

# 我国 2015–2017 年急性乙型肝炎病例 HBV 基因型分布特征分析

张楠<sup>1</sup> 张爽<sup>1</sup> 王锋<sup>1</sup> 尹遵栋<sup>2</sup> 苏秋东<sup>1</sup> 张国民<sup>2</sup> 缪宁<sup>2</sup> 毕胜利<sup>1</sup> 王富珍<sup>2</sup>  
沈立萍<sup>1</sup>

<sup>1</sup>中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所,北京 102206;<sup>2</sup>中国疾病预防控制中心免疫规划中心,北京 100050

通信作者:沈立萍,Email:shenlp@ivdc.chinacdc.cn;王富珍,Email:wangfz@chinacdc.cn

**【摘要】** 目的 分析我国急性乙型肝炎(乙肝)病例 HBV 基因型流行病学分布特征。方法 收集 2015–2017 年中国疾病预防控制中心信息系统报告的急性乙肝病例 620 例,通过巢式 PCR 扩增获得全长 HBV 基因组,构建系统发育树确定 HBV 基因型,结合基础资料分析 HBV 基因型的分布情况。结果 在 620 例急性乙肝病例中,成功分型 519 例(83.71%, 519/620),包括 A 型(0.19%, 1/519)、B 型(27.17%, 141/519)、C 型(62.04%, 322/519)、D 型(9.06%, 47/519)、I 型(0.77%, 4/519)和 CD 重组型(0.77%, 4/519);2 个主要的基因亚型为 B2(95.03%, 134/141)和 C2(72.67%, 234/322)。基因型在我国 7 个地区分布不同,C 型在东北(94.55%, 52/55)、华北(93.85%, 61/65)、华东(78.87%, 56/71)和华南地区(58.14%, 50/86)的比例较高,B 型在华中(58.07%, 36/62)和西南(52.94%, 45/85)地区的比例较高,西北地区的 D 型(48.42%, 46/95)比例较高;共有 515 例成功获得血清型,包括 adr(57.48%, 296/515)、adw(30.87%, 159/515)、ayr(0.19%, 1/515)、ayw(11.46%, 59/515)。B 型以 adw 血清型(92.14%, 129/140)为主,C 型以 adr 血清型(91.88%, 294/320)为主,D 型均为 ayw 血清型;不同性别、年龄组中,基因型分布差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 2015–2017 年我国急性乙肝基因型以 B、C 和 D 型为主,东北、华北、华东和华南地区 C 型为主;华中、西南地区 B、C 型均有,B 型为主,D 型多分布于西北地区;急性乙肝基因型与血清型存在相关性,B 型以 adw 血清型为主,C 型以 adr 血清型为主,D 型均为 ayw 血清型;不同性别和年龄组中急性乙肝基因型分布无差异。

**【关键词】** 急性乙型肝炎; 乙型肝炎病毒; 基因型; 分子流行病学

**基金项目:** 国家科技重大专项(2017ZX10105015-001-002)

## Epidemiological distribution of hepatitis B virus genotypes in acute hepatitis B cases in China, 2015-2017

Zhang Nan<sup>1</sup>, Zhang Shuang<sup>1</sup>, Wang Feng<sup>1</sup>, Yin Zundong<sup>2</sup>, Su Qiudong<sup>1</sup>, Zhang Guomin<sup>2</sup>, Miao Ning<sup>2</sup>, Bi Shengli<sup>1</sup>, Wang Fuzhen<sup>2</sup>, Shen Liping<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Institute for Viral Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China; <sup>2</sup>Department of National Immunization Program, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China

Corresponding authors: Shen Liping, Email:shenlp@ivdc.chinacdc.cn; Wang Fuzhen, Email:wangfz@chinacdc.cn

**【Abstract】** **Objective** To analyze the genotype distribution of acute hepatitis B virus in China. **Methods** A total of six hundred and twenty acute Hepatitis B cases reported to China

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20211230-01041

收稿日期 2021-12-30 本文编辑 斗智

引用格式:张楠,张爽,王锋,等.我国 2015-2017 年急性乙型肝炎病例 HBV 基因型分布特征分析[J].中华流行病学杂志,2022,43(6):865-870. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211230-01041.

Zhang N, Zhang S, Wang F, et al. Epidemiological distribution of hepatitis B virus genotypes in acute hepatitis B cases in China, 2015-2017[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(6):865-870. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211230-01041.



Information System for Diseases Control and Prevention from 2015 to 2017 were selected. First, the full-length HBV genome was obtained by nested PCR amplification. In addition, the HBV genotype was determined by constructing a phylogeny tree. Finally, using primary data, HBV genotype distribution was analyzed. **Results** A total of 519 (83.71%, 519/620) sequences were obtained genotype of 620 acute hepatitis B cases, including A (0.19%, 1/519), B (27.17%, 141/519), C (62.04%, 322/519), D (9.06%, 47/519), I (0.77%, 4/519) and C/D (0.77%, 4/519); B2(95.03%, 134/141) and C2 (72.67%, 234/322) were the two major subgenotypes. Genotypes were distributed differently in seven regions of China. The proportion of genotype C appeared higher in Northeast China (94.55%, 52/55), North China (93.85%, 61/65), East China (78.87%, 56/71), and South China (58.14%, 50/86). The proportion of genotype B was higher in Central China (58.07%, 36/62) and Southwest China (52.94%, 45/85), the proportion of genotype D was the highest in Northwest China (48.42%, 46/95). A total of 515 cases were classified as serotypes, including 'adr' (57.48%, 296/515), 'adw' (30.87%, 159/515), 'ayr' (0.19%, 1/515), and 'ayw' (11.46%, 59/515). Genotype B was dominated by 'adw' serotype (92.14%, 129/140), genotype C was dominated by 'adr' serotype (91.88%, 294/320), all genotype D were 'ayw' serotype. The genotype of acute hepatitis B was correlated with serotype, 'adw' was dominant in genotype B, 'adr' was dominant in genotype C and 'ayw' was dominant in genotype D. In different gender and age group, there was no statistical significance in genotype distribution ( $P>0.05$ ). **Conclusions** The genotype of acute hepatitis B in China from 2015 to 2017 was mainly B, C, and D; genotype C was dominant in the Northeast China, North China, East China and South China; B and C were common in Central and Southwest China, and genotype B was dominant. Genotype D was primarily distributed in Northwest China. The genotype of acute hepatitis B was correlated with serotype, 'adw' was dominant in genotype B, 'adr' was dominant in genotype C and 'ayw' was dominant in genotype D. There was no difference in the distribution of acute hepatitis B genotypes among different genders and age groups.

**【 Key words 】** Acute Hepatitis B; Hepatitis B virus; Genotype; Molecular epidemiology

**Fund program:** National Science and Technology Major Project of China (2017ZX10105015-001-002)

乙型肝炎(乙肝)是全球的重大公共卫生问题,根据 WHO 数据报告,2015 年全球约有 2.57 亿 HBV 感染者,每年由于急性肝炎病毒感染及肝炎相关肝硬化和肝癌死亡人数可达到 140 万,其中约 47% 是由 HBV 感染导致<sup>[1-2]</sup>。我国曾是 HBV 高流行区,1992 年全国乙肝流行病学调查结果显示 1~59 岁人群 HBsAg 阳性率高达 9.75%,2006 年全国 1~59 岁人群调查结果为 7.18%,推测我国乙肝感染者有 8 600 万,其中慢性乙肝患者 2 000 万,HBV 感染造成严重疾病负担。2014 年全国血清流行病学调查报告 29 岁以下人群的 HBsAg 阳性率下降至 2.54%,说明乙肝疫苗免疫取得显著成效<sup>[3-4]</sup>。根据全国法定传染病报告系统(NNDRS)数据显示,我国急性乙肝的估算发病率为(4.6/10 万),并呈逐年下降趋势<sup>[5]</sup>。根据 HBV 全基因差异率是否>8%,将 HBV 分为 10 个基因型(A~J),A 型广泛分布于撒哈拉以南非洲、北欧和西非地区;B 型和 C 型在亚洲地区较常见,D 型在非洲、欧洲、地中海地区和印度占有优势;E 型主要分布于非洲;F 型主要分布于南美洲;在法国、德国和美国地区报道有 G 型的存在;H 型在中美洲和南美洲较常见;I 型和 J 型分别在越南和日本有报道<sup>[6]</sup>。既往报道我国常见基因型为 B、C

和 D 型<sup>[7-8]</sup>,近年来在云南省等地区发现 I 型<sup>[8-9]</sup>。乙肝基因型与肝病的严重程度有一定的相关性<sup>[10]</sup>,基因型与疾病的治疗反应及耐药也密切相关<sup>[11]</sup>,了解基因型的分布可为疾病治疗提供依据。目前关于我国 HBV 基因型分布研究人群多为慢性感染者或携带者,缺乏急性乙肝病例基因型的资料和数据,急性乙肝病程与慢性乙肝不同,预后较好,但仍有 5%~10% 可转变为慢性乙肝<sup>[12]</sup>,我国每年急性乙肝新发病例数较高,对急性乙肝病例的 HBV 基因型开展研究有重要意义。为了解我国急性乙肝病例基因型分布情况,本研究收集 2015-2017 年全国急性乙肝病例样本开展基因分型及全基因序列分析,为我国乙肝防控提供重要依据。

## 资料与方法

1. 资料来源:中国疾病预防控制中心信息系统 2015-2017 年共报告疑似急性乙肝病例 9 387 例,确诊为急性乙肝、信息齐全的病例纳入抽样<sup>[13]</sup>,采用两阶段随机抽样法抽取 620 份样本,样本量较少的地区全部纳入研究。见图 1。根据我国行政区划及乙肝的地区分布历史资料<sup>[8]</sup>,分为 7 个地区:东

北(黑龙江省、吉林省和辽宁省)、华北(河北省、内蒙古自治区、山西省、天津市和北京市)、华东(安徽省、江苏省、山东省、上海市和浙江省)、华中(河南省、湖北省、湖南省和江西省)、华南(广东省、广西壮族自治区、福建省、海南省)、西南(贵州省、四川省、云南省、重庆市和西藏自治区)和西北地区(甘肃省、宁夏回族自治区、青海省、陕西省和新疆维吾尔自治区)。北京市和西藏自治区的基础资料不完整未纳入本研究。

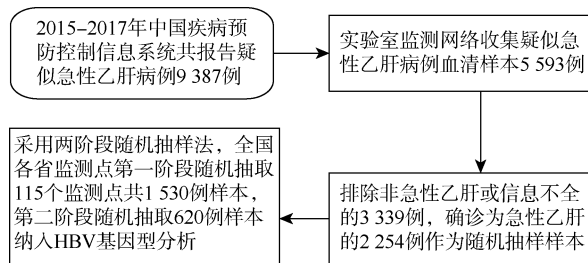


图1 急性乙型肝炎病例HBV基因型分布研究抽样流程图

2. 提取病毒 DNA:取血清样本 200  $\mu$ l,采用病毒 DNA 提取试剂盒(QIAamp DNA Blood Mini Kit, 德国 QIAGEN 公司生产)按照说明书提取 DNA,并在  $-80^{\circ}\text{C}$  保存备用,避免反复冻存。

3. 基因扩增与检测:采用巢式 PCR 法对全基因组进行扩增,将扩增产物经 1% 琼脂糖凝胶电泳,阳性 PCR 产物送上海生工生物公司进行双向序列测定。获得的原始序列数据使用 Sequencher 5.4.6 软件进行序列整理与拼接。所用程序及引物参照既往研究<sup>[8,14]</sup>。

4. 生物信息学分析:根据文献[15]从 GenBank 下载 HBV 各基因型参考株全基因序列 158 条,序列比对软件选用 MEGA 7.0,比对算法采用 Clustal W。系统发育树构建软件选用 IQTREE,方法用最大似然法(ML),模型采用 GTR+I+G,Bootstrap 值设置为 1 000 次。重组分析选用 JpHMM 在线重组分析工具。根据 HBV 的 S 基因片段表面抗原氨基酸第 122 位(Lys/Arg, d/y)和第 160 位(Lys/Arg, r/w)确定血清型,并根据 127 位(Pro-Thr-Leu/Ile, w2-w3-w4)、159 位(Ala 和非 Ala, w1-w2/w4)和 140 位(非 Ser 和 Ser, w2-w4)进一步确定其亚型。

5. 统计学分析:采用 SPSS 22.0 软件,率的比较采用  $\chi^2$  检验,双侧检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。运用 GraphPad Prism 8.0 软件制作相关图形。

## 结 果

1. 基本情况:纳入 620 例样本,成功分型 519 例(83.71%, 519/620),其中以全基因序列分型 328 例(63.20%, 328/519),以约 2.5 kb 长度分型 191 例(36.80%, 191/519)。成功分型样本与抽样样本性别、年龄和地区分布的差异无统计学意义。见表 1。

表 1 急性乙型肝炎病例基本情况

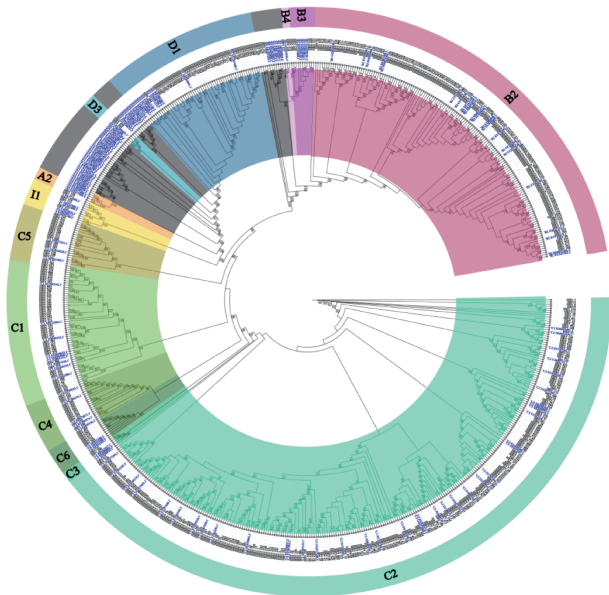
变量	抽取样本数 (n=620)	分型成功样本数 (n=519)	$\chi^2$ 值	P 值
性别			0.00	0.952
男	412(66.45)	344(66.28)		
女	208(33.55)	175(33.72)		
年龄组(岁)			0.68	0.877
0~	27(4.35)	23(4.43)		
21~	270(43.55)	228(43.93)		
41~	241(38.87)	192(36.99)		
>60	82(13.23)	76(14.65)		
地区			1.74	0.942
东北	69(11.13)	55(10.60)		
华北	79(12.74)	65(12.52)		
华中	74(11.94)	62(11.95)		
华东	99(15.97)	71(13.68)		
华南	93(15.00)	86(16.57)		
西南	95(15.32)	85(16.38)		
西北	111(17.90)	95(18.30)		

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%)

2. 基因分型:将 519 例序列构建系统发育树,并进行基因分型(图 2),获得 A、B、C、D、I 型及 CD 重组型,并细分为 14 个亚型;其中 A 型仅 1 例为 A2 亚型(0.19%, 1/519);B 型占 27.17%(141/519),主要 B2 亚型占 95.03%(134/141),B3 和 B4 亚型分别占 3.55%(5/141)和 1.42%(2/141);C 型占 62.04%(322/519),其中 C1~C6 亚型分别占 14.60%(47/322)、72.67%(234/322)、0.62%(2/322)、4.35%(14/322)、5.59%(18/322)和 2.17%(7/322);D 型占 9.06%(47/519),D1 亚型 95.74%(45/47)和 D3 亚型 4.26%(2/47);I 型 4 例,占 0.77%(4/519),均为 I1 型;CD 重组型 4 例,占 0.77%(4/519),均为 CD1 型。

根据 S 区氨基酸进行血清型分型,成功分型 515 例,其中 adr 占 57.48%(296/515)、adw 占 30.87%(159/515)、ayr 占 0.19%(1/515)、ayw 占 11.46%(59/515),adr 和 adw 为主要的血清型。进一步区分血清亚型,可将 adw 分为 adw2 亚型 96.85%(154/159)和 adw3 亚型 2.52%(4/159),1 例 adw 未能区分亚





注:后验概率标注在进化节点处,蓝色字体的名称代表参考株,黑色字体的名称代表本次毒株

图2 急性乙型肝炎病例HBV全基因组序列系统进化树

型;ayw 可分为 ayw1 亚型 11.86% (7/59) 和 ayw2 亚型 84.75% (50/59), 有 2 例 ayw 不能区分亚型。

3. 基因型的地区分布: 将我国分为东北、华北、华中、华东、华南、西北、西南 7 个地区, 东北和华北地区 C 型占绝大多数, 分别为 94.55% (52/55) 和 93.85% (61/65), 仅有少量 B 型; 华东地区 C 型比例为 78.87% (56/71), B 和 D 型比例分别为 19.72% (14/71) 和 1.41% (1/71); 华南地区包括 B、C、I 型, C 型比例最高, 为 58.14% (50/86), B 型和 I 型分别为 39.53% (34/86) 和 2.33% (2/86); 华中地区包括 A、B、C、I 4 种基因型, B 型为主 58.07% (36/62), A、C、I 型的比例分别为 1.61% (1/62)、38.71% (24/62) 和 1.61% (1/62); 西南地区 B 型比例最高, 为 52.94% (45/85), C、I 和 CD 重组型占比分别为 44.70% (38/85)、1.18% (1/85)、1.18% (1/85); 西北地区 D 型比例最高, 为 48.42% (46/95), B、C 和 CD 重组型比例分别为 5.26% (5/95)、43.16% (41/95)、3.16% (3/95) (表 2)。

本研究发现的 1 例 A 型分布于河南省焦作市; 4 例 I 型分别分布于福建省南安市、湖南省怀化市、广西壮族自治区百色市和云南省昭通市; CD 重组型共发现 4 例, 四川省遂宁市 1 例、宁夏回族自治区固原市 1 例、甘肃省白银市和敦煌市各 1 例。

4. 基因型与血清型的关系: 共有 4 种血清型, A 型的血清型均为 adw; B 型主要为 adw 血清型 92.14% (129/140); C 型主要为 adr 血清型 91.88%

(294/320); D 型的血清型均为 ayw, CD 重组型的血清型均为 ayw; 4 例 I 型的血清型均为 adw; 仅有 1 例样本的血清型为 ayr 其基因型别为 C 型 (表 3)。

表 2 急性乙型肝炎病例 HBV 基因型地区分布

地区	基因型					
	A(n=1)	B(n=141)	C(n=322)	D(n=47)	I(n=4)	CD 重组 (n=4)
东北	0	3(5.45)	52(94.55)	0	0	0
华北	0	4(6.15)	61(93.85)	0	0	0
华中	1(1.61)	36(58.07)	24(38.71)	0	1(1.61)	0
华东	0	14(19.72)	56(78.87)	1(1.41)	0	0
华南	0	34(39.53)	50(58.14)	0	2(2.33)	0
西南	0	45(52.94)	38(44.70)	0	1(1.18)	1(1.18)
西北	0	5(5.26)	41(43.16)	46(48.42)	0	3(3.16)

注: 括号外数据为例数, 括号内数据为构成比 (%)

表 3 急性乙型肝炎病例 HBV 血清型与基因型分布关系

血清型	基因型					
	A(n=1)	B(n=140)	C(n=320)	D(n=47)	I(n=4)	CD 重组 (n=3)
adr	0	2(1.43)	294(91.88)	0	0	0
adw	1	129(92.14)	25(7.81)	0	4	0
ayr	0	0	1(0.31)	0	0	0
ayw	0	9(6.43)	0	47	0	3

注: 括号外数据为例数, 括号内数据为构成比 (%)

5. 人口学资料与基因型分布的关系: 在男、女性中, 均分布有 B、C、D、I 型和 CD 重组型, C 型均占比最大, 分别为 60.76% (209/344) 和 64.57% (113/175)。B、D、I 型和 CD 重组型占比依次为 27.03% (93/344) vs. 27.43% (48/175)、10.47% (36/344) vs. 6.29% (11/175)、0.87% (3/344) vs. 0.57% (1/175) 和 0.58% (2/344) vs. 1.14% (2/175); 1 例 A 型为男性。将两组中 B、C、D 型构成比进行  $\chi^2$  检验 ( $\chi^2=2.52, P=0.284$ ), 两组之间 3 种基因型分布差异无统计学意义 (表 4)。

0~、21~、41~ 以及 >60 岁 4 个年龄组 C 型均占比最大, 分别为 56.52% (13/23)、60.52% (138/228)、68.23% (131/192) 和 52.63% (40/76), 除 C 型外, 0~20 岁组包括 B 和 D 型, 占比分别为 30.44% (7/23) 和 13.04% (3/23); 21~40 岁组包括 B、D、I 型和 CD 重组型, 占比分别为 28.07% (64/228)、9.65% (22/228)、0.88% (2/228) 和 0.88% (2/228); 41~60 岁组包括 A、B、D、I 型和 CD 重组型, 占比分别为 0.52% (1/192)、23.44% (45/192)、6.77% (13/192)、0.52% (1/192) 和 0.52% (1/192); 在 >60 岁组中, 包括 B、D、I 型和 CD 重组型, 占比分别为 32.89% (25/76)、11.84% (9/

76)、1.32%(1/76)和1.32%(1/76)。将4组内B、C、D型的构成比进行 $\chi^2$ 检验( $\chi^2=6.77, P=0.342$ ), 4个年龄组之间3种基因型分布差异无统计学意义(表4)。

## 讨 论

我国HBV感染者数量高达8 000万~9 000万, 开展HBV基因型分布研究对于我国乙肝防控具有重要意义。既往研究结果均显示我国HBV基因型的分布主要与地理位置有关, 我国主要流行基因型为B、C和D型, C型主要分布于北方地区, B型主要分布于南方地区, D型主要分布于西北地区<sup>[7-8, 16]</sup>。本研究的急性乙肝患者基因型中, C型(62.04%)占比最大, 其次分别是B型(27.17%)和D型(9.06%)。2010年Yin等<sup>[7]</sup>成功扩增了全国3 013例HBsAg阳性者样本的HBV S区, 分析出C型占68.34%、B型占25.46%、D型占1.53%, 与本研究发现的全国HBV基因型的总分布基本一致。2020年Su等<sup>[8]</sup>成功扩增了全国1~29岁HBsAg阳性者样本的全基因序列369例, 其中B型占44.98%、C型占36.59%、D型占5.96%, 与本次研究结果相比有一定差异, 差异可能与研究样本不同有关。2015年Li等<sup>[16]</sup>通过国际生物信息网站收集1 148条来自中国各地的HBV基因序列, 分析结果为C型占64.37%、B型占27.87%、D型占2.26%, 结果与本次研究结果基本一致, 但CD重组型占3.66%, I型也有20例, 这可能与文献的样本选择偏倚有关。

根据我国行政区域划分东北、华北、华中、华东、华南、西北、西南7个地区进行基因型分布的分析。研究发现华北、东北、华东地区的C型约占78%~95%, 华中、西南地区B型比例高于C型, 西北

地区是D型和C型为主, 说明我国急性乙肝的基因型分布规律是东北、华北、华东和华南地区C型为主, 华中、西南地区B、C均有, B型为主, D型多分布于西北地区。Su等<sup>[8]</sup>的研究结果地区分布与本次研究基本一致, 显示在我国东北、华北和华东地区C型占比多, 西北地区D型比例高, 华中/西南地区B型占绝大多数; 但华南地区与本结果不同, B型占比多(62.20%), 本研究C型占比多(58.14%); 差异可能与Su等<sup>[8]</sup>的样本构成为29岁以下的免疫人群为主有关。在Yin等<sup>[7]</sup>的研究中, 所有地区均是C型占比最多, 与本研究差异较大, 本研究在东北、华北和华东地区以C型为主, 西南地区以B型为主, 西北地区以D型为主, 由于华中和华南地区与Yin等<sup>[7]</sup>的分区不同, 无法比较, 结果不同可能因为Yin等<sup>[7]</sup>的研究样本为1~59岁HBsAg阳性人群, 本研究的样本为全年龄组的急性乙肝监测病例; 也可能由分型所选片段不同所导致, Yin等<sup>[7]</sup>仅用HBV S区片段分型, 本研究用全序列或接近全序列进行基因分型。

既往研究报道在我国青藏高原一带HBV的流行株为CD重组型<sup>[8, 16-17]</sup>, 本研究由于基础资料收集不完整等原因, 未能将西藏自治区等青藏高原地区急性乙肝病例样本纳入分析, 因此CD重组型仅4例(0.77%)较以往研究的比例偏低。4例CD重组型分布于四川省遂宁市(1/4)、宁夏回族自治区固原市(1/4)、甘肃省白银市(1/4)和敦煌市(1/4)。甘肃省和宁夏回族自治区与青海省相邻, 四川省与西藏自治区和青海省均相邻, 可能由青藏高原地区传播产生。

I基因型首次在越南发现, 2010年该型别首次在我国陕西省报道<sup>[9]</sup>, 此后陆续在我国广西壮族自治区、云南和四川等省份发现<sup>[8, 16]</sup>, 本研究发现的

表4 急性乙型肝炎病例HBV基因型与人口学分布关系

变量	基 因 型						$\chi^2$ 值 <sup>a</sup>	P值
	A(n=1)	B(n=141)	C(n=322)	D(n=47)	I(n=4)	CD重组(n=4)		
性别							2.52	0.284
男	1(0.29)	93(27.03)	209(60.76)	36(10.47)	3(0.87)	2(0.58)		
女	0	48(27.43)	113(64.57)	11(6.29)	1(0.57)	2(1.14)		
年龄组(岁)							6.77	0.342
0~	0	7(30.44)	13(56.52)	3(13.04)	0	0		
21~	0	64(28.07)	138(60.52)	22(9.65)	2(0.88)	2(0.88)		
41~	1(0.52)	45(23.44)	131(68.23)	13(6.77)	1(0.52)	1(0.52)		
>60	0	25(32.89)	40(52.63)	9(11.84)	1(1.32)	1(1.32)		

注: 括号外数据为例数, 括号内数据为构成比(%); <sup>a</sup>按B、C和D 3种基因型构成比进行比较

4 株 I 基因型分别位于我国福建省、湖南省、云南省和广西壮族自治区, 由于我国西南地区与越南等国相邻, I 基因型主要分布于我国西南地区以及与西南地区临近的华南和华东地区部分省份。

A 型在我国有少量报道, 分布于我国的山东省、福建省和云南省, 比例低于 1%<sup>[18-19]</sup>。在对 228 例献血者研究中, 发现 A 型占全部献血者的 3.95%, 分布于河南省洛阳市、广西壮族自治区柳州市、云南省昆明市、四川省南阳市及新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市<sup>[20]</sup>。本研究仅发现 1 例 (0.19%) A 基因型, 分布于河南省焦作市。结合既往研究可知我国 A 基因型分布较少, 且多分布在我国的西部或东部地区, 仅本研究和 Li 等<sup>[16]</sup>的研究在我国华中地区河南省发现该型别, 差异可能因研究样本不同导致, 也可能由该型别逐渐向内陆地区传播导致, 仍需进一步研究加以佐证。

本研究共发现 adr、adw、ayr、ayw 4 种血清型中, B 型主要血清型别为 adw, C 型主要血清型为 adr, D 型血清型均为 ayw, 这与 Su 等<sup>[8]</sup>的研究结果一致, 但 I 型和 CD 重组型的血清型分布研究结果不同, 本研究 I 型血清型均为 adw; 在 CD 重组型的血清型为 ayw, Su 等<sup>[8]</sup>研究结果的血清型为 ayw、adw 和 adr, ayw 为其优势血清型, 与本研究结果略有差异。造成差异的原因可能是碱基发生了突变而引起的水解分型结果不同, 可进一步研究探寻原因。

本研究样本覆盖全国 29 个省份, 可较好地代表我国急性乙肝病例分布, 但因基础资料不足未纳入北京市和西藏自治区, 且所选样本为全国乙肝监测地区上报的急性乙肝病例, 与全国随机抽样选择病例相比可能有一定差异, 研究范围仍有一定的局限性, 可进一步开展深入研究。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 张楠: 实验操作、数据整理与分析、文章撰写; 张爽、王锋、苏秋东: 实验操作、研究指导; 尹遵栋: 数据采集; 张国民、缪宁: 数据采集; 毕胜利、王富珍、沈立萍: 研究设计、论文修改、研究指导、经费支持

### 参 考 文 献

- [1] WHO. Global hepatitis report, 2017[EB/OL]. (2017-04-19) [2021-04-03]. <https://www.who.int/publications/i/item/global-hepatitis-report-2017>.
- [2] WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021[EB/OL]. (2016-06-01) [2021-03-10]. <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>.
- [3] Liang XF, Bi SL, Yang WZ, et al. Epidemiological serosurvey of Hepatitis B in China-declining HBV prevalence due to Hepatitis B vaccination[J]. *Vaccine*, 2009, 27(47): 6550-6557. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.08.048.
- [4] Cui FQ, Shen LP, Li L, et al. Prevention of chronic Hepatitis B after 3 decades of escalating vaccination Policy, China [J]. *Emerg Infect Dis*, 2017, 23(5):765-772. DOI:10.3201/eid2305.161477.
- [5] 缪宁, 王富珍, 郑徽, 等. 中国 2013-2020 年乙型肝炎发病情况估算和病例特征分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(9):1527-1531. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20210319-00227.
- [6] Miao N, Wang FZ, Zheng H, et al. Estimation of incidence of viral Hepatitis B and analysis on case characteristics in China, 2013-2020[J]. *Chin J Epidemiol*, 2021, 42(9):1527-1531. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20210319-00227.
- [7] Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(18):5427-5434. DOI:10.3748/wjg.v20.i18.5427.
- [8] Yin JH, Zhang HW, He YC, et al. Distribution and hepatocellular carcinoma-related viral properties of Hepatitis B virus genotypes in Mainland China: a community-based study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19(3):777-786. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-09-1001.
- [9] Su QD, Zhang S, Wang F, et al. Epidemiological distribution of Hepatitis B virus genotypes in 1-29-year-olds in the mainland of China[J]. *Vaccine*, 2020, 38(51):8238-8246. DOI:10.1016/j.vaccine.2020.09.083.
- [10] Yu H, Yuan Q, Ge SX, et al. Molecular and phylogenetic analyses suggest an additional Hepatitis B virus genotype "I"[J]. *PLoS One*, 2010, 5(2):e9297. DOI:10.1371/journal.pone.0009297.
- [11] Lin CL, Kao JH. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26 Suppl 1:123-130. DOI:10.1111/j.1440-1746.2010.06541.x.
- [12] Delaney IV WE, Borroto-Esoda K. Therapy of chronic hepatitis B: trends and developments[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2008, 8(5): 532-540. DOI: 10.1016/j.coph.2008.09.008.
- [13] Li XD, Liu Y, Xu ZH, 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. DOI:10.1002/jmv.23640.
- [14] 卫生部. 乙型肝炎病毒诊断标准 (WS\_299-2008)[S]. 北京: 北京人民出版社, 2009.
- [15] Ministry of Health. Diagnostic criteria for viral hepatitis B (WS\_299-2008) [S]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009.
- [16] Thai H, Campo DS, Lara J, et al. Convergence and coevolution of hepatitis B virus drug resistance[J]. *Nat Commun*, 2012, 3(1):789. DOI:10.1038/ncomms1794.
- [17] Yin YH, He K, Wu BT, et al. A systematic genotype and subgenotype re-ranking of hepatitis B virus under a novel classification standard[J]. *Heliyon*, 2019, 5(10): e02556. DOI:10.1016/j.heliyon.2019.e02556.
- [18] 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. DOI: 10.3748/wjg.v21.i21.6684.
- [19] Liu H, Shen LP, Zhang S, et al. Complete genome analysis of Hepatitis B virus in Qinghai-Tibet plateau: the geographical distribution, genetic diversity, and co-existence of HBsAg and anti-HBs antibodies[J]. *Virol J*, 2020, 17(1):75. DOI:10.1186/s12985-020-01350-w.
- [20] 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. DOI:10.1111/j.1365-2893.2005.00657.x.
- [21] Niu JJ, He SZ, Su CH, et al. Variability of the S gene of Hepatitis B virus in southeastern China[J]. *Arch Virol*, 2010, 155(12): 1951-1957. DOI: 10.1007/s00705-010-0786-x.
- [22] Liu Y, Wang JX, Huang Y, et al. Molecular epidemiological study of Hepatitis B virus in blood donors from five Chinese blood centers[J]. *Arch Virol*, 2012, 157(9):1699-1707. DOI:10.1007/s00705-012-1331-x.