

乙型肝炎病毒基因分型与肝细胞癌发生发展的研究进展

周晨浩, 任宁

■背景资料

全世界感染乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 的患者比例较高, HBV 的感染是发生肝硬化、肝衰竭、肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的主要因素。目前针对HBV基因分型与HCC发生发展关系的研究可能为患者找到病毒基因标志来指导预防和治疗HCC, 减少HCC的发生。

周晨浩, 任宁, 复旦大学附属中山医院肝外科 上海市 200032

周晨浩, 在读硕士, 主要从事肝癌转移复发分子诊断与预测的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81472672

作者贡献分布: 本文由周晨浩完成; 任宁审核。

通讯作者: 任宁, 主任医师, 200032, 上海市徐汇区枫林路180号, 复旦大学附属中山医院肝外科. renning@fudan.edu.cn
电话: 021-54237446

收稿日期: 2016-01-27
修回日期: 2016-03-10
接受日期: 2016-03-13
在线出版日期: 2016-04-18

Relationship between hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma

Chen-Hao Zhou, Ning Ren

Chen-Hao Zhou, Ning Ren, Department of Liver Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81472672

Correspondence to: Ning Ren, Chief Physician, Department of Liver Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, 180 Fenglin Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. renning@fudan.edu.cn

Received: 2016-01-27
Revised: 2016-03-10
Accepted: 2016-03-13
Published online: 2016-04-18

Abstract

Hepatitis B virus (HBV) genotype is closely

related to response to antiviral therapy and the development of liver diseases. In this paper, we will review HBV genotypes, geographic distributions, their modes of transmission, and the occurrence of hepatocellular carcinoma (HCC). HBV genotypes have extensive connections with clinical pathology of HCC. Genotype B HBV is closely related to large-sized HCC, multiple tumors and vascular invasion. Patients with genotypes A or B HBV infection have better responses to interferon therapy, but genotypes seem not to influence the response to nucleotide analogue treatment. Therefore, HBV genotypes can be used as a genetic marker to predict the occurrence of HCC, and help practicing physicians choose optimal anti-viral therapy to prevent the occurrence of HCC.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B virus; Genotypes; Hepatocellular carcinoma

Zhou CH, Ren N. Relationship between hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1688-1694 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1688.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1688>

摘要

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 基因分型与抗病毒治疗的反应及肝脏疾病的进展密切相关。本文就HBV的基因分型、地理分布、传播方式及其与肝细胞癌的发生发展作一综述。综合各项研究发现, HBV基因分型与肝细胞癌的临床病理特征有着广泛的

■同行评议者

伦永志, 副教授, 大连大学医学院

联系, 其中感染基因型B的患者与大肝癌、多发肿瘤及血管侵犯密切相关。在治疗上, 感染HBV基因型A和B的患者对于干扰素的治疗反应较好, 但是对于核苷酸类似物, 不同的基因型对其反应差异不大。因此, HBV基因分型可以作为病毒基因标志来预测肝细胞癌的发生发展, 同时可以帮助医生在临床工作中选择最佳的治疗方案, 指导肝癌的预防。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 乙型肝炎病毒; 基因分型; 肝细胞癌

核心提示: 本文就乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)基因分型的地理分布特点、传播方式、各基因型与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma)发生发展的关系、及其病理特点、治疗作一综述, 以期对HBV患者找到病毒基因标志来指导和预防肝细胞癌。

周晨浩, 任宁. 乙型肝炎病毒基因分型与肝细胞癌发生发展的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(11): 1688-1694
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1688.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1688>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)是最常见的易感染人体的病毒之一, 血清学检查发现全世界乙型肝炎表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)阳性的人数大约有3.61%。持续性的HBV感染有着不同的临床表现和转归, 包括非活动携带状态、慢性肝炎、肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[1]。HBV携带者中有15%-40%的有机会会发展成为肝硬化、肝衰竭或者肝癌^[2]。随着人们对于HBV基因分型和地理分布认识的不断深化, 充足的证据表明HBV基因分型与HBV的传播方式、地方特点以及临床表现密切相关^[3]。此外, HBV基因的突变有着临床和流行病学意义, 例如前核心区/核心启动子区(precore/core promoter)(即前C区/C区)突变和前S区/S区缺失突变均提示与肝脏疾病的进程以及发生肝细胞癌的风险密切相关^[4]。本文将对HBV基因分型的地理分布特点、传播方式、各基因型与HCC发生发展的关系、及其病理特点、治疗进行综述和讨论。

1 HBV基因型和亚型的地理分布

根据HBV核苷酸全序列异质性 $\geq 8\%$ 或S基因序列差异 $\geq 4\%$, HBV至少有10个基因分型(包括A到J)以及一些基因亚型^[5,6]。HBV基因型和亚型有着较明显的地理分布(表1)。

HBV基因型A1流行于非洲、亚洲和南美, A2流行于欧洲、美国、日本, A3流行于喀麦隆, A4流行于马里, A5流行于东非, A6流行于刚果和卢旺达。基因型B和C在亚洲很普遍, 目前, 基因型B又被分成了B1-B8等8种亚型, 其中B1在日本较常见, B2-B5、B7、B8在东亚和印尼有发现, B6主要发生于北极地区, 比如阿拉斯加、加拿大北部和格陵兰岛。基因型C, 包括C1-C16亚型, 主要存在于东亚、东南亚地区以及大洋洲和澳大利亚。而基因型D, 包括D1-D7, 主要在非洲、欧洲、印度、俄罗斯流行。基因型E集中于西非和中非; 基因型F有4个亚型, 主要发现于美国中部和南部地区以及北极; 基因型G在日本、法国和美国有所报道。基因型H, 发现于美国中部地区。最近, 基因型I在越南和老挝以及中国云南勐腊县发现; 基因型J在日本的琉球群岛发现^[5,7-10]。

2 HBV基因型的传播方式

HBV的传播方式包括垂直传播和水平传播。在亚洲国家, HBV携带者通常在围产期或者在婴幼儿早期通过垂直传播感染病毒, HBV基因型B和C在垂直传播中多见; 然而水平传播(如小孩子之间的亲密接触, 成人之间的血液和性传播)通常发生于非洲和西方国家, 常见于其他基因型, 目前疫苗接种已经可以有效地阻断此传播途径^[11,12]。

3 HBV各基因型与HCC的关系

目前, 有很多关于HBV基因型和HCC发生发展之间关系的研究, 包括新发现的基因型I和J。HBV基因型及其亚型众多, 但是目前研究主要发现HBV A、B、C、D基因型与HCC的发生发展有着密切的联系。

HBV是一种嗜肝双链DNA, 其编码4个互有重叠的开放阅读区: S区为表面或包膜基因; C区为核心基因; P区为聚合酶基因; X区为X基因。研究发现, HCC患者HBV通常发生基本核心启动子区(basal core promoter, BCP)A1762T/G1764A突变(即BCP区双突变)、前C区G1896A

■ 研究前沿

目前HBV基因分型的研究主要集中在地理分布、传播方式以及HBV少数几个基因型与HCC关系的研究, 而对于HBV其他几个基因型和亚型与HCC的关系、以及病理特点等尚待进一步研究。

■ 相关报道

HBV A、B、C、D基因型与HCC发生密切相关, HCC患者HBV通常发生基本核心启动子区(basal core promoter, BCP)A1762T/G1764A突变、前C区G1896A突变以及前S区缺失突变。本文对以上基因型突变机制做出了系统全面的阐述。

表 1 乙型肝炎病毒基因型和亚型的地理分布

基因型	亚型	地理位置
A	A1	非洲、亚洲、南美
	A2	欧洲、美国、日本
	A3	喀麦隆
	A4	马里
	A5	东非
	A6	刚果、卢旺达
B	B1	日本
	B2-B5, B7, B8	东亚、印尼
	B6	北极(阿拉斯加、加拿大北部和格陵兰岛等)
C	C1-C16	东亚、东南亚地区、大洋洲和澳大利亚
D	D1-D7	非洲、欧洲、印度、俄罗斯
E		西非、中非
F	F1-F4	美国中部和南部地区、北极
G		日本、法国、美国
H		美国中部
I		越南、老挝、中国云南勐腊县
J		日本的琉球群岛

突变以及前S区缺失突变^[4]。

3.1 HBV A基因型 HBV A基因型在非洲地区较其他基因型相比, 发展成为HCC的危险度达4.5倍, 且大多发生在较年轻个体^[13,14]。他有六种亚型, 包括A1-A6。其中基因型A1与发生肝细胞癌的关系较其他基因型相比更密切, 大多发生在年轻患者^[15,16]。基因型A1的患者发生肝细胞癌时较少合并有肝硬化, 这可能与其前C区较少发生突变有关。基因型A2发生肝细胞癌、肝硬化这些并发症的可能性较其他基因型相比较低^[17,18], 其可以通过性传播方式(即水平传播方式)在成年人体内形成慢性感染^[5]; 对于其他基因型的亚型, 目前了解相对较少。

3.2 HBV B基因型 HBV B基因型可以分为Bj和Ba两种类型, 其中Bj包括B1和B6两种亚型, Ba包括B2、B3、B4、B5四种亚型。爆发性肝炎较常发生于基因型B1^[19], 而Ba组所含的亚型(B2-B5)发生基本核心启动子区突变(A1762T/G1764A)的频率较高, 有人认为感染基因型B的患者其BCP双突变的比例是发生肝硬化的独立危险因素^[20], 同时其发生肝硬化和进展为HCC的可能性在年轻时较高, 其发生肝细胞癌的年龄通常在50岁以下^[21]。也有人认为HBV B基因型较易发生前C区G1896A突变, 使得色氨酸密码子TGG变为终止密码子TAG, 终止前C蛋白翻译, 使乙型肝炎e抗原(hepatitis

B e antigen, HBeAg)不能合成, 表达中断, 从而阻止HBV感染者向肝硬化和原发性肝癌方向转变^[22]。

3.3 HBV C基因型 HBV基因型C有16个亚型, HBV基因型C的患者基本核心启动子区双突变的频率较高^[23]。BCP双突变在HBV C基因型较常见, 其可能的机制为: (1)BCP区双突变使得X基因所对应的编码区密码子AAG和GTC突变成ATC和ATC, 从而增强HBV X蛋白的反式激活作用, 激发其较强的免疫原性, 从而促进肝细胞癌变; (2)BCP区双突变可以增加HBV复制, 促进HBV DNA与肝细胞DNA的整合, 在各种因素的刺激下导致肿瘤的发生^[24]; (3)高水平的BCP突变更易造成基因型B、C患者发生肝硬化^[20]; (4)BCP区双突变使得HBeAg血清转换水平较低, 基因型C患者HBeAg阳性率和HBV DNA、ALT水平均较高, 基因型C患者HBeAg更易在年龄偏大时发生血清转换延迟, 对干扰素的应答率也较低, 因此C型患者易慢性化, 更易发展为严重肝脏损害^[25]。

也有人认为C基因型容易在前S基因区发生缺失突变^[23,26], 通过影响免疫因素使肝细胞进一步损伤从而发生HCC^[27]。前S区有T细胞和B细胞识别位点, 突变可以使得免疫靶点的改变, 逃离免疫监视^[28]; 或者使得与主要组织相容性复合体的结合力下降^[29]。C基因型感

染者ATL水平较B基因型感染者高, 非特异性细胞免疫清除作用较弱, 从而导致HBV DNA水平、HBeAg阳性率、肝功能损害高于B基因型感染者^[30]. 另有文献认为HBV C基因型发展为HCC, 除了HBV C2基因型、垂直传播感染和BCP区双突变等, 与C区突变位点(如C-P5H/L/T, C-E83D, C-I97F/L和C-L100I)多位于主要组织相容性复合体 II 类分子(major histocompatibility complex II, MHC-II)区域, 影响CD4辅助T细胞对其识别, 从而逃避其免疫反应有关^[31].

以往研究均表明, 感染基因型C的患者其肝脏疾病进展较快, 且其有增加肝硬化和肝细胞癌的风险. 基因型C的患者发生肝细胞癌的同时常伴有肝硬化且发病年龄通常>50岁, 进行肝癌切除后其预后较基因型B相比较差^[32].

3.4 HBV D基因型 感染HBV D基因型的患者其e抗原血清转换发生时间较早, 大多数在青少年时期或者成年早期; HBV D基因型可以分为D1-D7七种基因型, 其较易发展成为e抗原阴性的乙型肝炎^[33], 但是其基本核心启动子和前C区突变频率也较高, 可以加快肝纤维化和发展为肝细胞癌^[34]. 与基因型C类似, 基因型D与基因型A和B相比, 发生肝硬化和肝细胞癌的可能性较高.

3.5 HBV E和G基因型 感染HBV基因型E的患者分布于西非和中非, 前核心区和基本核心启动子突变的频率也较高, 但是对于他的临床表现, 目前了解还是很少^[35].

HBV G基因型则较少发生前C区和BCP区双突变, 可能需要其他基因型提供HBeAg才能感染患者, 从而加快疾病进程; 通常发现其与HBV A2基因型共同感染患者^[36]. 也有研究认为G基因型是肝脏纤维化的独立危险因素, 提示这一基因型导致更快的肝脏疾病进程可以不与其他基因型发生共同感染^[37].

3.6 HBV F和H基因型 与HBV基因型A、D和C2基因型相比, HBV F基因型的HBV DNA水平较高, 其发生与肝脏相关的死亡事件和在年龄较小时发生肝细胞癌的概率较高^[18,38]. 其易发生爆发性的肝炎, 且常与丁型肝炎病毒(hepatitis D virus, HDV)共感染^[39].

HBV H基因型和F基因型的关系密切, 但是目前除了了解基因型H的地理分布情况, 关于其临床表现目前知之甚少^[40].

3.7 HBV I和J基因型 基因型I在越南和老挝发现为基因型A、C和G之间的一种新型的跨基因型重组体^[41]; 同时目前在中国云南勐腊县也有发现. 基因型J在日本的琉球群岛发现, 这个基因型与长臂猿或猩猩的基因型以及人类的基因型C密切相关^[9], 同时也发现其与HBV的S区密切相关^[42].

4 HBV基因型和HCC之间的临床病理特征关系

有人认为HBV基因型B相关性肝癌与基因型C相比, 其肝硬化发生率低, 多发肿瘤及血管侵犯发生率较高^[43]; 也有研究认为HBV B基因型与C基因型相比较易发生大肝癌, 且常合并卫星病灶^[44]; 肝脏的炎症反应则C基因型高于B基因型^[45].

5 HBV基因型和抗病毒治疗

目前, 针对HBV有两种治疗方法, 包括干扰素治疗和核苷酸类似物治疗, 从而通过抗病毒治疗减缓病程, 减少HCC的发生. 对于HBeAg阳性的亚洲人群, 感染基因型A、B的患者对于干扰素, 无论是聚乙二醇干扰素或是标准干扰素, 与感染基因型C和D的患者相比反应更好^[46]; 而感染基因型C的患者其对聚乙二醇干扰素治疗的效果较标准的效果好^[47]. 在使用聚乙二醇干扰素时, 我们可以通过检测HBsAg水平来监测HBeAg阳性患者的治疗效果, 若治疗6 mo后其水平一直>2000 IU/mL, 则无论何种基因型都应停止治疗^[48]. 而对于核苷酸类似物的治疗, 2015年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)在HBV药物中推荐首选高耐药屏障的核苷酸类似物(替诺福韦酯和恩替卡韦), 此两种药物均为强效的HBV抑制剂, 长期使用可以逆转肝脏纤维化, 延缓发生HCC等疾病的发生. 同时, 核苷酸类似物较干扰素相比服用方便, 1次/d, 不良反应发生较少, 较少需要对其毒性进行监测^[49]. 有研究发现各个基因型对核苷酸类似物的治疗反应差异性不大, 无论是e抗原阳性或阴性; 但要注意基因型B有抵抗拉米夫定和阿德福韦酯的不良反应, 在临床使用中应当注意.

6 结论

在过去的几十年中, 有很多关于HBV基因分型

同行评价

本文系统综述了HBV基因分型与肝细胞癌关系, 并阐述其与肝细胞癌的临床病理特征有着广泛的联系, 对临床有较高的参考价值.

及其临床表现、变异性和肝癌发生发展关系的分子生物学研究. 简而言之, 感染基因型C和D的患者其发生肝硬化和HCC的可能性较基因型A和B相比较高, 导致较差的临床表现; 而前S区和基本核心启动子区的突变可以增加患者发生HCC的风险. 此外, 感染基因型A和B的患者对于干扰素的治疗与感染基因型C和D的患者相比反应更好, 但是对于核苷酸类似物的治疗反应, 似乎不同的基因型之间治疗效果关系不是很大. 目前临床上尚未将HBV基因型的检测纳入对于HBV患者HCC发生和治疗预后的观测指标, 但是HBV基因分型可能可以作为潜在的病毒基因标志来预测肝脏疾病的进程, 从而在未来帮助临床医生在工作中选择最佳的治疗方案, 指导预防肝癌.

7 参考文献

- MacLachlan JH, Locarnini S, Cowie BC. Estimating the global prevalence of hepatitis B. *Lancet* 2015; 386: 1515-1517 [PMID: 26231458 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61116-3]
- Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008; 48: 335-352 [PMID: 18096267 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.11.011]
- Lin CL, Kao JH. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 1: 123-130 [PMID: 21199523 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06541.x]
- Kao JH, Chen PJ, Chen DS. Recent advances in the research of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: epidemiologic and molecular biological aspects. *Adv Cancer Res* 2010; 108: 21-72 [PMID: 21034965 DOI: 10.1016/B978-0-12-380888-2.00002-9]
- Araujo NM, Waizbort R, Kay A. Hepatitis B virus infection from an evolutionary point of view: how viral, host, and environmental factors shape genotypes and subgenotypes. *Infect Genet Evol* 2011; 11: 1199-1207 [PMID: 21539937 DOI: 10.1016/j.meegid.2011.04.017]
- Kramvis A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus. *Intervirology* 2014; 57: 141-150 [PMID: 25034481 DOI: 10.1159/000360947]
- Zhu HL, Wang CT, Xia JB, Li X, Zhang ZH. Establishment of reference sequences of hepatitis B virus genotype C subgenotypes. *Genet Mol Res* 2015; 14: 16521-16534 [PMID: 26662451 DOI: 10.4238/2015.December.9.24]
- Lin CL, Kao JH. Hepatitis B virus genotypes and variants. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 5: a021436 [PMID: 25934462 DOI: 10.1101/cshperspect.a021436]
- Tatematsu K, Tanaka Y, Kurbanov F, Sugauchi F, Mano S, Maeshiro T, Nakayoshi T, Wakuta M, Miyakawa Y, Mizokami M. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. *J Virol* 2009; 83: 10538-10547 [PMID: 19640977 DOI: 10.1128/JVI.00462-09]
- Shen T, Yan XM, Liu HX, Zhang BX, Li L, Zhang JP, Wang JL, Xiao CJ. Genotype I of hepatitis B virus was found in east Xishuangbanna, China and molecular dynamics of HBV/I. *J Viral Hepat* 2015; 22: 37-45 [PMID: 24548532 DOI: 10.1111/jvh.12231]
- Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HL, Chien RN, Liu CJ, Gane E, Locarnini S, Lim SG, Han KH, Amarapurkar D, Cooksley G, Jafri W, Mohamed R, Hou JL, Chuang WL, Lesmana LA, Sollano JD, Suh DJ, Omata M. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012; 6: 531-561 [PMID: 26201469 DOI: 10.1007/s12072-012-9365-4]
- Ni YH, Chang MH, Wu JF, Hsu HY, Chen HL, Chen DS. Minimization of hepatitis B infection by a 25-year universal vaccination program. *J Hepatol* 2012; 57: 730-735 [PMID: 22668640 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.05.021]
- Suhail M, Abdel-Hafiz H, Ali A, Fatima K, Damanhour GA, Azhar E, Chaudhary AG, Qadri I. Potential mechanisms of hepatitis B virus induced liver injury. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12462-12472 [PMID: 25253946 DOI: 10.3748/wjg.v20.i35.12462]
- Kim DW, Lee SA, Hwang ES, Kook YH, Kim BJ. Naturally occurring precore/core region mutations of hepatitis B virus genotype C related to hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2012; 7: e47372 [PMID: 23071796 DOI: 10.1371/journal.pone.0047372]
- Kimbi GC, Kramvis A, Kew MC. Distinctive sequence characteristics of subgenotype A1 isolates of hepatitis B virus from South Africa. *J Gen Virol* 2004; 85: 1211-1220 [PMID: 15105537 DOI: 10.1099/vir.0.19749-0]
- Kew MC, Kramvis A, Yu MC, Arakawa K, Hodgkinson J. Increased hepatocarcinogenic potential of hepatitis B virus genotype A in Bantu-speaking sub-saharan Africans. *J Med Virol* 2005; 75: 513-521 [PMID: 15714494 DOI: 10.1002/jmv.20311]
- Sánchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodés J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002; 123: 1848-1856 [PMID: 12454842 DOI: 10.1053/gast.2002.37041]
- Livingston SE, Simonetti JP, McMahon BJ, Bulkow LR, Hurlburt KJ, Homan CE, Snowball MM, Cagle HH, Williams JL, Chulanov VP. Hepatitis B virus genotypes in Alaska Native people with hepatocellular carcinoma: preponderance of genotype F. *J Infect Dis* 2007; 195: 5-11 [PMID: 17152003 DOI: 10.1086/509894]
- Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, Sugiyama M, Kang JH, Hige S, Kuramitsu T, Suzuki K, Tanaka E, Okada S, Tokita H, Asahina Y, Inoue K, Kakumu S, Okanoue T, Murawaki Y, Hino K, Onji M,

- Yatsuhashi H, Sakugawa H, Miyakawa Y, Ueda R, Mizokami M. Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2006; 44: 326-334 [PMID: 16871568 DOI: 10.1002/hep.21249]
- 20 Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Chen CL, Yang WT, Tsai CS, Kuo SF, Verbree FC, Su TH, Wang CC, Liu CH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Higher proportion of viral basal core promoter mutant increases the risk of liver cirrhosis in hepatitis B carriers. *Gut* 2015; 64: 292-302 [PMID: 24763132 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306977]
 - 21 Chan HL, Tsui SK, Tse CH, Ng EY, Au TC, Yuen L, Bartholomeusz A, Leung KS, Lee KH, Locarnini S, Sung JJ. Epidemiological and virological characteristics of 2 subgroups of hepatitis B virus genotype C. *J Infect Dis* 2005; 191: 2022-2032 [PMID: 15897987 DOI: 10.1086/430324]
 - 22 Zhang D, Ma S, Zhang X, Zhao H, Ding H, Zeng C. Prevalent HBV point mutations and mutation combinations at BCP/preC region and their association with liver disease progression. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 271 [PMID: 20846420 DOI: 10.1186/1471-2334-10-271]
 - 23 Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 395-403 [PMID: 12127351]
 - 24 Yeh CT, So M, Ng J, Yang HW, Chang ML, Lai MW, Chen TC, Lin CY, Yeh TS, Lee WC. Hepatitis B virus-DNA level and basal core promoter A1762T/G1764A mutation in liver tissue independently predict postoperative survival in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 52: 1922-1933 [PMID: 20814897 DOI: 10.1002/hep.23898]
 - 25 黄亚琴, 杨丽莎, 吴淋玲. HBV基因型在HBV感染性肝癌及慢性HBV感染自然史不同阶段的分布. 第三军医大学学报 2011; 33: 1258-1261
 - 26 Lin CL, Liu CH, Chen W, Huang WL, Chen PJ, Lai MY, Chen DS, Kao JH. Association of pre-S deletion mutant of hepatitis B virus with risk of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1098-1103 [PMID: 17608857 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04515.x]
 - 27 Sugauchi F, Ohno T, Orito E, Sakugawa H, Ichida T, Komatsu M, Kuramitsu T, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. Influence of hepatitis B virus genotypes on the development of preS deletions and advanced liver disease. *J Med Virol* 2003; 70: 537-544 [PMID: 12794715 DOI: 10.1002/jmv.10428]
 - 28 Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol* 1995; 13: 29-60 [PMID: 7612225 DOI: 10.1146/annurev.iy.13.040195.000333]
 - 29 Milich DR, Jones JE, McLachlan A, Bitter G, Moriarty A, Hughes JL. Importance of subtype in the immune response to the pre-S(2) region of the hepatitis B surface antigen. II. Synthetic Pre-S(2) immunogen. *J Immunol* 1990; 144: 3544-3551 [PMID: 1691763]
 - 30 顾锡炳, 杨小娟, 王栋, 华忠, 吴杭源, 陈浩坤, 徐月琴, 陆忠华. 乙型肝炎病毒B₂C基因型引起的慢性乙型肝炎患者特异性、非特异性细胞免疫比较. 中国科学: 生命科学 2010; 40: 428-432
 - 31 Kim BJ. Hepatitis B virus mutations related to liver disease progression of Korean patients. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 460-467 [PMID: 24574714 DOI: 10.3748/wjg.v20.i2.460]
 - 32 Yang HI, Yeh SH, Chen PJ, Iloeje UH, Jen CL, Su J, Wang LY, Lu SN, You SL, Chen DS, Liaw YF, Chen CJ. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1134-1143 [PMID: 18695135 DOI: 10.1093/jnci/djn243]
 - 33 Zacharakis GH, Koskinas J, Kotsiou S, Papoutselis M, Tzara F, Vafeiadis N, Archimandritis AJ, Papoutselis K. Natural history of chronic HBV infection: a cohort study with up to 12 years follow-up in North Greece (part of the Interreg I-II/EC-project). *J Med Virol* 2005; 77: 173-179 [PMID: 16121378 DOI: 10.1002/jmv.20434]
 - 34 Sharma S, Sharma B, Singla B, Chawla YK, Chakraborti A, Saini N, Duseja A, Das A, Dhiman RK. Clinical significance of genotypes and precore/basal core promoter mutations in HBV related chronic liver disease patients in North India. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 794-802 [PMID: 20043209 DOI: 10.1007/s10620-009-1083-y]
 - 35 Suzuki S, Sugauchi F, Orito E, Kato H, Usuda S, Siransy L, Arita I, Sakamoto Y, Yoshihara N, El-Gohary A, Ueda R, Mizokami M. Distribution of hepatitis B virus (HBV) genotypes among HBV carriers in the Cote d'Ivoire: complete genome sequence and phylogenetic relatedness of HBV genotype E. *J Med Virol* 2003; 69: 459-465 [PMID: 12601751 DOI: 10.1002/jmv.10331]
 - 36 Sánchez LV, Tanaka Y, Maldonado M, Mizokami M, Panduro A. Difference of hepatitis B virus genotype distribution in two groups of mexican patients with different risk factors. High prevalence of genotype H and G. *Intervirology* 2007; 50: 9-15 [PMID: 17164552 DOI: 10.1159/000096307]
 - 37 Kato H, Orito E, Gish RG, Bzowej N, Newsom M, Sugauchi F, Suzuki S, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. Hepatitis B e antigen in sera from individuals infected with hepatitis B virus of genotype G. *Hepatology* 2002; 35: 922-929 [PMID: 11915040 DOI: 10.1053/jhep.2002.32096]
 - 38 Marciano S, Galdame OA, Gadano AC. HBV genotype F: natural history and treatment. *Antivir Ther* 2013; 18: 485-488 [PMID: 23792712 DOI: 10.3851/IMP2604]
 - 39 McMahon BJ. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2009; 3: 334-342 [PMID: 19669359 DOI: 10.1007/s12072-008-9112-z]
 - 40 Kiesslich D, Crispim MA, Santos C, Ferreira Fde L, Fraiji NA, Komninakis SV, Diaz RS. Influence of hepatitis B virus (HBV) genotype on the clinical course of disease in patients coinfecting with HBV and hepatitis delta virus. *J Infect Dis* 2009; 199: 1608-1611 [PMID: 19388852 DOI: 10.1086/598955]
 - 41 Phung TB, Alestig E, Nguyen TL, Hannoun C, Lindh M. Genotype X/C recombinant (putative genotype I) of hepatitis B virus is rare in Hanoi,

- Vietnam--genotypes B4 and C1 predominate. *J Med Virol* 2010; 82: 1327-1333 [PMID: 20572069 DOI: 10.1002/jmv.21775]
- 42 Locarnini S, Littlejohn M, Aziz MN, Yuen L. Possible origins and evolution of the hepatitis B virus (HBV). *Semin Cancer Biol* 2013; 23: 561-575 [PMID: 24013024 DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.08.006]
- 43 高延超. 乙型肝炎病毒基因型B、C与肝细胞性肝癌临床病理方面的相关性研究. 济南: 山东大学, 2008
- 44 赵洪灿, 裘春宁, 项国谦, 陈岳明. 慢性乙型肝炎病毒感染者病毒基因型分布及其与肝纤维化和肝细胞癌的关系. *中华临床感染病杂志* 2013; 6: 157-161
- 45 Lin CL, Chen JD, Liu CJ, Lee PH, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Chen DS. Clinicopathological differences between hepatitis B viral genotype B- and C-related resectable hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat* 2007; 14: 64-69 [PMID: 17212646 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2006.00776.x]
- 46 Raimondi S, Maisonneuve P, Bruno S, Mondelli MU. Is response to antiviral treatment influenced by hepatitis B virus genotype? *J Hepatol* 2010; 52: 441-449 [PMID: 20137824 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.12.014]
- 47 Wiegand J, Hasenclever D, Tillmann HL. Should treatment of hepatitis B depend on hepatitis B virus genotypes? A hypothesis generated from an explorative analysis of published evidence. *Antivir Ther* 2008; 13: 211-220 [PMID: 18505172]
- 48 Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia JD, Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, Xie Q, Heathcote EJ, Chan HL, Janssen HL. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. *Hepatology* 2013; 58: 872-880 [PMID: 23553752 DOI: 10.1002/hep.26436]
- 49 WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization, 2015: 45-61 [PMID: 26225396]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

