

世界华人消化杂志

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2005 年 7 月 28 日 第 13 卷 第 14 期 (Volume 13 Number 14)



14/2005

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊,
2003年百种中国杰出学术期刊,

《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学
类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊.

世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》,
荷兰《医学文摘库/医学文摘》,
俄罗斯《文摘杂志》收录.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2005 年 7 月 28 日

第 13 卷

第 14 期

(总第142期)

述 评

- 1645 进一步加强慢性肝炎、肝纤维化治疗研究 姚希贤, 崔东来
1650 胃肠道生理功能的再认识与肠衰竭 丁连安, 黎介寿

胃 癌

- 1652 AGS细胞系中12-LOX的表达及其抑制剂对细胞增殖的影响
黄彩云, 陈丰霖, 李建英, 陈治新, 王小众

肝 癌

- 1658 Maxizyme对肝癌突变抑癌基因p53的抑制作用 李岩, 林菊生, 孔心涓
1663 肝癌组织中TGF- β 1、TGF- β 1R II和NF- κ B的表达
缪林, 张锁林, 季国忠, 范志宁, 刘政, 张平, 杨春
1667 肝细胞癌组织和外周血中肿瘤/睾丸抗原SSX-2和SSX-5的表达
吴力群, 王新建, 张斌, 卢云, 杨金镛
1673 肝细胞肝癌患者肿瘤/睾丸抗原SSX-1及NY-ESO-1mRNA的表达意义
吴力群, 王新建, 卢云, 张斌, 杨金镛
1679 重组人内皮抑素真核表达载体pCD-sEndo的构建和表达 邵俊伟, 刘然义, 易继林, 卢绮萍, 黄文林
1684 蛋白质芯片飞行质谱技术检测体外培养的肝癌细胞株与转染HBV的肝癌细胞株蛋白质的差异表达
丁守怡, 钱冬萌, 闫志勇, 宋旭霞, 牟文凤, 王斌

病毒性肝炎

- 1688 酵母双杂交技术筛选白细胞cDNA文库中新基因NS2TP蛋白结合蛋白基因
张黎颖, 成军, 邓红, 郭江, 郭风劲, 王巧侠
1692 抗HBV多聚酶TP区VH抗体体外可抑制HBV复制 于俊岩, 兰林, 王宇明, 丁世涛
1696 黑龙江地区乙型肝炎病毒耐药变异与基因型 李迪, 张淑云, 谷鸿喜, 程险峰, 王晓燕
1700 丙型肝炎病毒非结构蛋白2反式调节基因NS2TP的克隆化 张黎颖, 成军, 邓红, 刘妍, 王琳

基础研究

- 1705 苷脱氨酶基因对小鼠大剂量化疗的保护作用
路平, 王永来, 金锋, 陈波, 姚凡, 王舒宝, 陈峻青, 徐惠绵, 赵实诚
1713 三氧化二砷注射液对胰腺癌细胞系PC-3的体外作用 刘静冰, 秦叔逵, 李进
1717 消炎痛和阿斯匹林对C57BL/6和Balb/c小鼠胃酸分泌的效应 王昌成
1721 ^{103}Pd 诱导犬胆管增殖平滑肌细胞凋亡及对相关基因的影响
何贵金, 吴荣, 高沁怡, 许书河, 高红, 姜维国, 蒋涛, 戴显伟, 马凯

文献综述

- 1725 热休克蛋白家族与肝癌的关系 吴顺华, 成军, 郑玉建
1731 HCV的基因型及其变异与肝细胞癌的关系 韩苏夏, 刘正稳, 马瑾璐
1734 移植肝细胞基因调控研究 林勇, 曾欣
1737 三氧化二砷治疗肝癌的分子机制 吴顺华, 成军, 郑玉建
1744 丁酸钠抗肿瘤作用的新进展 崔路佳, 高善玲, 裴风华
1747 聚乙二醇 α -干扰素治疗慢性乙型肝炎的研究进展 周平, 谢仁江
1750 人类免疫缺陷病毒与黏膜免疫 杨贵波, 邵一鸣

研究快报

- 1760 胰腺外分泌功能研究大鼠模型的建立 陈小燕, 李兆申, 屠振兴, 曹晓鹏
1762 乳杆菌细胞壁表面黏附相关蛋白的提取和鉴定 王斌, 魏泓
1766 幽门螺杆菌和促胃液素在胃癌前病变中的作用 郑宗茂, 吴灵飞, 冯家琳, 李国平, 王炳周
1768 表皮生长因子及其受体mRNA在胃溃疡发生与愈合过程中的表达 谭永港, 舒晴, 邱猛进, 张永锋
1770 巢式PCR-RFLP法对湖南省乙型肝炎病毒Bj和Ba基因亚型的初步鉴定
温志立, 谭德明, 杨铁一, 徐铿
1773 阿霉素对胃癌细胞内游离 Ca^{2+} 浓度的影响 邢承忠, 路平, 郭晓临, 刘瑾, 徐惠绵, 袁媛
1776 BALB/C小鼠炎症性肠病动物模型建立方法探讨 刘敬军, 郑长青, 潘丽丽, 闻英, 胡刚正

临床经验	1779 社会因素对老年人群幽门螺杆菌感染的影响 张玫, 汤哲, 汤欣, 蔡玲, 牛小羽, 孙书春 1781 口服药物致食管溃疡22例 王孟春, 张丽瑶, 钟琳琳 1782 经内镜乳头括约肌预切开术在困难ERCP中的应用 王庆, 秦明放, 勾承月, 李宁, 王震宇, 邹富胜 1785 肠镜检查肠道准备无效率的影响因素 蔡文智, 智发朝, 李凤伶, 陈秀云, 姜泊 1787 中国人与非洲黑人 <i>H. pylori</i> 相关胃十二指肠疾病发生情况比较及分析 廖常奎, Geojanna GA 1790 大肠癌术后时辰化疗联合中医时间医学治疗的临床研究 张思奋, 罗湛滨, 吴文江, 何晶, 范小华 1792 幽默疗法辅助治疗慢性萎缩性胃炎53例 阮鹏, 阮浩然 1794 肝炎肝硬化患者血清IL-10、IL-18水平及意义 谭永港, 刘俊, 丁世华, 刘新民 1797 暴发性胰腺炎时腹腔室隔综合征的联合治疗40例 孙早喜, 孙诚谊
致 谢	1800 致谢世界华人消化杂志编委
封面故事	1652 AGS细胞系中12-LOX的表达及其抑制剂对细胞增殖的影响 黄彩云, 陈丰霖, 李建英, 陈治新, 王小众 世界华人消化杂志 2005;13(14):1652-1657 http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v13/i14/1652.htm
国际会议	13th United European Gastroenterology Week, UEGW October 15-20, 2005 American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting October 28-November 2, 2005 ISGCON 2005 November 11-15, 2005 isgcon2005@yahoo.co.in isgcon2005.com Advanced Capsule Endoscopy Users Course November 18-19, 2005 www.asge.org/education II Latvian Gastroenterology Congress November 29, 2005 gec@stradini.lv www.gastroenterologs.lv 2005 CCFA National Research and Clinical Conference - 4th Annual Advances in the Inflammatory Bowel Diseases December 1-3, 2005 c.chase@imedex.com www.imedex.com/calendars/therapeutic.htm 10th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus February 22-25, 2006 isde@sapmea.asn.au www.isde.net

<div>世界华人消化杂志</div> <div>Shijie Huaren Xiaohua Zazhi</div> <div>吴阶平 题写封面刊名 陈可冀 题写版权刊名 (半月刊) 创 刊 1993-01-15 改 刊 1998-01-25 出 版 2005-07-28 原刊名 新消化病学杂志</div> <div>名誉总编辑 潘伯荣 社长总编辑 马连生 编辑部主任 张海宁 中文编辑 潘伯荣 张海宁 英文编辑 张海宁 排版校对 张敏 张勇 李琪</div>	<div>编辑 世界华人消化杂志编辑委员会 030001, 山西省太原市双塔西街77号 出版 世界胃肠病学杂志社 100023, 北京市2345信箱 E-mail: wjgd@wjgnet.com http://www.wjgnet.com 电话: 010-85381901 传真: 010-85381893 印刷 北京科信印刷厂 发行 国内: 北京报刊发行局 国外: 中国国际图书贸易总公司 (100044, 北京市399信箱) 订购 全国各地邮电局 邮购 世界胃肠病学杂志社发行部 (100023, 北京市2345信箱) 电话: 010-85381901 传真: 010-85381893</div>	<div>世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊, 2003年百种中国杰出学术期刊, 《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊. 世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘》, 俄罗斯《文摘杂志》收录.</div> <div>特别声明 本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.</div> <div>2005年版权归世界胃肠病学杂志社所有</div>
--	---	---

ISSN 1009-3079	邮发代号	国外代号	国内定价	广告经营许可证
CN 14-1260/R	82-262	M 4481	每期24.00元 全年576.00元	1401004000050

www.wjgnet.com

黑龙江地区乙型肝炎病毒耐药变异与基因型

李迪, 张淑云, 谷鸿喜, 程险峰, 王晓燕

李迪, 谷鸿喜, 哈尔滨医科大学微生物学教研室 黑龙江省哈尔滨市 150086
张淑云, 哈尔滨医科大学附属第二医学院科研实验中心
黑龙江省哈尔滨市 150086
程险峰, 黑龙江省医院南岗分院泌尿外科 黑龙江省哈尔滨市 150001
王晓燕, 哈尔滨医科大学附属第二医学院传染科 黑龙江省哈尔滨市 150086
李迪, 女, 1971-01-19 生, 黑龙江省哈尔滨人, 汉族, 2002 年哈尔滨医科大学病原学硕士, 现为哈尔滨医科大学病原学博士生, 主要从事肿瘤相关病毒的研究。
日本健康科学基金资助项目, No. 0109
哈尔滨医科大学博士创新基金项目
通讯作者: 谷鸿喜, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路 194 号, 哈尔滨医科大学微生物学教研室, hxgu2432@163.com
电话: 0451-86685122 传真: 0451-86685122
收稿日期: 2005-04-15 接受日期: 2005-05-06

Drug-resistant mutation and genotype of hepatitis B virus Heilongjiang Province

Di Li, Shu-Yun Zhang, Hong-Xi Gu, Xian-Feng Cheng, Xiao-Yan Wang

Di Li, Hong-Xi Gu, Department of Microbiology, Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China
Shu-Yun Zhang, Experimental Center, the Second Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China
Xian-Feng Cheng, Urinary Surgery, the Provincial Hospital of Heilongjiang, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Xiao-Yan Wang, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China
Supported by Japan Health Science Foundation, No.0109 and Doctor Foundation of Harbin Medical University
Correspondence to: Hong-Xi Gu, Department of Microbiology, Harbin Medical University, 194 Xuefu Road, Nangang District, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. hxgu2432@163.com
Received: 2005-04-15 Accepted: 2005-05-06

Abstract

AIM: To determine the relationship between YMDD mutation of hepatitis B virus (HBV) and HBV genotypes during lamivudine treatment.

METHODS: HBV genotypes were determined by nested polymerase chain reaction (PCR) with six pairs of HBV genotype-specific primers (A to F). Then YMDD mutations were detected by real-time fluorescent PCR in serum specimens from 106 hepatitis B patients receiving lamivudine therapy.

RESULTS: Of 106 serum specimens, there were 8 samples belonging to genotypes B (7.6%), 94 genotypes C (88.7%), and 4 genotypes D (3.8%). Sixty-three YMDD mutations were found (59.4%) and the other 43 were YMDD of wild

type. The mutant rates of YMDD were 62.5%(5/8) and 58.5%(55/94) in genotypes B and C respectively and no significant difference existed between them ($P>0.05$). Of 5 genotypes B with YMDD mutations, 1 YIDD (YMDD+YIDD) mutation (20%) and 4 YVDD (YMDD+YVDD) mutations were found. Of genotypes C with YMDD mutations, there were 26 YIDD mutations, (47.3%) 17 YVDD mutations (30.9%) and 12 YIDD+YVDD mutations (21.8%). No significant differences were manifested in YMDD mutant types between genotypes B and C ($P>0.05$).

CONCLUSION: The mutant rate of YMDD is 59.4% after 2-4 years of treatment with lamivudine. The mutant rates and types show no significant differences between genotype B and C of HBV in Heilongjiang Province.

Key Words: Hepatitis B Virus; Genotype; Lamivudine; YMDD mutation; Drug resistance

Li D, Zhang SY, Gu HX, Cheng XF, Wang XY. Drug-resistant mutation and genotype of hepatitis B virus Heilongjiang Province. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2005;13(14):1696-1699

摘要

目的: 探讨黑龙江地区乙型肝炎病毒发生 YMDD 基因变异与 HBV 基因型的关系。

方法: 首先 HBV A-F 6 个主要基因型特异性多引物对巢式 PCR 法对 106 例接受拉米夫定抗病毒治疗患者的血清 HBV DNA 进行基因分型和分析。再采用实时荧光 PCR 法对本标本进行 YMDD 变异检测。

结果: 在 106 例标本中有 8 例为 B 基因型, 其阳性率为 7.6%; 有 94 例为 C 基因型, 其阳性率为 88.7%; 4 例为 D 基因型, 其阳性率为 3.8%。从 106 例血清标本中检测出 63 例 YMDD 发生变异占 59.4%, 其余 43 例为野生型 YMDD。在 8 例 B 基因型的标本中, 有 5 例发生 YMDD 变异, 变异率为 62.5%; 在 94 例 C 基因型的标本中, 有 55 例发生 YMDD 变异, 变异率为 58.5%。HBV B, C 两基因型间的 YMDD 变异率无显著性差异 ($P>0.05$)。在 5 例 B 基因型 YMDD 变异的标本中, 有 1 例发生 YIDD 变异 (20%), 其余 4 例发生 YVDD (YMDD+YVDD) 变异占 80%; 在 55 例 C 基因型 YMDD 变异的标本中, 有 26 例发生 YIDD (YMDD+YIDD) 变异占 47.3%, 17 例发生 YVDD (YMDD+YVDD) 变异占 30.9%, 12 例发生 YIDD+YVDD 变异占 21.8%。HBV

B, C两基因型间的YMDD不同变异类型发生率无显著性差异($P>0.05$).

结论: 在黑龙江地区拉米夫定抗病毒治疗2-4 a, HBV YMDD变异率为59.4%;HBV B, C基因型标本间发生YMDD变异率及基因变异类型均无显著性差异.

关键词: 乙型肝炎; 基因型; 拉米夫定; YMDD基因变异; 耐药

李迪, 张淑云, 谷鸿喜, 程险峰, 王晓燕. 黑龙江地区乙型肝炎病毒耐药变异与基因型. 世界华人消化杂志 2005;13(14):1696-1699
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1696.asp>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B Virus, HBV)引起的乙型肝炎呈世界性分布. 全球感染者及病毒携带者达3.5亿. 我国是乙型肝炎高发区, 感染HBV的人约有1.2亿. 拉米夫定是核苷类药物, 从病毒学、生化学和组织学等方面改善慢性乙型肝炎患者的病情, 能降低患者血清中HBV DNA水平, 能改善肝功以及肝纤维化程度, 并能获得一定比率的HBeAg血清转换^[1]. 对HBV复制有明显的抑制作用, 使乙肝治疗有了新的进展. 但患者长期使用后可产生耐药现象, 常伴随谷丙转氨酶(ALT)反跳, 甚至少数患者可出现病情急性恶化^[2]. 现认为主要原因是由于出现HBV多聚酶(P)基因YMDD基序发生变异所致. 产生的HBV变异株可使病毒对拉米夫定的敏感性降低, 影响疗效, 甚至使拉米夫定的临床应用受到很大限制^[3]. 由于HBV不同分离株之间核苷酸序列有差异, 目前根据差异性HBV已被分为A-H 8个基因型, 不同的基因型分布有地域性, 而且基因型与病毒复制、变异、疾病的预后及治疗药物的选择均有一定的关系^[4-8]. 我们探讨拉米夫定抗病毒治疗中出现的HBV耐药变异与基因型之间的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 2003-01/2005-01 哈尔滨医科大学附属第二院传染科住院及门诊患者血清标本106份. 其中慢性肝炎73例, 代偿期肝硬化33例. 男78例, 女28例, 平均年龄 38.5 ± 15.6 岁;均接受拉米夫定治疗, 每天口服100 mg, 服用24-48 mo, 均未接受其他抗病毒治疗. 检测YMDD变异的试剂, DNA提取液I, II由深圳市匹基生物工程股份有限公司生产;Taq DNA合成酶、d NTP购自Promega公司;引物由北京赛百盛公司合成;DNA标准分子质量购自北京天为时代有限公司. HBV基因型引物的设计, 参照文献^[9].

1.2 方法 采用基因型特异性多引物对巢式PCR法对HBV DNA基因分型. 第1次PCR反应体系40 μ L, 以HBV

DNA 2 μ L为模板. 循环参数:95 $^{\circ}$ C 10 min预变性;94 $^{\circ}$ C 30 s, 55 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 1 min, 35个循环;72 $^{\circ}$ C延伸7 min. 第2次PCR分A, B两组进行, PCR反应体系40 μ L, 以第1次PCR产物2 μ L为模板. 循环参数:95 $^{\circ}$ C 10 min预变性;94 $^{\circ}$ C 30 s, 55 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 30 s, 35个循环;72 $^{\circ}$ C延伸7 min. 取待检测血清标本和DNA提取液I各100 μ L, 振荡混匀, 13 000 g 离心10 min, 弃上清. 加入25 μ L DNA II提取液, 振荡混匀, 2 000 r/min离心10 s. 100 $^{\circ}$ C干浴10 min, 13 000 g 离心10 min, 保留上清备用. 用RocheLigh Cycle荧光PCR仪检测YMDD, 可单独或同YVDD/YIDD.

统计学处理 采用SPSS 10.0软件, 率的比较用 χ^2 检验.

2 结果

2.1 HBV DNA基因型 在281 bp处出现阳性条带为B基因型, 在122 bp处出现阳性条带为C基因型(图1), 119 bp处出现阳性条带为D基因型(图2). 在106例标本中有94例为C基因型, 8例为B基因型, 4例为D基因型. 检测结果, HBV C基因型为主占88.7%, 其次为B基因型占7.6%, D基因型只占3.8%.

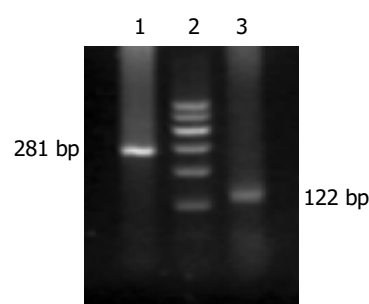


图1 HBV基因B, C型电泳图. 1: HBV基因B型; 2: Marker 600 bp; 3: HBV基因C型.

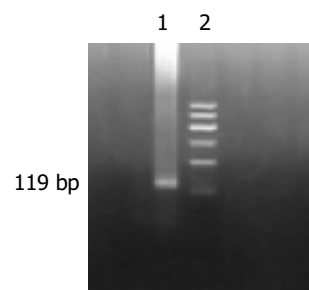


图2 HBV基因D型电泳图. 1 HBV基因D型; 2: Marker 600 bp.

2.2 YMDD变异 在106例标本中有43例为野生型YMDD占40.6%, 发生YMDD变异有63例占59.4%. 发生YMDD变异的63例, 其中发生YIDD变异25例占39.7%, YVDD变异18例占28.6%, YIDD+YVDD变异13例占20.6%, YMDD+YIDD变异4例占6.4%, YMDD+YVDD变异3例占

4.8%. 在发生YMDD变异的63例标本中, 有5例为B基因型, 55例为C基因型, 3例为D基因型. HBV B, C基因型YMDD变异率分别为62.5%, 58.5%. 二者经统计学处理无显著性差异($\chi^2 = 0.02$, $P = 0.9 > 0.05$). D基因型因例数少未进行统计. 在5例B基因型变异的标本中, 有1例发生YIDD变异占20%, 4例发生YVDD(YMDD+YVDD)变异占80%; 在55例C基因型变异的标本中, 有26例发生YIDD(YMDD+YIDD)变异占47.3%, 17例发生YVDD(YMDD+YVDD)变异占30.9%, 12例发生YIDD+YVDD变异占21.8%. HBV B, C两基因型间的YMDD基因变异类型(YIDD, YVDD)无显著性差异($\chi^2 = 1.6$, $P = 0.2 > 0.05$). 另外, D基因型的标本因例数少未进行统计.

3 讨论

HBVYMDD变异率随着拉米夫定治疗时间延长而增加^[10], 治疗1, 2, 3 a后YMDD变异率分别约为16-32%, 47-56%和69-75%. 来自亚洲的研究表明, YMDD变异率在拉米夫定治疗1, 2, 3 a后, 分别达到15%, 38%和53%^[11]. 本组106例患者接受2-4 a拉米夫定的治疗, HBVYMDD变异率59.4%, 与文献报道基本一致. 在体外的实验中, 发现YIDD变异株的复制能力比YVDD变异株的复制能力强, YIDD变异是YVDD变异的中间产物, 并且YIDD变异出现频率高于YVDD^[12]. 本组, YIDD变异出现频率为39.7%, 而YVDD变异出现频率为28.6%, 与文献报道相一致.

近年来, 众多研究者致力于探寻发生耐药变异的预测因素, 但未达成共识. 如果能明确哪些因素与YMDD变异有关, 可减少或延迟YMDD变异的出现, 以期提高拉米夫定的疗效. 目前许多研究大多集中在YMDD变异出现的时间, 变异的类型以及YMDD变异与ALT水平, DNA载量, HBeAg阳性率的相关性等方面, 但缺少YMDD变异与HBV基因型之间关系研究. 病毒的基因型反应了HBV自然感染发生变异的特点, 是病毒变异进化的结果. HBV基因型与病毒的感染途径, 基因突变, 疾病的进程, 抗病毒药物的疗效有一定相关性^[13]. 基因型分布有地域性, 我国以B, C型为主, 还有少量A, D型. 南方以B基因型为主, 北方地区以C型为主^[14-15]. 感染HBV后的临床经过与不同基因型有关. C基因型与慢性肝病有关, B基因型在急性肝炎中占主要地位^[16]. 对黑龙江地区106例慢性乙肝(73)和肝硬化患者(33)的血清进行分析, 结果是C基因型占88.7%, B基因型占7.6%, D基因型只占3.8%, 与文献报道一致. 国外研究表明^[17-19], 慢性乙型肝炎患者接受拉米夫定治疗, YMDD变异累计发生率与HBV基因型(A, B, C型)无相关性, 但耐药患者Ba亚型

明显多于Bj亚型. 在我国贵阳地区对87例接受拉米夫定治疗的患者研究结果显示该地区以B基因型为主, 但发生耐药变异率较高的却是C型^[20]. 在本实验中, 有5例B基因型, 55例C基因型发生YMDD变异; YMDD变异率分别为62.5%, 58.5%. 在黑龙江地区HBV B, C基因型YMDD变异率无显著性差异($\chi^2 = 0.02$, $P = 0.9 > 0.05$). 国外文献报道, D基因型易发生YIDD, A基因型易发生YVDD, 这提示YMDD变异类型可能与基因型相关^[21]. 但本实验结果, 在黑龙江地区HBV B, C两基因型间的YMDD基因变异类型(YIDD, YVDD)无显著性差异($\chi^2 = 1.6$, $P = 0.2 > 0.05$). 因本实验D基因型例数少, 只涉及HBV B, C两基因型.

4 参考文献

- 1 Suzuki Y, Kumada H, Ikeda K, Chayama K, Arase Y, Saitoh S, Tsubota A, Kobayashi M, Koike M, Ogawa N, Tanikawa K. Histological changes in liver biopsies after one year of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 1999;30:743-748
- 2 Kidd-Ljunggren K, Miyakawa Y, Kidd AH. Genetic variability in hepatitis B viruses. *J Gen Virol* 2002;83(Pt 6):1267-1280
- 3 Ono-Nita SK, Kato N, Shiratori Y, Masaki T, Lan KH, Carrilho FJ, Omata M. YMDD motif in hepatitis B virus DNA polymerase influences on replication and lamivudine resistance: A study by in vitro full-length viral DNA transfection. *Hepatology* 1999;29:939-945
- 4 Arauz-Ruiz P, Norder H, Robertson BH, Magnius LO. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. *J Gen Virol* 2002;83(Pt 8):2059-2073
- 5 Moriyama M, Taira M, Matsumura H, Aoki H, Mikuni M, Kaneko M, Shioda A, Iwaguchi K, Arai S, Ichijima S, Iwasaki H, Tanaka N, Abe K, Arakawa Y. Genotype analysis, using PCR with type-specific primers, of hepatitis B virus isolates from patients coinfecting with hepatitis delta virus genotype II from Miyako Island, Japan. *Intervirology* 2003;46:114-120
- 6 Miyakawa Y, Mizokami M. Classifying hepatitis B virus genotypes. *Intervirology* 2003;46:329-338
- 7 Chu CJ, Keeffe EB, Han SH, Perrillo RP, Min AD, Soldevilla-Pico C, Carey W, Brown RS Jr, Luketic VA, Terrault N, Lok AS. Hepatitis B virus genotypes in the United States: results of a nationwide study. *Gastroenterology* 2003;125:444-451
- 8 Yuen MF, Sablon E, Yuan HJ, Wong DK, Hui CK, Wong BC, Chan AO, Lai CL. Significance of hepatitis B genotype in acute exacerbation, HBeAg seroconversion, cirrhosis-related complications, and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2003;37:562-567
- 9 Naito H, Hayashi S, Abe K. Rapid and specific genotyping system for hepatitis B virus corresponding to six major genotypes by PCR using type-specific primers. *J Clin Microbiol* 2001;39:362-364
- 10 Atkins M, Hunt CM, Brown N, Gray F, Sanathanan L, Woessner M, Lai CL, Dusheiko G, Dienstag J, Wright T, Barnard J, Bourne E, Condreay L. Clinical significance of YMDD mutant hepatitis B virus (HBV) in a large cohort of lamivudine-treated hepatitis B patients. *Hepatology* 1998;28:319A
- 11 Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, Lim SG, Wu PC, Dent JC, Edmundson S, Condreay LD, Chien RN; On behalf of the Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33:1527-1532
- 12 Niesters HG, Honkoop P, Haagsma EB, de Man RA, Schalm

- SW, Osterhaus AD. Identification of more than one mutation in the hepatitis B virus polymerase arising during prolonged lamivudine treatment. *J Infect Dis* 1998;117:1382-1385
- 13 黄晶, 高志良. 乙型肝炎病毒基因型及其临床意义的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:1362-1364
 - 14 谷鸿喜, 徐子龙, 刘建宇, 钟照华, 王华庆, 张淑云, 李迪, 张海红, 阿步贤治. 多引物对巢式 PCR 法检测 HBV 基因型的流行病学分析. 世界华人消化杂志 2004;12:1073-1076
 - 15 温志立, 谭德明. 多对型特异性引物巢式 PCR 检测湖南省乙肝病毒基因型. 世界华人消化杂志 2004;12:332-335
 - 16 杨艳杰, 成军, 陈东风, 吴煜, 黄燕萍, 钟彦伟, 王春花, 刘敏. 乙型肝炎病毒基因型的临床意义. 世界华人消化杂志 2004;12:1670-1673
 - 17 Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Tsubota A, Suzuki Y, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. The influence of hepatitis B virus genotype on the development of lamivudine resistance during long-term treatment. *J Hepatol* 2003;38:315-321
 - 18 Yuen MF, Wong DK, Sablon E, Yuan HJ, Sum SM, Hui CK, Chan AO, Wang BC, Lai CL. Hepatitis B virus genotypes B and C do not affect the antiviral response to lamivudine. *Antivir Ther* 2003;8:531-534
 - 19 Suzuki F, Tsubota A, Arase Y, Suzuki Y, Akuta N, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Matsuda M, Satoh J, Takagi K, Kumada H. Efficacy of lamivudine therapy and factors associated with emergence of resistance in chronic hepatitis B virus infection in Japan. *Intervirology* 2003;46:182-189
 - 20 王义光, 朱武军, 杨兴林. 贵阳地区乙型肝炎病毒 YMDD 变异与基因分型. 中华肝脏病杂志 2005;13:193-195
 - 21 Zollner B, Petersen J, Puchhammer-Stockl E, Kletzmayr J, Sterneck M, Fischer L, Schroter M, Laufs R, Feucht HH. Viral features of lamivudine resistant hepatitis B genotypes A and D. *Hepatology* 2004;39:42-50

编辑 潘伯荣 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

世界华人消化杂志入编《中文核心期刊要目总览》 2004 年版内科学类的核心期刊

本刊讯 《中文核心期刊要目总览》2004 年版编委会, 依据文献计量学的原理和方法, 经过研究人员对相关文献的检索、计算和分析, 并通过学科专家评审, 世界华人消化杂志被确定为内科学类的核心期刊, 编入《中文核心期刊要目总览》2004 年版(第四版)。本版核心期刊研究, 被列为“2001 年国家社会科学基金项目”。该书定于 2004-07 由北京大学出版社出版。

该书已于 1992, 1996, 2000 年出版过三版, 在社会引起了较大反响、图书情报界、学术界、出版界和科研管理部门对该项研究成果都给予了较高评价, 普遍认为他适应社会需要, 为国内外图书情报部门对中文学术期刊的评估和选购提供了参考依据, 促进了中文期刊编辑和出版质量的提高, 已成为具有一定权威性的参考工具书。为了及时反映中文期刊发展变化的新情况, 《中文核心期刊要目总览》2004 年版编委会, 开展了新版核心期刊的研究工作, 课题组认真总结了前三版的研究经验, 对核心期刊评价的基础理论、评价方法(定量评价指标体系、核心期刊的学科划分、核心期刊数量)、评价软件、核心期刊的作用与影响等问题进行了深入研究, 在此基础上, 进一步改进评价方法, 使之更加科学合理, 力求使评价结果能更准确地揭示中文期刊的实际情况。本版核心期刊定量评价, 采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或被国内外重要检索工具收录等 7 个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库达 51 种, 统计文献量达到 943 万余篇次(1999-2001 年), 涉及期刊 1 万 2 千种。本版还加大了专家评审力度, 1873 位学科专家参加了核心期刊评审工作。经过定量评价和定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出 1800 种核心期刊, 分属七大编 75 个学科类目。该书由各学科核心期刊表、核心期刊简介、专业期刊一览表等几部分组成, 不仅可以查询学科核心期刊, 还可以检索正在出版的学科专业期刊, 是图书情报、新闻出版、科研成果管理等部门和期刊读者的不可或缺的参考工具书。

该书由北京大学图书馆和北京高校图书馆期刊工作研究会合编, 北京大学图书馆戴龙基馆长和蔡蓉华研究馆员任主编, 北京高校图书馆期刊工作研究会成员馆、中国科学院文献中心、中国社会科学院文献中心、中国人民大学书报资料中心等相关部门的百余名专家和期刊工作参加了研究。(世界胃肠病学杂志 2004-05-05)