**结果** 63例CD患者中,22例(34.9%)患者发生IFX治疗失应答,发生原发失应答的患者8例(12.7%),继发失应答的患者14例(22.2%),原发失应答组和应答组患者BMI、疾病行为和联合肠内营养比较, P 均 <0.05 。未发现原发失应答的独立预测因素;继发失应答组和持续应答组患者性别、CDAI评分和Hb比较, P 均 <0.05 ,治疗前CDAI评分 >220 分是继发失应答的独立预测因素($P<0.05$)。**结论** IFX治疗CD患者失应答不可避免。患者的疾病行为、BMI和联合肠内营养是IFX治疗原发失应答的可能影响因素。CDAI评分 >220 分为IFX治疗继发失应答的独立预测因素,性别、CDAI评分和Hb与IFX治疗继发失应答有关。

关键词: 英夫利昔单抗;英夫利昔单抗失应答;克罗恩病;影响因素

doi: 10.3969/j.issn.1002-266X.2022.03.007

中图分类号: R574.62 文献标志码: A 文章编号: 1002-266X(2022)03-0030-05

Analysis of factors affecting loss of response to infliximab in the treatment of Crohn's disease

YANG huahua¹, ZHOU Xuchun, HUANG Yi, YUAN Xue, WEN Youfei

1 Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Abstract: Objective To investigate the factors affecting loss of response (LOR) to infliximab (IFX) in treatment of Crohn's disease (CD). **Methods** A retrospective analysis on the clinical data of 63 CD patients treated with IFX was conducted, including age, gender, disease duration, Montreal classification (age at diagnosis, CD location, and CD behavior), concomitant immunosuppressant, concomitant enteral nutrition, combined fistula, combined perianal disease, combined extraintestinal manifestations, CDAI score, BMI, CRP, CRP reduction rate, erythrocyte sedimentation rate (ESR), Hb, and ALB. According to the CDAI score after three administrations, patients were divided into the primary non-response (PNR) group and response group, and those in the response group were then divided into secondary LOR and continuous response groups by assessment. We compared the above clinical data between the PNR and response groups, and between the LOR and continuous response groups. Logistic regression was used to analyze the factors affecting the failure of IFX treatment for CD patients. **Results** A total of 22 (34.9%) of 63 CD patients experienced IFX treatment failure. PNR occurred in 8 patients (12.7%) and LOR in 14 patients (22.2%). We noted there were statistically differences in BMI, disease behavior, and concomitant enteral nutrition between the PNR group and response group (all $P<0.05$). No independent predictors of PNR were found. Univariate analysis revealed the gender, CDAI score, and Hb were related to LOR (all $P<0.05$). Multivariate analysis showed that CDAI score >220 was an independent predictor for LOR ($P<0.05$). **Conclusions** LOR to IFX treatment in CD patients is inevitable. Disease behavior, BMI, and concomitant

第一作者简介: 杨花花(1995-), 女, 住院医师, 主要研究方向为炎症性肠病。E-mail: 1617231292@qq.com

通信作者简介: 周旭春(1967-), 女, 主任医师, 主要研究方向为炎症性肠病。E-mail: 249311676@qq.com

enteral nutrition of CD patients possibly influence PNR. CDAI score >220 is an independent predictor for LOR, and gender, CDAI score and Hb are associated with LOR.

Key words: infliximab; loss of response to infliximab; Crohn's disease; influencing factors

克罗恩病(CD)是一种慢性炎性疾病,缓解和复发交替出现,不能治愈,需要终生治疗。英夫利昔单抗(IFX)可有效地诱导和维持CD患者病情缓解,在CD治疗中发挥着重要作用^[1]。大部分患者对IFX反应较好,但部分患者应答不佳,出现失应答,包括原发失应答和继发失应答^[2]。IFX诱导机体形成的抗体可降低其血药浓度,导致失应答。指南推荐根据治疗药物监测到的IFX药物浓度及抗体水平预测失应答,并指导失应答患者的治疗^[3-4]。但治疗药物监测临床上未广泛开展,而根据患者的临床资料评估应答情况更常见。研究发现,基线C反应蛋白(CRP)水平、血清粪便钙卫蛋白水平、病程及联用免疫抑制剂等均和CD患者的应答情况有关^[5-8],由于人群的异质性及研究方法的不同,不同研究结论并不一致。我们对2015年7月—2021年7月重庆医科大学附属第一医院收治的63例CD患者的临床资料进行了回顾性分析,以了解IFX治疗CD失应答的发生情况,并进一步分析失应答的影响因素。

1 资料与方法

1.1 临床资料 63例CD患者,均符合WHO推荐的CD诊断标准,年龄16~65岁,均规律应用IFX治疗≥3次(5 mg/kg,静脉滴注,0、2、6周,此后每8周给药1次)。排除标准:临床资料不齐全,合并其他感染性疾病及妊娠患者。患者男46例、女17例,吸烟者12例、饮酒者6例,病程24(12,48)个月,诊断时患者年龄蒙特利尔分型A2型居多(50例)、肠道受累部位依次为L3>L1>L2>L4(L3最多,28例)、疾病行为B1型最多(37例),联用免疫制剂4例、肠内营养24例,合并瘘管14例、肛周病变14例、肠外表现11例。

1.2 分析方法 回顾性分析CD患者的基线资料,包括年龄、性别、发病至治疗时间(病程)、蒙特利尔分型(包括诊断时年龄A、病变部位L和疾病行为B)、联用免疫制剂、联合肠内营养、合并瘘管、合并肛周病变、合并肠外表现、治疗前克罗恩病活动指数(CDAI)评分、BMI、CRP、CRP降低率[(第四次治疗前CRP-基线CRP)/基线CRP]、基线红细胞沉降率(ESR)、基线血红蛋白(Hb)、基线白蛋白(ALB)等。

根据IFX诱导治疗3次后的CDAI评分将患者分为应答组(CDAI评分下降≥70分)52例和原发失

应答组(诱导治疗3次后患者的临床症状和体征无明显改善)8例(12.7%),3例患者在第4次治疗前失访。应答组的52例患者根据应答情况分为继发失应答(对诱导治疗有反应的患者在维持治疗期间因疾病活动需要增加给药剂量、缩短输注间隔、转换治疗,进行CD相关的手术或因不良反应需要停止治疗)组14例(22.2%)和持续应答(IFX治疗持续有效,包括因临床缓解、怀孕和经济等原因而停止治疗的患者)组38例。持续应答组中,32例患者在随访期间持续使用IFX治疗,6例患者失访。比较各组上述基线资料的差异。22例发生失应答的患者中,男12例、女10例,平均病程36个月,蒙特利尔分型以A2、B1、L3型最多。

采用SPSS22.0软件分析数据。采用Shapiro-wilk检验和直方图方法进行正态分布检验。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本t检验;非正态分布的计量资料以M(Q1, Q3)表示,组间比较用非参数检验。计数资料用例(%)表示,组间比较用 χ^2 检验或Fisher's检验。筛选出单因素分析中有统计学意义的变量采用Logistic回归进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CD患者IFX治疗原发失应答的影响因素 原发失应答组男37例、女15例,病程[24(12,48)]月,年龄以A2型居多、肠道受累部位L3型居多、疾病行为B1型居多,联合肠内营养17例,合并瘘管9例、合并肛周病变13例,BMI为(19.2 ± 3.0) kg/m²,CRP为[11.6(5.0, 23.3)] mg/L,ESR为[36.0(13.3, 50.5)] mm/h,Hb为(116 ± 25) g/L,ALB为(37 ± 6) g/L。应答组男6例、女2例,病程[18(11,33)]月,蒙特利尔分型以A2、L3、B3型多见,联合肠内营养6例,合并瘘管4例、合并肛周病变1例,BMI为(15.3 ± 2.7) kg/m²,CRP为[15.7(6.0, 43.8)] mg/L,ESR为[58.5(24.5, 75.8)] mm/h,Hb为(107 ± 23) g/L,ALB为(39 ± 7) g/L。

两组性别、病程、诊断时年龄、病变部位、合并瘘管、合并肛周病变、CRP、ESR、Hb及ALB比较, P 均>0.05;两组疾病行为、联合肠内营养和BMI比较, P 均<0.05。纳入患者年龄、疾病行为、合并瘘管及BMI进行多因素Logistic回归分析,结果显示各指标

均非 CD 患者 IFX 治疗原发失应答的影响因素(P 均 >0.05),见表1。

表1 IFX 治疗原发失应答影响因素的 Logistic 回归分析结果

影响因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
合并瘘管	0.135	0.973	0.019	0.890	1.144(0.170~7.712)
BMI(kg/m ²)					
<18.5	1.462	1.214	1.449	0.229	4.315(0.399~46.645)
≥18.5					1.00
诊断时年龄(岁)					
A1(≤16岁)+A2(17~40岁)	0.435	1.298	0.112	0.737	1.545(0.121~19.658)
A3(>40岁)					1.00
疾病行为					
B1(非狭窄非穿透型)					1.00
B2(狭窄型)+B3(穿透型)	2.379	1.237	3.700	0.054	10.798(0.956~121.965)

2.2 CD 患者 IFX 治疗继发失应答的影响因素 继发失应答组男 6 例、女 8 例,病程[42(12,60)]个月,蒙特利尔分型中年龄以 A2 型多见、肠道受累部位 L1 型多见、多数患者诊断时的疾病行为为 B1 型,联用免疫制剂 1 例、肠内营养 6 例,合并瘘管 4 例、肛周病变 4 例、肠外表现 4 例, CDAI 评分 [292.7(214.2, 493.9)] 分, BMI (18.4 ± 2.3) kg/m², CRP [20.9(7.7, 26.7)] mg/L, CRP 降低率 [0.69%(-1.51%, 0.78%)] , ESR (37.6 ± 24.9) mm/h, Hb (102 ± 18) g/L, ALB 为 (35 ± 6) g/L。持续应答组男 31 例、女 7 例,病程[24(12,36)]个月,蒙特利尔分型以 A2、L1、B1 型多见,联用免疫制剂 3 例、肠内营养 11 例,合并瘘管 5 例、肛周病变 9 例、肠外表现 3 例,

CDAI 评分 211.7 [(146.3, 304.6)] 分, BMI 为、(19.5 ± 3.3) kg/m², CRP 为、[10.0(4.8, 20.0)] mg/L, CRP 降低率 [0.63%(-0.14%, 0.90%)] , ESR 为 (37.9 ± 31.6) mm/h, Hb (121 ± 25) g/L, ALB (38 ± 7) g/L。

两组病程、蒙特利尔分型、联用免疫制剂、联合肠内营养、合并瘘管、合并肛周病变、肠外表现、BMI、CRP、CRP 降低率、ESR 及 ALB 比较, P 均 >0.05 。两组性别、CDAI 评分和 Hb 比较, P 均 <0.05 。将性别、合并肠外表现、CDAI 评分和 Hb 纳入 Logistic 回归进行多因素分析,结果显示女性患者及治疗前 CDAI 评分 >220 分是 CD 患者 IFX 治疗继发失应答的独立预测因素(P 均 <0.05),见表2。

表2 CD 患者 IFX 治疗继发失应答影响因素的 Logistic 回归分析结果

影响因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
性别					
男					1.00
女	-2.353	0.952	6.111	0.013	0.095(0.015~0.614)
肠外表现	-0.072	1.054	0.005	0.946	0.931(0.118~7.348)
CDAI 评分(分)					
≤220					1.00
>220	2.190	11.015	4.658	0.031	8.935(1.223~65.285)
Hb(g/L)					
>100					1.00
≤100	-0.637	0.926	0.473	0.491	0.529(0.086~3.246)

3 讨论

IFX 治疗 CD 失应答常见。国外研究发现, 10%~30% 的 CD 患者对 IFX 原发性无应答, 最初起效的患者中, 20%~40% 的患者出现继发性失应答^[2]。本研究显示, CD 患者原发失应答率为 12.7%, 继发失应答率 22.2%, 失应答发生率较国外稍低。IFX 治疗失应答的原因暂不清楚, IFX 的免疫原性被认为是最主要的原因, 其他原因包括药物浓

度、疾病因素和患者本身因素等。治疗药物浓度检测一般需要 2~4 周的时间, 费用较高, 很多患者不愿意检测。而患者的临床资料更容易获得, 用来预测 IFX 失应答更常见。

CD 是透壁性炎症, 可累及黏膜全层, 造成肠腔狭窄或穿透。研究表明, 狭窄和穿透型疾病行为与 CD 患者腹部手术显著相关 ($HR: 6.17; 95\%CI: 2.81\sim13.54; HR: 3.39; 95\%CI: 1.45\sim7.92$)^[9-10]。

CD 导致的肠腔狭窄在病程早期多为炎性狭窄,后期进展为纤维性狭窄,实际上炎性狭窄也有纤维性成分,目前尚无治疗纤维狭窄较好的方法,尚无可以改变纤维狭窄进展的药物,这些患者后期往往需要手术切除治疗。穿透型 CD 患者并发的肠瘘及腹腔脓肿等亦需要手术治疗。本研究发现,狭窄或穿透型疾病行为和原发失应答相关,因此治疗过程中需要密切监测狭窄或穿透型患者的 IFX 治疗应答情况。

张春霞等^[11]研究发现,CD 患者肠道病变常常导致营养丢失过多或吸收障碍,加上因腹痛、腹泻等营养摄入减少,患者容易合并营养不良,较低的 BMI 可通过影响 IFX 的代谢而影响治疗^[12]。在开始治疗前纠正患者的营养状况,有助于减少 IFX 治疗失应答的发生。但是 BMI 不是越高越好, GUERBAU 等^[13]发现 BMI >25 kg/m² 的患者 IFX 治疗失应答亦常见,肥胖可促进促炎因子肿瘤坏死因子- α 的表达,导致 IFX 浓度降低,从而导致 IFX 失应答。本研究发现,低 BMI 与原发失应答相关,支持文献报道,提示 CD 患者应适当增加营养。

饮食因素在 CD 发病中的作用已被证实,高脂高饱和脂肪酸饮食容易诱导 CD 发病及复发,实施以氨基酸和多肽为主的肠内营养,限制患者的脂肪摄入量,可降低膳食抗原,降低黏膜细胞因子,改善肠道通透性和调节肠道菌群,快速诱导 CD 患者病情缓解^[14]。IFX 维持治疗期间联合肠内营养可以维持 CD 患者病情缓解,有利于阻止继发失应答^[15]。本研究发现,不联合肠内营养和原发失应答相关。说明 IFX 治疗的同时重视肠内营养的实施,有助于改善应答情况。

研究^[16]发现,基线 CRP 水平 >1 mg/dL 联合 CRP 降低率 >-70% 是 IFX 治疗 CD 失应答的预测因素 ($P < 0.05$)。CRP 反映机体的炎症水平,基线 CRP 水平越高,表明炎症负担越重,对 IFX 的治疗反应就越好。CRP 降低率反映患者对 IFX 治疗的反应情况,联合基线 CRP 可以用来预测 IFX 失应答情况。本研究未发现 CRP 和 IFX 继发失应答有关,需进一步研究证实。

CDAI 评分是对 CD 活动性的综合评估,包括临床症状、营养状况及实验室指标,CDAI 评分越高代表 CD 患者病情越重,炎症负荷越重,高的炎症水平导致 IFX 清除增加,导致失应答^[17]。本研究中 CDAI >220 分即中重度 CD 是继发失应答的独立预测因素,说明治疗过程中应密切监测这类患者的应答情况。

CD 患者胃肠道慢性及隐匿性失血导致缺铁性或者慢性病性贫血,造成低的 Hb,低 Hb 和失应答相关可能是因为 Hb 和 CD 的活动性及病情严重程度相关^[18]。在 RIEDER 等^[19]的研究中,持续低 Hb 组患者是复杂的疾病行为及 CD 相关手术的独立预测因素。此外,CD 患者贫血发生率高,贫血是最常见的肠外表现^[20]。BRMD 等^[21]对使用抗肿瘤坏死因子- α 制剂治疗的 64 例 CD 患者进行分析发现,需要转化治疗的 CD 患者贫血的发生率比持续使用 IFX 治疗组的贫血发生率更高。本研究中低 Hb 也和继发失应答相关,强调改善 CD 患者的 Hb 及贫血状态的重要性。

男性和女性 CD 患者在流行病学、临床表现和治疗反应等方面存在差异。性别和失应答的关系暂有争议。有学者发现,男性患者 IFX 体内清除率高,因而 IFX 治疗失应答发生率高。但也有研究发现,女性患者的临床症状往往比男性更严重,更容易出现治疗相关的不良反应,合并肠外表现也比男性更常见,治疗依从性更差,以上原因导致女性患者更容易出现 IFX 治疗失应答^[22]。本研究发现,女性 CD 患者更易出现 IFX 治疗继发失应答。本研究样本量少,需要更大样本量的研究证实这一结论。

总之,CD 患者 IFX 治疗失应答不可避免,临床上应密切监测狭窄或穿透型、CDAI >220 分及女性 CD 患者的应答情况,改善患者的营养状况、联合肠内营养及纠正贫血有助于减少 IFX 治疗失应答的发生。下一步应着重建立 IFX 治疗失应答患者的临床预测模型,并探讨 IFX 治疗失应答患者的治疗。

参考文献:

- [1] 李玥,钱家鸣. 抗肿瘤坏死因子- α 单克隆抗体治疗炎症性肠病的专家共识 [J]. 中华消化杂志, 2017, 37(9): 577-580.
- [2] RODA G, JHARAP B, NEERAJ N, et al. Loss of response to anti-TNFs: definition, epidemiology, and management [J]. CLIN TRANSL GASTROEN, 2016, 7: e135.
- [3] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 中国炎症性肠病治疗药物监测专家共识意见 [J]. 中华消化杂志, 2018, 38(11): 721-727.
- [4] KENNEDY N A, HEAP G A, GREEN H D, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naive patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019, 4(5): 341-353.
- [5] 关幸求,吴慧华,江丹玲,等. 英夫利昔单抗治疗克罗恩病疗效预测因素分析 [J]. 中国医药科学, 2020, 10(17): 23-26.
- [6] SORRENTINO D, NGUYEN V Q, LOVE K. Fecal lactoferrin predicts primary non-response to biologic agents in inflammatory bowel disease [J]. Digest Dis, 2021, 39(6): 626-633.

- [7] BILLIET T, CLEYNEN I, BALLEET V, et al. Prognostic factors for long-term infliximab treatment in Crohn's disease patients: a 20-year single centre experience[J]. *Aliment Pharm Ther*, 2016, 44(7): 673-683.
- [8] MASTSUOKA K, HAMADA S, SHIMIZU M, et al. Factors predicting the therapeutic response to infliximab during maintenance therapy in Japanese patients with Crohn's disease[J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0204632.
- [9] MORAN G W, DUBEAU M F, KAPLAN G G, et al. Phenotypic features of Crohn's disease associated with failure of medical treatment[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(3): 434-442.
- [10] AMIOT A, SETAKHR V, SEKSIK P, et al. Long-term outcome of enterocutaneous fistula in patients with Crohn's disease treated with anti-TNF therapy: a cohort study from the GETAID[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(9): 1443-1449.
- [11] 张春霞, 吴小平. 对英夫利西单抗抗体原发性失应答的克罗恩病相关危险因素分析[J]. *中华消化杂志*, 2016, 36(11): 769-771.
- [12] DOTAN I, RON Y, YANAI H, et al. Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: a population pharmacokinetic study[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20(12): 2247-2259.
- [13] GUERBAU L, GERARD R, DUVEAU N, et al. Patients with Crohn's disease with high body mass index present more frequent and rapid loss of response to infliximab[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(10): 1853-1859.
- [14] ZACHOS M, TONDEUR M, GRIFFITHS A M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001, 3(3): CD000542.
- [15] KAMATA N, OSHITANI N, WATANABE K, et al. Efficacy of concomitant elemental diet therapy in scheduled infliximab therapy in patients with Crohn's disease to prevent loss of response[J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(5): 1382-1388.
- [16] SONG J H, HONG S N, LEE J E, et al. C-Reactive protein reduction rate following initiation of anti-tumor necrosis factor α induction therapy predicts secondary loss of response in patients with Crohn's disease[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2019, 54(7): 876-885.
- [17] ORDAS I, MOULD D R, FEAGAN B G, et al. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 91(4): 635-646.
- [18] KOUTROBAKIS I E, RAMOS-RIVERS C, REGUEIRO M, et al. Persistent or recurrent anemia is associated with severe and disabling inflammatory bowel disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13: 1760-1766.
- [19] RIEDER F, PAUL G, SCHNOV E, et al. Hemoglobin and hematocrit levels in the prediction of complicated Crohn's disease behavior cohort study[J]. *PLoS One*, 2014, 9: e104706.
- [20] FOTEINOIANNIPOULOU K, KARMIRIS K, AXIARIS G, et al. The burden and management of anemia in Greek patients with inflammatory bowel disease: a retrospective, multicenter, observational study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21(1): 269.
- [21] BRMD S, CHMD S, VRMD S, et al. Predictive factors for loss of response to anti-TNF in Crohn's disease[J]. *Arq Bras Cir Dig*, 2020, 33(2): e1522.
- [22] AISAKUOSAMUR A, SUZUKI Y. Fourteen-year anti-TNF therapy in Crohn's disease patients: clinical characteristics and predictive factors[J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(1): 204-208.

(收稿日期:2021-10-13)

· 作者 · 编者 · 读者 ·

《山东医药》杂志诚邀审稿专家

《山东医药》是山东省卫生健康委员会主管、山东省立医院主办的综合性医学学术期刊,1957年创刊,旬刊,ISSN 1002-266X, CN 37-1156/R, 邮发代号 24-8。现为中国科技核心期刊、中国生物医学核心期刊、RCCSE 中国核心学术期刊、《中国学术期刊影响因子年报》统计源期刊等,连续多次入选《中文核心期刊要目总览》,2020 期刊影响力指数(CI)1014.395、排序 4/212,位于 Q1 区,期刊即年影响因子 1.136。

随着我国医学科研水平不断提升,医学论文的科研设计、统计分析愈加复杂,《山东医药》的自然投稿量持续增加,导致目前在库审稿专家的审稿工作量越来越大。为了严格执行同行评议制度,保证期刊学术质量,规范学者学术行为,进一步充实审稿专家队伍,现面向全国公开招聘审稿专家,诚邀您的加入。