

• 临床检验研究 •

某地区慢性乙型肝炎患者乙肝病毒基因型与临床的相关性研究

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

摘 要:目的 了解该地区慢性乙型肝炎(CHB)患者基因型分布的特点,探讨基因型与临床之间的相关性。方法 采用荧光 PCR 方法检测 256 例 CHB 患者的 HBV 基因型,同时检测血清 HBV DNA、HBV-M、肝功能等,并对其与性别、年龄、肝功能及病毒复制水平的关系进行分析。结果 256 例 CHB 患者 B 基因型 84 例(32.81%),C 基因型 148 例,B+C 混合型 24 例。C 基因型为优势基因型($\chi^2=17.66, P<0.01$);B 基因型患者血清 HBeAg 阳性率 76.19%,显著低于 C 基因型血清 HBeAg 阳性率 86.49%($\chi^2=3.981, P<0.05$);C 基因型患者的 ALT、AST 及 TBIL 均高于 B 型,但差异无统计学意义($P>0.05$)。男、女性别中均以 C 基因型占优势,分别为 67.56%和 32.43%,差异有统计学意义($\chi^2=6.10, P<0.05$; $\chi^2=16.00, P<0.01$);C 基因型平均年龄(32.38±13.90)岁,明显高于 B 基因型平均年龄(28.95±10.84)岁,差异有统计学意义($t=5.15, P<0.01$)。结论 该地区 CHB 患者 HBV 基因型以 C 型为主,C 型血清 HBeAg 阳性率高于 B 型。

关键词:肝炎病毒,乙型; 基因型; 分布; 临床相关性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.02.021 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2012)02-0178-02

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

Li Caidong, Wu Bin, Tian Pengfei, Duan Zhengjun
(The Second People's hospital of Lanzhou, Lanzhou 730046, China)

Abstract:Objective To investigate the distribution of hepatitis B virus (HBV) genotypes in patients with chronic hepatitis B, and to explore the significance and the relationship of the HBV genotype with sex, age and HBV replication. **Methods** The genotypes of HBV were detected with fluorescence quantitative PCR. The relationships between HBV genotype and sex, age and serological data of 256 cases of patients with chronic hepatitis B were analyzed. **Results** Genotype B, C and B/C were determined, with 32.81%(84/256) for genotype B, 57.81%(148/256) for genotype C, and 9.38%(24/256) for genotype B+C. There was a statistically significant difference between the distribution of genotype B and C($\chi^2=17.66, P<0.01$). Genotype C was the dominant genotype. The positive rate of HBeAg was significantly lower in patients with genotype B than with genotype C($\chi^2=3.981, P<0.05$). The ALT, AST and TBIL levels were lower in patients with genotype B than with genotype C, but no statistically significant difference was confirmed ($P>0.05$). There was a statistically significant difference between the age of patients with genotype B or C($t=5.15, P<0.01$). **Conclusion** HBV genotype C might be the major genotype in patients with chronic hepatitis B in this area, and the positive rate of HBeAg in patients with genotype C was higher than with genotype B.

Key words: hepatitis B virus; genotypes; distribution; clinical interrelation

HBV 基因型与病毒变异、抗病毒效果及慢性肝病的严重程度有密切相关性,近年来关于 HBV 基因型地区分布及肝脏病变严重程度方面的报道不断增多。作者对本地区 256 例慢性乙型肝炎(CHB)患者的 HBV 基因型进行检测,同时对 HBV 基因型与临床关系进行相关分析,以了解 HBV 基因型与 CHB 发生、发展相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 2~12 月本院住院及肝病专家门诊就诊的 CHB 患者共 256 例,均排除丙型肝炎病毒感染和其他导致肝脏病变的疾病。其中男 184 例,女 72 例;年龄 6~66 岁,平均年龄(37.12±12.98)岁;诊断符合 2005 年中华医学会肝病学分会与感染病学分会联合制定的《慢性乙型肝炎防治指南》中的诊断标准^[1]。血清-70℃保存。

1.2 仪器与试剂 HBV DNA 定量测定及基因型检测采用荧光定量 PCR 法,仪器为 ABI 7300 全自动荧光实时定量 PCR 仪,试剂盒分别购自上海科华生物工程股份有限公司及上海克隆生物高科技技术有限公司;HBV-M 检测采用 ELISA 法,试剂盒购自英科新创科技有限公司;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。

1.3 方法 所有病例在进行血清生化、血清 HBV 标志物(HBV-M)、HBV DNA 定量等检查的同时,均采血 5 mL,留取

血清-70℃保存,以进行 HBV 基因型检测。

1.4 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 CHB 患者的基因型分布 256 例 CHB 感染者中,B 基因型 84 例(32.81%),C 基因型 148 例(57.81%),B+C 混合型 24 例(9.38%),C 基因型为优势基因型($\chi^2=17.66, P<0.01$)。B、C 基因型在 CHB 轻、中、重度之间分布差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 256 例 CHB 患者 HBV 基因型分布[n(%)]				
临床类型	n	B 基因型	C 基因型	B+C 混合型
轻度	81	32(39.51)	43(53.09)	6(7.41)
中度	90	25(27.78)	57(63.33)	8(8.89)
重度	85	27(31.76)	48(56.47)	10(8.50)
合计	256	84(32.81)*	148(57.81)*	24(9.38)

*: $P<0.01$, B 基因型与 C 基因型比较。

2.2 HBV 基因型与患者年龄、性别的关系 256 例 CHB 中,男性 184 例(71.88%, 184/256),女性 72 例(28.13%, 72/256),差异有统计学意义($\chi^2=49.00, P<0.01$)。小于 35 岁和大于或等于 35 岁分别占 65.63%(168/256)和 34.38%(88/256),差异有统计学意义($\chi^2=25.00, P<0.01$)。男、女性别

中均以 C 基因型占优势,分别为 67.56%和 32.43%,差异有统计学意义($\chi^2=6.10,P<0.05$; $\chi^2=16.00,P<0.01$)。C 基因型平均年龄为(32.38±13.90)岁,B 基因型平均年龄为(28.95±10.84)岁,两组年龄差异有统计学意义($t=5.15,P<0.01$)。不同性别、年龄患者 HBV 基因型分布情况见表 2。

基因型	n	平均年龄(岁)	年龄(n)		性别	
			<35 岁	≥35 岁	男性	女性
B 型	84*	28.95±10.84*	52*	32**	68**△	16
C 型	148	32.38±13.90	96	52	100*△	48
B+C 型	24	33.24±15.73	20	4	16	8
合计	256	33.24±15.73	168	88	184	72

*: $P<0.01$, **: $P<0.05$,与 C 基因型比较;△: $P<0.01$,与女性比较。

2.3 HBV 基因型与 HBV DNA 定量及 HBeAg 的关系 在 256 例 CHB 患者中,B、C 基因型的 HBV DNA 水平差异无统计学意义($t=0.15,P>0.05$)。B 基因型血清 HBeAg 阳性者 64 例(76.19%),抗-HBe 阳性者 20 例(23.81%),以 HBeAg

阳性多见;C 基因型血清 HBeAg 阳性者 128 例(86.49%),抗-HBe 阳性者 8 例(5.41%),以 HBeAg 阳性多见。B 基因型较 C 型的血清 HBeAg 阳性率低,差异有统计学意义($\chi^2=3.981,P<0.05$)。见表 3。

表 3 256 例 CHB 患者 HBV 基因型与 HBV DNA 水平及 HBeAg 的关系

基因型	n	HBV DNA 定量 (lgcopy/mL)	HBeAg 阳性 [n(%)]	抗-HBe 阳性 [n(%)]
B 型	84	6.26±1.17	64(76.19)*	20(23.81)*
C 型	148	6.40±1.16	128(86.49)	8(5.41)
B+C 型	24	5.70±1.29	16(66.66)	4(16.66)

*: $P<0.01$,B 基因型与 C 基因型比较。

2.4 HBV 基因型与肝功能的关系 C 基因型乙肝患者的 ALT、AST 及 TBIL 均高于 B 基因型,但差异无统计意义($t=0.30,P>0.05$; $t=0.84,P>0.05$; $t=1.50,P>0.05$);C 基因型 ALB 低于 B 基因型,但差异无统计学意义($t=0.43,P>0.05$)。见表 4。

表 4 HBV 基因型与肝功能的关系($\bar{x}\pm s$)

基因型	n	TBIL(μ mol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TP (g/L)	ALB(g/L)
B 型	168	31.07±63.29	125.67±145.02	82.56±105.69	79.92±6.26	44.92±6.59
C 型	320	41.51±69.99	130.16±197.19	86.17±92.73	73.12±6.14	44.53±5.60
B+C 型	24	37.33±13.74	15.62±5.30	95.67±46.30	77.55±3.85	49.71±2.82

3 讨 论

根据全基因组序列的差异大于或等于 8%,或 S 基因组序列的差异大于或等于 4%,将 HBV 株分为 A~H 8 种基因型,HBV 基因型存在地理性分布差异^[2-5]。研究报道^[6-8],国内以 B 和 C 基因型为主,北方以 C 型为主,南方以 B 型为主。本研究采用荧光定量 PCR 法检测本地区 256 例 CHB 患者 HBV 基因型,结果 B 基因型 84 例(32.81%),C 基因型 148 例(57.81%),B+C 混合型 24 例(9.38%),提示本地区 CHB 中基因型以 C 型为主,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。性别对乙肝基因型是否存在确实存在易感性的差异,或不同性别的免疫机能是否存在不同,仍需更多的研究证实,其机制有待探讨。HBV 感染后的临床转归受多种因素的影响,HBV 基因型可能是其中重要因素之一。研究表明,B 基因型与较轻的病变有关,C 基因型与较重的病变有关^[9-11]。本组资料研究结果显示,B、C 基因型在 HBV DNA 定量水平、肝功能及临床轻、中、重度间差异无统计学意义,但 HBeAg 阳性率 C 基因型显著高于 B 型,B 型患者比 C 型者抗-HBe 阳性率高,提示 B 型 HBV 感染持续时间短,血清转换发生快,免疫清除较 C 型早。C 基因型引起的肝脏病变多较重于 B 基因型的原因,一般认为可能与 C 基因型更容易发生 T1762 变异及基本核心启动子(BCP)变异,更易导致肝脏病变加重有关^[9]。本研究结果显示,B、C 基因型 HBV DNA 水平差异无统计学意义($P>0.05$),B、C 基因型 HBV DNA 水平报道不一致的原因可能与病例选择、药物治疗、地区差异有关,尚有待进一步观察证实。

参考文献

[1] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学会.慢性乙型肝炎防治指南[J].中华肝病杂志,2011,19(1):13-24.

[2] Stuyver L,Locarnini SA,Lok,et al. Nomenclature for antiviral resistant human hepatitis B virus mutations in the polimerasa region [J]. Hepatology,2001,33(3):751-757.

[3] Jazayeri MS,Basuni AA,Cooksley G,et al. Hepatitis B virus genotypes,coregene variability and ethnicity in the Pacific region[J]. J Hepatol,2004,41(9):139-146.

[4] Yuen MF,Sablon E,Tanaka Y,et al. Epidemiological study of hepatitis B virusgenotypes,core promoter and precore mutationsof chronic hepatitis B infection in Hong Kong[J]. J Hepatol,2004,41(9):119-125.

[5] Kao JH,Chen PJ,Lai MY,et al. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology,2000,118(3):554-559.

[6] 吴赞,孙余婕.乙型肝炎病毒基因型的国内研究进展[J].国际检验医学杂志,2010,31(7):703-704.

[7] 徐龙,车达平,吕定英,等.江西地区乙型肝炎病毒基因型分布与临床的相关性[J].中华肝脏病杂志,2006,14(2):147-148.

[8] 许军,王齐欣,蒋栋,等.乙型肝炎病毒基因型与病情轻重的关系[J].中华肝脏病杂志,2003,11(1):11-13.

[9] Kao JH,Chen PJ,Laimy,et al. Hepatitis B genotypes correlate with clinicaloutcomes in patients with chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology,2000,118(3):554-559.

[10] Zeng G,Wang Z,Wen S,et al. Geographic distribution virologic and clinical characteristics of hepatitis B virus genotypes in China [J]. J Viral Hepat,2005,12(6):609.

[11] 林晓梅,陶志华,周武,等.前 S1 抗原与 HBV 血清标志物及 HBV-DNA 相关性的探讨[J].中华医院感染学杂志,2006,16(8):871-873.