

载银二氧化钛抗菌涂层气管插管导管的抗菌性能研究

蒋旭宏 王原 华军益 吕宾

【摘要】 目的 分析载银二氧化钛(TiO₂)抗菌涂层气管插管导管的抗菌性能,并确定最低有效抗菌剂浓度。方法 以聚乙烯气管导管为基材,载银 TiO₂ 为抗菌剂,经溶胶凝胶方法制备不同浓度的抗菌涂层气管导管,按浓度梯度分为 10.0%组、5.0%组、2.0%组、1.5%组、1.0%组、0.8%组、0.6%组、0.2%组和空白组,分别浸渍于 1.0 × 10⁵ cfu/mL 标准菌株浓度的铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌菌液中,连同菌液组共 10 组,过夜 24 h,移取 10 μL 浸渍液在血琼脂培养基上涂布接种,35 °C 过夜培养后,计数菌落数,以显示其抗菌性能。结果 1.0 × 10⁵ cfu/mL 标准菌株浓度条件下,抗菌剂浓度 ≥ 1.0% 时 3 种细菌菌落未见明显生长,达到 98% 以上的杀菌率,表现出了几乎相同的强抗菌效果,组间比较无差异(均 P > 0.05);随抗菌剂浓度降低,3 种细菌菌落均呈增加趋势;0.8% 组抗菌效果表现一般,与 1.0% 组和 0.6% 组比较差异有统计学意义[铜绿假单胞菌(个): 7.300(4.050, 8.350)比 0.200(0.050, 1.200)、9.700(9.000, 10.000),金黄色葡萄球菌(个): 4.100(3.300, 4.650)比 0.000(0.000, 0.150)、5.800(5.350, 7.650),大肠埃希菌(个): 1.400(0.750, 3.750)比 0.050(0.025, 0.050)、9.500(8.500, 9.800),均 P < 0.01]。结论 载银 TiO₂ 抗菌涂层气管插管导管具有明确的抗菌作用,抗菌性能与抗菌剂浓度有关,浓度在 1.0% 以上时杀菌性能处于饱和状态,可几乎完全杀灭所有浸渍液中的细菌。

【关键词】 载银二氧化钛; 气管插管导管; 抗菌涂层; 抗菌性能

Study on antibacterial property of silver loaded titanium dioxide antibacterial coated endotracheal intubation tube Jiang Xuhong*, Wang Yuan, Hua Junyi, Lyu Bin. *Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang, China
Corresponding author: Lyu Bin, Email: lvbin@medmail.com.cn

【Abstract】 **Objective** To study the antibacterial property of silver loaded titanium dioxide (TiO₂) antibacterial coated endotracheal intubation tube, and to determine the minimum effective antibacterial concentration. **Methods** Intubation tubes coated with different concentrations of antibacterial agents were prepared with sol gel method. Polyethylene endotracheal intubation tubes were used as substrate, and silver loaded TiO₂ was used as the antibacterial agent. According to the different antibacterial concentrations of the antibacterial agent, the tubes were divided into nine groups: 10.0% group, 5.0% group, 2.0% group, 1.5% group, 1.0% group, 0.8% group, 0.6% group, 0.2% group, and control group. They were respectively immersed in three standard bacteria suspensions with 1.0 × 10⁵ cfu/mL: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, and *Escherichia coli*. Together with standard bacteria liquid group, there were 10 experimental groups. They were kept overnight for 24 hours. 10 μL of respective culture medium was smeared on blood agar culture medium. After being cultured overnight in 35 °C, the number of bacteria colonies was respectively counted. **Results** In 1.0 × 10⁵ cfu/mL of three standard bacteria liquids with antibacterial agent concentration ≥ 1.0%, three bacterial colonies had un-obviously growth rate. Almost the same strong antibacterial effects to achieve sterilizing rates of more than 98% was shown in each group of the antibacterial coating endotracheal intubation tubes (all P > 0.05). As the antibacterial agent concentration decreased, three bacterial colonies were increasing gradually. Intermediate antibacterial effects were shown in tubes of 0.8% group, with significant statistic difference as compared with 1.0% and 0.6% groups [*Pseudomonas aeruginosa*: 7.300 (4.050, 8.350) vs. 0.200 (0.050, 1.200), 9.700 (9.000, 10.000); *Staphylococcus aureus*: 4.100 (3.300, 4.650) vs. 0.000 (0.000, 0.150), 5.800 (5.350, 7.650); *Escherichia coli*: 1.400 (0.750, 3.750) vs. 0.050 (0.025, 0.050), 9.500 (8.500, 9.800), all P < 0.01]. **Conclusions** Silver loaded TiO₂ antibacterial coated endotracheal intubation tube had definite antibacterial properties, which were related to the antibacterial concentration. Strong antibacterial effects were shown when antibacterial concentration was above 1.0%, with bacteria almost completely killed in the immersing liquid.

【Key words】 Silver loaded titanium dioxide; Endotracheal intubation tube; Antibacterial coating; Antibacterial property

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.05.012

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2012KYB142);国家发明专利(ZL2011 1 0361576.7)

作者单位:310006 杭州,浙江中医药大学附属第一医院急诊科(蒋旭宏、华军益、吕宾),微生物实验室(王原)

通信作者:吕宾,Email:lvbin@medmail.com.cn

气管插管是危重病患者抢救中建立通畅气道的简捷有效方法。除全身麻醉患者外,在许多危重患者的抢救过程中,为了有效进行机械通气,清除气管内痰液或血液,防止呕吐窒息,解除呼吸道梗阻,往往需要进行气管插管。气管插管所建立的人工气道成为患者最重要的一条“生命线”,因呼吸衰竭入院的危重病患者中需要呼吸支持者占 30%~50%^[1]。气管插管机械通气 48 h 后容易引起呼吸机相关性肺炎(VAP),而 VAP 也成为机械通气过程中最常见且最严重的并发症,治疗效果差,医疗资源消耗大^[2]。目前对 VAP 采取的措施主要是积极抗感染治疗^[3]、气道湿化^[4]、改变体位和有效护理^[5]等,但并未减少 VAP 的发生^[6],且这些措施对气管插管引起的细菌生长和耐药发生的防治作用不明显。重症呼吸道感染及 VAP 常见的病原菌有铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌等^[7],而且可以相继出现,表现出多重耐药甚至泛耐药^[8-9]。这些病原菌特别是铜绿假单胞菌极易黏附在气管插管表面,并分泌多糖基质、纤维蛋白、脂蛋白等使细菌相互黏连聚集,在气管插管留置几小时后就可在表面形成生物被膜,抗菌药物难以渗透进生物被膜,导致细菌多重耐药的发生,并随之定植在患者气道,成为院内感染最棘手的细菌^[10],也成为机械通气患者脱机困难的重要因素^[11]。为了能尽可能减少气管插管的感染并发症,我们以聚乙烯气管导管为基材,以载银二氧化钛(TiO₂)为抗菌剂,经溶胶凝胶方法研制了一种抗菌涂层气管插管导管。为了解其抗菌性能并确定最低有效抗菌剂浓度,我们选取标准铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌作为实验观察菌株,进行抗菌实验,报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验菌株:铜绿假单胞菌 ATCC27853、大肠埃希菌 ATCC25922、金黄色葡萄球菌 ATCC29213 由本院微生物实验中心提供。

1.1.2 实验仪器:常规气管插管导管,美国 Covidien 公司生产,由浙江中医药大学附属第一医院麻醉科提供;MLS-3750 型高压蒸汽灭菌器,日本 SANYO 公司;AB2-4S1 型生物安全柜,新加坡 ESCO 公司;MCO-20AIC 型 CO₂ 培养箱,日本 SANYO 公司;哥伦比亚血琼脂培养基由法国生物梅里埃公司提供。

1.2 实验方法:实验设 10.0%组、5.0%组、2.0%组、1.5%组、1.0%组、0.8%组、0.6%组、0.2%组、空白组和菌液组,每组 5 根导管。经溶胶凝胶方法制备不同

浓度抗菌剂的载银 TiO₂ 气管导管,分别为 10.0%、5.0%、2.0%、1.5%、1.0%、0.8%、0.6%、0.2%。将 1.5×10^8 cfu/mL 的标准铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌液稀释至 1.0×10^5 cfu/mL,作为实验菌液,分别将 3 种稀释的实验菌液加入到清洁试管中至 2 mL,液体高度正好 2 cm。8 组抗菌导管和空白导管分别截取 2 cm 长度 3 段,分别置入含实验菌液的试管中,使各组导管完全浸没;菌液组试管中不放置导管,仅含有实验菌液。各实验组过夜 24 h,移取 10 μ L 浸渍液在血琼脂培养基上涂布接种,35 $^{\circ}$ C 过夜培养后,用平板计数法计数菌落数,观察细菌的相对生长情况,测定抗菌性能。

1.3 统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,结果以中位数(四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示,多组间比较采用非参数检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同抗菌剂浓度下 3 种细菌菌落分布情况(表 1):不同浓度抗菌涂层插管导管经平板计数法计算菌落分布,结果显示,抗菌剂浓度 $\geq 1.0\%$ 时,铜绿假单胞菌菌落生长基本消失,金黄色葡萄球菌未见菌落明显生长;抗菌剂浓度 $\geq 0.8\%$ 时,大肠埃希菌生长基本消失;随着抗菌剂浓度的降低,3 种细菌的菌落均呈逐渐增加趋势。

2.2 不同抗菌剂浓度涂层气管导管的抗菌效果比较(表 1):载银 TiO₂ 抗菌涂层气管导管具有明确的抗菌作用,能杀灭铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌,在不同的抗菌剂浓度时杀菌强度不同。实验中 1.0×10^5 cfu/mL 的标准菌株浓度条件下,抗菌剂浓度梯度 10.0%、5.0%、2.0%、1.5%、1.0% 组表现出了几乎相同的强抗菌效果,达到 98% 以上的杀菌率,组间比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$); 0.6% 组和 0.2% 组都表现出低抗菌效果,0.6% 组、0.2% 组、空白组和菌液组之间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$); 0.8% 组抗菌效果表现一般,与 1.0% 组和 0.6% 组比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。由此可见,抗菌涂层气管插管导管涂层抗菌剂含量越高,则抗菌性能越强,达到 1.0% 浓度后即处于饱和和杀菌状态,可几乎完全杀灭所有细菌。

3 讨论

VAP 是气管插管机械通气的常见并发症,临床建议采用集束化治疗方法^[12],如采取适当体位、控制感染、声门下封闭式吸痰、定期更换呼吸机管道、加强咽部护理措施来防治 VAP。张赞华等^[13]为减少气

管插管导管气囊上方积聚物引起的 VAP, 自制中药制剂冲洗气囊上方, 发现可以明显减少气囊上积聚物的细菌含量, 减少 VAP 的发生。魏大臻等^[14]采用中医疏肝健脾汤防治 VAP, 发现可以降低 VAP 发生率, 缩短机械通气时间。相关研究都关注于预防 VAP 的发生, 但对于如何减少气管插管所导致的细菌感染和耐药菌的发生, 尚缺乏有效措施。为了减少气管插管机械通气整个呼吸环路中呼吸机管道、导管、气管的细菌定植和生长, 防止细菌生物被膜形成, 减少 VAP 发生, 抗菌涂层气管插管导管的研发成为目前国内外的研究热点。Pacheco-Fowler 等^[15]

研制了一种抗菌药物涂层气管插管导管, 采用银离子(Ag⁺)和双氯苯双胍已烷复合物制备而成, 在体外模型对 VAP 的常见细菌如耐甲氧西林葡萄球菌(MRSA)、肺炎链球菌、大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌进行抗菌实验, 结果表明, 带有抗菌药物的气管插管导管较普通气管插管导管的感染发生率明显降低, 可明显抑制模型气道的细菌生长, 起到有效的抗菌作用; Raad 等^[16]使用银化合物研制涂层气管插管导管并观察其抗菌疗效, 结果发现, 银化合物涂层气管插管导管可以减少 VAP 的发生风险。Berra 等^[17]研究开发了磺胺嘧啶银-聚氨酯复合材料气管导管并进行动物实验, 发现其能有效抑制细菌在呼吸道的生长和定植, 体外实验发现其能有效抑制铜绿假单胞菌的生物膜形成。Kollef 等^[18]为明确银抗菌涂层气管插管导管是否能减少 VAP 的发生风险和确定事件, 在北美 54 个研究中心进行了前瞻性随机对照单盲研究, 结果发现涂层气管插管导管能明显减少并延迟 VAP 的发生, 但对置管的耐受性、重症监护病房(ICU)的入住率、住院时间、病死率等无影响。因 Ag⁺浓度过高和析出后的副反应而未在临床应用, 我们为减少 Ag⁺浓度以提高安全性, 以载银 TiO₂ 为抗菌剂, 经溶胶凝胶方法研制了新型的抗菌涂层气管插管导管, 并获得了国家发明专利。

Ag⁺和 TiO₂ 都具有天然的抗菌作用, Ag⁺是无机抗菌材料中抗菌力最强的物质, 通过接触菌体而起到抗菌、杀病毒的作用。TiO₂ 在可见光或紫外光作用下能发挥氧化还原能力, 具有光催化式杀菌作用, 化学性能稳定。TiO₂ 能将甲醛、甲苯、二甲苯、氨、氮等以及污染物、臭气、细菌、微生物等有害物质分解, 并

表 1 不同浓度载银二氧化钛抗菌涂层气管插管导管的抗菌效果比较[M(Q_L, Q_U)]

组别	样本数(个)	菌落数(个)		
		铜绿假单胞菌	金黄色葡萄球菌	大肠埃希菌
10.0%组	5	0.000(0.000, 0.000)	0.000(0.000, 0.000)	0.000(0.000, 0.000)
5.0%组	5	0.000(0.000, 0.000)	0.000(0.000, 0.000)	0.000(0.000, 0.000)
2.0%组	5	0.000(0.000, 0.000)	0.000(0.000, 0.000)	0.000(0.000, 0.025)
1.5%组	5	0.000(0.000, 0.050)	0.000(0.000, 0.000)	0.000(0.000, 0.075)
1.0%组	5	0.200(0.050, 1.200)	0.000(0.000, 0.150)	0.050(0.025, 0.050)
0.8%组	5	7.300(4.050, 8.350)	4.100(3.300, 4.650)	1.400(0.750, 3.750)
0.6%组	5	9.700(9.000, 10.000)	5.800(5.350, 7.650)	9.500(8.500, 9.800)
0.2%组	5	10.000(8.600, 10.000)	7.400(6.400, 8.250)	9.300(8.750, 9.750)
空白组	5	10.000(8.850, 10.000)	7.700(5.950, 8.600)	9.800(8.500, 10.000)
菌液组	5	10.000(10.000, 10.000)	10.000(10.000, 10.000)	10.000(10.000, 10.000)
χ ² 值	5	44.666	46.841	44.831
P值	5	<0.001	<0.001	<0.001

注:χ²值为 K-W 检验统计量;0.8%组与高浓度组(10.0%、5.0%、2.0%、1.5%、1.0%)比较均 P<0.01;0.8%组与低浓度组(0.6%组、0.2%组)比较均 P<0.01;高浓度组与低浓度组比较均 P<0.01;0.6%组、0.2%组、空白组与菌液组比较均 P>0.05

能去除污染物, 具有自洁性, 性能持久, 不产生二次污染。TiO₂ 杀菌率在无光时达 99%以上, 有紫外光照射时达 99.99%, 可降低病毒的活性, 并且能捕捉、分解空气中的浮游细菌;也能有效除去大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、白色假丝酵母菌等病原菌, 抑制肠病毒、流行性感胃、滤过性病毒等病原体^[19]。Ag⁺均匀地结合到 TiO₂ 表面的介孔中, 形成高效、持久、耐高温、广谱抗菌的载银 TiO₂^[20]。

本研究中我们将载银 TiO₂ 经溶胶凝胶技术, 在医用聚乙烯气管插管导管表面加以抗菌涂层, 开发研制了具有很强结合力的载银 TiO₂ 涂层气管插管导管, 使导管表面具有抗菌性。为了明确导管的抗菌性能和最低有效抗菌剂浓度, 我们设计了浸渍液平板计数法进行检测, 观察的细菌是采用目前重症感染或 VAP 最常见且耐药性高的细菌, 如铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌^[21-22], 以浓度梯度制备抗菌涂层气管导管, 浸渍于标准细菌液中, 进而检测浸渍液中细菌的含量, 以显示其抗菌性能。实验结果显示载银 TiO₂ 涂层气管插管导管具有明确的抗菌性, 抗菌剂浓度梯度 10.0%、5.0%、2.0%、1.5%、1.0%组表现出了几乎相同的强抗菌效果, 达到 98%以上的杀菌率;0.6%组和 0.2%组都表现出低抗菌效果;0.8%组抗菌效果一般, 与 1.0%组、0.6%组比较差异有统计学意义。由此可见, 抗菌涂层导管抗菌性能与抗菌剂浓度有关, 在浓度 1.0%以上, 杀菌性能处于饱和状态, 可几乎完全杀灭所有浸渍液中的细菌。本研究结果为我们深入开发研究抗菌性能导管提供了实验基础, 我们将以此进一步探究其是否存在生物不良反应, 为临床开发应用提供依据。

参考文献

[1] 秦英智. 关注长期机械通气患者的程序化管理[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(3): 130-131.

[2] 王少利, 安卫红, 李宏亮, 等. 北京市某三级甲等医院综合重症监护病房患者器械相关感染的监测分析 [J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(11): 681-684.

[3] 张铂, 秦英智. 经验性抗生素治疗呼吸机相关性肺炎的临床意义[J]. 中国危重病急救医学, 2008, 20(2): 119-120.

[4] 莫敏, 刘松桥, 杨毅. 热湿交换器和加温湿化器对呼吸机相关性肺炎发生率影响的荟萃分析 [J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(9): 513-517.

[5] 冷玉鑫, 宋崖含, 姚智渊, 等. 45°半卧位对机械通气患者呼吸机相关性肺炎影响的 Meta 分析 [J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(10): 587-591.

[6] 严蕊娜. 呼吸机相关性肺炎预防策略[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2011, 25(2): 105-107.

[7] 梁英英, 钱小毛. 重症监护病房呼吸机相关性肺炎的危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(6): 799-800.

[8] 陈德昌. 全身感染: 观察、假设和验证[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(1): 1.

[9] 孙成栋, 李真, 刘斯, 等. 泛耐药鲍曼不动杆菌医院感染的耐药性分析[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(6): 369-372.

[10] 伍育旗, 单红卫, 赵贤瑜, 等. 重症监护病房铜绿假单胞菌医院感染病例对照研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(2): 88-90.

[11] 秦英智. 关注困难脱机的研究现状 [J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(2): 65-67.

[12] 刘向东, 蒲运刚, 于湘友, 等. 集束化治疗颅脑疾病呼吸机相关性肺炎的临床观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18(6): 340-343.

[13] 张赞华, 王益斐, 李国法, 等. 中药制剂气囊上冲洗对重型颅脑外伤患者呼吸机相关性肺炎的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20(3): 162-164.

[14] 魏大臻, 孔万权, 林丽娜, 等. 疏肝健脾汤对重型颅脑损伤患者呼吸机相关性肺炎的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17(4): 206-208.

[15] Pacheco-Fowler V, Gaonkar T, Wyer PC, et al. Antiseptic impregnated endotracheal tubes for the prevention of bacterial colonization [J]. J Hosp Infect, 2004, 57(2): 170-174.

[16] Raad II, Mohamed JA, Reitzel RA, et al. The prevention of biofilm colonization by multidrug-resistant pathogens that cause ventilator-associated pneumonia with antimicrobial-coated endotracheal tubes [J]. Biomaterials, 2011, 32(11): 2689-2694.

[17] Berra L, Kolobow T, Laquerriere P, et al. Internally coated endotracheal tubes with silver sulfadiazine in polyurethane to prevent bacterial colonization: a clinical trial [J]. Intensive Care Med, 2008, 34(6): 1030-1037.

[18] Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, et al. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia the NASCENT randomized trial [J]. JAMA, 2008, 300(7): 805-813.

[19] 杨丽娜, 周光强, 高建峰, 等. 纳米二氧化钛的制备及应用的研究进展[J]. 化工中间体, 2011, 8(3): 17-21.

[20] 张莹, 彭兵, 柴立元, 等. 载银纳米二氧化钛的分散及对 PVC 油漆的改性[J]. 涂料工业, 2011, 41(1): 24-28.

[21] 蒋旭宏, 王原, 华军益, 等. 急诊科 C、D 类慢性阻塞性肺疾病急性发作患者细菌分布及耐药性分析 [J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22(6): 626-629.

[22] 张祎博, 倪语星, 孙景勇, 等. 2010 年中国 CHINET 铜绿假单胞菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(3): 161-166.

(收稿日期: 2013-11-09)
(本文编辑: 李银平)

· 消息 ·

中国科技信息研究所 2013 年版《中国科技期刊引证报告》(核心版)
——临床医学综合类期刊影响因子、总被引频次和综合评价总分前 10 位排序表

期刊名称	影响因子	排位	期刊名称	总被引频次	排位	期刊名称	综合评价总分	排位
中华危重病急救医学	1.465	1	实用医学杂志	6 304	1	中华危重病急救医学	75.2	1
中国疼痛医学杂志	0.904	2	中国全科医学	5 146	2	实用医学杂志	62.0	2
中国全科医学	0.857	3	中华危重病急救医学	3 078	3	中国全科医学	60.5	3
中国医药	0.731	4	中华全科医学杂志	2 778	4	中华急诊医学杂志	45.5	4
中国输血杂志	0.709	5	实用临床医药杂志	2 554	5	中国医药	41.6	5
中华急诊医学杂志	0.697	6	中华急诊医学杂志	2 327	6	中国急救医学	41.2	6
中华全科医学杂志	0.665	7	中国输血杂志	2 325	7	临床误诊误治	41.2	6
实用医学杂志	0.657	8	中国医师进修杂志	2 278	8	中国疼痛医学杂志	40.6	8
中国真菌学杂志	0.607	9	临床和实验医学杂志	2 101	9	中国综合临床	36.3	9
临床输血与检验	0.605	10	中国急救医学	1 890	10	中国临床医学	34.7	10

中国科技信息研究所 2013 年版《中国科技期刊引证报告》(核心版)
——中西医结合医学类期刊影响因子、总被引频次和综合评价总分前 10 位排序表

期刊名称	影响因子	排位	期刊名称	总被引频次	排位	期刊名称	综合评价总分	排位
中国中西医结合急救杂志	1.134	1	现代中西医结合杂志	4 904	1	中国中西医结合杂志	81.4	1
中国中西医结合杂志	0.865	2	中国中西医结合杂志	4 175	2	中西医结合学报	56.4	2
中西医结合学报	0.842	3	中西医结合心脑血管病杂志	2 067	3	现代中西医结合杂志	53.8	3
中国中西医结合肾病杂志	0.528	4	中国中西医结合肾病杂志	1 728	4	中国中西医结合急救杂志	50.1	4
中西医结合肝病杂志	0.522	5	中国中西医结合急救杂志	1 285	5	中国中西医结合消化杂志	36.1	5
中国中西医结合消化杂志	0.475	6	中西医结合学报	1 236	6	世界中西医结合杂志	35.6	6
世界中西医结合杂志	0.410	7	中国中西医结合消化杂志	726	7	中西医结合心脑血管病杂志	33.9	6
中国中西医结合皮肤性病学杂志	0.331	8	中西医结合肝病杂志	746	8	中西医结合肝病杂志	32.2	8
中西医结合心脑血管病杂志	0.324	9	中国中西医结合外科杂志	708	9	中国中西医结合肾病杂志	31.0	9
现代中西医结合杂志	0.294	10	世界中西医结合杂志	698	10	中国中西医结合外科杂志	20.6	10