

# 干扰素诱导抗病毒蛋白基因多态性与慢性丙型肝炎疗效的相关性

邹梦娜, 黄雁翔, 李卓, 马丽娜, 林尊慧, 郭向华, 曹振环, 陈新月

邹梦娜, 马丽娜, 曹振环, 陈新月, 首都医科大学附属北京佑安医院国际医疗部 北京市 100069  
黄雁翔, 李卓, 林尊慧, 郭向华, 首都医科大学附属北京佑安医院, 北京市卫生局肝炎研究所 北京市 100069  
首都医学发展科研基金资助项目, No. 2005-3057  
通讯作者: 陈新月, 100069, 北京市, 首都医科大学附属北京佑安医院国际医疗部. chenxy6350639@yahoo.com.cn  
收稿日期: 2008-02-20 修回日期: 2008-04-09  
接受日期: 2008-04-16 在线出版日期: 2008-07-08

## Association between single nucleotide polymorphism of IFN-induced antiviral protein genes and curative effect of antiviral treatment in chronic hepatitis C patients

Meng-Na Zou, Yan-Xiang Huang, Zhuo Li, Li-Na Ma, Zun-Hui Lin, Xiang-Hua Guo, Zhen-Huan Cao, Xin-Yue Chen

Meng-Na Zou, Li-Na Ma, Zhen-Huan Cao, Xin-Yue Chen, International Medical Department, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China  
Yan-Xiang Huang, Zhuo Li, Zun-Hui Lin, Xiang-Hua Guo, Institute of Hepatitis, Bureau of Beijing Health, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: the Capital Medical Development Science Research Program, No. 2005-3057  
Correspondence to: Xin-Yue Chen, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China. chenxy6350639@yahoo.com.cn  
Received: 2008-02-20 Revised: 2008-04-09  
Accepted: 2008-04-16 Published online: 2008-07-08

### Abstract

**AIM:** To investigate effects of single nucleotide polymorphism (SNP) of interferon-induced antiviral protein on therapeutic effects of antiviral therapy for hepatitis C.

**METHODS:** A total of 168 chronic hepatitis C (CHC) patients were enrolled into the randomized trial of both interferon and pegylated interferon in combination with ribavirin antiviral treatments for 52 wk, with a 26-week follow-up. Sustained virological response (SVR) was

evaluated then. Peripheral blood samples were collected at base line. Viral genotype was determined using PCR and viral load was determined using fluorescent quantitative PCR. And SNP in antiviral protein MxA gene promoter at nt-88, nt-123 and PKR-activated eIF-2 $\alpha$ -reg2 sites were examined by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP).

**RESULTS:** There were significant differences in curative effect between CHC patients with GT or TT genotype and those with GG genotype ( $\chi^2 = 6.862, P = 0.012; \chi^2 = 12.941, P = 0.001$ , respectively). No significant difference was found between GT and TT genotypes. The curative effect in CHC patients with either CA genotype or AA genotype was better than those with CC genotype ( $\chi^2 = 5.818, P = 0.020; \chi^2 = 4.498, P = 0.046$ ). No significant difference was found between CA and AA genotypes. Statistic analysis revealed no significant difference in curative effect between genotype of regulatory region 2 of the eIF-2 $\alpha$  gene (A/G) and AG or GG genotypes.

**CONCLUSION:** Patients who carry MxA gene with TT or GT genotype at promoter nt-88 have better curative effect than those with GG genotype when treated with IFN. AA or AC genotype at MxA -123 is better than CC genotype. Genotype at of eIF-2 $\alpha$ -reg2 site is not correlated with IFN treatment response in CHC patients.

**Key Words:** Chronic hepatitis C; Interferon; Single nucleotide polymorphism; Myxovirus resistance; Eukaryotic initiation factor-2 alpha

Zou MN, Huang YX, Li Z, Ma LN, Lin ZH, Guo XH, Cao ZH, Chen XY. Association between single nucleotide polymorphism of IFN-induced antiviral protein genes and curative effect of antiviral treatment in chronic hepatitis C patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(19): 2175-2180

### 摘要

**目的:** 探讨干扰素(IFN)诱导抗病毒蛋白基因多态性对慢性丙型肝炎抗(CHC)病毒治疗疗效的影响。

### 背景资料

丙型肝炎呈世界性流行, 目前我国慢性丙型肝炎(CHC)患者约有3600万。HCV感染是我国乃至全球重要的健康问题之一。目前, 干扰素(IFN)是丙型肝炎抗病毒治疗唯一有效的药物, 利巴韦林可协同作用。然而, 同样应用IFN治疗的患者往往应答差异很大。近年随着对HCV研究的开展, HCV基因型, 病毒载量和肝纤维化程度被认为与IFN治疗的疗效有关。但除以上因素外, 宿主遗传因素如细胞信号转导通路上众多基因的单核苷酸多态性(SNP)也是影响IFN应答的重要因素。

### 同行评议者

唐霓, 副研究员, 重庆医科大学; 曹洁, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学微生物学教研室

## ■相关报道

人类基因组计划研究提示:人类基因的同源性为99.9%,仅0.1%的差异就决定了人们遗传性状的不同、对某些疾病易感性的不同以及对某些药物治疗反应效果的不同,而这些差异集中表现在“SNP”的差异。通过对SNP的研究,可从基因水平揭示不同个体间生物活性物质的功能及效应存在差异的本质,为临床与遗传相关的疾病提供基因诊断依据,还可以预测不同个体对某些药物疗效的反应性,并用来指导个体化治疗。

**方法:** 168例CHC患者给予IFN:包括聚乙二醇IFN(PEGIFN)和普通IFN,联合利巴韦林治疗52 wk,随访26 wk,评价持续病毒学应答(SVR)情况。于基线时留取患者外周血标本,应用多聚酶链反应(PCR)检测病毒基因型,荧光定量聚合酶链反应法测定病毒载量,同时采用多聚酶链反应-限制片段长度多态性(PCR-RFLP)的分析方法,检测患者抗病毒蛋白的MxA-88,-123位点及eIF-2 $\alpha$ -reg2的SNP。

**结果:** CHC患者中GT型、TT型与GG型疗效比较,差异均有统计学意义( $\chi^2 = 6.862, P = 0.012; \chi^2 = 12.941, P = 0.001$ )。GT型与TT型的比较,差异不显著。CA型和AA型与CC型患者疗效比较,差异均有统计学意义( $\chi^2 = 5.818, P = 0.020; \chi^2 = 4.498, P = 0.046$ )。但CA型与AA型的比较,差异不显著。eIF-2 $\alpha$ -reg2位点(A/G),基因型AA与基因型为AG或GG的患者IFN疗效比较,差异没有统计学意义。

**结论:** MxA-88为TT或GT型比GG型患者对IFN反应性好, MxA-123为AA或AC型比CC型疗效好。eIF-2 $\alpha$ -reg2位点基因型与CHC IFN疗效无相关性。

**关键词:** 慢性丙型肝炎; 干扰素; 单核苷酸多态性; 黏病毒抵抗蛋白A; 真核细胞起始因子

邹梦娜, 黄雁翔, 李卓, 马丽娜, 林尊慧, 郭向华, 曹振环, 陈新月. 干扰素诱导抗病毒蛋白基因多态性与慢性丙型肝炎疗效的相关性. 世界华人消化杂志 2008; 16(19): 2175-2180  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2175.asp>

## 0 引言

干扰素(interferon, IFN)是目前治疗慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)的主要药物,但同样应用IFN治疗的个体存在应答差异。近年HCV基因型,病毒载量和治疗方案等因素被认为与IFN治疗的疗效有关。但除以上因素外,宿主遗传因素如抗病毒蛋白基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)也是影响IFN应答的重要因素<sup>[1]</sup>。双链RNA激活的蛋白激酶(double strand RNA activated protein kinase, PKR)和黏病毒抵抗蛋白A(myxovirus resistance A, MxA)就是IFN诱导产生的抗病毒蛋白<sup>[2]</sup>, MxA蛋白的抗病毒机制是其在与病毒的核糖核蛋白体中的核蛋白紧密结合后活化,活化的MxA发挥对病毒核衣壳的水解作用<sup>[3]</sup>。PKR是一种RNA依赖性蛋白激酶,他可使真核细胞翻译起始因子-2 $\alpha$ (eukaryotic initiation factor-2 $\alpha$ , eIF-2 $\alpha$ )磷

酸化失活,而使病毒蛋白质的翻译不能进行,从而起到抗病毒的作用<sup>[4]</sup>。因此,我们选择IFN诱导的MxA启动子和PKR活化的真核细胞翻译起始因子(eIF)基因作为研究切入点,探讨IFN种类、病毒因素和宿主遗传因素对CHC疗效的影响。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 按知情同意原则,开放非随机选择于2004-12/2006-07在我院住院的CHC患者,入组211例,年龄16-70岁,均为汉族。诊断标准符合2004年《丙型肝炎防治指南》<sup>[5]</sup>诊断的慢性丙型肝炎,且荧光定量PCR检测HCV RNA $>8 \times 10^7$  copies/L。并通过血清学检测排除其他肝炎病毒所致的慢性肝炎、失代偿期肝硬化等。Taq DNA酶、dNTP、DNA marker购自北京鼎国生物工程有限公司。限制性核酸内切酶Hha I、Pst I、Ssp I均购自北京友谊中联公司代售的NEB公司产品。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方案:** 所有患者均用IFN联合利巴韦林(ribavirin, RBV)治疗, RBV的用法均为800 mg/d, po。其中使用PEGIFN者为PEGIFN组,使用普通IFN $\alpha$ 者为普通IFN组。PEGIFN组应用PEG IFN $\alpha$  180  $\mu$ g或135  $\mu$ g, 1次/wk, sc; 普通组应用IFN $\alpha$  5 MIU, 隔天一次, sc。疗程52 wk, 停药随访26 wk。持续病毒学应答(sustained virological response, SVR): 即治疗结束并随访26 wk时定量HCV RNA $<8 \times 10^7$  copies/L。非持续病毒学应答(non-sustained virological response, NSVR): 除SVR外任意一种情况。

**1.2.2 检测方法:** 患者外周静脉抗凝血2 mL, 采用常规的酚-氯仿法提取患者外周静脉血白细胞基因组DNA<sup>[6]</sup>。通过美国国家生物信息中心(NCBI)的GenBank获取eIF-2 $\alpha$ -reg 2和MxA启动子基因序列及相应位点的SNP信息,应用primer5.0设计合适的引物序列,引物由赛百盛生物工程有限公司合成。eIF-2 $\alpha$ -reg 2引物序列F: 5'-tgcttgct agttgtttccac-3', R: 5'-gccatgtacatcacaggttactg-3'。MxA启动子-88和-123引物序列相同F: 5'-acacacccgtttccaccctggagagccag-3', R: 5'-tgcgcagtgctgg agtgcggcctccgctct-3'。取上述不同患者的DNA提取液5  $\mu$ L, 上下游引物各1.2  $\mu$ L(10 pmol/L), 10 mmol/L dNTPs 2.4  $\mu$ L, MgCl<sub>2</sub> 2.4  $\mu$ L(25 mmol/L), 10 $\times$ PCR缓冲液3  $\mu$ L, Taq DNA酶1  $\mu$ L( $2 \times 10^6$  U/L), 补去离子水至总体积30  $\mu$ L, 按下列条件进行PCR扩增: 94 $^{\circ}$ C预变性5 min, 94 $^{\circ}$ C变性30

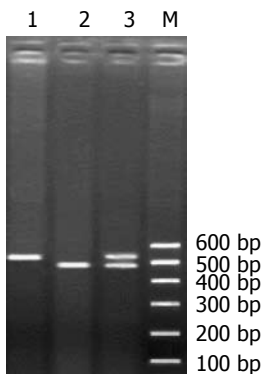


图1 MxA启动子-88位点基因多态性分析. M: DNA marker; 1: TT纯合型; 2: GG纯合型; 3: GT杂合型.

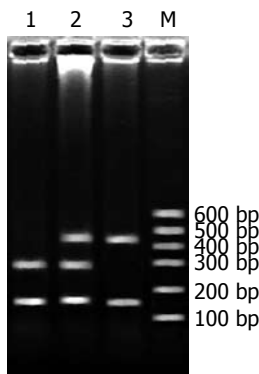


图2 MxA启动子-123位点基因多态性分析. M: DNA marker; 1: CC纯合型; 2: CA杂合型; 3: AA纯合型.

**■创新盘点**  
本文选择IFN诱导的MxA启动子和PKR活化的真核细胞翻译起始因子(eIF)基因作为研究切入点,探讨IFN种类、病毒因素和宿主遗传因素对CHC疗效的影响.

s, 58°C(eIF)或60°C(MxA)退火30 s, 72°C延伸1 min, 循环数为35, 最后72°C延伸7 min. 取PCR产物8 μL, 20 g/L的琼脂糖凝胶电泳, 在紫外灯下鉴定预期PCR产物片段大小. PCR产物10 μL, 10×缓冲液2 μL, 限制性内切酶(MxA-88: *Hha* I; MxA-123:*Pst* I; eIF-2α-reg 2: *Ssp* I) 1 μL(2×10<sup>6</sup> U/L), 10×BSA 2 μL, 6×染料3 μL, 补去离子水构成总体积20 mL反应体系. 该反应体系在37°C酶切4 h. 酶切产物20 μL用20 g/L的琼脂糖凝胶电泳, 在紫外灯下参照DNA marker鉴定酶切片段.

**统计学处理** 应用SPSS10.0统计软件, 采用χ<sup>2</sup>检验. 用Logist回归进行多因素分析. 统计学显著性检验为双侧, P<0.05为统计学显著性.

2 结果

2.1 治疗情况 入组的211例CHC患者中有168例患者完成预定疗程及随访计划, 按照预定标准判定疗效如下: 获得SVR者为79例(47.0%), 非持续病毒学应答(NSVR)有89例(53.0%).

2.2 IFN种类对疗效的影响 根据患者应用的IFN种类不同, 分为PEGIFN组59例(35.1%), 普通IFN组109例(64.9%). PEGIFN组和普通组SVR率分别为59.3%(35/59)和40.4%(44/109), 差异有统计学意义(P = 0.023).

2.3 病毒因素(HCV基因型、HCV病毒载量)对疗效的影响 于基线检测病毒载量和病毒基因型, HCV为1型的为48.2%(81例), 均为1b型; 2型为30例(20.9%), 其中2a型28例, 2b型2例, 型别未知57例(33.9%). 1型SVR 24例(29.6%)与2型SVR19例(63.3%)比较, 差异有统计学意义(P = 0.002). 本文中病毒载量≤10<sup>7</sup> copies/L定义为低病毒载量(low viral load, LVL)组, 以病毒载量>10<sup>7</sup> copies/L定义为高病毒载量(high viral load, HVL)组, 其中LVL有61例(36.3%), HVL有107例(63.7%). HVL组SVR 35例(32.7%)与LVL组SVR 44例(72.1%)比较, 差异有统计学意义(P = 0.000). 对

病毒基因型和病毒载量之间的相关性进行分析: 病毒基因1b型中HVL占82.7%, 2型患者中HVL仅占43.3%, 差异有统计学意义(P = 0.000), 提示1型患者较2型患者容易合并高病毒载量.

2.4 宿主抗病毒蛋白基因多态性对疗效的影响

2.4.1 MxA启动子-88位点SNP及其与IFN疗效的关系: *Hha* I 限制性酶切MxA启动子扩增产物的结果如图1. 168例CHC患者中MxA启动子-88位点基因型频率: GG型56例(33.3%); TT型36例(21.4%); GT型76例(45.2%)(表1). 三组基因型(GG、TT、GT)患者IFN疗效比较, 总体上差异有统计学意义(P = 0.001), 将不同基因型对疗效的影响进行两两比较: GT型与GG型疗效比较差异有统计学意义(χ<sup>2</sup> = 6.862, OR: 2.635, 95% CI: 1.265-5.489, P = 0.012); TT型与GG型患者疗效比较, 差异有统计学意义(χ<sup>2</sup> = 12.941, OR: 5.000, 95% CI: 2.026-12.341, P = 0.001); 但GT型与TT型的疗效比较, 差异无统计学意义(χ<sup>2</sup> = 2.339, OR: 0.527, 95% CI: 0.231-1.204, P = 0.155).

2.4.2 MxA启动子-123位点SNP及其与IFN疗效的关系: *Pst* I 限制性酶切MxA启动子扩增产物的结果见图2. MxA启动子-123位点基因型频率: CC型60例(35.7%); AA型16例(9.5%); CA型92例(54.8%)(表1). 三组基因型患者疗效比较, 总体而言, 差异有统计学意义(P = 0.024). 各基因型之间两两比较IFN应答效果显示: CA型、AA型患者分别与CC型患者疗效比较, 差异均有统计学意义(χ<sup>2</sup> = 5.818, OR: 2.279, 95% CI: 1.160-4.477, P = 0.020; χ<sup>2</sup> = 4.498, OR: 3.333, 95% CI: 1.060-10.482, P = 0.046). 但CA型与AA型的比较, 差异无统计学意义(χ<sup>2</sup> = 0.469, OR: 1.463, 95% CI: 0.491-4.358, P = 0.155).

2.4.3 eIF-2α-reg 2位点SNP及其与IFN疗效的关系: *Pst* I 限制性酶切eIF-2α-reg 2扩增产物的结果见图3. eIF-2α-reg 2位点基因型频率: AA型146例(86.9%); GG型4例(2.4%); AG型18例

### 应用要点

本研究为CHC预后判断及基因治疗提供了理论依据和新的思路。

表 1 各检测基因型与IFN疗效的关系

Promoter site	Type	<i>n</i>	SR(%)	NSR(%)	$\chi^2$	<i>P</i>
MxA启动子-88	GG	56	16(28.6)	40(71.4)	13.792	0.001
	TT	36	24(66.7)	12(33.3)		
	GT	76	39(51.3)	37(48.7)		
MxA启动子-123	CC	60	20(33.3)	40(66.7)	7.489	0.024
	AA	16	10(62.5)	6(37.5)		
	CA	92	49(53.3)	43(46.7)		
eIF-2 $\alpha$ -reg 2	AA	146	69(47.3)	77(52.7)	0.025	1.000
	GG	4	3(75.0)	1(25.0)		
	AG	18	14(58.3)	10(41.67)		
MxA启动子-88/123	GG/CC	48	12(25.0)	36(75.0)	11.257	0.004
	TT/AA	14	9(64.3)	5(35.7)		
	GT/AC	69	36(52.2)	33(47.8)		

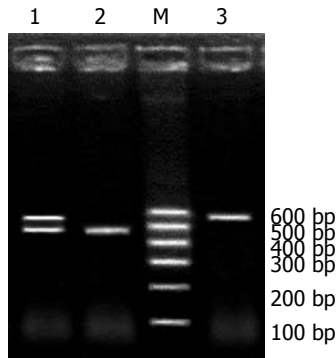


图 3 eIF-2 $\alpha$ -reg 2位点基因多态性分析. M: DNA marker; 1: AG杂合型; 2: AA纯合型; 3: GG纯合型.

(10.7%)(表1). 因GG例数少, 对统计的准确性有影响. 因此将GG与AG合并, 与AA进行统计学分析, 基因型AA与基因型为AG或GG的患者IFN疗效比较, 差异没有统计学意义( $P>0.05$ ).

2.4.4 MxA启动子上-123, -88连锁不平衡与SVR的关系: MxA-88, -123两个SNPs存在连锁不平衡, 连锁不平衡是指特殊等位基因的优先联合, 一个等位基因与其相邻近基因座上特异等位基因联合的频率要高于偶然发生的预测值. MxA-88位为GG, 其-123位为CC的占85.7%; -88位为GT, -123位点为AC的占87.1%; -88位为TT, 则-123位点为AA的占39.9%, 均高于偶然发生的预测值. 因此MxA-88/-123联合位点为GG/CC、TT/AA、AC/GT的是连锁不平衡的优先联合. 将这优先联合(GG/CC、TT/AA、AC/GT)与SVR相关性进行分析: 总体上差异有统计学意义( $P = 0.004$ , 表1). 对存在连锁不平衡的MxA-88/-123不同基因型联合之间两两比较IFN应答效果显示: GT/CA、TT/AA患者分别与GG/CC患者疗效比较, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 8.640$ ,  $OR: 3.273$ , 95% CI: 1.461-7.329,  $P = 0.004$ ;  $\chi^2 = 7.468$ ,  $OR:$

5.400, 95% CI: 1.511-19.297,  $P = 0.010$ ). GT/CA与TT/AA患者疗效比较, 差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.688$ ,  $OR: 1.650$ , 95% CI: 0.502-5.429,  $P = 0.558$ ).

2.5 多因素Logist回归分析 用Logist回归分析病毒基因型、病毒载量、IFN种类、MxA-88, MxA-123, MxA-88/-123基因型联合对CHC疗效的影响. MxA-88与MxA-123存在连锁不平衡, 同时入方程会出现回归系数反常等现象, 因此可只将MxA-88做为遗传易感性的代表因素纳入方程, 结果显示: HCV基因型( $OR: 3.814$ , 95% CI: 1.337-10.883,  $P = 0.012$ )、IFN种类( $OR: 2.744$ , 95% CI: 1.133-6.647,  $P = 0.025$ )、及MxA-88基因型( $OR: 2.471$ , 95% CI: 1.284-4.757,  $P = 0.007$ )对SVR的独立影响具有统计学意义. 病毒载量对SVR的独立影响无统计学意义( $OR: 2.254$ , 95% CI: 0.812-6.260,  $P = 0.119$ ).

### 3 讨论

为探索疗效的影响因素, 我们对病毒基因型、病毒载量、IFN种类和宿主遗传易感性等诸多因素进行分析. 本文168例CHC患者经IFN联合利巴韦林治疗有79例(47.0%)获得持续病毒学应答, 另89例(53.0%)未达到持续病毒学应答.

Reddy *et al*报道<sup>[7]</sup>, PEGIFN治疗CHC的疗效优于普通IFN, 本研究结果与此类似. 聚乙二醇组SVR显著高于普通IFN组( $P = 0.023$ ), 因为普通IFN半衰期短, 存在“峰-谷”效应. 而PEGIFN是在IFN分子上交联了大分子PEG, 半衰期增加了大约10倍, 造成对病毒的持续抑制, 因而可以提高疗效. 所以是PEGIFN较普通IFN疗效好, 并且用Logist回归分析得, PEGIFN是SVR的独立影

响因素.

HCV病毒因素对丙肝治疗的疗效也有显著影响. Hadziyannis *et al*<sup>[8]</sup>报道CHC患者基因1型的SVR率显著低于基因2型的患者. 本研究中SVR率在1型和2型中分别为29.6%和63.3%, 都有显著差异, 且Logist回归分析提示基因型是独立的影响因素. 文献[9]报道HCV对IFN无应答是因为HCV某些区域与IFN敏感性相关, 如位于丙肝病毒NS5A蛋白区的IFN敏感决定区(ISDR)可与IFN诱导的抗病毒蛋白PKR结合, 使之失去抗病毒的能力, 从而影响IFN反应性. 且1型HCV的E2蛋白内的PKR-eIF2 $\alpha$ 磷酸化同源区域(PePHD)也可使PKR失活<sup>[10]</sup>, 抗病毒作用减弱, 从一定程度上解释了基因型为1型的患者IFN疗效差的原因.

本研究比较不同病毒载量与疗效的关系, 在高病毒载量组的SVR率低于低病毒载量组, 差异有统计学意义. 将病毒载量纳入Logist回归方程, 病毒载量不是SVR的独立影响因素, 可能是因为基因型和病毒载量有显著相关性, 基因型1型患者中高病毒载量者显著多于2型患者, 在一定程度上HCV基因型减弱了病毒载量对SVR的影响. 宿主的遗传易感性方面, 本研究选择了IFN诱导的抗病毒蛋白PKR和MxA蛋白, 作为研究切入点, 结果表明168例患者MxA-88基因型(GG、TT、GT)与IFN疗效比较: GT型CHC患者IFN治疗后出现SVR的几率是GG型患者的2.26倍( $P<0.05$ ), TT型患者IFN治疗后出现SVR的几率是GG型患者的5.00倍( $P<0.01$ ). 提示GT型或TT型的CHC患者对IFN治疗反应性好于GG型患者. 国外Hijikata *et al*<sup>[11]</sup>、Suzuki *et al*<sup>[12]</sup>以及Knapp *et al*<sup>[13]</sup>分别研究慢性丙型肝炎患者MxA启动子-88的SNP与IFN疗效的关系时得出的结论均与本研究结果一致. 检测MxA启动子-123位点基因型, CA型出现SVR的几率是CC型患者的2.28倍( $P<0.05$ ), AA型出现SVR的几率是CC型患者的3.33倍( $P<0.05$ ). 提示CA型或AA型的CHC患者对IFN治疗反应性好于CC型患者. 且MxA-88、-123两个SNPs存在连锁不平衡: MxA-88/-123为GT/CA型出现SVR的几率是GG/CC型患者的3.27倍( $P<0.01$ ), TT/AA型出现SVR的几率是GG/CC型患者的5.4倍( $P<0.05$ ). 提示GT/CA型或TT/AA型的CHC患者对IFN治疗反应性好于GG/CC型患者. 因MxA-123与-88有连锁不平衡, 因此这两个位点的SNP有高度相关性, 所以MxA-123对疗效的影响原因, 可能与MxA-88连锁有关.

King *et al*<sup>[14]</sup>报告在82例台湾汉族CHB患者中eIF-2 $\alpha$ -reg 2的SNP与IFN疗效有相关关系, AG杂合基因型CHB患者IFN疗效差( $P<0.01$ ). 而本研究在CHC患者中, 未见eIF-2 $\alpha$ -reg 2的SNP与IFN疗效有相关性( $P>0.05$ ). 可能是因为病种不同, 并且样本量不同, 本研究样本量168例大于King的82例.

本研究显示, 汉族人群的基因多态性MxA-88为TT或GT基因型, MxA-123为AA或AC基因型, MxA-88/-123基因型联合为TT/AA或GT/AC的CHC患者易获得SVR. MxA-88基因型是SVR的影响因素, 可作为干扰素疗效的预测指标.

影响慢性IFN疗效的因素还有很多<sup>[15]</sup>, 上述抗病毒蛋白基因多态性仅是从宿主遗传因素的某一基因水平揭示不同个体间生物活性物质的功能及效应存在差异, 因此, 有待进一步研究, 为CHC预后判断及基因治疗提供更多的理论依据和新思路.

#### 4 参考文献

- Fortunato G, Calcagno G, Bresciamorra V, Salvatore E, Filla A, Capone S, Liguori R, Borelli S, Gentile I, Borrelli F, Borgia G, Sacchetti L. Multiple sclerosis and hepatitis C virus infection are associated with single nucleotide polymorphisms in interferon pathway genes. *J Interferon Cytokine Res* 2008; 28: 141-152
- Kisseleva T, Bhattacharya S, Braunstein J, Schindler CW. Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges. *Gene* 2002; 285: 1-24
- 杨吉成. MxA抗病毒蛋白的研究进展. 苏州医学院学报 2000; 20: 499-504
- Tokumoto Y, Hiasa Y, Horiike N, Michitaka K, Matsuura B, Chung RT, Onji M. Hepatitis C virus expression and interferon antiviral action is dependent on PKR expression. *J Med Virol* 2007; 79: 1120-1127
- 中华医学会肝病学会、中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 丙型肝炎防治指南. 中华医学杂志 2004; 84: 775-780
- 卢圣栋. 现代分子生物学实验技术. 第2版. 北京: 北京协和医科大学出版社, 2001: 398-400
- Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, Shiffman M, Everson G, Reindollar R, Fried MW, Purdum PP 3rd, Jensen D, Smith C, Lee WM, Boyer TD, Lin A, Pedder S, DePamphilis J. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33: 433-438
- Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-355
- He Y, Katze MG. To interfere and to anti-interfere:

#### ■同行评价

本文主要从干扰素诱导蛋白基因多态性入手, 探索与HCV疗效的相关性, 内容比较新颖, 病例数较多, 研究手段和设计思路也比较巧妙, 是难得的一项临床研究.

- the interplay between hepatitis C virus and interferon. *Viral Immunol* 2002; 15: 95-119
- 10 Lo S, Lin HH. Variations within hepatitis C virus E2 protein and response to interferon treatment. *Virus Res* 2001; 75: 107-112
- 11 Hijikata M, Ohta Y, Mishiro S. Identification of a single nucleotide polymorphism in the MxA gene promoter (G/T at nt -88) correlated with the response of hepatitis C patients to interferon. *Intervirology* 2000; 43: 124-127
- 12 Suzuki F, Arase Y, Suzuki Y, Tsubota A, Akuta N, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Matsuda M, Takagi K, Satoh J, Kumada H. Single nucleotide polymorphism of the MxA gene promoter influences the response to interferon monotherapy in patients with hepatitis C viral infection. *J Viral Hepat* 2004; 11: 271-276
- 13 Knapp S, Yee LJ, Frodsham AJ, Hennig BJ, Hellier S, Zhang L, Wright M, Chiaramonte M, Graves M, Thomas HC, Hill AV, Thursz MR. Polymorphisms in interferon-induced genes and the outcome of hepatitis C virus infection: roles of MxA, OAS-1 and PKR. *Genes Immun* 2003; 4: 411-419
- 14 King JK, Yeh SH, Lin MW, Liu CJ, Lai MY, Kao JH, Chen DS, Chen PJ. Genetic polymorphisms in interferon pathway and response to interferon treatment in hepatitis B patients: A pilot study. *Hepatology* 2002; 36: 1416-1424
- 15 Heathcote EJ. Antiviral therapy: chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2007; 14 Suppl 1: 82-88

编辑 李军亮 电编 郭海丽

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

## 世界华人消化杂志正文要求

**本刊讯** 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文。以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按 ●、○、■、□、▲、△ 顺序使用标准的符号。统计学显著性用: <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  ( $P > 0.05$  不注)。如同一表中另有一套  $P$  值, 则 <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$ ; 第 3 套为 <sup>e</sup> $P < 0.05$ , <sup>f</sup> $P < 0.01$ 。  $P$  值后注明何种检验及其具体数字, 如  $P < 0.01$ ,  $t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用  $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$  表达。黑白图请附黑白照片, 并考入磁盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小  $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$ , 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。(常务副总编辑: 张海宁 2008-07-08)