

# 白细胞介素-28B基因多态性与乙型肝炎病毒感染结局关系的研究进展

谷莉莉 周桂琴 王宪波

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染是引起急慢性肝病的主要原因, 目前全球约有4亿人感染HBV, 死于HBV感染所致的肝硬化、肝功能衰竭、原发性肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 患者每年约有100万人<sup>[1-2]</sup>。因此, 如何有效防治HBV感染已成为世界卫生组织亟待解决的公共卫生问题。Thursz等<sup>[3]</sup>研究发现HBV感染的不同疾病过程和临床结果主要与宿主、病毒和环境三方面的因素密切相关, 其中宿主因素所包含的宿主遗传易感性对乙型肝炎病毒感染结局影响最大。

近期多项全基因组关联分析研究 (genome-wide association study, GWAS) 发现, 位于19号染色体上的白细胞介素-28B (IL-28B) 基因附近的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 与急性丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染者的病毒自发清除和HCV感染者对普通干扰素 (interferon, IFN) 治疗的应答高度相关。这些SNPs位点主要是rs12979860、rs8099917、rs10853728、rs12980275、rs4803219、rs4803223和rs8105790, 目前研究最广泛的是rs12979860、rs8099917和rs12980275<sup>[4-7]</sup>。由于慢性HBV与慢性HCV感染有相似的自然史、发病机理、传播途径, 因此, 近年来探索IL-28B与HBV感染之间的关系已成为研究的热点和重点。

## 一、IL-28B与HBV感染结局的关系

不同宿主感染HBV后可出现不同的结果, 主要有HBV自发清除、持续HBV感染、乙型肝炎肝硬化、HBV感染所致的原发性肝癌。近期很多研究团队展开了对已证实最有意义且能够较准确预测HCV自发清除的IL-28B两个位点rs12979860和rs8099917与HBV感染结果关系的研究。但是, IL-28B与HBV感染结局的关系尚未得到统一认识。

1. IL-28B基因多态性与HBV感染后宿主的免疫应答的关系: Peng等<sup>[8]</sup>对387例乙型肝炎肝硬化患者、264例慢性乙型肝炎患者及226例HBV感染后自发清除者的基因型进行分析, 发现rs12979860与HBsAg、HBeAg的清

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.06.034

基金项目: 北京市科技计划课题 (No. Z111107056811044); 北京市中医药科技发展基金科技提升专项 (No. KJTS2011-05); 北京市卫生系统高层次人才专项 (No. 2013-2-11)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心

通讯作者: 王宪波, Email: wangxb@ccmu.edu.cn

除, HBV DNA水平, 感染后肝硬化的发生, 并无相关性。由Martin-Carbonero等<sup>[9]</sup>进行的另一项研究同样发现, IL-28B rs12979860对HIV感染者慢性乙型肝炎的进展无影响 (CC基因型在慢性乙型肝炎组和HBV自发清除组的分布率为: 59.2% vs 44.9%)。Jiao等<sup>[10]</sup>对IL-28B rs8099917和HBV感染结局的关系研究发现基因rs8099917与HBV感染结果无关。此研究纳入了199例HBV持续感染者 (100例肝硬化患者和99例肝癌患者), 143例HBV感染自限者, 144例正常对照组, 研究结果显示, rs8099917 TT、TG、GG基因频率分别为89.3%、10.5%和0.2%, 等位基因T和G的频率分别为94.5%和5.5%, 各组间及各组内不同性别间基因频率和等位基因频率的差异均无统计学意义。以上研究提示, 能够影响HCV的自发清除和干扰素抗病毒治疗应答的IL-28B单核苷酸多态性, 对HBV感染后宿主的免疫应答毫无影响<sup>[11]</sup>。

2. IL-28B基因多态性与HBV感染后宿主的肝细胞癌发生的相关性: 在探索IL-28B基因多态性位点rs12979860、rs8099917与HBV感染相关肝细胞癌 (HCC) 发生关系的研究得出相反的结论, 即rs12979860和rs8099917与HBV感染慢性化及发展为HCC密切相关。Ren等<sup>[12]</sup>对纳入的330例研究对象 (154例HBV相关肝癌患者, 86例CHB患者, 43例HBV自限性感染者和47例健康对照者) 进行IL-28B基因多态性位点rs12979860、rs8099917及rs12980275基因型分析, 结果发现rs12979860 T等位基因在HCC组的分布频率高于其余3组 ( $\chi^2 = 4.44, P = 0.04$ ), 且CC型基因分布频率在健康对照组与CHB组和HCC组差异具有统计学意义。从而得出rs12979860可能会影响慢性HBV感染者发展为HBV感染相关HCC的机会的结论, 该研究同时提出T等位基因和非CC型基因可作为HBV慢性化和HCC发病的预测因素。石晓东等<sup>[13]</sup>通过研究发现rs12979860影响了IL-28B类干扰素的表达水平, 进而分析认为rs12979860与HBV感染后慢性化及进展有关。Fabris等<sup>[14]</sup>进行的一项研究表明IL-28B rs8099917等位基因T的存在不仅增加了肝移植患者发展为原发性肝癌的危险, 而且其在慢性丙型肝炎所致的肝硬化患者中的频率远高于轻型丙型肝炎患者和由慢性乙型肝炎引起的肝硬化患者。Chen等<sup>[15]</sup>研究了IL-28B rs12979860对中国汉族人群HBV感染后肝硬化和肝细胞癌患者关系, 得出相似的结论, 即T等位基因的存在增加了HCC发生的危险, 并提出rs12979860将是HBV感

染进展的预测因素。

以上研究均是对IL-28B多态性位点rs12979860、rs8099917进行的单一研究,那么这两个位点之间是否存在交互作用,以及存在什么样的交互作用,在一项通过基因交互作用分析的研究中得到了答案。研究发现rs12979860位点和rs8099917位点之间存在交互作用( $OR = 11.79$ ),如果患者同时携带rs12979860 TC/TT和rs8099917 TG/GG基因型,则其进展为HCC的风险将会显著增加<sup>[12]</sup>。

## 二、IL-28B与抗HBV治疗应答反应

大量研究证实IL-28B基因多态性影响CHC患者干扰素抗病毒治疗应答率,以rs12979860、rs8099917和rs12980275三个多态性位点相关性最强,并确定rs12979860应答型等位基因为C,非应答型等位基因为T<sup>[4]</sup>;rs8099917和rs12980275应答型等位基因分别为T、A,非应答型等位基因均为G<sup>[16-17]</sup>。IL-28B在CHC抗病毒治疗中的重要作用,促使更多的研究者探索IL-28B是否在干扰素治疗HBV感染中存在着类似作用。

1. IL-28B对HBeAg(+)慢性HBV感染者IFN治疗的影响:近期研究发现,保护性等位基因C和危险等位基因G在HBV感染患者中发挥着截然不同的作用。陈楚明等<sup>[18]</sup>进行的一项IL28B基因单核苷酸多态性位点rs12979860和rs8099917与HBeAg(+)慢性乙型肝炎患者对IFN治疗应答反应性关系的研究发现:rs12979860 GT基因型的比例和T等位基因频率在应答组和非应答组均无显著差异,rs8099917 TT、TG + GG基因型频率和G等位基因频率,在两组间存在显著差异(基因型比较 $P = 0.014$ ,基因频率比较 $P = 0.025$ )。

位于rs8099917上的等位基因G,因能够明显降低慢性HCV感染者和HCV合并HIV感染者IFN $\alpha$ 联合利巴韦林治疗的成功率,而被认为是非保护型等位基因<sup>[16-17,19]</sup>,在HBeAg(+)慢性HBV感染者IFN $\alpha$ 治疗中,则可以作为高应答率的预测因素。近期一项关于HBeAg(+)中国慢性乙型肝炎患者易感位点rs8099917对聚乙二醇化干扰素(pegalyted-interferon, PegIFN)治疗应答影响的研究亦得出同样的结论<sup>[20]</sup>。

rs12979860 CC基因型与CHB患者IFN治疗应答无关,这一观点同样在PegIFN单一治疗HBeAg(+)慢性乙型肝炎患者48周的回顾性研究中得到证实。该研究发现,IL28B基因rs12979860 CC基因型在慢性乙型肝炎患者PegIFN治疗应答组和非应答组间无差异<sup>[21]</sup>。

2. IL-28B对HBeAg(-)慢性HBV感染者IFN治疗的影响:以上研究均证实IL-28B单核苷酸多态性位点rs12979860基因型与HBeAg(+)慢性乙型肝炎患者干扰素治疗应答无关,而对于HBeAg(-)慢性HBV感染者,rs12979860是否存在同样的作用呢? Lampertico等<sup>[22]</sup>进行的一项研究初步得出结论:IL-28B rs12979860与HBeAg(-)慢性HBV感染者干扰素治疗应答率密切

相关。该研究纳入的101例HBeAg(-)慢性乙型肝炎患者,92%为基因D型,并应用普通或PegIFN治疗,结果发现,rs12979860 CC基因型及非CC基因型HBsAg清除率分别为29%( $n = 14$ )和13%( $n = 7$ ),差异具有统计学意义( $P = 0.039$ ),从而得出C等位基因可以作为HBeAg(-)慢性乙型肝炎患者干扰素相关治疗后发生HBsAg血清学转换的预测因素。

对以上研究分析可知,IL-28B rs12979860和rs8099917的基因型对HBeAg(+)和HBeAg(-)CHB患者IFN相关治疗应答反应的影响不同,而Sonneveld等<sup>[23]</sup>对来自欧洲和亚洲11个医院的205例HBeAg(+)慢性乙型肝炎患者研究比较耐人寻味,此研究结果表明,IL-28B附近基因多态性位点rs12979860和rs12980275是影响Peg-IFN治疗血清应答的独立预测因素。

## 三、结论

以上研究表明IL-28B附近单核苷酸多态性与HBV感染相关的HCC的发生有预测作用,但与HBV感染的结局、慢性HBV感染IFN治疗应答率有无关联尚未取得定论,这可能与各研究样本量小、非人类全基因组试验等有关。为了能够给HBV感染相关疾病提供一个有效的基因治疗工具,减少HCC的发生及肝移植术后HBV的再活动,需要进行大样本、多中心、随机、双盲、对照试验研究。此外,未来的研究方向应较多地集中于IL-28B对CHB患者IFN治疗应答反应的影响,通过对宿主IL-28B基因分型,确定患者是否从治疗中获益,从而制定更经济有效的个体化治疗方案。

## 参考文献

- 1 Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequence. *N Engl J Med*,2004,350(11):1118-1129.
- 2 World Health Organization. Hepatitis B. [EB/OL]. [2010-12-09]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>.
- 3 Thursz M. Genetic susceptibility in chronic viral hepatitis. *Antiviral Res*,2001,52(2):113-116.
- 4 Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*,2009,461(7262):399-401.
- 5 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. *Nat Genet*,2009,41(10):1105-1109.
- 6 Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet*,2009,41(10):1100-1104.
- 7 Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure:a genome-wide association study. *Gastroenterology*,2010,138(4):1338-1345.
- 8 Peng LJ, Guo JS, Zhang Z, et al. IL28Brs12979860 polymorphism does not influence outcomes of hepatitis B virus infection. *Tissue Antigens*,2012,79(4):302-305.
- 9 Martín-Carbonero L, Rallón NI, Benito JM, et al. Short communication: does interleukin-28B single nucleotide polymorphisms influence the natural history of hepatitis B. *AIDS Res*

- Hum Retroviruses,2012,28(10):1262-1264.
- 10 焦晓磊, 高英堂, 景丽, 等. IL-28B遗传多态性与乙型肝炎病毒感染后的病毒自然清除和疾病进展关系的研究. 中华流行病学杂志,2011,32(11):1143-1147.
- 11 Martin MP, Qi Y, Goedert JJ, et al. IL28B polymorphism does not determine outcomes of hepatitis B virus or HIV infection. J Infect Dis,2010,202(11):1749-1753.
- 12 Ren S, Lu J, Du X, et al. Genetic variation in IL28B is associated with the development of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. Cancer Immunol Immunother,2012,61(9):1433-1439.
- 13 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. 吉林大学硕士论文,2011.
- 14 Fabris C, Falletti E, Cussigh A, et al. 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,2011,54(4):716-722.
- 15 Chen J, Li Y, Wang L, et al. Association of three SNPs in interleukin-28B with graft hepatic dysfunction after liver transplantation in Chinese Han population. Gene,2012,508(1):121-124.
- 16 Suppiah V, Moldowan M, Ahlenstiel G, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. Nat Genet,2009,41(10):1100-1174.
- 17 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. Nat Genet,2009,41(10):1105-1181.
- 18 陈楚明, 周福元, 周元平, 等. IL28B基因多态性与慢性乙型肝炎病人对于干扰素应答的关系. 南方医科大学学报,2011,31(12):2012-2015.
- 19 Aparicio E, Parera M, Franco S, et al. IL28B SNP rs8099917 is strongly associated with pegylated interferon- $\alpha$  and ribavirin therapy treatment failure in HCV/HIV-1 coinfecting patients. PLoS One,2010,5(10):e13771.
- 20 Wu X, Xin Z, Zhu X, et al. Evaluation of susceptibility locus for response to interferon- $\alpha$  based therapy in chronic hepatitis B patients in Chinese. Antiviral Res,2012,93(2):297-300.
- 21 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 Gastroenterol Hepatol,2013. [Epub ahead of print].
- 22 Lampertico P, Viganò 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. Hepatology,2013,57(3):890-896.
- 23 Sonneveld MJ, Wong VW, Woltman AM, et al. Polymorphisms near IL28B and serologic response to peg interferon in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology,2012,142(3):513-520.
- (收稿日期: 2013-03-12)  
(本文编辑: 孙荣华)

谷莉莉, 周桂琴, 王宪波. 白细胞介素-28B基因多态性与乙型肝炎病毒感染结局关系的研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(6): 922-924.