

白细胞介素-10基因多态性与乙型肝炎病毒感染的关系

严艳, 李卓, 李洪权, 李俊红, 刘英, 勾春燕, 高冀容, 单晶, 郭新会, 刘芳, 殷继明, 刘道洁, 谢贤春, 李辉

严艳, 李卓, 李俊红, 勾春燕, 高冀容, 单晶, 郭新会, 刘芳, 殷继明, 刘道洁, 谢贤春, 首都医科大学附属北京佑安医院肝炎研究所 北京市 100069

李洪权, 刘英, 李辉, 中国协和医科大学流行病学教研室 北京市 100009

通讯作者: 李卓, 100069, 首都医科大学附属北京佑安医院肝炎研究所 lizhuo-youan@163.com

电话: 010-63292211-2362 传真: 010-63057109

收稿日期: 2006-10-25 接受日期: 2006-11-10

Genetic polymorphism of interleukin-10 in patients with hepatitis B infection

Yan Yan, Zhuo Li, Hong-Quan Li, Jun-Hong Li, Ying Liu, Chun-Yan Gou, Ji-Rong Gao, Jing Shan, Xin-Hui Guo, Fang Liu, Ji-Ming Yin, Dao-Jie Liu, Xian-Chun Xie, Hui Li

Yan Yan, Zhuo Li, Jun-Hong Li, Chun-Yan Gou, Ji-Rong Gao, Jing Shan, Xin-Hui Guo, Fang Liu, Ji-Ming Yin, Dao-Jie Liu, Xian-Chun Xie, Institute of Hepatitis, Beijing You'an Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100069, China

Hong-Quan Li, Ying Liu, Hui Li, Department of Epidemiology, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences; School of Basic Medicine, Peking Union Medical College, Beijing 100009, China

Supported by the Momentous Science and Technology Project of Beijing Municipality, No. H020920020590

Correspondence to: Zhuo Li, Institute of Hepatitis, Beijing You'an Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100069, China. lizhuo-youan@163.com

Received: 2006-10-25 Accepted: 2006-11-10

Abstract

AIM: To investigate the correlation between the polymorphism of interleukin-10 (IL-10) gene promoters and the clinical phenotypes of hepatitis B virus (HBV) infection in Chinese population.

METHODS: The genotypes of -819 locus in IL-10 promoter region were determined by polymerase chain reaction-sequence specific primer analysis (PCR-SSP), and those of -1082 and -592 loci in IL-10 promoter region were detected by polymerase chain restriction fragment length polymorphism analysis (PCR-RFLP) in patients with chronic hepatitis B (CHB, $n = 478$), self-limited HBV infection (SHI, $n = 267$) and chronic asymptomatic HBV carrier (AsC, $n = 223$).

RESULTS: The allele A and genotype AA frequencies of -1082 locus in IL-10 promoter region were significantly higher in CHB patients than those in SHI patients and AsC (A: $\chi^2 = 37.72$, $P = 0.000$; $\chi^2 = 45.23$, $P = 0.000$; AA: $\chi^2 = 20.53$, $P = 0.000$; $\chi^2 = 19.14$, $P = 0.000$). The allele T and genotype TT of -819 locus in IL-10 promoter region were also markedly higher in CHB patients than those in SHI patients and AsC (T: $\chi^2 = 10.5$, $P < 0.001$; $\chi^2 = 17.38$, $P < 0.001$; TT: $\chi^2 = 8.76$, $P = 0.003$; $\chi^2 = 5.656$, $P = 0.017$). The polymorphism of -592 loci locus in IL-10 promoter region was not significantly different between the three groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION: The genetic polymorphism of interleukin-10 may be associated with the clinical phenotypes of HBV infection.

Key Words: Interleukin-10; Single nucleotide polymorphism; Hepatitis B virus

Yan Y, Li Z, Li HQ, Li JH, Liu Y, Gou CY, Gao JR, Shan J, Guo XH, Liu F, Yin JM, Liu DJ, Xie XC, Li H. Genetic polymorphism of interleukin-10 in patients with hepatitis B infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(36):3529-3533

摘要

目的: 探讨中国人白细胞介素-10基因启动子单核苷酸多态性与乙型肝炎病毒感染之后临床发展之间的关系。

方法: 分别采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析法(PCR-RFLP)和聚合酶链反应-序列特异性引物扩增法(PCR-SSP)检测478例慢性乙型肝炎患者, 223例乙肝病毒携带者及267例自限性感染者基因组DNA IL-10基因启动子区域3个多态位点-592、-819、-1082的基因多态性, 并进行相关性分析。

结果: IL-10-1082 A等位基因及AA基因型在慢性乙型肝炎患者组的频率明显高于自限性感染者组和乙肝病毒携带者组(A: $\chi^2 = 37.72$, $P = 0.000$; $\chi^2 = 45.23$, $P = 0.000$; AA: $\chi^2 = 20.53$, $P = 0.000$; $\chi^2 = 19.14$, $P = 0.000$)。IL-10-819 T等位基因及TT基因型在慢性乙型肝炎患者

■背景资料

近年来研究表明乙型肝炎的发生发展过程除了与病毒本身相关外, 更重要的是因宿主自身的免疫反应不同。细胞因子与机体免疫功能状态密切相关, 并在乙型肝炎发病机理中起着重要的作用。

■创新盘点

本研究发现IL-10-1082位点,慢性肝炎AA基因型明显高于自限性感染者和携带者,在其他一些研究中持有不同结论。

组的频率也高于自限性感染者组和乙肝病毒携带者组(T: $\chi^2 = 10.5, P < 0.001$; $\chi^2 = 17.38, P < 0.001$; TT: $\chi^2 = 8.76, P = 0.003$; $\chi^2 = 5.656, P = 0.017$). IL-10-592 C/A等位基因频率和AA/CC/AC基因型在三组的分布没有统计学意义($P > 0.05$).

结论: IL-10基因启动子多态性与乙肝病毒感染后临床发展过程可能相关。

关键词: 白细胞介素-10; 单核苷酸多态性; 乙型肝炎病毒

严艳, 李卓, 李洪权, 李俊红, 刘英, 勾春燕, 高冀容, 单晶, 郭新会, 刘芳, 殷继明, 刘道洁, 谢贤春, 李辉. 白细胞介素-10基因多态性与乙型肝炎病毒感染的关系. 世界华人消化杂志 2006;14(36):3529-3533

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/3529.asp>

0 引言

慢性乙型肝炎是乙型肝炎病毒(简称乙肝病毒)感染引起的一种传染病. 我国是慢性乙型肝炎的高发区, 据统计, 在我国慢性乙型肝炎表面抗原(HBsAg)携带率为9.57%, 10%的成年人和大约60%-80%的儿童感染后会发展成为慢性乙型肝炎, 甚至是肝硬化和肝癌. 其发展过程除了与病毒本身相关外, 更重要的是因宿主自身的免疫反应不同^[1]. 细胞因子与机体免疫功能状态密切相关, 并在乙型肝炎发病机制中起着重要的作用^[2-4]. 白细胞介素-10(IL-10)是一种抑制性细胞因子, 主要由Th2细胞产生, 抑制某些细胞因子(如TNF的合成及活性), 并且具有很强的抗炎作用, 可能是与细胞损伤和病毒感染慢性化有关的重要因素之一^[5-6]. 已有文献报道, IL-10的分泌水平受遗传因素的影响^[7]. IL-10基因启动子区域主要有3个位点, 即-1082G/A, -819C/T, -592C/A^[8-9]. 这3个位点的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与IL-10基因的转录活性及血清中IL-10的水平有关^[10-11]. 因此我们对IL-10启动子区域3个位点基因多态性与乙型肝炎病毒感染的关系进行了研究.

1 材料和方法

1.1 材料 2002-12/2004-03在北京佑安医院收集符合下述定义及标准的病例, 包括慢性乙型肝炎患者478例, 乙肝病毒携带者223例及自限性感染者267例的抗凝血标本, 其中男708例, 女260例, 年龄28-45岁, 3组之间性别、年龄具有可比性. 本研究中慢性乙型肝炎患者和无症状慢性HBsAg

携带者的诊断定义, 依据2000年中华医学会感染病学分会, 肝病学会联合修订的病毒性肝炎防治方案的标准确定. 入选标准和排除标准: (1)慢性乙型肝炎患者: HBsAg阳性; 抗-HBs阴性; 丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)等肝功能检测指标持续异常1 a以上; 或急性乙肝病程超过半年尚未痊愈的患者. (2)无症状慢性HBsAg携带者: HBsAg阳性, 无任何症状和阳性体征, 且各项肝功能指标正常, 并经1 a以上随访仍不处于患病状态. (3)HBV自限性感染者: 无急性或慢性乙型肝炎病史; 从未接种过乙型肝炎疫苗; 肝功能各项指标正常; 抗-HBs阳性或抗-HBs和抗-HBc阳性, HBsAg及HBeAg阴性. (4)不合并其他肝炎. (5)中国北方汉族.

1.2 方法 采集外周静脉血5 mL, 用EDTA抗凝管收取. 加入红细胞裂解液离心弃上清, 重新悬浮白细胞, 再加入白细胞裂解液, 用常规酚-氯仿-异戊醇抽提法提取基因组DNA. 分别采用聚合酶链反应-序列特异性引物扩增法(PCR-SSP)检测研究对象中IL-10基因启动区-819C/T位点的基因型; 聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析法(PCR-RFLP)检测-1082G/A, -592C/A位点的基因型. PCR引物序列参照基因组数据库提供的序列和有关文献进行设计, 引物均由北京赛百盛公司合成, Taq酶和dNTP购自北京鼎国公司, *Mnl* I, *Rsa* I购自北京中银友谊公司, 使用美国MJ公司的2700-PCR扩增仪. -819C/T位点的PCR引物序列: 上游引物1: 5'-AACTGAGG CACAGAGATG-3', 上游引物2: 5'-AACTGAGG CACAGAGATA-3', 下游引物: 5'-AGCAACT CCTCGCCGCAAC-3', 扩增片段长度是402 bp. 扩增体系为30 μ L, 含1 U Taq酶、50 ng模板基因组DNA, 10 \times 缓冲液, 1.5 mmol/L MgCl₂, 0.1 mmol/L引物, 0.08 mmol/L dNTP. 反应参数: 94 $^{\circ}$ C 5 min, 94 $^{\circ}$ C 30 s, 63 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 30 s, 35个循环, 72 $^{\circ}$ C 5 min. 取PCR产物8 μ L用60g/L的聚丙烯酰胺凝胶电泳分析. 以上游引物1与下游引物扩增后在402 bp处出现电泳带为等位基因C纯合子(CC); 以上游引物2与下游引物扩增后在402 bp处出现电泳带为等位基因T纯合子(TT), 在两对引物扩增后402 bp处均出现电泳带则为杂合子(CT). -1082G/A位点的PCR引物序列: 上游引物: 5'-TCTTACCTATCCCTACTTCC-3', 下游引物: 5'-CTCGCTGCAACCCAACCTGGC-3', 扩增片段为139 bp. 扩增体系同上, 反应参数: 退火温度61.8 $^{\circ}$ C, 其余同上. 扩增后取PCR产物

应用要点
对HBV感染后临床转归与白细胞介素-10的基因多态性的相关性进行研究, 可以借此判断患者的预后, 并为临床使用细胞因子进行治疗提供依据。

表 1 IL-10-启动子区-1082等位基因与基因型频率比较 (n/%)

分组	n	基因型(%)			等位基因(%)	
		GG	AG	AA	G	A
慢肝	478	43 (9.00)	41 (8.60)	394 (82.40)	127 (13.30)	829 (86.70)
携带	223	44 (19.70)	31 (13.90)	148 (66.40)	119 (26.70)	327 (73.30)
自限	267	51 (19.10)	44 (16.50)	172 (64.40)	146 (27.30)	388 (72.70)

表 2 IL-10-启动子区-819等位基因与基因型频率比较 (%)

分组	n	基因型 (%)			等位基因 (%)	
		TT	TC	CC	T	C
慢肝	478	250 (52.30)	143 (29.92)	85 (17.78)	643 (67.26)	313 (32.74)
携带	223	101 (45.29)	68 (30.49)	54 (24.22)	270 (60.54)	176 (39.46)
自限	267	127 (47.57)	67 (25.09)	73 (27.34)	321 (60.11)	213 (39.89)

表 3 研究对象IL-10-启动子区-592等位基因与基因型频率比较 (%)

分组	n	基因型 (%)			等位基因 (%)	
		AA	AC	CC	A	C
慢肝	478	158 (33.05)	147 (30.75)	173 (36.20)	463 (48.43)	493 (51.57)
携带	223	90 (40.36)	58 (26.01)	75 (33.63)	238 (53.36)	208 (46.64)
自限	267	89 (33.33)	90 (33.71)	88 (32.96)	268 (50.19)	266 (49.81)

3 μL, 加入含有MnI 3 U的反应液17 μL, 37°C消化4 h, 将G等位基因切断, 产生106和33 bp两个片段. 全部消化产物经60 g/L聚丙烯酰胺凝胶电泳分析. -592C/A位点的PCR引物序列: 上游引物: 5'-GGTGAGCACTACCTGACTAGC-3', 下游引物: 5'-CTCGCTGCAACCCAAGTGGC-3', 扩增片段为412 bp. 扩增体系同上, 反应参数: 94°C 5 min, 94°C 45 s, 58°C 30 s, 72°C 30 s, 35个循环, 72°C 5 min. 扩增后取PCR产物3 μL, 加入含有Rsa I 3 U的反应液17 μL, 37°C消化4 h, 将A等位基因切段, 产生176和236 bp两个片段. 全部消化产物经60 g/L聚丙烯酰胺凝胶电泳分析.

统计学处理 IL-10基因启动子区域-1082, -819, -592等位基因频率及基因型频率分布情况的比较采用χ²检验, 当P<0.05时有统计学意义, 统计学处理应用SPSS11.0完成.

2 结果

全部研究对象IL-10基因启动子基因型分布, 包括478例慢性乙型肝炎患者, 223例慢性携带者和267例自限性感染者. 采用PCR-SSP分析IL-10基因启动区-819C/T位点的基因多态性; PCR-RFLP分析-1082G/A和-592C/A位点的基因多态性.

2.1 IL-10基因启动子区域的-1082G/A等位基因及基因型频率比较 IL-10-1082A在慢性乙型肝炎患者组的频率明显高于自限性HBV感染者

组和慢性HBV携带者组(χ² = 37.72, P = 0.000; χ² = 45.23, P = 0.000); -1082AA基因型在慢性乙型肝炎患者组的频率高于自限性HBV感染者(χ² = 20.53, P = 0.000), 高于慢性HBV携带者(χ² = 19.14, P = 0.000); -1082AA基因型频率在慢性HBV携带者组与自限性HBV感染者组比较没有显著性差异(χ² = 0.623, P = 0.723); -1082AA/GG/GA基因型在慢性HBV携带者组和自限性HBV感染者中比较没有显著性差异(χ² = 0.111, P = 0.739; χ² = 0.894, P = 0.344; χ² = 0.623, P = 0.723, 表1).

2.2 IL-10基因启动子区域的-819 C/T等位基因及基因型频率比较 IL-10-819T等位基因频率在慢性乙型肝炎患者组高于自限性HBV感染者组和慢性HBV携带者组(χ² = 10.5, P<0.001; χ² = 17.38, P<0.001). IL-10-819 TT基因型在慢性乙型肝炎患者与自限性HBV感染和HBV携带者组具有显著性差异(χ² = 8.76, P = 0.003; χ² = 5.656, P = 0.017); 慢性乙型肝炎患者CC, CT基因型的频率与健康携带者和自限性HBV感染者比较也没有统计学意义(χ² = 0.747, P = 0.387; χ² = 0.194, P = 0.660, 表2).

2.3 IL-10基因启动子区-592C/A等位基因及基因型频率比较 IL-10-592 A/C等位基因频率在慢性乙型肝炎患者与自限性HBV感染者和慢性HBV携带者比较没有统计学意义(χ² = 3.084, P>0.05;

■名词解释

限制性片段长度多态性(RFLP):是发展最早的分标记技术。RFLP技术的原理是检测DNA在限制性内切酶酶切后形成的特定DNA片段的大小。因此凡是可以引起酶切位点变异的突变如点突变(新产生和去除酶切位点)和一段DNA的重新组织(如插入和缺失造成酶切位点间的长度发生变化)等均可导致RFLP的产生。

$\chi^2 = 0.427, P = 0.1$). IL-10-592 CC, AA, CA基因型在慢性乙型肝炎患者与健康携带者和自限性HBV感染者中比较没有显著性差异($\chi^2 = 3.369, P = 0.071$; $\chi^2 = 0.196, P = 0.658$; $\chi^2 = 2.133, P = 0.144$; $\chi^2 = 0.335, P = 0.563$, 表3)

3 讨论

IL-10是一种由Th2细胞产生的免疫调节性细胞因子, IL-10与靶细胞膜上的IL-10受体结合后激活酪氨酸激酶, 从而发挥其生物学效应^[12]. IL-10具有多种抑制功能: (1)主要抑制Th1细胞的增殖和IL-2, TNF- α , TNF- γ 等细胞因子的合成及其活性, 从而抑制免疫应答. 其机制可能是IL-10下调了APC MHC II 抗原的表达, 从而降低了对TCR的刺激能力, 或改变了细胞内信号转导途径, 选择性抑制某些细胞因子mRNA转录; (2)IL-10在人的单核细胞表面抑制MHC II 类分子的表达, 降低单核细胞的抗原提呈能力; (3)IL-10阻断NK细胞刺激因子IL-12的诱导活性, 以抑制NK细胞产生TNF- γ ^[13-17]. 同时IL-10具有很强的抗炎作用. 内源性IL-10能减少肝细胞的炎性反应并限制其对肝脏的毒性作用. IL-10通过减少中性粒细胞的浸润, 活化, 减少中性粒细胞与肝窦内皮细胞的黏附, 降低局部炎症细胞因子的活性, 减轻肝脏的损害. 此外, IL-10还可以调节黏附因子的表达, 有研究表明, 细胞间黏附因子与白细胞功能相关性抗原-1的相互作用是肝细胞损伤的机制之一^[18-20].

IL-10在不同个体之间的分泌不同^[21-22], 其分泌在很大程度上与遗传因素相关. 人类IL-10基因位于第1号染色体, 他的基因启动子区具有高度多态性, 主要包括三个突变位点: -1082(G/A)、-819(C/T)、-592(C/A). 由于IL-10基因调控区启动子的多态性产生了不同的基因型, 从而影响了IL-10的转录, 即IL-10 mRNA生成, 进一步影响了血清中IL-10的水平. IL-10启动子的基因遗传性可能会调节抗体识别后免疫反应的方向和量的改变^[21,23-25]. 体外实验表明, 外周血单个核细胞经刀豆蛋白A刺激后, 带有GCC/GCC基因型者IL-10的产量最高, 带GCC/ACC, ACC/ATA基因型者其次, 而带有ATA/ATA, ACC/ACC 基因型者IL-10产量最低^[26].

Miyazoe *et al*^[27]研究正常人与慢性HBV感染者及慢性HBV携带者(asymptomatic carrier, AsC)与慢性进展性肝病之间IL-10基因启动子序列多态性, 结果显示: (1)正常人与慢性HBV感染之间IL-10基因启动子区等位基因分布并无

明显差异; (2)ATA/ATA基因型在AsC中的检测显著高于慢性进展性肝病; (3)GCC/GCC基因型在AsC中检出频率显著低于慢性进展性肝病. 提示, IL-10启动子区基因多态性与HBV感染导致慢性肝病的肝损害进展密切相关, IL-10高产量基因型(GCC/GCC基因型)者感染HBV后肝组织炎症坏死及肝纤维化程度较重, 而IL-10低产量基因型(ATA/ATA基因型)者感染HBV后肝组织炎症坏死及纤维化程度相对较轻, 似乎与IL-10具有抗炎和抗纤维化作用相矛盾. 尽管IL-10具有抗炎和抗纤维化作用, 但高水平的IL-10都可导致慢性HBV感染者体内病毒复制活跃, 从而诱发免疫反应, 导致肝组织炎症坏死. IL-10高产量基因型感染HBV后出现较重肝损害可能与此有关.

一些学者认为高水平IL-10会致使肝脏病变迁延不愈, 可能算是乙型肝炎慢性化的机制之一. 这与IL-10增加将限制IFN- γ 的合成, 削弱IFN- γ 杀灭HBV的作用和抑制宿主抗HBV细胞免疫活性, 导致HBV体内持续复制和表达抑制机体的抗病毒免疫, 导致HBV在体内持续存在有关^[28-30]. 但也有部分学者认为IL-10产量高的基因型(GCC/GCC基因型)与HBV感染的自发性清除有关^[27,31].

本研究中检测968例患者的IL-10基因启动子区域的3个位点, 即-1082G/A, -819C/T, -592C/A, 其中包括478例慢性乙型肝炎, 223例乙肝病毒携带者和267例自限性感染者. 结果显示, IL-10基因启动子-1082和-819位点的等位基因和基因型在3组中出现的频率具有统计学的差异. IL-10-1082 A等位基因在慢性乙型肝炎患者组的频率明显高于自限性感染者组和乙肝病毒携带者组; IL-10-1082基因型在3组之间的两两比较显示慢性乙型肝炎患者组的AA频率高于自限性感染者组和乙肝病毒携带者. IL-10-819T等位基因在慢性乙型肝炎患者组的频率高于自限性感染者组和乙肝病毒携带者组. IL-10-819 TT基因型在慢性乙型肝炎患者与自限性感染者及乙肝病毒携带者的分布具有显著性差异, 慢性乙型肝炎患者的频率显著高于后两者. IL-10-592 A/C等位基因频率和AA/CC/AC基因型在慢性乙型肝炎患者与自限性感染者和乙肝病毒携带者的分布比较没有统计学意义.

慢性HBV感染是一个复杂的多种因素共同作用的过程, 病毒与宿主的相互作用非常关键. 我们探讨了IL-10基因启动子区多态性与HBV感染的关系发现, IL-10启动子区-1082G/A和

-819C/T等位基因和基因型, 在慢性乙型肝炎患者, 自限性感染者及慢性携带者中分布具有显著性差异, 提示IL-10启动子区基因多态性与乙肝病毒感染后临床发展过程可能相关, 可以成为病毒感染后临床发展的一个预测因素。

4 参考文献

- 1 施红, 王福生. 影响HBV感染慢性化的宿主因素及其在乙型肝炎防治中的意义. *世界华人消化杂志* 2001; 9: 66-69
- 2 晏泽辉, 邓国宏, 王宇明. 乙型肝炎的宿主遗传易感性的研究进展及前景. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1002-1007
- 3 郑伟强, 张武英, 龙尧, 王胜春. 重型乙型肝炎患者血清白细胞介素-8和白细胞介素-10的检测及其临床意义. *中国现代医学杂志* 2004; 14: 76-79
- 4 周越塑, 王福生, 刘明旭, 金磊, 洪卫国. 肿瘤坏死因子- α 基因启动子区点突变与乙型肝炎相关. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 207-210
- 5 Fiorentino DF, Zlotnik A, Vieira P, Mosmann TR, Howard M, Moore KW, O'Garra A. IL-10 acts on the antigen-presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells. *J Immunol* 1991; 146: 3444-3451
- 6 曾俊涛, 刘正稳, 韩群英, 张妮. 白细胞介素-10启动子区基因多态性与慢性丙型肝炎的相关性. *西安交通大学学报* 2005; 26: 37-39
- 7 毛小荣, 陈红. 白介素-10、肿瘤坏死因子- α 基因多态性与肝病. *国外医学·消化系疾病分册* 2004; 24: 369-371
- 8 Constantini PK, Wawrzynowicz-Syczewska M, Clare M, Boron-Kaczmarek A, McFarlane IG, Cramp ME, Donaldson PT. Interleukin-1, interleukin-10 and tumour necrosis factor- α gene polymorphisms in hepatitis C virus infection: an investigation of the relationships with spontaneous viral clearance and response to alpha-interferon therapy. *Liver* 2002; 22: 404-412
- 9 Siekiera U, Jarosz-Chobot P, Janusz J, Koehler B. Polymorphism of TNF- α (308 A/G), IL-10 (1082 A/G, 819 C/T 592 A/C), IL-6 (174 G/C), and IFN- γ (874 A/T); genetically conditioned cytokine synthesis level in children with diabetes type 1. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2002; 8: 29-34
- 10 陈曲波, 范列英, 仲人前, 屠小卿, 袁媛, 朱焯, 叶伟民, 陆慧琦, 韩焕兴. 白细胞介素-10基因多态性与自身免疫性肝病相关性研究. *中华肝脏病杂志* 2004; 12: 356-359
- 11 曾俊涛, 刘正稳. IL-10在丙型肝炎中的作用. *国外医学·流行病学传染病学分册* 2003; 30: 221-223
- 12 Gibbs VC, Pennica D. CRF2-4: isolation of cDNA clones encoding the human and mouse proteins. *Gene* 1997; 186: 97-101
- 13 Im SH, Hueber A, Monticelli S, Kang KH, Rao A. Chromatin-level regulation of the IL10 gene in T cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 46818-46825
- 14 Ho AS, Moore KW. Interleukin-10 and its receptor. *Ther Immunol* 1994; 1: 173-185
- 15 Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 683-765
- 16 Ito S, Ansari P, Sakatsume M, Dickensheets H, Vazquez N, Donnelly RP, Larner AC, Finbloom DS.

- Interleukin-10 inhibits expression of both interferon alpha- and interferon gamma- induced genes by suppressing tyrosine phosphorylation of STAT1. *Blood* 1999; 93: 1456-1463
- 17 Nelson DR, Lauwers GY, Lau JY, Davis GL. Interleukin 10 treatment reduces fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a pilot trial of interferon nonresponders. *Gastroenterology* 2000; 118: 655-660
- 18 Louis H, Le Moine O, Peny MO, Quertinmont E, Fokan D, Goldman M, Deviere J. Production and role of interleukin-10 in concanavalin A-induced hepatitis in mice. *Hepatology* 1997; 25: 1382-1389
- 19 Louis H, Van Laethem JL, Wu W, Quertinmont E, Degraef C, Van den Berg K, Demols A, Goldman M, Le Moine O, Geerts A, Deviere J. Interleukin-10 controls neutrophilic infiltration, hepatocyte proliferation, and liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in mice. *Hepatology* 1998; 28: 1607-1615
- 20 Edwards-Smith CJ, Jonsson JR, Purdie DM, Bansal A, Shorthouse C, Powell EE. Interleukin-10 promoter polymorphism predicts initial response of chronic hepatitis C to interferon alfa. *Hepatology* 1999; 30: 526-530
- 21 任大宾, 孙仁宇. 白介素-10的抗炎功能及其分子机制. *国外医学呼吸系统分册* 2005; 25: 175-178
- 22 Thompson K, Maltby J, Fallowfield J, McAulay M, Millward-Sadler H, Sheron N. Interleukin-10 expression and function in experimental murine liver inflammation and fibrosis. *Hepatology* 1998; 28: 1597-1606
- 23 Eskdale J, Gallagher G, Verweij CL, Keijsers V, Westendorp RG, Huizinga TW. Interleukin 10 secretion in relation to human IL-10 locus haplotypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 9465-9470
- 24 Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott PJ, Hutchinson IV. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur J Immunogenet* 1997; 24: 1-8
- 25 Mangia A, Santoro R, Piattelli M, Paziienza V, Grifa G, Iacobellis A, Andriulli A. IL-10 haplotypes as possible predictors of spontaneous clearance of HCV infection. *Cytokine* 2004; 25: 103-109
- 26 张平安, 吴健民, 李艳. 几种细胞因子基因多态性与乙型肝炎病毒感染的关系. *国际检验医学杂志* 2006; 27: 173-175
- 27 Miyazoe S, Hamasaki K, Nakata K, Kajiji Y, Kitajima K, Nakao K, Daikoku M, Yatsushashi H, Koga M, Yano M, Eguchi K. Influence of interleukin-10 gene promoter polymorphisms on disease progression in patients chronically infected with hepatitis B virus. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2086-2092
- 28 吴晓蔓, 郭海波. 慢性乙型肝炎患者血清IL-10与HBVDNA复制水平检测及临床意义. *临床肝胆病杂志* 2004; 20: 151-152
- 29 张萍, 颜学真, 吴文漪, 魏来, 冯霞. 慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞Th1、Th2型细胞标志物及其细胞因子的表达. *中华传染病杂志* 2003; 21: 42-43
- 30 Bozkaya H, Bozdayi M, Turkyilmaz R, Sarioglu M, Cetinkaya H, Cinar K, Kose K, Yurdaydin C, Uzunalimoglu O. Circulating IL-2, IL-10 and TNF- α in chronic hepatitis B: their relations to HBeAg status and the activity of liver disease. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1675-1679
- 31 Thursz M. Genetic susceptibility in chronic viral hepatitis. *Antiviral Res* 2001; 52: 113-116

■同行评价

本文实验设计合理, 对比恰当, 实验例数较多, 所得结果可靠, 文献引用较新, 讨论具体客观, 具有一定的临床参考价值。