

# 原发性血色病临床病理诊断研究进展

孙磊<sup>1,2</sup>, 刘红刚<sup>1</sup> (1.首都医科大学附属北京同仁医院 病理科, 北京 100730; 2.首都医科大学附属北京地坛医院 病理科, 北京 100015)

**摘要:** 原发性血色病 (hereditary haemochromatosis, HH) 是一种常染色体隐性遗传病, 由于基因突变导致小肠铁吸收增加, 进而使铁在组织内沉积, 导致组织损伤, 肝脏是受影响的主要器官。最常见的类型是HFE相关原发性血色病, 非HFE相关原发性血色病较少见。HH最初的临床表现是非特异性的, 临床诊断时多是晚期, 常见的临床并发症包括肝硬化、糖尿病、皮肤色素沉着和肝细胞癌等。当HH患者肝功能异常或血清铁蛋白高于1000  $\mu\text{g/L}$ 时应进行肝组织活检, 这有助于鉴定铁沉积的程度和纤维化分期。本文对HH的临床表现和病理诊断进行综述, 包括铁沉积引起的组织学改变、肝铁浓度测量和治疗后病理改变。

**关键词:** 原发性血色病; 临床诊断; 病理诊断

## Progress of clinical and pathological diagnosis of hereditary hemochromatosis

SUN Lei<sup>1,2</sup>, LIU Hong-gang<sup>1</sup> (1.Department of Pathology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China; 2.Department of Pathology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

**Abstract:** Hereditary haemochromatosis (HH) is an autosomal recessive genetic disease which increased intestinal absorption of iron due to gene mutation. Hereditary haemochromatosis may cause the accumulation of iron in tissues and sometimes lead to organ damage, liver is the major organ affected by HH. The most common type of HH is HFE related HH and non-HFE associated haemochromatosis is rare. Symptoms and signs are initially non-specific, so the disease is often diagnosed at a late stage when substantial organ damage has already occurred. The most common clinical complications of HH include cirrhosis, diabetes, hyperpigmentation of the skin, and hepatocellular carcinoma. Liver biopsy should be performed in patients with HH if the liver enzymes are elevated or serum ferritin is higher than 1000  $\mu\text{g/L}$ . This is useful to determine the degree of iron overload and the stage of fibrosis. This review summarised the clinical presentation and pathological diagnosis, including histological changes caused by iron deposition, measurement of the hepatic iron concentration and changes after treatment.

**Key words:** Hereditary haemochromatosis; Clinical diagnosis; Pathological diagnosis

血色病 (haemochromatosis) 是指肝脏、胰腺、心脏和其他器官因大量铁沉积导致器官功能损害和结构破坏的疾病, 按病因分为原发性和继发性两大类。原发性血色病又称遗传性或特发性血色病, 是由先天性铁代谢障碍所致, 在白种人中较常见, 尤其在北欧人群中的发病率可高达1/200。约1/10的白色人种是HFE突变基因携带者<sup>[1]</sup>。自1865年发现此病以来, 研究人员对其发病机制和病理生理过程已进行了大量的研究, 认为原发性血色病 (hereditary haemochromatosis, HH) 是与组织器官内铁沉积相关的疾病, 铁沉积会导致肝硬化、心力衰竭、糖尿病和关节炎等, 并且有发展为肝细胞癌

的可能。

## 1 HFE 相关原发性血色病

1996年, HFE基因突变的发现使研究人员对这一疾病有了新的认识, HFE基因位于第6号染色体短臂 (6p21.3), 该基因突变会引起第282位的半胱氨酸被酪氨酸取代 (C282Y)<sup>[2]</sup>; 随后, 另外两个突变也相继被发现, 即第63位的门冬氨酸被组氨酸取代 (H63D) 和65位的半胱氨酸被丝氨酸取代 (S65C)。最常见的引起HFE相关HH的突变是C282Y纯合突变, 其次是C282Y/H63D或C282Y/S65C复合杂合突变, C282Y纯合子占典型HH患者的80%~90%<sup>[3]</sup>。目前认为H63D与S65C单独存在通常不会引起铁过载, 除非存在C282Y复合杂合子, 即C282Y/H63D或C282Y/S65C。约38%~50%

的C282Y纯合子患者有表型表达,即发生铁过载,10%~33%的C282Y纯合子患者会发展为严重的铁过载并伴随器官损伤和血色病的临床表现<sup>[4,5]</sup>。因此,欧洲肝脏病研究协会认为,血色病有不同的发展阶段<sup>[1]</sup>:第1阶段仅基因异常,没有铁储积增加,此类患者有“遗传敏感性”;第2阶段是具有基因异常和铁过载表型表达的证据,但尚无组织或器官损伤;第3阶段是具有基因异常及铁过载,并有一定程度的铁沉积导致的组织和器官的损伤。

2 非 HFE 相关原发性血色病

非HFE相关原发性血色病较少见,占遗传性铁过载疾病的15%或更少<sup>[6]</sup>。包括幼年型血色病(juvenile hemochromatosis)、转铁蛋白受体2(transferrin receptor-2, Tfr2)基因突变及膜铁转运蛋白SLC40A1基因突变导致的血色病<sup>[6]</sup>,分别被称为2型、3型及4型血色病。幼年型血色病较常见,其有两种可能的基因突变<sup>[7]</sup>,最常见的是2a型HH,由位于染色体1q上的血幼素(hemojuvelin)基因突变引起,常见突变类型为G320V<sup>[8]</sup>;少见的是2b型HH,由hepcidin基因(HAMP)突变引起,该基因的突变会导致铁吸收的上调。Tfr2基因突变会导致肝细胞对体内铁含量的异常感受,进而导致一种常染色体隐性遗传形式的HH,也被称作3型HH<sup>[9]</sup>。多余的铁沉积在肝细胞,类似于HFE相关的HH。由SLC40A1基因突变引起的HH较少见,该基因主要编码铁转运蛋白(ferroportin, FPN),基因突变会导致铁输出受损,使铁沉积在肝细胞和网状内皮细胞<sup>[10]</sup>,其遗传方式为常染色体显性遗传,即已知的4型HH。

3 临床诊断

HH患者通常无临床症状,特别是早期。即使有临床症状,一般也不明显并且是非特异性的。早期症状包括乏力、嗜睡、关节痛和性能力受损,晚期症状包括关节痛、骨质疏松、肝硬化、肝癌、心肌病、心律失常、糖尿病和性功能减退等<sup>[3,11]</sup>,

见表1。此外,典型的肝硬化、糖尿病和青铜色皮肤色素沉着的临床三联征也很少存在<sup>[12]</sup>。有症状的HH很少见于40岁以内的患者,女性月经推迟了铁的沉积,因此症状多出现在绝经、子宫切除术或长期连续使用口服避孕药之后。但随着基因检测的出现,男性和女性诊断的平均年龄趋于相似。一项对C282Y纯合子患者12年的队列研究显示28.4%的男性存在铁超载疾病,而在女性中则仅为1.2%<sup>[13]</sup>。HH临床发病也与基因突变位点有关,只有10%~33%的C282Y纯合突变HH患者会有终末期器官损伤<sup>[4]</sup>。另外,仅有4.4%~11.8%的男性和最多2.7%的女性会有肝硬化的表现<sup>[14]</sup>。在复合杂合突变患者(C282Y/H63D)中临床症状的发生率更低,这部分患者约占HH病例的5%<sup>[2]</sup>。

4 实验室诊断

主要的实验室检查包括血清铁蛋白水平(serum ferritin, SF)和转铁蛋白饱和度(transferrin-iron saturation, TS)。正常情况下,女性血清铁蛋白水平 $\leq 200 \mu\text{g/L}$ ,男性铁蛋白水平 $\leq 300 \mu\text{g/L}$ <sup>[15,16]</sup>,但有时无铁储存增加铁蛋白水平也会升高,如当存在病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝病或酒精性肝病及其他慢性炎症时,均可引起SF升高<sup>[11]</sup>。当转铁蛋白饱和度(即血清铁除以总铁结合力)连续两次大于45%时,需怀疑HH<sup>[15,16]</sup>。若SF和TS任一指标异常,则需进行HFE基因突变检测<sup>[11]</sup>。正常的铁蛋白水平及转铁蛋白饱和度小于45%,阴性预测值为97%,则可排除铁超载<sup>[16]</sup>。一项血色病筛查研究筛查了99711例北美患者后发现,C282Y纯合子患者中57%的女性和88%的男性SF升高<sup>[15]</sup>。多项研究显示HH患者如果SF显著升高,尤其大于1000  $\mu\text{g/L}$ 时,对于进展期肝纤维化和肝硬化是一个良好的预测因子<sup>[12]</sup>。C282Y纯合HH患者的铁蛋白浓度大于1000  $\mu\text{g/L}$ ,同时ALT或AST升高,血小板计数小于 $200 \times 10^9/\text{L}$ 时,对肝硬化的阳性预测值约为80%,这也增加了HH相关的死亡风险<sup>[17]</sup>。具有正常机体

表 1 原发性血色病的主要症状和体征

器官系统	症状	体征
一般表现	乏力、嗜睡、体重减轻、情绪低落	无
肝脏	腹痛	肝脾肿大、皮肤红斑(蜘蛛痣、手掌红斑)、男性乳腺发育
心脏	心力衰竭、心律失常	心脏扩大、颈静脉怒张
胰腺	糖尿病	无
皮肤	无	色素沉着、“古铜色皮肤”、迟发性皮肤卟啉症
内分泌系统	性欲减退、甲状腺功能减退	睾丸萎缩
关节	关节疼痛	关节炎、关节肿胀

铁水平的C282Y纯合子患者,应每年检测铁蛋白水平。

具有HH家族史的患者以及体内铁储存升高或可疑器官受累的患者,应进行HH筛查<sup>[11,15]</sup>。筛查包括SF、TS和HFE突变检测。HH患者的所有一级亲属应进行家族筛查。如果父母一方有HH,另一方无HH,其子女应进行铁检查,若为阴性则可排除HH。由于18岁前发展为具有临床症状的HH风险很小,对于儿童可当其成年后再进行检测<sup>[18]</sup>。

## 5 病理诊断

肝脏铁过载的病理组织学检查主要可用于以下方面:①在诊断明确的遗传性铁过载疾病中评估相关的肝脏损伤,尤其是纤维化;②在不能分类的遗传性或获得性铁过载疾病中指导病因诊断,并确定预后;③在研究中对肝脏进行完整和可靠的评估,包括铁超载的鉴别、铁在细胞内和小叶内的分布情况以及铁沉积数量的半定量评估等。肝组织活检标本需要进行常规HE染色、Masson三色染色以及普鲁士蓝染色,后者可以帮助确定肝脏内铁的分布。肝脏内铁沉积可以进行量化评估,这种测量包括肝铁浓度(hepatic iron concentration)或类似的肝铁指数(hepatic iron index),分别大于36  $\mu\text{mol/g}$ 和1.9时为异常<sup>[19]</sup>。临床上较常用的是肝铁浓度,而肝铁指数多应用于研究。

铁沉积可分布于实质细胞(肝细胞和胆管细胞)或间质细胞(门静脉、中央静脉和肝窦的内皮细胞,汇管区的吞噬细胞和纤维间隔,库普弗细胞和肝窦的贮脂细胞)中。铁沉积的密集程度和细胞内分布有区域间(肝窦、小叶和肝段等)的差异,这提示可通过铁在细胞、小叶和器官的分布对铁沉积进行精确地描述和半定量评估。根据铁沉积在细胞和小叶内的分布可分为3种类型:①实质铁沉积:主要发生在肝细胞内铁诱导细胞坏死后,疾病晚期间质内也可能存在。②间质铁沉积:铁沉积在肝窦细胞(主要是库普弗细胞)和(或)汇管区吞噬细胞,载铁细胞或孤立或聚集成簇,无小叶系统性分布。当肝细胞被累及时,肝细胞内铁沉积粗糙、稀疏,位置邻近载铁吞噬细胞。③混合铁沉积:具有前面两型的组织学特点,主要见于较复杂的状况或大量铁过载。

根据血清铁蛋白水平可初步判断患者是否需要行肝组织活检。许多研究显示,铁蛋白大于1000  $\mu\text{g/L}$ 的C282Y纯合子患者具有可预测的肝硬化,发生率约为20%~45%<sup>[20]</sup>;铁蛋白小于1000  $\mu\text{g/L}$ 的C282Y纯合子患者,肝硬化发生率较低,约为

2%。此外,如果机体铁及ALT和(或)AST水平均升高,非C282Y基因型HH患者也应进行肝组织活检,从而排除其他原因造成肝功能损伤的可能<sup>[11]</sup>。我国原发性血色病较少见,再加上缺乏典型的临床症状,许多患者常因不明原因肝功能异常就诊,治疗效果较差,所以多在这种情况下进行肝组织活检,因此,许多血色病的最初诊断是通过肝脏病理组织学检查确诊的。

对于早期HFE相关原发性血色病,铁位于肝细胞胆管极,分布从汇管区周围向小叶中心区域梯度递减,是典型的实质铁沉积模式。但正如Brunt<sup>[21]</sup>强调的那样,这种模式并非C282Y纯合子所特有的,不能作为原发性血色病的特异性标记。随着肝细胞内铁沉积的增加,细胞逐渐发生铁性坏死(包括肝细胞的嗜酸性凋亡和融合性坏死),导致铁向非实质细胞重新分布,然后严重铁过载的库普弗细胞聚集到坏死的肝细胞附近。坏死性炎症改变通常首先发生,然后出现汇管区和汇管区周围纤维化、汇管区-汇管区桥接纤维化以及肝硬化<sup>[22]</sup>。HFE血色病相关的肝硬化类似于胆汁性肝硬化,由大的纤维间隔组成,含有血管结构。这可能会解释为什么门脉高压和肝衰竭在HFE血色病中较罕见<sup>[23]</sup>。

当C282Y纯合子具有严重铁沉积时,可能有其他的遗传辅助因子起作用,如与铁代谢有关(如hepcidin启动子和骨形态蛋白6等)或与纤维化产生有关(如抗氧化酶和TGF等)的基因突变或多态性,而这经常导致肝硬化。非HFE原发性血色病相关的铁过载组织学与HFE血色病相同,TfR2血色病有轻-中度实质内铁沉积,如果无协同致病因子(如过量饮酒),则很少导致肝硬化。幼年型血色病有明显的混合模式铁过载,以实质为主。

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)约占男性HH患者的6%,占女性HH患者的1.5%<sup>[24]</sup>,主要危险因素是男性、年龄大于50岁、肝硬化及具有相关的致癌因素,如慢性酒精中毒、吸烟及HBV和(或)HCV感染<sup>[19]</sup>。HH导致的原发性肝癌大多数来自于肝硬化的经典肝细胞癌,具有如下特点:①无论患者有无接受正确的治疗,均可能发展为PLC;②约20%的PLC患者在诊断时无肝硬化<sup>[25]</sup>;③胆管癌或伴胆管分化的HCC可能占C282Y纯合子PLC患者的1/3<sup>[25]</sup>;④血色病相关PLC可能有两种类型的副肿瘤病变,包括无铁灶(iron-free foci, IFF)<sup>[22]</sup>和Von Meyenburg综合征<sup>[25]</sup>。无铁灶由铁过载肝脏中缺乏铁或具有低铁含量的肝细胞簇形成,表现为小叶内结节<sup>[22]</sup>。50%的病例在多数情况下伴

细胞非典型性, 50%以上伴IFF的患者会进一步发展成PLC, 而无IFF的患者发展为PLC的概率小于10%。部分合并HCC或胆管癌的血色病患者, Von Meyenburg综合征的病理表现在癌组织周围的肝脏中也异常增多<sup>[25]</sup>。

## 6 肝铁浓度检测

对肝组织标本进行肝铁浓度(hepatic iron concentration, HIC)测定是判断铁沉积“铁”的标准, 常用的方法为比色法和原子吸收法, 并且新鲜组织和蜡块的检测结果是相同的。正常人的HIC为3~33  $\mu\text{mol/g}$ 。轻度铁过载HIC可达150  $\mu\text{mol/g}$ , 中度铁过载HIC为150~300  $\mu\text{mol/g}$ , 重度铁过载HIC为300  $\mu\text{mol/g}$ 以上, HIC在1000  $\mu\text{mol/g}$ 以上较少见。

利用铁的顺磁性特点可通过MRI检测和定量铁<sup>[26]</sup>, HIC测定值和MRI信号间有良好的负相关性, 可精确检测50~350  $\mu\text{mol/g}$ 的肝铁过载。此外, MRI可辨别出肝内铁分布的异质性, 并且通过研究其他器官可鉴别实质(正常脾信号和降低的肝脏、胰腺及心脏信号)和间质(降低的脾信号)铁过载<sup>[19]</sup>。

## 7 治疗后病理改变

放血治疗最初的目标是使SF水平降低至50~100  $\mu\text{g/L}$ , 此时可认为多余的铁储积已被清除。每次放血400~500 ml, 其中约含200~250 mg铁。最初放血可以每周1次, 这取决于血红蛋白数值。放血治疗期间需要密切监测血红蛋白水平, 应保证其不低于标准值的80%<sup>[11]</sup>。

部分处于肝纤维化早期的患者放血治疗后肝组织铁储积下降, 可使纤维化逆转, 并且可使ALT和(或)AST恢复正常<sup>[27]</sup>。Falize等<sup>[28]</sup>研究显示, 36例C282Y纯合子患者在诊断时已有严重的纤维化, 69%诊断时有桥接纤维化的患者以及35%有肝硬化的患者放血治疗后纤维化出现消退。Powell等<sup>[29]</sup>研究显示, 随着铁的排出, 除肝硬化存在的区域外纤维化评分显著改善。19例无严重酗酒的患者中有15例患者纤维化完全逆转, 并且有4例患者纤维化程度降低到S1期。纤维化或肝硬化的消退是否会降低相关癌症的发生率尚未明确。放血治疗也可以改善对糖尿病患者的管理和控制、减轻疲劳及腹痛、改善心脏功能和减少皮肤色素沉着。对于具有关节病或性腺功能减退的患者, 放血治疗后症状很少有改善<sup>[27]</sup>。

与病毒性肝炎和脂肪性肝病相比, 原发性血色病是一种少见的肝脏疾病。然而, 如不能早期诊断

和鉴别, 其可影响包括肝脏、心脏、皮肤、关节和内分泌系统在内多个器官系统。虽然此病在我国的发病率较低, 但临床上如发现与之相关的症状体征, 如肝功能异常、糖尿病或皮肤色素沉着等, 应进行铁蛋白及转铁蛋白饱和度的检测, 必要时进行肝组织活检, 以排除血色病。

## 参考文献

- [1] Adams P, Brissot P, Powell LW. EASL international consensus conference on haemochromatosis[J]. J Hepatol, 2000, 33(3):485-504.
- [2] Sivakumar M, Powell LW. Management of human factors engineering-associated hemochromatosis: A 2015 update[J]. World J Hepatol, 2016, 8(8):395-400.
- [3] Bardou-Jacquet E, Morcet J, Manet G, et al. Decreased cardiovascular and extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFE hemochromatosis[J]. J Hepatol, 2015, 62(3):682-689.
- [4] Pietrangelo A. Iron and the liver[J]. Liver Int, 2016, 36(Suppl 1):116-123.
- [5] Ekanayake D, Roddick C, Powell LW. Recent advances in hemochromatosis: a 2015 update: a summary of proceedings of the 2014 conference held under the auspices of Hemochromatosis Australia[J]. Hepatol Int, 2015, 9(2):174-182.
- [6] Bardou-Jacquet E, Brissot P. Diagnostic evaluation of hereditary hemochromatosis (HFE and non-HFE)[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2014, 28(4):625-635.
- [7] LI S, XUE J, CHEN B, et al. Two middle-age-onset hemochromatosis patients with heterozygous mutations in the hemojuvelin gene in a Chinese family[J]. Int J Hematol, 2014, 99(4):487-492.
- [8] Pelusi S, Rametta R, Della Corte C, et al. Juvenile hemochromatosis associated with heterozygosity for novel hemojuvelin mutations and with unknown cofactors[J]. Ann Hepatol, 2014, 13(5):568-571.
- [9] Radio FC, Majore S, Binni F, et al. TFR2-related hereditary hemochromatosis as a
- [10] frequent cause of primary iron overload in patients from Central-Southern Italy[J]. Blood Cells Mol Dis, 2014, 52(2-3):83-87.
- [11] Brissot P. Hereditary hemochromatosis[J]. Hematology, 2013, 18(6):370-371.
- [12] Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, et al. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. Hepatology, 2011, 54(1):328-343.
- [13] Crownover BK, Covey CJ. Hereditary Hemochromatosis[J]. Am Fam Physician, 2013, 87(3):183-190.
- [14] de Graaff B, Neil A, Sanderson K, et al. Quality of life utility values for hereditary haemochromatosis in Australia[J]. Health Qual Life Outcomes, 2016, 14(1):31.
- [15] Pietrangelo A. Genetics, genetic testing, and management of hemochromatosis: 15 years since hepcidin[J]. Gastroenterology, 2015, 149(5):1240-1251.
- [16] Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population[J]. N Engl J Med, 2005, 352(17):1769-1778.
- [17] Salgia RJ, Brown K. Diagnosis and management of hereditary

- hemochromatosis[J]. Clin Liver Dis, 2015, 19(1):187-198.
- [18] Barton JC, Barton JC, Acton RT, et al. Increased risk of death from iron overload among 422 treated probands with HFE hemochromatosis and serum levels of ferritin greater than 1000 µg/L at diagnosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10(4):412-416.
- [19] Kanwar P, Kowdley KV. Diagnosis and treatment of hereditary hemochromatosis: an update[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2013, 7(6):517-530.
- [20] Deugnier Y, Turlin B. Pathology of hepatic iron overload[J]. Semin Liver Dis, 2011, 31(3):260-271.
- [21] Wood MJ, Gadd VL, Powell LW, et al. Ductular reaction in hereditary hemochromatosis: the link between hepatocyte senescence and fibrosis progression[J]. Hepatology, 2014, 59(3):848-857.
- [22] Brunt EM. Pathology of hepatic iron overload[J]. Semin Liver Dis, 2005, 25(4):392-401.
- [23] Ramm GA, Ruddell RG. Iron homeostasis, hepatocellular injury, and fibrogenesis in hemochromatosis: the role of inflammation in a noninflammatory liver disease[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30:271-287.
- [24] Legros L, Bardou-Jacquet E, Latournerie M, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in C282Y homozygous HFE hemochromatosis[J]. Liver Int, 2015, 35(6):1731-1738.
- [25] Kanwar P, Kowdley KV. Metal storage disorders: Wilson disease and hemochromatosis[J]. Med Clin North Am, 2014, 98(1):87-102.
- [26] Morcos M, Dubois S, Bralet MP, et al. Primary liver carcinoma in genetic hemochromatosis reveals a broad histologic spectrum[J]. Am J Clin Pathol, 2001, 116(5):738-743.
- [27] Hernando D, Levin YS, Sirlin CB, et al. Quantification of liver iron with MRI: state of the art and remaining challenges[J]. J Magn Reson Imaging, 2014, 40(5):1003-1021.
- [28] Falize L, Guillygomarc'h A, Perrin M, et al. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases[J]. Hepatology, 2006, 44(2):472-477.
- [29] Powell LW, Dixon JL, Ramm GA, et al. Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history[J]. Arch Intern Med, 2006, 166(3):294-301.

收稿日期: 2016-03-06

孙磊, 刘红刚. 原发性血色病临床病理诊断研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2016, 8(4):17-21.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊对来稿参考文献格式的要求

本刊执行 GB/T-2015《信息与文献 参考文献著录规则》。采用顺序编码制著录, 依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出, 并将序号置于方括号中, 排列于文后。内部刊物、未发表资料(不包括已被接受的待发表资料)、个人通信等请勿作为文献引用, 确需引用时, 可将其在正文相应处注明。日文汉字请按日文规定书写, 勿与我国汉字及简化字混淆。同一文献作者不超过3人全部著录; 超过3人可以只著录前3人, 后依文种加表示“等”的文字。作者姓名一律姓氏在前、名字在后, 外国人的名字采用首字母缩写形式, 缩写名后不加缩写点; 不同作者姓名之间用“,” 隔开, 不用“和”、“and”等连词。请于文献题名后增加标注文献类型标志项目, 示例如下:

[1] 陈登原. 国史旧闻 [M]. 北京: 中华书局, 2000:29.

[2] 袁训来, 陈哲, 肖书海, 等. 蓝田生物群: 一个认识多细胞生物起源和早期演化的新窗口 [J]. 科学通报, 2012, 55(34):3219.

[3] 余建斌. 我们的科技一直在追赶: 访中国工程院院长周济 [N/OL]. 人民日报, 2013-01-12(2). [2013-03-20]. [http://paper.people.com.cn/rmrb/html/2013-01/12/nw.D110000renmrb\\_20130112\\_5-02.htm](http://paper.people.com.cn/rmrb/html/2013-01/12/nw.D110000renmrb_20130112_5-02.htm).

本刊编辑部