

# 温肾方免煎剂联合拉米夫定治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎脾肾阳虚证的疗效时间关系

白松林, 扈晓宇, 余 颜

## ■背景资料

拉米夫定(lamivudine, LAM)可明显抑制HBV DNA水平; HBeAg血清学转换率随治疗时间延长而提高, 治疗1、2、3、4和5年时分别为16%、17%、23%、28%和35%, 而LAM变异一般出现在LAM治疗后第(11.07±3.65)个月, 最早第5个月, 最迟第17个月。增加疗效和缩短疗程是抗病毒能否取效的关键。

白松林, 余颜, 成都中医药大学第二附属医院 四川省成都市 610041

扈晓宇, 四川省中医院肝病科 四川省成都市 610072

白松林, 主治医师, 主要从事肝病的相关研究。

作者贡献分布: 本课题由白松林与扈晓宇共同设计; 本文由白松林完成; 余颜完成数据分析; 扈晓宇负责审核。

通讯作者: 扈晓宇, 教授, 610072, 四川省成都市金牛区十二桥路39号, 四川省中医院肝病科, meddmail@yahoo.com.cn

收稿日期: 2013-02-20 修回日期: 2013-03-12

接受日期: 2013-04-12 在线出版日期: 2013-04-28

## Wenshenfang without decoction combined with lamivudine for treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with kidney- and spleen-YANG deficiency syndrome: Relationship between duration and effect

Song-Lin Bai, Xiao-Yu Hu, Yan Yu

Song-Lin Bai, Yan Yu, the Second Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Xiao-Yu Hu, Sichuan Provincial Traditional Chinese Medicine Hospital, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Correspondence to: Xiao-Yu Hu, Professor, Sichuan Provincial Traditional Chinese Medicine Hospital, 39 Shierqiao Road, Jinniu District, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. meddmail@yahoo.com.cn

Received: 2013-02-20 Revised: 2013-03-12

Accepted: 2013-04-12 Published online: 2013-04-28

## Abstract

**AIM:** To observe the relation between time and curative effect of Wenshenfang without Decoction in combination with lamivudine in the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with syndrome of deficiency of kidney- and spleen-YANG to find optimal therapy time.

**METHODS:** Sixty-four HBeAg+ chronic hepatitis B patients with syndrome of deficiency of kidney- and spleen-YANG were equally and

randomly divided into a treatment group and a control group. The control group was treated with lamivudine only, while the treatment group was treated with Wenshenfang without decoction in combination with lamivudine. Therapeutic effect was observed 3, 6, 9, and 12 mo after treatment. The changes in HBeAg and anti-HBeAg were monitored.

**RESULTS:** Compared to the control group, the HBeAg conversion rate at 6 mo was significantly increased in the treatment group ( $P = 0.031$ ).

**CONCLUSION:** Wenshenfang without decoction in combination with lamivudine could significantly increase the HBeAg conversion rate. The optimal therapy time is 6 mo.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

**Key Words:** Wenshenfang; Lamivudine; Chronic hepatitis B; Curative effect; Time; Kidney- and spleen-YANG deficiency

Bai SL, Hu XY, Yu Y. Wenshenfang without decoction combined with lamivudine for treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with kidney- and spleen-YANG deficiency syndrome: Relationship between duration and effect. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(12): 1126-1130 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1126.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i12.1126>

## 摘要

**目的:** 研究温肾方免煎剂联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎脾肾阳虚证疗效与时间的关系, 探讨中医“既病防变”干预慢性乙型肝炎的合适时间。

**方法:** 64例慢性乙型肝炎脾肾阳虚证(HBeAg阳性患者), 以DPS v8.01版软件随机分为治疗组和对照组, 治疗组给予温肾方免煎剂联合拉米夫定治疗, 对照组单用拉米夫定治疗, 疗程1年, 每组32例。两组均在3、6、9、12 mo观察HBeAg、Anti-Hbe。

## ■同行评议者

白浪, 副教授, 四川大学华西医院感染性疾病中心

**结果:** 最终纳入63例患者, 研究中有1例对照组患者脱落, 在6 mo时两组比较, 治疗组HBeAg血清学转换率高于对照组, 差异有统计学意义( $P = 0.031$ ), 其余各时间段比较差异没有统计学意义。

**结论:** 温肾方免煎剂联合抗病毒治疗可以提高HBeAg血清学转换率, 其联合抗病毒的时间在耐药株尚未产生之前, 时间以6 mo较为适宜。

© 2013年版权归Baishideng所有。

**关键词:** 温肾方; 拉米夫定; 慢性乙型肝炎; 脾肾阳虚证; 疗效; 时间

**核心提示:** 温肾方免煎剂联合拉米夫定(lamivudine)初始治疗6 mo可以促进HBeAg早期阴转, 提高血清学应答率, 缩短抗病毒疗程。

白松林, 扈晓宇, 余颜. 温肾方免煎剂联合拉米夫定治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎脾肾阳虚证的疗效时间关系. 世界华人消化杂志 2013; 21(12): 1126-1130 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1126.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i12.1126>

## 0 引言

目前在慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的诸多治疗措施当中, 抗病毒治疗是治疗的关键已经达成共识. 核苷(酸)类似物是主要的抗病毒类药物之一, 其最突出的问题是耐药, 随着用药时间的延长病毒变异率逐年增加, 这种抗病毒作用所带来的益处将被变异所取消, 甚至出现灾难性的治疗后果-导致肝功能衰竭的发生. 由于核苷(酸)类似物不能彻底清除肝细胞核内的cccDNA, 所以长期用药在所难免<sup>[1]</sup>. 拉米夫定(lamivudine, LAM)是在我国上市最早的核苷(酸)类似物, 用于CHB的抗病毒治疗, 疗效确切, 很多患者因该药的使用而从中受益, 肝功能改善, 肝脏组织病理学好转, 病情得到缓解, 但是随着用药时间的延长而逐渐出现耐药, 常见的耐药突变点位为乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)聚合酶催化反应区YMDD序列变异为YIDD(rtM204v), 并常伴有rtL180M变异<sup>[2-4]</sup>一旦变异株被筛选出来, 他们可能持续存在, 而这些变异株的出现, 形成了HBV的准种, 并影响到后续核苷(酸)类似物的治疗. 在一项研究中发现由于发生拉米夫定变异后停用4年仍然可以检测出拉米夫定的耐药株, 有研究表明在患者接受核苷(酸)类似物的序贯治疗过程中, 很有可能

导致多重耐药株的出现<sup>[5-7]</sup>, 所以可以考虑及早预防病毒变异, 在病毒发生变异之前尽可能早的联合用药, 缩短抗病毒疗程, 从而减少变异的发生. 而理想联合的药物应是具有抗病毒疗效而耐药率极低的药物.

大量研究表明中药具有较强的抗HBV的复制作用, 目前尚无使用中药产生耐药变异的报道. 中医有“未病先防”的理论基础, 在CHB产生耐药株之前早期联合应用中药是否可以减少耐药的产生以及联合中药抗病毒疗效和时间的关系有待研究. 本研究使用附子理中免煎剂联合拉米夫定治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎脾肾阳虚证患者, 观察两种不同干预措施在不同时间可能出现的差异.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2011-11-10/2012-11-10就诊于成都中医药大学附属医院肝病门诊和住院患者, 中医肝炎脾肾阳虚证诊断符合《中药新药临床研究指导原则》<sup>[8]</sup>, 西医诊断符合慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)<sup>[9]</sup>, 并符合以下入选条件: 血清HBsAg持续阳性6 mo或以上, 具有肝炎症状、体征及肝功能异常,  $2 \times$ 正常值上限(ULN)  $\leq$  ALT  $\leq 10 \times$  ULN; 胆红素  $< 85.5 \mu\text{mol/L}$ 者; HBeAg阳性者且  $10^5 \text{copies/mL} \leq \text{HBV-DNA} \leq 10^9 \text{copies/mL}$ 具有抗病毒治疗的一般适应证, 排除以下病例: 有拉米夫定服用史者, 妊娠或准备妊娠妇女、男性准备生育者、哺乳期妇女, 合并肝癌、肝性脑病以及严重的心脑血管、肺、肾、内分泌和造血系统严重原发疾病、精神病患者, 合并有其他肝炎病毒感染及各种原因引起的肝硬化, 筛选前一年用过抗病毒药、免疫调节剂或抑制剂、细胞毒药物或类固醇激素, 均予排除. 剔除终止标准如下: 纳入后发现不符合纳入标准的病例, 对药物过敏的患者, 受试者依从性差, 未按规定用药, 无法判断疗效或资料不全者, 病情较治疗前明显恶化, 或者医生认为必须退出者, 发生严重不良事件应中止试验, 出现严重并发症或病情迅速恶化者应中止试验, 发生并发症、研究者根据具体情况需停药者, 特殊生理变化(患者怀孕)不宜继续接受试验, 患者因某些个人原因决定中止治疗及失访者. 最终选取64例病例.

**1.2 方法** 对照组病例包括男27例, 女5例, 年龄为18-52岁, 平均年龄  $33.84 \pm 9.96$ 岁. 研究中有1例对照组患者因某些个人原因决定中止治疗,

## ■ 研发前沿

大量研究认为温肾中药具有显著的免疫调节作用, 温肾法有助于乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)的清除、提高核苷类药物的抗病毒疗效, 以温肾中药抗病毒是目前的研究热点.

## ■相关报道

陈英杰等补肾健脾方对HBeAg阳性HBV携带者的抗病毒疗效不错,其采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床研究方法.

表 1 两组患者人口学、基线生化、病毒指标比较

分组	对照组	治疗组	P值
n	31	32	
年龄(岁)	31.35±9.08	33.84±9.96	0.305
体质量(kg)	71.65±5.94	72.96±6.38	0.398
身高(m)	1.66±0.60	1.67±0.58	0.722
病程(年)	10.49±5.44	10.52±5.37	0.986
ALT(U/L)	139.3±32.25	141.16±31.36	0.823
AST(U/L)	127.45±32.20	129.43±31.96	0.807
TBIL(μmol/L)	14.37±10.55	16.94±10.55	0.213
PTA(%)	0.77±0.11	0.76±0.11	0.830
ALB(g/L)	38.59±4.88	36.88±3.40	0.107
HBV-DNA(Log拷贝/mL)	6.14±1.15	6.21±1.07	0.473

脱落率为3.12%,共有63例患者(治疗组32例、对照组31例).按研究方案完成1年治疗及1年随访,患者依从性良好.两组患者人口学、基线生化、病毒指标差异无统计学意义.以DPS v8.01版软件随机分为温肾方免煎剂联合拉米夫定治疗组和单用拉米夫定对照组,疗程1年.每组32例,治疗组:以温肾方免煎剂,药物组成:制附片6 g、巴戟天30 g、菟丝子15 g、淫羊藿15 g、黄芪20 g、熟地黄15 g、桑寄生15 g、黄芩30 g、青蒿9 g、炙甘草5 g,1次/d,po,连用12 mo,同时加服LMD 0.1 g,1次/d,po,连用12 mo,共1年,100 mg/片.免煎剂由四川绿色药业科技发展股份有限公司提供.LMD由苏州葛兰素威康制药有限公司提供.对照组:仅服用拉米夫定,其剂型、规格、用法、疗程,均与治疗组相同.

**统计学处理** 数据采用SPSS11.5统计分析软件处理,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,计量资料以Shapiro-Wilk检验,符合正态分布、方差齐性则采用t检验,方差不齐采用t'检验;不符合正态分布采用秩和检验.数据以mean±SD表示. $P\leq 0.05$ 将被认为所检验的差别有统计学意义.

## 2 结果

两组患者人口学、基线生化、病毒指标差异无统计学意义(表1).两组患者治疗3、6、9、12 mo后HBeAg血清学指标的变化比较,在6 mo时两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),其余各时间段比较差异没有统计学意义.研究表明:6 mo时能明显提高血清学应答率.在随后治疗时间延长至9 mo,应答率虽然有提高,但两组间没有统计学意义.延长至12 mo,应答率没有提高.初步得出结论:初始联合治疗6 mo是提高血清学应

答的敏感时间(表2).

治疗组产生血清学应答的最早时间是在第6个月.对照组产生血清学应答的最早是在第9个月,表明中药的联合干预可以缩短疗程(表3,4).

治疗过程中两组的血常规、尿常规、大便常规、肾功能、ECG等安全性检测均无异常改变.

## 3 讨论

目前核苷类似物的联合用药尚不成熟,对于LAM出现耐药后的处理,ADV目前已成为YMDD变异的首选治疗措施,然而由于ADV肾毒性的不良反应,其剂量控制在10 mg,1次/d,使其对HBV的抑制作用较弱,不能强有力的抑制病毒,导致LAM和ADV的联合耐药株出现,使后续治疗失败<sup>[7]</sup>,在LAM变异的患者中应用恩替卡韦后续治疗导致很高的耐药率发生.而对HBeAg阳性CHB的抗病毒治疗,以HBeAg/抗HBe血清转换及其持久性作为评价疗效的重要指标.持久的血清学转换,如伴有HBV-DNA保持阴性或低水平,往往提示疾病缓解,并发症减轻<sup>[10]</sup>,因此促进HBeAg早期阴转是缩短LAM疗程,降低YMDD耐药变异发生率的关键.不同的抗病毒药物对HBV有不同的作用靶位,通过不同的作用靶位,可以抑制HBV的复制和表达<sup>[11]</sup>.中药有抗病毒作用,联合中药可以通过不同的作用靶位,抑制HBV的复制和表达,提高抗病毒疗效,缩短疗程,降低YMDD变异.

适宜温肾方免煎剂患者的病因病机多种多样,或其人素有阳虚之体,寒湿内盛,感受湿热而寒化,或本有阳虚而后触冒寒湿者,或其人先有湿热而后过用苦寒,究其病程长,无论因实致



表 2 治疗后两组血清学指标的变化比较  $n(\%)$ 

治疗时间	分组	$n$	HBeAg转阴	HBeAg血清学转换
3 mo	对照组	31	0(0)	0(0)
	治疗组	32	2(6.2)	1(3.1)
	$\chi^2 = 2.613, P = 0.363$			
6 mo	对照组	31	1(3.2)	0(0)
	治疗组	32	5(15.6) <sup>a</sup>	3(9.4) <sup>a</sup>
	$\chi^2 = 5.742, P = 0.040$			
9 mo	对照组	31	6(19.4)	5(16.1)
	治疗组	32	9(28.1)	7(21.9)
	$\chi^2 = 1.362, P = 0.506$			
12 mo	对照组	31	6(19.4)	5(16.1)
	治疗组	32	9(28.1)	7(21.9)
	$\chi^2 = 1.362, P = 0.506$			

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 6 mo对照组.

表 3 治疗组治疗前后血清学指标变化的比较

疗程比较	HBeAg转阴/HBeAg血清学转换	
	$\chi^2$ 值	$P$ 值
3 mo	2.708	0.238
6 mo	8.607	0.005
9 mo	22.458	0.000
12 mo	22.458	0.000

表 4 对照组治疗前后血清学指标变化的比较

疗程比较	HBeAg转阴/HBeAg血清学转换	
	$\chi^2$ 值	$P$ 值
3 mo	0.000	1.000
6 mo	1.016	0.313
9 mo	13.291	0.000
12 mo	13.291	0.000

虚或因虚致实, 日积月累, 脏腑功能日衰, 终致脾肾阳气虚损, 而成脾肾阳虚证。而湿邪是贯穿CHB病变过程始终的致病因子和病理产物, 同时湿邪久稽, 未有不伤阳者。加之目前治疗CHB多以清利湿热立法, 苦寒清热之药长期应用往往导致脾阳虚损, 病久延及于肾。药理学研究证明<sup>[12-14]</sup>巴戟天、桑寄生、黄芪、黄芩等均有较好的免疫调节、保护肝细胞、抑制HBV病毒的功能。有人认为, 温肾中药具有显著的免疫调节作用: 温肾法可明显降低部分免疫耐受期CHB患者外周血中CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs/CD4<sup>+</sup>T细胞的比例和FoxP3的基因表达水平, 明显改善患者外周血DC共刺激分子CD86、CD80、CD40、CD11c

表达, 从而有助于HBV的清除、提高核苷类药物的抗病毒疗效<sup>[15]</sup>。

LAM变异一般出现在LAM治疗后第(11.07±3.65)个月, 最早第5个月, 最迟第17个月<sup>[16]</sup>, 即到第24周已经出现病毒学突破, LAM耐药突变将有可能对其他核苷类似物的后续治疗带来无药物可用的尴尬局面。可见第24周之前的一段时间符合中医治疗未病的范畴。

本研究结果显示: 温肾方免煎剂联合LAM初始治疗6 mo可以促进HBeAg早期阴转, 提高血清学应答率, 缩短抗病毒疗程, 从而减少耐药株的产生。因此早期初始联合中药抗病毒可能是应对耐药株产生的策略之一。中药干预的好处是不会产生双重耐药, 即增加了抗病毒疗效又避免了单药续贯治疗的危害, 为后续治疗留下空间。

#### 4 参考文献

- Lok AS. Navigating the maze of hepatitis B treatments. *Gastroenterology* 2007; 132: 1586-1594 [PMID: 17408643 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.02.040]
- Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, Tanwandee T, Tao QM, Shue K, Keene ON, Dixon JS, Gray DF, Sabbat J; Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521-1531 [DOI: 10.1056/NEJMoa033364]
- Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, Tipples GA, Walters KA, Tyrrell DL, Brown N, Condreay LD. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. *Lamivudine Clinical Investigation Group. Hepatology* 1998; 27: 1670-1677 [PMID: 9620341 DOI: 10.1002/hep.510270628]
- Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH. Risk of hepatocellular carci-

#### ■创新盘点

本研究认为6 mo的时间可能已经产生了变异, 错过“治未病”时间, 把中医“治未病的思想”应用于慢性乙型肝炎的治疗, 即在选用疗效肯定的西药抗病毒治疗外, 加用中药的恰当干预预防病毒耐药株的产生。

## ■同行评价

本文立意新颖, 设计严谨, 结论可信, 对于将来联合中药抗病毒具有很好的参考意义和临床价值。

- noma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65-73 [PMID: 16391218 DOI: 10.1001/jama.295.1.65]
- 5 Yim HJ, Hussain M, Liu Y, Wong SN, Fung SK, Lok AS. Evolution of multi-drug resistant hepatitis B virus during sequential therapy. *Hepatology* 2006; 44: 703-712 [PMID: 16941700 DOI: 10.1002/hep.21290]
- 6 Villet S, Pichoud C, Villeneuve JP, Trépo C, Zoulim F. Selection of a multiple drug-resistant hepatitis B virus strain in a liver-transplanted patient. *Gastroenterology* 2006; 131: 1253-1261 [PMID: 17030194 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.08.013]
- 7 Villet S, Ollivet A, Pichoud C, Barraud L, Villeneuve JP, Trépo C, Zoulim F. Stepwise process for the development of entecavir resistance in a chronic hepatitis B virus infected patient. *J Hepatol* 2007; 46: 531-538 [PMID: 17239478 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.11.016]
- 8 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 147
- 9 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(2010年版). 肝脏 2011; 16: 2-16
- 10 Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GK, Merican I, McCaughan G, Kane E, Kao JH, Omata M. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005; 25: 472-489 [PMID: 15910483 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2005.01134.x]
- 11 斯崇文. 从HBV的复制过程中认识抗HBV药物的作用、效果和抗HBV的策略. 临床肝胆病杂志 2000; 16: 131
- 12 Josephs MD, Bahjat FR, Fukuzuka K, Ksontini R, Solorzano CC, Edwards CK, Tannahill CL, MacKay SL, Copeland EM, Moldawer LL. Lipopolysaccharide and D-galactosamine-induced hepatic injury is mediated by TNF-alpha and not by Fas ligand. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 278: R1196-R1201 [PMID: 10801287]
- 13 徐超斗, 张永祥, 杨明, 窦振国. 巴戟天寡糖的促免疫活性作用. 解放军药学报 2003; 19: 466-468
- 14 李筠, 杨慧银. 复方黄芪颗粒治疗慢性乙型肝炎疗效与疗程的相关性. 中医杂志 2006; 47: 763
- 15 高月求. 中医药调控免疫是治疗慢性乙型肝炎优势环节. 中西医结合肝病杂志 2010; 20: 129-130
- 16 Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, Lim SG, Wu PC, Dent JC, Edmundson S, Condreay LD, Chien RN. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001; 33: 1527-1532 [PMID: 11391543 DOI: 10.1053/jhep.2001.25084]

编辑 田滢 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》正文要求

**本刊讯** 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文. 以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按 ●、○、■、□、▲、△ 顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  ( $P > 0.05$  不注). 如同一表中另有一套  $P$  值, 则 <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$ ; 第 3 套为 <sup>e</sup> $P < 0.05$ , <sup>f</sup> $P < 0.01$ .  $P$  值后注明何种检验及其具体数字, 如  $P < 0.01$ ,  $t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用  $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$  表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小  $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$ , 必须使用双面胶条粘贴在正文内, 不能使用浆糊粘贴. (5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.