

青岛地区宿主IL-28B基因多态性及HCV基因型对慢性丙型肝炎抗病毒疗效的影响

史昌河¹ 宋秀云¹ 魏阳² 周永¹

【摘要】 目的 了解青岛市HCV基因型和宿主IL-28B基因多态性以及二者对CHC患者抗病毒治疗应答的影响,为慢性丙型肝炎患者个体化治疗提供一定指导。方法 纳入40例慢性丙型肝炎初治患者,治疗前检测其HCV基因型、病毒载量以及人IL-28B基因型等指标,采用长效干扰素联合利巴韦林抗病毒治疗并定期随访患者的疗效。结果 HCV基因1a、1b、2a、3a型感染者例数分别为1、28、10和1例。宿主IL-28B基因SNP rs12979860 CC型28例,CT型12例;SNPrs8099917 GT型8例,TT型32例。治疗结束后随访24周共29例患者获得持续病毒应答率(SVR)。治疗2周时获得病毒学应答组与非应答组患者比较,两组获得的RVR ($\chi^2 = 11.25$, $P = 0.001$) 和SVR ($\chi^2 = 15.09$, $P < 0.001$) 患者例数差异均有统计学意义。双变量相关分析结果显示, HCV非1b型, IL-28B SNPrs12979860 CC型和SNP rs8099917 TT型均与抗病毒治疗2周时应答率、RVR、SVR显著相关 (P 均 < 0.05)。结论 青岛地区CHC患者HCV基因型以基因1b型为主;青岛地区CHC患者IL-28B SNP位点以rs12979860 CC型和rs8099917 TT型为主;HCV基因型、IL-28B单核苷酸多态性可作为预测抗病毒疗效的指标,可用于指导慢性丙型肝炎的个体化治疗。

【关键词】 慢性丙型肝炎; 白细胞介素-28B基因; 单核苷酸多态性; 基因分型; 抗病毒治疗

Effect of IL-28B gene polymorphism and HCV genotype on treatment of chronic hepatitis C in Qingdao District Shi Changhe¹, Song Xiuyun¹, Wei Yang², Zhou Yong¹. ¹Qingdao The Sixth People's Hospital, Qingdao 266033, China; ²Zaozhuang Municipal Hospital, Zaozhuang 277000, China

Corresponding author: Zhou Yong, Email: joana791010@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the genotype of HCV and host IL-28B genotype polymorphism in Qingdao District, and their influence on antiviral treatment of chronic hepatitis C (CHC), so as to provide individualized treatment guidances to patients. **Methods** Total of 40 patients with CHC were enrolled, HCV genotypes, viral load and IL-28B genotypes of those patients were detected before treatment; those cases were given antiviral therapy of long-term interferon combined with ribavirin, and regular follow-up were carried out. **Results** There were 1, 28, 10 and 1 cases of HCV genotype 1a, 1b, 2a and 3a groups, respectively. The patients with host IL-28B gene SNP CC type and CT type were 12 and 28 cases; the SNPrs8099917 type Gt and type TT were 8 and 32 cases. Total of 29 patients got sustained viral response (SVR) at the end of treatment for total 24 weeks followed. Compared with the patients in non-response group after 2 weeks of treatment, there were significant difference of cases who got RVR ($\chi^2 = 11.25$, $P = 0.001$) and SVR ($\chi^2 = 15.09$, $P < 0.001$) in virological response group. On the basis of Bivariate correlation analysis, there were significant correlation between the HCV non-1b type, IL-28B SNPrs12979860 type CC, SNP rs8099917 TT and the antiviral treatment response rate, RVR, SVR after 2 weeks of treatment (all $P < 0.05$). **Conclusions**

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.01.010

基金项目: 青岛市医疗卫生优秀人才培养项目 (No. 2010-WSZD081)

作者单位: 266033 青岛市, 山东省青岛市第六人民医院五病区¹; 277000 枣庄市, 山东省枣庄市立医院²

通信作者: 周永, Email: joana791010@163.com

HCV genotype 1b was the main genotype in Qingdao Distinct; rs12979860 CC and rs8099917 TT were the chief types of IL-28B SNP loci in patients with CHC. HCV genotype, IL-28B single nucleotide polymorphism could be used in individualized treatment of CHC as predictive index of antiviral efficacy.

【Key words】 Chronic hepatitis C; Interleukin (IL)-28B gene; Single nucleotide polymorphism; Genotyping; Antiviral treatment

丙型肝炎病毒（hepatitis C）作为全球广泛流行^[1-2]的传染病，20世纪初全球感染过丙型肝炎病毒（hepatitis C virus, HCV）的人口数量已达1.7亿^[3]。HCV主要通过血源途径传播，包括输注不洁血制品、静脉注射成瘾性药物等，多数患者会发展成慢性肝炎，而约33%患者可发生终末期肝病，包括失代偿期肝硬化、肝功能衰竭和肝细胞癌等^[4]。2009年，Ge等^[5]于《Nature》上发表了第一篇HCV感染相关的全基因组关联分析（genomewide association study, GWAS）研究，阐述了宿主19号染色体负责编码IL-28B（即λ3型干扰素）基因，称该基因上游rs12979860位点的单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism, SNP）与抗丙型肝炎治疗的应答紧密相关，为完善慢性丙型肝炎（chronic hepatitis C, CHC）抗病毒治疗方案指明了新方向，掀开了丙型肝炎研究的新篇章。随后相关研究如雨后春笋般涌现^[6-8]，IL-28B基因附近数个与抗病毒治疗应答和自然清除相关的多态性位点相继得以发现。既往研究提示，上述关联性最强的位点有两个，分别是位于干扰素λ3编码基因上游3 000个碱基对处的rs12979860和8 000个碱基对处的rs8099917。HCV基因及宿主IL-28B基因单核苷酸多态性对慢性丙型肝炎患者抗病毒应答均有一定影响，但影响究竟多大、是否存在与其他因素的交叉作用等问题，尚存在诸多争议。

本研究旨在通过观察青岛地区慢性丙型肝炎患者采用长效干扰素联合利巴韦林抗病毒治疗应答情况，分析HCV基因型、宿主IL-28B基因SNP、感染年龄及性别等相关指标对抗病毒疗效的影响，以期慢性丙型肝炎患者个体化治疗提供可靠依据，现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

1. 一般情况：选取2013年2月至2013年8月青

岛市传染病医院门诊及住院丙型肝炎患者共52例，排除自发清除患者12例，其余40例CHC患者全部完成抗病毒治疗并随访24周。其中男性23例，女性17例；年龄：14~72岁，平均年龄（48.7 ± 14.4）岁；入组患者HCV RNA载量为 $2.6 \times 10^4 \sim 6.1 \times 10^9$ 拷贝/ml，平均为 $(1.75 \pm 9.7) \times 10^8$ 拷贝/ml；ALT为8~242 U/L，平均为 (75.6 ± 54.8) U/L。

2. 诊断及排除标准^[9]：（1）慢性HCV感染者诊断标准：根据中华医学会肝病分会颁布的丙型肝炎防治指南（2004版）规定：HCV感染≥6个月或情况不明者，血清病毒载量为 $5 \times 10^2 \sim 5 \times 10^{10}$ 拷贝/ml，虽既往无肝炎病史，但行肝组织病理学检查发现慢性肝炎或据症状、体征、实验室及影像学检查结果综合分析，亦可诊断的初次治疗患者。

（2）HCV自发清除诊断标准：多有输血史或者静脉药瘾史，肝功能可轻度异常，抗-HCV检测阳性，HCV RNA低于检测下限，且从未接受过干扰素和利巴韦林治疗。

（3）治疗2周获得病毒学应答：指治疗2周时血清病毒载量检测不到或较基线下降≥2倍log值。

（4）快速病毒学应答（rapid viral response, RVR）指治疗4周后血清HCV RNA载量低于检测下限（ 5×10^2 拷贝/ml）。

（5）早期病毒学应答（early viral response, EVR）指治疗12周后血清HCV RNA载量低于检测下限（ 5×10^2 拷贝/ml）。

（6）治疗结束时应答（end treated viral response, ETVR）指治疗结束时，血清病毒载量低于检测水平（ 5×10^2 拷贝/ml）。

（7）持续病毒学应答（sustained viral response, SVR）：指完成聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林治疗后，随访24周以上，病毒载量低于检测水平（ 5×10^2 拷贝/ml）。

（8）无应答（non-response, NR）：指初始治疗无应答和既往治疗产生部分应答后出现反弹及复发者。

（9）排除标准：合并其他嗜肝病毒感染、失

代偿性肝硬化、恶性肿瘤、半年内应用免疫抑制剂、甲状腺功能异常、自身免疫性疾病、严重精神障碍性疾病,妊娠或哺乳期妇女等。

二、主要仪器与试剂

1. HCV基因分型:采用HCV RNA提取试剂盒(QIAGEN)和逆转录PCR试剂盒(TaKaRa)。

2. IL-28B基因型:采用DNA提取试剂盒(美基生物)、PCR扩增仪(BIOER)和焦磷酸测序仪(QIAGEN)。

3. HCV RNA定量检测:采用HCV RNA提取试剂盒(QIAGEN)和AgilentMx 3000P实时定量核酸分析仪,检测下限为 2×10^2 拷贝/ml。

三、实验方法

1. HCV基因分型: (1) PCR扩增目的片段:将试剂盒提取的HCV RNA,行两步法RT-PCR扩增HCV RNA NS5B片段,引物见表1,由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。

(2) PCR反应条件:外扩增:50℃、30 min, 94℃、3 min, 94℃、30 s, 63℃、45 s, 72℃、50 s, 29个循环, 72℃、7 min合成cDNA。

内扩增:94℃、5 min, 94℃、3 min, 56℃、35 s, 72℃、50 s, 30个循环, 72℃、7 min。

(3) 采用琼脂糖凝胶电泳验证PCR扩增产物。

物。

(4) 将扩增成功阳性标本产物外送北京奥科鼎盛生物科技有限公司检测分型。

2. IL-28B SNP rs12979860和rs8099917分型结果均取自青岛市传染病医院基因检测中心。

3. HCV RNA定量检测结果均取自青岛市传染病医院检验科。

四、统计学处理

所有统计分析均应用SPSS 17.0软件完成,符合正态检验的计量数据正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组之间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料采用中位数(四分位间距)表示;比较采用 t 检验或秩和检验。计数资料采用构成比表示,卡方或秩和检验;相关分析为两因素相关性分析法。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、一般资料

40份血清标本HCV基因分型及IL-28B基因分型结果详见表2。

二、入组患者的HCV基因分型

1. 入组患者中,基因1a型患者1例(2.5%),

表1 HCV RNA NS5B 区扩增引物

名称	序列(5'→3')	位置
8172	F: TAYGGRTTCCTACTCNCCHGVRCAGCGGGT	8 172-8 203
8821	R: GARTTGACWGGRGWGTGTCKDRCTGTYTCCCA	8 790-8 821
8244	R: ATGGGBTTYKCRATATGAYACCCGHTGYTTTGA	8 244-8 275
8713	R: GABACRTTKGAGGARCADGATGTTATNARCTC	8 682-8 713

表2 40份血清标本 IL-28B 基因分型 [例(%)]

一般资料	HCV基因型		χ^2 值	P值
	1b型	非1b型		
性别				
男	15 (37.50)	8 (20.00)	0.589	0.443
女	13 (32.50)	4 (10.00)		
年龄				
< 40岁	5 (12.50)	3 (7.50)	0.268	0.605
≥ 40岁	23 (57.50)	9 (22.50)		
IL-28B基因型				
rs12979860 CC	21 (52.50)	5 (12.50)	4.103	0.292
rs12979860 CT	7 (17.50)	7 (17.50)		
rs8099917 TT	23 (57.50)	5 (12.50)	6.553	0.010
rs8099917 TG	5 (12.50)	9 (22.50)		

1b型患者28例(70%), 2a型患者10例(25%), 3a型患者1例(2.5%)。

2. 基线病毒载量与感染基因型相关性分析: HCV基因1b组患者HCV RNA均值(9.27 ± 16.7) $\times 10^6$ 拷贝/ml, 非1b组患者均值(5.2 ± 17.5) $\times 10^8$ 拷贝/ml ($t = -1.09$, $P = 0.30$)。

三、IL-28B SNP分型

1. 性别与宿主IL-28B基因SNP相关性分析: SNPrs8099917男女患者例数TT型分别为20例和12例, TG型分别为3例和5例($\chi^2 = 1.637$, $P = 0.201$); SNPrs12979860男女患者例数CC型分别为16例和12例, CT型分别为7例和5例($\chi^2 = 0.005$, $P = 0.944$)。

2. 基线病毒载量与宿主IL-28B基因SNP相关性分析

(1) SNPrs12979860 CC型和CT型基线HCV RNA水平差异无统计学意义($t = 0.721$, $P = 0.475$)。

(2) SNPrs8099917 TT型和TG型基线HCV RNA水平差异无统计学意义($t = 0.545$, $P = 0.589$)。

3. HCV基因型与宿主IL-28B基因SNP相关性分析

(1) SNPrs12979860 CC基因型感染者共28例, 其中21例为HCV基因1b型, 7例为HCV基因非1b型; CT基因型感染者共12例, 其中7例为HCV基因1b型, 5例为HCV基因非1b型。HCV基因1b型和非1b型在宿主IL-28B基因SNPrs12979860中分布差异无统计学意义($\chi^2 = 1.11$, $P = 0.292$)。

(2) SNPrs8099917 TT基因型感染者共32例, 其中23例为HCV基因1b型, 9例为HCV非1b型;

TG基因型感染者共8例, 其中5例为HCV基因1b型, 3例为HCV基因非1b型。HCV基因1b型和非1b型在宿主IL-28B基因SNPrs8099917中分布差异无统计学意义($\chi^2 = 0.268$, $P = 0.605$)。

四、患者抗病毒应答情况

40例患者全部完成标准抗病毒方案并随访24周, 27例(67.5%)患者获得持续病毒学应答(sustained virologic response, SVR), 其中HCV基因1b组17例(60.7%), 非1b组患者10例(83.3%), 差异无统计学意义($\chi^2 = 1.96$, $P = 0.16$); rs12979860基因型研究结果中分别有84.6%的CC型患者和42.9%的CT型患者获得SVR, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 7.56$, $P = 0.006$); rs8099917基因型研究结果中分别有82.1%的TT型患者和33.3%的GT型患者获得SVR, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 9.12$, $P = 0.003$)。治疗2周时共有20例患者产生病毒学应答, 即病毒载量下降2倍log值或低于检测下线; 治疗4周后共24例获得RVR; 治疗24周后共26例获得EVR; 治疗结束后共27例获得ETVR; 治疗结束并随访24周共29例获得SVR。

1. 不同HCV基因型及不同IL-28B SNP基因型抗病毒应答情况, 详见表3。

2. 治疗2周时获得病毒学应答组与非应答组患者获得的RVR($\chi^2 = 11.25$, $P = 0.001$)和SVR($\chi^2 = 15.09$, $P < 0.001$)差异具有统计学意义。

3. 双变量相关分析: HCV非1b型, IL-28B SNPrs12979860 CC型和SNP rs8099917 TT型、获得抗病毒治疗2周时应答、RVR与SVR显著相关, (P 均 < 0.05); 而治疗前HCV RNA、感染年龄和性别等因素与SVR无相关性。

表3 不同 HCV 基因型及不同 IL-28B SNP 基因型患者抗病毒应答疗效 [例 (%)]

分型	2周病毒学应答	RVR	SVR
HCV基因型			
1b型	19 (67.9)	13 (46.4)	17 (60.7)
非1b型	11 (91.7)	11 (91.7)	12 (100.0)
IL-28B基因型			
rs12979860 CC	27 (96.2)	27 (3.1)	26 (92.3)
rs12979860 CT	4 (35.7)	4 (35.7)	4 (35.7)
rs8099917 TT	30 (93.7)	24 (75.0)	29 (90.6)
rs8099917 TG	2 (25.0)	2 (25.0)	2 (25.0)

注: RVR: 快速病毒学应答; SVR: 持续病毒学应答

讨 论

全球范围分布最广的HCV基因型依次为1、2、3型^[10-11], Rao等^[7]研究指出,我国HCV基因型流行分布呈多样性,包括HCV 1a、1b、2a、2b、2c、3a、3b、6a、6b、6c及各基因型的混合感染。我国HCV 1b型感染率高达56.8%,其次为HCV 2a型,为15.2%,HCV 6a/6b型为5.7%,HCV 3b型为5.2%。不同地区分布存在一定差异:HCV 1b型占比最高的华东地区为71.8%,占比最低的华南地区仅为36.8%;华北地区HCV 2a/2c型为16%,华南地区仅为8.6%;HCV 6a/6b型在华南地区为18.4%,华北地区不足1%。本研究结果中HCV 1b型为70%,HCV 3a型为2.5%,与上述研究基本一致。

Ge等^[5]最早于《Nature》报道的HCV相关GWAS研究称,宿主体内IL-28B基因SNP与抗病毒应答联系紧密,此后诸多研究证实了该发现。2011年美国和欧洲肝病学会将IL-28B基因型列入预测SVR的关键基线指标,其预测价值甚至高于HCV RNA载量、肝脏纤维化程度评分、年龄及性别的基线指标^[12-13]。IL-28B在不同人种的分布存在明显差异,Ge等^[5]研究发现欧洲丙型肝炎患者rs12979860 CC型频率为39%,北美非裔为16%,西班牙患者为35%。Thomas等^[14]研究发现,rs12979860 C等位基因在东亚族群分布最广,达90%以上,部分地区甚至接近100%;非洲裔最少,约为23%~55%;欧洲裔约为53%~86%。魏来等^[7]研究指出,我国CHC患者IL-28B rs12979860 CC型分布率为84.1%,TT型为0.6%,CT型为15.3%;华东地区CC型为83%,TT型为0.5%,CT型为16.5%。本研究结果提示,本地区CC型为70%,略低于全国水平,考虑与样本量较小有关。

既往研究提示,HCV基因型与感染者年龄、基线病毒载量存在相关性^[15]。51~60岁年龄组感染者中,HCV 2a型检出率更高;31~40岁年龄组感染者中,HCV 3b、6a型检出率更高;中等HCV RNA载量组中,HCV 2a型检出率更高;低HCV RNA载量分中,HCV 3a基因型检出率更高。本研究分别比对感染不同基因型HCV、宿主IL-28B SNP与感染者性别、感染年龄及其基线HCV RNA载量关系时并未发现明显差异;同样,程丹颖等^[16]研究也认为HCV 1b型与其他基因型感染者在性别、年龄、肝硬化患者比例、治疗前转氨酶水平和病毒载量等方面比较

差异并无统计学意义^[17]。

丙型肝炎防治指南明确指出,凡HCV RNA阳性感染者均应接受正规抗病毒治疗;肝硬化患者在排除治疗禁忌证后,更应积极接受治疗^[8]。丙型肝炎“标准治疗”方案疗效评估体系中,HCV基因型是最重要的预测因素之一^[18-20]。世界卫生组织(WHO)于2014年发布了首个丙型肝炎筛查、管理指南。该指南对各型HCV感染者采用“标准治疗”方案,给出了具体指导意见^[21]。

(1) 基因1/4型者:①若治疗4周、12周检测病毒均阴性,同时其治疗前病毒载量不超过400 000~800 000 IU/ml,总疗程满24周即可考虑停药;②若治疗4周后病毒检测阳性,12周后低于检测下限,24周后如仍阴性则继续治疗满48周后停药,而治疗24周病毒未转阴者提示其对抗病毒药物应答不良,应予以停药;③若治疗4周病毒未转阴,12周后病毒载量下降显著,较治疗前下降2个log值以上的可继续治疗至24周时再评估,否则提示其对抗病毒药物应答不良,应予以停药;24周病毒检测不到的可继续治疗至总疗程达72周时停药,24周检测病毒未转阴的提示其对抗病毒药物应答不良,应予以停药。

(2) 对于非1/4基因型的丙型肝炎感染者:①若治疗4周病毒检测阴性的2/3型HCV感染者可考虑治疗12至16周后停药;②治疗4周病毒检测阴性的5/6型HCV感染者可考虑治疗24周后停药;③4周后病毒仍高于检测下限者,12周后若下降显著,即较治疗前下降2个log值以上者可在治疗满24周时再评估,否则提示其对抗病毒药物应答不良,应予以停药;治疗24周病毒转阴者可继续治疗至总疗程达48周时停药,24周时病毒未转阴者提示其对抗病毒药物应答不良,应予以停药。国际上曾有报道,基因1型HCV感染者抗病毒治疗48周获得SVR率仅为约45%,基因2/3型HCV感染者治疗24周后获得SVR率可达约70%^[18]。基因1型HCV感染者抗病毒应答率还存在种族差异,Yu等^[22]报道亚裔人群感染者可期望获得更高SVR率,其中HCV基因1型SVR率可达70%,HCV基因2/3型SVR率可接近90%^[23],这也与本研究结果相符。廖祥伟等^[24]报道指出,HCV 1b型感染者IL-28B SNP位点rs12979860 C等位基因高者SVR率可期获得更高SVR率。Suppiah等^[25]研究发现,TT基因型感染者的持续病毒学应答率为56%,而GT基因型感染者仅为36%;日本学

者Tanaka等^[6]研究发现, rs8099917TT基因型感染者持续病毒学应答率为64%, GT基因型感染者仅为13%。

综上所述, 综合考虑肝纤维化分期、HCV基因分型等各项基线指标的前提下, 对感染者HCV基因型及宿主IL-28B基因SNP进行检测, 尤其对于HCV基因1型和IL-28B rs12979860 CC和rs8099917 TT型患者, 可期优化抗病毒方案, 减少治疗中不良反应和并发症的发生率, 对减轻患者精神、经济负担等其他诸多方面具有极大促进作用。

参 考 文 献

- [1] Daw MA, El-Bouzedi A, Dau AA. Geographic distribution of HCV genotypes in Libya and analysis of risk factors involved in their transmission[J]. BMC Res Notes, 2015, 8(3):367-369.
- [2] Peng J, Lu Y, Liu W, et al. Genotype distribution and molecular epidemiology of hepatitis C virus in Hubei, Central China[J]. PLoS One, 2015, 10(9):e0137059.
- [3] Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection[J]. N Engl J Med, 2001, 345(1):41-52.
- [4] Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO consultation organized in collaboration with the viral hepatitis prevention board, Antwerp, Belgium[J]. Viral Hepat, 1999, 6(1):35-47.
- [5] Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL-28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance[J]. Nature, 2009, 461(7262):399-401.
- [6] Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of IL-28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C[J]. Nat Genet, 2009, 41(10):1105-1109.
- [7] Rao H, Wei L, Lopez-Talavera JC, et al. Distribution and clinical correlates of viral and host genotypes in Chinese patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(3):545-553.
- [8] World Health Organization. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection. 2014[EB/OL]. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf
- [9] 郭飞波. 慢性丙型肝炎患者外周血CD4⁺调节性T淋巴细胞水平的变化及其与抗病毒疗效的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(12):2317-2321.
- [10] 毛小荣, 张立婷, 蒋妮, 等. 丙型肝炎病毒基因型在中国大陆汉族慢性丙型肝炎患者中的分布特征[J]. 浙江大学学报(医学版), 2015, 3(4):417-422.
- [11] 中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12):1964-1979.
- [12] European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection[J]. Hepatol, 2011, 55(2): 245-264.
- [13] Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. Hepatology, 2011, 54(4):1433-1444.
- [14] Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in IL-28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus[J]. Nature, 2009, 461(7265):798-801.
- [15] 常艳, 郭晓磊, 曾征宇, 等. 丙型肝炎病毒感染者基因型的分布特征[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(9):856-858.
- [16] 程丹颖, 闫杰, 赵红, 等. 丙型肝炎病毒基因型和抗病毒治疗病毒学应答的相关性研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2013, 7(3):353-356.
- [17] Ferraro D, Urone N, Di MV, et al. HCV-1b intra-subtype variability: Impact on genetic barrier to protease inhibitors[J]. Infect Genet Evol, 2014, 23:80-85.
- [18] 慢性丙型肝炎抗病毒治疗专家委员会. 慢性丙型肝炎抗病毒治疗专家共识[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2009, 3(3):343-352.
- [19] Lee MH, Yang HI, Lu SN, et al. Hepatitis C virus genotype 1b increases cumulative lifetime risk of hepatocellular carcinoma[J]. Int J Cancer, 2014, 135(5):1119-1126.
- [20] AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus[J]. Hepatology, 2015, 62(3):932-954.
- [21] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015年更新版)[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2015, 9(5):590-607.
- [22] Yu ML, Chuang WL. Treatment of chronic hepatitis C in Asia: when East meets West[J]. Gastroenterol Hepatol, 2009, 24(3):336-345.
- [23] 陈新月, 尚佳, 杨瑞锋, 等. 难治性慢性丙型肝炎初治患者优化治疗后的病毒学应答率研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(6):412-417.
- [24] 廖祥伟, 凌云, 李新华, 等. 宿主IL-28B基因型联合病毒基因型对慢性丙型肝炎抗病毒疗效的预测[J]. 中国病毒病杂志, 2011, 1(1):35-40.
- [25] Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, et al. IL-28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy[J]. Nat Genet, 2009, 41(10):1100-1104.

(收稿日期: 2015-11-27)

(本文编辑: 孙荣华)

史昌河, 宋秀云, 魏阳, 等. 青岛地区宿主IL-28B基因多态性及HCV基因型对慢性丙型肝炎抗病毒疗效的影响[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11(1):45-50.