

乙型肝炎病毒基因型研究进展

王金霞¹, 赵玉良², 马景臣²

1. 华北理工大学公共卫生学院, 河北 唐山 063000; 2. 河北省疾病预防控制中心疫苗临床研究所

摘要: 乙型病毒性肝炎是全球严重的公共卫生问题之一, 每年大约有 65 万患者死于乙肝相关的疾病, 如慢性乙肝、肝硬化和肝细胞癌等。许多研究表明, 不同的 HBV 基因型及亚型由于其基因结构的差异可以造成致病性的差异, 从而影响乙肝患者的临床表现、治疗及预后等。目前为止, HBV 已经发现了 10 种基因型和 40 多种亚型, 不同的基因型别地区分布不同。了解 HBV 基因型及其特征, 有利于进一步对 HBV 的流行病学进行研究, 利于预测疾病的严重性, 从而更好地制定防治策略。

关键词: 乙型病毒性肝炎; 基因型; 基因变异; 临床病情; 抗病毒治疗

中图分类号: R373.2⁺1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2017)12-1539-05 DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2017.12.038

乙型病毒性肝炎(viral hepatitis B)是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)引起, 在全球范围广泛流行的传染病。据 WHO 估计, 全球约有 20 亿人曾经感染或正在感染 HBV, 其中 3.5~4 亿为乙肝表面抗原(HBsAg)阳性的慢性携带者, 每年约有 65 万人死于乙肝相关的疾病^[1]。不同地区乙肝流行强度有较大差异, 在低流行地区, 如美国和西欧, HBV 的携带率仅为 0.1%~2.0%, 中度流行地区为 2%~8%, 如地中海地区和日本, 而在撒哈拉以南的非洲和亚洲大部分地区, HBV 的携带率可以高达 8%~20%^[2]。2006 年全国乙肝血清流行病学调查显示, 我国人群 HBsAg 的流行率由 1992 年的 9.75% 下降为 7.18%, 根据 WHO 分类标准, 我国已从乙肝高流行区(HBsAg>8%)进入中流行区(2%≤HBsAg<8%), 但由于抗病毒药物的缺失及婴幼儿感染阴转率较低, 我国乙肝防控仍然面临严峻挑战, 按照 HBsAg 流行率 7.18% 和乙肝总感染流行率 34.28% 分别计算, 目前我国 HBsAg 携带者约 9 300 万, 有近 5 亿人曾经感染过乙肝病毒^[3]。可见乙型肝炎对我国的危害仍然比较严重。

1 病原学

HBV 属于嗜肝 DNA 病毒科, 电镜下可见 HBV 感染者血清中有 3 种不同形态的颗粒: 直径 22 nm 的小球形颗粒和 22 nm×(40~100) nm 的管形颗粒, 这两种颗粒为包膜成分, 不含病毒核酸; 第三种颗粒为直径 42 nm 的 Dane 颗粒, 即 HBV 病毒颗粒, 由包膜与核衣壳组成。HBV 基因组为环状非闭合的双链 DNA 分

子, 负链全长约 3.2 kb, 呈闭合型环状 DNA, 其有四个部分重叠的开放读框区, 为 S、C、P 和 X 基因区, 分别编码外膜蛋白 HBsAg、核壳蛋白 HBcAg/HBeAg、DNA 聚合酶和 HBxAg。S 基因区全长 1 167 bp, 由 S 基因、前 S1 基因、前 S2 基因组成, 分别编码 HBsAg、前 S1 蛋白(pre-S1)和前 S2 蛋白(pre-S2); C 基因区分为 C 区和前 C 区, 分别编码 HBcAg、HBeAg; P 区占整个基因组的 3/4 以上, 是 HBV 基因组中最长的编码区, 与全部的 S 基因和部分的 C 和 X 基因相重叠, 编码 DNA 多聚酶; X 基因区是 HBV 基因的最小编码区, 编码 X 蛋白 HBxAg^[4-5]。

2 HBV 基因型

2.1 HBV 血清型与基因型 按照 HBsAg 共同 a 抗原决定簇和 S 基因第 122 位和 160 位赖/精氨酸亚决定簇 d/y 和 w/r, 将 HBV 血清型分为四种: adw、adr、ayw 和 ayr。再根据 w 亚决定簇分为 w1~w4 及 q 决定簇是否存在, 进一步将 HBV 血清型分为 9 种亚型: ayw1、ayw2、ayw3、ayw4、ayr、adw2、adw4q-、adrq+ 和 adrq-^[6]。根据 HBV 全基因序列差异≥8%, 或 S 基因序列差异≥4%, 将 HBV 分为 A-J 10 种基因型, 同时按照全基因序列差异>4%且<8%的原则, 同一基因型又可分为不同的亚型, 其中 A、B、C、D、F 及新发现的 I 型均已经识别有不同亚型, 基因型 E、G、H、J 还未发现亚型。目前为止, 已经发现了至少 10 种 HBV 基因型和 40 多种亚型^[7-8]。

基因型和血清型有一定的相关性, 但并不是一一对应。血清型 adw 可见于多种基因型中, 如 A、B、C、F、G 型等; 基因型 C 与多种血清型 adr/ayr/adw 相关; 而血清型 ayw2/ayw3 仅见于基因型 D 中; ayw4 则主要

作者简介: 王金霞(1990-), 女, 河南开封人, 在读硕士, 研究方向: 乙型病毒性肝炎、病毒性腹泻。

通信作者: 赵玉良, E-mail: yuliang_zh@163.com。

见于 E 基因型^[6, 9]。由于血清型仅反映了部分包膜蛋白氨基酸的差异,并不能真正反映 HBV 基因组水平的差异,故对 HBV 基因型的研究就更为重要。

2.2 不同基因型地区分布 许多研究表明,不同的 HBV 基因型及亚型地区分布不同。基因型 A 主要见于撒哈拉以南的非洲、北欧和西非国家,目前已发现 7 种亚型,分别为 A1(Aa)、A2(Ae)、A3~A7 型;基因型 B、C 主要在亚洲比较流行,基因型 B 已经发现了 9 种亚型,分别为 B1(Bj)、B2(Ba)、B3~B9,其中 B2~B5 为重组亚型;基因型 C 主要分布在亚洲的东部和南部,已发现 16 种亚型,为 C1~C16;D 型分布于世界各地,在非洲、欧洲、地中海地区和印度比较流行,是地中海地区和欧洲的优势基因型别,已发现 8 种亚型;E 型

主要见于西非;F 型主要分布于中美洲和南美洲,是美国土著人的优势基因,已发现 4 种亚型,为 F1~F4;G 型发现于法国、德国和美国;H 型发现于中美洲,是墨西哥的主要基因型^[10-13];近年来,第九种基因型 I 在越南、老挝及我国的云南被发现;同时,在日本一例 88 岁的 HCC 患者体内发现了一株可能介于人类与猿类之间新的非重组基因型 J^[14-15]。见表 1。

我国流行的 HBV 血清型主要是 adrq+和 adw2,少数为 ayw3。已发现 A、B、C、D、I 五种基因型,主要型别为 C 型和 B 型,北方以 C 型为主,南方以 B 型为主,其中 B 型的主要亚型为 Ba/B2,C 型亚型为 C1、C2,且 C1 主要分布在中国南部,C2 主要分布在北部^[16-17]。

表 1 不同基因型地区分布^[6, 9, 11-15, 18-20]

基因型	血清型	地区分布
A(nt3221)	Ayw1, adw2	
A1		撒哈拉以南的非洲、亚洲
A2		北欧、美国、日本
A3		西非
A4~A7		冈比亚、尼日利亚、马里共和国、海地、刚果、卢旺达、喀麦隆
B(nt3215)	Ayw1, adw2	
B1		日本
B2~B5		东亚、台湾、中国、印尼、越南、菲律宾
B6		阿拉斯加、加拿大北部、格陵兰
B7~B9		印度尼西亚
C(nt3215)	Ayr, adrq+, adrq-, adw2	
C1~C3		中国台湾及大陆、韩国、东南亚、泰国
C4		澳大利亚
C5~C16		菲律宾、越南、印度尼西亚
D(nt3182)	Ayw2, ayw3	
D1~D8		非洲、欧洲、地中海地区、印度、印尼、尼日尔
E(nt3212)	Ayw4	西非
F(nt3215)	Adw4, adw2, ayw4	
F1~F4		中南美(危地马拉、洪都拉斯、尼加拉瓜、巴拿马、萨尔瓦多、玻利维亚、哥斯达黎加等)
G(nt3248)	Adw2	法国、德国、美国
H(nt3215)	Adw4	墨西哥、中美洲
I(nt3215)	adw	越南、老挝及我国的云南
J(nt3182)	ayw	日本

3 基因型与病毒变异

HBV 病毒的变异率高于其它 DNA 病毒,原因在于 HBV 基因组复制过程必须经过 RNA 的逆转录,由于 RNA 聚合酶缺乏校正功能,故 HBV 在以 RNA 为中介的逆转录过程中容易发生碱基配对错误,据估计,CHB 患者 HBV DNA 每个位点每年的替换率约为 1.4~3.2×10⁻⁵ 次,肝移植患者每个位点突变率是 CHB 的 100 倍^[18, 21]。

3.1 C 基因区变异 基本启动子区(BCP) nt1762A→T 和 nt1764G→A 联合点突变,可选择性地抑制前 C mRNA 的转录,降低 HBeAg 的合成。研究显示,基本核心启动子 nt1762A→T/nt1764G→A 的变异,与严重疾病如肝硬化和肝细胞癌有关,且在 HBeAg 阴性的 CHB

患者中较常见。基因型 A、C 的 BCP 区变异比较常见,而基因型 B、D 变异频率相对较低^[22]。有研究显示,基因型 C 比基因型 B 发生频率要高,且多见于 C1 亚型;D 型比 A 型更易发生 BCP 变异,变异率分别为 29.1% 和 17.1%^[23-25]。

前 C 区 nt1896 位 G→A 突变,编码色氨酸的 TGG 变成终止密码子 TAG,不表达 HBeAg。基因型 G 比较特殊,主要是前 C 基因区包含了两个终止密码子,分别位于第 2 和第 28 位,故几乎所有的基因型 G 中均可发现前 C 区终止密码子 pcW28stop 变异,但同时 G 型的患者又可以检测到 e 抗原,这可能与基因型 G 常与基因型 A 联合感染有关^[26]。基因型 A 与 D 相比,前 C 区变异 D 型发生频率高于 A 型,变异率分别为 36.9% 和

4.8%。基因型 B、C 相比, B 型较 C 型变异更普遍^[24]。也有研究显示,前 C 区 nt1896 位变异主要见于基因型 B,且在 Ba 亚型中分布最高,C2 亚型次之,C1 中较低^[27]。我国学者研究发现,V1753、T1856 和 C1858 变异与基因型 C1 有关,T1858 和 A1896 变异与基因型 C2 相关,而 T1858 核苷酸替换可能是 1896 突变的危险因素,且可以导致病毒复制能力增强^[16]。

3.2 S 基因变异 S 基因是 HBV 免疫预防和检测的主要靶部位。其中 HBsAg 的“a”抗原决定簇,位于高度保守的 aa124~147 位氨基酸亲水区(MHR),由 72 个核苷酸(nt524~595)编码,近年来,国内外有许多关于 HBsAg 基因突变而产生免疫逃避的报道。S 基因 a 抗原决定簇变异常见部位有:aa124、aa126、aa131、aa133、aa139、aa141、aa145^[28]。近年来有研究显示,疫苗的逃避变异与 E 型基因关系密切,随着疾病程度的加重,MHR 区变异率存在逐渐增加的趋势,并且肝硬化、肝癌患者中 MHR 变异率明显高于无症状携带者、慢性肝炎患者^[29]。

3.3 P 基因变异 P 基因最常见的变异是酪氨酸-蛋氨酸-天门冬氨酸-天门冬氨酸(YMDD)变异,主要有两种变异方式,一是蛋氨酸 M 变为异亮氨酸 I,YMDD 变为 YIDD;另一种是蛋氨酸 M 变为缬氨酸 V,YMDD 变为 YVDD。YMDD 的变异与拉米夫定耐药性的产生密切相关,且受药物选择而逐渐成为对拉米夫定耐药的优势株^[30]。一项对 319 位 CHB 的研究显示,拉米夫定治疗一年后 94 人(29.47%)发生了 YMDD 变异,其中基因型 B、C 的变异率分别为 36.50%、24.18%,差异有统计学意义^[28, 31]。

4 基因型与临床病情发展

4.1 传播方式与慢性化趋势 感染 HBV 后,病毒持续 6 个月仍未被清除者称为慢性 HBV 感染,感染时的年龄是影响慢性化的主要因素。在围产期和婴幼儿期感染 HBV 者,分别有 80%~90% 和 30%~50% 将发展成慢性感染。成人感染 HBV,仅有 5%~10% 转为慢性乙肝^[30, 32]。基因型 B、C 在乙肝高度流行区广泛存在,且这些地区主要是在围产期或儿童早期通过母婴传播获得,易导致慢性化;基因型 A、D、E、F 和 G 等主要是通过水平传播方式感染,慢性化趋势相对较弱^[33]。日本学者一项研究表明,急性感染 HBV/A 型基因,特别是 A2 型,主要是通过性接触传播,其中约 4% 的人转为持续性感染^[19]。

4.2 HBeAg、HBsAg 血清转换或清除 HBV 感染的自然史一般分 3 个时期:免疫耐受期、免疫清除期和非

活动或低复制期,HBeAg 血清转换和 HBsAg 清除是乙肝发展的重要指标。HBeAg 转换较早且 HBV DNA 病毒载量小于 2 000 IU/ml 时,常会转向良性结果。KAO 对 272 名台湾 CHB 患者研究表明,C 基因型患者 HBeAg 血清转换率比 B 基因型低,且 HBV DNA 复制时间更长,病毒载量更大^[34]。A、D 基因型相比,在 HBeAg 血清转换上没有明显差异,但 A 型有更好的持续性生化缓解及 HBV DNA 清除能力,更易转为非活动性携带者,从而产生良性结果^[34]。

在 HBsAg 清除方面,基因型 A、B 比基因型 C、D 有更高的清除率^[34-35]。Kiyooki Ito 等^[35]在对 212 名急性乙肝患者(AHB)的研究显示,相对于其它基因型,A 型患者 HBsAg 消失需要的时间更长,即 HBV 持续感染率可能更高,且多因素 logistic 回归表明,A 型基因是急性乙肝感染后转向慢性化的独立的危险因素。同时研究表明,基因型 A、D 在急性感染后转为慢性化的趋势比 B、C 型要高,且基因型 A 比基因型 D 更易伴随慢性感染^[20, 34]。

4.3 肝硬化、肝癌等严重疾病趋势 Kao 在对 270 个 CHB 患者研究表明,基因型 C 更易导致肝硬化(LC)和肝细胞癌(HCC),且 HCC 患者年龄较大,多为 50 岁以上的老人;而基因型 B 导致的 HCC 年龄大多小于 50 岁^[36]。Chen 等^[36]在对 141 位 HBeAg 阴性的患者研究表明,pre-S 删除,T1762/A1764 和 T1766/A1768 变异能够增加患肝硬化的危险,其中两个或三个联合变异危险性更大。也有研究表明,基因型 C2 比基因型 C1 与 HCC 的相关性更大,而在澳大利亚北部土著居民中,基因型 C4 可能会加速疾病进展,增加患 HCC 的风险^[34]。pre-S 删除的患者在基因型 C 中也比较多,pre-S 区由于含有与免疫应答有关的 T、B 细胞的抗原决定簇,pre-S 删除可能使宿主发生免疫逃避,发展为严重的肝病。多变量分析表明,pre-S 删除可能是 HCC 的独立的危险因素^[37]。与死亡相关的严重肝病中,基因型 F 发生的频率比基因型 A、D 要高^[35]。在对阿拉斯加土著人的研究表明,HCC 中 68% 的人检测出基因型为 F 型,而在非 HCC 中基因型 F 的患者为 18%^[38]。

5 基因型与抗病毒治疗

目前主要推荐的抗病毒药物有两类,普通干扰素或聚乙二醇干扰素(PEG-IFN)和核苷(酸)类似物,包括拉米夫定、替比夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦和替诺福韦酯等^[33]。干扰素 α 和拉米夫定是目前在许多国家已经批准的 2 种主要药物,其治疗效果的评价指标主要是谷丙转氨酶(ALT)水平及 HBV DNA 水平。

5.1 干扰素治疗 在普通干扰素治疗的 HBeAg 阳性的患者中,基因型 A、B 的持续应答率显著优于基因型 C、D,这种持续应答表现为血清 ALT 水平复常及 HBeAg 的血清转换。一项在对 73 个 HBeAg 阳性患者研究中,基因型 B、C 的抗病毒应答率分别为 39% 和 17%,表明基因型 B 在干扰素诱导的 HBeAg 清除方面优于基因型 C^[39]。另一项在 119 位 HBeAg 阳性和 46 位 HBeAg 阴性的研究中,前者基因型 A、D 对干扰素的应答率分别为 46% 和 24%,后者应答率分别为 59% 和 39%,说明基因型 A 的应答率高于基因型 D^[40]。有研究显示,PEG-IFN 具有较强的抗病毒功效,其可有效控制病毒复制,该研究在对 34 例慢性乙肝患者给予聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗一年后,HBsAg、HBeAg 及前 S1 抗原转阴率分别为 70.59%、61.76% 和 73.53%^[41]。PEG-IFN 治疗的 HBeAg 阳性患者中,也有研究表明,基因型 A、B、C、D 的应答率分别为 47%、44%、28%、25%^[42],即基因型 A、B 无论是在普通干扰素,还是聚乙二醇干扰素应答率均优于基因型 C、D。而基因型 E-J 对干扰素治疗的应答研究目前仍然较少,有研究显示,基因型 E、H、F 对干扰素治疗的应答比较好,分别为 36%、50%、50%,而基因型 G 的应答率仅为 20%,可能因为基因型 G 与其他基因型双重感染的频率较大有关^[25]。

5.2 核苷(酸)类似物治疗 对于基因型是否影响核苷(酸)类似物的疗效,目前尚有争议。HBsAg 清除率常用于核苷(酸)类似物治疗的评价指标。研究表明,用恩替卡韦或拉米夫定治疗的 HBeAg 阳性者中,HBsAg 的清除率仅为 5% 和 3%,而这些患者的基因型多为 A、D 型,感染 B、C 型的患者清除率则更低^[34]。有研究认为,基因型与核苷(酸)类似物治疗效果的联系不大,其虽然可以有效的阻止 HBV 复制,但对 HBsAg 清除率比较低,且易产生耐药。一项 meta 分析表明,拉米夫定对 HBeAg 阴性或阳性的患者进行治疗,基因型 A、D 及 B、C 的应答率差异无统计学意义,用恩替卡韦治疗 52 周后 HBV DNA 减少量在基因型 A、B、C、D 中也基本相同^[43]。

综上,了解 HBV 基因型的分布与特征,对于疾病的诊断,病情发展,及抗病毒治疗等都具有重要意义,随着分子生物学技术的不断发展,HBV 基因分型能否成为个体化治疗方案的可靠依据仍需进一步的研究。

参考文献

[1] Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection[J]. WHO, 2015.

[2] Wang FS, Fan JG, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. Hepatology, 2014, 60(6):2099-2108.

[3] 齐小秋,王宇. 全国人群乙型肝炎病毒血清流行病学调查报告[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:46-48.

[4] Tong SP, Li JS, Wands JR, et al. Hepatitis B virus genetic variants: biological properties and clinical implications[J]. Emerg Microbes Infect, 2013, 2(1):1-11.

[5] 杨绍基. 传染病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:20.

[6] Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection[J]. Lancet Infect Dis, 2002, 2(7):395-403.

[7] Pourkarim MP, Amini-Bavil-Olyae S, Kurbanov F, et al. Molecular identification of hepatitis B virus genotypes/subgenotypes: revised classification hurdles and updated resolutions[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(23):7152-7168.

[8] Shi W, Zhang Z, Ling C, et al. Hepatitis B virus subgenotyping: history, effects of recombination, misclassifications, and corrections[J]. Infect Genet Evol, 2013, 16:355-3561.

[9] Mahtab MA, Rahman S, Khan M, et al. Hepatitis B virus genotypes: an overview[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2008, 7(5):457-464.

[10] Panduro A, Maldonado M, Fierro NA, et al. Distribution of HBV genotypes F and H in Mexico and Central America[J]. Antivir Ther, 2013, 18(3 Pt B):475-484.

[11] Lin CL, Kao JH. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: recent advances[J]. J Gastroen Hepatol, 2011, 26(Suppl 1):123-130.

[12] Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(18):5427-5434.

[13] Kramvis A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus[J]. Intervirology, 2014, 57(3-4):141-150.

[14] Tran TT, Trinh TN, Abe K. New complex recombinant genotype of hepatitis B virus identified in Vietnam[J]. J Virol, 2008, 82(11):5657-5663.

[15] Tatematsu K, Tanaka Y, Kurbanov F, et al. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and Ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J[J]. J Virol, 2009, 83(20):10538-10547.

[16] Yuan J, Zhou B, Tanaka Y, et al. Hepatitis B virus (HBV) genotypes/subgenotypes in China: mutations in core promoter and precore/core and their clinical implications[J]. J Clin Virol, 2007, 39(2):87-93.

[17] Li HM, Wang JQ, Wang R, et al. Hepatitis B virus genotypes and genome characteristics in China[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(21):6684-6697.

[18] Guirgis BS, Abbas RO, Azzazy HM. Hepatitis B virus genotyping: current methods and clinical implications[J]. Int J Infect Dis, 2010, 14(11):e941-953.

[19] Tamada Y, Yatsushashi H, Masaki N, et al. Hepatitis B virus strains of subgenotype A2 with an identical sequence spreading rapidly from the capital region to all over Japan in patients with acute hepatitis B[J]. Gut, 2012, 61(5):765-773.

[20] 刘兴,唐红,何芳. 乙型肝炎病毒基因型研究新进展[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(22):2211-2216.

[21] 闫涛. HBV 基因组与变异[J]. 肝脏, 2010, 15(2):127-130.

[22] Bartholomeusz A, Schaefer S. Hepatitis B virus genotypes: comparison of genotyping methods[J]. Rev Med Virol, 2004, 14(1):3-16.

[23] Du H, Li T, Zhang HY, et al. Correlation of hepatitis B virus (HBV) genotypes and mutations in basal core promoter/precore with clinical features of chronic HBV infection[J]. Liver Int, 2007, 27(2):240-246.

[24] Sharma S, Sharma B, Singla B, et al. Clinical significance of genotypes and precore/basal core promoter mutations in HBV related chronic liver disease patients in North India[J]. Digest Dis Sci, 2010, 55(3):794-802.

(上接第 1542 页)

- [25] Erhardt A, Gobel T, Ludwig A, et al. Response to antiviral treatment in patients infected with hepatitis B virus genotypes E-H[J]. J Med Virol, 2009, 81(10):1716-1720.
- [26] Kato H, Orito E, Gish RG, et al. Characteristics of hepatitis B virus isolates of genotype G and their phylogenetic differences from the other six genotypes (A through F) [J]. J Virol, 2002, 76(12):6131-6137.
- [27] Kao JH, Wu NH, Chen PJ, et al. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy[J]. J Hepatol, 2000, 31:998-1002.
- [28] 耿颖, 张建军. 乙型肝炎病毒基因变异与临床[J]. 医学综述, 2008, 14(4):544-546.
- [29] 钱福初, 秦基取, 杨水新. 慢性乙型肝炎病毒感染者乙型肝炎病毒 S 基因变异分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(8):1514-1516.
- [30] 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14(2):81-89.
- [31] Wu F, Wu MJ, Zhuge XL, et al. Correlation of the occurrence of YMDD mutations with HBV genotypes, HBV-DNA levels, and HBeAg status in Chinese patients with chronic hepatitis B during lamivudine treatment[J]. HBP Int, 2012, 11(2):172-176.
- [32] Li X, Liu Y, Xu Z, et al. A complete genomic analysis of hepatitis B virus isolated from 516 Chinese patients with different clinical manifestations[J]. J Med Virol, 2013, 85(10):1698-1704.
- [33] Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update[J]. Hepatol Int, 2012, 6(3):531-561.
- [34] Lin CL, Kao JH. Hepatitis B virus genotypes and variants[J]. CSH Perspect Med, 2015, 5(5):a021436.
- [35] Sanchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, et al. Influence of hepatitis B vi-

rus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients[J]. Gastroenterology, 2002, 123(6):1848-1856.

- [36] Kao JH, Chen PJ, Lai MY. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology, 2000, 118(3):554-559.
- [37] Chen CH, Hung CH, Lee CM, et al. Pre-S deletion and complex mutations of hepatitis B virus related to advanced liver disease in HBeAg-negative patients[J]. Gastroenterology, 2007, 133(5):1466-1474.
- [38] Livingston SE, Simonetti P, McMahon BJ, et al. Hepatitis B virus genotypes in Alaska Native people with hepatocellular carcinoma: preponderance of genotype F[J]. J Infect Dis, 2007, 195(1):5-11.
- [39] 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(6):1425-1430.
- [40] Erhardt A, Blondin D, Hauck K, et al. Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D[J]. Gut, 2005, 54(7):1009-1013.
- [41] 王元海, 周琼. 聚乙二醇化干扰素 α -2a 对乙肝病毒复制以及慢性乙型肝炎患者抗原指标转阴的影响[J]. 实用预防医学, 2012, 19(5):735-737.
- [42] Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial [J]. Lancet, 2005, 365(9454):123-129.
- [43] Wiegand J, Hasenclever D, Tillmann HL. Should treatment of hepatitis B depend on hepatitis B virus genotypes? A hypothesis generated from an explorative analysis of published evidence[J]. Antiv Ther, 2008, 13(2):211-220.

收稿日期:2016-12-01

(上接第 1423 页)

滋病人,这与李洋等^[9]的研究结果一致。考虑可能的原因是艾滋病病人得知自己已进入艾滋病期或出现相关临床症状而更愿意接受规范化随访检测。提示需要加强对 HIV/AIDS 的随访依从性教育,强化 HIV/AIDS 对艾滋病随访管理重要性的认知,同时进一步完善各 HIV/AIDS 发现平台与疾控中心之间的部门协调、合作机制和转诊转介机制,使 HIV/AIDS 不拒绝或主动与随访工作人员联系,定期进行随访检测和及时接受抗病毒治疗。

随着广西南宁市艾滋病综合防治工作的不断深入和开展,艾滋病监测、检测系统逐步完善,病例报告数量逐年增加,与文献报道一致^[10]。结果中医疗机构报告的 HIV/AIDS 随访检测率较高,这与韩晶等^[2]研究结果中得出的医疗机构发现的 HIV/AIDS 感染者更易失访不一致,提示广西南宁市疾控中心近年来通过培训、督导、反馈及持续性提供技术支持等方式加强疫情报告质量和数据核查工作取得了一定成效,有效推进了后续随访检测工作的开展。

综上所述,小于 14 岁的年龄组、文化程度和婚姻状况为不详、无业者、注射吸毒人群、在押人员、对于病程阶段尚未进展为 AIDS 的 HIV 感染者、尚未接受抗病毒治疗者、非本市的 HIV/AIDS 完成随访检测率较低,

在实际工作中,应根据不同人群特点采取有针对性的措施,从病例报告工作起就做好沟通与交流工作,建立起与医务人员及随访工作人员的信任,获取可靠信息,确保后续随访工作的顺利开展,有效地控制艾滋病的蔓延。

参考文献

- [1] 孙冰洁,曾吉,周艳丽,等. 2005-2013 年北京市东城区报告艾滋病病毒感染者/艾滋病病人随访检测情况[J]. 首都公共卫生, 2015, 9(5):203-206.
- [2] 韩晶,汤后林,许娟,等. 2009 年新发现 HIV 感染者/AIDS 病人随访管理情况分析[J]. 中国艾滋病性病, 2011, 17(3):311-313, 319.
- [3] 姚永明,郑敏,杨蕊,等. 贵州省 HIV 感染者/AIDS 病人随访影响因素分析[J]. 中国艾滋病性病, 2011, 17(5):547-549.
- [4] 叶润华,段松,项丽芬,等. 云南省德宏州无抗病毒治疗史的 HIV 感染者 CD4⁺T 淋巴细胞计数自然变化及其影响因素[J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(9):882-887.
- [5] 封华,孙亮,高飞飞,等. 河南省 HIV/AIDS 患者随访现状及影响因素分析[J]. 现代预防医学, 2014, 41(19):3578-3581.
- [6] 余惠芬,韩瑜,安晓静,等. 持续随访干预对 HIV 感染者/AIDS 患者高危性行为的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2013, 27(9):908-909.
- [7] 杨燕,刘中夫. 符合治疗条件的 HIV 感染者/AIDS 病人未接受 HAART 的影响因素[J]. 中国艾滋病性病, 2013, 19(6):463-465.
- [8] 赵立华,张蕴慧,赵建华. 宁夏艾滋病病毒感染者/艾滋病病人医学随访率及影响因素分析[J]. 宁夏医学杂志, 2012, 34(4):338-339.
- [9] 李洋,徐敏,陈娟,等. 2011 年北京市存活 HIV 感染者/AIDS 病人随访现状[J]. 中国艾滋病性病, 2013, 19(10):733-735.
- [10] 据腊红,程周祥,吕金伟,等. 1998-2010 年芜湖市 HIV/AIDS 疫情报告特征及随访管理状况分析[J]. 实用预防医学, 2012, 19(5):776-778.

收稿日期:2016-12-19