

# 抗HBV感染治疗中患者体内病毒学和耐药性等因素的动态变化及其临床意义

王福生

王福生,中国人民解放军第302医院全军艾滋病与病毒性肝炎重点实验室北京市 100039  
王福生,男,1962-08-31生,安徽省枞阳县人,汉族,1984年蚌埠医学院本科毕业,1992年军事医学科学院博士研究生毕业.现任解放军第302医院传染病研究所副所长,研究员,教授,博士生导师,主要从事传染病和肿瘤的发病机制和生物治疗的研究.  
国家自然科学基金资助重点课题, No.7011005  
项目负责人:王福生,100039,北京市丰台区西四环中路100号,中国人民解放军第302医院生物工程室. fswang@public.bta.net.cn  
电话:010-66933332 传真:010-63831870  
收稿日期:2002-08-24 接受日期:2002-10-03

## 摘要

近年来应用即时荧光定量 PCR 技术对慢性乙型肝炎患者体内病毒载量动态变化进行分析,结合临床症状、肝功能以及相关资料,不仅有助于探讨乙肝致病机制,而且有助于判断慢性感染的进程和临床结局.根据不同患者病毒载量动态变化规律、耐药性和病毒准种的特点及其临床意义,适时调整治疗策略,进而指导临床医师开展有针对性的个体化抗病毒序贯治疗.

王福生.抗HBV感染治疗中患者体内病毒学和耐药性等因素的动态变化及其临床意义.世界华人消化杂志 2003;11(2):130-133  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/130.htm>

## 0 引言

目前国内外盛行的干扰素、核苷类似物(如:拉米夫定,以下简称为3TC)治疗急性和慢性乙型肝炎取得了较好的抗病毒治疗效果,但是由于病毒准种变化、耐药性产生以及针对干扰素中和抗体的出现,也可导致抗病毒治疗的失败,在一定程度上限制了他们的应用<sup>[1]</sup>.近来随着核酸定量技术的发展,我们能够即时检测病毒在体内复制、表达的动态变化,这样患者在接受抗病毒治疗过程中,使我们可以进一步及时监测患者体内病毒的水平,并和患者肝功能和相关临床指标进行比较,从而对及时了解病情的进展,更好的指导临床进行针对性、个体化治疗<sup>[2-5]</sup>.本文就慢性乙肝接受抗感染治疗过程中,病毒载量、耐药性等的研究方法、他们的动态变化特点和临床意义等内容进行综述.

1 病毒载量检测与ALT水平以及免疫学指标的相互关系  
在慢性乙型肝炎的治疗过程中,临床医师通常把血清HBV病毒载量水平、免疫学指标、ALT水平等作为评价抗病毒疗效的指标.在此基础上对乙型肝炎的病原学诊断、疾病进程和预后进行分析.病毒载量一般指

每毫升血清(浆)中病毒拷贝数,也可用于表示单位肝脏组织中病毒含量.病毒载量可以通过测定病毒基因组来确定.目前即时荧光定量PCR方法可以达到标准化、简单化、自动化以及同时对多种已知病毒株进行定量分析<sup>[6,7]</sup>,已经改变了我们对乙肝病毒感染的传统认识.

对慢性活动性肝炎(CAH)干扰素(以下简称为IFN)治疗期间的研究显示<sup>[8]</sup>,抗-HBc IgM和病毒载量有很好的相关性.比较乙肝患者免疫指标与血清HBV DNA水平,发现HBeAg阳性患者血清HBV DNA显著高于阴转和HBsAg携带者;康复患者血清HBV DNA低于可检出水平.但是,乙肝病毒的表达和机体的免疫反应的强弱受多种因素的影响,免疫学指标与临床现象及病毒载量有可能不完全吻合<sup>[9-11]</sup>.由于抗病毒药物的广泛使用,病毒变异的广泛存在,仅仅依靠免疫学指标已经不能完全解释许多临床现象.血清学检测不能完全代替病毒载量的检测.病毒载量定量检测相对于病毒定性检测是一大进步,使我们能够比较清楚地了解病毒在体内的致病作用,在病因、疾病进程、预后和传染性分析等方面弥补了免疫学方法的不足.

病毒载量是比血清学更加量化的指标.目前,病毒载量在反映临床现象及其变化趋势方面,比血清学指标可能更加准确和灵敏.他不仅仅是作为血清学指标的必要补充和参考依据.实际上,病毒载量单项测定也有重要参考价值.报道认为<sup>[12]</sup>,HBeAg阳性患者的病毒载量比HBeAg阴性患者高.在HBeAg阴性的患者中,血清HBV DNA水平与丙氨酸转氨酶(ALT)活性高度相关.HBV DNA水平小于 $10^5$ /mL,ALT水平一般表现为正常;大于 $10^7$ /mL,ALT一般表现为升高.与病毒载量低的患者相比,病毒载量高的患者,更可能进展为肝内肿瘤转移和重度或中度活动性肝炎<sup>[18]</sup>.病毒载量也能反映患者的传染性,甚至比HBeAg更灵敏.

Nagata et al<sup>[13]</sup>连续观察了慢性乙型肝炎患者接受INF治疗期间和治疗后18 mo内的血清病毒载量的动态变化.治疗4 wk后对INF无反应性的患者和有反应的患者病毒载量有明显的差别.他们还发现即使抗HBs抗体已经阴转,HBV DNA检出率仍很高.Schlaak et al<sup>[14]</sup>通过血清HBV DNA定量测定,发现白介素-12(IL-12)对HBV诱导的免疫反应的共刺激作用与病毒载量有关.这些研究说明,病毒载量实时、动态检测可以帮助我们判断一种药物的抗病毒效果,分析机体免疫反应的机制.对尽早预测治疗方案的可行性,以便及时调整治疗策略,也有积极意义.

2 病毒载量动态检测与乙型肝炎病毒感染动力学研究  
Ribeiro et al<sup>[15]</sup>认为在研究病毒水平的动态变化时,引入一些数学分析模型及方法非常重要,他们有助于我们理解体内病毒复制、病毒清除以及HBV感染细胞的转换(Virus-infected cell turnover)的动态变化。在此基础上,我们可以设计更有效的治疗方案,更重要的是这些方法不仅是确定药物治疗有效性的定量手段,而且使我们能深入阐明抗病毒药物(如干扰素,3TC)的作用机制。特别是有助于阐明病毒学因素动态变化与治疗效果之间的相关性。更重要的是了解病毒感染动力学过程,可以更清楚的理解病毒感染发生、发展、转归以及药物治疗效果,因而直接指导临床抗病毒治疗。此外还能回答在治疗过程中需要确切知道的一些问题,例如患者体内病毒被清除的半衰期有多长?潜伏病毒库的大小?随着病毒载量动态检测技术的进一步发展和应用,上述问题将被进一步阐明,从而为彻底清除病毒、解决病毒反弹问题指明努力的方向。Nowak et al<sup>[16]</sup>通过假设拉米夫定完全阻断了新感染细胞的产生,感染细胞维持恒定,建立了一个数学模型。他们得出了病毒清除表现为双期过程的结论。表1中列出了HBV体内动态变化的一些重要参数。

表1 慢性活动性乙肝患者体内HBV病毒载量的动力学参数

	Adefovir 治疗	拉米夫定治疗
血中游离病毒		
半衰期	26.4 h	12-15 h
平均生活周期	36.9 h	34.6 h
每日产生	$2.1 \times 10^{12}$ 拷贝/d	$10^{11}$ 拷贝/d
病毒载量	$1.9 \times 10^{12}$ 拷贝/mL	$2 \times 10^{11}$ 拷贝/mL
感染细胞		
半衰期	11-13 d	10-100 d
平均生活周期	23.3 d	23.3 d
每日更新率	2.3-6.2 %	1-7 %

在临床中,可能还有一些病毒准种、抗病毒免疫应答等因素的差异,影响病毒载量的动态变化水平,到目前为止,所应用的数学等模型基于HCV和HIV的研究结果,但是HBV是DNA病毒,可能需要考虑到HBV产生共价闭合环状DNA分子的特点和动态变化、感染细胞的复制、通过非溶解机制导致感染状态的清除及其他未知因素等,所以可能建立一种更特异的HBV动态模型也许更合适<sup>[15]</sup>。为此Tsiang et al<sup>[7]</sup>对Nowak数学模型作了修正,他们的模型评价了adefovir dipivoxil的II期临床药效,得出30 mg/d adefovir dipivoxil对病毒的抑制效率为99.3%,即治疗期间每天仍有0.7%的病毒产生。他们将病毒载量检测的敏感性提高到400拷贝/mL。

London-Blumberg假设,肝脏由二群肝细胞组成,处于不同发育阶段,低分化细胞群,对病毒复制有抗性,称为R细胞,高分化细胞群,对病毒复制比较易感,为S细胞。Payer et al根据这一假设建立了London-Blumberg模型,他们的研究显示:对感染S细胞的免疫反应决定了感

染初期疾病的严重性,也控制了持续性肝炎表现为无症状还是有症状。而对感染R细胞的免疫反应决定了是否进展为持续性肝病。这可以解释为什么HBsAg的保护性抗体在急性感染后几个月才能检出。该模型还解释了HBV引起的种种症状的年龄依赖性,以及病毒诱发的肝癌并不随着病毒的感染而马上发生,而是有一段较长时间滞后。

Whalley et al<sup>[17]</sup>研究结果提示感染细胞中cccDNA非细胞裂解清除可能发生在第1阶段。在病毒复制高峰每天至少产生 $10^{11}$ - $10^{13}$ 个病毒,平均一个感染肝细胞1 d最多能产生200-1 000个病毒。在病毒复制高峰,每天都可能发生各种HBV基因突变<sup>[18]</sup>。

3 病毒载量动态检测与乙肝病毒感染肝外细胞的研究  
在研究乙型肝炎发病的宿主机制时,一个很自然的问题是乙肝病毒为什么具有嗜肝性,乙肝病毒是否也能感染肝外细胞?为什么大部分病毒能被机体(以及药物)清除,而一部分病毒仍在体内潜伏,从而使病情反复迁延。这些病毒潜伏在哪些种类的肝外细胞?对乙肝病毒动态检测能够回答病毒潜伏在哪些细胞以及潜伏病毒的类型(野生型、突变型)。Trippier et al<sup>[18]</sup>正是通过时病毒载量的检测发现了HBV急、慢性感染者外周血单核细胞(PBMCs)中存在病毒,病毒载量约1个拷贝/HBV阳性细胞<sup>[19]</sup>。他们报道单核细胞和B细胞感染率最高,其次是CD8<sup>+</sup>T细胞, NK细胞, CD4<sup>+</sup>T细胞。因为慢性感染者HBV阳性细胞的频率是急性感染者的50-500倍,这一结果我们可以理解为HBV在PBMCs中的半衰期很长,他可能参与了HBV持续感染;通过测定PBMCs的感染率可能是判断疾病慢性化、持续化的指标。当然这种推测尚需要通过病毒DNA动态检测来验证。

#### 4 病毒载量动态检测与乙型肝炎治疗

在不同患者、不同发病阶段、不同发病类型(如急性和慢性,单纯HBV感染和多种肝炎病毒共感染)中,相同数值的病毒载量可能表示不同的临床意义。因为病毒载量反映的是检测前感染细胞释放的病毒与被清除出体外的病毒的累积差值,其数值与感染细胞的破坏速度和机体清除游离病毒的速度有关。而游离病毒的清除速率又可能与免疫反应和病毒载量高低有关。病毒载量和免疫反应间可能又相互影响,病毒载量不同,诱发的免疫反应可能不同。因此,从客观上反映病毒复制状况应该是连续检测病毒载量的动态变化,结合临床现象和病情进展把握疾病演化的方向。

Wolter et al应用拉米夫定进行抗病毒治疗后,在48 h(第0 h, 12 h, 18 h, 24 h, 30 h, 36 h, 40 h和48 h)内多次收集标本,详细分析了不同剂量3TC治疗后病毒载量、转氨酶等指标动态变化,也发现病毒载量的下降呈二个阶段,第一阶段是在1 wk之内病毒水平下降较快,主要是因为游离的病毒被较快清除;第二阶段是持续2-4 wk以

后病毒载量下降较缓慢,是HBV感染的细胞(如血细胞、肝细胞)的分裂和死亡,导致病毒颗粒的丢失.在这两个阶段,病毒的复制水平和机体清除病毒的能力相互消长,主要表现为拉米夫定抑制了HBV的复制,使体内HBV的来源减少,同时拉米夫定的治疗可激活机体的免疫功能<sup>[20]</sup>. Boni et al<sup>[21]</sup>认为3TC能使多数HBeAg的患者突破T功能低下的状态,通过增强机体细胞免疫反应.尤其是能提高特异性CTL应答水平,后者通过细胞溶解机制和非细胞溶解机制是体内病毒的清除下降.不过,不是药物本身使患者体内免疫耐受或功能降低的CTL恢复,是病毒下降而产生间接诱导作用所致.

以前的报道显示HBeAg转换在ALT高水平患者中更常见,由于是感染肝细胞高水平的转换(higher turnover),引起了血清中HBeAg抗原快速转换,有报道拉米夫定治疗后可引起持久的HBeAg下降,个别甚至是HBsAg的转阴.本研究最显著的特点是在治疗初期多次检测HBV载量,发现游离病毒清除半衰期是12-15 h,比以前报道的大约1 d时间要短,而且数据更准确<sup>[20]</sup>.

## 5 HBV产生耐药性及其临床意义

对拉米夫定治疗无效有明确的定义,即在3TC治疗数月后病毒继续活跃复制和HBV出现耐药性YMDD变异这两种情况都被认为是3TC治疗的失败.然而这两种情况发生的机制不同.第一种情况可能是患者体内的HBV并未发生变异,而是机体对3TC不能很好的吸收,肝细胞对3TC不能有效摄入或者产生磷酸化,这些宿主特异性因素导致3TC治疗失败,所以HBV仍然活跃复制.第二种情况可能是由于HBV发生基因变异,产生了耐药性,当停止治疗后,野生型病毒株逐渐恢复,但是在停药后4 mo后,仍然可以检测出耐药性病毒株.最常见的是YMDD变异. HBV-DNA聚合酶由p基因编码产生, YMDD基因位于p基因C区,是DNA聚合酶的活性部位. 3TC即是通过结合该部位干扰HBV的复制. YMDD变异常见两种形式,一种是编码的蛋氨酸被异亮氨酸取代(M552I),另一种是蛋氨酸被缬氨酸取代(M552V).在使用拉米夫定的前6 mo中,很少出现YMDD变异;但随着疗程的延长, YMDD变异率迅速增加.在用药的第12月时, HBV基因发生变异的机率为14-31 %.发生YMDD变异的患者有以下一些特点: (1)变异HBV株复制水平和毒力较低; (2)变异毒株对3TC产生耐药性; (3)连续使用3TC仍可维持较低的病毒载量和血清ALT水平,部分患者还可能出现HBeAg血清转换和组织学上的改善; (4)以前接受过3TC治疗,患者体内存在变异的耐药株,再次使用3TC治疗时,仅野生型病毒复制被抑制,而变异的耐药株仍然断续复制,因而表现为3TC治疗后的几周中病毒载量下降的趋势减缓.此外,由于病毒准种和产生中和抗体的缘故, -干扰素疗效同样受到严重限制.

特别值得指出的是,由于目前使用的检测方法及其敏感

性的限制,未检测到变异的HBV株不一定代表体内未出现病毒变异. Stuyver et al<sup>[22]</sup>应用INNO-LiPA DR-PCR检测法,可以检测到 $10^3$ 拷贝/mL水平,只要变异株占病毒准种的4-8 %即可被检出.这表明在以往3TC治疗的患者中,的确可能存在变异HBV的感染,只是未能检测而已.

停药后反弹是目前乙肝治疗的一个瓶颈,其原因包括耐药病毒株低水平复制和野生型病毒株高水平复制两个部分<sup>[23-26]</sup>.要控制病毒反弹,除了在治疗早期开始观察病毒载量的动态变化,还应该直接对耐药株进行病毒载量的动态测定.特别值得提出的是在3TC等药物抗病毒治疗过程中或停药后,如何避免病毒的反弹?如何减少耐药株的产生?如何减少副作用?对以前接受过3TC治疗的患者,如何提高再次使用3TC等药物的治疗效果等,是临床医师们最关心的问题参考文献<sup>[27]</sup>.为了解决这些问题,目前专家们相继提出了联合序贯等不同的新型治疗方案.有望在今后的临床治疗实践中,抗HBV感染的治疗方案将不断完善.

## 6 参考文献

- 1 Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G, Sherman M, Willems B, Dhillon A, Moorat A, Barber J, Gray DF. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000;46: 562-568
- 2 Clementi M. Quantitative molecular analysis of virus expression and replication. *J Clin Microbiol* 2000;38:2030-2036
- 3 Hodinka RL. The clinical utility of viral quantitation using molecular methods. *Clin Diagn Virol* 1998;10:25-47
- 4 Noborg U, Gusdal A, Pisa EK, Hedrum A, Lindh M. Automated quantitative analysis of hepatitis B virus DNA by using the Cobas Amplicor HBV monitor test. *J Clin Microbiol* 1999;37:2793-2797
- 5 Weinberger KM, Wiedenmann E, Bohm S, Jilg W. Sensitive and accurate quantitation of hepatitis B virus DNA using a kinetic fluorescence detection system (TaqMan PCR). *J Virol Methods* 2000;85:75-82
- 6 Abe A, Inoue K, Tanaka T, Kato J, Kajiyama N, Kawaguchi R, Tanaka S, Yoshida M, Kohara M. Quantitation of hepatitis B virus genomic DNA by real-time detection PCR. *J Clin Microbiol* 1999; 37:2899-2903
- 7 Tsiang M, Rooney JF, Toole JJ, Gibbs CS. Biphasic clearance kinetics of hepatitis B virus from patients during adefovir dipivoxil therapy. *Hepatology* 1999;29:1863-1869
- 8 Gerken G, Gomes J, Lampertico P, Colombo M, Rothaar T, Trippler M, Colucci G. Clinical evaluation and applications of the Amplicor HBV Monitor test, a quantitative HBV DNA PCR assay. *J Virol Methods* 1998;74:155-165
- 9 Chemin I, Zoulim F, Merle P, Arkhis A, Chevallier M, Kay A, Cova L, Chevallier P, Mandrand B, Trepo C. High incidence of hepatitis B infections among chronic hepatitis cases of unknown aetiology. *J Hepatol* 2001;34:447-454
- 10 Weber B, Melchior W, Gehrke R, Doerr HW, Berger A, Rabenau H. Hepatitis B virus markers in anti-HBc only positive individuals. *J Med Virol* 2001;64:312-319
- 11 Weston SR, Martin P. Serological and molecular testing in viral hepatitis: an update. *Can J Gastroenterol* 2001;15:177-184
- 12 Sakugawa H, Nakasone H, Nakayoshi T, Kawakami Y, Yamashiro T, Maeshiro T, Kinjo F, Saito A. Correlation between serum transaminase activity and virus load among patients with chronic liver disease type B. *Hepatol Res* 2001; 21:159-168
- 13 Nagata I, Colucci G, Gregorio GV, Cheeseman P, Williams R, Mieli-Vergani G, Vergani D. The role of HBV DNA quantitative PCR in monitoring the response to interferon treatment in chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 1999; 30: 965-969

- 14 Schlaak JF, Tully G, Lohr HF, Gerken G, Meyer zum Buschenfelde KH. The presence of high amounts of HBV-DNA in serum is associated with suppressed costimulatory effects of interleukin 12 on HBV-induced immune response. *J Hepatol* 1999;30:353-358
- 15 Ribeiro RM, Perelson AS. Hepatitis B virus viral dynamics: effects of drug dose and baseline alanine aminotransferase. *J Hepatol* 2002;37:277-279
- 16 Nowak MA, Bonhoeffer S, Hill AM, Boehme R, Thomas HC, McDade H. Viral dynamics in hepatitis B virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:4398-4402
- 17 Whalley SA, Murray JM, Brown D, Webster GJ, Emery VC, Dusheiko GM, Perelson AS. Kinetics of acute hepatitis B virus infection in humans. *J Exp Med* 2001;193:847-854
- 18 Trippler M, Meyer zum Buschenfelde KH, Gerken G. HBV viral load within subpopulations of peripheral blood mononuclear cells in HBV infection using limiting dilution PCR. *J Virol Methods* 1999;78:129-147
- 19 Wolters LM, Hansen BE, Niesters HG, Levi-Drummer RS, Neumann AU, Schalm SW, de Man RA. The influence of baseline characteristics on viral dynamic parameters in chronic hepatitis B patients treated with lamivudine. *J Hepatol* 2002; 37:253-258
- 20 Payne RJ, Nowak MA, Blumberg BS. The dynamics of hepatitis B virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:6542-6546
- 21 Boni C, Penna A, Ogg GS, Bertolotti A, Pilli M, Cavallo C, Cavalli A, Urbani S, Boehme R, Panebianco R, Fiaccadori F, Ferrari C. Lamivudine treatment can overcome cytotoxic T-cell hyporesponsiveness in chronic hepatitis B: new perspectives for immune therapy. *Hepatology* 2001;33:963-971
- 22 Stuyver L, Wyseur A, Rombout A, Louwagie J, Scarcez T, Verhofstede C, RimLand D, Schinazi RF, Rossau R. Line probe assay for rapid detection of drug-selected mutations in the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase gene. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:284-291
- 23 Puchhammer-Stockl E, Mandl CW, Kletzmayr J, Holzmann H, Hofmann A, Aberle SW, Heinz FX, Watschinger B, Hofmann H. Monitoring the virus load can predict the emergence of drug-resistant hepatitis B virus strains in renal transplantation patients during lamivudine therapy. *J Infect Dis* 2000;181:2063-2066
- 24 Buti M, Sanchez F, Cotrina M, Jardi R, Rodriguez F, Esteban R, Guardia J. Quantitative hepatitis B virus DNA testing for the early prediction of the maintenance of response during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *J Infect Dis* 2001;183:1277-1280
- 25 Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Chen DS. Hepatitis B virus variants in patients receiving lamivudine treatment with breakthrough hepatitis evaluated by serial viral loads and full-length viral sequences. *Hepatology* 2001;34:583-589
- 26 Da Silva LC, Pinho JR, Sitnik R, Da Fonseca LE, Carrilho FJ. Efficacy and tolerability of long-term therapy using high lamivudine doses for the treatment of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2001; 36:476-485
- 27 王小众, 陈运新, 马连生, 马景云, 潘伯荣. 中国慢性乙型肝炎抗病毒治疗的现状. *世界华人消化杂志* 2002; 10:745-748

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2003 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## 世界华人消化杂志和 World J Gastroenterol 电子版电子版目次

2003 世界华人消化杂志电子版 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/contents/2003.htm> 2002 世界华人消化杂志电子版 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/contents/2002.htm> 2001 世界华人消化杂志电子版 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/contents/2001.htm> 2000 世界华人消化杂志电子版 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/contents/2000.htm> 1999 世界华人消化杂志电子版 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/contents/1999.htm> 1998 华人消化杂志电子版 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/contents/1998.htm> 1997 新消化病学杂志电子版 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/contents/1997.htm> 1996 新消化病学杂志电子版 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/contents/1996.htm> 1995 新消化病学杂志电子版 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/contents/1995.htm> 1994 新消化病学杂志电子版 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/contents/1994.htm> 1993 新消化病学杂志电子版 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/contents/1993.htm>

2003 World J Gastroenterol 电子版 <http://www.wjgnet.com/1007-9327/contents/2003.htm> 2002 World J Gastroenterol 电子版 <http://www.wjgnet.com/1007-9327/contents/2002.htm> 2001 World J Gastroenterol 电子版 <http://www.wjgnet.com/1007-9327/contents/2001.htm> 2000 World J Gastroenterol 电子版 <http://www.wjgnet.com/1007-9327/contents/2000.htm> 1999 World J Gastroenterol 电子版 <http://www.wjgnet.com/1007-9327/contents/1999.htm> 1998 World J Gastroenterol 电子版 <http://www.wjgnet.com/1007-9327/contents/1998.htm> 1997 China Natl J New Gastroenterol 电子版 <http://www.wjgnet.com/1007-9327/contents/1997.htm> 1996 China Natl J New Gastroenterol 电子版 <http://www.wjgnet.com/1007-9327/contents/1996.htm> 1995 China Natl J New Gastroenterol 电子版 <http://www.wjgnet.com/1007-9327/contents/1995.htm>

以上电子版如您需要请 email 回复, 免费提供您使用. Email 地址: [wjg@wjgnet.com](mailto:wjg@wjgnet.com). 以后将新出版的世界华人消化杂志(月刊 15 日出版)和 World J Gastroenterol 电子版(月刊 15 日出版)电子版用 email 发给您收. 希望您推荐 10 位消化专业工作者的 email 地址, 让您的朋友也能获得电子版.

(世界胃肠病学杂志社 2003-01-15)