

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.04.012

317 例慢性乙型肝炎患者血清 HBeAg、肝组织内 HBsAg 和 HBeAg 表达强度与临床的关系

吴家箴, 黄仁刚, 杨兴祥[△], 刘翔, 江南, 林健梅

(四川省人民医院感染科, 成都 610072)

[摘要] **目的** 分析血清 HBeAg 阴性和阳性的慢性乙型肝炎(CHB)患者肝组织内的 HBsAg、HBeAg 表达强度与临床的关系。**方法** 317 例 CHB 患者肝穿刺标本分成血清 HBeAg 阴性组和 HBeAg 阳性组两组, 分析两组肝组织内 HBsAg、HBeAg 的表达强度及其与年龄、性别、血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血清 HBV DNA 载量、肝脏炎症活动度分级和纤维化分期的关系。**结果** HBeAg 阴性组患者的年龄、ALT、肝脏炎症活动度和纤维化程度大于 HBeAg 阳性组患者; 但血清 HBV DNA 载量低于 HBeAg 阳性组患者(均 $P < 0.05$)。肝组织内 HBsAg 表达强度与年龄、ALT、肝脏炎症程度和纤维化程度均无相关性($P > 0.05$)。血清 HBeAg 转阴后, 肝组织内 HBeAg 表达强度降低($t = 12\ 349.0, P = 0.00$); HBeAg 与血清 HBV DNA 载量出现正相关关系($r = 0.251, P = 0.007$); 与肝脏炎症活动度和纤维化负向相关性消失($P > 0.05$)。**结论** 血清 HBeAg 转阴后 HBV 其他抗原成分仍能与肝组织维持足够活跃的免疫状态。血清 HBeAg 转阴后, 肝组织内 HBeAg 表达强度降低, 与血清 HBV DNA 载量出现正相关关系, 与肝脏炎症活动度和纤维化负向相关性关系弱化。

[关键词] 免疫组织化学; 肝炎 e 抗原, 乙型; 肝炎表面抗原, 乙型; 肝炎核心抗原, 乙型**[中图分类号]** R512.62**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)04-0468-04

Association of serum HBeAg, expression intensity of HBsAg and HBeAg in hepatic tissue with clinical characteristics in 317 chronic hepatitis B patients

Wu Jiazheng, Huang Rengang, Yang Xingxiang[△], Liu Xiang, Jiang Nan, Lin Jianmei

(Department of Infection, the People's Hospital of Sichuan, Chengdu, Sichuan 610072, China)

[Abstract] **Objective** The relationship was analyzed between clinic and the expression intensity of HBsAg and HBeAg within the hepatic tissue from the serum HBeAg negative group and the positive group. **Methods** A total of 317 liver biopsy specimens were divided into the HBeAg negative group and the positive group, and the relationship was analyzed between the expression intensity of HBsAg and HBeAg within the hepatic tissue and their age, gender, ALT level, serum HBV-DNA load, hepatic inflammatory activity grading and fibrosis staging in the two groups. **Results** Age, ALT level, hepatic inflammatory activity grading and fibrosis of the serum HBeAg negative patients were greater than those of the serum HBeAg positive patients, while their serum HBV-DNA load and the expression intensity of HBeAg within the hepatic tissue were lower than those of the serum HBeAg positive patients ($P < 0.05$). The expression intensity of HBsAg within the hepatic tissue between the serum HBeAg patients and the serum HBeAg positive patients was not significantly different, and it was not correlated with age, ALT level, hepatic inflammatory grading and fibrosis staging ($P > 0.05$). After the serum HBeAg turned negative, the expression intensity of HBeAg within the hepatic tissue was decreased ($P = 0.00, t = 12\ 349.0$), and it became positively correlated with the serum HBV-DNA load ($P = 0.007, r = 0.251$) and its negative correlation with the hepatic inflammatory activity and fibrosis was weakened. **Conclusion** After the serum HBeAg turned negative, other antigenic components of HBV may still maintain the adequately active immune status within the hepatic tissue of organisms. After the serum HBeAg turned negative, the expression intensity of HBeAg within the hepatic tissue was decreased and became positively correlated with the serum HBV-DNA, while its negative correlation with the hepatic inflammatory activity grade and fibrosis stagings was weakened.

[Key words] immunohistochemistry; hepatitis B e antigens; hepatitis B surface antigens; hepatitis B core antigens

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是病毒、肝细胞和机体免疫系统之间相互作用的动态过程。目前多数学者认为肝细胞受 HBV 入侵后, HBV 本身并不直接引起肝细胞损害^[1]。HBV 只是利用肝细胞摄取的养料赖以生存并在肝细胞内复制, HBV 复制的 HBsAg、HBeAg 和 HBeAg 释放在肝细胞膜上, 激发人体的免疫系统来辨认并发生抗原抗体反应造成肝细胞的损伤和破坏, 从而产生一系列临床症状。对在肝细胞表面的 HBV 抗原所引起的宿主细胞免疫应答是肝细胞损伤的决定性因素。本研究着重于在血清 HBeAg 阴性和阳性

两组慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者中肝组织内 HBsAg 和 HBeAg 的表达强度, 及其与临床的关系, 进一步探讨 HBV 抗原与 CHB 发病和进展存在的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 1 月至 2012 年 12 月在本院做肝穿刺活检的 317 例 CHB 患者, 其中男 177 例, 女 140 例, 男女比例 1.26 : 1.00, 年龄 15~70 岁, 平均(30.0 ± 18.0)岁。所有纳入 CHB 患者诊断符合我国 2010 年修订的《慢性乙型肝炎防治指南》更新版^[2], 均无失代偿性肝病的临床表现和实验室

依据,排除合并其他病毒性肝炎、药物性肝病、遗传性肝病、血吸虫性肝病及自身免疫性疾病、内分泌与代谢疾病、血液系统疾病,均未接受干扰素 α 、核苷(酸)类、甾体激素类、甘草酸类药物治疗。每例患者临床及生化、影像学资料均采集自肝穿刺前 1 周之内。

1.2 肝组织病理检测 首先彩超定位确定穿刺位置和深度,局部麻醉后用美国巴德活检针 MN1816 获取肝组织。标本长度均在 1 cm 以上,置于 10% 甲醛溶液内固定,石蜡包埋切片,行苏木精-伊红(hematein-eosin, HE)染色、网状纤维染色及免疫组织化学 LDP 法染色。肝穿标本镜下包含 4 个及 4 个以上可供评价汇管区,由本院病理科医师读片,在光镜下观察判定炎症活动度分级、纤维化分期和肝组织内 HBsAg、HBcAg 的表达强度。肝组织炎症活动度分级(G0~G4)和纤维化分期(S0~S4)的病理诊断标准参照 2000 年修订的《病毒性肝炎防治方案》^[3]。检测肝组织内 HBsAg、HBcAg 表达采用免疫组织化学 LDP 法染色,试剂购自福州迈新生物技术有限公司。肝组织内 HBsAg、HBcAg 表达强度的评价参考半定量计分法:在排除非特异性染色前提下,黄色、棕色和棕褐色颗粒为阳性。染色强度参照 Chu 等^[4]提出的标准:无肝细胞着色为(-),着色肝细胞小于 10% 为(1+),10%~50% 为(2+),>50% 为(3+)。

1.3 实验室检测 (1)血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)采用日本 OlympusAU2700 型全自动生化分析仪检测,其正常值上限为 40 IU/L。(2)乙型肝炎标志物采用 ELISA 检测(Hamilton 全自动酶联免疫分析仪 2420,试剂购自北京万泰生物药业有限公司)。(3)血清 HBV DNA 采用实时荧光定量 PCR 检测法(ABI 7500 实时 PCR 定量检测仪,试剂购自中山大学达安基因股份有限公司)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料年龄、ALT、HBV DNA 为非正态分布,采用均数±四分位数间距(M±QR)表示,比较采用秩和检验。计数资料用率或构成比表示,比较采用 χ^2 检验;等级资料采用例数表示,比较采用秩和检验;数据相关性采用 Spearman 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 年龄、性别、ALT、血清 HBV DNA 载量、肝脏炎症活动度和纤维化在血清 HBeAg 阴性与阳性组之间的差异 血清 HBeAg 阴性组的年龄、ALT、炎症活动度和纤维化显著高于阳性组,但血清 HBV DNA 显著低于阳性组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。血清 HBeAg 阴性组的年龄显著大于阳性组($P = 0.00$),ALT 显著大于阳性组($P = 0.02$),炎症活动度和纤维化显著高于阳性组($P = 0.00$),但血清 HBV DNA 载量显著低于阳性组($P = 0.00$)。见表 1。

2.2 肝组织内 HBsAg 和 HBcAg 表达强度在血清 HBeAg 阴性与阳性组之间的差异 血清 HBeAg 阴性组的肝组织内 HBsAg 表达强度与阳性组学差异无统计学意义($P = 0.521$);血清 HBeAg 阴性组肝组织内 HBcAg 表达强度显著低于阳性组,差异有统计学意义($P = 0.00$)。见表 2。

2.3 肝组织内 HBsAg 和 HBcAg 表达强度与年龄相关关系分析 血清 HBeAg 阴性和阳性组,肝组织内 HBsAg 表达强度与年龄无相关性($P = 0.358$ 和 $P = 0.623$)。血清 HBeAg 阴性和阳性组,肝组织内 HBcAg 表达强度与年龄均存在负向相关性($r = -0.277, P = 0.003$ 和 $r = -0.157, P = 0.025$)。见表 3。

2.4 肝组织内 HBsAg 和 HBcAg 表达强度与性别的相关关系 血清 HBeAg 阴性和阳性组两组中,肝组织内 HBsAg 和 HBcAg 表达强度均在男女患者间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 3。

2.5 肝组织内 HBsAg 和 HBcAg 表达强度与 ALT 相关关系分析 血清 HBeAg 阴性和阳性组,肝组织内 HBsAg 表达强度与 ALT 无相关关系($P = 0.231$ 和 $P = 0.191$)。血清 HBeAg 阴性组,肝组织内 HBcAg 表达强度与 ALT 无相关性($P = 0.622$);血清 HBeAg 阳性组,与 ALT 存在轻度负向相关性($P = 0.047, r = -0.142$)。见表 4。

2.6 肝组织内 HBsAg 和 HBcAg 表达强度与血清 HBV DNA 载量相关关系分析 血清 HBeAg 阴性组,肝组织内 HBsAg 表达强度与血清 HBV DNA 载量无相关关系($P = 0.347$);肝组织内 HBcAg 表达强度与血清 HBV DNA 载量呈正相关($r = 0.251, P = 0.007$)。血清 HBeAg 阳性组,肝组织内 HBsAg 表达强度与血清 HBV DNA 载量呈轻度正相关($r = 0.201, P = 0.006$);肝组织内 HBcAg 表达强度与血清 HBV DNA 无相关性($P = 0.088$)。见表 4。

2.7 肝组织内 HBsAg 和 HBcAg 表达强度与肝脏炎症活动度分级的相关关系分析 血清 HBeAg 阴性和阳性组,肝组织内 HBsAg 表达强度与炎症活动度无相关关系($P = 0.897$ 和 $P = 0.065$)。血清 HBeAg 阴性组,肝组织内 HBcAg 表达强度与炎症活动度无相关关系($P = 0.913$);血清 HBeAg 阳性组,与炎症活动度存在负向相关性($r = -0.168, P = 0.017$)。见表 5。

2.8 肝组织内 HBsAg 和 HBcAg 表达强度与肝脏纤维化分期的相关关系分析 血清 HBeAg 阴性和阳性组,肝组织内 HBsAg 表达强度与纤维化无相关关系($P = 0.858$ 和 $P = 0.428$)。血清 HBeAg 阴性组,肝组织内 HBcAg 表达强度与纤维化无相关关系($P = 0.780$);血清 HBeAg 阳性组,与纤维化存在负向相关性($r = -0.202, P = 0.040$),见表 5。

表 1 317 例患者年龄、性别、ALT、血清 HBV DNA 载量、G 和 S 在 HBeAg 阴性与阳性组之间的差异

血清 HBeAg	n	年龄 (M±QR,岁)	性别 (男/女)	ALT (M±QR,IU/L)	HBV DNA (M±QR,IU/mL)	炎症活动度(n)					纤维化(n)				
						0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
阴性	114	40.0±14.3	71/43	44.5±31.3	2.4×10 ⁵ ±9.9×10 ⁵	0	31	45	34	4	9	77	19	9	0
阳性	203	25.0±12.0	106/97	40.0±28.0	3.0×10 ⁷ ±4.2×10 ⁷	0	81	101	20	1	27	165	8	3	0
t/ χ^2		25 128.5	2.998	19 940.0	8 295.5						21 066.0				20 645.5
P		0.00	0.083	0.021	0.000						0.000				0.000

表 2 317 例患者肝组织内 HBsAg 和 HBeAg 表达强度在血清 HBeAg 阴性与阳性组之间的差异

血清 HBeAg	n	肝组织内 HBsAg 表达强度(n)				肝组织内 HBeAg 表达强度(n)			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++
阴性	114	5	19	31	59	101	9	4	0
阳性	203	1	38	53	111	81	65	49	8
t		17 670.5				12 349.0			
P		0.521				0.000			

表 3 肝组织内 HBsAg 和 HBeAg 表达强度与年龄性别关系

组别	年龄				性别			
	血清 HBeAg 阴性组		血清 HBeAg 阳性组		血清 HBeAg 阴性组		血清 HBeAg 阳性组	
	P	r	P	r	P	r	P	r
HBsAg 肝细胞内表达强度	0.358	-0.087	0.623	-0.035	0.124	2713.0	0.330	9527.0
HBeAg 肝细胞内表达强度	0.003	-0.277	0.025	-0.157	0.983	2474.5	0.978	9905.0

表 4 肝组织内 HBsAg 和 HBeAg 表达强度与 ALT、血清 HBV DNA 关系

组别	ALT				血清 HBV DNA			
	血清 HBeAg 阴性组		血清 HBeAg 阳性组		血清 HBeAg 阴性组		血清 HBeAg 阳性组	
	P	r	P	r	P	r	P	r
HBsAg 肝细胞内表达强度	0.231	-0.114	0.191	0.093	0.347	0.089	0.006	0.201
HBeAg 肝细胞内表达强度	0.622	-0.047	0.047	-0.142	0.007	0.251	0.088	0.125

表 5 肝组织内 HBsAg 和 HBeAg 表达强度与炎症活动度、纤维化的相关关系

组别	炎症活动度				纤维化			
	血清 HBeAg 阴性组		血清 HBeAg 阳性组		血清 HBeAg 阴性组		血清 HBeAg 阳性组	
	P	r	P	r	P	r	P	r
HBsAg 肝细胞内表达强度	0.897	-0.012	0.065	0.130	0.858	-0.017	0.428	0.056
HBeAg 肝细胞内表达强度	0.913	-0.010	0.017	-0.168	0.780	-0.026	0.040	-0.202

3 讨 论

CHB 的发病机制是免疫损伤而不是 HBV 对肝细胞的直接细胞毒作用^[5]。肝细胞表面的 HBV 抗原引起的宿主细胞免疫应答是肝细胞损伤的决定性因素,其程度决定患者的临床特点和病情严重程度。HBsAg、HBeAg、HBeAg 是 HBV 复制过程中产生的重要的 HBV 蛋白抗原。临床普遍认为 HBsAg 是 HBV 感染的重要标志,血清 HBeAg 和肝组织中 HBeAg 是 HBV 感染及复制的特异性标志^[6]。

血清 HBeAg 是 HBV 感染及复制的特异性标志之一。血清 HBeAg 阳性患者的 HBV DNA 复制活跃,有强传染性^[9]。本研究显示:血清 HBeAg 阴性患者的年龄、ALT、肝脏炎症活动度和纤维化显著大于阳性患者;但血清 HBV DNA、肝组织内 HBeAg 表达强度显著低于阳性患者。与 Chu 等^[7]报道 HBeAg 阳性 CHB 患者 HBV DNA 载量显著高于 HBeAg 阴性患者的结果一致。符合血清 HBeAg 阴性 CHB 患者病程更长,在长期的逐步免疫清除靶抗原之一的 HBeAg 的过程中,不同程度的引起肝组织细胞破坏,导致肝组织的纤维化较高^[8]。提示血清 HBeAg 转阴的 CHB 患者,虽然 HBV 病毒复制

降低,肝组织内 HBeAg 表达强度降低,但肝脏炎症活动度相关的指标如 ALT 和肝脏炎症活动度并未出现缓解的迹象,因此 HBV 其他抗原成分(如 HBsAg 和 HBeAg 等)可能仍然能够与机体在肝组织产生和维持足够活跃的免疫状态。

HBsAg 是 HBV 感染的重要标志。肝组织内 HBsAg 表达强度与血清 HBV DNA 的关系,近年文献报道不一,如张文杰等^[10]报道呈正相关;乐晓华等^[11]则认为无相关性。本研究显示:血清 HBeAg 阴性患者,肝组织内 HBsAg 表达强度与血清 HBV DNA 无相关性;血清 HBeAg 阳性患者,两者呈正相关。而肝组织内 HBsAg 表达强度与肝脏炎症活动度和纤维化的关系,近年研究结果较为一致,张文杰等^[10]、乐晓华等^[11]和陆伟等^[12]均报道无相关性。本研究显示:血清 HBeAg 阴性患者的组织内 HBsAg 表达强度与阳性患者无统计学差异。在血清 HBeAg 阴性和阳性组两组患者中,肝组织内 HBsAg 表达强度与年龄、ALT、肝脏炎症活动度和纤维化均无相关性。提示可能由于 HBsAg 是 HBV 的外膜蛋白不含核酸,不是免疫攻击的靶抗原^[13],所以导致上述结果。而肝组织内 HBsAg 表达强度与血清 HBV DNA 关系尚需进一步研究。

肝组织内 HBcAg 是 HBV 核心区基因产物,是机体特异性细胞毒性淋巴细胞攻击的主要靶抗原,也是病毒复制的最确切指标^[14]。肝内 HBV 的感染状态如肝细胞内 HBcAg 的表达及分布等,某种程度上也是乙型肝炎患者肝组织炎症反应的体现^[15]。肝细胞内 HBcAg 的表达强度与血清 HBV DNA 关系,近年有文献报道,如厉新妍等^[16]和董晓锋等^[17]报道呈显著的正相关。本研究显示:血清 HBeAg 阴性患者,肝组织内 HBcAg 表达强度与血清 HBV DNA 呈正相关;在血清 HBeAg 阳性患者,两者无相关性。而 HBcAg 表达强度与肝脏炎症活动度分级和纤维化分期的关系,近年文献报道不一。张文杰等^[10]报道呈正相关;陆伟等^[12]报道 HBeAg 阴性患者 HBcAg 表达水平与肝组织病理学分级呈显著正相关,与病理学分期无显著相关性。HBeAg 阳性患者,HBcAg 表达水平与肝组织病理学分级和分期呈显著负相关。本研究显示:血清 HBeAg 阴性患者的组织内 HBcAg 表达强度显著低于阳性患者。血清 HBeAg 阴性患者,肝组织内 HBcAg 表达强度与肝脏炎症活动度和纤维化无相关性;在血清 HBeAg 阳性患者,两者呈负向相关。提示血清 HBeAg 转阴后,肝组织内 HBcAg 表达强度降低,与血清 HBV DNA 载量出现正相关关系,与肝脏炎症活动度和纤维化负向相关性关系弱化。

肝细胞内 HBV 抗原的复制和表达激发炎症活动,引起一系列的组织病变。血清 HBeAg 转阴后,肝组织内 HBsAg 表达强度和 HBcAg 表达强度的变化,与 HBV DNA、肝脏炎症活动度和纤维化等相关关系发生变化,应继续深入研究。

参考文献

- Lowell JA, Howard TK, White HM, et al. Serological evidence of past hepatitis B infection in liver donor and hepatitis B infection in liver allograft[J]. *Lancet*, 1995, 345(8957):1084-1085.
- 中华医学会肝病学会和感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. *实用肝脏病杂志*, 2011, 14(2): 81-89.
- 中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. *中华肝脏病杂志*, 2000, 8(6): 324-329.
- Chu CM, Yeh CT, Sheen IS, et al. Subcellular localization of hepatitis B core antigen in relation to hepatocyte regeneration in chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*, 1995, 109(6):1926-1932.
- 李春娜,夏瑾瑜,周耀男,等. 慢性乙型肝炎患者肝脏病理与年龄、血清 ALT、HBV DNA、HBeAg 关系的探讨[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(4): 1513-1516.
- 潘红英,张永乐,湛翠容,等. 慢性乙型肝炎患者肝细胞内乙型肝炎核心抗原阳性的临床意义[J]. *中华肝脏病杂志*, 2007, 15(8): 582-584.
- Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection[J]. *Hepatology*, 2002, 36(6): 1408-1415.
- 唐奇远,何清,艾书玲,等. HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者血清学指标及肝组织病理学比较[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2013, 7(1): 37-40.
- 邢颖,程金华,高勇. 1 517 例乙型肝炎标志物和 HBV-DNA 定量相关性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2010, 20(4): 502-503.
- 张文杰,毛维武,田淑菊,等. 乙型肝炎病毒标志物定量检测及肝组织病理学检测应用于慢性乙型病毒性肝炎患者的临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(13): 1507-1509.
- 乐晓华,陈心春,林巧,等. 慢性乙型肝炎患者肝组织中 HBV 抗原表达特征及临床意义[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2007, 21(1): 41-43.
- 陆伟,张占卿,张小楠,等. 肝组织 HBsAg、HBcAg 和血清 HBsAg 水平、HBV DNA 载量与肝组织病理学相关性[J]. *肝脏*, 2014, 19(7): 491-497, 510.
- 刘爱平,叶军,耿爱文. 慢性乙型肝炎患者肝细胞内 HBsAg、HBcAg 的表达与肝组织病理,血清 HBV DNA 定量关系[J]. *实用临床医药杂志*, 2013, 17(7): 18-19.
- 向光明,钟森,赵川,等. 肝细胞癌患者血清乙型肝炎病毒 X 区及前 S/S 区基因变异特点[J]. *中华肝脏病杂志*, 2007, 15(2): 146-148.
- Kim CW, Yoon SK, Jung ES, et al. Correlation of hepatitis B core antigen and beta-catenin expression on hepatocytes in chronic hepatitis B virus infection; relevance to the severity of liver damage and viral replication[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(9): 1534-1542.
- 厉新妍,雷瑞祥. 248 例慢性乙型肝炎患者血清 HBV DNA 水平与肝组织 HBsAg/HBcAg 表达的相关性研究[J]. *实用肝脏病杂志*, 2009, 12(2): 98-100.
- 董晓锋,王全楚,张燕. 慢性乙型肝炎患者血清 HBV 复制标志物与肝组织 HBsAg 和 HBcAg 抗原表达的相关性研究[J]. *实用肝脏病杂志*, 2007, 10(3): 178-179.

(收稿日期:2016-09-10 修回日期:2016-10-18)

《重庆医学》开通微信公众平台

《重庆医学》已开通微信公众平台(微信号:ChongqingMedicine),《重庆医学》将以微信平台渠道向广大读作者发送终审会动态报道、各期杂志目录、主编推荐文章、学术会议、《重庆医学》最新资讯等消息。欢迎广大读作者免费订阅。读作者可以点击手机微信右上角的“+”,在“添加朋友”中输入微信号“ChongqingMedicine”,或在“添加朋友”中的“查找公众号”一栏输入“重庆医学”,添加关注。