

乙型肝炎的宿主遗传易感性的研究进展及前景

晏泽辉, 邓国宏, 王宇明

晏泽辉, 邓国宏, 王宇明, 中国人民解放军第三军医大学西南医院全军感染病研究所 重庆市 400038
国家自然科学基金资助课题, No. 30470964
通讯作者: 王宇明, 400038, 重庆市, 中国人民解放军第三军医大学西南医院全军感染病研究所. wym417@mail.tmmu.com.cn.
电话: 023-68754141
收稿日期: 2005-01-29 接受日期: 2005-03-03

摘要

乙型肝炎病毒(HBV)感染是世界范围的严重公共卫生问题之一, 宿主对HBV感染的遗传易感性在HBV感染发病和疾病进展方面都发挥重要作用. 研究乙型肝炎的宿主遗传易感性具有十分重要的意义. 本文综述了近年来在乙型肝炎的宿主遗传易感性方面的研究进展, 重点介绍了人类白细胞抗原(HLA)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、干扰素 γ (IFN- γ)、白介素10(IL-10)、干扰素 γ 诱导的蛋白10(IP-10)、雌激素受体 α (ESR1)、甘露糖结合蛋白(MBP)、维生素D受体(VDR)等基因的多态性与HBV感染的关系. 同时就乙型肝炎的宿主遗传易感性方面的研究前景作一展望.

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(8):1002-1007
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1002.asp>

0 引言

乙型肝炎病毒(HBV)感染是世界范围的严重公共卫生问题之一, 全球大约有3.5亿多乙型肝炎病毒慢性携带者, 造成了广泛的疾病谱, 包括无症状的携带者, 潜伏性肝炎、急性肝炎、慢性肝炎、爆发性肝炎, 甚至肝硬化、原发性肝癌^[1]. 一般认为, 造成这种不同的疾病过程和临床结果的原因与三个方面的因素有关^[2]: (1) 环境因素: 包括暴露人群的整体卫生状况、疫苗接种状况等; (2) 病毒因素: 包括病毒数量、病毒基因型、以及病毒本身变异造成的病毒基因组的差异等; (3) 宿主因素: 包括感染者的年龄, 性别, 是否合并HCV、HDV、HIV等感染, 以及宿主的遗传易感性等多个方面. 上个世纪, 病毒学家和临床研究者对乙型肝炎的病毒学因素和免疫学因素进行了大量的研究, 为乙型肝炎发病机制和疾病自然史的阐明做出了突出贡献, 但乙型肝炎病毒宿主遗传易感性的研究依然还处在起步阶段. 随着人类基因组学和蛋白质组学的进展, 大量疾病的相关基因不断被发现和遗传易感性机制被阐明, 国内外对乙型病毒性肝炎宿主遗传易感性的研究成果也不断被报道. 我们系统复习了近年来的相关文献, 对乙型病毒性肝炎宿主遗传易感性的研究现状和发展前景做一综述.

1 HBV感染具有宿主遗传易感性的证据

为什么HBV感染会造成如此广泛的疾病谱, 且这种疾病谱本身及其临床结果又存在高度的变异呢? 单纯的用传染病的环境因素和病原学因素来解释是不足的, 早期的流行病学资料表明感染宿主对感染病原体是有比较强烈的遗传易感性因素的^[3-4]. 但直到今天, 我们仍然没能清楚的找到对HBV持续感染或者与疾病严重程度相关的单一主基因. 不过, 从下列早期研究结果中仍然能够找到许多HBV感染具有宿主遗传易感性的证据.

1.1 同一病毒感染不同患者会造成多种多样的临床结果^[5]. 初次感染HBV的成人, 90-95%能够依靠自身免疫系统成功的清除病毒而表现为自限性肝炎, 只有5-10%的成人会成为慢性HBV携带者. 在慢性感染患者中, 20-30%的患者会发展成为肝硬化, 不到5%的患者会经历漫长的病理过程而发展成为肝癌. 但是对于那些来自于母婴传播或者水平传播的青少年HBV感染者则90%以上的会发展成为慢性感染.

1.2 长期的跟踪研究显示部分对HBV感染具有高危因素(比方说暴露在感染HBV的家庭中)的个体一直不感染HBV. 提示部分人群存在着一种对HBV感染的个体特异性抵抗.

1.3 不同人种的HBV感染的发生率和发病率是不同的. 亚洲和非洲有更高的HBV感染流行; 与白种人比较, 中国人有更高的慢性HBV感染的发生率^[6].

1.4 在临床用干扰素 α 或者拉米夫定或者二者联合应用抗病毒治疗时, 部分患者表现为完全性病毒应答, 部分患者表现为部分病毒应答, 有的患者对抗病毒治疗则完全没有反应.

1.5 健康个体在接种乙肝疫苗后, 大约85%的人会产生保护性抗体HBsAb, 但是部分患者无论你接种多少次, 也不会产生保护性抗体HBsAb.

这些证据提示, HBV感染发病的确存在着遗传易感性的因素, 研究HBV感染的遗传易感性不但能够为我们理解HBV感染种族性差异提供关键线索, 也能够为我们的以后的抗病毒治疗和疾病的预防提供新的思路^[7]. 人类基因组计划已经发现在人类基因组中大约有3万个基因, 其中大部分等位基因具有多态性, 包括位于编码区或非编码区的单核苷酸多态性(SNPs). 据估计, 人类基因组中大约有3 500 000个SNPs存在, 如此大量的SNPs反应了不同种族和个体之间的遗传差异^[8]. 如果某些特定的SNP与HBV感染或者肝脏疾病的良性结果和低危险进展相关的话, 这些基因就有可能被认为是一个“HBV抵

抗”基因;相反如果某些特定的 SNP 与 HBV 感染的快速病情进展或者高风险的严重进展相关的话,这类基因就被称做“HBV 易感性”基因。目前的研究就是集中在筛选和鉴定这些 HBV 感染相关基因。

2 HBV 感染相关性候选基因的选择

现阶段常用的研究与疾病表型相关的遗传标记的方法大体可分为两类。第一类是候选基因的方法,要求研究与疾病相关的基因附近有遗传标志^[20];相反,另外一类的方法是通过与疾病易感或抵抗相关的常染色体区域进行全基因组范围搜索和筛选遗传标志。选择第一种候选基因的方法主要是推测基因可能的功能以及他在 HBV 感染和疾病进展中对宿主的作用,通过分析宿主 HBV 感染的不同反应可以鉴定那些与 HBV 感染进程相关的主基因。宿主 HBV 感染的不同反应包括临床反应、生物学反应(感染的强度)、免疫学反应(抗体、补体的水平以及细胞介导的抗 HBV 反应)^[9]。这些生物学进程提示着那些感兴趣的基因。这些候选基因大体可以分为以下几类:(1)调节病毒进入肝细胞的过程的基因,包括与病毒结合、融合肝细胞膜,转入目的细胞等过程相关的基因;(2)控制和调节对 HBV 感染的免疫反应的基因;(3)参与肝脏组织中病理改变的基因;(4)与 HBV 感染进展为肝硬化或者肝癌相关的基因,包括与 HBV 母婴传播相关的基因;(5)与抗病毒治疗耐药相关的基因^[7, 10]。然而这些研究还处于起步阶段,更大量的依然是在候选基因的研究上,包括序列的阐明、SNPs 的确定、SNPs 功能的评估及与疾病关联的分析上。

3 宿主对 HBV 感染遗传易感性研究进展

近年来,随着分子生物学技术和基因组学的发展,一大批与 HBV 感染相关的基因不断被发现,并且部分 HBV 感染相关的基因得到精确的定位和初步的功能研究。如来自于非洲、欧洲和亚洲的大规模样本的遗传相关性研究证明人类白细胞抗原(HLA)DRBA*1302 等位基因与 HBV 感染的清除机制有关^[5, 11-12]。其他的几项大样本研究也提示,在非人类白细胞抗原结构区,也存在着与 HBV 感染的清除和持续感染机制的 HBV 感染相关性基因,包括肿瘤坏死因子 α (TNF- α)^[13]、干扰素 γ (IFN- γ)^[14]、雌激素受体 α (ESR1)^[15]、甘露糖结合蛋白(MBP)^[16]、维生素 D 受体(VDR)^[17]、干扰素 γ 诱导的蛋白 10(IP-10)^[18]等基因。

3.1 人类白细胞抗原(HLA) HLA 是人类主要组织相容性复合物(MHC)的基因产物,为目前已知的最复杂的人类基因复合体。由于 MHC 分子在个体的免疫调节中起主要作用,因此其在控制个体对疾病的易感性方面也起到重要的作用。HLA 是首次发现与疾病有明确关系的遗传系统,其与疾病的相关性有多种表现,目前存在的几种解释 HLA 与疾病相关性的假说还没有得到统一的认识。但多数研究资料表明,与免疫因素有关的 HLA 抗原影响了 HBV 感染机体后的不同转归^[19]。

作为宿主免疫反应的基本调节因子,HLA 分子提呈外源性抗原到 CD4⁺T 淋巴细胞和 CD8⁺细胞毒性 T 淋巴细胞,从而启动体液免疫和细胞免疫。大部分与 HBV 感染相关的遗传学研究都集中在 HLA 上。Thursz *et al*^[2, 11]对非洲冈比亚地区乙型肝炎患者的大样本研究发现 HLA-DRBA*1302 等位基因与急性乙型肝炎的自限性过程相关。随后,Holder *et al*^[5]也研究证实了在冈比亚成人患者中 HLA-DRBA*1302 与体内 HBV 感染的清除有关。虽然 Zavaglia *et al*^[20]在早期的研究中发现 HBV 和 HCV 的清除与宿主 HLA 的表型没有相关性,但 Thio *et al*^[21]研究了 DQA1*0505、DQB1*0301 和 DQA1-DQB1 的单倍型,发现单倍型簇 DQA1*0505-DQB1*0301-DQB1*1102 与病毒的持续存在显著的相关。近来,Diepolder *et al*^[22]研究发现慢性 HBV 感染患者中 HLA-DR13 等位基因出现频率比健康对照和自限性乙型肝炎对照组都要低,HLA-DR13 等位基因与急性 HBV 感染的自限性过程有很强的联系,带有 HLA-DR13 者有较强的 CD4⁺T 细胞应答,而无 HLA-DR13 者则弱得多。乙型肝炎中 HBV 的清除很可能归功于 HLA-DR13 的存在,在带有这种基因的 HBV 感染者中,很少有快速进展为慢性肝炎的,这说明,在急性 HBV 感染过程中,带有 HLA-DR13 的患者可能对核心抗原具有更强有力的 CD4⁺T 细胞反应。HLA-DR13 等位基因的存在对 HBV 感染者是有利的。据推测,可能的机制要么是 HLA-DR13 分子本身具有更强和更精确的抗原提呈能力,要么是 HLA-DR13 与其临近的某个免疫调节性基因具有连锁不平衡性。

尽管 HLA-I 分子是介导细胞毒性 T 淋巴细胞引起细胞毒或者非细胞毒性免疫反应机制的重要成分,然而迄今为止,还没有 HLA-I 与 HBV 感染患者的病毒持续存在或者疾病进展相关的报道。下一步研究需要证明究竟是上面的这种基因多态性还是一个仍然未知的免疫调节性基因与这种抗 HBV 感染的强免疫反应相关^[12]。

3.2 细胞因子和趋化因子(cytokine and chemokine) 细胞因子和趋化因子在不同宿主体内的释放量和类型的差别主要是因为基因或基因附近区域的多态性而造成的^[23-24]。有几种炎症细胞因子如 Th1 细胞分泌的细胞因子(包括 IL-2 和 IFN- γ)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)已经被研究证实参加了宿主抗病毒的清除机制和免疫反应。相反, Th2 分泌细胞因子 IL-10 是 Th1 效应细胞的基本抑制因子^[25]。许多证据都表明,某些特殊的免疫调节分子包括细胞因子和趋化因子的基因多态性与 HBV 感染的宿主易感性有关^[8]。

3.2.1 肿瘤坏死因子 α (TNF- α) TNF- α 是参与非细胞毒性抗病毒机制的一种重要细胞因子^[26]。TNF- α 基因位于 MHC-III 区域,在其启动子区存在着 5 个典型的 SNPs,分别是:-1031T/C、-863C/A、-857C/T、-308G/A 和 -238G/A(前面的负数代表变异位点位于转录起始位点上游的碱基数)^[27-28]。鉴于 TNF- α 在 HBV 感染过程中的复杂而重要的作用, TNF- α 启动子区多态性与 HBV 感染宿主易感性的研究最先受到广大研究者的重视,但研究的结论却是令人困惑的。

早先, Hohler *et al*^[13, 30]发现在TNF- α 启动子区其中两个位点(-308G/A和-238G/A)的多态性与患者的HBV和HCV持续性感染有显著的相关性;他们认为TNF- α 基因启动子区多态性(主要是-308G/A和-238G/A)影响了TNF- α 基因表达TNF- α 的水平,而TNF- α 可以抑制HBV基因的表达,从而有利于病毒的清除和抗病毒免疫反应.然而近年来,Hohler的这一结论却不断受到挑战,甚至许多研究者得出了相反的结论.Miyazoe *et al*^[29]对日本HBV携带者的研究发现,TNF- α 基因的启动子区域多态性与乙型肝炎疾病进展并无关联.Ben *et al*^[14]通过对照分析研究也发现HBV感染患者和对照组之间TNF- α 基因在-308位点的多态性并无统计学上的意义,证实了Miyazoe的结论.

3.2.2 干扰素 γ (IFN- γ)与TNF- α 相似,IFN- γ 也是通过非细胞毒效应来参与对体内的HBV的清除.Hoffmann *et al*^[6]研究发现,亚洲人比非洲人中有更多的IFN- γ 基因型,从而导致了低水平的表达,这就提示亚洲人口对HBV的高度易感可能与低水平的IFN- γ 表达相关.Ben-Ari *et al*^[14]研究发现IFN- γ 基因编码区+874位点存在着T/A的突变,进一步研究发现,IFN- γ 基因等位多态性与直接导致了三种不同水平的IFN- γ 表达量,纯合子T/T基因型与高水平的IFN- γ 表达量有关,而杂合子T/A基因型则表现为中等水平的IFN- γ 表达量,纯合子A/A与低水平的IFN- γ 表达量有关;统计分析发现,HBV慢性感染患者与对照组相比IFN- γ 基因的多态性有显著的统计学意义($P=0.002$),他们推测,IFN- γ 基因的突变导致IFN- γ 的低表达,从而对HBV感染易感.因此,IFN- γ 基因是HBV感染慢性化发展的一个易感基因.

3.2.3 白介素10(IL-10) IL-10主要是由巨噬细胞分泌,他能下调Th1型细胞因子的表达,是一种强有力的免疫抑制因子和协同刺激分子^[31].IL-10基因启动子区存在着三个SNPs,分别是位于转录起始位点上游的-1082A/G、-819T/C和-592A/C,他们可以组成三种不同的单倍型^[32].Miyazoe *et al*^[29]分析了TNF- α 和IL-10启动子SNP在日本HBV感染患者中的分布规律,发现IL-10启动子区-819T/C和-592A/C的野生型在HBV无症状携带者中比慢性进展性肝病患者中显著增多,肝硬化患者中单倍型IL-10-ht2(A-C-C-T)出现频率比无症状携带者显著偏高,提示IL-10启动子单核苷酸多态性与慢性HBV感染的进行性发展有关,可能是因为IL-10启动子-819T和-592A单倍型等位基因造成了IL-10产生水平的下降.后来,Shin *et al*^[33]也报告了相似结论,他们对HBV感染人群进行的遗传相关性研究表明:IL-10-ht2(A-C-C-T)单倍型与HBV感染者进展为肝细胞癌(HCC)的发生率显著相关.HCC患者具有更高的IL-10-ht2易感频率,且IL-10-ht2显著增加了HBV慢性感染患者进展为肝硬化和肝癌的风险,HCC发生的年龄在携带有的慢性IL-10-ht2 HBV感染者中被显著的加速提前了.据此推测,对具有

IL-10-ht2单倍型的HBV感染个体而言,IL-10-ht2调节刺激IL-10的产生,从而抑制了先天性免疫,上调的IL-10加速了慢性HBV感染向肝炎肝硬化,最后向HCC这一预后不好的方向发展.

3.2.4 趋化因子 趋化因子是一大类通过G蛋白偶联受体对黏附在血管内皮细胞的白细胞具有趋化活性的细胞因子家族的总称,在肝脏的炎症和损伤中发挥重要的调节作用^[34].近年来趋化性细胞因子家族中的干扰素 γ 诱导的蛋白10(IFN- γ -Inducible protein 10, IP-10;CXCL10)^[35-36]、CC化学因子受体(CCR)^[37-39]等与慢性肝炎特别是慢性HBV、HCV感染的相关性的也不断可见报道.

Narumi *et al*^[35]发现在慢性病毒性肝炎患者血清中IP-10水平比志愿献血者血清中的水平显著增高,原位杂交显示IP-10 mRNA主要在肝小叶中间的肝细胞的和碎片样坏死区周边的肝脏细胞中,提示IP-10在慢性肝炎的肝细胞坏死的肝小叶的炎症中起特殊的作用.最近Harvey *et al*^[18]在另一项研究中证实了这一结论,并且他们同时还认为IP-10在肝脏细胞的表达水平与慢性病毒性肝炎的组织学严重程度相关.缺失32个碱基对的CCR5(简称CCR5 Δ 32)与HIV感染的遗传相关性早已引起重视^[36].随后,Voitas *et al*^[37]和Promrat *et al*^[38]先后发现CCR特别是CCR5 Δ 32的多态性与肝炎病毒感染的临床结局和治疗反应显著相关.相信随着研究的不但深入,这些及其他潜在的化学因子基因与HBV感染的宿主遗传相关性也将得到更加明确的阐明.

3.3 雌激素受体 α (ESR1) 雌激素受体(ESRs)在其他多基因遗传病中的作用有许多相关的报道,他在HBV感染中的作用也很早就受到遗传学家和病毒学者的关注.事实上,人们很早就发现临床上HBV慢性感染男性患者比女性患者更多见,动物实验中也发现HBsAg在雄性转基因小鼠中的表达水平也比雌性小鼠高.Mizoguchi *et al*^[39-40]研究发现,在无症状HBV携带者和慢性肝炎患者中ESRs在外周血单核细胞胞质中的水平显著低于健康个体中ESRs的水平.而且,当把来自于慢性HBV感染患者的外周血单核细胞与IFN- α 一起孵育时,无论是体外还是体内实验都发现ESRs水平随着IFN- α 浓度的增加而升高.Almog *et al*^[41]把人源肝肿瘤细胞株HepG2转入无胸腺小鼠形成肿瘤后用雌二醇进行治疗,结果发现,雌二醇治疗能够抑制雄性小鼠的HBV的表达,但在雌性小鼠中作用轻微,据此认为雌激素在HBV感染所致的肝病中发挥重要的作用,对肝脏基因的表达和mRNA的稳定有重要的意义.随后,Tur-Kaspa *et al*^[42]发现在HBV基因组靠近3'端帽子结构的341-370区存在着一个特殊的对糖皮质激素受体结合的DNA结合位点,这种糖皮质激素受体结合的DNA序列是HBV基因组下游-730位点的糖皮质激素依赖的活性的增强子的信号系统.据此可以推测,ESRs在持续性HBV感染中发挥重要的调节作用,ESRs基因与乙型肝炎宿主遗传易感性相关;由于HBV携带者ESRs低水平的表达,导致免疫系统对性激

素的反应不足, 从而造成对 HBV 病毒清除不力而更容易引起 HBV 持续性感染。

人 ESRs 可分为两类: 雌激素受体 α (ESR1) 和雌激素受体 β (ESR2), 无论 ESR1 或 ESR2 的遗传变异都会导致雌激素功能的下降, 从而有可能导致对 HBV 感染形成不同类型的宿主遗传易感性。早期的一份对青年男性的研究表明^[43], ESR1 基因有功能意义的突变, 更容易导致雌激素的抵抗, 据此推断雌激素主要是通过 ESR1 结合来发挥其作用的; ESR1 基因才是真正的对 HBV 感染具有宿主遗传易感性的微效基因。最近, Deng *et al*^[15] 通过大样本对 ESR1 基因多态性与慢性持续性 HBV 感染之间的关系做了大量的研究。他们对 27 例不相关的中国人进行 ESR1 基因区单核苷酸多态性再测序; 选择了 2 个单倍型标签 SNP 位点 (T29C 和 A252966G), 对 1277 例持续 HBV 感染者, 748 例自发性康复患者和 293 个核心家系利用 PCR-RFLP 进行分型, 发现 ESR1 29T/T 基因型的个体与至少含一个 29C 等位点的个体相比持续 HBV 感染的易感性显著增加 ($P < 0.001$)。经 293 个核心家系传递不平衡测试 (TDT), 还观察到 29T 等位基因比我们预期更多的从杂合的父母向子女传递, 这与大样本调查结果一致; 连锁不平衡作图分析表明 T29C 多态性包含了位于 ESR1 启动子到内含子 3 的一个连锁不平衡区域, 这表明检测到的 ESR1 T29C 转换来源于 ESR1 本身, 中国人群中 ESR1 基因多态性与 HBV 持续感染显著相关。

3.4 甘露糖结合蛋白 (MBP) MBP 是一种钙离子依赖的调理素, 在先天性免疫过程中的经典补体活化途径和吞噬作用阶段发挥重要的生物学作用^[44]。在 MBP 基因编码区存在着三种确定的基因多态性 (密码子 54、57 和 52), 由于这种调理素的缺乏, 造成血清中 MBP 的浓度下降, 从而引起宿主先天性免疫功能的不足^[45]。Thomas *et al*^[16] 在白种人中的研究发现, 在 HBV 包膜的中分子质量的表面蛋白中包含一个富含甘露糖的寡糖成分, 他是 MBP 结合的位点。27% 的慢性 HBV 感染者存在着 52 位密码子的杂合或者纯合的等位突变, 但是仅仅只有 11% 的急性感染患者和 4% 的对照人群携带有在野生株的等位基因。这说明存在 52 位密码子变异的 MBP 基因与 HBV 的持续感染有关。HBV 感染患者比对照组有更高频率的 52 位密码子变异, 这种变异可能导致了宿主对 HBV 的调理作用和吞噬作用的失败。Yuen *et al*^[46] 分析了中国 HBV 和 HCV 感染人群中的 MBP 水平以及 MBP 基因变异情况, 结果发现慢性 HBV 和 HCV 感染患者体内 MBP 水平较正常人群为低, 统计分析还发现 MBP 密码子 54 的突变与中国人慢性 HBV 感染疾病进展相关。但另外一份来自德国的研究表明, MBP 的多态性与德国的白种人和冈比亚人中的慢性 HBV 感染无关^[47]。

3.5 维生素 D 受体 (VDR) 维生素 D 的活化形式 (1, 25 dihydroxyvitamin D3) 是具有免疫调节作用的类固醇分子, 可抑制 Th1 细胞反应, 活化 Th2 细胞的免疫反应,

他与分布在人单个核细胞表面的 VDR 结合后发挥作用^[48]。Bellamy *et al*^[49] 在非洲对大样本的传染病患者和对照组进行基因多态性分析, 他们研究了 HBV 感染患者中两个已知的 VDR 基因多态性, 发现其中一个多态性的 “T/T” 基因型与病毒的清除有相关性; 在带有 VDR 密码子 352 位的纯合子 (“T/T” 基因型) 的个体比其他基因型的个体感染结核和慢性乙型病毒性感染更少见。

4 乙型肝炎的宿主遗传易感性研究前景展望

迄今为止, 来自于世界各地的不同实验室都相继报道了对乙型肝炎的宿主遗传易感性的研究结果, 但结论却不完全一致, 同一个遗传因素在不同的研究中对 HBV 是有利清除还是有利持续存在有时出现着完全相反的结论。造成这种结论不一致的原因大体有: (1) 病毒与具有多等位基因的宿主之间的作用的复杂性; (2) 不同实验室的研究对象来自于不同的人种和 (或) 民族; (3) 有时研究的基因可能与某个 HLA 等位基因具有连锁不平衡; (4) 遗传易感性机制可能涉及到多个基因位点和单倍体的变异之间的相互作用, 对此迄今还了解甚少。因此, 我们有必要全球范围内多中心合作来收集、分析相关的临床数据和遗传学数据, 鉴定和筛选出更多的与多态性相关的候选基因, 以便早日揭开 HBV 感染遗传易感性和免疫遗传病理机制的神秘面纱^[10]。

遗传作用是复杂的, 所以不可能把 HBV 感染的易感性或者抵抗力归结于某一个单一的等位基因的变异^[50]。但是几个 SNPs 或单倍型的整体改变就会对 HBV 感染产生整合或协同增效作用。近年来, 遗传流行病学策略和高密集全基因组范围搜寻技术不断取得进步, 还有大量有用候选基因及其序列信息迅猛的增长, 所有的这些为鉴定 HBV 感染相关性基因及其功能研究提供了基本的技术平台。我们有理由相信, 乙型肝炎的宿主遗传易感性研究的研究范围和研究模式必将发生巨大的变化。以后必将涉及到遗传因素与其他因素之间的相互作用, 包括遗传因素与病毒表型, 人种特征, 环境因素准确定量等之间的关系也将得到阐明。当前除了应该加紧筛选 HBV 感染或者肝病关联基因外, 也应该加紧研究已经鉴定出的候选基因的功能。我们相信, HBV 感染相关性基因的筛选和功能研究不断的深入, 不仅能为我们更好的阐明 HBV 感染的病理学机制, 也为我们提供了一种探索 HBV 感染诊断和治疗方法的新思路^[9]。

5 参考文献

- 1 Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337: 1733-1745
- 2 Thursz MR. Genetic susceptibility in chronic viral hepatitis. *Antiviral Res* 2001;52:113-116
- 3 Weatherall D, Clegg J, Kwiatkowski D. The role of genomics in studying genetic susceptibility to infectious disease. *Genome Res* 1997;7:967-973
- 4 Kwiatkowski D. Genetic dissection of the molecular patho-

- genesis of severe infection. *Intensive Care Med* 2000;26(Suppl 1):S89-97
- 5 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
 - 6 Hoffmann SC, Stanley EM, Cox ED, DiMercurio BS, Koziol DE, Harlan DM, Kirk AD, Blair PJ. Ethnicity greatly influence cytokine gene polymorphism distribution. *Am J Transplant* 2002;2:560-567
 - 7 Knolle PA, Kremp S, Hohler T, Krummenauer F, Schirmacher P, Gerken G. Viral and host factors in the prediction of response to interferon-alpha therapy in chronic hepatitis C after long-term follow-up. *J Viral Hepat* 1998;5:399-406
 - 8 Thio CL, Thomas DL, Carrington M. Chronic viral hepatitis and the human genome. *Hepatology* 2000;31:819-827
 - 9 Dean M, Carrington M, O'Brien SJ. Balanced polymorphism selected by genetic versus infectious human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2002;3:263-292
 - 10 Abel L, Dwssein AJ. Genetic epidemiology of infectious diseases in humans: design of population-based studies. *Emerge Infect Dis* 1998;4:593-603
 - 11 Thursz MR, Kwiatkowski D, Allsopp CE, Greenwood BM, Thomas HC, Hill AV. Association between an MHC class II allele and clearance of hepatitis B virus in the Gambia. *N Engl J Med* 1995;332:1065-1069
 - 12 Ahn SH, Han KH, Park JY, Lee CK, Kang SW, Chon CY, Kim YS, Park K, Kim DK, Moon YM. Association between hepatitis B virus infection and HLA-DR type in Korea. *Hepatology* 2000;31:1371-1373
 - 13 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
 - 14 Ben-Ari Z, Mor E, Papo O, Kfir B, Sulkes J, Tambur AR, Turkaspa R, Klein T. Cytokine gene polymorphisms in patients infected with hepatitis B virus. *Am J Gastroenterol* 2003;98:144-150
 - 15 Deng G, Zhou G, Zhai Y, Li S, Li X, Li Y, Zhang R, Yao Z, Shen Y, Qiang B, Wang Y, He F. Association of estrogen receptor α polymorphisms with susceptibility to chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004;40:318-326
 - 16 Thomas HC, Foster GR, Sumiya M, McIntosh D, Jack DL, Turner MW, Summerfield JA. Mutation of gene of mannose-binding protein associated with chronic hepatitis B viral infection. *Lancet* 1996;348:1417-1419
 - 17 Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, McAdam KP, Thursz M, Whittle HC, Hill AV. Tuberculosis and chronic hepatitis B virus infection in Africans and variation in the vitamin D receptor gene. *J Infect Dis* 1999;179:721-724
 - 18 Harvey CE, Post JJ, Palladinetti P, Freeman AJ, French RA, Kumar RK, Marinos G, Lloyd AR. Expression of the chemokine IP-10 (CXCL10) by hepatocytes in chronic hepatitis C virus infection correlates with histological severity and lobular inflammation. *J Leukoc Biol* 2003;74:360-369
 - 19 王宇明, 顾长海. 感染病学新进展. 第一版. 北京: 人民卫生出版社, 2001:216-233
 - 20 Zavaglia C, Bortolon C, Ferrioli G, Rho A, Mondazzi L, Bottelli R, Ghesi A, Gelosa F, Iamoni G, Ideo G. HLA typing in chronic B, D and C hepatitis. *J Hepatol* 1996;24:658-665
 - 21 Thio CL, Carrington M, Marti D, O'Brien SJ, Vlahov D, Nelson KE, Astemborski J, Thomas DL. Class II of HLA alleles and hepatitis B virus persistence African Americans. *J Infect Dis* 1999;179:1004-1006
 - 22 Diepolder HM, Jung MC, Keller E, Schraut W, Gerlach JT, Gruner N, Zachoval R, Hoffmann RM, Schirren CA, Scholz S, Pape GR. A vigorous virus-specific CD4⁺ T cell response may contribute to the association of HLA-DR13 with viral clearance in hepatitis B. *Clin Exp Immunol* 1998;113:244-251
 - 23 Westendorp RG, Langermans JA, Huizinga TW, Verweij CL, Sturk A. Genetic influence on cytokine production in meningococcal disease. *Lancet* 1997;349:1912-1913
 - 24 Van Devanter SJ. Cytokine and cytokine receptor polymorphisms in infectious disease. *Intensive Care Med* 2000;26(Suppl 1):S98-102
 - 25 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
 - 26 Knight JC, Kwiatkowski D. Inherited variability of tumor necrosis factor production and susceptibility to infectious disease. *Pro Assoc Am Physicians* 1999;111:290-298
 - 27 Hajeer AH, Hutchinson IV. TNF-alpha gene polymorphism: clinical and biological implications. *Micro Res Tech* 2000;50:216-228
 - 28 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
 - 29 Miyazoe S, Hamasaki K, Nakata K, Kajiya 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
 - 30 Hohler T, Kruger A, Gerken G, Schneider PM, Meyer zum Buschenfelde KH, Rittner C. Tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism at position 238 is associated with chronic hepatitis B infection. *J Med Virol* 1998;54:173-177
 - 31 Redpath S, Ghazal P, Gascoigne NR. Hijacking and exploitation of IL-10 by intracellular pathogens. *Trends Microbiol* 2001;9:86-92
 - 32 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
 - 33 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 Genetic* 2003;12:901-906
 - 34 Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. *Annu Rev Immunol* 2000;18:217-242
 - 35 Narumi S, Tominaga Y, Tamaru M, Shimai S, Okumura H, Nishioji K, Itoh Y, Okanoue T. Expression of IFN-inducible protein-10 in chronic hepatitis. *J Immunol* 1997;158:5536-5544
 - 36 Samson M, Libert F, Doranz BJ, Rucker J, Liesnard C, Farber CM, Saragosti S, Lapoumeroulie C, Cognaux J, Forceille C, Muyldermans G, Verhofstede C, Burtonboy G, Georges M, Imai T, Rana S, Yi Y, Smyth RJ, Collman RG, Doms RW, Vassart G, Parmentier M. Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR5 chemokine receptor gene. *Nature* 1996;382:722-725
 - 37 Woitas RP, Ahlenstiel G, Iwan A, Rockstroh JK, Brackmann HH, Kupfer B, Matz B, Offergeld R, Sauerbruch T, Spengler U. Frequency of the HIV-protective CC chemokine receptor 5-Delta32/Delta32 genotype is increased in hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1721-1728
 - 38 Promrat K, McDermott DH, Gonzalez CM, Kleiner DE, Koziol DE, Lessie M, Merrell M, Soza A, Heller T, Ghany M, Park Y, Alter HJ, Hoofnagle JH, Murphy PM, Liang TJ. Associations of chemokine system polymorphisms with clinical outcomes and treatment responses of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;124:352-360
 - 39 Mizoguchi Y, Takeda H, Kobayashi K, Yamamoto S, Morisawa S. Impairment in the response of peripheral blood mononuclear cells from asymptomatic hepatitis B virus carriers to estradiol. *Jpn J Med* 1988;27:183-186
 - 40 Mizoguchi Y, Takeda H, Sakagami Y, Seki S, Kobayashi K, Yamamoto S, Morisawa S. Estradiol receptors in the cytosol of peripheral blood mononuclear cells in hepatitis B virus carriers treated with interferon-alpha. *Gastroenterol Jpn* 1989;

- 24:373-379
- 41 Almog Y, Klein A, Adler R, Laub O, Tur-Kaspa R. Estrogen suppresses hepatitis B virus expression in male athymic mice transplanted with HBV transfected HepG-2 cells. *Antiviral Res* 1992;19:285-293
- 42 Tur-Kaspa R, Shaul Y, Moore DD, Burk RD, Okret S, Poellinger L, Shafritz DA. The glucocorticoid receptor recognizes a specific nucleotide sequence in hepatitis B virus DNA causing increased activity of the HBV enhancer. *Virology* 1988;167:630-633
- 43 Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994;331:1056-1061
- 44 Kuhlman M, Joiner K, Ezekowitz RA. The human mannose binding protein functions as an opsonin. *J Exp Med* 1989;169:1733-1745
- 45 Lipscombe RJ, Sumiya M, Hill AV, Lau YL, Levinsky RJ, Summerfield JA, Turner MW. High frequency in African and non-African populations of independent mutations in the mannose binding protein gene. *Hum Mol Genet* 1992;1:709-715
- 46 Yuen MF, Lau CS, Lau YL, Wong WM, Cheng CC, Lai CL. Mannose binding lectin gene mutations are associated with progression of liver disease in chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 1999;29:1248-1251
- 47 Hohler T, Wunschel M, Gerken G, Schneider PM, Meyer zum Buschenfelde KH, Rittner C. No association between mannose binding lectin alleles and susceptibility to chronic hepatitis B virus infection in German patients. *Exp Clin Immunogenet* 1998;15:130-133
- 48 Lacey DL, Erdmann JM, Tan HL. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 increases type 1 interleukin-1 receptor expression in a murine T cell line. *J Cell Biochem* 1993;52:159-170
- 49 Bellamy R, Hill AV. Genetic susceptibility to mycobacteria and other infectious pathogens in humans. *Curr Opin Immunol* 1998;10:483-487
- 50 Griffiths PD. Interactions between viral and human genes. *Rev Med Virol* 2002;12:197-199

编辑 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

中国生物医学基金论文摘要网站免费开通

本刊讯 中国生物医学基金论文摘要是由世界胃肠病学杂志社研制的大型生物医学基金论文摘要数据库. 该库收录自 1995-2004 年, 国内生物医学期刊 1191 种发表各类基金资助论文摘要 155115 条, 其中国家基金资助的论文为 70167 条(45.23%), 其他基金资助的论文为 84948 条(54.76%).

1 本系统的功能

电子杂志: 关键词搜索, 高级搜索(期刊全名、ISSN、年度、单位、题名、摘要、作者、资助), 期刊搜索(A-Z 排序). 论文排序: 期刊论文数, 点击论文数.

2 网址

中国生物医学基金论文摘要(<http://www.wjgnet.com/cmfa/index.jsp>)

3 论文摘要格式

贺修胜, 陈主初, 田芳, 肖志强, 贺智敏, 关勇军, 李峰, 何春梅, 袁建辉. 鼻咽癌中染色体 3p21 区域一个表达下调的 EST 的鉴定. 癌症 2003 年;22(1): 1-5

鼻咽癌中染色体 3p21 区域一个表达下调的 EST 的鉴定

贺修胜, 陈主初, 田芳, 肖志强, 贺智敏, 关勇军, 李峰, 何春梅, 袁建辉.

湖南 长沙中南大学肿瘤研究所 410078

国家自然科学基金项目 (39970287, 30000188)

背景与目的: 研究显示鼻咽癌细胞 3p14-25 存在高频率杂合性丢失位点. 本研究拟寻找与筛选染色体 3p21 区域与鼻咽癌相关的表达序列标签(expressed sequence tag, EST), 为定位候选克隆鼻咽癌相关新基因奠定基础. 方法: 充分利用网上的生物信息资源, 采用定位查找 ESTs, 对 ESTs 进行同源性比较分析、筛选; 运用逆转录 PCR(reverse transcription-PCR, RT-PCR)方法, 检测 ESTs 在鼻咽癌和正常鼻咽组织中的表达; 并用 Northern blot 杂交方法, 检测 EST 在人其他正常组织及肿瘤细胞系的表达状况. 结果: 在 3p21 区域筛选到一个在鼻咽癌中表达下调的 EST(N31985), 在 60.00%(3/5)的鼻咽癌细胞株及 47.06% (16/34)的鼻咽癌活检组织检测到有 EST (N31985)表达下调, 与正常鼻咽上皮组织相比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 结论: 染色体 3p21 区域 EST(N31985)在鼻咽癌中表达下调, 提示其可能参与鼻咽癌癌变过程. (世界胃肠病学杂志 2004-06-15)