

乙肝病毒基因型与肝脏病理改变的关系

钟崇芳, 郝娃, 李卓, 孟欣, 严艳, 牛京勤, 殷继明

钟崇芳, 郝娃, 李卓, 孟欣, 严艳, 牛京勤, 殷继明, 首都医科大学附属北京佑安医院北京市卫生局肝炎研究所 北京市 100069

北京市科委重大基金项目, No. H020920020590

通讯作者: 李卓, 100069, 北京市, 首都医科大学附属北京佑安医院北京市卫生局肝炎研究所. lizhuo_youan@163.com

电话: 010-83997427

收稿日期: 2007-03-12 接受日期: 2007-04-02

Relationship between the histology and genotype of hepatitis B virus DNA in chronic hepatitis B patients

Chong-Fang Zhong, Wa Hao, Zhuo Li, Xin Meng, Yan Yan, Jing-Qin Niu, Ji-Ming Yin

Chong-Fang Zhong, Wa Hao, Zhuo Li, Xin Meng, Yan Yan, Jing-Qin Niu, Ji-Ming Yin, Hepatitis Institute of Beijing Health Bureau, Beijing You'an Hospital Affiliated to Capital University of Medical Sciences, Beijing 100069, China

Supported by Major Project Fund of Beijing Science and Technology, No. H020920020590

Correspondence to: Zhuo Li, Hepatitis Institute of Beijing Health Bureau, Beijing You'an Hospital Affiliated to Capital University of Medical Sciences, Beijing 100069, China. lizhuo_youan@163.com

Received: 2007-03-12 Accepted: 2007-04-02

Abstract

AIM: To investigate the relationship between hepatitis B virus DNA genotype and pathological changes in patients with chronic hepatitis B.

METHODS: A total of 92 chronic hepatitis B (CHB) patients were tested for HBV genotype and sub-genotypes by nested and fluorescence quantitative polymerase chain reactions, respectively. Liver biopsy specimens of all patients were taken and histological activity index (HAI) necroinflammation (HAI-NI), and fibrosis (HAI-F) scores were calculated.

RESULTS: Among the 92 cases, 17 (18.48%) had genotype B (sub-genotype B2), 17 (18.48%) had mixed B/C genotype (sub-genotype B2/Ca) and 58 (63.04%) had C (sub-genotype Ca) infections.

In the 17 CHB patients with genotype B, HAI-NI were 35.29%, 58.82% and 5.88% for G1, G2 and G3, respectively, HAI-F scores were 58.82%, 29.41% and 11.76% for S1, S2, and S3, respectively; In the 17 cases with mixed B/C genotype infection, HAI-NI were 35.29%, 52.94% and 11.76% for G1-G3, respectively, HAI-F were 23.52%, 52.94%, 23.52% for S1-S3, respectively; In the 58 patients with genotype C, HAI-NI was 31.03%, 24.14%, 36.21% and 8.62% for G1-G4, respectively, HAI-F were 25.86%, 39.66%, 5.17%, 29.31% for S1-S4, respectively. There were significant differences in the HAI-NI and HAI-F scoring in patients with different HBV genotypes ($\chi^2 = 15.13, P < 0.01$). The ages of CHB patients were significantly different between the HBV genotypes C and B. The frequencies were 58%-76% for those 21-30 years old, 17.6%-29.4% for 31-40 in genotype B, and 25% for 21-30 years old, 46.6% for 31-40, and 24.24% for > 40 in genotype C ($\chi^2 = 9.54, P < 0.05$).

CONCLUSION: The most common HBV genotype was C. Patients with HBV C had severer infections than those of other genotypes. Further, different HBV genotypes infected different ages of HBV patients.

Key Words: Hepatitis B virus; Chronic hepatitis; Genotype; Pathology; Nested-polymerase chain reaction; Fluorescence quantify polymerase chain reaction

Zhong CF, Hao W, Li Z, Meng X, Yan Y, Niu JQ, Yin JM. Relationship between the histology and genotype of hepatitis B virus DNA in chronic hepatitis B patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(16):1859-1864

摘要

目的: 探讨乙型肝炎病毒基因型与慢性乙型肝炎患者肝脏病理变化的关系。

方法: 应用乙肝病毒型特异性引物采用巢式聚合酶链反应(PCR)和荧光定量聚合酶链反应(FQ-PCR), 对北京佑安医院住院92例慢性乙型肝炎患者进行乙型肝炎病毒基因型及亚型分析, 参照2000年《病毒性肝炎防治方案》

背景资料

近年的研究表明乙型肝炎病毒可以分为A、B、C、D、E、F、G、H8个基因型; 同时每个基因型又有数个亚型。不同的HBV基因型及亚型与HBV感染后的临床转归可能有一些差异; 分析HBV基因型、基因亚型与肝脏组织病理学改变的关系, 可以使我们深入地了解不同HBV基因型及亚型与HBV感染致病的相关性。

研发前沿

HBV感染后具有较为广泛的肝脏疾病谱,既有慢性HBV携带者、慢性乙型肝炎也有肝癌患者,HBV感染后的不同结局与多种因素有关。进一步研究基因型、基因亚型与肝脏组织病理学改变的关系,可能为临床治疗提供参考依据。

对慢性肝炎进行病理分级、分期诊断。

结果: 92例慢性乙型肝炎患者中HBV基因型分布为B型17例(B2亚型), B/C混合型17例(B2/Ca亚型), C型58例(Ca亚型)。17例HBV B型感染患者中病理诊断肝脏炎症活动分级为G1-G3期分别为35.29%, 58.82%, 5.88%; 肝脏纤维化程度分级为S1-3级分别为58.82%, 29.41%, 11.76%。17例HBV B/C型感染患者中病理诊断肝脏炎症活动分级为G1-G3期35.29%, 52.94%, 11.76%; 肝脏纤维化程度分级为S1-3级23.52%, 52.94%, 23.52%。58例HBV C型感染患者中病理诊断肝脏炎症活动分级为G1-G4期31.03%, 24.14%, 36.21%, 8.62%; 肝脏纤维化程度分级为S1-4级25.86%, 39.66%, 5.17%, 29.31%; HBV三组不同基因型的慢性乙型肝炎患者肝组织病理检查有统计学意义($\chi^2 = 15.13, P < 0.01$)。HBV B型与B/C型感染患者年龄在21-30岁组58%-76%, 31-40岁组17.6%-29.4%, C型感染患者年龄在21-30岁组25%, 31-40岁组46.6%, 40岁以上有24.24%; 不同HBV基因型感染患者的年龄分布有显著性差异($\chi^2 = 9.54, P < 0.05$)。

结论: 慢性乙型肝炎患者HBV基因型中C型比例明显高于B型与B/C型。HBV C型患者肝脏病理变化较B型与B/C型严重。不同HBV基因型感染患者的年龄分布不同。

关键词: 乙型肝炎病毒; 慢性乙型肝炎; 基因型; 病理学; 巢氏聚合酶链式反应; 荧光定量聚合酶链式反应

钟崇芳, 郝娃, 李卓, 孟欣, 严艳, 牛京勤, 殷继明. 乙型肝炎病毒基因型与肝脏病理改变的关系. 世界华人消化杂志 2007;15(16):1859-1864

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1859.asp>

0 引言

乙型肝炎病毒(HBV)是嗜肝DNA病毒, 长3.2 kb。HBsAg是HBV胞膜的主要蛋白, 共有10个血清亚型, 主要为adr, adw, ayr, ayw等4种; 但是血清型的划分不能反映HBV基因组的差异。根据HBV全基因核苷酸序列异源性 $\geq 8\%$ 或者S基因区核苷酸序列异源性 $\geq 4\%$, 将HBV病毒株分为8个基因型, 即A, B, C, D, E, F, G, H型^[1-3]。HBV基因型的全球分布具有明显的地理区域分布特征^[4-6]。而近年来研究发现, 慢性乙型肝炎(CHB)患者感染乙型肝炎病毒基因型不同, 其临床转归也不同; 而也有一些报道指出乙型肝炎病毒

基因型的差异与肝脏病理改变有关。本文以北京佑安医院的部分住院慢性乙型肝炎患者为观察对象, 进行HBV血清学、病毒基因型和基因亚型与肝脏病理改变进行相关性研究, 报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 2004-12/2006-06北京佑安医院就诊住院的慢性乙型肝炎患者92例, 男76例, 女16例, 年龄16-67岁。临床诊断参照2000年全国(西安)病毒性肝炎学术会议修订的诊断标准。采集静脉血10 mL, 常规进行血生化和乙型肝炎病毒学指标检测, 并分离血清标本放置-20℃冰箱, 保存备用。乙型肝炎病毒学指标检测采用Roche公司化学发光乙肝五项诊断试剂盒, 检测血清HBsAg, 抗HBs, HBeAg, 抗HBe和抗HBc。荧光定量HBV DNA PCR诊断试剂应用达安基因公司产品。荧光定量PCR扩增仪、PCR扩增仪采用美国PE公司产品。

选择GenBank中已发表的18株HBV(包括A-F型), 应用Vector NTI suite 7软件和Tree View软件分别对全基因序列及SCX区序列进行同源性比较和分子进化关系分析, 选择最佳的分型基因片段及基因型特异性引物。引物设计: 根据HBV基因序列比较结果和Natio *et al*^[7-11]的研究设计HBV DNA引物, 由北京赛百盛生物公司合成(表1)。

1.2 方法

1.2.1 核酸提取及PCR基因扩增 采用裂解液加热煮沸法提取HBV DNA。巢氏PCR基因分型方法检测HBV基因型; PCR反应混合液为: 第1次扩增反应: 反应体积30 μ L中含模板DNA 5 μ L, dNTPs 200 μ mol/L, 引物Ps1, Ps2每个0.1 μ mol/L, Taq酶1.5 U, PCR反应循环条件为: 94℃预变性180 s, 94℃ 40 s, 55℃ 40 s, 72℃ 45 s, 扩增35个循环。第2轮扩增反应混合液A组: 取第一次PCR产物2 μ L作模板, 引物B2为0.1 μ mol/L, 引物BA1R, BB1R, BC1R各为0.08 μ mol/L, 其余同第1次扩增反应, 30 μ L反应体积; B组: 引物B2R为0.1 μ mol/L, 引物BD1, BE1, BF1每个各为0.08 μ mol/L, 其余条件同A组。循环条件为: 94℃预变性180 s, 94℃ 40 s, 58℃ 40 s, 72℃ 40 s, 扩增20个循环, 将退火温度提高到60℃, 再扩增20个循环。每次PCR反应均设阳性和阴性对照。扩增后取第2次PCR产物4 μ L, 用60 g/L的聚丙烯酰胺凝胶电泳, 溴化乙锭(EB)染色后, 紫外灯下观察结

表 1 HBV DNA基因分型巢式PCR引物序列

基因型外引物

Ps1 5'-TCACCATATTCTTGGGAACAAGA-3'

Ps2 5'-CGAACCACTGAACAAATGGC-3'

基因型内引物A组(扩增HBV基因A、B、C型)

B2 5'-GGCTCCAGTTCGGAACAGT-3'

BA1R 5'-CTCGCGGAGATTGACGAGATG-3'

BB1R 5'-CAGGTTGGTGAGTGACTGGAG-3'

BC1R 5'-GGTCCTAGGAATCCTGATGTTG-3'

基因型内引物B组(扩增HBV基因D、E、F型)

BD1 5'-GCCAACAAGGTAGGAGCT-3'

BE1 5'-CACCAGAAATCCAGATTGGGACCA-3'

BF1 5'-GCTACGGTCCAGGGTACCA-3'

B2R 5'-GGAGGCGGATATGCTGGCAA-3'

HBV 基因亚型

BJ基因亚型

1stPCR 5'-ATGCAACTTTTTACCTCTGACTA-3'

5'-ATAGGGGCATTGGTGGTCT-3'

2stPCR 5'-ATGCAACTTTTTACCTCTGACTA-3'

5'-TTCTTTATAMGGGTCAATGTCCATG-3'

Ba基因亚型

1stPCR 5'-ATGCAACTTTTTACCTCTGCTTA-3'

5'-ATAGGGGCATTGGTGGTCT-3'

2stPCR 5'-TAGCAACTTTTTACCTCTGCTTA-3'

5'-TTCTTTATAMGGGTCAATGTCCATG-3'

C1基因亚型

5'-TGTTTGGCTTTCAGTTATATG-3'

5'-AAAGGCATTAATGCTGGGT-3'

C2基因亚型

5'-TGTTTGGCTTTCAGTTATATG-3'

5'-CAAGGCAGTTTTCGAAAACAT-3'

表 2 慢性乙型肝炎患者血清HBV DNA基因型与年龄相关性比较 $n(\%)$

基因型	n	年龄组			
		21-30岁	31-40岁	41-50岁	51-60岁
B	17	13(76.5)	3(17.6)	1(5.8)	
B+C	17	10(58.8)	5(29.4)	2(11.7)	
C	58	17(29.3)	27(46.6)	10(17.2)	4(6.9)

引物C1组与C2组各为0.1 $\mu\text{mol/L}$, Taq酶1.5 U, 94 $^{\circ}\text{C}$ 预变性180 s, 94 $^{\circ}\text{C}$ 40 s, 55 $^{\circ}\text{C}$ 40 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 45 s, 扩增35个循环. 用60 g/L的聚丙烯酰胺凝胶电泳EB染色后, 紫外灯下观察结果. C1亚型PCR产物为340 bp, C2亚型PCR产物为240 bp.

1.2.2 病理组织学检查 肝组织采用常规肝穿刺活检法, 组织用苏木精-伊红网织纤维染色. 分别由两位病理科的医师读片, 进行分级分期. 慢性肝炎病理分级、分期诊断标准参照2000年《病毒性肝炎防治方案》, 组织学诊断: 肝脏炎症活动度(G)0-4级, 肝脏纤维化程度(S)0-4级.

1.2.3 荧光定量-聚合酶链反应(FQ-PCR)法检测HBV DNA含量 诊断试剂采用达安公司产品, 参照说明书操作方法进行.

统计学处理 采用SPSS10.0统计软件, 采用Fisher精确卡方检验(χ^2), t 检验方法进行统计学处理.

2 结果

2.1 巢式PCR方法检测HBV基因型结果 PCR产物为281 bp为B基因型, 122 bp为C基因型, 同时有122 bp与281 bp条带为B、C混合型. Ba亚型为110 bp, C2亚型240 bp. 92例血清进行HBV DNA检测, 结果显示B型17例(18.48%)亚型为Ba; B/C型17例(18.48%)全部为Ba/C2亚型; C型58例(63.04%)均为C2亚型. 未检测到其他基因型与亚型.

2.2 92例血清进行HBV DNA基因型检测与患者年龄比较结果 B型与B/C型感染患者年龄在21-30岁组58.8%和76.5%, 31-40岁组17.6%和29.4%, 而C型感染患者年龄在21-30岁组29.3%, 31-40岁组46.6%, 40岁以上有24.24%. 3个基因型在各同年龄组中的感染比较有显著性差异($\chi^2 = 14.03, P = 0.007$). HBV C基因型显示了随年龄增高感染率逐渐高于B型与B+C型. HBV B型感染在21-30岁组显著高于其他年龄组(表2).

2.3 肝穿病理检查 17例HBV B型感染患者中病理诊断肝脏炎症活动分级为G1期35.29%, G2期58.82%, G3期5.88%; 17例HBV B/C型感染患

果, PCR产物为281 bp为B基因型, 122 bp为C基因型, 同时有122与281 bp条带为B、C混合型.

HBV B基因亚型PCR反应条件为半巢式方法: 第1次扩增反应体积30 μL 中模板5 μL , dNTPs 200 $\mu\text{mol/L}$, 引物BJ 1st PCR各为0.1 $\mu\text{mol/L}$, Taq酶1.5 U, 94 $^{\circ}\text{C}$ 预变性180 s, 94 $^{\circ}\text{C}$ 40 s, 55 $^{\circ}\text{C}$ 40 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 45 s, 扩增35个循环. 第2轮扩增反应: 取第一次PCR产物2 μL 作模板, dNTPs 200 $\mu\text{mol/L}$, 第二次PCR引物各为0.1 $\mu\text{mol/L}$, 30 μL 反应体积; 循环条件为: 94 $^{\circ}\text{C}$ 预变性180 s, 94 $^{\circ}\text{C}$ 40 s, 58 $^{\circ}\text{C}$ 40 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 40 s, 扩增35个循环. Ba, Bj亚型条件相同. 用60 g/L的聚丙烯酰胺凝胶电泳EB染色后, 紫外灯下观察结果, Ba, Bj亚型PCR产物均为110 bp产物.

HBV C基因亚型PCR反应条件为多对引物PCR法: 分别采用C1组和C2组引物, 扩增反应总体积30 μL 其中模板DNA 5 μL , dNTPs 200 $\mu\text{mol/L}$,

创新盘点

本研究结果显示不同年龄组HBV基因型分布存在差异, 在HBV B基因型在青年组高于C基因型; C基因型分布无年龄组差异; C基因型HBV感染患者肝脏炎症与纤维化较B基因型严重. 本研究发现的主要HBV基因亚型是Ba和C2亚型.

应用要点
对HBV不同基因型与亚型感染与临床转归的相关性分析,结合病理学诊断对判断慢性乙型肝炎患者的愈后可能具有临床意义。

表 3 HBV基因型与肝脏病理诊断 $n(\%)$

HBV基因型	n	炎症活动度分级				纤维化分期			
		G1	G2	G3	G4	S1	S2	S3	S4
B	17	6(35.29)	10(58.82)	1(5.88)	0(0.00)	10(58.82)	5(29.41)	2(11.76)	0(0.00)
C	58	18(31.03)	14(24.14)	21(36.21)	4(8.62)	15(25.86)	23(39.66)	3(5.17)	17(29.31)
B/C	17	6(35.29)	6(35.29)	2(11.76)	0(0.00)	4(23.52)	9(52.94)	4(23.52)	0(0.00)

者中G1期35.29%, G2期35.29%, G3期11.76%; 58例HBV C型感染患者中G1期31.03%, G2期24.14%, G3期36.21%, G4期8.62%, 3种不同HBV基因型的慢性乙型肝炎患者组比较炎症分级有统计学意义($\chi^2 = 15.13, P = 0.004$).

肝脏纤维化程度分级比较17例HBV B型感染患者为S1级58.82%, S2级29.41%, S3级11.76%. 17例HBV B+C混合型感染者为S1级23.52%, S2级52.94%, S3级23.52%. 58例HBV C型感染患者中S1级25.86%, S2级39.66%, S3级5.17%, S4级29.31%. 3组比较也有统计学意义($\chi^2 = 9.54, P = 0.049$, 表3).

2.4 HBV基因型与慢性乙型肝炎患者的肝功能、凝血酶原时间的关系比较 不同HBV基因型的慢性乙型肝炎患者的肝功能、凝血酶原时间的关系比较无统计学意义(表4).

2.5 慢性乙型肝炎患者中HBeAg与HBV基因型的相关性 92例慢性乙型肝炎患者中HBeAg阳性75例(81.52%), 其中B基因型15例(20.0%), C基因型46例(61.3%), B/C基因型14例(18.7%); HBeAg阴性17例(18.48%)其中B基因型2例(11.77%), C基因型12例(70.59%), B/C基因型3例(17.64%). HBeAg阳性率在B, C, B/C不同基因型的慢性乙型肝炎患者中分别为88.24%, 79.31%, 82.35%显著高于HBeAg阴性者.

3 讨论

HBV感染后具有较为广泛的肝脏疾病谱, 既有慢性HBV携带者、慢性乙型肝炎也有肝癌患者, HBV感染后的不同结局与多种因素有关^[12-19]. 乙型肝炎病毒不同的基因型感染导致不同的结果已经有一些文献报道, 国外Kao *et al*^[20]报道了270例HBV B或C基因型感染的患者, 研究结果发现在50岁以上肝癌患者中, C基因型比例明显高于B基因型; 而与此相反, 在50岁以下肝癌患者中B基因型较C基因型更易发展成肝癌. 日本千叶大学的Sumi *et al*^[21]报道了一项585例慢性乙型肝炎患者的多项研究(其中包括经组织学证

表 4 HBV基因型与慢性乙型肝炎患者的肝功能、凝血酶原时间的关系比较(mean \pm SD)

基因型	ALT (U/L)	TBL(μ mol/L)	PT(s)
B	156.8 \pm 114.5	14.2 \pm 11.2	13.11 \pm 1.1
C	162.9 \pm 104.9	21.2 \pm 13.1	15.2 \pm 1.2
B+C	159.7 \pm 121.2	20.2 \pm 11.9	15.1 \pm 1.4

实的258例慢性乙型肝炎和74例肝癌患者)结果发现: HBV B基因型的患者HBeAg阴性率和累积的HBe血清转化率显著高于C基因型患者(P分别为0.01和0.02); 多变量分析发现B基因型、前C突变、ALT水平和重度肝组织学变化是HBe血清转化的独立相关因素; 肝脏病理学证实在晚期肝纤维化患者中, B基因型的比例明显低于C基因型, 而且这种现象只发生在年龄小于45岁的患者中, 在大于45岁的患者中并未显示出差异, 同时研究人员认为B基因型感染较C基因型血清转换率更早, 肝纤维化程度及肝细胞癌发生率都比较低.

我国也有一些相关的报道, C基因型HBV感染者预后比B基因型者差, 可能与C基因型HBV感染病毒不易被清除, 病毒血症水平高, 持续时间长有关^[22-24]. 如唐跃华 *et al*^[25]报道了73例HBeAg阴性与73例HBeAg阳性的慢性乙型肝炎患者进行肝组织病理炎症分级、HBV DNA水平监测与血清HBeAg对比分析, 结果显示, HBeAg阴性的慢性乙型肝炎患者HBV DNA水平为 10^5 copies/mL与肝组织学炎症的相关性有显著性意义; 而HBeAg阳性的慢性乙型肝炎患者HBV DNA水平为 10^8 copies/L与肝组织学炎症的相关性无统计学差异. 因此患者血清HBV DNA水平可以作为判断HBeAg阴性的慢性乙型肝炎患者肝组织炎症损伤程度的指标; HBeAg阴性的慢性乙型肝炎患者HBV DNA复制活跃, 可能存在于HBV的前C区或C区变异; 而血清HBV DNA水平不能反映HBeAg阳性的慢性乙型肝炎患者肝组织炎症损伤程度.

李雅娟 *et al*^[26]的研究表明HBeAg阳性与HBeAg阴性的慢性乙型肝炎患者的基因型分布不同, HBeAg阳性的C基因型及B/C混和型感染的比例高于HBeAg阴性感染组; HBeAg阴性组的B基因比例高于HBeAg阳性组。陈公英 *et al*^[27]的研究显示在慢性乙型肝炎患者中年龄、肝功能及凝血酶原之间无显著性差异的B、C HBV基因型患者, 其肝组织病变与基因型显著相关; 肝组织炎症分级和纤维化分期以B/C混和型为重, C型重于B型; 肝组织炎症分级和纤维化分期有显著相关性, 随炎症分级加重B型所占比例从G0-1的52.3%-53.35%, 到G4的30.7%, 而B/C混和型比例从G0的4.7%增加到G4的33.7%。C基因型患者的HBeAg阳性率和HBV DNA水平略高于B基因型患者, 但无统计意义。

我们的研究结果显示在 不同年龄组的慢性乙型肝炎患者中, HBV基因型有显著差异, B基因型患者的年龄比较集中在低年龄组; 76.5 % 是21-30岁年龄组的年轻患者, 5.8% 41-50岁年龄组的中年患者, 随着年龄的增长B基因型的感染逐渐减少; B/C混和型感染患者在年龄分布上介于B基因和C基因型之间; C基因型中29.3% 21-30岁年龄组是年轻患者, 46.6% 31-40岁年龄组中年患者, 17.2% 41-50岁年龄组和6.9% 51-60岁年龄组的老年患者。HBV C基因型可能由于病毒不易被清除, 而病毒血症持续时间较长, 因而在各年龄组分散存在, 本研究的病理诊断显示C基因型患者肝脏炎症与纤维化程度较B基因型严重, 这种差异与HBV基因型有关, 而在肝功能血生化检查方面并无明显差异。HBeAg阳性率在B, C, B/C不同基因型的慢性乙型肝炎患者中分别为88.24%, 79.31%, 82.35%显著高于HBeAg的阴性率。李雅娟 *et al*的研究结果“HBeAg阳性的C基因型及B/C混和型感染的比例高于HBeAg阴性感染”大致相同; 而与HBeAg阴性组的B基因比例高于HBeAg阳性组结果不同。可能由于所入组患者的不同而有差异; 尚应进行相关的寻访观察, 进一步了解HBV基因型和亚型的临床意义。

4 参考文献

- Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H, Sastrosoewignjo RI, Imai M, Miyakawa Y, Mayumi M. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol* 1988; 69 (Pt 10): 2575-2583
- Norder H, Hammas B, Lofdahl S, Courouce AM, Magnius LO. Comparison of the amino acid

sequences of nine different serotypes of hepatitis B surface antigen and genomic classification of the corresponding hepatitis B virus strains. *J Gen Virol* 1992; 73 (Pt 5): 1201-1208

- Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C, Zoulim F, Fried M, Schinazi RF, Rossau R. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 2000; 81: 67-74
- 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: 2059-2073
- Tanaka Y, Hasegawa I, Kato T, Orito E, Hirashima N, Acharya SK, Gish RG, Kramvis A, Kew MC, Yoshihara N, Shrestha SM, Khan M, Miyakawa Y, Mizokami M. A case-control study for differences among hepatitis B virus infections of genotypes A (subtypes Aa and Ae) and D. *Hepatology* 2004; 40: 747-755
- Norder H, Courouce AM, Coursaget P, Echevarria JM, Lee SD, Mushahwar IK, Robertson BH, Locarnini S, Magnius LO. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes. *Intervirology* 2004; 47: 289-309
- Sugauchi F, Kumada H, Sakugawa H, Komatsu M, Niitsuma H, Watanabe H, Akahane Y, Tokita H, Kato T, Tanaka Y, Orito E, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. Two subtypes of genotype B (Ba and B₁) of hepatitis B virus in Japan. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1222-1228
- Huy TT, Ushijima H, Quang VX, Win KM, Luengrojanakul P, Kikuchi K, Sata T, Abe K. Genotype C of hepatitis B virus can be classified into at least two subgroups. *J Gen Virol* 2004; 85: 283-292
- Shiina S, Fujino H, Uta Y, Tagawa K, Unuma T, Yoneyama M, Ohmori T, Suzuki S, Kurita M, Ohashi Y. Relationship of HBsAg subtypes with HBeAg/anti-HBe status and chronic liver disease. Part I: Analysis of 1744 HBsAg carriers. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 866-871
- Mayerat C, Mantegani A, Frei PC. Does hepatitis B virus (HBV) genotype influence the clinical outcome of HBV infection? *J Viral Hepat* 1999; 6: 299-304
- Lindh M, Gonzalez JE, Norkrans G, Horal P. Genotyping of hepatitis B virus by restriction pattern analysis of a pre-S amplicon. *J Virol Methods* 1998; 72: 163-174
- 许军, 王齐欣, 蒋栋, 杨柳明, 赵延龙, 陈红松, 魏来, 王宇. 乙型肝炎病毒基因型与病情轻重的关系. *中华肝脏病杂志* 2003; 11: 11-14
- 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学会分会. 病毒性肝炎防治方案. *中华肝脏病杂志* 2000; 8: 324-329
- Ding X, Mizokami M, Yao G, Xu B, Orito E, Ueda R, Nakanishi M. Hepatitis B virus genotype distribution among chronic hepatitis B virus carriers in Shanghai, China. *Intervirology* 2001; 44: 43-47
- Ding X, Mizokami M, Ge X, Orito E, Iino S, Ueda R, Nakanishi M. Different hepatitis B virus genotype distributions among asymptomatic carriers and patients with liver diseases in Nanning, southern China. *Hepatol Res* 2002; 22: 37-44
- Ding X, Gu H, Zhong ZH, Zilong X, Tran HT, Iwaki

同行评价
本文从临床的病例中探讨了乙型肝炎病毒基因型与肝脏病理改变的关系, 方法先进, 结果可信, 有一定的临床意义。

- Y, Li TC, Sata T, Abe K. Molecular epidemiology of hepatitis viruses and genotypic distribution of hepatitis B and C viruses in Harbin, China. *Jpn J Infect Dis* 2003; 56: 19-22
- 17 范金水, 庄辉, 李远贵, 朱晓洁, 徐德忠, 马为民, 王跃民, 陈雅洁, 姜国强, 马廷贤. 我国8城市HBsAg阳性和阴性乙肝患者的病毒血清型和基因型分析. *中化微生物学和免疫学杂志* 1998; 18: 88-92
- 18 阎丽, 侯金林, 王战会, 牛贞玉, 郭亚兵, 骆抗先. 宁夏地区乙型肝炎病毒基因型分布及D基因型的测序鉴定. *解放军医学杂志* 2000; 25: 4-7
- 19 夏国梁, Omana V, Nainan, 贾志远, 刘洪斌, 罗述斌, 李荣成, 曹慧霖, 刘崇柏, Harold S Margolis. 乙型肝炎病毒基因型和血清亚型在我国部分地区的分布及其特点. *中华流行病学杂志* 2001; 22: 348-351
- 20 Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Genotypes and clinical phenotypes of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1207-1209
- 21 Sumi H, Yokosuka O, Seki N, Arai M, Imazeki F, Kurihara T, Kanda T, Fukai K, Kato M, Saisho H. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. *Hepatology* 2003; 37: 19-26
- 22 Yuen MF, Fung SK, Tanaka Y, Kato T, Mizokami M, Yuen JC, Wong DK, Yuan HJ, Sum SM, Chan AO, Wong BC, Lai CL. Longitudinal study of hepatitis activity and viral replication before and after HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B patients infected with genotypes B and C. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5036-5040
- 23 Orito E, Mizokami M, Sakugawa H, Michitaka K, Ishikawa K, Ichida T, Okanoue T, Yotsuyanagi H, Iino S. A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. Japan HBV Genotype Research Group. *Hepatology* 2001; 33: 218-223
- 24 Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. *Gastroenterology* 2002; 122: 1756-1762
- 25 唐跃华, 谢建敏, 梁玉全, 刘建辉. 慢性乙型肝炎患者血清HBeAg、HBV DNA与肝组织炎症关系的探讨. *中华传染病杂志* 2005; 23: 338-341
- 26 李雅娟, 庄辉, 李杰, 董庆鸣, 陈雅洁, 牛俊奇, 马为民, 赵伟, 赵保安, 钟金群. 乙型肝炎病毒感染者病毒基因型和亚型分布及其临床意义. *中华肝脏病杂志* 2005; 13: 724-729
- 27 陈公英, 邵俊斌, 徐岱, 陈洁, 黄劲松, 余吉仙, 谢蕾, 刘春涛, 俞哲, 吴惟一. 浙江省乙型肝炎病毒B、C基因型感染者临床和肝组织病理的比较. *中华传染病杂志* 2006; 24: 113-115

电编 何基才 编辑 张焕兰

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

2007 年原位肝脏移植新技术及进展学习班通知

本刊讯 为促进国内肝脏移植领域的交流与合作, 为拟开展肝脏移植的同道提供技术支持, 提高我国肝移植的技术水平, 推动肝移植的健康发展, 中山大学附属第三医院肝脏移植中心将于2007-08-29/09-02与《世界华人消化杂志》合作举办“原位肝脏移植新技术及进展”学习班, 由中山大学器官移植研究所所长陈规划教授主持, 并邀请海内外肝移植知名专家授课, 就目前我国肝移植存在的重点和难点问题以及近几年来肝移植技术的新进展进行学术讲座。

中山大学附属第三医院肝脏移植中心是广东省器官移植研究所和中山大学器官移植研究所挂靠单位, 也是广东省卫生厅重点专科和广东省器官移植学会主任委员单位。目前, 已开展近1000例肝脏移植术, 术后1 a生存率超过80%, 居国内领先水平。本中心已举办3期肝脏移植技术学习班, 并协助国内60余家单位开展了肝脏移植术。本项目为2007年国家级继续医学教育项目, 项目编号为: 2007-04-10-024, 授予 I 类学分14分。授课内容主要涉及肝脏移植手术技巧、高危受者的麻醉管理、重症感染病人的无肝素化持续血液净化治疗、个体化免疫抑制方案、术后随访管理系统、抗乙肝病毒治疗新策略、西罗莫司及超声造影技术在肝脏移植中的应用等方面。学习对象为省级、地市级医院的医护人员。

收费标准: 培训费900元/人(统一安排食宿, 费用自理)

通讯地址: 510630, 广州市天河路600号, 中山大学附属第三医院肝脏移植中心。联系人: 汪根树 电话: 020-87595523 传真: 020-87595523 E-mail: chengying_827@163.com。