

## YMDD耐药变异与HLA等位基因多态性的相关性

张淑云, 李兴库, 董广璐, 仰曙芬, 谷鸿喜, 李迪, 金茜, 刘伟, 杜博, 卢滨

### ■背景资料

目前常用的抗HBV药物有干扰素和核苷类似物。干扰素(IFN)是机体组织细胞产生的一种具有抗病毒、抗细胞增殖和免疫调节等生物活性的细胞因子。核苷(酸)类似物是一类抗病毒的化学药物,目前已批准临床应用的有拉米夫定(LMD)、阿德福韦(adeфовir)和恩替卡韦(entecavir)。美国FDA于1998年底批准葛兰素威康公司的拉米夫定(贺普丁)用于治疗CHB。但长期应用易发生HBV YMDD变异,从而影响拉米夫定的疗效和应用。目前HBV YMDD变异的机制尚未完全阐明。

张淑云, 李兴库, 仰曙芬, 金茜, 刘伟, 杜博, 卢滨, 哈尔滨医科大学附属第二医院科研实验中心 黑龙江省哈尔滨市 150086

董广璐, 哈尔滨医科大学附属第二医院肿瘤放射治疗科 黑龙江省哈尔滨市 150086

谷鸿喜, 李迪, 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, 1993年哈尔滨医科大学硕士, 哈尔滨医科大学2003级博士生, 副主任医师, 主要从事临床分子病毒学研究和临床基因诊断工作。

黑龙江省自然科学基金资助项目, No. D0307

黑龙江省卫生厅课题基金资助项目, 2005-311

通讯作者: 董广璐, 150086, 哈尔滨市南岗区学府路246号, 哈尔滨医科大学附属第二医院肿瘤放射治疗科。dgl64@163.com

电话: 0451-86605742 传真: 0451-86688011

收稿日期: 2006-07-02 接受日期: 2006-08-10

### Correlation of hepatitis B virus YMDD mutations with the polymorphism of HLA alleles in patients with chronic hepatitis B virus infection

Shu-Yun Zhang, Xing-Ku Li, Guang-Lu Dong, Shu-Feng Yang, Hong-Xi Gu, Di Li, Qian Jin, Wei Liu, Bo Du, Bin Lu

Shu-Yun Zhang, Xing-Ku Li, Shu-Feng Yang, Qian Jin, Wei Liu, Bo Du, Bin Lu, Research Center, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Guang-Lu Dong, Department of Tumor Radiotherapy, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Hong-Xi Gu, Di Li, Department of Microbiology, Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Supported by the Natural Science Foundation of Heilongjiang Province, No. D0307, and the Fund from Health Department of Heilongjiang Province, No. 2005-311

Correspondence to: Guang-Lu Dong, Department of Tumor Radiotherapy, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. dgl64@163.com

Received: 2006-07-02 Accepted: 2006-08-10

### Abstract

**AIM:** To investigate the relationship between HBV YMDD mutations and the polymorphism of human leukocyte antigen (HLA) alleles in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection.

**METHODS:** Fluorescent hybridization biprobe

PCR and melting curve assay (FH-PCR-MC) was used to determine HBV YMDD mutations in serum specimens from 142 patients with chronic HBV infection. HLA-A, B, and DRB1 alleles in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were detected by polymerase chain reaction-sequence specific primer (PCR-SSP). The PBMCs were collected from 56 of the 142 patients.

**RESULTS:** YMDD mutations occurred in 56.3% of the 142 patients who received lamivudine treatment. The frequencies of HLA-B\*58 and DRB1\*03 alleles were significantly lower in YMDD mutation group in comparison with those in YMDD wild group (0.013 vs 0.094,  $P = 0.036$ ; 0.000 vs 0.063,  $P = 0.024$ ). The frequency of HLA-A\*30 allele was markedly higher in YIDD group than that in YVDD group (0.158 vs 0.024,  $P = 0.034$ ), while the frequency of HLA-A\*33 allele was lower in YIDD group (0.119 vs 0.000,  $P = 0.028$ ).

**CONCLUSION:** YMDD mutation is associated with the polymorphism of HLA alleles in patients with chronic hepatitis B. Individuals with HLA-B\*58 and DRB1\*03 alleles may have resistance to YMDD mutation. Patients with HLA-A\*30 allele may have a susceptibility to YIDD mutation, and those with HLA-A\*33 allele are susceptible to YVDD mutation.

**Key Words:** Hepatitis B virus; Chronic hepatitis B; YMDD mutation; HLA allele

Zhang SY, Li XK, Dong GL, Yang SF, Gu HX, Li D, Jin Q, Liu W, Du B, Lu B. Correlation of HBV YMDD mutations with the polymorphism of HLA alleles in persons with chronic HBV infection. *Shi jie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(29):2854-2859

### 摘要

**目的:** 初步探讨慢性乙型肝炎(CHB)患者拉米夫定治疗中YMDD变异与HLA-A, B, DRB1各位点等位基因分布频率的相关性。

**方法:** 对142例CHB患者, 采用荧光标记杂交双探针PCR融解曲线法(FH-PCR-MC)检测血

浆HBV YMDD变异; 对其中56例患者的外周血白细胞, 采用序列特异性引物/聚合酶链式反应(PCR-SSP)技术检测人类白细胞表面抗原等位基因(HLA-A, B, DRB1)分型。

**结果:** 在用拉米夫定治疗的142例CHB患者中, YMDD变异率为56.3%。HLA-B\*58和DRB1\*03等位基因分布频率在YMDD变异组与YMDD野生组比较有显著性降低(0.013 vs 0.094,  $P = 0.036$ ; 0.000 vs 0.063,  $P = 0.024$ ); HLA-A\*30等位基因分布频率在YIDD组明显增高, 与YVDD组比较差异显著(0.158 vs 0.024,  $P = 0.034$ ); HLA-A\*33等位基因分布频率在YVDD变异组明显增高, 与YIDD变异组比较差异显著(0.119 vs 0.000,  $P = 0.028$ )。

**结论:** YMDD耐药变异与HLA等位基因多态性有一定相关性。携带HLA-B\*58和DRB1\*03等位基因的个体感染的HBV可能不易发生YMDD变异; 携带HLA-A\*30等位基因的个体感染的HBV可能易发生YIDD变异; 携带HLA-A\*33等位基因的个体感染的HBV可能易发生YVDD变异。

**关键词:** 乙型肝炎病毒; 慢性乙型肝炎; YMDD变异; 人类白细胞抗原等位基因

张淑云, 李兴库, 董广璐, 仰曙芬, 谷鸿喜, 李迪, 金茜, 刘伟, 杜博, 卢滨. YMDD耐药变异与HLA等位基因多态性的相关性. 世界华人消化杂志 2006;14(29):2854-2859  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2854.asp>

## 0 引言

HBV感染仍然是全球性的健康问题。目前全球约有20亿人感染过HBV, 其中慢性感染者达3.5亿之多, 并易发展为肝硬化和肝癌, 每年约有100万人死于肝硬化和肝癌, 严重地威胁着人类的健康。我国是乙型肝炎高发区, 约占全球HBV感染者的50%, 对HBV的防治仍是我国健康与传染病控制中的首要问题<sup>[1-2]</sup>。拉米夫定是目前治疗慢性乙型肝炎(CHB)较有效的药物, 但长期服用易出现耐药。这主要与HBV的多聚酶基因变异有关, 在HBV基因序列上主要表现为739位A→G或741位G→T, 在HBV聚合酶上表现为酪氨酸-蛋氨酸-天门冬氨酸-天门冬氨酸(tyrosine-methionine-asparticacid-asparticacid, YMDD)基序改变, 即第522位蛋氨酸(M)被缬氨酸(V)或异亮氨酸(I)所取代, 形成M552V(YVDD)与M552I(YIDD)变异株<sup>[3-7]</sup>。他们可单独或混合存

在, 在群体中表现出异质性。目前HBV YMDD变异发生的机制尚不清楚。大量研究表明YMDD变异与用药时间呈正相关<sup>[8-11]</sup>。近年也有研究报道YMDD变异可能与机体感染的HBV基因型<sup>[12-14]</sup>以及机体免疫功能<sup>[15-19]</sup>等因素有关。人类白细胞抗原(HLA)作为免疫遗传因素在HBV感染、免疫和治疗中已备受关注<sup>[20-22]</sup>。HLA等位基因在乙肝疫苗的有无应答<sup>[23-24]</sup>、乙肝病毒的清除或持续<sup>[25-27]</sup>、对干扰素治疗反应<sup>[28-30]</sup>、以及肝硬化等<sup>[31]</sup>的发生上都有优势位点。但YMDD变异与HLA等位基因多态性是否相关未见报道。为深入探讨HBV YMDD变异的机制, 对拉米夫定治疗的CHB患者HBV YMDD变异和HLA-A, B, DRB1等位基因多态性进行了检测和分析。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 2004-10/2005-11就诊CHB患者142例, 男112例, 女30例, 年龄18-63(平均42.4±11.9)岁, 诊断符合第10次全国病毒性肝炎及肝病学术会议讨论修订的诊断标准<sup>[32]</sup>。所有患者均口服拉米夫定(100 mg/d)进行治疗, 时间为8-40 mo; 均为无血缘关系的黑龙江地区汉族人, 排除免疫性疾病和共感染因素。HBV YMDD突变核酸扩增(PCR)荧光检测试剂购自深圳匹基生物工程有限公司; HLA-A, B, DRB1等位基因检测试剂盒(Biotest ABDR SSPtray kit)购自北京诺诗生物技术有限公司。

**1.2 方法** HBV YMDD变异采用荧光标记杂交双探针荧光PCR融解曲线法(FH-PCR-MC)检测, 具体操作步骤按试剂盒的说明进行。该试剂盒可检出YMDD野生型(YMDD)、变异型(YVDD或YIDD)或混合型(YVDD和YIDD)。根据对照品融解温度( $T_m$ )值和标本 $T_m$ 值之间符合情况, 判定标本YMDD变异类型。对照品 $T_m$ 值: YMDD( $T_m$ ) = 50.0±1.5°C; YVDD( $T_m$ ) = 58.0±1.5°C; YIDD( $T_m$ ) = 42.5±1.5°C(图1)。HLA-A, B, DRB1等位基因采用序列特异性引物/聚合酶链式反应(PCR-SSP)技术检测; 基因组DNA提取、PCR反应和电泳按试剂盒说明进行; 通过凝胶成像分析系统记录电泳结果(图2); 用试剂公司提供的软件进行HLA等位基因判断。该试剂盒可检测HLA A\*01-80等位基因44个, B\*07-83等位基因163个和DRB1\*01-16等位基因43个。等位基因分布频率(AF)采用直接计数法。

**统计学处理** 分组间比较采用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$

## ■研究前沿

深入研究HBV YMDD变异发生的机制和影响因素, 以及如何控制HBV YMDD变异的发生是目前该领域研究的热点。

### ■创新盘点

本文对56例应用拉米夫定的CHB患者(YMDD16例、YIDD21例和YVDD19例)HLA多态性进行了检测,检出了HLA-A\*01~68共11个位点,HLA-B\*07~58共14个位点,HLA-DRB1\*01~15共11个位点。结果分析表明HBV YMDD耐药变异与HLA等位基因多态性可能有一定相关。携带HLA-B\*58和DRB1\*03等位基因的个体感染的HBV可能不易发生YMDD变异;携带HLA-A\*30等位基因的个体感染的HBV可能易发生YIDD变异;携带HLA-A\*33等位基因的个体感染的HBV可能易发生YVDD变异。

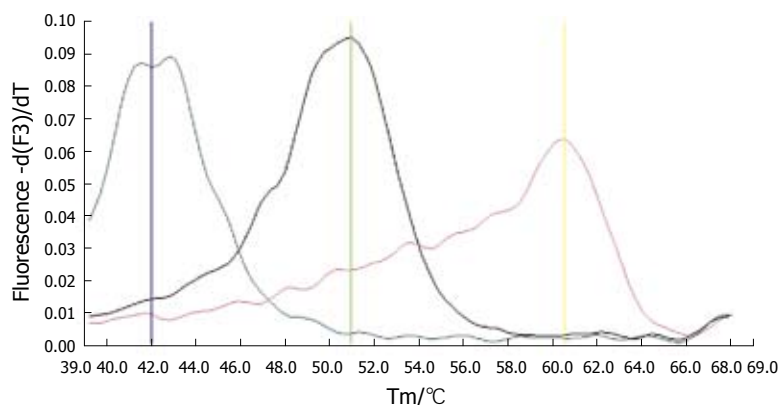


图1 YMDD及其变异标准质粒融解曲线图(Tm值)。Tm: YIDD  $42.5 \pm 1.5^\circ\text{C}$ , YMDD  $50.0 \pm 1.5^\circ\text{C}$ , YVDD  $58.0 \pm 1.5^\circ\text{C}$ 。

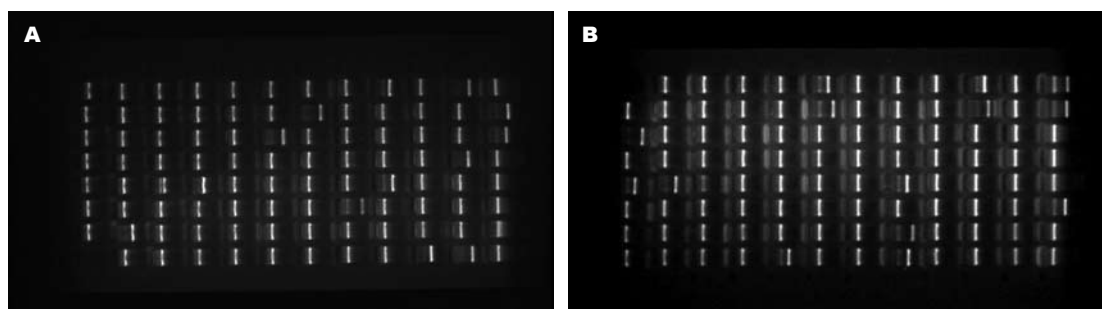


图2 HLA-A, B, DRB1等位基因电泳图。A: HLA-A\*26/A\*30, B\*13/B\*40, DRB1\*07/DRB1\*11; B: HLA-A\*02/A\*11, B\*35/B\*55, DRB1\*01/DRB1\*14。

有统计学意义;  $AF \geq 0.010$  的等位基因纳入统计分析; 关联度采用优势比(odds ratio, OR)反映, 并计算其95%可信区间(95%CI)。数据处理采用SPSS 10.0统计软件完成。

## 2 结果

**2.1 HBV YMDD变异检测** 在142例CHB患者中, 62例为YMDD野生型(YMDD), 占43.7%; 80例发生YMDD变异, 占56.3%。在YMDD变异中, 38例发生YIDD变异, 占47.5%; 24例发生YVDD变异, 占30.0%; 18例发生YIDD+YVDD混合变异, 占22.5%。

**2.2 YMDD, YIDD和YVDD 3组中HLA-A, B, DRB1各位点等位基因分布(表1)** 对56例检测了HBV YMDD变异的CHB患者(包括YMDD16例、YIDD19例和YVDD21例)的外周血白细胞进行了HLA-A, B, DRB1等位基因检测。检出HLA-A\*01~68共11个位点, HLA-B\*07~58共14个位点, HLA-DRB1\*01~15共11个位点。以  $AF \geq 1.00$  为优势基因, HLA-A\*02, 11, B\*13和DRB1\*12在3组中均为优势基因, 而HLA-A\*30, B\*40和DRB1\*07, 09, 15在YIDD组中为优势基因; HLA-A\*24, 33, B\*40和DRB1\*07, 15在

YVDD组中为优势基因; HLA-A\*33和DRB1\*09在YMDD组中为优势基因。

**2.3 YMDD变异组和野生组HLA-A, B, DRB1各位点等位基因分布频率** 在40例YMDD变异(YIDD或/和YVDD)患者中, HLA-B\*58和DRB1\*03等位基因分布频率明显降低, 与YMDD比较差异显著( $0.013$  vs  $0.094$ ,  $P = 0.036$ ;  $0.000$  vs  $0.063$ ,  $P = 0.024$ ); 虽然HLA-A\*31和A\*33均有2倍以上降低( $OR < 0.500$ ), HLA-B\*40, DRB1\*07和DRB1\*15等位基因频率均有2倍以上增高( $OR > 2.000$ ), 但均没有统计学意义( $P > 0.05$ )(表2)。其他位点未见明显差异。

**2.4 YIDD和YVDD 变异组HLA-A, B, DRB1各位点等位基因分布频率** 在YIDD组, HLA-A\*30等位基因分布频率明显增高, 而HLA-A\*33则明显降低, 与YVDD组比较差异显著( $0.158$  vs  $0.024$ ,  $P = 0.034$ 和 $0.000$  vs  $0.119$ ,  $P = 0.028$ ); HLA-A\*01和A\*32在YIDD组也明显增高, 但与YVDD组比较统计学上均无显著差异( $0.079$  vs  $0.000$ ,  $P = 0.063$ ); HLA-DRB1\*09和DRB1\*11在YIDD组均较YVDD组2倍以上增高( $OR > 2.000$ ), HLA-A\*24, B\*15和B\*35在YIDD组均较YVDD组2倍以上降低( $OR < 0.500$ ), 但均没有统计学意

表 1 不同YMDD变异HLA- A, B, DRB1各位点等位基因频率分布

HLA Alleles		YIDD		YVDD		YMDD	
		n = 19	AF	n =21	AF	n = 16	AF
A	01	3	0.079	0	0.000	1	0.031
	02	8	0.211	10	0.238	7	0.219
	03	3	0.079	4	0.095	0	0.000
	11	4	0.105	7	0.167	4	0.125
	24	2	0.053	7	0.167	5	0.156
	26	2	0.053	1	0.024	2	0.063
	30	6	0.158	1	0.024	2	0.063
	31	0	0.000	2	0.048	3	0.094
	32	3	0.079	0	0.000	0	0.000
	33	0	0.000	5	0.119	5	0.156
B	68	2	0.053	1	0.024	0	0.000
	07	2	0.053	1	0.024	1	0.031
	13	8	0.211	5	0.119	6	0.188
	15	1	0.026	4	0.095	3	0.094
	35	1	0.026	4	0.095	2	0.063
	38	0	0.000	1	0.024	1	0.031
	40	8	0.211	8	0.190	3	0.094
	44	3	0.079	4	0.095	2	0.063
	46	3	0.079	1	0.024	1	0.031
	48	0	0.000	2	0.048	1	0.031
DRB1	51	1	0.026	3	0.071	3	0.094
	52	2	0.053	2	0.048	0	0.000
	55	0	0.000	3	0.071	0	0.000
	57	2	0.053	0	0.000	1	0.031
	58	0	0.000	1	0.024	3	0.094
	01	1	0.026	2	0.048	1	0.031
	03	0	0.000	0	0.000	2	0.063
	04	3	0.079	4	0.095	3	0.094
	07	8	0.211	6	0.143	3	0.094
	08	2	0.053	3	0.071	1	0.031
	09	6	0.158	3	0.071	6	0.188
	11	3	0.079	1	0.024	2	0.063
	12	6	0.158	11	0.262	8	0.250
	13	1	0.026	0	0.000	1	0.031
	14	1	0.026	1	0.024	2	0.063
	15	4	0.105	7	0.167	2	0.063

■应用要点  
本文为深入研究HBV YMDD发生的机制和影响因素, 以及如何控制HBV YMDD发生和开展个体化治疗等提供理论和实验依据.

义( $P>0.05$ )(表3). 其他位点未见明显差异.

3 讨论

拉米夫定即2',3'-双脱氧-3'-硫代胞嘧啶核苷(3TC), 为双脱氧胞嘧啶核苷类似物, 是逆转录酶抑制剂. 拉米夫定口服后在体内磷酸化为三磷酸3TC, 和dGTP竞争掺入病毒DNA链中, 抑制HBV的逆转录酶, 有效阻止病毒核酸的合成. 由于拉米夫定能抑制HBV DNA复制, 故能迅速降低患者的血清HBV DNA水平, 促进血清丙氨酸转氨酶(ALT)恢复正常<sup>[33]</sup>, 获得一定比率的HBsAg消失<sup>[34]</sup>, 改善肝组织损伤<sup>[35]</sup>, 已广泛应用于CHB患者的治疗, 但长期应用易发生耐药. YMDD变异是拉米夫定治疗发生耐药的主要原因<sup>[34]</sup>. 本研究对142例应用拉米夫定治疗的CHB患者进行了YMDD变异及其分型检测, 结果YMDD变异

总检出率为56.3%, 与文献报道基本一致<sup>[8-11]</sup>. 在YMDD变异中, YIDD变异占47.5%; YVDD变异占30.0%; YIDD+YVDD混合变异占22.5%. 这些结果也体现了YMDD变异的异质性和个体差异. 我们以前的研究已表明不同个体感染相同基因型, 用相同的药物剂量, 可发生不同的变异类型; 不同的HBV基因型发生YIDD和YVDD的变异趋势不同, 如B基因型以YVDD变异为主占77.8%, 而YIDD变异仅占22.2%; C基因型则以YIDD变异为主占50.0%, YVDD变异占25.0%, YVDD+YIDD混合变异占25.0%<sup>[14]</sup>. 另外, HLA等位基因的多态性不仅与HBV在体内的持续或清除有关<sup>[27]</sup>, 也与易感染何种HBV基因型有关(资料未发表). 为探讨YMDD变异的异质性和个体差异是否与HLA等位基因的多态性相关, 我们对142例应用拉米夫定的CHB患者中的56例

### ■同行评价

作者对接受拉米夫定治疗的142例慢性乙型肝炎患者检测了血清HBV YMDD变异;并对其中56例患者的外周血白细胞检测了人类白细胞表面抗原(HLA)等位基因(HLA-A, B, DRB1)分型,结果初步显示YMDD耐药变异与拉米夫定治疗时间有关;与HLA等位基因多态性也可能有一定的关系。立题新颖,实验方法先进,文章具有科学性。

表 2 YMDD变异组和野生组HLA-A, B, DRB1各位点等位基因分布频率差异

HLA Alleles	YMDD变异		YMDD		$\chi^2$	<i>P</i>	OR	95%CI
	<i>n</i> = 40	AF	<i>n</i> = 16	AF				
A	03	7	0.088	0	0.000	2.987	0.084	—
	31	2	0.025	3	0.094	2.533	0.111	0.039-1.560
	33	5	0.063	5	0.156	2.471	0.116	0.097-1.341
B	40	16	0.200	3	0.094	1.832	0.176	0.653-8.946
	52	4	0.050	0	0.000	1.659	0.198	—
	58	1	0.013	3	0.094	4.381	0.036	0.012-1.224
DRB1	03	0	0.000	2	0.063	5.091	0.024	—
	07	14	0.175	3	0.094	1.172	0.279	0.547-7.685
	09	9	0.113	6	0.188	1.108	0.292	0.178-1.694
	15	11	0.138	2	0.063	1.235	0.263	0.499-11.453

表 3 YIDD和YVDD 变异组HLA-A, B, DRB1各位点等位基因分布频率差异

HLA Alleles	YIDD		YVDD		$\chi^2$	<i>P</i>	OR	95%CI
	<i>n</i> = 19	AF	<i>n</i> = 21	AF				
A	01	3	0.079	0	0.000	3.445	0.063	—
	24	2	0.053	7	0.167	2.598	0.107	0.054-1.430
	30	6	0.158	1	0.024	4.492	0.034	7.688
	31	0	0.000	2	0.048	1.856	0.173	0.000
	32	3	0.079	0	0.000	3.445	0.063	—
	33	0	0.000	5	0.119	4.825	0.028	0.000
B	13	8	0.211	5	0.119	1.227	0.268	1.973
	15	1	0.026	4	0.095	1.617	0.203	0.257
	35	1	0.026	4	0.095	1.617	0.203	0.257
	48	0	0.000	2	0.048	1.856	0.173	0.000
	55	0	0.000	3	0.071	2.820	0.093	0.000
	09	6	0.158	3	0.071	1.494	0.222	2.438
DRB1	11	3	0.079	1	0.024	1.277	0.258	3.514
	12	6	0.158	11	0.262	1.290	0.256	0.528
								0.174-1.604

(YMDD16例、YIDD21例和YVDD19例)HLA多态性进行了检测和分析,结果表明HLA-DRB1\*03和B\*58等位基因频率在YMDD变异组明显低于YMDD野生组( $P = 0.024$ 和 $P = 0.036$ ),说明含有HLA-DRB1\*03和B\*58等位基因的患者可能不易发生YMDD变异;HLA-A\*33等位基因频率在YVDD变异组显著高于YIDD变异组( $P = 0.028$ ),但在YMDD变异组与YMDD野生组比较中无差异,说明含有HLA-A\*33等位基因的患者可能与YMDD变异发生无关,但若发生YMDD变异则可能以YVDD变异为主。HLA-A\*30等位基因分布频率在YIDD组明显高于YVDD组,为7倍以上增高( $OR = 7.688$ ,  $P = 0.034$ ),但在YMDD变异组与YMDD野生组比较中无差异,说明含有这些等位基因的患者也可能与YMDD变异发生无关,但若发生YMDD变异则可能以YIDD变异为主。另外,HLA-B\*40, DRB1\*07和DRB1\*15等位基因分布频率在YMDD变异组都高于YMDD

野生组2倍以上,但统计学上差异不显著,而且在变异分型比较中这些等位基因都未见明显差异,提示含有这些等位基因的患者可能有发生YMDD变异的趋势,但没有变异类型上的差异,其确切的临床意义还有待于扩大标本量进一步研究。

### 4 参考文献

- Tran TT, Martin P. Hepatitis B: epidemiology and natural history. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 255-266
- 谷鸿喜, 徐子龙, 刘建宇, 钟照华, 王华庆, 张淑云, 李迪, 张海红, 阿部贤治. 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
- Humphries JC, Dixon JS. Antivirals for the treatment of chronic hepatitis B: current and future options. *Intervirology* 2003; 46: 413-420
- Quan DJ, Peters MG. Antiviral therapy: nucleotide and nucleoside analogs. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 371-385
- Ling R, Mutimer D, Ahmed M, Boxall EH, Elias E, Dusheiko GM, Harrison TJ. Selection of mutations



- in the hepatitis B virus polymerase during therapy of transplant recipients with lamivudine. *Hepatology* 1996; 24: 711-713
- 6 Tipples GA, Ma MM, Fischer KP, Bain VG, Kneteman NM, Tyrrell DL. Mutation in HBV RNA-dependent DNA polymerase confers resistance to lamivudine *in vivo*. *Hepatology* 1996; 24: 714-717
- 7 Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, Tipples GA, Walters KA, Tyrrell DL, Brown N, Condreay LD. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. *Hepatology* 1998; 27: 1670-1677
- 8 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
- 9 Liaw YF, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, Chien RN, Dent J, Roman L, Edmundson S, Lai CL. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *Gastroenterology* 2000; 119: 172-180
- 10 Wright TL. Clinical trial results and treatment resistance with lamivudine in hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2004; 24 Suppl 1: 31-36
- 11 Leung N. Treatment of chronic hepatitis B: case selection and duration of therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 409-414
- 12 Zollner B, Petersen J, Schroter M, Laufs R, Schoder V, Feucht HH. 20-fold increase in risk of lamivudine resistance in hepatitis B virus subtype adw. *Lancet* 2001; 357: 934-958
- 13 Wang YG, Zhu WJ, Yang XL. Investigation of the relationships between HBV YMDD variation and its genotypes. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2005; 13: 193, 197
- 14 Li D, Gu HX, Zhang SY, Zhong ZH, Zhuang M, Hattori T. YMDD mutations and genotypes of hepatitis B virus in northern China. *Jpn J Infect Dis* 2006; 59: 42-45
- 15 Song JW, Zhang G, Lin JG, Tang WX, Lin JS. Clinical study of lamivudine and interferon combine administration to inhibit hepatitis B virus replication. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2004; 12: 593-596
- 16 Lin CL, Tsai SL, Lee TH, Chien RN, Liao SK, Liaw YF. High frequency of functional anti-YMDD and -mutant cytotoxic T lymphocytes after *in vitro* expansion correlates with successful response to lamivudine therapy for chronic hepatitis B. *Gut* 2005; 54: 152-161
- 17 Wolters LM, Niesters HG, Hansen BE, van der Ende ME, Kroon FP, Richter C, Brinkman K, Meenhorst PL, de Man RA. Development of hepatitis B virus resistance for lamivudine in chronic hepatitis B patients co-infected with the human immunodeficiency virus in a Dutch cohort. *J Clin Virol* 2002; 24: 173-181
- 18 Seehofer D, Rayes N, Steinmuller T, Muller AR, Settmacher U, Neuhaus R, Radke C, Berg T, Hopf U, Neuhaus P. Occurrence and clinical outcome of lamivudine-resistant hepatitis B infection after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7: 976-982
- 19 Bock CT, Tillmann HL, Torresi J, Klempnauer J, Locarnini S, Manns MP, Trautwein C. Selection of hepatitis B virus polymerase mutants with enhanced replication by lamivudine treatment after liver transplantation. *Gastroenterology* 2002; 122: 264-273
- 20 Wang FS. Current status and prospects of studies on human genetic alleles associated with hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 641-644
- 21 Kacprzak-Bergman I, Nowakowska B. Influence of genetic factors on the susceptibility to HBV infection, its clinical pictures, and responsiveness to HBV vaccination. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2005; 53: 139-142
- 22 He YL, Zhao YR, Zhang SL, Lin SM. Host susceptibility to persistent hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4788-4793
- 23 Wang C, Tang J, Song W, Lobashevsky E, Wilson CM, Kaslow RA. HLA and cytokine gene polymorphisms are independently associated with responses to hepatitis B vaccination. *Hepatology* 2004; 39: 978-988
- 24 Godkin A, Davenport M, Hill AV. Molecular analysis of HLA class II associations with hepatitis B virus clearance and vaccine nonresponsiveness. *Hepatology* 2005; 41: 1383-1390
- 25 Wu YF, Wang LY, Lee TD, Lin HH, Hu CT, Cheng ML, Lo SY. HLA phenotypes and outcomes of hepatitis B virus infection in Taiwan. *J Med Virol* 2004; 72: 17-25
- 26 Thio CL, Thomas DL, Karacki P, Gao X, Marti D, Kaslow RA, Goedert JJ, Hilgartner M, Strathdee SA, Duggal P, O'Brien SJ, Astemborski J, Carrington M. Comprehensive analysis of class I and class II HLA antigens and chronic hepatitis B virus infection. *J Virol* 2003; 77: 12083-12087
- 27 张淑云, 李迪, 谷鸿喜, 李兴库, 金茜, 刘伟, 杜博, 卢滨. HBV感染者人类白细胞 I, II 类抗原等位基因多态性分析. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 963-968
- 28 Han YN, Yang JL, Zheng SG, Tang Q, Zhu W. Relationship of human leukocyte antigen class II genes with the susceptibility to hepatitis B virus infection and the response to interferon in HBV-infected patients. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5721-5724
- 29 钱毅, 章廉, 侯金林. 慢性乙型肝炎病毒感染者干扰素治疗无应答与HLA-DRB1\*07的相关性. *免疫学杂志* 2002; 18: 371-374, 377
- 30 Chu RH, Ma LX, Wang G, Shao LH. Influence of HLA-DRB1 alleles and HBV genotypes on interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4753-4757
- 31 林菊生, 程元桥, 田德英, 廖家志, 刘南植, 熊平, 梁扩寰. HLA-DRB1和肿瘤坏死因子 $\alpha$ 基因多态性与肝硬化的遗传易感性. *中华内科杂志* 2002; 41: 818-821
- 32 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订. 病毒性肝炎防治方案. *中华传染病杂志* 2001; 19: 56-62
- 33 Dienstag JL, Cianciara J, Karayalcin S, Kowdley KV, Willems B, Plisek S, Woessner M, Gardner S, Schiff E. Durability of serologic response after lamivudine treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2003; 37: 748-755
- 34 Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, Dienstag JL, Schiff ER, Schalm SW, Heathcote EJ, Brown NA, Atkins M, Woessner M, Gardner SD. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 36: 186-194
- 35 Honkoop P, de Man RA, Zondervan PE, Schalm SW. Histological improvement in patients with chronic hepatitis B virus infection treated with lamivudine. *Liver* 1997; 17: 103-106