

168例慢性HBV感染者HBV基因型分布调查分析

孙和才, 李淑丽

作者单位:471000 洛阳, 河南科技大学第二附属医院

作者简介:孙和才(1962-),男,大学本科,学士,副主任医师,研究方向:临床肝病。电话:13939921576, E-mail:lyshc@sina.com

[摘要] 目的 探讨HBV基因型与乙肝的临床转归关系。方法 应用PCR微板核酸分子杂交ELISA法检测168例慢性HBV感染者的HBV基因型,了解在各临床类型中HBV基因型的分布情况,阐明HBV基因型与HBeAg的关系;HBV基因型与乙肝临床转归的关系;HBV基因型与年龄性别的关系。结果 168例慢性HBV感染者中B基因型有78例占46.43%,C基因型有90例占53.57%。在肝硬化与肝癌病人中C基因型(73.17%)明显多于B基因型(26.83%),统计学分析有明显差异($P<0.05$)。90例C基因型病人HBeAg阳性62例,HBeAg阴性28例,两者比较有显著性差别($P<0.05$)。在高年龄组病人中以C基因型为主。结论 HBV基因型与乙肝临床转归有密切关系,C基因型是导致HBeAg持续阳性,引起肝硬化、肝癌的主要因素之一。

[关键词] HBV基因型; 肝硬化肝癌; 主要因素

[中图分类号] R 512.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2009)01-0035-02

Survey of HBV genotype distribution in 168 cases of chronic HBV infection SUN He-cai, LI Shu-li. 2nd Affiliated Hospital, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, China

[Abstract] **Objective** To discuss the relationship between HBV genotypes and the clinical outcome of hepatitis B. **Methods** HBV genotypes were detected by PCR-DNA hybridization-plate-ELISA in 168 cases of chronic HBV infection, to understand HBV genotype distribution of different clinical types, clarify the relationship between HBeAg and HBV genotype the relationship between HBV genotype and Clinical outcome of the liver; the relationship between HBV genotype and age-sex. **Results** In 168 cases of chronic HBV infection, there were 78 cases of genotype B (46.43%), 90 cases of C genotype (53.57%). In patients with liver cirrhosis and liver cancer, C genotype (73.17%) was significantly more than genotype B (26.83%), with statistically significantly difference ($P<0.05$). In 90 cases of C genotype, 62 patients were HBeAg positive and 28 cases HBeAg negative, and there was a significant difference ($P<0.05$). In the high age group C genotype was dominant. **Conclusion** HBV genotype and clinical outcome of hepatitis B have the close relation, C genotype is one of primary causes of sustained HBeAg positive, liver, cirrhosis and liver cancer.

[Key words] HBV genotypes; Liver cirrhosis liver cancer; Main factors

HBV感染后的临床表现可以从无症状HBV携带者(ASC)发展到慢性乙型肝炎(CHB)、肝硬化(LC)或肝细胞癌(HCC)。HBV感染后的临床转归受多种因素影响,HBV基因型可能是其中重要的因素之一。HBV基因型之间存在分子生物学特征等方面差异。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^[1]。我们对168例慢性HBV感染者HBV基因型分布进行调查,以期探讨分析HBV基因型在慢性HBV感染者分布情况以及HBV基因型与慢性肝病转归的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 为2004-03~2007-02我院门诊或住院的168例慢性HBV感染者,在筛选中,排除自身免疫性肝

病、酒精性肝病、药物性肝病、代谢性肝病及胆汁淤积性肝病以及合并丙肝、丁肝、庚肝等肝炎病毒感染。对随机获得入选的病人进行肝脏生化、血清学标志、PCR、超声及肝穿病检等检查。按2000年病毒性肝炎防治方案^[2]的诊断标准,168例HBV感染者中ASC71例,CHB56例,LC37例,HCC4例。男125例,女43例,年龄最大64岁,最小18岁。平均年龄ASC为(27.8±10.2)岁,CHB为(35.6±8.5)岁,LC+HCC为(51.8±12.4)岁。男女比例分别是ASC为3:1,CHB为2.96:1,LC+HCC为3.58:1。平均年龄LC+HCC最高,性别比例差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 研究方法 对确诊的168例HBV感染者在常规检查的同时,采血3ml离心后取血清-30℃保存,集中采用PCR

微板核酸分子杂交 ELISA 法检测 HBV 基因。试剂盒购自上海浩源生物科技有限公司,按试剂盒说明书操作。

1.3 统计学方法 采用 SPSS10.0 统计软件处理,率比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 HBV 基因型分布 B 基因型 78 例,占 46.43%;C 基因型 90 例,占 53.57%。在各临床类型中,ASC 有 B 基因型 37 例,C 基因型 34 例;CHB 有 B 基因型 27 例,C 基因型 29 例;LC+HCC 有 B 基因型 12 例,C 基因型 30 例(其中 LC 中 B 基因型 11 例,C 基因型 27 例;HCC 中 B 基因型 1 例,C 基因型 3 例)。ASC 与 CHB 的 B、C 基因型分布差异无统计学意义($P>0.05$)。但在 LC+HCC 中 C 基因型明显多于 B 基因型,有统计学意义($\chi^2=7.180, P<0.01$)。见表 1。

表 1 168 例 HBV 感染者 HBV 基因型分布

临床类型	例数	B 基因型		C 基因型	
		例数	百分率(%)	例数	百分率(%)
ASC	70	37	52.86	33	47.14 [△]
CHB	56	29	51.79	27	48.21 [△]
LC+HCC	42	12	28.57	30	71.43 [▲]
合计	168	78	46.43	90	53.57

注:同行内两基因型比较, [△] $P>0.05$, [▲] $P<0.01$

2.2 HBV 基因型与年龄、性别及 HBeAg 携带关系 在 90 例 C 基因型病例中,HBeAg 阳性 62 例,HBeAg 阴性 28 例,两者比较有统计学意义($\chi^2=4.695, P<0.05$)。而在 78 例 B 基因型病例中 HBeAg 阳性 41 例,与 HBeAg 阴性 37 例比较无统计学意义。说明 HBV 感染持续 HBeAg 阳性者多为 C 基因型 HBV。另外,我们也比较了 HBV 基因型在年龄、性别之间分布情况,在高龄组(≥ 48 岁)以 C 基因型为主($\chi^2=3.981, P<0.05$)。而男女性别之间 B、C 基因型分布无统计学意义($\chi^2=0.291, P>0.05$)。见表 2。

表 2 168 例 HBV 感染者 HBV 基因型与年龄、性别及 HBeAg 携带关系

基因型	例数	HBeAg 阴性	HBeAg 阳性	年龄		性别	
				<48 岁	≥ 48 岁	男性	女性
B	78	37	41	35	43	58	20
C	90	28	62 [△]	29	61 [▲]	67	23 [*]

[△] $\chi^2=4.695, P<0.05$, [▲] $\chi^2=3.981, P<0.05$, ^{*} $\chi^2=0.291, P>0.05$

3 讨论

3.1 根据 HBV 全基因序列差异 $\geq 8\%$ 或 S 区基因序列差异 $\geq 4\%$ 为界限,目前将 HBV 分为 A~H 8 个基因型。HBV 基因型与乙肝的临床转归有密切关系。一般认为 A 基因型与慢性肝炎相关,B 基因型与较轻的病变相关,D 基因型与急性发病相关,C 基因型则与较重肝脏病变相关^[3]。HBV 基因型有地域性分布,其中 B 基因型和 C 基因型主要分布于东亚,我国 HBV 基因型主要以 B 基因型和 C 基因型为主,我们通过检测也证实了这一观点。不同基因型致病能力及对抗病毒治疗应答不同,有人认为与 C 基因型相比 B 基因型有较高

的干扰素诱导的 HBeAg 清除率^[4],长期应用拉米夫定 C 基因型 YMDD 变异率显著高于 B 基因型。因此,B 基因型对拉米夫定的病毒学应答率也高于 C 基因型^[5],故 HBV 基因型可能是一种预示对抗病毒治疗应答的重要因素。

3.2 慢性乙型肝炎患者最终发展为肝硬化的估计年发病率为 2.1%^[6]。发生肝硬化的高危因素包括病毒载量、HBeAg 持续阳性等。HBV 基因型不同临床转归也不一样,HBeAg 阳性患者的肝硬化发生率高于 HBeAg 阴性者。有人认为这与 C 基因型相比感染 B 基因型者出现 HBeAg 血清学转换的年龄较早有关,在 HBeAg 血清学转换后可获得更持久的病情缓解,肝组织坏死性炎症活动较轻,进展为肝硬化的比例较低,发生肝癌的比例也较低。有报道在 HBV 感染者发生肝癌的患者中,C 基因型比例明显高于 B 基因型,认为 C 基因型是肝癌与肝硬化发生的高危因素之一^[7]。因此,大家共识 HBV 的基因型不仅影响抗病毒应答及 HBeAg 的清除,而且也是导致乙型肝炎肝硬化及肝癌的主要因素。

3.3 本组对 168 例 HBV 感染者 HBV 基因型调查结果显示,在 HBeAg 阳性病人中 C 基因型多于 B 基因型($P<0.05$),乙肝肝硬化及肝癌患者中 HBV 的 C 基因型更是明显多于 B 基因型($P<0.05$),而且随着年龄增长,C 基因型感染率也明显高于 B 基因型($P<0.05$)。进一步证实 HBV 基因型与慢性乙肝的病情转归有明确的关系,C 基因型影响 HBeAg 的血清学转换,肝硬化及肝癌主要见于 C 基因型。C 基因型是影响抗病毒效果,导致肝病慢性化的主要因素之一。因此,我们认为在乙肝的防治研究中应重视 HBV 基因型的相关研究。

参考文献

- 1 Thakur V, Guptan RC, Kazim SN, et al. Profile, spectrum and significance of HBV genotypes in chronic liver disease patients in the Indian subcontinent[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2002, 17: 165-170.
- 2 中华医学会传染病与寄生虫病学会·肝病分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝病杂志, 2000, 8: 324-329.
- 3 Liaw YF, Tai DL, Chu CW, et al. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study[J]. Hepatology, 1988, 8: 493-496.
- 4 Wai CT, Chu CJ, Hussain M, et al. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg(+) chronic hepatitis than genotype C[J]. Hepatology, 2002, 36: 1425-1430.
- 5 Zollner B, Petersen J, Puchhammer-Stockl E, et al. Viral features of lamivudine resistant hepatitis B genotypes A and D[J]. Hepatology, 2004, 39: 42-50.
- 6 黄月华,王战会,曾国兵等. 广东地区原发性肝癌与乙型肝炎病毒基因的相关性[J]. 中华传染病杂志, 2007, 25(4): 215-217.
- 7 Chan HL, Hui AY, Wong ML, et al. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma [J]. Gut, 2004, 53: 1494-1498.

[收稿日期 2008-09-10][本文编辑 韦挥德 黄晓红]