

丙型肝炎病毒感染与肝脏脂肪变性研究进展

邱秀霞, 左苗, 陆伟 (天津市肝病研究所 天津市第一医院, 天津 300232)

1 肝脏脂肪变性在慢性丙型肝炎患者中的发病情况

据文献报道, 全世界1.7亿慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)患者中, 大约一半的患者伴有肝细胞脂肪变, 10%的儿童CHC患者并发非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)。在排除肥胖、糖尿病、高脂血症及嗜酒之后, 仍有30%左右的CHC患者存在肝细胞脂肪变性^[1]。西方国家CHC患者肝脏脂肪变性的发生率是40%~86% (平均约55%), 而普通人群肝脏脂肪变性的发生率仅为20%~30%^[2,3]。我国有学者针对159例CHC患者的研究发现, 82.39%的CHC患者并发不同程度和病理类型的肝脏脂肪变性^[1]。

2 与慢性丙型肝炎并发肝脏脂肪变性有关的因素

肥胖、糖尿病、大量饮酒、高脂血症、胰岛素抵抗、HCV基因型是CHC并发脂肪肝相关的因素^[4], 部分关于脂肪肝和BMI的研究已有报道。Asselah等^[4]研究指出脂肪肝与BMI并无明显相关性, 单独分析基因型的研究发现丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)基因1型患者脂肪肝的程度与内脏脂肪分布却显著相关, 但在基因3型患者中并无此类发现, 这暗示HCV基因1型患者并发的肝脏脂肪变性可能与代谢综合征有关, 而基因3型患者的肝脏脂肪变性则与HCV呈独立相关。流行病学研究已经指出, 2型糖尿病和慢性HCV感染之间

存在联系, 与CHC并发肝脏脂肪变性有关的协同因素还包括年龄和肝纤维化^[4-6]。

3 慢性丙型肝炎并发肝脏脂肪变性的发病机制

CHC患者并发肝脏脂肪变性可分为代谢性肝脏脂肪变性和HCV诱导的肝脏脂肪变性^[7]。代谢性肝脏脂肪变性的发生与肥胖、高脂血症及胰岛素抵抗有密切的关系, 这种形式的脂肪变近似于过度饮酒引起的脂肪浸润。尽管代谢性肝脏脂肪变性并非由HCV导致, 然而其与HCV的同时存在加速了纤维化的进程。HCV诱导脂肪变的发生机制并不明确, 通常认为HCV引起的细胞病理学效应导致了肝脏脂肪变性^[8]。

3.1 发生在CHC患者体内的脂质代谢异常 CHC患者脂质代谢的改变包括胆固醇、甘油三酯和载脂蛋白B(ApoB)的减少^[9]。部分非基因3型感染者随着HCV的清除, 肝脏脂肪变也得到了改善^[10]。实验模型显示, HCV核心蛋白和非结构蛋白5A(NS5A)蛋白质表达改变了肝细胞内的脂质代谢, 进而引发肝脏脂肪变性^[11,12]。针对CHC并发肝脏脂肪变性核心蛋白转基因鼠模型的研究显示, HCV核心蛋白质通过改变微粒体甘油三酯转运蛋白(MTP)活性干扰ApoB和低密度脂蛋白的装配, 导致肝细胞内甘油三酯的累积以及肝细胞脂肪变性^[13]。对人类的研究也显示, CHC患者特别是基因3型患者中肝脏脂肪变性的严重程度常与ApoB以及甘油三酯的降低有密切的关系^[9,14]。HCV相关的肝脏脂肪变性发生机制包括诱导内质网压力导致高同型半胱氨酸血症, 进而引起内源性的固醇应答失调, 胆固醇和甘油三酯在肝脏

的生物合成和吸收增加,输出减少,肝脏脂肪蓄积。肝脏脂肪变性的程度和同型半胱氨酸水平之间的联系在CHC患者中已有报道。另外,基因背景也影响着HCV相关的肝脏脂肪变性。有学者发现,MTHFR基因的C677T多态性与同型半胱氨酸血症和CHC患者中肝脏脂肪变性的程度有关^[15]。另有研究显示,脂联素也可能是CHC相关肝脏脂肪变性的病因之一。由脂肪细胞分泌的脂联素具有抗脂肪生成的效果,可以保护非脂肪细胞组织如肝脏免于脂肪的蓄积。肝脏脂肪变性的严重程度与脂联素水平的负相关性在CHC患者中已有报道^[16]。宿主和病毒因素均与CHC并发肝脏脂肪变性有关,这两种因素与CHC并发肝脏脂肪变性的关系在下面将进行详细的阐述。

3.2 宿主代谢因素介导的CHC并发肝脏脂肪变性 肝脏脂肪变性可由肝细胞内脂质堆积的程度和分布情况决定。小泡性脂肪变的发生归因于游离脂肪酸 β 氧化的功能失常^[17],而大泡性脂肪变则是在针对非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者的组织学研究中发现的。NAFLD是一种排除了过量饮酒史后,以肝实质细胞脂肪变性和脂肪储积为特点的临床病理征,是隐源性肝硬化的主要原因^[18]。CHC与NAFLD都是相对普遍的疾病,两者并发并不罕见。事实上,5%~10%的CHC患者肝组织活检中发现了非酒精性肝脏脂肪变性的存在^[19,20]。肥胖以及代谢综合征尤其是胰岛素抵抗均可能是引起肝脏脂肪变性的原因。既往研究指出,肥胖是导致肝脏脂肪变性、肝纤维化的危险因素。西班牙的一项研究发现,大部分快速进展为肝纤维化的患者中,其BMI水平均 > 30 ^[21]。一项19例患者的小型研究也显示仅减重5.9 kg(即BMI降低2)即可大幅度减缓CHC患者肝脏脂肪变性及纤维化的进程^[22]。一份1990年的尸检报告显示,22例脂肪肝患者中,有20例是肥胖者且患有糖尿病^[23]。代谢综合征由腹部肥胖所致的胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、高血压和高甘油三酯血症组成,是肝脏脂肪变性的主要诱因^[24,25]。代谢综合征的患者均有

一定程度的IR^[26],且IR被认为是肝脏脂肪变性的主要发病机制^[27-31]。窦爱霞等^[1]2006年的研究指出,“正常情况下,机体通过增加胰岛素分泌来应对肝脏游离脂肪酸(FFA)的大量摄入,一方面将合成的甘油三酯(TG)以极低密度脂蛋白(VLDL)形式运至肝外脂肪组织贮存,另一方面加速 β 氧化合成酮体以供特定组织利用。当IR发生时,机体对激素敏感性脂肪酶抑制作用降低,大量脂肪组织和腹型肥胖堆积的脂肪脂解增加,导致血中FFA浓度迅速升高,肝脏摄取FFA亦随之增加。增加的FFA主要进入线粒体及过氧化物酶体的 β 氧化途径,导致 β 氧化负荷,多余的FFA存积于肝细胞内。此外, β 氧化速度的代偿性增加及部分FFA进入微粒体参加 ω 氧化,导致大量活性氧(ROS)的生成,继而引发氧应激和脂质过氧化反应,线粒体DNA及膜脂质双分子层受损,FFA利用度下降,同时ApoB合成相对减少及肝细胞受损,最终导致肝细胞脂肪变性。部分细胞因子也参与了上述过程,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及脂联素等,其与IR及FFA构成了互为因果的复杂关系网络,相互促进肝脏脂肪变性的发生和发展。代谢性肝脏脂肪变性发生于各种基因型HCV感染者中,可以恶化病程进展导致纤维化的发生^[1]。

3.3 HCV诱导的肝脏脂肪变性 HCV可直接诱导脂肪变的发生^[32]。相对于慢性乙型肝炎和自身免疫型肝炎,CHC患者肝组织活检显示肝脏脂肪变性更为普遍^[33]。CHC患者肝脏脂肪变的发生率是健康人群的2.5倍^[34],发生于CHC患者中的大泡性脂肪变性更多分布于小叶中心区域^[35]。有研究显示,HCV基因3型与CHC并发肝细胞脂肪变性呈独立相关,HCV基因3型患者的肝细胞脂肪变性的程度与其病毒复制水平或血清HCV RNA水平相关,这提示HCV直接参与了肝脏脂肪变性的形成。HCV载量和肝脏脂肪变性程度之间的关系在其他基因型HCV感染者中则很少被发现^[36,37]。同时应注意的是通过聚乙二醇化干扰素- α 、利巴韦林的联合治疗,基因3型HCV感染者在获得持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)的同时,

肝脏脂肪变性的程度亦随之减轻,而随着病毒的再次感染,肝脏脂肪变性亦再次出现。以上发现提示,HCV很可能直接促进肝细胞脂肪变性的发生和发展,但其机制尚不甚明确。基因3型HCV感染的患者肝脏脂肪变性是由HCV诱导的,这种肝脏脂肪变性可以和其他代谢性疾病并存。对于这部分患者,笔者期待随着病毒的成功清除,肝脏脂肪变性的问题也能够随之解决^[38]。

4 HCV对基因表达的影响

在宿主体内,部分基因参与了脂质代谢。针对宿主基因表达改变的基因组分析已经在感染HCV的猩猩体内执行^[39],研究中被检查的3种动物存在不同的感染结果(持久清除、短暂清除和持续清除),基因表达分析在多个时间点被执行。45个以上的基因与病毒血症的发生相关联,其中部分基因参与脂质代谢,包括过氧化物酶体增殖物激活受体- α (PPAR- α),其表达在病毒血症的进展中被下调。另外,固醇调节元件结合蛋白(SREBP)信号通路也和脂质代谢基因相关,其表达在病毒血症的进展中被上调。在病毒血症早期被上调的基因还包括脂肪酶A,其参与膜鞘糖脂生物合成过程中胆固醇酯、甘油三酯和UDP葡萄糖酰基鞘氨醇葡萄糖转移酶的水解。尽管脂肪酸合成酶与HCV RNA的水平无关,其表达在猩猩体内也上调。另有研究指出,基因3a型或1b型HCV核心蛋白质的表达可以激活脂肪酸合成酶启动因子^[39,40]。HCV核心蛋白质参与脂质代谢对于HCV感染的启动和HCV生存周期有着重要意义,并发现在肝细胞转染研究中HCV感染对基因表达的影响。在HCV核心蛋白质表达细胞中,甘油三酯水平未改变,而PPAR- α 的表达、多药物抵抗蛋白3和MTP在第48小时较模拟的转染细胞均明显减少。在第24小时,PPAR- α 未改变,而PPAR- γ 、MTP和脂酰辅酶A氧化酶(AOX)均较对照组有所上调。鼠的活体研究显示,肝内甘油三酯含量增加1.45倍,PPAR- α 、PPAR- γ 、AOX和线粒体肉毒碱棕榈酰基转移酶(CPT)的表达却大大减少,而MTP的表达并无显著变化,为HCV并发肝脏脂

肪变性机制的研究提供了线索^[39,41]。

5 肝脏脂肪变性对慢性丙型肝炎病情进展及抗病毒疗效的影响

肝脏脂肪变性在肝纤维化甚至肝硬化的进展过程中是否存在协同作用,目前尚不明确^[42]。2007年,针对HCV基因1型感染者研究发现,肝脏脂肪变性患者血清氨基转移酶水平、肝组织炎症坏死及纤维化评分均比无肝脏脂肪变性者高,由此推测伴有肝脏脂肪变性的患者更易进展为严重肝脏疾病^[43]。而对HCV基因3型感染者研究发现,仅IR及低血小板计数是进展性肝纤维化发生的独立预测因素,肝纤维化的发生与肝脏脂肪变性无关。故此推测,HCV基因型决定了肝脏脂肪变性是否与肝纤维化形成相关。因考虑基因1型HCV感染并发的肝脏脂肪变性主要与宿主代谢因素尤其是IR有关,而基因3型HCV感染并发的肝脏脂肪变性主要与病毒本身有关,所以在CHC患者中,IR导致的肝脏脂肪变性可能对肝纤维化有影响,而病毒相关性肝脏脂肪变性可能与肝纤维化无关^[44]。肝脏脂肪变性是影响CHC患者抗病毒疗效的重要因素。肝脏脂肪沉积使肝脏的正常结构扭曲,导致药物与肝细胞膜的接触面积减少,影响了抗病毒治疗反应。肥胖患者淋巴循环异常降低了皮下注射给予干扰素的生物利用度,调节T细胞反应的多效性分子瘦素,将更多的Th细胞转变为Th1表型,辅助T细胞及Th1/Th2比值异常导致T细胞功能发生紊乱,从而阻碍病毒的清除^[5]。Conjeevaram等^[43]观察基因1型HCV感染者抗病毒治疗后发现,SVR和IR指数(HOMA-IR值)相关,在HOMA-IR值 ≤ 2 的患者中,有49%可获得完全SVR,而HOMA-IR值 > 2 的患者中,SVR率仅占36%。当在HOMA-IR值的四分位数上时,SVR逐步递减,依次为49%、45%、40%和25%,由此可以推测,IR是HCV感染者抗病毒治疗无应答的重要相关因素,IR影响抗病毒治疗期间的SVR,这与Romem-Gomez等^[45]的研究结论一致^[46]。

6 小结

HCV感染和肝脏脂肪变性有重要关联,HCV

感染者并发肝脏脂肪变性有代谢性肝脏脂肪变性和HCV诱导的肝脏脂肪变性两种形式。代谢性肝脏脂肪变性虽不被HCV启动,但能够加快纤维化直至肝硬化的进程。病毒诱导的肝脏脂肪变性的发生是基因3型HCV通过HCV核心蛋白质和肝细胞之间复杂的相互作用所导致。通过HCV诱导的肝脏脂肪变性机制的认识对HCV感染者的治疗有着关键的指导意义。

7 未来的研究方向

HCV及肝脏脂肪变性之间关系的机制将被揭开。为了充分理解基因3型HCV诱导的肝细胞脂肪变的分子机制,未来的研究需要单独分析病毒及代谢性肝脏脂肪变性。研究应继续聚焦于对CHC患者IR和肝脏脂肪变性诱导的纤维化的治疗。针对脂质代谢紊乱的研究对制定HCV诱导肝脏脂肪变性特异性的治疗方案将起到至关重要的作用。

参考文献

- [1] 窦爱霞, 陆伦根, 曾民德. 肝脏脂肪变性与慢性丙型肝炎相关性研究进展[J]. 肝脏, 2006, 11: 350-352.
- [2] Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection[J]. N Engl J Med, 2002, 347: 975-982.
- [3] Hadziyannis SJ, Sette HJ, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose[J]. Ann Intern Med, 2004, 140: 346-355.
- [4] Asselah T, Brandt LB, Marcellin P, et al. Steatosis in chronic hepatitis C: Why does it really matter?[J]. Gut, 2006, 55: 123-130.
- [5] 田丽艳, 范建高. 慢性丙型肝炎与肝细胞脂肪变[J]. 国外医学·消化疾病分册, 2004, 24: 38-40.
- [6] 施军平, 范建高. 慢性病毒性肝炎合并脂肪肝的诊治对策[J]. 实用肝脏病杂志, 2008, 11: 278-279.
- [7] Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity[J]. Hepatology, 2001, 33: 1358-1364.
- [8] 施军平, 范建高. 肝细胞脂肪变与乙型肝炎相关性研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2008, 28: 100-105.
- [9] Serfaty L, Andreani T, Giral P, et al. Hepatitis C virus induced hypobetalipoproteinemia: a possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C[J]. J Hepatol, 2001, 34: 428-434.
- [10] Kumar D, Farrell GC, Fung C, et al. Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic to hepatocytes: reversal of hepatic steatosis after sustained therapeutic response[J]. Hepatology, 2002, 36: 1266-1272.
- [11] Barba G, Harper F, Harada T, et al. Hepatitis C virus core protein shows a cytoplasmic localization and associates to cellular lipid storage droplets[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94: 1200-1205.
- [12] Shi ST, Polyak SJ, Tu H, et al. Hepatitis C virus NS5A colocalizes with the core protein on lipid droplets and interacts with apolipoproteins[J]. Virology, 2002, 292: 198-210.
- [13] Harrison SA. Steatosis and Chronic Hepatitis C infection: mechanisms and significance[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2005, 3: S92-S96.
- [14] Petit JM, Benichou M, Duvillard L, et al. Hepatitis C virus associated hypobetalipoproteinemia is correlated with plasma viral load, steatosis, and liver fibrosis[J]. Am J Gastroenterol, 2003, 98: 1150-1154.
- [15] Adinolfi LE, Ingrosso D, Cesaro G, et al. Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T polymorphism promote steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C patients[J]. Hepatology, 2005, 41: 995-1003.
- [16] Adinolfi E, Mangoni ED, Zampino R, et al. Review article: hepatitis C virus-associated steatosis-pathogenic mechanisms and clinical implications[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2005, 22: S52-55.
- [17] Burt AD, Mutton A, Day CP. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis[J]. Semin Diagn Pathol, 1998, 15: 246-258.
- [18] Clark JM, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease: an underrecognized cause of cryptogenic cirrhosis[J]. JAMA, 2003, 289: 3000-3004.
- [19] Brunt EM, Ramrakhiani S, Cordes BG, et al. Concurrence of histologic features of steatohepatitis with other forms of chronic liver disease[J]. Mod Pathol, 2003, 16: 49-56.
- [20] Ong JP, Younossi ZM, Speer C, et al. Chronic hepatitis C and superimposed nonalcoholic fatty liver disease[J]. Liver, 2001, 21: 266-271.
- [21] Ortiz V, Berenguer M, Rayon JM, et al. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression[J]. Am J Gastroenterol, 2002, 97: 2408-2414.
- [22] Hickman IJ, Clouston AD, Macdonald GA, et al. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C[J]. Gut, 2002, 51: 89-94.
- [23] Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study and analysis of risk factors[J]. Hepatology, 1990, 12: 1106-1110.
- [24] Scheen AJ, Luyckx FH. Nonalcoholic steatohepatitis and insulin resistance: interface between gastroenterologists and endocrinologists[J]. Acta Clin Belg, 2003, 58: 81-91.
- [25] Marchesini G, Bugiagesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome[J]. Hepatology, 2003, 37: 917-923.
- [26] Yoon EU, Keqin H. Hepatitis C virus (HCV) infection and hepatic steatosis[J]. Int J Med Sci, 2006, 3: 53-56.
- [27] Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities[J]. Gastroenterology, 2001, 120: 1183-1192.
- [28] Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome[J].

- Hepatology,2002,35:373-379.
- [29] Willner IR, Waters B, Pati SR, et al. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: Insulin resistance, familial tendency, and severity of disease[J]. Am J Gastroenterol, 2001,96:2957-2961.
- [30] Pagano G, Pacini G, Musso G, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association[J]. Hepatology,2002,35:367-372.
- [31] Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance[J]. Am J Med,1999,107:450-455.
- [32] Yoon EJ, KQ Hu. Hepatitis C virus (HCV) infection and hepatic steatosis[J]. Int J Med Sci,2006,3:53-56.
- [33] Hwang SJ, Luo JC, Chu CW, et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C virus infection: Prevalence and clinical correlation[J]. J Gastroenterol Hepatol,2001,16:190-195.
- [34] Lonardo A, Adinolfi LE, Loria P, et al. Steatopsis and hepatitis C virus: Mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease[J]. Gastroenterology,2004,126:586-597.
- [35] Zaitoun AM, Al Mardini H, Awad S, et al. Quantitative assessment of fibrosis and steatosis in liver biopsies from patients with chronic hepatitis C[J]. J Clin Pathol, 2001,54:461-465.
- [36] Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K, et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3[J]. J Hepatol,2000,33:106-115.
- [37] Hezode C, Roudot-Thoraval F, Zafrani ES, et al. Different mechanisms of steatosis in hepatitis C virus genotype 1 and 3 infections[J]. J Viral Hepat,2004,11:455-458.
- [38] Patton HM, Patel K Behling C, et al. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients[J]. J Hepatol,2004,40:484-490.
- [39] Su AI, Pezacki JP, Wodicka L, et al. Genomic analysis of the host response to hepatitis C virus infection[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2002,99:15669-15674.
- [40] Jackel-Cram C, Babiuk LA, Liu Q. Up-regulation of fatty acid synthase promoter by hepatitis C virus core protein: genotype-3a core has a stronger effect than genotype-1b core[J]. J Hepatol,2007,46:999-1008.
- [41] Yamaguchi A, Tazuma S, Nishioka T, et al. Hepatitis C virus core protein modulates fatty acid metabolism and thereby causes lipid accumulation in the liver[J]. Dig Dis Sci,2005,50:1361-1371.
- [42] 张萃萃, 王亚东, 赵彩彦. 慢性病毒性肝炎与肝脏脂肪变性[J]. 国际内科学杂志,2008,35:431-434.
- [43] Conjeevaram HS, Kleiner DE, Everhart JE, et al. Race, insulin resistance and hepatic steatosis in chronic hepatitis C[J]. Hepatology,2007,45:80-87.
- [44] Bugianesi E, Marchesini G, Gentilecore E, et al. Fibrosis in genotype 3 chronic hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease: Role of insulin resistance and hepatic steatosis[J]. Hepatology,2006,44:1648-1655.
- [45] Romero-Gomez M, Viloria MDM, Andrade RJ, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients[J]. Gastroenterology, 2005,128:636-641.
- [46] Zein NN, Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. J Hepatol,2005,42:315-322.

收稿日期: 2012-04-22

•消息•

本刊网上采编系统开通使用通知

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《中国肝脏病杂志(电子版)》编辑部引进了期刊采编系统,并建设了门户网站。该采编系统在功能上可以实现作者在线投稿、在线查询稿件处理进展;编辑在线收稿、送审,在线编辑加工;审稿专家在线审稿;各种表格、数据的批量生成和保存等。请作者登陆编辑部网址<http://zggbzz.j-ditan.com>,注册后进行在线投稿并查询稿件处理进度。敬请广大读者、投稿作者、审稿专家使用本系统,并向编辑部反馈意见,以不断对系统进行改进。如您在操作上碰到任何问题,请与编辑部联系(010-84322058)。感谢您对本刊的关注与支持!

本刊编辑部