

消化系及腹部疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000461

重庆地区丙型肝炎病毒基因型分布及临床意义

周召刚, 曾 藤, 徐 华, 雷 宇, 钟 珊, 周 智, 任 红

(重庆医科大学附属第二医院感染科、重庆市肝病治疗研究中心, 重庆 400010)

【摘要】目的:了解重庆地区近年来丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)基因型分布、演变和可能的临床意义, 为更好防治丙型肝炎提供依据。**方法:**回顾性研究 2010 年 1 月至 2013 年 12 月期间在重庆医科大学附属第二医院就诊并有基因分型结果的丙型肝炎患者的基因型分布, 并与该地区其它文献报道的数据相比较, 探讨基因型演变的可能影响因素。**结果:**共收集 941 例 HCV 感染者, 检出 4 种基因型、9 种基因亚型, 成功进行基因分型有 857 例(均为单一基因型, 分型率 91.1%)。其基因型分布为: 1a 30 例(3.5%)、1b 238 例(27.8%)、2a 42 例(4.9%)、2b 1 例(0.1%)、3a 132 例(15.4%)、3b 244 例(28.5%)、3k 6 例(0.7%)、6a 124 例(14.5%)、6b 40 例(4.7%)。与 5 年前的结果比较发现 HCV 1b、2a 亚型明显下降, 3 型、6 型比例上升, 差异具有统计学意义。**结论:**3b、1b 型为目前重庆地区丙型肝炎患者感染 HCV 的主要基因型, 3a、6a 型亦占有较大比例, 提示重庆地区 HCV 流行的基因型呈现多样性。

【关键词】重庆; 肝炎病毒, 丙型; HCV RNA; 基因型**【中图分类号】**R512.6³**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2014-10-09

Genotype distribution and clinical significance of hepatitis C virus in Chongqing

Zhou Zhaogang, Zeng Teng, Xu Hua, Lei Yu, Zhong Shan, Zhou Zhi, Ren Hong

(Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University;
Treatment of Liver Disease Research Center of Chongqing)

【Abstract】Objective: To investigate hepatitis C virus (HCV) genotypes distribution, evolution and possible clinical significance in Chongqing area, and to provide basic evidence for better treatment and prevention of HCV. **Methods:** HCV genotype distribution of hepatitis C patients who had information of HCV genotypes from January 2010 to December 2013 diagnosed in the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University were retrospectively analyzed and compared with the reported literatures in this area. The possible factors influencing evolution of HCV genotype were investigated. **Results:** Totally 941 cases were re-

作者介绍: 周召刚, Email: zhouzhaogang111@163.com,

研究方向: 感染病科。

通信作者: 周 智, Email: zhouzhi2300@126.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 30100158, 31000397);
重庆市科委自然科学基金资助项目(编号: CATC, 2009BB5063)。优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150112.1718.026.html>
(2015-01-12)

- [28] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer Statistics, 2014[J]. CA Cancer Journal for Clinicians, 2014, 64(1): 9-29.
- [29] 胡 斌, 吕 伟, 王 丹, 等. 高强度聚焦超声治疗对缓解胰腺癌疼痛的疗效观察[J]. 肝胆胰外科杂志, 2014, 26(2): 105-108.
- [30] 付丽媛, 梁永刚, 陈建新, 等. 聚焦超声换能器焦距与直径比值对高强度聚焦超声透过条状障碍物的生物学焦域的影响[J]. 临床超声医学杂志, 2010, 12(6): 365-368.
- [31] Jang HJ, Lee JY, Lee DH, et al. Current and future clinical applications of high-intensity focused ultrasound (HIFU) for pancreatic cancer[J]. Gut and Liver, 2010, 4(s1): s57-s61.
- [32] Sofuni A, Moriyasu F, Sano T, et al. The current potential of high-intensity focused ultrasound for pancreatic carcinoma[J]. Journal of Hepatobiliary Pancreatic Science, 2011, 18(3): 295-303.
- [33] 贾 林, 谢 颢. 高强度聚焦超声治疗胰腺癌疼痛的荟萃分析

[J]. 中华胰腺病杂志, 2008, 8(1): 13-15.

[34] 党诚学, 刁冬梅. 胰腺癌神经浸润相关分子表达及作用的研究进展[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2014, 35(1): 1-5.

[35] Lee V, Cheng H, Li G, et al. Quality of life in patients with pancreatic cancer[J]. Journal of the Pancreas, 2012, 13(2): 182-184.

[36] Kim EJ, Ben-Josef E, Herman JM, et al. A multi-institutional phase 2 study of neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin with radiation therapy in patients with pancreatic cancer[J]. Cancer, 2013, 119(15): 2692-2700.

[37] Kuroda T, Kumagi T, Yokota T, et al. Improvement of long-term outcomes in pancreatic cancer and its associated factors within the gemcitabine era: a collaborative retrospective multicenter clinical review of 1,082 patients[J]. BMC Gastroenterology, 2013(13): 134-143.

(责任编辑: 冉明会)

cruited in this study. Four genotypes and 9 genetic subtypes of HCV were founded among the 857 cases who had single genotype (the typing rate was 99.1%), and the genotypes were not clearly typed in the other 84 cases. Among those genotypes and genetic subtypes, there were 30 cases (3.5%) genotype 1a, 238 cases (27.8%) 1b, 42 cases (4.9%) 2a, 1 cases (0.1%) 2b, 132 cases (15.4%) 3a, 244 cases (28.5%) 3b, 6 cases (0.7%) 3k, 124 cases (14.5%) 6a and 40 cases (4.7%) 6b. Compared with the results of 5 years ago, 1b and 2a genetic subtype were decreased obviously, and the proportion of genotype 3 and 6 increased. **Conclusion:** HCV genotype 3b and 1b are the predominant genotypes among HCV infection patients in Chongqing; however genotypes 3a and 6a also have relative high proportion, indicating the diversity and complexity of HCV genotype in Chongqing.

[Key words] Chongqing; hepatitis C virus; hepatitis C virus RNA; genotype

丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 是导致慢性肝炎的主要病原体之一。全球大约有 1.7 亿人被 HCV 感染, 每年大约有 35 万人死于 HCV 引起的肝脏疾病^[1]。我国目前约有 3800 万人感染 HCV, 丙型肝炎已经成为继乙肝之后我国第二类病毒性肝病^[2]。HCV 感染后病情隐匿, 50%~80% 会转变成慢性肝炎, 如未经合理治疗, 其中 10%~30% 经 10~20 年后会发展成肝硬化, 1%~5% 会发展成原发性肝癌^[3]。根据 HCV 基因组核苷酸序列的差异, 可将 HCV 分为 6 种基因型及大约 70 余种亚型 (基因型核苷酸序列差异为 30%~35%、基因亚型差异为 20%~25%、不同病毒株差异为 5%~9%、准种差异为 1%~5%)^[4]。不同 HCV 基因型的地域分布、传播途径、致病性及治疗应答存在差异。因此, 可以根据 HCV 基因型来评估丙肝患者预后, 确定抗病毒治疗方案和疗程, 为丙型肝炎的防治提供指导。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2010 年 1 月至 2013 年 12 月期间在重庆医科大学附属第二医院就诊并在重庆医科大学分子医学检测中心进行基因分型的丙型肝炎患者资料。所有患者均符合 ≤ 丙型肝炎防治指南 ≥^[5] 的诊断标准, 经检测血清抗-HCV 阳性、HCV-RNA 阳性 (大于 10³ 拷贝/ml), 排除合并甲、乙、丁、戊型肝炎病毒感染, 检测前均未接受过抗病毒治疗, 共获得 941 份病例资料。

1.2 检测方法

1.2.1 抗-HCV 检测 酶联免疫法, 试剂盒由上海科华提供。

1.2.2 HCV RNA 定量检测 采用实时荧光定量聚合酶链反应 (real-time quantitative polymerase chain reaction, real-time PCR) 法, 使用美国 Roche 公司制造的 lightcycler 1.5 实时荧光定量 PCR 仪。试剂盒由上海科华提供, 具体操作严格按照

试剂盒使用说明书执行。

1.2.3 HCV 基因测序 采用分离柱提取法抽提血浆中 HCV RNA, 将洗脱下的核酸用 Reverse transcription system A3500 试剂盒, 按以下程序进行逆转录反应合成 cDNA: 25 ℃ 10 min, 42 ℃ 60 min, 95 ℃ 5 min。取 20 μl 逆转录产物按以下条件进行第 1 轮 PCR 反应: 95 ℃ 预变性 3 min; 然后 95 ℃ 20 s, 56 ℃ 20 s, 72 ℃ 30 s, 35 个循环; 最后 72 ℃ 延伸 3 min。将第 1 次 PCR 产物纯化后, 加入特异性引物在同样的条件下进行第 2 轮 PCR 反应。扩增产物经纯化后用 ABI 3100 Genetic Analyzer 测序仪进行基因序列的测定。应用 NCBI 网站 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST>) 分析所得各标本 PCR 产物序列, 与 GenBank 中 HCV 各型分离株序列进行同源性比较, 根据比对结果确定 HCV 基因分型结果。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计软件进行分析。计数资料用率表示, 比较用卡方检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 HCV 基因分型结果

941 例 HCV 感染患者中, 男性 549 例, 女性 392 例, 年龄 15~76 岁, 平均年龄 (40.1 ± 10.3) 岁。共检出 4 种基因型、9 种基因亚型, 检出率 91.1%, 84 例不能分型, 857 例成功进行了基因分型 (全为单基因型)。其中, 1a 30 例 (3.5%)、1b 238 例 (27.8%)、2a 42 例 (4.9%)、2b 1 例 (0.1%)、3a 132 例 (15.4%)、3b 244 例 (28.5%)、3k 6 例 (0.7%)、6a 124 例 (14.5%)、6b 40 例 (4.7%) (表 1)。结果提示: 3b、1b 为重庆地区当前 HCV 主要流行基因亚型, 而且 3b 亚型略多于 1b 亚型, 3a、6a 亚型次之。

2.2 基因型按年分布情况

将主要流行基因亚型 (1b、3b、3a、6a, 共 738 例, 占 86.1%) 每年的分布情况进行统计及比较: 2010 年 1b 82 例 (22.2%)、3b 99 例 (26.8%)、3a 50 例 (13.6%)、6a 58 例 (15.7%); 2011 年 1b 78 例 (29.9%)、3b 66 例 (25.2%)、3a 35 例 (13.4%)、6a 24 例 (9.2%); 2012 年 1b 30 例 (19.5%)、3b 35 例 (22.7%)、3a

27 例(17.5%)、6a 26 例(16.9%);2013 年 1b 48 例(30.6%)、3b 44 例(28.0%)、3a 20 例(12.7%)、6a 16 例(10.2%)(表 2)。4 年间不同基因亚型差异有统计学意义($\chi^2=17.446, P=0.042$)。

2.3 本次研究与既往研究结果比较

将重庆地区目前 HCV 基因型分布情况与 4 年前周友乾等^[6]的研究结果进行比较,2 次研究基因型总体构成比具有统计学差异($\chi^2=37.369, P=0.001$)。分析 2 组研究间的同种基因亚型构成比是否存在差异,将其它基因型或亚型合并,应用统计软件分别求得 χ^2 、 P 值(表 3)。结果表明 HCV 1b、2a 亚型所占比例明显下降,3 型、6 型升高。

3 讨 论

HCV 自发现以来,逐渐呈全球性分布,严重威胁着人类健康。HCV 的传播途径包括:医源性传播(如输血及血制品、不安全的注射疗法或针刺、血液透析、器官移植、内镜检查、手术操作、五官科检查等)、注射吸毒、性行为、母婴传播、纹身、职业暴露、破损皮肤黏膜接触等^[7]。

HCV 基因型分布呈现出地区性差异。欧美各国流行株大多数为基因 1 型,在美国大约 73% 的 HCV 感染为基因 1 型,其中 1a 亚型占 54%,1b 型占 40%,

其他基因型较少见^[8]。基因 3 型主要分布于东南亚国家,如巴基斯坦一次大样本调查中 3a 亚型占总数的 74.2%,其次为 3b 亚型(10.9%)^[9]。基因 4 型主要存在于非洲及中东地区,尤其在 HCV 流行度最高的埃及,超过 90% 的丙肝患者感染 HCV 4 型^[10-11]。基因 5 型主要在南非地区流行。6 型主要在东南亚地区,特别是越南、泰国、缅甸及其周边国家^[12]。国内 HCV 以 1b、2a 亚型多见,北方地区基因型较单一,以 1b 和 2a 亚型为主。南方地区以 1b 亚型为主,2a、3a、3b 及 6a 亚型各占一定比例^[13]。随着时间的推移,我国各地报道的 HCV 基因型比例也在发生着显著变化,1b、2a 亚型在逐年减少,3a、3b 及 6a 亚型有所增加,基因型分布在逐渐向多样化发展,与本次的研究结果一致。

不同 HCV 基因型感染途径不同。输血、手术感染 HCV 者中 HCV 1b 亚型比例较高,HCV 3 型、6 型主要在静脉药瘾者中传播^[14-15]。传统认为 HCV 3 型、6 型主要在东南亚国家流行,特别是盛产毒品的“金三角”地区:越南、泰国、缅甸。重庆和四川位于中国西南,通过贵州、云南等地与东南亚国家相连,也成为了毒品重灾区。本次研究发现重庆地区 HCV

表 1 重庆地区 857 例 HCV 感染基因分型结果

Tab.1 The genotype of 857 patients with hepatitis C in Chongqing

组别	1a	1b	2a	2b	3a	3b	3k	6a	6b	合计
例数 (n)	30	238	42	1	132	244	6	124	40	857
比例 (%)	3.5	27.8	4.9	0.1	15.4	28.5	0.7	14.5	4.7	100

表 2 HCV 4 种主要基因亚型每年分布情况 (n, %)

Tab.2 The distribution of four main HCV genetic subtypes every year (n, %)

组别	1b	3b	3a	6a	合计
2010	82 (28.4)	99 (34.3)	50 (17.3)	58 (20.1)	289
2011	78 (38.4)	66 (32.5)	35 (17.2)	24 (11.8)	203
2012	30 (25.4)	35 (13.4)	27 (22.9)	26 (22.0)	118
2013	48 (15.7)	44 (9.2)	20 (16.9)	16 (10.2)	128
合计	238	244	132	124	738

表 3 本次研究与既往研究结果比较 (n, %)

Tab.3 Comparison of research results in this study and previous (n, %)

组别	1b	2a	3型	6型	合计
本次研究	238 (27.8)	42 (4.9)	382 (44.6)	164 (19.1)	826 (96.4)
既往研究	156 (42.0)	36 (9.7)	123 (33.2)	52 (14.0)	367 (98.9)
χ^2 值	21.541	9.282	16.598	5.540	37.369
P 值	0.001	0.002	0.001	0.019	0.001

注:3 型包括 3a、3b、3k 亚型,6 型包括 6a、6b 亚型

感染 3 型、6 型共占 63.7%(546/857),可能因吸毒、贩毒人员往返于西南片区与东南亚国家之间,将 HCV 3 型、6 型带入重庆地区,并在静脉药瘾人群中传播。因此,加强禁毒可能会有效降低重庆地区 HCV 的流行。

回顾重庆地区以前报道的 HCV 基因分型结果。12 年前第三军医大学西南医院感染病研究所对重庆地区 69 例 HCV 感染者进行研究,结果提示重庆地区当时丙肝基因型较单一,主要流行基因型别为 1b、2a,分别占 36.24%和 31.88%^[16],明显高于本次研究中相应基因亚型所占比例。3 年后该研究所对 77 例 HCV 感染者进行基因分型研究,结果:1b 29 例(38%)、2a 10 例(13%)、3a 12 例(16%)、3b 11 例(14%)、6a 15 例(19%),未见 1a 和 2b 型,初步说明重庆地区 HCV 流行的基因亚型呈现多样性^[17]。另外,本次研究发现重庆地区目前 HCV 1b、2a 亚型所占比例较 4 年前周友乾等^[6]的报告结果明显下降,3 型、6 型比例明显升高。综合分析,不同研究结果的差异可能有如下几方面原因:①以前的研究样本含量较本次小很多,所致误差较大;②现在的检测方法、试剂、仪器灵敏度较前改善,可能会影响检测结果;③本次研究发现 1b、2a 亚型较前明显减少,可能与有创操作更严格、血制品管理与使用更规范等有关;④3 型、6 型所占比例升高,可能是因为 1b、2a 亚型所占比例相对下降,同时从侧面反映出重庆地区吸毒传播所占比例较前可能有所增加。

将重庆与周边地区(四川、贵州、湖南、湖北) HCV 主要基因型比较发现:贵州(1b 36.5%,3b 20.0%,3a 15.1%,6a 19.0%),湖南(1b 56.8%,3b 12.3%,3a 6.8%,6a 13.0%),湖北(1b 30.5%,3b 11.3%,3a 1.3%,6a 35.1.0%)^[13]其主要基因亚型差异较小,HCV 3 型、6 型所占比例都较高,说明重庆与周边地区人口流动大,可能同时都深受毒品危害。因此,防控 HCV 感染的主要措施应该是加强毒品控制,减少吸毒人群。

HCV 基因型与疾病进展及预后相关。Amoroso 等^[18]发现 92%的 1b 亚型急性 HCV 感染后会慢性化,而其他类型仅 35%~50%。中国台湾阳明大学的 Lee 等人对 HCV 基因型与肝细胞癌(HCC)之间的相关性进行了研究,结果发现 HCC 患者中 HCV 1b 亚型比例高于非 1b 型(64% vs. 55%, $P<0.001$),其累计(30~80 岁)HCC 发病风险分别为(29.7% vs.

19.2%, $P<0.001$),表明 1b 亚型丙型肝炎更易发生 HCC^[19]。3a 亚型感染与肝脏脂肪变关系密切,戒烟酒及清淡饮食很重要。4 型感染易引起失代偿性肝病,宜及早进行治疗^[20-21]。本研究发现重庆地区 3b、1b 亚型所占比例最大,若不进行及时正规治疗,向慢性肝病和肝癌进展风险较高。

不同基因型的丙型肝炎对治疗应答不同。无论是急性还是慢性丙型肝炎,目前国内推荐的治疗方案都是聚乙二醇干扰素(Peg-IFN)联合利巴韦林(RBV)。据国外研究报道,基因 1 型 HCV 感染者经标准二联方案(PR)治疗 48 周的持续病毒学应答(sustained virological response,SVR)率约为 40%~54%,基因 2/3 型者治疗 24 周的 SVR 率可达 65%~82%^[22]。亚洲人群感染 HCV 后经 PR 方案治疗能获得更高的 SVR 率,存在种族差异,可能与宿主白介素-28B(IL-28B)基因上的两个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)位点—rs12979860 和 rs8099917 有较大关系^[23-24]。对于 HCV 感染者,携带 rs12979860 CC 基因型比 CT/TT 基因型更容易清除 HCV,携带 rs8099917 TT 基因型比 GT/GG 基因型抗病毒治疗获得 SVR 率高。亚洲人群具有上述 2 种优势基因型,对 HCV G1/4 型抗病毒治疗能获得更高的 SVR 率^[25-26]。本次研究发现,重庆地区当前流行 HCV 大多数为非基因 1 型,未发现 4 型感染者。因此,及早进行 PR 方案抗病毒治疗,对重庆地区大多数的丙肝患者都能取得较好的疗效。

近年来对直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)研究较多,2011 年第 1 代蛋白酶抑制剂—Telaprevir (TVR) 和 Boceprevir (BVR) 上市,2013 年第 2 代蛋白酶抑制剂—Simeprevir 也被批准用于抗 HCV 治疗。在欧美国家,DAA 药物与 Peg-IFN、RBV 一起构成三联疗法,可显著提高基因 1 型 HCV 感染者的 SVR 率,并且能有效缩短疗程^[26-27]。但 DAA 药物尚未在国内上市,且价格高昂,我国可能在近几年内仍然以 PR 治疗为标准方案。

综上所述,HCV 基因分型与慢性丙型肝炎临床及预后都密切相关。因此,在进行抗病毒治疗前检测 HCV 基因型可以进一步明确 HCV 感染者的临床诊断,初步预测抗病毒治疗效果,为制订个性化的治疗方案提供指导。也可通过 HCV 基因型大致

推测出感染途径,了解本地区可能的主要传播途径,制定相应预防措施,减少 HCV 传播。

参 考 文 献

- [1] Alter M J. Epidemiology of hepatitis C virus infection[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(17): 2436-2441.
- [2] 张立新, 安 勇, 张孝国, 等. 山东地区慢性 HCV 感染者病毒的基因型分布[J]. 中国病原生物学杂志, 2011(8): 567-570.
- [3] Leone N, Rizzetto M. Natural history of hepatitis C virus infection: from chronic hepatitis to cirrhosis, to hepatocellular carcinoma[J]. Minerva Gastroenterol Dietol, 2005, 51(1): 31-46.
- [4] Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus—15 years on[J]. J Gen Virol, 2004, 85(Pt 11): 3173-3188.
- [5] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection[J]. J Hepatol, 2011, 55(2): 245-264.
- [6] 周友乾. 西南地区 HCV 基因型的变迁及抗病毒疗效分析[D]. 重庆: 第三军医大学, 2010.
- [7] 孙殿兴, 高秋菊. 丙型肝炎病毒的传播途径与预防研究进展[J]. 解放军医药杂志, 2012, 24(6): 1-4.
- [8] Blatt LM, Mutchnick MG, Tong MJ, et al. Assessment of hepatitis C virus RNA and genotype from 6807 patients with chronic hepatitis C in the United States[J]. J Viral Hepat, 2000, 7(3): 196-202.
- [9] Butt S, Idrees M, Akbar H, et al. The changing epidemiology pattern and frequency distribution of hepatitis C virus in Pakistan[J]. Infect Genet Evol, 2010, 10(5): 595-600.
- [10] Smith DB, Pathirana S, Davidson F, et al. The origin of hepatitis C virus genotypes[J]. J Gen Virol, 1997, 78(Pt 2): 321-328.
- [11] Ray SC, Arthur RR, Carella A, et al. Genetic epidemiology of hepatitis C virus throughout Egypt[J]. J Infect Dis, 2000, 182(3): 698-707.
- [12] Pham DA, Leuangwutiwong P, Jittmittraphap A, et al. High prevalence of Hepatitis C virus genotype 6 in Vietnam[J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2009, 27(2-3): 153-160.
- [13] 苏迎盈, 刘慧鑫, 汪 宁. 中国丙型肝炎病毒基因型分布[J]. 中华流行病学杂志, 2013, 34(1): 80-84.
- [14] Fu Y, Wang Y, Xia W, et al. New trends of HCV infection in China revealed by genetic analysis of viral sequences determined from first-time volunteer blood donors[J]. J Viral Hepat, 2011, 18(1): 42-52.
- [15] 黄敬彬, 柯楚琴. 粤东地区丙型肝炎患者的 HCV 基因型分型研究—附 140 例检测分析[J]. 新医学, 2012(2): 109-111, 141.
- [16] 刘 斌, 王宇明, 谭朝霞. 重庆地区 69 例丙型肝炎病毒感染基因分型研究[J]. 重庆医学, 2002, 31(3): 174-175.
- [17] 张 帆, 王宇明, 陈 嵩, 等. 重庆地区 HCV 基因亚型的分布状态[J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(14): 1253-1256.
- [18] Amoroso P, Rapicetta M, Tosti ME, et al. Correlation between virus genotype and chronicity rate in acute hepatitis C[J]. J Hepatol, 1998, 28(6): 939-944.
- [19] Lee MH, Yang HL, Lu SN, et al. Hepatitis C virus genotype 1b increases cumulative lifetime risk of hepatocellular carcinoma[J]. Int J Cancer, 2014, 135(5): 1119-1126.
- [20] 王 琳, 徐东平, 张玲霞. 丙型肝炎病毒基因型分型及临床意义[J]. 肝脏, 2006, 11(6): 416-417.
- [21] Yuen MF, Lai CL. Response to combined interferon and ribavirin is better in patients infected with hepatitis C virus genotype 6 than genotype 1 in Hong Kong[J]. Intervirology, 2006, 49(1-2): 96-98.
- [22] Manns M, Zeuzem S, Sood A, et al. Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C[J]. J Hepatol, 2011, 55(3): 554-563.
- [23] Liu CH, Liang CC, Liu CJ, et al. Interleukin 28B genetic polymorphisms and viral factors help identify HCV genotype-1 patients who benefit from 24-week pegylated interferon plus ribavirin therapy[J]. Antivir Ther, 2012, 17(3): 477-84.
- [24] Aparicio E, Parera M, Franco S, et al. IL28B SNP rs8099917 is strongly associated with pegylated interferon- α and ribavirin therapy treatment failure in HCV/HIV-1 coinfecting patients[J]. PLoS One, 2010, 5(10): e13771.
- [25] Huang CF, Yeh ML, Hsieh MH, et al. Clinical utility of host genetic IL-28B variants in hepatitis C virus genotype 1 Asian patients retreated with pegylated interferon plus ribavirin[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(9): 1515-1520.
- [26] Abe H, Tsubota A, Shimada N, et al. Predictors of response to 24-week telaprevir-based triple therapy for treatment-naïve genotype 1b chronic hepatitis C patients[J]. Gastroenterol Res Pract, 2014(2014): 549709.
- [27] Izquierdo L, Helle F, Francois C, et al. Simeprevir for the treatment of hepatitis C virus infection[J]. Pharmacogenomics Pers Med, 2014(7): 241-249.

(责任编辑: 冉明会)