

兰州地区乙型肝炎病毒基因型分布与临床的相关性

李彩东, 吴斌, 段正军, 田鹏飞

■背景资料

乙型肝炎病毒 (HBV) 感染后的临床过程除了与宿主的免疫状况、感染方式等有关外, 与感染病毒株的基因型种类也密切相关。HBV 基因型存在典型的地域分布差异, 且不同基因致病性不同。

李彩东, 吴斌, 段正军, 田鹏飞, 兰州市第二人民医院肝病研究所
甘肃省兰州市 730046

作者贡献分布: 此课题由李彩东及吴斌设计, 研究过程由段正军及田鹏飞操作完成; 数据分析由李彩东、段正军及田鹏飞完成; 本论文写作、修改和审阅由李彩东完成。

通讯作者: 李彩东, 主任药师, 教授, 730046, 甘肃省兰州市城关区靖远路388号, 兰州市第二人民医院肝病研究所。

lzicaidong@163.com

电话: 0931-8361836 传真: 0931-8361836

收稿日期: 2011-06-29 修回日期: 2011-09-04

接受日期: 2011-09-26 在线出版日期: 2011-12-08

Distribution and clinical significance of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B virus infection in Lanzhou

Cai-Dong Li, Bin Wu, Zheng-Jun Duan, Peng-Fei Tian

Cai-Dong Li, Bin Wu, Zheng-Jun Duan, Peng-Fei Tian,
Research Institute of Liver Disease, the Second People's
Hospital of Lanzhou, Lanzhou 730046, Gansu Province,
China

Correspondence to: Cai-Dong Li, Professor, Research
Institute of Liver Disease, the Second People's Hospital of
Lanzhou, Lanzhou 730046, Gansu Province,
China. lzicaidong@163.com

Received: 2011-06-29 Revised: 2011-09-04

Accepted: 2011-09-26 Published online: 2011-12-08

Abstract

AIM: To investigate the distribution of hepatitis B virus (HBV) genotypes in patients with chronic HBV in Lanzhou, and to explore the relationship of HBV genotype with sex and age, clinical patterns of chronic HBV infection, and HBV replication.

METHODS: Serum samples from 532 patients with chronic HBV infection in Lanzhou, including 112 chronic asymptomatic HBV carriers (ASC), 256 patients with chronic hepatitis B (CHB), 148 patients with liver cirrhosis (LC) and 16 patients with hepatocellular carcinoma (HCC), were analyzed by fluorescence PCR for HBV genotyping. The relationship of HBV genotypes with sex and age, clinical patterns of chronic HBV infection, and serological data were analyzed.

RESULTS: Of all patients, 31.58% (168/532) had genotype B, 60.15% (320/532) had genotype C, and 6.02% (32/532) had genotype B+C. There was a statistically significant difference in the distribution of genotypes B and C ($\chi^2 = 47.34$, $P = 0.036$). The proportion of genotype C was significantly higher than that of genotype B in the ASC and CHB groups ($\chi^2 = 11.56$, 5.41 ; $P = 0.001$, 0.04). The proportion of genotype C in the CHB and LC groups were significantly higher than that in the ASC group ($\chi^2 = 11.56$, 6.73 ; $P = 0.001$, 0.018). HBV DNA levels in patients with genotype C were higher than those in patients with genotype B ($6.41 \log \text{copies/mL} \pm 1.15 \log \text{copies/mL}$ vs $5.88 \log \text{copies/mL} \pm 1.30 \log \text{copies/mL}$, $\chi^2 = 11.3$, $P = 0.001$). The rate of HBeAg positivity was significantly lower in patients with genotype B than in those with genotype C ($\chi^2 = 13.37$, $P < 0.001$). ALB value was significantly lower in patients with genotype C than in those with genotype B ($t = 4.007$, $P = 0.001$). By sex, there were statistically significant differences in the proportions of genotypes B and C ($\chi^2 = 21.43$, 12.8 ; both $P < 0.01$).

CONCLUSION: Genotypes B, C and B/C HBV exists in Gansu Province, and genotype C is the major genotype in this area, especially in ASC, CHB and LC patients. HBV genotypes were significantly associated with HBV DNA levels, HBeAg positivity and ALB value.

Key Words: Hepatitis B virus; Genotype; Fluorescence PCR; Distribution; Clinical correlation

Li CD, Wu B, Tian PF, Duan ZJ. Distribution and clinical significance of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic HBV infection in Lanzhou. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(34): 3520-3525

摘要

目的: 了解兰州地区乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 基因型分布特点, 探讨其与慢性HBV感染者的性别和年龄、不同临床疾病谱、病毒复制水平的关系。

方法: 选择兰州地区慢性HBV感染者532例,

■同行评议者

唐南洪, 教授, 福建医科大学附属协和医院肝胆外科研究所

其中慢性无症状乙型肝炎表面抗原携带者(asymptomatic HBV carriers, ASC)112例、慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)256例、肝炎后肝硬化(liver cirrhosis, LC)148例及原发性肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)16例。采用PCR荧光法检测HBV基因型, 并对其与性别、年龄、临床分型和病毒复制水平的关系进行分析。

结果: PCR荧光法可快速准确鉴定HBV基因型。兰州地区HBV基因型以C型为主60.15%(320/532), 其次为B型31.58%(168/532), B、C混合型32例(6.02%), 未分型12例(2.25%), C基因型为优势基因型($\chi^2 = 47.34$, $P = 0.000$); C基因型在ASC和CHB组所占比例均显著高于B基因型($\chi^2 = 11.56$, $P = 0.001$; $\chi^2 = 5.41$, $P = 0.04$); C基因型感染者在CHB和LC组的所占比例显著高于ASC组($\chi^2 = 11.56$, $P = 0.001$; $\chi^2 = 6.737$, $P = 0.018$); C基因型的HBVDNA水平明显高于B和BC型混合型($\chi^2 = 11.3$, $P = 0.001$); B基因型患者血清HBeAg阳性率83.33(140/168)显著低于C基因型的血清HBeAg阳性率91.25%(292/320)($\chi^2 = 13.37$, $P < 0.001$); C基因型患者的ALT、AST及TBIL均高于B型, 但无统计学意义。C基因型ALB显著低于B基因型($t = 4.007$, $P = 0.001$); 男女性别中均以C基因型占优势, 分别为56.00%和72.73%, 差异有统计学意义($\chi^2 = 85.71$, $P = 0.000$; $\chi^2 = 51.20$, $P = 0.000$)。

结论: 兰州地区存在HBV的B、C和BC混合基因型, C基因型为本地区的优势基因型; C基因型HBV DNA水平和HBeAg阳性率显著高于B型, ALB显著低于B型, 提示C基因型较B型更容易发展为严重肝病。

关键词: 乙型肝炎病毒; 基因型; PCR荧光法; 分布; 临床相关性

李彩东, 吴斌, 段正军, 田鹏飞. 兰州地区乙型肝炎病毒基因型分布与临床的相关性. 世界华人消化杂志 2011; 19(34): 3520-3525
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3520.asp>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)为双链DNA病毒, 属嗜肝病毒, HBV感染后的临床过程除了与宿主的免疫状况、感染方式等有关外, 与感染病毒株的基因型种类也密切相关。根据HBV全基因组测序结果, 规定核苷酸序列异质性 $\geq 8\%$ 或S基因核苷酸序列异质性 $\geq 4\%$, 将

HBV分为A-H 8种基因型。HBV基因型存在典型的地域分布差异, 且不同基因致病性不同, HBV基因型与病毒的传播方式、抗病毒药物的疗效及预后都有一定的相关性。兰州地区是慢性乙型肝炎高发地区, 为了解兰州地区乙型肝炎病毒基因型分布特点, 探讨其与慢性HBV感染者的性别和年龄、不同临床疾病谱、病毒复制水平的关系, 我们采用PCR荧光技术对兰州地区慢性HBV感染者血清中HBV DNA进行基因分型测定。

1 材料和方法

1.1 材料 全部病例均为2009-02/2009-12兰州市第二人民医院住院及肝病专家门诊就诊的慢性HBV感染者, 其乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性和HBV-DNA含量 $>10^4$ copies/mL, 共532例。年龄2-66(平均 32.7 ± 14.87)岁; 病程1-41(平均 9.85 ± 11.01)年; 男400例, 女132例; 其中临床诊断为慢性乙型肝炎表面抗原携带者(asymptomatic HBV carriers, ASC)112例, 慢性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)256例, 肝炎后肝硬化(liver cirrhosis, LC)148例, 原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)16例, 诊断符合2010中华医学会肝病学分会与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^[1]。以上4组病例均排除丙型肝炎病毒感染和其他导致肝脏病变的疾病。血清-70℃保存。HBV标志物(HBsAg、HBeAg、抗-HBe和抗-HBc)试剂盒由英科新创科技有限公司提供; 血清生化指标检测试剂盒由北京九强生物技术有限公司提供; HBV DNA浓度测定试剂盒由上海科华生物工程股份有限公司提供, 试剂盒检测下限 1×10^3 copies/mL; HBV基因分型PCR检测试剂盒由上海克隆生物高技术有限公司提供, 试剂盒检测下限 10^3 IU/mL。包括样品处理用试剂: 核酸提取液A、核酸提取液B、PCR缓冲液、B型探针、C型探针、Taq切酶等。美国ABI-7300全自动定量PCR仪, 美国贝克曼SYNCHRON CX5 全自动生化分析仪等。

1.2 方法

1.2.1 HBV DNA定量测定: 采用FQ-PCR方法测定HBVDNA, 严格按试剂盒说明进行操作, 检测值大于或等于 1×10^3 copies/mL为阳性。

1.2.2 HBV血清学标记物检测: HBsAg、HBeAg、抗-HBe和抗-HBc检测应用酶联免疫吸附试验(ELISA)法, 严格按试剂盒说明进行

■ 研究前沿

性别对乙型肝炎基因型是否确实存在易感性的差异, 或不同性别的免疫功能是否存在不同, 仍需更多的研究证实, 其机制有待探讨。

■相关报道

文献报道国内以基因C型和B型占绝对优势,南方以基因B型为主,北方以基因C型为主,D型仅见于西部及少数民族地区,A型较为罕见。但是各地报道的基因型分布特点有较大的差异,确切分布状况还不十分清楚。

表 1 慢性乙型肝炎病毒感染532例的临床基本情况 (mean ± SD)

临床 诊断	<i>n</i>	性别 (男/女)	年龄 (岁)	ALT (IU)	AST (IU)	HBV DNA (Logcopies/mL)	HBeAg(%)	HBeA(%)
ASC	112	76/36	23.14 ± 10.74	62.93 ± 94.02	49.64 ± 40.33	6.86 ± 1.11	112/112(100.00)	0/112(0.00)
CHB	256	184/72	37.12 ± 12.98	131.69 ± 169.67	78.50 ± 95.18	6.26 ± 1.28	224/256(87.50)	16/256(6.25)
LC	148	128/20	43.11 ± 13.18	157.43 ± 218.12	109.00 ± 123.89	5.81 ± 1.07	124/148(83.78)	16/148(10.81)
HCC	16	12/4	57.00 ± 11.11	141.00 ± 157.11	97.00 ± 93.89	5.94 ± 1.42	4/16(25.00)	12/16(75.00)

HBeAg阳性: 其中包括(1)HBsAg(+), HBeAg(+), HBcAb(+)余项均为阴性; (2)HBsAg(+), HBeAg(+), HBcAb(+)余项均为阴性; HBeAg阴性: 其中包括(1)HBsAg(+), HBeAb(+), HBcAb(+)余项均为阴性; (2)HBsAg(+), HBeAb(+), HBcAb(+)余项均为阴性。

操作。

1.2.3 HBV DNA基因型测定: HBV DNA基因分型采用PCR荧光法, 检测严格按照试剂盒(上海克隆生物高技术有限公司, 试剂盒检测下限 10^3 IU/mL)说明书进行操作。该试剂采用聚合酶链式反应(PCR)结合Taqman荧光探针技术, FAM波长检测B型HBV, HEX波长检测C型乙型肝炎病毒。(1)样本处理: 取血清标本100 μ L加核酸提取液100 μ L, 振荡混匀15 s, 13 000 r/min, 离心10 min, 取上清液作PCR反应的模; (2)基因扩增: 处理标本及配制反应体系后, 分别加入B型、C型荧光探针, PCR反应条件按操作说明, 取上清液4 μ L分别加入含有36.4 μ L各型基因型混合液的反应管中, 混匀, 13 000 r/min离心数秒, 反应管置于7300定量荧光仪上, 反应条件为50 $^{\circ}$ C 2 min, 94 $^{\circ}$ C 2 min, 再按93 $^{\circ}$ C 10 s \rightarrow 60 $^{\circ}$ C 45 s循环40次, 荧光检测在60 $^{\circ}$ C, 荧光通道检测选择FAM和HEX; (3)结果判定: 取高于样本噪声线和阴性对照的荧光值作为检测阈值, 以Ct值判断乙型肝炎病毒的基因型。(4)质量控制: 试剂质量完好并操作正确, 分型对照应检测为相应的型别, 对应Ct值 \leq 36阴性对照应表现为阴性结果。

1.2.4 血清生化指标检测: 肝功能采用全自动系列化分析仪进行检测, 包括血清丙氨酸基转移酶(alanine aminotransaminase, ALT)、血清天门冬氨酸基转移酶(aspartate amino transferase, AST)、血清碱性磷酸酶(assembly language program, ALP)、血清谷氨酰基转移酶(glutamyl transpeptidase, GGT)、血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)、血清直接胆红素(direct bilirubin, DB)、血清总蛋白(total protein, TP)、血清白蛋白(albumin, ALB)、血清球蛋白(globulin, GLB)、血清白蛋白/球蛋白(A/G), 按试剂盒说明进行操作。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件, 计量

资料用 t 检验, 计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HBV感染者的临床基本情况 532例慢性HBV感染者中, 男性400例(75.2%, 400/532), 女性132例(24.8%, 132/532), 差异有统计学意义($\chi^2 = 33.75$, $P < 0.001$); 35岁以下和35岁以上分别占52.6%(280/532)、47.4%(252/532), 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.37$, $P > 0.05$); 在4组HBV感染患者中从CHB到HCC, 女性的患病率逐渐减少, 患者的平均年龄逐渐增高。在LC和HCC组ALT、AST水平显著高于其他各组。ASC组患者血清HBVDNA载量最高, LC和HCC组则明显低于其他组; 在临床分型组HBeAg阳性率依次分别为ASC 100.0%(112/0)、CHB 87.50%(234/32)、LC 83.178%(124/24)、HCC 25.00%(4/12); 而HBeAb阳性率则依次分别为ASC 0.0%(0/112)、CHB 6.25%(16/240)、LC 10.81%(16/132)、HCC 75.00%(12/4)。可见HBeAg阳性率逐渐降低, 而HBeAb阳性率则逐渐升高(表1)。

2.2 慢性HBV感染者的基因型分型分布 532例慢性HBV感染者中, HBV DNA基因分型结果为: B型168例(31.58%)、C型320例(60.15%)、BC混合型32例(6.02%), 未定型12例(2.25%)。C型显著多于B型, 差异有统计学意义($\chi^2 = 47.34$, $P = 0.000$)。

2.3 HBV基因型与临床疾病谱的关系 在各临床分型的慢性HBV感染者中, C基因型在ASC、CHB、LC和HCC中的构成比依次为75.00%、57.81%、56.76%和25.00%; B基因型在ASC、CHB、LC和HCC中的构成比依次为14.29%、32.81%、40.54%和50.00%, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。ASC、CHB和LC组C基因型所占比例均显著高于B基因型, 差异有统计学意义。

表 2 532例HBV基因型与临床疾病谱的关系 $n(\%)$

临床诊断	n	年龄(岁)	B型	C型	B+C型	未定型
ASC	112	23.14 ± 10.74	16(14.29)	84(75.00) ^b	8(7.14)	4(3.57)
CHB	256	37.12 ± 12.98	84(32.81) ^d	148(57.81) ^b	24(9.38)	0(0.00)
LC	148	43.11 ± 13.18	60(40.54) ^c	84(56.76) ^a	0(0.00)	4(2.70)
HCC	16	57.00 ± 11.11	8(50.00)	4(25.00)	0(0.00)	4(25.00)

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs B基因型; ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$ vs ASC组.

表 3 不同性别、年龄患者HBV基因分型结果 $n(\%)$

对比项目	n	基因型			
		B	C	B+C	未定型
性别					
男	400 ^d	144(36.00) ^d	224(56.00) ^{bd}	20(5.00)	12(3.00)
女	132	24(18.18)	96(72.73) ^b	12(9.09)	0(0.00)
年龄(岁)					
<35	280	80(28.57)	184(65.71)	12(4.29)	4(1.43)
≥35	252	88(34.92)	136(53.97)	20(7.94)	8(3.17)
合计	532	168(31.57)	320(60.15)	32(6.02)	12(2.26)

^b $P<0.01$ vs B基因型; ^d $P<0.01$ vs 女性.

表 4 HBV基因型与HBV DNA水平的相关性

HBV基因型	n	HBV DNA(Igcopies/mL)	t 值	P 值
C	320	6.41 ± 1.15	49.69	<0.001
B	168	5.88 ± 1.30 ^b	30.75	<0.001
B+C	32	5.72 ± 1.15 ^b	14.09	<0.001
未定型	12	4.29 ± 0.35 ^b	21.47	<0.050

^b $P<0.01$ vs C基因型.

表 5 HBV基因型与HBeAg、抗-HBe的关系

HBV基因型	n	HBeAg阳性(%)	HBeAb阳性(%)
B	168	83.33(140/168) ^{bd}	11.90(20/168)
C	320	91.25(292/320) ^d	5.00(16/320)
B+C	32	75.00(24/32) ^b	12.50(4/32)
未定型	12	66.67(8/12) ^b	33.33(4/12)
合计	532	87.22(464/532)	8.27(44/532)

^b $P<0.01$ vs C基因型; ^d $P<0.01$ vs HBeAb阳性.

($P<0.05$ 或 $P<0.01$). B型在LC患者中占的比例比在ASC、CHB中高, 而C型呈相反的趋势; C型在ASC中比例比在CHB和LC中高, 但差异无统计学意义($P>0.05$). 各种临床类型中基因型分布的比较, B型感染者CHB、LC与ASC相比 P 值均小于0.05或0.01; C型感染者CHB、LC与ASC相比(均 $P<0.01$, 表2).

2.4 HBV基因型与性别、年龄的关系 532例慢性HBV感染者中, 男性400例(75.2%, 400/532), 女性132例(24.8%, 32/532). 35岁以下和35岁以上分别占52.6%(280/532)和47.4%(252/532), 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.37$, $P>0.05$). 男女性别中均以C基因型占优势, 分别为56.00%和72.73%, 差异有统计学意义($\chi^2 = 85.71$, $P =$

0.0000; $\chi^2 = 51.20$, $P = 0.0000$). C基因型平均年龄为(34.00 ± 14.32)岁, B基因型平均年龄为(33.24 ± 15.73)岁, 两组年龄差异无统计学意义($P>0.05$); B基因型与C基因型发展为肝癌的年龄分别为(56.50 ± 2.12)岁和(71.00 ± 0.06)岁, B基因型肝癌患者年龄虽相对较轻, 但因病例有限(8例), 两者年龄差异无统计学意义. 不同性别、年龄患者HBV基因型分布情况见表3.

2.5 HBV基因型在不同病毒复制水平患者中的分布 532份慢性ASC、CHB、LC、HCC患者血清中HBV DNA含量在 2.31×10^4 ~ 7.95×10^9 copies/mL之间, 均值为 7.96×10^6 copies/mL; 经 t 检验, C基因型的HBV DNA水平明显高于B和

同行评价

本研究设计尚合理, 结果可靠, 结论可信, 对临床研究有一定的帮助作用.

表 6 HBV基因型与肝功能的关系 (mean \pm SD)

基因型	n	年龄(岁)	TBL(μ mol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALB(g/L)
B	168	33.24 \pm 15.73	31.07 \pm 63.29	125.67 \pm 145.02	82.56 \pm 105.69	30.55 \pm 5.84
C	320	34.00 \pm 14.32	41.51 \pm 69.99	130.16 \pm 197.19	86.17 \pm 92.73	28.68 \pm 4.32 ^b
B+C	32	37.63 \pm 11.77	15.70 \pm 4.73 ^a	99.37 \pm 55.13	61.63 \pm 31.71	27.56 \pm 4.87
未定型	12	37.67 \pm 5.69	33.53 \pm 16.06	31.00 \pm 14.80	39.33 \pm 9.45	31.24 \pm 5.02

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs B基因型.

BC型混合型, 差异有统计学意义($t = 4.007$, $P = 0.001$), B型与B/C混合型患者的HBV DNA水平差异无统计学意义($t = 1.767$, $P > 0.05$, 表4).

2.6 HBV基因型与HBeAg、抗-HBe的关系
HBeAg阳性患者与HBeAb阳性患者的基因分型的构成比, 差异有统计学意义($P < 0.01$). 168例B型HBV感染者中血清HBeAg阳性者140例(83.33%), 抗-HBe阳性者20例(11.90%), 以HBeAg阳性多见; 320例C型HBV感染者中血清HBeAg阳性者292例(91.25%), 抗-HBe阳性者16例(5.00%), 以HBeAg阳性多见. B基因型较C型的血清HBeAg阳性率低($\chi^2 = 13.37$, $P < 0.001$, 表5).

2.7 乙型肝炎患者HBV基因型与肝功能的关系
C基因型乙型肝炎患者的ALT、AST及TBIL均高于B基因型, 但差异无统计意义($P > 0.05$); C基因型ALB显著低于B基因型, 差异有统计学意义($P < 0.01$). ASC组中 B基因型患者ALT、AST水平分别为(19.00 U/L \pm 3.56 U/L, 34.50 U/L \pm 11.27 U/L), C型为(68.76 U/L \pm 103.37 U/L, 51.19 U/L \pm 22.23 U/L), C型者明显高于B型者($P < 0.05$); CHB组中B基因型患者AST水平为(72.43 \pm 68.52 U/L), C型为(86.84 U/L \pm 94.17 U/L), C型者明显高于B型者($P < 0.05$); 在LC组B基因型患者ALT为(135.13 U/L \pm 162.41 U/L) C型为(179.71 U/L \pm 155.71 U/L), 也是C型者明显高于B型者($P < 0.05$, 表6).

3 讨论

研究表明, HBV基因型呈一定的地理区域性分布^[2-5], 如A型发现于北欧、西欧、美国、印度及中部非洲; B型和C型明显分布于亚洲及太平洋地区, 如中国、日本及越南; D型分布在南欧、中东及印度; E型唯独地分布于非洲; F型分布在美洲中部和南部及玻利尼西亚地区; G型最近被定位在美国、法国、德国和墨西哥; H型由F型转化而来, 主要分布在美国中部印第安人居住地区. 文献报道^[6-12]国内以基因C型和B型占绝对

优势, 南方以基因B型为主, 北方以基因C型为主, D型仅见于西部及少数民族地区, A型较为罕见. 但是各地报道的基因型分布特点有较大的差异, 确切分布状况还不十分清楚.

我们应用PCR荧光法检测了兰州地区532例乙型肝炎患者基因型, 结果显示, 兰州地区HBV基因型主要为C基因型, 其次为B基因型, 还有少量的B/C混合基因型, 和非B非C型基因型. 这与我们有关HBV基因型的报道基本一致^[14], 在我国HBV的基因型主要为B和C基因型, 且B型在我国由北向南逐渐增多, C型逐渐减少. 且男性与女性的HBV基因型构成比有明显差异, 男女性别中均以C基因型占优势. 性别对乙型肝炎基因型是否确实存在易感性的差异, 或不同性别的免疫机能存在不同, 仍需更多的研究证实, 其机制有待探讨.

本研究结果显示, C基因型感染者HBV DNA水平明显高于B和BC型混合型, HBeAg阳性率明显高于基因型B. 由于HBeAg是机体细胞毒性T淋巴细胞(CTL)的靶抗原, 因此易受攻击而引起肝损害. 另外, 基本核心启动子(BCP)区双突变nt176A2 \rightarrow T和nt1764G \rightarrow A在基因型c中明显比基因型B中多见^[13], BcP双突变可导致3'端茎环结构发生变化使其稳定性增加, 促进逆转录发生和病毒复制^[14,15]. BpC区双突变可以使作为免疫耐受因子的HBeAg滴度下降, 作为主要靶抗原的HBcAg表达增加, 从而激发或加重机体免疫反应, 同时使病毒复制增强, 造成病情加重. 本研究中, 基因型B感染后致抗HBe阳性率高于基因型C, 这与以往报道一致, 感染HBV基因型B的患者的e抗原血清转换要早于感染基因型C的患者, 这可能解释了感染B基因型后肝脏病变较轻的现象. HBAeb的出现则表示部分病毒被清除以及肝病缓解. 本研究还发现混合感染的患者HBeAg阳性率(75.00%)显著低于单一基因型感染者, 说明混合感染可致HBV前C区频繁突变, 使HBeAg消失而导致HBV免疫逃

逸、病毒大量复制,这可能是临床上HBeAg阴性慢性乙型肝炎肝功能受损严重、预后不良的原因。

兰州地区的HBV基因型以C型为主, B型次之亦,存在着B/C的混合感染和D型的少数感染病例。目前的研究显示,不同HVB基因型在病毒变异、疾病表现和治疗应答等临床现象方面存在着差异,除了宿主自身的因素之外,病毒基因异质性可能起到一定的作用,但研究结果还不太一致,尚需扩大样本量进一步统计分析,并深入研究HBV基因型与HBV感染后多样化临床表现的确切机制。

4 参考文献

- 1 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. 中华肝脏病杂志 2011; 19: 13-24
- 2 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
- 3 Jazayeri MS, Basuni AA, Cooksley G, Locarnini S, Carman WF. Hepatitis B virus genotypes, core gene variability and ethnicity in the Pacific region. *J Hepatol* 2004; 41: 139-146
- 4 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
- 5 Yotsuyanagi H, Okuse C, Yasuda K, Orito E, Nishiguchi S, Toyoda J, Tomita E, Hino K, Murashima S, Sata M, Hoshino H, Miyakawa Y, Iino S. Distinct geographic distributions of hepatitis B virus genotypes in patients with acute infection in Japan. *J Med Virol* 2005; 77: 39-46
- 6 李朝霞, 施云珍, 宋亚军, 杜素萍, 厉景南, 陈翔. HBV基因型的检测及其临床意义的探讨. 浙江临床医学 2004; 6: 839-840
- 7 李天一, 陈青锋, 肖萍, 郭振华, 杨彦一, 高评. 兰州地区乙肝病毒基因亚型的感染情况. 临床消化病杂志 2002; 14: 99-100
- 8 戴建宜, 石之麟, 戴勇, 杜琪, 陈德珩, 王沙燕. 深圳地区乙型肝炎病毒DNA基因型与临床的关系. 中华肝脏病杂志 2004; 12: 199-200
- 9 徐红, 张跃新, 魏来, 肖琳, 鲁晓攀. 新疆汉族人群HBV基因型与临床病情的关系. 实用肝脏病杂志 2005; 8: 11-15
- 10 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
- 11 徐龙, 车达平, 吕定英, 谢南, 张志成, 鲁纯腾, 钱刚, 万影青, 吴国伟, 涂相林. 江西地区乙型肝炎病毒基因型分布与临床的相关性. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 147-148
- 12 宋淑静, 何忠平, 庄辉, 闫杰, 董庆鸣. 中国北方5城市慢性乙型肝炎患者的基因分型. 中国公共卫生 2004; 20: 166-167
- 13 Zeng G, Wang Z, Wen S, Jiang J, Wang L, Cheng J, Tan D, Xiao F, Ma S, Li W, Luo K, Naoumov NV, Hou J. Geographic distribution, virologic and clinical characteristics of hepatitis B virus genotypes in China. *J Viral Hepat* 2005; 12: 609-617
- 14 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
- 15 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

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

WJG 总被引频次排名位于第 174 名

本刊讯 *World Journal of Gastroenterology (WJG)* 被 Science Citation Index Expanded (SCIE) 和 MEDLINE 等国际重要检索系统收录, 在国际上享有较高声誉和影响力. *WJG* 在 PubMed Central (PMC) 统计, 单月独立 IP 地址访问 58 257 次, 全文网络版 (HTML Full Text) 下载 94 888 次, 全文 PDF 下载 59 694 次. 另外根据基本科学指标库 (essential science indicators) 统计, 2000-01-01/2010-12-31, SCIE 检索的临床医学 (clinical medicine) 期刊有 1 105 种, 总被引频次排名, *WJG* 位于第 174 名. (2011-05-14 马连生 董事长/总编辑)