

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00440

· 短篇论著 ·

## 乙型肝炎病毒家族聚集性感染者基因型分布及基础核心启动子和 C 区变异的研究

吴颖<sup>1</sup>, 林菊生<sup>2</sup>, 朱樑<sup>1\*</sup>, 姚定康<sup>3</sup>

1. 第二军医大学长征医院内科教研室, 上海 200003
2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院肝病研究所, 武汉 430030
3. 第二军医大学长征医院消化内科, 上海 200003

**[摘要]** **目的** 探讨家族聚集性乙肝感染者 HBV 基因型和基础核心启动子(BCP)、前 C/C 区变异的特征及其临床意义。**方法** 选择家族聚集性慢性乙型肝炎(CHB)患者 98 例(来自 38 个家族)作为研究组,非家族聚集性 CHB 患者 110 例作为对照组;应用型特异性引物巢式 PCR 法检测 HBV 感染者的 HBV 基因型,PCR 测定 BCP、前 C/C 区核苷酸序列,并且检测患者血清丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)、乙肝五项和 HBV-DNA 载量等临床指标。**结果** 家族性乙肝母亲和(或)父亲与子女感染组以 C 基因型为主(52.9%, 36/68),家族水平成员感染组和对照组以 B 基因型为主[分别为 73.3%(22/30)、67.3%(74/110)],仅检测到少数 B/C 和 B/D 混合型,并且乙肝家族中母亲和(或)父亲与子女感染组 C 基因型所占百分比高于家族水平成员感染组及对照组( $P < 0.01$ )。家族内 HBV 聚集感染的基因型基本相同,不一致者为混合型。HBV C 基因型的家族 CHB 患者比对照组具有更高的 HBV-DNA 载量( $P < 0.01$ ),更高的 BCP 区 A1762T/G1764A 双突变率[61.9%(26/42) vs 35.7%(10/28),  $P < 0.05$ ]。**结论** 家族聚集性 CHB 患者 HBV 基因型可能与传播途径有关,C 基因型更易发生垂直传播。HBV C 基因型感染并且 BCP 区 A1762T/G1764A 双突变可能是家族聚集感染者病情进展的危险因素。

**[关键词]** 乙型肝炎病毒;基因型;变异遗传学;家族聚集性**[中图分类号]** R 512.62 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2012)04-0440-05

### Distribution of HBV genotypes and mutations in basic core gene promoter, pre C/C region in infected family clustering members

WU Ying<sup>1</sup>, LIN Ju-sheng<sup>2</sup>, ZHU Liang<sup>1\*</sup>, YAO Ding-kang<sup>3</sup>

1. Department of Internal Medicine, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China
2. Institute of Liver Diseases, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei, China
3. Department of Gastroenterology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the distribution of HBV genotypes and the mutations in basic core gene promoter (BCP), pre C/C region in clustering family patients infected with chronic hepatitis B (CHB), and to discuss the related clinical significance. **Methods** A total of 98 CHB patients from 38 family with family clustering features were included in the experimental group, and 110 CHB patients without family clustering features were taken as controls. HBV genotypes were detected in CHB patients by nested PCR with genotype-specific primers. The mutations in BCP and pre C/C region were detected using PCR. Serum ALT, TBIL, ALB, HBV-DNA levels, and hepatitis B antigen and antibody were all examined. **Results** HBV genotype C was the predominant genotype (52.9%, 36/68) in group of parents and their children, and genotype B was the predominant genotype in group of other infected family members (73.3%, 22/30) and control group (67.3%, 74/110); the frequency of HBV genotype C in group of parents and their children was significantly higher than other infected family members and control group ( $P < 0.01$ ). There were only a few B+C and B+D mixed types. On the whole, HBV genotypes from the same family were basically the same. The frequency of BCP A1762T/G1764A mutations in clustering family CHB patients with genotype C (61.9%, 26/42) was significantly higher than that in CHB patients with genotype C without family clustering features (35.7%, 10/28) ( $P < 0.05$ ), so was the HBV-DNA level ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** HBV genotype in

**[收稿日期]** 2011-10-21 **[接受日期]** 2012-02-27**[作者简介]** 吴颖, 硕士, 住院医师, E-mail: wingstorm@sina.com

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81885261, E-mail: czzhuliang@126.com

clustering family is probably associated with the transmission route of virus. HBV genotype C may be easier to transmit from parents to their children. Genotype C and BCP A1762T/G1764A mutations may be associated with the development of CHB in clustering family.

[Key words] hepatitis B virus; genotype; variation (genetics); family clustering

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(4): 440-444]

我国是乙型肝炎的高发国家,其中70%~80%以上具有家族聚集性<sup>[1-2]</sup>。有关乙型肝炎病毒(HBV)基因型在家族聚集感染中的分布报道较少,本研究对具有HBV家族聚集感染特征的38个家族共98例慢性乙型肝炎(CHB)患者的HBV基因型分布、基因变异以及与临床的关系进行研究,并以110例无明显家族聚集性的CHB患者为对照,探讨HBV家族聚集性感染的不同临床表现及发生机制。

## 1 对象和方法

1.1 研究对象 以湖北地区2006年5月至2008年5月门诊及住院的HBV感染者为先证者,通过询问了解其家族史等,筛选出能提供3代以上的遗传资料信息的家族。所谓家族性乙型肝炎,即同一家族中感染HBV的人数 $\geq 2$ 个,为HBsAg(+)和HBV-DNA(+)的慢性HBV感染者,并排除经血或血制品途径引起的HBV感染<sup>[3-4]</sup>。最终选择具有HBV家族聚集感染特征家族38个,去除基因型或基因变异检测失败的病例和有干扰素等抗病毒药物干预的病例,临床诊断为轻中度CHB患者共98(男54,女44)例,年龄9~70岁,作为研究组,再分为I、II两组:I组为母亲和(或)父亲与子女感染组,28个家族,共68例;II组为家族内其他成员感染组(家族水平成员感染组),10个家族,共30例。随机选择无明显家族聚集性、行同样实验室检查并且无抗病毒药物干预的CHB患者110(男63,女47)例,年龄10~68岁,作为对照组。各组间性别及年龄构成比差异无统计学意义。

疾病诊断依据中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会2000年制订的《病毒性肝炎防治方案》及中华医学会肝病学分会、感染病学分会2005年制订的《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[5-6]</sup>。两组均除外其他病毒性肝炎及代谢性、自身免疫性、药物性肝病。

每例留取静脉血10 ml,离心取上层血清,置-80℃冻存备用。

1.2 临床指标检测 血清丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素

(TBIL)、白蛋白(ALB)应用美国Beckman CX-V型全自动生化检测仪检测;HBV血清标志物HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc用ELISA试剂盒(广州达安基因生物公司)检测;应用Roche Lightcycler 2.0 PCR扩增仪,采用荧光定量聚合酶链反应(PCR)技术测定HBV-DNA载量,检测灵敏度为500 copies/ml。

1.3 HBV基因型检测 按照美国Promega公司试剂盒说明书操作提取HBV-DNA,根据HBV基因序列资料及参考文献<sup>[7-8]</sup>设计HBV型特异性PCR引物,引物由上海生工生物技术有限公司合成,再用型特异性引物巢式PCR法检测HBV基因型。引物序列见表1。

第一轮PCR扩增条件:94℃预变性5 min;94℃变性40 s,53℃退火45 s,72℃延伸1 min,35个循环;72℃再延伸5 min;4℃保存。以灭菌去离子水取代血清DNA提取物作为阴性对照。第二轮PCR扩增条件:94℃预变性5 min;94℃变性20 s,58℃退火20 s,72℃延伸30 s,40个循环;72℃再延伸10 min。第二轮PCR以(1)、(2)两组同时进行,分别检测A~C型及D~F型。标本通过两轮PCR扩增后,根据第二轮产物电泳结果判断片段大小与理论的靶片段大小相符,可作出基因型的判断。

随机选取40份血清样本经两次型特异性引物巢式PCR,结果完全一致。

1.4 HBV基础核心启动子(BCP)、前C/C区基因变异的检测 参照文献<sup>[6]</sup>设计引物,上游引物P1:5'-CAA GGT CTT GCA TAA GAG GAC T-3'(nt1643-1664),下游引物P2:5'-CTA ACA TTG AGA TTC CCG-3'(nt2430-2452)。由上海生工生物技术有限公司合成。PCR反应条件:94℃预变性1 min;94℃变性50 s,55℃退火50 s,72℃延伸80 s,35个循环后,72℃再延伸10 min。经1%琼脂糖凝胶电泳鉴定PCR反应效果。目的片段长度810 bp。PCR产物纯化后由上海生工生物技术有限公司直接测序。

表1 型特异性引物巢式PCR法HBV基因分型引物及序列

PCR	基因型	正义链 (5'-3')	反义链 (5'-3')
第1轮	A-F	P1: TCA CCA TAT TCT TGG GAA CAA GA (nt2821-2843)	Ps: AGA TGT TGT ACA GAC TTG G (nt763-781)
第2轮			
第1组	A	B2: GGC TCC AGT TCA GGA ACA GT (nt65-84)	BA1R: CTC GCG GAG ATT GAC GAG ATG T (nt111-132)
	B	B2: GGC TCC AGT TCA GGA ACA GT (nt65-84)	BB1R: CAG GTT GGT GAG TGA CTG GAG A (nt322-343)
	C	B2: GGC TCC AGT TCA GGA AC AGT (nt65-84)	BC1R: GGT CCT AGG AAT CCT GAT GTT G (nt163-184)
第2组	D	BD1: GCC AAC AAG GTA GGA GCT (nt2977-2994)	B2R: GGA GGC GGA TCT GCT GGC AA (nt3076-3095)
	E	BE1: CAC CAG AAA TCC AGA TTG GGA CCA (nt2953-2976)	B2R: GGA GGC GGA TCT GCT GGC AA (nt3076-3095)
	F	BF1: GCT ACG GTC CAG GGT TAC CA (nt3030-3049)	B2R: GGA GGC GGA TCT GCT GGC AA (nt3076-3095)

1.5 统计学处理 采用 SPSS 10.0 软件进行分析,计数资料采用百分率表示,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示;HBV-DNA 定量结果取常用对数后以  $\bar{x} \pm s$  表示。多组均数两两比较采用方差分析和  $q$  检验,率的比较采用  $\chi^2$  检验。检验水平( $\alpha$ )为 0.05。

2 结果

2.1 HBV 基因型 研究组 98 例和对照组 110 例血清样本基因型结果见表 2。研究组中 I 组以 C 基因型为主(52.9%,36/68),研究组 II 组(73.3%,22/30)和对照组(67.3%,74/110)以 B 基因型为主,B 与 C 在各分组间所占百分比差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。仅检测到少数混合

型,其中 I 组 B/C 型 6 例、B/D 型 2 例,II 组 B/C 型、B/D 型各 1 例,对照组 B/C 型 7 例、B/D 型 1 例(由于混合型例数少,不予统计学分析)。

另外,II 组及对照组 B 基因型所占百分比高于 I 组,I 组 C 基因型所占百分比高于 II 组及对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。

研究组的 I 组 28 个家族中 20 个家族基因型完全一致。II 组 10 个家族中有 8 个家族基因型完全一致。两组中不一致者均为家族中有 1 例 HBV 感染者混合其他基因型的感染。

表 2 基因分型在各组间的构成比

基因型	对照组 (N=110)	研究组			合计 (N=98)
		I 组 (N=68)	II 组 (N=30)	n(%)	
B	74(67.3)	24(35.3)**	22(73.3)	46(46.9)	
C	28(25.5)	36(52.9)**	6(20.0)	42(42.9)	
混合型	8(7.3)	8(11.8)	2(6.7)	10(10.2)	

\*\*  $P < 0.01$  与对照组和研究组 II 组比较。混合型例数少,未予统计学分析

2.2 HBV 基因型与临床指标 血清样本肝功能指标(ALT、TBIL、ALB)、HBV 血清标志物(仅列出了 HBeAg)及 HBV-DNA 载量的检测结果见表 3。研究组和对照组中,C 基因型患者的 ALT、TBIL 均高于 B 型和混合型,C 基因型患者的 ALB 低于 B 型和混合型,C 基因型的 HBeAg 阳性率也较高,但是除了研究组 C 型的 ALT、TBIL 高于 B 型外( $P < 0.05$ ),其他差异均无统计学意义。各基因型 HBV-DNA 载量均以 C 基因型最高,明显高于 B 基因型( $P < 0.01$ ),混合型略低于 C 基因型的 HBV-DNA 载量( $P < 0.05$ ),并且 C 基因型 HBV-DNA 载量研究组高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。

2.3 HBV 基因型与前 C 区 1896 位点及 BCP 区 1762、1764 位点突变 由表 4 可见,研究组和对照组前 C 区 G1896A 变异多见于 B 基因型,但 B、C 基因型间的差异无统计学意义,BCP 区 A1762T/G1764A 双突变 C 基因型多于 B 基因型,差异有统计学意义( $P < 0.05, P < 0.01$ )。B、C 基因型前 C 区

G1896A 变异率在研究组和对照组间的差异无统计学意义,但研究组 C 基因型 BCP 区 A1762T/G1764A 双突变率(61.9%)大于对照组(35.7%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。由于混合型例数少,不予统计学分析。

3 讨论

根据 HBV 全基因序列差异  $\geq 8\%$  或 S 基因序列差异  $\geq 4\%$ ,目前将 HBV 分为 8 个基因型:A~H<sup>[9]</sup>。HBV 基因型反映了病毒的异质性。国内外研究发现,HBV 基因型与乙型肝炎疾病进展、预后有一定关系,其分布具有一定的种族和地域差异<sup>[9-10]</sup>。我国是乙型肝炎的高发地区,发病特点具有明显家族聚集性,而且多数感染始于婴幼儿,由于其免疫机制尚不健全,无法识别和清除 HBV,易与肝细胞 DNA 整合并极难清除<sup>[1]</sup>,因此易长期携带病毒并慢性化,甚至易于发生肝硬化和肝癌。HBV 家族聚集感染者的临床表现及发病机制的研究将有利于疾病的防治和预后分析。

表 3 研究组和对照组 HBV 基因型与临床指标的关系

组别	基因型	ALT $\bar{x}_B / (U \cdot L^{-1})$	TBIL $\bar{x}_B / (\mu mol \cdot L^{-1})$	ALB $\bar{x}_B / (g \cdot L^{-1})$	HBeAg n(%)	HBV-DNA (log value)
研究组	B (N=46)	160.3±80.1	55.5±25.8	42.3±5.2	18(39.1)	4.76±0.65
	C (N=42)	200.4±100.3*	68.8±31.5*	40.7±5.0	23(54.8)	7.22±1.08**△▲▲
	混合型 (N=10)	166.3±78.8	57.4±28.5	41.5±4.8	2(20.0)	6.22±0.89**
对照组	B (N=74)	156.2±72.5	56.1±26.8	42.5±5.0	23(31.1)	4.54±0.58
	C (N=28)	188.9±96.5	66.2±31.3	41.6±4.9	4(40.0)	6.50±1.08**
	混合型 (N=8)	161.9±81.4	56.9±29.0	41.8±4.6	2(25.0)	6.01±0.78**

ALT: 丙氨酸转氨酶; TBIL: 总胆红素; ALB: 白蛋白; HBeAg: 乙型肝炎 e 抗原. \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  与同组 B 基因型比较; △  $P < 0.05$  与同组混合基因型比较; ▲▲  $P < 0.01$  与对照组 C 基因型比较

表4 研究组和对照组基因型与前C区G1896A和BCP区A1762T/G1764A突变的关系

					n(%)
组别	基因型	N	前C区G1896A 突变	BCP区A1762T/G1764A 双突变	合计
研究组	B	46	18(39.1)	11(23.9)	29(63.0)
	C	42	10(23.8)	26(61.9)*△	36(85.7)
	B/C	7	1(14.3)	2(28.6)	3(42.9)
	B/D	3	0	0	0
对照组	B	74	20(27.0)	11(14.9)	31(41.9)
	C	28	6(21.4)	10(35.7)**	16(57.1)
	B/C	7	0	1(14.3)	1(14.3)
	B/D	1	0	0	0

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  与同组 B 基因型比较; △  $P < 0.05$  与对照组 C 基因型比较. 混合型例数少, 未予统计学分析

目前普通人群 HBV 基因型的研究报道较多见,但对家族性乙型肝炎这一特殊人群 HBV 基因型的研究较少,有文献报道家族聚集性 HBV 感染者以 C 型基因为主,且病毒高载量,肝损害严重<sup>[3,11]</sup>。但也有研究认为,家族聚集性 HBV 感染者以 B 型基因为主<sup>[4]</sup>。本研究对研究组具有 HBV 家族聚集感染特征的 38 个家族 CHB 患者共 98 例和对照组无明显家族聚集性的 CHB 患者 110 例血清样本进行基因型检测,结果显示,研究组母亲和(或)父亲与子女感染组以 C 基因型为主,家族水平成员感染组和对照组以 B 基因型为主,仅检测到少数 B/C 和 B/D 混合型,并且母亲和(或)父亲与子女感染组 C 基因型所占百分比高于家族水平成员感染组及对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ),表明家族聚集性 CHB 患者 HBV 基因型可能与传播途径有关,C 基因型更易发生垂直传播,易发生胚胎时期的感染,B 基因型可能与 HBV 水平传播途径有关。这与左兴等<sup>[4]</sup>的研究结果一致。该结果提示有效阻断 HBV C 基因型的垂直传播对于 CHB 的防治具有重要意义。

研究组的 38 个家族中 28 个家族的各成员 HBV 基因型完全一致,不一致者均为家族中有 1 例 HBV 感染者混合其他基因型的感染,说明 HBV 家族聚集感染与宿主免疫遗传基因有关,使具有血缘关系的个体较一般人群更容易发病,而家族中不一致的混合型的存在,考虑原因可能为重叠或混合感染,或在环境或个体免疫力影响下 HBV 基因突变导致基因型的改变。

目前认为,HBV 基因型与其致病性相关。研究发现,随着疾病严重程度增加,C 基因型所占比例越来越高,B 基因型所占比例越来越少<sup>[12]</sup>。本研究对研究组和对照组血清样本进行了肝功能指标、HBV 血清标志物及 HBV-DNA 载量的检测。结果发现研究组和对照组中,各基因型 HBV-DNA 载量以 C 基因型最高,明显高于 B 基因型( $P < 0.01$ ),尤其是研究组的 C 基因型比对照组具有更高的 HBV-DNA 载量( $P < 0.01$ ),这在一定程度上反映了家族性乙肝感染者病情进展危险性较高,是否同时反映了肝细胞损伤程度还需经肝组织病理学检查进一步证实。而肝功能 ALT、TBIL、ALB 水平和 HBeAg 阳性率在两组间及 B、C 基因型间的比较,除了研究组 C 基因型的 ALT、TBIL 高于 B 基因型( $P < 0.05$ ),其他差

异均无统计学意义,说明这些临床指标与家族聚集感染可能无关,研究组 C 基因型 ALT 水平较高可能与高载量的 HBV-DNA 对肝细胞的破坏有关。

HBV 是高度变异的 DNA 病毒,其中最常见且研究比较深入的是前 C 区 G1896A 突变和 BCP 区 A1762T/G1764A 双突变<sup>[8,12]</sup>。本研究显示,前 C 区 G1896A 变异率可能与不同基因型 HBV 致病力的差异无关。但是两组 C 基因型 BCP 区 A1762T/G1764A 突变率均高于 B 基因型( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),这与国内外研究<sup>[13-15]</sup>一致。推测 BCP 区 A1762T/G1764A 突变可能是影响基因型 C 和基因型 B HBV 致病力差异的原因之一。考虑机制可能为:突变使 HBV 的转录和包装增加,病毒复制加强;增强了 HBV-DNA 与肝细胞 DNA 的整合;另外,虽然 BCP 区 A1762T/G1764A 双突变降低了前 mRNA 的转录效果,导致 HBeAg 水平下降或形成血清 HBeAg 阴性的乙肝,但研究发现 HBeAg 和 HBeAg 具有共同的表位,在体内 HBeAg 较 HBeAg 可诱发更为强烈的抗体反应,从而加剧细胞坏死和损伤<sup>[15]</sup>。推测 BCP 区 A1762T/G1764A 双突变更易发生在 C 基因型,其具体分子机制仍不清楚,可能 C 基因型在合成 HBV-DNA 过程中 1762/1764 位点构象更易发生改变,形成折叠与碱基错配,从而导致突变的发生。

本研究还发现,研究组 C 基因型 BCP 区 A1762T/G1764A 双突变率和总体变异率大于对照组,推测家族性乙肝 C 基因型患者更易出现上述变异。前 C 区 G1896A 变异和 BCP 区 A1762T/G1764A 双突变通过不同机制使 HBeAg 的合成降低或消失,但并不影响病毒的复制,形成 HBeAg 阴性、HBeAc 阳性、HBV-DNA 阳性变异株。可以解释研究组 HBeAg 阳性率并不高,但是 HBV-DNA 载量仍然处于较高水平。多项研究表明,病毒变异与重症肝病、肝硬化、肝癌的发生以及抗病毒疗效有关<sup>[16-17]</sup>。因此推测,HBV C 基因型感染并且 BCP 区 A1762T/G1764A 双突变可能是家族聚集感染者病情进展,甚至发生肝硬化、肝癌等不良结局的重要原因。检查 HBV 基因型和 BCP 区 A1762T/G1764A 双突变可能有助于对 HBV 家族聚集感染者病情的预测分析,但这还需进一步随访研究证实。

总之,HBV 基因型的差异和病毒变异等病毒因素可能

导致 HBV 感染者以及家族和非家族聚集感染者临床表现、预后、抗病毒疗效的差异,是否存在遗传易感基因等宿主方面因素的作用尚需进一步研究,从而为筛选乙肝易感者、确定治疗方案、判断预后和预防传播提供指导。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 庄辉. 慢性乙型肝炎病毒感染及其防治[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13: 324-325.

[2] Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection[J]. Int J Med Sci, 2005, 2: 50-57.

[3] 邵凤珍, 施伯安, 刘文全, 崔丽安, 商红叶, 张琴, 等. 天津地区家族聚集性慢性乙型肝炎病毒感染者病毒载量及组织病变与基因型的关系[J]. 中华肝脏病杂志, 2007, 15: 16-18.

[4] 左兴, 谢奇峰, 杨林, 林炳亮, 黄桂梅, 顾琳. 广东地区 HBV 基因型在家庭聚集感染中的分布及意义[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2009, 30(3S): 19-24.

[5] 中华医学会传染病与寄生虫病分会、肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8: 324-329.

[6] 中华医学会肝病学会、感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13: 881-891.

[7] Naito H, Hayashi S, Abe K. Rapid and specific genotyping system for hepatitis B virus corresponding to six major genotypes by PCR using type-specific primers[J]. J Clin Microbiol, 2001, 39: 362-364.

[8] 梁蔚芳, 何海棠, 刘志华, 骆抗先. 乙型肝炎病毒前 C/C 区及其调控基因变异的研究[J]. 解放军医学杂志, 2005, 30: 331-334.

[9] Norder H, Couroucé A M, Coursaget P, Echevarria J M, Lee S D, Mushahwar I K, et al. Genetic diversity of hepatitis B virus

strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes[J]. Intervirology, 2004, 47: 289-309.

[10] 陈秀丽, 孙殿兴, 张晓岚. 乙型肝炎病毒基因型[J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19: 389-393.

[11] Liu J, Li Y, Chen T, Yang Y, Wang K, He Y, et al. The distribution of HBV genotypes and clinical significance in familial clustering in an infected population with unfavorable prognosis[J]. Arch Virol, 2008, 153: 2157-2161.

[12] 许红梅. 乙型肝炎病毒基因型的分子生物学及临床意义[J]. 国外医学: 流行病学传染病学分册, 2003, 30: 20-22.

[13] 方丽娟, 任玲君, 丁利胜. 乙型肝炎病毒基因型与核心启动子及前 C 区突变关系研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2010, 20: 2850-2851.

[14] 房继莲, 魏来, 李若冰, 丛旭, 许军, Sablon E, 等. 乙型肝炎病毒基本核心启动子及前 C 区突变与基因型的关系[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2004, 24: 421-425.

[15] Nakashima H, Furusyo N, Kubo N, Kashiwagi K, Etoh Y, Kashiwagi S, et al. Double point mutation in the core promoter region of hepatitis B virus (HBV) genotype C may be related to liver deterioration in patients with chronic HBV infection[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2004, 19: 541-550.

[16] 周国平, 白敬羽, 罗立波, 唐向荣, 王永忠, 陈敏. 肝癌患者血清中乙型肝炎病毒前 C 和 BCP 区基因变异的临床研究[J]. 临床检验杂志, 2006, 24: 344-345.

[17] Orito E, Mizokami M, Sakugawa H, Michitaka K, Ishikawa K, Ichida T, et al. A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. Japan HBV Genotype Research Group[J]. Hepatology, 2001, 33: 218-223.

[本文编辑] 孙岩