

IL-28B基因多态性-丙型肝炎个体化治疗的新起点

李沛元, 姚 蓝, 郭 波, 宋家武

李沛元, 宋家武, 中山大学附属第五医院消化内科 广东省珠海市 519000

姚蓝, 中山大学附属第五医院急诊科 广东省珠海市 519000
郭波, 中山大学附属第五医院内分泌科 广东省珠海市 519000

李沛元, 2009年中山大学硕士, 主要从事病毒性肝炎的研究。

作者贡献分布: 本文综述由李沛元和姚蓝共同写作完成; 郭波协助文献查阅, 宋家武审核。

通讯作者: 宋家武, 副教授, 副主任医师, 519000, 广东省珠海市, 中山大学附属第五医院消化内科. songjw@mail.sysu.edu.cn

收稿日期: 2011-10-16 修回日期: 2011-11-20

接受日期: 2011-12-15 在线出版日期: 2012-01-18

Interleukin-28B gene polymorphisms: a new beginning of personalized treatment of hepatitis C

Pei-Yuan Li, Lao Yao, Bo Guo, Jia-Wu Song

Pei-Yuan Li, Jia-Wu Song, Department of Gastroenterology, the Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Zhuhai 519000, Guangdong Province, China

Lao Yao, Department of Emergency Medicine, the Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Zhuhai 519000, Guangdong Province, China

Bo Guo, Department of Endocrinology, the Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Zhuhai 519000, Guangdong Province, China

Correspondence to: Jia-Wu Song, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Zhuhai 519000, Guangdong Province, China. songjw@mail.sysu.edu.cn

Received: 2011-10-16 Revised: 2011-11-20

Accepted: 2011-12-15 Published online: 2012-01-18

Abstract

It is well known that genetic diversity of individual hosts plays a significant role in the treatment of patients with chronic hepatitis C. From August 2009 to January 2010, four independent genome-wide association studies (GWAS) around the world have demonstrated that interleukin-28B (IL28B) gene polymorphisms are associated with antiviral treatment response to pegylated interferon and ribavirin combination therapy (PEG-IFN/RBV). Two single nucleotide polymorphisms (SNPs), rs8099917 and rs12979860, in the IL28B gene are most strongly associated with sustained virological response (SVR). This review aims to describe the association of IL28B genotypes with treatment response, natural

clearance of HCV, molecular epidemiology of HCV infection and some drug side effects. Current observations give us a hint that the era of personalized therapy based on IL28B genotypes may come in the near future.

Key Words: Hepatitis C virus; Interleukin-28B; Gene Polymorphism; Personalized therapy

Li PY, Yao L, Guo B, Song JW. Interleukin-28B gene polymorphisms: a new beginning of personalized treatment of hepatitis C. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(2): 119-124

摘要

众所周知, 个体基因的差异在慢性丙型肝炎患者的治疗中有重要的影响. 2009-08/2010-01, 世界上4个独立的全基因组关联研究发现白介素28B的基因型与长效干扰素-利巴韦林的治疗效果相关联. 同时证实, rs8099917和rs12979860的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)与抗病毒治疗的持续病毒应答率(sustained virological response, SVR)联系最为密切. 本综述旨在阐述白介素28B多态性与丙型肝炎治疗效果、丙型肝炎病毒自发清除及分子流行病学特点、部分药物不良反应之间的联系. 这些研究提示我们, 在不久的将来, 一个以白介素28B基因型为基础的个体化治疗时代将会来到.

关键词: 丙型肝炎病毒; 白介素28B; 基因多态性; 个体化治疗

李沛元, 姚蓝, 郭波, 宋家武. IL-28B基因多态性-丙型肝炎个体化治疗的新起点. *世界华人消化杂志* 2012; 20(2): 119-124

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/119.asp>

0 引言

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的感染已经成为一个世界性的卫生难题. 据1999年世界卫生组织对丙型肝炎所做的流行病学调查, 全球HCV的感染人口接近3%, 达到1.7亿人, 并且以每年300-400万的病例递增^[1,2], 约75%-80%的急性感染者发展为慢性肝炎, 经过10-20年的发

■背景资料

干扰素和利巴韦林联合治疗已经成为国际上抗丙型肝炎病毒的标准治疗方案, 提高患者的续病毒应答率并最终实现丙型肝炎抗病毒治疗的个体化医疗是当前丙型肝炎研究领域中的热点.

■同行评议者

王怡, 主任医师, 天津市传染病医院, 天津市肝病研究所

■研究前沿

有研究表明,丙型肝炎抗病毒治疗过程中,宿主的个体差异与标准方案的抗病毒疗效联系紧密,近年的全基因关联研究证实白介素28B附近的单核苷酸多态性与持续病毒应答率相关。

展,至少20%的患者发展为肝硬化,是目前国际上慢性终末期肝病和肝癌的主要病因之一^[3,4]。因此,及早发现并给予有效的抗丙型肝炎病毒治疗,是丙型肝炎现症患者治疗的关键。然而,国际标准治疗方案中的长效干扰素与利巴韦林联合治疗方案,尽管在丙型肝炎的治疗上取得了重大的成就,但对于未经仔细筛选的慢性丙型肝炎人群,特别是临床上最为常见的1型丙型肝炎患者,其持续病毒应答率(sustained virological response, SVR)只有40-50%,甚至20%的患者完全没有应答(null virological response, NVR)^[5,6]。同时,由于标准的联合治疗方案价格昂贵(国内价格约6万元),出于经济的原因,使得医务人员和患者都难以对是否使用本方案进行取舍。此外,长期使用相关药物所带来的严重不良反应,如严重的骨髓抑制等,也是医务人员及患者必须考虑的重要因素之一^[7,8]。所以,在重点寻找新的治疗药物和治疗方案的同时,如能在治疗前对现有的治疗效果进行判定,优化现有治疗方案,提高医患对长效干扰素与利巴韦林联合治疗方案的效果和信心,对于丙型肝炎的抗病毒治疗,亦具有非常重大的临床意义。

在长期的临床研究中,人们发现,丙型肝炎的治疗效果,除受病毒基因型^[9,10]、干扰素种类的影响外^[6],患者个体的差异,对丙型肝炎治疗影响尤其突出^[11]。在美国丙型肝炎感染最常见的1型HCV人群中,不同种族之间治疗效果的比较发现,亚裔美国人的持续病毒反应率要明显高于欧裔美国人^[12,13]。同时有临床研究证实,在治疗过程中有20%左右的1型HCV感染者及5%左右的2型或者3型HCV感染者对长效干扰素与利巴韦林联合治疗方案完全没有应答^[14,15]。流行病学上,亚洲丙型肝炎的感染率,明显低于欧美及非洲,这些均强烈提示种族和个体的遗传特性对丙型肝炎的治疗效果及流行有重要影响^[16]。

1 IL28B基因多态性与1型HCV抗病毒疗效关系的发现

最新的研究证实,人体对抗丙型肝炎病毒治疗的持续病毒应答率,确实与IL28B的基因型别有密切关系。不仅如此,个体的基因型别也影响着丙型肝炎的流行病学分布特点,甚至HCV的自发清除及治疗所带来的不良反应个体差异^[17]。

2009-08/2010-01,世界上有4个独立的研究小组,各自在不同种族的丙型肝炎患者中进行全基因关联研究,证实IL28B区域附近存在与长

效干扰素 α 与利巴韦林标准方案疗效相关的单核苷酸多态位点。美国杜克大学Ge等报道,19号染色体上IL-28B基因上游3 kb的一个单核苷酸多态位点rs12979860,与1型丙型肝炎治疗的持续病毒反应率密切相关。研究表明,不管是在欧裔美国人中,还是在非裔美国人中,具有CC基因型的患者,标准方案治疗所带来的持续病毒反应率比少见的TT型别人群要高2倍左右。且种族的基因型别分布与治疗效果具有很好的一致性,这部分地解释了接受同样的治疗,不同种族之间的疗效差异,因为欧裔美国人中CC型别出现的频率比非裔美国人要高很多^[18]。

澳大利亚悉尼大学的Suppiah等、日本名古屋城市大学Tanaka等以及瑞士伯尔尼大学Rauch等人通过在不同种族的丙型肝炎中所进行的全基因关联研究,一致证实了另1个与持续病毒反应率密切相关的单核苷酸多态位点的存在-rs8099917。在Suppiah等^[19]的报道中,848例1型慢性丙型肝炎患者中,442例TT型别患者中持续病毒反应率高达55.9%,而在357例GT型别、49例GG型别中则分别只达到了36.4%和30.6%。Tanaka等^[20]的研究则明确指出,相对于欧美人群,日本1型慢性病毒性肝炎患者单核苷酸多态位点rs8099917与持续病毒反应率具有更强的相关性,TT型别和GT型别患者的持续病毒反应率分别是63.8%、13.3%,而纯合子GG型别中患者完全没有持续病毒学反应。Ranch等^[21]的研究进一步表明,无论是对于慢性丙型肝炎病毒感染的人群,还是对于丙型肝炎病毒-艾滋病毒混合感染的患者,在达到持续病毒反应或者自发性病毒清除人群中,TT型别的比率分别达到了78%和68%,而GT型别仅为21%和29%,而GG型别只有1%和3%。均强烈提示,GG型患者对于标准的抗病毒治疗方案疗效极差或完全无反应。

以上可见,一个以患者的基因型为基础的丙型肝炎个体化治疗时代已经来临^[22-24]。为此,各国学者亦在此基础上,竞相开展了人体基因型别对丙型肝炎个体化治疗的诊断、治疗和预后影响的细致研究,以期达到通过早期的个体化基因型别的研究或诊断,指导丙型肝炎的治疗,获得更好的治疗效果,并将不良反应降至最低水平的目的,提高医患在治疗决策中的科学性以及决策的信心和决心^[25-30]。而对于治疗效果预期欠佳患者,则等待新的更好的治疗方案进行治疗,减少不必要的经济负担及不良反应的危害,并将有效的治疗资源,用于更多更有效患者

的治疗^[14,31-33].

2 IL28B基因多态性的后续研究

2.1 IL28B基因多态性与非1型HCV治疗的相关性及临床意义 在rs12979860对治疗效果的预测作用如何方面, McCarthy等在对多人种的横向对比研究中证实, rs12979860 基因型别对1型丙型肝炎患者标准治疗方案的持续病毒反应率(SVR)具有独特的预测作用. 在对178例高加索裔美国人研究中, 68例为CC型患者, 42例达到了SVR, 而110例非CC型(CT/TT型)患者中, 仅有25例患者达到了SVR, 在对SVR的预测方面, CC型别对非CC型别的优势比达到了5.79, 相对于其他影响抗病毒疗效的各种因素, 如性别, 感染的型别, rs12979860基因型别是其中最强的一个预测指标, 其优势比高达7.88, 且rs12979860 CC型别对标准方案SVR预测的特异性及敏感性分别达到了78%和65%, 说明rs12979860型别是预测1型HCV患者标准方案疗效的非常重要的独立指标^[34]. Sarrazin等人的研究则进一步证实了该位点的多态性对非1型慢性丙型肝炎患者标准方案的疗效具有同样的预测作用, 特别是对具有早期病毒学反应(rapid virological response, RVR)的这部分患者的最终疗效的预测^[35-39].

所以, 在慢性丙型肝炎的治疗过程中, 对于携带rs12979860 CC型别患者, 即使没有达到早期病毒学反应, 也应建议其接受抗病毒治疗, 因为这部分患者有仍有65%的可能性获得SVR^[40-43]. 同时, 对于这部分患者也不应该再过多去考虑成本-效益比, 而应鼓励他们度过当前面临的各种难关, 如抗病毒治疗所带来的不良反应等, 积极地接受当前标准方案的治疗. 反之, 对于非rs12979860 CC型别患者, 其抗病毒治疗所带来的SVR明显低于CC型患者, 而这部分患者最终SVR的提高很大程度上依赖将来问世的各种抗丙型肝炎病毒新药^[17-19]. 所以对于这部分患者, 比较明智的做法是暂时推迟抗病毒治疗, 等待新的治疗方法的出现. 目前对rs12979860型别是否能改变当前标准方案抗病毒治疗疗程仍未可知, 仍需将来更多的临床对照试验来验证.

而对于rs8099917基因型别, Kurosaki等的研究表明, 相对于其他与1型HCV患者抗病毒方案疗效相关的因素, 如年龄, HCV-RNA水平等, rs8099917基因型别对持续病毒反应及无病毒反应(NVR)的预测最为重要. 他们的研究发现, 常见的rs8099917 TT基因型与SVR密切相关, 其

优势比达到了6.21, 95%的置信区间达到3.75-10.31, 在该研究所涉及的345例TT型别患者中, SVR达到了50%, NVR仅为12%, 而5例GG型患者中, SVR则为0%, NVR则高达80%, 而146例GT型别的SVR及NVR则介于TT型别与GG型别之间, 这充分说明rs8099917基因型别可以作为预测1型HCV患者标准方案抗病毒治疗的另一个指标, 特别是对于NVR的预测^[44]. 有研究进一步证实, rs8099917对其他非1型HCV患者联合治疗方案疗效同样具有预测作用^[45,46]. 其中rs8099917 TT型别患者的SVR要高于非TT型别患者(SVR为76% vs 51%), 特别是对于其中的2a型HCV患者, 经单变量分析可知rs8099917 TT型别可以作为一个预测持续病毒反应的独立指标^[47].

因此, 未来慢性丙型肝炎病人的治疗, 将进入一个个体化治疗的时代, 通过检测IL28B型别(rs12979860和rs8099917)为基础, 结合丙型肝炎的基因分型以及其他临床特点(如肝纤维化、病毒的负荷数、年龄等), 以帮助临床决策, 获得最佳的抗病毒治疗效果.

2.2 IL28B基因多态性对HCV感染转归、流行病学、治疗不良反应的影响 除上述对治疗效果的预测作用外, IL28B基因型别还与HCV感染流行特点、HCV的自发清除率、标准治疗相关的不良反应也存在着一定的关联. Montes-Cano等所进行的一项涉及731例西班牙人研究中发现, HCV慢性感染的284例患者中, 非1型HCV患者中, rs12979860 CC型别的概率明显高于1型患者(66.7% vs 39.1%)^[48], CC型的非1型HCV感染率显著高于其他基因型的患者. Thomas等的研究表明, 无论是欧洲还是非洲人群中, rs12979860 CC型别的患者发生的病毒自发清除率, 要远远高于非CC型患者(欧洲人80.3% vs 66.7%; 非洲人56.2% vs 37.0%)^[11,49-51]. 此外, hLotrich等的研究还发现, rs12979860 TT型别患者食欲不振、乏力等常见不良反应的发生率明显低于非TT型患者, 其严重不良反应发生率仅为3.1%, 而在C/T型、CC型患者中则分别达到了10.1%、8.9%^[52]. 因此, IL28B基因型别不仅与SVR存在着很大的相关性, 而且在一定程度上也与HCV感染的流行病学分布、自发清除及治疗中所带来的各种不良反应相关.

3 结论

目前已有多个全基因关联研究证实, IL-28B基因区域附近的SNPs rs8099917和rs12979860基因型

■ 相关报道

2009-08/2010-01, 美国学者Ge等主持的4个独立研究小组, 通过多人种、多中心、全基因关联研究发现, 白介素28B附近的rs12979860和rs8099917两个位点多态性与持续病毒应答率联系最为紧密.

■创新盘点

对当前国际最新研究成果中与持续病毒应答率关系最为密切的两个基因多态位点进行全面综述,并对这2个位点对丙型肝炎病毒的自发清除、丙型肝炎的流行病学特点及抗病毒药物不良反应的影响进行了总结。

别与当前标准方案抗病毒疗效密切相关。通过该位点基因型别的检测,可以达到对丙型肝炎标准方案疗效的预测,从而对不同型别的患者采取区别对待及治疗的原则,从而改变当前丙型肝炎治疗策略,提高整个丙型肝炎诊疗水平。因此,2011年欧洲肝脏病学会的HCV感染防治指南已将IL-28基因多态性,与HCV基因型、肝纤维化分期一起作为基线预测SVR的最主要因素之一^[53]。

4 参考文献

- Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S21-S29
- Ray Kim W. Global epidemiology and burden of hepatitis C. *Microbes Infect* 2002; 4: 1219-1225
- Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 448-458
- Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 383-398, vi
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-965
- Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Watahiki S, Sato J, Matsuda M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology* 2005; 48: 372-380
- Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002; 36: S237-S244
- Maddock C, Landau S, Barry K, Maulayah P, Hotopf M, Cleare AJ, Norris S, Pariente CM. Psychopathological symptoms during interferon-alpha and ribavirin treatment: effects on virologic response. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 332-333
- Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Optimal therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S121-S127
- Antaki N, Craxi A, Kamal S, Moucari R, Van der Merwe S, Haffar S, Gadano A, Zein N, Lai CL, Pawlotsky JM, Heathcote EJ, Dusheiko G, Marcellin P. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an international consensus report. *Liver Int* 2010; 30: 342-355
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982
- Yan KK, Guirgis M, Dinh T, George J, Dev A, Lee A, Zekry A. Treatment responses in Asians and Caucasians with chronic hepatitis C infection. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3416-3420
- Liu CH, Liu CJ, Lin CL, Liang CC, Hsu SJ, Yang SS, Hsu CS, Tseng TC, Wang CC, Lai MY, Chen JH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Pegylated interferon-alpha-2a plus ribavirin for treatment-naïve Asian patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: a multicenter, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1260-1269
- Shirakawa H, Matsumoto A, Joshita S, Komatsu M, Tanaka N, Umemura T, Ichijo T, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Tanaka E. Pretreatment prediction of virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients using viral and host factors. *Hepatology* 2008; 48: 1753-1760
- Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Predictive factors of early and sustained responses to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b: amino acid substitutions in the core region and low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Hepatol* 2007; 46: 403-410
- Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009; 29 Suppl 1: 74-81
- 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
- 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
- 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
- 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
- Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Iulio J, Mueller T, Bochud M, Battagay 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
- Iadonato SP, Katze MG. Genomics: Hepatitis C virus gets personal. *Nature* 2009; 461: 357-358
- Imazeki F, Yokosuka O, Omata M. Impact of IL-28B SNPs on control of hepatitis C virus infection: a genome-wide association study. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 497-499

- 24 Clark PJ, Thompson AJ, McHutchison JG. IL28B genomic-based treatment paradigms for patients with chronic hepatitis C infection: the future of personalized HCV therapies. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 38-45
- 25 Hayes CN, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H, Abe H, Miki D, Imamura M, Ochi H, Kamatani N, Nakamura Y, Chayama K. HCV substitutions and IL28B polymorphisms on outcome of peg-interferon plus ribavirin combination therapy. *Gut* 2011; 60: 261-267
- 26 Labie D, Gilgenkrantz H. [IL28 (interferon lambda3) gene polymorphisms and response to IFN-alpha treatment in patients infected with hepatitis virus C]. *Med Sci (Paris)* 2010; 26: 225-226
- 27 Lindh M, Lagging M, Norkrans G, Hellstrand K. A model explaining the correlations between IL28B-related genotypes, hepatitis C virus genotypes, and viral RNA levels. *Gastroenterology* 2010; 139: 1794-1796
- 28 Nakamoto S, Kanda T, Imazeki F, Wu S, Arai M, Fujiwara K, Yokosuka O. Simple assay based on restriction fragment length polymorphism associated with IL28B in chronic hepatitis C patients. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 955-961
- 29 Wapner J. Pharmacogenomics. Gene variants affect hepatitis C treatment, but link is elusive. *Science* 2010; 330: 579
- 30 Clark PJ, Thompson AJ, McHutchison JG. Genetic variation in IL28B: impact on drug development for chronic hepatitis C infection. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88: 708-711
- 31 Chung RT. Reaping the early harvest of the genomics revolution. *Gastroenterology* 2010; 138: 1653-1654
- 32 Thio CL, Thomas DL. Interleukin-28b: a key piece of the hepatitis C virus recovery puzzle. *Gastroenterology* 2010; 138: 1240-1243
- 33 Moradpour D, Dorta G. [Hepatitis C at a crossroads]. *Rev Med Suisse* 2010; 6: 163-164
- 34 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
- 35 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
- 36 Medrano J, Neukam K, Rallón N, Rivero A, Resino S, Naggie S, Caruz A, Calvino A, Macías J, Benito JM, Sánchez-Piedra C, Vispo E, Barreiro P, McHutchison J, Pineda JA, Soriano V. Modeling the probability of sustained virological response to therapy with pegylated interferon plus ribavirin in patients coinfecting with hepatitis C virus and HIV. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 1209-1216
- 37 Pineda JA, Caruz A, Rivero A, Neukam K, Salas I, Camacho A, Palomares JC, Mira JA, Martínez A, Roldán C, de la Torre J, Macías J. Prediction of response to pegylated interferon plus ribavirin by IL28B gene variation in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 788-795
- 38 Rallón NI, Naggie S, Benito JM, Medrano J, Restrepo C, Goldstein D, Shianna KV, Vispo E, Thompson A, McHutchison J, Soriano V. Association of a single nucleotide polymorphism near the interleukin-28B gene with response to hepatitis C therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS* 2010; 24: F23-F29
- 39 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
- 40 Dela Cruz AC, Engelson E, Ionescu G, Dubrovskaya V, Kotler D. Hepatitis C treatment in an urban population. *Hepatology* 2010; 52: 1524-1525
- 41 Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, Urban T, Afdhal NH, Jacobson IM, Esteban R, Poordad F, Lawitz EJ, McCone J, Shiffman ML, Galler GW, Lee WM, Reindollar R, King JW, Kwo PY, Ghalib RH, Freilich B, Nyberg LM, Zeuzem S, Poynard T, Vock DM, Pieper KS, Patel K, Tillmann HL, Noviello S, Koury K, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Goldstein DB, McHutchison JG. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010; 139: 120-129.e18
- 42 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
- 43 Lange CM, Moradpour D, Doehring A, Lehr HA, Müllhaupt B, Bibert S, Bochud PY, Antonino AT, Pascual M, Farnik H, Shi Y, Bechstein WO, Moench C, Hansmann ML, Sarrazin C, Lötsch J, Zeuzem S, Hofmann WP. Impact of donor and recipient IL28B rs12979860 genotypes on hepatitis C virus liver graft reinfection. *J Hepatol* 2011; 55: 322-327
- 44 Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Honda M, Sugiyama M, Matsuura K, Sugauchi F, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Sakai A, Kaneko S, Ito K, Masaki N, Tokunaga K, Izumi N, Mizokami M. Pretreatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors. *J Hepatol* 2011; 54: 439-448
- 45 Aparicio E, Parera M, Franco S, Pérez-Alvarez N, Tural C, Clotet B, Martínez MA. IL28B SNP rs8099917 is strongly associated with pegylated interferon-α and ribavirin therapy treatment failure in HCV/HIV-1 coinfecting patients. *PLoS One* 2010; 5: e13771
- 46 Fukuhara T, Taketomi A, Motomura T, Okano S, Ninomiya A, Abe T, Uchiyama H, Soejima Y, Shirabe K, Matsuura Y, Maehara Y. Variants in IL28B in liver recipients and donors correlate with response to peg-interferon and ribavirin therapy for recurrent hepatitis C. *Gastroenterology* 2010; 139: 1577-1585
- 47 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

应用要点

在开始标准抗病毒治疗方案之前, 通过检测患者的基因特性, 从而对抗病毒治疗方案效果及不良反应进行预测, 实现丙型肝炎的个体化医疗, 去除治疗无效人群, 将有限的医疗资源应用于更需要的人群, 同时, 对治疗效果较好的人群, 坚定治疗信心, 及早决策进行治疗。

■同行评价

该文将国际上有关丙型肝炎治疗最新重大进展,及时介绍给国内同行,观点新颖;由于丙型肝炎个体化医疗,临床意义重大,及时普及及开展相应的个体化治疗,社会和经济学意义重大。

- 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
- 48 Montes-Cano MA, García-Lozano JR, Abad-Molina C, Romero-Gómez M, Barroso N, Aguilar-Reina J, Núñez-Roldán A, González-Escribano MF. Interleukin-28B genetic variants and hepatitis virus infection by different viral genotypes. *Hepatology* 2010; 52: 33-37
- 49 Clausen LN, Weis N, Astvad K, Schønning K, Fenger M, Krarup H, Bukh J, Benfield T. Interleukin-28B polymorphisms are associated with hepatitis C virus clearance and viral load in a HIV-1-infected cohort. *J Viral Hepat* 2011; 18: e66-e74
- 50 Grebely J, Petoumenos K, Hellard M, Matthews GV, Suppiah V, Applegate T, Yeung B, Marks P, Rawlinson W, Lloyd AR, Booth D, Kaldor JM, George J, Dore GJ. Potential role for interleukin-28B genotype in treatment decision-making in recent hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2010; 52: 1216-1224
- 51 Tillmann HL, Thompson AJ, Patel K, Wiese M, Tenckhoff H, Nischalke HD, Lokhnygina Y, Kullig U, Göbel U, Capka E, Wiegand J, Schiefke I, Gütthoff W, Grüngreiff K, König I, Spengler U, McCarthy J, Shianna KV, Goldstein DB, McHutchison JG, Timm J, Nattermann J. A polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice. *Gastroenterology* 2010; 139: 1586-1592, 1592.e1
- 52 Lotrich FE, Loftis JM, Ferrell RE, Rabinovitz M, Hauser P. IL28B Polymorphism Is Associated with Both Side Effects and Clearance of Hepatitis C During Interferon-Alpha Therapy. *J Interferon Cytokine Res* 2010 Dec 6. [Epub ahead of print]
- 53 EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245-264

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012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;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。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。