

Down syndrome in diverse populations[J]. *Am J Med Genet A*, 2017, 173(1): 43-53.

[2] 郝小燕. 沧州地区 100 例唐氏综合征的病因分析[J]. *热带医学杂志*, 2015, 15(2): 254-256.

[3] 罗丽双, 孟繁杰, 张宁, 等. 5 756 例孕妇外周血胎儿游离 DNA 无创产前筛查结果分析[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2018, 53(2): 111-114.

[4] 张闻, 钱霞, 梅瑾, 等. 95 例 21-三体综合征产前诊断结果分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2016, 24(10): 65-66.

[5] GUANCIALI-FRANCHI P, CELENTANO C, ALFONSI M, et al. An 11.4-Mb interstitial deletion in a fetus with no apparent phenotypic alterations [J]. *Mol Syndromol*, 2017, 8(1): 42-44.

[6] 吴东, 李涛, 侯巧芳, 等. 1 例 1p36 微缺失综合征的产前诊断及遗传学分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2018, 32(1): 74-78.

[7] LEE M N, LEE J, YU H J, et al. Using array-based comparative genomic hybridization to diagnose pallister-killian syndrome[J]. *Ann Lab Med*, 2017, 37(1): 66-70.

[8] 张文玲, 郭志超, 汪伟伟, 等. 单核苷酸多态性微阵列和荧光原位杂交技术在 Pallister-Killian 综合征的产前诊断中的应用[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2018, 35(2): 232-235.

[9] BAHAMAT A A, ASSIDIA M, LARY S A, et al. Use of array comparative genomic hybridization for the diagnosis of digeorge syndrome in saudi arabian population[J]. *Cy-*

togenet Genome Res, 2018, 2(1): 1-10.

[10] 徐玲玲, 毛倩倩, 施丹华, 等. 101 例胎儿染色体结构异常的核型和临床指征分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2017, 34(3): 459-462.

[11] VONA B, NANDA I, NEUNER C, et al. Terminal chromosome 4q deletion syndrome in an infant with hearing impairment and moderate syndromic features: review of literature[J]. *BMC Medical Genetics*, 2014, 15: 72.

[12] MANOLAKOS E, KEFALAS K, VETRO A, et al. Prenatal diagnosis of two de novo 4q35-qter deletions characterized by array-CGH[J]. *Mol Cytogenet*, 2013, 6(1): 6-47.

[13] 孟卓, 熊礼宽, 林小影, 等. 染色体微阵列分析在胎儿唇腭裂畸形中的临床应用[J]. *海南医学*, 2018, 29(3): 336-338.

[14] 余宏盛, 郭红, 沈双双, 等. 染色体核型分析联合 SNP-array 技术在不良妊娠史孕妇产前诊断中的应用[J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(3): 155-159.

[15] 余宏盛, 郭红, 沈双双, 等. 1 980 例高龄孕妇产前行 BoBs 技术检测的临床分析[J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(2): 111-114.

[16] 龙洋, 徐聚春, 胡斌, 等. 羊水染色体多态性与妊娠结局的关系分析[J]. *实用妇产科杂志*, 2016, 32(8): 615-617.

(收稿日期: 2018-09-26 修回日期: 2018-12-10)

• 短篇论著 •

乙型肝炎病毒逆转录酶区多位点预存耐药变异研究*

余 兰, 黄丽雯, 龚 亮, 杨 菁, 彭云娟[△]

(福建医科大学附属宁德市医院检验科, 福建宁德 352100)

摘要:目的 研究宁德地区乙型肝炎病毒(HBV)预存耐药变异情况及相关影响因素,为临床制订个体化抗病毒治疗方案提供理论依据。方法 采用基因芯片法,对未经核苷(酸)类似物治疗的慢性乙型肝炎患者及慢性 HBV 携带者进行多位点耐药突变检测,分析预存耐药变异与年龄、性别、谷氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)、HBV-DNA 载量之间的关系。结果 401 例患者共检出预存耐药变异 79 例,检出率为 19.70%。突变位点主要集中在 rtN236T、rtM204I、rtL180M。突变模式以 rtN236T、rtN236T+rtM204I+rtM204V、rtN236T+rtM204 为主。相关药物前 3 位为阿德福韦(15.96%)、拉米夫定(7.48%)、恩曲他滨(7.48%)。年龄<20 岁及>60 岁,肝酶>10 ULN,病毒载量>10⁷ IU/mL, HBeAg 阳性的患者,其预存耐药变异检出率较高。结论 宁德地区慢性乙型肝炎患者及慢性 HBV 携带者的预存耐药变异率较高,以 rtN236T 突变最为常见,相关药物阿德福韦应慎用。替诺福韦、恩替卡韦的预存耐药变异检出率低,抗病毒治疗时可首选。抗病毒治疗前进行多位点耐药突变检测,对指导个体化用药具有重要的临床意义。

关键词:乙型肝炎病毒; 核苷(酸)类似物; 逆转录酶区; 预存耐药变异

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.05.027

中图法分类号: R446

文章编号: 1673-4130(2019)05-0611-05

文献标识码: B

核苷(酸)类似物(NAs)是临床最常用的抗乙型肝炎病毒(HBV)药物,通过靶向抑制 HBV 逆转录酶

* 基金项目:福建省卫生厅青年科研课题(2012-2-129)。

[△] 通信作者, E-mail: baoshanjiankang@163.com。

本文引用格式: 余兰, 黄丽雯, 龚亮, 等. 乙型肝炎病毒逆转录酶区多位点预存耐药变异研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(5): 611-615.

的活性发挥抗病毒作用。HBV 在复制过程中,由于其高复制率及逆转录酶校对功能的缺乏,具有高度的变异性。在宿主的选择压力下,可形成一个或几个优势突变株,即准种。长期应用 NAs 时,对药物压力适应性强的突变株成为优势群,从而对 NAs 产生耐药性,导致治疗失败。然而近期越来越多的研究表明,在未经 NAs 治疗的慢性乙型肝炎(CHB)患者中,就存在耐药位点突变,即预存耐药变异。预存耐药变异与 NAs 治疗中的原发无应答、应答不佳或部分病毒学应答密切相关^[1-2],引起了临床的高度关注。本研究采用基因芯片法,对未经 NAs 治疗的 CHB 患者及慢性 HBV 携带者进行多位点耐药突变检测,并分析预存耐药变异与患者年龄、性别、谷氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)、HBV-DNA 载量之间的关系。旨在明确宁德地区 HBV 预存耐药变异情况,为临床制订个体化抗病毒治疗方案提供可靠依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2014—2015 年收治的 CHB 患者及慢性 HBV 携带者 401 例为研究对象。其中男 247 例,女 154 例,平均年龄 34.79 岁。纳入标准:(1)HBV-DNA ≥ 10⁴ IU/mL;(2)从未使用过 NAs 治疗或用药史不明确;(3)诊断均符合 2015 年中华医学会肝病学会、感染病学分会修订的《慢性乙型肝炎防治指南》的诊断标准^[3]。排除标准:(1)肝硬化及肝癌患者;(2)有严重基础疾病;(3)有遗传性或代谢性疾病史;(4)合并甲型肝炎病毒(HAV)、丙型肝炎病毒(HCV)、丁型肝炎病毒(HDV)、戊型肝炎病毒(HEV)及人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者。

1.2 方法

1.2.1 生化检测 采用罗氏 cobas c501 生化仪及罗氏诊断试剂检测患者 ALT 等生化指标。

1.2.2 HBV 血清标志物检测 采用 CHEMC-LIN1500 全自动化学发光免疫分析仪,试剂购自博阳生物科技公司,检测血清 HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb。

1.2.3 HBV-DNA 定量检测 运用实时荧光定量 PCR 技术进行检测,试剂盒购自达安基因股份有限公司,检测仪器为 ABI StepOnePlus 实时荧光定量 PCR 仪。

1.2.4 HBV 多位点耐药突变检测 采用珠海赛乐奇生物技术有限公司提供的 HBV 耐药突变位点检测试剂盒及基因芯片检测平台,运用基因芯片技术进行 HBV 多位点耐药突变检测。其检测原理为使用 PCR 技术扩增 HBV 的特定基因片段,再与芯片上特异性核酸探针杂交以检测特定的基因位点的突变,通过生物信号原位放大技术,使基因芯片杂交信号放大到肉眼判读的水平,检测逆转录酶区 rt180、rt181、rt184、rt194、rt202、rt204、rt236、rt250 等 8 个突变位点,涉

及拉米夫定(LAM)、阿德福韦(ADV)、恩替卡韦(ETV)、替比夫定(LDT)、替诺福韦(TDF)以及恩曲他滨(FTC)6 种临床上常用的 NAs。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行检测数据分析。计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 耐药位点突变情况 本研究对逆转录酶区 rtL180M、rtA181V/T、rtT184A/G、rtA194T、rtS202G、rtM204V/I、rtN236T、rtM250V 8 个主要耐药位点检测,突变位点主要集中在 rtN236T、rtM204I、rtL180M 3 个位点,突变率分别为 15.96%、6.98%、5.24%。rtM204I 较 rtM204V 更为常见,rtN236T 的突变率高于 rtM204V/I。各位点突变情况见表 1。

表 1 耐药位点突变情况

耐药位点	<i>n</i>	突变率(%)	相关药物
rtL180M	21	5.24	LAM/FTC/ETV/LDT/TDF
rtA181V	0	0.00	LAM/ADV/LDT/TDF
rtA181T	0	0.00	LAM/ADV/LDT/TDF
rtT184A	0	0.00	ETV
rtT184G	0	0.00	ETV
rtA194T	0	0.00	TDF
rtS202G	2	0.50	ETV
rtM204V	17	4.24	LAM/FTC/ETV/TDF
rtM204I	28	6.98	LAM/LDT/FTC/ETV/TDF
rtN236T	64	15.96	ADV/TDF
rtM250V	0	0.00	ETV

表 2 预存耐药变异模式

变异模式	<i>n</i>	突变率(%)	耐药药物
rtL180M	4	1.00	LAM/FTC/ETV/LDT/TDF 的补偿突变
rtL180M+rtM204I	1	0.25	LAM/LDT/FTC
rtL180M+rtM204I+rtM204V	4	1.00	LAM/LDT/FTC
rtL180M+rtM204V	1	0.25	LAM/FTC
rtL180M+rtM204V+rtS202G	1	0.25	LAM/FTC/ETV
rtS202G	1	0.25	ETV 耐药需联合 rtL180M+rtM204V
rtM204I	3	0.75	LAM/LDT/FTC
rtN236T	40	9.98	ADV
rtN236T+rtL180M	4	1.00	ADV
rtN236T+rtL180M+rtM204I	4	1.00	ADV/LAM/FTC/LDT/TDF
rtN236T+rtL180M+rtM204I+rtM204V	2	0.50	ADV/LAM/FTC/LDT/TDF
rtN236T+rtM204I	5	1.25	ADV/LAM/FTC/LDT
rtN236T+rtM204I+rtM204V	9	2.24	ADV/LAM/FTC/LDT
总检出率	79	19.70	

2.2 预存耐药变异模式 401 例患者中, 检出预存耐药变异 79 例, 耐药率为 19.70%, 其中单个位点突变 48 例, 多个位点突变 31 例, 前 3 位的突变模式为 rtN236T、rtN236T+rtM204I+rtM204V、rtN236T+rtM204I, 其突变率分别为 9.98%、2.24%、1.25%。具体预存耐药变异模式见表 2。

2.3 常用药物的预存耐药变异情况 本研究针对 6

种临床上常用的抗病毒药物进行预存耐药变异研究, 包括 L-核苷(酸)类似物(LAM、LDT), 无环核苷(酸)类似物(ADV、TDF), 脱氧鸟苷类似物(ETV), 胞嘧啶核苷类似物(FTC)等。预存耐药变异检出率从高到低分别为 ADV(15.96%)、LAM(7.48%)、FTC(7.48%)、LDT(6.98%)、TDF(0.50%)、ETV(0.25%)。具体变异情况见表 3。

表 3 药物的预存耐药变异情况

药物	突变模式	检出例数(n)	突变率(%)
ADV	236T、236T+180M、236T+180M+204I、236T+180M+204I+204V、236T+204I、236T+204I+204V	64	15.96
LAM	180M+204I、180M+204I+204V、180M+204V、180M+204V+202G、204I、236T+180M+204I、236T+180M+204I+204V、236T+204I、236T+204I+204V	30	7.48
FTC	180M+204I、180M+204I+204V、180M+204V、180M+204V+202G、204I、236T+180M+204I、236T+180M+204I+204V、236T+204I、236T+204I+204V	30	7.48
LDT	180M+204I、180M+204I+204V、204I、236T+180M+204I、236T+180M+204I+204V、236T+204I、236T+204I+204V	28	6.98
TDF	236T+180M+204I+204V	2	0.50
ETV	180M+204V+202G	1	0.25

2.4 预存耐药变异与患者年龄、性别的关系 本研究共纳入患者 401 例, 年龄 2~81 岁, 年龄中位数为 31 岁。其中男 247 例, 女 154 例, 具体见表 4、5。本研究中, 年龄较小及较大组别突变率更高, 女性突变率高于男性。对突变组和未突变组的年龄、性别进行 χ^2 检验, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 4 预存耐药变异与患者年龄的关系

组别	突变组(n)	未突变组(n)	突变率(%)	合计(n)
<20 周岁	6	16	27.27	22
20~40 周岁	52	214	19.55	266
41~60 周岁	16	77	17.20	93
>60 周岁	5	15	25.00	20
合计	79	322	19.70	401

表 5 预存耐药变异与患者性别的关系

组别	突变组(n)	未突变组(n)	突变率(%)	合计(n)
男性	46	201	18.62	247
女性	33	121	21.43	154
合计	79	322	19.70	401

2.5 预存耐药变异与患者 ALT、AST 之间的关系 根据《慢性乙型肝炎防治指南(2015 版)》^[3] 建议, 以 ALT、AST 的正常上限(ULN)为参考, 肝酶升高程度可分为 <1 ULN、1~2 ULN、>2~10 ULN 以及 >10 ULN。对突变组和未突变组的肝酶升高情况进行 χ^2 检验, ALT、AST 差异均无统计学意义($P>0.05$)。在 >10 ULN 组别中, 耐药突变率较高, 突变率随肝酶升高呈上升趋势。见表 6、7 和图 1。

表 6 预存耐药变异与患者 ALT 之间的关系

组别	突变组(n)	未突变组(n)	突变率(%)	合计(n)
<1 ULN	29	121	19.33	150
1~2 ULN	22	92	19.30	114
>2~10 ULN	21	95	18.10	116
>10 ULN	7	14	33.33	21
合计	79	322	19.70	401

注: ULN=40 U/L

表 7 预存耐药变异与患者 AST 之间的关系

组别	突变组(n)	未突变组(n)	突变率(%)	合计(n)
<1 ULN	31	158	16.40	189
1~2 ULN	24	95	20.17	119
>2~10 ULN	17	58	22.67	75
>10 ULN	7	11	38.89	18
合计	79	322	19.70	401

注: ULN=35 U/L

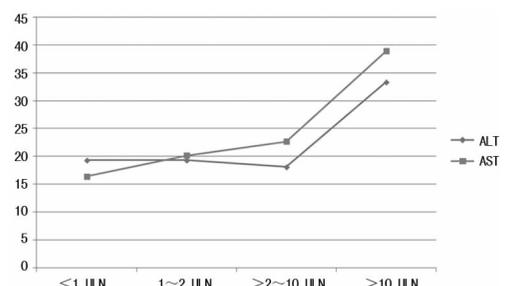


图 1 预存耐药变异率与肝酶的关系

2.6 预存耐药变异与患者 HBeAg 阳性率、HBV-DNA 载量之间的关系 由于耐药检测试剂盒对

HBV-DNA 载量有最低限要求,故本研究中 HBV-DNA 的纳入标准为 $\geq 10^4$ IU/mL,以 10^3 为级差,将病毒载量分为低、中、高 3 个级别,病毒载量高的组别突变率较高,对耐药突变情况进行 χ^2 检验,两组之间的差异无统计学意义($\chi^2 = 4.41, P > 0.05$)。见表 8。

表 8 预存耐药变异与 HBV-DNA 载量之间的关系

组别	突变组(n)	未突变组(n)	突变率(%)	合计(n)
2.0~4.9 log10	11	53	17.19	64
5.0~6.9 log10	16	98	14.04	114
7.0~9.0 log10	52	171	23.32	223
合计	79	322	19.70	401

HBeAg 阳性的患者其突变率高于阴性患者。但对突变组和未突变组 HBeAg 的表达情况进行 χ^2 检验,两组之间在 HBeAg 表达情况上的差异无统计学意义($\chi^2 = 2.261, P > 0.05$)。见表 9。

表 9 预存耐药变异与患者 HBeAg 阳性率之间的关系

HBeAg	突变组(n)	未突变组(n)	突变率(%)	合计(n)
-	23	123	15.75	146
+	56	199	21.96	255
合计	79	322	19.70	401

3 讨 论

大量研究表明,CHB 患者在 NAs 治疗前就存在耐药位点突变,即预存耐药变异。该变异可能是引起抗病毒治疗原发性无应答、应答不佳或部分病毒学应答的主要原因之一。预存耐药变异产生的原因可能为以下两方面。(1)HBV 慢性感染期间与宿主免疫应答相互作用的结果;HBV-DNA 逆转录酶缺乏严格的校对功能,每天能产生 $10^{10} \sim 10^{11}$ 个新发的核酸替换,形成大量的突变株。在遗传变异、竞争及宿主的选择压力下,耐药突变被逐渐筛选出来成为优势株,或者仅存在于少量被感染的肝细胞中。受检测方法的敏感度所限,预存耐药变异的优势株易被检出,而非优势株可能被漏检,在临床上可表现为治疗前未检测到耐药突变,抗病毒治疗后原发无应答、应答不佳或迅速检测到耐药突变^[4]。(2)HBV 耐药株的水平或垂直传播,即患者可能最初直接感染了耐药株^[5-6]。

本研究对未经 NAs 治疗的 401 例 CHB 患者及慢性 HBV 感染者进行耐药突变检测,共检出预存耐药变异 79 例,耐药率为 19.70%,相关药物的预存耐药检出率从高到低分别为 ADV、LAM、FTC、LDT、TDF、ETV。类似研究中,预存耐药变异多以 LAM 为主,ADV 次之,其他药物少见^[7-8]。本研究中各种药物均检出了相关的耐药位点预存变异,且 ADV 的预存耐药变异较 LAM 更为严重,高达 15.96%,较 LAM 高出一倍,此种差异可能与检测方法、地域、用药习惯等有关,原因有待进一步研究。

HBV 预存耐药的检出率可能与检测方法有关。盖洪鹏等^[9]采用微测序技术,检出 CHB 患者的预存耐药率为 17.19%,突变位点主要与 LAM、ADV 耐药相关。孙静怡等^[10]用基因芯片法检测乙型肝炎相关性原发性肝癌术后患者的预存耐药情况,提示预存耐药检出率为 19.12%,相关药物为 LAM、LDT、ADV。饶友义等^[2]、陈灿峰等^[7]亦采用基因芯片法,预存耐药检出率分别为 14.57%、15.57%,耐药药物为 LAM、ADV。与基因芯片技术相比,以 PCR 扩增产物焦磷酸测序进行预存耐药变异的检出率较低,为 4.92%~8.97%^[11-12]。罗新月等^[13]应用克隆测序法在 60 例 CHB 患者中检出 33 例逆转录酶区基因变异,预存耐药检出率高达 53.3%。提示预存耐药变异可能较文献报道的情况更为普遍。受检测方法的特异度与敏感度影响,预存耐药变异的检出率有较大差别,实验室应按照实际情况,选择合适的检测方法。本研究采用基因芯片法进行突变检测,检出率为 19.70%,与其他相同检测方法的研究相比,检出率相近。笔者认为,基因芯片法操作简单,检测时间短,检出率较高,设备成本低,较适宜临床推广。

本研究突变位点主要集中在 rtN236T、rtM204I、rtL180M,突变率分别为 15.96%、6.98%和 5.24%,rtM204I 较 rtM204V 更为常见。与目前报道的预存耐药位点多位于 rtM204V/I、rtL180M、rtN236T 基本一致^[10-13],但本研究中 rtN236T 的突变率较其他研究高。分析突变模式,单个位点突变 48 例,多个位点突变 31 例。前 3 位为 rtN236T、rtN236T+rtM204I+rtM204V、rtN236T+rtM204I,其突变率分别为 9.98%、2.24%及 1.25%。与用药后的耐药突变相比,预存耐药的单个点突变发生率较高,复杂程度较低,但单位点突变与多位点突变的患者在年龄、性别等方面的差异无统计学意义($P > 0.05$),未统计病程长短方面的差异。有研究提示,伴随疾病进展和治疗的进行,突变的发生率及复杂程度明显上升^[13]。

统计分析预存耐药突变可能的相关因素,提示预存耐药突变组与未突变组,在年龄、性别、ALT、AST、病毒载量、HBeAg 等方面的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。但提示年龄 < 20 岁及 > 60 岁,肝酶 > 10 ULN,病毒载量 $> 10^7$ IU/mL、HBeAg 阳性的患者,其预存耐药变异检出率较高。此类患者可能更需要谨慎用药,推荐抗病毒治疗前进行耐药基因突变检测。为明确预存耐药突变的影响因素,需加大样本量,细化分组,增加病程、病理分型等研究因素,进一步研究影响其相关因素和发生机制。

在临床治疗方面,除目前临床常用的 LAM、ADV、LDT、TDF 及 ETV 外,本文还对 FTC 进行了耐药位点突变检测。该药物为胞嘧啶核苷类似物,最早用于 HIV 感染的治疗。其耐药突变位点与 LAM 相同,即 rtM204V/I±rtL180M 变异,本研究中预存

耐药检出率为 7.48%，与 LAM 一致。自 2006 年起，FTC 被用于 CHB 的抗病毒治疗，研究证实 FTC 联合 TDF 抑制 HBV 作用优于 TDF 单药制剂，并能够减少耐药发生^[14]。其安全耐受性已获得广泛认可。目前推荐 FTC 与 TDF 联合，用于初治与经治 HIV/HBV 共感染者。在充分的知情同意后，可用于儿童 CHB 患者、妊娠期 HBV 感染母婴垂直传播阻断以及妊娠期 HBV 感染活动者的抗病毒治疗^[15]，为 CHB 的抗病毒治疗提供新的治疗选择^[14,16]。

2016 年更新的 CHB NAs 经治患者抗病毒治疗专家共识^[17]中指出，高病毒载量的 CHB 患者采用 ADV、LAM 或 LDT 等单药治疗时 HBV-DNA 低于检测下限的比率较低，且耐药变异发生率较高，其中 ADV 治疗产生原发无应答的概率较大（10%~20%），ETV、TDF 治疗发生原发无应答的概率较小。本研究中 ADV、LAM、FTC、LDT 的预存耐药变异率较高，其中 ADV 的突变率最高，为 15.96%，TDF 及 ETV 的预存耐药突变率仅为 0.50% 和 0.25%，与指南中 NAs 原发无应答的概况相符，提示预存耐药变异与原发无应答高度相关。宁德地区应遵循指南进行临床诊疗，临床医师对预存耐药变异应充分重视。在条件允许的情况下，治疗前应进行耐药基因突变检测。若未进行耐药突变检测，宁德地区应慎用 ADV 等预存耐药变异率较高的药物。

宁德地区 CHB 患者及慢性 HBV 携带者的预存耐药变异率较高，以 rtN236T 突变最为常见，相关药物 ADV 应慎用。TDF、ETV 的预存耐药变异检出率低，抗病毒治疗时可首选。抗病毒治疗前进行多位点耐药突变检测，对指导个体化用药具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] 钟艳丹,杨永峰.关于乙型肝炎病毒预存耐药变异的认识[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2012,6(20):6215-6216.
- [2] 饶友义,寇国先,马庆阳,等.慢性乙型肝炎患者预存耐药和抗病毒治疗后耐药情况分析[J].肝脏,2014,19(7):507-510.
- [3] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版)[J].临床肝胆病杂志,2015,31(12):1941-1960.
- [4] CHOI Y M,LEE S Y,KIM B J. Naturally occurring hepatitis B virus reverse transcriptase mutations related to potential antiviral drug resistance and liver disease progression[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(16): 1708-1724.
- [5] ZHANG H,PAN C Q,PANG Q, et al. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice[J]. Hepatology, 2014, 60(2): 468-476.
- [6] KIM J E,LEE S Y,KIM H, et al. Naturally occurring mutations in the reverse transcriptase region of hepatitis B virus polymerase from treatment-naive Korean patients infected with genotype C2[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(23): 4222-4232.
- [7] 陈灿峰,徐传彬,黄雪辉.深圳地区乙型肝炎病毒基因分型和预存耐药变异的研究[J].国际检验医学杂志,2014,35(23):3190-3191.
- [8] 薛彩花,吴玮,安俊丽,等.987例乙型肝炎患者HBV DNA P区多位点耐药突变分析及临床意义[J].胃肠病学和肝病杂志,2014,23(10):1187-1190.
- [9] 盖洪鹏,孙伟翔,袁德胜,等.预存耐药对核苷(酸)类似物抗病毒治疗应答和耐药的影响[J].临床肝胆病杂志,2012,28(11):841-844.
- [10] 孙静怡,贾蓓,黄文祥.乙型肝炎病毒相关性原发性肝癌术后患者对核苷(酸)类似物预存耐药变异的研究[J].牡丹江医学院学报,2017,38(1):35-39.
- [11] 许正锯,潘兴南,杨环文,等.乙型肝炎病毒 RT 区原发性耐药变异的研究[J].胃肠病学和肝病杂志,2012,21(10):927-929.
- [12] 林菲,姚贝,胥婕,等.153例慢性HBV感染者核苷和核苷酸类药物的耐药变异位点分析[J].临床肝胆病杂志,2014,30(3):269-273.
- [13] 罗新月,韩峰,张琳.乙型肝炎病毒逆转录酶区预存耐药研究[J].中国实用内科杂志,2015,35(9):786-789.
- [14] SCHINAZI R F,BASSIT L,CLAYTON M M, et al. Evaluation of single and combination therapies with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in vitro and in a robust mouse model supporting high levels of hepatitis B virus replication [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(12): 6186-6191.
- [15] MURRAY K F,SZENBORN L,WYSOCKI J, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2012, 56(6): 2018-2026.
- [16] CHAN H L,CHAN C K,HUI A J, et al. Effects of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B e antigen-positive patients with normal levels of alanine aminotransferase and high levels of hepatitis B virus DNA[J]. Gastroenterology, 2014, 146(5): 1240-1248.
- [17] 慢性乙型肝炎核苷(酸)类似物经治患者抗病毒治疗专家委员会.慢性乙型肝炎核苷(酸)类似物经治患者抗病毒治疗专家共识(2016年更新)[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2016,10(5):527-533.

(收稿日期:2018-10-06 修回日期:2018-12-20)