

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.03.003

· 论 著 ·

慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞中 *STING* 基因表达与 HBV DNA 载量的关系

杨晓燕, 张平安, 牛志立, 王方平

(武汉大学人民医院, 湖北 武汉 430060)

[摘要] **目的** 观察慢性乙型肝炎(CHB)患者外周血单个核细胞干扰素刺激基因(*STING*)和 I 型干扰素(*IFN*) α 、 β mRNA 的表达,及其与乙型肝炎病毒载量之间的关系。**方法** 选择 2016 年 2 月—2017 年 2 月在武汉大学人民医院感染科未经治疗的 CHB 患者 88 例(CHB 组),以及同期进行体检的健康者 74 例(对照组),通过实时荧光定量 PCR 检测 *STING*、*IFN*- α 和 *IFN*- β mRNA 表达,用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 的方法计算相对表达量,并对计算结果进行统计学分析。**结果** CHB 组患者外周血中 *STING*、*IFN*- α 和 *IFN*- β mRNA 的表达分别是健康对照组的 2.95、3.14、2.01 倍,两组间比较差异均有统计学意义(t 值分别为 -4.72, -3.41, -2.31, 均 $P < 0.05$);CHB 患者 *STING* 相对表达量 HBV DNA 病毒载量 $\leq 10^4$ IU/mL 组分别是 HBV DNA 病毒载量 $10^4 \sim 10^5$ IU/mL 组、 $10^5 \sim 10^6$ IU/mL 组和 $> 10^6$ IU/mL 组的 2.98、3.76、3.97 倍,差异有统计学意义($P < 0.05$);CHB 组患者 *STING* 与 *IFN*- α 、*IFN*- β mRNA 表达呈正相关性(r 值分别为 0.475、0.503, 均 $P < 0.05$)。**结论** CHB 患者体内 *STING* 表达升高,且 *STING* 高表达影响 HBV 复制。

[关键词] 慢性乙型肝炎; 干扰素刺激基因; 病毒载量; I 型干扰素

[中图分类号] R512.6[†]2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2018)03-0196-06

Relationship between *STING* gene expression and HBV DNA load in peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic hepatitis B

YANG Xiao-yan, ZHANG Ping-an, NIU Zhi-li, WANG Fang-ping (Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

[Abstract] **Objective** To detect mRNA expression of stimulator of interferon genes (*STING*) and type I interferons (*IFN*- α and *IFN*- β) in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of patients with chronic hepatitis B (CHB), and evaluate its correlation with hepatitis B virus load. **Methods** 88 untreated CHB patients (CHB group) and 74 healthy persons (control group) who performed physical examination were chosen from Renmin Hospital of Wuhan University during the same period between February 2016 and February 2017. Expressions of mRNA of *STING*, *IFN*- α , and *IFN*- β were detected by quantitative real-time polymerase chain reaction (PCR), their relative expression values were obtained by $2^{-\Delta\Delta CT}$ method, results were statistically analyzed. **Results** The expression of *STING*, *IFN*- α , and *IFN*- β mRNA in peripheral blood of CHB patients were 2.95, 3.14, and 2.01 folds of healthy controls respectively, differences were statistically significant ($t = -4.72, -3.41, -2.31$, respectively, all $P < 0.05$). *STING* relative expression in patients with HBV DNA load $\leq 10^4$ IU/mL was 2.98, 3.76, and 3.97 folds of patients with HBV DNA load $10^4 - 10^5$ IU/mL, $10^5 - 10^6$ IU/mL, and $> 10^6$ IU/mL, respectively ($P < 0.05$). mRNA expressions of *STING* in CHB patients were positively correlated with that of *IFN*- α and *IFN*- β mRNA ($r = 0.475, 0.503$, respectively, both $P < 0.05$). **Conclusion** The expression of *STING* increased in patients with CHB, high expression of *STING* impacted the replication of HBV.

[收稿日期] 2017-06-10

[作者简介] 杨晓燕(1992-),女(汉族),甘肃省武威县人,硕士研究生,主要从事免疫遗传学研究。

[通信作者] 张平安 E-mail: zhangpingan927@163.com

[Key words] chronic hepatitis B; stimulator of interferon gene; viral load; interferon type I

[Chin J Infect Control, 2018, 17(3):196-201]

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是严重危害人类健康的重大肝脏疾病之一^[1]。根据世界卫生组织统计报道,全球约有二十多亿人感染过乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV),有 3.6 亿人患 CHB,每年有 60 万人因 HBV 相关性肝衰竭、肝硬化或肝癌死亡^[2]。目前,乙型肝炎的临床治疗以干扰素和核酸类及核酸类似物等药物为主,但治疗效果并不理想^[3]。HBV 是一种没有明显细胞毒性的嗜肝性双链 DNA 病毒,可导致急性和慢性肝炎^[4]。通常认为,细胞免疫应答的活力和强度可以决定 HBV 感染是否是被清除或是持续^[5]。然而,除了适应性免疫,由通过模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)识别病原体相关分析模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)诱导的先天免疫反应在控制病毒感染中也发挥不可或缺的作用^[6]。近年研究^[7-9]表明,干扰素刺激基因(stimulator of interferon genes, STING)是天然免疫信号通路中一种重要的中间蛋白,它不仅参与几乎所有胞内 PRRs 诱导 dsDNA 产生 I 型干扰素(interferon, IFN)的过程,其自身也可以作为 PRRs 识别 c-di-GMP, c-di-AMP 并诱导产生 IFN。藉此,为探讨 STING 在机体抗 HBV 免疫应答中的作用机制,我们观察了 CHB 患者外周血单个核细胞 SITNG 的表达,以及 HBV DNA 复制情况,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2016 年 2 月—2017 年 2 月在武汉大学人民医院感染科初入院的 CHB 患者

88 例为 CHB 组,其中男性 42 例,女性 46 例;年龄 18~83 岁,平均(54±15)岁;CHB 的诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版)》^[10],所有患者在入院前 6 个月内未经过任何抗病毒治疗,排除其他嗜肝病毒感染,自身免疫系统疾病,其他系统严重疾病及感染性疾病。选取同期来我院进行体检的健康人群,共 74 例为对照组,其中男性 35 例,女性 39 例;年龄 20~85 岁,平均(56±15)岁。本研究经医院伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 主要试剂与仪器 Trizol 和 SYBR Premix Ex Taq II 购自 TaKaRa 公司,反转录试剂盒 Thermo Scientific 购自公司。RNA 浓度测定采用 Thermo Scientific 公司的分光光度计 NanoDrop 2000。PCR 分析仪由 Applied Biosystem Inc 公司生产,荧光定量 PCR 仪 LighterCycler1.2 由罗氏生产。HBV DNA 病毒载量检测试剂购自凯杰生物工程有限公司,检测仪器为罗氏 LC480,实验过程严格按试剂说明书进行操作;HBV-DNA 定量最低检出限为 5×10^2 IU/mL,定量检测线性范围为 $1 \times 10^3 \sim 1 \times 10^7$ IU/mL。

1.3 研究方法

1.3.1 引物设计 利用美国国立生物技术信息中心(National Center of Biotechnology Information, NCBI)网站中提供的 STING mRNA 序列和 BLAST 进行引物设计,见表 1。所有引物均由上海维基生物科技有限公司合成。PCR 扩增产物的溶解曲线峰单一,琼脂糖凝胶电泳结果显示目的条带单一并且目的基因片段的长度与预期设计的长度一致,表明引物的特异性较好。见图 1~2。

表 1 STING、干扰素基因及 GAPDH 基因的上下游引物

Table 1 Upstream and downstream primers of STING, interferon genes, and GAPDH gene

目的基因	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')	产物长度(bp)
STING(NM_001301738.1)	CACATCCACTCCAGGTACC	CATTTGGGAGGGAGTAGTAGAA	121
IFN- α (NM_002176.2)	TGATCTCCCTGAGACCCACA	AGCAGGGGTGAGAGTCTTTGA	591
IFN- β (NM_002176.2)	AGTAGGCGACACTGTTTCGTG	TGCTCATGAGTTTTCCCCTGG	446
GAPDH(NM_002046.5)	AACGGATTTGGTCTATTGG	AGATGATGACCCTTTTGGCT	340

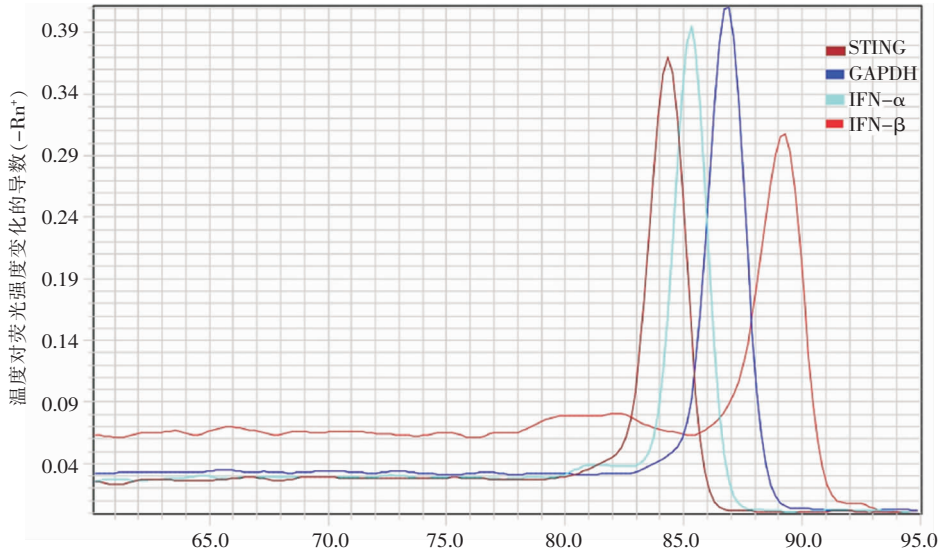
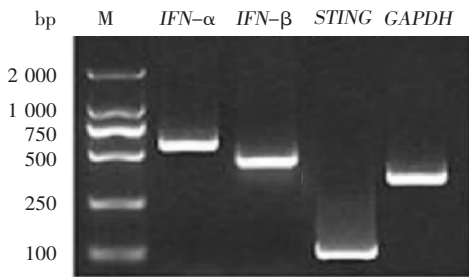


图 1 STING、干扰素基因及 GAPDH 基因引物溶解曲线

Figure 1 Melting curves of STING, interferon genes, and GAPDH gene primers



注: M 为标准分子量

图 2 STING、干扰素基因及 GAPDH 基因 PCR 产物凝胶电泳图

Figure 2 Gel electrophoresis map of PCR products of STING, interferon genes, and GAPDH gene

1.3.2 mRNA 提取和逆转录 采集所有研究对象空腹静脉血 2 mL 于 EDTA 抗凝管中,严格按照淋巴细胞分离液说明书分离外周血单个核细胞。单个核细胞总 mRNA 的提取采用 Trizol 法,所获得 RNA 的纯度要求为 A260 nm/A280 nm > 1.8。进行逆转录时,取 11 μL RNA 模板并加入 1 μL oligo 引物混匀后瞬时离心,65℃ 加热 5 min,冰上加入逆转录反应体系:4 μL Reaction Buffer,2 μL Mix,1 μL RI,1 μL RT。反应条件为:42℃ 60 min,72℃ 10 min,4℃ 保存。得到的 cDNA 产物置于 -20℃ 保存备用。

1.3.3 荧光定量 PCR 检测 反应体系为 1 μL cDNA,各 1 μL 上下游引物,10 μL SYBR Premix Ex Taq II,0.4 μL ROX II,7.6 μL ddH₂O,总体积为 20 μL。扩增反应条件为 5 个基因 (STING、IFN-α、IFN-β、

GAPDH、内参基因)的反应条件均为预变性 94℃ 30 s,变性 94℃ 20 s,退火 60℃ 20 s,延伸 72℃ 35 s,PCR 进行 50 个循环,溶解曲线条件为:95℃ 15 s,60℃ 1 min,95℃ 15 s。对 CHC 组和健康组 4 个目的基因 mRNA 的表达采用相对表达量 ΔCT 进行比较,ΔCt = Ct_{目的} - Ct_{内参}^[11]。扩增效率验证:本实验对 4 个基因 (STING、IFN-α、IFN-β、GAPDH) 进行了 10 倍稀释,稀释 5 个梯度,目的基因和内参基因扩增效率相差小于 5%,且在 98%~102% 之间,可以认为扩增效率近似相等^[12]。STING、干扰素基因及 GAPDH 基因实时荧光定量 PCR 的扩增曲线见图 3。

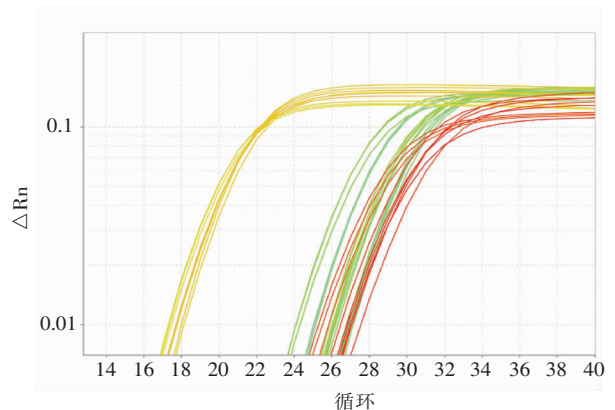


图 3 STING、干扰素基因及 GAPDH 基因荧光定量 PCR 扩增曲线

Figure 3 Real-time fluorescence quantitative PCR amplification curves of STING, interferon genes, and GAPDH gene

1.4 统计学分析 实时定量 PCR 的测定结果是荧光定量分析仪自动采集后给出的目的基因和参照基因的 Ct 值。目的基因 *STING*、*IFN-α* 和 *IFN-β* mRNA 表达量以 $\bar{x} \pm s$ 表示。应用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析,两组间比较采用 *t* 检验,相关性分析使用 Pearson 相关性检验,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 CHB 组与对照组两组研究对象在性别构成比和年龄间的比较差异无统计学意义 ($t = 0.027, P > 0.05$),而在肝功能指标天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 比较,差异有统计学意义 (t 值分别为 52.530、49.430,均 $P < 0.01$),见表 2。

表 2 CHB 组与对照组一般资料比较

Table 2 Comparison of general data between CHB group and control group

组别	例数	性别	年龄	AST(mmol/L)	ALT(mmol/L)
		[男, n(%)]	(岁, $\bar{x} \pm s$)	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$
CHB 组	88	42(47.72)	53.50 ± 14.79	50.01 ± 35.10	57.13 ± 39.84
对照组	74	35(47.30)	55.61 ± 14.88	18.35 ± 7.28	22.57 ± 4.77
t/χ^2	-	0.003	-0.901	51.530	49.430
<i>P</i>	-	0.956	0.684	0.001	0.001

2.2 CHB 组和对照组 *STING* 及干扰素基因 mRNA 表达量的比较 与健康对照组相比,CHB 组患者 *STING*、*IFN-α*、*IFN-β* 表达量均上调,分别是健康对照组的 2.95、3.14、2.01 倍,差异有统计学意义。见表 3。

表 3 CHB 组和对照组 *STING* 及干扰素基因 mRNA 表达量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of *STING* and interferon mRNA expression between CHB group and control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	基因相对表达量		
		<i>STING</i>	<i>IFN-α</i>	<i>IFN-β</i>
CHB 组	88	8.97 ± 1.95	9.04 ± 3.13	9.14 ± 2.74
对照组	74	10.53 ± 2.15	10.69 ± 2.98	10.15 ± 2.82
$\Delta\Delta Ct$		-1.56	-1.65	1.01
$2^{-\Delta\Delta Ct}$		2.95	3.14	2.01
<i>t</i>		-4.72	-3.41	-2.31
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.05

2.3 不同 HBV DNA 载量 CHB 患者 *STING* 及干扰素基因表达量的比较 根据 CHB 患者体内

HBV DNA 病毒载量的不同将其分为 HBV DNA $\leq 10^4$ IU/mL 组、 $10^4 \sim 10^5$ IU/mL 组、 $10^5 \sim 10^6$ IU/mL 组和 $> 10^6$ IU/mL 组,使用方差分析检验四组的差异,结果显示四组不同 HBV DNA 载量的 CHB 患者 *STING* 表达有差异,且差异有统计学意义 ($P = 0.01$);四组不同 HBV DNA 载量的 CHB 患者 *IFN-β* 表达有差异,且差异有统计学意义 ($P = 0.048$)。见表 4。通过 SNK 检验对不同 HBV DNA 载量 CHB 患者 *STING* 基因表达量比较进行两两比较,结果发现,HBV DNA $\leq 10^4$ IU/mL 组患者与其他三组相比,*STING* 基因相对表达量增高,分别是 HBV DNA $10^4 \sim 10^5$ IU/mL 组、 $10^5 \sim 10^6$ IU/mL 组、 $> 10^6$ IU/mL 组的 2.98、3.76、3.97 倍,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 4 不同 HBV DNA 载量 CHB 患者 *STING* 表达量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of *STING* expression among CHB patients with various HBV DNA loads ($\bar{x} \pm s$)

HBV DNA 载量 (IU/mL)	例数	基因相对表达量		
		<i>STING</i>	<i>IFN-α</i>	<i>IFN-β</i>
$\leq 10^4$ 组	21	7.57 ± 1.83	8.40 ± 3.43	8.30 ± 2.51
$10^4 \sim 10^5$ 组	18	9.14 ± 1.77	8.97 ± 3.30	8.85 ± 3.19
$10^5 \sim 10^6$ 组	24	9.47 ± 1.73	10.14 ± 2.58	10.42 ± 1.95
$> 10^6$ 组	25	9.56 ± 1.87	9.04 ± 3.13	8.83 ± 2.945
χ^2		5.79	1.49	2.75
<i>P</i>		0.01	0.223	0.048

2.4 CHB 患者 *STING* 表达量与干扰素基因表达量以及 HBV DNA 载量的相关性 CHB 患者 *STING* mRNA 表达量与 *IFN-α* 和 *IFN-β* mRNA 表达量呈正相关 (r 值分别为 0.475 和 0.503, P 值均 < 0.05),与 HBV DNA 载量呈弱相关性 ($r = 0.333, P < 0.05$)。

3 讨论

固有免疫是人体抵御病原微生物感染的第一道防线,可通过 PRRs 精细识别出不同的抗原,并激活下游免疫信号通路,最终生成 IFN 和其他细胞因子限制病原微生物对人体的侵袭^[13]。固有免疫很大程度上影响着感染的最终结局,同时也是适应性免疫的基础^[14]。*STING* 是 DNA 传感器环鸟苷-腺苷酸合成酶 (cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase, cGAS) 和 RNA 传感器视黄酸诱导基因 (retinoic acid-inducible

gene I, RIG-I) 下游的细胞信号级联中的衔接蛋白, 其介导的信号传导通路可以识别多种入侵病毒^[15]。HBV 病毒基因组全长约 3.2 kb, 为部分双链环状 DNA, 其在宿主体内可以转变为超螺旋的共价、闭合、环状 DNA 分子, 并作为模板转录出前基因组 RNA (pregenomic RNA, pgRNA) 和其他 mRNA。虽然肝脏是 HBV 复制的主要部位, 但是人体外周血中也可以检测到 HBV DNA。HBV 通常被认为是一种“隐形”病毒, 因为在 HBV 感染的自然过程中, 固有免疫反应很弱甚至不存在, 可能是由于固有免疫系统虽然可以识别到 HBV, 但病毒可以主动抑制或逃避早期抗病毒反应^[16]。实际上, 最近的研究表明, HBV 的前基因组 RNA 和其松弛的环状 DNA (relaxed circular DNA, rcDNA), 可分别被 RIG-I 和 STING 识别^[17]。不同的先天免疫信号通路的激活可诱导 IFN 应答并抑制 HBV 复制。另一方面, 越来越多的证据表明不同的 HBV 蛋白和 HBV 病毒粒子可以通过各种机制损害先天免疫信号, 如 RIG-I, Toll 样受体 3 (Toll-like receptor, TLR3) 和 STING 刺激的信号^[18]。如 HBV 诱导的 miR146a 可靶向干扰 RIG-I, 从而减弱 IFN 产生^[19]。HBV X 蛋白与线粒体抗病毒信号蛋白 (mitochondrial antiviral signaling, MAVS) 相互作用, P 蛋白竞争 RNA 解旋酶 3 (DDX3) 与 TANK 结合激酶 1 (TBK1) 的结合, 以抑制 RIG-I 介导的 I 型 IFN 通路信号传导^[8]。

最近的研究^[20]表明, cGAS-STING 通路的激活可以有助于抑制的 HBV 复制。cGAS 是细胞质 ds-DNA 感受器, 可结合细胞质中的 DNA 经催化后形成 cGAMP。cGAMP 能有效激活 STING, 进而激活下游 I 型 IFN 生成及抗病毒效应。由于 HBV 复制期间可产生 dsDNA 和 ssDNA, 因此, STING 也参与 HBV 复制中间体的识别和 HBV 清除的调节^[21]。本研究发现, CHB 组患者与健康对照组相比较, 其 STING 表达量是增多的, 且在 HBV DNA 载量低的患者体内, 其 STING 的表达也是增多的。与 Liu 等^[22]的体外细胞实验及小鼠动物实验中的结果一致, 即过度表达的 STING 在体外和体内均可抑制 HBV 的复制, 而且除了固有免疫反应外, STING 也调节机体对 HBV 的适应性免疫反应。同时, 本研究中还发现, STING 的相对表达量与 IFN α 、IFN β 的表达呈正相关, 与最近报道^[23]的有关 STING 与干扰素基因的研究类似。

综上所述, STING 在机体抗 HBV 免疫应答中

发挥着重要作用, 由于本研究纳入样本量有限, 关于 STING 抗 HBV 感染的确切机制还需进一步研究确认。对于 STING 介导的固有免疫网络亦有待完善, 从而为进一步探明病毒逃避宿主固有免疫的机制, 并为 HBV 感染的治疗提供新的思路和靶点。

[参考文献]

- [1] Lusida MI, Juniastuti, Yano Y. Current hepatitis B virus infection situation in Indonesia and its genetic diversity [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(32): 7264 - 7274.
- [2] Askari A, Hakimi H, Nasiri Ahmadabadi B, et al. Prevalence of hepatitis B co-infection among HIV positive patients: narrative review article [J]. *Iran J Public Health*, 2014, 6, 43(6): 705 - 712.
- [3] Konerman MA, Lok AS. Interferon treatment for hepatitis B [J]. *Clin Liver Dis*, 2016, 20(4): 645 - 665.
- [4] Villar LM, Cruz HM, Barbosa JR, et al. Update on hepatitis B and C virus diagnosis [J]. *World J Virol*, 2015, 4(4): 323 - 342.
- [5] Ohno M, Otsuka M, Kishikawa T, et al. Novel therapeutic approaches for hepatitis B virus covalently closed circular DNA [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(23): 7084 - 7088.
- [6] Lee JA, Kim YM, Hyun PM, et al. Honeybee (*Apis mellifera*) venom reinforces viral clearance during the early stage of infection with porcine reproductive and respiratory syndrome virus through the up-regulation of Th1-specific immune responses [J]. *Toxins (Basel)*, 2015, 7(5): 1837 - 1853.
- [7] Wu J, Sun L, Chen X, et al. Cyclic GMP-AMP is an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA [J]. *Science*, 2013, 339(6121): 826 - 830.
- [8] Liu Y, Li J, Chen J, et al. Hepatitis B virus polymerase disrupts K63-linked ubiquitination of STING to block innate cytosolic DNA-sensing pathways [J]. *J Virol*, 2015, 89(4): 2287 - 2300.
- [9] Guo F, Han Y, Zhao X, et al. STING agonists induce an innate antiviral immune response against hepatitis B virus [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(2): 1273 - 1281.
- [10] 王贵强, 王福生, 成军, 等. 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.
- [11] Pfaffl MW. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR [J]. *Nucleic Acids Res*, 2001, 29(9): e45.
- [12] Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2^(-Delta Delta C) method [J]. *Methods*, 2001, 25(4): 402 - 408.
- [13] Wang L, Wang K, Zou ZQ. Crosstalk between innate and adaptive immunity in hepatitis B virus infection [J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(30): 2980 - 2991.
- [14] Li X, Ni R. Breaking hepatitis B virus tolerance and inducing protective immunity based on mimicking T cell-independent an-

- tigen[J]. *Viral Immunol*, 2016, 29(9): 502 - 509.
- [15] Luangsay S, Gruffaz M, Isorce N, et al. Early inhibition of hepatocyte innate responses by hepatitis B virus[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(6): 1314 - 1322.
- [16] Ran Y, Shu HB, Wang YY. MITA/STING: a central and multifaceted mediator in innate immune response[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2014, 25(6): 631 - 639.
- [17] Cui X, Clark DN, Liu K, et al. Viral DNA-dependent induction of innate immune response to hepatitis B virus in immortalized mouse hepatocytes[J]. *J Virol*, 2015, 90(1): 486 - 496.
- [18] Sato S, Li K, Kameyama T, et al. The RNA sensor RIG-I dually functions as an innate sensor and direct antiviral factor for hepatitis B virus[J]. *Immunity*, 2015, 42(1): 123 - 132.
- [19] Wei CW, Ni CF, Song T, et al. The hepatitis B virus X protein disrupts innate immunity by downregulating mitochondrial antiviral signaling protein[J]. *J Immunol*, 2010, 185(2): 1158 - 1168.
- [20] Guo F, Tang L, Shu S, et al. Activation of stimulator of interferon genes in hepatocytes suppresses the replication of hepatitis B virus[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(10), pii: e00771 - 17.
- [21] Gao D, Wu J, Wu YT, et al. Cyclic GMP-AMP synthase is an innate immune sensor of HIV and other retroviruses[J]. *Science*, 2013, 341(6148): 903 - 906.
- [22] Liu S, Zhao K, Su X, et al. MITA/STING and its alternative splicing isoform MRP restrict hepatitis B virus replication[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169701.
- [23] Chen H, Pei R, Zhu W, et al. An alternative splicing isoform of MITA antagonizes MITA-mediated induction of type I IFNs[J]. *J Immunol*, 2014, 192(3): 1162 - 1170.

(本文编辑:文细毛)

· 信息 ·

《中国感染与化疗杂志》征稿征订启事

《中国感染与化疗杂志》由教育部主管,复旦大学附属华山医院主办,由著名感染性疾病诊治及抗感染药物临床应用专家张婴元教授主编。国际标准刊号 ISSN 1009 - 7708,国内统一标准刊号 CN31 - 1965/R。本刊旨在通过学术交流提高感染性疾病的诊断及抗感染治疗水平。刊登稿件内容为:①感染性疾病的病原诊断研究:包括细菌、支原体、衣原体、真菌、病毒和寄生虫等病原;②抗感染新药临床评价;③细菌耐药性监测、细菌耐药机制研究;④医院感染防治;⑤抗感染药体外、体内药动学研究;⑥抗感染药临床药动学研究;⑦抗感染药药理、毒理实验研究;⑧感染性疾病诊治临床经验、病例分析、个案报道等。

本刊已加入的国内主要数据库有:国家科技部中国科技论文统计源期刊(核心期刊)、中国科学引文数据库(CSCD)以及中国学术期刊综合评价数据库等,并入选北京大学出版社出版的《中文核心期刊要目总览》2014年版之临床医学/特种医学类的核心期刊,也入选为复旦大学学位与研究生教育国内期刊指导目录临床医学 A 类杂志,即权威杂志。已加入的国外主要数据库有:荷兰《医学文摘》,美国化学文摘等。

在 2017 年版中国科技期刊引证报告(核心版)中,核心影响因子达 3.068,在同类杂志中排名第 1,在收录的 2008 种杂志中总排名第 3;综合评价总分排名 113。在中国学术期刊影响因子年报(自然科学与工程技术 2017 版)中,复合影响因子 3.560,在内科学类排名第 1。本刊荣获 2016 年百种中国杰出学术期刊、中国精品科技期刊、华东地区优秀期刊。

本刊投稿网址: <http://kghl.cbpt.cnki.net>。进入该网址后按提示要求投稿。

本刊为双月刊(逢单月出版),大 16 开本,每期定价 20 元,全年 120 元。由全国邮局统一发行,邮发代号 4 - 686,全国各地邮局(所)均可办理订阅,也可向本编辑部邮购。2008 年起对国外发行,欢迎踊跃投稿及订阅。