

• 论 著 •

IL-28B 基因 rs129798600 多态性治疗 HCV 基因型 1 患者早期应答的关系

许建平, 邱永辉

(广东省河源市源城人民医院检验科 517000)

摘要:目的 探讨在白细胞介素 28B(IL-28B)基因多态性基础上对丙型肝炎病毒(HCV)基因型 1 患者的持续性病毒学应答(SVR)做出的预测,为患者治疗提供科学参考依据。方法 应用荧光定量聚合酶链反应(PCR)检测 HCV 定量值;使用基因测序方法检测 rs129798600 的基因型。结果 发生完全早期病毒性应答(cEVR)患者的年龄显著低于未发生 cEVR(Non-cEVR)患者,而男性比例与丙氨酸转氨酶水平则显著高于后者;IL-28B 基因型 CC 和年龄小于 40 岁为发生 cEVR 的独立相关因素。结论 HCV rs129798600 位点 CT 基因型的患者,则可以考虑对年龄小于 40 岁的患者进行 PEG-IFN 联合利巴韦林治疗,而对其他患者可以进行三联治疗。

关键词:丙型肝炎; 多态性; 干扰素; 利巴韦林

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.23.018

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)23-3288-03

Research of IL-28B gene rs129798600 polymorphism in the treatment of HCV genotype 1 patients with early response

XU Jianping, KUANG Yonghui

(Yuancheng People's Hospital Heyuan City, Heyuan, Guangdong 517000, China)

Abstract:Objective To explore the prediction of sustained virological response(SVR)in the patients with hepatitis C virus (HCV)genotype 1 based on the polymorphism of IL-28B gene to provide scientific reference basis for the treatment of the patients. **Methods** the quantitative value of HCV was detected by fluorescence quantitative PCR method, and the genotype of rs129798600 was detected by gene sequencing method. **Results** The age in the patients with cevr was significantly lower than that in the patients with no cevr(Non-cEVR), while the male proportion and the level of ALT level were significantly higher than those in the latter; IL-28B genotype CC and age less than 40 years old were independent related factors of cEVR occurrence. **Conclusion** In the patients with HCV rs129798600 site CT genotype, it can be considered that the PEG-IFN combined RBV treatment is conducted in the patients aged less than 40 years old, while the other patients could be treated by the triple therapy.

Key words: HCV; polymorphism; interferon; ribavirin

丙型肝炎是一种主要经血液传播的疾病,80%的丙型肝炎病毒(HCV)感染者可发展成慢性肝炎,如果不治疗大多数患者在 20 年后可发展成肝硬化,少数可发展成肝癌(HCC),故 HCV 是严重威胁人类健康的社会和公共卫生问题,其治疗也成为非常紧迫的问题^[1-2]。影响 HCV 治疗效果的因素既有宿主因素,也有病毒因素。宿主因素包括白细胞介素 28B(IL-28B)基因多态性、年龄、性别、种族、肝纤维化程度和肥胖等,病毒因素包括 HCV 基因型、病毒载量、治疗过程中病毒的动力学等^[3]。其中 IL-28B 基因多态性是慢性丙型肝炎(CHC)患者治疗持续病毒学应答(SVR)最强的预测因素^[4-5]。

本研究回顾性分析感染 HCV 基因型 1 的中国 CHC 患者 rs129798600 基因多态性与完全早期病毒性应答(cEVR)的关系,探讨在 IL-28B 基因多态性基础上对 HCV 基因型 1 患者的持续性病毒学应答(SRV)做出进一步的预测,为治疗前剔除难治性患者提供科学参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究的所有对象来自广东省河源市人民医院 2009 年 5 月至 2015 年 4 月的门诊患者。诊断标准符合 2004 年中华医学会肝病学会制定的《丙型肝炎防治指南》中的规定。纳入标准:HCV 抗体阳性且 HCV RNA 阳性;未接

受过针对 CHC 的治疗;具有实验室检测资料;具备全血和血清标本可进行 IL-28B 和 HCV 基因分型检测;接受聚乙二醇干扰素(PEG-IFN)联合利巴韦林(RBV)标准治疗且具有基线和第 12 周 HCV 定量数据。排除标准:人类免疫缺陷病毒(HIV)及其他肝炎病毒感染;酒精性或药物性肝病。选择其中 HCV 基因型 1 的患者共 356 例进行分析。cEVR 的判断标准为治疗第 12 周 HCV RNA 较治疗前下降大于 2 Log;SVR 的判断标准为治疗结束之后 12 周或者 24 周 HCV RNA 检测不到。标本收集及核酸提取:所有标本均在患者治疗前进行收集并分装保存于一 80 ℃。基因组 DNA 及 HCV RNA 采用 Qia-gen 离心柱试剂盒,按照说明书进行操作。所有参与患者签署知情同意书并获医院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 血球计数仪及配套试剂由日本希森美康公司提供,全自动生化分析仪由日本日立公司生产,配套试剂由上海复星诊断提供。荧光定量聚合酶链反应(PCR)仅为美国 ABI 公司产品 7500。基因组 DNA 及 HCV RNA 提取试剂盒为深圳凯杰生物技术公司产品。HCV RNA 采用实时荧光定量 PCR 试剂盒为深圳凯杰生物技术公司产品,检测下限为 100 IU/mL。

1.3 方法 IL-28B 与 HCV 基因分型:IL-28B 及 HCV 基因

分型采用测序法检测,测序的引物提供给 Invitrogen 公司合成;提取好的 IL-28B DNA 和 HCV RNA 直接送 Invitrogen 公司进行测序及结果分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。等位基因频率进行哈代-温伯格平衡分析。分类变量采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。连续变量之间的比较采用 t 检验。各因素与 SVR 的关系采用多元 Logistic 回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者基本特征比较 发生 cEVR 患者的年龄显著低于未发生 cEVR (Non-cEVR) 患者,而男性比例与丙氨酸转氨酶 (ALT) 水平则显著高于后者,其他指标差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 cEVR 与 Non-cEVR 患者的基本资料					
参数	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	男 [<i>n</i> (%)]	体质量指数 ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	ALT ($\bar{x}\pm s$,U/L)
cEVR	230	40.25±11.45	148(55.8)	23.35±4.06	69.95±71.35
Non-cEVR	126	54.74±15.11	56(38.9)	23.25±3.05	54.34±44.23
t 或 χ^2		7.56	6.591	3.17	2.02
<i>P</i>		0	0.004	0.065	0.031

2.2 患者各项指标异常率比较 患者中小于 40 岁、男性、IL-28B 基因型 CC、HCV RNA 小于 40 000 IU/mL、ALT>90 U/L、其他各项指标处于正常参考范围以外(异常)的患者比例见表 2。cEVR 患者中小于 40 岁、男性、IL-28B 基因型 CC、ALT>90 U/L 比例显著高于 Non-cEVR 患者。

表 2 cEVR 与 Non-cEVR 患者各项指标 异常率比较[<i>n</i> (%)]						
参数	<i>n</i>	年龄 (<40 岁)	男	IL-28B (CC 型)	HCV RNA	ALT (>90 U/L)
cEVR	230	125(44.8)	148(55.8)	212(86)	67(26.1)	65(23.6)
Non-cEVR	126	31(15.1)	56(38.9)	144(67)	27(22.8)	25(15.1)
χ^2		29.245	6.591	6.591	1.31	3.651
<i>P</i>		0	0.004	0.002	0.436	0.041

2.3 与 cEVR 相关的独立因素 以 cEVR 为因变量,患者中小于 40 岁、男性、IL-28B 基因型 CC、HCV RNA 小于 40 000 IU/mL、ALT 大于 90 U/L、其他各项指标异常为自变量进行 Logistic 条件回归分析,只有 IL-28B 基因型 CC 和年龄小于 40 岁为发生 cEVR 的独立相关因素。见表 3。

表 3 cEVR 相关因素的多元 Logistic 条件回归分析			
参数	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
年龄(<40 岁)	0.000	4.381	2.147~8.109
IL-28B(CC 型)	0.000	2.731	1.207~4.617

3 讨 论

目前针对 CHC 的标准治疗方案为聚乙二醇干扰素(PEG-IFN)联合利巴韦林(RBV),但 SVR 的患者只有 54%~63%,感染 HCV 基因型 1 的患者 SVR 率仅为 40%~50%^[1-2]。

2006 年一项根据早期病毒学应答的差异而采用不同疗程治疗基因 1 型 CHC 的研究,在基因 1 型患者中,A 组和 B 组的 SVR 分别只有 28%和 44%^[4-6]。

以往的研究表明,PEG-IFN 联合 RBV 治疗 CHC 的主要影响因素为 HCV 基因型,感染 HCV 基因型 1 的患者 SVR 显著低于感染其他基因型的患者^[1]。但在中国 IL-28B 基因多态性是影响治疗效果的最重要因素,中国人感染 HCV 基因型 1 的患者 SVR 却显著高于欧美人群^[5]。其原因是患者 IL-28B 基因 rs129798600 位点 CC 型 CHC 患者接受 PEG-IFN 联合 RBV 治疗时具有更高的 SVR^[4],中国人 CC 型频率显著高于 CT 型频率,而 SVR 最差的 TT 型在中国人群中比例极低^[7]。即便 IL-28B 基因 rs129798600 位点 CC 型具有更高的 SVR,仍然有相当比例的 HCV 基因型 1 且 rs129798600 位点 CC 型的 CHC 患者无法产生 SVR。鉴于 cEVR 是 SVR 非常重要的指标,也是判断治疗是否有效的基本依据,本文分析了 HCV 基因型 1 患者接受 PEG-IFN 联合 RBV 治疗时 cEVR 与患者年龄、性别、rs129798600 基因型、HCV RNA 载量以及常规肝功能指标的关系,发现年龄和 rs129798600 基因型与 cEVR 独立相关,这一结论与其他研究一致^[5,8]。

本研究结果表明,rs129798600 位点 CT 型患者,则可以考虑对年龄小于 40 岁的患者进行 PEG-IFN 联合 RBV 治疗,对其他患者进行三联治疗。然而,本研究结果仅仅是初步结果,这一方案是否具有临床应用价值还需要大量的临床验证进行支持。美国肝脏病学会于 2011 年的更新指南中推荐采用三联疗法进行治疗,即在 PEG-IFN 和 RBV 联合治疗的基础上增加直接抗病毒治疗^[9]。即使采用三联疗法,IL-28B 基因多态性仍然是影响治疗效果的最重要因素^[10]。考虑到三联疗法的昂贵成本、不良反应及可能出现的病毒耐药,对 HCV 基因型 1 的患者在治疗之前进行分类,选择合适的患者接受合适的治疗方案,在临床上具有重要意义。

总之,本研究结果初步表明,IL-28B 基因多态性可以为感染 HCV 基因型 1 的 CHC 患者的治疗方案提供进一步的信息,对 CHC 患者的个性化治疗具有重要参考价值。

参考文献

[1] Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection[J]. N Engl J Med, 2002, 347(13): 975-982.

[2] Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2a plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial[J]. Lancet, 2001, 358(9286): 958-965.

[3] Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update[J]. Hepatology, 2009, 49(4): 1335-1374.

[4] Balagopal A, Thomas DL, Thio CL. IL-28B and the control of hepatitis C virus infection[J]. Gastroenterology, 2010, 139(6): 1865-1876.

[5] 廖祥伟, 凌云, 李新华, 等. 宿主 IL-28B 基因型联合病毒基因型对慢性丙型肝炎抗病毒疗效的预测[J]. 中国病毒病杂志, 2011, 1(1): 35-40.

(下转第 3292 页)