

丙型肝炎病毒基因分型的研究进展

黄超群, 王福祥

黄超群, 王福祥, 哈尔滨医科大学附属第四医院感染科 黑龙江省哈尔滨市 150001

黄超群, 主要从事艾滋病与病毒性肝炎的临床研究.

作者贡献分布: 黄超群完成文章的撰写; 王福祥负责审核.

通讯作者: 王福祥, 150001, 黑龙江省哈尔滨市南岗区颐园街37

号, 哈尔滨医科大学附属第四医院感染科. 343562888@qq.com

收稿日期: 2012-08-29 修回日期: 2012-11-22

接受日期: 2012-12-03 在线出版日期: 2012-12-18

Progress in research of genotypes of hepatitis C virus

Chao-Qun Huang, Fu-Xiang Wang

Chao-Qun Huang, Fu-Xiang Wang, Department of Infectious Diseases, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Fu-Xiang Wang, Department of Infectious Diseases, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 37 Yiyuan Street, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. 343562888@qq.com

Received: 2012-08-29 Revised: 2012-11-22

Accepted: 2012-12-03 Published online: 2012-12-18

Abstract

Hepatitis C virus (HCV), belonging to the Flaviviridae family, is divided into six genotypes and different subtypes. There are four nomenclatures for HCV, of which the nomenclature system proposed by Simmonds *et al.* is widely applied overseas in recent years. HCV genotypes have obvious geographical variation and show significant epidemiological differences. Five methods are currently available for genotyping HCV, and each has its own advantages and disadvantages. HCV genotypes closely correlate with the severity, course, progression, treatment, and outcome of hepatitis C. The therapeutic effect for different HCV genotypes varies, and IL-28B polymorphism is a predictor of sustained virological response to treatment among various HCV genotypes. The diversity of HCV genotypes brings certain difficulty to vaccine development. Some success has been achieved in the development of HCV vaccine in animals. The main purpose of the present article is to review the recent progress in research of genotypes of HCV in terms of genotyping methods, associations between gen-

otypes and epidemiological significance, severity of disease, and antiviral treatment response, and vaccine development.

Key Words: Hepatitis C virus; Genotype

Huang CQ, Wang FX. Progress in research of genotypes of hepatitis C virus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(35): 3529-3535

摘要

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)属于黄病毒科, 分为6个基因型与不同的亚型. HCV的命名系统分为4种, 但近年来Simmonds命名系统在国外得到广泛应用. HCV基因分型有明显的地理差异, 其流行病学意义较为显著. HCV基因分型的检测方法有5种, 每种方法有其各自的优缺点并适合应用于不同的实验研究. HCV基因分型与疾病严重性、病程、病情进展和治疗转归密切相关, 但研究者尚未获得一致的意见. 不同的HCV基因分型抗病毒治疗的疗效不同, 白介素(interleukin, IL)-28B的多态性是不同HCV基因分型治疗后产生持续病毒学应答的预测指标. 不同的HCV基因分型给疫苗研制带来一定困难, 目前国内外对HCV疫苗的研究在动物身上取得一定成果, 现对以上内容作一综述.

关键词: 丙型肝炎病毒; 基因分型

黄超群, 王福祥. 丙型肝炎病毒基因分型的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20(35): 3529-3535

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3529.asp>

0 引言

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)是单股正链RNA病毒, 属于黄病毒科嗜肝病毒属, 1989年美国科学家Houghton等^[1]利用分子生物学方法克隆出了HCV, 并命名本病及其病毒为丙型肝炎和HCV. 目前全世界约有1.7亿人感染HCV^[2], 每年大约有300-400万新发感染者^[3], 其感染率在世界各地分布差异较大^[4-6], 流行率最高的国家

■背景资料

目前丙型肝炎病毒(HCV)肝炎严重威胁人类健康, 感染的人数在逐年上升. 丙型肝炎在北方以血液传播为主, 在南方以吸毒传播为主. 丙型肝炎治疗方法为干扰素联合利巴韦林. HCV基因分型在丙型肝炎的流行病学研究、病毒载量、病情转归及抗病毒治疗等方面均有重要意义.

■同行评议者

范学工, 教授, 中南大学湘雅医院感染病科.

■ 研发前沿

HCV基因分型的研究热点为IL-28B的多态性对于HCV为1型的患者抗病毒治疗后的SVR的预测有意义,但对于2型和3型SVR的预测意义存在争议,目前丙型肝炎疫苗的动物实验取得一定进展,但对人类的不同HCV株是否有疗效有待进一步研究。

是埃及,大约20%的献血员源-HCV呈阳性。我国属HCV的中、高流行区,普通人群中抗-HCV阳性率平均为3.2%^[7]。HCV是慢性肝病的主要病原之一,HCV感染后大约10%-15%的感染者能通过病毒特异性免疫应答清除病毒而呈自限性过程,但仍有超过80%的HCV感染者不能清除HCV而最终发展成为慢性丙型肝炎患者^[8],而这些慢性患者中又分别有8%-46%和11%-19%会发展成肝硬化和肝细胞癌^[2],严重危害患者的健康和生命。HCV具有高度异质性,基因型繁多且分布有明显地理差异,给HCV感染的诊断和防治带来了不少难题。本文综合国内外学者的研究资料,就HCV的基因分型研究进展作一综述。

1 HCV基因分型

HCV是一种球形带脂蛋白包膜的病毒,病毒颗粒直径约为55-65 nm,为单股正链RNA病毒,基因组全长约9.6 kDa。基因组两侧分别为5'和3'非编码区,中间为开放性读码框(open Reading Frame, ORF)^[9]。从基因的5'端基因序列为:5'NTR-C-E1-E2/NS1-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-3'NTR。由于HCV的RNA聚合酶缺乏校对功能,使HCV在复制时突变率很高,而这也是HCV基因组分型的基础。目前至少有4种不同的HCV基因型命名系统:Okamoto系统、Kanazawa系统、Cha系统、Simmonds系统^[10],缺乏统一的鉴定标准,致使命名混乱。因此,第二届HCV与相关病毒国际讨论会将Simmonds系统制定为统一的HCV基因型命名系统。Simmonds命名系统是由Simmonds等^[10]根据基因序列的差异建立的针对HCV基因组C区、E1区和NS5区的核苷酸序列分析,将HCV分为6个基因型及不同亚型。根据2005年新达成的HCV基因型命名规则共识,以HCV的基因型发现先后次序用阿拉伯数字表示(如1、2、3等),基因亚型用英文小写字母表示(如1a、2b、3c等)。近年来Simmonds命名系统在国外得到广泛应用,但国内仍有相当一部分研究人员以Okamoto和Kanazawa命名系统进行HCV基因分型。

2 HCV基因型全球分布及流行病学研究

HCV基因型分布复杂,存在明显地理差异,不同地区的HCV基因型也有所不同。从全球分布来看,5种常见基因型(1a、1b、2a、2b、3a)分布广泛,以1型最多见。其中美国、巴西和欧洲西北部以1a型占优势;1b型分布于世界各地是当前最

主要的基因型^[11];北美、欧洲和日本多以2a型和2b型为主;2c型在意大利北部地区较多;西方一些国家以及泰国、新加坡则以3a型多见。其他少见基因型的分布则局限于某些特殊地区,如4型在中非和中东占优势,南非和香港分别发现5型和6型^[12]。中国HCV主要的基因亚型是1b和2a,其中以1b型最多见,占66%;2a型次之,占14%;某些地区有1a、2b和3b型报道;在广州和昆明地区还发现了少量的6型患者^[13]。

HCV基因型的地区分布为流行病学研究提供了帮助。近些年由于受到人口流动和毒品注射者增多的影响,HCV在一国家或地区的基因型和亚型的分布会有相应的改变。在我国,HCV感染者仍以1b基因型为主,但南北分布有差异,北方仍以1b、2a为主,如严艳等^[14]应用RT-PCR和特异性引物法对310例北京地区慢性丙型肝炎患者标本进行基因分型。结果显示:HCV 1b型有217例(70%),2a型74例(23.9%),2b型8例(2.6%),1b/2a混合型5例(1.6%),未分型6例(1.9%)。而南方其他基因型的种类在增多,比例呈上升趋势,可能与近年来报道中国南部地区静脉药瘾者感染HCV的人数激增有关。如雷华等^[15]应用RT-PCR方法对昆明地区176例慢性丙型肝炎患者进行基因分型检3b、3a、1b、6a和2a 5种基因型,11例不能分型,检出率93.75%。其中3b(43.18%)、3a(22.73%)、1b(18.75%)为主要基因型。未发现4、5基因型,未发现混合基因型感染。

3 HCV基因型分型方法

3.1 核苷酸序列分析法 核苷酸序列分析是通过PCR扩增有代表性的基因片段如5'NCR、C、NS5B,再进行核苷酸序列测定。核苷酸序列分析法是HCV基因分型中最经典、可靠的方法,许多其他的分型方法都将此方法作为参考标准,但该技术要求高、耗时多、成本高,难以在临床工作上使用。

3.2 型特异性引物扩增法 此方法是目前国内外学者较为广泛应用的方法。根据核苷酸片段某区域内序列变异的特点,设计一系列型特异性引物进行扩增,不同的型可扩增出长短不一的片段进行分型。型特异性引物扩增法较DNA序列分型简单、快速,但检测一份样本需使用多个引物,费用较高。

3.3 型特异性探针杂交法 根据HCV基因组5'NCR或者NS5区序列设计多个具有型特异性

的探针, 并使之呈线状平行固定在杂交膜上. 然后把PCR扩增产物标记生物素, 进行反向杂交后分型. 这种方法可以分辨6种基因型和相关的亚型, 但需要制备很多条探针进行杂交, 较为繁琐.

3.4 限制性片段长度多态性 该技术的原理是检测DNA在限制性内切酶酶切后形成的特定DNA片段的大小. 因此, 凡是可以引起酶切位点变异的突变如点突变和一段DNA的重新组织等均可导致限制性片段长度多态性的产生. 不同HCV基因型某一区段个别碱基的变异会直接导致某些酶切位点的改变, 然后将PCR扩增靶基因(一般选5'NTR区和NS5B保守区作为靶基因)得到的产物用*Hae* III、*Rsa* I、*Mva* I、*Hinf* I、*Scr* I等限制性内切酶进行酶切, 不同型HCV或亚型HCV得到不同长度大小的酶切产物, 并以此对HCV进行基因分型.

3.5 遗传发育关系进化树 遗传发育关系分析法在1993年被首次提出, 其建立的基础是核苷酸序列分析法. 2005年新达成的HCV基因型命名规则共识^[10]认为检测HCV基因型最准确的方法是对基因组的某个区进行PCR扩增、测序及进化树分析. Lu等^[13]对中国9个地区139例血清HCV-RNA阳性标本进行Core区、E1区、NS5B区测序和进化树分析, 分型结果显示1b型、2a型、6a型是HCV最普遍的基因型, 所占比例分别为66%(92/139)、14%(19/139)、10%(14/139). 同时还检测出少量1a型、2c型、3a型、3b型. 此外, 在昆明和广州还检出6型新的亚型(6v).

4 HCV基因型的意义

4.1 HCV基因型与疾病严重程度 目前HCV基因型与肝病严重程度的关系尚未获得一致意见. 近年来较多文献报道1b型HCV与重度慢性肝炎、肝硬化和肝细胞癌有密切关系, 且1b型HCV占到重型肝炎的80%. Roffi等^[16]研究发现, 对2 307例丙型肝炎患者临床诊治资料回顾性研究发现1b型患者发生肝硬化和肝癌的比例也明显高于其他型患者, 且整体存活率也明显低于其他基因型患者. 长春地区一项关于78例HCV-RNA阳性患者的研究发现, 在丙肝硬化和丙型肝炎相关肝癌患者中1b基因型比例明显高于其他基因型, 差异具有显著统计学意义. 数据显示4例1a型患者均为慢性肝炎; 38例1b型HCV感染中, 有慢性肝炎22例, 肝硬化12例, 肝癌4例; 26例2a型HCV感染者中有慢性肝炎20例, 肝硬化5例, 肝癌1例; 9例2b型HCV感染中, 有慢性肝炎

8例, 肝硬化1例; 1例3a型HCV感染为慢性肝炎. 此研究结果提示1b型HCV感染是发展为肝硬化和肝癌的独立危险因素. 但Arens等^[17]研究发现HCV基因型与肝脏疾病严重程度无关. 国内一项研究对92例慢性肝炎、肝硬化、肝癌(均为HCV感染者)患者中基因型的分布进行比较均未发现HCV基因型因肝病严重程度而有所不同. 从以上研究可发现大多数学者认为不同HCV基因型在病毒致病力与肝病严重程度等方面有着明显的差异, 但结论存在争议. 因此, 需要大样本的前瞻性研究及询证医学证据来进一步澄清争议.

4.2 HCV基因型与抗病毒治疗及持续病毒学应答率的预测 国内外研究结果表明经抗病毒治疗HCV应答率达20%-40%. 干扰素(interferon, IFN)是目前公认的用于丙型肝炎治疗的抗病毒生物制剂, 是治疗慢性丙型肝炎第一个里程碑式药物, 被广泛应用于临床. 临床上常用的IFN包括普通IFN- α 、复合IFN和聚乙二醇化干扰素 α (PEG-IFN- α). 目前有学者将PEG-IFN- α 联合利巴韦林(RBV)方案作为治疗慢性丙型肝炎的标准治疗方案^[18]. 影响IFN/RBV疗效的因素包括IFN剂量、疗程、血清HCV-RNA水平和宿主本身身体状况^[19]. 近年来国内外研究资料表明HCV基因型对IFN抗病毒疗效有明显影响^[20,21]. IFN对1b型患者疗效明显低于其他常见基因型患者. IFN治疗2a型患者的SVR为90%左右, 而治疗1b型患者的长期缓解率仅为40%左右. Fried等^[18]研究发现慢性丙型肝炎患者在接受PEG-IFN- α /RBV治疗后2型和3型患者SVR明显高于1型患者, 而后来研究也证实了Fried等的研究结果^[22]. 于建武等^[23]研究结果显示在黑龙江地区慢性丙型肝炎以1型和2型为主, 2型和3型对干扰素疗效较好, 占52.3%. Kadokura等^[24]的研究结果也表明, PEG-IFN- α /RBV对慢性丙型肝炎患者的病毒学应答在很大程度上受HCV基因型的影响. 另外, 血清HCV-RNA水平、进展期的肝硬化、较高的年龄、肥胖及黑种人等这些指标被证实为PEG-IFN- α /RBV治疗后应答差的预测指标^[25-28]. 但如果更好的预测丙型肝炎患者病毒学应答的潜力, 可能会影响到是否启动抗病毒治疗、抗病毒药物的选择以及抗病毒治疗的时间^[29-31]. 目前, 国内外将IL-28B基因多态性作为各型的HCV感染者应用PEG-IFN- α /RBV治疗效果的预测指标. Ge等^[32]给予1型HCV患者PEG-IFN- α /RBV治疗, 结果该患者中IL-28B基因多

■创新盘点

HCV基因分型有明显的地理差异, 其流行病学意义较为显著, 在临床上不同的HCV基因分型决定抗病毒治疗的时间, 另外IL-28B的多态性可预测抗病毒治疗的效果. 法国在疫苗研究上取得一定成果, 但来源于HCV基因组高变区域的蛋白可诱发保护性免疫, 研制预防HCV的有效疫苗是个重要挑战.

■应用要点

在流行病学方面, 基因分型可作为追查其根源的有效工具. 不同地区各基因型在传播途径、疾病临床轻重程度之间的差异性, 为丙型肝炎的临床诊断和预防提供帮助. 在临床抗病毒治疗方面, HCV基因分型是制定抗病毒治疗方案、预测抗病毒疗效的重要依据.

态性为rs12979860的位点为C/C基因型的SVR是该位点为T/T基因型的2倍. 这个结果在不同的种族通过意向性分析也被证实^[33]. Tanaka等^[34]也对1型HCV患者PEG-IFN- α /RBV治疗后的SVR分析显示IL-28B基因多态性为rs8099917的位点为T/T基因型的SVR为64%, G/T基因型的SVR为13%, G/G基因型为空应答. 瑞士全基因组研究协会发现1型HCV患者的治疗失败与IL-28B基因多态性为rs8099917的位点为G/G基因型密切相关^[35]. 日本的一些研究也证实了rs8099917的T/T基因型是1型HCV最强的独立的SVR预测指标, 而G等位基因是最强的唯一的空病毒学应答的预测指标^[36]. 由于基因1型患者的早期病毒学应答(early virologic response, EVR)能影响到SVR, 因此对于未获得EVR者应尽快停药, 这样可以减轻患者的经济负担和药物不良反应^[37]. 欧洲研究者发现1型HCV合并人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者rs12979860的C/C基因型与rs8099917的T/T基因型是患者治疗后产生SVR的预测指标^[38-40]. 目前, 1型HCV患者给予PEG-IFN- α /RBV治疗后无应答的患者, 继续应用三联法治疗(PEG-IFN- α /RBV联合telaprevir或boceprevir)正在实验中, IL-28B基因多态性对其治疗后SVR的预测存在争议^[41]. 而IL-28B基因多态性与2型和3型HCV患者治疗后的SVR没有明显的预测关联, 数据有待进一步实验证实^[42,43].

4.3 HCV基因分型与疫苗研制 由于HCV各种基因型、亚型、准种变异的存在和免疫逃避现象, 使病毒得以逃脱宿主免疫系统的作用而造成病毒的持续感染. 通过对黑猩猩的研究显示, HCV的体液免疫应答具有高度的病毒株变异性, 由于HCV的高频率的变异率, 对HCV抗体发生耐受的变异株可逃避机体的体液免疫应答而维持HCV的感染^[44], HCV感染慢性化有不同机制, 如HCV特异性的T细胞免疫反应被调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)^[45]或程序性死亡受体1(programmed death receptor 1, PD-1)^[46]下调, 即在慢性HCV感染中, Treg细胞频率明显高于急性HCV感染, 要研制疫苗就要克服慢性HCV感染者体内的T细胞免疫反应的损伤或抑制. 除此之外, 也有研究表明慢性丙型肝炎患者体内CTL细胞可以特异识别HCV C、E1、E2/NS-1、NS-3、NS-5区所编码的抗原位点, 特别是C区和NS-5区, CTL细胞能够杀伤表达上述抗原的靶细胞. 然而, HCV感染者仍转化为慢性, 这可能是病毒基因高度变异发生免疫逃避, 或者是病毒

滴度低引发机体CTL细胞反应太弱. HCV各种基因型、亚型、准种变异的存在给丙型肝炎疫苗的研制工作带来很大的困难. 近几年Ezelle等^[47]运用能表达HCV结构区蛋白(C, E1, E2)的重组的水泡口炎病毒(VSV)载体免疫动物, 结果发现免疫小鼠产生较强的针对所有HCV结构区蛋白的细胞免疫和体液免疫, 尤其是针对HCV-E2的体液免疫. 因而得出, 表达HCV结构区蛋白的VSV重组病毒疫苗是可作为研制抗HCV感染和治疗性疫苗的一种方法. Baryluk等^[48]用含有HCV/E1的质粒和重组腺病毒进行的治疗性疫苗的研究, 已进行了临床研究, 在I期临床研究证明安全性的基础上并已进入II期临床研究. 圣路易斯的疫苗I期临床试验为重组HCV疫苗候选阶段, 用糖蛋白E1和E2在人类志愿者体内治疗, E1/E2蛋白质重组体表现出适度的免疫原性^[49,50]. 目前, 法国科学家^[51]利用类病毒颗粒开发出一种丙型肝炎疫苗, 这种疫苗被注入小鼠和猕猴体内后, 会与E2和/或E1 HCV的包膜糖蛋白的假病毒颗粒诱导高滴度抗-E2和/或抗-E1的抗体, 以及对抗HCV的中和抗体(neutralizing antibodies, Nabs), 这些抗体能中和各种HCV变异株的感染性, 从而起到预防作用. 这种疫苗对5种HCV变异株都有效, 该疫苗需要进一步实验明确应用于人类的效果.

5 结论

丙型肝炎由于其患者基数大、分布广、难治性等特点已成为世界性公共卫生问题^[52]. 目前HCV分为6个型, 68个亚型, 其分布存在明显地理差异. HCV基因分型可能在HCV急性感染慢性化中起重要作用, 其与肝病严重程度关系目前仍存在争议. 目前研究认为HCV基因型对抗病毒治疗疗效有明显影响作用, 一般认为IFN对1b型疗效明显低于其他常见基因型, IL-28B的多态性对于HCV基因型为1型的抗病毒治疗后SVR预测有意义, 但对于2型和3型SVR预测意义不显著. 此外, 由于HCV基因分型的不同给疫苗的研制也带来很大的困难. 目前在疫苗研制方面虽有一定进展, 但疫苗针对于人类HCV各基因型的预防效果尚有待于进一步研究实验. 因此, 通过基因型的比较和分析, 有助于了解各地区、不同人种HCV的流行分布及遗传变异趋势, 为HCV诊断、治疗和疫苗的研制提供理论依据.

6 参考文献

- 1 Houghton M. The long and winding road leading

- to the identification of the hepatitis C virus. *J Hepatol* 2009; 51: 939-948
- 2 Lemon SM, McKeating JA, Pietschmann T, Frick DN, Glenn JS, Tellinghuisen TL, Symons J, Furman PA. Development of novel therapies for hepatitis C. *Antiviral Res* 2010; 86: 79-92
 - 3 de Bruijne J, Weegink CJ, Jansen PL, Reesink HW. New developments in the antiviral treatment of hepatitis C. *Vox Sang* 2009; 97: 1-12
 - 4 Shepard CW, Ortega-Sanchez IR, Scott RD, Rosenstein NE. Cost-effectiveness of conjugate meningococcal vaccination strategies in the United States. *Pediatrics* 2005; 115: 1220-1232
 - 5 Khattab MA, Ferenci P, Hadziyannis SJ, Colombo M, Manns MP, Almasio PL, Esteban R, Abdo AA, Harrison SA, Ibrahim N, Cacoub P, Eslam M, Lee SS. Management of hepatitis C virus genotype 4: recommendations of an international expert panel. *J Hepatol* 2011; 54: 1250-1262
 - 6 Attaullah S, Khan S, Ali I. Hepatitis C virus genotypes in Pakistan: a systemic review. *Virol J* 2011; 8: 433
 - 7 Gao X, Cui Q, Shi X, Su J, Peng Z, Chen X, Lei N, Ding K, Wang L, Yu R, Wang N. Prevalence and trend of hepatitis C virus infection among blood donors in Chinese mainland: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 88
 - 8 Marcellin P, Boyer N. Transition of care between paediatric and adult gastroenterology. Chronic viral hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 259-275
 - 9 Sugimoto K, Stadanlick J, Ikeda F, Brensinger C, Furth EE, Alter HJ, Chang KM. Influence of ethnicity in the outcome of hepatitis C virus infection and cellular immune response. *Hepatology* 2003; 37: 590-599
 - 10 Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deléage G, Enomoto N, Feinstone S, Halfon P, Inchauspé G, Kuiken C, Maertens G, Mizokami M, Murphy DG, Okamoto H, Pawlotsky JM, Penin F, Sablon E, Shin-I T, Stuyver LJ, Thiel HJ, Viazov S, Weiner AJ, Widell A. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005; 42: 962-973
 - 11 Zein NN. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 223-235
 - 12 Tanaka Y, Agha S, Saady N, Kurbanov F, Orito E, Kato T, Abo-Zeid M, Khalaf M, Miyakawa Y, Mizokami M. Exponential spread of hepatitis C virus genotype 4a in Egypt. *J Mol Evol* 2004; 58: 191-195
 - 13 Lu L, Nakano T, He Y, Fu Y, Hagedorn CH, Robertson BH. Hepatitis C virus genotype distribution in China: predominance of closely related subtype 1b isolates and existence of new genotype 6 variants. *J Med Virol* 2005; 75: 538-549
 - 14 严艳, 李卓, 郭向华, 林尊会. 北京地区慢性丙型肝炎患者血清HCV-RNA定量检测与基因分型的研究. 医学理论与实践 2007; 20: 756-757
 - 15 雷华, 戴静毅, 柏保利, 庄林. 昆明地区丙型肝炎患者基因分型及其临床意义. 肝脏 2011; 16: 48-49
 - 16 Roffi L, Redaelli A, Colloredo G, Minola E, Donada C, Picciotto A, Riboli P, Del Poggio P, Rinaldi G, Paris B, Fornaciari G, Giusti M, Marin R, Morales R, Sangiovanni A, Belloni G, Pozzi M, Poli G, Mascoli N, Corradi C, Pioltelli P, Scalori A, Mancina G. Outcome of liver disease in a large cohort of histologically proven chronic hepatitis C: influence of HCV genotype. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 501-506
 - 17 Arens M. Clinically relevant sequence-based genotyping of HBV, HCV, CMV, and HIV. *J Clin Virol* 2001; 22: 11-29
 - 18 Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales 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
 - 19 Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol* 2008; 49: 634-651
 - 20 El-Shamy A, Shoji I, Kim SR, Ide Y, Imoto S, Deng L, Yoon S, Fujisawa T, Tani S, Yano Y, Seo Y, Azuma T, Hotta H. Sequence heterogeneity in NS5A of hepatitis C virus genotypes 2a and 2b and clinical outcome of pegylated-interferon/ribavirin therapy. *PLoS One* 2012; 7: e30513
 - 21 Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006; 55: 1350-1359
 - 22 Sarasin-Filipowicz M. Interferon therapy of hepatitis C: molecular insights into success and failure. *Swiss Med Wkly* 2010; 140: 3-11
 - 23 于建武, 赵勇华, 李树臣. 丙型肝炎病毒血清型对慢性丙型肝炎患者早期病毒学应答和生化应答的影响. 肝脏 2007; 12: 7-9
 - 24 Kadokura M, Maekawa S, Sueki R, Miura M, Komase K, Shindo H, Amemiya F, Uetake T, Inoue T, Sakamoto M, Nakagawa M, Sakamoto N, Watanabe M, Enomoto N. Analysis of the complete open reading frame of hepatitis C virus in genotype 2a infection reveals critical sites influencing the response to peginterferon and ribavirin therapy. *Hepatol Int* 2011; 5: 789-799
 - 25 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
 - 26 Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-355
 - 27 McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009; 361: 580-593
 - 28 Muir AJ, Bornstein JD, Killenberg PG. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in blacks and non-Hispanic whites. *N Engl J Med* 2004; 350: 2265-2271
 - 29 McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, McNair L, Alam J, Muir AJ. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1827-1838

同行评价

本文较好的介绍了HCV基因分型的研究情况, 使本领域医生更好的认识HCV基因型的意义, 了解到目前与HCV基因分型有关的最新进展, 文章条理清晰, 逻辑性强, 是一篇有价值的综述。

- 30 Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, Bronowicki JP, Bourlière M, Gharakhani S, Bengtsson L, McNair L, George S, Kieffer T, Kwong A, Kauffman RS, Alam J, Pawlowsky JM, Zeuzem S. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1839-1850
- 31 Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, Davis MN, Galati JS, Gordon SC, Ravendhran N, Rossaro L, Anderson FH, Jacobson IM, Rubin R, Koury K, Pedicone LD, Brass CA, Chaudhri E, Albrecht JK. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010; 376: 705-716
- 32 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
- 33 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
- 34 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
- 35 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-e7
- 36 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. Pre-treatment 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
- 37 Marcellin P, Roberts SK, Reddy KR, Harrison SA, Jensen DM, Hadziyannis S, Diago M, Weltman M, Messinger D, Tatsch F, Rizzetto M. Safety profile of standard- vs. high-dose peginterferon alfa-2a plus standard-dose ribavirin in HCV genotype 1/4 patients: pooled analysis from 5 randomized studies. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11: 901-909
- 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 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
- 40 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
- 41 Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K, Nakamura Y, Kumada H. Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. *Hepatology* 2010; 52: 421-429
- 42 Stättermayer AF, Stauber R, Hofer H, Rutter K, Beinhardt S, Scherzer TM, Zinobier K, Datz C, Maieron A, Dulic-Lakovic E, Kessler HH, Steindl-Munda P, Strasser M, Krall C, Ferenci P. Impact of IL28B genotype on the early and sustained virologic response in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 344-350. e2
- 43 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
- 44 Shoukry NH, Grakoui A, Houghton M, Chien DY, Ghayeb J, Reimann KA, Walker CM. Memory CD8+ T cells are required for protection from persistent hepatitis C virus infection. *J Exp Med* 2003; 197: 1645-1655
- 45 Cabrera R, Tu Z, Xu Y, Firpi RJ, Rosen HR, Liu C, Nelson DR. An immunomodulatory role for CD4(+)CD25(+) regulatory T lymphocytes in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2004; 40: 1062-1071
- 46 Ma CJ, Ni L, Zhang Y, Zhang CL, Wu XY, Atia AN, Thayer P, Moorman JP, Yao ZQ. PD-1 negatively regulates interleukin-12 expression by limiting STAT-1 phosphorylation in monocytes/macrophages during chronic hepatitis C virus infection. *Immunology* 2011; 132: 421-431
- 47 Ezelle HJ, Markovic D, Barber GN. Generation of hepatitis C virus-like particles by use of a recombinant vesicular stomatitis virus vector. *J Virol* 2002; 76: 12325-12334
- 48 Baryluk A, Polz-Dacewicz M, Sendek M, Piecyk-Sidor M. [Modern achievements in research on hepatitis C vaccine]. *Postępy Hig Med Dosw (Online)* 2005; 59: 98-104

- 49 Frey SE, Houghton M, Coates S, Abrignani S, Chien D, Rosa D, Pileri P, Ray R, Di Bisceglie AM, Rinella P, Hill H, Wolff MC, Schultze V, Han JH, Scharschmidt B, Belshe RB. Safety and immunogenicity of HCV E1E2 vaccine adjuvanted with MF59 administered to healthy adults. *Vaccine* 2010; 28: 6367-6373
- 50 Ray R, Meyer K, Banerjee A, Basu A, Coates S, Abrignani S, Houghton M, Frey SE, Belshe RB. Characterization of antibodies induced by vaccination with hepatitis C virus envelope glycoproteins. *J Infect Dis* 2010; 202: 862-866
- 51 Garrone P, Fluckiger AC, Mangeot PE, Gauthier E, Dupeyrot-Lacas P, Mancip J, Cangialosi A, Du Chéné I, LeGrand R, Mangeot I, Lavillette D, Bellier B, Cosset FL, Tangy F, Klatzmann D, Dalba C. A prime-boost strategy using virus-like particles pseudotyped for HCV proteins triggers broadly neutralizing antibodies in macaques. *Sci Transl Med* 2011; 3: 94ra71
- 52 杨松, 成军. 丙型肝炎病毒直接作用抗病毒药物及其耐药研究进展. *解放军医学杂志* 2011; 36: 427-430

编辑 田滢 电编 闫晋利

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 •

WJG 总被引频次排名位于第 174 名

本刊讯 *World Journal of Gastroenterology* (*WJG*)被Science Citation Index Expanded (SCIE)和MEDLINE等国际重要检索系统收录, 在国际上享有较高声誉和影响力. *WJG*在PubMed Central (PMC)统计, 单月独立IP地址访问58 257次, 全文网络版(HTML Full Text)下载94 888次, 全文PDF下载59 694次. 另外根据基本科学指标库(essential science indicators)统计, 2000-01-01/2010-12-31, SCIE检索的临床医学(clinical medicine)期刊有1 105种, 总被引频次排名, *WJG*位于第174名. (2011-05-14 马连生 董事长/总编辑)