

• 综 述 •

IL28B 基因在乙型肝炎病毒感染中的作用

张成林^{1,2}, 宋玉竹^{1,2}, 马玉梅^{1,2}, 张阿梅^{1,2}

1 昆明理工大学 生命科学与技术学院, 云南 昆明 650500

2 云南省分子医学中心, 云南 昆明 650500

张成林, 宋玉竹, 马玉梅, 等. *IL28B* 基因在乙型肝炎病毒感染中的作用. 生物工程学报, 2017, 33(2): 187–195.

Zhang CL, Song YZ, Ma YM, et al. Function of the *IL28B* gene in Hepatitis B virus infection. Chin J Biotech, 2017, 33(2): 187–195.

摘 要: 乙型肝炎病毒 (Hepatitis B virus, HBV) 感染是引发乙型肝炎的病因, 慢性化程度较高, 后期可诱发肝硬化甚至肝癌。 *IL28B* 基因属于新型干扰素 λ 家族, 已有研究报道其遗传多态性与 HBV 感染者的治疗效果和病毒自然清除率具有相关性。通过探讨 *IL28B* 基因遗传易感性与 HBV 感染、患者治疗应答和病毒清除的关系, 可以进一步了解宿主基因多态性在 HBV 感染治疗和病毒自然清除中的作用机制, 为乙肝患者个体化医疗提供一定的理论基础。

关键词: 乙型肝炎, *IL28B*, 治疗应答, 自然清除

Function of the *IL28B* gene in Hepatitis B virus infection

Chenglin Zhang^{1,2}, Yuzhu Song^{1,2}, Yumei Ma^{1,2}, and A'mei Zhang^{1,2}

1 Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, Yunnan, China

2 Molecular Medicine Center of Yunnan Province, Kunming 650500, Yunnan, China

Abstract: Hepatitis B virus (HBV) that causes Hepatitis B with a high chronic rate, could lead to hepatic cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The *IL28B* gene belongs to a new interferon family λ and its genetic polymorphisms are identified to be associated with treatment effect and viral clearance. The purpose of this review is to discuss the role of the *IL28B* gene in treatment response and viral clearance of HBV-infected individuals, and further to reveal the mechanisms. This review could provide a theoretical basis for personalized medicines of HBV patients.

Keywords: Hepatitis B virus, *IL28B*, treatment response, spontaneous clearance

Received: August 25, 2016; **Accepted:** October 24, 2016

Supported by: National Natural Science Foundation of China (No. 31460289).

Corresponding author: A'mei Zhang. Tel/Fax: +86-871-65920756; E-mail: zam1980@yeah.net

国家自然科学基金 (No. 31460289) 资助。

网络出版时间: 2016-11-15

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1998.Q.20161115.1556.001.html>

乙型肝炎病毒 (Hepatitis B virus, HBV) 简称乙肝病毒, 由 Baruch Blumberg 等在 1963 年发现, 并于 1967 年确定是乙型肝炎发病的病因^[1]。HBV 是环状、部分双链的 DNA 病毒, 属嗜肝 DNA 病毒科, 主要由外层的外壳与核心组成。HBV 基因组全长约为 3.2 kb, 有 4 个开放阅读框 (Open reading frame, ORF), 分别命名为 S 区、C 区、P 区及 X 区, 4 个区分别编码不同多聚蛋白或蛋白前体, 经加工修饰之后成为各自区域的成熟蛋白质。其中 S 区和 C 区编码 HBV 检测的血清学标志物。HBV 是导致慢性肝病最常见的病原体之一, 全球有近 4 亿人感染 HBV^[2]。中国疾病预防控制中心 2015 年的统计数字显示, 目前我国约有 9 000 万乙肝病毒携带者, 其中超过 2 700 万属于慢性乙型肝炎 (简称乙肝, hepatitis B) 患者^[3]。约 5%–10% 的 HBV 感染会发展为慢性乙肝, 后期可能会导致肝硬化和肝癌的发生^[4-5]。HBV 主要的传播途径有血液传播、医源性传播、母婴传播和性传播。由于我国人口基数大, 实施婴幼儿免费预防免疫措施较晚, 因此 HBV 感染的预防和治疗工作仍较为严峻。我国已批准普通 IFN- α 和 PegIFN- α 用于临床治疗慢性乙肝患者, 但 IFN- α 治疗会出现诸如流感样症候群、精神异常等多种不良反应^[6], 因此急需对新型治疗药物进行研发。

处于相同生活环境下的个体, 对 HBV 的防御能力和清除能力存在较大的差异, 可能是个体的年龄、健康状况、生活习惯、病毒感染的病程和病毒类型等因素的影响结果, 但宿主遗传易感性在其中的影响作用不可忽视。已有研究表明白介素 28B (Interleukin 28B, IL28B) 基因的单核苷酸多态性 (Single nucleotide polymorphism, SNP) 与丙型肝炎病毒 (Hepatitis C virus, HCV)

感染者的感染及病毒清除率相关^[7-8], 而 HBV 和 HCV 具有相似的发病机理、自然史以及获得性免疫应答, 那么 IL28B 可能影响 HBV 感染或病毒清除。本文通过讨论 IL28B 基因及其遗传多态性在 HBV 感染中的作用, 以期更多了解该基因的作用机理, 为新型抗 HBV 药物的研发和个体化医疗提供一定的理论基础。

1 IL28B 基因及其功能

IL28B 基因编码蛋白属于 III 型干扰素 (Lambda interferon, IFN- λ) 家族成员^[9-10], 该家族主要包括 IFN- λ 1、IFN- λ 2 和 IFN- λ 3 三个成员 (或称之为 IL-29、IL-28A 和 IL-28B)。IL28B 基因位于 19 号染色体, 含有 5 个外显子, 编码 196 个氨基酸^[11]。IFN- λ 与其他 IFN 家族具有相似的作用, 但其发挥功能所结合的受体复合物不同。

体外实验证实, IFN- λ 可以诱导表达 IFN- λ 受体的靶细胞产生抗病毒活性^[12]。2004 年, Robek 等^[13]用鼠类 IL-28A 处理小鼠肝癌细胞系 (HBV-Met), 检测 HBV 复制情况, 同时分别用 IL-29 和 IL-28A 处理人肝癌细胞系 (HUH7) 检测 HCV 复制情况, 发现 IFN- λ 既可以抑制小鼠肝细胞系 HBV 的复制, 又能够抑制人肝细胞系中 HCV 复制子全长及亚基因组的复制。2010 年, Zhang 等^[14]发现在 HCV 感染的人肝癌细胞系 (HUH7.5.1) 中病毒的抑制效果具有 IL28B 剂量和时间依赖性, 同时他们比较了 IL28A、IL28B 和 IL29 的抗病毒效果, 发现相同计量和时间下 IL28B 抗病毒效果更强一些。由于 IL28B 良好的 HCV 清除能力, 使得 IL28B 成为目前研究相对较多的 IFN- λ 家族成员。虽然 IL28B 与 HBV 感染的相关研究也很多, 但并未得到较为

一致的结果。Shi 等^[15]通过比较 156 位中国汉族人 (包括 137 位慢性 HBV 感染患者和 19 位健康人) 的 *IL28A* 和 *IL28B* 的 mRNA 和蛋白表达水平,发现患者组 mRNA 和蛋白表达水平均低于对照组,指出 *IL28A* 和 *IL28B* 可能影响中国汉族人群慢性 HBV 感染。Holmes 等^[16]则比较了 60 位 HBeAg 阳性乙肝患者和 36 位 HBeAg 阴性乙肝患者 (包括亚洲人、非洲人和高加索人) 的 *IL28B* 基因多态性和 Peg-IFN 治疗结果,发现 12 周和 24 周后的治疗结果在不同基因型患者中都没有差异,指出 *IL28B* 基因多态性不影响 HBV 的治疗效果。

2 *IL28B* 基因多态性和 HBV 感染患者治疗应答的关系

由于 *IL28B* 的 SNP 对慢性 HCV 感染患者 PEG-IFN α 和利巴韦林 (Ribavirin, RBV) 联合治疗应答产生一定的影响,研究者随即将目光投向其对 HBV 感染者治疗效果的探索中。前人的研究^[17]已证实 *IL28B* 基因上游 SNP *rs12979860* 与 HCV 自发清除和药物治疗诱导的清除相关,为了探究该位点是否也会影响针对 HBV 的治疗应答, Martin 等^[18]在 2010 年采集了美国多个城市共 226 例 HBV 感染者和 384 例 HBV 感染后恢复的个体样本及信息,通过对比基因分型发现 *IL28B* 基因 SNP *rs12979860* 的基因型与 HBV 感染痊愈无相关性。两年后, Peng 等^[19]的研究结果显示,中国东部汉族人群中 *IL28B* 基因 SNP *rs12979860* 的多态性对 HBV 自发清除和 HBV 相关的肝硬化发展进程影响效果甚微。2014 年, Conde 等^[20]通过比较 65 位慢性 HBV 感染患者和 97 位健康对照人群 2 个多态位点 *rs12979860*

和 *rs8099917* 的基因型频率,发现不存在显著差异,表明在巴西人群中, HBV 感染与 *IL28B* 基因的 2 个 SNPs 位点无相关性,但是该研究中样本量较小,研究结果可能存在偏差。

Li 等^[21]证实在中国汉族人群中 *IL28B* 基因 SNP 位点 *rs12979860* 的等位基因型 C 可降低 HBV 病毒载量和肝组织炎症,进而抑制 HBV 感染的发展。随后 Chen 等^[22]在中国汉族人群中发现了 *rs12979860* 的等位基因型 T 在 HBV 感染引起的肝癌患者中出现的机率高于 HBV 引起的肝硬化患者,而且该等位基因似乎增加了肝癌发展的风险,在 HBV 感染中具有症状特异性。2013 年, Kim 等^[23]选择 559 位韩国人为研究对象,结果显示在 HBV 未清除的人群中 *IL28B* *rs12979860* 基因型 CC, *rs12980275* 基因型 AA 以及 *rs8099917* 基因型 TT 的比例均明显高于 HBV 已清除的人群和未感染 HBV 人群的比例,说明 *IL28B* SNPs 可影响 HBV 病毒清除率和治疗效果。虽然部分研究中存在样本数少、样本基本信息不全和 HBV 分型不明确等问题,但研究结果表明 *IL28B* 基因的遗传多态性对 HBV 感染及 HBV 患者的治疗效果的影响作用存在明显的人群差异 (表 1)。2015 年, Chen 等^[24]对比了中国人群和亚洲其他 HBV 感染人群 (韩国和泰国人群) *IL28B* *rs12979860* 和 *rs8099917* 两个位点的 SNP 差异,指出 SNP *rs12979860* 的等位基因 T 只能增加中国人群的 HBV 感染机率而对其他人群没有影响,进一步体现了 *IL28B* 遗传易感性的人群差异。除表中提到的 *IL28B* 基因遗传易感导致差异外,还存在宿主、环境和病毒分型等因素的影响,使慢性 HBV 感染及治疗的具体机制更加复杂。

表 1 *IL28B* 基因遗传易感性与 HBV 感染的相关性研究总结Table 1 Summary of correlations between *IL28B* genetic polymorphisms and HBV infection

| SNP | Wild-type/ variant allele | Population | Samples (M ^d :F ^e) | Mean ages | HBV genotypes | References |
|-------------------|------------------------------|--------------------------------|---|----------------|------------------|------------|
| <i>rs12979860</i> | C/T | Americans | 610 ^a | — ^b | — ^c | [18] |
| | | Chinese Han from Eastern China | 672:205 | 48.5 | — ^c | [19] |
| | | Population in Eastern Amazonia | 162 ^a | — ^b | — ^c | [20] |
| | | Chinese Han from Eastern China | 370:239 | 39.6 | — ^c | [21] |
| | | Chinese Han from Eastern China | 561:251 | 48 | — ^c | [22] |
| | | native Korean | 341:218 | 42 | — ^c | [23] |
| | | Chileans | 27:2 | 47 | F | [25] |
| <i>rs8099917</i> | T/G | Population in Eastern Amazonia | 162 ^a | — ^b | — ^c | [20] |
| | | Chinese Han | 370:239 | 39.6 | — ^c | [21] |
| | | native Korean | 341:218 | 42 | — ^c | [23] |
| | | Saudi Arabian | 898:230 | 39 | — ^c | [26] |
| | | Chileans | 27:2 | 47 | F | [25] |
| <i>rs12980275</i> | A/G | Chinese Han | 370:239 | 39.6 | — ^c | [21] |
| | | native Korean | 341:218 | 42 | — ^c | [23] |
| | | Saudi Arabian | 898:230 | 39 | — ^c | [26] |
| | | Chileans | 27:2 | 47 | F | [25] |
| <i>rs8105790</i> | T/C | Saudi Arabian | 898:230 | 39 | — ^c | [26] |
| | | Taiwanese | 84:31 | 45 | A, B, C | [27] |
| <i>rs7248668</i> | G/C | Saudi Arabian | 898:230 | 39 | — ^c | [26] |
| <i>rs10853728</i> | C/G | Taiwanese | 84:31 | 45 | A, B, C | [27] |

^a: no survey about sex. ^b: no survey about ages. ^c: no survey about HBV genotypes. ^d: male. ^e: female

HBV 感染者常存在合并其他病原微生物感染的情况，其中 HBV 合并人免疫缺陷病毒 (Human immunodeficiency virus, HIV) 感染是常见的共感染现象，有研究^[28-30]表明约有 7%–10% HBV 合并 HIV 感染的患者。为了研究 HBV 感染者合并 HIV 感染后，*IL28B* 基因在病毒清除能力上是否存在区别，Martín-Carbonero 等^[31]在西班牙马德里选取了 98 位 HBV 合并 HIV 感染的患者 (包括 49 位慢性 HBV 感染患者和 49 位 HBV 自发清除的患者) 进行研究，

通过比较两组人群中 *IL28B* 基因 *rs12979860* 的基因型频率，发现两组间无显著区别，所以认为在 HIV 和 HBV 共感染的患者中，*IL28B* 基因 SNP 位点 *rs12979860* 对 HIV 感染者中 HBV 的自发清除无明显影响作用，这一结果表明 HIV 共感染的情况下，*IL28B* 基因 SNP 位点 *rs12979860* 的遗传差异可能不影响 HBV 病毒清除率。但由于他们的样本量较少并且实验对象为白种人，使研究结果存在一定的局限性，需要增加样本在多个人群中进行验证。HBV 合并

HCV 感染是另外一种较为常见的共感染现象,但目前缺乏共感染状态下 *IL28B* 与 HBV 相关性的研究。Wahle 等^[32]在报告中指出有 7%–15% HBV 合并 HCV 共感染人群,并且在 HBV 和 HCV 共感染患者中 HBV 的复制通常被 HCV 抑制^[33],同时有研究^[34]证明当通过药物治疗降低 HBV/HCV 共感染患者中的 HCV 病毒载量时,HBV 病毒载量会相应的上升,而 *IL28B* 基因多态性可以影响 HCV 病毒载量,与 HCV 的自然清除率相关^[35–36],这些结果提示 *IL28B* 基因的遗传易感性可能在调控 HBV/HCV 共感染患者病毒清除或治疗效果中起到某种作用,但其具体作用机制需要进一步研究。

3 *IL28B* 基因多态性影响 HBV 病毒的自然清除

2010 年 Li 等^[21]对 *IL28B* 的 3 个 SNP 位点 (*rs12979860*、*rs12980275* 和 *rs8099917*) 进行分析,结果表明 *IL28B* 遗传变异的基因型和等位基因型与 HBV 病毒载量的高低密切相关,而 3 个 SNP 构建的单倍型与患者肝功能生化指标 ALT 及病毒载量均显著相关。因此,作者提出 *IL28B* 基因的遗传变异位点可能通过影响病毒载量和肝脏炎症反应来改变 HBV 的感染进程。2012 年, Sonneveld 等^[37]对来自欧洲和亚洲共 11 家医院的 205 例 HBV 阳性样本的 *IL28B* 基因 SNP 位点 *rs12980275* 和 *rs12979860* 进行研究,发现 *rs12980275* 基因型 AA 对治疗结束初期的抗 HBeAg 抗体阳性率较基因型 AG 和 GG 的阳性率高,但结束治疗后对抗 HBeAg 的长期监测结果显示,其抗体阳性率与 *rs12980275* 无显著相关性。此外,该研究还指出 *IL28B* 基因 SNP

位点 *rs12980275* 基因型 AA 可提高抗 HbsAg 抗体阳性率。Boglione 等^[38]通过对意大利、东欧、中国、中非 4 个地区共 190 位经过 48 周的 PEG-IFN 单一治疗且 HBeAg 阴性的慢性 HBV 感染者进行了两年的跟踪回访,发现 *IL28B* 基因 SNP 位点 *rs12979860* 的基因型 CC 患者血清中 HBV DNA 载量和 HbsAg 定量结果低于 CT 和 TT 型患者,而且治疗应答效果明显高于 CT 和 TT 型患者;*rs809917* 的基因型 TT 和 *rs12980275* 的基因型 AA 也显示出明显的治疗应答效果,但血清中 HBV DNA 载量和 HbsAg 定量结果没有明显区别。此外, Al-Qahtani 等^[26]选取了 1 128 例沙特阿拉伯 HBV 感染者,分为病毒清除组、HBV 携带组、HBV 活跃组、肝硬化组和肝癌组,发现除了位点 *rs12979860* 和 *rs12980275* 之外, *rs8105790* 基因型 TT 也与 HBV 的清除有关, *rs12980275* 的等位基因 G 和 *rs8105790* 的等位基因 C 在病毒清除组中的比例高于其他组,可能有助于保护宿主免受 HBV 感染。上述研究结果提示 *IL28B* 基因的遗传变异可能影响 HBV 感染者的自然病毒清除率和治疗效果。

但是,2015 年 Bes 等^[39]通过检测分析 34 位隐匿性乙肝病毒感染 (Occult hepatitis B infection, OBI) 患者、22 位 HBV 清除者、36 位 HBV 携带者和 25 位健康人群的 *IL28B* *rs12979860* 的基因型,发现基因型 CC 的频率在 OBI 组和病毒携带组中相近,但在病毒清除组中更高,意味着基因型 CC 可能对 HBV 急性感染者的病毒清除影响较大,而对 HBV 慢性感染人群的影响效果甚微,该结果需进一步的大样本或功能实验验证。正如前文所提到的

Martin-Carbonero 等^[31]的研究, 在 HIV 和慢性 HBV 共感染的患者中, *rs12979860* SNPs 不会对 HBV 的自发清除造成影响, 这有可能是因为 HIV 影响了 IL28B 基因多态性对 HBV 的清除效果。Peng 等^[19]的研究比较了 651 位 HBV 慢性感染者和 226 位恢复期 HBV 感染者的 IL28B 基因的 SNP 位点 *rs12979860* 基因型, 发现该位点与 HBV 的自发清除、HBV 的病毒载量以及肝硬化均无相关性。Lee 等^[40]发现不仅 *rs12979860* 与 HBV 清除率无关, 位点 *rs8099917* 和 *rs12980275* 与 HBV 的自发清除、慢性 HBV 感染以及 HBV 诱发的肝癌发生均无相关性。

IL28B 基因遗传易感性对 HBV 感染及 HBV 感染者治疗应答中是否具有影响作用及如何发挥作用未得到较为一致的结论, 这可能是与 HBV 病毒自身特性及宿主其他遗传易感因素的影响相关, 需要开展进一步的深入研究。

4 IL28B 基因多态性与 HBV 感染相关基因表达的关系

2011 年, Langhans 等^[41]在研究 IL28B 与 HCV 感染相关性时发现, 携带位点 *rs12979860* 的基因型 CC 的人群外周血 IFN- λ s (包括 IL28A、IL28B、IL29) 的表达水平增高, 这提示 IL28B 基因可能与其他基因相互作用, 从而发挥其抗病毒效果。Ma 等^[42]为了验证 IFN- λ 基因及其受体基因多态性与中国汉族 HBV 感染人群是否具有相关性, 选取了 6 个基因的 7 个 SNP 作为研究对象, 发现 *PAPL*、*IL10R β* 、*DEPDC5* 分别与慢性 HBV 感染、HBV 自然清除率和 HBV 诱发的肝癌有关, 但没有发现 IFN- λ s 基因与 HBV 感染相关, 这与其他课题组在中国汉族 HBV 感染人

群中的研究结果存在差异。2013 年, Seto 等^[43]比较了 203 名 HBsAg 自然清除的慢性 HBV 感染者和相对应的 203 名 HBsAg 阳性的 HBV 感染者 HLA-DP 基因 (*rs3077* *rs9277378* *rs3128917*) 和 IL28B 基因 (*rs12979860* *rs8099917*) 的多态性, 指出 HLA-DP 单倍型 GAT 和 IL28B 单倍型 CG 有助于慢性 HBV 感染者的 HBsAg 转阴。IL28B 与 HLA-DP 可能存在协同作用, 以提高 HBV 的病毒清除率。然而 Liao 等^[44]的研究只证实了 HLA-DP/DQ 基因多态性与 HBV 的自然清除相关, 其 *rs3077* 等位基因 A, *rs9277535* 等位基因 A 以及 *rs7453920* 等位基因 A 都利于 HBV 的清除, 而 IL28B 多态性与之无关; 并且 HLA-DP/DQ 3 个位点的等位基因 A 在维吾尔族人群中的频率相比藏族人群更高, 这也可能是不同人群具有不同 HBV 感染机率的原因之一。此外, 该研究还指出 *STAT4* 基因 SNP 位点 *rs7574865* 的等位基因 T 可以降低藏族人群 HBV 感染的风险, 但在维吾尔族人群中却没有发现这种相关性, 提示这种作用可能具有种族特异性。从以上研究结果可以得出, 抗病毒相关基因的遗传多态位点可能与 IL28B 基因存在协同作用从而影响 HBV 病毒的感染率和清除率, 进一步影响 HBV 感染者的治疗效果, 而这些基因的确切作用机制和途径需要进一步的研究证实, 也为临床研发新型抗病毒药物提供了参考价值。

5 结语

虽然各研究组对 IL28B 基因遗传多态性在慢性 HBV 感染者的病毒感染、病程进展和治疗效果中扮演的角色没有得到一致的结论, 但是

IL28B 基因的遗传易感性与 HBV 感染之间可能存在着某种相关性, *IL28B* 基因可能单独发挥对 HBV 感染和治疗效果的影响作用, 也可能是与其他相关基因相互协同或抑制从而发挥作用。鉴于 *IL28B* 基因多态性在 HCV 感染及其治疗效果中起到不可忽视的作用^[45], *IL28B* 基因的遗传易感性研究对指导 HBV 感染者的预防和个体化治疗起到一定的指导作用。

REFERENCES

- [1] Tsubouchi H. Reactivation of hepatitis B virus and guidelines for its prevention. *Rinsho Byori*, 2015, 63(9): 1046–1051.
- [2] Margolis HS. Hepatitis B virus infection. *Bull World Health Organ*, 1998, 76(S2): 152–153.
- [3] 董子畅. 国家卫计委: 中国乙肝报告发病率呈下降趋势[EB/OL]. [2015-07-28]. <http://money.163.com/15/0728/20/AVKV2FV100254TI5.html>.
- [4] Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*, 2009, 50(3): 661–662.
- [5] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55(2): 74–108.
- [6] Wang GQ, Wang FS, Cheng J, et al. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B: 2015 edition. *Chin J Exp Clin Infect Dis (Electron Ed)* 2015, 9(5): 570–589 (in Chinese). 王贵强, 王福生, 成军, 等. 慢性乙型肝炎防治指南: 2015 年版. *中华实验和临床感染病杂志 (电子版)*, 2015, 9(5): 570–589.
- [7] Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, et al. *IL28B* is associated with response to chronic hepatitis C interferon- α and ribavirin therapy. *Nat Genet*, 2009, 41(10): 1100–1104.
- [8] Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of *IL28B* with response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet*, 2009, 41(10): 1105–1109.
- [9] Kotenko SV, Gallagher G, Baurin VV, et al. IFN- λ s mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat Immunol*, 2003, 4(1): 69–77.
- [10] Sheppard P, Kindsvogel W, Xu WF, et al. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. *Nat Immunol*, 2003, 4(1): 63–68.
- [11] Donnelly RP, Dickensheets H, O'Brien TR. Interferon-lambda and therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Trends Immunol*, 2011, 32(9): 443–450.
- [12] Gad HH, Dellgren C, Hamming OJ, et al. Interferon- λ is functionally an interferon but structurally related to the interleukin-10 family. *J Biol Chem*, 2009, 284(31): 20869–20875.
- [13] Robek MD, Boyd BS, Chisari FV. Lambda interferon inhibits hepatitis B and C virus replication. *J Virol*, 2005, 79(6): 3851–3854.
- [14] Zhang LL, Jilg N, Shao RX, et al. IL28B inhibits hepatitis C virus replication through the JAK-STAT pathway. *J Hepatol*, 2011, 55(2): 289–298.
- [15] Shi XD, Chi XM, Pan Y, et al. IL28B is associated with outcomes of chronic HBV infection. *Yonsei Med J*, 2015, 56(3): 625–633.
- [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- α . *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(5): 861–866.
- [17] Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in *IL28B* and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*, 2009, 461(7265): 798–801.
- [18] 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.
- [19] Peng LJ, Guo JS, Zhang Z, et al. *IL28B rs12979860* polymorphism does not influence outcomes of hepatitis B virus infection. *Tissue Antigens*, 2012, 79(4): 302–305.
- [20] Conde SR, Rocha LL, Ferreira VM, et al. Absence

- of correlation between IL-28B gene polymorphisms and the clinical presentation of chronic hepatitis B in an Amazon Brazilian population. *Dis Markers*, 2014, 2014: 534534.
- [21] Li WY, Jiang YF, Jin QL, et al. Expression and gene polymorphisms of interleukin 28B and hepatitis B virus infection in a Chinese Han population. *Liver Int*, 2011, 31(8): 1118–1126.
- [22] Chen J, Wang LL, Li Y, et al. Association analysis between SNPs in IL-28B gene and the progress of hepatitis B infection in Han Chinese. *PLoS ONE*, 2012, 7(12): e50787.
- [23] Kim SU, Song KJ, Chang HY, et al. Association between IL28B polymorphisms and spontaneous clearance of hepatitis B virus infection. *PLoS ONE*, 2013, 8(7): e69166.
- [24] Chen J, Wang W, Li XG, et al. A meta-analysis of the association between IL28B polymorphisms and infection susceptibility of hepatitis B virus in Asian population. *BMC Gastroenterol*, 2015, 15: 58.
- [25] Venegas M, Poniachik J, Fuster F, et al. Genotype F of hepatitis B: response to interferon. *Antivir Ther*, 2015, 20(4): 453–456.
- [26] Al-Qahtani AA, Al-Anazi MR, Abdo AA, et al. Genetic variation in interleukin 28B and correlation with chronic hepatitis B virus infection in Saudi Arabian patients. *Liver Int*, 2014, 34(7): e208–e216.
- [27] Lee IC, Lin CH, Huang YH, et al. IL28B polymorphism correlates with active hepatitis in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *PLoS ONE*, 2013, 8(2): e58071.
- [28] Kellerman SE, Hanson DL, McNaghten AD, et al. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis*, 2003, 188(4): 571–577.
- [29] Ockenga J, Tillmann HL, Trautwein C, et al. Hepatitis B and C in HIV-infected patients. Prevalence and prognostic value. *J Hepatol*, 1997, 27(1): 18–24.
- [30] Sungkanuparph S, Vibhagool A, Manosuthi W, et al. Prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus co-infection with human immunodeficiency virus in Thai patients: a tertiary-care-based study. *J Med Assoc Thai*, 2004, 87(11): 1349–1354.
- [31] 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.
- [32] Wahle RC, Perez RM, Pereira PF, et al. Hepatitis B virus reactivation after treatment for hepatitis C in hemodialysis patients with HBV/HCV coinfection. *Braz J Infect Dis*, 2015, 19(5): 533–537.
- [33] Ramia S, Sharara AI, El-Zaatari M, et al. Occult hepatitis B virus infection in Lebanese patients with chronic hepatitis C liver disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2008, 27(3): 217–221.
- [34] Gane EJ, Hyland RH, An D, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV-infection in patients coinfecting with HBV. *Antivir Ther*, 2016, doi: 10.3851/IMP3066.
- [35] De Re V, De Zorzi M, Caggiari L, et al. HCV-related liver and lymphoproliferative diseases: association with polymorphisms of *IL28B* and *TLR2*. *Oncotarget*, 2016, 7(25): 37487–37497.
- [36] Abdelwahab SF, Zakaria Z, Allam WR, et al. Interleukin 28B. *rs12979860* genotype does not affect hepatitis C viral load in Egyptians with genotype 4 chronic infection. *Arch Virol*, 2015, 160(11): 2833–2837.
- [37] Sonneveld MJ, Wong VWS, Woltman AM, et al. Polymorphisms near *IL28B* and serologic response to peginterferon in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2012, 142(3): 513–520.
- [38] Boglione L, Cusato J, Allegra S, et al. Role of *IL28B*-B polymorphisms in the treatment of chronic hepatitis B HBeAg-negative patients with peginterferon. *Antiviral Res*, 2014, 102: 35–43.
- [39] Bes M, Vargas V, Piron M, et al. Doubtful role of *IL28B* polymorphism in occult hepatitis B

- infection. Intervirology, 2015, 58(3): 160–165.
- [40] Lee DH, Cho Y, Seo JY, et al. Polymorphisms near *interleukin 28B* gene are not associated with hepatitis B virus clearance, hepatitis B e antigen clearance and hepatocellular carcinoma occurrence. Intervirology, 2013, 56(2): 84–90.
- [41] Langhans B, Kupfer B, Braunschweiger I, et al. Interferon-lambda serum levels in hepatitis C. J Hepatol, 2011, 54(5): 859–865.
- [42] Ma N, Zhang X, Yu F, et al. Role of IFN-ks, IFN-ks related genes and the DEPDC5 gene in Hepatitis B virus-related liver disease. J Viral Hepat, 2014, 21(7): e29–e38.
- [43] Seto WK, Wong DKH, Kopaniszen M, et al. *HLA-DP* and *IL28B* polymorphisms: influence of host genome on hepatitis B surface antigen seroclearance in chronic hepatitis B. Clin Infect Dis, 2013, 56(12): 1695–1703.
- [44] Liao Y, Cai B, Li Y, et al. Association of *HLA-DP/DQ*, *STAT4* and *IL-28B* variants with HBV viral clearance in Tibetans and Uygurs in China. Liver Int, 2015, 35(3): 886–896.
- [45] Ma K, Zhang AM, Xia XS. The function and application of the *IL28B* gene in HCV infection and treatment. Hereditas (Beijing), 2013, 35(11): 1244–1252 (in Chinese).
- 马柯, 张阿梅, 夏雪山. *IL28B* 基因在 HCV 感染中的作用和应用前景. 遗传, 2013, 35(11): 1244–1252.

(本文责编 陈宏宇)