

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.13.005

## 厦门地区乙型肝炎患者 HBV RT 基因耐药突变模式及临床分析\*

滕 菁<sup>1</sup>, 贺 峥<sup>2#</sup>, 傅晓春<sup>1△</sup>

福建省厦门市中医院:1. 检验科;2. 病理科, 福建厦门 361009

**摘要:**目的 研究厦门地区乙型肝炎(简称乙肝)患者 HBV RT 基因耐药突变模式的临床特征及与乙肝进程之间的关系。方法 收集 2015 年 11 月至 2018 年 5 月厦门市中医院 433 例乙肝患者 HBV 耐药检测数据,以其中 167 例有完整干扰素与核苷(酸)类似物(NAs)用药信息患者作为观察对象。扩增 HBV RT 基因经 Sanger 法测序后分析患者 RT 基因耐药突变模式、性别、年龄、HBsAg 水平、DNA 水平、丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平及天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平、HBV 基因型、HBeAg 模式、感染持续时间及与乙肝疾病进程之间的相互关系。结果 厦门地区 B、C 型 HBV 感染者分别占 65.59% 和 34.41%。C 型 HBV 感染者有较高的 HBsAg 水平( $P=0.026$ );突变型 HBV 感染者的年龄、HBsAg、ALT 及 AST 水平均明显高于野生型 HBV 感染者,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );不同临床进程中,肝硬化和肝癌患者的年龄、C 型 HBV 感染比例均高于慢性 HBV 感染者,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),肝癌患者的 HBV DNA 水平高于慢性 HBV 感染者,差异有统计学意义( $P=0.009$ )。整体耐药突变率为 37.18%(161/433),最常见的 3 个(rtM204、rtL180 和 rtA181)耐药突变位点突变率均为 C 型高于 B 型。共检出 19 种突变模式,以单位点突变的 rtM204I、rtV173L 和 rtA181T 多见,分别占 4.19%、3.59%、1.80%。结论 厦门地区 HBV RT 基因的耐药突变率与基因型有关,B、C 基因型在不同耐药位点的突变率存在差异,C 型感染者与突变型感染者结局较差。建议 HBV 感染者使用高耐药屏障的 NAs 治疗。

**关键词:**乙型肝炎病毒; 核苷(酸)类似物; 耐药突变; 基因型**中图法分类号:**R446;R512.6+2**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2019)13-1808-05

Drug resistance mutation patterns and clinical analysis of HBV RT regene  
in patients with hepatitis B in Xiamen area\*

TENG Jing<sup>1</sup>, HE Zheng<sup>2#</sup>, FU Xiaochun<sup>1△</sup>

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Pathology, Xiamen Traditional Chinese  
Medicine Hospital of Fujian Province, Xiamen, Fujian 361009, China

**Abstract:** **Objective** To study the clinical features of gene resistance mutation pattern in HBV reverse transcriptase region (RT) of patients with hepatitis B in Xiamen city and the relationship with hepatitis B disease progression. **Methods** Detection data of HBV drug resistance in a total of 433 patients were collected, of which 167 patients with complete interferon and nucleotide analogs (NAs) medication information were taken as observation group. The HBV RT gene resistance mutation patterns were analyzed after the amplification of HBV RT gene by Sanger method. Then the relationship between the mutation patterns, gender, age, HBsAg, ALT/AST levels, HBV genotype, HBeAg pattern, duration of infection and hepatitis B disease progression were analyzed. **Results** In Xiamen, 65.59% and 34.41% of the patients were infected with HBV B and C, respectively. Patients with genotype C had higher level of HBsAg ( $P=0.026$ ). The age, HBsAg level, HBV DNA, ALT and AST levels of patients with mutant HBV were significantly higher than those of wild-type HBV, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). In different clinical progress, the age and the proportion of C genotype HBV infection in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) were higher than those in patients with chronic infections, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). HBV DNA level in patients with HCC was higher than that in patients with chronic HBV infection, and the difference was statistically significant ( $P=0.009$ ). The overall drug resistance mutation rate was 37.18% (161/433), and the mutation rates of the top three resistance mutation sites (rtM204, rtL180 and

\* 基金项目:福建省卫生计生科研人才培养项目(2018-2-67)。

作者简介:滕菁,女,主任技师,主要从事临床检验方面的研究。# 共同第一作者简介:贺峥,男,医师,主要从事肿瘤病理学方面的研究。

△ 通信作者, E-mail: fuxiaochun1990@163.com。

rtA181) were higher in genotype C than those in genotype B. A total of 19 mutation patterns were detected, the rtM204I, rtV173L and rtA181T mutations with single point mutations were more common (4.19%, 3.59%, 1.80%, respectively). **Conclusion** The drug resistance mutation rate of HBV RT gene in Xiamen is related to genotype. There is a difference in the mutation rate of B and C genotypes at different drug resistance sites, and the outcomes of patients with genotype C and mutant infections are poor. It is recommended that HBV-infected patients use NAs treatment with high-resistance barriers.

**Key words:** hepatitis B virus; nucleos (t)ide analogues; drug resistance mutation; genotype

乙型肝炎(简称乙肝)病毒(HBV)感染是一个全球性的公共卫生问题,给我 国造成极大的公共卫生负担<sup>[1]</sup>。HBV 感染者的抗病毒治疗以干扰素与核苷(酸)类似物(NAs)为主,在我国主要有拉米夫定(LAM)、替比夫定(LdT)、阿德福韦酯(ADV)、恩替卡韦(ETV)和替诺福韦酯(TDF)<sup>[1-2]</sup>。多项研究表明,未经治疗的乙肝患者存在比例不等的原发耐药突变,在药物选择压力下,容易导致 HBV 耐药发生,研究各地区 HBV 基因型分布及耐药突变情况对乙肝的防治具有重要意义<sup>[3-7]</sup>。本文回顾性分析厦门地区 433 例慢性 HBV 感染者 HBV RT 基因突变情况,研究本地区 HBV 耐药突变模式和基因型,并分析患者性别、年龄、HBsAg 水平、HBV DNA 水平、丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平、HBeAg 模式、感染持续时间之间的相互关系,进一步分析以上因素与乙肝疾病进程之间的相互关系,以期为临床工作者提供乙肝防治的参考数据,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2015 年 11 月至 2018 年 5 月于厦门市中医院成功进行 HBV 耐药检测的 433 例乙肝患者的 HBV 耐药检测数据,其中男 338 例,女 95 例;平均年龄(38.68±11.70)岁;以其中 167 例[男 130 例,女 37 例,平均年龄(40.01±11.67)岁]有完整 NAs 用药信息患者作为观察对象,其余为间断用药或失访患者。排除有 HCV、HDV、HIV 共同感染和免疫功能不全者。按《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)》诊断标准将观察对象分为慢性 HBV 感染(128 例)、肝硬化(29 例)和肝癌(10 例)3 组<sup>[1,8]</sup>。本研究获得患者或家属知情同意并签署知情同意书,并且通过本院医学伦理委员会批准。

## 1.2 方法

**1.2.1 试剂与仪器** 采集患者空腹静脉血 5 mL 并分离血清,-20℃冰箱保存。检测 HBV 血清学标志物(雅培 Architect i2000)、HBV DNA(罗氏 Cobas AmpliPrep/TaqMan 48,检测下限 20 U/mL)和 ALT/AST(贝克曼 DxC800 全自动生化仪)。采用 HBV 耐药基因突变检测试剂盒(达安基因股份有限公司,检测下限 103 U/mL)进行核酸扩增、提取,经 ABI 3500XL 基因测序仪进行 Sanger 测序。以上所有操作均严格按照试剂盒说明书执行。

**1.2.2 HBV 基因分析** HBV RT 基因序列使用网络工具(<http://hbv.geno2pheno.org/index.php>)进行基因型和耐药位点分析(分析位点:rtI169、rtV173、rtL180、rtA181、rtT184、rtS202、rtM204、rtN236 和 rtM250)。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析处理。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用 *t* 检验,非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[ $M(P_{25} \sim P_{75})$ ]表示,两组间比较采用非参数秩和检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验和 Fisher 确切概率法。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 HBV 感染总体分布情况及临床特征分析** 433 例患者中 HBV B、C 型感染者分别占 65.59%(284/433)、34.41%(149/433),B 型与 C 型 HBV 感染者在性别、HBeAg 阳性率、突变率、年龄、HBV DNA 水平、ALT 水平、AST 水平方面差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),仅 C 型感染者 HBsAg 水平略高于 B 型感染者,差异有统计学意义( $P = 0.026$ ),见表 1。HBeAg 阳性(+)者占 72.75%(315/433),HBeAg 阴性(-)者占 27.25%(118/433),HBeAg(+)与 HBeAg(-) HBV 感染者在基因型、性别、突变率、ALT、AST 水平比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),HBeAg(+)者年龄小于 HBeAg(-)者,差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),HBeAg(+)者 HBsAg 水平和 HBV DNA 水平均高于 HBeAg(-)者,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。突变型与野生型 HBV 感染者分别占 37.18%(161/433)和 62.82%(272/433),突变型与野生型 HBV 感染者中,突变型感染者年龄、HBsAg 水平、ALT 及 AST 水平均明显高于野生型感染者,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。对不同临床诊断的 HBV 感染者临床特征分析,肝硬化和肝癌患者年龄差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),C 型慢性 HBV 感染者比例均低于 B 型慢性 HBV 感染者,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),肝癌患者 HBV DNA 水平高于慢性 HBV 感染者,差异有统计学意义( $P = 0.009$ ),而在其他方面差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 4。

**2.2 433 例患者在 9 个耐药位点的 B、C 基因型分布情况比较** 见表 5。433 例患者检出耐药突变 161 例

(37.18%),C 型突变率(39.60%)虽高于 B 型(35.92%),但差异无统计学意义( $\chi^2=0.567,P=0.451$ )。3 个(rtM204、rtL180 和 rtL181)最常见耐药位点均为 C 型突变率高于 B 型,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。B、C 基因型 HBV 在 rtA181 和 rtN236 位点的突变率差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表 1 HBV B、C 型感染者临床特征分析

| HBV 类型       | <i>n</i> | 男/女<br>( <i>n</i> / <i>n</i> ) | HBeAg( <i>n</i> ) |     | 类型( <i>n</i> ) |     | 年龄<br>( $\bar{x}\pm s$ ,岁) | HBsAg<br>[ $\bar{x}\pm s$ ,log(U/mL)] | HBV DNA<br>[ $\bar{x}\pm s$ ,log(U/mL)] | ALT<br>[ $M(P_{25}\sim P_{75})$ ,U/mL] | AST<br>[ $M(P_{25}\sim P_{75})$ ,U/mL] |
|--------------|----------|--------------------------------|-------------------|-----|----------------|-----|----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
|              |          |                                | (+)               | (-) | 突变型            | 野生型 |                            |                                       |                                         |                                        |                                        |
| B 型          | 284      | 219/65                         | 204               | 80  | 102            | 182 | 38.87±11.78                | 3.60±0.87                             | 5.56±1.67                               | 64.50(33.00~179.25)                    | 44.00(27.00~97.25)                     |
| C 型          | 149      | 119/30                         | 111               | 38  | 59             | 90  | 40.24±11.43                | 3.79±0.82                             | 5.46±1.96                               | 66.50(34.00~160.50)                    | 45.00(29.00~89.50)                     |
| $t/\chi^2/Z$ |          | 0.433                          | 0.350             |     | 0.567          |     | -1.014                     | 2.236                                 | -0.525                                  | -0.024                                 | -0.623                                 |
| <i>P</i>     |          | 0.511                          | 0.554             |     | 0.451          |     | 0.112                      | 0.026                                 | 0.600                                   | 0.981                                  | 0.533                                  |

注:(+)表示阳性,(-)表示阴性

表 2 HBeAg(+)与 HBeAg(-)HBV 感染者临床特征分析

| HBeAg        | <i>n</i> | 男/女<br>( <i>n</i> / <i>n</i> ) | 基因型( <i>n</i> ) |     | 类型( <i>n</i> ) |     | 年龄<br>( $\bar{x}\pm s$ ,岁) | HBsAg<br>[ $\bar{x}\pm s$ ,log(U/mL)] | HBV DNA<br>[ $\bar{x}\pm s$ ,log(U/mL)] | ALT<br>[ $M(P_{25}\sim P_{75})$ ,U/mL] | AST<br>[ $M(P_{25}\sim P_{75})$ ,U/mL] |
|--------------|----------|--------------------------------|-----------------|-----|----------------|-----|----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
|              |          |                                | B 型             | C 型 | 突变型            | 野生型 |                            |                                       |                                         |                                        |                                        |
| (+)          | 315      | 241/74                         | 204             | 111 | 120            | 195 | 36.37±10.70                | 3.89±0.81                             | 5.63±1.88                               | 71.50(36.75~182.25)                    | 50.00(28.75~106.25)                    |
| (-)          | 118      | 97/21                          | 80              | 38  | 41             | 77  | 44.87±12.05                | 3.26±0.74                             | 4.12±1.80                               | 61.00(33.00~166.00)                    | 44.00(28.00~89.00)                     |
| $t/\chi^2/Z$ |          | 1.626                          | 0.350           |     | 0.412          |     | 7.114                      | -7.334                                | -2.584                                  | -0.996                                 | -1.183                                 |
| <i>P</i>     |          | 0.202                          | 0.554           |     | 0.521          |     | <0.001                     | <0.001                                | 0.010                                   | 0.319                                  | 0.237                                  |

注:(+)表示阳性,(-)表示阴性

表 3 突变型与野生型 HBV 感染者临床特征分析

| 类型           | <i>n</i> | 男/女<br>( <i>n</i> / <i>n</i> ) | 基因型( <i>n</i> ) |     | HBeAg( <i>n</i> ) |     | 年龄<br>( $\bar{x}\pm s$ ,岁) | HBsAg<br>[ $\bar{x}\pm s$ ,log(U/mL)] | HBV DNA<br>[ $\bar{x}\pm s$ ,log(U/mL)] | ALT<br>[ $M(P_{25}\sim P_{75})$ ,U/mL] | AST<br>[ $M(P_{25}\sim P_{75})$ ,U/mL] |
|--------------|----------|--------------------------------|-----------------|-----|-------------------|-----|----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
|              |          |                                | B 型             | C 型 | (+)               | (-) |                            |                                       |                                         |                                        |                                        |
| 突变型          | 161      | 127/34                         | 102             | 59  | 120               | 41  | 41.60±12.94                | 3.80±0.85                             | 5.62±1.98                               | 86.50(41.00~209.25)                    | 49.50(29.00~113.75)                    |
| 野生型          | 272      | 211/61                         | 182             | 90  | 195               | 77  | 36.96±10.55                | 3.58±0.82                             | 5.27±1.65                               | 41.00(25.50~82.50)                     | 35.00(26.00~58.00)                     |
| $t/\chi^2/Z$ |          | 0.101                          | 0.567           |     | 0.412             |     | -3.851                     | 2.707                                 | 1.980                                   | -6.049                                 | -4.232                                 |
| <i>P</i>     |          | 0.751                          | 0.451           |     | 0.521             |     | <0.001                     | 0.007                                 | 0.050                                   | <0.001                                 | <0.001                                 |

表 4 167 例观察对象临床特征分析

| 组别                 | <i>n</i> | 男/女<br>( <i>n</i> / <i>n</i> ) | 基因型( <i>n</i> ) |     | 类型( <i>n</i> ) |     | HBeAg( <i>n</i> ) |     | 年龄<br>( $\bar{x}\pm s$ ,岁) | HBsAg                        |  |
|--------------------|----------|--------------------------------|-----------------|-----|----------------|-----|-------------------|-----|----------------------------|------------------------------|--|
|                    |          |                                | B 型             | C 型 | 突变型            | 野生型 | (+)               | (-) |                            | [ $\bar{x}\pm s$ ,log(U/mL)] |  |
| 慢性 HBV 感染组         | 128      | 99/29                          | 95              | 33  | 23             | 105 | 88                | 40  | 36.94±8.87                 | 3.50±0.75                    |  |
| 肝硬化组               | 29       | 23/6                           | 15              | 14  | 9              | 20  | 15                | 14  | 49.97±13.82                | 3.61±1.09                    |  |
| 肝癌组                | 10       | 8/2                            | 3               | 7   | 4              | 6   | 5                 | 5   | 50.50±15.17                | 3.80±0.89                    |  |
| $t_1/\chi_1^2/Z_1$ |          | 0.053                          | 5.704           |     | 2.487          |     | 3.037             |     | -4.856                     | 1.033                        |  |
| $P_1$              |          | 0.818                          | 0.017           |     | 0.115          |     | 0.081             |     | <0.001                     | 0.303                        |  |
| $t_2/\chi_2^2/Z_2$ |          | 0.038                          | 8.811           |     | 2.861          |     | 1.484             |     | -2.789                     | 1.055                        |  |
| $P_2$              |          | 1.000                          | 0.007           |     | 0.105          |     | 0.294             |     | 0.020                      | 0.293                        |  |

| 组别                 | <i>n</i> | HBV DNA[ $\bar{x}\pm s$ ,log(U/mL)] | ALT[ $M(P_{25}\sim P_{75})$ ,U/mL] | AST[ $M(P_{25}\sim P_{75})$ ,U/mL] | 感染时间( $\bar{x}\pm s$ ,年) |
|--------------------|----------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| 慢性 HBV 感染组         | 128      | 4.85±1.79                           | 152.50(70.00~334.50)               | 74.00(45.25~185.50)                | 11.41±7.00               |
| 肝硬化组               | 29       | 6.15±1.71                           | 143.00(56.50~406.00)               | 115.00(49.50~248.00)               | 11.52±6.63               |
| 肝癌组                | 10       | 6.39±1.77                           | 170.50(36.00~348.75)               | 107.00(31.25~370.75)               | 13.20±7.79               |
| $t_1/\chi_1^2/Z_1$ |          | 0.662                               | -0.174                             | -1.513                             | -0.072                   |
| $P_1$              |          | 0.509                               | 0.862                              | 0.130                              | 0.942                    |
| $t_2/\chi_2^2/Z_2$ |          | 2.645                               | -0.289                             | -0.113                             | -0.770                   |
| $P_2$              |          | 0.009                               | 0.772                              | 0.910                              | 0.442                    |

注: $t_1$ 、 $\chi_1^2$ 、 $P_1$  表示慢性 HBV 感染者与肝硬化患者比较; $t_2$ 、 $\chi_2^2$ 、 $P_2$  表示慢性 HBV 感染者与肝癌患者比较

表 5 433 例患者在 9 个耐药位点的 B、C 基因型分布情况比较[n( %)]

| 位点     | n   | 基因型        |            | $\chi^2$ | P     |
|--------|-----|------------|------------|----------|-------|
|        |     | B 型(n=284) | C 型(n=149) |          |       |
| rtI169 | 11  | 10(3.52)   | 1(0.67)    | 3.206    | 0.107 |
| rtV173 | 30  | 15(5.28)   | 15(10.07)  | 3.471    | 0.074 |
| rtL180 | 60  | 36(12.68)  | 24(16.11)  | 0.964    | 0.380 |
| rtA181 | 31  | 13(4.58)   | 18(12.08)  | 8.277    | 0.006 |
| rtT184 | 18  | 9(3.17)    | 9(6.04)    | 2.022    | 0.204 |
| rtS202 | 13  | 11(3.87)   | 2(1.34)    | 2.150    | 0.234 |
| rtM204 | 103 | 66(23.24)  | 37(24.83)  | 0.137    | 0.723 |
| rtN236 | 18  | 16(5.63)   | 2(1.34)    | 4.517    | 0.041 |
| rtM250 | 10  | 5(1.76)    | 5(3.36)    | 1.102    | 0.323 |

2.3 167 例观察对象耐药突变情况分析 见表 6。167 例观察对象以联合或序贯治疗为主(59.88%，100/167)，44.91%(75/167)为 LAM 或 LdT 治疗。以单用 LdT 患者耐药率最高，以单用高耐药屏障的

TDF 耐药率最低。  
表 6 167 例观察对象发生耐药突变情况分析

| 治疗方法    | 患者数<br>(n) | 耐药突变<br>(n) | 发生耐药突变的<br>频率( %) |
|---------|------------|-------------|-------------------|
| 单用 LAM  | 4          | 1           | 25.00             |
| 单用 LdT  | 3          | 3           | 100.00            |
| 单用 ADV  | 6          | 2           | 33.33             |
| 单用 ETV  | 51         | 8           | 15.69             |
| 单用 TDF  | 3          | 0           | 0.00              |
| 联合或序贯治疗 | 100        | 22          | 22.00             |
| 合计      | 167        | 36          | 21.56             |

2.4 167 例观察对象耐药突变模式 见表 7。在 19 种突变模式中，单位点突变 18 例，二联突变 8 例，三联突变 8 例，四联突变 2 例，以单位点突变最多见，与 LAM 和 LdT 相关的 rtM204I、rtV173L 和 rtA181T 突变比例最高。

表 7 167 例观察对象耐药突变模式

| 突变模式                            | n | 阳性率( %) | 相关药物            |
|---------------------------------|---|---------|-----------------|
| rtI169T                         | 1 | 0.60    | ETV             |
| rtV173L                         | 6 | 3.59    | LAM、LdT         |
| rtA181T                         | 3 | 1.80    | LAM、LdT、ADV     |
| rtM204I                         | 7 | 4.19    | LAM、LdT         |
| rtN236T                         | 1 | 0.60    | TDF             |
| rtI169T+rtV173L                 | 1 | 0.60    | LAM、LdT、ETV     |
| rtV173L+rtM204I                 | 1 | 0.60    | LAM、LdT         |
| rtV173L+rtN236T                 | 1 | 0.60    | LAM、LdT、ETV     |
| rtL180M+rtM204V                 | 1 | 0.60    | LAM、LdT、ETV     |
| rtA181T+rtN236T                 | 3 | 1.80    | ADV、TDF         |
| rtT184I+rtM204I                 | 1 | 0.60    | LAM、LdT、ETV     |
| rtV173L+rtL180M+rtM204I         | 2 | 1.20    | LAM、LdT、ETV     |
| rtV173L+rtL180M+rtM204V         | 1 | 0.60    | LAM、LdT、ETV     |
| rtL180M+rtA181T+rtM204V         | 1 | 0.60    | LAM、LdT、ETV、ADV |
| rtL180M+rtS202G+rtM204V         | 2 | 1.20    | LAM、LdT、ETV     |
| rtL180M+rtT184A+rtM204V         | 1 | 0.60    | LAM、LdT、ETV     |
| rtL180M+rtM204V+rtM250V         | 1 | 0.60    | LAM、LdT、ETV     |
| rtL180M+rtA181T+rtT184I+rtM204V | 1 | 0.60    | LAM、LdT、ETV、ADV |
| rtL180M+rtT184S+rtS202G+rtM204V | 1 | 0.60    | LAM、LdT、ETV     |

3 讨 论

乙肝患者的抗病毒治疗主要依靠干扰素和 NAs，由于 NAs 具有经济、方便、不良反应少等优势，我国大部分患者均使用 NAs 进行抗病毒治疗<sup>[2]</sup>。有研究显示我国 HBV 耐药有增高的趋势<sup>[8]</sup>。耐药的发生不仅使 HBV 恢复复制能力，还增加了患者发生肝癌的风险<sup>[4,9-10]</sup>。因此，有必要对乙肝患者进行动态 HBV 耐药基因检测，以便及时更改治疗策略。

本研究结果表明，厦门地区均为 B 或 C 型 HBV

感染，以 B 型为主(65.59%)，与近年南方地区的研究结果一致<sup>[11-14]</sup>。B 型与 C 型 HBV 感染者的临床特征分析显示，二者只在 HBsAg 水平方面差异有统计学意义(P<0.05)，这可能与 C 型 HBV 更具侵袭性有关<sup>[15]</sup>。HBeAg 模式对比分析发现，HBeAg(+)者比 HBeAg(-)者具有较高的 HBsAg 和 HBV DNA 水平，但患者年龄较小，由此表明，HBeAg(+)者 HBV 复制活跃，并且随着年龄增长 HBeAg 逐渐转阴<sup>[1]</sup>。值得关注的是，突变型 HBV 感染者年龄、

HBsAg 水平、ALT 及 AST 水平均明显高于野生型 HBV 感染者,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),表明耐药突变使 HBV 复制能力增强,更具感染性<sup>[2]</sup>。相关研究认为,突变型 HBV 感染者发生肝硬化和肝癌的风险较高<sup>[9-10]</sup>,这与本研究结果相似,但在本研究中慢性 HBV 感染者与肝硬化和肝癌患者的突变型 HBV 感染率差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),可能是因为本研究观察样本量较少。另外,有研究表明,C 型 HBV 具有较高的耐药突变率,且对肝脏的侵袭力更强,更容易导致肝癌发生<sup>[4,9,12,16]</sup>。本研究中 C 型 HBV 感染者突变比例高于 B 型,并且与观察对象的临床诊断分析结果一致。

167 例观察对象耐药突变模式分析显示,大部分(59.88%,106/167)患者为联合或序贯治疗,且低耐药屏障的 LAM 或 LdT 经治者达到 44.91%(75/167),此外,几乎所有的耐药模式均与 LAM 或 LdT 相关。说明本地区 NAs 治疗仍不够规范,单药随意序贯、短期内频繁换药或加药,以及耐药后不合理加药或换药等问题仍有待改善<sup>[2]</sup>,建议发现耐药突变时应及时改用高耐药屏障的 ETV 或 TDF<sup>[2,17-18]</sup>。突变位点和模式分析发现,3 个(rtM204、rtL180 和 rtL181)最常见耐药位点均为 C 型高于 B 型,与福州地区的研究结果相同<sup>[12]</sup>,厦门离福州较近,可能为区域内传播。

综上所述,厦门地区 HBV RT 基因的耐药突变率与基因型有关,C 型 HBV 耐药突变较多,B、C 基因型在不同耐药位点的突变率存在差异,C 型 HBV 感染者与突变型感染者结局较差,应予以重视。厦门地区 HBV 耐药突变大多与低耐药屏障 NAs 的使用相关,如条件允许,建议患者使用高耐药屏障的 NAs 治疗。

## 参考文献

- [1] 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(2015 年版)[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9(5):570-589.
- [2] 庄辉,翁心华.核苷和核苷酸类药物治疗慢性乙型肝炎的耐药及其管理[J]. 中华肝脏病杂志,2013,21(1):15-22.
- [3] XU X, XIANG K, SU M, et al. HBV drug resistance substitutions existed before the clinical approval of nucleos(t)ide analogues: a bioinformatic analysis by gen-Bank data mining[J]. Viruses, 2017, 9(8): 1-14.
- [4] CHOI Y M, LEE S Y, KIM B J. Naturally occurring hepatitis B virus reverse transcriptase mutations related to potential antiviral drug resistance and liver disease progression[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(16): 1708-1724.
- [5] ZHAO Y, WU J, SUN L, et al. Prevalence of mutations

in HBV DNA polymerase gene associated with nucleos(t)ide resistance in treatment-naive patients with Chronic Hepatitis B in Central China[J]. Braz J Infect Dis, 2016, 20(2): 173-178.

- [6] VUTTIEN P, TRINH H N, GARCIA R T, et al. Mutations in HBV DNA polymerase associated with nucleos(t)ide resistance are rare in treatment-naive patients[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014, 12(8): 1363-1370.
- [7] CIFTCI S, KESKIN F, CAKIRIS A, et al. Analysis of potential antiviral resistance mutation profiles within the HBV reverse transcriptase in untreated chronic hepatitis B patients using an ultra-deep pyrosequencing method[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2014, 79(1): 25-30.
- [8] GUO X, WU J, WEI F, et al. Trends in hepatitis B virus resistance to nucleoside/nucleotide analogues in North China from 2009-2016: a retrospective study[J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 52(2): 201-209.
- [9] 庞婷,邢卉春. HBV 感染者耐药基因突变与肝细胞癌的相关性分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(1): 82-86.
- [10] ZHOU H Y, LUO Y, CHEN W D, et al. Hepatitis B virus mutation may play a role in hepatocellular carcinoma recurrence: a systematic review and meta-regression analysis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(6): 977-983.
- [11] 蔡振华,方伟祯,肖木洲,等. 广州地区乙型肝炎患者 HBV 基因型和耐药突变基因的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(23): 3367-3369.
- [12] 王清,曾勇彬,林锦鹏,等. 福州地区乙型肝炎患者 HBV P 区突变模式与其基因型及血清标志物的关系[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(2): 85-89.
- [13] 张小曼,肖子鸿,张纯瑜,等. 核苷(酸)类药物引起 HBV 基因突变的危险因素与模式分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2015, 9(5): 665-669.
- [14] 左万超,刘小亮,李莲,等. 某地区乙型肝炎病毒基因型分布和 P 区耐药突变模式分析[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(18): 2582-2584.
- [15] 傅晓春,陈静,叶爱珠,等. 医院就诊人群 HBsAg 与抗 HBs 双阳性 HBV 感染者的流行病学与分子病毒学特征[J]. 临床检验杂志, 2017, 35(1): 47-52.
- [16] XIANYU J, FENG J, YANG Y, et al. Correlation of oxidative stress in patients with HBV-induced liver disease with HBV genotypes and drug resistance mutations[J]. Clin Biochem, 2018, 55(5): 21-27.
- [17] TACKE F, KROY D C. Treatment for hepatitis B in patients with drug resistance[J]. Ann Transl Med, 2016, 4(18): 1-7.
- [18] 黄书明,曹亚丽,陈琳. 南通地区乙型肝炎病毒 P 区耐药突变与基因型及其临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(5): 103-106.