

论著 · 临床研究

乙肝病毒基因型、核苷(酸)耐药基因突变对肝硬化、肝癌的影响*

雷香菊¹, 陈萍^{1#}, 何雪琴¹, 姜雪强², 李毅¹, 陈武^{1△}

(湖北医药学院附属东风医院: 1. 医学检验部; 2. 感染病科, 湖北十堰 442001)

摘要:目的 调查乙型肝炎病毒(HBV)基因型、核苷(酸)类药物(NAs)耐药基因突变对湖北十堰地区慢性乙型肝炎(CHB)患者肝硬化、肝癌(HCC)的影响。方法 将 521 例 HBV-DNA 阳性 CHB 住院患者分为 CHB 组和 CHB 合并肝部病变组(包括肝硬化代偿、失代偿和 HCC);对 HBV 基因型、逆转录酶主要耐药基因突变位点,血清透明质酸(HA)、层黏蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原 N 端肽(PⅢNP)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)以及甲胎蛋白(AFP)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 199(CA199)、癌胚抗原(CEA)水平进行检测。结果 感染 C 基因型 HBV 的患者肝脏病变比例高于 B 型(46.0% vs. 34.1%; $\chi^2=7.128, P=0.008$),其肝硬化、肝癌 OR 值分别为 1.34(1.04~1.73)、1.84(1.04~3.26);且 C 基因型血清 LN、PⅢNP、Ⅳ-C、AFP 和 CA125 水平高于 B 型($t=2.713, 4.226, 4.381, 3.661, 2.349$; P 分别为 0.007、 <0.001 、 <0.001 、 <0.001 、0.019)。有 NAs 用药史患者肝部病变比例低于无 NAs 用药史(33.1% vs. 44.2%; $\chi^2=6.785, P=0.009$),其 OR 为 0.75(0.60~0.93);且 272 例有 NAs 用药史患者中,耐药突变型患者的肝部病变比例、血清学指标与野生型均无统计学差异(均 $P>0.05$)。结论 本地 CHB 住院患者感染 C 基因型 HBV 的较 B 型更易产生肝脏病变;NAs 药物治疗与低的肝脏病变发生率有关,而 RT 区主要耐药基因突变对肝脏病变无明显影响。

关键词:乙型肝炎病毒; 基因型; 肝硬化; 肝癌; 核苷(酸)耐药; 基因突变

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.09.008 **中图法分类号:**R512.62

文章编号:1673-4130(2019)09-1053-05 **文献标识码:**A

Effect of hepatitis B virus genotypes and nucleoside (acid) drug-resistant gene mutations on hepatocirrhosis and hepatocellular carcinoma*

LEI Xiangju¹, CHEN Ping^{1#}, HE Xueqin¹, JIANG Xueqiang², LI Yi¹, CHEN Wu^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Infectious Diseases, Dongfeng Hospital Affiliated to Hubei Medical College, Shiyan, Hubei 442001, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of hepatitis B virus (HBV) genotype and Nucleoside (acid) (NAs) drug-resistant mutations on hepatocirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) of chronic hepatitis B (CHB) patients in Hubei Shiyan area. **Methods** 521 in-patients with HBV-DNA positive CHB were divided into CHB group and CHB combined with liver lesions (including cirrhosis compensatory, decompensated and HCC). Mutation sites of major resistance genes to HBV genotype and reverse transcriptase (RT), serum hyaluronic acid (HA), laminin (LN), procollagen type Ⅲ N-terminal peptide (PⅢNP), collagen type Ⅳ (Ⅳ-C), alpha-fetoprotein (AFP), carbohydrate antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 199 (CA199), carcinoembryonic antigen (CEA) were detected. **Results** The proportion of liver lesions in patients infected with genotype C HBV was higher than that in patients infected with genotype B HBV (46.0% vs. 34.1%; $\chi^2=7.128, P=0.008$) and the OR of hepatocirrhosis and HCC were 1.34 (1.04—1.73) and 1.84 (1.04—3.26) respectively. Moreover, the serum LN, PⅢNP, Ⅳ-C, AFP and CA125 levels in genotype C were also significantly higher than those in genotype B ($t=2.713, 4.226, 4.381, 3.661, 2.349$; $P=0.007, <0.001, <0.001, <0.001, 0.019$). Patients with NAs history had significantly lower liver diseases incidence than those without NAs history (33.1% vs. 44.2%; $\chi^2=6.785, P=0.009$) and the OR was 0.75 (0.60—0.93). Furthermore, a-

* 基金项目:湖北省科技厅项目(2013CFB469);湖北省十堰市科技计划项目(SYK201332)。
作者简介:雷香菊,女,硕士研究生在读,主要从事病毒性肝炎致癌机制方面的研究。 # 共同第一作者:陈萍,女,主管技师,主要从事乙肝病毒耐药机制方面的研究; △ 通信作者, E-mail: wuchenld@hotmail.com。
本文引用格式:雷香菊,陈萍,何雪琴,等. 乙肝病毒基因型、核苷(酸)耐药基因突变对肝硬化、肝癌的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40 (9):1053-1056.

among the 272 cases with NAs history, there were no significant differences in proportion of liver lesions and serum marker levels between patients with drug-resistant mutations and those without drug-resistant mutations ($P>0.05$). **Conclusion** The local CHB patients infected by genotype C HBV are more vulnerable to liver diseases than patients infected by genotype B. NAs treatment is associated with lower prevalence of liver diseases, while the main drug-resistant mutations within RT domain induced by NAs have no significant effect on liver disease incidence.

Key words: hepatitis B virus; genotype; hepatocirrhosis; hepatocellular carcinoma; nucleoside (acid) drug-resistance; gene mutations

乙型肝炎病毒(HBV)是导致肝硬化、肝细胞癌(HCC)的主要原因^[1]。目前全球约有 2.6 亿慢性乙型肝炎(CHB)患者,导致每年 20%~30% 发展为肝硬化、HCC,约 84 万人死亡。近年来的研究表明,HBV 基因型可能影响 CHB 患者的临床表现,以及肝硬化、肝癌的发展^[2-3];此外,核苷(酸)类药物(NAs)是目前 FDA 批准的唯一抗 HBV 化学药物,但易引起耐药性基因突变,导致病毒学、生物化学突破^[4-5]。然而,其对 CHB 患者肝脏病变的影响目前还报道较少^[6]。因此,本文调查了本地 HBV 基因型、逆转录酶区主要耐药基因突变与 CHB 患者肝硬化、HCC 的关系,从而为预防和治疗 CHB 提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2015 年 4 月至 2017 年 12 月,在本地住院治疗的 540 例 HBV-DNA 定量阳性(DNA 拷贝数 $>1 \times 10^3/\text{mL}$) CHB 患者,平均 (47.8 ± 13.1) 岁。根据 2015 年乙型肝炎防治指南^[7],将患者分为慢性乙肝组、肝硬化代偿组、肝硬化失代偿组、HCC 组。排除甲、丙、丁、戊型肝炎病毒感染和可能导致肝脏病变的其他疾病,并记录前期 NAs 用药史。患者于住院期间清晨抽取静脉血送医学检验部,检测 HBV 基因型和 RT 区主要耐药基因突变,以及血清透明质酸酶(HA)、层黏连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原 N 端肽(PCⅢNP)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 199(CA199)水平。

1.2 仪器设备 荧光定量 PCR 仪 RG-6000(Corbett Research 公司)、分子杂交仪 HBHM-9000A(广东凯普生物科技有限公司)、基因芯片阅读器 YN2009(深圳亚能生物技术有限公司)、美国 Beckman-coulter 公司(DxC 600 型)生化免疫一体机。

1.3 检测方法 血清肝纤维化、肿瘤标记物采用免疫化学发光法测定(美国 Abbott 诊断公司,500 次/盒)。HBV-DNA 提取和 RT-PCR 采用荧光定量试剂盒(广州达安基因股份有限公司,48 次/盒);HBV 基因型、耐药基因突变类型采用巢式 PCR 和反向杂交法测定(深圳亚能生物技术有限公司,25 次/盒);参照试剂盒说明,在保证显色控制点、阳性质控品正常显

色而阴性质控不显色情况下,通过芯片阅读器判读,得到 HBV 基因型和耐药基因突变结果,检测的 RT 区主要突变模式为 M204V、M204I、L180M、A181V、V207I、N236T。

1.4 统计学处理 使用 SPSS16.0 软件进行统计分析。患者年龄、血清学指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示,其中血清肝纤维化和肿瘤标记物取 $\ln$ 对数后计算 $\bar{x}$ 和 s ,并采用 Levene 法 F 值进行正态分布检验;基因型、耐药基因突变的血清学指标均值比较采用独立样本 t 检验;不同肝脏病变组的年龄比较采用单因素 ANOVA 法 F 值检验;基因型、耐药基因突变和肝脏病变患者构成比的比较、相关性分析采用 Pearson 法 χ^2 值检验。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般性资料 收集的 540 例 HBV-DNA 阳性 CHB 患者中,19 例因未检测出基因型而排除。其他 521 例 CHB 患者中,200 例有 CHB 相关肝硬化或肝细胞癌(38.4%),322 例无肝脏病变(61.6%)。两者间年龄差异有统计学意义,且 4 组年龄呈明显递增趋势($F=18.059, P<0.001$);两者间性别差异无统计学意义($P>0.05$),但男女性 HCC 比例差异有统计学意义($\chi^2=7.543, P=0.006$)。此外,521 例 CHB 患者中,272 例有 NAs 用药史,249 例无 NAs 用药史,前者肝脏病变率明显低于后者,差异有统计学意义(表 1)。

2.2 基因型、耐药基因突变与 CHB 肝硬化、肝癌相关性 521 例 CHB 患者中,检出 B、C、D 和 BC 混合基因型分别为 323 例(62.0%)、187 例(35.9%)、3 例(0.6%)和 8 例(1.5%)。由于 D 型、BC 混合型例数较少,因此未计入统计分析。C 基因型 CHB 患者中肝脏病变的比例高于 B 基因型,差异有统计学意义($P<0.05$)。272 例有 NAs 用药史的 CHB 患者中,113 例检出 RT 区主要耐药基因突变(41.5%),突变型患者中肝脏病变的比例与野生型无统计学意义。见表 2。

2.3 HBV 基因型、耐药基因突变与血清肝纤维化指标的相关性 血清肿瘤标记物水平经取 $\ln$ 对数后均满足正态分布,结果显示:C 基因型血清 $\ln$ -PⅢNP、Ⅳ-C 水平均高于 B 型,差异有统计学意义($P>$

0.05);血清 HA 水平亦高于 B 基因型,但差异无统计学意义($P>0.05$)。在 272 例有 NAs 用药史的 CHB 患者中,突变型各血清肝纤维化指标与野生型差异均无统计学意义。见表 3。

表 1 慢性乙肝患者的临床分组和特征

特征	类别	慢性乙肝	肝脏病变				t 或 χ^2 *	P	
			肝硬化代偿	肝硬化失代偿	肝细胞癌	合计			
例数及百分比	521	321(61.6)	97(18.6)	61(11.7)	42(8.1)	200(38.4)			
年龄(岁)		44.8±13.0	50.5±10.7	52.7±13.7	56.9±11.2	53.3±11.9	7.495	<0.001	
性别[n(%)]	男	378	226(59.8)	76(20.0)	38(10.1)	38(10.1)	1.937	0.164	
	女	143	95(66.4)	21(14.7)	23(16.1)	4(2.8)	48(33.6)		
NAs 用药史[n(%)]	无	249	139(55.8)	49(19.7)	32(12.9)	29(11.6)	110(44.2)	6.785	0.009
	有	272	182(66.9)	48(17.6)	29(10.7)	13(4.8)	90(33.1)		

注: * CHB 合并肝脏病变患者与单纯 CHB 患者的比较

表 2 慢性乙肝患者基因型、耐药基因突变与肝脏病变的关系[n(%)]

特征	类别	慢性乙肝	肝脏病变				χ^2	P
			肝硬化代偿	肝硬化失代偿	原发性肝癌	合计		
基因型 ^a	B	213(65.9)	52(16.0)	37(11.7)	21(6.5)	110(34.1)	7.128	0.008
	C	101(54.0)	42(22.5)	24(12.8)	20(10.7)	86(46.0)		
	BC	5(62.5)	2(25.0)	0	1(12.5)	3(37.5)		
	D	2(66.7)	1(33.3)	0	0	1(33.3)		
耐药突变 ^b	野生型	95(59.7)	31(19.5)	19(12.0)	14(8.8)	64(40.3)	0.151	0.698
	突变型	64(56.6)	22(19.5)	16(14.2)	11(9.7)	49(43.4)		

注: ^a 由于 D 型、BC 混合型例数较少未计入统计分析; ^b 有 NAs 用药史

表 3 基因型、耐药基因突变与血清肝纤维化指标的关系($\bar{x}\pm s, \ln$)

特征	n	HA	LN	PⅢP	Ⅳ-C
B 型	323	4.86±1.13	3.50±0.81	3.37±0.87	3.41±0.78
C 型	187	5.02±1.15	3.87±0.76	3.67±0.71	3.73±0.82
t/P	—	1.531/0.127	2.713/0.007	4.226/<0.001	4.381/<0.001
野生型*	159	4.97±1.16	3.65±0.81	3.56±0.77	3.59±0.70
突变型*	113	4.91±1.04	3.76±0.72	3.49±0.81	3.56±0.68
t/P		0.439/0.661	1.155/0.249	0.723/0.470	0.353/0.725

注: * 有 NAs 用药史; — 表示无数据

表 4 基因型、耐药基因突变与血清肿瘤标志物的关系($\bar{x}\pm s, \ln$)

特征	n	AFP	CEA	CA125	CA199
B 型	323	2.16±1.67	0.76±0.64	2.51±0.98	2.33±1.00
C 型	187	2.75±1.89	0.81±0.63	2.76±1.25	2.43±1.01
t/P	—	3.661/<0.001	0.855/0.393	2.349/0.019	1.084/0.279
野生型*	159	2.36±1.81	0.80±0.63	2.62±1.13	2.38±0.98
突变型*	113	2.44±1.54	0.91±0.65	2.65±0.89	2.43±1.08
t/P	—	0.382/0.703	1.401/0.163	0.245/0.806	0.397/0.691

注: * 有 NAs 用药史; — 表示无数据

2.4 基因型、耐药基因突变与血清肿瘤标记物的相关性 血清肿瘤标记物水平经取 ln 对数后均满足正态分布,结果显示:C 基因型 CHB 患者血清 AFP、CA125 水平高于 B 基因型,差异有统计学意义($P<0.05$);血清 CEA、CA199 水平亦高于 B 基因型,但差异无统计学意义($P>0.05$)。而耐药基因突变型各血

清肿瘤标记物均高于野生型,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

2.5 基因型、性别与血清肿瘤标记物的相关性 由于不同肿瘤的发生率与性别有关,因此本文分别比较了男女性 B、C 基因型肿瘤标记物的差异。结果表明:

男性两基因型只有 AFP 差异有统计学意义($P<0.05$);而女性中两基因型 AFP、CEA、CA125 差异均有统计学意义($P<0.05$);而两者 CA199 均无统计学意义($P>0.05$)。

表 5 基因型、性别与血清肿瘤标志物的关系($\bar{x}\pm s, \ln$)

性别	基因型	<i>n</i>	AFP	CEA	CA125	CA199
男性	B	236	2.16±1.54	0.87±0.65	2.48±1.02	2.28±1.01
	C	130	2.82±1.87	0.81±0.58	2.61±1.10	2.36±1.00
	<i>t/P</i>	—	3.434/ <0.001	0.877/0.381	1.135/0.257	0.728/0.467
女性	B	87	2.00±1.64	0.50±0.59	2.55±0.89	2.43±1.01
	C	52	2.62±2.01	0.79±0.76	3.17±1.58	2.62±1.00
	<i>t/P</i>	—	1.997/0.048	2.359/0.018	2.594/0.009	1.077/0.283

注:—表示无数据

3 讨 论

目前根据 HBV 全基因组序列差异大于 8%,将其分为 A~J 等 10 种基因型,且基因型呈明显的地域分布^[2]。我国北方及部分南方地区以 C 型为主,湖北、湖南、江西、福建、台湾等部分地区以 B 型为主^[8]。本地 CHB 住院患者中,B 基因型比例高达 63.9%(包括混合型)^[9],这对研究 B 型 HBV 的特点提供了良好的条件。已有的研究表明,C 基因型具有较慢的血清乙型肝炎 E 抗原(HBeAg)转换、对干扰素治疗不敏感^[6]。本文前期的研究也表明:C 基因型 CHB 患者血清 HBV-DNA、乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、酶学水平高于 B 型,且更易发生 NAs 耐药基因突变^[9]。然而,其与肝硬化、肝癌的关系还有待调查。

已有的几项亚洲人群的调查显示出不一致的结果:一项对台湾地区 2 762 例 HBV 携带者的调查显示,C 基因型携带者 HCC 发生率接近 B 型的两倍^[10];另一项对香港地区 CHB 患者的调查结果也表明,C 基因型是 HCC 独立的风险因素^[11];然而一项对大陆地区 9 省 1 096 例 HBV 携带者的调查,却未发现基因型与肝硬化、HCC 有相关性^[12];而近年来的一项 meta 分析则显示:C 型 HBV 携带者发展为肝硬化、HCC 的风险分别是 B 基因型的 3.89、4.40 倍^[8]。本次调查的 521 例急性住院 CHB 患者,平均年龄 47.8 岁,排除不同 HBV 基因型患者间年龄、性别的差异,结果表明 HBV 基因型与 CHB 肝硬化、肝癌临床诊断、血清标记物均有相关性,C 基因型相对 B 基因型肝硬化、肝癌的风险更高,其 OR 值分别为 1.34(1.04~1.73)、1.84(1.04~3.26)。几项对日本、澳大利亚 CHB 患者的调查也显示:C 基因型发展为 HCC 的年龄更低^[13-14],提示年龄、性别、疾病状态可能影响 HBV 基因型与 HCC 的相关性,这可能是上述结果不一致性的原因。

另一方面,NAs 药物的广泛使用可导致耐药基因突变,然而其对 CHB 患者肝硬化、肝癌的影响目前报道却较少。本次调查结果显示:在同样有 NAs 用药史的 CHB 患者中,耐药基因突变型患者肝硬化、HCC 比例与野生型差异无统计学意义,提示 RT 区主要耐药基因突变与 CHB 肝硬化、HCC 可能无相关性。尽管有研究表明:BCP 区突变与 HCC 有关,但与 RT 区突变的关系目前尚不清楚^[6]。此外,本次调查中还发现有 NAs 用药史的 CHB 患者中,肝硬化、HCC 比例低于无 NAs 用药史患者,其 OR 值为 0.75(0.60~0.93),提示 NAs 抗病毒治疗可降低肝硬化、HCC 的发生率;而近来一项大型 Meta 分析也证实了这一点^[15]。

4 结 论

总之,本次从临床症状、实验室指标两个方面调查了 521 例急性 CHB 患者,结果表明:CHB 患者肝硬化、HCC 与基因型有相关性,而与逆转录酶区主要耐药基因突变无相关性,且 NAs 用药史与低的肝硬化、HCC 发生率有关。考虑到本次调查的例数有限,且主要是住院患者,其结果还有待大规模前瞻性的研究进行证实。由于 B、C 基因型是我国 HBV 携带者两种主要的基因型,因此探讨其对肝硬化、HCC 的影响对 CHB 的预防和治疗具有重要意义。

参考文献

[1] WANG F S, FAN J G, ZHANG Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. Hepatology, 2014, 60(6): 2099-2108.

[2] LIU C J, KAO J H. Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: role of hepatitis B virus genotypes A to J[J]. Semin Liver Dis, 2013, 33(2): 97-102.

[3] TONG S P, REVILL P. Overview of(下转第 1061 页)

- ABCA1 pathway is increased in the plasma of unstable angina patients[J]. *Heart, Lung Circ*, 2015, 24: 724-730.
- [6] 吴冰, 曲淑君, 孟军华, 等. 唐山市城镇健康居民体检血清高密度脂蛋白胆固醇水平的分布[J]. *中华检验医学杂志*, 2015, 38(2): 120-123.
- [7] YETUKURI L, SODERLUND S, KOIVUNIEMI A, et al. Composition and lipid spatial distribution of HDL particles in subjects with low and high HDL-cholesterol[J]. *J Lipid Res*, 2010, 51: 2341-2351.
- [8] HOLVEN K B, RETTERSTOL K, UELAND T, et al. Subjects with low plasma HDL cholesterol levels are characterized by an inflammatory and oxidative phenotype [J]. *PLoS ONE*, 2013, 8: e78241.
- [9] VAZZANA N, GANCI A, CEFLU A B, et al. Enhanced lipid peroxidation and platelet activation as potential contributors to increased cardiovascular risk in the low-HDL phenotype[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2: e000063.
- [10] ROTLLAN N, RAMIREZ C M, ARYAL B, et al. Therapeutic silencing of microRNA-33 inhibits the progression of atherosclerosis in *Ldlr*^{-/-} mice—brief report[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(8): 1973-1977.
- [11] LIU J, LIU X Q, LIU Y, et al. MicroRNA 28-5p regulates ATP-binding cassette transporter A1 via inhibiting extracellular signal-regulated kinase 2[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(1): 433-440.
- [12] TQ D A V, TE J, KIM T, et al. MicroRNA-144 regulates hepatic ATP binding cassette transporter A1 and plasma high-density lipoprotein after activation of the nuclear receptor farnesoid X receptor[J]. *Circ Res*, 2013, 112(12): 1602-1612.
- [13] YAN C, CHEN J, MIN L, et al. A decrease in hepatic microRNA-9 expression impairs gluconeogenesis by targeting FOXO1 in obese mice[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(7): 1524-1532.
- [14] ZHANG J, CHINTAL V, SHIH T, et al. MicroRNA-9 is an activation-induced regulator of PDGFR-beta expression in cardiomyocytes[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51(3): 337-346.
- [15] XU J, HU G, LU M, et al. MiR-9 reduces human acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase-1 to decrease THP-1 macrophage-derived foam cell formation[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2013, 45(11): 953-962.
- [16] 米春芳, 刘庆平. 血浆低密度脂蛋白和高密度脂蛋白亚组分的临床意义及检测研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(10): 1054-1060.

(收稿日期: 2018-09-24 修回日期: 2018-11-12)

(上接第 1056 页)

- hepatitis B viral replication and genetic variability[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(1): 4-16.
- [4] KIM H J, CHO Y K, JEON W K, et al. Clinical characteristics of patients with chronic hepatitis B who developed genotypic resistance to entecavir: Real-life experience[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2017, 23(4): 323-330.
- [5] GUO X, WU J, WEI F, et al. Trends in hepatitis B virus resistance to nucleoside/nucleotide analogs in north China from 2009 to 2016: a retrospective study[J]. *Int J of Antimicrob Agents*, 2018, 52(2): 201-209.
- [6] LIN C L, KAO J H. Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2017, 31(3): 249-255.
- [7] 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)[J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2016, 19(3): 1-18.
- [8] 伍宵, 魏少峰, 徐楠, 等. 中国慢性 HBV 感染者基因型分布及其临床意义 Meta 分析[J]. *实用肝脏病杂志*, 2017, 20(3): 271-275.
- [9] 陈武, 雷香菊, 陈萍, 等. 乙肝病毒基因型、耐药基因突变与血清病毒学指标的相关性[J]. *现代预防医学杂志*, 2018, 45(22): 4153-4156.
- [10] YANG H I, YEH S H, CHEN P J, et al. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma[J]. *J Nati Cancer Inst*, 2008, 100(16): 1134-1143.
- [11] CHAN H L, TSE C H, MO F, et al. High viral load and hepatitis B virus subgenotype cc are associated with increased risk of hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(2): 177-182.
- [12] ZENG G, WANG Z, WEN S, et al. Geographic distribution, virologic and clinical characteristics of hepatitis B virus genotypes in China[J]. *J Viral Hepa*, 2005, 12(6): 609-617.
- [13] SUMI H, YOKOSUKA O, SEKI N, et al. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease[J]. *Hepatology*, 2003, 37(1): 19-26.
- [14] LITTLEJOHN M, DAVIES J, YUEN L, et al. Molecular virology of hepatitis B virus, sub-genotype C4 in northern Australian indigenous populations[J]. *J Med Virol*, 2014, 86(4): 695-706.
- [15] LOK A S, MCMAHON B J, JR B R, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2016, 63(1): 284-306.

(收稿日期: 2018-09-26 修回日期: 2018-11-14)