

CYP2C19 基因多态性对雷贝拉唑与奥美拉唑四联治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡疗效的影响

西娜, 赵冠人, 王雪明, 李倩

(解放军第309医院药剂科, 北京 100091)

【摘要】目的: 分析CYP2C19基因多态性对雷贝拉唑和奥美拉唑四联治疗幽门螺杆菌(Hp)阳性胃溃疡疗效的影响。**方法:** 选取Hp阳性胃溃疡患者168例, 随机分为2组。观察组接受雷贝拉唑四联疗法, 对照组接受奥美拉唑四联疗法, 治疗结束4周后比较2组患者胃肠道症状改善情况、临床疗效、Hp根除率及不良反应发生情况。同时利用DNA微阵列芯片法检测患者的CYP2C19基因型, 观察基因型对两组药物疗效的影响。**结果:** 观察组治愈率72.62%, 总有效率89.28%, Hp根除率95.23%, 对照组治愈率58.34%, 总有效率72.62%, Hp根除率86.90%, 两组差异显著($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。观察组中, 快代谢型(EM)治愈率61.12%, 中间代谢型(IM)80.00%, 弱代谢型(PM)84.62%, EM型与IM及PM型间差异极显著($P<0.01$), IM型与PM型之间无显著性差异($P>0.05$)。对照组中, EM型治愈率44.74%, IM型64.71%, PM型83.34%, 3种代谢型间的治愈率差异极显著($P<0.01$)。相同代谢型患者治愈率两组间比较, PM型无明显差异($P>0.05$), 但EM型与IM型观察组均明显高于对照组($P<0.05$)。**结论:** 雷贝拉唑四联疗法较奥美拉唑四联疗法治疗Hp阳性胃溃疡根除率更高, 疗效更显著, 安全性相当, 且受CYP2C19基因型影响程度较小, 疗效更稳定, 值得临床推荐。

【关键词】 细胞色素 P450 2C19; 基因多态性; 雷贝拉唑; 奥美拉唑; 四联治疗; 螺杆菌, 幽门; 胃溃疡

【中图分类号】 R573.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)05-0036-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.05.008

Impact of CYP2C19 gene polymorphisms on clinical effect of rabeprazole and omeprazole quadruple therapy for *helicobacter pylori* positive gastric ulcer

XI Na, ZHAO Guan-ren, WANG Xue-ming, LI Qian

(Department of pharmacy, The 309th Hospital of PLA, Beijing 100091, China)

【Abstract】 Objective: To investigate whether the effect of omeprazole and rabeprazole quadruple therapy on treating *helicobacter pylori*-positive gastric ulcer is related to CYP2C19 gene polymorphisms. **Methods:** 168 patients diagnosed as *helicobacter pylori*-positive gastric ulcer were randomly divided into observation and control groups. The two groups were treated with rabeprazole and omeprazole quadruple therapy respectively. After 4-week treatment, the improvement of gastrointestinal symptoms, clinical efficacy, Hp eradication rate and adverse reactions were compared between the two groups. The CYP2C19 genotypes of 168 patients were detected by DNA microarray method to observe the effect of genotype on curative effect of two groups. **Results:** In the observation group, the curative rate, total efficiency and eradication rate of *H.p.* were 72.62%, 89.28% and 95.23% while those of the control group were 58.34%, 72.62% and 86.90% respectively. The differences between the two groups were significant ($P<0.05$ or $P<0.01$). In the observation group, the curative rates were 61.12%, 80.00% and 84.62% in EM, IM and PM patients respectively. There were significant differences between EM and IM ($P<0.01$), EM and PM ($P<0.01$), but not between IM and PM ($P>0.05$). In the control group, the curative rates were 44.74%, 64.71% and 83.34% in EM, IM and PM patients respectively. The differences in three metabolic types were extremely significant ($P<0.01$). The curative rates of EM and IM but not PM patients from the observation group were significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** The clinical efficacy and *H.p.* eradication of rabeprazole quadruple therapy for Hp positive gastric ulcer were superior to omeprazole. Moreover, rabeprazole is less affected by CYP2C19 genotype and therefore its curative effect is more stable.

【Keywords】 cytochrome p450 2C19; gene polymorphism; rabeprazole; omeprazole; quadruple chemotherapy; *helicobacter pylori*; gastric ulcer

[收稿日期] 2015-04-24

[作者简介] 西娜, 女, 博士, 主管药师, 研究方向: 临床药学、个体化基因用药指导, Tel: (010) 66775099, E-mail: xxabc2012@163.com

胃溃疡 (gastric ulcer, Gu) 是临床最常见的消化系统疾病之一,胃酸的作用和幽门螺杆菌 (*helicobacter pylori*, Hp) 感染是其发病的主要原因^[1]。有研究^[2-3]表明,幽门螺杆菌阳性胃溃疡患者的比例高达 80%~90%,有时甚至接近 100%。Hp 感染的持续存在将致溃疡愈合延迟和复发,因此,彻底根除 Hp (+) 感染是促进溃疡治愈防止复发的关键。目前,质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPI) 是治疗胃溃疡最有效的药物之一,但由于细菌对抗生素耐药、抑酸剂的抑酸效果差异等诸多原因,常规三联疗法的 Hp 根除率已降至 80% 以下^[4-5],探索新的治疗方案成为 Hp 相关研究的热点之一。目前,在三联疗法的基础上增加铋剂组成四联疗法,可能获得较高的 Hp 根除率,从而避免反复根除失败后的治疗困难及耐药菌株的流行^[6]。

近年来发现 PPI 高度依赖肝脏细胞色素 P450 酶系 (cytochrome P450 enzyme system, CYPs) 进行代谢 (主要是 CYP2C19 和 CYP3A4),在药动学、药效学等方面易受其基因多态性的影响,但不同的 PPI 依赖程度不同,且亚洲人 CYP2C19 的变异率明显高于欧洲人^[7],故笔者比较分析了 CYP2C19 基因型对 PPI (雷贝拉唑与奥美拉唑) 四联疗法治疗 Hp 阳性 Gu 疗效的影响,以期为指导国人临床个体化治疗提供一定依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料与分组

选取我院消化科 2014 年 1 月—12 月收治的 Hp 阳性 Gu 患者 168 例,经胃镜确诊为良性活动期溃疡,并分别进行 ¹⁴C-尿素呼吸试验 (¹⁴C-UBT) 和病理组织学检查证实为 Hp 感染。所有患者近 2 个月内未接受过抗生素、铋剂、PPI、非甾体抗炎药、糖皮质激素、苯妥英钠、地西泮等影响 CYP2C19 的药物治疗,无药物过敏史;无多发性溃疡、复合性溃疡,或并发出血、穿孔、幽门梗阻;无上消化道手术史;无严重心、肺、肝、肾等疾病。研究经过我院伦理委员会批准,所有患者均签署了知情同意书。将患者按入院的先后顺序编号,按随机数字表分为观察组和对照组给予不同的治疗方案,每组 84 例。两组患者在年龄、性别、病程、溃疡情况以及烟酒嗜好等方面均无显著性差异 ($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般资料 ($n=84$)

组别	观察组	对照组
男/女 (例)	50/34	46/38
年龄范围 (岁)	23~64	21~63
平均年龄 (岁)	45.8 ± 8.6	42.7 ± 7.8
病程范围 (年)	1.6~5.8	1.7~6.0
平均病程 (年)	3.48 ± 1.6	3.56 ± 1.5
体质指数 ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	24.5 ± 3.6	25.3 ± 2.1
吸烟 (例)	14	16
饮酒 (例)	23	25
内镜下溃疡人均数量 (个)	2.2 ± 0.3	2.4 ± 0.5
内镜下溃疡平均直径 (cm)	1.83 ± 0.51	1.90 ± 0.48

1.2 治疗方案

观察组和对照组分别接受雷贝拉唑四联疗法 (雷贝拉唑钠肠溶胶囊 20 mg + 阿莫西林胶囊 1.0 g + 呋喃唑酮片 0.2 g + 枸橼酸铋钾片 220 mg bid) 及奥美拉唑四联疗法 (奥美拉唑肠溶胶囊 20 mg + 阿莫西林胶囊 1.0 g + 呋喃唑酮片 0.2 g + 枸橼酸铋钾片 220 mg bid) 进行胃溃疡的治疗,疗程为 1 周。第 2 ~ 4 周分别改为雷贝拉唑钠肠溶胶囊 (20 mg qd) 与奥美拉唑肠溶胶囊 (20 mg qd)。两组患者每周进行随访,记录治疗过程中胃肠道症状的改善情况、不良反应发生情况,治疗结束 4 周后行 ¹⁴C-UBT 进行 Hp 的测定和临床疗效评价,复查结果阴性为根除,阳性为根除失败。

1.3 疗效评价

疗效判定标准^[8]:治愈:患者反酸、嗝气、上腹胀痛等临床症状消失,胃镜下见炎症消失,溃疡愈合处于瘢痕期 S₂ 期;显效:患者临床症状基本消失,胃镜下见溃疡愈合处于瘢痕期 S₁ 期,但仍有炎症存在;有效:患者临床症状减轻,胃镜下见溃疡面积缩小 > 50%,溃疡处于愈合期 H 期 (H₁ ~ H₂ 期);无效:患者临床症状无改善或加重,胃镜下溃疡面积与治疗前比较无改变,溃疡仍处于活动期 A 期。有效率 (%) = (治愈 + 显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

1.4 CYP2C19 基因型检测

1.4.1 仪器与试剂 DNA 提取试剂盒 (QIAGEN 公司); CYP2C19 杂交显色试剂盒 (上海百傲科技有限公司); Tanon-1600R 数据凝胶图像处理系统 (上海天能科技有限公司); GTR22-1 高速台式冷冻离心机 (北京时代北利离心机有限公司);

Applied Biosystems 2720 Thermal Cycler (Applied Biosystems); Sigma 1-14 高速离心机 (德国 Sigma 公司); e-Hyb 全自动杂交仪 (上海百傲科技有限公司); BE-2.0 生物芯片识读仪 (上海百傲科技有限公司); DYY-6C 型电泳仪 (北京六一仪器厂)。

1.4.2 基因型检测方法 应用 DNA 提取试剂盒, 从患者的外周血中提取基因组全血 DNA, 将提取的 DNA 在 -20°C 存储备用。提取的总 DNA 应用 1.0% 的琼脂糖凝胶进行电泳, 紫外检测其纯度与浓度。利用基因芯片试剂盒, 根据说明书进行 PCR 扩增, 将 PCR 产物与固定基因探针的基因芯片进行特异性杂交, 经过酶促显色反应, 测定患者基因中单核苷酸 (single nucleotide polymorphism, SNP) 信息, 确定 CYP2C19 基因型。根据基因型可分为 3 种代谢型: 快代谢型 (extensive metabolizer, EM, *CYP2C19**1/*1)、中等代谢型 (intermediate metabolizers, IM, *CYP2C19**1/*2、*CYP2C19**1/*3) 和慢代谢型 (poor metabolizer, PM, *CYP2C19**2/*2、*CYP2C19**2/*3、*CYP2C19**3/*3)。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学处理。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为有显著性差异, $P < 0.01$ 为有极显著性差异。

2 结果

2.1 总 DNA 提取、基因芯片杂交检测基因型

通过对样本 DNA 提取, 利用 1.0% 的琼脂糖凝胶电泳检测所提取的 DNA, 在凝胶成像系统下可见 DNA 电泳带整齐, 荧光较强, 见图 1。再将总 DNA 进行 PCR 扩增并用基因芯片杂交的方法进行基因型的检测, 根据芯片上的位点排列顺序确定基因型, 见图 2。

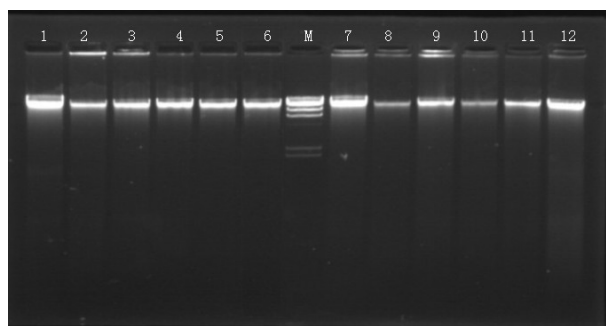


图 1 总 DNA 电泳图

2.2 两组患者的基因型分布

168 例患者中, *CYP2C19**1/*1 有 74 例 (44.05%), *CYP2C19**1/*2 有 53 例 (31.55%), *CYP2C19**1/*3 有 16 例 (9.52%), *CYP2C19**2/*2 有 14 例 (8.33%), *CYP2C19**2/*3 有 9 例 (5.36%), *CYP2C19**3/*3 有 2 例 (1.19%)。各组基因型分布见表 2, 两组间无明显差异 ($P > 0.05$)。

2.3 两组患者的疗效对比

2.3.1 两组患者的临床疗效和 Hp 根除率 观察组的治愈率、有效率和 Hp 根除率均明显高于对照组, 组间有显著或极显著差异 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 见表 3。结果进一步表明雷贝拉唑四联疗法对 Hp 阳性胃溃疡的治疗作用比奥美拉唑四联疗法更好。

2.3.2 两组患者不良反应发生情况 两组患者治疗前后血常规、肝功能均未见异常, 总共 9 人发生了轻度不良反应, 3 例消化不良 (观察组 1 例, 对照组 2 例), 4 例轻度腹泻 (观察组 2 例, 对照组 2 例), 2 例头晕 (观察组 1 例, 对照组 1 例), 两组间不良反应发生率无显著性差异 ($P > 0.05$)。

2.4 两组患者基因型与治愈率的关系

观察组内 IM 型的治愈率略低于 PM 型, 二者间无显著差异 ($P > 0.05$), 但 EM 型的治愈率明显低于 IM 和 PM 型 ($P < 0.01$)。对照组内 EM 型的治愈率也为最低 (44.74%), 与 IM 和 PM 比较差异极显著 ($P < 0.01$), IM 型的治愈率亦低于 PM 型, 二者间差异极显著 ($P < 0.01$)。同代谢型患者组间的治愈率比较, 观察组 EM 型与 IM 型的治愈率均明显高于对照组 ($P < 0.05$), 但 PM 型两组间的治愈率无明显差异 ($P > 0.05$)。结果见表 4。

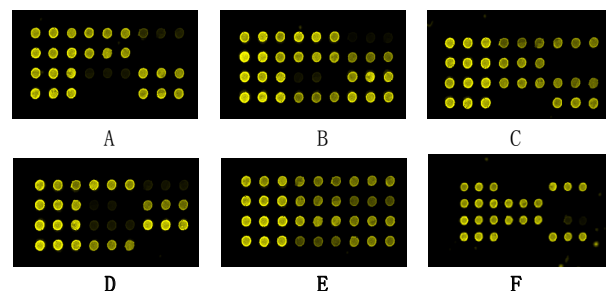


图 2 CYP2C19 不同基因型的基因芯片图

A-*CYP2C19**1/*1 B-*CYP2C19**1/*2 C-*CYP2C19**1/*3
D-*CYP2C19**2/*2 E-*CYP2C19**2/*3 F-*CYP2C19**3/*3

表 2 两组患者 CYP2C19 基因型检测结果 ($n=84$)

分组	代谢型	基因型	例数 (男 / 女)	合计 / 例
观察组	EM	*1/*1	20/16	36,
	IM	*1/*2, *1/*3	15/13, 5/2	28, 7
	PM	*2/*2, *2/*3, *3/*3	5/2, 4/1, 1/0	7, 5, 1
对照组	EM	*1/*1	18/20	38
	IM	*1/*2, *1/*3	12/13, 5/4	25, 9
	PM	*2/*2, *2/*3, *3/*3	6/1, 4/0, 1/0	7, 4, 1

表 3 两组患者临床疗效和 Hp 根除率 [例 (%)]

分组	观察组	对照组	χ^2 值	P 值
治愈	61 (72.62) ¹⁾	49 (58.34)	4.978	0.026
显效	9 (10.72)	8 (9.53)	0.053	0.818
有效	5 (5.96)	4 (4.77)	0.096	0.756
无效	9 (10.72) ²⁾	23 (27.38)	8.317	0.004
有效率	89.28% ²⁾	72.62%	8.317	0.004
4 周后 Hp (+)	4 (4.77) ¹⁾	11 (13.10)	3.907	0.048
Hp 根除率	95.23% ¹⁾	86.90%	3.907	0.048

注: 与对照组相比, ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。

表 4 两组患者 CYP2C19 基因型与治愈率的关系 [治愈率 % (治愈例数 / 总例数)]

代谢型	CYP2C19 基因型	观察组	对照组
EM	*1/*1	61.12 (22/36) ¹⁾²⁾³⁾	44.74 (17/38) ¹⁾²⁾
IM	*1/*2, *1/*3	80.00 (28/35) ³⁾	64.71 (22/34) ¹⁾
PM	*2/*2, *2/*3, *3/*3	84.62 (11/13)	83.34 (10/12) ²⁾

注: 同组内与 PM 型比, ¹⁾ $P < 0.01$; 同组内与 IM 比, ²⁾ $P < 0.01$; 同代谢型组间比, ³⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

细胞色素 P450 酶系 (CYPs) 是一组结构和功能相关的超家族基因编码的同工酶。CYP2C19 是肝微粒体 CYP450 的一种, 尽管含量只占 0.8%~1.4%^[9], 但该酶的缺陷在东方人中高达 15%~23%^[10]。CYP2C19 酶存在多种突变等位基因, 其中 CYP2C19*1 最常见, 决定着药物的正常代谢, CYP2C19*2 和 CYP2C19*3 是功能缺失等位基因, 均能造成 CYP2C19 酶活性的降低或完全丧失, 从而对经其代谢的药物疗效产生重要影响, 研究表明, 检测这两个位点可覆盖 99% 以上的中国人群^[11]。

奥美拉唑在人体内代谢主要通过两种途径, 代谢产物奥美拉唑砒与 CYP2C19 酶的亲和力比 CYP3A4 高 10 倍^[12], 故羟化代谢主要受 CYP2C19

遗传基因调控, 并存在显著的个体差异, 有研究显示, PM 人群中奥美拉唑血浆浓度或血浆浓度 - 时间曲线下面积 (AUC) 几乎高于 EM 型 5 倍^[13]。本研究对照组中 EM 型治愈率 44.74%, IM 型 64.71%, PM 型 83.34%, EM 型和 IM 型的治愈率明显低于 PM 型患者 ($P < 0.01$), 与上述研究一致, 故对于 EM 和 IM 型患者, 奥美拉唑的疗效可能大大减低。

雷贝拉唑为第二代 PPI, 主要经过非酶途径代谢为雷贝拉唑硫醚, 少量经 CYP2C19 和 CYP3A4 作用分别转化为脱甲基雷贝拉唑和雷贝拉唑砒。目前 CYP2C19 基因多态性对雷贝拉唑疗效的影响尚存有争议。Furuta 等^[14] 给予 97 例 Hp 感染胃炎的患者雷贝拉唑 10 mg bid 和阿莫西林 500 mg bid 持续 2 周, 发现与纯合子强代谢者 Hp 根除率相比, 弱代谢者和杂合子强代谢者的 Hp 根除率更高。但也有人认为应用雷贝拉唑抑制酸分泌^[15] 以及根除 Hp 感染^[16] 并不受 CYP2C19 基因分型影响。本研究观察组中, EM 型的治愈率与 IM 及 PM 型间差异极显著 ($P < 0.01$), 但 IM 型与 PM 型之间无显著性差异 ($P > 0.05$), 与 Furuta 的研究结果相一致, 推测经非酶途径产生的雷贝拉唑硫醚很可能进一步经 CYP2C19 催化代谢, 从而导致了临床差异。此外, 两组 PM 型患者治愈率间无明显差异 ($P > 0.05$), 但 EM 型与 IM 型观察组均明显高于对照组 ($P < 0.05$), 说明雷贝拉唑较奥美拉唑受 CYP2C19 基因型影响程度小, 在无法确定患者基因型的前提下给药治疗, 其疗效更加稳定, 更值得临床推荐。

此外, 本试验发现在临床疗效及 Hp 根除率上, 雷贝拉唑四联方案明显优于奥美拉唑四联方案 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且二者不良反应发生情况无明显差异 ($P > 0.05$)。笔者分析, 除基因型对药物疗效影响的差异外, 作为目前已知起效最快效价最强的 PPI 类药物, 雷贝拉唑 24 h 的抑酸效果明显优于奥美拉唑, 尤其是夜间, 用药后可使胃内 pH 值迅速升高, 从而为抗生素作用的发挥创造了一个良好的低酸环境。同时它与质子泵的结合是可逆的, 停药后胃酸的分泌可迅速恢复正常, 用药更加安全。

综上, 雷贝拉唑和奥美拉唑四联疗法均能较好地根除 Hp, 但前者对 Hp 阳性 Gu 的治愈率和根除率更高, 疗效更显著, 且受 CYP2C19 基因型影响程度更小, 疗效更加稳定, 值得临床推荐。同时我们建议在使用 PPI 类药物之前检测患者的

CYP2C19 基因型, 既可以提高临床治疗质量, 又可以避免无效用药造成的浪费, 确保个体化治疗指导下的合理用药。

【参考文献】

- [1] 兰薇, 刘凤玲, 黄俊铭. 幽门螺旋杆菌阳性胃溃疡临床治疗研究[J]. 黑龙江医学, 2014, 57(5):49-50.
- [2] Porcel J M, Light R W. Diagnostic approach to pleural effusion in adults[J]. AM Fam physician, 2006, 73(7):1211-1220.
- [3] 高文, 胡伏莲. 幽门螺杆菌与慢性胃炎和消化性溃疡[J]. 内科急危重症杂志, 2012, 18(5):257-258.
- [4] Graham D Y, Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance[J]. Gut, 2010, 59(8):1143-1153.
- [5] 王绪言, 程龙生, 李伟英. 雷贝拉唑四联疗法治疗幽门螺杆菌感染消化性溃疡的临床观察[J]. 中国医药指南, 2013, 11(16):423.
- [6] Mrgaud F. The challenge of Helicobacter pylori resistance to antibiotics: the comeback of bismuth-based quadruple therapy[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2012, 5(2):103-109.
- [7] Sahara S, Sugimoto M, Uotani T, et al. Twice-daily dosing of esomeprazole effectively inhibits acid secretion in CYP2C19 rapid metabolisers compared with twice-daily omeprazole, rabeprazole or lansoprazole[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 38(9):1129-1137.
- [8] 彭美玲, 熊甲英. 四联疗法治疗消化性溃疡效果及影响因素分析[J]. 实用预防医学, 2012, 19(11):1702-1703.
- [9] Okabe S, Shimosako K, Amagase K. Pharmacological regulation of gastric acid secretion in the apical membrane of parietal cells: a new target for antisecretory drugs[J]. J Physiol Pharmacol, 2001, 52(4 Pt 1):639-656.
- [10] Susan M C, Amitabh P, Diana F, et al. Pantoprazole[J]. Drugs, 2003, 63(1):101-132.
- [11] 刘莹, 黄晓曦. CYP2C19 基因多态性指导消化溃疡质子泵抑制剂及抗 Hp 治疗的价值[J]. 海南医学, 2014, 25(3):372-375.
- [12] 宋伟国, 夏艳. 质子泵抑制剂研究进展[J]. 中国药业, 2011, 20(9): 80-83.
- [13] 罗薇, 王鹤尧, 刘丽宏, 等. CYP2C19 多态性对奥美拉唑药代动力学的影响[J]. 临床药物治疗杂志, 2013, 12(2):25-29.
- [14] Furuta T, Shirai N, Takashima M, et al. Effects of genotypic differences in CYP2C19 status on cure rates for Helicobacter pylori infection by dual therapy with rabeprazole plus amoxicillin[J]. Pharmacogenetics, 2001, 11(4):341-348.
- [15] Adachi K, Katsube T, Kawamura A, et al. CYP2C19 genotype status and intragastric pH during dosing with lansoprazole or rabeprazole[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2000, 14(10):1259-1266.
- [16] Hokari K, Sugiyama T, Kato M, et al. Efficacy of triple therapy with rabeprazole for H. pylori infection and CYP2C19 genetic polymorphism[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2001, 15(9):1479-1484.

参考文献著录要求

参考文献著录请参照《中华人民共和国国家标准 (GB/T7714 - 2005) 文后参考文献著录规则》。参考文献中, 题名后用方括号加注文献类型标识 (普通图书 [M], 会议录 [C], 汇编 [G], 报纸 [N], 期刊 [J], 学位论文 [D], 报告 [R], 标准 [S], 专利 [P])。电子文献类型标识是由 [文献类型标识 / 载体类型标识] 组成。文献类型标识: 数据库 [DB], 计算机程序 [CP], 电子公告 [EB]; 载体类型标识: 磁带 [MT], 磁盘 [DK], 光盘 [CD], 联机网络 [OL]。如 [DB/OL]——联机网上数据库, [M/CD]——光盘图书。中文书名和期刊名后加括号注明中文书名和期刊名。常用文献类型具体格式如下:

[期刊] 作者 (3 人以下全列, 3 人以上列 3 人, 后加“等”). 题名 [J]. 刊名, 年, 卷 (期): 起页 - 迄页.

[专著] 作者. 书名 [M]. 卷. 版次. 出版地: 出版社 (商), 年: 起页 - 迄页.

[专利] 专利申请者. 专利题名: 专利国别, 专利号 [P]. 公告日期或公开日期. 获取和访问路径.

[学术会议论文集] 作者. 论文集名 [C]. 出版地: 出版社 (商), 年: 起页 - 迄页.

[学位论文] 作者. 题名 [D]. 单位地点: 单位名称, 年.

[报纸文章] 作者. 题名 [N]. 报纸名. 年 - 月 - 日 (版).

[国际、国家标准] 标准编号, 标准名称 [S]. 年: 起页 - 迄页.

[电子文献] 作者. 电子文献题名 [电子文献及载体类型标识]. 出处地: 出版者, 出版年 (更新或修改日期) [引用日期] 获取和访问路径.

——摘自本刊 2015 年投稿须知