

消化系及腹部疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000567

白细胞介素 28B 基因多态性以及表达水平对慢性丙型肝炎患者抗病毒治疗效果的影响研究

罗 旗,伍春霞,李成敏,袁 琴,郑 洁,刘飞飞,罗红春,曾爱中

(重庆医科大学附属第一医院感染科、重庆市传染病寄生虫病学重点实验室,重庆 400016)

【摘要】目的:探索白细胞介素 28B(interleukin-28B, IL-28B)在慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)患者抗病毒治疗中的作用。**方法:**收集到 46 例 CHC 患者的抗凝全血,采用多重高温连接酶检测反应检测 IL-28B 单核苷酸多态性位点 rs8099917。同时收集 12 例健康者血清,46 例 CHC 患者初治时的血清及治疗后 12 周时其中 44 例 CHC 患者的血清,采用 ELISA 法检测 IL-28B 水平,并与肝功能进行相关分析。**结果:**①在 46 例 CHC 患者中,rs8099917 TT 基因型约占 87.0%(40/46),rs8099917 GT 基因型约占 13.0%(6/46)。血清 IL-28B 水平在 CHC 组与健康组,基因 1b 型与非 1b 型 CHC 患者组,高病毒载量与低病毒载量组及 rs8099917 TT 基因型组与 GT 基因型组间差别无统计学意义(P 均 >0.05),与丙氨酸氨基转移酶、门冬氨酸氨基转移酶、谷氨酰转肽酶、血小板之间无相关性。②血清 IL-28B 在 44 例 CHC 治疗后 12 周达到早期病毒学应答(early virological response, EVR)组比未达到 EVR 组高,差别有统计学意义($P=0.000$)。**结论:**重庆地区的 CHC 患者 rs8099917 基因型以 TT 型为主。血清 IL-28B 在 rs8099917 TT 基因型组与 GT 基因型组表达虽无差别,但对 CHC 患者的 EVR 有重要影响。

【关键词】白细胞介素 28B;单核苷酸多态性;慢性丙型肝炎;治疗效应

【中图分类号】R512.6³

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-09-15

Effect of IL-28B gene polymorphism and expression on antiviral therapy of patients with chronic hepatitis C

Luo Qi, Wu Chunxia, Li Chengmin, Yuan Qin, Zheng Jie, Liu Feifei, Luo Hongchun, Zeng Aizhong

(Department of Infections Disease, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Key Laboratory of Infectious and Parasitic Diseases in Chongqing)

【Abstract】Objective: To explore the role of interleukin-28B during antiviral treatment in patients with chronic hepatitis C. **Methods:** Anticoagulant whole blood of 46 patients with chronic hepatitis C were collected. Interleukin-28B single nucleotide polymorphism of rs8099917 genotype was tested by improved multiplex ligation detection reaction. At the same time, 102 cases of serum samples were collected, including 46 cases of chronic hepatitis C before treatment and 44 cases of chronic hepatitis C after 12-week therapy, 12 cases of healthy controls. The serum levels of interleukin-28B were examined by ELISA and the correlation of interleukin-28B with liver function was analyzed. **Results:** (1) rs8099917 TT genotype was 87.0%(40/46) and rs8099917 GT genotype was 13.0%(6/46) among the 46 cases of chronic hepatitis C. There was no statistical significance in the serum levels of interleukin-28B between chronic hepatitis C group and healthy group, hepatitis C viral genotype 1b group and non-1b group, high viral load group and low viral load group, rs8099917 TT genotype group and GT genotype group ($P>0.05$). There was no correlation between serum interleukin-28B and aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, γ -glutamyl transferase, platelet. (2) There were significant differences in expression of interleukin-28B among 44 patients with chronic hepatitis C after 12-week therapy, which was higher in the early virological response group than in non early virological response group ($P=0.000$). **Conclusion:** The rs8099917 genotypes of patients with chronic hepatitis C are mainly composed by TT genotype in Chongqing area. There is no significant difference in the levels of interleukin-28B

between rs8099917 TT genotype group and rs8099917 GT genotype group, but the expression of interleukin-28B have effect on early virological response.

【Key words】interleukin-28B; single nucleotide polymorphism; chronic hepatitis C; therapy efficiency

作者介绍: 罗 旗, Email: luochongqing@sina.com,

研究方向: 病毒性肝炎的治疗及预防。

通信作者: 曾爱中, Email: aizhong9@sina.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 30972587)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150318.1553.003.html>

(2015-03-18)

丙肝病毒(hepatitis C virus,HCV)感染是引起全球慢性肝病的主要原因之一,全世界感染 HCV 的人数约 170 万人,占了世界人口近 3%,其中 50%~80%的感染者发展成慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C,CHC),部分可发展为肝硬化甚至肝细胞性肝癌^[1]。2011 年 Thomas 等^[2]研究显示 HCV 感染原始肝癌细胞能够上调干扰素(interferon,IFN)刺激因子(IFN-stimulated genes,ISGS),诱导产生Ⅲ型 IFN。猩猩感染 HCV 也能够上调 ISGS 产生Ⅲ型 IFN。这一点在 CHC 患者的肝脏活检中得到证实,说明 HCV 感染能够诱导肝脏产生Ⅲ型 IFN。Kotenko 等^[3]将Ⅲ型 IFN 家族成员白细胞介素(interleukin,IL)29 命名为 IFN- λ 1,IL-28A 命名为 IFN- λ 2,IL-28B 命名为 IFN- λ 3,其受体均为异源二聚体,由 IL-28 受体的 α 亚基和 IL-10 受体的 β 亚基组成,主要分布在肝细胞膜和 B 细胞膜上,具有组织特异性。因此,相对于广泛表达的 IFN- α ,Ⅲ型 IFN 用于抗病毒治疗产生的不良反应可能会更少。Ⅲ型 IFN 的信号转导机制类似 I 型 IFN- α ,两者都是通过诱导受体异二聚体化,活化 Janus 激酶/信号传导和转录激活子(janus kinase-signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT)信号通路、上调主要组织相容性复合体 I 类,进而调节固有免疫和获得性免疫系统来抵抗病毒入侵。为探讨血清中 IL-28B 在 CHC 患者抗病毒治疗的作用,本实验结合 IL-28B 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism,SNP)位点 rs8099917 及 IL-28B 表达做了进一步研究。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选入病例为 2012 年 9 月至 2014 年 2 月重庆医科大学第一附属医院感染科门诊就诊的 CHC 患者,诊断符合 2004 年中华医学会丙型肝炎防治指南^[4],血清抗-HCV 和 HCV-RNA 皆阳性。排除标准:失代偿期肝硬化者,合并其他肝炎病毒感染及人类免疫缺陷病毒感染,妊娠期和哺乳期妇女,未控制的自身免疫性疾病患者,未戒断的吸毒者及酗酒者等。共纳入有完善的门诊随访资料和检测报告初始治疗的 CHC 患者 46 例,及其中治疗后 12 周的 44 例患者(2 例患者失访),健康对照 12 例(表 1)。

1.2 治疗方案

治疗组全部患者给予普通干扰素 α 1b 5 MIU/支,前 2 周每 1 d 皮下注射 1 针,以后隔 1 d 注射 1 针,联合口服利巴韦

林(ribavirin, RBV)抗病毒治疗(体质量 ≤ 65 kg, 800 mg/d;体质量 66~74 kg, 1 000 mg/d;体质量 ≥ 75 kg, 1 200 mg/d)。HCV 基因 1b 型患者标准治疗 48 周,HCV 基因非 1b 型患者标准治疗 24 周。治疗前签署知情同意书及随访同意书。

表 1 各组研究特征

Fig.1 Characteristics of each group

特征	CHC患者组 (n=46)	治疗后 12 周 组 (n=44)	健康对照组 (n=12)
性别(男/女)	19/27	18/26	5/7
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	43.3 $\pm$ 12.1	43.7 $\pm$ 12.1	31.6 $\pm$ 8.1
ALT a(U/L, $\bar{x} \pm s$)	71.3 $\pm$ 73.4	45.6 $\pm$ 44.2	23.6 $\pm$ 8.1
AST b(U/L, $\bar{x} \pm s$)	58.0 $\pm$ 38.2	39.6 $\pm$ 24.3	21.4 $\pm$ 6.4
GGT c(U/L, $\bar{x} \pm s$)	48.2 $\pm$ 51.7	33.6 $\pm$ 29.2	28.6 $\pm$ 6.7
PLT d(10^9 个/L, $\bar{x} \pm s$)	122.5 $\pm$ 46.4	121.6 $\pm$ 39.9	122.0 $\pm$ 14.2
HCV 基因型			
1b 型/非 1b 型	12/34	11/33	- ^e
病毒载量(copies/ml)			
$\geq 10^6 < 10^7$	26/20	18/26	- ^e

注释:a. 丙氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, ALT);b. 门冬氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, AST);c. 谷氨酰转氨酶(γ -glutamyl transferase, GGT);d. 血小板(platelet, PLT);e. 未测定

1.3 观察指标及评价标准

分别检测 HCV-RNA 载量、血常规、肝功能,以上检测均由重庆医科大学第一医院检验科测定。疗效评价标准定义为:早期病毒学应答(early virological response, EVR):指治疗 12 周时血清 HCV-RNA 定性检测阴性或定量检测降低 2 个对数级(log)以上。持续病毒学应答(sustained virological response, SVR):治疗结束随访 24 周时,定性检测 HCV-RNA 阴性或定量检测小于最低检测限。高病毒载量定义为:血清 HCV-RNA $\geq 10^6$ copies/ml,低病毒载量定义为:血清 HCV-RNA $< 10^6$ copies/ml。同时在治疗前检测 HCV 基因型,此项目由重庆医科大学感染性疾病分子生物学教育部重点实验室检测。

1.4 IL-28B 基因型检测

采用 TIANamp 基因组提取试剂盒,照说明书提取基因组 DNA, DNA 样本取 1 μ l, 1% agarose 电泳对其样本进行浓度估计以及质量检查,然后根据估计的浓度将样本稀释到工作浓度 5~10 ng/ μ l,进行多重 PCR 反应,引物 rs8099917 F: CCCTCATCCCACTTCTGGAACA, rs8099917 R: TGTAAGAC-ATAAAAAGCCAGCTACCA,反应体系(10 μ l)包含 1 $\times$ GC-I buffer, 3.0 mmol/L Mg^{2+} , 0.3 mmol/L dNTP, 1 U HotStarTaq DNA Polymerase, 1 μ l 样本 DNA 和 1 μ l PCR 引物。PCR 条件 95 $^{\circ}$ C 2 min; 11 cycles $\times$ (94 $^{\circ}$ C 20 s, 65 $^{\circ}$ C ~0.5 $^{\circ}$ C/cycle 40 s, 72 $^{\circ}$ C 1 min 30 s); 24 cycles $\times$ (94 $^{\circ}$ C 20 s, 59 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 90 s); 72 $^{\circ}$ C 2 min; 4 $^{\circ}$ C 维持。得到 10 μ l PCR 产物,向其中加入

5 U SAP 和 2 U Exonuclease I, 纯化 PCR 产物。连接引物为 rs8099917 RG:TTCCGCGTTCCGACTGATATAGCATGGTTCC-AATTTGGGTCAC,rs8099917 RP:ATTGCTCACAGAAAGGAA-AACAAAAGTTTT,rs8099917 RT:TACGGTTATTCGGGCTCC-TGTAGCATGGTTCCAATTTGGGTCAA。进行连接反应,体系高温连接酶 0.25 μ l、10 $\times$ 连接缓冲液 1 μ l、3' 连接引物混合液(2 μ mol/L)0.4 μ l、5' 连接引物混合液(1 μ mol/L)0.4 μ l, 2 μ l 多重 PCR 产物纯化、ddH₂O 6 μ l 混匀。94 $^{\circ}$ C 1 min,56 $^{\circ}$ C 4 min,循环 38 cycles,4 $^{\circ}$ C 维持。取 0.5 μ l 稀释后的连接产物,与 0.5 μ l Liz500 SIZE STANDARD,9 μ l Hi-Di 混匀,95 $^{\circ}$ C 变性 5 min 后上 ABI3730XL 测序仪。用 GeneMapper 4.1 来分析原始数据。

1.5 ELISA 法检测血清 IL-28B

IL-28B ELISA 试剂盒购买于武汉 Uscn Life Science Inc,与 IL-28A 和 IL-29 的交叉反应分别<5%和<1%。最低检测值为 7.8 pg/ml。批内差:CV<10%,批间差:CV<12%。采集 CHC 患者及健康对照者清晨空腹血各 3 ml,分离得血清储存在-70 $^{\circ}$ C 备用。ELISA 检测严格按照说明书进行。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计学分析,计量数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。两样本均数比较用 t 检验;非正态分布采用秩和检验;配对样本符合正态分布者使用配对 t 检验,否则使用 Wilcoxon 配对法;相关性检测符合正态分布者用 Pearson 相关分析,非正态分布使用 Spearman 秩相关分析;率的比较采用卡方检验或者 Fisher 确切概率法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 单核苷酸多态性位点 rs8099917 分布情况

利用多重高温连接酶检测反应检测 IL-28B SNP rs8099917 位点。分析基因型,等位基因分布在各组及总体的

哈迪温伯格平衡定律(Hardy-weinberg equilibrium,HWE)检测值 $\chi^2=0.054,P=1.000$,符合 H-W 遗传平衡。rs8099917 TT 基因型约占 87.0%(40/46),rs8099917 GT 基因型约占 13.0%(6/46)。根据 ABI3730XL 测序仪显示位于 X 轴 89.66 处的 FAM 蓝色荧光代表等位基因 G,X 轴 91.69 处的 VIC 绿色荧光代表等位基因 T,在 X 轴 89.66 出现蓝色荧光与 91.69 处同时出现绿色荧光代表杂合子 GT 否则为 GG 或 TT 基因型(图 1)。

2.2 各组血清 IL-28B 检测结果

检测 46 例 CHC 患者的血清 IL-28B 浓度,IL-28B 在 CHC 患者组(78.1 $\pm$ 46.3) pg/ml 与健康对照组(90.8 $\pm$ 38.7) pg/ml ($t=-0.870,P=0.388$)、高病毒组(77.2 $\pm$ 46.6) pg/ml 与低病毒载量组(79.3 $\pm$ 47.1) pg/ml ($t=0.151,P=0.880$)、rs8099917 TT 组(76.9 $\pm$ 47.0) pg/ml 与 rs8099917 GT 组(86.5 $\pm$ 44.4) pg/ml ($t=0.469,P=0.642$)表达水平无统计学差异(P 均>0.05)(图 2A-图 2C)。46 例 CHC 患者丙肝病毒成功分型(表 2)。比较治疗前血清 IL-28B 浓度在 1b 型组(81.1 $\pm$ 49.9) pg/ml 和非 1b 型组(77.1 $\pm$ 45.7) pg/ml($t=0.258,P=0.797$),差异无统计学意义(图 2D)。同时治疗前 IL-28B 浓度与 ALT($r=0.236,P=0.114$)、AST($r=0.104,P=0.490$)、GGT($r=0.15,P=0.921$)、PLT($r=0.067,P=0.059$)之间没有相关性(P 均>0.05)。

表 2 CHC 患者病毒基因型分布情况

Tab.2 Distribution of viral genotype in patient with CHC

HCV 基因型	rs8099917TT(n)	rs8099917GT(n)	合计(n)
1b	7	5	12
2a	2	0	2
2	1	0	1
3b	15	1	16
3a	7	0	7
3k	1	0	1
5a	1	0	1
6a	5	0	5
6b	1	0	1

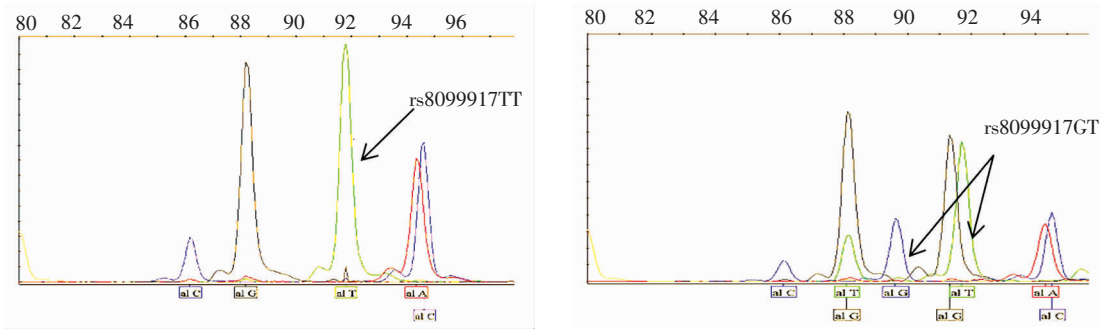
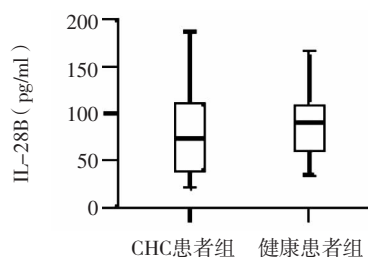
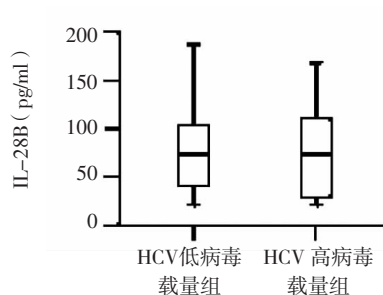


图 1 IL-28BSNPrs8099917 基因型为 TT 和 IL-28BSNPrs8099917 基因型为 GT

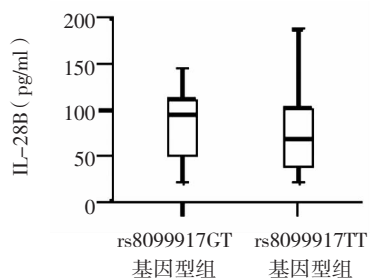
Fig.1 Genotype of IL-28B single nucleotide polymorphism in rs8099917 is TT and the genotype of IL-28B single nucleotide polymorphism in rs8099917 is GT



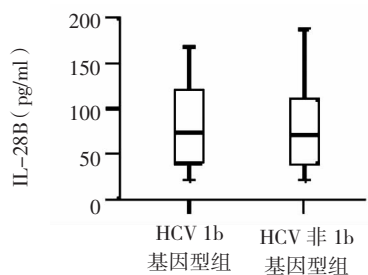
A. 46 例 CHC 患者组 IL-28B 浓度为 (78.1 ± 46.3) pg/ml, 12 例健康组的 IL-28B 浓度为 (90.8 ± 38.7) pg/ml, 差异无统计学意义 ($P=0.388$)



B. 20 例 HCV 低病毒载量组 IL-28B 浓度为 (76.9 ± 47.1) pg/ml, 26 例高病毒载量组 IL-28B 浓度为 (77.2 ± 46.6) pg/ml, 差异无统计学意义 ($P=0.880$)



C. 6 例 rs8099917 GT 基因型组 IL-28B 浓度为 (86.5 ± 44.4) pg/ml, 12 例 rs8099917 TT 基因型组 IL-28B 浓度为 (76.9 ± 47.0) pg/ml, 差异无统计学意义 ($P=0.642$)



D. 12 例 HCV 基因 1b 型组 IL-28B 浓度为 (81.1 ± 4.99) pg/ml, 34 例非 1b 型组, IL-28B 浓度为 (77.1 ± 45.7) pg/ml, 差异无统计学意义 ($P=0.797$)

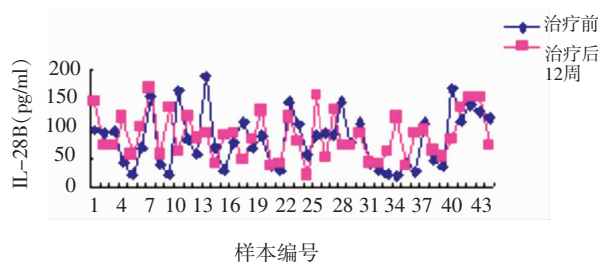
图 2 在不同组中比较 IL-28B 表达水平

Fig.2 Comparison on the level of IL-28B in different groups

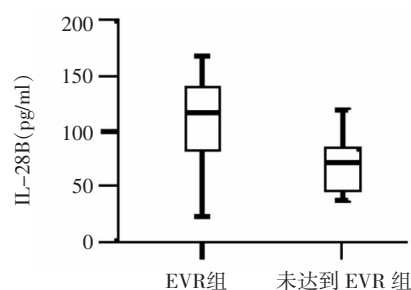
2.3 治疗前及治疗后 12 周 IL-28B 变化情况

检测 44 例 CHC 患者治疗前及治疗后 12 周血清 IL-28B, 用配对 t 检验比较治疗前组与治疗后 12 周组 IL-28B

情况, 差别无统计学意义 ($t=-0.722, P=0.474$)。同时检测患者血清中的 HCV-RNA 情况, 其中约 45% (20/44) 患者达到 EVR, 约 55% (24/44) 患者未达到 EVR, 通过独立样本 t 检验比较 EVR 组与未达到 EVR 组血清 IL-28B, 差别有统计学意义 ($t=3.873, P=0.000$) (图 3A、图 3B)。治疗前 IL-28B 在 EVR 组与未达到 EVR 组, 通过 t 检验发现差异无统计学意义 ($t=-0.493, P=0.624$)。



A. 44 例慢性丙型肝炎患者治疗前与治疗后 12 周 IL-28B 的血清浓度变化趋势, 差异无统计学意义 ($P=0.474$)



B. 治疗后 12 周, 20 例达到 EVR 组的血清 IL-28B 中位数较 24 例未达到 EVR 组高, 差异具有统计学意义 ($P=0.000$)

图 3 44 例 CHC 患者血清 IL-28B 在治疗前和治疗后 12 周时的变化情况

Fig.3 Changes in the level of IL-28B before treatment and After 12-week treatment in 44 cases of patients with hepatitis C

3 讨论

HCV 根据不同毒株序列的差异, 可分为 6 种主要基因型^[4]。本研究发现重庆地区的 HCV 基因型以 3 型为主。据报道 1 型或 4 型的 SVR 率约 50%, 而 2 型和 3 型的 SVR 率可达 70%^[5]。导致抗 HCV 治疗的应答率不同, 是否与治疗前的血清 IL-28B 表达相关, 本实验显示 IL-28B 在 HCV 基因 1b 型与 HCV 基因非 1b 型组中, 血清表达差异无统计学意义, 说明不同基因型 HCV 感染的慢性患者对 IL-28B 的表达可能无影响。血清 IL-28B 表达在 CHC 患者中

较健康者低,说明 HCV 的慢性感染并不影响 IL-28B 的表达,这与 2010 年 Langhans 等^[6]研究一致。然而,本研究 6 种亚型的 CHC 患者较少,在以后的工作中将扩大样本量,进一步验证 IL-28B 在不同基因型 HCV 感染的慢性患者的表达情况。

当前推荐的 CHC 治疗标准方案是 IFN 联合 RVB 抗病毒治疗,获得 SVR,改善肝组织学。影响抗病毒治疗效果的因素有宿主的病情和遗传特质、病毒基因型及药物方面等。2009 年美国杜克大学人类基因组变异中心的 Ge 等^[7]研究人员通过全基因组关联分析发现 IL-28B SNP 与 HCV 清除相关。其中一个 SNP 为位于 IL-28B 基因上游 8 kb 处的 rs8099917,其 TT 型为保护基因,GT 和 GG 型为非保护基因。TT 纯合子的患者比 GT 或 GG 基因型的 SVR 更高。IL-28B 基因能够编码 III 型 IFN 家族(IL-29、IL-28A、IL-28B),Balagopal 等^[8]研究发现这些细胞因子与丙型肝炎病毒的自发清除紧密相关。但 IL-28B 基因多态性与丙型肝炎病毒清除的机制仍然不清楚,在本研究中,并未检测到 rs8099917 GG 基因型 CHC 患者,在 TT 型与 GT 型中,GT 型的血清 IL-28B 表达较 TT 型高,这种差异无统计学意义,说明 IL-28B SNP 位点 rs8099917 可能对血清 IL-28B 的表达无影响。IL-28B SNP 对 CHC 患者的抗病毒影响是否通过 IL-29 和 IL-28A,还有待研究。

为了弄清楚血清 IL-28B 是否在治疗过程中会有变化,本实验研究了 44 例患者治疗后 12 周的 IL-28B 变化,治疗后达到 EVR 组比未达到 EVR 组高,差异有统计学意义。说明 IL-28B 细胞因子在抗 HCV 治疗后 12 周扮演重要的角色。这与 2013 年 Torres 等^[9]研究结果不同,可能与研究人群,数量不一样密切相关。Zhang 等^[10]研究发现 IL-28B 通过使 STAT1 和 STAT2 磷酸化,上调 ISGS 抑制 HCV 复制。III 型 IFN 家族中的 IL-29 已经成功克隆且正在进行 2 期临床实验,使用 IL-29 治疗的 HCV 患者表现出更好的耐受能力和更少的副反应比使用 IFN- α 的患者。结合这些研究和本研究的结果,说明 IL-28B 有抗病毒的能力,可能成为慢性丙型肝炎的新治疗方法。本实验的不足之处,只初步研究了在慢

性丙型肝炎治疗后 12 周的治疗效应,在后面的实验中,将进一步研究治疗结束及随访 24 周后的治疗效应,探讨 IL-28B 在整个慢性丙型肝炎治疗中与 IFN- α 的关系。

总之,血清中 IL-28B 在 CHC 患者与健康者间没有明显差异,同时在 rs8099917 TT 基因型与 rs8099917 GT 基因型组间,差异无统计学意义,IL-28BSNP 影响 HCV 清除的机制可能不是通过 IL-28B。IL-28B 在 CHC 患者的早期病毒清除中有重要作用。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会肝病学分会,中华医学会传染病与寄生虫学分会,丙型肝炎防治指南[J].中华传染病杂志,2004,22(2):131-136.
- [2] Thomas DL,Thio CL,Martin MP,et al.Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus[J].Nature,2009,461(7265):798-801.
- [3] Kotenko SV,Gallagher G,Baurin VV,et al.IFN-lambda mediated antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex [J].Nat Immunol,2003,4(1):69-77.
- [4] 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(10):1100-1104.
- [5] McHutchison JG,Lawitz EJ,Shiffman ML,et al.Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection[J].N Engl J Med,2009,361(6):580-593.
- [6] Langhans B,Kupfer B,Braunschweiger I,et al.Interferon-lambda serum levels in hepatitis C[J].Hepatology,2011,54(5):859-865.
- [7] Ge D,Fellay J,Thompson AJ,et al.Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance[J].Nature,2009,461(7262):399-401.
- [8] Balagopal A,Thomas DL,Thio CL,et al.IL28B and the Control of Hepatitis C Virus Infection[J].Gastroenterology,2010,139(6):1865-1876.
- [9] Torres C,Brahm J,Venegas M,et al.Lambda interferon serum levels in patients with chronic hepatitis C virus infection according to their response to therapy with pegylated interferon and ribavirin[J].Interferon Cytokine Res,2014,34(2):106-110.
- [10] Zhang L,Jilg N,Shao RX,et al.IL28B inhibits hepatitis C virus replication through the JAK-STAT pathway[J].Hepatology,2011,55(2):289-298.

(责任编辑:关蕴良)