

· 综述 ·

IL-28B 基因多态性在丙型病毒性肝炎中的临床意义

魏阳 史昌河 闫杰

丙型肝炎(hepatitis C)作为一种世界范围内广泛流行的传染性疾病,其主要传播方式为血液传播,此外针刺、吸毒等也是其常见的感染途径。据统计,全球目前有约1.8亿人曾感染过HCV病毒,约占人口总数的3%^[1],其中仅不足1/3的急性感染者体内会出现病毒的自发清除(spontaneous clearance, SC),大多数患者逐渐发展至慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)。若不能得到正规有效的治疗干预,约1/3的慢性丙型肝炎患者将最终进展至肝硬化、肝功能衰竭等晚期病变^[2]。多年来,干扰素联合利巴韦林的治疗方式一直是治疗丙型肝炎的标准方案(standard of care, SOC)^[3],近年随着各类新型药物的研发与使用,丙型肝炎的抗病毒治疗方案得以不断改进与完善,对于难治性丙型肝炎的患者,在原有标准基础上联合采用以蛋白酶抑制剂(protease inhibitors, PIs)为代表的直接抗病毒药物(direct-acting antiviral drugs, DAAs),已获得了较既往单用SOC更佳的抗病毒疗效。然而哪些患者更容易获得较高的病毒学应答,应答发生的具体作用机制是什么,诸如此类的问题依旧是临床医师在制定与实施抗病毒治疗方案中所面对的主要困难。目前的诸多研究提示,丙型病毒性肝炎预后转归、接受抗病毒治疗的疗效与宿主IL-28B基因多态性、HCV基因型、基线病毒RNA水平(baseline viral load)和肝纤维化程度等密切相关^[4]。作为近年来丙型肝炎防治研究领域内的热点问题,IL-28B基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)在丙型肝炎的发展、演变中的影响与地位越发引起人们的瞩目。本文将近年来丙型肝炎与IL-28B基因单核苷酸多态性相关性研究总结如下。

一、IL-28B基因的结构和功能

1. IL-28B基因的结构:2003年,ZymoGenetics公司的研究人员发现^[5],位于19号染色体的某一基因群上有IL-28B基因组,IL-28B基因由6个外显子和5个内含子组成,其与IL-29基因共享若干启动子^[6],其编码产物IFN-λ3属于Ⅲ型干扰素家族。

2. IL28B基因编码产物:目前共有3型干扰素,Ⅰ型指IFN-α和IFN-β;Ⅱ型指IFN-γ;Ⅲ型指IFN-λ1、

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.06.031

基金项目:北京市卫生系统高层次人才专项基金(No. 2013-3-025)

作者单位:100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心(魏阳、闫杰);青岛大学医学院附属青岛市传染病医院肝病五区(魏阳、史昌河)

通讯作者:闫杰, Email: dryanjie@gmail.com

IFN-λ2和IFN-λ3,其国际命名分别为IL-29、IL-28A和IL-28B^[5],其中IFN-λ3就是IL-28B基因的编码产物。2013年Prokunina-Olsson等报道了第4种IFN-λ^[7]。在受到病毒感染时,人体内的IFN-λs同Ⅰ型IFN一样,表达量会出现上调^[8]。IFN-λs的生物学功能十分广泛,涵盖机体的免疫反应调节,参与抗病毒治疗的应答反应,以及促进IFN-α的产生等诸多领域^[9-10]。IFN-λ3作为IFN-λs家族成员,同样有着广泛的生物学作用,由于编码IFN-λ3的IL-28B的单核苷酸多态性可能使IFN-λ3表达发生变化,由此猜想IL-28B可能会通过IFN-λ3影响HCV感染者自发清除病毒及接受干扰素治疗后的应答能力。IFN-λ与Ⅰ型IFN的不同之处在于前者的受体是IL-28受体亚基及IL-10受体亚基组成的异二聚体^[5],当IFN-λ与其受体结合,首先是JAK激酶(Janus kinase)和蛋白酪氨酸激酶2(protein tyrosine kinase 2, PTK2)的活化,随后信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)蛋白激酶通过磷酸化修饰得以活化,形成同源或异源二聚体(STAT1/STAT2),逐步激活下游的信号转导通路^[8]。人体内IFN-λ3和IFN-α各自的受体表达情况不同,前者受体大多位于肝组织。因此,相对于广泛表达的IFN-α来说,IFN-λ3与其受体结合具有组织特异性。这也提示,同IFN-α相比较,IFN-λ3导致的全身不良反应可能会显著减少^[11-12]。

二、IL28B基因多态性

1. 基因的单核苷酸多态性:基因的单核苷酸多态性(SNP)是指由于单个核苷酸突变导致的DNA序列的不同。一般认为,在人的遗传信息中,每1 900个核酸序列就有可能出现一个SNP^[13],人类约有超过300万个SNPs。依据所处的位点分类,有cSNPs、pSNPs和iSNPs等^[14]。由于DNA中的任何碱基都有变异的可能性,所以SNP可以存在于编码区序列上,或是非编码序列内。通常编码性SNP较少,但具有极其重要的遗传学意义。根据对生物学功能的影响,可将cSNP分为有义cSNP和无义cSNP,区别点是前者会影响最终表达蛋白质的氨基酸序列,进而改变生物性状;后者则不改变表达的蛋白种类。非编码区也有部分SNP参与基因表达的调节^[15]。

2. IL-28B的SNP:Ge等^[16]首先报道了IL-28B基因与丙型肝炎感染者预后的相关性,在对不同人种丙型肝炎患者进行基因检测后发现:IL-28B基因单核苷酸多态性位点rs12979860与持续病毒学应答显著相关,

此后多个国家的研究人员也相继报道了相关方面的研究成果^[17-18]。通过他们的研究,人们认识到HCV清除率因种族而异。迄今为止,IL-28B基因与丙型肝炎抗病毒疗效的相关性研究主要集中在1型HCV感染者的自发病毒清除(spontaneous clearance, SC),快速病毒学应答(rapid viral response, RVR)以及持续病毒学应答率(sustained viral response, SVR)等病毒学应答方面。研究最多的IL-28B SNPs主要有3种,即SNP rs12979860、SNP rs8099917和SNP rs12980275。

(1) SNP rs12979860: rs12979860位于IFN- λ 3编码区序列上游3 000个碱基对处的内含子上,其基因型有C/C, C/T和T/T3种,其中C/C为保护性基因型。rs12979860是目前已知与HCV感染治疗后SVR最为相关的指标^[16],其中C/C基因型与患者是否获得SVR高度相关。在接受标准治疗方案治疗过程中,携带C/C基因型的患者可获得更高的持续病毒学应答率,大概是其他基因型的2~3倍。同时,C/C基因型分布具有明显的种族差异,在非HCV感染者中,C/C基因型在黄色人种中占比最高,90%以上;白色人种的C/C基因型比例低于黄色人种;这一基因型比例最低的是黑色人种,不超过1/5^[19]。Ge等^[16]还认为患者IL-28B的rs12979860 C/C型比例越高,慢性丙型肝炎患者的病毒自发清除率越高,后来有学者得出类似的结论^[20-23]。Beihardt等^[23]发现rs12979860位点可能还与急性丙型肝炎患者的病毒自发清除显著相关。在一项无干扰素治疗的试验中,rs12979860 C/C基因型患者病毒学水平下降更早、更快^[24]。Fabris等^[25]对548例CHC患者进行分析发现,rs12979860位点的T/T基因型和患者肝纤维化程度具有显著相关关系($P < 0.02$);而Marabita等^[26]对247位CHC患者研究发现,剔除过量饮酒及合并其他病毒感染因素以后,rs12979860和rs8099917两个位点的基因型与肝纤维化的进展并无联系。另有研究认为,IL-28B基因型还能够预测未获得RVR的基因2、3型丙型肝炎患者的SVR。Mangia等^[27]对数百例高加索裔2、3型丙型肝炎患者进行研究时发现:IL28B rs12979860基因型与未获得快速病毒学应答的丙型肝炎患者的持续病毒学应答率相关,C/C型与T/T型持续病毒学应答率分别为87%和29%;而已获得快速病毒学应答的不同IL-28B基因型的丙型肝炎患者中并无上述差异。

(2) SNP rs8099917: SNP rs8099917位点位于IL-28B与IL-28A之间,大约位于IL28B基因下游8 000个碱基对,IL-28A上游16 000个碱基对的位置上。其主要基因型为G/G, T/G和T/T3种,其中T/T为保护性基因型。目前,SNP rs8099917位点被认为是与HCV感染者接受抗病毒治疗后SVR最相关的指标,且不需要与其他的临床变量共用。日本学者Tanaka等^[18]在针对丙型肝炎患者的全基因组关联分

析(genome-wide association study, GWAS)研究时发现,IL-28B基因多态性与IFN应答显著相关,抗病毒应答组患者的SNP rs8099917等位基因T的基因频率显著高于非应答组患者(90.6% vs 24.4%),G/G型仅出现在非应答患者中,应答组患者基因型频率与当地健康人群所设立的对照组基因型频率差别不大。Suppiah等^[17]利用GWAS法对一组欧洲与澳大利亚病人进行回归分析,发现SNP rs8099917与SVR也存在相关性,可以单独作为判定HCV免疫应答情况的指标($OR = 1.98, P = 9.25 \times 10^{-9}$)。Ohnishi等^[28]认为SNP rs8099917还与HCV患者脂肪肝变性有关联。另外,一些研究者认为SNP rs8099917与HCV基因2、3型肝炎患者的RVR相关:Yu等^[29]针对2型HCV感染者展开研究,认为rs8099917 T/T基因携带者的RVR比携带T/G基因或G/G基因携带者的高,然而SVR差异并无统计学意义。Moghaddam等^[30]针对281例3型HCV肝炎患者的研究获得了类似结论:保护性的rs12979860 C/C基因型或rs8099917 T/T基因型的患者更易获得RVR,而不同基因型患者的SVR并无明显差异。

(3) SNP rs12980275: SNP rs12980275位点位于IL-28B基因下游24 000个碱基对处,也可用于预测1型HCV患者接受SOC的治疗疗效,包括A/A、A/G和G/G型,其中A/A为保护性基因型,Fattovich等^[31]认为其与1型HCV RVR相关,而Venegas等^[32]认为其与1型HCV感染者的SVR相关。我国学者认为rs12980275 A/A型与我国汉族人群中HCV自发清除情况相关^[33]。Clark等^[34]认为rs12980275尚与1型HCV感染者治疗前的低密度脂蛋白-胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)水平相关。rs12980275 A/G型患者治疗前LDL-C水平高于130 mg/dl,HCV RNA不高于60 mIU/ml,预期治愈率可达80%以上,但经治LDL-C水平不能用来预测治愈率。

三、IL28B SNP与DAAs

近年来,随着蛋白酶抑制剂等小分子直接抗病毒药物的应用,既往接受单纯标准治疗疗效不佳的1型HCV感染者,使用PIs联合SOC,甚至PIs联合利巴韦林,都有获得较好疗效的报道^[35-38]。这些研究同时指出,与单纯的SOC方案相比,PIs类药物联合SOC,可有效提升慢性丙型患者的SVR率并有望缩短疗程。欧洲肝脏学年会曾有相关报道称^[38],特拉普维可显著提升不同IL-28B基因型患者的SVR率,报道同时指出相较于博赛泼维,应用特拉普维联合SOC的抗病毒疗效受患者IL-28B基因型影响不大。Hofmann等^[40]认为可能与治疗方案中干扰素的作用有关,尽管应用SOC联合PIs的三联疗法治疗后,rs12979860 C/C基因型与T/T基因型患者接受丙肝抗病毒治疗的疗效差距明显缩小,但前者应答水平仍高于后者。有日本学者在对接受特拉普维联合干扰素和利巴韦林的三联治

疗的患者的研究中发现, rs12979860和rs8099917均与患者的SVR相关, 且经过单变量及多变量分析后证实rs8099917可以作为SVR的独立预测因素^[41]。目前已有诸多相关研究得到类似的结论^[42-43]。在另一项无干扰素治疗研究中, 比较莫西他滨单药及其联合丹诺普韦的疗效后, 人们发现rs12979860 C/C基因型可以预测早期快速病毒学应答^[24]。

四、IL-28B SNP影响丙型肝炎抗病毒疗效的机制

1. 目前对于IL-28B基因型与HCV患者接受抗病毒治疗疗效差异的相关机制尚不十分清楚。对于可能的机制, 人们最先想到的就是不同IL-28B基因型转录表达过程差异带来的影响。Tanaka等^[18]报道显示, 在rs8099917基因TT型的人群中, 检测到的IL-28B mRNA水平远高于非TT型人群, 这与Suppiah等^[17]研究结果相似。但是, Ge等^[16]在研究了健康人群的PBMC中IL-28B mRNA的表达水平, 并未发现不同IL-28B rs12979860基因型之间存在显著性差异。目前的研究发现, 抗病毒治疗前患者的肝内干扰素刺激基因(interferon-stimulated genes, ISGs)表达水平与其IL-28B基因多态性有一定的相关性。非保护性SNP基因型患者SVR低于保护性SNP基因型患者, 但后者肝组织活检中ISGs表达却低于前者^[44-46]。鉴于ISGs一直被认为是参与干扰素主导HCV病毒清除过程的重要因子, 因此认为ISGs与病毒学应答呈负相关的结论似乎难以成立。这其中可能的解释是, 体内少量的ISGs表达使得机体免疫系统对体外来源的IFN- α 刺激更为敏感, 最终引发体内更强大的病毒清除反应, 而过度表达的ISGs则会引起机体对体外来源IFN- α 的不敏感。已有SNP与抗HCV疗效作用机制的相关研究中, 还存在另一看似矛盾的结论: 人们发现优势SNP基因型患者往往伴有更高的病毒载量, 而高病毒载量是独立的低SVR预测指标。有人认为是由于优势SNP基因型患者低病毒载量的人群更易自发清除, 从而出现选择偏倚所致。但是, 一项建立在小鼠模型的实验也发现保护性SNP基因型小鼠的HCV载量更高。

2. 当前对IL-28B的作用机制还有一些其他解释: 有人认为IL-28B不同基因型的人群, 固有免疫分子表达水平的差异, 是造成不同患者对病毒自发清除率、持续应答率差异的根本原因^[47]; 一些人认为IL-28B基因型可以通过低密度脂蛋白的配体-受体系统来影响不同患者的对抗病毒治疗的反应^[48, 49]; 最近新发现的IFN- λ 4可提高ISGs的表达, 提示IFN- λ 4可能与IL-28B基因型相关的疗效异质性相关^[50]; 还有人认为不同感染者的预后差异可能不是因为IL-28B基因, 至少不是仅仅由于IL-28B基因的不同, 而是存在其他尚未发现的与病毒清除相关的SNP位点。

综上所述, 目前针对IL-28B基因型与丙型肝炎预后相关的研究, 已取得了很多研究成果, 但对于许多

现象、机制的解释并不统一。显然单独利用IL-28B基因型对HCV自然清除能力等指标进行预测是不完善的, 未来需要在总结已有研究成果的基础上, 进行大样本多中心的重复验证, 结合更多深入且高信度的基础研究, 以得出IL-28B基因单核苷酸多态性等因素影响丙型肝炎预后的真正机制。在此之前, 不管是制定治疗方案还是进行预后评估, 临床医生仍需要结合患者的病毒学水平、肝纤维化程度等多方面因素进行综合评判以得出最为可靠的结论。

参考文献

- 1 Yee HS, Chang MF, Pocha C, et al. Update on the management and treatment of hepatitis C virus infection: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office[J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(5):669-689, 690.
- 2 Rosen HR. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection[J]. *N Eng J Med Overseas Ed*, 2011, 364(25):2429-2438.
- 3 Tanaka M, Katayama F, Kato H, et al. Hepatitis B and C virus infection and hepatocellular carcinoma in China: a review of epidemiology and control measures[J]. *J Epidemiol*, 2011, 21(6):401-416.
- 4 O'Brien TR, Everhart JE, Morgan TR, et al. An IL28B genotype-based clinical prediction model for treatment of chronic hepatitis C[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7):e20904.
- 5 Sheppard P, Kindsvogel W, Xu W, et al. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R[J]. *Nat Immunol*, 2003, 4(1):63-68.
- 6 孙艳丽, 李金明. IL-28b 基因多态性检测与慢性乙型肝炎和慢性丙型肝炎的个体化治疗[J]. *分子诊断与治疗杂志* 2012, 21(5):4-1.
- 7 Prokunina-Olsson L, Muchmore B, Tang W, et al. A variant upstream of IFNL3(IL28B) creating a new interferon gene IFNL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(2):164-171.
- 8 Ank N, West H, Paludan SR. IFN-lambda: novel antiviral cytokines. *J Interferon Cytokine Res*, 2006, 26(6):373-379.
- 9 Witte K, Gruetz G, Volk HD, et al. Despite IFN-lambda receptor expression, blood immune cells, but not keratinocytes or melanocytes, have an impaired response to type III interferons: implications for therapeutic applications of these cytokines[J]. *Genes Immun*, 2009, 10(8):702-714.
- 10 O'Brien TR. Interferon-alfa, interferon-lambda and hepatitis C[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(10):1048-1050.
- 11 Muir AJ, Shiffman ML, Zaman A, et al. Phase 1b study of pegylated interferon lambda 1 with or without ribavirin in patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection[J]. *Hepatology*, 2010, 52(3):822-832.
- 12 Witte K, Gruetz G, Volk HD, et al. Despite IFN-lambda receptor expression, blood immune cells, but not keratinocytes or melanocytes, have an impaired response to type III interferons: implications for therapeutic applications of these cytokines[J]. *Genes Immun*, 2009, 10(8):702-714.
- 13 Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms[J]. *Nature*, 2001, 409(6822):928-933.
- 14 何云刚, 金力, 黄薇. 单核苷酸多态性与连锁不平衡研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2004, 24(5):487-490.
- 15 Ponomarenko JV, Merkulova TI, Vasiliev GV, et al. rSNP_Guide, a database system for analysis of transcription factor binding to target sequences: application to SNPs and site-directed mutations[J]. *Nucleic Acids Res*, 2001, 29(1):312-316.
- 16 Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance[J]. *Nature*, 2009, 461(7262):399-401.

- 17 Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(10):1100-1104.
- 18 Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(10):1105-1109.
- 19 Liao XW, Ling Y, Li XH, et al. Association of genetic variation in IL28B with hepatitis C treatment-induced viral clearance in the Chinese Han population[J]. *Antivir Ther*, 2011, 16(2):141-147.
- 20 Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus[J]. *Nature*, 2009, 461(7265):798-801.
- 21 Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(4):1338-1345, 1345.
- 22 Stattermayer AF, Stauber R, Hofer H, et al. Impact of IL28B genotype on the early and sustained virologic response in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9(4):344-350.
- 23 Beinhardt S, Aberle JH, Strasser M, et al. Serum level of IP-10 increases predictive value of IL28B polymorphisms for spontaneous clearance of acute HCV infection[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(1):78-85.
- 24 Chu TW, Kulkarni R, Gane EJ, et al. Effect of IL28B genotype on early viral kinetics during interferon-free treatment of patients with chronic hepatitis C[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4):790-795.
- 25 Fabris C, Falleti E, Cussigh A, et al. The interleukin 28B rs12979860 C/T polymorphism and serum cholesterol as predictors of fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C and persistently normal transaminases[J]. *J Med Virol*, 2012, 84(5):747-755.
- 26 Marabita F, Aghemo A, De Nicola S, et al. Genetic variation in the interleukin-28B gene is not associated with fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C and known date of infection[J]. *Hepatology*, 2011, 54(4):1127-1134.
- 27 Mangia A, Thompson AJ, Santoro R, et al. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(3):821-7, 827.
- 28 Ohnishi M, Tsuge M, Kohno T, et al. IL28B polymorphism is associated with fatty change in the liver of chronic hepatitis C patients[J]. *J Gastroenterol*, 2012, 47(7):834-844.
- 29 Yu ML, Huang CF, Huang JF, et al. Role of interleukin-28B polymorphisms in the treatment of hepatitis C virus genotype 2 infection in Asian patients[J]. *Hepatology*, 2011, 53(1):7-13.
- 30 Moghaddam A, Melum E, Reinton N, et al. IL28B genetic variation and treatment response in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection[J]. *Hepatology*, 2011, 53(3):746-754.
- 31 Fattovich G, Covolo L, Bibert S, et al. IL28B polymorphisms, IP-10 and viral load predict virological response to therapy in chronic hepatitis C[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(10):1162-1172.
- 32 Venegas M, Villanueva RA, Gonzalez K, et al. IL28B polymorphisms associated with therapy response in Chilean chronic hepatitis C patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(31):3636-3639.
- 33 Rao HY, Sun DG, Jiang D, et al. IL28B genetic variants and gender are associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus infection[J]. *J Viral Hepat*, 2012, 19(3):173-181.
- 34 Clark PJ, Thompson AJ, Zhu M, et al. Interleukin 28B polymorphisms are the only common genetic variants associated with low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in genotype-1 chronic hepatitis C and determine the association between LDL-C and treatment response[J]. *J Viral Hepat*, 2012, 19(5):332-340.
- 35 Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection[J]. *N Engl J Med Overseas Ed*, 2011, 364(25):2405-2416.
- 36 Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection[J]. *N Eng J Med Overseas Ed*, 2011, 364(13):1207-1217.
- 37 Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection[J]. *N Eng J Med Overseas Ed*, 2011, 364(13):1195-1206.
- 38 Asselah T. Realize the advance in HCV treatment, but remain cautious[J]. *J Hepatol*, 2011, 55(6):1457-1460.
- 39 Jacobson IM, Catlett I, Marcellin P, et al. Telaprevir substantially improved SVR rates across all IL28B genotypes in the advance trial[C]. 46th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2011).
- 40 Hofmann WP, Zeuzem S. A new standard of care for the treatment of chronic HCV infection[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 8(5):257-264.
- 41 Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, et al. Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin[J]. *Hepatology*, 2010, 52(2):421-429.
- 42 Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC, et al. IL28b polymorphism predicts virologic response in patients with hepatitis C genotype 1 treated with boceprevir combination therapy[C]. 46th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2011).
- 43 Penney MS, De Souza C, Seepersaud S, et al. Patients of all IL28b genotypes have high SVR rates in patients treated with Vx-222 in combination with telaprevir/peginterferon/ribavirin in the ZENITH study[J]. *J Hepatol*, 2012, 56:S476-S477.
- 44 Urban TJ, Thompson AJ, Bradrick SS, et al. IL28B genotype is associated with differential expression of intrahepatic interferon-stimulated genes in patients with chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*, 2010, 52(6):1888-1896.
- 45 Honda M, Sakai A, Yamashita T, et al. Hepatic ISG expression is associated with genetic variation in interleukin 28B and the outcome of IFN therapy for chronic hepatitis C[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(2):499-509.
- 46 Dill MT, Duong FH, Vogt JE, et al. Interferon-induced gene expression is a stronger predictor of treatment response than IL28B genotype in patients with hepatitis C[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(3):1021-1031.
- 47 Urban T, Charlton MR, Goldstein DB. Introduction to the genetics and biology of interleukin-28B[J]. *Hepatology*, 2012, 56(1):361-366.
- 48 Pineda JA, Caruz A, Di LFA, et al. Low-density lipoprotein receptor genotyping enhances the predictive value of IL28B genotype in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients[J]. *AIDS*, 2011, 25(11):1415-1420.
- 49 Tillmann HL, Patel K, Muir AJ, et al. Beneficial IL28B genotype associated with lower frequency of hepatic steatosis in patients with chronic hepatitis C[J]. *J Hepatol*, 2011, 55(6):1195-1200.
- 50 Amanzada A, Kopp W, Spengler U, et al. Interferon-lambda4 (IFNL4) transcript expression in human liver tissue samples[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):e84026.

(收稿日期: 2014-04-14)

(本文编辑: 孙荣华)

魏阳, 史昌河, 闫杰. IL-28B基因多态性在丙型肝炎中的临床意义[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8(6): 856-859.