

• 调查报告 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.30.028

贵州地区丙型肝炎病毒基因分型的研究*

杨兴林¹, 梁跃东^{1△}, 李勇富¹, 张 流¹, 熊金凤¹, 王义光¹, 黄 海²

(1. 贵阳市第五人民医院检验科 550004; 2. 贵阳医学院检验系 550004)

摘要:目的 了解贵州地区丙型肝炎病毒(HCV)基因型的分布特点及其与感染途径、性别、年龄因素的关系。方法 在 198 份抗 HCV 抗体和 HCV RNA 均阳性的血清标本中,分别提取 HCV RNA,通过逆转录巢式 PCR(RT nested-PCR)扩增 C 基因的羧基端至 E1 基因的氨基端长度为 474 bp 的片段,测定其核苷酸序列,与 GenBank 中已知的 HCV 序列进行系谱分析,确定 HCV 基因亚型。结果 198 例患者中,HCV 1a 型 4 例(2.0%);1b 型 71 例(35.9%);2a 型 9 例(4.6%);3a 型 29 例(14.7%), 3b 型 47 例(23.7%),6a 型 37 例(18.7%),6d 型 1 例(0.5%)。各基因型在男女性别分布比较,差异无统计学意义($\chi^2=6.518$, $P=0.885$);不同年龄人群 HCV 基因型分布比较,差异有统计学意义($\chi^2=49.056$, $P=0.005$);不同感染途径人群 HCV 基因型分布比较,差异有统计学意义($\chi^2=99.245$, $P=0.005$)。结论 贵州地区 HCV 基因型主要为 1b 型,其次为 3b、6a、3a 型,同时还存在 1a、2a 和 6d 等基因型。HCV 基因型与其感染途径有关,基因亚型呈现多样性。

关键词:贵州肝炎病毒,丙型;基因型;研究

中图分类号:R512.62

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)30-4065-03

Study on hepatitis C virus genotyping in guizhou area

Yang Xinglin¹, Liang Yuedong^{1△}, Li Yongfu¹, Zhang Liu¹, Xiong Jinfeng¹, Wang Yiguang¹, Huang Hai²

(1. Clinical Laboratory, the Fifth People's Hospital of Guiyang City, Guiyang, Guizhou 550004, China;

2. Department of Medical Test, Guiyang Medical College, Guiyang, Guizhou 550004, China)

Abstract: Objective To study the distribution of genotypes of hepatitis C virus in Guizhou and its relationship between infectious route of genotype and age, gender was analyzed. **Methods** Serum specimens in this study were obtained from 198 patients, whose anti-HCV and HCV RNA were positive. A reverse transcriptase PCR(RT nested-PCR) assay using conserved primers deduced from the core-envelope 1(C-E1)region of the hepatitis C virus(HCV)genome was employed to amplify a 474-nucleotide-long fragment. Phylogenetic analysis of the C-E1 sequences was conducted by direct sequencing of the RT-PCR products and alignment with published HCV subtypes in GenBank. Subtypes of the samples were determined by nucleotide sequencing followed by composition of a phylogenetic tree. **Results** Among the 198 patients surveyed, genotype 1a was detected in 4 cases(2.0%), genotype 1b in 71 cases(35.9%), genotype 2a in 9 cases(4.6%), genotype 3a in 29 cases(14.7%), genotype 3b in 47 cases(23.7%), genotype 6a in 37 cases(18.7%) and genotype 6d in 1 cases(0.5%). Genotype distribution on gender had no statistical significance($P>0.05$), and its distribution on people with different ages had statistical significance($P<0.05$), and its distribution on patients with different infectious routes was significantly different($P<0.05$). **Conclusion** The major genotypes of HCV are 1b, 3b, 6a and 3a in Guizhou, and genotype 1a is predominant. Genotypes 1a, 2a and 6d exist too. Genotypes of patients infected with HCV are related to their infectious routes, and the HCV genotypes are in a great variety.

Key words: guizhou hepatitis C virus; genotype; research

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染呈全球性分布,是引起慢性肝病的主要原因之一,还可引起肝硬化和肝癌,最终导致死亡,严重危害人类健康。HCV 为单链核糖核酸(RNA)病毒,2005 年提出了 HCV 基因型命名共识,建立了国际标准化检测方法和开放检索的一致性数据库^[1]。目前, HCV 至少可分为 6 种基因型,超过 100 种基因亚型,基因型和亚型分别以阿拉伯数字和小写英文字母表示^[2]。国内外研究发现, HCV 不同基因型感染者在地区分布、临床表现、抗病毒治疗及预后上均有差异,基因分型应是 HCV 研究的一个重点,本实验应用反转录-巢式聚合酶链反应(RT-nestPCR)产物直接测序方法对贵州地区 HCV 进行基因分型,并对基因型的分布状况进行分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 贵阳市第五人民医院医院 2011 年 10 月至

2013 年 7 月传染科门诊和住院患者中 HCV RNA 为阳性的患者 198 例,男 109 例,女 89 例,年龄 20~74 岁;其中慢性丙型肝炎 194 例,患丙型肝炎后肝硬化 4 例,诊断标准符合 2004 年中华医学会肝病学会中华医学会传染病与寄生虫病学会《丙型肝炎防治方案》,于抗病毒治疗前抽取静脉血 3 mL, 3 000 r/min 离心 10 min 分离血清,置-20℃冻存备用。

1.2 方法

1.2.1 HCV RNA 定量检测 采用实时荧光定量(RQ-PCR)法,由上海科华股份有限公司生产的 HCV 荧光定量 PCR 试剂盒检测,灵敏度为 5×10^2 IU/mL。

1.2.2 血清 HCV RNA 提取 1.5 mL 离心管,每管加血清 100 μ L 后,加入 300 μ L 的 RNA 提取液 Trizol,室温静置 5 min;每管加入 80 μ L 氯仿,混匀后,室温静置 10 min;在 13 000 r/min,4℃下离心 15 min,吸取上清液 180 μ L 置入高压灭菌

* 基金项目:贵州省科教英才基金[黔省专合字(2012)179号];贵阳市科技局计划项目[筑科合(2012103)9号]。 作者简介:杨兴林(1976-),主管检验师,本科,主要从事分子生物检测工作。 △ 通讯作者,E-mail:lyd302@163.com。

的 1.5 mL 离心管中,加入异丙醇 200 μ L;混匀,13 000 r/min 离心 15 min,用 75% 的乙醇 400 μ L 洗涤 RNA 沉淀 1 次,混匀,13 000 r/min 离心 15 min,干燥 5 min;再 13 000 r/min,4 $^{\circ}$ C 下离心 8 min,弃上清液,RNA 沉淀在空气中自然干燥;15 μ L DEPC 水溶解核酸后-70 $^{\circ}$ C 保存或立即冰浴备用。

1.2.3 HCV 基因分型引物设计 设计原则采用引物序列位于 HCV 所有基因型的相对保守区,尽量减少引物对某种基因型扩增的偏倚。引物序列依据 HCV Core-E1 区核苷酸序列合成 4 条引物,引物序列见表 1。引物由上海生工生物技术有限公司合成。

表 1 HCV 基因分型引物的序列和位置

引物	引物序列	位置(nt)
CEI-ESP	5'-GCAACAGGGAACCTTCTCGTTGCTC-3'	834~859
CEI-EAP	5'-CGTAGGGGACCAGTTCATCATCAT-3'	1 328~1 305
CEI-ISP	5'-AACCTTCCTGGTTGCTCTTTCTCTAT-3'	502~527
CEI-IAP	5'-GTTTCATCATCATATCCCATGCCAT-3'	1 316~1 293

引物的起始是其在 HCV 参考株 J (GenBank accession No. D90208) 上的位置

1.2.4 逆转录巢式 PCR 扩增(RT nested-PCR) 逆转录及首轮 PCR 同时进行,配制 50 μ L 反应体系:10 \times PCR 反应液 5.00 μ L, MgCl₂ 1.50 μ L, 引物 CEI-ESP 和 CEI-EAP 各 2.00 μ L, dNTP 1.00 μ L, Rnasin 0.25 μ L, MMLV 0.40 μ L, Taq 聚合酶 0.3 μ L, 模板 RNA 10.00 μ L, 加 DEPC 水补充至 50 μ L 后置 PCR 仪。逆转录反应条件为:42 $^{\circ}$ C 40 min;94 $^{\circ}$ C 15 s,60 $^{\circ}$ C 15 s,72 $^{\circ}$ C 30 s,共扩增 30 个循环;72 $^{\circ}$ C 延伸 5 min,得到外扩增 PCR 产物。取 2 μ L 为模板,进行第二轮 PCR 反应:10 \times PCR 反应液 5.00 μ L, MgCl₂ 1.50 μ L, 引物 CEI-ISP 和 CEI-IAP 各 2.00 μ L, dNTP 1.00 μ L, Taq 聚合酶 0.30 μ L, 加 DEPC 水补充至 50 μ L 后置 PCR 仪。PCR 循环参数与首轮相同,得到内扩增 PCR 产物,扩增片段为 474 bp。PCR 产物置 1.5% 的琼脂糖电泳 30 min,凝胶成像分析仪观察结果。取阳性 PCR 产物,用 Promega 的 PCR DNA 纯化体系进行纯化,送北京诺赛基因组研究中心有限公司测序,CEI-ISP 作为测序引物。

1.2.5 HCV 基因分型 获得测序结果后通过将序列输入美国国家生物技术信息中心 (NCBI) 中的基因分型软件进行

对比。

1.3 统计学处理 采用 SPSS10.0 软件进行数据分析,计数资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较进行方差分析,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HCV 基因型结果检测 对 198 例 HCV-RNA 阳性样本进行基因分型检测,结果显示,1a 型 4 例(2.0%),1b 型 71 例(35.9%),2a 型 9 例(4.6%),3a 型 29 例(14.6%),3b 型 47 例(23.7%),6a 型 37 例(18.7%),6d 型 1 例(0.5%)。其中 1 型(1a+1b)共 75 例,而非 1 型的 123 例,非 1 型的更多。

2.2 基因型与性别的关系 198 例患者基因型在男女性中的分布见(表 2),男性和女性基因型分布比较,差异无统计学意义($\chi^2=6.518, P=0.885$)。在男性和女性的 1 型(1a+1b)和非 1 型分布比较,差异也无统计学意义($\chi^2=0.454, P=0.801$)。

2.3 基因型与年龄的关系 HCV 基因型在不同年龄段中的分布见表 3,不同年龄段各基因分布比较,差异有统计学意义($\chi^2=49.056, P=0.005$)。在 50 岁及以下患者均以 3a、3b、6a、6d、1b 型为主,各型均有分布;而在大于 50 岁患者主要为 1b 型。

表 2 HCV 基因型在不同性别患者的分布[n(%)]

基因型	男性	女性	合计
1a	3(2.75)	1(1.12)	4(2.02)
1b	36(33.03)	35(39.33)	71(35.86)
2a	7(6.42)	2(2.25)	9(4.55)
3a	17(15.60)	12(13.48)	29(14.65)
3b	29(26.61)	18(20.22)	47(23.74)
6a	17(15.60)	20(22.47)	37(18.69)
6d	0	1(1.12)	1(0.51)
合计	109(100)	89(100)	198(100)

2.4 基因型与感染途径的关系 不同感染途径患者 HCV 基因型分布情况见表 4,不同感染途径人群基因型分布比较,差异有统计学意义($\chi^2=99.245, P=0.005$)。经输血、透析感染途径人群均 1b 型为主,基因分布较为单一,吸毒及其他感染(纹身、纹眉、性接触、拔牙等)人群以 1b、3a、3b、6a 为主,各型均有分布。感染途径未明的患者以 1b 型为主要基因型,有 3a、3b、6a、1a 分布。

表 3 不同年龄段丙型肝炎患者的 HCV 基因型分布情况[n(%)]

年龄	n	HCV 基因型						
		1a	1b	2a	3a	3b	6a	6d
≤ 30	38	1(2.6)	7(18.4)	4(10.5)	9(23.7)	10(26.3)	7(18.4)	0
31~40	102	2(2.0)	28(27.5)	3(2.9)	12(11.8)	31(30.4)	25(24.5)	1(1.0)
41~50	28	1(3.6)	11(39.3)	1(3.6)	6(21.4)	6(21.4)	3(10.7)	0
>50	30	0	25(83.3)	1(3.3)	2(6.7)	0	2(6.7)	0
合计	198	4(2.0)	71(35.9)	9(4.6)	29(14.7)	47(23.7)	37(18.7)	1(0.5)

表 4 HCV 不同基因型在不同感染途径分布状况[n(%)]

感染途径	n	HCV 基因型						
		1a	1b	2a	3a	3b	6a	6d
输血	21	0	19(90.5)	0	0	2(9.5)	0	0

续表 4 HCV 不同基因型在不同感染途径分布状况[n(%)]

感染途径	n	HCV 基因型						
		1a	1b	2a	3a	3b	6a	6d
透析	18	0	18(100)	0	0	0	0	0
吸毒	86	1(1.2)	9(10.5)	5(5.8)	18(20.9)	26(30.2)	27(31.4)	0
其他	46	2(4.3)	10(21.7)	4(8.7)	8(17.4)	14(30.4)	7(15.2)	1(2.2)
感染未明	27	1(3.7)	15(55.6)	0	3(11.1)	5(18.5)	3(11.1)	0
合计	198	4(2.0)	71(35.9)	9(4.5)	29(14.6)	47(23.7)	37(18.7)	1(0.5)

3 讨 论

HCV 感染呈全球分布,丙型肝炎是一种主要由血液传播的疾病,HCV 慢性感染可导致肝脏慢性炎症坏死和纤维化,部分患者可发展为肝硬化甚至肝细胞癌。对患者的健康和生命危害极大,已成为严重的社会和公共卫生问题。近年来,中国丙型肝炎的诊断率在不断地提高,丙型肝炎新报告病例也不断增加^[3]。HCV 感染后病情隐匿,50%~80%会转变成慢性炎,如未经合理治疗,其中 10%~30%经 10~20 年后会发展成肝硬化,1%~3%会发展成原发性肝癌,严重危害患者的健康和生命。HCV 具有高度异质性,不同地区、不同患者,甚至同一患者在不同病程中 HCV 分离株,无论是核苷酸序列,还是氨基酸序列均有显著差异^[4]。根据 Simmonds 等^[1]方法,HCV 基因可分为 1~6 型,基因型或基因亚型不同的丙型肝炎患者,其临床表现以及抗病毒治疗的疗效及疗程均有差异,因此,HCV 基因分型结果有助于判定治疗难易程度及制定抗病毒治疗的个体化方案。

HCV 基因型分布存在地区性差异。基因 1a 型主要分布在美国和欧洲;1b 型遍布世界各地,是当今最主要的基因型;2a 和 2b 型多见于北美、欧洲和日本等地;3 型主要分布在印度次大陆地区、东南亚以及印度尼西亚,在欧美地区静脉注射毒品者间流行的 3a 型,大多表现为与 1a 型混合感染;基因 4 型在中东及北非地区多见,尤其是埃及;基因 5 型在南非占主导地位;基因 6 型则主要分布于越南、老挝、泰国、缅甸等东南亚国家^[5-6]。HCV 1b 和 2a 基因型在我国较为常见,其中以 1b 型为主,6a 型主要见于我国港澳地区及南方边境省份^[7-8]。本研究显示,HCV 1b、3a、3b 和 6a 型是贵州地区 HCV 主要基因型,而本次统计的情况与以往报道有所不同^[9],1b 型感染者的比例较以前报道的比例降低,此外基因型分布较广,呈多样化的趋势。对不同感染途径的 HCV 基因型分析结果显示,HCV3a、3b、6a 型主要流行于静脉药瘾者中,而 HCV1b 型则在非静脉药瘾者患者中流行;而对不同年龄段的 HCV 基因型分析结果显示,HCV3a、3b、6a 型主要见于 40 岁以下患者。上述结果提示本地区 HCV 基因型分布呈现逐渐变化的趋势。关于这种变化,可能是由于 40 岁以下的年轻患者中静脉药瘾者较多。而 HCV6a 型在非静脉药瘾者中的分布频率远高于其他类型的患者,而静脉药瘾者可能通过其他途径将 6a 型传播到非静脉药瘾人群中^[10]。而在以往报道中大连地区 1b 型患者占 51%^[11],2a 占 49%,太原、南京地区 HCV 均以 1b 基因型为主^[12-13]。沈阳、新疆地区 HCV 基因型也以 1b 基因型为主,2a 基因型次之^[14-15],可见不同地区基因型分布不同;贵州地区的基因型更为多样化,且优势基因型不太突出。分析其原因可能有:(1)HCV 输血传播途径呈减少趋势;(2)人口流动增加,致使传播形式向多样化发展;(3)目前献血者群体增大,来

源增多,从职业献血者发展到全民献血;(4)静脉药瘾者、性传播等方式呈上升趋势。近年来研究显示,我国吸毒人数呈上升趋势,静脉药瘾者已成为 HCV 感染的主要人群。部分患者有穿耳、纹身、中医放血等经历,都是 HCV 潜在的经血传播感染途径。此外还有较大比例的不明传播途径,且在各个基因型分散分布,有可能是因为患者有意隐瞒性乱史、静脉药瘾者史或同性恋等。

总之,慢性丙型肝炎及其并发症日益受到人们的关注。HCV 基因型作为重要的流行病学指标,具有重要的临床意义。本研究对本地区 HCV 基因型分布特点进行了初步分析,说明该地区基因型复杂,还需要收集更多标本进一步的深入研究,为本地区感染者疾病防治提供更强有力的依据。

参考文献:

- [1] Simmonds P, Bukh J, Combet C, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes[J]. *Hepatology*, 2005, 42(4): 962-973.
- [2] Sarrazin C, Zeuzem S. Resistance to direct antiviral agents in patients with hepatitis C virus infection[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(2): 447-462.
- [3] 石爽, 庄辉. 重视丙型肝炎的筛查[J]. *肝脏*, 2007, 12(5): 333-335.
- [4] Zein NN. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2000, 13(2): 223-235.
- [5] Hnatyszyn HJ. Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes[J]. *Antivir Ther*, 2005, 10(1): 1-11.
- [6] Demetriou VL, Van De Vijver DA, Hezka J, et al. Hepatitis C infection among intravenous drug users attending therapy programs in Cyprus[J]. *J Med Virol*, 2010, 82(2): 263-270.
- [7] Lu L, Nakano T, He Y, et al. Hepatitis C virus genotype distribution in China: predominance of closely related subtype 1b isolates and existence of new genotype 6 variants[J]. *J Med Virol*, 2005, 75(4): 538-549.
- [8] Pybus OG, Barnes E, Taggart R, et al. Genetic history of hepatitis C virus in East Asia[J]. *J Virol*, 2009, 83(2): 1071-1082.
- [9] 丁静娟, 李媛媛, 田苗, 等. 线探针核酸杂交分析贵州地区 HCV 感染株基因型[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 1999, 13(3): 43-46.
- [10] Fu Y, Wang Y, Xia W, et al. New trends of HCV infection in China revealed by genetic analysis(下转第 4070 页)

例(3.2%), CIN II 22 例(1.5%), 这一结果与全国范围内的平均水平基本持平^[11]。但在研究过程中, 本研究发 现部分育龄期女性对于宫颈癌的预防知识尚且较为薄弱, 其对于疾病的基本认识与筛查认知尚且不足, 主要表现在超过半数研究对象的调查问卷结果没有达到合格。由于西宁地区的人口结构较为复杂, 存在着 一部分少数民族, 部分妇女的传统妇道观念与羞涩心理较为严重, 且近 40% 的女性无法接受检查所产生的费用, 故没有及时前往医院进行 检查与治疗^[12-13]。此外, 虽然大部分患者听说过宫颈癌, 但对宫颈癌发生的主要原因、临床表现及早期筛查并没有较为全面及正确的认识。故无论是政府或是医疗单位在进行宣教时, 应针对上述方面加强宣教, 使得 妇女对该病有更为正确、深刻的认识^[14]。

本次研究中, 多因素分析结果显示年龄、婚姻状况、文化程度、居住地、职业及家庭收入与西宁地区育龄期女性对于宫颈病变的认知情况密切相关。认知较差组中, 25 岁以下的女性占据了较大的部分, 这部分有性生活的女性由于尚未结婚, 故还没有主动去了解妇科疾病 的意识。此外, 文化水平低、无业或退休及经济欠发达地区如农村的女性也是需要普及宫颈癌及相关筛查知识的重点对象。日常宣教工作中的许多环节应得到加强, 宣教的范围不应该局限于交通与经济条件较为发达的大城市中的企事业单位, 应考虑到我国尚有许多低收入、低文化程度居住在边远山区及农村的患者^[15]。这部分患者不仅自身对于疾病的认知情况较差, 且大多数没有医疗保险。故在日常工作中, 宣传的渠道应得到拓宽, 每一个基层医疗单位的保健医生与新闻媒体都应该加入到宣教的队伍中来, 这样才能使尽可能多的妇女了解更多的宫颈癌及其筛查的知识, 并增强其参与到其中的意识。

参考文献:

- [1] 王春芳, 魏丽惠. 子宫颈癌患者就医前后认知度的变化及筛查状况与诊断时临床分期的关系[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(5): 361-363.
- [2] 林小玲, 赖月容, 王丽春, 等. 对门诊女性患者宫颈癌筛查知信行的调查[J]. 中华现代护理杂志, 2011, 17(17): 1998-2000.
- [3] 杨碧辉, 李兰双, 聂青. 重庆市黔江区农村妇女宫颈上皮内瘤样病变及宫颈癌调查[J]. 重庆医学, 2013(27): 3285-3286.
- [4] 王冬, 周琦, 甘霖. 城市医院宫颈癌机会性筛查初步研究[J]. 重庆医学, 2010, 39(13): 1642-1643.
- [5] Okonkwo CA, Ezeanochie MC, Olagbuji BN. Physical after effects and clients satisfaction following colposcopy and cervical biopsy in a Nigerian population [J]. Afr

Health Sci, 2013, 13(2): 402-406.

- [6] Kafuruki L, Rambau PF, Massinde A, et al. Prevalence and predictors of Cervical Intraepithelial Neoplasia among HIV infected women at Bugando Medical Centre, Mwanza-Tanzania[J]. Infect Agent Cancer, 2013, 8(1): 45.
- [7] Yang L, Jia X, Li N, et al. Comprehensive clinic-pathological characteristics of cervical Cancer in southwestern China and the clinical significance of histological type and lymph node metastases in young patients[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e75849.
- [8] 赵圆, 朱倩兰, 刘小奇, 等. 对社区妇女宫颈癌及筛查认知情况的调查[J]. 中华现代护理杂志, 2010, 16(14): 1643-1645.
- [9] Purandare NC, Trevisan J, Patel II, et al. Exploiting biospectroscopy as a novel screening tool for cervical Cancer: towards a framework to validate its accuracy in a routine clinical setting[J]. Bioanalysis, 2013, 5(21): 2697-2711.
- [10] Marván ML, Ehrenzweig Y, Catillo-López RL. Knowledge about cervical Cancer prevention and psychosocial barriers to screening among Mexican women[J]. J Psychosom Obstet Gynaecol, 2013, 34(4): 163-169.
- [11] 马迪, 徐奕, 熊丽霞, 等. 社区妇女与妇科门诊患者宫颈癌及其筛查认知情况比较[J]. 护理学报, 2010, 17(12): 1-4.
- [12] Martínez-Donate AP, Vera-Cala LM, Zhang X, et al. Prevalence and correlates of breast and cervical Cancer screening among a Midwest community sample of low-aculturated Latinas[J]. J Health Care Poor Underserved, 2013, 24(4): 1717-1738.
- [13] Elliott PF, Belinson SE, Ottolenghi E, et al. Community health workers, social support and cervical Cancer screening among high-risk groups in rural Mexico[J]. J Health Care Poor Underserved, 2013, 24(4): 1448-1459.
- [14] 李春涛, 葛璘, 夏小艳. 新疆 960 例育龄期妇女干预前后对宫颈癌防治认识情况对比分析[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5(19): 5792-5795.
- [15] Shimura K, Mabuchi S, Yokoi T, et al. Utility of serum squamous cell carcinoma antigen levels at the time of recurrent cervical cancer diagnosis in determining the optimal treatment choice[J]. J Gynecol Oncol, 2013, 24(4): 321-329.

(收稿日期: 2014-06-18 修回日期: 2014-07-26)

(上接第 4067 页)

- of viral sequences determined from first-time volunteer blood donors[J]. J Viral Hepat, 2011, 18(1): 42-52.
- [11] 解莹, 谢晨. 大连地区丙型肝炎病毒亚型的分布状态[J]. 中华肝脏病杂志, 2009, 17(11): 872-873.
 - [12] 王琰, 朱新宇, 王霞, 等. 太原地区丙型肝炎病毒基因分型及其临床意义[J]. 实用肝脏病杂志, 2010, 13(2): 109-111.
 - [13] 胡婷, 沈传来, 郑杰. 南京地区丙型肝炎病毒基因分型的

研究[J]. 现代检验医学杂志, 2009, 24(2): 72-75.

- [14] 白尚星. 沈阳地区丙型肝炎患者的 HCV 基因分型研究[J]. 中国实用医药, 2009, 4(17): 54-55.
- [15] 希尔娜依·阿不都黑力力, 石光英, 石爽, 等. 新疆地区 118 例丙型肝炎患者的病毒基因型分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(2): 127-128.

(收稿日期: 2014-05-13 修回日期: 2014-06-17)