

聚乙二醇化干扰素治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者24周的应答预测

杨松, 李玥, 全敏, 王笑梅, 欧蔚妮, 邢卉春, 成军 (首都医科大学附属北京地坛医院 肝病三科, 北京 100015)

摘要: 目的 明确聚乙二醇化干扰素(pegylated interferon, PegIFN) α -2b治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者24周的应答情况及应答预测因素。方法 回顾性分析164例PegIFN α -2b治疗HBeAg阳性CHB患者24周的相关资料。根据应答情况分为联合应答组和无联合应答组。比较两组CHB患者的人口学指标、基线病毒学和生物化学等指标以及治疗12周基线及生物化学指标的差异。通过绘制受试者操作曲线评价抗病毒应答预测指标的预测价值并确定临界值。进一步分析不同预测指标对于应答预测的灵敏度、特异度、约登指数、阳性预测值与阴性预测值。结果 共纳入患者164例, 其中联合应答组17例, 无联合应答组147例。两组患者基线HBV DNA、HBsAg和HBeAg等指标差异显著(P 均 < 0.05)。应答组患者治疗12周HBeAg定量和HBsAg定量均低于无应答组(P 均 < 0.05)。应答组患者治疗12周HBeAg定量与HBsAg定量较基线下降水平平均高于无应答组(P 均 < 0.05)。治疗12周HBeAg水平以及较基线下降水平对于联合应答阳性预测值最高, 分别为0.286与0.324。基线及治疗12周HBsAg水平对于联合应答的阴性预测值最高, 均为0.986。结论 PegIFN α -2b治疗HBeAg阳性CHB患者24周的应答率约为10%, 基线及治疗后12周HBsAg和HBeAg对于应答有一定的预测价值。

关键词: 肝炎, 乙型, 慢性; 聚乙二醇化干扰素; 乙型肝炎病毒表面抗原; 乙型肝炎病毒e抗原

Response prediction in chronic hepatitis B patients with HBeAg positive treated with 24 weeks pegylated interferon therapy

YANG Song, LI Yue, QUAN Min, WANG Xiao-mei, OU Wei-ni, XING Hui-chun, CHENG Jun (Division 3 of Center of Hepatology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Objective To investigate the predictive factors in chronic hepatitis B (CHB) patients with HBeAg positive treated with 24 weeks pegylated interferon α -2b (PegIFN α -2b) therapy. **Methods** Total of 164 CHB patients with HBeAg positive who finished 24 weeks PegIFN α -2b therapy were enrolled. Patients were divided into combined response (CR) group and non-combined response (NCR) group. Baseline demographic characteristics, virological and biochemical characteristics were compared between two groups. Dynamic changes of HBsAg and HBeAg at 12 weeks were also compared. Receiver operating curve (ROC) were built to evaluate the predictive efficiency of different characteristics and the best cut-off values. The sensitivity (Se), specificity (Sp), Youden index (YI), positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of different characteristics were furtherly evaluated. **Results** Total of 164 patients were divided into CR group (17 cases) and NCR group ($n = 147$). There are significant differences in baseline HBV DNA, HBsAg and HBeAg between two groups ($P < 0.05$). Levels of HBeAg and HBsAg at 12 weeks in CR group were significantly lower than those in NCR group ($P < 0.05$). Patients in CR group showed more significant decrease in HBeAg and HBsAg at week 12 than those in NCR group ($P < 0.05$). HBeAg level (PPV = 0.286) and decrease from baseline (PPV = 0.324) at 12 weeks showed the highest PPVs. Baseline (PPV = 0.986) and HBsAg level (PPV = 0.986) at 12 weeks showed highest NPVs. **Conclusions** About 10% HBeAg positive CHB may achieve response after 24 weeks PegIFN α -2b treatment. Baseline, HBsAg and HBeAg levels at 12 weeks showed predictive values in these patients.

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2018.01.005

基金项目: 北京市卫生系统高层次卫生技术人才队伍建设专项经费(2016-108); 北京市医院管理局扬帆计划项目(肝炎专业)(ZYLX201402); 登峰计划项目(肝病专业)(DFL20151701)

通讯作者: 邢卉春 Email: huichunxing@126.com

Key words: Hepatitis B, chronic; Pegylated interferon, Hepatitis B surface antigen, Hepatitis B e antigen

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)治疗的关键是抗病毒治疗,聚乙二醇化干扰素(pegylated interferon, PegIFN)是当前CHB患者抗病毒治疗的一线药物之一。目前国内外指南推荐PegIFN治疗CHB患者的疗程均为1年,对于部分患者建议适当延长疗程以取得更大获益^[1,2]。另外,近年来研究提示HBsAg和HBeAg等指标在PegIFN抗病毒治疗应答中具有重要的预测价值^[2,3],但在临床实践中,由于PegIFN的不良反应及其他原因,确有少部分患者未完成48周的PegIFN疗程。目前对于疗程不足48周的CHB患者其PegIFN抗病毒治疗应答情况及应答预测研究尚不多见。既往的一项随机、对照、多中心、前瞻性PegIFN α -2b治疗HBeAg阳性CHB患者的临床研究^[4]中,共164例患者采用了PegIFN α -2b 1.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{周})$ 治疗24周并停药随访24周的方案。现对这部分患者的抗病毒治疗应答情况以及应答预测因素进行分析,希望可为临床上PegIFN实际疗程低于48周的CHB患者的疗效评价以及后续治疗方案的选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 患者资料来源于一项随机、对照、多中心、前瞻性的PegIFN α -2b治疗HBeAg阳性CHB患者的临床研究(临床试验注册号: NCT00536263),患者入排标准参考相关文献^[4]。该研究共分为3组,分别采用PegIFN α -2b 1.0 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{周})$ 治疗24周、PegIFN α -2b 1.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{周})$ 治疗24周以及PegIFN α -2b 1.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{周})$ 治疗48周。将其中164例采用PegIFN α -2b 1.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{周})$ 治疗24周的患者纳入本研究。患者均签署书面知情同意书,采用PegIFN α -2b 1.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{周})$ 治疗24周并停药随访24周,评价PegIFN α -2b的疗效与安全性。

1.2 研究方法 本研究对该组患者应答情况进行回顾性分析,参照相关指南^[2],血清学应答(serum response, SR)定义为停药24周HBeAg阴转并抗-HBe阳性;病毒学应答(virological response, VR)定义为停药24周HBV DNA < 2000 IU/ml。联合应答(combined response, CR)定义为停药24周同时获得SR与VR。根据患者是否获得CR将患者分为联合应答组(CR组)与非联合应答组(NCR组)。比较联合应答组与非联合应答组间基线人口学指标、HBV基因型、ALT、HBsAg、HBeAg与HBV DNA等指标的差异。进一步比较两组患者在治疗12周时HBsAg与HBeAg定量及较基线下降情况

的差异。

1.3 实验室检测 收集患者基线、治疗12周、24周以及停药随访24周的血清样本,存放于-80℃冰箱内统一检测。患者HBsAg定量采用罗氏诊断Elecsys® HBsAg II定量检测试剂盒进行检测;HBeAg定量采用罗氏诊断Elecsys® HBeAg II定量试剂盒进行检测。HBV DNA载量采用罗氏COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan48检测试剂盒;HBV DNA检测下限为6 IU/ml。HBV基因型采用INNO-LiPA线性探针试剂盒进行检测。

1.4 统计学处理 应用SPSS 11.5软件进行统计分析。血清HBV DNA、HBsAg、HBeAg经log转换后进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本均数比较根据正态分布检验与方差齐性检验结果采用 t 检验、 t' 检验或Wilcoxon秩和检验。计数资料比较根据样本量相应采用Pearson卡方检验与Yates卡方检验。通过绘制受试者操作曲线(receiver operating curve, ROC)比较相关指标的疗效预测价值并按照最大约登指数(Youden index, YI)确定最佳临界值。进一步分析该临界值对于预测CR的灵敏度(sensitivity, Se)、特异度(specificity, Sp)、YI、阳性预测值(positive predictive value, PPV)与阴性预测值(negative predictive value, NPV)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般情况 本研究164例患者中,停药24周随访共17例(10.4%)患者获得CR,其余147例(89.6%)患者纳入NCR组。应答组与无应答组患者相关指标的比较见表1。两组患者平均年龄、性别比、BMI及HBV基因型的差异均无统计学意义(P 均> 0.05)。但CR组患者基线ALT显著高于NCR组($t = 2.486$, $P = 0.0139$),基线HBsAg、HBeAg及HBV DNA载量均显著低于NCR组(t 值分别为2.331、2.331、3.195, P 值分别为0.021、0.021、0.002)。见表1。

2.2 治疗12周患者HBsAg与HBeAg的动态变化 进一步比较CR组与NCR组患者治疗12周HBsAg与HBeAg定量变化情况后发现,CR组12周HBsAg与HBeAg水平显著低于NCR组患者($t = 3.303$, $P = 0.021$; $t = 4.592$, $P < 0.001$)。CR组治疗12周HBsAg与HBeAg下降水平显著高于NCR组($t = 1.800$, $P = 0.0369$; $t = 3.724$, $P = 0.0003$)。见表2。

2.3 PegIFN α -2b治疗24周的应答预测因素分析 取CR

组与NCR组间存在显著差异的指标分别绘制ROC曲线，评价相关指标对于CR的预测价值。治疗12周HBeAg水平对于CR的预测价值最大（AUC = 0.813）。另按照最大YI选取临界值，并相应分析该临界值对于CR预测的Se、Sp、YI、PPV与NPV，治疗12周HBeAg水平及较基线下降对于CR的阳性预测值最高，分别为0.286与0.324。基线及治疗12周HBsAg水平对于CR的NPV最高，均为0.986。见表3。

3 讨论

PegIFN是当前CHB治疗的一线药物之一。目前国内CHB相关指南均推荐PegIFN疗程至少为48

周^[1,2]。但在临床实践中，有少数患者由于各种原因无法完成48周疗程治疗。短疗程PegIFN治疗的应答情况以及应答预测因素报道尚不多见，明确这部分患者的应答情况对于后续治疗方案的选择具有一定价值。本研究分析了164例PegIFN α -2b治疗24周的HBeAg阳性患者的应答情况，结果表明10.4%的患者可获得停药24周CR，对于这部分患者如能早期预测，对于后续治疗方案的选择具有一定意义。

既往研究提示PegIFN治疗CHB的应答预测因素包括基线HBsAg、HBeAg、ALT、HBV DNA和HBV基因型等指标^[3,5,6]。其中欧美国家的研究多提示HBsAg在PegIFN抗病毒应答中具有重要的预测

表1 患者一般情况及基线指标比较

组别	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 [例 (%)]		HBV基因型 [例 (%)]		
		男	女	B	C	其他
无应答组 (n = 147)	27.52 \pm 6.90	105 (71.43)	42 (28.57)	67 (45.58)	78 (53.06)	2 (1.36)
应答组 (n = 17)	29.82 \pm 8.26	11 (64.71)	6 (35.29)	9 (52.94)	8 (47.06)	0 (0.00)
统计量值	t = 1.274	$\chi^2 = 0.087$		$\chi^2 = 0.277$		
P值	0.278	0.768		0.599		
组别	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	HBV DNA ($\bar{x} \pm s$, log ₁₀ IU/ml)	HBsAg ($\bar{x} \pm s$, log ₁₀ IU/ml)	HBeAg ($\bar{x} \pm s$, log ₁₀ IU/ml)	
无应答组 (n = 147)	22.04 \pm 3.32	173.93 \pm 99.17	7.79 \pm 0.84	4.18 \pm 0.60	2.50 \pm 0.66	
应答组 (n = 17)	21.56 \pm 2.77	237.73 \pm 109.11	7.10 \pm 0.87	3.83 \pm 0.44	2.07 \pm 0.86	
统计量值	t = 0.573	t = 2.486	t = 3.195	t = 2.331	t = 2.460	
P值	0.567	0.014	0.002	0.021	0.015	

注：BMI：体重指数；ALT：丙氨酸氨基转移酶；HBsAg：乙型肝炎病毒表面抗原；HBeAg：乙型肝炎病毒e抗原

表2 治疗12周患者相关指标变化

组别	HBsAg ($\bar{x} \pm s$, log ₁₀ IU/ml)	HBsAg较基线下降, ($\bar{x} \pm s$, log ₁₀ IU/ml)	HBeAg ($\bar{x} \pm s$, log ₁₀ IU/ml)	HBeAg较基线下降 ($\bar{x} \pm s$, log ₁₀ IU/ml)
无应答组 (n = 147)	3.76 \pm 0.78	-0.42 \pm 0.64	1.61 \pm 1.20	-0.88 \pm 0.98
应答组 (n = 17)	3.11 \pm 0.65	-0.72 \pm 0.74	0.23 \pm 0.89	-1.84 \pm 1.22
统计量值	t = 3.303	t = 1.800	t = 4.592	t = 3.724
P值	0.0012	0.0369	< 0.001	0.0003

注：HBsAg：乙型肝炎病毒表面抗原；HBeAg：乙型肝炎病毒e抗原

表3 相关指标对于联合应答的预测价值

预测指标	AUC	临界值	灵敏度	特异度	约登指数	阳性预测值	阴性预测值
基线ALT (U/L)	0.679	200.004	0.706	0.706	0.411	0.218	0.958
基线HBV DNA (log ₁₀ IU/ml)	0.720	7.489	0.706	0.708	0.413	0.218	0.954
基线HBsAg (log ₁₀ IU/ml)	0.703	4.366	0.941	0.476	0.417	0.172	0.986
12周HBsAg (log ₁₀ IU/ml)	0.756	3.984	0.941	0.483	0.424	0.174	0.986
12周HBsAg较基线下降	0.651	-0.234	0.824	0.490	0.313	0.157	0.960
基线HBeAg (log ₁₀ IU/ml)	0.670	2.819	0.941	0.435	0.377	0.162	0.985
12周HBeAg (log ₁₀ IU/ml)	0.813	0.613	0.824	0.762	0.585	0.286	0.974
12周 HBeAg较基线下降	0.730	-1.973	0.647	0.844	0.491	0.324	0.954

价值,而国内研究则表明除HBsAg外,HBeAg在基线及治疗过程中的变化同样具有重要的预测价值。如纪永健等^[7]在PegIFN α -2a治疗CHB患者的过程中指出,24周HBeAg的下降程度可能成为48周疗效的预测指标。同样,本研究也提示在PegIFN α -2b治疗CHB患者的过程中,24周HBeAg的下降程度可预测48周应答,并且将HBsAg与HBeAg联合使用可显著提高应答的阳性预测值^[3]。HBeAg不仅在IFN抗病毒应答中有预测价值,在核苷(酸)类似物治疗过程中同样有预测价值。阎文昭等^[8]报道HBeAg动态下降可预测恩替卡韦治疗患者的病毒学及血清学应答。本研究首先明确了HBeAg基线及治疗12周水平在CR组与NCR组间存在显著性差异,初步提示HBeAg对于患者获得CR具有预测价值。本研究进一步通过ROC的AUC明确了治疗12周HBeAg水平对于CR的预测价值最大(AUC = 0.813),与既往国内相关研究结果相似。分析HBeAg对于中国CHB患者有较高抗病毒应答预测原因,不排除与中国CHB患者的流行病学等因素有关^[9,10]。我国CHB患者宿主基因多态性和HBV病毒型别均与欧美国家存在差异,另外我国CHB患者多于婴幼儿期感染,感染时间长,HBsAg编码基因整合几率增加,有可能导致HBsAg定量对患者应答的预测价值下降^[11-14]。

我国CHB指南建议如PegIFN治疗24周时HBsAg定量仍 $> 20\,000$ IU/ml,建议停止PegIFN α 治疗^[1]。本研究结果表明基线HBsAg > 23227 IU/ml($4.366 \log_{10}$ IU/ml)及治疗12周HBsAg > 9838 IU/ml($3.984 \log_{10}$ IU/ml)对于CR的NPV高达0.986。提示治疗24周获得CR的患者需更低的基线HBsAg水平以及更加迅速的HBsAg下降。本研究还分析了不同指标对于CR的PPV,其中治疗12周HBeAg较基线下降水平对于CR的阳性预测值为0.324。下一步研究需扩大样本量并探索联合多个指标,如HBsAg、HBeAg、抗-HBe抗体、IL-21等细胞因子与miRNA等来提高阳性预测值,筛选出少数可通过短疗程PegIFN治疗获得CR的患者人群^[15-20]。

综上所述,本研究回顾性分析了164例HBeAg阳性CHB患者应用PegIFN治疗24周的应答数据,结果提示24周PegIFN治疗CR率约为10%,基线及治疗12周HBsAg水平对于CR有较高NPV,治疗12周HBeAg较基线下降情况对于CR具有一定阳性预测价值。需要说明的是,本研究结果提示一般CHB患者应用PegIFN治疗不建议缩短疗程,但对于因其他原因不能完成48周PegIFN疗程的患者,本研究结果可为其后续治疗方案的选择提供参考。

参考文献

- [1] 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(2015年版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(3): 1-18.
- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2017, 67(2): 370-398.
- [3] Yang S, Xing H, Wang Y, et al. HBsAg and HBeAg in the prediction of a clinical response to peginterferon α -2b therapy in Chinese HBeAg-positive patients[J]. Virol J, 2016, 13(1): 180.
- [4] Cheng J, Wang Y, Hou J, et al. Peginterferon alfa-2b in the treatment of Chinese patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial[J]. J Clin Virol, 2014, 61(4): 509-516.
- [5] Niro GA, Smedile A, Fontana R, et al. HBsAg kinetics in chronic hepatitis D during interferon therapy: on-treatment prediction of response[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 44(6): 620-628.
- [6] Martinot-Peignoux M, Asselah T, Marcellin P. HBsAg quantification to optimize treatment monitoring in chronic hepatitis B patients[J]. Liver Int, 2015, 35 Suppl 1: 82-90.
- [7] 纪永健, 李菲菲, 任万华, 等. HBeAg早期下降对聚乙二醇干扰素 α -2a治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的疗效预测[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(5): 335-339.
- [8] 阎文昭, 张岩, 刘英辉, 等. 血清HBsAg和HBeAg定量检测对HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者病毒学应答的预测价值[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2016, 43(3): 177-181.
- [9] Wang FS, Fan JG, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. Hepatology, 2014, 60(6): 2099-2108.
- [10] Cui Y, Jia J. Update on epidemiology of hepatitis B and C in China[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28 Suppl 1: 7-10.
- [11] Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection[J]. Lancet, 2014, 384(9959): 2053-2063.
- [12] Hao R, Xiang K, Peng Y, et al. Naturally occurring deletion/insertion mutations within HBV whole genome sequences in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients are correlated with baseline serum HBsAg and HBeAg levels and might predict a shorter interval to HBeAg loss and seroconversion during antiviral treatment[J]. Infect Genet Evol, 2015, 33: 261-268.
- [13] Li Y, Si L, Zhai Y, et al. Genome-wide association study identifies 8p21.3 associated with persistent hepatitis B virus infection among Chinese[J]. Nat Commun, 2016, 7: 11664.
- [14] Yu FX, Zhang XL, Wang YP, et al. Gene polymorphisms of interleukin-28, p21-activated protein kinases 4, and response to interferon- α based therapy in Chinese patients with chronic hepatitis B[J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(9): 1726-1731.
- [15] Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, et al. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels[J]. Hepatology, 2013, 58(3): 872-880.
- [16] Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update[J]. Hepatol Int, 2016, 10(1): 1-98.
- [17] Li MR, Lu JH, Ye LH, et al. Quantitative hepatitis B core antibody level is associated with inflammatory activity in treatment-naïve chronic

- hepatitis B patients[J]. Medicine (Baltimore),2016,95(34):e4422.
- [18] Ma SW, Huang X, Li YY, et al. High serum IL-21 levels after 12 weeks of antiviral therapy predict HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B[J]. J Hepatol,2012,56(4):775-781.
- [19] Li L, Liu M, Cheng LW, et al. HBcAg-specific IL-21-producing CD4⁺ T cells are associated with relative viral control in patients with chronic hepatitis B[J]. Scand J Immunol,2013,78(5):439-446.
- [20] van der Ree MH, Jansen L, Kruize Z, et al. Plasma microRNA levels are associated with HBeAg status and treatment response in chronic hepatitis B patients[J]. J Infect Dis,2017,215(9):1421-1429.

收稿日期: 2017-05-23

杨松, 李玥, 全敏, 等. 聚乙二醇化干扰素治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者24周的应答预测[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018,10(1):23-27.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于医学论文中的作者署名和志谢

我国著作权法公布以来, 已得到社会各界的广泛重视, 作为医学科技期刊必须严格执行著作权法。为此将本刊对作者署名和志谢的有关要求重申如下。

一、作者署名的意义和应具备的条件

(一) 署名的意义: (1) 标明论文的责任人, 文责自负; (2) 医学论文是医学科技成果的总结和记录, 是作者辛勤劳动的成果和创造智慧的结晶, 也是作者对医学事业作出的贡献, 并以此获得社会的尊重和承认的客观指标, 是应得的荣誉, 也是论文版权归作者的一个声明; (3) 作者署名便于编辑、读者与作者联系, 沟通信息, 互相探讨, 共同提高。作者姓名在文题下按序排列, 排序应在投稿时确定, 在编排过程中不应再作更改。作者单位名称及邮政编码脚注于同页左下方。(二) 作者应具备下列条件: (1) 参与选题和设计, 或参与资料的分析和解释者; (2) 起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者; (3) 能对编辑部的修改意见进行核修, 在学术界进行答辩, 并最终同意该论文发表者。以上3条均需具备。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者, 仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。其他对该研究有贡献者应列入志谢部分。对文章中的各主要结论, 均必须至少有1位作者负责。在每篇文章的作者中需要确定1位能对该论文全面负责的通讯作者。通讯作者应在投稿时确定, 如在来稿中未特殊标明, 则视第一作者为通讯作者。第一作者与通讯作者不是同一人时, 在论文首页脚注通讯作者姓名、单位及邮政编码。作者中如有外籍作者, 应附本人亲笔签名同意在本刊发表的函件。集体署名的论文于文题下列署名单位, 于文末列整理者姓名, 并于论文首页脚注通讯作者姓名、单位和邮政编码。集体署名的文章必须将对该文负责的关键人物列为通讯作者。通讯作者只列1位, 由投稿者决定。

二、志谢

在文后志谢是表示感谢并记录在案的意思。对给予实质性帮助而又不能列为作者的单位或个人应在文后给予志谢。但必须征得被志谢人的书面同意。志谢应避免以下倾向: (1) 确实得到某些单位或个人的帮助, 甚至用了他人的方法、思路、资料, 但为了抢先发表, 而不公开志谢和说明; (2) 出于某种考虑, 将应被志谢人放在作者的位置上, 混淆了作者和被志谢者的权利和义务; (3) 以名人、知名专家包装自己的论文, 抬高论文的身份, 将未曾参与工作的, 也未阅读过该论文的知名专家写在志谢中。

被志谢者包括: (1) 对研究提供资助的单位和个人、合作单位; (2) 协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人; (3) 协助诊断和提出重要建议的人; (4) 给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者; (5) 作出贡献又不能成为作者的人, 如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人, 此时应阐明其支援的性质; (6) 其他需志谢者。