

IFN-λ 家族基因遗传多态性与 HBV 感染、病毒复制及清除的关系

郑克溪, 张阿梅

昆明理工大学 生命科学与技术学院, 云南 昆明 650500

郑克溪, 张阿梅. IFN-λ 家族基因遗传多态性与 HBV 感染、病毒复制及清除的关系. 生物工程学报, 2022, 38(3): 893-902.
ZHENG KX, ZHANG AM. Correlations between genetic polymorphism of IFN-λ family gene and HBV infection, virus replication and clearance. Chin J Biotech, 2022, 38(3): 893-902.

摘 要: 乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染是一个严重的全球性公共卫生问题。HBV 感染后会引发肝炎, 可进一步发展为肝硬化甚至恶化为肝癌。干扰素 λ (interferon λ, IFN-λ) 是干扰素家族的成员之一, 是抗病毒防御的重要细胞因子。IFN-λ 家族包括 4 个成员, 分别为 IFN-λ1、IFN-λ2、IFN-λ3 和 IFN-λ4, 已有研究表明该家族基因的遗传多态性与 HBV 的复制和患者的治疗效果具有相关性。文中从遗传易感的角度总结了 IFN-λ 家族基因多态性在 HBV 的感染、患者的病程进展和治疗效果中扮演的角色, 从而进一步了解其遗传多态性在 HBV 感染及其病程中的作用, 为 HBV 感染的预防与患者的治疗提供理论基础, 为该类细胞因子作为抗 HBV 药物的研发提供参考。

关键词: 乙型肝炎病毒; 干扰素 λ; 病程进展; 治疗效果

Correlations between genetic polymorphism of IFN-λ family gene and HBV infection, virus replication and clearance

ZHENG Kexi, ZHANG A-Mei

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

Abstract: Hepatitis B virus (HBV) infection is one of the most serious public health problems. HBV infection could lead to hepatitis B, and even further develop into hepatic cirrhosis and hepatocellular

Received: April 26, 2021; **Accepted:** July 16, 2021

Supported by: National Natural Science Foundation of China (81760364); Leading Reserve Talents of Academy and Science and Technology in Yunnan Province, China (2019HB002)

Corresponding author: ZHANG A-Mei. Tel/Fax: +86-871-65920756; E-mail: zam1980@kust.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金 (81760364); 云南省中青年学术和技术带头人后备人才项目 (2019HB002)

carcinoma. Interferon lambda (IFN- λ) is a member of the interferon (IFN) family and an important cytokine for antiviral defense. There are four members in IFN- λ family, including IFN- λ 1, IFN- λ 2, IFN- λ 3, and IFN- λ 4. The genetic polymorphisms in the *IFN- λ* genes are associated with HBV replication and treatment response of HBV patients. In this review, we summarized the roles of genetic polymorphisms of the *IFN- λ* genes played in HBV infection, disease progression and treatment, with the aim to better understand their function. This review could serve as a reference for the HBV prevention and treatment of HBV patients, as well as for future clinical usage.

Keywords: hepatitis B virus; interferon λ ; progression of disease; treatment effect

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 是导致乙型肝炎的病原体, 该病毒属嗜肝 DNA 病毒科正嗜肝 DNA 病毒属, 其基因组较小, 约 3 200 bp。HBV 进入细胞后, 形成共价闭合双链环状结构 (covalently closed circular DNA, cccDNA)。cccDNA 是一类高度稳定的 DNA, 且在细胞内持续存在时间较长 (可长达几年), 因此导致 HBV 感染者的抗病毒治疗效果不佳。HBV 感染是全球范围的严重公共卫生问题^[1], 据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 统计, 到 2015 年全球约有 3.25 亿人感染病毒性肝炎, 其中 2.57 亿人被检测为乙型肝炎表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 阳性, 即慢性乙肝感染 (chronic hepatitis B, CHB)^[2]。亚洲和非洲是人口密度较高的地区, 全球约 60% 的人口生活在该地区, 且这些地区的国家多数为发展中国家, 由于人们的生活水平和医疗条件等限制, 导致这些地区 HBV 感染率和流行率相对较高。部分 HBV 感染者经过急性感染期后会自愈, 而另外一部分会进展为慢性 HBV 感染, 少数甚至发展为肝硬化或肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)^[3]。虽然我国已普及婴幼儿免费接种乙肝疫苗的政策, 但由于我国人口基数较大, 且偏远落后地区医疗条件限制等因素, 导致我国仍属于乙肝大国。目前临床上常用的治疗 HBV 感染的药物为干扰

素 α (interferon alpha, IFN- α) 和聚乙二醇干扰素 (peginterferon, PegIFNs), 替诺福韦 (tenofovir) 和恩替卡韦 (entecavir) 新型抗病毒药物治疗效果优于干扰素, 具有靶向性好、耐药屏障高、副作用少等优点, 可被用于长期抗 HBV 的治疗用药^[4]。

HBV 感染、患者病程进展和治疗效果受到多方面因素的影响, 生活环境和习惯、病毒载量和宿主的遗传因素等均可能影响 HBV 的致病。宿主的免疫遗传易感因素在 HBV 感染、病程进展和治疗效果中具有至关重要的作用。已有研究表明, 人类白细胞抗原 (human leukocyte antigens, HLAs)、细胞因子、趋化因子基因、toll 样受体 (toll-like receptor, TLRs) 等的遗传多态位点与 HBV 感染等具有相关性^[5]。全基因组关联分析 (genome-wide association studies, GWAS) 结果表明, 宿主遗传变异与慢性 HBV 感染密切相关^[6]。III 型干扰素 (interferon lambda, IFN- λ) 是一类具有抗病毒和免疫调节等功能的细胞因子, 由于 IFN- λ 的受体分布具有组织和细胞特异性, 其抗病毒能力受到一定限制, 但其受体在肝细胞中表达^[7], 因此 IFN- λ 可以作为潜在 HBV 感染的治疗用药。本文对 HBV 感染者 IFN- λ 家族基因的遗传易感性研究进行了总结, 以期为后续的个体化治疗和药物研发奠定理论基础。

1 IFN-λ 基因家族成员组成及其功能

干扰素 (interferon, IFN) 是 1957 年 Isaacs 等在研究流感病毒时发现的第一个细胞因子^[8], 是一类具有抗病毒功能的可溶性糖蛋白^[9]。干扰素分为 3 种类型, 即 I 型、II 型和 III 型干扰素。I 型干扰素家族包括 IFN-α 和 IFN-β, II 型干扰素包括 IFN-γ, 而 IFN-λ 属于 III 型干扰素家族成员^[10], 该家族包括较早发现的 IFN-λ1 (IL-29)、IFN-λ2 (IL-28A) 和 IFN-λ3 (IL-28B)^[9-11], 以及近几年发现的 IFN-λ4^[12]。虽然各类干扰素均具有广谱抗病毒的生物学功能, 但是不同类型干扰素的作用方式存在差别^[13]。

IFN-λ 家族的基因均位于人类 19 号染色体 q13.13 区, 其编码产物与受体识别后发挥其生物学活性。IFN-λ 家族受体的组成形式与 IFN-α/β 家族存在较大差别, IFN-α/β 家族受体由 IFN-α/β 受体 1 (interferon alpha receptor 1, IFNAR1) 和 2 (IFNAR2) 两个同源亚基组成, 而 IFN-λ 家族受体是由干扰素 λ 受体 1 (interferon lambda receptor 1, IFNLR1) 和白介素 10 受体 2 (interleukin-10 receptor 2, IL-10R2) 组成的异源二聚体^[7]。除 IFN-λ4 以外, IFN-λ 家族成员的蛋白序列具有较高的同源性, IFN-λ1 与 IFN-λ2 和 IFN-λ3 的同源性分别为 81% 和 96%^[10]。虽然 IFN-λ3 与 IFN-λ4 的基因编码序列有重叠部分, 但由于遗传变异位点导致的剪切方式发生改变, 二者之间的蛋白序列同源性仅为 30%^[12-14]。

虽然 IFN-λ 家族与 IFN-α/β 家族成员识别的受体不同且差异较大, 但二者均主要激活 Janus 激酶/信号转导与转录激活子 (Janus kinase-signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT) 信号通路^[7], 因此其在功能上与

I 型 IFN (IFN-α 和 IFN-β) 相似, 无论在体外还是体内均具有较强的抗病毒、抗肿瘤活性及免疫调节等功能^[10], 该家族蛋白可通过与表达 IFN-λ 受体的多种靶细胞的配体相互识别, 激活相应的抗病毒信号通路^[15]。不同研究人员对小鼠感染模型的研究结果表明, IFN-λ 家族成员具有广谱的抗病毒功能, 包括抑制流感病毒^[16]、神经侵入性西尼罗河病毒感染^[17]、抑制人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 的复制^[18]等。由于 IFN-λ 相较于 IFN-α 具有副作用小的优点, 所以 IFN-λ 成为近些年抗病毒先天免疫研究的焦点之一。

IFN-λ 与多种传染性疾病的感染和炎症发展具有相关性。Chen 等通过研究发现, IFN-λ1 通过直接激活 JAK-STAT 信号通路影响核因子-κB (nuclear factor kappa-B, NF-κB) 的转运, 从而抑制破骨细胞释放促炎因子及 NOD 样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎性小体的形成^[19]。2020 年, Li 等的研究数据表明, IFN-λ2 和 IFN-λ3 可以诱导干扰素刺激基因 (interferon stimulated gene, ISGs) 的表达从而限制狂犬病毒的感染, 通过降低病毒透过血脑屏障的能力, 以减少病毒引起的神经性炎症, 从而减弱其致病性^[20]。除此之外, GWAS 的研究结果提示 IFN-λ3 基因的遗传多态性与丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染者的病毒自发清除率及治疗后病毒清除率具有相关性^[21-22]。2013 年, Prokunina-Olsson 等首次报道了 IFN-λ4, 该蛋白是否表达受到宿主基因遗传多态性的影响, 当单核苷酸多态位点 (single nucleotide polymorphism, SNP) *rs11322783* 为等位基因 ΔG 时, IFN-λ4 正常表达; 而该位点等位基因 TT 导致移码突变而使该基因失活^[12]。

IFN- λ 4 可以诱导 ISGs 的表达, 促进信号转导和转录激活因子 1 (signal transducers and activators of transcription 1, STAT1) 和 2 (STAT2) 的磷酸化, 从而激活其信号通路发挥抗病毒作用^[23]。但 Eslam 等和 Ray 通过分析肝炎和肝纤维化患者的 IFN- λ 3 和 IFN- λ 4 联合区域后, 认为 IFN- λ 3 是该区段功能的执行者, 而 IFN- λ 4 似乎未针对这类患者发挥作用^[24-25]。

2 IFN- λ 具有抑制 HBV 复制和增殖的作用

由于 IFN- λ 在肝脏中的表达量较高, 且其具有较强的抗病毒和免疫调节功能, 因此在病毒性肝炎特别是 HBV 感染中发挥较重要的作用。慢性 HBV 感染是导致重症肝病的主要原因之一, 其病程进展一般分为 4 个阶段: 免疫耐受阶段 (immune tolerant, IT)、免疫活性阶段 (immune active, IA)、非活动性慢性乙型肝炎 (inactive chronic hepatitis B, ICH) 阶段和乙型肝炎 e 抗原阴性 (hepatitis B e antigen (HBeAg)-negative, ENEG) 肝病阶段。IFN- λ 在不同阶段的慢性 HBV 感染者中功能存在一定的差异。2017 年, Romani 等分析了 HBV 感染患者 4 个不同阶段的 37 个免疫相关基因的表达情况, 发现 IFN- λ 2 和 IFN- λ 3 的 mRNA 表达水平在 IT 阶段升高, 而在 IA 阶段降低, 该差异表达可能协助调整对慢性 HBV 患者病程进展不同阶段的用药^[26]。

研究人员对 IFN- λ 抑制 HBV 复制和增殖的机制展开了大量的研究。2005 年, Robek 等用不同剂量 IFN- λ 处理可感染 HBV 的小鼠永生代肝细胞系 (HBV-Met), 检测 IFN- λ 对 HBV 复制的抑制作用, 结果证实 IFN- λ 可以诱导 ISGs 的表达, 从而发挥抑制 HBV 复制的功能^[27]。随后,

该研究组发现 IFN- λ 对 HBV 的抑制作用机制与其他干扰素类似, 通过阻止细胞质中 HBV 衣壳的形成进而抑制 HBV 的复制^[28]。Sun 等发现 IFN- λ 1 与重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子和重组人白细胞介素 4 联合使用可以诱导慢性 HBV 感染青少年的树突状细胞 (dendritic cell, DCs) 成熟, 促进 DC 抗原呈递能力, 增强宿主清除 HBV 的免疫能力^[29]。Bockmann 研究小组通过比较人原代肝细胞和 HepaRG 细胞中 I 型和 III 型 IFN 的抗 HBV 作用是否存在差别, 发现 IFN- λ 1 和 IFN- λ 2 与 IFN- α 均能有效诱导 HBV cccDNA 的降解^[30]。

IFN- λ 3 是目前研究较多的 IFN- λ 家族成员, Makjaroen 等用 IFN- λ 3 处理稳定复制 HBV 的人肝癌细胞系 (HepG2.2.15) 后发现, IFN- λ 3 的处理导致 HBV 转录本和细胞内 HBV DNA 水平降低, 随后对其进行定量蛋白组学分析, 证实 IFN- λ 3 通过诱导抗病毒基因的表达从而抑制了 HBV 的复制^[31]。Yamada 等同样用 IFN- λ 3 对 HepG2.2.15 细胞进行处理, 证实 IFN- λ 3 降低了 HBV cccDNA 的合成, 并且 HBsAg 和乙型肝炎核心抗原 (hepatitis B core antigen, HBcAg) 的表达量均有所减少, 且其减少量与 IFN- λ 3 的剂量成正比^[32]。Guo 等进行了类似的研究得到同样的结论^[33]。2014 年, Cao 等研究了白细胞介素 27 (interleukin, IL-27) 和 IFN- λ 1 是否对 HBV 复制存在影响作用, 结果显示在 IFN- α 的介导下, IL-27 和 IFN- λ 1 协同作用从而抑制了 HBV 蛋白的表达及病毒衣壳蛋白 DNA 的复制^[34]。以上细胞实验结果提示, IFN- λ 在细胞水平既有直接抑制 HBV 增殖的能力, 又可以通过诱导其他抗病毒蛋白的表达, 从而增强机体清除 HBV 的能力。

HBV 感染的动物模型中 IFN- λ 表达情况及作用机理的研究相对较少, 以转基因小鼠模型

研究为主。2010年, Pagliaccetti 等报道 IFN- λ 2 在转基因小鼠肝脏中具有较弱的抗 HBV 活性, 而人血清中 IFN- λ 2 的抗 HBV 活性更低, 可能由于血液蛋白酶对 IFN- λ 2 具有较强的消化作用^[28]。Giersch 等证实了 IFN- α 和 IFN- λ 能够有效降低 HBV 感染的转基因小鼠中 HBsAg 水平^[35]。以上研究表明, IFN- λ 家族成员无论在细胞水平还是动物水平均对 HBV 复制具有明显的抑制作用, 且其抗 HBV 的机制具有多元化特点, 为抗 HBV 新药的研发奠定了基础。

Cheng 等的研究结果指出, HBV 感染不是通过激活肝细胞的 IFN 路径发挥抗病毒作用, 而是通过刺激巨噬细胞进而激活天然免疫途径, 但这一免疫过程的前提条件是较高滴度的 HBV 感染; 同时, 作者表明虽然 HBV 感染不能激活 IFN 抗病毒途径, 但其同样不能阻止 IFN 激活途径发挥抗病毒作用^[36]。在 HBV 与 HCV 共感染的患者中, 当 IFN 信号通路被抑制时, HBV 的抑制作用被减弱, 表明 IFN 信号通路在抗 HBV 病毒增殖中具有重要作用, 且其下游产生的细胞因子具有评估 HBV 再激活的临床价值^[37]。以上研究结果提示, 虽然 HBV 感染可能不会激活机体的 IFN 途径进而抑制感染, 但 IFN 药物的应用和其他因子对该信号通路的激活, 对抑制 HBV 的复制、增殖及临床评估具有重要功能。

HBV 可与其他病毒合并感染进而导致症状加重, 由于丁型肝炎病毒 (hepatitis D virus, HDV) 在体内生长的生命周期需要 HBV 的参与, 且可导致较严重的肝病, 因此研究二者合并感染尤为必要。2018年, Zhang 等发现在黑色素瘤分化相关基因 5 (melanoma differentiation-associated gene 5, MDA5) 的介导下, HDV 能有效激活 IFN- β 和 IFN- λ 及其下游 ISGs 的表达,

但 IFN 却不能有效抑制 HDV 的复制^[38]。HDV 感染导致 IFN- β 和 IFN- λ 的水平升高, 使 HBV 抗原表位的表达增加, 进而激活了针对 HBV 的细胞毒性 T 细胞, 发挥其免疫辅助的生物学功能^[39]。由此可见, HDV 能增强 IFN 表达进而刺激机体免疫反应, 发挥抑制 HBV 复制的效果, 进一步研究后有望成为辅助 HBV 治疗的措施之一。

3 IFN- λ 基因遗传多态性与 HBV 的感染和致病具有相关性

研究人员就 IFN- λ 基因的遗传多态性 (即单核苷酸多态位点, single nucleotide polymorphism, SNP) 是否与 HBV 感染及致病具有相关性展开了研究。由于 IFN- λ 3 的 SNP 位点 *rs12979860* 和 *rs8099917* 与 HCV 的感染和病毒清除率具有相关性, 因此也是 HBV 感染人群中较常研究的遗传变异。这两个 SNPs 的基因型与 IFN- λ 3 的表达水平具有相关性, Grzegorzewska 等研究发现 *rs8099917* 位点 TT 基因型的血液透析 (hemodialysis, HD) 患者表现出较高的 IFN- λ 3 水平, 但 *rs12979860* 的基因型不影响 IFN- λ 3 的表达水平^[40]。随后, 该研究小组分析了 HD 治疗患者编码吡啶胺 2,3-双加氧酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) 的 *IDOI* 基因和 IFN- λ 4 的 SNPs 是否影响 HBV 疫苗接种者或 HBV 感染者抗-HBs 产生的能力, 发现 *IDOI* 的 SNP 与抗-HBs 的产生无相关性, 但 *IDOI* 基因和 IFN- λ 4 的 SNP 基因型互动与抗-HBs 的滴度水平具有相关性^[41]。同样地, IFN- λ 4 的 *rs368234815* 位点基因型与抗-HBs 的滴度水平具有相关性, $\Delta G/\Delta G$ 基因型的 HBV 疫苗接种人群或感染者不易产生高滴度的抗-HBs, 因此该位点的基因型可以用来预测宿主对 HBV 疫苗接种的应答

反应^[42]。

2017年, Song等在中国云南人群HBV感染患者中进行*IFN-λ3*的遗传变异分析,未发现SNPs *rs12979860*、*rs8099917*和*rs12980275*的基因型和等位基因型与HBV感染有关,但证实白细胞(leukomonocyte, LYM)水平与*rs12979860*和*rs12980275*的基因型具有相关性,推测LYM水平可能受到该基因遗传变异的影响,从而影响病程进展^[43]。随着对HBV感染者*IFN-λ*基因多态性研究的增多,对其进行Meta分析的报道也越来越多。2016年, Zhang等分析发现*IFN-λ3 rs8099917*的基因型TT可能与HBV感染导致的HCC风险降低相关,而*rs8099917*等位基因G和*rs12979860*的TT基因型则可能会增加HBV导致的HCC的风险^[44]。Qin等的分析结果证实了Zhang等的结论,并且发现*IFN-λ3 rs12979860*的CC基因型也能预防由HBV引起的HCC^[45]。然而,最近的Meta分析结果显示无论是亚洲人群还是中国人群,*IFN-λ3*的*rs12979860*、*rs12980275*和*rs8099917*多态性均与HBV感染患者的临床结局无关^[46]。因此,需要在不同的人群中开展研究,以分析不同种族或民族间遗传易感因素与HBV感染的相关性。

*IFN-λ*基因多态性除了与HBV感染后患者的免疫应答、病程进展及其导致的肝细胞癌具有相关性外,也可能通过与其他基因相互作用影响HBV患者的自发性病毒清除率。2017年, Chen等在中国人群中分析了397名HBV相关的慢性肝病患者、434名HBV感染后自发清除者和238名健康个体的*IFN-λ4*基因多态性,未发现*IFN-λ4*的SNP与HBV感染及自发清除之间的相关性。但他们证实了*HLA-DQ*基因的*rs9275319*和*IFN-λ4*基因的*rs12971396*和*rs12979860*位点具有SNP-SNP互动作用从

而影响HBV的感染与患者的自发清除^[47]。Ma等收集了3128位汉族受试者(分别为健康对照组、HBV自然清除组、CHB组、肝硬化组和HCC组)进行*IFN*及其受体基因的基因型分析,推测*IFN-λ4*基因中的3个SNP位点*rs12971396*、*rs8113007*和*rs7248668*可能是HBV感染及其导致的肝病病程进展的重要易感因素,并且为其他干扰素基因遗传变异(如*IFNA1*、*IFNA2*、*IFNLRI*和*IFNAR2*等)预测宿主HBV感染的结局提供了强有力的证据^[48]。

目前针对*IFN-λ3*和*IFN-λ4*基因遗传变异与HBV感染、病毒复制及自然清除率间关系的研究相对较多,但在不同的人群研究结果具有一定的差异性,因此有必要扩大研究对象进一步验证其作用。同时,可以对具有统计学差异的SNP位点的不同基因型构建相应的质粒(如外显子差异表达质粒、启动子区域质粒等)进行细胞和动物水平的功能研究,判断该差异SNP位点是否对HBV的感染、增殖及病毒清除具有影响作用,进而分析其发挥功能的生物学途径。此外,需要扩展研究*IFN-λ*家族的另外2个基因,从而深入分析该家族基因在HBV感染中的作用,为抗HBV新药的研发奠定理论基础。

4 *IFN-λ*基因多态性与HBV感染患者治疗效果的研究进展

*IFN-α*和PegIFNs是临床上治疗慢性HBV患者的常用药物,而*IFN-λ*基因遗传变异已被证实与患者的HBV自发清除具有相关性,那么是否该基因的SNP位点基因型或等位基因型也参与到药物治疗后的病毒持续应答反应(sustained virological response, SVR)呢? 2012年, Sonneveld等收集了欧洲和亚洲11家医院

205 例接受 PegIFN 治疗的乙肝 e 抗原 (hepatitis B e antigen, HBeAg) 阳性的乙肝患者, 研究其 *IFN-λ3* 基因 SNP 与 PegIFN 治疗后血清 HBeAg 变化的关系, 发现 *IFN-λ3* 基因 *rs12980275* 和 *rs12979860* 的基因型与患者血清中 HBeAg 的阳性率有相关性^[49]。然而, Galmozzi 等在日本及中国人群中进行了类似的研究, 却未得到与 Sonneveld 等相同的结论, 这可能是由研究对象、样本选择及治疗后的回访持续性等因素导致的差异, 因此需要进一步的研究与证实^[50]。

Domagalski 等分析了 52 名接受 PEG-IFNα-2a 治疗的白种人儿童 CHB 的 *IFN-λ3* 和寡腺苷酸合成酶 (oligoadenylate synthetase, OAS) 基因 *OAS* 的遗传变异, 结果显示 *IFN-λ3* 基因的 *rs12979860* 和寡腺苷酸合成样酶 (oligoadenylate synthetase like, OASL) 基因 *OASL* 的 *rs10849829* 以及 *OAS* 其他基因 4 个 SNP 构建的单倍型与接受干扰素治疗的儿童 CHB 的临床转归具有相关性^[51]。然而, Wei 等进行了类似研究后, 却未证实 *IFN-λ3* 多态性影响 CHB 患者的 PegIFNα-2a 治疗效果^[52]。最近, Vergori 等测定了 70 名慢性 HBV 患者 (80%白种人) *IFN-λ3* 的 6 个 SNPs (*rs12980275*、*rs8105790*、*rs8099917*、*rs7248668*、*rs12979860* 和 *rs10853728*) 的基因型, 结合患者的 HBsAg 水平、HBV 病毒载量和 HBV 基因型进行分析, 结果显示 *IFN-λ3* 的 SNP 基因型与 HBsAg 水平具有相关性^[53]。总而言之, 不同研究组对 *IFN-λ3* 遗传变异与 HBV 感染者 PegIFNs 的 SVR 的相关性研究结论不一致, 很可能与样本量、患者特征 (包括种族和民族)、HBV 基因型以及治疗方案的差异有关 (表 1), 还需进一步深入研究与探讨。

除 *IFN-λ3* 外, *IFN-λ4* 基因 SNP *rs368234815* 的多态性也常被用于研究 CHB 患者 PegIFNs

治疗效果的评估。Limothai 对 254 名泰国 HBV 感染患者 (107 例 HBeAg 阳性和 147 例 HBeAg 阴性) 的 *rs368234815* 进行基因型测定, 分析其与患者 PegIFNs 治疗效果的相关性, 结果未发现二者之间具有显著相关性^[54]。2017 年, Galmozzi 等对接受了 PegIFNα 治疗的 126 例欧洲 HBeAg 阴性的 CHB 患者进行基因组 DNA 测序分析, 评估 *IFN-λ4* 的多态性与患者 HBsAg 水平的关系, 发现 *IFN-λ4* 基因 SNP 位点 *rs368234815* 和 *rs117648444* 基因型的联合分析将有助于预测 HBsAg 阴性 CHB 患者的 IFN 治疗效果^[55]。张迎明等分析了 CHB 患者 *IFN-λ3* 和 *IFN-λ4* 基因多态性对抗病毒治疗应答效果的影响, 结果认为 *IFN-λ4* 基因的多态性可能对预测 CHB 患者的抗病毒治疗无明显的指导意义^[56]。由此可见, *IFN-λ4* 基因的遗传易感因素在不同人群的 HBV 感染者中可能扮演着不同的角色 (表 1), 需要扩大人群进行研究。

5 总结与展望

总之, 对 HBV 感染者进行的 IFN-λ 家族基因遗传多态性的相关研究较多, 但多数研究集中于 *IFN-λ3* 和 *IFN-λ4* 基因的遗传变异, 对 *IFN-λ1* 和 *IFN-λ2* 的遗传变异与 HBV 感染及致病相关的研究较少。虽然不同人群中该家族基因的研究结果未得到一致的结论, 考虑可能是由于人群遗传特性、样本数量、治疗用药及分析方法的不同导致 (表 1)。此外, IFN-λ 家族基因的遗传变异是否对 HBV 感染、患者的病程进展及治疗效果具有联合影响作用未知。因此, 极有必要在不同 HBV 感染人群中对 IFN-λ 家族基因遗传多态性开展深入研究与探讨, 从而进一步证实其作用, 为 HBV 的预防和个体化治疗提供理论基础。

表 1 IFN-λ 家族基因遗传易感性与 HBV 感染的相关性研究总结

Table 1 Correlations between IFN-λ family genetic polymorphisms and HBV infection

SNP	Wild-type/ variant allele	Population	Samples	Patient characteristics	HBV genotypes	Association with HBV (Yes/No)	References
<i>IFN-λ3</i>							
<i>rs12979860</i>	C/T	European and Asian	205	+	A,B,C,D	Yes	[49]
		Caucasian	52	-	- ^b	Yes	[51]
		Asian and Caucasian	701	+,-	A,B,C,D	No	[52]
		Caucasian	70	- ^a	D	Yes	[53]
<i>rs12980275</i>	A/G	European and Asian	205	+	A,B,C,D	Yes	[49]
		Asian and White	701	+,-	A,B,C,D	No	[52]
		Caucasian	70	- ^a	D	Yes	[53]
<i>rs8099917</i>	T/G	Asian and Caucasian	701	+,-	A,B,C,D	No	[52]
		Chinese Han	140	- ^a	- ^b	Yes	[56]
<i>rs8105790</i>	T/C	Caucasian	70	- ^a	D	Yes	[53]
<i>IFN-λ4</i>							
<i>rs368234815</i>	ΔG/TT	Thai	254	+,-	B,C	No	[54]
		European	126	-	D	Yes	[55]
		Chinese Han	140	- ^a	- ^b	No	[56]
<i>rs117648444</i>	C/T	European	126	-	D	Yes	[55]

a: no survey about patient characteristics; b: no survey about HBV genotypes; +: HBeAg-positive; -: HBeAg-negative.

REFERENCES

- [1] Nicolini LA, Orsi A, Tatarelli P, et al. A global view to HBV chronic infection: evolving strategies for diagnosis, treatment and prevention in immunocompetent individuals. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(18): E3307.
- [2] W.H.O. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee, in WHO Guidelines on Hepatitis B and C Testing. 2017, World Health Organization Copyright © World Health Organization 2017, Geneva.
- [3] Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology*, 2009, 49(5 suppl): S13-S21.
- [4] Soriano V, Barreiro P, Benitez L, et al. New antivirals for the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Opin Investig Drugs*, 2017, 26(7): 843-851.
- [5] Zhang Z, Wang C, Liu Z, et al. Host genetic determinants of hepatitis B virus infection. *Front Genet*, 2019, 10: 696.
- [6] Akcay IM, Katrinli S, Ozdil K, et al. Host genetic factors affecting hepatitis B infection outcomes: insights from genome-wide association studies. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(30): 3347-3360.
- [7] Lazear HM, Schoggins JW, Diamond MS. Shared and distinct functions of type I and type III interferons. *Immunity*, 2019, 50(4): 907-923.
- [8] Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B*, 1957, 147(927): 258-267.
- [9] Kotenko SV, Gallagher G, Baurin VV, et al. IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat Immunol*, 2003, 4(1): 69-77.
- [10] Hamming OJ, Gad HH, Paludan S, et al. Lambda interferons: new cytokines with old functions. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2010, 3(4): 795-809.
- [11] Sheppard P, Kindsvogel W, Xu W, et al. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. *Nat Immunol*, 2003, 4(1): 63-68.
- [12] Prokunina-Olsson L, Muchmore B, Tang W, et al. A variant upstream of *IFNL3 (IL28B)* creating a new interferon gene *IFNL4* is associated with impaired clearance of hepatitis C virus. *Nat Genet*, 2013, 45(2): 164-171.
- [13] Donnelly RP, Kotenko SV. Interferon-lambda: a new addition to an old family. *J Interferon Cytokine Res*, 2010, 30(8): 555-564.

- [14] O'Brien TR, Prokunina-Olsson L, Donnelly RP. IFN- λ 4: the paradoxical new member of the interferon lambda family. *J Interf Cytokine Res*, 2014, 34(11): 829-838.
- [15] Gad HH, Dellgren C, Hamming OJ, et al. Interferon-lambda is functionally an interferon but structurally related to the interleukin-10 family. *J Biol Chem*, 2009, 284(31): 20869-20875.
- [16] Galani IE, Triantafyllia V, Eleminiadou EE, et al. Interferon- λ mediates non-redundant front-line antiviral protection against influenza virus infection without compromising host fitness. *Immunity*, 2017, 46(5): 875-890.e6.
- [17] Lazear HM, Daniels BP, Pinto AK, et al. Interferon- λ restricts West Nile virus neuroinvasion by tightening the blood-brain barrier. *Sci Transl Med*, 2015, 7(284): 284ra59.
- [18] Tian RR, Guo HX, Wei JF, et al. IFN- λ inhibits HIV-1 integration and post-transcriptional events *in vitro*, but there is only limited *in vivo* repression of viral production. *Antivir Res*, 2012, 95(1): 57-65.
- [19] Chen YQ, Wang YR, Tang RH, et al. Dendritic cells-derived interferon- λ 1 ameliorated inflammatory bone destruction through inhibiting osteoclastogenesis. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 414.
- [20] Li YY, Zhao L, Luo ZC, et al. Interferon- λ attenuates rabies virus infection by inducing interferon-stimulated genes and alleviating neurological inflammation. *Viruses*, 2020, 12(4): 405.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Hamming OJ, Terczyńska-Dyla E, Vieyres G, et al. Interferon lambda 4 signals via the IFN λ receptor to regulate antiviral activity against HCV and coronaviruses. *EMBO J*, 2013, 32(23): 3055-3065.
- [24] Eslam M, McLeod D, Kelaeng KS, et al. IFN- λ 3, not IFN- λ 4, likely mediates IFNL3-IFNL4 haplotype-dependent hepatic inflammation and fibrosis. *Nat Genet*, 2017, 49(5): 795-800.
- [25] Ray K. Deciphering the role of IFN λ subclasses in hepatic inflammation and fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(6): 326.
- [26] Romani S, Hosseini SM, Mohebbi SR, et al. Differential expression of innate immune response genes in clinical phases of chronic hepatitis B infection. *J Viral Hepat*, 2017, 24(9): 776-788.
- [27] Robek MD, Boyd BS, Chisari FV. Lambda interferon inhibits hepatitis B and C virus replication. *J Virol*, 2005, 79(6): 3851-3854.
- [28] Pagliaccetti NE, Chu EN, Bolen CR, et al. Lambda and alpha interferons inhibit hepatitis B virus replication through a common molecular mechanism but with different *in vivo* activities. *Virology*, 2010, 401(2): 197-206.
- [29] Sun H, Bi L, Zhou J, et al. Modulation of the function of dendritic cells in adolescents with chronic HBV infection by IFN- λ 1. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(2): 1743-1751.
- [30] Bockmann JH, Stadler D, Xia Y, et al. Comparative analysis of the antiviral effects mediated by type I and III interferons in hepatitis B virus-infected hepatocytes. *J Infect Dis*, 2019, 220(4): 567-577.
- [31] Makjaroen J, Somparn P, Hodge K, et al. Comprehensive proteomics identification of IFN- λ 3-regulated antiviral proteins in HBV-transfected cells. *Mol Cell Proteomics*, 2018, 17(11): 2197-2215.
- [32] Yamada N, Murayama A, Shiina M. Anti-viral effects of interferon- λ 3 on hepatitis B virus infection in cell culture. *Hepatol Res*, 2020, 50(3): 283-291.
- [33] Guo XY, Chen DK, Cai QX, et al. Minicircle DNA vector expressing interferon-lambda-3 inhibits hepatitis B virus replication and expression in hepatocyte-derived cell line. *BMC Mol Cell Biol*, 2020, 21(1): 6.
- [34] Cao YH, Zhang R, Zhang W, et al. IL-27, a cytokine, and IFN- λ 1, a type III IFN, are coordinated to regulate virus replication through type I IFN. *J Immunol*, 2014, 192(2): 691-703.
- [35] Giersch K, Homs M, Volz T, et al. Both interferon alpha and lambda can reduce all intrahepatic HDV infection markers in HBV/HDV infected humanized mice. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3757.
- [36] Cheng X, Xia Y, Serti E, et al. Hepatitis B virus evades innate immunity of hepatocytes but activates cytokine production by macrophages. *Hepatology*, 2017, 66(6): 1779-1793.
- [37] Cheng XM, Uchida T, Xia YC, et al. Diminished hepatic IFN response following HCV clearance triggers HBV reactivation in coinfection. *J Clin Investig*, 2020, 130(6): 3205-3220.

- [38] Zhang Z, Filzmayer C, Ni Y, et al. Hepatitis D virus replication is sensed by MDA5 and induces IFN- β / λ responses in hepatocytes. *J Hepatol*, 2018, 69(1): 25-35.
- [39] Tham CYL, Kah J, Tan AT, et al. Hepatitis delta virus acts as an immunogenic adjuvant in hepatitis B virus-infected hepatocytes. *Cell Rep Med*, 2020, 1(4): 100060.
- [40] Grzegorzewska AE, Świdarska MK, Mostowska A, et al. Antibodies to HBV surface antigen in relation to interferon- λ 3 in hemodialysis patients. *Vaccine*, 2016, 34(41): 4866-4874.
- [41] Grzegorzewska AE, Winnicka H, Warchoń W, et al. Correlations of indoleamine 2,3-dioxygenase, interferon- λ 3, and anti-HBs antibodies in hemodialysis patients. *Vaccine*, 2018, 36(30): 4454-4461.
- [42] Grzegorzewska AE, Świdarska MK, Marcinkowski W, et al. Polymorphism *rs368234815* of *interferon- λ 4* gene and generation of antibodies to hepatitis B virus surface antigen in extracorporeal dialysis patients. *Expert Rev Vaccines*, 2020, 19(3): 293-303.
- [43] Song Y, Shen Y, Xia X, et al. Association between genetic polymorphisms of the *IL28B* gene and leukomonocyte in Chinese hepatitis B virus-infected individuals. *PeerJ*, 2017, 5: e4149.
- [44] Zhang Y, Zhu SL, Chen J, et al. Meta-analysis of associations of *interleukin-28B* polymorphisms *rs8099917* and *rs12979860* with development of hepatitis virus-related hepatocellular carcinoma. *Oncotargets Ther*, 2016, 9: 3249-3257.
- [45] Qin S, Wang J, Zhou C, et al. The influence of *interleukin 28B* polymorphisms on the risk of hepatocellular carcinoma among patients with HBV or HCV infection: an updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(38): e17275.
- [46] Zhao J, Zhang X, Fang L, et al. Association between *IL28B* polymorphisms and outcomes of hepatitis B virus infection: a meta-analysis. *BMC Med Genet*, 2020, 21(1): 88.
- [47] Chen H, Fan JH, Chen WX, et al. Association of *HLA-DQ* and *IFNL4* polymorphisms with hepatitis B virus infection and clearance. *Chin J Hepatol*, 2017, 25(7): 506-511.
- [48] Ma N, Zhang X, Yang L, et al. Role of functional *IFNL4*, *IFNLRI*, *IFNA*, *IFNAR2* polymorphisms in hepatitis B virus-related liver disease in Han Chinese population. *J Viral Hepat*, 2018, 25(3): 306-313.
- [49] Sonneveld MJ, Wong VW, 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.e1.
- [50] Galmozzi E, Viganò M, Lampertico P. Systematic review with meta-analysis: do *interferon lambda 3* polymorphisms predict the outcome of interferon-therapy in hepatitis B infection? *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(6): 569-578.
- [51] Domagalski K, Pawłowska M, Zalesna A, et al. Impact of *IL28B* and *OAS* gene family polymorphisms on interferon treatment response in Caucasian children chronically infected with hepatitis B virus. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(41): 9186-9195.
- [52] Wei L, Wedemeyer H, Liaw YF, et al. No association between *IFNL3 (IL28B)* genotype and response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-positive or -negative chronic hepatitis B. *PLoS One*, 2018, 13(7): e0199198.
- [53] Vergori A, Rossetti B, Vicenti I, et al. Analysis of genetic and viral determinants of HBsAg levels in patients with chronic HBV infection. *Le Infezioni Med: Rivista Period Di Eziologia Epidemiol Diagn Clin E Terapia Delle Patologie Infettive*, 2020, 28(4): 576-586.
- [54] Limothai U, Wasitthankasem R, Poovorawan Y, et al. Single nucleotide polymorphism of *interferon lambda-4* gene is not associated with treatment response to pegylated interferon in Thai patients with chronic hepatitis B. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(13): 5515-5519.
- [55] Galmozzi E, Facchetti F, Grossi G, et al. *IFNL4 rs368234815* and *rs117648444* variants predict off-treatment HBsAg seroclearance in IFN-treated HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. *Liver Int*, 2018, 38(3): 417-423.
- [56] 张迎明, 申爽, 田飞, 等. *IFNL4* 和 *IL-28B* 基因多态性检测评估慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗应答价值分析. *实用肝脏病杂志*, 2019, 22(6): 828-831.
- Zhang YM, Shen S, Tian F, et al. Prediction of response to peginterferon alfa-2a by blood *IFNL4* and *IL-28B* gene polymorphisms in patients with chronic hepatitis B. *J Pract Hepatol*, 2019, 22(6): 828-831 (in Chinese).

(本文责编 郝丽芳)