

# 乙型肝炎病毒 RT 区变异及其与基因型分布的关系 \*

周 霞 况雪梅 汤影之 邓国宏 王宇明<sup>△</sup>

(重庆市第三军医大学西南医院传染科 重庆 400038)

**摘要** 目的 探讨大样本乙型肝炎病毒(HBV)感染患者 RT 区耐药位点变异的流行情况,及各耐药位点变异与 HBV 基因型的关系。方法 采用 P 区测序法对 1117 例慢性乙型肝炎患者的血清病毒进行 P 区测序、进化树分型。结果 RT 区耐药位点变异发生率与基因型关系密切,在基因型 C 患者中的变异发生率远远高于基因型 B 患者( $P=0.000$ )。rt180、rtM204V、rtM204I、rt181、rt213 位点变异均与基因型 C 有关( $P<0.05$ )。主要的三种变异类型 rt180+rtM204V、rtM204I、rt180+rtM204I 间基因型分布存在显著差异( $P=0.003$ )。不同 HBeAg 状态下,耐药变异的发生有显著差异( $P=0.020$ ),特别是 rt181 和 rt236 位点变异。结论 HBV 基因型影响 RT 区耐药变异发生率及变异类型,且耐药变异发生率也与 HBeAg 状态有关。

**关键词** 乙型肝炎;基因型;突变;RT 区

中图分类号 R512.62 文献标识码 A 文章编号:1673-6273(2011)19-3605-05

## Mutation in the RT Region of Hepatitis B Virus and Its Relationship with HBV Genotypes Distribution\*

ZHOU Xia, KUANG Xue-mei, TANG Ying-zhi, DENG Guo-hong, WANG Yu-ming<sup>△</sup>

(Department of Infectious Diseases, Southwest Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400038)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the prevalence of resistance mutations in the RT region in a large sample of patients with hepatitis B virus (HBV), and the relationship between resistance mutation and HBV genotypes. **Methods:** RT region of HBV gene in 1117 patients was sequenced and HBV genotypes were analyzed by phylogenetic tree. **Results:** The resistance mutation rate in the RT region was closely related to HBV genotypes, and it was obviously higher in genotype C than in genotype B ( $P=0.000$ ). The variation of rt180, rtM204V, rtM204I, rt181, rt213 position was related with genotype C ( $P<0.05$ ). The distribution of HBV genotypes in three major types of variation, rt180+rtM204V, rtM204I, rt180+rtM204I, was obviously different ( $P=0.003$ ). HBeAg is relevant to the originate of drug resistance mutation ( $P=0.020$ ), especially rt181 and rt236 position. **Conclusions:** HBV genotypes influenced the incidence and types of resistance variation in RT region, and resistance variation incidence was also related to HBeAg state.

**Key words:** Hepatitis B; Genotype; Mutation; RT region

**Chinese Library Classification (CLC):** R 512.62 **Document code:** A

**Article ID:**1673-6273(2011)19-3605-05

### 前言

目前,乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)基因型在临床中的应用得到大幅推广。根据 HBV 全基因核苷酸序列的异质性 $\geq 8\%$ 或 S 区基因序列差异 $\geq 4\%$ ,将 HBV 分为 A、B、C、D、E、F、G、H 8 种基因型<sup>[1,2]</sup>。我国流行的主要是基因型 B 和 C,其中南方以基因型 B 为主,北方以基因型 C 为主。基因型 D 见于少数民族地区如西藏和新疆,在宁夏、广东和香港等地也有一定分布。关于 P 区 YMDD/YIDD 变异与 HBV 基因型的关系,目前的研究资料多倾向于在基因型 C 和基因型 B 中该位点变异发生率无显著差异,但 HBV 基因型与 YMDD/YIDD 变异的类型有关<sup>[3-6]</sup>。关于其他耐药位点变异的类型与基因型的关系涉及较少。本研究通过 P 区测序法对 1117 例慢性乙型肝炎患者的病毒标本进行了 HBV 基因分型,同时分析常见的耐药位点,

更深入地探讨 HBV 基因型与耐药突变的关系。

### 1 资料与方法

#### 1.1 研究对象

本文所有慢性乙型肝炎患者均来自 2008-2010 年重庆市西南医院感染科,共计 1117 例。均接受过核苷类似物的抗病毒治疗,诊断符合 2000 年修订的《病毒性肝炎防治方案》<sup>[7]</sup>和 2005 年《慢性肝病防治指南》<sup>[8]</sup>。

#### 1.2 血清 HBV DNA 的提取

采用上海科华核苷酸提取试剂盒,具体按下列程序进行:加入 100  $\mu$ L 裂解液 A 和 100  $\mu$ L 血清混匀,振荡 10 s。15000 rpm、4  $^{\circ}$ C 离心 15 分钟,去上清。加入 25  $\mu$ L 裂解液 B 振荡 20 s,100  $^{\circ}$ C 加热 10 分钟。15000 rpm、4  $^{\circ}$ C 离心 15 分钟。取上清,-20  $^{\circ}$ C 保存用作 P 区测序。

\* 基金项目 国家自然科学基金重点项目(2008ZX10002-007)

作者简介 周霞(1982-)女,博士研究生,主要研究方向:乙型肝炎基因型与抗病毒治疗,

电话:15310235826, E-mail:zhouxia82121@163.com

<sup>△</sup>通讯作者 王宇明(1951-)电话:023-68754141 E-mail:wym417@163.com

(收稿日期:2011-04-10 接受日期:2011-04-30)

1.3 P 区测序法

采用巢式 PCR 法,引物来自刘霖等<sup>[9]</sup>设计,外侧引物 P-Outer-1 (533-553 nt) 5'-CCTGCTCAAGGAACCTCTATG-3', Prt-Outer-2 (1197--1177 nt) 5'-GGTTGCGTCAGCAAA-CACTTG-3';内侧引物 Prt-Inner-1(599-617 nt) 5'-TGTATFCC-CATCCCATCAT-3' ,Prt-In-ner-2 (992-970 nt) 5'-TGACAT-ACTFFCCAATCAATCAATAGG-3'。其 PCR 产物送上海生工测序,用生物信息学软件分析比对序列。

1.4 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件,计数资料采用  $\chi^2$  检验  $P<0.05$  为差异有显著意义。对于样本量小于 5 的采用 Exact test 精确检验。

2 结果

2.1 HBV 基因型在 RT 区各耐药位点变异中的分布

在 1117 例慢性乙型肝炎患者中,53 例由于病毒载量过低

导致分型失败,排除出统计范围。1064 例患者完成 P 区的测序及系统树发育学分型,男性 846 人,女性 218 人,年龄在 6-77 岁之间,平均年龄  $34.17\pm 10.70$  岁,检出发生了 RT 区常见耐药位点变异患者共计 432 例,其中年龄与耐药位点变异的发生密切相关( $F=0.03,P=0.000$ ),发生耐药突变的患者年龄  $36.26\pm 10.97$  岁,高于无耐药变异的患者(年龄  $32.74\pm 10.28$  岁)。

在 1064 例患者中,B 基因型 505 例,占 47.5%,C 基因型 559 例,占 52.5%。其中发生耐药突变的患者中,B 基因型 141 例,占 32.6%,C 基因型 291 例,占 67.4%。基因型分布和耐药突变发生显著相关( $\chi^2=64.09 P=0.000$ )。HBV 基因型在各耐药位点变异患者中的具体分布见表 1。其中 rt180、rtM204V、rtM204I 变异在基因型 C 中发生率远高于基因型 B( $P=0.000$ )。Rt181、rt213 位点变异在基因型 C 中发生率也高于基因型 B ( $P=0.002;P=0.032$ )。Rt187、rt207、rt236 位点变异在基因型 B 中的例数多于基因型 C,但无统计学意义。

表 1 RT 区各耐药位点变异与基因型分布的关系(例)

Table 1 The relationship between distribution of HBV genotypes and mutations in RT region (case)

| Mutation position | Mutation cases | HBV genotypes |            | P-value |
|-------------------|----------------|---------------|------------|---------|
|                   |                | Genotype B    | Genotype C |         |
| Rt173             | 5              | 2             | 3          | 0.738   |
| Rt180             | 150            | 30            | 120        | 0.000   |
| Rt181             | 58             | 16            | 42         | 0.002   |
| Rt184             | 3              | 2             | 1          | 0.607   |
| Rt187             | 10             | 7             | 3          | 0.152   |
| RtM204V           | 119            | 24            | 95         | 0.000   |
| RtM204I           | 217            | 64            | 153        | 0.000   |
| Rt207             | 39             | 22            | 17         | 0.254   |
| Rt213             | 10             | 2             | 10         | 0.032   |
| Rt215             | 3              | 0             | 3          | 0.251   |
| Rt236             | 41             | 24            | 17         | 0.420   |
| Rt250             | 5              | 2             | 3          | 0.738   |

2.2 HBV 基因型在联合变异中的分布

2.2.1 以 rt180、rtM204V、rtM204I 为主的联合变异分析 RT 区变异以 rt180、rtM204V、rtM204I 为主。在 150 例 rt180 位点变异患者中,有 147 例发生了 rt204 位点变异,占 98%。其中以 rt180+rtM204V 变异为主,共 112 人,占所有发生 rt180 位点变异的患者的 74.7%,rt180+rtM204I 变异患者 42 人,占 28%;rt180+M204V+M204I 变异的 7 人,占 4.7%。

在 119 例 rtM204V 位点变异患者中,112 例均发生了 rt180 位点变异,占 94.1%。在 217 例 rtM204I 位点变异患者中 42 例发生了 rt180 位点变异,占 19.4%。因此,主要的变异类型可分为 rt180+rtM204V、rtM204I、rt180+rtM204I 三种类型,具体如图 1 所示。三组间基因型分布有显著差异( $\chi^2=11.330,P=0.003$ ),基因型 C 在 rt180+rtM204I 变异中占 88.1%,高于 rt180+rtM204V 变异中占的 79.5%及 rtM204I 变异的 66.3%。另

外 9 个变异位点多伴随着这三种主要变异类型而出现,具体情况见表 2,其中以伴随 rt207 位点的变异最为常见。

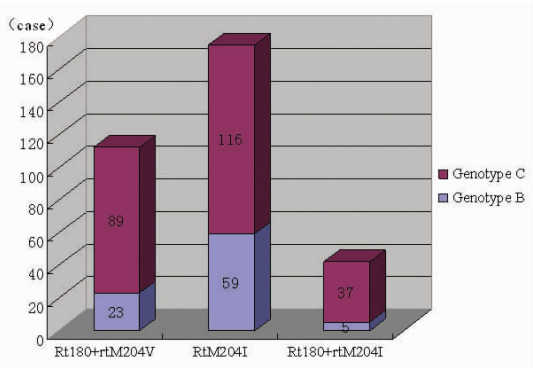


图 1 RT 区主要变异类型及 HBV 基因型分布情况

Fig. 1 The major variation types in RT region and the distribution of HBV genotypes

表 2 RT 区主要变异类型相关的伴随变异及其基因型分布(例)  
Table 2 The comitant mutations related with major variation types and the distribution of HBV genotypes (case)

| Comitant mutation | Major variation types | Number | HBV genotypes |            |
|-------------------|-----------------------|--------|---------------|------------|
|                   |                       |        | Genotype B    | Genotype C |
| Rt173             | rt180+rtM204V         | 3      | 1             | 2          |
|                   | rt180+rtM204I         | 1      | 0             | 1          |
| Rt181             | rt180+rtM204V         | 4      | 2             | 2          |
|                   | rtM204I               | 3      | 1             | 2          |
| Rt184             | rt180+rtM204V         | 2      | 1             | 1          |
| rt187             | rt180+rtM204V         | 2      | 1             | 1          |
|                   | rtM204I               | 2      | 1             | 2          |
| Rt207             | rt180+rtM204V         | 9      | 3             | 6          |
|                   | rt180+rtM204I         | 1      | 0             | 1          |
|                   | rtM204I               | 13     | 6             | 7          |
| Rt213             | rt180+rtM204V         | 3      | 0             | 3          |
|                   | rtM204I               | 3      | 1             | 2          |
| Rt215             | rt180+rtM204V         | 1      | 0             | 1          |
| Rt236             | rt180+rtM204V         | 1      | 1             | 0          |
| Rt250             | rtM204I               | 4      | 2             | 2          |

2.2.2 其他联合变异分析 除主要变异类型以外的位点互相之间也有联合变异的情况发生，其中以 rt181 位点和 rt236 位点的联合变异最为常见。发生该联合变异共有 16 人，占 rt181 位点变异的 27.6%，占 rt236 位点变异的 39.0%，其中 B 基因型 5 人，C 基因型 11 人，该变异在两种基因型中无显著差异( $\chi^2=1.712$   $P=0.191$ )。另外 rt187 和 rt215 位点变异也偶有伴随 rt181+rt236 变异出现，分别有 2 人和 1 人，rt181+rt215 位点联合变异有 2 人，均为基因型 C。

2.3 不同 HBeAg 状态下的耐药变异

2.3.1 HBeAg 状态对 RT 区各耐药位点变异的影响 639 例患者进行了 HBeAg 的检测，其中阴性 162 例，阳性 477 例。在 HBeAg 阳性的 477 例慢性乙型肝炎患者中，发生了 RT 区耐药位点变异的共计 180 例，在 HBeAg 阴性的 162 例患者中，发生

变异的共计 78 例。HBeAg 的状态与耐药位点变异率显著相关( $\chi^2=5.446$   $P=0.020$ )。特别是在 rt181 和 rt236 位点，HBeAg 阴性患者的耐药突变率要显著高于 HBeAg 阳性患者( $\chi^2=4.198$ ， $P=0.040$ ， $\chi^2=7.052$   $P=0.008$ )。

不同的 HBeAg 检测状态下各耐药位点发生变异患者的基因型分布见表 3。分别在 HBeAg 阳性和阴性的耐药变异患者中，耐药位点突变率均与基因型分布显著相关( $\chi^2=35.609$   $P=0.000$ ， $\chi^2=10.419$   $P=0.001$ )，但耐药类型略有不同。在 HBeAg 阳性患者中，rt180、rt181、rtM204V、rtM204I 位点在基因型 C 的耐药突变发生率显著高于在基因型 B 中( $P<0.05$ )，在 rt187 位点，基因型 B 比基因型 C 易发生变异( $P=0.048$ )。在 HBeAg 阴性的患者中，仅 rtM204I 位点的耐药突变在两基因型中有统计学差异，在基因型 C 中高于在基因型 B 中( $P=0.001$ )。

表 3 不同 HBeAg 状态下 RT 区各耐药位点变异率与基因型的关系(例)  
Table 3 The relationship between resistant mutations in RT region and HBV genotypes in different HBeAg state (case)

| Mutation position | HBeAg positive |            |            |       | HBeAg negative |            |            |       |
|-------------------|----------------|------------|------------|-------|----------------|------------|------------|-------|
|                   | Number         | Genotype B | Genotype C | P     | Number         | Genotype B | Genotype C | P     |
| Total mutation    | 180            | 53         | 127        | 0.000 | 78             | 24         | 54         | 0.001 |
| Rt173             | 4              | 1          | 3          | 0.703 | 0              | 0          | 0          | -     |
| Rt180             | 59             | 8          | 51         | 0.000 | 28             | 8          | 20         | 0.074 |
| Rt181             | 21             | 5          | 16         | 0.030 | 14             | 7          | 7          | 0.626 |
| Rt184             | 1              | 1          | 0          | 0.468 | 1              | 1          | 0          | 0.438 |
| Rt187             | 4              | 4          | 0          | 0.048 | 3              | 1          | 2          | 1.000 |
| RtM204V           | 50             | 8          | 42         | 0.000 | 24             | 6          | 18         | 0.044 |
| RtM204I           | 97             | 29         | 68         | 0.000 | 38             | 8          | 30         | 0.001 |

|       |    |   |   |       |    |   |   |       |
|-------|----|---|---|-------|----|---|---|-------|
| Rt207 | 14 | 7 | 7 | 0.817 | 6  | 2 | 4 | 0.913 |
| Rt213 | 4  | 1 | 3 | 0.703 | 3  | 0 | 3 | 0.257 |
| Rt215 | 1  | 0 | 1 | 1.000 | 2  | 0 | 2 | 0.505 |
| Rt236 | 13 | 6 | 7 | 0.953 | 12 | 7 | 5 | 0.293 |
| Rt250 | 1  | 0 | 1 | 1.000 | 1  | 0 | 1 | 1.000 |

注 P<0.05 表示在不同基因型中的耐药发生率有统计学差异  
Note: P<0.05 represents there are statistical differences in drug resistance of different genotypes

2.3.2 HBeAg 对联合变异的选择作用 在 639 例进行了 HBeAg 变异的检测的患者中，联合变异以 rt180+rtM204V、rt180+rtM204I、rtM204I+rt207、rt181+rt236 较为常见，具体见表 4。但几种联合变异的发生与 HBeAg 状态无明显相关。在 HBeAg 阳性的患者中，rt180+rtM204V、rt180+rtM204I 变异的基因型分布存在明显差异(均 P=0.000)。

表 4 不同 HBeAg 状态下常见几种联合变异与 HBV 基因型的关系(例)  
Table 4 The relationship between associated mutations and HBV genotypes in different HBeAg state (case)

| Mutation types | HBeAg positive |            |            |       | HBeAg negative |            |            |       |
|----------------|----------------|------------|------------|-------|----------------|------------|------------|-------|
|                | N              | Genotype B | Genotype C | P     | N              | Genotype B | Genotype C | P     |
| Rt180+rtM204V  | 45             | 7          | 38         | 0.000 | 23             | 6          | 17         | 0.064 |
| Rt180+rtM204I  | 17             | 1          | 16         | 0.000 | 8              | 2          | 6          | 0.468 |
| Rt181+rt236    | 7              | 2          | 5          | 0.456 | 4              | 3          | 1          | 0.320 |
| RtM204I+rt207  | 5              | 2          | 3          | 1.000 | 4              | 1          | 3          | 0.632 |

3 讨论

目前国内外关于抗病毒治疗后发生耐药的研究较多，YMDD 变异在拉米夫定耐药研究中具有重要意义。大量研究表明，YMDD 变异与 HBV 基因型有一定关系。Svicher V 发现，在拉米夫定治疗失败的患者中，基因型 A 有 68.2%存在 M204V 变异，是预测 M204V 变异的唯一因素(OR14.5)，且该变异与 HBsAg 的特异变异有关，而基因型 D 主要是 M204V 和 M204I 变异，两者发生几率差异不明显(39.1%比 45.3%)，他认为 HBV 基因型影响拉米夫定治疗中 RT 区的突变<sup>[10]</sup>。Zollner B 也认为 A 基因型与 YVDD 变异有关，而 YIDD 变异在基因型 D 中较多<sup>[11]</sup>。Kobayashi M 认为基因型 A 比基因型 B 或 C 易发生 YMDD 变异<sup>[12]</sup>。国内 Pan XP 等研究 53 例拉米夫定耐药的患者后指出，M204I 变异 C 基因型高于 B 基因型(87.10%比 36.36%)，M204V 变异基因型 B 高于基因型 C(63.64%比 12.90%)<sup>[6]</sup>。也有研究发现在我国北部，YMDD 变异的类型在基因型 B 和基因型 C 中存在显著差异，而 YMDD 变异率无明显差异<sup>[3]</sup>。本研究基于大规模的临床统计分析，除了 YMDD 变异外，对其他常见的与耐药相关的变异也做了统计，包括 rtV173L/G、rtL80M、rtA181T/V/C/S、rtT184A/I、rtI187L/V、rtV207M/L/I、rtS213T、rtQ215H、rtN236T、rtM250I/L 位点，发现基因型与 RT 区耐药位点的突变关系密切，在基因型 C 中更容易发生 RT 区的耐药突变，且 rt180、rtM204V、rtM204I、rt181、rt213 位点的变异在基因型 C 中明显高于在基因型 B 中。而在 rt187、rt207、rt236 位点如加大样本量基因型 B 或许会高于基因型 C。在联合变异中也以基因型 C 为主，特别是 rt180+rtM204I 变异，基因型 C 占 88.1%。因此，基因型 C 与耐

药的发生关系密切。此外，rtL180M、rtM204V 位点有较强的关联性，较少出现独立变异，rtL180M 独立变异低至 2%，rtM204V 独立变异低至 5.9%，推测两个位点间可能存在相互诱导变异。对核苷类似物治疗患者的耐药检测应考虑多个位点的联合变异情况，但目前这些位点与基因型的关系报道得不是很多，尚需进一步探讨。

不同 HBeAg 状态下患者对抗病毒药物的应答会有所差异，且 HBeAg 状态对耐药的发生也有一定的预测作用，现主要认为拉米夫定治疗前血清 HBeAg 阳性患者较血清 HBeAg 阴性者容易发生 YMDD 变异<sup>[13,14]</sup>，治疗过程中血清 HBeAg 未阴转者较血清 HBeAg 阴转者更容易发生 YMDD 变异<sup>[15,16]</sup>。治疗后期发生耐药时的 HBeAg 阴性患者应包括治疗前 HBeAg 阴性和治疗过程中 HBeAg 发生阴转的患者，其耐药的发生均应低于治疗前 HBeAg 阳性且未发生阴转的患者。因此，在抗病毒治疗后期 HBeAg 阳性患者应该比 HBeAg 阴性患者 YMDD 的发生率高，而本实验得出不太一致的结果，显示在发生变异后的终末端，HBeAg 状态与耐药位点突变率有关，HBeAg 阴性患者中似乎更多见耐药位点变异，特别是在 rt181 和 rt236 位点，而 YMDD 变异则无统计学意义。并且在不同的 HBeAg 状态下，耐药位点突变的基因型分布有所差异。导致该结果的原因可能是因为在在本实验中所有患者均为 HBV DNA 阳性，其中 HBeAg 阴性患者很可能存在前 C 区 1896 位变异。HBeAg 阴性患者中突变率较高的 rt181 和 rt236 位点变异是否存在联合 1896 位变异，需进一步进行 P 区、前 C 区克隆分析。

参 考 文 献(References)

[1] Weber B. Genetic variability of the S gene of hepatitis B virus: clinical and diagnostic impact[J]. J Clin Virol, 2005, 32(2): 102-112

- [2] Arauz RP, Norder H, Robertson BH, et al. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America [J]. J Gen Virol, 2002, 83(Pt 8): 2059-2073
- [3] Li D, Gu HX, Zhang SY, et al. YMDD mutations and genotypes of hepatitis B virus in northern China [J]. Jpn J Infect Dis, 2006, 59(1): 42-45
- [4] Moskovitz DN, Osiowy C, Giles E, et al. Response to long-term lamivudine treatment (up to 5 years) in patients with severe chronic hepatitis B, role of genotype and drug resistance [J]. J Viral Hepat, 2005, 12(4): 398-404
- [5] Yuen MF, Yuan HJ, Sablon E, et al. Long-term follow-up study of Chinese patients with YMDD mutations: significance of hepatitis B virus genotypes and characteristics of biochemical flares [J]. J Clin Microbiol, 2004, 42(9): 3932-3936
- [6] Pan XP, Li LJ, Du WB, et al. Differences of YMDD mutational patterns, precore/core promoter mutations, serum HBV DNA levels in lamivudine-resistant hepatitis B genotypes B and C [J]. J Viral Hepat, 2007, 14(11): 767-774
- [7] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会·肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324-329  
Instituts of infection disease, parasitosis and hepatopathy. Prevention and therapy project of viral hepatitis [J]. Chin J Hepatol, 2000, 8: 324-329(in Chinese)
- [8] 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[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(12): 881-891  
Instituts of hepatopathy and infection disease. Prevention and therapy guideline of chronic hepatitis B [J]. Chin J Hepatol, 2005, 13(12): 881-891(in Chinese)
- [9] 刘霖, 汤影子, 王宇明, 等. 构象敏感凝胶电泳用于检测乙型肝炎病毒 P 区核苷类似物耐药准种的初步研究 [J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(21): 2102-2103  
Liu Lin, Tang Ying-zi, Wang Yu-ming, et al. A preliminary study of detection of nucleosides-resistant quasispecies in P gene of hepatitis B virus by conformation-sensitive gel electrophoresis[J]. Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae, 2007, 29: 2102-2103(in Chinese)
- [10] Svicher V, Gori C, Trignetti M, et al. The profile of mutational clusters associated with lamivudine resistance can be constrained by HBV genotypes[J]. J Hepatol, 2009, 50(3): 461-470
- [11] Zollner B, Petersen J, Puchhammer SE, et al. Viral features of lamivudine resistant hepatitis B genotypes A and D [J]. Hepatology, 2004, 39(1): 42-50
- [12] Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, et al. Response to long-term lamivudine treatment in patients infected with hepatitis B virus genotypes A, B, and C [J]. Journal of Medical Virology, 2006, 78(10): 1276-1283
- [13] Da Silva LC dFL, Carrilho FJ, Alves VA, et al. Predictive factors for response to lamivudine in chronic hepatitis B [J]. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 2000, 42(4): 189-196
- [14] 冯恩航, 张兰萍, 王冬梅. 由拉米夫定导致乙肝患者 HBV YMDD 变异主要原因分析[J]. 中国实验诊断, 2009, 13(11): 1647-1649  
Feng En-hang, Zhang Lan-ping, Wang Dong-mei. The cause analysis of HBV YMDD mutation induced by lamivudine in hepatitis B patients[J]. Chin J Lab Diagn, 2009, 13(11): 1647-1649(in Chinese)
- [15] 孟运, 张馨, 鞠九龙. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎过程中血清 HBeAg 动态变化与 YMDD 变异的相关性研究 [J]. 临床肝脏病杂志, 2007, 23(2): 123-124  
Meng yun-yun, Zhang Xin, Ju Jiu-long. The correlation study between dynamic changes of serum HBeAg and YMDD variation in the course of lamivudine treatment for chronic hepatitis B[J]. Chin J Clin Hepatol, 2007, 23(2): 123-124
- [16] 张家, 唐勤, 孙静, 等. 乙型肝炎病毒 YMDD 变异与 ALT, HBeAg 及病毒载量的关系探讨 [J]. 现代检验医学杂志, 2008, 23(1): 104-105  
Zhang Jia, Tang Qin, Sun Jing, et al. The relation study of YMDD mutation of hepatitis B virus and ALT, HBeAg and virus load [J]. J Mod Lab Med, 2008, 23(1): 104-105 (in Chinese)