

HBV RNA研究进展

郭濛濛(首都医科大学附属北京地坛医院 肝病中心, 北京 100015)

摘要: 近年研究证实慢性乙型肝炎(CHB)患者血清中仅存在一种HBV RNA, 即长度为3.5 kb的前基因组RNA(pgRNA)。pgRNA由感染肝细胞中的共价闭合环状DNA(cccDNA)产生, 而cccDNA与HBV复制及感染的状态有关, 因此推断pgRNA与CHB患者体内病毒复制活性相关。这对指导治疗CHB, 预防肝硬化和肝癌的发生有重要意义。本文旨在对近年来有关HBV RNA的来源、性质、存在方式及临床意义等进展进行综述。

关键词: HBV RNA; 共价闭合环状DNA; pgRNA; 肝炎, 乙型, 慢性

Progress on HBV RNA

GUO Meng-meng (Department of Hepatology Division, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Recently, it has been proved that there is only one kind of hepatitis B virus RNA (HBV RNA) in the serum of patients with chronic hepatitis B (CHB)—pregenomic RNA (pgRNA), whose length is 3.5 kb. The pgRNA is produced by covalently closed circular DNA (cccDNA) in infected hepatocyte cells, and cccDNA is related to the replication and infection of hepatitis B virus (HBV). Therefore, we concluded that the pgRNA is associated with the activity of virus replication in patients with CHB, which is of great significance in guiding the treatment of CHB and preventing the occurrence of liver cirrhosis and liver cancer. This article aims to make a review of HBV RNA, which concluded the source, nature, existence form and clinical significance of HBV RNA in recent years.

Key words: HBV RNA; Covalently closed circular DNA; pregenomic RNA; Hepatitis B, chronic

目前, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染仍是影响人类身体健康、加重人们生活负担的严重的全球性问题。相关数据显示, 全球曾感染过HBV的20亿人口中有2.4亿转化为慢性HBV感染者, 虽然抗HBV感染的有效疫苗已经应用了近30年, 每年死于HBV感染导致的肝功能衰竭、肝硬化及肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)等相关疾病者仍约有65万人。全球肝硬化和肝癌患者中, 由HBV感染引起的比例约为30%和45%, 虽然我国已由HBV感染高流行区过渡到中流行区(HBsAg阳性率 < 8%), 新发HBV感染者减少, 但由HBV感染引起的肝硬化和肝癌所占比例更高, 约为60%和80%^[1]。

持续病毒复制是HBV感染者发展到肝硬化和肝癌的重要原因。从生物结构上分析, HBV是一种长度约为3200个碱基、有包膜、部分环状的双链嗜肝DNA病毒。完整的HBV病毒直径为42 nm, 又被称为Dane颗粒, 由HBsAg组成的包膜和核心抗原组成

的核衣壳构成, 核衣壳内包裹着HBV基因组和聚合酶。在HBV生存周期中, 以cccDNA为模版逆转录生成RNA是HBV复制的开始, 也是HBV持续感染的关键因素^[2,3]。HBV的持续复制依赖于可逆转录生成RNA的cccDNA, 因而cccDNA是最直接反映体内HBV感染与复制情况的证据, 清除了cccDNA就意味着乙型肝炎达到治愈。但目前对cccDNA的分析仍依靠肝组织活检^[4,5], 过程复杂且对患者有一定创伤, 因此需要寻找非侵入性并适合临床的标志物以反映病毒感染及复制情况。自1996年Kock等在慢性HBV感染者血清中检测到RNA^[6], 越来越多的研究人员开始关注血清中RNA及其与HBV复制的关系。本文就近年来有关血清中HBV RNA的研究介绍如下。

1 HBV 在体内的复制过程

HBV侵入人体正常肝脏细胞后, 首先在细胞质中脱去核衣壳, 形成松弛环状双链DNA(relaxed circular DNA, rcDNA)。rcDNA进入肝细胞核中通过折叠、扭曲等步骤形成超螺旋结构的cccDNA, 然后cccDNA以自身为模板转录出4种长度的mRNA

(3.5 kb、2.4 kb、2.1 kb和0.7 kb)^[7], 其中3.5 kb的mRNA有2种, 分别为前核心区(pre-C)mRNA和pgRNA, 二者仅在5'-起始位点有差异, 但作用相差甚远, pre-C mRNA可合成乙型肝炎病毒e抗原(HBeAg)的前体-前核心区蛋白, 而pgRNA则作为逆转录模板, 在逆转录酶的作用下合成全长基因组负链DNA, 再通过病毒DNA聚合酶的作用合成正链DNA, 与负链DNA一起组成新的rcDNA^[8-10]。新形成的rcDNA一部分进入细胞核再次形成cccDNA重复上一过程, 另一部分装配成完整HBV释放至细胞外感染新的细胞。

2 HBV感染者血清中HBV RNA的性质、来源及存在形式

Wang等^[11]提出慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者血清中仅存在一种RNA, 即长度为3.5 kb的pgRNA, 其来源可能为HBV在复制过程中形成的pgRNA衣壳化后并未进行逆转录, 而是获得包膜后直接释放出来。因释放出来的病毒颗粒所含的核酸为pgRNA, 所以又称为HBV RNA病毒样颗粒。

2.1 HBV RNA的性质 Wang等^[11]应用实时荧光定量PCR(real-time polymerase chain reaction, qPCR)及反转录PCR(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)法在11例核苷(酸)类似物(nucleotide analogues, NAs)初治的CHB患者血清中检测到HBV RNA, 随后对血清样本进行处理并排除相关干扰后发现, 3.5 kb HBV RNA几乎为全部HBV RNA。提示在血清HBV RNA中3.5 kb HBV RNA占主要类型。随后研究人员应用RNA印迹技术(northern blot)证实3.5 kb RNA是患者血清中唯一存在的HBV RNA形式。因为3.5 kb RNA存在pre-C mRNA和pgRNA两种形式, 研究者通过特殊引物扩增及多重PCR对经恩替卡韦(entecavir, ETV)处理和未经ETV处理的HepAD38和HepG 2.2.15细胞上清液进行检测, 测定结果证实3.5 kb RNA为pgRNA而非pre-C mRNA。

2.2 HBV RNA的来源 正常情况下, 肝细胞中的pgRNA在逆转录过程中会降解。研究人员预测随着逆转录被抑制, 血清中HBV RNA水平将升高。已知ETV可以抑制逆转录的启动, 比较经ETV处理和未经处理的HepAD38细胞上清液中HBV RNA水平后发现, 前者HBV RNA水平几乎为后者的10倍[(5.91 ± 0.06) log₁₀拷贝/ml vs (7.00 ± 0.03) log₁₀拷贝/ml], 且Huang等^[12]通过比较NAs类药物治

血清中HBV RNA水平的变化也得到了相同结果。随后, Wang等^[11]分别用可去除蛋白质结构的蛋白酶K和可抑制pgRNA衣壳化的GLS4处理HepAD38细胞上清液, 发现蛋白酶K处理后上清液中可检测到HBV pgRNA, 而GLS4处理后上清液中HBV pgRNA水平显著下降, 从而得出结论: 血清中HBV pgRNA是由被感染的肝细胞中的cccDNA转录而成的pgRNA衣壳化后释放入血。

2.3 HBV RNA的存在形式 研究人员先后用PEG沉淀、蔗糖梯度离心方法处理未经ETV处理及经ETV处理的HepAD38细胞上清液, 观察不同梯度分数下HBsAg、HBcAg和HBV DNA水平。结果发现, 两种上清液中HBV DNA均在26这一分数段达到高峰, HBcAg也在同一分数段达到高峰, 提示HBV病毒颗粒在这一分数段富集。而HBV RNA与HBV DNA及HBcAg有相同的分数分布, 提示在HepAD38细胞上清液或CHB患者血清中检测到的HBV RNA整合成HBV样病毒颗粒, 这与Rokuhara等^[13]通过蔗糖梯度离心并检测发现HBV DNA、HBV RNA和HBcAg在同一分数段形成单峰从而提出的“HBV RNA整合成类似于HBV DNA的病毒颗粒”的观点相同。而后在ETV处理的Hep AD38细胞实验中观察到HBV DNA大幅下降, HBcAg无明显改变, 但两者下降幅度并不一致, 而HBV RNA上升水平以及ETV处理的细胞上清液中HBV RNA水平[(7.00 ± 0.03) log₁₀拷贝/ml]几乎等于未经处理的细胞上清液中HBV DNA水平[(7.01 ± 0.04) log₁₀拷贝/ml], 以上现象为证实“HBV RNA以病毒样颗粒形式存在”这一观点提供了更有力的证据。

3 HBV RNA的临床研究进展

Rokuhara等^[13]认为无论是拉米夫定(lamivudine, LAM)单药治疗还是联合干扰素治疗, 在治疗终点时作为病毒学持续应答的预测标志, 测量肝内cccDNA水平的价值在许多方面均优于测量血清中HBV DNA水平。NAs并不能抑制cccDNA转录生成mRNA并进一步翻译形成病毒蛋白这一过程, 因而核心相关抗原(HBVcrAg)或许与cccDNA水平相关, pgRNA亦是如此。研究人员选取24例连续接受LAM治疗近1年的CHB患者作为研究对象, 通过测定其血清中HBV RNA及HBVcrAg水平发现, 在LAM治疗过程中, 血清中HBV DNA、HBV RNA及HBVcrAg水平均显著下降。而HBV RNA与HBVcrAg水平在治疗之初及治疗2个月后均显著相关($r = 0.841$, $P < 0.001$; $r = 0.777$, $P =$

0.001), HBVcrAg与HBV RNA的比值[$n = 21$; 1.32 (1.21~1.52)]在治疗之初与治疗2个月后[$n = 17$; 1.36 (1.15-1.54)]; $P > 0.2$]无显著差异, 且HBVcrAg与HBsAg在LAM治疗期间以同样形式下降, 根据“HBVcrAg可能反映肝细胞内cccDNA水平”这一观点预测血清中HBV RNA或许可以反映肝细胞内cccDNA水平, 并可作为检测LAM治疗的新标记物。

NAs自1998年应用于临床后, 一直面临一个重要问题, 即“用药容易停药难”。CHB患者一旦停药, 极易引起HBV再激活。但长期用药则会出现耐药性和病毒变异问题, 长期应用LAM后出现的酪氨酸-甲硫氨酸-天门冬氨酸-天门冬氨酸(tyrosine-methionine-aspartate-aspartate, YMDD)变异就是一个典型的例子。Hatakeyama等^[14]在寻找YMDD变异发生预测标志物的过程中发现, 不同患者体内HBV DNA的抑制程度存在差异, 这种差异或许和体内HBV RNA水平有关。研究还发现, 与1年后出现或不出现YMDD变异的患者相比, 在1年内出现YMDD变异的患者血清中HBV RNA水平更高, 因此, 他们提出“检测外周血HBV RNA水平有利于了解YMDD变异的发生”这一观点。研究人员应用实时荧光定量PCR法检测了36例长期应用LAM治疗的CHB患者外周血中HBV RNA水平, 发现早期出现变异(12个月内)的患者在LAM治疗3个月时血清HBV RNA水平显著高于晚期(12个月后)出现变异或未出现变异的患者。因此提出假设: CHB患者血清中HBV RNA水平或许对变异的发生有预测作用。但由于样本量较小, 且HBV RNA的测量方式不够敏感(检测下限为 $3.7\log_{10}$ 拷贝/ml), 结果无统计学意义。故此观点仍有待进一步研究证实。

Tsuge等^[15]欲通过研究CHB患者外周血中HBV RNA水平和HBV复制活性的相关性来判断HBV RNA与NAs安全停用的关系。他们选择了36例接受NAs类药物治疗[31例为LAM 100 mg/d、3例为ETV 0.5 mg/d、2例为ADV 10 mg/d或LAM (100 mg/d) + ADV (10 mg/d)]超过6个月的CHB患者, 这些患者在主治医师依据个人病情制定的相似但不相同的方案指导下逐步停药。研究者采用实时荧光定量PCR法检测患者外周血HBV DNA及HBV DNA + HBV RNA水平, 发现HBV DNA反弹呈时间依赖性, 在停药24周及48周后, HBV DNA反弹率分别为58.3%和91.7%。而治疗3个月时HBV DNA + HBV RNA水平与停药后24周内HBV DNA反弹率显著相关($P =$

0.043, $OR = 9.474$, 95%CI: 1.069~83.957)。因此提出观点: 检测血清中HBV DNA + HBV RNA水平或许可作为预测接受NAs类药物治疗者是否可安全停药的有效指标。王杰等^[11]也得出相似观点, 即NAs治疗停止时患者血清HBV RNA水平或许与病毒反弹风险相关。他们选择了33例治疗终止时HBV DNA水平低于检测下限的患者, 其中21例患者血清学HBV RNA(+), 其余12例血清学HBV RNA低于检测下限。治疗停止后24周, 21例HBV RNA(+)患者均发生病毒学反弹, 然而在HBV RNA低于检测下限的12例CHB患者中, 仅3例发生病毒学反弹。

Huang等^[16]就血清中HBV RNA水平与接受治疗的NAs类药物种类以及患者发生初次病毒学应答的关系进行了研究。他们选取了52例接受ETV或LAM治疗的CHB患者, 分别定期测量血清中HBV DNA和HBV RNA水平, 直到HBV DNA初次低于检测下限(初次病毒学应答, 检测下线 $2.2\log_{10}$ 拷贝/ml)。与接受LAM治疗的患者相比, 接受ETV治疗的患者在治疗12周和24周时血清中HBV RNA所占比例(50% vs 84.6%, $P = 0.008$; 38.5% vs 79.6%, $P = 0.005$)及定量[(3.8 ± 4.1) \log_{10} 拷贝/ml vs (6.5 ± 3.1) \log_{10} 拷贝/ml, $P = 0.011$; (2.9 ± 3.9) \log_{10} 拷贝/ml vs (6.2 ± 3.8) \log_{10} 拷贝/ml, $P = 0.003$]均更高, 结合NAs药物抑制pgRNA逆转录形成病毒负链DNA的作用机制可知, ETV抑制血清HBV DNA复制的作用强于LAM。除此之外, 研究还观察到血清HBV DNA从可检测到低于检测值下限间隔16周内的患者在接受治疗12周时血清中HBV RNA水平远低于间隔大于16周的患者[(3.8 ± 3.8) \log_{10} 拷贝/ml vs (6.6 ± 3.5) \log_{10} 拷贝/ml, $P = 0.013$]。综上, 他们认为血清中HBV RNA水平或许能反映NAs类药物的疗效, 并可作为应用ETV和LAM治疗者发生初次病毒学应答的独立预测标志。

Florian等^[17]探究了在聚合酶抑制剂治疗过程中患者血清HBV RNA水平对HBeAg血清学转换的预测作用。他们选择了50例HBeAg(+)和12例HBeAg(-)共计62例接受LAM (100 mg/d)或替诺福韦酯(TDF, 300 mg/d)单药治疗的患者, 分别定期检测其血清中HBV DNA、全长多聚腺苷酸RNA(flRNA)及顿挫型RNA(trRNA)水平后发现, 在HBeAg(+)患者中, TDF或LAM治疗3个月及6个月后, 患者血清中HBV RNA水平下降与HBeAg血清学转换有强相关性(HBV flRNA和

HBV trRNA预测HBeAg血清转换3个月时敏感度分别为96%和92%，特异度分别为67%和82%；6个月时敏感度分别为96%和74%，特异度分别为74%和87%。在HBeAg(-)患者中，RNA水平动力学过程与随后发生血清学转换的HBeAg(+)患者血清RNA动力学过程一致，即水平显著下降。因早期血清HBV RNA水平下降与随后HBeAg血清学转换具有强相关性，因此认为在HBeAg(+)患者中，动力学改变可作为预测聚合酶抑制剂治疗的应答新工具。

Giersch等^[18]研究了NAs类药物和聚乙二醇化干扰素 α (polyethylene glycol interferon α , PegIFN- α)对血清中HBV pgRNA影响的差异。他们分别用NAs类药物(ETV、LAM)和PegIFN- α 处理感染HBV的USB (uPA/SCID/beige)人化小鼠，测量其血清中HBV pgRNA和肝细胞中pgRNA、cccDNA水平，发现NAs类药物处理后血清中HBV DNA下降了2.9 log₁₀拷贝/ml ($P = 0.0159$)，pgRNA则轻度上升(0.4 log₁₀拷贝/ml; $P = 0.4206$)；而PegIFN- α 处理后血清中HBV DNA和HBV RNA均显著下降(1.4 log₁₀拷贝/ml, $P = 0.0286$; 1.0 log₁₀拷贝/ml, $P = 0.0286$)。随后，其进一步研究了血清中HBV pgRNA水平与肝细胞中pgRNA和cccDNA水平的相关性。对处在不同感染阶段的人化小鼠，两种药物处理后其血清中pgRNA水平与肝细胞中pgRNA水平存在显著相关性(PegIFN- α 组血清中pgRNA水平与肝细胞中cccDNA水平无相关性，NAs组则未说明)，而未经任何处理的pgRNA水平与肝细胞中pgRNA和cccDNA均存在显著相关性，这提示HBV感染时血清中RNA或许可以反映肝细胞中cccDNA的活性。王杰等^[19]也得出了类似结论，他们分别检测了接受NAs类药物治疗2年以上的41例CHB患者血清中HBV pgRNA及肝细胞中cccDNA水平，发现血清中HBV RNA或许可以反映肝细胞中cccDNA存在与否及转录活性等状态。但由于检测灵敏度等原因，上述结论仍有待进一步证实。

4 总结与展望

本文就目前HBV RNA研究进展进行了相关介绍，并指出了一些不足之处，可从以下几个方面进行进一步研究：①之前报道称包含HBV RNA的病毒颗粒不可被包裹并分泌^[20]，而近期研究却提出了不同观点，即HBV RNA可被包裹^[11,21]，但仍有待进一步证实；②虽然已有研究表明，血清中pgRNA或

许可以反映肝细胞中cccDNA水平及活性，但由于实验条件所限等原因，仍需进一步研究证实；③已报道的临床试验样本量均较小，可通过提高样本数量分析HBV RNA水平与乙型肝炎患者病情严重、进展程度及耐药性的关系；④结合临床，通过测定治疗过程中HBV RNA水平及变化指导临床用药时间，并根据HBV RNA形成机制促进新药的研发，以建立最优的抗HBV策略。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年最新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12): 1941-1960.
- [2] Guo JT, Guo H. Metabolism and function of hepatitis B virus cccDNA: implications for the development of cccDNA-targeting antiviral therapeutics[J]. Antiviral Res, 2015, 122: 91-100.
- [3] Lucifora J, Xia Y, Reisinger F, et al. Cytidine deamination and cccDNA degradation: a new approach for curing HBV?[J]. Hepatology, 2014, 60(6): 2118-2121.
- [4] 何进科. 肝组织HBV cccDNA与血清学标志物在慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗中的表达及临床意义[J]. 中国基层医药, 2016, 23(6): 887-890.
- [5] 范朝虹. 乙肝病毒cccDNA检测方法研究进展以及临床意义[J]. 继续医学教育, 2016, 30(7): 142-144.
- [6] Kock J, Theilmann L, Galle P, et al. Hepatitis B virus nucleic acids associated with human peripheral blood mononuclear cells do not originate from replicating virus[J]. Hepatology, 1996, 23(3): 405-413.
- [7] Bai F, Yano Y, Fukumoto T, et al. Quantification of pregenomic RNA and covalently closed circular DNA in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. Inter J Hepatol, 2013, 2013: 849290.
- [8] TANG CM, YAU TO, YU J. Management of chronic hepatitis B infection: current treatment guidelines, challenges, and new development[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(20): 6262-6278.
- [9] 赫晓林, 黄建伟, 许瑞安, 等. HBV病毒复制机制及慢性乙型肝炎药物靶点[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(2): 152-156.
- [10] 张涛, 高英堂, 韩涛. 乙肝病毒cccDNA的研究进展[J]. 国外医学(病毒学分册), 2005, 12(6): 161-165.
- [11] WANG J, SHEN T, HUANG X, et al. Serum hepatitis B virus RNA is encapsidated pregenome RNA that may be associated with persistence of viral infection and rebound[J]. J Hepatol, 2016, 65(4): 700-710.
- [12] Huang YW, Chayama K, Tsuge M, et al. Differential effects of interferon and lamivudine on serum HBV RNA inhibition in patients with chronic hepatitis B[J]. Antivir Ther, 2010, 15(2): 177-184.
- [13] Rokuhara A, Matsumoto A, Tanaka E, et al. Hepatitis B virus RNA is measurable in serum and can be a new marker for monitoring lamivudine therapy[J]. J Gastroenterol, 2006, 41(8): 785-790.
- [14] Hatakeyama T, Noguchi C, Hiraga N, et al. Serum HBV RNA is a predictor of early emergence of the YMDD mutant in patients treated with lamivudine[J]. Hepatology, 2007, 45(5): 1179-1186.
- [15] Tsuge M, Murakami E, Inamura M, et al. Serum HBV RNA and HBeAg are useful markers for the safe discontinuation of nucleotide analogue treatments in chronic hepatitis B patients[J]. J Gastroenterol, 2013, 48(10): 1188-1204.

- [16] Huang YW, Takahashi S, Tsuge M, et al. On-treatment low serum HBV RNA level predicts initial virological response in chronic hepatitis B patients receiving nucleoside analogue therapy[J]. *Antivir Ther*,2015,20(4):369-375.
- [17] van Bommel F, Bartens A, Mysickova A, et al. Serum hepatitis B virus RNA levels as an early predictor of hepatitis B envelope antigen seroconversion during treatment with polymerase inhibitors[J]. *Hepatology*,2015,61(1):66-76.
- [18] Giersch K, Allweiss L, Volz T, et al. Serum HBV pgRNA as a clinical marker for cccDNA activity[J]. *J Hepatol*,2016,66(2):460-462.
- [19] WANG J, DU M, HUANG H, et al. Reply to: "Serum HBV pgRNA as a clinical marker for cccDNA activity": Consistent loss of serum HBV RNA might predict the "para-functional cure" of chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*,2017,66(2):462-463.
- [20] Ning X, Nguyen D, Mentzer L, et al. Secretion of genome-free hepatitis B virus-- single strand blocking model for virion morphogenesis of para-retrovirus[J]. *PLoS Pathog*,2011,7(9):e1002255.
- [21] Jansen L, Kootstra NA, van Dort KA, et al. Hepatitis B virus pregenomic RNA is present in virions in plasma and is associated with a response to pegylated interferon alfa-2a and nucleos(t)ide analogues[J]. *J Infect Dis*,2016,213(2):224-232.
- 收稿日期: 2017-01-16

郭濛濛. HBV RNA研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2017,9(2):15-19.

· 消息 ·

《中国肝脏病杂志(电子版)》征稿启事

《中国肝脏病杂志(电子版)》为国家卫生和计划生育委员会主管、人民卫生出版社主办的肝脏病学专业学术电子期刊,是一本在载体形式上与纸媒体相互补充的多媒体光盘期刊(CD-ROM)。本刊以电子期刊特有的表现形式,运用影视语言和多媒体技术登载有关肝脏病的专业论著、专家讲坛、临床病理讨论及学术会议等,图文声像并茂,是广大肝脏病工作者了解当前学科前沿、掌握最新技术的有效工具。本刊内容主要包括各种肝脏病的病原学、流行病学、免疫学、临床诊断及预防的实践经验和研究成果,以及本领域新技术、新方法的重要进展。本刊常设的主要栏目有述评、专家讲座、论著、指南、继续医学教育、经验交流、短篇报道、综述、临床病理讨论、设备技术介绍、国内外学术动态等。

本刊特色栏目:

(1)继续医学教育(视频);

(2)临床病理讨论(病例分析、典型图像分析、专家点评)。

本刊的办刊宗旨是:

贯彻党和国家的卫生工作方针政策,贯彻理论与实践、普及与提高相结合的办刊方针,紧跟国际医学发展趋势,及时反映我国肝脏病临床和科研工作的重大进展,促进国内外肝脏病学学术交流。

本杂志为季刊,逢季末月20日出版。每期定价20元,全年定价80元。

本刊为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)收录,且拥有国家新闻出版广电总局等多种网上查询路径。

通讯地址:北京市朝阳区京顺东街8号《中国肝脏病杂志(电子版)》编辑部

邮编:100015

电话:010-84322058

传真:010-84322059

网址:www.j-ditan.com

Email:editordt@126.com