

# 经拉米夫定联合阿德福韦酯治疗失败的慢性乙型肝炎患者的挽救治疗

李忠斌<sup>1</sup>, 邵清<sup>1</sup>, 李冰<sup>1</sup>, 李梵<sup>1</sup>, 夏晶<sup>2</sup>, 陈松海<sup>1</sup>, 王春艳<sup>1</sup>, 陈国凤<sup>1</sup> (1.解放军第302医院 肝硬化诊疗二中心, 北京 100039; 2.新疆军区第23医院 感染科, 乌鲁木齐 830000)

**摘要:** 目的 探讨拉米夫定(LAM)联合阿德福韦酯(ADV)治疗失败的慢性乙型肝炎(CHB)患者的挽救治疗方法。方法 选取解放军第302医院2013年3月至2014年3月LAM联合ADV挽救治疗失败的CHB患者100例为研究对象, 依据患者的经济情况和意愿分为对照组和挽救组, 每组50例。对照组继续给予LAM (100 mg/d)联合ADV (10 mg/d)治疗; 挽救组患者每日给予300 mg替诺福韦酯(TDF)联合0.5 mg恩替卡韦(ETV), 所有患者均连续治疗48周。治疗基线、12周、24周和48周时分别进行病毒学、生物化学和血清学检测。回顾性分析比较两组患者上述治疗时间点的HBV DNA低于检测下限率、肝功能复常率、病毒学突破率、HBeAg血清学转换率及药物的不良反应。结果 挽救组患者治疗48周后HBV DNA低于检测下限率、肝功能复常率和病毒学突破率分别为94.0% (47/50)、89.2% (33/37)和0.0% (0/50), 对照组分别为34.0% (17/50)、25.7% (9/35)和14.0% (7/50), 差异有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ )。治疗48周后, 挽救组和对照组患者HBeAg血清学转换率分别为15.4% (4/26)和16.7% (4/24), 差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.023$ ,  $P = 0.769$ )。两组患者的耐受性均良好, 未出现因严重不良反应而导致停药病例。结论 对于LAM联合ADV治疗后疗效欠佳或发生病毒学突破的CHB患者, TDF联合ETV是一种效果理想且安全的挽救治疗方案。

**关键词:** 恩替卡韦; 替诺福韦酯; 肝炎, 乙型, 慢性; 耐药; 疗效

## Retreatment of chronic hepatitis B patients with failure of lamivudine and adefovir combination therapy

LI Zhong-bin<sup>1</sup>, SHAO Qing<sup>1</sup>, LI Bing<sup>1</sup>, LI Fan<sup>1</sup>, XIA Jing<sup>2</sup>, CHEN Song-hai<sup>1</sup>, WANG Chun-yan<sup>1</sup>, CHEN Guo-feng<sup>1</sup> (1. The 2nd Center of Liver Cirrhosis Diagnosis and Treatment, 302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China; 2. Department of Infectious Diseases, 23 Hospital of Xinjiang Military Region, Urumqi 830000, China)

**Abstract: Objective** To explore the retreatment of chronic hepatitis B patients with failure of lamivudine and adefovir combination therapy. **Methods** Total of 100 chronic hepatitis B (CHB) patients with treatment failure by LAM and ADV combined therapy were selected and divided into control group and remedy group according to financial condition and the will of the patients, 50 cases in each group. Patients in control group were continually given LAM (100 mg/d) and ADV (10 mg/d) treatment. Patients in remedy group were treated with TDF (300 mg/d) joint ETV (0.5 mg/d). All patients were treated for 48 weeks. Virology, biochemistry, serology tests were implemented at treatment baseline, 12 weeks, 24 weeks and 48 weeks after treatment. The serum HBV DNA negative conversion rate, liver function recovery rate, virological breakthrough rate, HBeAg seroconversion rate and adverse effects were retrospectively evaluated. **Results** After 48 weeks, the HBV DNA negative conversion rate, liver function recovery rate, virological breakthrough rate were 94.0% (47/50), 89.2% (33/37) and 0.0% (0/50) in remedy group; in control group, the above indicators were 34.0% (17/50), 25.7% (9/35) and 14.0% (7/50), the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). After 48 weeks, the seroconversion rate (from HBeAg to HBeAb) was 15.4% (4/26) in remedy group and 16.7% (4/24) in control group, the differences had no statistical significance ( $\chi^2 = 0.023$ ,  $P = 0.769$ ). Patients in both groups were well tolerated, without any case of drug withdrawal caused by severe adverse effects. **Conclusions**

The therapy of TDF combined with ETV is an effective and safe therapeutic strategy for CHB patients with treatment failure by LAM combined with ADV therapy.

**Key words:** Entecavir; Tenofovir disoproxil fumarate; Hepatitis B, chronic; Drug resistance; Efficacy

抗病毒治疗已被公认为是治疗慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的关键,而核苷(酸)类似物(NAs)是目前抗病毒的主要药物。最早应用于临床的核苷类药物拉米夫定(lamivudine, LAM)存在较高的耐药发生率,耐药后经历了阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV)单药序贯和恩替卡韦(entecavir, ETV)单药序贯的挽救治疗方案以及联合ADV的挽救模式<sup>[1]</sup>。在LAM耐药的基础上进行最佳挽救治疗方案的探索中,发生ADV、ETV应答欠佳和(或)相关耐药也在逐年累加,且有部分经LAM与ADV联合优化治疗的患者也出现了挽救治疗失败(应答欠佳及耐药),而这些多药联合应答不佳,特别是耐药病例的累加势必加大了CHB抗病毒治疗的难度。目前专家共识建议LAM联合ADV治疗失败的患者优先选择ETV联合替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)的挽救治疗策略<sup>[2]</sup>。国家食品药品监督管理局亦于2014年批准TDF可用于CHB患者的抗病毒治疗。对LAM联合ADV治疗失败的CHB患者,本研究采用TDF联合ETV挽救治疗,效果较为显著,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2013年3月至2014年3月于本院出现LAM联合ADV治疗失败的门诊建立长期随访病历档案的CHB患者100例为研究对象。入排标准:①CHB的诊断符合2010年我国《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[3]</sup>,排除合并其他病毒性肝炎、自身免疫性肝病、酒精性肝病、非酒精性脂肪肝、肝硬化、肝衰竭、肝癌、HIV感染患者以及严重心、脑、肾、神经系统疾病等;②CHB患者服用LAM和ADV联合治疗48周以上;③LAM联合ADV治疗失败者,即治疗过程中出现疗效不佳或病毒学突破,其中疗效欠佳的定义为:LAM联合ADV治疗至48周时,虽然HBV DNA下降幅度 $> 1 \log_{10}$  IU/ml,但聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)仍可检测出阳性数值,即HBV DNA水平仍 $> 100$  IU/ml;病毒学突破定义为:患者HBV DNA定量在LAM联合ADV治疗过程中较前上升 $1 \log_{10}$  IU/ml。

**1.2 治疗方法** 依据患者的经济能力、患者及其家属的意愿将100例患者分为挽救组(50例)和对照组(50例),对照组患者每日予以100 mg LAM(湖南千金湘江药业股份有限公司,国药准字

H20103481)联合10 mg ADV(悦康药业集团有限公司,国药准字H20110088)继续治疗;挽救组患者每日予以300 mg TDF(天津葛兰素史克有限公司,国药准字H20153090)联合0.5 mg ETV(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字H20052237)挽救治疗,两组患者均连续治疗48周。

**1.3 统计指标** 检测两组患者治疗基线、12周、24周和48周时HBV DNA定量、HBeAg、HBeAb、肝功能、肾功能、肌酸激酶、血磷、血钙和乳酸水平等,并记录药物的不良反应。血清HBV DNA定量检测采用荧光定量PCR法,试剂购自广州洪祥生物医药科技有限公司,检测基线值为 $1.0 \times 10^2$  IU/ml;肝功能、肾功能等血生物化学指标采用全自动分析生物化学仪检测;HBsAg、HBeAg及HBeAb采用酶联免疫法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测,仪器及试剂来自美国Abbott公司。

**1.4 统计学处理** 采用SPSS 17.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组设计资料 $t$ 检验;计数资料组间比较采用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者的一般资料** 两组患者的HBV DNA载量、HBeAg阳性例数、ALT水平、AST水平、TBil水平、性别及年龄等基线资料的差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表1。

**2.2 两组患者治疗48周病毒学及血清学结果比较** 两组患者再治疗至48周时,HBV DNA低于检测下限率随治疗时间的延长而增加。挽救组患者治疗48周时47例(94.0%)低于检测下限,对照组17例(34.0%)低于检测下限,差异有统计学意义( $\chi^2 = 39.063, P < 0.001$ )。治疗至48周时,挽救组26例HBeAg阳性患者中4例(15.4%)发生HBeAg血清学转换,对照组24例HBeAg阳性患者中4例(16.7%)发生HBeAg血清学转换,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.023, P = 0.769$ )。联合用药组7例(14%)出现病毒学突破,挽救组无病毒学突破发生,差异有统计学意义( $\chi^2 = 7.530, P = 0.005$ ),见表2。

**2.3 两组患者治疗前后肝功能的比较** 治疗48周时,两组患者的ALT、AST和TBil水平指标均较基线有所改善,差异有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ ),且治疗48周后两组间各指标的差异也有统计学意义( $P$ 均 $<$

表1 两组LAM联合ADV治疗失败的CHB患者基线资料比较

组别	例数	性别 (男/女, 例)	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	HBV DNA ( $\bar{x} \pm s$ , $\log_{10}$ IU/ml)
挽救组	50	34/16	41.5 $\pm$ 12.4	6.54 $\pm$ 0.87
对照组	50	38/12	43.6 $\pm$ 11.5	6.76 $\pm$ 0.93
统计量值	-	$\chi^2 = 0.794$	$t = 0.627$	$t = 1.222$
P值	-	0.373	0.532	0.225

  

组别	HBeAg阳性(例)	ALT ( $\bar{x} \pm s$ , U/L)	AST ( $\bar{x} \pm s$ , U/L)	TBil ( $\bar{x} \pm s$ , mol/L)
挽救组	42	99.2 $\pm$ 11.7	101.4 $\pm$ 12.8	38.6 $\pm$ 6.9
对照组	39	97.5 $\pm$ 11.1	100.3 $\pm$ 12.5	39.1 $\pm$ 7.1
统计量值	-	$t = 0.745$	$t = 0.417$	$t = 0.357$
P值	-	0.458	0.678	0.722

注:“-”为无相关数据

表2 两组患者治疗48周病毒学及血清学结果比较[例(%)]

组别	HBV DNA低于检测下限率			病毒学突破率			HBeAg血清学转换率		
	12周	24周	48周	12周	24周	48周	12周	24周	48周
对照组 ( $n = 50$ )	4/50 (8.0)	6/50 (12.0)	17/50 (34.0)	2/50 (4.0)	3/50 (6.0)	7/50 (14.0)	0/50 (0.0)	0/50 (0.0)	4/24 (16.7)
挽救组 ( $n = 50$ )	13/50 (26.0)	25/50 (50.0)	47/50 (94.0)	0/50 (0.0)	0/50 (0.0)	0/50 (0.0)	0/50 (0.0)	0/50 (0.0)	4/26 (15.4)
$\chi^2$ 值	5.741	16.877	39.063	0	0	7.530	0	0	0.023
P值	0.017	< 0.001	< 0.001	1.00	1.00	0.005	1.00	1.00	0.769

表3 两组患者治疗前后肝功能的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil ( $\mu$ mol/L)
对照组( $n = 50$ )			
治疗基线时	97.5 $\pm$ 11.1	100.3 $\pm$ 12.5	39.1 $\pm$ 7.1
治疗48周时	58.9 $\pm$ 8.6	60.1 $\pm$ 9.0	26.6 $\pm$ 4.2
$t$ 值	19.438	18.856	10.827
P值	< 0.001	< 0.001	< 0.001
挽救组( $n = 50$ )			
治疗基线时	99.2 $\pm$ 11.7	101.4 $\pm$ 12.8	38.6 $\pm$ 6.9
治疗48周时	24.4 $\pm$ 5.0 <sup>a</sup>	25.6 $\pm$ 5.2 <sup>b</sup>	17.2 $\pm$ 3.5 <sup>c</sup>
$t$ 值	41.569	42.237	19.335
P值	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:治疗48周时,挽救组与对照组比较:<sup>a</sup> $t = 29.780$ ,<sup>a</sup> $P < 0.001$ ;<sup>b</sup> $t = 30.050$ ,<sup>b</sup> $P < 0.001$ ;<sup>c</sup> $t = 24.420$ ,<sup>c</sup> $P < 0.001$ 

0.05),见表3。

2.4 药物不良反应 两组患者治疗过程中耐受性良好,均未发生肌病、肾功能损害、范可尼综合征等严重不良事件。挽救组有1例治疗过程中出现皮疹,给予抗过敏处理后好转,对照组2例患者用药后出现不明原因体温升高,未予处理自行好转。

### 3 讨论

CHB最有效的治疗手段是抗病毒治疗。核苷(酸)类似物的出现使大量CHB患者受益,但长期用药出现的应答不佳及耐药问题已成为该类药物的

重要缺陷。LAM是效力较强的抗病毒药物,其选择压力较强,耐药基因屏障较低,逆转录酶区出现一个氨基酸位点变异即可发生耐药,可较快选择出耐药突变的病毒株;ADV因与LAM无交叉耐药位点,在国内临床治疗实践中,出现LAM耐药的患者,多采用LAM联合ADV挽救治疗<sup>[4]</sup>。但ADV抗病毒效力较低,造成选择压力低,发生疗效欠佳的比例较高。所以即使LAM联合ADV进行挽救治疗,仍有部分患者出现治疗失败,即对两种药物联合治疗方案发生疗效欠佳或者病毒学突破<sup>[5]</sup>。因此,对

目前越来越多的LAM联合ADV治疗失败的患者,制定有效的挽救方案有重要的临床意义。

低耐药屏障抗病毒药物的广泛应用导致大量耐药的发生,目前国内外指南及共识均认为使用强效的、无交叉耐药的抗病毒药是耐药后挽救治疗的原则<sup>[6]</sup>。ETV是目前耐药基因屏障最高的NAs之一,初治耐药模式需同时出现3个氨基酸位点变异才可能导致其对HBV的敏感性降低。ETV不仅耐药基因屏障高,且抗病毒效力强,能强效快速抑制病毒复制,其选择压力低,所谓没有病毒复制就不存在基因突变。ETV因具有良好的安全性,并与ADV无交叉耐药位点,对ADV疗效不佳以及出现ADV基因耐药的CHB患者仍有效<sup>[7,8]</sup>。但NAs药物间的交叉耐药可显著降低ETV的耐药基因屏障,在CHB经治患者中,LAM耐药患者仅需再出现1个位点变异即可发生ETV耐药。有研究已证明发生LAM基因耐药的序贯ETV单药挽救治疗5年,耐药发生率高达51%<sup>[9-11]</sup>。

TDF是富马酸替诺福韦二吡呋酯,口服后很快水解为替诺福韦,在细胞内被磷酸化为具有活性的产物替诺福韦二磷酸,与5'-三磷酸脱氧腺苷酸竞争掺入病毒DNA链中,由于其缺乏3'-OH导致DNA链延长受阻而抑制病毒复制<sup>[12,13]</sup>。TDF具有高效性,可使HBeAg阳性或阴性的CHB患者迅速获得完全病毒学应答和肝功能复常,既能从组织学上改善肝纤维化,也能改善失代偿肝硬化的临床转归<sup>[14-16]</sup>。TDF具有高耐药屏障,其用于治疗HBV已有7年历史,目前尚无TDF在治疗HBV中发生耐药的报道<sup>[17,18]</sup>,且目前尚未发现对TDF耐药基因,因此TDF可以作为核苷类似物治疗失败后的挽救治疗。但是TDF与ADV的分子结构十分相似,只在无环的连接区域增加了一个亚基,很可能以相似机制作用于LAM耐药的HBV株变异的多聚酶位点,rtA181V和rtN236T是最常见的ADV相关HBV耐药突变,研究显示,rtA181T/V + rtN236T位点的变异可显著降低TDF的抗病毒活性,并导致持续的病毒血症<sup>[19]</sup>。Keskin等<sup>[20]</sup>报道了ADV耐药(30例)与应答不佳患者(24例)换用TDF的治疗情况,治疗至12个月,ADV耐药组与ADV应答不佳组患者病毒学应答率分别为60%和75%。有研究表明,ADV治疗后出现应答不佳及耐药的序贯TDF单药挽救治疗,HBV DNA的下降速度显著低于TDF初治患者<sup>[21]</sup>。因此,ADV治疗失败患者换用TDF治疗需慎重。

基于以上结果,本研究选择TDF联合ETV挽救治疗LAM和ADV联合治疗失败的CHB患者。治疗

48周后,两种治疗方案均安全有效,治疗后CHB患者的HBV DNA低于检测下限率和肝功能复常率均较基线时有所升高,挽救组较对照组具有更高的HBV DNA低于检测下限率和肝功能复常率,且具有更低的病毒学突破率,挽救组用药方案的疗效显著优于对照组,表明LAM联合ADV治疗失败的CHB患者,ETV联合TDF是一种安全有效的挽救治疗方案,且药物安全,耐受性好<sup>[22,23]</sup>。

虽然患者初治耐药后的挽救治疗可较好地抑制耐药株复制,但也增加了多重耐药的风险。因此在药物选择时,初始治疗即应选择强效、高耐药基因屏障的NAs。对于LAM联合ADV治疗失败的患者,怀疑多重耐药时,应进行基因型耐药的检测。如检测出多重药耐的CHB患者,建议联合使用NAs挽救治疗方案,优先选择ETV联合TDF。

#### 参考文献

- [1] European Association For The Study of The Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2012, 57(1): 167-185.
- [2] 乙型肝炎耐药讨论会专家. 核苷和核苷酸类药物治疗慢性乙型肝炎的耐药及其管理[J]. 中国病毒病杂志, 2013, 3(1): 1-11.
- [3] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2011, 3(1): 40-56.
- [4] 熊庭婷, 李向永, 罗杰, 等. 核苷(酸)类似物单药初始治疗慢性乙型肝炎方案变更及原因分析[J]. 临床内科杂志, 2013, 30(7): 473-475.
- [5] Zhao SS, Tang LH, Dai XH, et al. Comparison of the efficacy of tenofovir and adefovir in the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review[J]. Virol J, 2011, 8: 111-113.
- [6] WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection[EB/OL]. [2015-03-12]. <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>.
- [7] 王峰, 王淑英, 张红伟. 恩替卡韦治疗阿德福韦酯耐药慢性乙型肝炎患者的临床疗效观察[J]. 中国预防医学杂志, 2016, 17(7): 559-560.
- [8] 恩替卡韦临床应用专家委员会. 恩替卡韦临床应用专家共识: 2015年更新[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(2): 19-25.
- [9] Tenney DJ, Pokornowski KA, Baldick CJ, et al. Entecavir at five years shows long-term maintenance of high genetic barrier to hepatitis B virus resistance[J]. Hepatol Int, 2008, 2: A88-A89.
- [10] 李文鹏, 李彤, 庄辉. 乙型肝炎病毒对拉米夫定耐药的研究进展[J]. 传染病信息, 2007, 20(1): 32-35.
- [11] 周先珊, 万谟彬. 拉米夫定耐药的慢性乙型肝炎抗病毒治疗[J]. 中华传染病杂志, 2007, 25(11): 700-702.
- [12] Hu CY, Liu YM, Liu Y, et al. Pharmacokinetics and tolerability of tenofovir disoproxil fumarate 300 mg once daily: an open-label, single- and multiple-dose study in healthy chinese subjects[J]. Clin Ther, 2013, 35(12): 1884-1889.
- [13] 骆佩怡, 唐正运, 刘伟东. 替诺福韦酯单用治疗慢性乙型肝炎的临床疗效研究[J]. 中国全科医学, 2015(34): 4216-4219.
- [14] Gordon SC, Krastev Z, Horban A, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate at 240 weeks in patients with chronic hepatitis B

- with high baseline viral load[J]. Hepatology, 2013,58(2):505-513.
- [15] Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease[J]. Hepatology, 2011, 53(1):62-72.
- [16] 闫雪华, 李佳栗, 陈小勇, 等. 核苷(酸)类药物治疗HBV相关肝硬化近、远期疗效研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(2):26-28.
- [17] 黄明星, 李新华, 吴元凯, 等. 替诺福韦治疗慢性乙型肝炎核苷类似物经治患者48周的疗效分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(4):266-271.
- [18] 刘慧, 李小青, 战寒秋. 治疗慢性乙型肝炎新药替诺福韦酯研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(18):1441-1443.
- [19] Dupouey J, Gerolami R, Solas C, et al. Hepatitis B virus variant with the a194t substitution within reverse transcriptase before and under adefovir and tenofovir therapy[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2012, 36(2):e26-e28.
- [20] Keskin O, Ormeci AC, Baran B, et al. Efficacy of tenofovir in adefovir-experienced patients compared to treatment-naïve patients with chronic hepatitis B[J]. Antivir Ther, 2014, 19(6):543-550.
- [21] Lee CI, Kwon SY, Kim JH, et al. Efficacy and safety of tenofovir-based rescue therapy for chronic hepatitis B patients with previous nucleos(t)ide treatment failure [J]. Gut Liver, 2014, 8(1):64-69.
- [22] Langness JA, Hindman JT, Johnson SC, et al. The frequency of adjusted renal dosing of tenofovir DF and its effects on patient outcomes[J]. J Pharm Pract, 2013, 26(4):397-400.
- [23] 李忠斌, 邵清, 李梵, 等. 替诺福韦酯单独与联合恩替卡韦挽救治疗恩替卡韦治疗拉米夫定经治慢性乙型肝炎失败患者疗效比较[J]. 肝脏, 2016, 21(3):165-167.

收稿日期: 2015-09-07

李忠斌, 邵清, 李冰, 等. 经拉米夫定联合阿德福韦酯治疗失败的慢性乙型肝炎患者的挽救治疗[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2017, 9(4):54-58.

· 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。请于文献题名项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