

乙型肝炎相关性肝癌患者围手术期HBV DNA的变化及其影响因素

郑盛¹, 唐映梅², 杨晋辉² (1.云南省第三人民医院 肝病中心, 昆明 650011; 2.昆明医科大学附属第二医院 肝病中心, 昆明 650000)

摘要: 目的 探讨乙型肝炎相关性肝癌患者围手术期HBV DNA水平变化的影响因素, 比较抗病毒治疗与未抗病毒治疗对患者术后肝功能恢复的影响。方法 选择65例未达到抗病毒治疗标准的乙型肝炎相关性肝癌患者, 定量检测其术前和术后第3天的HBV DNA载量及白细胞介素(IL)-6、IL-10、IL-27的水平。根据术后HBV DNA载量, 将患者分成HBV DNA升高(激活)组和不变组。升高组给予抗病毒治疗。记录所有患者术前、术后肝功能指标。用SPSS 17.0进行统计学分析。结果 入组患者HBV激活率为37% (24/65), 术前HBV DNA $< 1 \times 10^4$ IU/ml的患者, 术后HBV激活率为75% (18/24)。Logistic回归分析显示肿瘤直径 ($P = 0.006$) 及肝切缘无水酒精注射 ($P = 0.004$) 是引起HBV再激活的独立危险因素。ELISA结果示术后IL-10升高与HBV再激活有关 ($P = 0.001$), IL-6升高及IL-27降低与HBV不变有关 ($P = 0.000$)。术后HBV DNA升高且行抗病毒治疗的患者, 术后肝功能恢复情况与其他患者比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 肝癌切除术可能引起患者HBV再激活, 围手术期内应监测HBV DNA载量的变化。肿瘤直径、术中行肝切缘无水酒精注射术是HBV再激活的独立危险因素。患者术后IL-10、IL-6水平的变化可能与HBV DNA的变化有关。术后HBV再激活近期不会加重肝功能损伤, 术后抗病毒治疗对患者近期肝功能的恢复无明显促进作用。

关键词: 肝炎病毒, 乙型; 脱氧核糖核酸酶类; 癌, 肝细胞; 抗病毒药

Changes in perioperative level of HBV DNA in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma and their influences

ZHENG Sheng¹, TANG Ying-mei², YANG Jin-hui² (1.Center of Liver Diseases, Yunnan The Third People's Hospital, Kunming 650011, China; 2.Center of Liver Diseases, The Second Hospital Affiliated to The Kunming Medical University, Kunming 650000, China)

Abstract: Objective To investigate the influences in perioperative variations in serum levels of HBV DNA in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma (HCC), and to observe the differences in postoperative recovery of liver function between the antiviral treatment group and the non-antiviral treatment group of patients. **Methods** From Jan. 2012 to Aug. 2013, 65 patients whose preoperative serum levels of HBV DNA below the recommended level of antiviral treatment were included into the study. The serum levels of HBV DNA, IL-6, IL-10 and IL-27 preoperatively and on postoperative day 3 were measured. Using the postoperative serum levels of HBV DNA, the patients were divided into 2 groups: the high level group and low level group. Patients in the high level group received antiviral treatment, but the low level group did not. The changes in preoperative and postoperative liver function and other data of the patients were recorded and analyzed by the SPSS 17.0 software. **Results** The reactivation rate of serum HBV DNA in the HBsAg-positive HCC patients was 37% (24/65). In patients with a preoperative HBV DNA level $< 1 \times 10^4$ IU/ml the postoperative HBV reactivation rate was up to 75% (18/24). Logistic regression analysis showed tumor

diameter ($P = 0.006$) and injecting anhydrous alcohol into the resection margin ($P = 0.004$) were independent risk factors of postoperative HBV reactivation. Postoperative serum IL-10 elevation was associated with HBV reactivation ($P = 0.001$). On the contrary, serum IL-6 level elevation was associated with HBV reactivation ($P < 0.01$). When compared with the low level group, postoperative serum alanine aminotransferase, total bilirubin and albumin in the high level group showed no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusions** Hepatectomy could reactivate HBV replication during the perioperative period. A close monitoring of HBV DNA during the perioperative period was necessary, especially in patients with low HBV DNA levels. The tumor diameter and injecting anhydrous alcohol into the resection margin were independent risk factors of postoperative increase in HBV DNA. Changes in serum IL-10 and IL-6 levels after hepatic resection might be related to the elevation of HBV DNA level. In addition, reactivation of HBV did not aggravate damages in postoperative liver function. Antiviral treatment did not promote recovery of liver function in the early stage.

Key words: Hepatitis B virus; Deoxyribonucleases; Carcinoma, hepatocellular; Antiviral agents

原发性肝癌的治疗仍以手术切除为主要手段。已有研究证实化疗和经动脉化疗栓塞(TACE)治疗能引起乙型肝炎相关性肝癌患者HBV再激活^[1-3],而肝切除术能否引起HBV再激活尚有争议。本研究针对术前未达到抗病毒治疗标准的肝癌患者,通过比较手术前后患者HBV DNA载量和肝功能的变化,探讨手术能否引起HBV再激活及其相关因素,以便为乙型肝炎相关性肝癌患者的抗病毒治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2012年1月至2013年8月昆明医科大学附属第二医院肝病中心接诊的原发性肝癌患者中选取符合以下条件者入组:①患者术前确诊为原发性肝癌^[4],影像学及临床评估可行开放性手术并达到根治性切除;术前未接受抗病毒治疗,术后病理证实为肝细胞癌;②患者合并慢性乙型肝炎,但根据2010年中国慢性乙型肝炎防治指南,术前检测结果尚未达到抗病毒治疗标准。即:①HBeAg阳性者,HBV DNA $< 10^5$ IU/ml; HBeAg阴性者,HBV DNA $< 10^4$ IU/ml;②ALT小于正常上限2倍。研究排除既往接受抗病毒治疗、TACE治疗和复发后再次行肝癌切除术的患者。根据上述标准共65例患者入组,男性48例,女性17例,平均年龄(49 ± 11)岁。根据术前和术后第3天的HBV DNA载量变化,将65例患者分为两组:①HBV DNA升高组:包括术前HBV DNA低于最低检出下限(即HBV DNA < 500 IU/ml),术后出现可测量值的患者以及术后HBV DNA载量较术前有1个及1个以上数量

级增加的患者;②HBV DNA不变组:手术前后HBV DNA载量在同一数量级。两组患者术后采用相同药物护肝治疗。HBV DNA升高组从术后第3天开始接受抗病毒治疗。抗病毒药物为恩替卡韦(0.5 mg/d,每日1次)。

1.2 检测指标 术前每例患者抽取空腹外周静脉血6 ml,检测肝功能、乙型肝炎病毒标志物、HBV DNA载量、ELISA定量检测IL-6、IL-10、IL-27水平。术后第3天再次抽取空腹外周静脉血6 ml,检测HBV DNA载量,ELISA法定量检测IL-6、IL-10、IL-27。术后第3、7、10、12天各抽血检查1次肝功能。HBV DNA载量测定采用PCR方法结合荧光探针的扩增技术,试剂盒购于广州达安基因生物工程有限公司(试剂盒说明书中1 IU/ml = 1拷贝/ml)。ELISA试剂盒购自德国IBL公司。

1.3 统计学处理 采用SPSS 17.0统计学软件。对于可能引起HBV DNA术前、术后载量变化的危险因素采用Logistic回归分析;体液免疫指标及术后肝功能恢复情况采用配对 t 检验比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术后情况 两组患者术后无难治性腹水、肝性脑病、肝功能衰竭等并发症发生,无围手术期死亡病例。术后出现HBV DNA升高的24例(37%),HBV DNA无变化的41例(63%)。在HBV DNA升高组中,术前HBV DNA $< 1 \times 10^4$ IU/ml的患者占75%(18/24)。

2.2 两组患者Logistic回归分析情况 两组患者

Logistic回归分析显示肿瘤大小($P = 0.037$ 、 0.006 , $OR = 9.129$ 、 15.041)及术中行肝切缘无水酒精注射术($P = 0.004$, $OR = 8.700$)是引起HBV再激活的独立危险因素。性别、年龄、HBsAg、HBeAg、AFP、手术方式、手术时间、有无肝门阻断、肿瘤数目、有无门脉癌栓、有无合并肝硬化等与术后HBV DNA变化无关,见表1、2。

2.3 两组患者体液免疫指标比较 HBV DNA升高组中, IL-10、IL-27较术前明显升高($P = 0.001$ 、 0.016), 而手术前后IL-6差异无统计学意义($P = 0.375$)。HBV DNA不变组中, IL-6、IL-27较术前升高($P = 0.000$ 、 0.001), 而IL-10则较术前降低($P = 0.018$), 见表3。

2.4 两组患者HBV DNA水平及围手术期肝功能比较 两组患者术后第3天的肝功能指标分别与术前相同指标相比较, ALT差值、TBil差值和ALB差值无统计学差异($P > 0.05$), 见表4。

2.5 两组患者术后肝功能比较 HBV DNA升高组在术后第3天接受抗病毒治疗, HBV DNA不变组患者仅行常规辅助治疗, 比较两组患者肝功能恢复情况。具体比较指标包括: ①ALT术后恢复时间: 术后ALT降至正常上限2倍以内为恢复正常; ②ALT变化程度: 术后ALT峰值-术前ALT值; ③TBil术后恢复时间: 术后TBil降至 $31.4 \mu\text{mol/L}$ 以内为恢复正常; ④TBil变化程度: 术后TBil峰值-术前TBil值; ⑤ALB变化程度: 术前ALB值-术后ALB最低值。分析显示两组患者的ALT恢复时间($P = 0.317$)、ALT变化($P = 0.150$)、TBil恢复时间($P = 0.849$)、TBil变化($P = 0.689$)及ALB变化($P = 0.928$)差异均无统计学意义, 见表5。

3 讨论

近年来研究发现, 合并乙型肝炎的肿瘤患者在接受化疗过程中容易出现病毒再激活, 进而加重肝功能损伤^[5]。在淋巴瘤、乳腺癌和慢性淋巴细胞白血病患者病毒再激活尤为明显。有学者报道在多发性骨髓瘤患者HBV感染的发生率为26%, 其中47%的患者接受化疗后出现了HBV再激活; 合并HBV感染的多发性骨髓瘤患者在使用利妥昔单抗后更

易出现严重的HBV再激活甚至导致暴发性肝炎^[6]。亦有文献报道TACE可导致HBV再激活, 其中李荣宽等^[7]研究显示HCC患者TACE术后HBV激活率为38.46%, 原因系化疗药物导致。

在我国, 大多数肝细胞癌是在HBV感染慢性化并伴随肝硬化基础上演化而来, 约占发病总人数的85%^[8,9]。目前对于原发性肝癌的治疗, 手术仍是最主要的方法。但手术也不同程度地降低了患者的免疫功能, 因此也有可能引起HBV再激活。已有研究表明, HCC患者术后HBV DNA载量越高, 肝功能损伤越重, 肝癌复发风险越大^[10]。因此, 原发性肝癌围手术期抗病毒治疗也逐渐受到重视。但是, 对于手术前未达到抗病毒治疗标准的HCC患者是否需要接受抗病毒治疗, 目前研究较少。本研究以手术前未达到抗病毒治疗标准的HCC患者为研究对象, 通过比较手术前后患者HBV DNA载量和肝功能变化, 探讨手术是否可以引起HBV再激活, 以便为HCC患者抗HBV治疗提供依据。

本研究表明, 肝癌切除术能够引起HBV再激活, 其中术前HBV DNA $< 1 \times 10^4 \text{ IU/ml}$ 的患者占有较大比例。既往的研究认为高病毒载量的HCC患者术后容易出现病毒再激活。然而, 本研究结果表明, 手术亦能导致术前低病毒载量的HCC患者乙型肝炎病毒再激活。这提示对于这类患者围手术期抗病毒治疗也同样不能忽视。本课题组进一步探讨了引起病毒再激活的临床病理因素, 首先发现肿瘤大小是HBV再激活的独立危险因素, 尤其是直径在5~10 cm之间的肿瘤。考虑可能的原因是HCC患者大多为HBeAb阳性, HBV整合在肝细胞中, 在人体免疫系统的监视下呈相对稳定状态。但术后剩下的相对正常的肝脏在体内多种细胞因子的诱导下, 因组织缺乏而出现代偿性再生, 而HBV本身的嗜肝性则导致其趁势继续侵犯肝细胞, 进而引起HBV DNA载量增加^[11]。本课题组推测当肿瘤 $< 5 \text{ cm}$ 时, 肝切除量较少, 肝再生不明显, 所以HBV DNA载量变化也不明显。当肿瘤 $> 10 \text{ cm}$ 时, 肝切除量通常较大。由于HBV主要存在于肝细胞中, 大量肝切除将导致大量HBV被移除体外, 引起残肝内病毒数

表 1 两组患者影响HBV DNA变化的临床病理因素（单因素分析，例）

临床病理因素		HBV DNA升高组（n = 24）	HBV DNA不变组（n = 41）	OR	P
性别	男	16	32	0.714	0.510
	女	8	9		
年龄	< 40岁	5	10	2.667	0.186
	≥ 40岁	19	31		
HBsAg	< 200 IU/ml	7	19	0.939	0.061
	≥ 200 IU/ml	17	22		
HBeAg	阳性	3	8	2.875	0.223
	阴性	21	33		
AFP	< 400 ng/L	16	15	0.389	0.101
	≥ 400 ng/L	8	26		
手术方式	规则切除	11	20	0.545	0.285
	不规则切除	13	21		
手术时间	< 240分钟	16	23	0.907	0.871
	≥ 240分钟	8	18		
肝门阻断	有	21	27	0.886	0.883
	无	3	14		
肿瘤数目	1个	17	25	0.778	0.670
	≥ 2个	7	16		
门脉癌栓	有	3	11	1.833	0.429
	无	21	30		
肿瘤直径	< 5 cm	7	8	7.583	0.031
	5 ~ 10 cm	15	17	9.455	0.009
	≥ 10 cm	2	16		
切缘无水酒精注射	有	14	15	6.000	0.003
	无	10	26		
肝硬化	有	9	25	2.325	0.129
	无	15	16		

表 2 两组患者影响HBV DNA变化的临床病理因素（多因素Logistic回归分析，例）

临床病理因素		HBV DNA升高组（n = 24）	HBV DNA不变组（n = 41）	OR	95%CI	P
肿瘤大小	< 5 cm	7	8	9.129	1.149, 72.548	0.037
	5 ~ 10 cm	15	17	15.041	2.165, 104.508	0.006
	≥ 10 cm	2	16			
切缘无水酒精注射	有	14	15	8.700	2.022, 37.431	0.004
	无	10	26			

表 3 两组患者体液免疫指标的变化（pg/ml, $\bar{x} \pm s$ ）

指标		HBV DNA升高组（n = 24）	P	HBV DNA不变组（n = 41）	P
IL-6	术前	1429.9 ± 69.7	0.375	1414.5 ± 97.3	0.000
	术后	1471.8 ± 109.6		1540.2 ± 61.9	
IL-10	术前	604.1 ± 32.7	0.001	612.9 ± 27.7	0.018
	术后	685.0 ± 15.4		523.6 ± 36.5	
IL-27	术前	810.7 ± 53.6	0.016	837.5 ± 66.8	0.001
	术后	1074.1 ± 29.8		1076.3 ± 23.2	

表 4 两组患者血清HBV DNA水平变化与围手术期肝功能变化的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	HBV DNA升高组 (n = 24)	HBV DNA不变组 (n = 41)	P
ALT差值 (U/L)	394.1 ± 92.5	383.9 ± 68.8	0.192
TBil差值 (μmol/L)	16.7 ± 5.1	15.6 ± 4.9	0.246
ALB差值 (g/L)	9.1 ± 4.7	9.3 ± 3.6	0.488

表 5 两组患者术后肝功能恢复情况的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	HBV DNA升高组 (n = 24)	HBV DNA不变组 (n = 41)	P
ALT恢复时间 (d)	10.4 ± 2.1	9.7 ± 2.8	0.317
ALT变化 (U/L)	568.5 ± 83.7	530.0 ± 57.4	0.150
TBil恢复时间 (d)	7.6 ± 4.6	7.9 ± 5.1	0.849
TBil变化 (μmol/L)	23.2 ± 9.4	21.5 ± 7.2	0.689
ALB变化 (g/L)	11.2 ± 3.6	10.9 ± 2.7	0.928

量急剧较少；而且由于残肝体积较小，短时间内肝细胞再生亦较困难，因此在术后早期也难于检测到HBV再激活。而肿瘤直径在5~10 cm的患者，术后肝组织再生较前两者明显，且残肝体积及病毒基数较大，为HBV增殖创造了有利条件，因此容易在术后第3天检测到HBV再激活。其次，本课题组还发现术中给予肝切缘注射无水酒精也是引起HBV再激活的独立危险因素。具体机制尚不清楚，有待于进一步研究。

患者免疫力降低是HBV再激活的重要原因^[12]。本研究显示IL-6在HBV DNA不变组术后水平较术前显著升高。已有研究^[13]表明，IL-6可在HBV的转录水平抑制其复制。低水平的IL-6预示着宿主免疫力降低，引起HBV DNA复制增加；相反，IL-6水平增高，患者免疫力增强，抑制HBV DNA增殖，因此未见HBV再激活。本研究还发现IL-10水平也与HBV DNA载量呈正相关。目前诸多研究证实IL-10是免疫抑制因子，其表达增加能降低机体免疫功能，加重病毒对机体的感染，加速慢性乙型肝炎、肝硬化向肝细胞癌转变的过程^[14]。降低IL-10的表达，或阻断IL-10受体，都可以促进机体的免疫功能清除病毒^[15]。因此术后IL-10水平升高意味着术后机体免疫功能降低，可能是导致HBV再激活的原因之一。本研究两组患者术后血清IL-27的值均显著高于术前，提示IL-27与HBV DNA的变化无明显相关性。但亦有研究显示，IL-27在肝癌患者血清中的表达高于肝硬化、急慢性肝炎及健康人群^[16]。在

感染HBV早期，IL-27起保护作用，防止肝脏被进一步损伤；在HCC患者，IL-27可以抑制肿瘤生长^[17]。所以血清IL-27的变化虽然与HBV无直接相关性，但其高表达却是一种机体的自我保护机制。

HBV再激活常加重肝功能损伤甚至导致肝衰竭。患者术后肝功能变化与手术创伤和HBV再激活均密切相关^[18]。但是，在本研究显示，两组患者术后第3天肝功能指标与术前比较，差异并无统计学意义 ($P > 0.05$)。其原因可能是ALT是肝细胞损伤较敏感的指标，虽然手术创伤和HBV再激活均能引起其升高，但术后早期肝功能的损伤主要由手术创伤引起，而HBV再激活则需要通过免疫应答造成自身损伤间接破坏肝细胞，相对与手术打击造成的创伤，此过程未能在术后早期显现。TBil和ALB是肝切除术肝损伤的最常用指标。HBV复制与TBil和ALB水平无显著相关性，可能与其半衰期较长，短时间内无明显变化有关。另外，术后给予相应辅助治疗，也起到了保护肝功能的作用，减轻了肝功能的进一步损伤。

针对术后出现HBV再激活的患者均及时给予抗病毒治疗，但术后抗病毒治疗组和未抗病毒治疗组患者肝功能指标的变化差异并无统计学意义 ($P > 0.05$)。由此可见，术后行抗病毒治疗与否对近期肝功能的恢复无明显影响，术后肝功能损伤主要有手术造成的创伤引起。有研究^[19]证实术后行抗病毒治疗对预防远期肝功能损伤及肝癌复发是有效而且必要的，但本研究未行术后远期肝功能指标及复发

率的观察。

总之, 本研究表明, 对于术前未达到抗病毒治疗标准的HCC患者, 肝癌切除手术能引起HBV再激活; 肿瘤直径及术中行肝切缘无水酒精注射术是引起HBV再激活的独立危险因素。患者术后IL-6、IL-10表达的变化可能与HBV DNA的变化有关。患者术后早期肝功能损伤主要由手术创伤引起, 与术后HBV激活无明显相关。术后给予抗病毒治疗对近期的肝功能恢复无明显促进作用。

参考文献

- [1] Huang L, Li J, Lau W, et al. Perioperative reactivation of hepatitis B virus replication in patients undergoing partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27: 158-164.
- [2] 赵善琳, 韦燕. 恶性肿瘤患者化疗后乙型肝炎病毒再激活[J]. 医学综述, 2011, 17: 2114-2117.
- [3] Huang G, Lai Eric CH, Lau W, et al. Posthepatectomy HBV reactivation in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma influences postoperative survival in patients with preoperative low HBV-DNA levels[J]. Ann Surg, 2013, 257: 490-505.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2010版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27: 1141-1159.
- [5] Marcucci F, Mele A. Hepatitis viruses and non-Hodgkin lymphoma: epidemiology, mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities[J]. Blood, 2011, 117: 1792-1798.
- [6] Huang B, Li J, Zhou Z, et al. High prevalence of hepatitis B virus infection in multiple myeloma[J]. Leuk Lymphoma, 2012, 53: 270-274.
- [7] 李荣宽, 诸葛宇征, 李振磊, 等. 经肝动脉化疗栓塞术和经肝动脉栓塞术治疗对原发性肝癌患者乙型肝炎病毒DNA的影响[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2011, 5: 6109-6110.
- [8] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61: 69-90.
- [9] Kew MC. Epidemiology of chronic hepatitis B virus infection, hepatocellular carcinoma, and hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma[J]. Pathol Biol, 2010, 58: 273-277.
- [10] Kim BK, Park JY, Kim Y, et al. Persistent hepatitis B viral replication affects recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. Liver Int, 2008, 28: 393-401.
- [11] Takai S, Tsurumi H, Ando K, et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in haematological malignancies and liver injury following chemotherapy[J]. Eur J Haematol, 2005, 74: 158-165.
- [12] Yoshida T, Kusumoto S, Inagaki A, et al. Reactivation of hepatitis B virus in HBsAg-negative patients with multiple myeloma: two case reports[J]. Int J Hematol, 2010, 91: 844-849.
- [13] Hosel M, Quasdorff M, Wiegmann K, et al. Not interferon, but interleukin-6 controls early gene expression in hepatitis B virus infection[J]. Hepatology, 2009, 50: 1773-1782.
- [14] Elizabeth B, Wilson G. The role of IL-10 in regulating immunity to persistent viral infection[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2011, 350: 39-65.
- [15] Chan SL, MO FK, Wong CS, et al. A study of circulating interleukin 10 in prognostication of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2012, 118: 3984-3992.
- [16] Wang HL, Zhang HY, Zhai ZH, et al. The correlation between hepatitis B virus infection and IL-27[J]. Biomed Mater Eng, 2012, 22: 187-193.
- [17] Jung-Ta K, Hsueh-Chou L, Shu-Mei T, et al. Rather than interleukin-27, interleukin-6 expresses positive correlation with liver severity in native hepatitis B infection patients[J]. Liver International, 2011, 12: 928-936.
- [18] Shin WL, Fang CT, Chen PJ. Anti-viral treatment and cancer control[J]. Recent Results Cancer Res, 2013, 193: 269-290.
- [19] Lee S, Kwon CH, Moon HH, et al. Antiviral treatment for hepatitis B virus recurrence following liver transplantation[J]. Clin Transplant, 2013, 27: 597-604.

收稿日期: 2013-10-21

· 消息 ·

《中国肝脏病杂志(电子版)》官方微信已开通

《中国肝脏病杂志(电子版)》已开通官方微信, 成为一本集光盘、纸版、网络、手机报、微博、微信等多位一体的国家级电子期刊。用户可登陆微信平台, 查找公众号, 输入“中国肝脏病杂志电子版”或“zhongguoganzangbing”或扫描二维码(见封底)进行关注。

本刊编辑部