

宿主遗传基因多态性与丙型肝炎病毒感染转归的关系

崔倩, 丁克琴, 喻荣彬

崔倩, 丁克琴, 喻荣彬, 南京医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系 江苏省南京市 210029

喻荣彬, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事传染病流行病学、分子流行病学和行为流行病学方面的研究。

国家科技重大专项课题基金资助项目, No. 2009ZX1004-904

作者贡献分布: 本综述由崔倩、丁克琴及喻荣彬共同完成; 喻荣彬审校。

通讯作者: 喻荣彬, 教授, 210029, 江苏省南京市, 南京医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系. rongbinyu@njmu.edu.cn
电话: 025-86862815

收稿日期: 2010-07-07 修回日期: 2010-07-28

接受日期: 2010-08-03 在线出版日期: 2010-09-18

Relationship between host genetic polymorphisms and the outcome of hepatitis C virus infection

Qian Cui, Ke-Qin Ding, Rong-Bin Yu

Qian Cui, Ke-Qin Ding, Rong-Bin Yu, Department of Epidemiology and Biostatistics, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: the National Mega-project of Science Research Foundation, No. 2009ZX1004-904

Correspondence to: Professor Rong-Bin Yu, Department of Epidemiology and Biostatistics, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. rongbinyu@njmu.edu.cn

Received: 2010-07-07 Revised: 2010-07-28

Accepted: 2010-08-03 Published online: 2010-09-18

Abstract

Acute hepatitis C virus (HCV) infection can induce host innate and adaptive immune responses. Approximately 15%-25% of HCV-infected patients successfully eliminated the virus whereas the majority of these patients developed chronic liver disease, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Numerous studies have demonstrated that host genetic polymorphisms may lead to differences in host immune function and therefore influence the clinical outcome of HCV infection. This review briefly summarizes the relationship between host genetic polymorphisms and the outcome of HCV infection.

Key Words: Hepatitis C virus; Infection; Gene; Polymorphism; Outcome

Cui Q, Ding KQ, Yu RB. Relationship between host genetic polymorphisms and the outcome of hepatitis C virus infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(26): 2731-2738

摘要

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)急性感染后可引起机体一系列固有及适应性免疫反应。约有15%-25%的HCV感染可被宿主免疫反应所自限清除,而大多数则呈慢性持续性感染,发展为慢性活动性肝炎、肝硬化及肝细胞癌。大量研究证实宿主遗传基因的多态性可能会导致机体免疫功能状态的差异,进而影响到HCV感染的不同临床结局。本文主要对相关的潜在基因多态性与HCV感染转归的关系进行综述。

关键词: 丙型肝炎病毒; 感染; 基因; 多态性; 转归

崔倩, 丁克琴, 喻荣彬. 宿主遗传基因多态性与丙型肝炎病毒感染转归的关系. *世界华人消化杂志* 2010; 18(26): 2731-2738

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2731.asp>

0 引言

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)在中国和世界范围内已成为慢性肝炎(chronic hepatitis)、肝硬化(cirrhosis)和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的主要病因之一^[1,2]。HCV感染的主要危险因素是静脉注射吸毒和输血。HCV的高度变异性、泛嗜性、免疫耐受、免疫损伤等因素是导致HCV感染慢性化的重要原因。虽然目前聚乙二醇干扰素和利巴韦林的联合应用使慢性丙型肝炎患者的治疗效果有了明显改善,但是仍有近50%的患者有持续病毒反应。推测除了与病毒本身的因素有关外,更重要的是与不同个体的遗传学差异有关,这种差异导致机体针对HCV感染所发生的免疫反应不同。近年来国内外有关宿主遗传基因多态性与疾病关系的研究成果不断涌现,现将其中有关的一些宿主基因多态性与HCV感染转归关系的研究进展作简要介绍。

■背景资料

丙型肝炎病毒是慢性肝炎、肝硬化和肝细胞癌的主要病因之一,但其感染转归机制尚不明确,除与病毒本身和环境因素有关外,宿主的遗传基因多态性可能是影响丙型肝炎发生、发展和预后的重要因素之一。因此对于HCV感染转归机制的研究具有重要的科学意义。

■同行评议者

党双锁, 教授, 西安交通大学第二医院感染科

■ 研究前沿

目前在研究与HCV感染转归密切相关的宿主遗传基因领域中已取得了一些成果,但大多数研究得出的结论不一,故仍需广泛深入研究遗传基因对其感染转归的影响,这是阐明HCV感染转归机制的有效途径。

1 人类白细胞抗原基因多态性与HCV感染转归的关系

人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)是人类的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC),编码HLA的基因为位于人类第6对染色体的短臂上紧密连锁的基因群。传统上,分为3个基因区:HLA-I类、II类和III类基因,分别编码HLA-I、HLA-II和HLA-III抗原。宿主对HCV的细胞免疫反应在很大程度上取决于人类HLA基因系统所编码的HLA分子对病毒表位的加工和递呈,推测HLA基因多态性可影响HCV的感染和转归。

1.1 HLA-I类基因多态性与HCV感染转归的关系 HLA-I类分子分布于所有有核细胞表面,是CD8⁺ T淋巴细胞识别标志之一,诱导CD8⁺细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)对病毒感染细胞的杀伤和溶解,其基因包括HLA-A、B、C及E-L位点的等位基因。一项针对女性HCV感染者的单因素研究发现,HLA-A*03, B*27, Cw*01在自限清除者中出现的频率明显高于持续感染者,且HLA-B*27与病毒的自限清除显著相关^[3]。而Thio等^[4]研究急性HCV感染与HLA的关系,发现HLA-A*1101、B*57及Cw*010与病毒清除具有相关性, A*2301、Cw*04与病毒持续状态相关。来自一项针对非洲人群的研究同样证实HLA-B*57与病毒清除密切相关^[5]。推测可能是由于种族差异、性别以及病毒基因型不同所致。

1.2 HLA-II类基因多态性与HCV感染转归的关系 HLA-II类基因区包括HLA-DR, DQ, DP 3个亚区; DR亚区有10个基因座: DRA, DRB1-B9; DQ亚区有5个基因座: DQA1-2及DQB1-3; DP亚区有4个基因座DPA1, DPB1, DPA2, DPB2,其中以研究DR、DQ与疾病的相关性最为重要。HLA-II类区域内与免疫反应有关的基因尚有抗原处理相关转运体(transporter-associated antigen processing, TAP)基因和低分子量蛋白酶体(low molecular weight protein, LMP)基因,他们均参与免疫反应过程。

近年来,国内外对HLA-II类基因多态性和HCV感染转归的关系进行了许多研究,发现存在明显的地域差异。HLA-DQB1*0301是唯一一个已为不同研究者在多个种族的研究中所证实的慢性丙型肝炎患者中有利于HCV清除的保护性基因位点。可能的机制是DQB1*0301基因能有效地将HCV递呈给T淋巴效应细胞,激活或介

导细胞免疫反应,从而发挥对HCV感染的保护作用。Asti等^[6]对意大利人的研究发现,慢性肝病患者DRB1*1101出现的频率明显升高,并与疾病严重性正相关。日本学者Kuzushita等^[7]对肝功能及肝组织学正常的HCV携带者和慢性丙型肝炎/肝硬化的患者进行研究,发现DRB1*1101、DRB1*1302、DQB1*0604多见于HCV携带者,可能对机体具有保护作用;而DRB1*0405、DQB1*0401在慢性肝病中更常见,与丙型肝炎的慢性化有关。同样, Aikawa等^[8]报道HLA-DRB1*0405和DQB1*0401等位基因在HCV相关性肝硬化或肝癌人群中的检出率分别为27.6%和24.6%,显著高于其在慢性丙型肝炎患者中的检出率(14.0%和12.0%),提示HLA-DRB1*0405和DQB1*0401等位基因的存在易使HCV感染进展成肝硬化或肝癌。Barrett等^[9]还发现爱尔兰女性丙型肝炎患者HLA-DRB1*01位点与HCV的自然清除有关。Minton等^[10]还发现,英国人DRB1*1101与DRB1*0301存在严重的连锁不平衡, DRB1*1101-DRB1*0301单倍体的存在与病毒的自然清除有关。上述研究提示,在考虑单一基因位点对慢性丙型肝炎感染转归影响的同时,还应注意具有种族差异的基因连锁不平衡的重要作用。

TAP基因位于HLA-II类DP与DQ之间,由TAP1和TAP2两个亚单位组成,在机体抗肿瘤、抗病毒的细胞免疫中起着转运抗原肽的作用。LMP包括LMP2和LMP7两个活性单位,参与HLA-II类分子呈递抗原的加工过程。Kuzushita等^[7]研究发现丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)水平正常的HCV携带者中TAP2*0103出现的频率显著高于慢性肝炎患者。Akuta等^[11]对HCV抗体阳性的肝硬化及慢性丙型肝炎的TAP基因多态性比较分析中发现,肝硬化组TAP2*0201的频率显著高于慢性丙型肝炎组。而Sugimoto等^[12]在研究慢性丙型肝炎患者接受干扰素治疗的应答效果中发现, TAP1、TAP2、LMP2基因在产生持续应答者中与无应答者相比没有差异。而LMP7-K基因在持续应答者中出现的频率比无应答者高2.3倍,提示LMP7是影响慢性丙型肝炎患者干扰素治疗效果的一个重要因素。

1.3 HLA-III类基因多态性与HCV感染转归的关系 HLA-III类基因区位于I类和II类基因区之间,其中与免疫系统有关的基因包括补体基因C2、Bf、C4a、C4b及肿瘤坏死因子(tumor

necrosis factor, TNF)A、B和热休克蛋白70(heat shock protein, HSP70). HLA-III类基因具有明显的多态性, 但是关于补体基因能否影响HCV疾病进展、转归的报道极少, 意大利学者Pasta等^[13]通过调查家族聚集性肝硬化患者与HLA-III类基因的相关性, 得出C4QO是家族聚集性丙型肝炎相关性肝硬化的独立危险因素($OR = 2.7$, $95\%CI = 1.83-3.96$), 而Bf基因与家族聚集性肝硬化无关. HSP70基因家族有3个基因, HSP70-1、HSP70-2和HSP70-HOM, 其产物参与炎症和应激反应, 并作为分子伴侣在内源性抗原加工提呈中起作用. 研究报道HSP与受体的结合可激活细胞信号传导通路, 诱导抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)分泌细胞因子及趋化因子, 增加抗肿瘤效应^[14]. Chuma等^[15]分析了对HSP70进行检测作为HCC早期诊断的可靠性, 可将敏感地区分癌前病变、正常肝脏及早期HCC的不同变化. 但是未见HSP70基因多态性与HCV感染转归关系的报道.

2 Th细胞主要细胞因子基因多态性与HCV感染转归的关系

辅助T(helper T, Th)淋巴细胞是免疫调节的核心细胞, 其核心作用主要通过细胞因子调节网络实现. Th1是其主要的一种, 主要产生IFN- γ 和IL-2, 通过介导细胞免疫, 用于宿主的抗病毒, 刺激CTL的分化增殖发挥细胞毒效应, 刺激自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)的杀伤作用等. Th2类细胞因子主要分泌IL-4、IL-10等, 主要刺激B淋巴细胞分化增殖, 产生抗体. Th1和Th2细胞因子的功能互相拮抗, 两者功能的平衡和消长是免疫调节的核心环节. Th细胞亚群失衡将严重扰乱体液免疫和细胞免疫, 在HCV感染者慢性化及不同临床转归中起着十分重要的作用.

IFN- γ 作为一种新型细胞活性因子, 具有抗病毒、抗细胞增殖、免疫调节等生物学活性, 且对一些慢性肝炎患者治疗有一定疗效, 其含量的减少易使细胞免疫反应减弱, 机体不能有效清除病毒, 以致病毒感染持续存在, 甚至使病情发展为肝硬化、HCC. IL-2则对T淋巴细胞、B淋巴细胞和NK的增殖分化具有较强的免疫调节作用. Huang等^[16]研究发现IFN- γ 启动子区-764位G突变与HCV的清除及治疗的持续反应有关, 分析原因可能是由于-764位G突变与NF- κ B基序有较高的亲和力, 以致IFN- γ 启动子区活性升高. 高秋菊^[17]研究显示携带IFN- γ +874位AA

基因型的个体感染HCV的相对危险度是TA基因型的3.23倍, AA基因型与宿主体内IFN- γ 含量的减少密切相关, 且其研究发现不同临床转归者IL-2-330位TT基因型频率明显高于对照组, 提示其可能机制是IL-2-330 TT基因型和T等位基因分布明显增多, 使体内表达IL-2产量减低, 导致细胞免疫功能低下, 影响了机体清除病毒.

在HCV感染引起的肝脏损害中, IL-10、IL-4作为一种重要的抗炎因子, 对肝脏可能有一定的保护作用, 但同时也能降低其血清TNF- α 和IFN- γ 的水平. 有报道认为, 高水平的IL-10能强烈抑制Th1细胞功能, 因而不利于机体免疫系统清除病毒, 致使HCV感染持续存在^[18]. 而IL-10产生的多少, 与其基因多态性有密切关系. Turner等^[19]报道IL-10-1082位G-A的突变可以使IL-10的产生减少. Vidigal等^[18]研究显示慢性HCV感染者IL-10-1082位GG基因型检出率为34.6%, 显著高于正常人(16.7%), 提示-1082位GG基因型与HCV感染慢性化形成密切相关, 但也有学者认为IL-10-1082位GG基因型频率在HCV自发清除者中明显高于持续HCV携带者^[20]. 另有研究认为IL-10启动子-592位点AA基因型可能与IL-10的低水平分泌有关^[21]. 而Knapp等^[22]调查研究IL-10启动子基因多态性与HCV感染的结局、对治疗的反应及纤维化发展的相关性中发现, HCV的感染清除与IL-10-592位AA基因型有关($OR = 2.05$, $P = 0.028$), 持续感染与IL-10-1082GG基因型有关($OR = 0.48$, $P = 0.018$). Rosenwasser等^[21]报道IL-4启动子区-589位T等位基因较C等位基因能增强IL-4启动子的启动, 使IL-4表达增加, IL-4通过下调前炎症介质而调节炎症反应, 从而发挥其在肝脏炎症损伤作用中的保护作用. 但未发现IL-4-589位点基因多态性与慢性HCV感染及其临床转归和病毒复制之间有统计学关系.

3 TNF基因多态性与HCV感染转归的关系

TNF是体内具有多种生物活性的重要细胞因子, 有抗肿瘤、抗病毒感染及免疫调节作用. 其基因与MHC基因紧密连锁, 位于MHC-III类基因区内, 临近MHC-II-HLA DRB1和DQB1, 此两区与HCV的自限清除有关, 故TNF- α 可能与HCV的清除也有关联. TNF基因的多态性与TNF的分泌水平密切相关, 在TNF基因启动子区域G对A的突变在308位^[23]和238位^[24]均影响着TNF- α 的表达. TNF- α 分泌不足可以阻碍病毒清除导致慢性

■相关报道

David等研究显示, IL-28B基因附近rs12979860位点的CC基因与HCV感染自限清除有关联. 同时, Ge等研究发现IL-28B基因附近的基因变异(T/T变异为C/C)是影响丙型肝炎治疗的关键因素.

■创新盘点

本文从宏观角度简要概述了可能会影响HCV感染转归的一些潜在的宿主遗传基因,有助于今后HCV感染转归机制的深入研究及疾病防治工作的开展。

感染。

Höhler等^[25]研究报道慢性丙型肝炎患者TNF- α 启动子区-238位等位基因A的检出率为18.7%,显著高于健康对照组,提示TNF- α 启动子区-238位核苷酸变异(G \rightarrow A变异)与HCV感染慢性化形成有关。Rosen等^[26]研究显示TNF- α 启动子区-238位核苷酸为A者的血清病毒水平显著高于-238位为G者,提示TNF- α 启动子区基因多态性即使与机体对HCV的易感性无关,也可能与HCV感染慢性化的形成有一定关系。同样,Dai等^[27]研究发现TNF- α 启动子区-308位A等位基因是影响干扰素联合治疗后HCV持续免疫应答的独立危险因素,这在HCV I b型感染者中尤为显著。而毛小荣等^[28]在调查我国甘肃地区HCV感染者与TNF- α 基因启动子-308位基因多态性的关系中发现HCV感染者A与G等位基因与HCV感染均无相关性,但根据患者ALT水平不同进行分组,分析发现A等位基因与ALT水平升高有一定的相关性。但Yee等^[29]报道TNF- α 启动子-238A和-308A变异分别使肝硬化的危险性增加了3.2倍和5.1倍。提示启动子区基因多态性与慢性感染者肝损害程度及肝硬化的发生密切相关。

4 TGF- β 1基因多态性与HCV感染转归的关系

转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)是一种强效的促纤维化的细胞因子,可以通过刺激细胞外基质的合成并抑制其降解而促进纤维化的形成。此外还通过抑制NKC的活性及抑制外周血单个核细胞中IFN- γ 和TNF- α 的产生来抑制免疫反应。很多文献报道,TGF- β 1分子的含量主要受遗传控制,与其基因多态性存在密切的关系。TGF- β 1基因有8个位点存在多态性,其中3个位于启动子区,即-509C>T、-800G>A、-988C>A;3个位于编码区,即codon10、codon25、codon263。而高春芳^[30]认为在TGF- β 1基因的8个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点中,中国人在-800、-988位点及codon25、codon263基本不存在基因多态性,常见的变异主要存在于-509C>T和codon10。

TGF- β 1调节障碍可能会导致HCV感染发展为肝硬化甚至肝癌。Grainger等^[31]认为TGF- β 1基因启动子区-509位T等位基因与血浆中分泌较高水平的TGF- β 1有关联。Kimura等^[32]认为低水平的TGF- β 1会缓解对NKC的抑制效应,有利于HCV

的清除,其研究认为TGF- β 1基因启动子区-509位C SNP与产生较高的HCV清除率关系密切。同样,Barrett等^[33]通过研究TGF- β 1的两个非编码区基因得出与分泌低水平TGF- β 1有关的单倍体基因型与HCV的清除有关联。日本学者Kimura等^[32]研究证实了启动子区-509位C等位基因与TGF- β 1启动子区活性降低有关,从而影响了TGF- β 1的表达,而低水平含量的TGF- β 1有助于HCV的清除。

杨再兴等^[34]研究报道TGF- β 1基因codon25在所研究的样本中并不存在基因多态性。而房婕等^[35]研究发现codon25的基因多态性与HCV的感染及与HCV相关肝硬化的发生均无相关性,但codon25 G等位基因频率在ALT升高组显著高于ALT正常组。密码子25 G等位基因是高分泌型等位基因,G等位基因预示血清中TGF- β 1水平较高,而较高水平的TGF- β 1能抑制多种免疫细胞功能,推测可能是影响HCV感染结局的重要因素之一。Pereira等^[36]研究也认为TGF- β 1密码子25 C等位基因是HCV感染及肝纤维化的保护基因。日本学者Suzuki等^[37]报道密码子10基因多态性与肝纤维化的进展没有相关性。Gewaltig等^[38]研究显示TGF- β 1基因多态性与HCV感染所致肝纤维化进展速度相关,密码子10位点亮氨酸(Leu)/脯氨酸(Pro)和Pro/Pro基因型者发生纤维化的速度比Leu/Leu基因型者快3倍。Kim等^[39]研究发现密码子10位点Pro/Pro或Leu/Pro基因型者发生肝癌的风险低于Leu/Leu基因型者。然而对于密码子10基因型是否影响丙型肝炎感染转归尚需进一步证实。

5 干扰素诱导的抗病毒蛋白基因多态性与HCV感染转归的关系

机体抗病毒状态建立后,能产生大量抗病毒蛋白,包括双链RNA活化的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(double-stranded-RNA-activated serine/threonine protein kinase, PKR),2'-5'寡腺苷酸合成酶(oligoadenylate synthetase, OAS)基因家族和抗黏病毒(myxovirus resistance, Mx)蛋白。PKR有控制基因转录、翻译等功能,对细胞的生长和凋亡也具有深刻的影响。OAS系统可以导致单链RNA的分裂。Mx蛋白通过削弱胞内病毒运输而阻碍病毒的复制。这些蛋白的编码基因多态性与HCV的感染转归及对治疗的反应有着密切的关系^[40]。

Knapp等^[40]研究发现OAS-1的3'非编码区的

GG基因型与HCV持续感染有关, 但与干扰素治疗反应无关, 而PKR基因-168位点的TT基因型有助于HCV的自限清除. Suzuki等^[41]研究显示MxA基因-88位点的G/T多态性与HCV的感染以及IFN的治疗效果有关. 该位点T等位基因阳性患者比阴性患者更易于产生对IFN治疗的持久反应, 提示T等位基因可能是一个有利于病毒清除的保护性因素, 其机制可能在于MxA基因-88位点T等位基因的改变提高了该基因序列与干扰素刺激反应元件(interferon stimulated response element, ISRE)的同源性, 与此前日本学者Hijikata等^[42]报道的MxA基因-88位点的GG纯合子与IFN治疗无效有关的结果相一致.

6 IFN- λ 基因多态性与HCV感染转归的关系

IFN- λ (包括IL-29、IL-28A和IL-28B)是一组由病毒或双链RNA诱导的多种细胞如外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PMBC)、树突状细胞(dendritic cell, DC)和HeLa细胞产生的新型白细胞介素. IFN- λ 基因位于19号染色体上, 其中IL-29基因有5个外显子, IL-28A和IL-28B基因含6个外显子, 他们均是通过诱导其独特的II型细胞因子受体IL-28R α 和IL-10R β 异二聚体化, 活化Jak-STAT信号通路来干扰病毒复制、上调MHC-I表达, 进而调节固有免疫和获得性免疫系统来抵抗病毒的入侵, 在抗病毒免疫中发挥着重要作用.

美国学者Thomas等^[43]通过在388例HCV自限清除者与620例HCV持续感染者的分组比较中发现, IL28B基因附近基因的rs12979860位点的CC基因型与HCV的自限清除有关联. 同时Ge等^[44]在一项抗HCV治疗研究中用全基因组关联分析了1 600多例患者的基因型, 发现编码IFN- λ 3的IL28B基因附近基因的变异(T/T变异为C/C)是影响丙型肝炎治疗的关键因素, 无论是对欧洲系($P = 1.06 \times 10^{-25}$)还是对非洲系患者($P = 2.06 \times 10^{-3}$), 该突变会使治疗效果翻倍. 提示该基因多态性与HCV感染者聚乙二醇化干扰素与利巴韦林联合用药后的治疗效果有关. 日本学者Tanaka等^[45]也证实IL-28B基因与HCV的IFN治疗效果有关, 可能是一种能够预测丙型肝炎治疗预后的生物学标记.

7 低密度脂蛋白受体基因多态性与HCV感染转归的关系

低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein recep-

tor, LDLR)是一种细胞膜表面的糖蛋白, 他通过介导血浆胆固醇的主要载体LDL进入细胞, 在脂类的转运过程和维持体内胆固醇平衡中起重要作用. 研究表明, LDLR是HCV的主要细胞膜受体^[46], 能促进HCV及黄病毒属其他病毒的入胞. LDLR基因位于第19号染色体短臂末端, 由18个外显子和17个内含子组成, 编码860个氨基酸的受体前体蛋白. LDLR基因异常突变可引起LDLR的功能变化, 导致血浆脂蛋白代谢障碍.

Hennig等^[47]研究发现在LDLR基因外显子10的13 397位点多态性(G \rightarrow A变异)与HCV的自限清除有关联; 3'非编码区的31 125位点多态性(G \rightarrow A变异)与HCV治疗后病毒的持续应答有关. 这与德国学者Mas Marques等^[48]得出的结果一致, 但他们发现这些关联仅存在于HCV-1型感染者. 这些结果提示LDLR基因突变改变了mRNA的稳定性, 影响了LDLR水平的表达, 以致患者感染HCV或治疗后产生了不同的临床结局. 而李晗等^[49]则认为LDLR基因外显子12 Hinc II位点多态性(第16 730位核苷酸T \rightarrow C变异)对HCV的感染及感染后的结局可能不起主要作用. 这可能是由于不同种群之间在LDLR基因多态性位点的存在与频率的差异性所致.

8 血色病基因多态性与HCV感染转归的关系

血色病(hemochromatosis, HFE)基因是一种与铁代谢有关的基因, 铁离子可以促进HCV复制, 增加氧化作用, 耗竭肝保护因子, 损害宿主免疫. 血清铁负荷的指标在慢性丙型肝炎患者中常升高, 铁负荷过度会导致或促进肝脏损伤和纤维化. HFE基因是类MHC-I型基因, 他位于第6对染色体的短臂上, HFE基因突变可通过增加铁存储或调节免疫应答而影响慢性肝病的发生发展. 目前已确定有两种突变, 一个是HFE蛋白的第282位的Cys残基被Tyr取代(C282Y); 二是第63位的His残基被Asp取代(H63D).

Smith等^[50]报道C282Y突变频率在丙型肝炎患者和健康对照两组间无明显差异, C282Y突变者血清铁水平和转铁蛋白饱和度较无突变者明显增高, 肝纤维化积分及坏死性炎症活动度也增高, 且有突变者40%发生肝硬化, 而无突变者仅8.7%发生, 提示C282Y突变在慢性丙型肝炎患者中与肝纤维化相关. 但Kazemi-Shirazi等^[51]报道HFE基因突变与肝纤维化及炎症活动度无明显相关, 肝硬化和无肝硬化患者相比肝脏铁含量缺乏差异. 这些结果显示C282Y突变与丙型

■应用要点

本文通过对宿主遗传基因多态性与HCV感染转归关系的研究, 以期阐明HCV相关疾病的进展及预后提供一些分子生物学依据.

同行评价

本文可读性好, 有重要的参考价值.

肝炎患者铁沉积有关, 但不能完全解释丙型肝炎患者铁负荷增加的原因, 其在肝纤维化中的作用尚难定论. 但Cauza等^[52]研究发现HFE基因突变C282Y纯合子与原发性肝癌关系密切. 意大利学者Fracanzani等^[53]研究显示在女性人群中H63D杂合子突变与HCV感染有关联, 携带HFE-H63D基因突变的女性丙型肝炎患者发展为肝癌的危险性较无突变者明显升高. 可能是由于HFE基因突变导致过量的铁质在肝内沉积, 促进氧自由基的产生, 导致肝细胞亚细胞膜磷脂过氧化损伤, 最终导致肝细胞损伤, 促成疾病进展, 而女性抵抗自由基的能力明显要低^[54]. 总之, HFE基因突变与HCV感染转归的关系有待进一步阐明.

9 结论

本文简要概述了可能与HCV感染转归存在关联的一些潜在的重要宿主遗传基因, 同时发现性别、年龄、种族、病毒本身因素(病毒载量、基因型、准种出现的频度)以及其他作用于病毒和宿主的外在因素如吸烟、环境污染、合并其他病毒感染等, 也可能是影响以往各研究中得出宿主遗传基因变异与HCV感染转归结论不一的重要原因. 此外, 由于许多研究的样本量太少, 不足以证实基因多态性与HCV感染转归的关联性, 因此还需要进一步考虑其他混杂因素的影响, 采用更大样本量进行更加全面、深入的研究, 从而为HCV感染转归机制提供线索, 为丙型肝炎患者的预后判断提供依据.

10 参考文献

- 1 Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, Nolt K, Nelson KE, Strathdee SA, Johnson L, Laeyendecker O, Boitnott J, Wilson LE, Vlahov D. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA* 2000; 284: 450-456
- 2 Di Bisceglie AM. Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. *Hepatology* 2000; 31: 1014-1018
- 3 McKiernan SM, Hagan R, Curry M, McDonald GS, Kelly A, Nolan N, Walsh A, Hegarty J, Lawlor E, Kelleher D. Distinct MHC class I and II alleles are associated with hepatitis C viral clearance, originating from a single source. *Hepatology* 2004; 40: 108-114
- 4 Thio CL, Gao X, Goedert JJ, Vlahov D, Nelson KE, Hilgartner MW, O'Brien SJ, Karacki P, Astemborski J, Carrington M, Thomas DL. HLA-Cw*04 and hepatitis C virus persistence. *J Virol* 2002; 76: 4792-4797
- 5 Chuang WC, Sarkodie F, Brown CJ, Owusu-Ofori S, Brown J, Li C, Navarrete C, Klenerman P, Allain JP. Protective effect of HLA-B57 on HCV genotype 2 infection in a West African population. *J Med Virol* 2007; 79: 724-733
- 6 Asti M, Martinetti M, Zavaglia C, Cuccia MC, Gusberti L, Tinelli C, Cividini A, Bruno S, Salvaneschi L, Ideo G, Mondelli MU, Silini EM. Human leukocyte antigen class II and III alleles and severity of hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Hepatology* 1999; 29: 1272-1279
- 7 Kuzushita N, Hayashi N, Moribe T, Katayama K, Kanto T, Nakatani S, Kaneshige T, Tatsumi T, Ito A, Mochizuki K, Sasaki Y, Kasahara A, Hori M. Influence of HLA haplotypes on the clinical courses of individuals infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 1998; 27: 240-244
- 8 Aikawa T, Kojima M, Onishi H, Tamura R, Fukuda S, Suzuki T, Tsuda F, Okamoto H, Miyakawa Y, Mayumi M. HLA DRB1 and DQB1 alleles and haplotypes influencing the progression of hepatitis C. *J Med Virol* 1996; 49: 274-278
- 9 Barrett S, Goh J, Coughlan B, Ryan E, Stewart S, Cockram A, O'Keane JC, Crowe J. The natural course of hepatitis C virus infection after 22 years in a unique homogenous cohort: spontaneous viral clearance and chronic HCV infection. *Gut* 2001; 49: 423-430
- 10 Minton EJ, Smillie D, Neal KR, Irving WL, Underwood JC, James V. Association between MHC class II alleles and clearance of circulating hepatitis C virus. Members of the Trent Hepatitis C Virus Study Group. *J Infect Dis* 1998; 178: 39-44
- 11 Akuta N, Chayama K, Suzuki F, Someya T, Kobayashi M, Tsubota A, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Risk factors of hepatitis C virus-related liver cirrhosis in young adults: positive family history of liver disease and transporter associated with antigen processing 2(TAP2)*0201 Allele. *J Med Virol* 2001; 64: 109-116
- 12 Sugimoto Y, Kuzushita N, Takehara T, Kanto T, Tatsumi T, Miyagi T, Jinushi M, Ohkawa K, Horimoto M, Kasahara A, Hori M, Sasaki Y, Hayashi N. A single nucleotide polymorphism of the low molecular mass polypeptide 7 gene influences the interferon response in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2002; 9: 377-384
- 13 Pasta L, Pietrosi G, Marrone C, D'Amico G, D'Amico M, Licata A, Misiano G, Madonia S, Mercadante F, Pagliaro L. C4BQ0: a genetic marker of familial HCV-related liver cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 471-477
- 14 魏红梅, 郭坤元. 热休克蛋白与肿瘤免疫. *实用医学杂志* 2006; 22: 1092-1093
- 15 Chuma M, Sakamoto M, Yamazaki K, Ohta T, Ohki M, Asaka M, Hirohashi S. Expression profiling in multistage hepatocarcinogenesis: identification of HSP70 as a molecular marker of early hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2003; 37: 198-207
- 16 Huang Y, Yang H, Borg BB, Su X, Rhodes SL, Yang K, Tong X, Tang G, Howell CD, Rosen HR, Thio CL, Thomas DL, Alter HJ, Sapp RK, Liang TJ. A functional SNP of interferon-gamma gene is important for interferon-alpha-induced and spontaneous recovery from hepatitis C virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 985-990
- 17 高秋菊. 慢性HCV和/或HBV感染者Th1、Th2主要细胞因子基因多态性研究. 河北医科大学, 2007: 1-118
- 18 Vidigal PG, Germer JJ, Zein NN. Polymorphisms in the interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha, and transforming growth factor-beta1 genes in chronic hepatitis C patients treated with interferon and

- ribavirin. *J Hepatol* 2002; 36: 271-277
- 19 Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott PJ, Hutchinson IV. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur J Immunogenet* 1997; 24: 1-8
 - 20 Lio D, Caruso C, Di Stefano R, Colonna Romano G, Ferraro D, Scola L, Crivello A, Licata A, Valenza LM, Candore G, Craxi A, Almasio PL. IL-10 and TNF-alpha polymorphisms and the recovery from HCV infection. *Hum Immunol* 2003; 64: 674-680
 - 21 Rosenwasser LJ, Borish L. Genetics of atopy and asthma: the rationale behind promoter-based candidate gene studies (IL-4 and IL-10). *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: S152-S155
 - 22 Knapp S, Hennig BJ, Frodsham AJ, Zhang L, Hellier S, Wright M, Goldin R, Hill AV, Thomas HC, Thursz MR. Interleukin-10 promoter polymorphisms and the outcome of hepatitis C virus infection. *Immunogenetics* 2003; 55: 362-369
 - 23 Wilson AG, de Vries N, Pociot F, di Giovine FS, van der Putte LB, Duff GW. An allelic polymorphism within the human tumor necrosis factor alpha promoter region is strongly associated with HLA A1, B8, and DR3 alleles. *J Exp Med* 1993; 177: 557-560
 - 24 D'Alfonso S, Richiardi PM. A polymorphic variation in a putative regulation box of the TNFA promoter region. *Immunogenetics* 1994; 39: 150-154
 - 25 Höhler T, Gerken G, Notghi A, Lubjuhn R, Taheri H, Protzer U, Löhr HF, Schneider PM, Meyer zum Büschenfelde KH, Rittner C. HLA-DRB1*1301 and *1302 protect against chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1997; 26: 503-507
 - 26 Rosen HR, McHutchison JG, Conrad AJ, Lentz JJ, Marousek G, Rose SL, Zaman A, Taylor K, Chou S. Tumor necrosis factor genetic polymorphisms and response to antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 714-720
 - 27 Dai CY, Chuang WL, Chang WY, Chen SC, Lee LP, Hsieh MY, Hou NJ, Lin ZY, Huang JF, Hsieh MY, Wang LY, Yu ML. Tumor necrosis factor- alpha promoter polymorphism at position -308 predicts response to combination therapy in hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2006; 193: 98-101
 - 28 毛小荣, 袁宏. 肿瘤坏死因子 α 基因多态性与丙型肝炎病毒感染的相关性研究. 临床荟萃 2007; 22: 389-392
 - 29 Yee LJ, Tang J, Herrera J, Kaslow RA, van Leeuwen DJ. Tumor necrosis factor gene polymorphisms in patients with cirrhosis from chronic hepatitis C virus infection. *Genes Immun* 2000; 1: 386-390
 - 30 高春芳. TGF β 1基因变异与疾病相关性研究展望. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2959-2965
 - 31 Grainger DJ, Heathcote K, Chiano M, Snieder H, Kemp PR, Metcalfe JC, Carter ND, Spector TD. Genetic control of the circulating concentration of transforming growth factor type beta1. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 93-97
 - 32 Kimura T, Saito T, Yoshimura M, Yixuan S, Baba M, Ji G, Muramatsu M, Kawata S. Association of transforming growth factor-beta 1 functional polymorphisms with natural clearance of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 2006; 193: 1371-1374
 - 33 Barrett S, Collins M, Kenny C, Ryan E, Keane CO, Crowe J. Polymorphisms in tumour necrosis factor-alpha, transforming growth factor-beta, interleukin-10, interleukin-6, interferon-gamma, and outcome of hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2003; 71: 212-218
 - 34 杨再兴, 王皓, 高春芳, 徐玲玲, 赵文静. 转化生长因子 β 1基因多态性对乙型肝炎肝硬化的影响. 中华医学杂志 2005; 85: 1021-1026
 - 35 房婕, 刘正稳, 韩群英, 楼赛, 陈静宏. 转化生长因子 β 1信号肽区单核苷酸多态性与慢性丙型肝炎的相关性. 中华肝脏病杂志 2008; 16: 586-589
 - 36 Pereira FA, Pinheiro da Silva NN, Rodart IF, Carmo TM, Lemaire DC, Reis MG. Association of TGF-beta1 codon 25 (G915C) polymorphism with hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2008; 80: 58-64
 - 37 Suzuki S, Tanaka Y, Orito E, Sugauchi F, Hasegawa I, Sakurai M, Fujiwara K, Ohno T, Ueda R, Mizokami M. Transforming growth factor-beta-1 genetic polymorphism in Japanese patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1139-1143
 - 38 Gewaltig J, Mangasser-Stephan K, Gartung C, Biesterfeld S, Gressner AM. Association of polymorphisms of the transforming growth factor-beta1 gene with the rate of progression of HCV-induced liver fibrosis. *Clin Chim Acta* 2002; 316: 83-94
 - 39 Kim YJ, Lee HS, Im JP, Min BH, Kim HD, Jeong JB, Yoon JH, Kim CY, Kim MS, Kim JY, Jung JH, Kim LH, Park BL, Shin HD. Association of transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms with a hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Exp Mol Med* 2003; 35: 196-202
 - 40 Knapp S, Yee LJ, Frodsham AJ, Hennig BJ, Hellier S, Zhang L, Wright M, Chiaramonte M, Graves M, Thomas HC, Hill AV, Thursz MR. Polymorphisms in interferon-induced genes and the outcome of hepatitis C virus infection: roles of MxA, OAS-1 and PKR. *Genes Immun* 2003; 4: 411-419
 - 41 Suzuki F, Arase Y, Suzuki Y, Tsubota A, Akuta N, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Matsuda M, Takagi K, Satoh J, Kumada H. Single nucleotide polymorphism of the MxA gene promoter influences the response to interferon monotherapy in patients with hepatitis C viral infection. *J Viral Hepat* 2004; 11: 271-276
 - 42 Hijikata M, Mishiro S, Miyamoto C, Furuichi Y, Hashimoto M, Ohta Y. Genetic polymorphism of the MxA gene promoter and interferon responsiveness of hepatitis C patients: revisited by analyzing two SNP sites (-123 and -88) in vivo and in vitro. *Intervirology* 2001; 44: 379-382
 - 43 Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, Kidd J, Kidd K, Khakoo SI, Alexander G, Goedert JJ, Kirk GD, Donfield SM, Rosen HR, Tobler LH, Busch MP, McHutchison JG, Goldstein DB, Carrington M. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009; 461: 798-801
 - 44 Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, Sulkowski M, McHutchison JG, Goldstein DB. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461: 399-401
 - 45 Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga

- K, Mizokami M. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009; 41: 1105-1109
- 46 Monazahian M, Böhme I, Bonk S, Koch A, Scholz C, Grethe S, Thomssen R. Low density lipoprotein receptor as a candidate receptor for hepatitis C virus. *J Med Virol* 1999; 57: 223-229
- 47 Hennig BJ, Hellier S, Frodsham AJ, Zhang L, Klennerman P, Knapp S, Wright M, Thomas HC, Thursz M, Hill AV. Association of low-density lipoprotein receptor polymorphisms and outcome of hepatitis C infection. *Genes Immun* 2002; 3: 359-367
- 48 Mas Marques A, Mueller T, Welke J, Taube S, Sarrazin C, Wiese M, Halangk J, Witt H, Ahlenstiel G, Spengler U, Goebel U, Schott E, Weich V, Schlosser B, Wasmuth HE, Lammert F, Berg T, Schreier E. Low-density lipoprotein receptor variants are associated with spontaneous and treatment-induced recovery from hepatitis C virus infection. *Infect Genet Evol* 2009; 9: 847-852
- 49 李晗, 刘正稳, 韩群英, 李雁. 低密度脂蛋白受体基因多态性及其与慢性丙型肝炎的相关性. *中国药物与临床* 2006; 6: 88-91
- 50 Smith BC, Gorge J, Guzail MA, Day CP, Daly AK, Burt AD, Bassendine MF. Heterozygosity for hereditary hemochromatosis is associated with more fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 27: 1695-1699
- 51 Kazemi-Shirazi L, Datz C, Maier-Dobersberger T, Kaserer K, Hackl F, Polli C, Steindl PE, Penner E, Ferenci P. The relation of iron status and hemochromatosis gene mutations in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1999; 116: 127-134
- 52 Cauza E, Peck-Radosavljevic M, Ulrich-Pur H, Datz C, Gschwandler M, Schöniger-Hekele M, Hackl F, Polli C, Rasoul-Rockenschaub S, Müller C, Wrba F, Gangl A, Ferenci P. Mutations of the HFE gene in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 442-447
- 53 Fracanzani AL, Fargion S, Stazi MA, Valenti L, Amoroso P, Cariani E, Sangiovanni A, Tommasini M, Rossini A, Bertelli C, Fatta E, Patriarca V, Brescianini S, Stroppolini T. Association between heterozygosity for HFE gene mutations and hepatitis viruses in hepatocellular carcinoma. *Blood Cells Mol Dis* 2005; 35: 27-32
- 54 Rikans LE, Hornbrook KR. Lipid peroxidation, antioxidant protection and aging. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1362: 116-127

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,潘伯荣等^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和 *World Journal of Gastroenterology* (<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者), 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。