

慢性HBV基因型C型感染者临床特征分析

吴殿磊, 徐光华, 刘娜, 陈延平, 冯继红

■背景资料

关于HBV DNA基因型研究的学术文章非常多, 但是对我国HBV DNA基因型地区性分布空白区进行调查仍有重要意义. 本文针对延安地区乙型肝炎病毒基因型分布特征进行研究, 以期为其治疗提供参考.

吴殿磊, 徐光华, 刘娜, 陈延平, 冯继红, 延安大学附属医院感染病科 陕西省延安市 716000

作者贡献分布: 此课题由徐光华设计; 研究过程由冯继红, 吴殿磊, 刘娜及陈延平操作完成; 数据分析和论文写作由吴殿磊完成.
通讯作者: 徐光华, 716000, 陕西省延安市, 延安大学附属医院感染病科. yaxugh@yahoo.com.cn

电话: 0911-2881196

收稿日期: 2008-10-24 修回日期: 2008-11-12

接受日期: 2008-11-17 在线出版日期: 2008-12-28

Clinical analysis of HBV-infected patients with genotype C

Dian-Lei Wu, Guang-Hua Xu, Na Liu, Yan-Ping Chen, Ji-Hong Feng

Dian-Lei Wu, Guang-Hua Xu, Na Liu, Yan-Ping Chen, Ji-Hong Feng, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Guang-Hua Xu, Department of Infectious Diseases, the Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China. yaxugh@yahoo.com.cn

Received: 2008-10-24 Revised: 2008-11-12

Accepted: 2008-11-17 Published online: 2008-12-28

Abstract

AIM: To investigate the distribution of hepatitis B virus (HBV) genotypes in Yan'an region of China, and to examine the relationship between the clinical types of the patients infected with HBV genotype C and the clinical virological and biochemical outcome of chronic HBV infection.

METHODS: One hundred and twenty-two chronic HBV-infected patients with HBV DNA positive and a disease history of more than 12 months were randomly selected from Yan'an region, and the genotypes were detected in 121 patients, consisting of 58 chronic asymptomatic HBV carriers (ASC), 46 chronic hepatitis B (CHB) patients and 17 liver cirrhosis (LC) patients. Real time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (FQ-PCR) and time-resolved fluorimunoassay (TRFIA) were used to measure their HBV DNA contents and HBV marker quantity, respectively. Micro-PCR and hybridization-ELISA were used to detect HBV genotypes.

■同行评议者

刘正稳, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院

RESULTS: Of the 121 serum samples with detected genotypes, 116 were of genotype C (95.87%, 95% CI: 92.32%-99.42%). In the genotype C group, the HBV DNA level and HBeAg quantity were markedly higher in the ASC group than in the CHB group or the LC group ($t = 3.94, 4.75, P = 0.000, 0.000$; $t = 4.82, 3.94, P = 0.000, 0.001$). However, HBeAb quantity and ALT level were markedly lower in the ASC group than in the CHB or the LC group ($t = 3.71, 12.09, P = 0.000, 0.000$; $t = 12.44, 7.81, P = 0.000, 0.000$). No significant differences in HBV DNA level, HBeAg quantity or ALT level were observed between the CHB group and the LC group ($P = 0.38, 0.58, 0.047$); significant difference in age was observed among the ASC, CHB and LC groups ($t = 5.07, 9.72, 4.99, P = 0.000, 0.000, 0.000$) and the mean age in ASC group was the lowest; the male percentage was significantly higher in ASC group than in CHB or in the LC group ($\chi^2 = 9.37, 5.18, P = 0.002, 0.023$).

CONCLUSION: Genotype C is the most prevalent strain among chronic HBV-infected patients in Yan'an region of China; the results of the index analysis to the patients of the ASC, the CHB and the LC group basically conform to the clinical outcome of natural course of chronic HBV infection.

Key Words: Hepatitis B virus; Genotypes C; Distribution; Clinical outcome

Wu DL, Xu GH, Liu N, Chen YP, Feng JH. Clinical analysis of HBV-infected patients with genotype C. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(36): 4110-4114

摘要

目的: 在了解延安地区乙型肝炎病毒基因型分布特征的基础上, 进一步探讨延安地区HBV基因型C型感染者的临床分型与病毒学和生化学指标的特征.

方法: 随机选取HBV DNA阳性慢性乙型肝炎患者122例(病史均超过12 mo), 在可检出基因型121例患者中, 慢性无症状HBV携带者(ASC)58例, 慢性乙型肝炎(CHB)46例, 肝硬化

(LC)17例, 采用乙型肝炎病毒核酸扩增荧光定量检测HBV DNA载量; 时间分辨荧光免疫分析(TRFIA)技术定量检测乙肝血清标志物, 微板核酸杂交-ELISA法测定HBV基因型。

结果: 在121例可检出基因型的患者中, C型116例(95.87%, 95%CI: 92.32%-99.42%)。C基因型感染者中: ASC组HBV DNA载量、HBeAg定量明显高于CHB组及LC组($t = 3.94, 4.75, P = 0.000, 0.000$; $t = 4.82, 3.94, P = 0.000, 0.001$); ASC组HBeAb定量、ALT水平明显低于CHB组及LC组($t = 3.71, 12.09, P = 0.000, 0.000$; $t = 12.44, 7.81, P = 0.000, 0.000$)。CHB组与LC组HBV DNA载量、HBeAg定量、ALT水平没有明显差异($P = 0.38, 0.58, 0.047$); ASC组、CHB组、LC组年龄之间比较差异明显($t = 5.07, 9.72, 4.99, P = 0.000, 0.000, 0.000$), ASC组年龄最低; CHB组、LC组男性比例明显高于ASC组($\chi^2 = 9.37, 5.18, P = 0.002, 0.023$)。

结论: HBV基因型C型是延安地区慢性HBV感染者优势株; C型感染者ASC组、CHB组、LC组间分析结果基本符合慢性HBV感染者临床自然史转归特征。

关键词: HBV基因型; C型; 分布; 临床转归

吴殿磊, 徐光华, 刘娜, 陈延平, 冯继红. 慢性HBV基因型C型感染者临床特征分析. 世界华人消化杂志 2008; 16(36): 4110-4114
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/4110.asp>

0 引言

乙型肝炎是全球性公共卫生问题, 我国是乙型肝炎高流行区。1988年Okamoto *et al*^[1]第1次通过比较18株乙型肝炎病毒的全部核苷酸序列后, 根据异源性 $\geq 8\%$ 或同源性 $< 92\%$, 将其分为4个基因型, 从而初步建立了基因分型体系。随着HBV分型技术的不断改进, 迄今为止, 乙型肝炎病毒可分为A-H 8种基因型。我们采用PCR、微板核酸分子杂交-ELISA方法^[2]确定延安地区的HBV基因型。HBV基因型呈一定的地域分布, 各地区优势基因型不同, 预后也可能不同^[3]。关于延安地区HBV基因型尚未见相关报道。由此, 我们抽样调查了延安地区HBV基因型的分布特征, 同时探讨延安地区C型感染者与临床转归的关系, 有助于更好地了解延安地区HBV优势流行株与病情发展的相关性, 并试图从病毒分子学水平阐明延安地区肝病发生的重要原因。

1 材料和方法

1.1 材料 122例HBV DNA阳性慢性乙型肝炎血清均采自延安大学附属医院门诊和住院的延安籍患者(随访时间均超过12 mo)。有121例份血清可检测出基因型, 其中男88例, 女33例, 年龄6-66(平均 28.5 ± 11.5)岁。均排除甲、丙、丁、戊型肝炎病毒感染及自身免疫性肝病。按临床类型分为慢性无症状HBV携带者(ASC)58例, 慢性乙型肝炎(CHB)46例, 肝硬化(LC)17例。诊断依据参照2005-12北京公布的《乙型肝炎防治指南》中的诊断标准。乙型肝炎病毒核酸扩增荧光定量检测试剂盒由试剂由中山大学达安基因股份有限公司提供; HBV血清学标记物检测所需试剂由苏州新波生物有限公司提供; ALT检测所需试剂由北京九强生物技术有限公司提供。

1.2 方法

1.2.1 HBV DNA定量测定: 采用实时荧光定量聚合酶链反应(FQ-PCR)方法, 检测值 $\geq 1 \times 10^3$ 为阳性。

1.2.2 HBV血清学标记物检测: 乙肝血清标志物时间分辨荧光免疫分析技术(TRFIA)定量检测HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc。操作按试剂盒说明进行。

1.2.3 HBV DNA基因型测定: 采用中山大学达安基因股份有限公司提供的HBV基因分型微板核酸杂交-ELISA法, 检测标本中的乙型肝炎病毒的基因型, 具体操做见文献[3]。结果判定按P/N值 < 3.0 为阴性, P/N值 ≥ 3.0 为阳性。

1.2.4 ALT检测: 由日立7600全自动生化分析仪测定。

统计学处理 全部数据用SPSS13.0统计软件计算, 所有数据用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示。样本率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著意义。计量资料采用独立的 t 检验, $P < 0.01$ 为差异有显著意义。

2 结果

2.1 基因型分布 在122例HBV DNA阳性患者中, 有121例(99.2%)可检出基因型, 1例(0.8%)未检出基因型。其中121例HBV基因型分布为: C型116例(95.87%), B型2例(1.65%), D型2例(1.65%), 混合型B、C型1例(0.83%), 未发现A型、E型、F型、G型、H型。C型感染者在ASC组(55/58)、CHB组(44/46)、LC组(17/17)中所占的比例分别为94.83%, 95.65%, 100.0%(表1)。

2.2 HBV基因型C型感染者ASC组、CHB组、LC组定量资料分析 检测结果显示C型感染者

■ 研发前沿

HBV DNA基因型与临床的关系, 对于探索慢性HBV感染者临床治疗新方法有重要意义, 并逐步成为一个研究热点。

■相关报道

我国HBV基因分型地区性调查及和临床关系分析的研究论文较多,也取得了相当多的成果。如游晶、庄林 *et al* 的乙型肝炎病毒基因型及其临床意义的研究进展一文就较全面的阐述了相关的研究现状。

116例占总样本的95.87%, ASC组55人, CHB组44人、LC组17人。我们可以从表2的结果看到: ASC组HBV DNA载量、HBeAg定量明显高于CHB组及LC组($t = 3.94, 4.75, P = 0.000, 0.000$; $t = 4.82, 3.94, P = 0.000, 0.001$); ASC组HBeAb定量、ALT水平明显低于CHB组及LC组($t = 3.71, 12.09, P = 0.000, 0.000$; $t = 12.44, 7.81, P = 0.000, 0.000$)。CHB组的HBV DNA载量、HBeAg定量、ALT水平与LC组无明显差异($t = 0.89, 0.55, 2.03, P = 0.38, 0.58, 0.047$)。LC组的HBeAb定量明显高于CHB组($t = 4.73, P = 0.000$, 表2)。

2.3 HBV基因型C型感染者ASC组、CHB组、LC组性别、年龄特征 ASC组、CHB组、LC组年龄分别为 $21.56 \pm 8.67, 31.05 \pm 9.92, 44.41 \pm 7.75$ 岁, 各组年龄比较差异明显($t = 5.07, 9.72, 4.99, P = 0.000, 0.000, 0.000$), ASC组年龄最低。CHB组(88.2%)、LC组(86.4%)男性比例明显高于ASC组(58.2%)($\chi^2 = 9.37, 5.18, P = 0.002, 0.023$), CHB组(88.2%)和LC组(86.4%)男性比例无明显差异($\chi^2 = 0.04, P = 0.85$, 表3)。

3 讨论

不同地区人群感染HBV的基因型构成存在差异^[4]。基因型A在全世界分布, 基因型B、C主要在亚洲分布, 基因型D分布在南欧、美洲和澳大利亚, 基因型E分布在非洲, 基因型F分布在美洲土著和波利尼西亚, 基因型G分布在美国和欧洲, 新近发现的土著乙肝病毒基因型为H基因型, 也分布在尼加拉瓜、墨西哥和加利福尼亚^[5]。

我们采用PCR、微板核酸分子杂交-ELISA方法确定延安地区的基因型。本研究患者来自延安地区, 122例患者中, C型116例, B型2例, D型2例, B+C型1例, 未知型1例, 未发现其他基因型。不同地区的优势基因型反映了HBV自然感染史发生的变异特点, 是病毒变异后进化的结果。有报道我国HBV基因型以C型和B型为主, 南方以B型为主, 北方以C型为主, D型仅见于西部及少数民族地区, A、F型偶有发现, 还未发现其他型别^[6-10]。而近几年一些相关研究显示很多南方地区优势株HBV基因型也为C型。庄林 *et al*^[11]研究云南HBV基因分布结果: 云南地区HBV基因型以B型和C型为主, 分别为41.0%(48/117)和54.7%(64/117), 并以C型为最多; 肖扬 *et al*^[12]对浙江温州地区966例患者HBV分型研究显示, 66.46%为C型, 20.49%为B型, B、C混合型为11.08%; 李雅娟 *et al*^[13]对北京、长春、汉川、

表1 各类HBV感染者HBV基因分型分布 $n(\%)$

临床诊断	n	HBV基因型			
		C型	B型	D型	B+C型
ASC	58	55(94.83)	1(1.72)	2(3.45)	0
CHB	46	44(95.65)	1(2.17)	0	1(2.17)
LC	17	17(100.00)	0	0	0

深圳、清远和南京等6个城市的445例HBV感染者进行研究发现, 53.7%为C型、32.6%为B型, 13.7%为B和C型混合感染, 未发现有D型; 谢秀琴 *et al*^[14]对江苏地区128例乙肝患者分型研究结果显示, 该地区主要以C型(61.72%)和B型(37.5%)为主, 仅发现1例B、C混合型(0.78%); 李桂珍 *et al*^[15]对江苏地区176份乙型肝炎患者血清中的HBV DNA进行基因分型和定量检测。结果: 176例血清中, C型117人(66.5%), B、C型40人(22.7%), B型9人(5.1%), D型1人(0.6%), A型1人(0.6%), 江苏地区HBV基因型以C型为主, B、C混合型次之。张岩 *et al*^[16]研究显示陕西地区以C和B型为主: 100份血清标本中的HBV可分为B型36份(36%), C型56份(56%), D型8份(8%)。本研究结果显示延安地区HBV基因型以C型为主(95.87%), 这同上述研究结果基本一致, 延安地区基因型分布比较单一-特征的原因有待于进一步研讨。

本研究表明, 116例C型感染者中ASC组HBV DNA载量、HBeAg定量明显高于CHB组及LC组; ASC组HBeAb定量、ALT水平明显低于CHB组及LC组。CHB组的HBV DNA载量、HBeAg定量、ALT水平与LC组无明显差异; LC组的HBeAb水平最高; ASC组HBsAg定量水平最高。Lok *et al*^[17]认为慢性乙肝自然史分为4个不同时期: 免疫耐受期、免疫清除期、非活动期、复发期。免疫耐受期的特点是: HBV DNA滴度较高, HBsAg(+), HBeAg(+), 而ALT水平正常, 组织学无明显异常, 此时肝脏无损害或损害轻微尚达不到肝炎水平, 称为HBV携带状态, 通常具有较强的感染性。HBV DNA检测结果阳性是本研究入选样本病例的一个条件, 因此本研究样本中ASC组应该主要为免疫耐受期的患者。我们的研究分析结果(ASC组HBV DNA载量、HBeAg定量值、HBsAg定量水平最高; HBeAb定量、ALT水平最低)和这点是相吻合的。免疫耐受期患者虽然HBV DNA滴度较高, HBeAg(+), 而乙肝的发生, 现在的共识是与免疫清除损害明

表 2 HBV基因型C型感染者ASC组、CHB组、LC组定量资料

检测指标/临床诊断	ASC组(n = 55)	CHB组(n = 44)	LC组(n = 17)
HBV DNA(copies/mL)	6.76 ± 0.56	6.18 ± 0.89	5.96 ± 0.73
HBeAg(Ncu/L)	1.76 ± 1.18	0.80 ± 0.64	0.70 ± 0.73
HBeAb(Ncu/mL)	1.35 ± 3.79	8.24 ± 13.12	26.24 ± 13.86
ALT(U/L)	24.69 ± 20.32	129.16 ± 58.06	95.76 ± 56.92
HBsAg(ng/mL)	250.71 ± 20.32	239.21 ± 63.11	199.47 ± 70.59
HBcAb(Ncu/mL)	427.16 ± 202.71	421.16 ± 252.58	459.24 ± 161.66

HBV DNA取对数值.

表 3 HBV基因型C型感染者ASC组、CHB组、LC组性别、年龄特征 n(%)

临床诊断	n	男	女	年龄(岁)
ASC组	55	32(58.2)	23(41.8)	21.56 ± 8.67
CHB组	44	38(86.4)	6(13.6)	31.05 ± 9.92
LC组	17	15(88.2)	2(11.8)	44.41 ± 7.75

显相关^[18-20]与HBV的直接作用无明显相关性^[21]在ALT升高>正常值上限两倍时(排除劳累、熬夜、饮酒, 损害肝脏药物及其他因素或疾病所至ALT升高, 也应排除因应用降酶药物后ALT暂时性正常)、即视为其免疫清除的开始. 免疫清除期的特点是ALT水平开始持续或者间断升高, 有些患者HBV DNA载量开始下降, 定量检测可以看到有些病例开始出现HBeAg to Anti-Hbe的血清转换, 我们用TRFIA动态检测患者乙肝血清标志物(每3-6月复查1次), 可以看到从低浓度逐渐升高的Anti-Hbe值, 和逐渐下降的HbeAg值同时出现在检测结果报告单上, 此期一个鲜明的特征是机体免疫清除的同时伴随着肝脏的损害, CHB患者中多属于此期, LC患者中少数也属于此期, 本研究C型感染者CHB组和LC组ALT水平、HBeAb定量明显高于ASC组的研究结果充分的证实了这点. 非活动期, 也称非活动性携带状态或低(非)复制期, 表现为HBeAg阴性/抗-HBe阳性, HBV DNA测不到或低滴度, ALT水平正常, 肝组织学无炎症或仅有轻度炎症. 由于HBV DNA检测结果阳性是本研究入选样本病例的一个条件, 因此本研究属于此期的患者基本被筛除. 复发期是指非活动期的患者HBV再次活动(血清HBV DNA阳性, HBeAb多为阳性), ALT水平再次开始持续或者间断升高. 虽然HBeAb水平较高, 但病情反复发作导致机体肝脏迁延损害, 使终末期肝病(包括LC)发生几率增大. 本研究C型感染者LC组HBeAb水平最高应

该就是此原因. HBsAg是HBV早期感染的重要指标之一, HBsAg的含量与HBV DNA具有相当的相关性^[22], 本研究ASC组(多为免疫耐受期患者)HBsAg定量检测值较高, 随着慢性乙肝患者病情的发展, HBsAg水平随HBV DNA降低有所下降. 一定程度上印证了这个观点.

ASC组、CHB组、LC组年龄分别为21.56 ± 8.67, 31.05 ± 9.92, 44.41 ± 7.75岁, 各组年龄比较差异明显, ASC组年龄最低, 多为青少年和儿童. ASC组内患者如前所述主要处在免疫耐受期, 青少年和小儿免疫系统发育尚未完善或者免疫系统有缺陷, 加上HBeAg免疫耐受因子等HBV因素的作用, 使得机体免疫淋巴细胞数量明显减少^[23]. HBV感染时机体处于免疫耐受状态. 随着年龄增长有些患者可能反复经历免疫清除期、稳定期、复发期、再清除期, 这可以导致肝脏反复的迁延损害. 这从某种程度可以解释和说明CHB组和LC组发生年龄较大的原因.

感染初期(ASC组)男女间比例相当, 但CHB组、LC组明显男性比例增加, 这说明HBV感染机体没有明显性别差异. 陕北延安地区以男性为主渊源的酒文化娱乐环境及某些患者的嗜酒和通宵娱乐习惯, 可加速病情向不利方向转化, 这可能是造成延安地区HBV基因型C型感染者性别差异的根本原因之一. 也就是说慢性HBV感染后天性病情进展与不良的生活饮食习惯相关, 这与以往观点、结论是一致的.

本次研究中, ASC组HBV复制指标活跃, 而肝损害轻微, 多为青少年, 男女感染比例相当. CHB组和LC组复制指标尤其HBeAg值较低, 但其肝脏损害较明显, 年龄较大, 男性感染比例高. 总体来讲, 延安地区HBV基因型C型感染者ASC组、CHB组、LC组间分析结果基本符合慢性HBV感染者临床自然史转归特征.

由于HBV基因C型是延安地区慢性HBV感

■应用要点

本研究对于延安地区临床慢性HBV感染者病情评估、治疗药物的选择和预后判定应该有一定的指导意义. 同时也为乙肝病毒变异、发病机制等基础研究以及本地区HBV分子流行病学调查提供了宝贵资料.

■同行评价

本文在了解延安地区乙型肝炎病毒基因型分布特征的基础上,探讨延安地区HBV基因型C型感染者的临床分型与病毒学和生化学指标的相关性,对延安地区慢性HBV感染的治疗、预后评价具有一定的指导意义。

染的绝对优势株,占总样本的95.9%(95%可信区间: 92.32%-99.42%),从一定程度上说,延安地区慢性乙肝患者各种临床转归都与HBV基因C型密切相关,HBV基因C型株是延安地区各种慢性乙肝患者重要的病源病毒学基础。HBV基因型与病毒复制、清除、病毒变异、临床表现和预后均可能有一定的关系,不同基因型可能具有不同的致病性特点。本研究对于延安地区临床慢性HBV感染者病情评估、治疗药物的选择和预后判定应该有一定的指导意义。同时也为乙肝病毒变异、发病机制等基础研究以及本地区HBV分子流行病学调查提供了宝贵资料。

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
- 王虹, 万成松, 王省良, 彭华国. 采用PCR微板核酸杂交-ELISA技术进行HBV DNA基因分型的研究. *中华微生物学和免疫学杂志* 2001; 21: 234-236
- Chan HL, Tsang SW, Liew CT, Tse CH, Wong ML, Ching JY, Leung NW, Tam JS, Sung JJ. Viral genotype and hepatitis B virus DNA levels are correlated with histological liver damage in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 406-412
- Kidd-Ljunggren K, Miyakawa Y, Kidd AH. Genetic variability in hepatitis B viruses. *J Gen Virol* 2002; 83: 1267-1280
- Blitz L, Pujol FH, Swenson PD, Porto L, Atencio R, Araujo M, Costa L, Monsalve DC, Torres JR, Fields HA, Lambert S, Van Geyt C, Norder H, Magnus LO, Echevarría JM, Stuyver L. Antigenic diversity of hepatitis B virus strains of genotype F in Amerindians and other population groups from Venezuela. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 648-651
- 杨艳杰, 成军, 陈东风, 吴煜, 黄燕萍, 钟彦伟, 王春花, 刘敏. 乙型肝炎病毒基因分型的临床意义. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 1670-1673
- Teles SA, Martins RM, Vanderborcht B, Stuyver L, Gaspar AM, Yoshida CF. Hepatitis B virus: genotypes and subtypes in Brazilian hemodialysis patients. *Artif Organs* 1999; 23: 1074-1078
- Usuda S, Okamoto H, Iwanari H, Baba K, Tsuda F, Miyakawa Y, Mayumi M. Serological detection of hepatitis B virus genotypes by ELISA with monoclonal antibodies to type-specific epitopes in the preS2-region product. *J Virol Methods* 1999; 80: 97-112
- 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. *中华传染病杂志* 2001; 19: 56-62
- Okamoto H, Imai M, Kametani M, Nakamura T, Mayumi M. Genomic heterogeneity of hepatitis B virus in a 54-year-old woman who contracted the infection through materno-fetal transmission. *Jpn J Exp Med* 1987; 57: 231-236
- 庄林, 游晶, 陈红英, 俞岚, 孔蕾, 唐宝璋, 黄俊华, 袁绍明, Hutha Sriplung, Virasakdi Chongsuvivatwong, Alan Geater, 袁丽芳, 王辉. 云南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* 2007; 15: 2120-2127
- 肖扬, 周岳进, 王开鉴, 张文静, 胡操寒, 谢庆荣, 朱冰星, 郑金莉. 浙江温州地区1020例乙型肝炎患者HBV基因分型研究. *中西医结合肝病杂志* 2005; 15: 41-42
- 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
- 谢秀琴, 许家璋, 李平, 杨志国, 孟运运, 李旭. 江苏地区乙型肝炎病毒基因分型及其临床意义. *疾病控制杂志* 2005; 9: 171-173
- 李桂珍, 刘兴祥, 王兴亮. 江苏地区不同类型乙型肝炎患者HBV基因分型研究. *第四军医大学学报* 2007; 27: 157-159
- 张岩, 白雪帆, 李新红, 李羽, 谢玉梅, 康文臻, 赵玉玲. 陕西地区乙型肝炎患者血清中病毒的基因分型. *第四军医大学学报* 2002; 23: 746-747
- Lok AS. Chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002; 346: 1682-1683
- Ishikawa T, Kakumu S, Yoshioka K, Wakita T, Shinagawa T, Ito Y. T cell lines reactive with hepatitis B core and E antigens in patients with chronic hepatitis B. *J Clin Lab Immunol* 1991; 34: 151-156
- Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol* 1995; 13: 29-60
- Wieland S, Thimme R, Purcell RH, Chisari FV. Genomic analysis of the host response to hepatitis B virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 6669-6674
- 游晶, 庄林, 马永良, 唐宝璋. 慢性乙型肝炎的Th细胞亚群及相关细胞因子网络失衡. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 791-799
- 谢志贤, 董莹, 艾桂萍, 高德琴. 乙肝病毒DNA与乙型肝炎表面抗原含量的探讨. *陕西医学检验* 2000; 15: 49
- 邢汉前, 辛绍杰, 赵景民, 陈黎明, 李保森, 游绍莉, 赵军, 周光德, 潘登. HBV慢性感染患者免疫耐受期肝组织内T、B淋巴细胞的变化. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1529-1534

编辑 史景红 电编 何基才