

缩短住院时间,使患者能够早日回归社会^[21]。

4 总 结

通过智慧云医疗平台干预脑卒中的预防、治疗及康复工作,将大大改善我国脑卒中的现状。智慧云医疗平台收集的大量云医疗数据也将进一步指导临床工作。目前国际上许多发达国家已经建立了关于脑卒中及其他疾病的计算机网络平台^[22],我国部分地区已经开始开展此项工作^[23],由于国内进行的比较晚,系统平台不够完善需要进一步的开发研究。希望更多的医护人员计算机工作者及居民能够积极参与其中。

参考文献

- [1] 王爱平,张小林,朱遂强,等.超早期高血压脑出血微创术治疗的临床研究[J].内科急危重症杂志,2005,9(4):185-187.
- [2] 李共现,姜仲毅,乔来军,等.徒手锥颅抽吸引流治疗脑出血 576 例[J].中风与神经疾病杂志,2004,21(5):456-457.
- [3] 华永良,华天石.发达国家远程医疗标准和学术组织[J].中国数字医学,2014(1):23-27.
- [4] Goldner M, Birch K. Resource sharing in a cloud computing age[J]. Interlending& Document, 2012, 40(1):4-11.
- [5] 马鸣,童振.云计算模式区域医疗卫生信息化平台建设探索[J].医学信息学杂志,2013,35(1):19-24.
- [6] Fang J, Kapral KM, Richards J, et al. The Registry of Canadian Stroke Network: An evolving methodology[J]. Acta Neural Taiwan, 2011, 20(2):77-84.
- [7] Meretoja A, Roine RO, Kaste M, et al. Stroke monitoring on a national level: PERFECT Stroke, a comprehensive, registry-linkage stroke database in Finland[J]. Stroke, 2010, 41(10):2239-2246.
- [8] Kapral MK, Fang J, Silver FL, et al. Effect of a provincial system of stroke care delivery on stroke care and outcome[J]. CAMJ, 2013, 185(10):E483-E491.
- [9] Kapral MK, Laupacis A, Phillips SJ, et al. Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Stroke Registry of the Canadian Stroke Network[J]. Stroke, 2004, 35(7):1756-1762.
- [10] Kapral MK, Silver F, Richards J, et al. Registry of the Canadian Stroke Network. Progress Report 2001 - 2005. Toronto: Institute for Clinical Evaluative Sciences 2005 [EB/OL]. <http://www.ices.on.ca/Publications/Atlas-and-Reports/2005/RCSN-progress-report-2001-2005>

[2005-09](2014-06-01).

- [11] 中华人民共和国卫生部.病历书写基本规范[S].北京:中华人民共和国卫生部,2010.
- [12] 赵莉.黑龙江省病历书写规范[M].哈尔滨:黑龙江人民出版社,2008.
- [13] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) [J]. Lancet, 1996, 348 (9038): 1329-1339.
- [14] Weimar C, Goertler M, Rijther J, et al. Systemic risk score evaluation in isehemic stroke patients (SCALA): a prospective cross sectional study in 85 German stroke units [J] Neurology, 2007, 254(11):1562-1568.
- [15] 张晓燕,李丽.喀什市区居民脑卒中高危因素筛查结果分析与干预策略[J].中国临床实用医学,2014,5(4):39-41.
- [16] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J].中华神经科杂志,2010,43(2):146-153.
- [17] 张雪海,龙发青,周少珑,等.急性缺血性脑卒中就诊时间及其影响因素分析[J].中国实用神经疾病杂志,2014,17(10):80-81.
- [18] Hankey GJ. Long-term outcome after ischaemic stroke/transient ischaemic attack[J]. Cerebrovasc Dis, 2003, 16 (Suppl 1):14-19.
- [19] CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) collaborative group [J]. Lancet, 1997, 349(9066):1641-1649.
- [20] Liu M, Wu B, Wang WZ, et al. Stroke in China: Epidemiology, prevention, and management strategies [J]. Lancet Neurol, 2007, 6(5):456-464.
- [21] 吴雪飞,孙桂军.早期康复治疗对脑卒中预后的影响[J].中国社区医师:医学专业,2012,14(14):27,29.
- [22] 刘改芬,房继明,潘岳松,等.加拿大卒中监测系统简介及其对北京卒中监测的启示[J].中国卒中杂志,2014,9(9):719-723.
- [23] 刘改芬,房继明,宋彦丽,等.北京和加拿大安大略省卒中/短暂性脑缺血发作基线和住院治疗的比较——来自中国卒中登记和加拿大卒中登记研究的结果[J].中国卒中杂志,2014,9(9):724-730.

(收稿日期:2015-01-26 修回日期:2015-06-17)

• 综 述 •

乙型肝炎病毒前 C/基本核心启动子区变异的生物学意义

向 瑶 综述,杨朝国[△]审校(成都中医药大学医学技术学院,成都 610075)

【关键词】 乙型肝炎病毒; 前 C 区基因; 基本核心启动子; 突变

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.21.063 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)21-3279-04

乙型肝炎病毒(HBV)基因组变异率约为其他 DNA 病毒的 10⁴ 倍,主要原因:(1)HBV 复制是以 mRNA 为模板反转录合成子代病毒 DNA,该过程中缺乏校对酶的作用,容易发生碱

基错配;(2)在内源性(宿主免疫清除)和外源性(疫苗接种、乙型肝炎免疫球蛋白注射、抗病毒药物治疗和诊断试剂检测)选择性压力下,HBV 频繁发生随机/选择性核苷酸变异。HBV

[△] 通讯作者, E-mail:2641253779@qq.com。

变异广泛存在于基因组的不同部位,常见于基本核心启动子(BCP)、前 C/C 基因及前 S/S 基因。前 C 区以 G1896A 突变、BCP 区以 A1762T/G1764A 双突变最常见。本文将对 HBV 前 C/BCP 区核苷酸变异的生物学意义进行综述。

1 前 C/BCP 区变异与基因型的关系

HBV 分为 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J10 个基因型,HBV 基因型有着严格的地理分布^[1],不同基因型感染所致疾病的严重程度不同,不同基因型 HBV 的前 C/BCP 区关键位点的变异(A1762T、G1764A、G1896A 和 G1899A)也有差别^[2]。研究显示在不同地理区域前 C 区 1896 位点变异率不同,与流行的 HBV 基因型相关^[3]。

刘伟等^[4]对接受拉米夫定治疗的 81 例慢性重型乙型肝炎(CSHB)患者血清标本进行前 C、BCP 区、基因型及 P 区检测分析,在 B 和 C 基因型中前 C 区变异检出率分别为 72.2%和 33.3%,BCP 区变异检出率分别 16.7%和 54.0%,前 C 区 G1896A 变异更易出现在 B 基因型,BCP 区 A1762T/G1764A 突变更易出现在 C 基因型。Yan 等^[5]对中国乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)阳性的慢性 HBV 感染者的研究也显示 A1762T/G1764A 变异在 C 基因型(62.14%)中比在 B 基因型(20.22%)中更加流行,但前 C 区 G1896A 变异率在基因型间无差异。苏荣等^[6]对 214 例 HBeAg 阴性 HBV-DNA 阳性慢性乙型肝炎(CHB)患者的研究结果显示,A、B、C 基因型前 C 区变异率分别为 16.67%、36.90%、44.34%,B 和 C 基因型 BCP 区变异率分别为 19.05%和 26.42%,B 和 C 基因型的变异发生率较高,以 C 基因型前 C/BCP 区的变异发生率最高。这些研究中变异率的差异可能是因为研究对象的不同。国外文献报道 A 基因型前 C 区 1896 位点变异很少且与 1858 位点 C(胞嘧啶)的存在相关,在 A 基因型中 BCP 区变异率为 52.4%^[7]。以 D 基因型流行为主的罗马尼亚,D 基因型发生 BCP 和前 C 区联合变异比前 C 区单一变异的频率更高^[8]。韩国大多数患者在前 C/C 区有超过一种的变异,前 C/C 区变异的频率很高,原因可能是感染了有变异倾向的 C 基因型病毒^[9]。Pivert 等^[10]对法国 200 名献血员无症状 HBV 携带者(ASC)研究显示前 C 区突变与 D 和 E 基因型有关,BCP 区突变与 A 和 E 基因型有关。HBV 前 C/BCP 区变异与基因型有关,前 C/BCP 区变异在不同基因型中都会发生但频率不同,在不同人群或地区中前 C/BCP 区变异与基因型的关系有差异。

2 前 C/BCP 区变异与 HBV 相关慢性肝病的关系

胡章勇等^[11]研究发现 T1753、A1762、G1764、A1846 和 G1896 位点变异率在 ASC、CHB、慢性重型乙型肝炎(CSHB)及肝硬化(LC)/肝细胞癌(HCC)患者中呈逐渐增加的趋势,LC/HCC 组 A1762T/G1764A 双突变率及 A1762T/G1764A/G1896A 三联变异率明显高于 ASC 组。与轻、中、重度 CHB 患者相比,CSHB 患者前 C/BCP 区变异检出明显增加^[12]。李雪峰等^[13]对 38 例 CHB 患者的研究结果显示 A1896 位点变异与肝脏病活动加重和丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高有关。张敏峰等^[14]对 2 093 例 ASC、CHB、LC 和 HCC 患者,以 ASC 为对照,研究 BCP 区变异与 HBV 相关疾病发生间的关系,发现 BCP 区变异在 HBV 相关肝病进展过程中逐渐累加,终末期肝病的发生风险增加。这些结果提示 HBV 前 C/BCP 区变异可能促进 CHB 的疾病进展及重症化。Juniastuti 等^[3]对 ASC、LC 和 HCC 患者研究发现前 C 区 A1896 变异在所有病例中均流行(60%~100%),BCP 区 A1762T/G1764A 变异则主要在 LC 病例(50%~60%)中检出。与前 C 区变异相比,BCP 区变异可能是 HBV 感染者出现不良结局更为有效的

指标。

HBV 前 C 区 1896 和 BCP 区 1762/1764 位点变异与肝癌发生有关。管军等^[15]报道 520 例 CHB 患者中 nt1896 突变者肝癌发病率 8.3%,nt1762/1764 变异者肝癌发病率为 30.0%,nt1896 和 nt1762/1764 同时变异者肝癌发病率为 10.9%,变异者合计肝癌发病率为 22.9%,而 nt1896 和 nt1762/1764 均未发生变异者肝癌发病率仅为 1.1%。国外文献报道在肝癌组织中前 C/BCP 区联合变异检出率高,且与高病毒载量相关^[8]。闪明海等^[16]对宁夏 104 例 CHB 和 88 例乙肝相关 HCC 患者研究结果显示,HCC 患者 BCP 区 A1762T/G1764A 双突变率明显高于 CHB 患者,多因素 Logistic 回归分析显示 A1762T/G1764A 双突变是 HCC 发生的危险因素。有研究报道 A 基因型以外的其他基因型 HBV BCP 区变异是发生 HCC 的独立预测因子^[7],但张勇扬等^[17]研究显示 A1762G/T1764A 变异与原发肝癌有一定相关性但非独立危险因素。Lyu 等^[18]对 318 例 HBV 相关 HCC 患者和 234 例 CHB 患者的研究结果显示,HCC 患者 nt1896 变异明显高于 CHB 组,多变量分析显示 A1896 是 HCC 发展的独立危险因素,A1762T/G1764A 双变异可能和 C1653T 变异协同作用增加感染 C2 基因型的 CHB 患者发生肝癌的风险。Meta 分析结果显示 G1896A 变异与 HCC 高风险独立相关^[19]。但杨小蓉等^[20]研究显示急性肝炎和 HBV 携带者 BCP 突变率明显高于肝癌和肝硬化患者。Pivert 等^[10]对 200 名献血员 ASC 研究显示前 C 区 1896 点突变可能对严重肝损伤有保护作用。

目前多数研究结果证实前 C/BCP 区变异与 HBV 相关慢性肝病的发生、进展和重症化有关,但也有少数研究结果与之不一致,这可能与研究对象对前 C/BCP 区变异株的免疫应答状态、疾病所处阶段及研究方法不同有关。

3 前 C/BCP 区变异与病毒载量的关系

传统认为 HBeAg 转阴后血清中 HBV DNA 水平会大量下降,但有研究显示在病毒感染期的慢性持续感染阶段,HBeAg 转阴后病毒载量并未明显下降,患者遭受更多的肝脏疾病,这些高病毒载量可能与前 C/BCP 区变异相关。前 C 区 A1896 变异株感染者 HBV-DNA 病毒载量较野生株高,HBeAg 阴性 CHB 患者 HBV DNA 载量越高基因变异率越大^[6]。在小三阳组中前 C 区变异者比无前 C 区变异者伴有更高水平的 HBV DNA,在大三阳组中未发现 nt1896 变异对 HBV DNA 载量有明显影响,推测前者的前 C 区 A1896 变异可能增强 HBV DNA 的复制。Soad 等^[21]对 50 份 HBV 血清标本研究也发现前 C 区变异与高病毒载量相关,而 BCP 区变异对病毒水平影响甚小。但有文献报道 BCP 区 A1762T/G1764A 变异与高病毒载量相关^[3]。在 200 名法国献血员 ASC 中,前 C 区变异株感染者比野生株感染者 HBV DNA 水平和 HbsAg 滴度更低,BCP 区突变株感染者与野生株感染者血液 HBV 载量差异无统计学意义^[10]。

目前有关前 C/BCP 区变异与病毒载量关系的研究结果尚不一致,但更多的研究提示前 C 区变异和高病毒载量相关。今后应结合基因型、宿主对 HBV 免疫状态和疾病所处阶段等进行研究。

4 前 C/BCP 区变异与 HBeAg 血清学状态的关系

HBeAg 阴性 CHB 患者前 C/BCP 区变异率高。在 HBeAg 阴性 HBV 感染者中 G1896A 变异率达 85.1%^[22]。HBeAg(-)标本比 HBeAg(+)标本有更高频率的前 C/BCP 区变异,且前 C 区变异比 BCP 区变异更流行^[23]。在对伊朗东北部未接种过疫苗的慢性 HBV 感染者研究中发现前 C/BCP

区变异率达 96.66%, 这些变异更多发生于 HBeAg 阴性患者^[24]。对原发性肝癌患者研究发现 HBV 前 C/BCP 区 A1896、T1762、A1764 双变异及 T1762、A1764、A1896 聚集变异在 HBeAg 阴性者中较常见, 但对 HBeAg 表达影响不明显^[25]。

迄今关于前 C/BCP 区变异在 HBeAg 阳性 CHB 患者中的流行和临床意义的研究有限。Vutien 等^[26]对 828 例 CHB 患者的回顾性研究发现, 在 HBeAg 阳性者中 17% 有前 C 区变异, 28% 有 BCP 区变异, 5% 有 BCP 和前 C 区同时变异。在 HBeAg 血清学转换之前很多年, 变异的百分比都比较低且相对稳定, 在变异的百分比增加时血清学转换不久便发生, 在 HBeAg 阳性患者中 A1762T/G1764A 和 G1896A 变异的水平也许可以预测 HBeAg 血清学转换的时间^[27]。在治疗前后对前 C/BCP 区变异的定量检测可能帮助回答 HBeAg 血清学转换是由于治疗还是自发性转换等问题。

HBV 前 C/BCP 区变异与 HBeAg 血清学状态有密切关系, 但是其在 HBeAg 血清学转换中所扮演的角色和对 HBeAg 表达的影响仍有争议。HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性患者均可能存在前 C/BCP 区变异。

5 前 C/BCP 区变异与抗病毒治疗的关系

刘伟等^[4]研究发现 G1896A 和 A1762T/G1764A 突变株感染者, 在接受拉米夫定 (LAM) 治疗后更易发生反转录酶区的变异。詹勤等^[28]用 LAM 或 LAM+ 聚乙二醇干扰素 (PEG-IFN) α -2a 治疗 CHB, 治疗前检出 G1896A 变异者的治疗应答率为 77.8% (7/9), A1762T/G1764A 双变异对治疗应答率无影响; 在治疗 24 和 48 周时检出的 3 例 YMDD 变异株对治疗均无应答, 其中 1 例合并 BCP 区 A1762T/G1764A 双变异, 1 例合并前 C 和 BCP 区变异。前 C 区 G1896A 和 BCP 区 A1762T/G1764A 变异不对药物敏感性产生影响, 但这些变异可以代偿 LAM 耐药变异株复制效率低下, 甚至增加 YMDD 耐药突变株的复制。

有研究显示 IFN 治疗无诱发 HBV 前 C 区 1896 位变异的作用, IFN 治疗变异株感染 CHB 有效, 且近期疗效与野毒株基本相同^[29]。HBeAg 水平可预测 PEG-IFN 治疗应答, 但 HBeAg 水平与 PEG-IFN 治疗应答的关系取决于前 C/BCP 区变异的存在^[30]。

抗病毒药物长期应用可引起突变率增加同时变异株对药物治疗应答不良。关于抗 HBV 治疗可否诱发 HBV DNA 前 C/BCP 区变异及该变异株感染的 CHB 患者对抗病毒药物的疗效尚需大样本的进一步研究。

6 前 C/BCP 区变异与细胞免疫的关系

李小芬^[31]对 120 例 CHB 患者进行前 C/BCP 区变异及其血清细胞因子检测结果显示, 前 C/BCP 区变异组血清干扰素 (IFN) 和白细胞介素 (IL)-10 水平明显高于无变异组及正常对照组, 前 C/BCP 区变异组 Th1 类细胞因子 IFN 和 IL-12 水平增高, Th2 类细胞因子 IL-10 水平也增高, 但 Th1/Th2 细胞因子的平衡被打破, 前 C/BCP 区变异可能导致免疫失衡。王晓霖等^[32]对 120 例 HBV 相关 HCC 患者用特异性引物 PCR 检测前 C 区 1896 变异、流式细胞仪检测外周血 T 细胞亚群, 结果显示前 C 区 1896 突变株感染 HCC 患者 CD3⁺、CD4⁺ T 细胞百分数及 CD4⁺/CD8⁺ 比值明显低于野生株感染 HCC 患者, CD8⁺ T 细胞百分数明显高于野生株感染 HCC 患者, 前 C 区 1896 突变株感染 HCC 患者较野生株感染 HCC 患者存在更严重的 T 细胞亚群失衡, 这种紊乱可能参与 HBV 前 C 区 1896 突变株感染导致的肝癌过程。HBV 前 C/BCP 区变异株

感染明显影响宿主免疫状态, 可能导致更严重的免疫失衡, 这种失衡与疾病的发生、进展及严重化的关系有待大样本的进一步研究。

此外, 有文献报道前 C/BCP 区变异与宿主是否接种乙型肝炎疫苗^[23]、年龄^[5,10,26-27]及性别^[10]有关。

总之, HBV 前 C/BCP 区变异与基因型、病毒载量、血清 HBeAg 状态等多种生物学因素相关, 但要明确前 C/BCP 区变异与各生物学因素间的具体相互关系及其临床意义尚需进一步研究。

参考文献

- [1] Hakami A, Ali A, Hakami A. Effects of hepatitis B virus mutations on its replication and liver disease severity[J]. Open Virol J, 2013, 7: 12-18.
- [2] Nordin M, Ingman M, Lindqvist B, et al. Variability in the precore and core promoter region of the hepatitis B virus genome[J]. J Med Virol, 2014, 86(3): 437-445.
- [3] Juniastuti I, Utsumi T, Aksono EB, et al. Predominance of precore mutations and clinical significance of basal core promoter mutations in chronic hepatitis B virus infection in Indonesia[J]. Biomed Rep, 2013, 1(4): 522-528.
- [4] 刘伟, 李代红, 沈中阳, 等. 乙型肝炎病毒前 C 及基本核心启动子区变异与基因型的临床相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(1): 1-4.
- [5] Yan CH, Zhao CY, Ding H, et al. Hepatitis B virus basal core promoter mutations A1762T/G1764A are associated with genotype C and a low serum HBsAg level in chronically-infected HBeAg-positive chinese patients[J]. Antiviral Res, 2012, 96(2): 108-114.
- [6] 苏荣, 罗娜, 杨延斌, 等. HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者乙肝病毒基因变异和分型研究[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(12): 1804-1807.
- [7] Alba-Maria XE, Regina CM, Marcilio FL, et al. Hepatitis B virus in the State of Alagoas, Brazil: genotypes characterization and mutations of the precore and basal core promoter regions[J]. Braz J Infect Dis, 2013, 17(6): 704-706.
- [8] Ileana C, Andrei AD, Voicu B, et al. Hepatitis B virus core promoter mutations in patients with chronic hepatitis B and hepatocellular carcinoma in bucharest, romania[J]. Hepat Mon, 2014, 14(10): e22072.
- [9] Kim DW, Lee SA, Hwang ES, et al. Naturally occurring precore/core region mutations of hepatitis B virus genotype C related to hepatocellular carcinoma[J]. PloS One, 2012, 7(10): e47372.
- [10] Pivert A, Servant-Delmas A, Lunel-Fabiani F, et al. Correlation between the promoter basal core and precore mutations and HBeAg quantification in French blood donors infected with hepatitis B virus[J]. J Med Virol, 2015, 87(3): 529-535.
- [11] 胡章勇, 杨军, 陈骥, 等. 不良结局家族聚集性乙型肝炎病毒感染者 HBV 基因型/亚型及前 C/C 启动子区变异特征分析[J]. 重庆医科大学学报, 2012, 37(11): 936-939.
- [12] 任晓强, 许智慧, 刘志国, 等. 958 例乙型肝炎患者 HBV 前 C/BCP 区变异检测及其意义分析[J]. 解放军医学杂志, 2009, 34(6): 663-665.

- [13] 李雪峰,张毓.乙型肝炎患者血清 HBV 前 C 区 A1896 变异的检测分析[J].临床军医杂志,2011,39(6):1190-1192.
- [14] 张敏峰,钱培新,蒲蕊,等.乙肝相关疾病中乙型肝炎病毒核心启动子区变异频率及发病风险评估[J].第二军医大学学报,2013,34(9):929-933.
- [15] 管军,叶军.乙型肝炎病毒前 C 区(1896)和 BCP 区(1762/1764)变异对肝癌发病率的影响[J].实用临床医学,2014,15(5):20-21.
- [16] 闪明海,胡爱丽,杨琴,等.宁夏地区乙型肝炎病毒基因 BCP 区 A1762T/G1764A 突变与肝细胞癌的相关性[J].宁夏医科大学学报,2014,36(2):148-150.
- [17] 张勇扬,王爱平,潘金顺,等.乙肝病毒基因型及基因变异与原发肝癌的相关性[J].江苏医药,2011,37(11):1279-1281.
- [18] Lyu H, Lee D, Chung YH, et al. Synergistic Effects of A1896, T1653 and T1762/A1764 Mutations in Genotype C2 Hepatitis B Virus on Development of Hepatocellular Carcinoma[J]. J Viral Hepat, 2013, 20(3): 219-224.
- [19] Liao Y, Hu X, Chen J, et al. precore mutation of hepatitis B virus may contribute to hepatocellular carcinoma risk: evidence from an updated meta-analysis[J]. Plos One, 2012, 7: e38394.
- [20] 杨小蓉,刁蔚欣,冯红梅.基因 HLA-DR13 表达及 BCP 突变与 HBV 感染后临床转归的相关性研究[J].免疫学杂志,2014,30(10):892-896.
- [21] Soad G, Zohreh S, Seyed MH, et al. Correlation between viral load of HBV in chronic hepatitis B patients and precore and basal core promoter mutations[J]. Hepat Mon, 2013, 13(2): e7415.
- [22] 刘成忠,肖传宇,侯文华,等. HBeAg 阴性乙型肝炎患者前 S1、前 C 区变异、HBV DNA 载量的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2011,32(7):766-767.
- [23] Bhattacharya H, Bhattacharya D, Nagarajan M, et al. Prevalence of mutations in basal core promoter and precore region of hepatitis B virus in vaccinated and nonvaccinated individuals of the aboriginal nicobarese tribe of car nicobar island, India[J]. Intervirology, 2014, 57(6): 357-364.
- [24] Abdolvahab M, Sareh Z, Amir G, et al. Mutations in precore and basal-core promoter regions of hepatitis B virus in chronic HBV patients from Golestan, Iran[J]. Iran J Basic Med Sci, 2014, 17(5): 370-377.
- [25] 陈永薪,李晓飞,楼莲青,等.原发性肝癌患者 HBV 前 C/BCP 区变异与 HBeAg 的相关性研究[J].中华医院感染学杂志,2012,22(23):5208-5210.
- [26] Vutien P, Trinh HN, Nguyen K, et al. precore and basal core promoter mutations in Asian American Patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 37(4): 464-472.
- [27] Nie H, Evans AA, London WT, et al. Quantitative dynamics of hepatitis B basal core promoter and precore mutants before and after HBeAg seroconversion[J]. J Hepatol, 2012, 56(4): 795-802.
- [28] 詹勤,张欣欣,张东华,等.乙型肝炎病毒前 C 区 1896、基本 C 区启动子区 1762/1764 变异对拉米夫定抗病毒疗效的影响及其临床意义[J].检验医学,2009,24(9):655-658.
- [29] 孙国君,崔巍,李智伟.慢性乙型肝炎 HBVDNA 前 C 区变异检测及其与干扰素治疗关系的研究[J].中国实用内科杂志,2009,29(11):1030-1032.
- [30] Sonneveld MJ, Rijckborst V, Zwang L, et al. Hepatitis B e antigen level and response to peginterferon: influence of precore and basal core promoter mutants[J]. Antiviral Res, 2013, 97(3): 312-317.
- [31] 李小芬.乙型肝炎病毒前 C 区及 BCP 区变异与临床关系的研究[D].衡阳:南华大学,2010.
- [32] 王晓霖,黄少军.乙型肝炎病毒相关性肝癌前 C 区变异与外周血 T 淋巴细胞亚群的关系[J].肝脏,2014,19(7):498-501.

(收稿日期:2015-02-04 修回日期:2015-06-08)

(上接第 3231 页)

- Medical termination of pregnancy in cynomolgus macaques[J]. J Med Primatol, 2012, 41(6): 394-402.
- [2] Sun QL, Zhang XG, Xing QT, et al. A study of mifepristone/IFN- γ -induced apoptosis of human cholangiocarcinoma cell line FRH-0201 in vitro[J]. Onco Targets Ther, 2012, 5(4): 335-342.
- [3] 贺爱军.甲氨蝶呤联合米非司酮治疗输卵管妊娠 48 例临床分析[J].实用妇产科杂志,2011,27(8):633-635.
- [4] 李翠兰,陈敦金,生秀杰,等.超小剂量米非司酮配伍米索前列醇终止超早期妊娠的临床研究[J].中华妇产科杂志,2012,47(10):764-768.
- [5] Gómez García MT, Aguarón Benítez G, Barberá Belda B, et al. Medical therapy (methotrexate and mifepristone) alone or in combination with another type of therapy for the management of cervical or interstitial ectopic pregnancy [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012, 165(1): 77-81.
- [6] Thubert T, Denoiseux C, Faivre E, et al. Combined conservative surgical and medical treatment of a uterocutaneous fistula[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2012, 19(2): 244-247.
- [7] 刘久英,张兵.甲氨蝶呤联合米非司酮保守治疗异位妊娠 48 例[J].广东医学,2012,33(15):2345-2346.
- [8] 葛翠华,陆启如,郭袁梅,等.甲氨蝶呤联合米非司酮治疗异位妊娠临床疗效及安全性研究[J].中国妇幼保健,2012,27(31):4949-4950.
- [9] Kulier R, Kapp N, Gülmezoglu AM, et al. Medical methods for first trimester abortion[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 11(2): 213-215.
- [10] 沈琼,冯丽娅,宋哲,等.甲氨蝶呤联合米非司酮保守治疗异位妊娠效果观察[J].临床误诊误治,2012,25(5):61-63.

(收稿日期:2015-02-25 修回日期:2015-06-17)