

# IL-28B基因多态性与慢性肝脏疾病的研究进展

李江文<sup>1</sup>, 辛永宁<sup>2,3</sup>, 宣世英<sup>2,3,4</sup> (1.大连医科大学, 辽宁 大连 116044; 2.青岛市市立医院 消化内二科, 山东 青岛 266021; 3.青岛市消化疾病重点实验室, 山东 青岛 266021; 4.中国海洋大学医药学院, 山东 青岛 266003)

慢性肝脏疾病是由机体的遗传因素和环境因素相互作用, 经过多个阶段的发展而产生的。随着全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 在近年来的迅速发展, 为探寻遗传易感基因的复杂性以及为临床肝病治疗提供相应理论依据及科学指导方面提供了有力的保障, 因而可以在复杂性肝病鉴定基因的常见变异中发挥至关重要的作用。

IFN家族目前包括 I 型、II 型和 III 型, 其中 I 型干扰素包括 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$  等; II 型干扰素仅包括 IFN- $\gamma$ ; III 型干扰素即 IFN- $\lambda$ s, 包括 IFN- $\lambda$ 1、IFN- $\lambda$ 2 和 IFN- $\lambda$ 3, 这 3 种干扰素又分别称为 IL-29、IL-28A 和 IL-28B<sup>[1]</sup>。IL-28B 即 IFN- $\lambda$ 3, 作为 III 型 IFN 中重要的一员, 其基因的编码位于人第 19 号染色体上 (19q13.13)<sup>[2]</sup>, 其单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 可以调节基因转录及影响其自身基因表达, 进而影响 IFN- $\lambda$ 3 的体内合成, 从而在免疫调节及抗病毒等多个方面发挥至关重要的作用。近年来研究不断发现, IL-28B 的基因多态性与慢性病毒性肝炎患者尤其是 HBV、HCV 感染者的病毒自发清除及抗病毒治疗的疗效有着密切关系, 而 rs12979860、rs8099917 位于 IL-28B 基因上的不同位点与病毒自发清除及抗病毒疗效最为密切相关, 两者的基因变异最为显著, 且他们之间存在着连锁不平衡。

## 1 IL-28B 与慢性丙型肝炎的关系

作为传染病之一的丙型肝炎在世界上流行广泛, 严重威胁人类的生命健康, 全世界共约 1.7 亿人感染了 HCV, 中国作为肝炎高发地区, 约有 3700 万~4000 万人受到感染。CHC 一直以来都是全球性的公共卫生问题, 因其起病隐匿, 很多患者对此都重视程度不够, 以至于错过了最佳治疗时机, 从而进展为肝硬化甚至 HCC、肝功能衰竭。研究发现与 CHC 抗病毒治疗相关的因素主要如下: ①病毒因素, 如 HCV 基因型、病毒载量等; ②宿主因素, 如 IL-28B 基因多态性、种族以及是否合并肥胖及肝硬化等<sup>[3]</sup>; ③治疗因素, 如干扰素剂型、药物用量、治疗时间以及是否采用联合治疗

方案等<sup>[3]</sup>。宿主因素在近年来被得到越来越多的关注, 其中宿主基因目前已被证实有助于预测抗病毒治疗疗效和药物不良反应, 在宿主基因型中, IL-28B 的单核苷酸多态性与抗 HCV 治疗效果密切相关。

**1.1 IL-28B 基因多态性与 HCV 遗传易感性的关系** 在对 HCV 的遗传易感性方面, 有许多针对多种族的研究表明, 携带 IL-28B 基因 rs12979860 位点 CC 型的健康人群和病毒自然清除患者较携带 CT/TT 型的 CHC 患者更易获得 HCV 的自发清除 (OR = 3.75)<sup>[4]</sup>。由此得出, C 等位基因的携带率与 HCV 的病毒自然清除率是呈正相关的。但需要说明的是, CC 基因型在健康人群和病毒自发清除患者的携带率要比携带其他基因型的 CHC 患者高, 表明携带 CC 基因型的患者更易受到 HCV 的感染, 但同时也更易获得 HCV 的自发清除<sup>[5]</sup>。但是 Chen 等<sup>[6]</sup>在研究了台湾的 CHC 患者之后, 认为 IL-28B 基因 rs12979860 位点不是 HCV 的易感基因, 不能预测 HCV 的易感性。有研究<sup>[4]</sup>发现, IL-28B 基因 rs8099917 位点 TT 型与 HCV 的自然清除率呈正相关 (OR = 2.67)。然而以健康人群作对照有关 rs8099917 的研究目前还数量较少, 其与 HCV 自然清除的关系还有待更多的研究来证实。

**1.2 IL-28B 基因多态性与 HCV 感染后治疗转归的关系** Ge 等<sup>[7]</sup>通过 GWAS 方法发现, IL-28B rs12979860 位点与持续病毒学应答 (sustained virologic response, SVR) 的关联性最强, 其中 CC 型和 CT/TT 型的 SVR 率分别为 82% 和 40%, 从而说明 rs12979860 位点的 CC 基因型为保护型, TC 或 TT 则为非保护型。而 Suppiah 等<sup>[8]</sup>通过研究发现 IL-28B rs8099917 位点与 HCV 患者 SVR 的关联性最强, TT 型和 GT/GG 型的 SVR 率分别为 56% 和 36%, 说明对于 IL-28B 基因 rs8099917 位点而言, 纯合 TT 基因型为保护型, 而 GT 和 GG 基因型为非保护型。另有研究<sup>[9,10]</sup>表明, 在高加索人群中, 与 SVR 关联性最强的 IL-28B 基因型位点是 rs12979860, 而在亚洲人群中则更倾向于 IL-28B rs8099917, 携带这两种基因型的个体, 无论是 rs12979860 CC 型还是 rs8099917 TT 型, 能够获得 SVR 的概率与携带其他基因型的人群相比至少要高出两倍以上。然而, 中国检测了 450 名志愿献血者的 IL-28B 4 个基因位

点与SVR的关联性大小,这四个基因位点为rs12979860、rs8099917、rs12980275和rs81057790,结果发现rs8099917与SVR的关联性最强,而并未发现在高加索人群中rs12979860与SVR的那种密切关联,而且似乎女性比男性更容易获得SVR<sup>[11]</sup>。

对于HCV合并HIV感染,有研究<sup>[12]</sup>证实IL-28B rs12979860和rs8099917位点多态性与HCV合并HIV感染的患者治疗效果密切相关,患者携带IL-28B保护基因型经抗病毒治疗后获得SVR率比携带其他基因型患者的SVR率高,但与抗HIV疗效无明显相关。之后,Lunge等<sup>[13]</sup>在对巴西人的研究中也同样证实了这一观点。

综合目前越来越多的研究,证实IL-28B基因的SNP在校正年龄、性别、种族等其他影响因素后在HCV自然清除、干扰素治疗应答及风险预后的评估方面仍然具有很强的预测价值。目前国际公认的CHC患者抗HCV的治疗方案是Peg-IFN- $\alpha$ 联合RBV,治疗目标是获得SVR。但是许多患者由于经济负担重、治疗时间长以及对于不良反应不能耐受等原因而无法接受规范治疗,从而导致病情延误及治疗后复发等后果。因此,倘若能够在CHC患者接受正规抗病毒治疗前确定出宿主基因型和病毒基因型甚至相关亚型,无疑有助于临床为CHC患者确定个性化的治疗方案,从而使患者减轻经济负担和避免治疗期间不必要的不良反应,增加临床预测价值。相信随着研究的不断进展和深入,IL-28B基因位点的多态性在HCV感染方面的预测价值会不断得到体现。

## 2 IL-28B与慢性乙型病毒性肝炎的关系

HBV感染是严重威胁人类健康的传染病之一,在全世界范围内尤其是亚洲和非洲流行最为广泛,我国作为肝炎高发地区,约有1.2亿人为HBV携带者,感染人数约占全球感染者的1/3。HBV感染在全世界范围内尤其是亚洲和非洲地区流行十分广泛,我国同样受其严重威胁和影响。关于HBV感染的机制和治疗一直是基础科研工作者和临床医生所共同关注的焦点和热点,然而HBV感染其机制十分复杂,是多种因素共同作用的结果,除了病毒因素以外,宿主因素尤其是宿主免疫状态在HBV感染中发挥了关键作用。健康人群初次感染HBV后大部分人可依靠自身免疫系统将病毒清除,即自发性清除,临床称之为自限性肝炎,这种感染预后最好,能够获得痊愈;还有一部分患者将会成为无症状HBV携带者,或发展成为急性乙型病毒性肝炎和慢性乙型病毒性肝炎等肝病,此时患者若是不能够进行积极有效的治疗,则疾病迁延不愈,可继续进展为肝硬化、HCC和肝功能衰竭。所以HBV感染给患者造成巨大的损失,也给社会带来严重的危害。目前已有研究<sup>[14]</sup>证实IL-28B基因多态性与HBV感染者的病毒自发清除高度相关,其基因表达产物IFN- $\lambda$ 3能够抑制感染者体内HBV的复制,从而说明IL-28B基因多态性与HBV感染有关联。

2.1 IL-28B与HBeAg(+)HBV感染者治疗应答的相关性 在一项涉及亚洲和欧洲11个地区的多中心研究中,205例HBeAg(+)患者在接受Peg-IFN治疗后,分析其IL-28B基因多态性后发现,IL-28B rs12979860和rs12980275位点与

Peg-IFN治疗血清学应答有密切关联,即IL-28B有利基因型能够强烈预示IFN治疗结束后的应答效果,HBeAg血清学转换率在CC型、CT型和TT型患者中分别为50%、29%和10%,差异有统计学意义,说明IL-28B有利基因型与HBsAg的清除独立相关,在AA型和非AA型中其风险比为3.47(95%CI 1.04~13.48,  $P=0.042$ )<sup>[15]</sup>。然而,最近一项对Peg-IFN治疗48周后的HBeAg(+)慢性HBV感染患者进行的研究<sup>[16]</sup>发现,IL-28B基因rs12979860位点有利基因型CC型在治疗应答组及非应答组之间无明显差异,说明IL-28B基因rs12979860位点与干扰素治疗应答无关。

2.2 IL-28B与HBeAg(-)HBV感染者治疗应答的相关性 最近Lampertico等<sup>[17]</sup>进行的一项回顾性研究显示,101例HBeAg(-)主要携带HBV-D型的CHB患者在经过IFN治疗后显现出一个更高的IFN治疗结束后的应答效果和SVR(HBV DNA < 2000 IU/ml),携带IL-28B基因CC型和非CC型患者的SVR率分别为69%和45%( $P=0.01$ ),发现感染HBV-D型的HBeAg(-)的CHB患者其HBsAg的清除与IL-28B的基因多态性高度相关。有趣的是,一项通过多变量分析的研究<sup>[18]</sup>发现,在长达16年的观察期内CC型患者拥有更高的清除HBsAg的可能,这种可能性还具有累积效应。为了进一步明确IL-28B基因多态性和HBV基因型之间的关系,携带HBV-4型的HBeAg(-)患者经过IL-28B基因型分层后(CC型:48%,CT:41%,TT型:11%)经过再次分析后发现,携带CC型的患者在治疗结束后的反应率(EOT)(69%和44%, $P=0.014$ )、SVR(31%和12%, $P=0.028$ )以及HBsAg清除率(29%和12%, $P=0.048$ )方面仍然显著高于携带非CC型的患者。当IL-28B基因多态性的评估拓展到包含rs8099917时,rs8099917位点有利的基因型TT型必定会在rs12979860位点CC型患者中被找到,在rs12979860位点CT型和TT型患者rs8099917位点TT型被发现的几率仅为31%和10%。最近研究<sup>[19]</sup>发现Rs8099917位点可提高携带rs12979860 CT基因型CHC患者Peg-IFN/RBV治疗反应的预测效应。有42例携带rs8099917 TT基因型同时具有rs12979860 CT型的CHB患者能够获得更高的SVR(23%和3%, $P=0.045$ )和HBsAg血清学转换率(23%和0%, $P=0.007$ )<sup>[19]</sup>。这可能表明IL-28B基因多态性也许需要在个体层面上确定治疗前病毒学答应的可能性大小。

综上所述,IL-28B基因型被认为是同HBV DNA基线水平、高ALT水平以及IFN治疗的持续时间一起作为病毒学和血清学应答的一个独立预测因素。石晓东等<sup>[20]</sup>经过对156例HBV感染者和健康对照者进行研究后证明,在HBV感染后疾病的慢性化及进展期IL-28B基因表达水平明显减低,而健康人群及HBV携带者中其基因表达水平无明显差异。因此,IL-28B基因表达产物IFN- $\lambda$ 3同样有可能在HBV感染人群中机体的免疫应答以及疾病不同发展阶段中起到积极的作用,但这种机制和作用目前鲜有相关研究。IL-28B基因多态性及其基因编码产物IFN- $\lambda$ 3与HBV感染的确切关系及具体机制还有待更大样本量、更深入的研究来不断发现和阐明,相信对于制定个体化的治疗方案从而减轻患者经济负

担、避免不必要的药物不良反应等方面都具有十分重要的临床意义。

### 3 IL-28B与非酒精性脂肪性肝病的关系

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除外酒精和其他明确损肝因素所致的肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征的临床病理综合征,包括单纯性脂肪肝(simple fatty liver, SFL)、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)及其相关肝硬化。NAFLD是慢性肝脏疾病的主要原因之一,影响全球约20%的普通人群。NAFLD患者尤其是NASH患者约有20%~30%可能继续进展为肝硬化及其相关并发症<sup>[21]</sup>。肥胖、胰岛素抵抗(IR)以及肝脏炎症坏死已被认定为与肝纤维化严重程度和肝脏疾病进展最为相关的因素<sup>[22]</sup>。除了这些传统危险因素外,越来越多的证据表明遗传因素在NAFLD的易感性以及肝脏疾病的严重程度方面扮演了重要的角色,在遗传因素中尤其是基因的SNPs参与了炎症反应、氧化应激以及肝纤维化发生等多个方面<sup>[23]</sup>。

基于IL-28B基因多态性与慢性病毒性肝炎的相关研究,且根据IL-28B基因多态性对于肝脏炎症损伤的严重程度和在NAFLD患者中肝脏疾病进展的相关性,在IL-28B基因多态性调制炎症反应的相关功能方面。有学者推测<sup>[29]</sup>在肝脏发生炎症反应之前,IL-28B基因型或许能够预测或影响NAFLD患者肝脏疾病的严重程度。目前已有部分对比结果发现IL-28B基因多态性与肝脂肪变性<sup>[24,25]</sup>、炎症组织活动<sup>[26]</sup>和肝纤维化<sup>[27,28]</sup>等肝脏疾病的严重程度有关联。

近几年,有研究<sup>[29]</sup>发现IL-28B rs12979860 CC 纯合基因型与有组织学诊断的NAFLD患者的肝小叶炎症反应程度有关联,且在防止肝细胞脂肪变性方面起到保护作用。也有研究<sup>[8,30]</sup>报道NAFLD患者携带IL-28B rs12979860 CC基因型的几率较其他基因型相比更高一些,且在IL-28B CC纯合基因型患者中IL-28B基因转录和表达程度会较其他基因型更高一些。一项对160名NAFLD患者的研究<sup>[29]</sup>发现IL-28B rs12979860 CC型连同PNPLA3 rs738409 GG型与肝脏疾病肝组织学特征严重程度有关联;在肝脏组织学损伤方面,患者若同时携带这两种基因型与未携带这两种不利基因型的患者相比存在较高的风险,且这两种基因型在NAFLD患者中是独立于稳态模型和高尿酸血症这两种已被熟知的危险因素单独发挥作用的。该研究团队此后又发现在非肥胖NAFLD患者中IL-28B CC基因型是一个与中等严重程度肝小叶炎症反应和肝纤维化更高的患病率独立相关的预测因素,在非肥胖的NAFLD患者中,携带IL-28B CC基因型的患者比携带TT/TC基因型的患者在中等严重程度肝小叶炎症反应方面具有更高的患病率(28/46和9/48,  $P < 0.001$ )<sup>[31]</sup>。同样,携带IL-28B CC型的患者其F2~F4期肝纤维化的患病率要显著高于携带TT或TC基因型的患者,而这种差异在肥胖的NAFLD患者中却并未被发现<sup>[31,32]</sup>。也许IL-28B rs12979860 CC基因型是通过诱导一个更加严重程度的肝脏炎症反应来促进肝纤维化的进展程度的。

对于IL-28B基因rs8099917位点而言,有学者对此做

过研究<sup>[33]</sup>发现,IL-28B基因rs8099917位点基因型频率与NAFLD之间无任何关联,NAFLD组和对照组的IL-28B基因rs8099917位点等位基因和基因型的频率方面并未发现明显差异,NAFLD组和健康对照组的次要等位基因频率(G等位基因)分别为0.13和0.19,差异无统计学意义,故IL-28B基因rs8099917位点基因多态性并不能作为倾向罹患NAFLD的一个危险因素。亦有研究<sup>[29]</sup>验证了这一结论,并且发现IL-28B rs8099917 SNP与NAFLD患者肝组织炎症活动程度也没有任何关联。

NAFLD目前患病率高,对公众健康及社会危害严重,及早诊断与治疗意义重大,随着IL-28B基因功能的进一步研究及与NAFLD相关机制的进一步阐明,即可在高遗传风险层面上来识别和鉴定NAFLD患者,从而对这部分高危人群及早作出诊断并对其进行早期干预和个体化治疗,比如调整膳食结构、改变生活方式等,相信这对于NAFLD的防治及公众的健康均有十分重要和长远的意义。

慢性肝脏疾病大多发病机制复杂,影响因素众多,研究慢性肝脏疾病的生物学效应其重点之一便是如何能够通过疾病本身来了解基因与基因之间的相互作用以及基因自身的突变机制,而识别与慢性肝脏疾病相关的基因及位点便是其中最基本也是最关键的一步。作为宿主庞大基因家族中的一员,IL-28B基因正在慢性肝脏疾病的发展及治疗应答过程中发挥着越来越重要的作用,与慢性肝脏疾病中HBV感染、HCV感染及NAFLD之间均有着不同程度的关联,虽然IL-28B基因参与慢性肝脏疾病发生及进展的具体机制还尚不清楚,但在临床医生诊治疾病的过程中依然具有宝贵的参考价值。近年来,“个体化治疗”不断成为不同医学领域中研究的热点,IL-28B基因型在为慢性肝脏疾病新的预防和治疗措施提供重要线索的同时,也为今后个体化治疗的不断推进迈出了坚实的一步。相信随着分子生物学和基因工程技术的不断发展、科学研究的不断深入以及临床诊治水平的不断提高,IL-28B基因的研究必将为慢性肝病患者的治疗带来新的曙光,也必将为人类健康更好地服务。

### 参考文献

- [1] Sheppard P, Kindsvogel W, Xu W, et al. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R[J]. *Nat Immunol*, 2003, 4: 63-68.
- [2] Kotenko SV, Gallagher G, Baurin VV, et al. IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex[J]. *Nat Immunol*, 2003, 4: 69-77.
- [3] Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update[J]. *Hepatology*, 2009, 49: 1335-1374.
- [4] Zheng MH, Li Y, Xiao DD, et al. Interleukin-28B rs12979860C/T and rs8099917T/G contribute to spontaneous clearance of hepatitis C virus in Caucasians[J]. *Gene*, 2013, 518: 479-482.
- [5] 王东生, 潘煜, 牛俊奇, 等. IL-28B基因变异与丙型肝炎的易感性及其自然清除的关系[J]. *临床肝胆病杂志*, 2010, 26: 496-499.
- [6] Chen JY, Lin CY, Wang CM, et al. IL28B genetic variations are associated with high sustained virological response (SVR) of



- interferon-alpha plus ribavirin therapy in Taiwanese chronic HCV infection[J]. *Genes Immun*,2011,12:300-309.
- [7] Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance[J]. *Nature*,2009, 461:399-401.
  - [8] Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy[J]. *Nat Genet*,2009,41:1100-1104.
  - [9] Rangnekar AS, Fontana RJ. Meta-analysis: IL-28B genotype and sustained viral clearance in HCV genotype 1 patients[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2012,36:104-114.
  - [10] Chen Y, Xu HX, Wang LJ, et al. Meta-analysis: IL28B polymorphisms predict sustained viral response in HCV patients treated with pegylated interferon-alpha and ribavirin[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2012,36:91-103.
  - [11] Rao HY, Sun DG, Jiang D, et al. IL28B genetic variants and gender are associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus infection[J]. *J Viral Hepat*,2012,19:173-181.
  - [12] Rallon NI, Naggie S, Benito JM, et al. Association of a single nucleotide polymorphism near the interleukin-28B gene with response to hepatitis C therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients[J]. *AIDS*,2010,24:F23-F29.
  - [13] Lunge VR, Da RD, Beria JU, et al. IL28B polymorphism associated with spontaneous clearance of hepatitis C infection in a Southern Brazilian HIV type 1 population[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*,2012, 28:215-219.
  - [14] Kim SU, Song KJ, Chang HY, et al. Association between IL28B polymorphisms and spontaneous clearance of hepatitis B virus infection[J]. *PLoS One*,2013,8:e69166.
  - [15] Sonneveld MJ, Wong VW, Woltman AM, et al. Polymorphisms near IL28B and serologic response to peginterferon in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*,2012,142:513-520.
  - [16] Holmes JA, Nguyen T, Ratnam D, et al. IL28B genotype is not useful for predicting treatment outcome in Asian chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon-alpha[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2013,28:861-866.
  - [17] Lampertico P, Vigano M, Cheroni C, et al. IL28B polymorphisms predict interferon-related hepatitis B surface antigen seroclearance in genotype D hepatitis B e antigen-negative patients with chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*,2013,57:890-896.
  - [18] Vigano M, Mangia G, Lampertico P. Results of treatment of chronic hepatitis B with pegylated interferon[J]. *Clin Liver Dis*,2013,17:425-443.
  - [19] Sonneveld MJ, Brouwer WP, Janssen HL. Studies of IL28B genotype and response to peginterferon in chronic hepatitis B should be stratified by HBV genotype[J]. *Hepatology*,2013,57:1283.
  - [20] 石晓东. IL28B基因多态性及其表达与HCV、HBV感染转归的相关性研究[D]. 吉林大学,2011.
  - [21] Petta S, Craxi A. Hepatocellular carcinoma and non-alcoholic fatty liver disease: from a clinical to a molecular association[J]. *Curr Pharm Des*,2010,16:741-752.
  - [22] Petta S, Tripodo C, Grimaudo S, et al. High liver RBP4 protein content is associated with histological features in patients with genotype 1 chronic hepatitis C and with nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Dig Liver Dis*,2011,43:404-410.
  - [23] Tilg H, Moschen A. Update on nonalcoholic fatty liver disease: genes involved in nonalcoholic fatty liver disease and associated inflammation[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*,2010,13:391-396.
  - [24] Tillmann HL, Patel K, Muir A J, et al. Beneficial IL28B genotype associated with lower frequency of hepatic steatosis in patients with chronic hepatitis C[J]. *J Hepatol*,2011,55:1195-1200.
  - [25] Cai T, Dufour J F, Muellhaupt B, et al. Viral genotype-specific role of PNPLA3, PPARG, MBOAT7, and IL28B in hepatitis C virus-associated steatosis[J]. *J Hepatol*,2011,55:529-535.
  - [26] Abe H, Ochi H, Maekawa T, et al. Common variation of IL28 affects gamma-GTP levels and inflammation of the liver in chronically infected hepatitis C virus patients[J]. *J Hepatol*,2010,53:439-443.
  - [27] Marabita F, Aghemo A, De Nicola S, et al. Genetic variation in the interleukin-28B gene is not associated with fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C and known date of infection[J]. *Hepatology*,2011,54:1127-1134.
  - [28] Falletti E, Bitetto D, Fabris C, et al. Role of interleukin 28B rs12979860 C/T polymorphism on the histological outcome of chronic hepatitis C: relationship with gender and viral genotype[J]. *J Clin Immunol*,2011,31:891-899.
  - [29] Petta S, Grimaudo S, Camma C, et al. IL28B and PNPLA3 polymorphisms affect histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*,2012,56:1356-1362.
  - [30] 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[J]. *Nat Genet*,2009,41:1105-1109.
  - [31] Petta S, Craxi A. Reply to: "IL28B rs12979860 is not associated with histologic features of NAFLD in a cohort of Caucasian North American patients"[J]. *J Hepatol*,2013,58:403-404.
  - [32] Garrett ME, Abdelmalek MF, Ashley-Koch A, et al. IL28B rs12979860 is not associated with histologic features of NAFLD in a cohort of Caucasian North American patients[J]. *J Hepatol*,2013,58:402-403.
  - [33] Hashemi M, Moazeni-Roodi A, Bahari A, et al. A tetra-primer amplification refractory mutation system-polymerase chain reaction for the detection of rs8099917 IL28B genotype[J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*,2012,31:55-60.

收稿日期: 2014-05-17