

丙型肝炎病毒基因分型的相关研究进展

李娜娜¹, 张永栋^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院医院感染管理科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年4月11日; 录用日期: 2023年5月6日; 发布日期: 2023年5月15日

摘要

丙型肝炎病毒(HCV)是常见的慢性传染病之一, 是造成全球重大健康和经济负担的原因。丙型肝炎病毒基因分型是疾病严重程度和发病机制以及患者对抗病毒治疗反应的重要决定因素, 基因分型的研究对了解丙肝流行病学特征、制定抗病毒治疗的个体化方案均有重要的临床参考价值, 将有助于更好地为丙肝防治管理策略提供信息。

关键词

丙型肝炎病毒, 基因分型, 基因型检测, 临床意义

Related Research Progress in Genotyping of Hepatitis C Virus

Nana Li¹, Yongdong Zhang^{2*}

¹Graduate School, Qinghai University, Xining Qinghai

²Administration Department of Nosocomial Infection, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 11th, 2023; accepted: May 6th, 2023; published: May 15th, 2023

Abstract

Viral hepatitis C (HCV) is one of the most common chronic infectious diseases and is the cause of a significant global health and economic burden. Hepatitis C virus genotyping is an important determinant of disease severity and pathogenesis as well as the response of patients to antiviral therapy. The study of genotyping has important clinical reference value for understanding the epidemiological characteristics of hepatitis C and developing individualized antiviral therapy pro-

*通讯作者。

grams, and will help to provide better information for the prevention and treatment management strategies of hepatitis C.

Keywords

Hepatitis C Virus, Genotyping, Genotype Detection, Clinical Significance

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是全球公共卫生负担, 由于疾病进展, 导致肝脏相关发病率和死亡率上升。然而, 在许多国家, 丙肝缺乏可靠的流行病学数据, 特别是丙肝病毒基因型研究, 以此为基础制定丙肝预防、诊断和治疗策略, 可以减轻丙肝病毒所代表的疾病负担[1]。在国家和地区层面按病毒基因型进行分层, 以及更好地了解目标人群中的病毒多样性, 可为未来 HCV 疫苗的合理设计和测试提供重要信息。

HCV 属于黄病毒科, 为单股正链 RNA 病毒, 具有高度遗传变异的特点。由于快速全球化, 其遗传多样性不断发展, 最终导致不同地理区域的不同治疗反应。根据基因组变异性, HCV 可至少分为 7 种主要基因型和 67 个已鉴定基因亚型和 20 个未确定的基因亚型, 基因型之间的核苷酸序列有 30% 以上的差异。HCV 病毒感染人体后, 起病隐匿, 临床表现不明显且多无症状, HCV 易变异、易慢性化, 因多数患者不能早期及时诊断, 故容易延误治疗时机, 甚至进一步进展为肝硬化、肝衰竭、肝癌[2] [3]。因此, 丙肝基因型作为重要的病毒学因素[4], 对于丙肝基因型的研究是有效防治丙型肝炎的重要手段之一。

2. 全球丙肝病毒感染流行病学

丙肝是由丙型肝炎病毒感染引起的疾病, 全球范围内大多数国家和地区均存在 HCV 感染者。根据世界卫生组织公布的数据, 2015 年有 7100 万人感染 HCV, 占世界人口的 1%。HCV 感染在不同国家分布不均, 全球普通人群的患病率为 0.5% 至 6.5%。在西方国家和澳大利亚, 这一比例从 0.5% 到 1.5% 不等, 东南亚和东地中海区域国家达到 2.3%, 中国为 3.2%, 印度为 0.9%, 印度尼西亚为 2.2%, 巴基斯坦为 6.5% [5], 地区分布和疾病患病率差异较为明显。2016 年全球约有 39.9 万人死于丙肝, 主要死于肝硬化和肝细胞癌[6]。有研究指出, 尽管丙肝新感染率有所下降, 但由于疾病在已感染者中的进展, 慢性丙型肝炎的发病率和死亡率正在上升, 这对全球卫生保健系统提出了挑战, 因为更多的患者将需要住院或肝移植。例如美国, 与慢性丙型肝炎相关的年度医疗费用预计将在 2011 年至 2024 年期间从 65 亿美元增加到 91 亿美元[7], 对患者造成沉重的负担。

国外相关研究表明, 2015 年只有 20% 的丙肝病毒感染者接受了监测并了解自己的状况, 此外, 在被诊断为丙肝病毒感染的患者中, 只有 7% 的人开始接受治疗[8]。在工业化国家, 直接作用抗病毒药物 (Direct-acting antiviral agents, DAAs) 自 2014 年开始使用, 使用 DAAs 与降低死亡风险和肝细胞癌[9] 相关, 有些药物参考 HCV 基因分型结果选择最佳的个体治疗方案。在欧洲, 在失代偿性肝硬化和肝癌适应症的 DAAs 时代, 由于 HCV 感染而导致的肝移植数量迅速下降, 并且肝移植后的生存在同一时间内显著提高 [10]。

3. 丙肝病毒基因型在世界范围内的分布

每种 HCV 基因型的全球分布在不同的地理区域有所不同[5]。在全球范围内,基因型 1 占主导地位(占所有感染的 44%),其次是基因型 3 (25%)和基因型 4 (15%),基因 2 型、基因 4 型和基因 6 型是世界上剩余 HCV 病例的主要原因。东亚的基因 2 型和基因 6 型病例数量最多,而北非和中东的基因 4 型病例数量最多。估计,基因 5 型导致全球最少的 HCV 病例(小于所有 HCV 病例的 1%),其中绝大多数发生在撒哈拉以南非洲南部和东部。中国和许多东南亚国家、西欧和澳大利亚的多样性都很高。在基因型数据缺失的世界国家中,人口最多的是亚洲(占全球人口的 3.6%),其次是非洲(占全球人口的 3.2%)和拉丁美洲(占全球人口的 1.4%)。这些地区通常是卫生忽视地区,应作为进一步监测的重点,因为在这些地区由丙肝病毒引起的疾病负担也可能很高[11] [12]。

在中国, HCV 感染已成为仅次于乙型肝炎病毒感染的第二大病毒性肝病, HCV 基因型分布具有显著的地理差异:山西、河南、江苏、安徽、上海、陕西、河北和新疆最常见的分型为 1b 和 2a;广东和福建常见基因型分别为 1b 和 6a;重庆和云南的优势基因型分别为 3a 和 2a 合并 3b;1b、1a 和 1b、3b 分别在广西和青海最为常见。但是,中国各地区报告的 HCV 基因型分布随着时间的推移正在发生显著变化,河南、江苏、浙江、重庆、天津和云南的 1b、2a 逐年下降,3a、3b、6n 和 6a 逐年增加,在西南和华南地区,1b、2a 亚型比例呈下降趋势,而基因型 3 亚型比例呈上升趋势,这种变化趋势可能是由于人口流动性的增加、各种传播途径及检测方法的敏感性和特异性的提高。基因型 1b 是中国最常见的 HCV 基因型,其次是基因型 2、3 和 6。HCV 基因型合并感染比例也在上升,最常见的是 1b/2a 合并感染。有报道指出,多种 HCV 基因型/亚型合并感染与患者反复接受输血、作为静脉吸毒者共用针头和常规透析等因素相关[13] [14]。我国最新指南[15]指出,在 DAAs 的泛基因型时代,DAAs 治疗在已知主要基因型和主要基因亚型的 HCV 感染者中都能达到 90% 以上的持续性病毒应答(sustained virological response, SVR),而采用基因型特异性 DAAs 方案治疗的感染者,需要先检测基因型。

4. 丙型肝炎病毒基因分型检测方法简介

丙型肝炎病毒基因分型作为一种优化抗病毒治疗方案的工具,目前, HCV 基因分型的方法有许多,现将几种主要分型方法总结如下:1) 直接测序分析法:是检测 HCV 基因型最准确、最经典的方法[16];2) 基因型特异性引物扩增法:是基于 PCR 扩增子的引物特异性延伸分析[17];3) 基因型特异性核酸探针杂交法:是目前应用最多的一种基于核酸杂交的 HCV 基因分型方法[18];4) 限制性片段长度多态性分析(RFLP):通过利用 RT-PCR 扩增不同酶切位点的各种 HCV 基因型片段,通常是选择 5'UTR 和 NS5B 等保守区域作为 RFLP 分型的靶基因,将 PCR 产物用 3~5 种不同限制性内切酶进行酶切,酶切后得到不同的 cDNA 片段,通过电泳所表现出的片段大小以及多态性对 HCV 进行基因分型[19]。有学者认为,RFLP 是一种灵敏、特异、简便及实用的优点,且结果稳定、重复性好、不需要昂贵的设备,在一般的医院即可开展[20];5) 实时定量 PCR:根据荧光共振能量转移的原理检测可以很好区分 HCV 主要基因型,但限制了亚型的检测[21]。

5. 不同丙肝基因分型的临床意义

5.1. 不同基因型与慢性肝病严重程度的特点

不同的 HCV 基因型及基因亚型对患者肝细胞的损伤程度不一致,基因型直接影响着治疗的效果[14]。已有研究表明,在 HCV 基因型 1 中,基因型 1b 的肝细胞癌风险高于基因型 1a。在台湾最普遍的 HCV 基因型(1b 和 2a)中,基因型 1b 显示出肝癌的两倍风险,HCV 相关的肝癌发生似乎是直接或间接的影响,

建议 HCV 患者的管理应按病毒亚型进行定制, 以确定最需要有效早期治疗的人群[22]。也有研究指出, 基因型 3 会干扰脂质和葡萄糖代谢, 会导致肝脏疾病的快速进展和肝细胞癌(HCC)的高发病率[23]。

相关研究报道了 HCV 基因型 3 在脂质和葡萄糖代谢的相关机制: ① HCV 核心蛋白促进胰岛素受体底物 1 和 2 的降解(通过表达肿瘤坏死因子 α 和抑制细胞因子信号-3), 导致下游 PI3K 和 Akt 磷酸化缺陷。由于 PI3K 和 Akt 通路对肝脏中糖异生的抑制至关重要, 这一过程可能导致葡萄糖产生增加[24]。② 低密度脂蛋白受体促进 HCV 进入肝细胞。然后, HCV 核心蛋白和 NS5A 与脂滴相互作用, 脂滴反过来可能在脂质代谢的发病机制中发挥作用, 并有助于肝脂肪变性[25]。

5.2. 不同基因分型与丙肝传播途径的特点

HCV 包括多种基因型, 这是由于不同风险人群中的传播途径不同, 在基因型 1 或 2 的患者中, 最常见的危险因素是医疗程序, 如输血、手术和牙科治疗。相比之下, 对于基因型 3 或 6 的患者, 生活方式相关的危险因素更为频繁, 包括静脉药物滥用以及纹身和穿孔[14]。我国一项 2010 年~2020 年间的报道显示, HCV 基因型的构建发生了稳步变化, 基因型 1 和基因型 2 不断下降, 基因型 3 和基因型 6 成为当下的新挑战, 这两种基因型主要与注射吸毒者有关, 特别是基因型 3b [26], 这种基因型分布提醒我们应重点关注这一人群的预防和治疗, 对我国丙肝的管理策略具有指导意义。

5.3. 不同基因分型与肝功能相关指标的特点

不同 HCV 基因型在肝功能指标上存在差异, 丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)可以反应肝脏炎症程度, 不同基因型患者的肝脏损害程度可能不同。一项回顾性分析证明 HCV 基因型与 ALT、AST 水平及 HCV 拷贝数之间存在相关性, 3b 型的 ALT 和 AST 水平均高于其他基因型, 但有研究报道 1b 基因型患者 ALT、AST 水平均高于 2a 基于女性患者及其他基因型, 考虑与地区差异有关[27]。

5.4. 不同基因分型与肝脏脂肪变性的特点

大约 20%~30%的慢性 HCV 感染与肝脂肪变性有关。由于 HCV 核心蛋白的直接细胞病变作用, 病毒性脂肪变性在基因型 3 感染中更常见[28]。已有研究指出肝细胞脂肪变性在丙肝基因型 1 感染患者中主要由代谢引起, 而在 HCV 基因型 3 感染的患者中, 主要是病毒诱导的[29]。Rubbia 等人对 101 例 HCV 患者进行了评估, 发现基因型 3 感染患者脂肪变性与 HCV RNA 水平存在显著相关性, 基因型 1 感染患者脂肪变性与 HCV RNA 水平无显著相关性, 证明脂肪变性是基因型 3 病毒细胞病变效应的形态学表现[30], 这些数据均表明脂肪变性在基因型 3 感染者中更常见。

5.5. 不同基因分型对治疗效果的影响

了解 HCV 感染的基因型和亚型有助于观察治疗反应, 聚乙二醇化干扰素- α 联合利巴韦林是 HCV 感染者治疗方法之一[31]。我国已有研究[32]表明, 聚乙二醇化干扰素- α 联合利巴韦林治疗非 HCV 基因 1 型慢性丙肝患者比基因 1 型感染者疗效显著。国外相关研究报道[33]称: 基因 2, 3 型患者对干扰素的 SVR 率是基因 1 型患者的 2~3 倍。而 HCV 基因 4 型作为难治愈的基因型之一, 无干扰素的 DAA 疗法在基因型 4 感染者中也具有高 SVR 率和耐受性[34]。HCV 的不同基因分型治疗效果表现出的较大差异, 提示临床仍然需要根据患者病毒基因分型制定个体化治疗方案。

6. 结论

丙型肝炎已经成为世界性公共卫生问题。近年来, HCV 基因分型越来越受到学者的关注, 不同基因型的感染者在地区分布、感染途径、临床表现、治疗方法及预后方面均存在差异, HCV 基因分型已经成

为 HCV 研究的热点问题。丙肝基因型分布的变化趋势和流行病学的差异可能需要调整各个地区的预防和治疗管理策略, 对不同基因型 HCV 感染者制定个体化的预防措施和治疗方案。因此, 通过丙肝基因型的相关研究进展的分析, 可为进一步研究丙肝流行情况和各地区制定针对性的丙肝防治策略提供依据, 为丙肝防治及实现丙肝消除目标提供一定帮助。

参考文献

- [1] Petruzzello, A., Marigliano, S., Loquercio, G., Cozzolino, A. and Cacciapuoti, C. (2016) Global Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection: An Up-Date of the Distribution and Circulation of Hepatitis C Virus Genotypes. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 7824-7840. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i34.7824>
- [2] Smith, D.B., Bukh, J., Kuiken, C., Muerhoff, A.S., Rice, C.M., Stapleton, J.T. and Simmonds, P. (2014) Expanded Classification of Hepatitis C Virus into 7 Genotypes and 67 Subtypes: Updated Criteria and Genotype Assignment Web Resource. *Hepatology*, **59**, 318-327. <https://doi.org/10.1002/hep.26744>
- [3] Morozov, V.A. and Lagaye, S. (2018) Hepatitis C Virus: Morphogenesis, Infection and Therapy. *World Journal of Hepatology*, **10**, 186-212. <https://doi.org/10.4254/wjh.v10.i2.186>
- [4] 张莉娟, 刘炳华, 马翠华. 《2018 年世界卫生组织慢性 HCV 感染的管理和治疗指南》摘译[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(10): 2121-2123.
- [5] Coppola, N., Alessio, L., Onorato, L., Sagnelli, C., Macera, M., Sagnelli, E. and Pisaturo, M. (2019) Epidemiology and Management of Hepatitis C Virus Infections in Immigrant Populations. *Infectious Diseases of Poverty*, **8**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1186/s40249-019-0528-6>
- [6] American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America (n.d.) HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. <https://www.hcvguidelines.org/>
- [7] Saeed, Y.A., Phoon, A., Bielecki, J.M., Mitsakakis, N., Bremner, K.E., Abrahamyan, L., Pechlivanoglou, P., Feld, J.J., Krahn, M. and Wong, W.W.L. (2020) A Systematic Review and Meta-Analysis of Health Utilities in Patients with Chronic Hepatitis C. *Value in Health*, **23**, 127-137. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.07.005>
- [8] Roudot-Thoraval, F. (2021) Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **45**, Article ID: 101596. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.101596>
- [9] Carrat, F., Fontaine, H., Dorival, C., Simony, M., Diallo, A., Hezode, C., De Ledinghen, V., Larrey, D., Haour, G., Bronowicki, J.P., Zoulim, F., Asselah, T., Marcellin, P., Thabut, D., Leroy, V., Tran, A., Habersetzer, F., Samuel, D., Guyader, D., Chazouilleres, O., et al. (2019) Clinical Outcomes in Patients with Chronic Hepatitis C after Direct-Acting Antiviral Treatment: A Prospective Cohort Study. *Lancet*, **393**, 1453-1464. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32111-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32111-1)
- [10] Belli, L.S., Perricone, G., Adam, R., Cortesi, P.A., Strazzabosco, M., Facchetti, R., Karam, V., Salizzoni, M., Andujar, R.L., Fondevila, C., De Simone, P., Morelli, C., Fabregat-Prous, J., Samuel, D., Agarwaal, K., Moreno Gonzales, E., Charco, R., Zieniewicz, K., De Carlis, L., Duvoux, C., et al. (2018) Impact of DAAs on Liver Transplantation: Major Effects on the Evolution of Indications and Results. An ELITA Study Based on the ELTR Registry. *Journal of Hepatology*, **69**, 810-817. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.010>
- [11] Messina, J.P., Humphreys, I., Flaxman, A., Brown, A., Cooke, G.S., Pybus, O.G. and Barnes, E. (2015) Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepatology*, **61**, 77-87. <https://doi.org/10.1002/hep.27259>
- [12] Polaris Observatory HCV Collaborators (2017) Global Prevalence and Genotype Distribution of Hepatitis C Virus Infection in 2015: A Modelling Study. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, **2**, 161-176. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30181-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30181-9)
- [13] Zhang, Y., Chen, L.-M. and He, M. (2017) Hepatitis C Virus in Mainland China with an Emphasis on Genotype and Subtype Distribution. *Virology Journal*, **14**, Article No. 41. <https://doi.org/10.1186/s12985-017-0710-z>
- [14] Rao, H., Wei, L., Lopez-Talavera, J.C., Shang, J., Chen, H., Li, J., Xie, Q., Gao, Z., Wang, L., Wei, J., Jiang, J., Sun, Y., Yang, R., Li, H., Zhang, H., Gong, Z., Zhang, L., Zhao, L., Dou, X., Niu, J., et al. (2014) Distribution and Clinical Correlates of Viral and Host Genotypes in Chinese Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **29**, 545-553. <https://doi.org/10.1111/jgh.12398>
- [15] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2022 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(12): 1332-1348.
- [16] Halfon, P., Trimoulet, P., Bourliere, M., Khiri, H., de Ledinghen, V., Couzigou, P., Feryn, J.M., Alcaraz, P., Renou, C., Fleury, H.J. and Ouzan, D. (2001) Hepatitis C Virus Genotyping Based on 5' Noncoding Sequence Analysis (Trugene). *Journal of Clinical Microbiology*, **39**, 1771-1773. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.5.1771-1773.2001>

- [17] Antonishyn, N.A., Ast, V.M., McDonald, R.R., Chaudhary, R.K., Lin, L., Andonov, A.P. and Horsman, G.B. (2005) Rapid Genotyping of Hepatitis C Virus by Primer-Specific Extension Analysis. *Journal of Clinical Microbiology*, **43**, 5158-5163. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.10.5158-5163.2005>
- [18] Verbeeck, J., Stanley, M.J., Shieh, J., Celis, L., Huyck, E., Wollants, E., Morimoto, J., Fariior, A., Sablon, E., Jankowski-Hennig, M., Schaper, C., Johnson, P., Van Ranst, M. and Van Brussel, M. (2008) Evaluation of Versant Hepatitis C Virus Genotype Assay (LiPA) 2.0. *Journal of Clinical Microbiology*, **46**, 1901-1906. <https://doi.org/10.1128/JCM.02390-07>
- [19] Yukimasa, N., Yoshida, K., Ohkushi, H., Tanabe, S., Fukasawa, K., Kanou, M., Fukuchi, K., Takagi, Y. and Gomi, K. (2001) Rinshobyori. *The Japanese Journal of Clinical Pathology*, **49**, 711-715.
- [20] 周一萌, 窦晓光, 张琳. 丙型肝炎病毒基因分型检测方法研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(8): 819-822.
- [21] Lindh, M. and Hannoun, C. (2005) Genotyping of Hepatitis C Virus by Taqman Real-Time PCR. *Journal of Clinical Virology*, **34**, 108-114. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2005.02.002>
- [22] Lee, M.-H., Yang, H.-I., Lu, S.-N., Jen, C.-L., You, S.-L., Wang, L.-Y., L'Italien, G., Chen, C.-J. and Yuan, Y. (2014) Hepatitis C Virus Genotype 1b Increases Cumulative Lifetime Risk of hepatoCellular Carcinoma. *International Journal of Cancer*, **135**, 1119-1126. <https://doi.org/10.1002/ijc.28753>
- [23] Ampuero, J., Romero-Gómez, M. and Reddy, K.R. (2014) Review Article: HCV Genotype 3—The New Treatment Challenge. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **39**, 686-698. <https://doi.org/10.1111/apt.12646>
- [24] Aytug, S., Reich, D., Sapiro, L.E., Bernstein, D. and Begum, N. (2003) Impaired IRS-1/PI3-Kinase Signaling in Patients with HCV: A Mechanism for Increased Prevalence of Type 2 Diabetes. *Hepatology*, **38**, 1384-1392. <https://doi.org/10.1016/j.hep.2003.09.012>
- [25] Shi, S.T., Polyak, S.J., Tu, H., Taylor, D.R., Gretch, D.R. and Lai, M.M. (2002) Hepatitis C Virus NS5A Colocalizes with the Core Protein on Lipid Droplets and Interacts with Apolipoproteins. *Virology*, **292**, 198-210. <https://doi.org/10.1006/viro.2001.1225>
- [26] Yang, J., Liu, H.-X., Su, Y.-Y., Liang, Z.-S. and Rao, H.-Y. (2022) Distribution and Changes in Hepatitis C Virus Genotype in China from 2010 to 2020. *World Journal of Clinical Cases*, **10**, 4480-4493. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i14.4480>
- [27] 杨慧洁, 虞莉莎, 殷雪瑞, 等. CHC 患者 HCV 基因分型及与肝功能指标的关系[J]. 医学研究杂志, 2020, 9(5): 93-96, 75.
- [28] Peta, V., Torti, C., Milic, N., Focà, A. and Abenavoli, L. (2015) Adiponectin Serum Level in Chronic Hepatitis C Infection and Therapeutic Profile. *World Journal of Hepatology*, **7**, 44-52. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i1.44>
- [29] Hézode, C., Roudot-Thoraval, F., Zafrani, E.-S., Dhumeaux, D. and Pawlotsky, J.-M. (2004) Different Mechanisms of Steatosis in Hepatitis C Virus Genotypes 1 and 3 Infections. *Journal of Viral Hepatitis*, **11**, 455-458. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2004.00528.x>
- [30] Rubbia-Brandt, L., Quadri, R., Abid, K., Giostra, E., Malé, P.J., Mentha, G., Spahr, L., Zarski, J.P., Borisch, B., Hadengue, A. and Negro, F. (2000) Hepatocyte Steatosis Is a Cytopathic Effect of Hepatitis C Virus Genotype 3. *Journal of Hepatology*, **33**, 106-115. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)80166-X](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(00)80166-X)
- [31] Papageorgiou, L., Vlachakis, C., Dragoumani, K., Raftopoulou, S., Brouzas, D., Nicolaidis, N.C., Chrousos, G.P., Charmandari, E., Megalooikonomou, V. and Vlachakis, D. (2017) HCV Genetics and Genotypes Dictate Future Antiviral Strategies. *Journal of Molecular Biochemistry*, **6**, 33-40.
- [32] 赵鹏, 王磊. 聚乙二醇化干扰素- α 对不同基因型慢性丙型肝炎患者治疗效果比较[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(1): 57-60.
- [33] Moradpour, D., Brass, V., Gosert, R., Wölk, B. and Blum, H.E. (2002) Hepatitis C: Molecular Virology and Antiviral Targets. *Trends in Molecular Medicine*, **8**, 476-482. [https://doi.org/10.1016/S1471-4914\(02\)02395-X](https://doi.org/10.1016/S1471-4914(02)02395-X)
- [34] Di Biagio, A., Taramasso, L. and Cenderello, G. (2018) Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 4 in the DAA Era. *Virology Journal*, **15**, Article No. 180. <https://doi.org/10.1186/s12985-018-1094-4>