

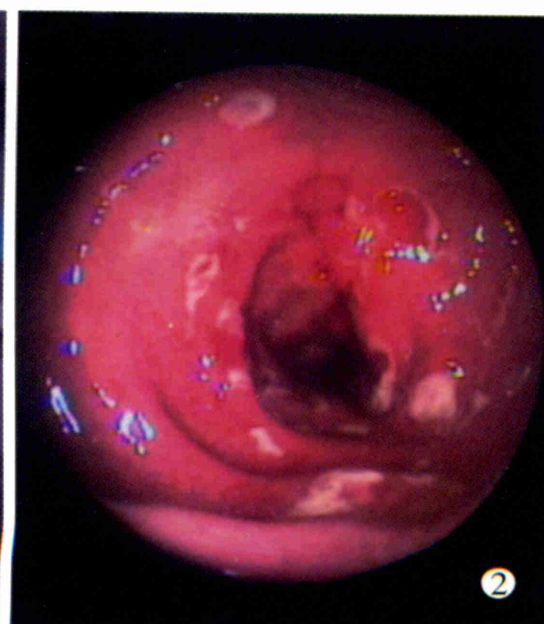
世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003年8月15日 第11卷 第8期

(Volume 11 Number 8)



8/2003

ISSN 1009-3079



名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI® -E, Research Alert®, Current Contents® /Clinical Medicine, Journal Citation Reports® Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/ Excerpta Medica 收录. 2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/ Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2003 年 8 月 15 日 第 11 卷 第 8 期 (总第 112 期)

述 评

- 1073 乙型肝炎病毒基因组结构与功能复杂性的新认识 成军, 董菁
1081 重视溃疡性结肠炎的诊断和个体化规范化治疗 江学良

病毒性肝炎

- 1083 乙型肝炎病毒中国流行株全基因的克隆与序列分析 成军, 董菁, 洪源, 钟彦伟, 刘妍, 王刚, 王琳
1091 乙型肝炎病毒基因组中前-S 区编码基因的界定 董菁, 成军
1097 乙型肝炎病毒基因组中前-X 编码基因的界定 董菁, 成军
1102 羧基末端截短型乙型肝炎病毒表面抗原中蛋白反式激活基因 1 的克隆化研究 刘妍, 成军, 王琳, 王建军, 陆荫英, 李克
1107 乙型肝炎病毒 X 蛋白激活基因 1 的克隆化与序列分析 刘妍, 成军, 王琳, 王建军, 陆荫英, 李克
1114 乙型肝炎病毒前-S2 蛋白结合蛋白基因 S2-29 的克隆化研究 陆荫英, 陈天艳, 成军, 梁耀东, 王琳, 刘妍, 李克, 张健, 邵清, 张玲霞
1118 酵母双杂交技术筛选鉴定乙型肝炎病毒 e 抗原结合蛋白 E-19 的研究 陆荫英, 邵清, 成军, 陈天艳, 王琳, 梁耀东, 刘妍, 张健, 李克, 张玲霞
1122 酵母双杂交技术筛选鉴定乙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白新基因 C-12 的研究 陆荫英, 陈天艳, 成军, 邵清, 梁耀东, 王琳, 刘妍, 张健, 李克, 张玲霞
1126 乙型肝炎病毒 X 蛋白与去唾液酸糖蛋白受体 2 突变体相互作用的研究 陆荫英, 陈天艳, 成军, 梁耀东, 王琳, 刘妍, 张健, 邵清, 李克, 张玲霞
1131 羧肽酶 N 调节乙型肝炎病毒核心启动子表达活性的研究 张忠东, 成军, 钟彦伟, 杨倩, 王业东, 董菁, 杨艳杰, 张树林
1135 丙型肝炎病毒 NS5A 基因变异与干扰素疗效的关系 张琳, 赵桂珍, 石理兰, 曹丽
1139 汉族人 IL-12b 和 IL-10 启动子区基因多态性与 HBV 感染的相关性 李永纲, 刘明旭, 王福生, 金磊, 洪卫国

基础 研 究

- 1144 肝外胆管癌组织 BAG-1 与 BAD 表达与凋亡调控的原位定量研究 闫庆国, 师建国, 黄高昇, 张传山, 李青, 胡沛臻, 王文亮
1148 牛磺酸脱氧胆酸损伤线粒体诱导 HepG2 细胞凋亡 李光明, 谢青, 周霞秋, 俞红, 郭清, 廖丹, 李定国
1152 肝硬化大鼠肝部分切除后肝细胞生长周期的调控 陈平, 李昆, 董家鸿, 韩本立
1156 苦参碱对大鼠原位肝移植冷缺血再灌注中肝窦内皮细胞损伤的影响 仇毓东, 朱新华, 史敏科, 丁义涛
1160 犬肝动脉输注阿霉素联合血液灌流的研究 张志友, 张文怡, 钱绍诚
1164 中国人金属基质蛋白酶组织抑制因子-1 基因的克隆与表达 刘双虎, 谭德明, 侯珏, 胡国龄
1168 卡托普利对肝纤维化模型鼠 MMP-2, 3 TIMP-2, 3 表达的影响 李乾, 张桂英, 李新华, 徐美华
1172 垂体后叶素和特利加压素降低门胆汁性肝硬化大鼠门静脉高压对肝组织氧分压的影响 祝建波, 邓利群, 王思元
1175 电泳法检测肝和血清中醇脱氢酶同工酶 宓庆梅, 曹鲁宁, 高春芳
1178 肝细胞生成素核受体的确定及特性 王阁, 陈东风, 胡铭, 王军, 樊丽琳, 张晓荣
1182 PD98059 对乙醛刺激的大鼠肝星状细胞增生的影响 马洪德, 蒋明德, 钟显飞, 解方为, 曾维政
1185 雌二醇对肝纤维化大鼠 I, III 型胶原及 TGF β_1 表达的影响 许君望, 龚均, 冯新利, 茆新明, 罗金燕, 董蕾, 贾皓, 徐贵平
1189 大鼠急性酒精性脂肪肝造模方法的改进 冯志强, 沈志祥, 谭诗云, 罗和生, 漆楚波, 郭洁, 李海霞
1193 丁酸钠联合穿琥宁对人大肠癌细胞 HCT-8 增生的影响 布立民, 纪欣, 韩英, 陈刚, 王志红, 孙淑红
1197 大肠癌组织胸苷磷酸化酶 / 血小板衍生内皮细胞生长因子的表达及意义 余细球, 邓长生, 朱尤庆, 程芳洲
1200 多粘菌素 B 及其模拟肽体外抗内毒素的实验研究 万志红, 王宇明, 刘国栋
1203 肥大细胞在胃嗜酸性肉芽肿发病中的作用 高振军, 罗和生, 操寄望, 余保平, 宋刘来

临床研究	1207 鱼腥草治疗初发型溃疡性结肠炎的临床研究 江学良, 权启镇, 孙自勤, 王要军, 尚瑞莲, 齐凤 1211 奥沙拉秦钠治疗慢性反复发作型溃疡性结肠炎随机对照研究 江学良, 权启镇, 孙自勤, 王要军, 尚瑞莲, 齐凤 1214 抗栓灵含片治疗伴有血小板活化的难治性溃疡性结肠炎 江学良, 权启镇, 孙自勤, 王要军, 尚瑞莲, 齐凤 1219 胃癌前病变演变过程中凋亡相关蛋白和PCNA的表达意义 伍银桥, 王孟薇, 吴本俨, 尤纬缔, 祝庆孚 1223 汉防己甲素抑制肝癌细胞增生的作用 荆绪斌, 李涛, 杨绮华, 郭光华, 胡辉, 陈素钻 1227 美蓝染色放大电子结肠镜观察结肠息肉与组织病理学的关系 苏鲁, 潘洪珍, 翁敬飏, 徐艺华, 陈芳, 洪梅燕 1230 肝硬化患者血浆胃动素、胆囊收缩素、生长抑素及其胃电的改变 张蓉, 闻勤生, 黄裕新, 赵海峰, 田力 1234 肠易激综合征 402 例发病时间分布及症状特征 许小幸, 李定国, 宋光辉, 周惠清, 刘清华
焦点论坛	1237 乙型肝炎病毒基因组结构与功能复杂性的研究进展 成军 1238 准种是乙型肝炎病毒存在的基本方式 成军, 董菁, 刘妍, 王琳, 钟彦伟, 王刚 1240 乙型肝炎病毒 X 基因启动子结构及调节研究 邵清, 成军, 白雪帆 1242 乙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白的研究 梁耀东, 成军, 陆荫英, 吴君, 程明亮 1245 羧基末端截短型乙型肝炎病毒表面抗原中蛋白反式激活作用的研究 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩 1248 乙型肝炎病毒 X 蛋白反式激活作用的研究 杨倩, 刘妍, 成军, 王建军, 洪源, 张树林 1250 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对于细胞周期素 A 的调节研究 成军, 刘妍, 王琳, 钟彦伟, 王刚 1255 乙型和丙型肝炎病毒对细胞周期素及细胞周期素依赖性蛋白激酶的调节 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩 1258 乙型和丙型肝炎病毒对 MAPKK 信号转导的影响 张忠东, 成军, 钟彦伟, 张树林 1261 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对蛋白酪氨酸激酶信号转导的影响 张忠东, 成军, 钟彦伟, 张树林 1264 RNA 干扰与抗肝炎病毒治疗前景的研究 成军, 刘妍, 王琳, 钟彦伟, 王刚
临床经验	1222 一氧化碳中毒伴筋膜间隙综合征的综合治疗 邹淑杭, 马丽萍, 金镇勋, 贺红, 王一玲, 李冰 1267 胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤 21 例 樊丽琳, 陈东风
病例报告	1143 成人不典型郎格罕组织细胞增生症 1 例 王巍峰, 黄启阳, 王志强, 杨云生 1147 慢性酒精性肝损伤致 Gilbert 综合征样改变 1 例 张文瑾, 王晓峰, 赵景民 1192 小肠血管结构不良 2 例 冯瑞娥, 赵大春, 陈杰
消 息	1080 欢迎订阅 2003 年度世界华人消化杂志 1090 欢迎订阅 2003 年度 World Journal of Gastroenterology® 1130 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 1155 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助 1226 WJG 搭建我国消化学基础和临床研究惟一国际交流的平台
封面故事	1138 溃疡性结肠炎的基础和临床研究

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(月刊)

创刊 1993-01-15
改刊 1998-01-25
出版 2003-08-15
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀
黄象谦
黄志强
黎介寿
刘耕陶
裘法祖
汤钊猷
王宝恩
危北海
吴孟超
吴咸中

社长总编辑 马连生
中文编辑 潘伯荣
王瑾晖
英文编辑 朱丽虹
排版 李少华
校对 李天华

张金哲
张学庸
赵东海
周殿元

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号
E-mail:wcjd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市 2345 信箱
E-mail: wcjd @ wjgnet.com
http://www.wjgnet.com
电话 (010)85381892
传真 (010)85381893

印刷 北京科信印刷厂

发行 国内 北京报刊发行局
国外 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京 399 信箱)

订购 全国各地邮电局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市 2345 信箱)
电话:(010)85381892
传真:(010)85381893
2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》
俄罗斯《文摘杂志(PJ)》
中国科技论文统计与分析
中国学术期刊文摘
中国中医药信息服务网
中国生物医学文献光盘数据库
《中文科技资料目录(医药卫生)》
中国生物医学期刊目次数据库
中国医学文摘外科学分册(英文版)
中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

ISSN 1009-3079
CN 14-1260/R

邮发代号 82-262

国外代号 M 4481

国内定价 每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营 14010040

50

www.wjgnet.com

汉族人 IL - 12b 和 IL - 10 启动子区基因多态性与 HBV 感染的相关性

李永纲, 刘明旭, 王福生, 金 磊, 洪卫国

李永纲, 刘明旭, 王福生, 金磊, 洪卫国, 中国人民解放军解放军第 302 医院传染病研究所生物工程室 北京市 100039
李永纲, 男, 1964-11-24 生, 天津市人, 汉族. 1989 年第四军医大学毕业, 2002 年军事医学科学院硕士研究生毕业, 主治医师, 主要从事传染病的临床及研究工作.
北京市自然科学基金重点资助课题, No.7011005
项目负责人: 王福生, 100039, 北京市, 中国人民解放军解放军第 302 医院传染病研究所生物工程室. fswang @public.bta.net.cn
电话: 010-66933332 传真: 01063831870
收稿日期: 2002-06-20 接受日期: 2002-07-05

Genetic polymorphisms in IL-10 and IL-12b allele promoter regions in Chinese patients of Han nationality with HBV infection

Yong-Gang Li, Ming-Xu Liu, Fu-Sheng Wang, Lei Jin, Wei-Guo Hong

Yong-Gang Li, Ming-Xu Liu, Fu-Sheng Wang, Lei Jin, Wei-Guo Hong, Division of Bioengineering, 302 Hospital of Chinese PLA, Beijing 100039 China
Supported by the Natural Science Foundation of Beijing, No.7011005
Correspondence to: Dr. Fu-Sheng Wang, Division of Bioengineering, 302 Hospital of Chinese PLA, Beijing 100039, China. fswang @public.bta.net.cn
Received: 2002-06-20 Accepted: 2002-07-05

Abstract

AIM: To investigate the association of genetic susceptibility to hepatitis B virus infection and disease progression with the allelic polymorphisms of IL-10 and IL-12b promoter regions in Chinese Han population.

METHODS: Two groups of indigenous Chinese subjects (314 subjects in total) were recruited in this study. Group 1 included 104 unrelated patients with chronic hepatitis B virus infection and 76 unrelated healthy donors. Group 2 contained 134 related subjects from seven HBV-infected pedigrees of Han ethnic origin. Total genomic DNA samples were purified from the 1.5 ml of peripheral blood of all participated individuals by using the QIAgen purification DNA kit. Genotyping of IL10-5' A and IL12-5' C alleles was performed by means of PCR-RFLP (restriction fragment length polymorphism) and further proved by direct DNA sequencing. All data were statistically analyzed by using SAS software.

RESULTS: IL10-5' A mutant frequency in unrelated healthy subjects was 41.9 % compared with 42.1 % in unrelated HBV-infected patients, while IL12-5' C mutant frequency was 64.6 % and 55.8 % among healthy individuals and HBV-infected patients, respectively. No significant difference was found among the unrelated healthy individuals and unrelated HBV-infected patients. In related individuals from

the seven HBV-infected pedigrees, the mutant frequency of IL12-5' C allele was found to be identical to that in unrelated healthy and HBV-infected patients, but the mutant frequency of IL10-5' A allele (19.5 %) was significantly different from that (42.0 %) in unrelated group ($P < 0.01$).

CONCLUSION: The polymorphisms of IL10-5' A and IL12-5' C allele promoter regions were not correlated with hepatitis B virus infection and disease progression among unrelated subjects, but there was a significantly lower mutant frequency of IL10-5' A allele among related subjects.

Li YG, Liu MX, Wang FS, Jin L, Hong WG. Genetic polymorphisms in IL-10 and IL-12b allele promoter regions in Chinese patients of Han nationality with HBV infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2003;11(8):1139-1143

摘要

目的: 我国是一个乙型肝炎大国, 乙型肝炎感染及其转归显然有人种、人群差异. 本研究对我国汉族人群中乙型肝炎病毒(hepatitis virus B, HBV)感染和发病与白介素 - 12 p40 (interleukin - 12 p40, IL - 12b)、白介素 - 10(interleukin - 10, IL - 10)启动子区基因多态性之间的关系进行了探讨.

方法: 利用聚合酶链反应-限制性内切酶片段长度多态性分析 (restricted enzyme - fragment length polymorphisms, PCR - RFLP) 的方法对非相关人群的健康人群与 HBV 感染患者 (轻、中度慢性肝炎、重度慢性肝炎) 和 HBV 感染家系中的 HBV 携带者、既往 HBV 感染者、健康人群的 IL - 12b, IL - 10 启动子区 - 540C、- 592A (IL 10 - 5' A, IL 12 - 5' C) 单碱基多态性(SNP)进行了分析, 并且对两个突变位点进行了基因测序. 使用 SAS 统计软件进行统计分析.

结果: IL 10 - 5' A、IL 12 - 5' C 在非相关人群中的分布符合 Hardy - Weinberg 平衡. 非相关人群 IL 10 - 5' A、IL 12 - 5' C 突变等位基因在 HBV 患者中的频率近似于健康人群 (IL 10 - 5' A, HBV 患者 42.08 %, 健康人 41.9 %, $P > 0.05$; IL 12 - 5' C, HBV 患者 55.8 %, 健康人 64.6 %, $P > 0.05$). IL 10 - 5' A 与 IL 12 - 5' C 基因分布在慢性肝炎 (轻中) 和慢性肝炎 (重) 两组无显著性差异 ($P > 0.05$). 提示 IL 10 - 5' A, IL 12 - 5' C 单碱基多态性(SNP)对乙型肝炎病情轻中无影响; HBV 感染家系中 IL 10 - 5' A, IL 12 - 5' C 单碱基多态性在携带者、健康人群以及既往感染者三组间均匀分布, IL 12 - 5' C 突变频率与非相关人群相似 (非相关人群 - 540T 55.3 %, 相关人群 - 540T 55.9 %); IL 10 - 5' A

突变频率与非相关人群有显著性差异(非相关人群 -592C 42.0 %, 相关人群 -592C 19.5 %, $P < 0.01$).

结论: IL10-5' A 突变比 IL12-5' C 突变在 HBV 感染家系中可能起到更重要的作用, 或影响相关人群对 HBV 的易感性.

李永纲, 刘明旭, 王福生, 金磊, 洪卫国. 汉族人 IL-12b 和 IL-10 启动子区基因多态性与 HBV 感染的相关性. 世界华人消化杂志 2003;11(8):1139-1143
http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1139.asp

0 引言

免疫应答有关的细胞因子基因的多态性可能对 HBV 感染的结局产生一定的影响^[1]. 当细胞因子 IL-12 水平较低时, 预先应用 rIL-12 治疗可能有助于提高干扰素治疗的应答率^[2]. 乙型肝炎患者的血清 IL-10, IL-12 水平与病情的轻重密切相关^[3-6]. IL-10 对于 IL-12 的调控是抑制分泌. 不同种族体内细胞因子水平是不同的, 个体间细胞因子的分泌量不同受其基因启动子区基因多态性的影响^[7-9]. 我们探讨了 IL-12 p40 启动子区 -540C 单核苷酸突变(SNP)位点即 IL-12 p40C → A(IL12-5' C) 和 IL-10 启动子区 -592A SNP 位点即 IL-10-592A → C (IL10-5' A) 与乙型肝炎发病及易感性的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 根据 2000 年全国传染病与寄生虫病学会讨论修订的“病毒性肝炎防治方案”试行标准, 我们将患者组分为慢性肝炎(轻中度)、慢性肝炎(重度)组. 我院诊断明确的乙型肝炎住院患者 104 例, 血清 HBsAg 检查均阳性, 男 84 例, 女 20 例, 年龄 24-73(46±12)岁. 慢性肝炎(轻中度)75 例, 慢性肝炎(重度)29 例. 随机挑选我院健康体检人员, 乙型肝炎病毒血清标志阴性者 76 例. 采集了 7 个家系的外周血全血标本共 134 份, 分别来自我国河南、河北、山东、山西. 男 75 份, 女 59 份, 都是汉族, 年龄在 1-83(平均为 33±19)岁. 由于血缘关系的存在故称之为相关人群. 以上所有人均为汉族.

1.2 方法 基因组 DNA 提取采用 QIAGEN 公司的基因组 DNA 提取试剂盒, 自外周血 200 μl 中分离 DNA 作为 PCR 模板, 具体步骤见参考文献[10]. 聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(polymerase chain reaction-restricted fragment length polymorphism PCR-RFLP)IL12-5' C PCR-RFLP 检测引物: 扩增 IL-12 p40 启动子区域包含 -540 位点的上、下游引物分别为 5' -CAGACTTACCA TGCTGAGAAA 3' 对应于 -502 ~ -52 3nt, 21 mer)及 5' AGTGGGAATACCTCAGCGTAA 3' (对应于 -758 ~ -779 nt, 20 mer), 扩增产物长度 286 bp; PCR 反应扩增体系为 25 μL, 含 4 × 2.5 mmol/L dNTP 1.5 μL, 12.5 μmol/L 上、下游引物各 1 μL, 10 × PCR 缓冲液 2.5 μL, Taq DNA 聚合酶 0.3 μL, 基因组 DNA 1.0 μL. PCR 条件为 94 °C 5 min 变性, 然后再 94 °C 30 s, 55 °C 30 s, 72 °C 30 s,

30 个循环, 72 °C 10 min; RFLP 酶切体系为 10 μL, buffer 4 2.5 μL, BSA 0.1 μL, Hha I 限制性内切酶 0.2 μL, 双蒸水 2.7 μL, PCR 产物 6 μL, 37 °C 水浴 2 h 后, 酶切产物以 20 g/L 琼脂糖凝胶电泳, 观察结果(表 1). IL10-5' A PCR-RFLP 检测引物: 扩增 IL-10 启动子区域包含 -592 位点的上、下游引物分别为 5' -TACTCTTACCC ACTTCCCCC-3' (对应于 -719 ~ -699 nt, 20 mer)及 5' -GGGGACCCAATTATTTCTCA 3' (对应于 -402 ~ -422 nt, 20 mer), 扩增产物长度 314 bp. PCR 反应扩增体系为 25 μL, 含 4 × 2.5 mmol/L dNTP 1.5 μL, MgCl₂ 1.0 μL, 上、下游引物各 1.0 μL, 10 × PCR 缓冲液 2.5 μL, Taq DNA 聚合酶 0.3 μL, 基因组 DNA 1.0 μL. PCR 条件为 94 °C 5 min 变性, 然后再 94 °C 30 s, 55 °C 30 s, 72 °C 30 s, 33 个循环, 72 °C 10 min; RFLP 酶切体系 10 μL, buffer C 1.0 M I, BSA 0.1 μL RsaI 限制性内切酶 0.2 μL, 双蒸水 1.7 μL, PCR 产物 7 μL, 37 °C 水浴 3 h 后, 酶切产物以 20 g/L 琼脂糖凝胶电泳, 观察结果(表 1).

表 1 IL12-5' C 和 IL10-5' A 基因型与 PCR-RFLP 电泳结果

突变位点	wt/wt	wt/mt	mt/mt
	246 bp	286 bp	286 bp
IL12-5' C	40 bp	246 bp	
	185 bp	314 bp	314 bp
		40 bp	
IL10-5' A	129 bp	185 bp	
		129 bp	

wt: 野生型; mt: 突变型.

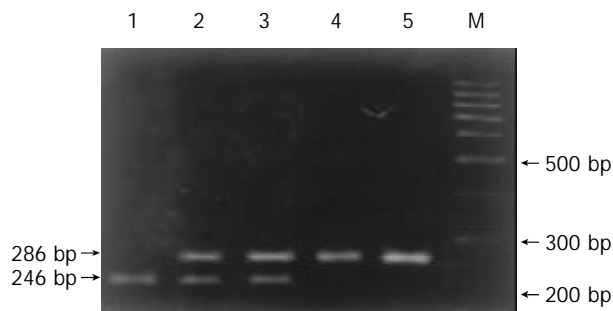
统计学处理 在本组中国汉族人中见 IL10-5' A 基因型, 组间频率比较采用 R×C 表 χ^2 检验或 Fisher 确切检验, 并检验等位基因在群体、性别上的分布是否符合 Hardy Weinberg 平衡定律. 数据处理均 SAS 软件处理.

2 结果

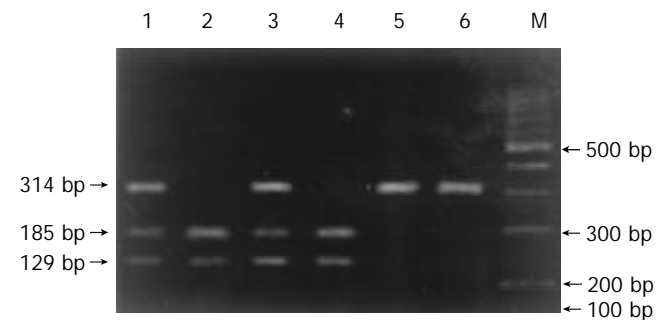
2.1 慢性乙型肝炎 IL10-5' A, IL12-5' C 的等位基因频率 我们发现在中国汉族(非相关的)健康人及 HBV 患者中 IL-10 启动子区 -592A → C 突变是普遍存在的, 大约有 46.6 % 的人发生 -592A → C 的突变即 IL10-5' A 基因突变频率, 部分个体发生纯合突变 (-592C/C, 14.9 %). 经检验符合 Hardy-Weinberg 平衡定律 ($P > 0.05$). 健康人群 IL10-5' A 基因突变频率、基因型频率与 HBV 患者的相似 ($P > 0.05$, 表 2). 慢性肝炎(轻中)、慢性肝炎(重)2 组 IL10-5' A 基因突变频率无显著性差异(图 1). 在非相关人群中, 通过比较健康人及 HBV 患者中 IL12-5' C 等位基因分布特点, 发现 IL12-5' C → T 突变是普遍存在的. 我国汉族人群 53.3 % 存在 -540C → T 的突变即 IL12-5' C 基因突变频率, 其中突变型纯合子 (-540 T/T) 频率占 25.7 %. 健康人及 HBV 患者的 IL12-5' C

基因型及基因突变频率(表2). 经检验符合 Hardy-Weinberg 平衡定律 ($P > 0.05$). 慢性肝炎(轻中)、慢性肝炎(重)2 组

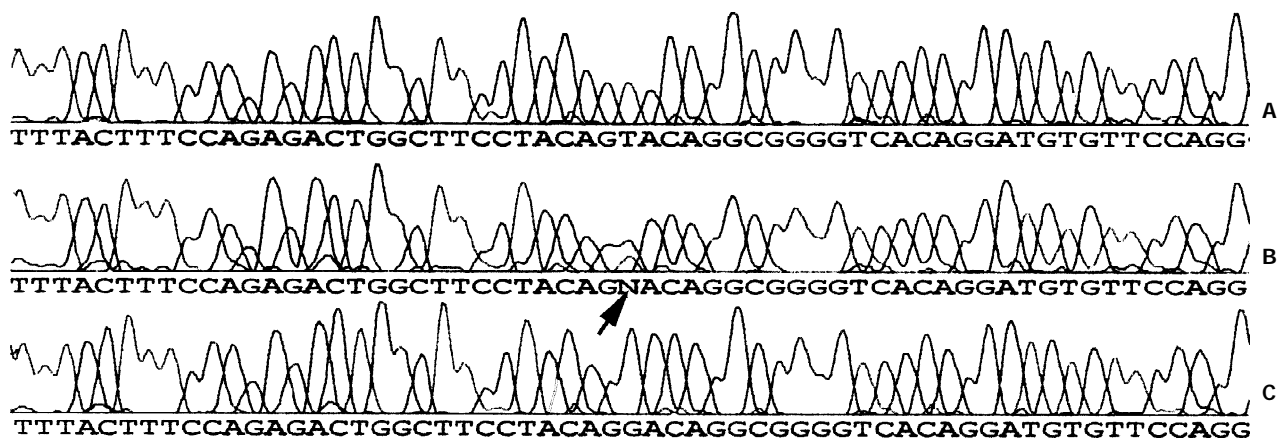
IL12-5' C 基因突变频率比较, 无显著性差异; 健康人群 IL12-5' C 突变频率与乙型肝炎患者的相似($P > 0.05$, 图2).



1: 野生型纯和子(C/C); 2, 3: 突变型杂合子(C/T); 4, 5: 突变型纯合子(T/T); M: 分子质量标准
图1 IL-12 PCR-RFLP 产物的琼脂糖电泳照片.



2, 4: 野生型纯和子(A/A); 1, 3: 突变型杂合子(A/C); 5, 6: 突变型纯合子(C/C); M: 分子质量标准
图2 IL-10 PCR-RFLP 产物的琼脂糖电泳照片.



A 纯合野生型; B 杂合型; C 纯合突变型. 箭头所指为 SNP 位点, 其对应位置的上图为 T 即正链的 A; 下图为 G 即正链 C.
图3 IL12-5' C PCR 产物测序结果.

表2 慢性乙型肝炎 IL10-5' A、IL10-5' C 基因型及突变频率

分组	n	基因型频率			突变频率
		wt/wt	wt/mt	mt/mt	
IL10-5' A 慢性肝炎(轻中)	75	23 (30.7)	38 (50.7)	14 (18.7)	44.0
慢性肝炎(重)	26	9 (39.1)	15 (59.7)	2 (7.7)	36.5
健康人群	68	20 (29.4)	39 (57.4)	9 (13.2)	41.9
IL10-5' C 慢性肝 (轻中)	66	8 (12.1)	41 (62.1)	17 (25.8)	56.8
慢性肝炎(重)	29	5 (17.2)	17 (59.2)	7 (24.1)	53.5
健康人群	76	13 (17.1)	43 (56.6)	20 (26.3)	64.6

$P > 0.05$.

表3 IL10-5' A、IL12-5' C 基因型在 HBV 感染家系中的分布

分组	n	基因型			基因频率
		wt/wt	wt/mt	mt/mt	
IL10-5' A HBV 携带者	20	13 (65.0)	7 (35.0)		19.6
既往感染者	28	18 (64.2)	9 (32.1)	1 (3.6)	19.6
健康人群	80	50 (62.5)	28 (35.0)	2 (2.5)	20.0
IL12-5' C HBV 携带者	19	3 (15.7)	11 (57.9)	5 (26.3)	55.5
既往感染者	28	2 (17.2)	21 (59.6)	5 (24.2)	55.4
健康人群	81	16 (17.1)	39 (56.6)	26 (26.3)	56.2

表4 相关人群非相关人群基因型分布情况

分组		n	基因型(%)			突变频率
			wt/wt	wt/mt	mt/mt	
IL10-5' A	非相关人群	169	52 (30.8)	92 (54.4)	25 (14.8)	42.0
	相关人群	128	81 (63.3)	44 (34.4)	3 (2.3)	19.5 ^b
IL12-5' C	非相关人群	171	26 (15.2)	101 (59.1)	44 (25.7)	55.3
	相关人群	128	21 (16.4)	71 (55.5)	36 (28.1)	55.9

^bP < 0.01 vs 非血缘相关人群.

为了证实酶切结果,我们分别对 IL10-5' A、IL12-5' C PCR 产物做 DNA 测序,结果证实 IL10-5' A、IL12-5' C 突变正确(图 3). IL10-5' A 测序略.

2.2 相关家系人群 HBV 感染者的 IL10-5' A、IL12-5' C 基因型 对 7 个家系的外周血全血标本共 134 份进行了研究.采用 R × C 表双向无序 χ^2 检验,研究 IL10-5' A、IL12-5' C 基因型在 HBV 携带者(HbsAg 阳性)、既往 HBV 感染者(HbsAg 阴性、抗-HbcAb 阳性)和健康人群之间的分布无显著型差异(P > 0.05, 表 3);而相关人群与非相关人群 IL10-5' A 基因型相差显著;IL12-5' C 基因型两组间无显著性差异(表 4).

3 讨论

我国是一个肝炎大国,HBV 感染和发病具有如下特点:(1)同一种病毒(HBV)感染,不同的个体所产生的结局不同^[11-17];(2)同一种病毒,不同人群产生的易感性不同^[18-21];(3)同一种抗 HBV 药物,在不同个体产生的疗效反应不同^[22-27];(4)同一种 HBV 疫苗,不同的个体产生预防效果有差别^[28-32]. 仔细分析 HBV 感染和发病的特点,我们发现宿主遗传因素重要作用,在一定意义上说机体的遗传基因可能是影响乙型肝炎的发生、发展、疗效和预后最主要的因素^[15-23].

我们的结果发现,IL10-5' A、IL12-5' C 在人群中的分布符合 Hardy-Weinberg 平衡.非相关人群 IL10-5' A、IL12-5' C 突变等位基因在 HBV 患者中的频率近似于健康人群(IL10-5' A, HBV 患者 42.1%,健康人 41.9%, P > 0.05; IL12-5' C, HBV 患者 55.8%,健康人 54.6%, P > 0.05). IL10-5' A 与 IL12-5' C 基因分布在慢性肝炎(轻中)和慢性肝炎(重)两组无显著性差异(P > 0.05), IL10-5' A、IL12-5' C SNP 可能单独对病毒性肝炎病情无影响;HBV 感染家系中 IL10-5' A、IL12-5' C SNP 在携带者、健康人群以及既往感染者三组间均匀分布(P > 0.05), IL12-5' C 突变频率相关人群(-540T 55.9%)与非相关人群(-540T 55.3%)相似(P > 0.05),相关人群 IL10-5' A 突变频率(-592C 19.5%)与非相关人群(-592C 42.0%)有显著性差异(P < 0.01),表示 IL10-5' A 突变比 IL12-5' C 突变在 HBV 感染家系中可能起到更重要的作用,影响相关人群对 HBV 的易感性.

4 参考文献

- Tambur AR, Ortel JW, Ben-Ari Z, Shabtai E, Klein T, Michowiz R, Tur-Kaspa R, Mor E. Role of cytokine gene polymorphism in hepatitis C recurrence and allograft rejection among liver transplant recipients. *Transplantation* 2001;71:1475-1480
- Yu LC, Gu CH. Mutation of hepatitis B virus and its association with liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:978-979
- Wang PZ, Zhang ZW, Zhou YX, Bai XF. Quantitative PCR detection of HBV DNA in patients with chronic hepatitis B and its significance. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:755-758
- Huang QM, Liu HY, Yao ZG, Li YQ, Hong Y. Detection of serum IL-10 and IFN- γ in patients with hepatitis B and their significances. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Ganbing Zazhi* 2000;10:15-17
- Du DW, Zhou YX, Feng ZH, Yao ZQ, Li GY. Immune responses to interleukin 12 and hepatitis B gene vaccine in H2 d mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:128-130
- Li WB, Yao ZQ, Zhou YX, Feng ZH. Studies on immunization with HBV gene vaccine plus HBsAg protein in mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:188-190
- Fan XG, Liu EH, Li CH, Wang ZC, Luo LX, Tan DM, Hu GL. Detection of interleukin in hepatitis C infections. *Zhonghua Shiyen He Linchuang Bingduxue Zazhi* 2000;14:145-148
- Gibson AW, Edberg JC, Wu J, Westendorp RGJ, Huizinga TWJ, Kimberly RP. Novel single nucleotide polymorphisms in the distal IL-10 promoter affect IL-10 production and enhance the risk of systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2001;166:3915-3922
- Wood NA, Keen LJ, Tilley LA, Bidwell JL. Determination of cytokine regulatory haplotypes by induced heteroduplex analysis of DNA. *J Immunol Methods* 2001;249:191-198
- Yee LJ, Tang J, Gibson AW, Kimberly R, Van Leeuwen DJ, Kaslow RA. Interleukin 10 polymorphisms as predictors of sustained response in antiviral therapy for chronic hepatitis C infection. *Hepatology* 2001;33:708-712
- Wang FS, Jiang JD, Jin L, Liu MX. Comparison of efficient identification of the HIV-1 associated CCR5 gene polymorphism in genomic DNA purified by different extraction means from Chinese individuals. *J Chin AIDS/STD Prev Cont* 2000;6:5-8
- Cacciola I, Cerenzia G, Pollicino T, Squadrito G, Castellana S, Zanetti AR, Mieli-Vergani G, Raimondo G. Genomic heterogeneity of hepatitis B virus (HBV) and outcome of perinatal HBV infection. *J Hepatol* 2002;36:426-432
- Starkel P, Horsmans Y, Geubel A, Ciccirelli O, Goubau P, Rahier J, Lerut J. Favorable outcome of orthotopic liver transplantation in a patient with subacute liver failure due to the emergence of a hepatitis B YMDD escape mutant virus. *J Hepatol* 2001;35:679-681
- Chan HL, Tsang SW, Liew CT, Tse CH, Wong ML, Ching JY, Leung NW, Tam JS, Sung JJ. Viral genotype and hepatitis B virus DNA levels are correlated with histological liver damage in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:406-412
- Zheng B, Woo PC, Ng M, Tsoi H, Wong L, Yuen K. A crucial role of macrophages in the immune to oral DNA vaccination against B virus in a murine model. *Vaccine* 2002;20:140-147
- Luisa B, Alfredo A. Patter of hepatocellular carcinoma development in hepatitis B virus related cirrhosis. *Antiviral Research*

- 2001;52:199-207
- 17 Meir S, Orr B, Gilad D, Israel BD, Yosef S. Hepatitis B virus Px interacts with HBXAP, a PHD finger protein to coactivate transcription. *The J Biol Chem* 2002;277:9982-9988
- 18 Tai PC, Suk FM, Gerlich WH, Neurath AR, Shih C. Hypermodification and immune escape of an internally deleted middle-envelope(M) protein of frequent and predominant hepatitis B variants. *Virology* 2002;292:44-58
- 19 Levy M, Safadi R, Zylber-Katz E, Granit L, Caraco Y. Impairment of the metabolism of dipyrone in asymptomatic carriers of the hepatitis-B virus does not occur in raped acetylators. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:461-465
- 20 Chen M, Sallberg M, Thung SN, Hughes J, Jones J, Milich DR. Modeling the T-helper cell response in acute and chronic hepatitis B virus infection using T-cell receptor transgenic mice. *Antiviral research* 2001;52:99-111
- 21 Martin RB, Stephan G, Maura D, Hans W, Jorg P. Structural and functional heterogeneity of naturally occurring hepatitis B virus variants. *Antiviral Research* 2001;52:125-138
- 22 Hu YP, Hu WJ, Zheng WC, Li JX, Dai DS, Wang XM, Zhang SZ, Yu HY, Sun W, Hao GR. Establishment of transgenic mouse harboring hepatitis B virus (adr subtype) genomes. *World J Gastroenterol* 2001;7:111-114
- 23 Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM, Bonino F. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatol* 2002;36:263-270
- 24 Andreas R, Michael B, Tilman H, Hans W. Antiviral activity of interferon- α against hepatitis B virus can be studied in non-hepatic cells and is independent of MxA. *The J Biol Chem* 2002;277:7645-7647
- 25 Zollner B, Schafer P, Feucht HH, Schroter M, Petersen J, Laufs R. Correlation of hepatitis B virus load with loss of e antigen and emerging drug-resistant variants during lamivudine therapy. *J Med Virol* 2001;65:659-663
- 26 Pieter H, Robert A, Hubert GM, Pieter EZ, Solko WS. Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy. *Hepatology* 2000;32:635-639
- 27 Joseph T, Linda E-S, Georgia D, Kristy E, Hui Z. Reduced antigenicity of the hepatitis B virus HbsAg protein arising as a consequence of sequence changes in the overlapping polymerase gene that are selected by lamivudine therapy. *Virology* 2002;293:305-313
- 28 Jody LB, Leon G, Stephen L, Don G. Activation of a nonclassical NK cell subset in a transgenic mouse model of hepatitis B virus infection. *Immunity* 2002;16:583-594
- 29 Weiss P. Safe vaccination against hepatitis B virus and discontinuation of hepatitis B immune globulin treatment in a liver transplanted patient. *Transpl Proceed* 2000;32:712-713
- 30 Christopher L, Wills-Karp KM. Complement and IL-12: yin and yang. *Microbes Infection* 2001;3:109-119
- 31 Kalinski P, Vieira PL, Schuitemaker JH, de Jong EC, Kapsenberh ML. Prostaglandin E (2) is a selective inducer of interleukin-12 p40 (IL-12p40) production and an inhibitor of bioactive IL-12p70 heterodimer. *Blood* 2001;97:3466-3469
- 32 Cappiello MG, Sutterwala FS, Trinchieri G, Mosser DM, Ma X. Suppression of IL-12 transcription in macrophages following Fc receptor ligation. *Immunology* 2001;4498-4506

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2003 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 病例报告 •

成人不典型郎格罕组织细胞增生症 1 例

王巍峰, 黄启阳, 王志强, 杨云生

王巍峰, 黄启阳, 王志强, 杨云生, 中国人民解放军总医院消化科北京市 100853
项目负责人: 杨云生, 100853, 北京市, 中国人民解放军总医院消化科.
电话: 010-66937231
收稿日期: 2003-03-08 接受日期: 2003-03-25

王巍峰, 黄启阳, 王志强, 杨云生. 成人不典型郎格罕组织细胞增生症 1 例. 世界华人消化杂志 2003;11(8):1143

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1143.asp>

1 病例报告

患者女性, 50 岁, 因黄疸及皮肤黄色瘤 1 年半于 2000-04 入院. 追溯病史发现自 1986 年起出现多饮、多尿, 化验血糖及肾功能正常, CT 检查垂体未发现异常, 予氢氯噻嗪治疗后尿量由 4 000-5 000 mL/d 减少为 2 000-3 000 mL/d. 1998-11 出现皮肤瘙痒、黄疸, 伴低热, 腹部 CT 检查显示肝内胆管扩张, 1999-03 在外院行胆总管探查术, 术中从右肝管取出泥沙样结石, 胆管壁病理检查示炎性改变, 最后诊断为胆结石. 术后黄疸继续加重, 并出现全身多发黄色小结节. 入院查体: 重度黄疸, 面部、四肢和腹部(包括手术瘢痕处)见黄色至棕黑色的倾向融合的片状丘疹及小结节. 腹软, 肝脾均肿大, 质地中等, 无明显压痛. 化验总胆红素 359.6 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 183.9 $\mu\text{mol/L}$, 血甘油三酯及总胆固醇增高, 尿比重正常. 胸部 CT 检查提示肺间质纤维化, 头颅及盆腔 X 线检查、蝶鞍部磁共振检查未见异常. 肝穿活检及皮肤活检病理检查可见大量具有肾形细胞核的特殊组织细胞, 进一步行免疫组化染色 S-100 阳性, 电镜检查发现网球拍样的 Birbeck 颗粒. 胃镜及支气管镜检查见食管、胃、喉、气管及支气管内多发黄色小结节,

均取活检, 病理结果同上. 确诊为郎格罕组织细胞增生症, 给予泼尼松和依托泊甙的 2 个疗程的联合化疗效果不佳. 随访结果: 1 a 后此例因肝功能衰竭死亡.

2 讨论

郎格罕组织细胞增生症(langerhans cell histiocytosis, LCH)旧称组织细胞增生症 X(histiocytosis X), 是一种罕见病, 年发病率为百万分之 0.5-5.4, 多发生在 10 岁以下的儿童. 最常累及的器官为骨骼, 特别是颅骨, 其次为皮肤、肺、肝、脾、淋巴结和下丘脑-垂体. 此病例为中年起病, 有多器官受累, 但未发现常见的骨损害. LCH 常分为三种亚型: Letterer-Siwe 病, Hand-Schüller-Christian 病和骨嗜酸性肉芽肿. Letterer-Siwe 病为急性弥漫性, 发展快; Hand-Schüller-Christian 病为慢性进行性疾病, 病变为多发性, 主要累及骨骼; 骨嗜酸性肉芽肿为良性局限性组织细胞增生. 此病例不具备上述任何一种的典型表现, 其主要表现为梗阻性黄疸及皮肤黄色瘤, 故需与原发胆汁性肝硬化相鉴别, 化验血抗线粒体抗体及肝穿活检已经排除之. 此病例逆行胰胆管造影检查显示肝内多发胆管狭窄, 故其黄疸的原因以硬化性胆管炎、继发性胆汁性肝硬化的可能性大^[1,2]. 部分 LCH 患者呈良性过程, 可自行缓解; 部分患者呈恶性过程, 目前主张对广泛型 LCH 行全身化疗.

3 参考文献

- 1 Hadzic N, Pritchard J, Webb D, Portmann B, Heaton ND, Rela M, Dhawan A, Baker AJ, Mieli-Vergani G. Recurrence of Langerhans cell histiocytosis in the graft after pediatric liver transplantation. *Transplantation* 2000;70:815-819
- 2 Kim M, Lyu C, Jin Y, Yoo H. Langerhans' cell histiocytosis as a cause of periportal abnormal signal intensity on MRI. *Abdom Imaging* 1999;24:373-377



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

