

IL-28B基因多态性在丙型肝炎患者治疗中的作用

许刚, 任浩

许刚, 任浩, 中国人民解放军第二军医大学微生物学教研室
上海市医学生物防护重点实验室 上海市 200433
任浩, 副教授, 主要从事肝炎病毒的研究。
国家自然科学基金资助项目, No. 30872247
军队“十一五”医药卫生科研基金资助项目, No. 06H021;
No. 06Z027
上海市重点学科基金资助项目, No. B901
作者贡献分布: 本文由许刚综述; 任浩审校。
通讯作者: 任浩, 副教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二
军医大学微生物学教研室, hmren@yahoo.com
收稿日期: 2010-12-28 修回日期: 2011-02-08
接受日期: 2011-02-26 在线出版日期: 2011-03-08

IL-28B gene polymorphisms and response to Hepatitis C treatment

Gang Xu, Hao Ren

Gang Xu, Hao Ren, Department of Microbiology, Shanghai Key Laboratory of Medical Biodefense, Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No. 30872247; the Chinese PLA Medical Research Fund of China, Nos. 06H021, 06Z027; and the Shanghai LAD Project, No. B901

Correspondence to: Associated Professor Hao Ren, Department of Microbiology, Shanghai Key Laboratory of Medical Biodefense, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China. hmren@yahoo.com

Received: 2010-12-28 Revised: 2011-02-08

Accepted: 2011-02-26 Published online: 2011-03-08

Abstract

The interleukin (IL)-28B gene is located on the chromosome 19 and encodes a new member (interferon-lambda 3, IFN- λ 3) of the interferon family. Recently, published data show that single nucleotide polymorphisms (SNPs) near the IL28B gene could be used to predict response to treatment of hepatitis C virus infection. Two SNPs, rs12980275 (3 kb downstream of the IL28B gene) and rs8099917 (8 kb upstream), were the strongest association sites among all the identified SNPs. The SNPs of the IL-28B gene show a good potential for clinical application. The spontaneous recovery rate of HCV infection, and the sustained virological response (SVR) to the combination therapy with pegylated IFN (PEG-IFN)- α and ribavirin (RBV) could be predicted according to

the SNPs of IL-28B, which will be helpful for personalized therapy of HCV infection.

Key Words: Interleukin-28B; Single nucleotide polymorphism; Hepatitis C; Treatment

Xu G, Ren H. IL-28B gene polymorphisms and response to Hepatitis C treatment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(7): 661-666

摘要

Interleukin(IL)-28B(interferon lambda 3, IFN- λ 3)是一类属于IFN- λ 家族的新型白介素, 编码基因位于19号染色体上. 近期的多项研究阐述了IL-28B的基因多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)在丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染者治疗上的重要性, 并成功的定位了两个关联性最强的SNPs: rs12979860-IL-28B上游3 kb处, rs8099917-IL-28B上游8 kb处. IL-28B的基因多态性具有很好的临床应用前景, 根据其基因型可以预测患者的自愈率, 以及对聚乙二醇干扰素- α (PEG-IFN- α)和利巴韦林(ribavirin, RBV)联合治疗的持续应答率, 从而有助于确定HCV感染者的个性化治疗方案.

关键词: 白介素-28B; 单核苷酸多态性; 丙型肝炎; 治疗

许刚, 任浩. IL-28B基因多态性在丙型肝炎患者治疗中的作用. *世界华人消化杂志* 2011; 19(7): 661-666

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/661.asp>

0 引言

2009年, 有3个研究小组采用全基因组相关性研究(genome-wide association studies, GWAS)方法, 在IL-28B基因上定位了两个与丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)疗效相关性最强的基因多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs), 可用来预测HCV感染者的治疗效果和疾病进展, 从而为确定患者最适治疗方案提供依据^[1-3].

1 HCV感染和治疗现状

HCV是导致输血后肝炎的主要病原体之一, 由于

■背景资料

HCV是导致输血后肝炎的主要病原体之一, 目前由于缺乏有效的疫苗和治疗方法, 使之成为世界性的健康难题. 现在主要依靠PEG-IFN- α 和RBV联合治疗, 但治愈率低. 近期的多项研究发现IL-28B的基因多态性可以预测患者的自愈率, 以及对PEG-IFN- α 和RBV联合治疗的持续应答率, 并成功的定位了两个关联性最强的SNPs.

■同行评议者

赵秀英, 副教授, 首都医科大学附属北京佑安医院临床检验中心

■相关报道

Ge、Thomas、Suppiah等报道IL-28B基因型不同的丙型肝炎患者的治愈率差异很大,并定位了两个相关性最强的SNPs:rs12979860-IL-28B上游3 kb处,rs8099917-IL-28B上游8kb处。

呈全球性分布、慢性率高、且缺乏有效的疫苗,已成为严重的全球性公共卫生难题。据估计,全球有1.7-2.0亿人感染HCV^[4]。丙型肝炎的慢性率高达70%,且与肝硬化以及肝细胞癌高度相关^[5]。HCV感染所致肝硬化患者在肝移植后,HCV复发率非常高并可快速再次发展为肝硬化,因此,对HCV感染的控制尤为重要,但目前尚缺乏预防性疫苗和特效治疗药物。

丙型肝炎的抗病毒治疗主要依赖于干扰素(interferon, IFN),最近10年从标准干扰素- α (IFN- α)单一治疗发展到与利巴韦林(ribavirin, RBV)联合治疗,并进一步发展为PEG-IFN- α 和RBV联合^[6]。PEG-IFN- α 联合RBV提高了患者的持续性病毒应答率,增加了疗效,成为当今治疗HCV感染的标准模式。临床上常用具有持续性病毒学应答(sustained virological response, SVR)来代表成功治愈-即在服药6 mo后血清中检测不到HCV RNA。HCV可分为6个基因型,不同基因型的治疗方案和SVR率不同:感染率最高的基因1型HCV患者需要接受48 wk的PEG-IFN- α 和RBV的联合治疗,其SVR率只有40%-50%;基因4型患者也需要接受48 wk的治疗,持续性病毒学反应率为40%-70%;而基因2或3型患者只需接受24 wk的联合治疗,其SVR率就能达到70%-80%^[7]。这种标准治疗方法不仅疗程长,治疗昂贵,效率低,而且还有很强的不良反应,患者常常因为不良反应减少剂量或者中途停药而未达到治疗效果。因此,确定哪些患者对现行的治疗方法具有持续的病毒学应答反应,哪些患者没有,并且探索新的适合于这群无应答患者的有效疗法,成为临床治疗丙型肝炎感染的一个长期研究方向。

2 IL-28B与IFN- λ 家族

2003-01, Sheppard等^[8]报道了一组新型的白介素(IL-28A、IL-28B和IL-29),此类白介素是由一些病毒或双链RNA(dsRNA)活化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细胞等产生的细胞因子。其基因结构与IL-10相似,但其氨基酸水平与干扰素接近,所以Kotenko等也将他们相应的称为IFN- λ 1(IL-29)、IFN- λ 2(IL-28A)和IFN- λ 3(IL-28B)^[9]。

IFN- λ 属于IFNIII家族,具有不同于IFN I 家族(IFN- α , IFN- β)的受体,可通过Jak-SATA通路激活一些抗病毒蛋白^[10,11]。编码这类新型白介素

的基因均位于19号染色体,IFN- λ 1基因有5个外显子,IFN- λ 2和IFN- λ 3基因含6个外显子。IFN- λ 1由含22个氨基酸的信号肽和178个氨基酸的成熟肽组成,IFN- λ 2和IFN- λ 3则均由含22个氨基酸的信号肽和174个氨基酸的成熟肽组成。IL-28B主要由PMBC和DC产生,在其他细胞中表达量低,IFN- α 可以增强IFN- λ 的表达^[12]。IFN- λ 具有不同于IFN- α 受体和信号转导通路,IFN- λ 诱导的ISG表达比IFN- α 的持续性更好。在IFN- α 和IFN- β 诱导的36个ISGs中,只有1个是IFN- λ 不能诱导的,但是有19个IFN- λ 诱导的ISGs是IFN- α 不能诱导产生的。体外实验表明IFN- λ 在低剂量条件下能达到和高剂量条件下的IFN- α 一样的抑制HCV RNA复制水平。因此,临床上将来可以尝试研究IFN- α 联合IFN- λ 治疗HCV感染的效果。

3 IL28-B基因多态性和抗HCV疗效之间的联系

研究发现,急性HCV感染者中有30%的人能够自行治愈,慢性患者中有40%的人能够自行恢复^[13,14],研究者们一直在假设可能患者的某些基因决定着治疗的效果。近年,随着全基因组研究方法和手段的不断更新,2009年,研究者们通过全基因组相关性研究(genome-wide association studies, GWAS)调查了患者的几十万SNPs,最后发现IL-28B基因区的多态性和HCV的PEG-IFN- α 和RBV联合治疗效果具有较高相关性^[1-3]。Ge等^[1]在北美调查了1 137例基因1型患者,采用Illumina公司的Human 610 Quad(人全基因组表达谱基因芯片)测定了患者的基因型,将对标准治疗法具有SVR反应和没有SVR反应的患者基因型进行对比分析,发现在IL-28B基因区有7个SNPs和PEG-IFN- α 和RBV的联合治疗疗效有关。其中,相关性最强的是IL-28B基因上游3 kb处的一个SNP-rs12979860。对于该基因,患者或者为纯合子型(CC),或者为杂合子型(CT),或者未携带该基因(TT),具有CC基因型的患者对标准治疗法的SVR率是TT基因型患者的两倍。他们还发现不同人种携带保护性等位基因C的概率是不一样的:东亚人最高,欧洲人次之,非洲裔美国人最低。Thomas等^[2]的实验也表明IL28-B基因的多态性也和种族分布有关,其中东亚人具有保护性基因的概率最高。Suppiah等^[3]和他的同事应用Illumina公司的Infinium Humanhap300/CNV 370-Quad Band-chip测定了293名澳大利亚患者的基因型。这293例都是感染基因1型HCV(其中162例患者没有SVR反应,131例患者有SVR

反应). 他们发现多个SNPs和治疗结果有关联, 其中联系性最强的是位于IL-28B上游8 kb的一个SNP-rs8099917(该位点的纯合子型为GG, 杂合子型和未携带者分别为GT或者TT). rs8099917基因型为GG的患者对标准疗法的失败率是GT或TT的患者的2倍.

rs12979860和rs8099917这两个SNPs和HCV的PEG-IFN- α 和RBV联合治疗疗效相关性在Tanaka等^[15]的试验也得到证实, 他们应用了Affymetrix公司的SNP 6.0 Array测定了142例感染了基因1型HCV的日本患者基因型(其中有78例患者没有SVR反应, 64例患者有SVR反应). 他们发现, 对于这两种SNPs, 无SVR反应患者拥有有害性等位基因的概率是有SVR反应患者的6倍, 而且没有SVR反应患者的基因型才是纯合的有害性等位基因(分别为TT、GG). Rauch等^[16]在研究465例多种HCV基因型感染高加索人的基因型时发现, rs8099917基因型为GG或GT的患者治疗失败率比TT患者要高很多. 这种因为rs8099917基因型不同而导致治疗效果有差异是在HCV基因1型或4型患者身上发现的, 带有GX(X为G或T)基因型的患者SVR反应率只有28%, 而TT基因型的患者SVR反应率能达到63%, 但在基因2或3型患者中这种差异不明显(80% vs 86%). Mangia等^[17]对213例基因2型和55例基因3型HCV患者进行了研究, 发现82%具有CC基因型的患者获得了持续病毒学反应, 而在CT基因型者中为75%, TT基因型者中为58%. Kawaoka等^[18]和Sarrazin等^[19]分别在对2a/2b和2/3基因型HCV患者研究时得到类似的相关性, 基因2或3型HCV患者的等位基因C比例比对照组的非HCV患者要低, 这和Ge等^[1]和其他小组^[20]在实验中的发现相同.

上述全基因组相关性研究都是独立完成的, 但都得到一个相同的结果: 人体内某个基因多态性决定了HCV的PEG-IFN- α 和RBV联合治疗效果, 并且他们把这种基因定位到人19号染色体IL-28B基因区. 综合这些研究, 现在至少发现了rs8099917和rs12979860这两个SNPs和HCV的PEG-IFN- α 和RBV联合治疗的治疗效果相关性很强. 在HCV和人免疫缺陷性病毒(human immunodeficiency virus, HIV)共感染者治疗中, 他们同样能够发现IL-28B基因多态性和疗效之间的这种联系^[21].

Rauch等^[16]在找到了和HCV疗效相关的基因之后, 还通过全基因组相关性研究了人体内决定HCV自愈的基因. 他们调查了347名自愈

的患者和1 015例发展为慢性HCV感染的患者(包括448例与HIV共感染的患者), 发现在IL-28B基因区有7个SNPs和HCV的自愈有关, 其中关联性最强的是rs8099917. Thomas等^[2]研究了rs12979860的多态性是否和HCV的自愈之间有联系, 通过对388名自愈的患者和620例发展为慢性HCV感染的患者进行检测, 发现不管是非洲后裔患者还是欧洲后裔患者, 都可以根据rs12979860基因型的不同来预测HCV的自愈率, 并且还可以预测HCV和HIV共感染患者的HCV自愈率.

Ge等^[1]在研究IL-28B基因多态性是否影响患者血液中HCV RNA水平时发现: 具有高SVR率的基因型为CC的患者有较高的初始病毒载量. 有趣的是, 这种联系只有在初始病毒载量较高(>600 000 IU/mL)时才有, 而在低初始病毒载量(<600 000 IU/mL)的患者中, 这种关系恰好相反-基因型为CC的患者有较低的初始病毒载量. 这种联系也被McCarthy等^[22]的实验所证实. 此外, IL-28B基因多态性还会影响患者体内的很多生理生化指标, 在Ge等^[1]的研究中还发现基因型为CC的患者体内具有较高的丙氨酸转氨酶, 但 γ -谷氨酰转氨酶的含量较低. 其他的研究小组在研究IL-28B基因多态性和人体类脂类的代谢之间联系时发现, 具有应答基因型的患者体内脂蛋白B和低密度脂蛋白含量较高^[23,24]. 这种因为IL-28B基因多态性的不同而导致脂类代谢水平不同的机制还不清楚. Asahina^[24]在实验中发现带有危险基因的患者体内 HCV核心蛋白第70位氨基酸突变率比带有保护性基因患者高3.8倍, 血清中的 γ -谷氨酰转氨酶是带有保护性基因患者的1.7倍.

rs12979860的多态性不仅和HCV疗效有关, 还和疾病的进展有关. Fabris^[25]研究发现: 病毒性肝硬化患者有更大的几率携带T基因, (CC在病毒性肝硬化患者的与非病毒性肝硬化患者比率为: 36.1% vs 52.2%), 其中由HCV导致肝硬化的患者携带的T基因比由HBV致肝硬化的几率大(48.0% vs 31.6%). 肝癌人群的CC基因型的概率比正常人群要低很多(27.1% vs 46.2%), 感染HCV的肝癌患者的CC基因型概率比是他原因致肝癌的患者的1/2. 总的来说, CC基因型的概率在非病毒性肝硬化患者、病毒性肝硬化患者、非病毒性肝癌患者和病毒性肝癌患者中的分布概率是依次减少的.

4 IL28-B基因多态性的功能和作用机制

目前, IL-28B基因多态性影响HCV疗效的机制

■创新盘点

本文综述了IL-28B的研究进展, 对IL-28B基因多样性和抗HCV疗效之间相关性机制和其在临床上的应用前景做了详细介绍, 将为进一步的深入研究, 基础向临床转化提供有效的帮助.

■应用要点

IL-28B基因多态性具有重要的临床上潜在应用价值,可以根据IL-28B基因多态性探索新的治疗方法,为HCV感染者制定个性化治疗方案,以最终提高HCV感染治愈率并降低治疗费用。

尚不清楚。研究人员猜测,不同基因型的SNPs可能通过影响IL-28B的表达量(如RNA的剪切不同),或影响IL-28B功能如稳定性、和受体结合亲和力的变化等起作用的。研究表明rs12979860和rs8099917和HCV的疗效密切相关,但其他的SNPs如rs12980275、rs7248668和rs11881222也和疗效有关^[1-3]。Ge等^[1]在他的研究中没有发现因rs12979860基因型不同对IL-28B表达量的影响,但Suppiah等^[3]和Tanaka等^[15]的研究中发现rs8099917对IL-28B的表达量有影响,带有G基因的患者体内IL-28B表达量低。由于Ge等的结论是在小样本(80)试验的基础上得到的,准确性还有待考证。在最近的一些研究中, Honda等^[26]报道了在rs8099917带有G的无应答基因时,抗病毒治疗前患者体内的干扰素刺激基因(interferon-stimulated genes, ISGs)表达量增高,无明显治疗效果。Abe等^[27]和其他研究小组^[28-31]也发表过同样的报道。在2010年第17届世界丙型肝炎年会上, Hondah^[30]和Motomura^[31]在报道他们的试验时也有相似的结论。Masao等测定了91例HCV患者的rs8099917基因型(其中66%为TT, 30%为TG, 4%为GG)和ISGs的表达图谱,检测了Mx1、IF44、IFIT1这几种ISGs的表达量。在TG和GG患者中这些ISGs的表达量比在TT患者中要大。Takashi的研究小组测定了肝移植HCV患者的rs8099917基因型和ISG-15、OAS1、PKR 3种ISGs的表达量, TT患者的这些基因的表达量要比TG和GG患者低^[31]。

基于上述研究结果,可以尝试从ISGs的角度来解释因IL-28B基因多态性而导致的HCV疗效不同:急性HCV感染会诱导人体IFN- α 的生成,病毒和IFN- α 又可以诱导IFN- λ 的表达。对于携带了IL-28B应答基因的患者来讲,会诱导较强的IL-28B应答率,继而刺激ISGs的表达,患者的自愈率也就越高;不含应答基因的患者只能微弱的诱导IL-28B生成, ISGs的表达也就很少,患者的自愈率相应的就很低,从而导致HCV感染的慢性化。对于HCV慢性感染者, ISGs的诱导主要是低水平的内源性IFN- α 。当用外源性IFN- α 进行治疗时,具有IL-28B应答基因的患者体内的ISGs表达少,就可以强烈的刺激IL-28B和ISGs的表达,从而产生较高的持续性病毒应答率;不含应答基因的患者体内的ISGs表达量就很大,就会启动干扰素活性抑制信号通路,降低IL-28B和ISGs的表达,那么获得的SVR率就很低^[32]。

5 IL28-B基因多态性研究的临床应用

近期有关IL-28B基因多态性的研究,不仅使我们对于HCV的致病机制有了更进一步的认识,更重要的是将可能在不久的将来提高对HCV感染者的有效治疗。对于IL-28B基因多态性与抗HCV疗效之间联系的研究不仅仅体现在日益发展的分子生物学技术进展方面,更重要的是将基础研究和临床应用联合起来,将基础研究成果应用到临床上去指导抗HCV的治疗,从而实现基础研究到临床应用的转化。

IL28-B基因多态性研究是抗HCV治疗上的一个新突破。在以往的治疗中,都是根据HCV基因型不同来设计24 wk或者48 wk PEG-IFN- α 和RBV联合治疗。所有患者都是接受标准的治疗方法,只是根据实际情况调整治疗的时间和药物的剂量。现在可以利用IL-28B基因多态性来指导HCV的治疗:在决定治疗方案前,可以测定患者的rs12979860或rs8099917的基因型。对于带有应答基因的患者,可以制定24或48 wk的标准治疗方案;不带有应答基因的患者,如果其病情发展缓慢,可以推迟治疗,等到新的直接靶标抑制药物;如果其病情发展较快,有向其他肝病转换的可能时就要在早期做肝移植手术^[32]。

6 结论

IL-28B基因多态性在临床上的潜在应用价值是重大的,但其研究还不够成熟,还有大量的研究工作需要去开展,如研究其反应动力学、揭示其作用机制、探索带有应答基因的患者是否可以减小剂量或缩短时间来减少费用和减轻不良反应等^[32]。IL-28的基因多样性和抗HCV疗效之间相关性的发现是HCV研究上的一个突破性进展,他开始关注到了病原与寄主之间的互作作用,并且这方面的研究还将继续的开展下去,现在又发现到了4个和HCV自愈相关的SNPs^[33]。这也为临床研究探寻到了一个新的方向-基于寄主基因型的治疗。随着这方面研究的深入,人们会进一步加深对HCV致病以及病毒和宿主之间的相互作用等认识,也有望发展为新的临床诊断工具。

7 参考文献

- 1 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

- 2 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
- 3 Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, Bassendine M, Spengler U, Dore GJ, Powell E, Riordan S, Sheridan D, Smedile A, Fragomeli V, Müller T, Bahlo M, Stewart GJ, Booth DR, George J. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009; 41: 1100-1104
- 4 WHO. Hepatitis C. Fact Sheet No. 164. Revised October 2000
- 5 Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat* 2006; 13: 34-41
- 6 NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. *NIH Consens State Sci Statements* 2002; 19: 1-46
- 7 Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005; 436: 967-972
- 8 Sheppard P, Kindsvogel W, Xu W, Henderson K, Schlutsmeyer S, Whitmore TE, Kuestner R, Garrigues U, Birks C, Roraback J, Ostrand C, Dong D, Shin J, Presnell S, Fox B, Haldeman B, Cooper E, Taft D, Gilbert T, Grant FJ, Tackett M, Krivan W, McKnight G, Clegg C, Foster D, Klucher KM. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. *Nat Immunol* 2003; 4: 63-68
- 9 Kotenko SV, Gallagher G, Baurin VV, Lewis-Antes A, Shen M, Shah NK, Langer JA, Sheikh F, Dickensheets H, Donnelly RP. IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat Immunol* 2003; 4: 69-77
- 10 Goodbourn S, Didcock L, Randall RE. Interferons: cell signalling, immune modulation, antiviral response and virus countermeasures. *J Gen Virol* 2000; 81: 2341-2364
- 11 Zhang L, Jilg N, Shao RX, Lin W, Fusco DN, Zhao H, Goto K, Peng LF, Chen WC, Chung RT. IL28B inhibits Hepatitis C virus replication through the JAK-STAT pathway. *J Hepatol* 2010 Dec 10. [Epub ahead of print]
- 12 Sirén J, Pirhonen J, Julkunen I, Matikainen S. IFN-alpha regulates TLR-dependent gene expression of IFN-alpha, IFN-beta, IL-28, and IL-29. *J Immunol* 2005; 174: 1932-1937
- 13 Müller R. The natural history of hepatitis C: clinical experiences. *J Hepatol* 1996; 24: 52-54
- 14 Bonis PA. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *N Engl J Med* 1999; 341: 763
- 15 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
- 16 Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Iulio J, Mueller T, Bochud M, Battegay M, Bernasconi E, Borovicka J, Colombo S, Cerny A, Dufour JF, Furrer H, Günthard HF, Heim M, Hirschel B, Malinverni R, Moradpour D, Müllhaupt B, Witteck A, Beckmann JS, Berg T, Bergmann S, Negro F, Telenti A, Bochud PY. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology* 2010; 138: 1338-1345, 1345.e1-1345.e7
- 17 Mangia A, Thompson AJ, Santoro R, Piazzolla V, Tillmann HL, Patel K, Shianna KV, Mottola L, Petruzzellis D, Bacca D, Carretta V, Minerva N, Goldstein DB, McHutchison JG. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response. *Gastroenterology* 2010; 139: 821-827, 827.e1
- 18 Kawaoka T, Hayes CN, Ohishi W, Ochi H, Maekawa T, Abe H, Tsuge M, Mitsui F, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Kubo M, Tsunoda T, Nakamura Y, Kumada H, Chayama K. Predictive value of the IL28B polymorphism on the effect of interferon therapy in chronic hepatitis C patients with genotypes 2a and 2b. *J Hepatol* 2011; 54: 408-414
- 19 Sarrazin C, Susser S, Doehring A, Lange CM, Müller T, Schlecker C, Herrmann E, Lötsch J, Berg T. Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. *J Hepatol* 2011; 54: 415-421
- 20 Doehring A, Hofmann WP, Schlecker C, Zeuzem S, Susser S, Geisslinger G, Sarrazin C, Lötsch J. Screening for IL28B gene variants identifies predictors of hepatitis C therapy success. *Antivir Ther* 2010; 15: 1099-1106
- 21 Rauch A, Rohrbach J, Bochud PY. The recent breakthroughs in the understanding of host genomics in hepatitis C. *Eur J Clin Invest* 2010; 40: 950-959
- 22 McCarthy JJ, Li JH, Thompson A, Suchindran S, Lao XQ, Patel K, Tillmann HL, Muir AJ, McHutchison JG. Replicated association between an IL28B gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterology* 2010; 138: 2307-2314
- 23 Li JH, Lao XQ, Tillmann HL, Rowell J, Patel K, Thompson A, Suchindran S, Muir AJ, Guyton JR, Gardner SD, McHutchison JG, McCarthy JJ. Interferon-lambda genotype and low serum low-density lipoprotein cholesterol levels in patients with chronic hepatitis C infection. *Hepatology* 2010; 51: 1904-1911
- 24 Asahina Y. Association between gene expression involving innate immunity and genetic variation in IL28B in antiviral treatment response. The 17th International Meeting On Hepatitis C Virus And Related Virus. Japan, 2010
- 25 Fabris C, Falletti E, Cussigh A, Bitetto D, Fontanini E, Bignulin S, Cmet S, Fornasiere E, Fumolo E, Fangazio S, Cerutti A, Minisini R, Pirisi M, Toniutto P. 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* 2010 Sep 19. [Epub ahead of print]
- 26 Honda M, Sakai A, Yamashita T, Nakamoto Y, Mizukoshi E, Sakai Y, Yamashita T, Nakamura M, Shirasaki T, Horimoto K, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M, Kaneko S. Hepatic ISG expression is associated with genetic variation in interleukin 28B and the outcome of IFN therapy for chronic hepati-

同行评价

本文内容全面, 具有一定的学术价值。

- 27 tis C. *Gastroenterology* 2010; 139: 499-509
- 27 Abe H, Ochi H, Maekawa T, Hayes CN, Tsuge M, Miki D, Mitsui F, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Ohishi W, Arihiro K, Kubo M, Nakamura Y, Chayama K. Common variation of IL28 affects gamma-GTP levels and inflammation of the liver in chronically infected hepatitis C virus patients. *J Hepatol* 2010; 53: 439-443
- 28 Dill MT, Duong FH, Vogt JE, Bibert S, Bochud PY, Terracciano L, Papassotiropoulos A, Roth V, Heim MH. Interferon-Induced Gene Expression Is a Stronger Predictor of Treatment Response Than IL28B Genotype in Patients With Hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 1021-1031.e10
- 29 Urban TJ, Thompson AJ, Bradrick SS, Fellay J, Schuppan D, Cronin KD, Hong L, McKenzie A, Patel K, Shianna KV, McHutchison JG, Goldstein DB, Afdhal N. IL28B genotype is associated with differential expression of intrahepatic interferon-stimulated genes in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010; 52: 1888-1896
- 30 Hondah M. Hepatic ISGS is associated with genetic variation in IL28B and the outcome of IFN therapy for chronic hepatitis C. The 17th International Meeting On Hepatitis C Virus And Related Virus. Japan, 2010
- 31 Motomura T. Associated of IL28B genetic variation and hepatic ISGS expression in the outcome of IFN therapy for recurrent hepatitis C after liver transplantation. The 17th International Meeting On Hepatitis C Virus And Related Virus. Japan, 2010
- 32 Ahlenstiel G, Booth DR, George J. IL28B in hepatitis C virus infection: translating pharmacogenomics into clinical practice. *J Gastroenterol* 2010; 45: 903-910
- 33 Mosbruger TL, Duggal P, Goedert JJ, Kirk GD, Hoots WK, Tobler LH, Busch M, Peters MG, Rosen HR, Thomas DL, Thio CL. Large-scale candidate gene analysis of spontaneous clearance of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 2010; 201: 1371-1380

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》入选《中国学术期刊评价研究报告—RCCSE 权威、核心期刊排行榜与指南》

本刊讯 《中国学术期刊评价研究报告-RCCSE权威、核心期刊排行榜与指南》由中国科学评价研究中心、武汉大学图书馆和信息管理学院联合研发,采用定量评价和定性分析相结合的方法,对我国万种期刊大致浏览、反复比较和分析研究,得出了65个学术期刊排行榜,其中《世界华人消化杂志》位居396种临床医学类期刊第45位。(编辑部主任:李军亮 2010-01-08)