

· 实验室研究 ·

IL-28B 遗传多态性与乙型肝炎病毒感染后病毒自然清除和疾病进展关系的研究

焦晓磊 高英堂 景丽 刘彤 石文霞 郭华 杨斌 杜智

【摘要】 目的 探讨IL-28B基因rs8099917位点(T>G)单核苷酸多态性(SNP)与乙型肝炎病毒(HBV)感染后病毒自然清除和疾病进展的关系。方法 采用TaqMan SNP基因分型的方法对健康人群($n=144$)、感染HBV后自愈人群($n=143$)、HBV持续感染人群(肝硬化患者100例,肝癌患者99例)进行IL-28B基因rs8099917位点的多态性检测。结果 基因型和等位基因频率在各组及总体均符合Hardy-Weinberg遗传平衡。486例研究对象的基因型分布:TT型占89.3%、GT占10.5%、GG占0.2%;等位基因频率:T为94.5%、G为5.5%。该位点基因型和等位基因频率在各组间及各组内不同性别间的差异均无统计学意义($P>0.05$)。以健康组为对照经性别和年龄因素调整后,TG/GG型在自愈组、肝硬化组和肝癌组的OR值(95%CI)分别为1.589(0.735~3.437)、1.351(0.550~3.316)和1.704(0.717~4.052)。各临床特征在不同性别人群中与基因型分布的相关性分析显示,肝癌组中TG/GG型携带者r-GT II阳性的风险显著高于TT型($\chi^2=17.534, P=0.001$),OR值(95%CI)为14.821(3.227~68.064),特别是在男性中该关联更为密切($\chi^2=14.924, P=0.014$),OR值(95%CI)为45.000(2.772~730.571)。结论 IL-28B基因rs8099917位点与HBV感染后病毒自然清除可能不存在关联性,对慢性肝病进展的影响有待大样本深入分析。

【关键词】 乙型肝炎病毒;自然清除;基因,IL-28B

Studies on the relationship between polymorphism of IL-28B rs8099917 and the outcome of HBV infection JIAO Xiao-lei¹, GAO Ying-tang^{2,3}, JING Li², LIU Tong², SHI Wen-xia², GUO Hua², YANG Bin², DU Zhi². 1 Third Central Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300170, China; 2 Key Laboratory of Artificial Cell, Tianjin Third Central Hospital; 3 Postdoctoral Workstation of TEDA, Zibo High Technology Co., Ltd.

Corresponding author: GAO Ying-tang, Email: gaoyt816@163.com

This work was supported by grants from the Tianjin Research Project on Basic Science and Frontier Technology (No. 08JCYBJC08300) and Key Research Project of Tianjin Healthy Bureau (No. 11KG112).

【Abstract】 **Objective** To investigate the correlation between IL-28B rs8099917 polymorphism and the outcome of HBV infection. **Methods** Genotype of rs8099917(T>G) in IL-28B locus was determined by TaqMan SNP genotyping from 486 individuals which including 199 chronic HBV carriers (including 100 HBV-induced liver cirrhosis and 99 HBV-related HCC). 143 people with self-limited infection and 144 healthy people served as controls. Multivariate analysis was used to assess the effect of IL-28B rs8099917 SNP among all the studied groups. **Results** Distribution of genotype and allele of the rs8099917 locus were in accordance with Hardy-Weinberg equilibrium in different groups or with the total population. The frequencies of the rs8099917 TT, GT, GG genotypes were 89.3%, 10.5% and 0.2%, and the frequency of allele T and G accounted for 94.5% and 5.5%, respectively. In respect of genotype or allele frequency, there was no significant differences found among the groups ($P>0.05$). When comparing with the TT genotype, data from the multinomial logistic analysis showed that the ORs and (95% CI) of TG/GG genotypes were 1.589 (0.735-3.437), 1.351 (0.550-3.316) and 1.704 (0.717-4.052), respectively. The genotype frequencies in different groups with different clinical features showed that TG/GG genotypes significantly increased the risk of r-GT II (+) for individuals with HBV-related HCC ($\chi^2=17.534, P=0.001$), with OR as 14.821 (3.227-68.064). It was particularly so for males ($\chi^2=14.924, P=0.014$), with OR(95%CI) as 45.000(2.772-730.571). **Conclusion** IL-28B rs8099917 SNP had no correlation with the outcome of HBV infection.

【Key words】 Hepatitis B virus; Spontaneous clearance; Interleukin-28B

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.11.020

基金项目:天津市应用基础及前沿技术计划(08JCYBJC08300);天津市卫生局攻关项目(11KG112)

作者单位:300170 天津医科大学第三中心临床学院(焦晓磊);天津市人工细胞重点实验室(高英堂、景丽、刘彤、石文霞、郭华、杨斌、杜智);天津经济技术开发区企业博士后工作站天津市紫波高科技公司分站(高英堂)

通信作者:高英堂, Email: gaoyt816@163.com

人体感染乙型肝炎(乙肝)病毒(HBV)后,在宿主和病毒等因素的共同作用下,将呈现复杂多样的临床转归,包括病毒自然清除后自愈和持续感染进展为慢性肝炎、肝硬化或原发性肝癌^[1]。越来越多的证据表明,参与宿主免疫学应答的基因其遗传多态性在乙肝等感染性疾病的进展和转归过程中发挥重要作用^[2,3]。全基因组关联分析表明,干扰素-λ家族(IFN-λs)的IL-28B基因单核苷酸多态性(SNP)是迄今为止与病毒清除和抗病毒应答关联最密切的遗传因素之一^[4-7]。当该基因启动子区域上游的rs8099917位点为TG/GG型时,IL-28B表达量下降,导致细胞免疫功能低下,不利于病毒清除^[4,6,7]。来自亚洲、欧洲、非洲等不同种族和地区的研究证明,该位点TG/GG型降低感染者的病毒清除率和干扰素治疗应答率,增加疾病慢性化和恶性进展的风险^[7-10]。近期Li等^[11]的研究发现虽然该位点基因型和等位基因频率在健康人群、HBV感染后的自愈和慢性感染者中的差异无统计学意义,但IL-28B基因变异可能通过降低病毒载量和抑制肝脏炎症反应预防HBV感染后疾病的进展。为进一步验证该基因多态性与HBV感染的关系,本研究通过检测rs8099917位点基因型和等位基因在HBV感染后自愈者和持续感染者中的分布特点,探讨其与HBV感染后病毒自然清除和疾病进展间存在的关联。

材料与方法

1. 材料:参照2005年中华医学会《慢性乙型肝炎防治指南》和2009年《原发性肝癌规范化诊治专家共识》的诊断标准,收集2010年3月至2011年2月期间在天津市第三中心医院接受治疗的HBV持续感染者199例(其中乙肝肝硬化患者100例和HBV相关性肝癌患者99例)。以及同时在预防保健科进行健康查体的健康对照者144人和乙肝自愈者143例。各组研究对象均为天津地区汉族,且性别、年龄均匹配(表1)。自愈人群具有

曾感染HBV证据(抗-HBs、抗-HBe和抗-HBc三种抗体至少两种阳性,且HBsAg、HBeAg和HBV DNA均为阴性);肝功能各项指标均正常;无肝病史,或有明确的急性乙肝病史,未经任何治疗痊愈者。健康人群血常规及生化指标均正常,HBV免疫学标志均为阴性。各研究对象均抽取空腹外周静脉血3ml,分离血清、血凝块;血清-80℃保存,用于各项临床指标的检测;血凝块-20℃保存,用于基因组DNA的提取。本研究所有血液样本的收集、处理均经患者本人同意,并经天津市第三中心医院伦理委员会批准。

2. 方法:

(1)DNA提取:基因组DNA的提取采用酚-氯仿-异戊醇抽提法,具体操作步骤参照文献[12]。取DNA 2 μl进行1.5%琼脂糖凝胶电泳检测提取结果,并采用紫外分光光度仪检测DNA纯度。

(2)PCR扩增与基因型/等位基因分析:首先采用ABI PRISM® 7000 SDS对所提取的DNA进行PCR扩增,扩增体系为10 μl,含DNA模板1.5 μl、2×TaqMan Genotyping Master Mix 5 μl、40×TaqMan SNP Genotyping Assay Mix (rs8099917, C_11710096_10) 0.25 μl和超纯水3.25 μl。每96孔板设置3个空白对照(NTC)。反应条件为:95℃热变性5 min,

表1 各组研究对象人口统计学特征及临床特征分布

特征	健康对照组 (n=144)	自愈组 (n=143)	肝硬化组 (n=100)	肝癌组 (n=99)	合计 (n=486)
性别(男/女)	74/70	72/71	50/50	50/49	246/240
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	57.85 ± 5.539	57.58 ± 9.800	58.58 ± 8.741	59.04 ± 8.670	58.48 ± 7.377
HBsAg(-/+)	144/0	143/0	14/86	11/88	312/174
抗-HBc(-/+)	144/0	0/143	2/98	5/94	151/335
HBV DNA(copies/ml)					
<500/≥500	-	-	66/34	52/47	118/81
Child-Pugh分级(A/B/C)	-	-	27/61/12	40/52/7	67/113/19
AFP(μg/ml)					
≤20/20<x≤400/>400	-	-	72/23/5	33/37/29	105/60/34
r-GT II (-/+)	-	-	100/0	90/9	190/9
ALT(U/L)					
>40/≤40	0/144	0/143	27/72	34/48	61/407
$\bar{x} \pm s$	-	-	54.12 ± 117.275	53.40 ± 47.851	53.80 ± 92.296
AST(U/L)					
>40/≤40	0/144	0/143	11/88	14/68	25/443
$\bar{x} \pm s$	-	-	24.35 ± 41.194	29.65 ± 33.808	26.75 ± 38.016
TBIL(μmol/L)					
>21.7/≤21.7	0/144	0/143	62/36	45/37	107/360
$\bar{x} \pm s$	-	-	56.31 ± 79.356	33.61 ± 37.733	46.03 ± 64.789
饮酒史					
无(偶尔)/>10年(100 g/d)	-	-	79/21	79/20	158/41
吸烟史					
无(偶尔)/>5年(每日10支)	-	-	68/32	69/30	137/62

注:肝癌、肝硬化组各项临床资料均为入院后首次检查的结果;“-”数据资料未采集

92 °C 变性 20 s, 60 °C 退火 1 min, 共 45 个循环。在上述 PCR 基础上, 利用 ABI PRISM® 7000 SDS 通过读取荧光信号进行等位基因的 SNP 分析, 并根据散点图的分布情况分析各样品的基因型和等位基因。

3. 统计学分析: 采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析, 总体和各组样本基因型分布均经 Hardy-Weinberg (H-W) 遗传平衡检验。以行 × 列或连续校正 χ^2 检验分析基因型和等位基因在不同组别之间的差异, 以及各种临床特征在不同性别人群中与基因型分布的相关性。并采用多分类 logistic 回归分析, 调整年龄和性别, 计算 OR 值及其 95% CI。检验均为双侧, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. PCR 扩增和 SNP 分析: 基因组 DNA 经 IL-28B 双探针 PCR 扩增后(扩增曲线见图 1A), 进行 SNP 基因型分析(图 1B), 可见所有样品主要集中在 Y 轴和对角线 2 个区域, 个别样品位于原点和 X 轴位置。试剂盒提供的信息表明, 位于 X 轴的 VIC 探针代表等位基因 G, 位于 Y 轴的 FAM 探针代表等位基因 T, 空白对照位于对角线接近原点处。据此对各样本进行基因型分析: 靠近 X 轴的代表 GG 型, 靠近 Y 轴的代表 TT 型, 对角线位置代表杂合子 GT 型。

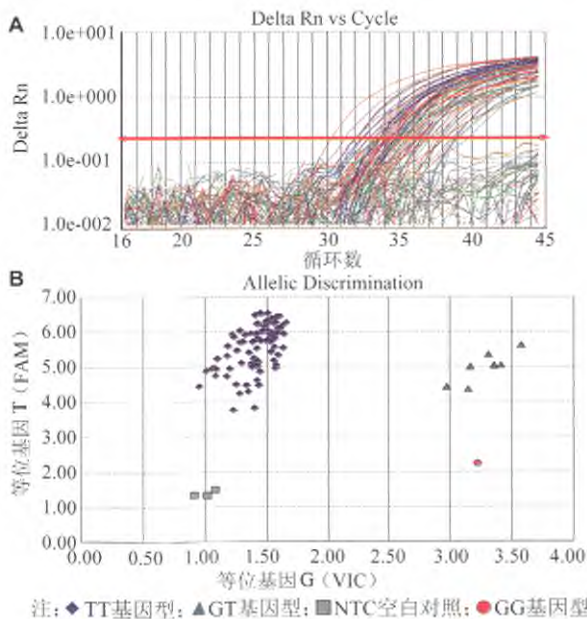


图 1 IL-28B 基因 rs8099917 位点的 PCR 扩增曲线图(A)和 SNP 分析图(B)

2. 各组基因型、等位基因频率分析: 基因型和等位基因分布在各组及总体均符合 H-W 遗传平衡(表

2)。基因型在全部 486 例研究对象中的分布: TT 基因型 89.3%、TG 型 10.5%、GG 型 0.2%; 等位基因频率: T 为 94.5%, G 为 5.5%。基因型和等位基因频率在健康组、自愈组以及持续感染组的差异均无统计学意义(基因型: $\chi^2 = 1.727, P = 0.631$; 等位基因: $\chi^2 = 1.459, P = 0.692$)。以健康组为对照经性别和年龄因素调整后, TG/GG 型在自愈组、肝硬化组和肝癌组的 OR 值(95% CI)分别为 1.589(0.735 ~ 3.437)、1.351(0.550 ~ 3.316)和 1.704(0.717 ~ 4.052), 见表 3。

表 2 IL-28B 8099917 位点在各组的基因型、等位基因频率和 H-W 遗传平衡检验

IL-28B	健康对照组	自愈组	肝硬化组	肝癌组	合计
TT	132(91.7)	125(87.4)	90(90.0)	87(87.9)	434(89.3)
GG	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	1(0.2)
TG	12(8.3)	18(12.6)	9(9)	12(12.1)	51(10.5)
T	276(95.8)	268(93.7)	189(94.5)	186(93.9)	919(94.5)
G	12(4.2)	18(6.3)	11(5.5)	12(6.1)	53(5.5)
H-W χ^2 值	2.43	0.65	1.83	0.42	0.15
H-W P 值	0.1 < P < 0.25	0.25 < P < 0.5	0.1 < P < 0.25	0.5 < P < 0.75	0.5 < P < 0.75

注: 括号外数据为例数, 括号内数据为频率(%)

表 3 IL-28 rs8099917 位点基因型和等位基因分布与病毒自然清除及疾病进展的关联分析

分组	TG/GG vs. TT		G vs. T	
	OR 值(95% CI)	P 值	OR 值(95% CI)	P 值
健康对照	1.0		1.0	
自愈	1.589(0.735 ~ 3.437)	0.239	1.496(0.706 ~ 3.172)	0.293
肝硬化	1.351(0.550 ~ 3.316)	0.512	1.458(0.626 ~ 3.396)	0.382
肝癌	1.704(0.717 ~ 4.052)	0.228	1.646(0.718 ~ 3.774)	0.239
肝硬化、肝癌	1.522(0.712 ~ 3.254)	0.279	1.550(0.752 ~ 3.194)	0.235

3. IL-28B rs8099917 位点基因型分布与临床特征的关系分析: 基因型和等位基因频率在健康组、自愈组、持续感染组中按性别因素进行分层分析, 结果表明差异无统计学意义(男性: 基因型 $\chi^2 = 0.480, P = 0.923$; 等位基因 $\chi^2 = 0.456, P = 0.928$ 。女性: 基因型 $\chi^2 = 2.707, P = 0.439$; 等位基因 $\chi^2 = 2.575, P = 0.462$) (表 4)。但分别对 HBsAg、抗-HBc、HBV DNA、肝功能 Child-Pugh 分级、甲胎蛋白(AFP)、r-谷氨酸转氨酶同工酶 II (r-GT II)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、吸烟史和饮酒史等临床特征在不同性别人群中进行分层分析时, 发现肝癌组 r-GT II (+) 与 TG/GG 型呈现显著的正相关($\chi^2 = 17.534, P = 0.001$), OR 值(95% CI) 为 14.821(3.227 ~ 68.064), 且在男性患者中该关联更为密切($\chi^2 = 14.924, P = 0.014$), OR 值(95% CI) 为 45.000(2.772 ~ 730.571)(表 5)。另外, 多个因素与 TG/GG 型虽无统计学关联, 但却在不同性别人群中

呈现一定的相关趋势:HBsAg(+)、HBV DNA(≥ 500 copies/ml)和 AFP(>20 ng/ml)在女性中呈现正相关,而在男性中则呈负相关;与此相反,TBIL(+)在男性呈正相关,在女性中则呈负相关;而 Child-Pugh 分级(B+C)和 AST(>40 U/L)与 TG/GG 型在不同性别人群中均呈现负相关趋势。

表 4 IL-28B 8099917 位点在各组的基因型、等位基因的性别因素分层分析

分组	性别	TT	TG+GG	T	G
健康对照	74/70	67(90.5)/	7(9.5)/	141(95.3)/	7(4.7)/
		65(92.9)	5(7.1)	135(96.4)	5(3.6)
自愈	72/71	64(88.9)/	8(11.1)/	136(94.4)/	8(5.6)/
		61(85.9)	10(14.1)	132(93.0)	10(7.0)
肝硬化	50/50	46(92.0)/	4(8.0)/	96(96.0)/	4(4.0)/
		44(88.0)	6(12.0)	93(93.0)	7(7.0)
肝癌	50/49	46(92.0)/	4(8.0)/	96(96.0)/	4(4.0)/
		41(83.7)	8(16.3)	90(91.8)	8(8.2)
合计	246/240	223(90.7)/	23(9.3)/	469(95.3)/	23(4.7)/
		211(87.9)	29(12.1)	450(93.8)	30(6.2)

注:男/女[括号外数据为例数,括号内数据为频率(%)]

讨 论

IL-28B(编码 IFN- $\lambda 3$)可通过诱导宿主高表达干扰素刺激基因(ISGs),在体内外介导 HBV、HCV 等多种病原体的免疫清除^[13]。近年研究发现,IL-28B 基因启动子区域及其上游存在多个与 HCV 清除和治疗应答密切相关的 SNP 位点,其中 rs8099917,rs12979860 两个位点的多态性对其抗病毒效能的影响最为显著,并在欧洲、非洲和亚洲等不同种族和地区的人群中得到广泛研究^[6,7,14,15]。研究证明,该位点可与转录因子相互作用进而影响 IL-28B 基因的表达或剪接,进一步干扰其抗病毒效能的发挥^[4,6,7]。也有证据表明,风险等位基因携带者(rs8099917 位点 G 等位基因,rs12979860 位点 T 等

位基因)治疗前肝细胞内 ISGs 表达水平增高,高表达的 ISGs 可通过激活干扰素抑制途径而降低干扰素- α 治疗效果^[16]。

人类基因组单体图谱计划提供的数据显示,在世界范围内 rs8099917 位点 G 等位基因频率具有较强的地域和人种特征:其中美国犹他州的欧洲裔白人为 18%、东京日本人为 8%、中国北京汉族人为 3%和尼日利亚伊巴丹的约鲁巴人为 2%(来自美国应用生物系统公司的该试剂盒附件说明);另有报道显示北欧挪威人为 17%^[17],澳大利亚人为 19%^[6]。本研究中 486 例天津地区汉族人 G 等位基因的频率为 5.5%。同时本研究显示该位点基因型和等位基因频率在健康人群、HBV 感染后不同临床转归人群中分布的差异无统计学意义,与台湾学者 Li 等^[11]的研究结果相似。但本文 TG/GG 型携带者 HBV 感染后转归为自愈的可能性,以及持续感染进展为肝硬化或者原发性肝癌的风险性均呈增高趋势,分别为 TT 型携带者的 1.589、1.522 倍,提示 TG/GG 型对于 HBV 感染者可能既是保护性因素又是风险性因素。这样看似矛盾的结果,提示该位点可能与 HBV 感染无关联性,或者还可能存在其他协同因素导致不同的临床进展,也不排除由于样本量较少导致的统计学偏倚。然而,有报道显示与该位点存在连锁不平衡的 rs12979860 位点(位于 IL-28B 基因启动子上游 3000 个碱基对位置)与 HBV 感染后疾病的自愈和进展也无关联性^[1,10]。这与以往报道的 IL-28B 风险等位基因能够降低 HCV 感染者病毒清除率和干扰素应答率的结果明显不同^[6,7,14-16]。探讨 IFN- λ 参与病毒清除的机制表明,对 HCV 而言,是通过诱导宿主产生大量抗病毒因子,进而激活内源性 RNase L 降解病毒的单链 RNA 和削弱病毒在细胞内

表 5 不同临床特征与 IL-28B rs8099917 位点基因型相关性的分析(OR 值 95%CI)

临床特征	合计	男性	女性
	TG/GG vs. TT	TG/GG vs. TT	TG/GG vs. TT
HBsAg(+/-)	1.008(0.539 ~ 1.883)	0.547(0.211 ~ 1.420)	2.023(0.852 ~ 4.804)
HBsAg(+/-) ^a	0.619(0.290 ~ 1.322)	0.306(0.098 ~ 0.953)	1.130(0.396 ~ 3.224)
抗-HBc(+/-)	1.399(0.723 ~ 2.704)	1.046(0.412 ~ 2.656)	1.823(0.709 ~ 4.684)
HBV DNA(copies/ml, <500 vs. ≥ 500)	1.244(0.510 ~ 3.034)	0.780(0.176 ~ 3.459)	1.742(0.559 ~ 5.430)
Child-Pugh 分级(B+C vs. A)	0.570(0.233 ~ 1.397)	0.438(0.102 ~ 1.875)	0.690(0.219 ~ 2.180)
AFP(ng/ml, >20 vs. ≤ 20)	1.133(0.467 ~ 2.748)	0.780(0.176 ~ 3.459)	1.302(0.416 ~ 4.075)
r-GT II(+/-) ^b	14.821(3.227 ~ 68.064)	45.000(2.772 ~ 730.571)	7.600(1.192 ~ 48.437)
ALT(U/L, >40 vs. ≤ 40)	0.736(0.284 ~ 1.909)	0.932(0.209 ~ 4.150)	0.571(0.162 ~ 2.014)
AST(U/L, >40 vs. ≤ 40)	0.426(0.140 ~ 1.298)	0.274(0.058 ~ 1.288)	0.565(0.102 ~ 3.113)
TBIL(μ mol/L, >21.7 vs. ≤ 21.7)	0.974(0.377 ~ 2.516)	1.006(0.226 ~ 4.477)	0.876(0.253 ~ 3.031)
吸烟史(Y/N)	0.810(0.301 ~ 2.181)	1.340(0.302 ~ 5.941)	1.231(0.133 ~ 11.396)
饮酒史(Y/N)	0.578(0.162 ~ 2.055)	0.853(0.192 ~ 3.784)	-

注:^a不含健康组;^b仅 9 例肝癌患者 r-GT II 阳性,只在肝癌组中分析

的运输而实现的;而风险等位基因可使IL-28B本身表达下降,进一步导致抗病毒因子表达减少^[13]。另一方面,对于HBV则是通过阻止HBV RNA-核衣壳的装配而抑制HBV复制^[18]。因此,本文结果提示该位点可能并不参与IL-28B对HBV DNA复制的抑制。

本研究在分析各临床特征在不同性别人群中同基因型之间的关系时发现,携带TG/GG型的HBV相关肝癌患者r-GT II阳性的风险是TT型的14.821倍,且在男性中,该相对风险度更高(45.000倍),但由于肝癌患者中r-GT II阳性的例数仅有9例,因此二者之间的关联仍需大样本的验证。肿瘤标志物r-GT II是肝癌诊断、鉴别诊断以及判断肝癌疗效和预后的常用指标之一。能否通过该标志物与TG/GG型的显著关联性解释TG/GG型与HBV感染后疾病恶性进展的关系还有待进一步的研究。同时,HBsAg(+)、HBV DNA(≥ 500 copies/ml)、AFP(> 20 ng/ml)和TBIL(+)等因素与TG/GG型虽无统计学关联,但是在不同性别人群中表现出不同的相关趋势,目前尚不明确造成这种差别的原因,考虑可能是由于性激素、男女生活方式(如吸烟、饮酒)以及基因-环境作用等在男女性别中的差异,导致TG/GG型在不同性别HBV感染者中对于机体免疫反应产生的影响不同,导致病毒清除率不同^[12],进而影响疾病的临床表现和转归趋势,更为明确的机制有待进一步研究探讨。

总之,同以往有关IL-28B rs8099917位点SNP与HCV感染关系的报道有所不同,本研究表明其与HBV感染后的病毒自然清除可能不存在相关性。本研究中TG/GG型同r-GT II显著的关联性,提示该位点多态性可能与HBV感染后疾病恶性进展间存在一定关联。为验证该结论的准确性,本研究将在扩大样本量的基础上,联合考察IL-28B的多个SNP位点的关联性,并结合IL-28B水平检测和干扰素治疗等情况,就该位点同HBV清除和疾病进展的关系做进一步的深入探讨。

参 考 文 献

- [1] Martin MP, Qi Y, Goedert JJ, et al. IL-28B polymorphism does not determine outcomes of hepatitis B virus or HIV infection. *J Infect Dis*, 2010, 202(11): 1749-1753.
- [2] Thio CL. Host genetic factors and antiviral immune responses to hepatitis C virus. *Clin Liver Dis*, 2008, 12(3): 713-726.
- [3] Romero-Gomez M, Eslam M, Ruiz A, et al. Genes and hepatitis C: susceptibility, fibrosis progression and response to treatment. *Liver Int*, 2011, 31(4): 443-460.

- [4] 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. *Nat Genet*, 2009, 41(10): 1105-1109.
- [5] Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*, 2009, 461: 399-401.
- [6] Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet*, 2009, 41(10): 1100-1104.
- [7] 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. *Gastroenterology*, 2010, 138(4): 1338-1345.
- [8] Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in IL28B and to spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*, 2009, 461: 798-801.
- [9] Fabris C, Falletti E, Cussigh A, et al. IL-28B rs12979860 C/T allele distribution in patients with liver cirrhosis: role in the course of chronic viral hepatitis and the development of HCC. *J Hepatol*, 2011, 54(4): 716-722.
- [10] Montes-Cano MA, Garcia-Lozano JR, Abad-Molina C, et al. Interleukin-28B genetic variants and hepatitis virus infection by different viral genotypes. *Hepatology*, 2010, 52(1): 33-37.
- [11] Li WY, Jiang YF, Jin QL, et al. Expression and gene polymorphisms of interleukin 28B and hepatitis B virus infection in a Chinese Han population. *Liver Int*, DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02507.x.
- [12] Liu JJ, Gao YT, Du Z, et al. Relationship between the MTHFR C677T polymorphism and the outcome of hepatitis B virus infection. *World Chin J Digro*, 2010, 18(15): 1555-1562. (in Chinese)
刘娟娟, 高英堂, 杜智, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因C677T多态性与HBV感染后疾病转归的研究. *世界华人消化杂志*, 2010, 18(15): 1555-1562.
- [13] Hui XW, Chen H, Huang BR, et al. The latest research progress of IFN- λ s. *Chin Biotechnol*, 2010, 30(4): 95-100. (in Chinese)
惠希武, 陈虹, 黄炳仁, 等. IFN- λ s的最新研究进展. *中国生物工程医学杂志*, 2010, 30(4): 95-100.
- [14] McCarthy JJ, Li JH, Thompson A, et al. Replicated association between an interleukin-28B gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterology*, 2010, 138: 2307-2314.
- [15] 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. *Hepatology*, 2011, 53(1): 7-13.
- [16] Ahlenstiel G, Booth DR, George J, et al. IL28B in hepatitis C virus infection: translating pharmacogenomics into clinical practice. *J Gastroenterol*, 2010, 45(9): 903-910.
- [17] Moghaddam A, Melum E, Reinton N, et al. IL28B genetic variation and treatment response in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection. *Hepatology*, 2011, 53(3): 746-754.
- [18] Pagliaccetti NE, Robek MD. Interferon-lambda in the immune response to hepatitis B virus and hepatitis C virus. *J Interferon Cytokine Res*, 2010, 30(8): 585-590.

(收稿日期: 2011-05-17)

(本文编辑: 张林东)