

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.24.026

pre-S 基因变异与乙型肝炎病毒感染患者肝功能和肝纤维化的相关性

马苗苗,刘媛[△]

陕西省西安市第五医院检验科,陕西西安 710082

摘要:目的 研究了 pre-S 基因变异与乙型肝炎病毒(HBV)感染患者肝功能和肝纤维化的相关性。方法 选取 2019 年 12 月至 2022 年 6 月该院收治的 HBV 感染者 178 例为研究对象,其中无症状 HBV 携带患者 65 例作为对照组,慢性乙型肝炎(CHB)患者 70 例作为 CHB 组,乙型肝炎肝硬化患者 43 例作为肝硬化组。比较对照组、CHB 组、肝硬化组患者的 pre-S 基因变异情况、肝功能和肝纤维化指标水平。根据是否发生基因缺失变异,将 HBV 感染患者分为变异组和非变异组,比较变异组和非变异组的肝功能和肝纤维化指标水平。采用 Spearman 相关分析 pre-S 基因变异类型与患者肝功能和肝纤维化指标的相关性。结果 对照组和 CHB 组 pre-S 基因缺失变异率明显低于肝硬化组,CHB 组 pre-S 基因缺失变异率明显低于肝硬化组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。对照组和 CHB 组 ALT、AST、层粘连蛋白、透明质酸以及Ⅲ型前胶原肽水平明显低于肝硬化组,清蛋白水平明显高于肝硬化组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。非变异组 ALT、AST、层粘连蛋白、透明质酸以及Ⅲ型前胶原肽水平明显低于变异组,清蛋白水平明显高于变异组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。pre-S 基因缺失变异与 ALT、AST、层粘连蛋白、透明质酸、Ⅲ型前胶原肽水平均呈正相关($P<0.05$),与清蛋白水平呈负相关($P<0.05$)。结论 pre-S 基因缺失变异与 HBV 感染患者肝功能和肝纤维化指标明显相关。

关键词:乙型肝炎病毒; pre-S 基因变异; 肝功能; 肝纤维化

中图分类号:R446.11 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)24-3698-05

Correlation between pre-S gene mutations with liver function and liver fibrosis in patients with hepatitis B virus infection

MA Miaomiao, LIU Yuan[△]

Department of Clinical Laboratory, Xi'an Municipal Fifth Hospital, Xi'an, Shaanxi 710082, China

Abstract: Objective To study the correlation between pre-S gene mutations with the liver function and liver fibrosis in the patients with hepatitis B virus (HBV) infection. **Methods** A total of 178 patients with HBV infection admitted to this hospital from December 2019 to June 2022 were selected as the study subjects, among them 65 asymptomatic carriers with HBV were included in the control group, 70 patients with chronic hepatitis B (CHB) were included in the CHB group, and 43 patients with hepatitis B cirrhosis were included in the cirrhosis group. The pre-S gene mutations, liver function and liver fibrosis indexes levels were compared among the control group, CHB group and liver cirrhosis group. According to the occurrence of gene deletion mutations, the patients with HBV infection were divided into the mutation group and non-mutation group, and the liver function and liver fibrosis indexes levels were compared between the mutation group and non-mutation group. The Spearman correlation was used to analyze the correlation between pre-S gene variant type with the liver function and liver fibrosis indicators of the patients. **Results** The pre-S gene deletion mutation rate in the control group and CHB group were significantly lower than that in the liver cirrhosis group, the pre-S gene deletion mutation rate in the CHB group was significantly lower than that in the liver cirrhosis group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of ALT, AST, laminin, hyaluronic acid and type Ⅲ procollagen peptide in the control group and CHB group were significantly lower than those in the liver cirrhosis group, while the albumin level was significantly higher than that in the liver cirrhosis group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of ALT, AST, laminin, hyaluronic acid and type Ⅲ procollagen peptide in the non-mutation group were significantly lower than those in the mutation group, while the albumin level was significantly higher than that in the mutation group ($P<0.05$). The pre-S gene deletion mutation was positively correlated with the levels of ALT, AST, laminin, hyaluronic acid and type Ⅲ procollagen peptide ($P<0.05$), and negatively correlated with the albumin level ($P<0.05$). **Conclusion** The

作者简介:马苗苗,女,主管技师,主要从事分子生物学方面的研究。 [△] **通信作者:**E-mail:ly526621452@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20231120.1215.004\(2023-11-20\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20231120.1215.004(2023-11-20))

pre-S gene deletion mutation has significantly correlated with the liver function and liver cirrhosis indicators in the patients with HBV infection.

Key words: hepatitis B virus; pre-S gene mutation; liver function; liver fibrosis

HBV 感染可致使机体肝脏炎症损伤,不及时治疗可导致 HBV 反复感染,导致患者的肝功能发生难以逆转的损伤,增加肝硬化等不良预后的发生风险^[1]。目前 HBV 感染患者预后的具体影响机制尚未清晰,明确其发生的相关机制对于患者病情的早期控制可能具有积极意义。研究发现,HBV 由 S 区、X 区等 4 个编码区构成,其中 S 区包括 pre-S 基因和 S 基因区,而 pre-S 基因与 HBV 复制、侵袭、机体免疫等均具有明显的关系^[2]。有研究发现,机体中 HBV-DNA 极易由于宿主免疫、药物等的影响,在反转录过程中发生变异,其中 pre-S 基因变异发生率较高^[3]。研究认为,pre-S 基因变异能够促使 HBV 免疫逃逸,是导致 HBV 感染患者病情进展的重要因素^[4]。但是目前关于 pre-S 基因变异与 HBV 感染患者肝功能和肝脏纤维化指标关系的研究较少。因此,本研究纳入 HBV 感染患者 178 例,对此进行了分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 12 月至 2022 年 6 月本院收治的 HBV 感染者 178 例作为研究对象,其中无症状 HBV 携带患者 65 例作为对照组,慢性乙型肝炎(CHB)患者 70 例作为 CHB 组,乙型肝炎肝硬化患者 43 例作为肝硬化组。纳入标准:各组均根据《慢性乙型肝炎防治指南:2019 版》^[5]进行诊断,并符合相关诊断标准;基因型均为 HBV C 型;HBV-DNA 定量检测均 $\geq 10^4$ IU/mL;均成功获取 pre-S 基因序列。排除标准:合并丙型肝炎等其他肝脏疾病;有外科手术史;存在精神障碍;患恶性肿瘤;患血液系统疾病;有近 6 个月抗病毒等相关治疗史;患其他感染性疾病;有药物依赖史;有酗酒史。对照组中男 41 例、女 24 例,年龄 31~54 岁、平均 (42.78 ± 5.96) 岁。CHB 组中男 45 例、女 25 例,年龄 29~57 岁、平均 (42.37 ± 5.73) 岁。肝硬化组中男 27 例、女 16 例,年龄 32~56 岁、平均 (42.49 ± 6.01) 岁。3 组基础资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究通过本院医学伦理委员会审核(LIB-20230533)。所有患者对本研究均知情同意。

1.2 方法 采集 3 组患者清晨空腹静脉血 10 mL,使用美国 Beckman AU5821 全自动生化分析仪测定肝功能,相关指标包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、清蛋白。使用放射免疫法测定肝脏纤维化指标,相关指标包括层粘连蛋白、透明质酸以及Ⅲ型前胶原肽,试剂盒购自上海透景生命科技股份有限公司,严格根据试剂盒说明书进行操作。

取 3 组患者血清,使用核酸提取试剂盒(宁波海尔施基因科技有限公司)进行 HBV-DNA 的提取。将待测 HBV-DNA 作为模板,使用巢式 PCR 法对 HBV pre-S 基因进行扩增。引物设计为 IF:5'-ACCWTAT-WCYTGGGAACAA-3'; IR:5'-GAGAGAAGTCCAC-CACGAGT-3'; IaF:5'-ACCWTATWCTGGGAACAA-3'; IaR:5'-TTCCACTGCATGGCCTGAGGATGA-3'; IbF:5'-GACTYGTGGACTTCTC-3'; IbR:5'-GGGGTC-CTAGGAATCCTGATG-3'。2 轮 PCR 反应体系均为 50 μ L,其中首轮 PCR 扩增程序:94 $^{\circ}$ C 3 min 预热,94 $^{\circ}$ C 30 s 变性,根据引物序列的不同使用差异化的退火温度,退火 30 s,延伸 72 $^{\circ}$ C 30 s,随后 95 $^{\circ}$ C 30 s 开展 30 个循环,延伸 72 $^{\circ}$ C 10 min。取首轮 PCR 产物作为第 2 轮 PCR 的模板,PCR 扩增程序同首轮 PCR。将 PCR 产物进行琼脂糖凝胶电泳,确认产物质量,随后使用 PCR 产物进行纯化,并开展 pre-S 基因序列的测定。使用 Lasergene 软件拼接序列,使用 GenBank 数据库内已知基因型 HBV 毒株的参考序列与检测序列进行核苷酸序列比对,检测 pre-S 基因变异情况。其中 pre-S 基因变异包括缺失变异、T3116m 变异、起始密码子变异、T53m 变异等,纳入 HBV 感染患者中频率超过 10%的变异进行研究。根据是否发生基因缺失变异,将 HBV 感染患者分为变异组和非变异组。

1.3 观察指标 比较对照组、CHB 组、肝硬化组患者的 pre-S 基因变异情况、肝功能和肝纤维化指标水平。比较变异组和非变异组的肝功能和肝纤维化指标水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据处理。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用配对样本 t 检验;计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 相关分析患者肝功能和肝纤维化指标与 pre-S 基因变异类型的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组、CHB 组、肝硬化组患者的 pre-S 基因变异情况比较 对照组和 CHB 组 pre-S 基因缺失变异率明显低于肝硬化组,CHB 组 pre-S 基因缺失变异率明显低于肝硬化组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。对照组、CHB 组以及肝硬化组 T3116m 变异率、起始密码子变异率、T53m 变异率以及 A3120m 变异率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 对照组、CHB 组、肝硬化组患者的肝功能和肝纤维化指标水平比较 对照组和 CHB 组 ALT、

AST、层粘连蛋白、透明质酸以及Ⅲ型前胶原肽水平明显低于肝硬化组,清蛋白水平明显高于肝硬化组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。对照组 ALT、AST、层粘连蛋白、透明质酸以及Ⅲ型前胶原肽水平明显低于 CHB 组,清蛋白水平明显高于 CHB 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 变异组和非变异组患者的肝功能和肝纤维化指标水平比较 将 43 例基因缺失变异患者纳入变异组,135 例非基因缺失变异患者纳入非变异组。非变异组 ALT、AST、层粘连蛋白、透明质酸以及Ⅲ型前

胶原肽水平均明显低于变异组,清蛋白水平明显高于变异组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 pre-S 基因变异类型与患者肝功能和肝纤维化指标的相关性 pre-S 基因缺失变异与 ALT、AST、层粘连蛋白、透明质酸、Ⅲ型前胶原肽水平均呈正相关($P<0.05$),与清蛋白水平呈负相关($P<0.05$)。T3116m 变异、起始密码子变异、T53m 变异、A3120m 变异与 ALT、AST、清蛋白、层粘连蛋白、透明质酸、Ⅲ型前胶原肽水平均无相关性($P>0.05$)。见表 4。

表 1 对照组、CHB 组、肝硬化组患者的 pre-S 基因变异情况比较[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	缺失变异				T3116m 变异	起始密码子变异	T53m 变异	A3120m 变异
		pre-S1 基因缺失	pre-S2 基因缺失	pre-S1 和 pre-S2 基因缺失	缺失合计				
对照组	65	3(4.62)	2(3.08)	1(1.54)	6(9.23)	10(15.38)	13(20.00)	9(13.85)	7(10.77)
CHB 组	70	9(12.86)	5(7.14)	2(2.86)	16(22.86)	13(18.57)	18(25.71)	13(18.57)	11(15.71)
肝硬化组	43	10(23.26)	7(16.28)	4(9.30)	21(48.84)* [#]	9(20.93)	12(27.91)	12(27.91)	8(18.60)
χ^2					22.264	0.567	1.036	3.332	1.387
<i>P</i>					<0.001	0.753	0.596	0.189	0.500

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与 CHB 组比较,[#] $P<0.05$ 。

表 2 对照组、CHB 组、肝硬化组患者的肝功能和肝纤维化指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	ALT(U/L)	AST(U/L)	清蛋白(g/L)	层粘连蛋白(μ g/L)	透明质酸(μ g/mL)	Ⅲ型前胶原肽(μ g/L)
对照组	65	32.54±10.93	34.63±11.33	49.17±4.90	93.94±17.31	85.66±17.70	90.53±14.18
CHB 组	70	89.85±22.56*	81.97±13.33*	45.26±3.99*	146.05±12.25*	126.61±23.91*	131.24±18.05*
肝硬化组	43	174.05±23.71* [#]	118.83±15.17* [#]	41.26±2.93* [#]	212.92±12.23* [#]	313.05±43.46* [#]	191.05±14.59* [#]
<i>F</i>		668.483	470.667	48.087	897.177	909.487	516.808
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与 CHB 组比较,[#] $P<0.05$ 。

表 3 变异组和非变异组患者的肝功能和肝纤维化指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	ALT(U/L)	AST(U/L)	清蛋白(g/L)	层粘连蛋白(μ g/L)	透明质酸(μ g/ml)	Ⅲ型前胶原肽(μ g/L)
变异组	43	107.42±33.22	94.07±30.42	44.02±4.76	157.23±54.84	193.26±64.43	145.42±46.97
非变异组	135	83.48±24.60	67.06±22.93	46.26±5.12	138.69±44.13	145.05±47.67	126.17±38.75
<i>t</i>		12.407	14.542	-2.537	2.243	22.977	2.691
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.012	0.026	<0.001	0.008

表 4 患者肝功能和肝纤维化指标与 pre-S 基因变异类型的相关性

血清学指标	缺失变异		T3116m 变异		起始密码子变异		T53m 变异		A3120m 变异	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
ALT	0.427	<0.001	0.075	0.321	0.277	0.072	0.011	0.944	0.075	0.634
AST	0.519	<0.001	0.090	0.235	0.016	0.917	0.010	0.952	0.167	0.284
清蛋白	-0.404	<0.001	-0.080	0.286	-0.171	0.272	-0.033	0.835	-0.087	0.578
层粘连蛋白	0.533	<0.001	0.063	0.406	0.117	0.455	0.063	0.690	0.016	0.917
透明质酸	0.677	<0.001	0.121	0.107	0.134	0.393	0.152	0.331	0.181	0.273
Ⅲ型前胶原肽	0.613	<0.001	0.109	0.147	0.112	0.473	0.268	0.082	0.048	0.758

3 讨 论

HBV 属于 DNA 病毒,其中 pre-S 基因为 HBV 基因组中较易发生变异的区域,主要包括 pre-S1、pre-S2 基因,可通过编码 pre-S1、pre-S2 等 HBV 外膜蛋白,参与 HBV 的复制、侵袭、机体免疫反应等过程^[6-7]。pre-S 基因变异主要包括缺失、起始密码子突变等类型,能够通过改变病毒复制、机体免疫应答等机制促进 HBV 感染疾病的进展^[8-9]。目前认为,不同地区 HBV 感染患者的 pre-S 变异类型具有一定差异,关于 pre-S 变异类型与 HBV 感染患者病情的关系尚存在争议^[10]。其中 pre-S 基因缺失变异被认为是预测肝细胞癌发生和术后复发的有效生物标志物^[11]。本研究发现,随着 HBV 感染患者病情的进展,pre-S 基因变异率明显提高,尤其是 pre-S 缺失变异率,这可能是由于 pre-S 基因的缺失变异能够影响病毒复制、与宿主的结合、免疫应答等生理过程,并可促使乙型肝炎表面抗原(HBsAg)水平增加以及在内质网的累积,使 HBV 颗粒的合成减少,导致毛玻璃样肝细胞的发生,进而加重肝脏损伤,促使患者病情进展,增加了肝硬化等的发生风险^[12]。此外,本研究发现,在 HBV 感染患者中,除了 pre-S 基因缺失发生频率较高以外,常见的基因变异还包括起始密码子变异。研究发现,pre-S 基因起始密码子变异能够对启动子活性产生抑制作用,使小 S 蛋白合成受阻,HBsAg 合成异常,进而不利于病毒颗粒的装配与释放^[13]。但是本研究发现,对照组、CHB 组、肝硬化组间起始密码子变异率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。关于起始密码子变异与 HBV 感染患者病情的关系需纳入更多样本进行深入分析。

ALT、AST、清蛋白是衡量机体肝功能的常用指标,层粘连蛋白、透明质酸以及Ⅲ型前胶原肽是评估机体肝脏纤维化严重程度的有效指标,在临床中均应用广泛。本研究发现,ALT、AST、层粘连蛋白、透明质酸、Ⅲ型前胶原肽水平在对照组、CHB 组以及肝硬化组中逐渐增加,清蛋白在对照组、CHB 组以及肝硬化组中逐渐降低,提示随着 HBV 感染患者病情严重程度的增加,肝功能损伤和肝脏纤维化均逐渐加重。这可能是由于 HBV 感染对肝脏产生炎症刺激,促使肝细胞损伤,进而导致肝功能异常;HBV 感染能够增强肝星状细胞活性,导致细胞间基质在肝脏累积,进而促使肝脏纤维化的进展^[14]。此外,有研究认为,T3116m 为 HBV 感染患者发生肝硬化的独立影响因素^[15],但是本研究并未见此关联,可能是样本差异所致。关于 T3116m 与乙型肝炎肝硬化的关系需深入分析。

本研究发现,变异组 ALT、AST、清蛋白、层粘连蛋白、透明质酸、Ⅲ型前胶原肽水平与非变异组比较,均具有明显差异,且 HBV 感染患者肝功能、肝硬化指标水平与 pre-S 基因缺失明显相关,进一步提示 pre-S

基因缺失可能通过改变肝功能、加快肝脏纤维化进程,促进 HBV 感染病情的进展。这可能是由于 pre-S1 基因与病毒增殖周期有关,pre-S1 基因的缺失可阻碍机体免疫系统对 pre-S1 蛋白的识别,抑制相应抗体的合成,进而不利于机体对病毒的清除^[16-17]。pre-S2 基因可通过 pre-S2 蛋白的表达,减少 HBV 所致炎症损伤,pre-S2 基因表达的缺失可抑制机体免疫反应,加重 HBV 感染;可阻碍 HBV 小蛋白等的分泌,促使大球形 HBV 颗粒表达增加^[18-19]。也有研究发现,肝硬化失代偿期患者 pre-S 基因缺失率明显高于代偿期^[20]。关于 pre-S 基因缺失情况与肝硬化患者病情严重程度的关系仍需进一步分析。

综上所述,pre-S 基因缺失变异与 HBV 感染患者肝功能和肝纤维化指标明显相关。临床中对于 pre-S 基因缺失的 HBV 感染患者,应密切关注其肝功能和肝纤维化指标水平的变化,并及时进行对症治疗,以延缓病情进展,改善患者预后。

参考文献

- [1] GAO P, LUO Y, CHEN L, et al. The effect of hepatitis B virus on T lymphocyte and its subsets in chronic hepatitis B patients in different ALT stages: a new concept ALT in HBV infection[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101 (Pt A): 108182.
- [2] LIN Y T, JENG L B, CHAN W L, et al. Hepatitis B virus pre-S gene deletions and pre-S deleted proteins: clinical and molecular implications in hepatocellular carcinoma[J]. *Viruses*, 2021, 13(5): 862.
- [3] 王童, 宋蕊, 李倩, 等. 低水平 HBsAg 表达的慢性无症状 HBV 携带者 Pre-S 基因序列分析[J]. *中华临床感染病杂志*, 2019, 12(2): 93-100.
- [4] LIN Y T, JENG L B, SU I J, et al. Approaches for detection of hepatitis B virus pre-S gene deletions and pre-S deleted proteins and their application in prediction of higher risk of hepatocellular carcinoma development and recurrence[J]. *Viruses*, 2022, 14(2): 428.
- [5] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南: 2019 年版[J]. *肝脏*, 2019, 24(12): 1335-1356.
- [6] 李艳, 孙家祥, 李依蔓, 等. 四川德阳地区 HBsAg 阳性人群 HBV 感染流行病学横断面调查[J]. *公共卫生与预防医学*, 2022, 33(2): 100-104.
- [7] 张欣, 闫玲, 卢颖, 等. HBeAg 阳性慢性 HBV 感染孕妇血清 HBV DNA 水平与 HBsAg 滴度的相关性及其 HBV PreS/S 区基因变异对二者相关性的影响[J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(8): 579-584.
- [8] 李虎, 彭明利, 陈敏, 等. 乙型肝炎病毒 PreC/C 及 S 基因抗原表位突变对慢性乙型肝炎患者 HBeAg 血清学状态的影响[J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28(7): 586-590.
- [9] CHEN B F. Hepatitis B virus pre-S/S variants in liver diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(14): 1507-1520.

nitive impairment among elderly adults: The first longitudinal evidence from CHARLS[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2022, 13(6): 2944-2952.

[17] AROSIO B, CALVANI R, FERRI E, et al. Sarcopenia and cognitive decline in older adults: targeting the muscle-brain axis[J]. Nutrients, 2023, 15(8): 1853.

[18] DOBROWOLNY G, BARBIERA A, SICA G, et al. Age-related alterations at neuromuscular junction: role of oxidative stress and epigenetic modifications[J]. Cells, 2021, 10(6): 1307.

[19] WOJZISCHKE J, VAN WIJNGAARDEN J, VAN DEN BERG C, et al. Nutritional status and functionality in geriatric rehabilitation patients: a systematic review and Meta-analysis[J]. Eur Geriatr Med, 2020, 11(2): 195-207.

[20] WRIGHT R S, WALDSTEIN S R, KUCZMARSKI M F, et al. Diet quality and cognitive function in an urban sample: findings from the healthy aging in neighborhoods of diversity across the life span (HANDLS) study[J]. Public Health Nutr, 2017, 20(1): 92-101.

[21] ROSCHEL H, GUALANO B, OSTOJIC S M, et al. Creatine supplementation and brain health [J]. Nutrients, 2021, 13(2): 586.

[22] JIA J, HU J, HUO X, et al. Effects of vitamin D supplementation on cognitive function and blood A β -related biomarkers in older adults with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019, 90(12): 1347-1352.

[23] CHEN S, YAN S, AIHETI N, et al. A bi-directional Mendelian randomization study of sarcopenia-related traits and type 2 diabetes mellitus[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1109800.

[24] SANZ-CÁNOVAS J, LÓPEZ-SAMPALO A, COBOS-PALACIOS L, et al. Management of type 2 diabetes mellitus in elderly patients with frailty and/or sarcopenia[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(14): 8677.

[25] BELLARY S, KYROU I, BROWN J E, et al. Type 2 diabetes mellitus in older adults: clinical considerations and management[J]. Nat Rev Endocrinol, 2021, 17(9): 534-548.

[26] FUNG F Y, KOH Y L E, MALHOTRA R, et al. Prevalence of and factors associated with sarcopenia among multi-ethnic ambulatory older Asians with type 2 diabetes mellitus in a primary care setting[J]. BMC Geriatr, 2019, 19(1): 122.

[27] COELHO-JÚNIOR H J, TRICHOPOULOU A, PANZA F. Cross-sectional and longitudinal associations between adherence to Mediterranean diet with physical performance and cognitive function in older adults: a systematic review and Meta-analysis[J]. Ageing Res Rev, 2021, 70: 101395.

[28] ALMEIDA N L, RODRIGUES S J, GONÇALVES L M, et al. Opposite effects of smoking and nicotine intake on cognition[J]. Psychiatry Res, 2020, 293: 113357.

(收稿日期: 2023-06-08 修回日期: 2023-10-26)

(上接第 3701 页)

[10] 彭彬, 许桂丹, 韦武均, 等. 针对 HBV preS1、preS2 编码链的反基因锁核酸对 HepG2. 2. 15 细胞的抗病毒效果[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(21): 3106-3109.

[11] TENG C F, LI T C, HUANG H Y, et al. Next-generation sequencing-based quantitative detection of hepatitis B virus pre-S mutants in plasma predicts hepatocellular carcinoma recurrence[J]. Viruses, 2020, 12(8): 796.

[12] 聂源, 廖宝林, 胡凤玉, 等. HIV/HBV 合并感染者 HBV Pre-S/S 区抗原表位变异分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2019, 33(2): 131-135.

[13] 陈欢, 杨燕卿, 储君, 等. HBV 持续感染及其机制的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(1): 174-177.

[14] 葛婷婷, 刘希双, 刘福国, 等. 慢性乙肝病毒感染患者肝纤维化、肝功能及 Th1/Th2 细胞因子水平变化及恩替卡韦干预研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(10): 1972-1977.

[15] 刘春云, 常丽仙, 李俊义, 等. HBV 感染免疫耐受期肝组织炎症和纤维化的影响因素分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(9): 2005-2009.

[16] 顾红芳, 梁晓华, 邓雪莲. 乙型肝炎病毒 PreS/S 基因突变的研究进展[J]. 中国输血杂志, 2020, 33(1): 89-93.

[17] 饶晶晶, 曾凤, 姬满山, 等. HBV 前 S1 抗原下调肝细胞表面 MHC-I 并促进肝癌产生[J]. 四川大学学报(医学版), 2022, 53(2): 285-290.

[18] TENG C F, LI T C, HUANG H Y, et al. Hepatitis B virus pre-S2 deletion (nucleotide 1 to 54) in plasma predicts recurrence of hepatocellular carcinoma after curative surgical resection[J]. PLoS One, 2020, 15(11): e0242748.

[19] 谢知兵, 周建亮, 于红缨, 等. 乙型肝炎病毒前基因组 RNA 检测在乙型肝炎治疗中的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(5): 693-697.

[20] 谢佳新, 丁一波, 张丽, 等. 乙肝病毒前 S 基因变异与乙型肝炎硬化的相关性研究[J]. 实用预防医学, 2020, 27(5): 547-550.

(收稿日期: 2023-05-10 修回日期: 2023-10-30)