doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.16.008

内蒙古敖汉旗地区乙肝患者 HBV 基因型分布研究 *

徐晓光[1] 温小辉[2] 付 婷[2] 高 洁[2] 严 敏[2] 张维璐[2△]

（1 内蒙古赤峰市敖汉旗医院消化内科 内蒙古 赤峰 024300；
2 第四军医大学军事预防医学系流行病学教研室 陕西 西安 710032）

摘要 目的：了解内蒙古赤峰市敖汉旗地区乙型肝炎病毒(HBV)基因型、血清型的分布特征。**方法：**收集 2014 年在赤峰市敖汉旗医院住院治疗的慢性乙型肝炎患者，采集血清标本，巢式 PCR 方法扩增 HBV S 区，测序后应用 Mega6.0 构建系统发育树确定该地区乙型肝炎病毒主要基因型、血清型，并分析 HBV S 基因 a 决定簇变异情况。**结果：**在 72 例 HBV 患者中，B 基因 12 例(16.7%)，C 基因型 40 例(55.65%)，D 基因型 20 例(27.8%)。不同性别患者的基因型分布差异有统计学意义($P<0.01$)。血清亚型分析结果显示：adw2 血清亚型 15 例(20.8%)、adrq+ 血清亚型 37 例(51.4%)、ayw2 血清亚型 20 例(27.8%)。HBV S 基因 "a" 抗原决定簇突变率为 34.7%。**结论：**内蒙古赤峰市敖汉旗地区 HBV 基因型以 C 型为主，其次是 D 型和 B 型，血清型主要为 adrq+，有 34.7%患者携带 HBV S 基因 a 决定簇变异株。

关键词：乙肝病毒；基因型；内蒙古

中图分类号：R512.62；R181.2 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2018)16-3036-06

HBV Genotypes Distribution among Patients Infected with HBV in Aohan Area of Inner Mongolia*

XU Xiao-guang[1], WEN Xiao-hui[2], FU Ting[2], GAO Jie[2], YAN Min[2], ZHANG Wei-lu[2△]

(1 Aohan hospital, Chifeng, Chifeng, Inner Mongolia; 024300, China; 2 Department of Epidemiology, School of Public Health, the Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To determine the distribution of hepatitis B virus (HBV)genotypes and its characteristics in Aohan area of Chifeng city, Inner Mongolia. **Methods:** The respondents contain the chronic hepatitis B patients of the Aohan hospital in 2014. Using the method of nested PCR amplification HBV gene sequences and phylogenetic tree was constructed to determine the main genotypes and serotype of hepatitis B. HBV S gene mutations were analyzed through multiple sequence alignment with sequences of HBV prevalence strains from China in Genbank. **Results:** We found 3 genotypes in 72 chronic hepatitis B patients: B (16.7%), C (55.65%), and D (27.8%). There were significant differences in genotype distribution among patients with different gender ($P<0.01$). The proportion of adw2 was 20.8%, adrq+ was 51.4% and ayw2 was 27.8%. The mutation rate of a antigen determinant was 34.7%. **Conclusions:** The major genotypes of HBV prevalent among chronic hepatitis B patients in Aohan area of Inner Mongolia was C. And adrq+ was the most predominant serotype. 34.7% of the patients were testified carrying HBV S gene a determinant cluster variant strains.

Key words: Hepatitis B virus; Genotype; Inner Mongolia

Chinese Library Classification(CLC): R512.62; R181.2 Document code: A

Article ID:1673-6273(2018)16-3036-06

前言

乙型肝炎病毒(Hepatitis B Virus, HBV)感染是全球最主要的健康问题之一[1]，可导致慢性肝炎、肝硬化、肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)和其他慢性肝病。根据世界卫生组织研究报告，全球约 1/3 的人口曾感染过乙型肝炎病毒(HBV)[2]，超过 4 亿成为慢性 HBV 感染者[3]，肝癌中有 82%是由 HBV 引起。HBV 基因型与其变异特点、乙肝发病机制、肝脏病理改变、抗病毒疗效、耐药性及预后均有密切关系[4]。因此，HBV 基因型的分布及其变异特点的研究对 HBV 发病机制的探讨、病情评估、治疗药物的选择和预后判定等均具有重要的意义[4, 5]。由于人口、地区、民族、HBV 感染率及生活方式的不同，全国各个地区的 HBV 基因型分布也各不相同[6]。内蒙古处于我国北部，该地区乙肝报告发病率呈逐年上升趋势，从 1991 年的 26.97/10 万到 2010 年的 109.30/10 万，20 年上升了近 5 倍[5, 7]。赤峰市位于内蒙古东南部，蒙冀辽三省区接壤处，地理位置特殊，该地区 HBV 基因型的分布特点尚无文献报道。本研究收集该地区慢性乙型肝炎患者，描述其基因型、血清型分布特点，并对 S 区 "a" 抗原决定簇突变位点进行分析，以期为该地区乙型肝炎的防治工作提供理论依据。

* 基金项目：陕西省社会发展科技攻关项目(2016SF-131)；国家自然科学基金项目(81773488，81373058，81370082)

作者简介：徐晓光，男，副主任医师，主要从事消化内科临床研究

△ 通迅作者：张维璐，女，博士，讲师，E-mail: zhangweilu@126.com

(收稿日期：2017-10-30 接受日期：2017-11-30)

1 对象与方法

1.1 研究对象

2014 年在内蒙古赤峰市敖汉旗医院连续性收集慢性乙型肝炎患者,共计 72 例。入选的研究对象均符合以下条件:

A.诊断为慢性乙型肝炎,诊断均符合我国 2000 年修订的《病毒性肝炎防治方案》慢性病毒性肝炎的诊断标准。B. 排除合并 HIV 等其他类型病毒感染;C. 排除 HCV 等其他类型肝炎病毒感染,以及未有酒精性肝病、自身免疫性肝炎、肝血管瘤和肝脏腺瘤;D. 年龄大于 18 周岁(包含 18 岁)。

1.2 调查方法与内容

根据研究目的与内容,查阅中外相关文献,设计统一调查表,收集相关信息。调查内容包括:研究对象的人口学基本特征;HBV 感染史;研究对象临床病史。在调查之前对调查员进行统一培训。在正式开始调查之前,每位研究对象均签署知情同意书。调查采用面访的形式,调查结束后采集研究对象外周血标本 5 mL,2000 r/min 离心 20 min 后,取血清置于 -80℃备用。

1.3 HBsAg 血清标志物的检测

HBsAg 采用酶联免疫 (Enzyme-linked immuno sorbent assay, ELISA)法检测,检测步骤按照商业化试剂说明书进行操作(北京万泰生物工程公司),结果的判定标准为:Cutoff 临界值 = 阴性对照孔平均 OD 值× 2.1, 样品 OD 值≥ 临界值判定为阳性,反之则判定为阴性。

1.4 巢氏 PCR 扩增、测序

对所有的血清样本用病毒 DNA 磁珠法提取试剂盒(长春市志昂生物科技有限公司)提取 DNA, 而后进行巢式 PCR (Polymerase Chain Reaction)扩增,PCR 反应条件为:(PCR 反应引物外引物为 S1:5-CCT GCT GGT GGC TCC AGT TC-3,S2: 5-ATA CCC AAA GAC AAA AGA AAA-3, 内引物为 S3: 5-GCG GGG TTT TTC TTG TT GAC-3,S4:5-GGG ACT CAA GAT GTT GTA CAG-3,引物由上海尼桑生物科技有限公司合成)外引物以第一轮反应体系进行第一轮 PCR 扩增,PCR 参数:94 ℃变性 30 min,55 ℃退火 50 min 和 72 ℃延伸 1 min,循环周期结束后在 72 ℃孵化 5 min 以确保充分延伸。以第一轮产物为模版,以内引物进行第二轮 PCR 扩增,PCR 参数与第一轮参数相同。每轮 PCR 均设阴性对照。扩增产物为 S 区,长度 584 bp。扩增产物经 1%琼脂糖凝胶电泳 20 min,紫外线条件下观察阳性结果送上海尼桑生物科技有限公司进行双向测序。

1.5 HBV 基因型和血清亚型分析

使用 ClustalW 程序和手动调整将测得的 HBV 基因序列与来自 Genebank 的 HBV 基因型参考株序列(基因型 B 的参考序列为 HBV_D00329、HBV_D00329、HBV_AB602818,基因型 C 的参考序列为 HBV_X04615、HBV_M12906、HBV_AB014381, 基因型 D 的参考序列为 HBV_X65259、HBV_M32138、HBV_X85254)进行调整、对齐。HBV 基因型通过 MEGA6.0 程序,使用最大似然方法(ML 法)和 Kimura-2 参数模型构建系统发育树, 通过系统发育树的距离远近确定 HBV 基因型。血清亚型的判断参比 HBV 标准序列 122、127、134、159、160、177 和 178 位点氨基酸确定血清亚型。通过比对鉴定 HBV 的 S 区突变情况, 如果有任何一个核苷酸位点与该基因型的每个标准株有差异就判断为该位点发生了点突变。

1.6 统计学分析

采用 SPSS19.0 软件进行统计分析, 计量资料用均数± 标准差表示,采用 t 检验、方差分析;计数资料以构成比和率表示,采用 x^2 检验进行比较分析,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的一般情况

本次研究共纳入慢性乙型肝炎患者 72 例,其中男性 48 例(66.7%),女性 24 例(33.3%),所有患者 HBsAg 均为阳性。患者中年龄最小 13 岁,最大为 81 岁,平均年龄 47.74± 14.36 岁。病程最短 2 年,最长 12 年,平均 7.56± 2.24 年。

2.2 研究对象的基因型、血清型分布情况

对所有 HBV 患者的基因序列构建进化树(见图 1),结果显示:B 基因 12 例(16.7%),C 基因型 40 例(55.65%),D 基因型 20 例(27.8%)。血清亚型分析结果显示:adw2 血清亚型 15 例(20.8%)、adrq+ 血清亚型 37 例(51.4%)、ayw2 血清亚型 20 例 (27.8%)。不同性别患者的基因型分布差异有统计学意义(x^2=19.5300,$P<0.0001$)。B 基因型的平均年龄为 46.8± 13.4 岁,C 基因型的平均年龄为 47.3± 15.3 岁,D 基因型的平均年龄为 47.8± 14.2 岁, 不同基因型的患者的年龄没有显著差异($P>0.05$);B 基因型、C 基因型、D 基因型病程平均为 7.0± 2.6 年、7.9± 2.0 年、7.2± 2.4 年,通过方差分析后发现,不同基因型患者的病程差异无统计学意义 (F=1.098,P=0.393);B 基因型、C 基因型、D 基因型患者的 ALT 水平为 45.6± 5.1 U/L、45.2± 7.1 U/L、46.7± 5.9 U/L(F=0.368,P=0.693);AST 水平为 39.2± 7.0 U/L、45.4± 10.2 U/L、45.9± 10.4 U/L(F=2.133,P=0.126),差异均无统计学意义。

2.3 HBV 基因 S 区 "a" 抗原决定簇突变分析

对 72 例患者的 HBV 基因 S 区 "a" 抗原决定簇突变分析,结果显示:"a" 抗原决定簇突变率是 34.7%(25/72)。基因型 B 的 "a" 抗原决定簇突变主要有 M/T143S;基因型 C 的 "a" 抗原决定簇突变主要有 I126T、I126N、F134Y、T140I、N146H; 基因型 D 的 "a" 抗原决定簇突变主要有 Y134N、T140I。

3 讨论

本研究在内蒙古赤峰市收集了慢性乙型肝炎患者,描述乙肝病毒基因型、血清型分布特点,并对 S 区 "a" 抗原决定簇突变位点进行分析。中国 2007-2016 年 1~59 岁普通人群 HBsAg 阳性率的 Meta 分析结果显示,我国中西部地区的 HBsAg 阳性率显著高于东部地区[8]。还有文献对全国 2005-2014 年乙肝监测数据进行空间聚集性分析, 结果显示 34 个高 - 高聚集区主要分布在青海、新疆、甘肃、内蒙古和宁夏等中国西北部的省份[9]。内蒙古地处我国北部,该地区乙肝报告发病率呈逐年上升趋势,从 1995 年以后,乙肝年发病人数一直占据全区法定报告传染病发病数的第 1 位[7]。赤峰市地理位置特殊,并且民族特点显著,共有 30 个民族,除了占 70%以上的汉族以外,蒙古族人口最多,约占总人口 1/5。该地区 HBV 基因型的分布特点尚无文献报道,本研究的结果将为该地区今后的乙肝防治工作提供理论依据。

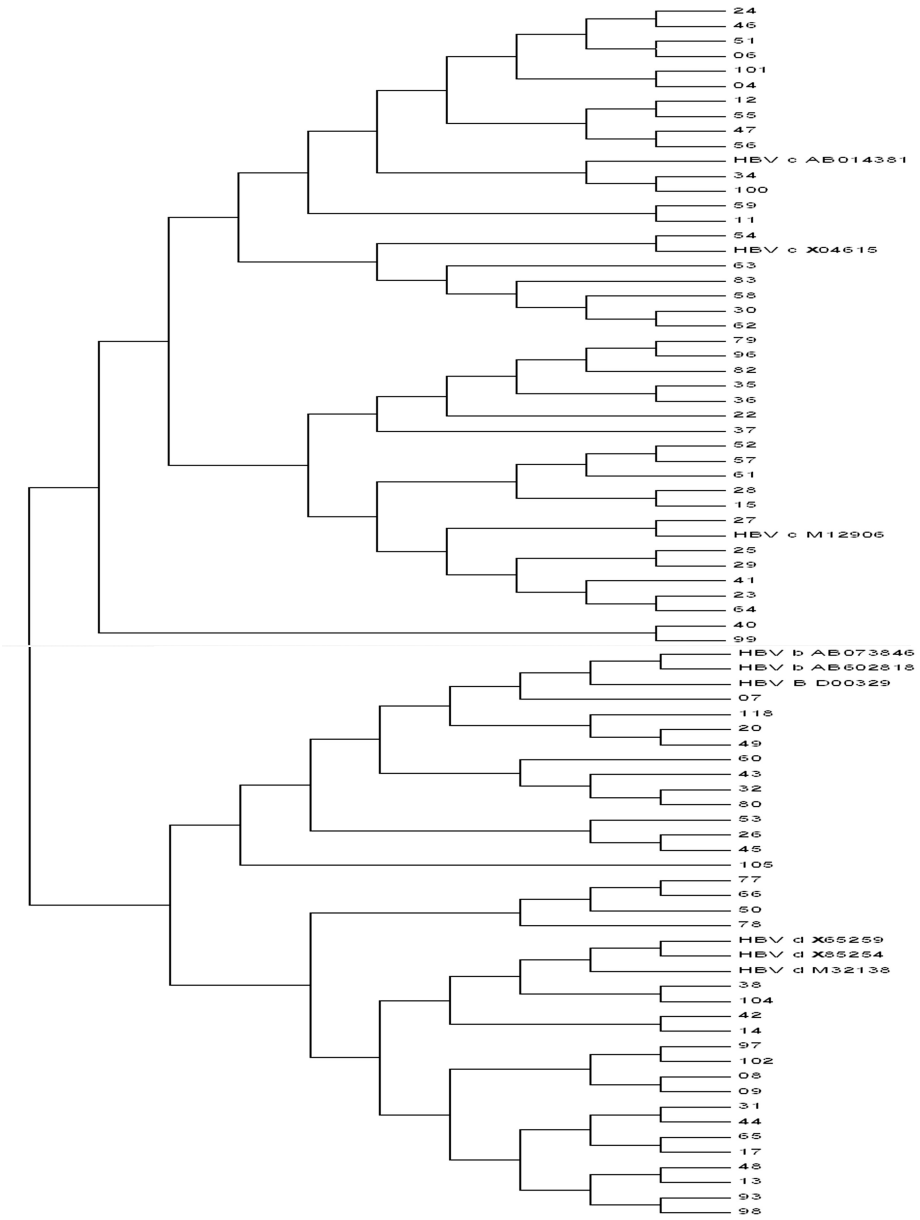

图 1 系统进化树(最大似然法)

Fig. 1 Phylogenetic trees (maximum likelihood method)

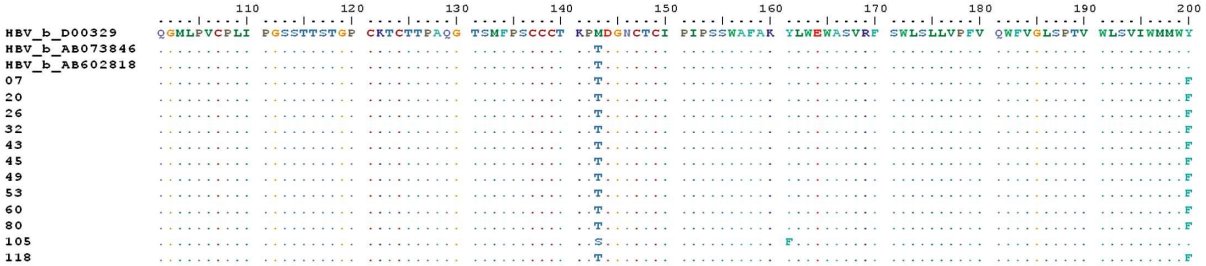

图 2 B 基因型 "a" 抗原决定簇突变情况

Fig. 2 Mutation of 'a' antigentic determinant in B genotype

乙肝病毒共有 8 个基因型，不同类型的 HBV 存在着不同的生物学特性。各个基因型分布具有明显的地域性特征和种族特征，A、D 主要分布在美国和欧洲，基因型 B、C 主要分布在东亚及东南亚，E 型多分布在非洲，F 型多分布在南美洲、法国，G 型仅在法国和美国，H 型主要是拉丁美洲南部、中美洲等地，这种地域分布在一定程度上反映了 HBV 的起源和传播[6]。我国的 HBV 基因型北方以 C 型为主，南方以 B 型为主。本次研究中发现内蒙古敖汉旗地区 HBV 的基因型为 B 基因型、C 基因型、D 基因型分别占 16.7%、55.65%、27.8%，其中，C 基因型为该地区 HBV 主要基因型，其次是 D 基因型和 C 基因型，未见其他基因型。这与我国的 HBV 基因型基本类似而又不同，其中 D 基因型占了很大一部分，可能与内蒙古的少数民族的特色相关，

图 3 C 基因型 "a" 抗原决定簇突变情况

Fig. 3 Mutation of 'a' antigentic determinant in C genotype

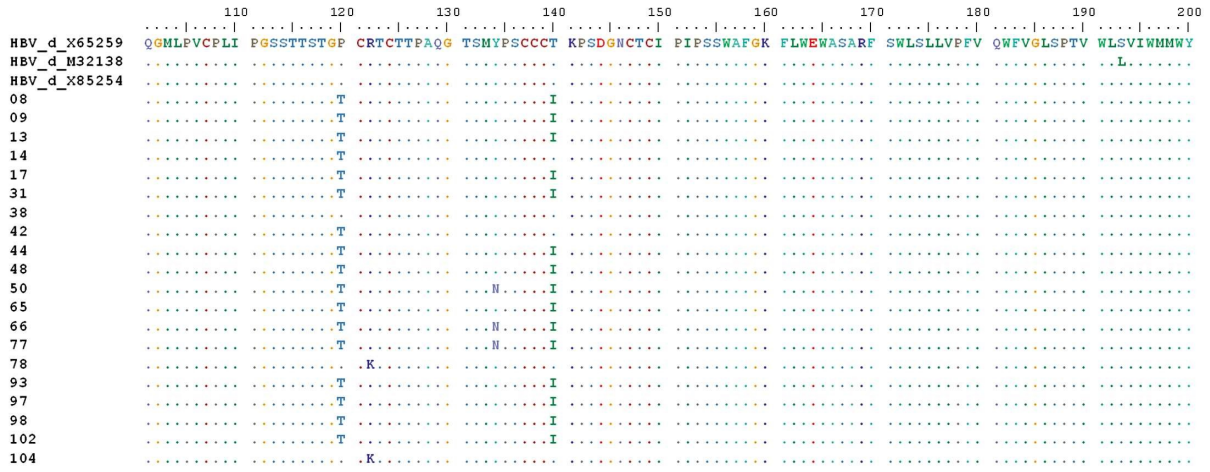

图 4 D 基因型 "a" 抗原决定簇突变分析

Fig. 4 Mutation of 'a' antigentic determinant in C genotype

也可能与内蒙古的特殊地理位置相关。既往也有文献报道中国西部少数民族地区以 D 基因型为主[10]。有研究对新疆维吾尔族乙肝患者 HBV 基因型进行分析，结果显示，该人群 HBV 感染以 D 基因型为主(66. 67%)，存在 D1 和 D3 两种亚型，并且进化距离与中亚和中东部分国家接近。还有研究也显示 D 基因型见于维吾尔族，C/D 混合型见于青藏高原地区[11]。

欧洲的 HBV 基因型以 A、D 型为主，而 D 型的临床表现比 A 型重，D 型对 HBV DNA，HBsAg，HBeAg 的清除率均比 A 型要低，死亡率较 A 型高[12]。而 B、C 两型相比，C 型引起的症状较重，比如 ALT 升高，HBeAg 阳性率增加，重症比例高等，此型 HBV 感染与肝脏的炎症和纤维化程度关系紧密，更容易发展为肝硬化及终末期肝病，与肝癌的发生发展相关，预后较 B 型差[13-18]。本研究显示内蒙古敖汉旗地区乙肝基因型分布状况正是以症状相对较重的 C 型、D 型为主，因此，乙肝防控工作仍然任重道远。

国内也有文献对内蒙古其他城市乙肝患者的 HBV 基因型进行分析，结果也显示存在 B、C、D 三种基因型，分布比例各不相同。如，席云峰等对内蒙古科右中旗地区的 93 例蒙古族患者血清样本和 51 例汉族样本的 HBV 基因型进行分析，C 型样本分别占 50.53%和 62.74%，B、C、D 三种基因型的比例与本研究结果类似[7]。刘丽等的研究发现，内蒙古地区蒙古族和汉族人群 HBV 各基因型所占比例无显著差异，都以 C 型占大多数，分别为 65.5%和 65.1%，这与本研究相似，但是，其余型别比例有一定差异，B 型约占 1/4，其余为 B/C 混合型，没有 D 型标本[19]。还有研究检测了呼和浩特的两所医院的 46 例大三阳血清标本的基因型，结果显示 C 型占绝大多数(93.48%)，其余两型很少(均低于 5%)[8]。冯琴等对新疆 5 个民族的 HBV 基因型分布进行分析，结果发现，蒙古族样本中，C 型最多(73.53%)，其次为 D 型(20.59%)，B 型最少(5.88%)[20]。

伍宵等最新发表的 meta 分析表明，北部地区 HBV 基因

A、B、C、B/C、D 型和其他型分别为 0.1%、22.2%、69.1%、3.8%、0.5%和 1.5%，其中 C 基因型比例显著高于其它区域（$P<0.05$）[11]。与内蒙古相邻的甘肃省，乙肝基因型的相关研究有报道显示，B 型为 19.7%，C 型 56.3%，混合基因型 B / C 型 15.7%，混合基因型 C / D 型 1.3%，虽然 B 型、C 型比例与内蒙古接近，但是 D 型极少，与本研究数据差异较大[21]。陕西地区基因型方面也有一些报道显示，主要为 B、C 两型，基本没有 D 型或极少[22,23]。有研究对中国西部、北部地区 7 个城市（北京、秦皇岛、呼和浩特、沈阳、太原、乌鲁木齐、徐州）、12 家医院的住院或门诊 410 例汉族病例 HBV 基因型进行分析，结果显示，C 型占 91.95%，B 型占 6.83%，B/C 混合型占 0.24%，D 型占 0.98%[24]。还有研究对我国九省市 HBV 基因型的分布进行分析，706 例标本中，绝大多数为 B、C 两型：B 型占 46.2%、C 型占 49.0%；其他型别很少：A 型占 0.1%、D 型占 1.6%、混合感染占 3.1%[25]。这些地区的基因型比例都与本研究数据有较大差异。但是，冯琴等的研究结果显示，维吾尔族 HBV 基因型 C 型占 61. 96%、D 型 23. 37%、B 型 14. 13%，与本研究中得到的基因型比例接近[20]。

本研究中还发现不同性别患者的基因型分布差异有统计学意义（x^2=19.5300，$P<0.0001$），而不同基因型患者的年龄，病程及患者的 ALT、AST 水平差异均无统计学意义。《内蒙古自治区 1991～2010 年乙型病毒性肝炎监测报告》中显示，根据 1996～2010 年资料统计计算，男性发病 191,764 人，女性发病 130,877 人，男女发病比例为 1.47 : 1，男性发病多于女性[5]。说明在此地区，无论是乙肝发病率还是基因型分布，男女均存在性别差异。

基因型 B 常见的血清型为 adw2，ayw1，基因型 C 常见的血清型为 adrq+、adrq-、ayr、adw2，基因型 D 常见的血清型为 ayw2、ayw3[26-28]。本研究中也对血清亚型进行分析，结果显示：以 adrq+ 血清亚型比例最高，为 51.4%，其次是 ayw2 血清亚型（27.8%）和 adw2 血清亚型（20.8%）。血清型的分布情况与基因型有一定的相关性，但并非完全对应的关系。

本研究还对 HBV 基因 S 区 "a" 抗原决定簇进行突变分析，HBV 的 "a" 抗原决定簇是 HBsAg124-147 位的重要氨基酸片段，其保守结构对维持 HBsAg 的稳定性有重要意义。本研究结果显示 "a" 抗原决定簇突变率是 34.7%，国内关于其他地区 "a" 抗原决定簇氨基酸突变率大多低于本次内蒙古敖汉旗地区的水平。如，江西地区儿童感染的乙型肝炎病毒 "a" 抗原决定簇突变率是 20.34%[29]。山东省发现人群感染乙型肝炎病毒 "a" 抗原决定簇突变率是 14.70%(15/102)[30]。河北正定县某镇自然人群感染乙型肝炎病毒 "a" 抗原决定簇氨基酸突变率 6.7%[31]。综上所述，内蒙古赤峰市敖汉旗地区 HBV 基因型以 C 型为主，其次是 D 型和 B 型，血清型主要为 adrq+。并且，该地区 "a" 抗原决定簇氨基酸突变率较高，有 34.7%患者携带 HBV S 基因 a 决定簇变异株。

参 考 文 献（References）

[1] Beasley, R P. Rocks along the road to the control of HBV and HCC [J]. Ann Epidemiol, 2009, 19(4): 231-234

[2] The World Health report 1996--fighting disease, fostering development[J]. World Health Forum, 1997, 18(1): 1-8

[3] Lee, W M. Hepatitis B virus infection [J]. N Engl J Med, 1997, 337 (24): 1733-1745

[4] 苏何玲, 陶毅森, 黄丽利, 等. 桂林地区乙肝患者 HBV 基因型分布及 S 基因变异研究[J].中国现代医学杂志, 2012, 22(1): 14-22
Su He-ling, Tao Yi-sen, Hang Li-li, et al. HBV genotypes distribution and the S gene mutations among patients infected with HBV in Guilin [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 22(1): 14-22

[5] 李澄, 段术琴, 闫绍宏. 1991-2010 年内蒙古自治区乙型病毒性肝炎流行病学特征分析[J].疾病监测, 2012, 27(1): 20-24
Li Cheng, Duan Shu-qin, Yan Shao-hong. Epidemiology of hepatitis B in Inner Mongolia autonomous region, 1991-2010 [J]. Disease surveillance, 2012, 27(1): 20-24

[6] Tong, S, Revill, P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability[J]. Journal of Hepatology, 2016, 64(1, Supplement): S4-S16

[7] 席云峰, 苏军, 王睿, 等. 内蒙古科右中旗地区蒙古、汉族人群 HBV 基因分型[J].中国公共卫生, 2014, 30(2): 218-221
Xi Yun-feng, Su Jun, Wang Rui, et al. Genotyping of hepatitis B virus among Han and Mongolian populations in Keyouzhong banner of Inner Mongolia [J]. Chinese Journal Public Health, 2014, 30 (2): 218-221

[8] 张维璐, 吉兆华, 付婷, 等. 中国 2007-2016 年 59 岁以下普通人群 HBsAg 阳性率的 Meta 分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(9): 1278-1284
Zhang Wei-lu, Ji Zhao-hua, Fu Ting, et al. Meta analysis on HBsAg-positive rate among general populations aged 1-59 years, 2007-2016, China[J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2017, 38(9): 1278-1284

[9] 宋全伟, 李克莉, 张国民, 等. 中国 2005～2014 年乙型病毒性肝炎空间流行病学特征分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2015, 21(6): 601-605
Song Quan-wei, Li Ke-li, Zhang Guo-min, et al. Spatial analysis on hepatitis B in China, 2005-2014[J]. Chin J Vaccines Immun, 2015, 21 (6): 601-605

[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): 609-617

[11] 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
Wu Xiao, Wei Shao-feng, Xu Nan, et al. Meta-analysis on distribution of hepatitis B virus genotypes and related clinical outcomes in China [J]. Journal of Practical Hepatology, 2017, 20(3): 271-275

[12] Fang SK, Chen HB, Fontana RJ, et al. Virologic response and resistance to adefovirin in patients with chronic hepatitis B [J]. J Hepatol, 2006, 44(2):283-290

[13] Lin CL, Kao GH. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: recent advances[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26: 123-130

[14] Kao J H, Chen P J, Lai M Y, et al. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B [J]. Gastroenterology, 2000, 118: 554-559

[15] Chu C J, Hussain M, Lok A S. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C [J]. Gastroenterology, 2000, 122 (7):

1756-1762

[16] 赵红, 李俊, 张跃新, 等. 乙型肝炎病毒基因型与国产阿德福韦酯片疗效相关性的研究[J].中华实验和临床病毒学杂志, 2007, 21(3): 282-284
Zhao Hong, Li Jun, Zhang Yue-xin, et al. Efficacy of adefovir dipivoxil was not related to genotypes B and C of hepatitis B virus: A randomized, double-blind, multicenter clinical study [J]. Chinese Jouranl Of Experimental And Clinical Virology, 2007, 21(3):282-284

[17] 王其亮, 李旭. HBV 基因型分布与慢性乙肝临床关系的研究[J].安徽医药, 2010, 14(7): 781-783
Wang Qi-liang, Li Xu. Detection for genotypes of hepatitis B virus by nested PCR with primers and its clinical relevance[J]. Anhui Medical And Pharmaceutical Journal, 2010, 14(7): 781-783

[18] 钟崇芳, 郝娃, 李卓,等.乙肝病毒基因型与肝脏病理改变的关系[J].世界华人消化杂志, 2007, 15(16): 1859-1864
Zhong Chong-fang, Hao Wa, Li Zhuo, et al. Relationship between the histology and genotype of hepatitis B virus DNA in chronic hepatitis B patients [J]. World Chinese Journal of Digestology, 2007, 15(16): 1859-1864

[19] 刘丽, 马佳, 付建伟, 等. 内蒙古地区不同民族人群乙型肝炎病毒基因分型及其临床意义[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(8): 1138-1139
Liu Li, Ma Jia, Fu Jian-wei, et al. Genotyping of hepatitis B virus in different ethnic groups in Inner Mongolia and its clinical significance [J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2017, 14(8): 1138-1139

[20] 冯琴, 朱善军, 何江, 等. 新疆 5 个民族慢性乙型肝炎患者 HBV 基因型分布特点[J].中华医院感染学杂志, 2010, 20(14): 2015-2017
Feng Qin, Zhu Shan-jun, He Jiang, et al. Distribution Characteristics of HBV Genotypes from 5 Different Ethnic Nationalities in Xinjiang [J]. Chinese Journal Of Nosocomiology, 2010, 20(14): 2015-2017

[21] 何丽丽, 张兴旺, 王平, 等.甘肃地区乙型肝炎病毒基因型分布研究[J].国际检验医学杂志, 2016, 37(5): 647-648
He Lili, Zhang Xing-wang, Wang Ping, et al. Hepatitis b virus genotype distribution in gansu area study [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2016, 37(5): 647-648

[22] 江自成, 黄辉红. 安康地区乙型肝炎病毒基因型分布及临床相关性研究[J].中西医结合肝病杂志, 2016, 26(2): 109-110
Jiang Zi-cheng, Hang Hui-hong. Distribution and clinical significance of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B virusinfection in Ankang[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Diseases, 2016, 26(2): 109-110

[23] 付建军, 白艳丽, 王巧侠, 等. 慢性乙型肝炎患者 196 例病毒基因分型与临床的关系[J].山西医科大学学报, 2011, 42(9): 710-713
Fu Jian-jun, Bai Yan-li, Wang Qiao-xia, et al. Genotypes of hepatitis B virus in 196 patients with chronic infection and its relationships with clinical features[J]. Journal of ShanXi Medical University, 2011, 42(9): 710-713

[24] 黄中红, 田国宝, 崔建军, 等.中国西部、北部地区 410 例汉族病例乙型肝炎病毒基因型与肝病转归的相关性研究 [J]. 北京医学, 2008, 30(12): 705-709
Huang Zhong-hong, Tian Guo-bao, Cui Jian-jun, et al. The relationship between the hepatitis B virus genotype and clinical outcomes in northern and western chinese population [J]. BeiJing Medical Journal, 2008, 30(12): 705-709

[25] 张韧, 王敏, 符瑞佳, 等. HBV 基因型在我国九省市的分布及与临床指标的关系[J].分子诊断与治疗杂志, 2010, 2(3): 152-155
Zhang Ren, Wang Min, Fu Rui-jia, et al. Distribution of HBV genotype in nine provinces of China and relationship between clinical characteristics of patients with HBV infection and genotypes [J]. Journal of Molecular Diagnosis and Therapy, 2010, 2(3): 152-155

[26] 冯琴, 朱善军, 何江, 等. 新疆 5 个民族慢性乙型肝炎患者 HBV 基因型分布特点[J].中华医院感染学杂志, 2010, 20(14): 2015-2017
Feng Qin, Zhu Shan-jun, He Jiang, et al. Distribution Characteristics of HBV Genotypes from 5 Different Ethnic Nationalities in Xinjiang [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2010, 20(14): 2015-2017

[27] 樊志军, 王睿, 王文瑞. 内蒙古部分地区乙肝病毒基因型分布特点研究[J].疾病监测与控制杂志, 2010, 4(8): 451-452
Fan Zhi-jun, Wang Rui, Wang Wen-rui. A study of the distribution of Hepatitis B genetype in some cities in Inner Mongolia [J]. Diseasea monitor & control, 2010, 4(8): 451-452

[28] 张旻. HBV 基因型研究进展 [J]. 中国感染控制杂志, 2004, 3(1): 89-96
Zhang Min. Research progress on the HBV genotype [J]. Chinese Journal Infect Control, 2004, 3(1): 89-96

[29] 周艳,熊英,刘金辉,等. 江西地区儿童感染的乙型肝炎病毒 "a" 抗原变异分析[J].中国免疫学杂志, 2012, (02): 168-171
Zhou Yan, Xiong Ying, Liu Jin-hui, et al. The analysis of 'a' determinant mutations of Hepatitis B virus infecting children in Jiangxi province[J]. Chinese Journal of Immunology, 2012, (02): 168-171

[30] 张丽,颜丙玉,纪峰,等. 山东省人群乙型肝炎病毒 "a" 抗原决定簇突变分析[J].中华实验和临床病毒学杂志, 2010, 24(6): 424-426
Zhang Li, Yan Bing-yu, Ji Feng, et al. The analysis of 'a'dominant mutation of hepatitis B virus in community-based population of Shandong province, China [J]. Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology, 2010, 24(6): 424-426

[31] 闫虹霞,马景臣,边涛,等. 河北正定县某镇人群乙型肝炎病毒 "α" 抗原决定簇突变初步分析[J].中华实验和临床病毒学杂志, 2009, 23(1): 11-13
Yan Hong-xia, Ma Jing-chen, Bian Tao, et al. The analysis of 'α' dominant mutation of hepatitis B virus in community based Zhengding area, Hebei province [J]. Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology, 2009, 23(1): 11-13