

tis B and C infections among haemodialysis and peritoneal dialysis patients in Asia-Pacific countries; analysis of registry data [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24 (5): 1598-1603.

[22] Thongsawat S, Maneekarn N, Kuniholm MH, et al. Occult hepatitis C virus infection during an outbreak in a hemodialysis unit in thailand [J]. *J Med Virol*, 2008, 80(5): 808-815.

[23] Girou E, Chevaliez S, Challine D, et al. Determinant roles of environmental contamination and noncompliance with standard precautions in the risk of hepatitis C virus transmission in a hemodialysis unit [J]. *Clin Infect Dis*, 2008,

47(5):627-633.

[24] Bhattacharya S, Price N, Boxall E, et al. Holiday haemodialysis and imported hepatitis C virus infection; a series of sixteen cases in two large haemodialysis units [J]. *J Clin Virol*, 2009, 45(4):296-299.

[25] 陈江华. 降低透析患者乙型肝炎和丙型肝炎病毒感染率: 重视院内交叉感染的预防 [J]. *中国血液净化*, 2008, 7(10):523-525.

[26] 屠秋梯, 赵湘. 血液透析患者乙型肝炎及丙型肝炎感染的预防和治疗 [J]. *中国血液净化*, 2008, 7(10):561-564.

(收稿日期: 2011-04-25 修回日期: 2011-05-20)

· 综 述 ·

细胞因子基因单核苷酸多态性与乙型肝炎临床转归的关系

潘 菁 综述, 张莉萍 审校

(重庆医科大学第一附属医院检验科 400016)

关键词: 肝炎, 乙型, 慢性; 细胞因子类; 多态性, 单核苷酸

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.29.041

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)29-3009-03

乙型肝炎病毒(Hepatitis B Virus, HBV)感染与慢性乙型肝炎、肝硬化、原发性肝癌密切相关。我国是乙型肝炎的高流行区, 现有慢性 HBV 感染者约 9 300 万人, 其中慢性乙型肝炎患者约 2 000 万例^[1]。乙型肝炎病毒感染机体后, 大部分被感染者可自发清除病毒, 仅 5%~10% 的被感染者发展为慢性乙型肝炎。不管是病毒因素, 还是宿主因素, 最终都是通过影响患者免疫系统对病毒的免疫应答反应而影响乙肝的临床转归, 而免疫应答状态主要由宿主的遗传因素决定。在 HBV 感染中细胞因子主要通过直接抑制病毒复制和间接调节宿主免疫应答的方式发挥作用。细胞因子基因多态性, 表现为单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphisms, SNP), SNP 是指出现在基因序列中特定位置的单个核苷酸的置换。近来, 宿主免疫相关的遗传基因多态性与 HBV 感染和临床转归的联系日益引起研究者的兴趣。与乙型肝炎病毒感染及预后密切相关的基因有: 人类白细胞抗原 HLA I 类及 II 类基因、II 类反式激活子 C II TA(Class II Transactivator)^[2]、细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4(Cytotoxic T lymphocyte antigen-4; CTLA-4)^[3]、细胞因子基因、趋化因子 CCR5^[4]、单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemotactic protein-1, MCP1)、杀伤细胞免疫球蛋白样受体(killer immunoglobulin-like receptor, KIR)、甘露糖结合凝集素(Mannose-binding lectin, MBL)^[5]、细胞程序性死亡基因 PD-1(programmed cell death-1)以及维生素 D 受体^[6]。本文将主要就肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、干扰素(interferon-gamma, IFN- γ)和干扰素受体基因等主要细胞因子基因多态性与乙型肝炎临床转归的关系进行综述。

1 TNF- α 基因多态性对乙型肝炎发展的影响

TNF- α 主要由单核-巨噬细胞分泌, 在有病毒复制的乙型肝炎患者中含量升高^[7], 其编码基因位于人 6 号染色体, 长约 2.76×10^3 , 由 4 个外显子和 3 个内含子组成, 多个位点均存在单核苷酸多态性, 如 TNF- α -238 G/A、-308 G/A、-857 C/T、-863 C/A、-1031 T/C、TNF- β +249 A/G、-252 G/A、329 A/G、+365 C/G、+720 C/A 和 804C/A 等。其中, TNF- α

启动子区 -308G \rightarrow A 和 -238G \rightarrow A 的基因变异被证明可影响 TNF- α 表达, 与 HBV 感染和临床转归密切相关: Hohler 等^[8]对高加索人群的研究表明, TNF- α -238G/A 基因型在慢性 HBV 感染者中出现的频率高于急性感染、健康对照组, 而 -308 G/A 等位基因在各组分布差异无统计学意义, 认为 TNF- α 基因启动子 -238 位点多态性影响 TNF- α 基因转录和分泌; Basturk 等^[9]对土耳其人群研究表明, TNF- α -308 G/G 在慢性乙肝及携带者中的出现频率明显高于健康对照组; Akkiz 等^[10]研究表明, TNF- α -308 位点 G 等位基因与肝癌的发生有关; Kim 等^[11]报道, HBV 感染患者中 -308A 等位基因(-308A/G 或 A/A)或缺失 -863A 等位基因(-863C/C)与 HBV 的清除强相关, 其中 -308A 可上调 TNF 转录活性, 而 -863A 可下调 TNF 转录活性进而使 TNF- α 血清水平下降。单倍型分析显示, TNF- α 单倍型 1(-1031T; -863C; -857C; -308G; -238G; -163G)及单倍型 2(-1031C; -863A; -857C; -308G; -238G; -163G)与 HBV 清除和保护性抗体产生显著相关; 而 Suneetha 等^[12]对印度人群的研究发现, TNF- α -308 基因多态性在健康者和慢性乙肝患者的分布差异无统计学意义; Miyazoe 等^[13]报道在日本人群中 TNF- α 基因启动子多态性与 HBV 慢性感染无相关性; González 等^[14]研究表明, TNF- α -308 位点发生 G \rightarrow A 转换后, TNF- α 基因转录增加, 机制研究表明, AP-2 可通过识别包含 TNF- α -308 的一段 10 bp 的 DNA 片段对 TNF 转录起抑制作用, G 等位基因可被 AP-2 识别; 而 G \rightarrow A 替换后则不能被 AP-2 识别, 从而上调 TNF- α 启动子活性和转录水平, 即 TNF- α -308 基因多态性可能通过影响 AP-2 与 TNF 基因启动子的结合而调节其转录。而 TNF- α 基因多态性与肝脏疾病的严重程度、干扰素或干扰素和利巴韦林联合治疗应答反应、核苷类似物治疗反应是否存在相关性仍在讨论中。

2 IL-10 基因多态性对乙型肝炎发展的影响

IL-10 是由单核巨噬细胞及 T、B 淋巴细胞等多种细胞产生的一种具有强效抗炎效应的免疫抑制因子, 可降低血清中 TNF- α 和 IFN- γ 等细胞因子水平, 可能对病毒性肝炎引起的

肝脏损害有一定的保护作用,但高水平 IL-10 因能强烈抑制 Th1 细胞功能而导致病毒复制活跃,被认为不利于机体免疫系统清除病毒,致使感染持续存在。

人类 IL-10 基因位于第 1 号染色体,其启动子区基因多态性可通过影响血清 IL-10 水平而影响乙肝进展,IL-10 基因启动子区存在-1082G/A、-819 C/T 和-592 C/A 等基因多态性,产生了 3 种主要的单倍体 GCC、ACC 和 ATA,外周血单个核细胞经刀豆蛋白 A 刺激后,GCC/ACC/ATA 基因型的细胞产 IL-10 水平由高到低^[15]。Cheong 等^[16]的研究证明,IL-10 -592A 等位基因与 HBV 持续感染高风险相关;Yan 等^[17]的研究认为,IL-10 基因启动子区-592A/C 位点 A 等位基因和-819T/C 位点 C 等位基因与乙肝感染后的急性肝衰竭有关;Tseng 等^[18]研究表明,-592 C/C 基因型比-592 A/C 和 A/A 基因型更容易患肝细胞肝癌。

3 IFN- γ 基因多态性对乙型肝炎发展的影响

IFN- γ 由活化的 T 细胞和 NK 细胞产生,具有抗病毒、抗细胞增殖、免疫调节等生物学活性,其产生水平下降易使细胞免疫反应减弱,机体不能有效清除乙肝病毒,病毒持续存在而进展为肝硬化、HCC,且对一些慢性肝炎患者治疗有一定疗效。IFN- γ 基因位于人类第 12 号染色体,含 4 个外显子和 3 个内含子。IFN- γ 基因多态性通过改变转录因子结合位点而影响 IFN- γ 表达。体外实验表明,IFN- γ 产量与+874 位点 T/A 等位基因多态性相关,A/A 基因型者 IFN- γ 产量显著低于 A/T 或 T/T 基因型者^[19]。

吴金明等^[20]研究发现携带+874 AA 基因型和 A 等位基因的 HBV 感染者容易进展为慢性;Ben-Ari 等^[21]对以色列人群的研究显示,在 IFN- γ +874A/A 基因型在慢性 HBV 感染者和正常对照者中的频率分别为 65.2% 和 37.5%,差异具有统计学意义($P=0.003$),进一步通过检测不同基因型对应的血清 IFN- γ 水平发现,A/A 基因型个体产生 IFN- γ 水平明显低于其他基因型($P<0.003$),提示产生低水平 IFN- γ 的基因型(A/A 基因型)与慢性 HBV 感染的易感性相关。朱启镛等^[22]研究了汉族人群中 IFN- γ +874 基因多态性与宫内 HBV 感染的关系,发现宫内 HBV 感染组 IFN- γ +874A/A、A/T 和 T/T 基因型分布频率分别为 67.4%、19.6% 和 13.0%;正常对照组分别为 45.2%、30.1% 和 24.7%,提示 IFN- γ +874 基因多态性与胎儿宫内 HBV 感染遗传易感性有关联。

4 干扰素受体基因多态性对乙型肝炎发展的影响

由 IFN- γ 触发的抗病毒级联反应在清除 HBV 病毒中起到至关重要的作用,而 IFN- γ 信号通路是通过 IFN- γ 与 IFN- γ 特异性配体 IFNGR1 的结合而介导的,控制 IFNGR1 的表达水平是细胞调控 IFN- γ 信号效能的机制之一。最新研究显示,IFN 受体(IFNAR1、IFNAR2)变异可影响 HBV 易感性。Song 等^[23]对越南人群的研究发现,IFNAR1-17470 位点 C 等位基因在乙肝患者组的出现频率高于健康对照组,且 CC 基因型与血清 ALT 和 AST 高水平有关。Zhou 等^[24]的研究结果提示,IFNGR1 启动子区-56C/T 单核苷酸多态性与 HBV 感染临床转归有关,IFNGR1 启动子区-56C 和-56T 等位基因分别与病毒清除和病毒持续存在相关($P=0.014$),启动子-56C 变异可抑制其转录。Zhou 等^[25]研究显示,IFNAR1 -568G 和-408C 相关的单倍体 I (-568G/-408C/-3C)可降低慢性乙型肝炎易感性,而-568C 和-408T 相关的单倍体 III (-568C/-408T/-3T)可增高患慢性乙型肝炎的风险。机制研究发现,-408C/-3C 可使 IFNAR1 高表达,而-408T/-3T 则相反。

5 总 结

人类个体及种群间普遍存在疾病易感性的差异,越来越多的证据表明,遗传变异是决定这些差异的主要因素。SNP 是疾病易感性、药物反应等个体间差异的主要决定因素,被广泛应用于疾病风险预测、个体化用药指导等领域。众多研究证实,细胞因子基因多态性可通过影响细胞因子产量而影响宿主对 HBV 感染的免疫应答,进而影响 HBV 感染后患者的临床转归,从而为揭示乙肝病毒感染相关疾病的致病机制、预测 HBV 感染疾病预后及临床治疗提供了新的思路。此外,值得一提的是,在进行基因多态性研究的过程中,必须注意到基因多态性分布的种族和地域差异以及等位基因连锁不平衡现象,才能更全面地评价基因多态性的作用^[26]。目前,仍需要在严格筛选受试者、分组科学的基础上,通过扩大标本量、增加受试群体、进行多中心的研究来进一步论证细胞基因多态性在 HBV 感染相关性肝脏疾病过程中的作用及机制。

参考文献:

- [1] 中华医学会肝病学分会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 中国医学前沿杂志, 2010, 3(1): 66-82.
- [2] Zhang XQ, Hong XJ, Deng GH, et al. Single nucleotide polymorphisms and functional analysis of class II transactivator (CIITA) promoter IV in persistent HBV infection [J]. J Clin Virol, 2007, 40(3): 197-201.
- [3] Jiang ZJ, Feng XN, Zhang W, et al. Recipient cytotoxic T lymphocyte antigen-4+49GG genotype is associated with reduced incidence of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation among chinese patients[J]. Liver International, 2007, 27(9): 1202-1208.
- [4] Suneetha PV, Sarin SK, Goyal A, et al. Association between vitamin D receptor, CCR5, TNF- α and TNF- β gene polymorphisms and HBV infection and severity of liver disease[J]. Int J Hepatol, 2006, 44(5): 856-863.
- [5] Thio CL, Mosbrugger T, Astemborski J, et al. Mannose binding lectin genotypes influence recovery from hepatitis B virus infection[J]. J Virol, 2005, 79(14): 9192-9196.
- [6] Zhang GY, Liu ZW, Duan SQ, et al. Association of polymorphisms of programmed cell death-1 gene with chronic hepatitis B virus infection[J]. Human Immunology, 2010, 71(12): 1209-1213.
- [7] 田华. 乙肝患者血清 HBV DNA 载量与 3 种细胞因子水平分析[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(16): 1336-1337.
- [8] Hohler T, Kruger A, Gerken G, et al. A tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) promoter polymorphisms is associated with chronic hepatitis B infection[J]. Clin Exp Immunol, 1998(111): 579-582.
- [9] Basturk B, Karasu Z, Kilic M, et al. Association of TNF- α 308 polymorphism with the outcome of hepatitis B virus infection in Turkey[J]. Infect Genet Evol, 2008, 8(1): 20-25.
- [10] Akkiz H, Bayram S, Bekar A, et al. G-308A TNF- α polymorphism is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma in the Turkish population: Case-control study[J]. Cancer Epidemiology, 2009, 33(3/4): 261-264.
- [11] Kim YJ, Lee HS, Yoon JH, et al. Association of TNF- α

- promoter polymorphisms with the clearance of hepatitis B virus infection[J]. *Human Mol Genet*, 2003, 12(19): 2541-2545.
- [12] Suneetha PV, Sarin SK, Goyal A, et al. Association between vitamin D receptor, CCR5, TNF- α and TNF- β gene polymorphisms and HBV infection and severity of liver disease[J]. *J Clin Hepatol*, 2006, 44(5): 856-863.
- [13] Miyazoe S, Hamasaki K, Nakata K, et al. Influence of interleukin-10 gene promoter polymorphisms on disease progression in patients chronically infected with hepatitis B virus[J]. *Am J Gastroenterol*, 2002(97): 2086-2092.
- [14] González S, Rodrigo L, Borra JM, et al. TNF- α -308A promoter polymorphism is associated with enhanced TNF- α production and inflammatory activity in Crohn's patients with fistulizing disease[J]. *Am J Gastroenterology*, 2003, 98: 1101-1106.
- [15] Edwards-Smith CJ, Jonsson JR, Purdie DM, et al. Interleukin-10 promoter polymorphism predicts initial response of chronic hepatitis C to interferon alfa[J]. *Hepatology*, 1999, 30(2): 526-530.
- [16] Cheong JY, Cho SW, Hwang IL, et al. Association between chronic hepatitis B virus infection and interleukin-10, tumornecrosis factor-alpha gene promoter polymorphisms[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21(7): 1163-1169.
- [17] Yan Z, Tan W, Zhao W, et al. Regulatory polymorphisms in the IL-10 gene promoter and HBV-related acute liver failure in the Chinese population[J]. *J Viral Hepat*, 2009, 16(11): 775-783.
- [18] Tseng LH, Lin MT, Shau WY, et al. Correlation of interleukin-10 gene haplotype with hepatocellular carcinoma in Taiwan[J]. *Tissue Antigens*, 2006, 67(2): 127-133.
- [19] López-Maderuelo D, Arnalich F, Serantes R, et al. Interferon-gamma and interleukin-10 gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(7): 970-975.
- [20] 吴金明, 孙慧, 吴康为, 等. IFN- γ 基因多态性与 HBV 感染不同结局之间的关系[J]. *温州医学院学报*, 2008, 38(3): 241-244.
- [21] Ben-Ari Z, Mor E, Papo O, et al. Cytokine gene polymorphisms in patients infected with hepatitis B virus[J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98(1): 144-150.
- [22] 朱启镛, 顾绍庆, 俞惠, 等. 细胞因子基因多态性与乙型肝炎病毒宫内感染易感性的研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(4): 236-239.
- [23] Songle H, Xuan NT, Toan NL, et al. Association of two variants of the interferon-alpha receptor-1 gene with the presentation of hepatitis B virus infection[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2008, 19(4): 204-210.
- [24] Zhou J, Chen DQ, Poon VK, et al. A regulatory polymorphism in interferon-gamma receptor 1 promoter is associated with the susceptibility to chronic hepatitis B virus infection[J]. *Immunogenetics*, 2009, 61(6): 423-430.
- [25] Zhou J, Huang JD, Vincent KM Poon, et al. Functional dissection of an IFN- α/β receptor 1 promoter variant that confers higher risk to chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Clin Hepatol*, 2009, 51(2): 322-332.
- [26] Hoffmann SC, Stanley EM, Cox ED, et al. Ethnicity greatly influences cytokine gene polymorphism distribution[J]. *Am J Transplant*, 2002, 2(6): 560-567.

(收稿日期: 2011-04-18 修回日期: 2011-05-20)

(上接第 2998 页)

隔等处, 从而出现相应的临床表现^[7]。

肝泡状棘球蚴病的诊断主要依据流行病学史、临床表现及 B 超、CT 检查和包虫 IgG 抗体检测^[9-10]。对于非流行地区来说, 第一时间就考虑到该病是非常困难和不现实的, 但对于肝脏占位性病来说, 不能只考虑到常见的肝脏疾病, 如肝脏肿瘤、肝脓肿、肝结核等, 思路要开阔一些, 否则容易造成误诊^[11-12]。若其特点不太符合原发性肝癌、转移性肝癌、肝血管瘤、细菌性肝脓肿、阿米巴肝脓肿等常见肝占位性病变时, 就要考虑到肝泡状棘球蚴病。就如本文报道的这 5 例患者, 均生活于非流行地区, 也未到过牧区, 但也经术后确诊为肝泡状棘球蚴病。因此, 非流行地区的医务人员, 也应对该病的特征性临床表现和影像学检查有足够的认识。

参考文献:

- [1] 杜郭佳, 汪永新, 赛力克, 等. 9 例脑包虫病临床分析及体会[J]. *中华神经外科杂志*, 2009, 25(4): 361-362.
- [2] 刘丽, 蒲鹏. 肺泡状棘球蚴病的 CT 表现[J]. *临床肺科杂志*, 2007, 12(8): 838-840.
- [3] 刘永珉, 罗彩霞, 朱马拜. 女性生殖系统包虫囊肿 21 例临床分析[J]. *实用妇产科杂志*, 2009, 25(10): 627-628.
- [4] 曹金军, 汪胜来, 依力哈木, 等. 多器官泡状棘球蚴病 5 例[J]. *西北国防医学杂志*, 2009, 30(2): 148-149.
- [5] 李海涛, 吐尔干艾力, 邵英梅, 等. 多器官泡状棘球蚴病的诊断治疗[J]. *中华消化外科杂志*, 2007, 6(3): 184-187.
- [6] 鲁厚文. 肝脏泡状棘球蚴病的 CT 诊断探讨[J]. *影像诊断与介入放射学*, 2008, 17(1): 16-18.
- [7] 杨继团, 胡旭萍, 王文鼎, 等. 泡型肝包虫病肝内外转移的 CT 及 MRI 诊断[J]. *宁夏医学杂志*, 2008, 30(9): 823-824.
- [8] 王迎, 吕永泉. 肝泡状棘球蚴病[J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 2001, 19(5): 316-317.
- [9] 敬基刚, 李永忠, 庄华, 等. 肝泡状棘球蚴病的超声及病理表现[J]. *世界华人消化杂志*, 2008, 16(26): 3001-3004.
- [10] 巴图尔·吐尔地, 周雁玲, 刘红艳, 等. 肝泡状棘球蚴病的螺旋 CT 诊断[J]. *实用放射学杂志*, 2007, 23(8): 1065-1066.
- [11] 田小林, 王海鹏, 朱小宝, 等. 腹腔镜手术治疗肝脓肿临床分析[J]. *重庆医学*, 2010, 39(12): 1570-1571.
- [12] 吴雄芳, 汤净, 张建辉, 等. 肝结核 35 例临床病理与影像学诊断的分析[J]. *重庆医学*, 2009, 38(15): 1952-1953.

(收稿日期: 2011-04-07 修回日期: 2011-05-04)