

慢性乙型肝炎患者血清 HBV RNA 检测的临床意义

鲁凤民¹, 窦晓光², 张文宏³, 王福生⁴

(1 北京大学医学部 基础医学院病原生物学系 北京 100191; 2 中国医科大学附属盛京医院 感染科, 沈阳 110021; 3 复旦大学附属华山医院 感染科, 上海 200040; 4 解放军三〇二医院 感染病诊疗与研究中心, 北京 100039)

摘要: 在强效核苷及核苷酸类药物(NAs) 抗病毒治疗时代, 绝大部分慢性乙型肝炎(CHB) 患者血清 HBV DNA 水平低于检测下限, 但血清 HBV DNA 消失仅提示病毒的逆转录过程被有效抑制, 并不能真实反映肝细胞内共价闭环状 DNA(cccDNA) 的转录活性状态。另一方面, 部分经过长期治疗的患者肝组织 cccDNA 接近耗竭或残余静默, 但因 HBV DNA 片段的整合, 血清 HBsAg 仍持续阳性。如何真实地评判肝细胞内 cccDNA 的存在和转录活性, 仍是一个亟待解决的问题。血清 HBV RNA 为来自肝组织内 cccDNA 转录体, 因未能有效地转换成 rcDNA, 转而以 HBV RNA 病毒样颗粒的方式释放进入血液循环。因此在 NAs 治疗下, 血清 HBV RNA 能够定性反映肝组织内的 cccDNA 是否有转录活性。目前多数专家认为, 在现有治疗手段下很难达到 CHB 的“完全治愈”。对此, 笔者提出了从“部分治愈”、“准临床治愈”、再到“临床治愈”(或“功能性治愈”) 的阶梯性提升模式, 建议以 cccDNA 消失或静默为基础、以 HBV RNA 持续阴性为依据的“部分治愈”预测 NAs 停药后复发或病毒学反弹风险, 并在此基础上的以血清 HBsAg 低水平作为“准临床治愈”标准。需要特别强调的是, 血清 HBV RNA 检测的临床意义需要大规模的临床研究进行验证, 更需要在未来可能的真实世界的应用中不断完善。

关键词: 肝炎, 乙型, 慢性; 肝炎病毒, 乙型; RNA; DNA, 环状; 核苷类; 核苷酸类

中图分类号: R512.62 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-5256(2018)05-0934-05

Clinical significance of serum HBV RNA measurement in chronic hepatitis B patients

LU Fengmin, DOU Xiaoguang, ZHANG Wenhong, et al. (Department of Microbiology, School of Basic Medical Sciences, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

Abstract: In the era of antiviral therapy with potent nucleos(t)ide analogues (NAs), serum HBV DNA is reduced to a level below the lower limit of detection in most chronic hepatitis B (CHB) patients, but the loss of serum HBV DNA only indicates that reverse transcription of virus is effectively inhibited and cannot truly reflect the transcriptional activity of covalently closed circular DNA (cccDNA) in hepatocytes. In addition, some patients, although with almost depleted or residual, silent cccDNA in liver tissue, were still positive for serum HBsAg after long-term treatment due to the integration of HBV DNA fragments. How to truly evaluate the presence and transcriptional activity of cccDNA in hepatocytes is still a problem that needs to be solved urgently. Serum HBV RNA comes from cccDNA transcript in liver tissue and is released into blood circulation as virus-like HBV RNA particles, since it is not effectively transformed to rcDNA. Therefore, in patients receiving the treatment with NAs, serum HBV RNA can qualitatively reflect the transcriptional activity of cccDNA in liver tissue. At present, most scholars think it is hard to achieve "complete cure" of CHB with current therapies. Therefore, we put forward a ladder-like improvement pattern from "partial cure" to "para-functional cure" and "clinical cure" (or "functional cure"). "Partial cure" based on the elimination or silence of cccDNA and persistently negative HBV RNA should be used to predict the risk of recurrence or virological rebound after drug withdrawal, and a low serum level of HBsAg combined with these two criteria should be used as the criteria for "quasi-clinical cure". The clinical significance of serum HBV RNA measurement needs to be addressed in multi-cohort clinical trails and/or improved in the real world studies.

Key words: hepatitis B, chronic; hepatitis B virus; RNA; DNA, circular; nucleosides; nucleotides

慢性乙型肝炎(CHB) 及其所导致的肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌仍是严重威胁我国人群健康的重大疾病^[1]。共价闭环状 DNA(cccDNA) 的持续存在导致 HBV 感染慢性化, 也是 CHB 久治不愈和停药后容易复发的主要原因。因此, 肝组织内检测不到 cccDNA

doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.005

收稿日期: 2018-03-30; 修回日期: 2018-04-20。

作者简介: 鲁凤民(1963-), 男, 教授, 博士, 主要从事 HBV 及其相关肝病研究。

被认为是判断 HBV 感染彻底治愈的一项重要指标^[2]。然而,临床上以 cccDNA 检测为目的的肝穿刺活组织检查难以普遍开展,除了有创性以外,cccDNA 在肝脏中的分布不均、松弛环状 DNA (rcDNA) 对 cccDNA 检测特异性的影响以及目前尚无经严格验证和审批上市的 cccDNA 检测试剂盒限制了其应用^[3-7]。因此,在无法直接精确检测肝组织内 cccDNA 及其活性的情况下,探索能够反映肝内 cccDNA 活性的替代检测指标,并用来监测肝内 cccDNA 水平和转录活性具有十分重要的意义。血清标志物易于获得、可重复取样,是临床上最便于采集和动态观察的检测样本。

1 对 HBV 感染复制过程的再认识,有助于筛选能够反映 cccDNA 活性的病毒学指标

在 HBV 复制过程中,转录自 cccDNA 的 3.5 kb 前基因组 RNA (pgRNA) 与具有逆转录活性的 HBV DNA 聚合酶 (p 蛋白) 结合形成复合物,招募 HBcAg 聚集形成核衣壳。在核衣壳内,首先以 pgRNA 为模板,p 蛋白发挥逆转录酶活性合成病毒的负链 DNA,再以负链为模板合成出不完整的正链 DNA;而 pgRNA 则被 p 蛋白的 RNase H 酶活性所降解。最终含有不完全开链环状 rcDNA 的核衣壳经多囊泡小体释放形成完整的子代病毒^[8]。然而,1996 年德国学者 Köck 等^[9]在探究 HBV 能否成功感染人外周血单个核细胞时意外地发现,患者血清中还存在 HBV RNA。

近年来,我国和国外学者^[10-11]相继发现这些 HBV RNA 实质上可能就是核衣壳内未经逆转录的 pgRNA。与已经完成 rcDNA 合成的成熟核衣壳一样,这些含有未经逆转录 pgRNA 的核衣壳也可获得病毒外膜,并以病毒样颗粒形式释放。包含有 rcDNA 或 pgRNA 的核衣壳在取得病毒外膜后形成实心病毒颗粒。但最新研究提示患者血清中也存在大量核衣壳内不含任何病毒核酸的空心病毒样颗粒(图 1)。HBV RNA 病毒样颗粒也带有由 HBsAg 组成的病毒外膜,因此理论上讲 HBV RNA 病毒样颗粒可以像丁型肝炎病毒那样具有感染性。但笔者最近在抗病毒治疗阻断高病毒载量孕妇母婴传播的队列研究^[13]中发现,在核苷和核苷酸类药物 (NAs) 的作用下,这些 HBV RNA 病毒样颗粒往往不具有感染性。

图 1 显示 3.5 kb preC/pgRNA 转录体只能来自 cccDNA。其中 preC RNA 编码 HBeAg,pgRNA 则既是

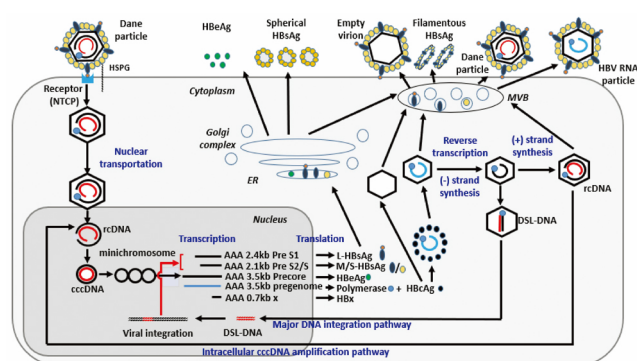


图 1 HBV 感染复制周期示意图(有修改)^[12]

子代病毒 rcDNA 逆转录合成的模板,也是 HBcAg 和病毒 p 蛋白的信使 RNA。HBeAg 和 HBcAg 均来自 cccDNA,能够在一定程度上反映 cccDNA 的存在和转录活性。由于二者氨基酸序列有较多的重叠难以区分,有学者^[14]研制了能够同时定量检测血清 HBeAg 和 HBcAg 的核心抗原相关抗原 (HBcrAg) 试剂,目前这一新的病毒学指标的临床意义正逐步获得重视。

2 血清 HBV DNA 及 HBsAg 检测用于评价 NAs 治疗均有一定的局限性

既往研究^[15]表明,血清 HBV DNA 和 HBsAg 水平均与肝组织内 cccDNA 的活性呈正相关,其中血清 HBV DNA 是被广泛用于判断患者病毒学应答、疗效观察及巩固治疗后停药的重要标识。持续病毒学应答的定义为:停药后 HBV DNA 持续低于高敏检测试剂的检测下限^[16]。然而,在 NAs 抗病毒治疗的情况下,血清 HBV DNA 消失可能并不代表肝组织内 cccDNA 被清除或处于转录沉默状态。这也解释了即使按现行指南在巩固治疗后才停药,仍有非常高的病毒学反弹和疾病复发率。

同样,血清 HBsAg 水平是被广泛用作判定 CHB 抗病毒治疗应答的重要指标。血清学 HBsAg 消失更被广泛认为是理想的临床抗病毒治疗终点^[16],并将 HBsAg 消失(伴有或不伴有血清学转换)定义为“功能性治愈”,国内称之为“临床治愈”^[17]。但是,由于 HBsAg 既可来源于 cccDNA,也可来源于整合的 HBV DNA 片段^[8,18-22],故即使经长时间 NAs 抗病毒治疗能够使肝组织内 cccDNA 几近耗竭或转录活性几近沉默,血清 HBsAg 仍然可能持续阳性。因此,将血清 HBsAg 持续消失作为功能性治愈或临床治愈的判定标准,可能会使一些患者继续接受不必要的抗病毒治疗^[23-24]。因此,临床上亟需能够更好地反映 cccDNA

存在和转录活性的替代指标。

3 血清 HBV RNA 水平能够较好地反映肝组织内 cccDNA 的活性

近期的一些动物实验和临床队列研究^[12-25]结果均表明,在 HBeAg 阳性的慢性 HBV 感染者中,血清 HBV RNA 与肝组织内 cccDNA 水平呈正相关,而这种相关性在 HBeAg 阴性慢性 HBV 感染者中往往消失。笔者研究^[26]显示,在未经治疗的 HBeAg 阴性慢性 HBV 感染者中,HBV 聚合酶 RT 区的突变可能是血清 HBV RNA 水平与肝组织内 cccDNA 水平相关性消失的原因之一。虽然在经过 NAs 治疗的慢性乙型肝炎患者中,血清 HBV RNA 定量不再能够反映肝组织内 cccDNA 的水平,但却能定性反映肝组织内的 cccDNA 是否有转录活性^[12]。因此,血清 HBV RNA 有可能被用作预测 NAs 停药安全性的候选指标^[27]。此外,张文宏教授团队近期发表的一项研究^[28]还显示,在接受 NAs 治疗患者中,虽然 HBV DNA 已经降低至不可测的水平,但这些患者的肝脏组织学仍然有炎症和纤维化的表现;进一步分析发现,血清 HBV RNA 水平与肝脏炎症程度评分($r=0.665, P<0.001$)及纤维化程度评分($r=0.722, P<0.001$)均明显相关。

4 血清 HBV RNA 在 CHB 抗病毒治疗进阶式“治愈”各阶段的应用展望

如果按现行指南建议在巩固治疗后停药,尽管仍有较高比例的停药后反弹和复发,但约 50% 的 HBeAg 阳性患者和 30% 的 HBeAg 阴性患者,在停药满 3 年时仍能维持病毒学应答^[29]。鉴于血清 HBV RNA 能够较好地反映肝组织 cccDNA 的活性,如果在停药前通过检测血清中的 HBV RNA 水平对患者的复发风险进行预判,将有助于甄别出那些已经达到病毒学应答并且在停药后能够维持病毒学应答的“部分治愈”的患者,从而实现安全停药。另外,越来越多的临床研究^[12]显示,处于 HBsAg 低值阳性这一“准临床治愈”阶段的患者,在接受了有限疗程的长效干扰素等治疗后发生血清 HBsAg 阴转的比例较高^[30-31]。据此,对长期接受 NAs 治疗但血清 HBsAg 仍然低值阳性的患者,笔者提出了基于血清 HBV RNA 检测是否阳性,分别采取换用或加用长效干扰素治疗、以追求更高“临床治愈”率的精准治疗路径的建议^[13,32]。

CHB 的治愈存在 3 个需要克服的障碍:病毒在体内持续存在、肝脏病理学异常(肝脏炎症坏死、纤维化

等)和机体抗 HBV 的免疫反应紊乱。王福生等提出了“爬坡”理论^[33],即在抗病毒治疗基础上联合有效的免疫调节治疗,帮助患者恢复抗病毒免疫应答,以最终达到持久清除病毒、恢复机体保护性免疫的目的。“完全治愈”指通过治疗“使体内没有任何病毒残留、机体恢复到与从未感染人群一样的状态和预期寿命”。目前多数学者认为,这一终极的“完全治愈”既几乎不可能达到,也无法通过实验室手段鉴别是否达到。为此,笔者提出了从“部分治愈”、“准临床治愈”再到“临床治愈”(或“功能性治愈”)的阶梯性提升模式(图 2)。笔者希望,以 cccDNA 消失或静默为基础、以 HBV DNA 和 HBV RNA 持续阴性为依据的“部分治愈”能够预测 NAs 停药后复发或病毒学反弹风险;在此基础上的以血清 HBsAg 低水平为标准的“准临床治愈”,能为更多的 CHB 患者带来战胜乙型肝炎的希望。最后,需要特别强调的是,血清 HBV RNA 检测的临床意义仍需要大规模的临床研究进行验证,更需要在未来可能的真实世界的应用中不断完善。

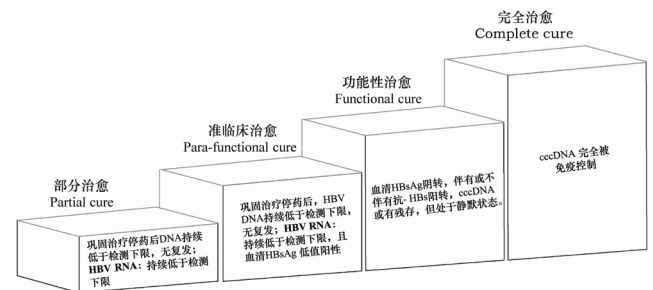


图 2 NAs 巩固治疗后,基于 HBV RNA 检测的慢性乙型肝炎抗病毒治疗阶梯式“治愈”建议

5 关于重新定义“病毒学应答”概念的建议和基于 HBV RNA 检测的停药风险预测建议

在 NAs 的抗病毒作用下,血清 HBV DNA 的消失仅能代表病毒的逆转录过程被有效抑制,并不能真实反映肝细胞内 cccDNA 的转录活性状态。而 HBV RNA 病毒样颗粒的发现让笔者意识到,在 NAs 阻断逆转录过程后,存在于核衣壳内的 pgRNA 不再能有效地转换成 rcDNA,转而以 HBV RNA 病毒样颗粒的方式释放进入血液循环。由于整合的 HBV 基因组最长也不会超过双链线性 DNA 的全长(~ 3.2 kb),故 3.5 kb 长的 pgRNA 只能由 cccDNA 直接转录产生。相比血清 HBsAg 水平,血清 HBV RNA 能够更好地反

映肝组织 cccDNA 的活性。我国几个团队通过合作研究^[10]发现,接受 NAs 治疗的 CHB 患者停药时血清 HBV RNA 水平与停药后病毒学反弹发生率密切相关,即停药时血清未检出 HBV RNA 的患者发生反弹的风险显著降低。

据此,笔者提出了“安全停药”的建议,即对巩固治疗后达到现指南停药标准的患者加测血清 HBV RNA,对那些持续阴性的患者可以考虑尝试停药^[12]。笔者倡议,对于这一依据小样本回顾性研究发现的新指标,应进一步开展多中心、前瞻性、大样本队列研究,以验证其预测停药后病毒学复发及临床复发的能力。

参考文献:

- [1] SCHWEITZER A, HORN J, MIKOLAJCZYK RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013 [J]. *Lancet*, 2015, 386(10003): 1546–1555.
- [2] NASSAL M. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B [J]. *Gut*, 2015, 64(12): 1972–1984.
- [3] REGEV A, BERHO M, JEFFERS LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection [J]. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97(10): 2614–2618.
- [4] BEDOSSA P, DARGÈRE D, PARADIS V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C [J]. *Hepatology*, 2003, 38(6): 1449–1457.
- [5] BRAVO AA, SHETH SG, CHOPRA S. Liver biopsy [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(7): 495–500.
- [6] ROUSSELET MC, MICHALAK S, DUPRÉ F, et al. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis [J]. *Hepatology*, 2005, 41(2): 257–264.
- [7] GRIMM D, THIMME R, BLUM HE. HBV life cycle and novel drug targets [J]. *Hepatol Int*, 2011, 5(2): 644–653.
- [8] SEEGER C, MASON WS. Hepatitis B virus biology [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2000, 64(1): 51–68.
- [9] KÖCK 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] LU FM, WANG J, CHEN XM, et al. The potential use of serum HBV RNA to guide the functional cure of chronic hepatitis B [J]. *Chin J Hepatol*, 2017, 25(2): 105–110. (in Chinese)
- 鲁凤民,王杰,陈香梅, et al. 乙型肝炎病毒 RNA 病毒样颗粒的发现及其对抗病毒治疗临床实践的潜在影响 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2017, 25(2): 105–110.
- [13] 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.
- [14] MAK LY, WONG DK, CHEUNG KS, et al. Hepatitis B core-related antigen (HBeAg): an emerging marker for chronic hepatitis B virus infection [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(1): 43–54.
- [15] LI W, ZHAO J, ZOU Z, et al. Analysis of hepatitis B virus intrahepatic covalently closed circular DNA and serum viral markers in treatment-naive patients with acute and chronic HBV infection [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e89046.
- [16] Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: a 2015 update [J]. *J Clin Hepatol*, 2015, 31(12): 1941–1960. (in Chinese)
- 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年更新版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(12): 1941–1960.
- [17] LEVRERO M, TESTONI B, ZOULIM F. HBV cure: why, how, when? [J]. *Curr Opin Virol*, 2016, 18: 135–143.
- [18] SAIITA C, TRIPODI G, BARBERA A, et al. Hepatitis B virus (HBV) DNA integration in patients with occult HBV infection and hepatocellular carcinoma [J]. *Liver Int*, 2015, 35(10): 2311–2317.
- [19] MacNAB GM, ALEXANDER JJ, LECATSAS G, et al. Hepatitis B surface antigen produced by a human hepatoma cell line [J]. *Br J Cancer*, 1976, 34(5): 509–515.
- [20] EDMAN JC, GRAY P, VALENZUELA P, et al. Integration of hepatitis B virus sequences and their expression in a human hepatoma cell [J]. *Nature*, 1980, 286(5772): 535–538.
- [21] SEEGER C, MASON WS. Molecular biology of hepatitis B virus infection [J]. *Virology*, 2015, 479–480: 672–686.
- [22] JIANG S, YANG Z, LI W, et al. Re-evaluation of the carcinogenic significance of hepatitis B virus integration in hepatocarcinogenesis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e40363.
- [23] MANESIS EK, PAPTAEODORIDIS GV, TINIAKOS DG, et al. Hepatitis B surface antigen: relation to hepatitis B replication parameters in HBeAg-negative chronic hepatitis B [J]. *J Hepatol*, 2011, 55(1): 61–68.
- [24] THOMPSON AJ, NGUYEN T, ISER D, et al. Serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers: disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers [J]. *Hepatology*, 2010, 51(6): 1933–1944.
- [25] GIERSCH K, ALLWEISS L, VOLZ T, et al. Serum HBV pgRNA as a clinical marker for cccDNA activity [J]. *J Hepatol*, 2017, 66(2): 460–462.
- [26] HUANG H, WANG J, LI W, et al. Serum HBV DNA plus RNA shows superiority in reflecting the activity of intrahepatic cccDNA in treatment-naive HBV-infected individuals [J]. *J Clin Virol*, 2018. [Epub ahead of print]

- [27] 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.
- [28] WANG J, YU Y, LI G, et al. Relationship between serum HBV-RNA levels and intrahepatic viral as well as histologic activity markers in entecavir-treated patients [J]. J Hepatol, 2017. [Epub ahead of print]
- [29] PAPTAEODORIDIS G, VLACHOGIANNAKOS I, CHOLONGITAS E, et al. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: a systematic review [J]. Hepatology, 2016, 63(5): 1481-1492.
- [30] NING Q, HAN M, SUN Y, et al. Switching from entecavir to PegIFN alpha-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised open-label trial (OSST trial) [J]. J Hepatol, 2014, 61(4): 777-784.
- [31] HU P, JIA S, ZHANG WH, et al. A multi-center randomized study on the efficacy and safety of switching to peginterferon alpha-2a (40KD) for 48 or 96 weeks in HBeAg positive CHB patients with a prior NUC history for 1 to 3 years: an interim analysis of NEW SWITCH study [J]. Hepatology, 2014, 60(6): 1273a-1274a.
- [32] LU F, WANG J, CHEN X, et al. Potential use of serum HBV RNA in antiviral therapy for chronic hepatitis B in the era of nucleos(t)ide analogs [J]. Front Med, 2017, 11(4): 502-508.
- [33] WANG FS, ZHANG Z. Host immunity influences disease progression and antiviral efficacy in humans infected with hepatitis B virus [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2009, 3(5): 499-512.

引证本文: LU FM, DOU XG, ZHANG WH, et al. Clinical significance of serum HBV RNA measurement in chronic hepatitis B patients [J]. J Clin Hepatol, 2018, 34(5): 934-938. (in Chinese) 鲁凤民, 窦晓光, 张文宏, 等. 慢性乙型肝炎患者血清 HBV RNA 检测的临床意义 [J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(5): 934-938.

(本文编辑: 邢翔宇)

• 消息 •

《临床肝胆病杂志》2018年1-12期“重点号”选题及各期执行主编

为使作者了解本刊的编辑出版计划,及时地为本刊惠赐稿件,本刊编委会确定了2018年1-12期“重点号”选题及各期执行主编:

- | | |
|-----------------|---------|
| 1期 肝纤维化及肝硬化 | 陆伦根 |
| 2期 丙型肝炎的治疗 | 尚佳 |
| 3期 肝胆胰疾病的内镜诊疗 | 张澍田 |
| 4期 中西医结合肝胆胰疾病 | 王融冰 |
| 5期 乙型肝炎 | 王贵强 |
| 6期 药物性肝损伤 | 陈成伟 |
| 7期 肝癌的诊断和治疗 | 牛俊奇 |
| 8期 自身免疫性胰腺炎 | 钱家鸣 |
| 9期 肝衰竭与人工肝 | 王宇明 |
| 10期 门静脉栓塞的基础与临床 | 杨长青 |
| 11期 肝脏病理 | 杨永峰 |
| 12期 非酒精性脂肪性肝病 | 魏来, 饶慧瑛 |

为本刊重点号的投稿请注明“***重点号投稿”字样。

对于围绕重点号选题的文章,本刊将择优优先发表。欢迎广大作者踊跃投稿。

《临床肝胆病杂志》编辑部

2018年5月20日