

· 临床 ·

基于“肾虚伏邪”理论论治 HBeAg 阳性慢性无症状乙型肝炎病毒携带者的临床观察

张传涛¹, 扈晓宇^{1*}, 周道杰², 范昕建², 吴疆³, 王德莉⁴

(1. 成都中医药大学附属医院, 成都 610072; 2. 成都中医药大学, 成都 610072;
3. 成都中医药大学第二附属医院, 成都 610041; 4. 广元市中医院, 四川 广元 628000)

[摘要] 目的: 研究“肾虚伏邪”理论论治乙肝病毒 e 抗原(HBeAg)阳性慢性无症状乙型肝炎病毒携带者抗病毒疗效。方法: 在“肾虚伏邪”理论指导下拟定中药复方温透解方。采用随机、对照方法, 60 例 HBeAg 阳性慢性无症状乙型肝炎病毒携带者随机分为治疗组 35 例、对照组 25 例, 治疗组采用温补透解方治疗, 对照组不给予任何药物, 分别在治疗前、24、48 周时采血检测肝功、乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV DNA)、乙肝标志物等指标, 并观察血常规、尿常规、心电图等安全性指标变化。结果: 24、48 周时温补透解方降低血清 HBV DNA(下降 $\geq 2 \log_{10}$)作用明显强于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$), 且具有时间依赖性($P < 0.05$), 但仅在 48 周时温补透解方对 HBV DNA 转阴率高于对照组($P < 0.05$), 未表现出时间依赖性。仅 48 周时治疗组 HBeAg 阴转率明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。温补透解方可以升高外周血 CD4⁺T 细胞数量、降低 CD8⁺T 细胞数量($P < 0.05$), 恢复 T 细胞亚群比例。肝功、肾功、心电图等未出现明显变化, 该方具有较好安全性。结论: 温补透解方临床治疗 HBeAg 阳性慢性无症状乙型肝炎病毒携带者有一定的抗病毒作用, 且安全, 中医“肾虚伏邪”理论论治 HBeAg 阳性慢性无症状乙型肝炎病毒携带者安全、可行, 可能与升高 CD4⁺T 细胞、降低 CD8⁺T 细胞有关。

[关键词] 肾虚伏邪; 慢性无症状乙型肝炎病毒携带者; 温补透解方

[中图分类号] R287.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)03-0175-05

[doi] 10.11653/syfyj2014030175

Randomized, Controlled Clinical Study about Treating HBeAg Positive Chronic Asymptomatic Hepatitis B Virus Carriers Based on ‘Kidney Deficiency Fuxie’ Theory

ZHANG Chuan-tao¹, HU Xiao-yu^{1*}, ZHOU Dao-jie², FAN Xin-jian², WU Jiang³, WANG De-li⁴

(1. Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 610072, China; 2. Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, China;
3. Second Affiliated Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610041, China;
4. Guangyuan City Chinese Medicine Hospital, Guangyuan 628000, China)

[Abstract] **Objective:** To research the antiviral efficacy of ‘kidney deficiency Fuxie’ theory on the treatment of hepatitis B virus e antigen (HBeAg) -positive chronic asymptomatic hepatitis B virus carriers. **Method:** Under the theoretical guidance of ‘kidney deficiency Fuxie’, we developed the herbal compound Wenbu

[收稿日期] 20130311(026)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81202624, 81102720, 81072902); 教育部重点项目(20120150); 成都中医药大学科技发展基金项目(2012005)

[第一作者] 张传涛, 博士, 主治医师, 从事中医药防治肝病研究, Tel: 028-87766041, E-mail: zct801012@126.com

[通讯作者] * 扈晓宇, 博士(后), 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事中西医结合防治肝病研究, Tel: 028-87766041, E-mail: zct424@126.com

Toujie prescription. A randomized, control methods, 60 HBeAg-positive chronic asymptomatic hepatitis B virus carriers were randomly divided into a treatment group (35) and the control group (25), the treatment group treated with Wenbu Toujie prescription, the control group was not given any medication, treatment for 48 weeks. Before treatment, 24 weeks, 48 weeks of treatment, collected blood to detect liver function, hepatitis B virus deoxyribonucleic acid (HBVDNA) and HBV markers respectively, and observed the changes of the blood, urine, ECG and other safety indicators. **Result:** When 24 weeks and 48 weeks, Wenbu Toujie prescription significantly stronger than the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$) in reducing serum of HBVDNA ($\geq 2 \log_{10}$ decline), with a time-dependent manner ($P < 0.05$). Only when 48 weeks Wenbu Toujie prescription stronger than the control group ($P < 0.05$) in the HBVDNA seroconversion rate, without a time-dependent manner ($P < 0.05$). Only when 48 weeks, HBeAg seroconversion rate was significantly better than the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), Wenbu Toujie prescription elevated peripheral blood CD4⁺T cell count, lowered CD8⁺T cell count ($P < 0.05$), thereby restoring the proportion of T cell subsets. No significant changes in liver function, renal function, electrocardiogram, suggesting that the party has a good security. **Conclusion:** Wenbu Toujie prescription has antiviral activity in clinical treatment in HBeAg-positive chronic asymptomatic hepatitis B virus carriers, and safe, prompting the TCM 'kidney deficiency Fuxie' theory is feasible and safe on the treatment of HBeAg-positive chronic asymptomatic hepatitis B virus carriers, may be related to elevating CD4⁺T cells, reducing CD8⁺T cells.

[**Key words**] kidney deficiency Fuxie; chronic asymptomatic hepatitis B virus carriers; Wendu Toujie prescription

乙型肝炎病毒(HBV)感染呈世界性流行,全球约 20 亿人曾感染过 HBV,每年约有 100 万人死于 HBV 感染所致的肝衰竭、肝硬化和原发性肝癌^[1-2]。我国属于 HBV 高流行区,2006 年调查发现我国 1~59 岁一般人群乙肝病毒表面抗原(HBsAg)携带率为 7.18%^[3],慢性 HBV 感染者约 9 300 万人,大多数是慢性乙肝病毒携带者^[4]。慢性乙肝病毒携带者一般不伴有临床症状,而慢性无症状 HBV 携带者(AsC)属于免疫耐受期,目前认为暂不需抗病毒治疗^[5],但是绝大部分 HBV 携带者存在不同程度肝脏炎症和纤维化,其中约 50% 为轻度改变,8.6% 炎症和(或)纤维化程度在 3 级(期)或以上^[6-7],所以该病仍需治疗,以阻止疾病“隐性”进展。笔者在临床中应用“肾虚伏邪”理论指导下拟定中药复方温补透解方治疗 HBeAg 阳性慢性无症状乙型肝炎病毒携带者抗病毒方面取得一定成绩。

1 资料与方法

1.1 一般资料 60 例慢性无症状乙肝病毒携带者来自 2010 年 7 月至 2012 年 2 月各协作单位门诊病人,将患者随机分配至治疗组、对照组,其中治疗组 35 例,男 17 例,女 18 例,年龄 18~35 岁,平均(28.4±6.2)岁,病程 1.2~32.7 年,平均(5.7±3.1)年;对照组 25 例,男 15 例,女 10 例,年龄 18~39 岁,平均(27.1±7.4)岁,病程 2.0~34.7 年,平

均(6.1±3.7)年。两组患者的基本资料比较差异无统计学处理意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 参照 2005 年 12 月中华医学会肝病学会、中华医学会感染病学分会联合制订的《慢性乙型肝炎防治指南》中的诊断标准^[5],临床诊断符合慢性乙肝病毒携带者:血清 HBsAg 和 HBVDNA 阳性,HBeAg 或抗-HBe 阳性,但 1 年内连续随访 3 次以上,血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)均在正常范围。

1.3 纳入标准 ①HBsAg 和 HBeAg 阳性至少 6 个月以上,血清抗-HBs 阴性;②HBVDNA 阳性(大于 10⁶copies/mL);③1 年内连续随访 3 次以上血清 ALT 均正常(每次检测间隔时间 ≥ 30 d);④年龄 18~40 岁;⑤不伴有任何不适症状,但舌脉属肾虚湿热证:舌淡胖,苔黄腻,脉沉;⑥初治患者,既往从未接受过中医或西医抗病毒治疗者;⑦自愿签署知情同意书的患者。同时具备以上条件者均可纳入。

1.4 排除标准 ①同时感染艾滋病、丙型肝炎、丁型肝炎者;②合并代谢性或自身免疫性肝病者;③合并恶性肿瘤、严重心脑血管疾病者;④伴有任何不适症状者;滥用酒精或非法药品史者;⑤3 月内参加其他肝炎药物的试验者;⑥1 年内出现血清 ALT 不正常者;⑦入选前服用过核苷类或干扰素治疗者;⑧精神病和其他严重脏器疾病者;⑨妊娠或哺乳期患者;

⑩以及本研究药物成分过敏者。凡符合以上其中一条者均予以排除。

1.5 剔除标准 ①不能按时服药者;②治疗过程中加用了其他有影响的药物;③出现任何不良反应或者病情加重。凡符合以上其中一条者均予以剔除。

1.6 药物及干预方法 温补透解方组成:柴胡9 g, 郁金 25 g,淫羊藿 30 g,肉苁蓉 30 g,黄芪 30 g,猪苓 30 g,扯根菜 40 g,叶下珠 30 g,黄根 20 g,马鞭草 20 g,青蒿 10 g,三七 3 g 等,诸药配伍,共奏温补、活血、利湿、透解之功。治疗组口服中药水煎剂,每日 1 剂。空白对照组不给予任何药物。疗程 48 周,治疗 24 周及结束后观察疗效。

1.7 观察指标及方法

1.7.1 疗效指标 血清 HBVDNA 定量采用荧光定量 PCR 法;血清乙肝标志物(HBeAg, HBeAb)采用 ELISA 法检测;肝功能[ALT, AST、总胆红素(Total Bilirubin, TBil)等采用自动生化分析仪检测。分别在治疗前及第 24, 48 周各检查 1 次。

疗效判定标准 按 2005 年 12 月中华医学会肝病学会、中华医学会感染病学分会联合制订的《慢性乙型肝炎防治指南》中的抗病毒治疗单项应答标准^[5]制定,病毒学应答:血清 HBVDNA 检测不到(PCR 法)或低于检查下限,或较基线下降 $\geq 2\log 10$ 。血清学应答:血清 HBeAg 转阴或 HBeAg 血清学转换。

1.7.2 机制指标 T 细胞亚群检测^[8],取全血(EDTA 抗凝)100 μL 加三色 mAb(CD3-PE-CY5/CD4-FITC/CD8-PE 20 μL ,混匀,室温放置 20 min。放入 Muti-Q-Prep 处理仪处理后,用流式细胞仪进行检测。

1.7.3 安全性指标 包括血常规、尿常规、大便常规、心电图、肾功能检查及临床试验中出现的不良反应。各检查在治疗前后各检查 1 次。如出现不良反应,则随时观察与检查。

1.8 统计学方法 数据分析采用 SPSS 13.0 统计软件。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用构成比(%)表示,计量资料组间比较采用 t 检验,分类资料组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 HBVDNA 的变化 如表 1 所示,24 周时治疗组 30 例患者中 10 例(33.3%)患者外周血 HBVDNA 下降 $\geq 2\log 10$,高于同时期对照组 2 例(10.0%)($P < 0.05$),但只有 5 例(16.7%)出现外周血 HBVDNA 阴转率,与同时期对照组 1 例

(5.0%)比较差异无统计学意义。48 周患者中 16 例(59.3%)患者的外周血 HBVDNA 下降 $\geq 2\log 10$,高于同时期对照组 2 例(11.1%)($P < 0.01$),8 例(37.1%)患者的外周血 HBVDNA 阴转率高于对照组 1 例(5.6%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗组 24 周比较,治疗组 48 周时患者外周血 HBVDNA 下降 $\geq 2\log 10$ 差异有统计学意义($P < 0.05$),而 HBVDNA 阴转率差异无统计学意义。

表 1 两组血清 HBVDNA 变化情况比较 例(%)

组别	时间/周	<i>n</i>	HBVDNA 下降 $\geq 2\log 10$	HBVDNA 阴转
治疗	24	30	10(33.3) ²⁾	5(16.7)
	48	27	16(59.3) ^{1,3)}	8(37.1)
对照	24	20	2(10.0)	1(5.0)
	48	18	2(11.1)	1(5.6)

注:与对照组同期比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与治疗 24 周组比较³⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 血清 HBeAg 阴转和转换的情况 如表 2 所示,24 周和 48 周时治疗组的 HBeAg 阴转率和 HBeAg 转换率高于对照组,且随着时间延长 HBeAg 阴转率和 HBeAg 转换率不同程度增加,但是差异均无统计学意义,仅 48 周时 HBeAg 阴转率明显优于对照组($P < 0.05$)。

表 2 两组血清 HBeAg 变化情况 例(%)

组别	时间/周	<i>n</i>	HBeAg 阴转	HBeAg 转换
治疗	24	30	5(16.7)	3(10.0)
	48	27	8(29.9) ¹⁾	5(18.5)
对照	24	20	1(5.0)	1(5.0)
	48	18	1(5.6)	1(5.6)

注:与同期对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 治疗组治疗前后外周血 T 细胞亚群变化 如表 3 所示,与治疗前比较,治疗组患者治疗后 CD4⁺ 计数升高,CD8⁺ 计数降低($P < 0.05$),而 CD3⁺ 变化不明显。

表 3 治疗组外周血 T 细胞亚群变化($\bar{x} \pm s$) %

时间	<i>n</i>	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺
治疗前	28	69.49 \pm 8.38	30.65 \pm 5.67	35.69 \pm 7.38
治疗后	25	70.17 \pm 8.46 ¹⁾	41.76 \pm 4.91	21.56 \pm 3.72

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 治疗组治疗前后肝功能的变化情况 如表 4 所示,治疗 24, 48 周后,治疗组肝功能指标中 ALT, AST, TBil 均未见明显变化。

表 4 两组治疗后肝功能情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间/ 周	例数	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	TBil /μmol·L ⁻¹
治疗	24	28	35.1 ± 6.7	30.5 ± 4.6	20.5 ± 2.4
	48	25	33.5 ± 5.1	29.8 ± 5.7	21.6 ± 3.1
对照	24	12	31.7 ± 5.4	28.6 ± 6.5	18.7 ± 4.7
	48	16	32.7 ± 4.8	27.7 ± 5.9	17.7 ± 3.8

2.5 安全指标评价 治疗期间,有 2 例患者出现轻度腹胀、食欲下降、胃部不适感、腹泻等症状,未经处理症状自行消失,未观察到严重不良反应发生。治疗期间血、尿、大便常规,心电图、肾功能检查等均无明显异常,表明具有良好的安全性。

3 讨论

中医认为,HBV 多属于中医“湿邪”范畴,或“湿热”或“寒湿”或“湿毒”,但必兼湿,程度不同而已。《素问》指出“正气存内,邪不可干”以及“邪之所凑,其气必虚”中医基本病机。慢性 HBV 携带者之所以多见于围产期和婴幼儿时期,是因为小儿机体属“稚阴稚阳”,脏腑娇嫩,精气未足,“肾虚”无力抵御外邪而易感湿邪(HBV),感邪后正虚无力驱邪外出,邪伏于肾(“邪之所凑,其气必虚”),加之“湿邪”黏滞,致病缠绵,邪“伏”时可无任何不适症状,无证可辨。每遇劳累、酒酪等诱因而“发”而表现临床症状,即“逾时而发”,此时有证可辨,此即“肾虚伏邪”致病。

中医认为,伏邪是一种潜在的致病因素,是疾病发生发展转化的重要原因,也是造成疾病反复发作、迁延不愈的根源,伏邪具有物质性。伏邪不仅表现为“发”的过程,而且更长的时间是在机体内“伏”而不发的过程,“伏”的过程是邪气在内因主导下“量”的积累的过程,积累到一定程度,就会发生质变,加之诱因,就会急性发病,出现“发”时的临床表现。

现代医学认为,慢性 HBV 携带者处于免疫耐受期,可维持数年甚至数十年^[9],出现“疾病反复、迁延不愈”,随着“伏邪”“量”的积累,就会发生质变,出现不同程度肝脏炎症和纤维化,其中约 50% 为轻度改变,8.6% 炎症和(或)纤维化程度在 3 级(期)或以上,“伏邪”继续积累甚至出现肝硬化、肝癌^[10-11]。

“伏邪”学说的发展,是建立在临床实践基础之上,将伏邪理论拓展应用于更多的病种,一些反复发作的感染性疾病、部分传染性疾病、免疫缺陷性疾病,如流行性脑脊髓膜炎、系统性红斑狼疮、败血症、

急性风湿热、艾滋病、肾盂肾炎、病毒性肝炎等,都在伏邪理论指导下收到了一定的疗效。

慢性乙肝病毒携带状态的核心病机主要包括肾虚、脾虚、湿热、血瘀 4 个方面,湿热毒邪是乙肝病毒感染始动因素,脾肾亏虚是乙肝病毒携带的内在基础,肝络瘀阻是病变发展的重要中间病理环节,正虚邪实相互影响,相互促进,导致疾病缠绵难愈,其主要治疗原则为健脾补肾、清热解毒、活血利湿^[12]。“肾虚伏邪”理论与现在医学对慢性 HBV 携带者的认识极为相似。这为从“肾虚伏邪”治疗慢性 HBV 携带者提供了理论基础。治疗上强调“扶正”又不忘“驱邪”:强调补益,重视补肾,补益“其气必虚”之处,以鼓动驱邪外出之动力,使邪无处“潜伏”;重视祛湿,领邪外出,来阻断伏邪“量”的积累,防止或延缓其达到“质”的变化。选用方药中淫羊藿、肉苁蓉、黄芪温肾益气,大补其“气必虚”之处,温补透解方中肉苁蓉可增强 T 淋巴细胞增殖反应、巨噬细胞产生白细胞介素-2,淋巴细胞释放白细胞介素-2,活化自然杀伤细胞,T 细胞表面标志 CD3,CD4,CD8 表达增加^[13],从而增强机体免疫。猪苓、扯根菜、叶下珠、黄根、马鞭草等利湿解毒以“清”邪,柴胡升发、青蒿清透以助“发”邪外出,郁金、三七活血化瘀,以照顾“久病血瘀,初为气结在经,久则血伤入络”之说(叶天士《临证指南医案》),猪苓健脾,不忘《金匱要略》“见肝之病,知肝传脾,当先实脾,四季脾旺不受邪”之古训,共奏扶正固本,兼清余邪之功,集补、活、清、发为一体,正好切合慢性 HBV 携带者的“肾虚伏邪”之病机。

在中医“肾虚伏邪”理论指导下,结合临床经验,制定集补、活、清、发为一体的温补透解方,经本研究发现该方治疗 24 周时血清 HBVDNA 水平和 HBVDNA 阴转率有一定的变化,但是差异无统计学意义,48 周时可以明显降低血清 HBVDNA 水平、提高 HBVDNA 阴转率($P < 0.05$),提示随着治疗时间延长,其作用增强(即与 24 周比较,48 周时 $P < 0.05$),可见,温补透解方对降低 HBeAg 阳性慢性无症状乙型肝炎病毒携带者外周血 HBVDNA 水平($\geq 2 \log_{10}$)具有确切疗效,且随着时间延长期作用增强。但是在 24 周时血清 HBeAg 阴转和血清学转换方面未表现出理想疗效,仅在 48 周时血清 HBeAg 阴转率明显高于对照组($P < 0.05$),虽然 HBeAg 血清学转换年发生率 26.7% 高于了文献报道的 2% ~ 15%^[14],但是差异无统计学意义。本次研究中未见严重的不良反应发生。提示中医“肾虚伏邪”理论

指导下的温补透解方临床治疗 HBeAg 阳性慢性无症状乙型肝炎病毒携带者有一定的抗病毒作用。

[参考文献]

- [1] Ganem D, Prince A M. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical Consequences[J]. N Engl J Med,2004,350:1118.
- [2] World Health Organization. Hepatitis B. (Revised August 2008). [2010-12-9]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>.
- [3] Liang X,Bi S,Yang W, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination[J]. Vaccine,2009,27:6550.
- [4] Lu F M,Zhuang H. Management of hepatitis B in China [J]. Chin Med J(En91),2009,122:3.
- [5] 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(2010年版)[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19(1):13.
- [6] Wang C,Deubner H,Shuhart M, et al. High prevalence of significant fibrosis in patients with immunotolerance to chronic hepatitis B infection[J]. Hepatology,2005,42(supply):537A.
- [7] Gigi E,Lalla T,Orphanou E, et al. Long term follow-up of a large cohort of inactive HBsAg (+)/HBeAg(-)/

- anti-HBe(+) Carriers in Greece [J]. J Gastrointest Liver Dis,2007,16(5):19.
- [8] Lai C L,Ratziu V,Yuen M E, et al. Viral hepatitis B [J]. Lancet,2003,362:2089.
- [9] Hui C K,Leung N,Yuen S T, et al. Natural history and disease pro-gression in Chinese chronic Hepatitis B patients in immune tolerant phase[J]. Hepatology,2007,46:395.
- [10] 乔燕伟,游晶,庄林,等.慢性HBV携带者外周血T细胞亚群的不同年龄变化[J].世界华人消化杂志,2005,13(1):35.
- [11] 蔡莉静,薛容,姜长林.乙型肝炎儿童T细胞亚群的改变[J].东南大学学报:医学版,2003,22(11):49.
- [12] 贺劲松,周大桥,童光东,等.补肾胶囊治疗慢性乙型肝炎病毒携带者的随机双盲实验[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(6):248.
- [13] 沈敬华,杨丽敏,吕炳申,等.五种中药提取物对正常小鼠细胞免疫的影响[J].中国实验方剂学杂志,2006,12(2):57.
- [14] 王少丽,姚乃礼,吕文良.中药治疗慢性乙型肝炎疗效优势的研究进展[J].中国中药杂志,2007,32(23):2468.

[责任编辑 邹晓翠]

《中国当代医药》杂志 欢迎投稿 欢迎订阅

《中国当代医药》杂志是国家卫生和计划生育委员会主管,中国保健协会、当代创新(北京)-医药科学研究院主办的医药卫生专业期刊,本刊已被万方数据数字化期刊群、中国核心期刊(遴选)数据库、中国知网、中国学术期刊网络出版总库、中文科技期刊数据库全文收录,系中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊。现为旬刊,国内刊号:CN11-5786/R,国际刊号:ISSN 1674-4721,邮发代号:2-515,定价:每期20元,通过本刊发行部订阅全年36期杂志优惠价为540元。

主要栏目:研究进展、论著、短篇论著、临床研究、药理与毒理、药品鉴定、药物与临床、麻醉与镇痛、医学检验、影像与介入、中医中药、护理研究、工作探讨、医护论坛等50多个栏目。根据全国继续医学教育委员会的《继续医学教育学分授予与管理办法》学分授予标准,在本刊发表的论文可获得国家级继续教育学分。本刊出版周期短,来稿无论录用与否均在短期内告知作者。对省、部级以上部门立项的科研论文以及本刊订户的论文予以优先刊登。本刊订户凭订阅单复印件投稿,同等条件优先录用。欢迎各医药单位、院校、厂家刊登广告。

社址:北京市朝阳区惠惠家园惠润园(壹线国际)5-3-602 邮编:100025

投稿热线:010-59679076 59679077 发行热线:010-59679533 传真:010-59679056

投稿信箱:ddy@vip.163.com 网址:www.dangdaiyiyao.com(网站改版中)