

乙型肝炎病毒基因型

陈秀丽, 孙殿兴, 张晓岚

陈秀丽, 孙殿兴, 中国人民解放军白求恩国际和平医院 河北省石家庄市 050082

陈秀丽, 张晓岚, 河北医科大学第二医院消化科 河北省消化病重点实验室 河北省消化病研究所 河北省石家庄市 050000

国家“十一五”“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”重大专项基金资助项目, No. 2008ZX10002-011

作者贡献分布: 资料分析和论文撰写以及文献检索由陈秀丽完成; 选题和审校由孙殿兴与张晓岚完成。

通讯作者: 孙殿兴, 主任医师, 050082, 河北省石家庄市, 中国人民解放军白求恩国际和平医院. sundianxing@hotmail.com 电话: 0311-87978434

收稿日期: 2010-10-28 修回日期: 2011-01-14

接受日期: 2011-01-21 在线出版日期: 2011-02-08

Hepatitis B virus genotypes

Xiu-Li Chen, Dian-Xing Sun, Xiao-Lan Zhang

Xiu-Li Chen, Dian-Xing Sun, Bethune International Peace Hospital of Chinese PLA, Shijiazhuang 050082, Hebei Province, China

Xiu-Li Chen, Xiao-Lan Zhang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Supported by: the National Science and Technology Key Project on “Major Infectious Diseases such as HIV/AIDS, Viral Hepatitis Prevention and Treatment”, No. 2008ZX10002-011

Correspondence to: Dian-Xing Sun, Bethune International Peace Hospital of Chinese PLA, Shijiazhuang 050082, Hebei Province, China. sundianxing@hotmail.com

Received: 2010-10-28 Revised: 2011-01-14

Accepted: 2011-01-21 Published online: 2011-02-08

Abstract

Hepatitis B virus (HBV) is a member of the hepadnavirus family and can lead to severe liver disease. HBV has a very high genetic variability. Currently, eight genotypes of HBV have been recognized, and most genotypes are now divided into subgenotypes with distinct virological and epidemiological properties. In addition, recombination among HBV genotypes increases the variability of HBV. This review summarizes current knowledge of the epidemiology of genetic variability in hepadnaviruses and, due to rapid progress in the field, updates several recent reviews on HBV genotypes and subgenotypes.

Key Words: Orthohepadnavirus; Avihepadnavirus; Hepatitis B virus; Genotype; Subgenotype; Recombination

binant genotype

Chen XL, Sun DX, Zhang XL. Hepatitis B virus genotypes. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2011; 19(4): 389-393

摘要

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)是嗜肝DNA病毒家族的重要成员, 所引起的慢性乙型病毒性肝炎及肝衰竭、肝硬化、肝癌等是严重危害人民健康的疾病。据统计, 目前我国有慢性乙型肝炎患者2 000万人, 是我国现阶段最为突出的公共卫生问题之一。HBV遗传变异率很高, 有8个基因型, 由于独特的流行病学特性, 多数又可以分为不同的基因亚型。另外DNA基因型的高度异质性使重组基因型也增加了。有研究证实HBV基因型与疾病进展关系密切。不同基因型HBV的流行病学特征不同, 同时其临床感染特点和致病性也有差异。本文综述了本领域研究进展, 包括HBV生物学特性、基因型与基因亚型、重组基因型、HBV基因型的流行病学特点以及HBV基因型与临床等方面。

关键词: 人嗜肝DNA病毒属; 禽嗜肝DNA病毒属; 乙型肝炎病毒; 基因型; 基因亚型; 重组基因型

陈秀丽, 孙殿兴, 张晓岚. 乙型肝炎病毒基因型. 世界华人消化杂志 2011; 19(4): 389-393

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/389.asp>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)是嗜肝DNA病毒属家族的一个典型成员。嗜肝DNA病毒属可感染哺乳动物和鸟类^[1]。人嗜肝DNA病毒有8个基因型, 全基因组核苷酸序列的差异超过8%, 分为A、B、C、D、E、F、G、H^[2-6]。由于DNA遗传多样性, 又发现很多基因亚型^[7], 其序列差异>4%^[8]。不同的HBV基因型和基因亚型有明显的地域分布特点, 亚洲是HBsAg的高流行区, 有证据显示HBV基因型影响疾病进展。近年来研究发现, HBV的基因型更能准确地反映原型病毒株之间的自然异质性, 基因型的研究成

■背景资料

乙型肝炎病毒(HBV)是嗜肝DNA病毒属家族的一个典型成员。嗜肝DNA病毒属可感染哺乳动物和鸟类。人嗜肝DNA病毒有8个基因型, 全基因组核苷酸序列的差异超过8%。由于DNA遗传多样性, 又发现很多基因亚型, 其序列差异>4%

■同行评议者

王炳元, 教授, 中国医科大学附属第一医院消化内科

■ 研发前沿

近年来研究发现, HBV的基因型更能准确地反映原型病毒株之间的自然异质性, 基因型的研究成为该研究领域的热点.

为该研究领域的热点. 以下作一综述.

1 生物学特性

HBV是部分双链的逆转录病毒, 由正负两条链组成. HBV的4个开放读码框(open reading frame, ORF)分别为P, X, C, S, 他们编码至少8种不同功能的蛋白. HBV基因组被克隆和测序后, 在旱獭(土拨鼠属)、地松鼠(掘地小栗鼠属)和北京鸭^[9]中发现了几种相关病毒. 5种新的肝DNA病毒从野生鸭和鹅中分离克隆. 序列比较显示其中4种与鸭乙型肝炎病毒(duck hepatitis B virus, DHBV)密切相关^[10].

灵长类是肝DNA病毒的天然宿主. 从类人猿分离HBV, 根据宿主命名HBVcpz(chimpanzee), -oru(orang-utan), -gor(gorilla)和-gbn(gibbon)^[11]. 禽嗜肝DNA病毒属与人HBV同源序列只有40%. 土拨鼠肝炎病毒(woodchuck hepatitis virus, WHV)和地松鼠肝炎病毒(ground squirrel hepatitis virus, GSHV)与人HBV最接近, 序列差异只有17%. 从GenBank中得知WHV和GSHV的基因组高度同源, 属同一基因型. 然而, 用简并引物序列测定几个野生旱獭WHV变异株, 显示高度变异^[12]. DHBV有两个基因型, 宿主范围窄而且有地理分布特征, 在世界上许多国家不同鸟类中可分离.

2 HBV基因型和基因亚型

根据HBV基因组核苷酸序列的差异超过8%时, 被定义为一个基因型, 分为A-H 8个基因型. 应用系统进化分析法可将HBV基因型进一步细分基因亚型, 基因亚型非同源序列>4%. 除E和G基因型之外, 其他HBV基因型均可分为不同亚型^[11,13-16]. A基因型分为A1(Aa)、A2(Ae)、A3亚型, 基因亚型A3是A型与HBV/E型的逆转录聚合酶区特异序列发生整合而成. B基因型分为B1、B2、B3、B4亚型, B1是B型在核心区核心基因与C基因型发生整合, 而B2未发生整合. B1又称为Bj, 而B2、B3、B4统归为Ba; 其中Bj主要分布在日本, Ba分布在亚洲其他地区. C型C1、C2、C3、C4亚型也有明确的地理分布^[17-19]. 还发现了不同基因型之间的重组或嵌合, 如基因型Ba就是由C基因型的部分基因型重组入B基因型. 在我国还发现了C基因型和D基因型的重组, 这些毒株在前S2/S发生重组, 使得依赖S基因的分析结果为基因型D而依赖前C/C和X基因的分析结果为基因型C. 基因型D分为D1、D2、D3、D4. 基因型F可分为F1、F2两型^[20]. 在B, C, F和H基因型, HBV

基因组全长3 215 nt. 由于删除和插入, 其他基因型基因组全长稍有差别, HBV G基因型3 248 nt. D基因型3 182 bp. 从非洲大猩猩、黑猩猩分离的肝DNA病毒为一个基因型HBVcpz. 从东南亚类人猿、长臂猿中分离的肝DNA病毒为两个基因型, 分别为HBVgbn(gibbon)和HBVoru(orang-utan).

3 双重感染和重组体

自从HBV基因分型以后, 就可检测出两个不同基因型的双重感染. 随后发现, HBV双重感染导致病情急性加重^[21]. 通过对干扰素应用观察, A基因型患者治疗后复发者, 转换为D基因型^[22]. A、B和C基因型三重感染在静脉药瘾者中约占0.9%^[23]. G基因型感染常常伴随A基因型. 同时感染2个基因型可能导致两株间遗传物质转录水平的转换^[24].

最近有两项研究报道, 87%的重组体是B/C和A/D. 其他的还包括A/B/C, A/C, A/E, A/G, C/D, C/F, C/G, C/U(U为不明基因型)和B/C/U重组体. A/C重组体发生率高于其他基因型. 重组断裂点邻近DR1区(nt 1 640-1 900), preS1/S2区(nt 3 150-100), C基因3'端(nt 2 330-2 450)和S基因3'端(nt 650-830)^[25,26]. 也有报道人与长臂猿HBV重组体, 和来自3个基因型的嵌合基因组^[27,28]. 一些HBV重组体形成一定地区内的主要流行株. B/C重组体有独特的地理分布, 非重组B基因型发现于日本(B1), B/C重组体可见于亚洲各地(B2), 但极少见于日本^[29]. C/D重组体见于西藏^[30].

HBV具有每天释放 10^{13} 病毒颗粒的高复制能力, 加之RNA多聚酶高错误率, 导致每个核苷酸单突变或双突变. Bowyer和Sim提出了镶嵌现象的假说, 指出大多数HBV基因型的标准基因组, 表现为不同HBV基因型小片段的组合, 进一步观察发现由许多不同特性的等位基因组成, 例如转录因子或抗原表位的结合部位. 这些部位一定的组合形成一个基因型, Fischer等^[31]的发现支持这个观点, 提出通过转录因子COUP-TF1的前基因组启动子及增强子II活化或阻遏, 形成特定的HBV基因型.

4 流行病学

不同基因型HBV存在典型的地域分布差异. A基因型主要分布在北欧、西欧、美国、印度及中部非洲; Aa主要分布于非洲, Ae主要分布于欧洲和美国. B型和C型明显分布于亚洲及太平洋地区, 如中国、日本、印度尼西亚、越南; B1主要

流行于日本, B2主要流行于中国和越南, B3主要流行于印度尼西亚, B4主要流行于越南。C1亚型主要见于我国南方地区、越南、缅甸和泰国; C2亚型主要分布于日本、韩国和我国北方等东亚亚洲国家和地区; C3分布于太平洋地区的新西兰到波利尼西亚区域; C4发现于澳大利亚东北部的土著居民。D型分布在南欧、中东及印度; D1、D2、D3、D4广泛流行于欧洲、非洲和亚洲。D3亚型多见于亚洲(东印度)、南非和欧洲(塞尔维亚)。HBV在非洲撒哈拉地区大多为A、E两个基因型, 有基因亚型和变异株。E基因型遗传变异低(1.75%), 基本分布于非洲西部, 起源于委内瑞拉和巴西, 在过去的200年中逐渐增加, 在美洲偶发^[32]。F型分布在美洲中部和南部及玻利尼西亚地区; G基因型更少见, 最初发现于美国、法国、德国和墨西哥, 然而, 地理起源还不明确^[33]。迄今为止G基因型还没有分基因亚型。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。

我国主要流行毒株为B和C基因型(分别为41%和53%), B型主要分布于南方, 而C型则多见于北方、中原和华东地区, 兼有少量A型和D型和B/C基因型混合感染。在香港、广州等南部地区也有少部分D型分布。另外, 华北、新疆地区有A型存在。

5 HBV基因型与肝脏病变

不同基因型HBV的流行病学特征有所不同, 同时其临床感染特点和致病性也有一定差异。感染多种型别HBV与单一感染的临床过程也有所变化。由于HBV基因型A、B、C、D的广泛流行和发现较早, HBV基因型的临床意义主要还是对这4个基因型研究的结果, 特别是主要流行于亚洲的B、C基因型。Kato等^[34]的研究结果表明, B基因型常表现出温和的肝纤维化, C基因型比B基因型更易引起浸润性的严重肝脏疾病, 并发展成为肝硬化和肝癌, C基因型的基本核心启动子(basal core promoter, BCP)突变率比B基因型高。中国台湾和内地以及日本学者均得出类似结论, 认为C基因型感染往往有较高的HBeAg阳性率和较低的HBeAg转换率, 炎症活动频繁, 易于发生肝硬化和肝癌。Thakur等^[35]研究发现, D型更易发生多种严重肝病如肝硬化及肝细胞癌, 年轻患者肝癌的发生率高。

一项来自西班牙的研究发现, A基因型患者较D基因型患者有更高的生化学改善及HBV

DNA清除率。另外, 该研究还首次发现A基因型较D基因型患者有更高的HBsAg转阴率。HBVAa感染者较HBVAe感染者HBV DNA血清滴度和HBeAg阳性率均较低, 但其导致的肝细胞癌的发生率较高。A型和F型经常天然存在拉米夫定天然耐药双突变: M552V和V528M, 有BCP突变者比无BCP突变者更易发生HCC^[36]。Sugauchi等^[37]认为Ba比Bj基本核心启动子T1762、A1764突变率更高, 同时具有更高的致病率。Ae型HBV急性感染慢性化率更高, 而暴发性肝炎转为慢性感染的患者在Bj型多见。D基因型感染者多无症状且HBeAg血清转换较早。F基因型感染者多为HBeAg阴性。A基因型或D基因型疫苗产生的保护性抗体对F型不具有免疫力。G基因型较少见, 对他的研究多集中在与A型混合感染上。单纯G基因型感染后一般无临床症状, 仅血清ALT升高。

6 HBV基因型与抗病毒治疗

HBV感染人体后, 感染者具有不同的临床经过和预后, 对抗病毒治疗的应答也不尽相同, 可能与感染者的免疫状态和病毒的基因型有关。对干扰素和核苷类似物的疗效与耐药性等特点与基因型的关系研究较多。核苷类似物的研究主要集中于拉米夫定。Kao等^[38]报道, A和B基因型感染者对干扰素有较高的应答, 而D和C基因型感染者应答率较低, C基因型比B基因型更易发生BCP突变, 并且对干扰素治疗敏感性降低。对于亚洲患者来说, 相比感染了C基因型HBV的患者, 感染了HBV B基因型患者可以在较早的年龄发生HBeAg血清转换, 较少发生严重肝脏疾病, 且对干扰素治疗有更好的反应^[39]。对于欧美患者来说, 干扰素治疗后的疗效, HBV基因型C型较B型差, 基因型A型要比D型要好, HBeAg血清转换后有较高的HBV清除率, 且可获得较高的持续应答, 并有较好的组织学炎症改善^[40]。国外学者研究发现在干扰素治疗复发的部分CHB患者中发生了HBV基因型的漂移, 主要有基因型C转变为基因型A。在另一研究中发现, 急性乙型肝炎在HBeAg血清转换过程中, 出现C基因型转变为B基因型^[41]。接受拉米夫定治疗的C基因型患者反应性以及停药后的抗病毒疗效持续时间均低于B基因型。Zöllner等^[42]报告, A基因型比D基因型发生拉米夫定耐药的危险性增加20倍。Kao等^[43]报告, 对31例HBeAg阳性的慢性肝炎进行拉米夫定治疗, B和C基因型的HBeAg血清转换率分别为23%和11%, 耐药发生率分别为15%和

■相关报道

Thakur等研究发现, D型更易发生多种严重肝病如肝硬化及肝细胞癌, 年轻患者肝癌的发生率高。

■同行评价
本文有一定的临床参考意义。

22%。基因亚型Ba较Bj更易出现BCP变异。A基因型的YMDD变异明显高于B和C基因型。C基因型的YMDD变异高于基因型Ba和Bj。Bj基因型患者对拉米夫定的反应性高于Ba基因型患者。A基因型比D基因型患者更易发生拉米夫定耐药,而B、C基因型之间无明显差别^[44-46]。研究显示不同基因型对阿德福韦酯反应无差别。对恩替卡韦等药物与基因型的关系研究较少。

7 结论

HBV是感染哺乳动物和鸟类的原型病毒株。由于其高复制能力和逆转录酶高错配率,产生了人HBV的8种基因型,分为至少24种基因亚型,以后还会出现更多亚型以及重组体。当今,HBV基因型仍然是科学研究领域热点,在不远将来,有可能像HCV基因分型那样,对临床具有同样的指导意义。

8 参考文献

- Schaefer S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 14-21
- 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
- Devesa M, Pujol FH. Hepatitis B virus genetic diversity in Latin America. *Virus Res* 2007; 127: 177-184
- Lusida MI, Nugrahaputra VE, Soetjipto, Handajani R, Nagano-Fujii M, Sasayama M, Utsumi T, Hotta H. Novel subgenotypes of hepatitis B virus genotypes C and D in Papua, Indonesia. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 2160-2166
- 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
- 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
- Norder H, Couroucé 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
- Bartholomeusz A, Schaefer S. Hepatitis B virus genotypes: comparison of genotyping methods. *Rev Med Virol* 2004; 14: 3-16
- Mason WS, Seal G, Summers J. Virus of Pekin ducks with structural and biological relatedness to human hepatitis B virus. *J Virol* 1980; 36: 829-836
- Guo H, Mason WS, Aldrich CE, Saputelli JR, Miller DS, Jilbert AR, Newbold JE. Identification and characterization of avihepadnaviruses isolated from exotic anseriformes maintained in captivity. *J Virol* 2005; 79: 2729-2742
- Sánchez LV, Maldonado M, Bastidas-Ramírez BE, Norder H, Panduro A. Genotypes and S-gene variability of Mexican hepatitis B virus strains. *J Med Virol* 2002; 68: 24-32
- Huang Z, Buckwold VE. A TaqMan PCR assay using degenerate primers for the quantitative detection of woodchuck hepatitis virus DNA of multiple genotypes. *Mol Cell Probes* 2005; 19: 282-289
- Fujiwara K, Tanaka Y, Orito E, Ohno T, Kato T, Sugihara K, Hasegawa I, Sakurai M, Ito K, Ozasa A, Sakamoto Y, Arita I, El-Gohary A, Benoit A, Ogundele-Akplogan SI, Yoshihara N, Ueda R, Mizokami M. Distribution of HBV genotypes among HBV carriers in Benin: phylogenetic analysis and virological characteristics of HBV genotype E. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6410-6415
- Huy TT, Ishikawa K, Ampofo W, Izumi T, Nakajima A, Ansah J, Tetteh JO, Nii-Trebi N, Aidoo S, Ofori-Adjei D, Sata T, Ushijima H, Abe K. Characteristics of hepatitis B virus in Ghana: full length genome sequences indicate the endemicity of genotype E in West Africa. *J Med Virol* 2006; 78: 178-184
- Kramvis A, Restorp K, Norder H, Botha JF, Magnus LO, Kew MC. Full genome analysis of hepatitis B virus genotype E strains from South-Western Africa and Madagascar reveals low genetic variability. *J Med Virol* 2005; 77: 47-52
- Mulders MN, Venard V, Njauy M, Ederh AP, Bola Oyefolu AO, Kehinde MO, Muyembe Tamfum JJ, Nebie YK, Maiga I, Ammerlaan W, Fack F, Omilabu SA, Le Faou A, Muller CP. Low genetic diversity despite hyperendemicity of hepatitis B virus genotype E throughout West Africa. *J Infect Dis* 2004; 190: 400-408
- Banerjee A, Kurbanov F, Datta S, Chandra PK, Tanaka Y, Mizokami M, Chakravarty R. Phylogenetic relatedness and genetic diversity of hepatitis B virus isolates in Eastern India. *J Med Virol* 2006; 78: 1164-1174
- Huy TT, Ushijima H, Quang VX, Win KM, Luen-grojanakul 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
- Tanaka Y, Orito E, Yuen MF, Mukaide M, Sugauchi F, Ito K, Ozasa A, Sakamoto T, Kurbanov F, Lai CL, Mizokami M. Two subtypes (subgenotypes) of hepatitis B virus genotype C: A novel subtyping assay based on restriction fragment length polymorphism. *Hepatol Res* 2005; 33: 216-224
- Sugauchi F, Kumada H, Acharya SA, Shrestha SM, Gamutan MT, Khan M, Gish RG, Tanaka Y, Kato T, Orito E, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. Epidemiological and sequence differences between two subtypes (Ae and Aa) of hepatitis B virus genotype A. *J Gen Virol* 2004; 85: 811-820
- Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Acute exacerbations of chronic hepatitis B are rarely associated with superinfection of hepatitis B virus. *Hepatology* 2001; 34: 817-823
- Hannoun C, Krogsgaard K, Horal P, Lindh M. Genotype mixtures of hepatitis B virus in patients treated with interferon. *J Infect Dis* 2002; 186: 752-759
- Chen BF, Kao JH, Liu CJ, Chen DS, Chen PJ. Genotypic dominance and novel recombinations in HBV genotype B and C co-infected intravenous drug users. *J Med Virol* 2004; 73: 13-22
- Kato H, Orito E, Gish RG, Bzowej N, Newsom M, Sugauchi F, Suzuki S, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M.

- kami M. Hepatitis B e antigen in sera from individuals infected with hepatitis B virus of genotype G. *Hepatology* 2002; 35: 922-929
- 25 Simmonds P, Midgley S. Recombination in the genesis and evolution of hepatitis B virus genotypes. *J Virol* 2005; 79: 15467-15476
- 26 Yang J, Xing K, Deng R, Wang J, Wang X. Identification of Hepatitis B virus putative intergenotype recombinants by using fragment typing. *J Gen Virol* 2006; 87: 2203-2215
- 27 Magiorkinis EN, Magiorkinis GN, Paraskevis DN, Hatzakis AE. Re-analysis of a human hepatitis B virus (HBV) isolate from an East African wild born Pan troglodytes schweinfurthii: evidence for interspecies recombination between HBV infecting chimpanzee and human. *Gene* 2005; 349: 165-171
- 28 Olinger CM, Venard V, Njaye M, Oyefolu AO, Maïga I, Kemp AJ, Omilabu SA, le Faou A, Muller CP. Phylogenetic analysis of the precore/core gene of hepatitis B virus genotypes E and A in West Africa: new subtypes, mixed infections and recombinations. *J Gen Virol* 2006; 87: 1163-1173
- 29 Zeng AZ, Deng H, Yang C, Xin XJ, Li QL, Guo JJ, Lu P, Huang AL. Hepatitis B virus genotype-associated variability in antiviral response to adefovir dipivoxil therapy in Chinese Han population. *Tohoku J Exp Med* 2008; 216: 205-211
- 30 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
- 31 Fischer SF, Schmidt K, Fiedler N, Glebe D, Schüttler C, Sun J, Gerlich WH, Repp R, Schaefer S. Genotype-dependent activation or repression of HBV enhancer II by transcription factor COUP-TF1. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6054-6058
- 32 Andernach IE, Hübschen JM, Muller CP. Hepatitis B virus: the genotype E puzzle. *Rev Med Virol* 2009; 19: 231-240
- 33 Lindh M. HBV genotype G-an odd genotype of unknown origin. *J Clin Virol* 2005; 34: 315-316
- 34 Kato H, Orito E, Sugauchi F, Ueda R, Koshizaka T, Yanaka S, Gish RG, Kurbanov F, Ruzibakiev R, Kramvis A, Kew MC, Ahmad N, Khan M, Usuda S, Miyakawa Y, Mizokami M. Frequent coinfection with hepatitis B virus strains of distinct genotypes detected by hybridization with type-specific probes immobilized on a solid-phase support. *J Virol Methods* 2003; 110: 29-35
- 35 Thakur V, Guptan RC, Kazim SN, Malhotra V, Sarin SK. Profile, spectrum and significance of HBV genotypes in chronic liver disease patients in the Indian subcontinent. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 165-170
- 36 Rodríguez-Nóvoa S, Gómez-Tato A, Aguilera-Guirao A, Castroagudín J, González-Quintela A, García-Riestra C, Regueiro BJ. Hepatitis B virus genotyping based on cluster analysis of the region involved in lamivudine resistance. *J Virol Methods* 2004; 115: 9-17
- 37 Sugauchi F, Orito E, Ichida T, Kato H, Sakugawa H, Kakumu S, Ishida T, Chutaputti A, Lai CL, Gish RG, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. Epidemiologic and virologic characteristics of hepatitis B virus genotype B having the recombination with genotype C. *Gastroenterology* 2003; 124: 925-932
- 38 Kao JH, Wu NH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *J Hepatol* 2000; 33: 998-1002
- 39 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
- 40 Halfon P, Bourlière M, Pol S, Benhamou Y, Ouzan D, Rotily M, Khiri H, Renou C, Pénaranda G, Saadoun D, Thibault V, Serpaggi J, Varastet M, Tainturier MH, Poynard T, Cacoub P. Multicentre study of hepatitis B virus genotypes in France: correlation with liver fibrosis and hepatitis B e antigen status. *J Viral Hepat* 2006; 13: 329-335
- 41 Chen BF, Liu CJ, Jow GM, Chen PJ, Kao JH, Chen DS. Evolution of Hepatitis B virus in an acute hepatitis B patient co-infected with genotypes B and C. *J Gen Virol* 2006; 87: 39-49
- 42 Zöllner B, Petersen J, Schröter M, Laufs R, Schoder V, Feucht HH. 20-fold increase in risk of lamivudine resistance in hepatitis B virus subtype adw. *Lancet* 2001; 357: 934-935
- 43 Kao JH, Liu CJ, Chen DS. Hepatitis B viral genotypes and lamivudine resistance. *J Hepatol* 2002; 36: 303-304
- 44 Orito E, Fujiwara K, Tanaka Y, Yuen MF, Lai CL, Kato T, Sugauchi F, Kusakabe A, Sata M, Okanoue T, Niitsuma H, Sakugawa H, Hasegawa I, Mizokami M. A case-control study of response to lamivudine therapy for 2 years in Japanese and Chinese patients chronically infected with hepatitis B virus of genotypes Bj, Ba and C. *Hepatol Res* 2006; 35: 127-134
- 45 Palumbo E. Hepatitis B genotypes and response to antiviral therapy: a review. *Am J Ther* 2007; 14: 306-309
- 46 Akuta N, Kumada H. Influence of hepatitis B virus genotypes on the response to antiviral therapies. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 139-142

编辑 李薇 电编 何基才