

# 细胞因子基因多态性与肝炎病毒感染的关系

王小众, 陈立

王小众, 陈立, 福建医科大学附属协和医院消化内科 福建省福州市 350001  
王小众, 男, 1962-08-13 生, 山东省文登市人, 汉族, 北京大学医学博士, 纽约大学医学院访问医师, 教授, 主任医师, 博士生导师. 现为福建医科大学附属医院和医院副院长, 消化内科主任, 福建省消化系病研究所所长, 《世界华人消化杂志》编委. 主要从事消化系病临床与实验研究.

项目负责人: 王小众, 350001, 福州市新权路 29 号, 福建医科大学附属医院消化内科. drwangxz@pub6.fz.fj.cn

电话: 0591-83357896-8482

收稿日期: 2004-11-09 接受日期: 2004-11-29

## 摘要

细胞因子在抗病毒免疫中发挥重要作用. 细胞因子的基因多态性将影响个体间细胞因子水平的差异, 从而引发个体间对于肝炎病毒感染免疫应答的差异, 最终影响感染后的发病趋势与转归. 本文主要评述肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、转化生长因子  $\beta 1$ 、白介素 -10、白介素 -6、干扰素 - $\gamma$  基因多态性与肝炎病毒感染及预后的关系.

王小众, 陈立. 细胞因子基因多态性与肝炎病毒感染的关系. 世界华人消化杂志 2004;12(12):2778-2781

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2778.asp>

## 0 引言

肝炎病毒感染临床表现的多样性和复杂性, 除了与病毒因素有关, 还与宿主的遗传因素密切相关<sup>[1]</sup>. 细胞因子在宿主清除病毒的免疫应答当中发挥了重要的作用, 而细胞因子的基因多态性影响了细胞因子的整个转录、翻译和分泌过程, 导致不同人群中细胞因子水平的多样性, 从而导致宿主免疫功能的差异. 现将几种主要的细胞因子多态性与肝炎病毒感染的关系评述如下.

## 1 肿瘤坏死因子 $\alpha$ 基因多态性与肝炎病毒感染

肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 是一种重要的细胞因子, 具有强有力的多功能免疫调节作用. TNF- $\alpha$  主要由脂多糖 (LPS) 激活的单核巨噬细胞产生, 也可以由 T 细胞、NK 细胞和肥大细胞产生, 可以刺激炎症细胞杀灭病原体, 在病毒感染的发病过程和抗病毒免疫中发挥重要作用. TNF- $\alpha$  基因位于人类第 6 号染色体 HLA-III 类基因区, 介于 HLA-B 和 HLA-DR 之间. TNF- $\alpha$  基因启动子区共有 7 个多态性位点, 分别为 -1031(T/C), -863(C/A), -857(C/T), -376(G/A), -308(G/A), -238(G/A) 和 -163(G/A)<sup>[2-3]</sup>. TNF- $\alpha$  的表达受转录和转录后水平控制. TNF- $\alpha$  基因启动子区 -308 位点 G  $\rightarrow$  A 的转换与 TNF- $\alpha$  的转录水平升高相关<sup>[4]</sup>, 而 -863 位点 C  $\rightarrow$  A 的转换则与 TNF- $\alpha$  的转录水平的降低和低水平的血清 TNF- $\alpha$  相

关<sup>[5]</sup>. Kim *et al*<sup>[6]</sup> 研究发现 TNF- $\alpha$  基因启动子区 -308 位点 A 等位基因的出现或 -863 位点 A 等位基因的缺失与 HBV 感染的结局密切相关. -308 位点 A 等位基因的出现与 HBV 清除和保护性抗体的出现显著相关, 慢性 HBV 感染者 -863 位点 A 等位基因的出现频率显著高于自发性 HBV 清除者. 已有研究表明 HLA-DRB1\*13 与 HBV 感染后的病毒清除相关<sup>[7-8]</sup>. TNF- $\alpha$  基因 -863 C 等位基因并不与 HLA-DRB1\*13 连锁不平衡, 提示 TNF- $\alpha$ -863 C 等位基因的保护作用不是由 HLA-DRB1\*13 引起的; 而 TNF- $\alpha$  基因 -308 位点 A 等位基因则与 HLA-DRB1\*13 存在连锁不平衡, 因此究竟是 TNF- $\alpha$ -308 A 还是 HLA-DRB1\*13 起保护作用还不清楚, 可能二者都对 HBV 感染的结局起独立作用. 单元型也与病毒清除显著相关, 单元型 1[-1031T/-863C/-857C/-308G/-238G/-163G] 与保护性抗体产生相关; 单元型 2[-1031C/-863A/-857C/-308G/-238G/-163G] 则与持续性 HBV 感染相关. Hohler *et al*<sup>[9]</sup> 研究分析了 71 个慢性 HBV 感染患者, 32 例急性自限性感染患者和 99 名健康对照者. 结果发现慢性 HBV 感染患者中 18 个 -238 位点出现 A 变异 (18/71, 25%) 而急性自限性感染患者中有 2 个 (2/32, 6%) ( $P < 0.04$ ), 健康对照组只有 7 个 (7/99, 7%) ( $P < 0.003$ ). 而 -308 位点的变异在各组中相似. 这种差异无法用 HLA-B 或 DRB-1 等位基因连锁不平衡来解释, 提示在 TNF- $\alpha$ -238 位点的多态性与慢性 HBV 感染的发展相关. 这个启动子变异似乎与病毒清除缺陷相关. Lu *et al*<sup>[10]</sup> 研究却发现汉族慢性 HBV 感染患者 TNF- $\alpha$ -238 G 等位基因频率显著高于自限性 HBV 感染者. 出现二者结论的矛盾可能是由种族差异造成的. Thio *et al*<sup>[11]</sup> 研究发现在美国黑人中 TNF- $\alpha$  基因 -863 位点的单核苷酸多态性 (SNP) 与病毒清除相关, -863A/-308G 单元型与病毒的持续感染相关. Rosen *et al*<sup>[12]</sup> 研究发现慢性 HCV 感染者中带有 -238A 等位基因的患者在治疗前的病毒载量  $[(7.2 \pm 4.2) \times 10^9 \text{ copies/L}]$  高于带有 -238G 等位基因的患者  $[(3.8 \pm 0.34) \times 10^9 \text{ copies/L}]$  ( $P = 0.03$ ). 顾绍庆 *et al*<sup>[13]</sup> 研究发现 TNF- $\alpha$  基因 -238 位点 A 等位基因与 HBV 宫内感染的易感性相关, HBV 宫内感染组 TNF- $\alpha$  基因 -238 位点 A 等位基因频率显著高于 HBV 宫内未感染组和对照组, HBV 宫内未感染组和对照组之间无显著差异. 多数研究并未发现慢性 HCV 感染者与健康对照者之间在 TNF- $\alpha$  基因 -238 和 -308 位点等位基因突变的频率有显著的差异<sup>[6, 14-16]</sup>. 研究并未发现 TNF- $\alpha$  基因多态性与肝脏疾病的严重程度之间存在相关性<sup>[12]</sup>. 但 Yee *et al*<sup>[17]</sup>

研究发现TNF- $\alpha$ 基因-238位点和-308位点发生变异者(G $\rightarrow$ A)发生肝硬化的危险分别是未发生变异者的3.2倍和5.1倍. 多数研究并未发现在TNF- $\alpha$ 基因多态性与干扰素或干扰素和利巴韦林联合的治疗应答存在相关<sup>[12, 15-16]</sup>.

## 2 转化生长因子 $\beta_1$ 基因多态性与肝炎病毒感染

转化生长因子 $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )由抗原激活的T细胞和LPS激活的单核巨噬细胞分泌, 可引起肝星状细胞激活和细胞外基质沉积, 在肝纤维化过程中发挥重要作用. 人的TGF- $\beta_1$ 基因位于染色体19q13, 具有多个多态性位点, 包括启动子区-988, -800和-509位点、非翻译区+72位点以及编码区密码子10, 25位点<sup>[12]</sup>. 密码子25位点的变异导致其编码的氨基酸由精氨酸(Arg)转换为脯氨酸(Pro), 而密码子10位点的变异导致其编码的氨基酸由亮氨酸(Leu)转换为脯氨酸(Pro). 体外实验表明TGF- $\beta_1$ 的产量与TGF- $\beta_1$ 基因多态性相关, 在体外刺激外周血单个核细胞(PBMC)后, TGF- $\beta_1$ 基因密码子25位点Arg/Arg纯合子基因型的患者TGF- $\beta_1$ 的产量高于Arg/Pro基因型的患者<sup>[18]</sup>. Powell *et al*<sup>[19]</sup>研究发现TGF- $\beta_1$ 密码子25的基因多态性与肝纤维化程度显著相关. 密码子25位点Arg/Arg纯合子基因型的患者肝纤维化程度高于带有Arg/Pro或Pro/Pro基因型的患者. Gewaltig *et al*<sup>[20]</sup>研究显示TGF- $\beta_1$ 基因多态性与HCV感染所致肝纤维化进展速度相关. 密码子10和/或25出现Pro显著加快肝纤维化进展速度. 密码子25位点Arg/Pro基因型者比Arg/Arg基因型者纤维化进展显著加快, 密码子10位点Leu/Pro和Pro/Pro基因型者发生纤维化的速度也比Leu/Leu基因型者快3倍. 密码子25位点Arg/Pro基因型者纤维化的等级高于Arg/Arg基因型者, 同样密码子10位点Leu/Pro基因型者的平均纤维化等级也高于Leu/Leu基因型者. 肝纤维化者密码子25位点Arg/Pro基因型频率比对照组高3倍, 而Arg/Arg基因型低于对照组. Tag *et al*<sup>[21]</sup>研究也发现在慢性HCV感染患者中, 严重纤维化患者密码子25位点Pro的出现频率比中度纤维化患者频率高2倍. TGF- $\beta_1$ 基因多态性还与慢性HBV感染患者发生肝癌的风险相关. Kim *et al*<sup>[22]</sup>研究发现TGF- $\beta_1$ -509位点T/T或C/T基因型者发生肝癌的风险低于C/C基因型者, 密码子10位点Pro/Pro或Leu/Pro基因型者发生肝癌的风险低于Leu/Leu基因型者, TGF- $\beta_1$ [-509C/T; Leu10Pro]单元型者发生肝癌的可能性降低.

## 3 白介素-10基因多态性与肝炎病毒感染

白介素-10(IL-10)是一种很强的抗炎症细胞因子, 主要由巨噬细胞产生, 能抑制前炎症因子(TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-12)的产生和单核/巨噬细胞的抗原递呈功能, 是细胞免疫的潜在抑制者<sup>[23]</sup>. 人IL-10基因位于第1号染色体, IL-10基因启动子区具有高度多态性, 包括3个突变位点-1082(G/A), -819(C/T),

-592(C/A)以及2个微卫星重复序列IL-10.G和IL-10.R, 并产生3种不同的单元型GCC, ATA, ACC<sup>[23]</sup>. IL-10启动子区多态性与IL-10的产量有关. 体外实验表明, PBMC经刀豆蛋白A(ConA)刺激后, 带有GCC/GCC单元型者IL-10的产量最高, 带有GCC/ACC、ACC/ATA基因型者其次, 而带有ATA/ATA、ACC/ATA、ACC/ACC单元型者IL-10产量最低<sup>[24]</sup>.

Knapp *et al*<sup>[25]</sup>研究发现HCV自限性感染与IL-10(-592A/A)基因型相关, 而持续性感染则与IL-10(-1082G/G)基因型相关. Mangia *et al*<sup>[26]</sup>研究发现IL-10 ATA单元型在HCV自发性清除患者中的频率(36.0%)高于持续性感染患者(23%). Miyazoe *et al*<sup>[27]</sup>研究发现IL-10基因启动子区-819T和-592A等位基因以及-1082/-819/-592位点ATA单元型在慢性无症状HBV感染者中的频率显著高于慢性进展性肝病患者, GCC单元型在慢性无症状HBV感染者中的频率显著低于慢性进展性肝病患者. 提示IL-10高产量者发生慢性肝病进展的机会更大, 这似乎与IL-10具有抗炎症和抗纤维化的作用相反. 高IL-10产量将抑制细胞免疫功能, 导致病毒复制活跃. 多数研究并未发现慢性HBV或HCV感染者IL-10-1082, -819, -592位点等位基因的分布频率与正常人之间有显著差别<sup>[19, 28-30]</sup>. 提示IL-10基因多态性对肝炎病毒感染的影响主要是以基因型或单元型的方式出现, 而不是单核苷酸多态性. IL-10基因多态性可以作为抗病毒治疗效果的预测因子. Edward-Smith *et al*<sup>[24]</sup>研究发现IL-10启动子-592A和-819T等位基因或ATA单元型与干扰素治疗应答显著相关, GCC单元型与干扰素治疗无应答显著相关. Yee *et al*<sup>[31]</sup>研究发现IL-10-592A和-819T单核苷酸多态性和-592A/A和-819T/T基因型频率在干扰素- $\alpha$ 和利巴韦林联合抗病毒治疗持久应答组显著高于无应答组, -592A/A和-819T/T纯合子基因型与持久应答显著相关. 但Knapp *et al*<sup>[25]</sup>的研究却发现对干扰素的持续应答与IL-10(-1082)GG基因型和GCC单元型相关. 与Edward-Smith的结论矛盾可能是由于样本数不同引起的, Edward-Smith的研究样本较小( $n=53$ ), 发生II类错误的机会增加. IL-10基因多态性也与肝癌发生相关. Shin *et al*<sup>[32]</sup>研究发现IL10单元型之一, IL-h2(-1082A/-819C/-592C/+117T), 以剂量依赖的方式与肝细胞癌发生密切相关. 在肝癌患者中易感的IL-h2频率增高, 在从慢乙肝进展到肝硬化、肝癌的易感乙肝患者中, IL-h2的频率显著增高. 另外, 生存分析清晰的显示, 在携带IL10-h2基因的慢性乙型肝炎患者中发生肝细胞癌的年龄提早. IL10-h2基因介导IL-10产量增加提示IL-10的上调可加快慢性HBV感染的进展, 特别是肝细胞癌的进展.

## 4 白介素-6基因多态性与肝炎病毒感染

白介素-6(IL-6)主要由单核巨噬细胞、血管内皮细胞和T细胞(主要是Th2细胞)产生, 是炎症反应的重要因

子,可作为急性期反应因子,参与肝组织免疫病理反应和炎症过程,导致肝组织损伤。IL-6基因位于第7号染色体,IL-6基因启动子区具有4个多态性位点,分别(-597G/A, -572G/C, -373A/Tn, -174G/C),并组成8种不同的单元型(AG8/12C, GG10/11G, GG9/11G, GG10/10G, GC10/10G, AG8/12G, GG10/11G, GG9/11C)<sup>[33]</sup>。IL-6的基因转录受到启动子区多态性位点单元型的影响<sup>[33]</sup>。-174位点G/G和G/C基因型者血清IL-6水平显著高于C/C基因型者<sup>[34]</sup>。Barrett *et al*<sup>[30]</sup>研究发现IL-6基因多态性与HCV感染结局相关。HCV感染的清除与低IL-6产量(-174C/C基因型)相关,而HCV持续性感染则与高IL-6产量(-174G/G或G/C基因型)相关。而Park *et al*<sup>[35]</sup>研究发现IL-6基因多态性并不影响慢性HBV感染向肝硬化和肝癌的进展。在慢性乙型肝炎患者与肝硬化者之间以及HBV感染所致的肝癌患者与慢性HBV感染的非肝癌患者间,IL-6基因-572 G/C基因型分布频率没有差别。

## 5 干扰素- $\gamma$ 基因多态性与肝炎病毒感染

干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )由活化的T细胞和NK细胞产生,具有抗病毒和免疫调节功能。IFN- $\gamma$ 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- $\gamma$ 基因具有6个多态性位点,分别位于启动子区-183和-155位点<sup>[36]</sup>,内含子1 +874位点<sup>[37]</sup>,内含子3 +2109和+3810位点以及3'端非翻译区+5134位点<sup>[38]</sup>。IFN- $\gamma$ 基因多态性位点通过改变转录因子结合位点影响IFN- $\gamma$ 表达<sup>[37-38]</sup>。体外实验表明,IFN- $\gamma$ 的产量与+874位点T/A等位基因多态性相关。A/A基因型者IFN- $\gamma$ 产量显著低于A/T或T/T基因型者<sup>[39]</sup>。Ben-Ari *et al*<sup>[28]</sup>研究发现IFN- $\gamma$ 基因+874位点分布频率在慢性HBV感染患者与对照组之间有显著差别。大多数慢性HBV感染患者(65.2%)显示了产生低水平IFN- $\gamma$ 的能力(A/A基因型),对照组只有37.5%,而急性HBV感染后恢复的健康个体的IFN- $\gamma$ 基因多态性分布与健康对照组相似。在HBV低水平和高水平复制的慢性HBV感染患者之间以及代偿和失代偿慢性HBV感染患者之间,IFN- $\gamma$ 的产量没有差别。提示产生低水平IFN- $\gamma$ 的遗传能力与慢性HBV感染的易感性相关。Ben-Ari *et al*<sup>[40]</sup>研究还发现IFN- $\gamma$ 基因多态性与肝移植后丙肝复发相关。80%的未复发患者具有产生高水平IFN- $\gamma$ 的能力(T/T基因型),20%具有产生中等水平的IFN- $\gamma$ 的能力,没有产生低水平IFN- $\gamma$ 者(A/A基因型)。相反,在复发HCV感染者中,只有3.3%可以产生高水平的IFN- $\gamma$ ,而多数产生低水平的IFN- $\gamma$ (41.9%)和中等水平的IFN- $\gamma$ (54.8%)。在早期复发者(<12 mo)和晚期复发者之间IFN- $\gamma$ 基因多态性分布也有显著差别(可能与样本大小有关)。早期复发者中47.6%的患者具有产生低和中等水平IFN- $\gamma$ 的能力。而在晚期复发者中60%具有产生中等水平IFN- $\gamma$ 能力,10%具有产生高水平IFN- $\gamma$ 能力。俞蕙 *et al*<sup>[41]</sup>研究发现IFN- $\gamma$ +874基因多态性与宫内

HBV感染有关。宫内HBV感染组IFN- $\gamma$ +874A/A、A/T和T/T基因型分布频率分别为67.4%、19.6%和13.0%;正常免疫组A/A、A/T和T/T基因型分布频率分别为45.2%、30.1%和24.7%。两组IFN- $\gamma$ +874基因型的分布频率差异有显著性( $\chi^2=5.102$ ,  $P<0.05$ )。宫内HBV感染儿童IFN- $\gamma$ +874A/A基因型占优势。提示IFN- $\gamma$ +874基因多态性可能在决定个体宫内HBV感染遗传易感性方面有一定意义。

目前基因多态性研究已经成为肝病研究领域的热点,对于从遗传学角度和分子水平研究肝炎病毒感染的发病机制、疾病易感性、病毒感染谱的多样性以及制定肝病个体化治疗方案等方面有重要意义。进行基因多态性研究必须注意到所研究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。

## 6 参考文献

- 1 Wang FS. Current status and prospects of studies on human genetic alleles associated with hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2003;9:641-644
- 2 Higuchi T, Seki N, Kamizono S, Yamada A, Kimura A, Kato H, Itoh K. Polymorphism of the 5'-flanking region of the human tumor necrosis factor (TNF)-alpha gene in Japanese. *Tissue Antigens* 1998;51:605-612
- 3 Juszczynski P, Kalinka E, Bienvenu J, Woszczek G, Borowiec M, Robak T, Kowalski M, Lech-Maranda E, Baseggio L, Coiffier B, Salles G, Warzocha K. Human leukocyte antigens class II and tumor necrosis factor genetic polymorphisms are independent predictors of non-Hodgkin lymphoma outcome. *Blood* 2002;100:3037-3040
- 4 Kroeger KM, Carville KS, Abraham TJ. The -308 tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphisms effects transcription. *Mol Immunol* 1997;34:391-399
- 5 Skoog T, van't Hooft FM, Kallini B, Jovinge S, Boquist S, Nilsson J, Eriksson P, Hamsten A. A common functional polymorphisms (C  $\rightarrow$  A substitution at position -863) in the promoter region of the tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) gene associated with reduced circulating levels of TNF-alpha. *Hum Mol Genet* 1999;8:1443-1449
- 6 Kim YJ, Lee HS, Yoon JH, Kim CY, Park MH, Kim LH, Park BL, Shin HD. Association of TNF- $\alpha$  promoter polymorphisms with the clearance of hepatitis B virus infection. *Hum Mol Genet* 2003;12:2541-2546
- 7 Thursz M. Genetic susceptibility in chronic viral hepatitis. *Antiviral Res* 2001;52:113-116
- 8 Hohler T, Gerken G, Notghi A, Lubjuhn R, Taheri H, Protzer U, Lohr HF, Schneider PM, Meyer zum Buschenfelde KH, Rittner C. HLA-DRB1\*1301 and \*1302 protect against chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1997;26:503-507
- 9 Hohler T, Kruger A, Gerken G, Schneider PM, Meyer zum Buschenfelde KH, Rittner C. A tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) promoter polymorphism is associated with chronic hepatitis B infection. *Clin Exp Immunol* 1998;111:579-582
- 10 Lu LP, Li XW, Liu Y, Sun GC, Wang XP, Zhu XL, Hu QY, Li H. Association of -238G/A polymorphism of tumor necrosis factor-alpha gene promoter region with outcomes of hepatitis B virus infection in Chinese Han population. *World J Gastroenterol* 2004;10:1810-1814
- 11 Thio CL, Goedert JJ, Mosbrugger T, Vlahov D, Strathdee SA, O'Brien SJ, Astemborski J, Thomas DL. An analysis of tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms and haplotypes with natural clearance of hepatitis C virus infection. *Genes Immun* 2004;5:294-300

- 12 Rosen HR, McHutchison JG, Conrad AJ, Lentz JJ, Marousek G, Rose GL, Zaman A, Taylor K, Chou S. Tumor necrosis factor genetic polymorphisms and response to antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:714-720
- 13 顾绍庆, 朱启镡, 俞蕙, 费林娥, 董左权, 浦东坡. 肿瘤坏死因子- $\alpha$  基因多态性与乙型肝炎病毒宫内感染易感性的关系. *中华肝脏病杂志* 2004;12:538-539
- 14 Tokushige K, Tsuchiya N, Hasegawa K, Hashimoto E, Yamauchi K, Komatsu T, Hayashi T. Influence of TNF gene polymorphism and HLA-DRB1 haplotype in Japanese patients with chronic liver disease caused by HCV. *Am J Gastroenterol* 2003;98:160-166
- 15 Schiemann U, Glas J, Torok P, Simperl C, Martin K, Konig A, Schmidt F, Schaefer M, Folwaczny C. Response to combination therapy with interferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C according to a TNF-alpha promoter polymorphism. *Digestion* 2003;68:1-4
- 16 Yu ML, Dai CY, Chiu CC, Lee LP, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Chen CJ, Chuang WL, Chang WY. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphisms at position -308 in Taiwanese chronic hepatitis C patients treated with interferon-alpha. *Antiviral Res* 2003;59:35-40
- 17 Yee LJ, Tang J, Herrera J, Kaslow RA, van Leeuwen DJ. Tumor necrosis factor gene polymorphisms in patients with cirrhosis from chronic hepatitis C virus infection. *Genes Immun* 2000;1:386-390
- 18 Awad MR, El-Gamel A, Hasleton P, Turner DM, Sinnott PJ, Hutchinson IV. Genotypic variation in the transforming growth factor-beta1 gene: association with transforming growth factor-beta1 production, fibrotic lung disease, and graft fibrosis after lung transplantation. *Transplantation* 1998;66:1014-1020
- 19 Powell EE, Edwards-Smith CJ, Hay JL, Clouston AD, Crawford DH, Shorthouse C, Purdie DM, Jonsson JR. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31:828-833
- 20 Gewaltig J, Mangasser-Stephan K, Gartung C, Biesterfeld S, Gressner AM. Association of polymorphisms of the transforming growth factor-beta1 gene with the rate of progression of HCV-induced liver fibrosis. *Clin Chim Acta* 2002;316:83-94
- 21 Tag CG, Mengsteab S, Hellerbrand C, Lammert F, Gressner AM, Weiskirchen R. Analysis of the transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) codon 25 gene polymorphism by LightCycler-analysis in patients with chronic hepatitis C infection. *Cytokine* 2003;24:173-181
- 22 Kim YJ, Lee HS, Im JP, Min BH, Kim HD, Jeong JB, Yoon JH, Kim CY, Kim MS, Kim JY, Jung JH, Kim LH, Park BL, Shin HD. Association of transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms with a hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Exp Mol Med* 2003;35:196-202
- 23 Asadullah K, Sterry W, Volk HD. Interleukin-10 therapy-review of a new approach. *Pharmacol Rev* 2003;55:241-269
- 24 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
- 25 Knapp S, Hennig BJ, Frodsham AJ, Zhang L, Hellier S, Wright M, Goldin R, Hill AV, Thomas HC, Thursz MR. Interleukin-10 promoter polymorphisms and the outcome of hepatitis C virus infection. *Immunogenetics* 2003;55:362-369
- 26 Mangia A, Santoro R, Piattelli M, Pazienza V, Grifa G, Iacobellis A, Andriulli A. IL-10 haplotypes as possible predictors of spontaneous clearance of HCV infection. *Cytokine* 2004;25:103-109
- 27 Miyazoe S, Hamasaki K, Nakata K, Kajiya Y, Kitajima K, Nakao K, Daikoku M, Yatsuhashi 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 Ben-Ari Z, Mor E, Papo O, Kfir B, Sulkes J, Tambur AR, Tur-Kaspa R, Klein T. Cytokine gene polymorphisms in patients infected with hepatitis B virus. *Am J Gastroenterol* 2003;98:144-150
- 29 Constantini PK, Wawrzynowicz-Syczewska M, Clare M, Boron-Kaczmarek A, McFarlane IG, Cramp ME, Donaldson PT. Interleukin-1, interleukin-10 and tumour necrosis factor-alpha 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
- 30 Barrett S, Collins M, Kenny C, Ryan E, Keane CO, Crow J. Polymorphisms in tumour necrosis factor-alpha, transforming growth factor-beta, interleukin-10, interleukin-6, interferon-gamma, and outcome of hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2003;71:212-218
- 31 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
- 32 Shin HD, Park BL, Kim LH, Jung JH, Kim JY, Yoon JH, Kim YJ, Lee HS. Interleukin-10 haplotype associated with increased risk of hepatocellular carcinoma. *Hum Mol Genet* 2003;12:901-906
- 33 Terry CF, Loukaci V, Green FR. Cooperative influence of genetic polymorphisms on interleukin 6 transcriptional regulation. *J Biol Chem* 2000;275:18138-18144
- 34 Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S, Woo P. The Effect of Novel Polymorphisms in the Interleukin-6 (IL-6) Gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest* 1998;102:1369-1376
- 35 Park BL, Lee HS, Kim YJ, Kim JY, Jung JH, Kim LH, Shin HD. Association between interleukin 6 promoter variants and chronic hepatitis B progression. *Exp Mol Med* 2003;35:76-82
- 36 Chevillard C, Henri S, Stefani F, Parzy D, Dessein A. Two new polymorphisms in the human interferon gamma (IFN-gamma) promoter. *Eur J Immunogenet* 2002;29:53-56
- 37 Pravica V, Perrey C, Stevens A, Lee JH, Hutchinson IV. A single nucleotide polymorphism in the first intron of the human IFN-gamma gene: absolute correlation with a polymorphic CA microsatellite marker of high IFN-gamma production. *Hum Immunol* 2000;61:863-866
- 38 Henri S, Stefani F, Parzy D, Eboumbou C, Dessein A, Chevillard C. Description of three new polymorphisms in the intronic and 3'UTR regions of the human interferon gamma gene. *Genes Immun* 2002;3:1-4
- 39 Lopez-Maderuelo D, Arnalich F, Serantes R, Gonzalez A, Codoceo R, Madero R, Vazquez JJ, Montiel C. Interferon- $\gamma$  and interleukin-10 gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:970-975
- 40 Ben-Ari Z, Pappo O, Druzd T, Sulkes J, Klein T, Samra Z, Gadba R, Tambur AR, Tur-Kaspa R, Mor E. Role of cytokine gene polymorphism and hepatic transforming growth factor beta1 expression in recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Cytokine* 2004;27:7-14
- 41 俞蕙, 朱启, 顾绍庆, 费林娥, 浦东坡. IFN- $\gamma$  + 874 基因单核苷酸多态性与宫内 HBV 感染易感性关系的研究. *中华儿科杂志* 2004;42:421-423