

# LMP2/LMP7基因多态性与乙型肝炎病毒感染结局的关系

施超, 刘黎, 钱燕华, 崔倩, 顾静, 董美华, 林玉娣, 喻荣彬

## ■背景资料

人群感染HBV后临床表现多样性的原因,除病毒本身和环境因素外,宿主的遗传因素可能是影响乙型肝炎发生、发展和预后的重要因素之一。近年来有关LMP基因多态性与HBV感染的关系受到人们关注。

施超, 刘黎, 崔倩, 喻荣彬, 南京医科大学流行病与卫生统计学系 江苏省南京市 210029

钱燕华, 顾静, 董美华, 林玉娣, 无锡市疾病预防控制中心 江苏省无锡市 214023

施超, 2007级在读硕士, 主要从事病毒性肝炎分子流行病学研究。国家科技重大专项基金资助项目, No. 2009ZX1004-904

江苏省预防医学科研基金资助项目, No. Y2006003

无锡市社会发展科技指导性计划基金资助项目, No. CLZ00632

作者贡献分布: 此课题由喻荣彬与钱燕华设计; 现场调查由顾静、董美华及林玉娣完成; 实验室检测由施超、刘黎及崔倩完成; 数据分析和论文写作由施超与刘黎完成。

通讯作者: 喻荣彬, 教授, 210029, 江苏省南京市汉中140号, 南京医科大学流行病与卫生统计学系。rongbinyu@njmu.edu.cn 电话: 025-86862815

收稿日期: 2010-02-06 修回日期: 2010-04-27

接受日期: 2010-04-27 在线出版日期: 2010-06-08

## Association between LMP2/LMP7 gene polymorphisms and outcome of hepatitis B virus infection

Chao Shi, Li Liu, Yan-Hua Qian, Qian Cui, Jing Gu, Mei-Hua Dong, Yu-Di Lin, Rong-Bin Yu

Chao Shi, Li Liu, Qian Cui, Rong-Bin Yu, Department of Epidemiology and Biostatistics, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Yan-Hua Qian, Jing Gu, Mei-Hua Dong, Yu-Di Lin, Wuxi Center for Disease Control and Prevention, Wuxi 214023, Jiangsu Province, China

Supported by: the Preventive Medicine Research Fund of Jiangsu Province, No. Y2006003; the Science and Technology Fund of Wuxi, No. CLZ00632; and the the National Science and Technology Major Project of the Ministry of Science and Technology of China, No. 2009ZX1004-904

Correspondence to: Professor Rong-Bin Yu, Department of Epidemiology and Biostatistics, Nanjing Medical University, 140 Hanzhong Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. rongbinyu@njmu.edu.cn

Received: 2010-02-06 Revised: 2010-04-27

Accepted: 2010-04-27 Published online: 2010-06-08

## Abstract

**AIM:** To investigate the possible association between LMP2/LMP7 gene polymorphisms and outcome of hepatitis B virus (HBV) infection.

**METHODS:** Peripheral blood leukocytes were isolated from 287 patients with persistent HBV infection, including 100 asymptomatic HBV carriers (AsC group) and 187 patients with active liver diseases such as chronic hepatitis B and

liver cirrhosis (ALD group), and 278 healthy volunteers for extraction of genomic DNA. LMP gene polymorphisms were determined by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP).

**RESULTS:** The prevalence of LMP7 codon 145 Gln/Lys heterozygote, Lys/Lys homozygote, and Gln/Lys plus Lys/Lys genotypes was significantly higher in the AsC group than in healthy controls ( $OR = 3.35, 3.46$  and  $3.37$ ;  $95\%CI: 2.02-5.58, 1.41-8.48$  and  $2.06-5.52$ ; all  $P < 0.001$ ). Similarly, the prevalence of LMP7 codon 145 Gln/Lys heterozygote, Lys/Lys homozygote, and Gln/Lys plus Lys/Lys genotypes was significantly higher in the ALD group than in healthy controls ( $OR = 2.22, 4.33$  and  $2.49$ ;  $95\%CI: 1.48-3.32, 2.15-8.73$  and  $1.69-3.65$ ; all  $P < 0.001$ ). However, there was no significant difference in LMP2/LMP7 polymorphisms between the AsC and ALD groups.

**CONCLUSION:** The LMP7 gene polymorphisms may be associated with susceptibility to asymptomatic HBV infection and active liver diseases, but not with the clinical outcome of persistent HBV infection.

**Key Words:** Hepatitis B virus; Infection; Outcome; LMP gene; Polymorphism

Shi C, Liu L, Qian YH, Cui Q, Gu J, Dong MH, Lin YD, Yu RB. Association between LMP2/LMP7 gene polymorphisms and outcome of hepatitis B virus infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(16): 1664-1668

## 摘要

**目的:** 探讨低相对分子质量蛋白酶体(LMP)基因单核苷酸多态性(SNP)与HBV感染结局之间的关联。

**方法:** 提取287例HBV持续感染者(包括无症状HBV携带者、慢性乙型肝炎及乙型肝炎后肝硬化患者)及278例健康对照外周血基因组DNA, 用PCR-RFLP方法分析LMP2/LMP7基因Codon60/Codon145两个多态性位点的基因型。

## ■同行评议者

李定国, 教授, 上海交通大学医学院附属新华医院消化内科

**结果:** LMP7基因多态性位点在健康对照与无症状HBV携带者之间的差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 与携带Gln/Gln基因型者比较, 携带Gln/Lys基因型者乙型肝炎患病风险增加3.35倍(95%CI: 2.02-5.58), 携带Lys/Lys基因型者乙型肝炎患病风险增加3.46倍(95%CI: 1.41-8.48), 携带至少1个Lys等位基因者(即Gln/Lys和Lys/Lys基因型)乙型肝炎患病风险增加3.37倍(95%CI: 2.06-5.52); LMP7基因多态性位点在健康对照与进展性肝炎(包括慢性乙型肝炎和肝硬化)患者之间的差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 与携带Gln/Gln基因型者比较, 携带Gln/Lys基因型者乙型肝炎患病风险增加2.22倍(95%CI: 1.48-3.32), 携带Lys/Lys基因型者乙型肝炎患病风险增加4.33倍(95%CI: 2.15-8.73), 携带至少1个Lys等位基因者(即Gln/Lys和Lys/Lys基因型)乙型肝炎患病风险增加2.49倍(95%CI: 1.69-3.65); LMP2/LMP7基因多态性位点在无症状HBV携带者与进展性肝炎患者间的差异无统计学意义( $P>0.05$ ).

**结论:** LMP7基因可能是无症状HBV携带和进展性肝炎的易感基因; LMP基因多态性与HBV感染的结局可能无明显相关性.

**关键词:** 乙型肝炎病毒; 感染; 临床结局; LMP基因; 单核苷酸多态性

施超, 刘黎, 钱燕华, 崔倩, 顾静, 董美华, 林玉娣, 喻荣彬. LMP2/LMP7基因多态性与乙型肝炎病毒感染结局的关系. 世界华人消化杂志 2010; 18(16): 1664-1668  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1664.asp>

## 0 引言

人类对乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)普遍易感, 成人感染HBV后绝大多数可以清除病毒, 只有5%-10%的人会持续感染并发展成不同程度的慢性肝病. 感染HBV后临床表现多样性的原因, 除病毒本身和环境因素外, 宿主的遗传因素可能是影响乙型肝炎发生、发展和预后的重要因素之一<sup>[1,2]</sup>. 低相对分子质量蛋白酶体(low molecular-weight protein, LMP)是1982年Monaco<sup>[3]</sup>在分析鼠MHC-II类分子的免疫沉淀复合物时得到的产物, 能够水解抗原成为适合的肽段, 经转运后与MHC-I类分子连接, 并表达于细胞表面, 被CD8<sup>+</sup> T淋巴细胞所识别, 因此LMP对于机体内源性和外源性抗原的免疫应答有着极其重要的作用. 目前已有研究表明, LMP基因的多态性与一系列免疫相关性疾病的发生有着密切关联<sup>[4,5]</sup>, 有报道称LMP基因多态性与

HBV感染有关联<sup>[6,7]</sup>. 但尚无开展LMP基因多态性与HBV感染不同结局的关联性研究, 为此本研究选取LMP2、LMP7基因中具有氨基酸改变的两个多态性位点, 探讨LMP基因多态性与HBV感染不同结局的关联性.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** HBV持续感染组均为2006-12/2009-09于无锡市传染病医院和无锡市101医院住院或门诊就诊的患者. 诊断依据中华医学会肝病学会和感染病学分会2005年制定的《慢性乙型肝炎防治指南》, 将HBV持续感染组分为两组: (1)无症状HBV携带(asymptomatic carriers, AsC): HBsAg阳性持续1年以上、HbsAb阴性、ALT水平正常( $\leq 40$  U/L), 共100例; (2)慢性进展性肝病(active liver disease, ALD): 包括慢性乙型肝炎和肝硬化患者, HBsAg阳性、HbsAb阴性、ALT水平异常升高( $>40$  U/L)、慢性肝炎病程1年以上, 共187例. 所有研究对象均为无亲缘关系的汉族人, 均无原发性心、肺、肾及高血压等病史, 排除其他慢性肝病的致病因素存在, 如非HBV感染、自身免疫性肝炎、酒精性肝炎、脂肪肝等. 按照和HBV持续感染组性别、年龄成组匹配原则, 对照组选自本地健康体检人员, 共278例. 所有研究对象在填写知情同意后, 采用专门设计的问卷进行流行病学调查, 并采集静脉血5 mL置-20℃冷藏备检.

### 1.2 方法

**1.2.1 基因组DNA提取:** 采用酚/氯仿抽提法提取HBV持续感染者、健康正常人外周血DNA共565例, 标准方案参照文献[8]制定.

**1.2.2 多态性位点的选择及引物设计:** LMP2/LMP7基因位于染色体6p21.3区, 根据文献选择分别位于第四和第一外显子的两个SNP位点<sup>[6,9]</sup>, 每个多态碱基的改变均引起所编码氨基酸的改变. 所选SNP最小等位基因频率大于10%. 从NCBI(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>)数据库中检索到LMP2/LMP7基因Codon60/Codon145两个多态性位点的基因序列, 利用PIRA-PCR([http://cedar.genetics.soton.ac.uk/public\\_html/primer2.html](http://cedar.genetics.soton.ac.uk/public_html/primer2.html))网站, 分别设计每个位点的PCR扩增引物(表1). 引物由上海英骏生物技术有限公司合成.

**1.2.3 PCR反应体系及反应条件:** 首先使用MJ PTC-200型PCR扩增仪进行梯度PCR, 确定退火温度(表1)后进行多态性位点PCR扩增, PCR扩增

## ■ 研发前沿

已有研究表明, LMP基因多态性与一系列免疫相关性疾病的发生有着密切关联, 有报道称LMP基因多态性与HBV感染有关联, 但尚无LMP基因多态性与HBV感染不同结局的关联性研究报道.

## ■ 相关报道

戴悦等研究显示, LMP7基因的多态性与HBV感染有着显著关联, 携带Gln/Lys和Lys/Lys基因型者乙型肝炎患病风险分别增加2.11和2.66倍. Xu等研究也得出类似的结论. 本文则对LMP2/LMP7基因多态性与HBV感染不同结局的关系进行了探讨.

## ■创新盘点

本次研究得出LMP7基因Codon145位点多态性在无症状HBV携带者和正常人群之间、进展性肝炎患者和正常人群之间的频率分布差异均有统计学意义,提示LMP7可能是无症状HBV携带和进展性肝炎的易感基因。

表 1 LMP2/LMP7基因多态性位点的确认及引物设计

| 基因   | 碱基和氨基酸替换                | PCR引物  | 退火温度(°C) | 内切酶和片段长度(bp)            | SNP位点rs号  |
|------|-------------------------|--|----------|-------------------------|-----------|
| LMP2 | 60(GCA→ACA)<br>Arg→His  | 5-GTGAACCGAGTGTGTTGACAAGC-3<br>5-GCCAGCAAGAGCCGAAACAAG-3 | 56       | <i>Hin</i> 6 I (39+213) | rs17587   |
| LMP7 | 145(CAG→AAG)<br>Gln→Lys | 5-TCATGGCGCTACTAGATGTATG-3<br>5-AACTCTTTGCCTAACTTGCAC-3  | 54       | <i>Bsm</i> I (146+205)  | rs2071543 |

表 2 对照组、无症状HBV携带和进展性肝炎三组人群一般状况分析

|                 | 对照组( <i>n</i> = 278) | AsC组( <i>n</i> = 100) | ALD组( <i>n</i> = 187) | <i>P</i> 值         |
|-----------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|
| 年龄(岁)           | 40.15 ± 9.13         | 39.51 ± 13.99         | 41.20 ± 14.64         | 0.479 <sup>A</sup> |
| 性别 <i>n</i> (%) |                      |                       |                       |                    |
| 男               | 168(60.4)            | 69(69.0)              | 128(68.4)             | 0.124 <sup>B</sup> |
| 女               | 110(39.6)            | 31(31.0)              | 59(31.6)              |                    |
| ALT(U/L)        | 23.59 ± 24.74        | 25.49 ± 7.75          | 223.05 ± 197.98       | 0.000 <sup>A</sup> |
| AST(U/L)        | 22.63 ± 10.19        | 32.13 ± 16.66         | 221.61 ± 248.53       | 0.000 <sup>A</sup> |

<sup>A</sup>One-Way ANOVA; <sup>B</sup> $\chi^2$ 检验。

体系及程序如下: ddH<sub>2</sub>O 14.2  $\mu$ L, 10 $\times$ PCR缓冲液(含1.5 mmol/L Mg<sup>2+</sup>)1.2  $\mu$ L, 10 mmol/L dNTP 0.2  $\mu$ L, Taq酶0.2  $\mu$ L(10 U/ $\mu$ L), 上、下游引物各0.2  $\mu$ L(20  $\mu$ mol/L), DNA模板1  $\mu$ L(50 ng). PCR扩增程序: 94 °C预变性2 min, 94 °C变性40 s→退火40 s, 退火温度分别为56 °C(LMP2-Codon60)、54 °C(LMP7-Codon145)→72 °C延伸40 s, 共30个循环, 最后在72 °C条件下延伸10 min。

1.2.4 RFLP法判断LMP2/LMP7基因型: 两种PCR产物分别采用限制性内切酶*Hin*6 I 和*Bsm* I (NEB公司), 对LMP2-Codon 60与LMP7-Codon 145两个位点进行酶切基因分型。反应体系均为8  $\mu$ L, 其中ddH<sub>2</sub>O 4  $\mu$ L、PCR产物约3  $\mu$ L、内切酶0.3  $\mu$ L(10 U/ $\mu$ L)、加内切酶相应的10 $\times$ Buffer 0.7  $\mu$ L, 分别在37 °C和65 °C下水浴8 h. 最后进行琼脂糖凝胶电泳, 根据电泳条带判断每一个体LMP2/LMP7的基因型。

**统计学处理** 采用SPSS13.0软件进行统计学分析。以方差分析(One-Way ANOVA)比较对照组、无症状HBV携带组和慢性进展性肝病三组之间年龄、ALT和AST的差异, 以 $\chi^2$ 检验比较三组之间性别分布以及Hardy-Weinberg平衡检验。多态性与HBV不同临床结局之间的关联以比值比(odds ratio, OR)及其95%可信区间(confidence interval, CI)表示, 采用非条件Logistic回归模型分析, 调整年龄、性别等因素。均为双侧概率检验, *P*<0.05表示具有统计学意义。

## 2 结果

对照组、无症状HBV携带组和进展性肝炎组之间的年龄、性别构成差异无统计学意义, 三组之间ALT、AST差异有统计学意义(*P*<0.05, 表2)。

对照组LMP2和LMP7基因型的频率分布符合Hardy-Weinberg平衡(*P* = 0.284, *P* = 0.947), 说明具有人群代表性。LMP2-Codon 60位点和LMP7-Codon145位点的基因型分布及其与HBV感染不同临床结局的关系见表3。

在调整年龄和性别后, LMP2-Codon60位点多态性在对照组与无症状HBV携带组之间: Arg/Arg→Arg/His、Arg/Arg→His/His、Arg/Arg→Arg/His+His/His基因型频率的比较, 差异均无统计学意义(*P*>0.05)。LMP7-Codon145位点多态性在对照组与无症状HBV携带组之间: Gln/Gln→Gln/Lys基因型频率比较, 差异有统计学意义(*OR* = 3.35, 95%CI: 2.02-5.58, *P*<0.001); Gln/Gln→Lys/Lys基因型频率的比较, 差异有统计学意义(*OR* = 3.46, 95%CI: 1.41-8.48, *P* = 0.007); Arg/Arg→Gln/Lys+Lys/Lys基因型频率的比较, 差异有统计学意义(*OR* = 3.37, 95%CI: 2.06-5.52, *P*<0.001)。

在调整年龄和性别后, LMP2-Codon60位点多态性在对照组与进展性肝炎组之间: Arg/Arg→Arg/His、Arg/Arg→His/His、Arg/Arg→Arg/His+His/His基因型频率的比较, 差异均无统计学意义(*P*>0.05)。LMP7-Codon145位点多态性在

表 3 LMP2/LMP7基因型频率在HBV感染不同结局组间的比较

| Genotype        | 对照组               | AsC组              | ALD组              | AsC组 vs 对照组 <sup>a</sup> |                 | ALD组 vs 对照组 <sup>a</sup> |                 | AsC组 vs ALD组 <sup>a</sup> |                 |
|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|
|                 | <i>n</i> = 278(%) | <i>n</i> = 100(%) | <i>n</i> = 187(%) | <i>P</i> 值               | OR(95%CI)       | <i>P</i> 值               | OR(95%CI)       | <i>P</i> 值                | OR(95%CI)       |
| LMP2            |                   |                   |                   |                          |                 |                          |                 |                           |                 |
| Arg/Arg         | 192(69.1)         | 70(70.0)          | 133(71.1)         | —                        | 1.00(reference) | —                        | 1.00(reference) | —                         | 1.00(reference) |
| Arg/His         | 81(29.1)          | 26(26.0)          | 45(24.1)          | 0.533                    | 0.85(0.51–1.44) | 0.296                    | 0.80(0.52–1.22) | 0.828                     | 0.94(0.53–1.66) |
| His/His         | 5(1.8)            | 4(4.0)            | 9(4.8)            | 0.207                    | 2.41(0.62–9.40) | 0.089                    | 2.65(0.86–8.12) | 0.806                     | 1.16(0.35–3.92) |
| Arg/His+His/His | 86(30.9)          | 30(30.0)          | 54(28.9)          | 0.798                    | 0.94(0.57–1.55) | 0.622                    | 0.90(0.60–1.36) | 0.911                     | 0.97(0.57–1.66) |
| LMP7            |                   |                   |                   |                          |                 |                          |                 |                           |                 |
| Gln/Gln         | 163(58.6)         | 30(30.0)          | 68(36.4)          | —                        | 1.00(reference) | —                        | 1.00(reference) | —                         | 1.00(reference) |
| Gln/Lys         | 100(36.0)         | 60(60.0)          | 93(49.7)          | 0.000                    | 3.35(2.02–5.58) | 0.000                    | 2.22(1.48–3.32) | 0.135                     | 0.66(0.38–1.14) |
| Lys/Lys         | 15(5.4)           | 10(10.0)          | 26(13.9)          | 0.007                    | 3.46(1.41–8.48) | 0.000                    | 4.33(2.15–8.73) | 0.797                     | 1.12(0.48–2.62) |
| Gln/Lys+Lys/Lys | 115(41.4)         | 70(70.0)          | 119(63.6)         | 0.000                    | 3.37(2.06–5.52) | 0.000                    | 2.49(1.69–3.65) | 0.233                     | 0.73(0.43–1.23) |

<sup>a</sup>采用Logistic回归模型对年龄、性别进行校正。

对照组与进展性肝炎组之间: Gln/Gln→Gln/Lys基因型频率比较, 差异有统计学意义( $OR = 2.22$ , 95%CI: 1.48-3.32,  $P < 0.001$ ); Gln/Gln→Lys/Lys基因型频率的比较, 差异有统计学意义( $OR = 4.33$ , 95%CI: 2.15-8.73,  $P < 0.001$ ); Arg/Arg→Gln/Lys+Lys/Lys基因型频率的比较, 差异有统计学意义( $OR = 2.49$ , 95%CI: 1.69-3.65,  $P < 0.001$ )。

### 3 讨论

近年来有关LMP基因多态性与HBV感染的关系受到人们关注, 已有病例对照研究分析了LMP2/LMP7基因多态性与HBV感染的关系<sup>[6,7]</sup>。其中, 一个基于北京地区人群的研究显示, LMP7基因的多态性与HBV感染有着显著的关联<sup>[7]</sup>, 与携带Gln/Gln基因型者比较, 携带Gln/Lys基因型者乙型肝炎患病风险增加2.11倍(95%CI: 1.36-3.26)、携带Lys/Lys基因型者乙型肝炎患病风险增加2.66倍(95%CI: 1.17-6.02)。另外一个基于北京和山东人群的研究, 同样也发现LMP7基因的多态性与HBV感染有着显著的易感关联<sup>[6]</sup>, 与携带Gln/Gln基因型者比较, 携带Gln/Lys基因型者乙型肝炎患病风险增加1.58倍(95%CI = 1.15-2.17)、携带Lys/Lys基因型者乙型肝炎患病风险增加2.33倍(95%CI: 1.11-4.85)。

本研究首次对LMP2/LMP7基因多态性与HBV感染不同结局之间的关系进行研究, 结果显示LMP7基因Codon145位点多态性在无症状HBV携带者和正常人群之间、进展性肝炎患者和正常人群之间的频率分布差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); LMP2基因Codon60位点多态性在无

症状HBV携带者和正常人群之间、进展性肝炎患者和正常人群之间的频率分布差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。结果提示LMP7可能是无症状HBV携带和进展性肝炎的易感基因, 与之前研究结果基本一致, 究其原因, 可能是由于LMP7基因多态性能够改变其水解后肽段的长度或裂解片段的模式, 进而影响与MHC-I类分子连接。例如LMP7能增强酶体对碱性、中性氨基酸残基后切割, 但不影响酸性残基后切割, 而在基因位点改变后所编码的LMP蛋白酶体水解抗原所得到的肽段羧基末端多为酸性氨基酸残基<sup>[10]</sup>。研究发现, 碱性及疏水性氨基酸残基与MHC-I类分子结合力强, 而酸性氨基酸残基与MHC-I类分子结合力弱<sup>[11,12]</sup>, 故LMP7基因多态性可决定肽段羧基端氨基酸的性质, 进而对抗原处理和递呈过程起到限制性作用, 使得在后一步TAP1/TAP2介导的抗原肽至内质网呈递过程中成为重要的限速步骤, 因而是HBV感染的易感因素之一。

然而, 研究结果也显示LMP2/LMP7基因多态性位点在无症状HBV携带与进展性肝炎两组人群中的差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 提示LMP基因与HBV感染不同临床结局之间可能不存在关联性。乙型肝炎的发病是一个多种环境因素、多个病理进程、多种遗传因素相互作用的结果, 相对于遗传易感因素来说, 存在诸多因素影响其对疾病的作用, 如实验表明, LMP2和LMP7受IFN- $\gamma$ 诱导而合成增加, 作为功能单位进入蛋白酶体, 从而改变了蛋白酶体的糜蛋白酶样水解活性<sup>[13,14]</sup>, 可能影响蛋白酶体在细胞内加

### ■名词解释

低相对分子质量蛋白酶体(LMP): 能够水解抗原成为适合的肽段, 经转运后与MHC-I类分子连接, 表达于细胞表面, 被CD8<sup>+</sup>T细胞识别, 对于机体免疫应答有着极其重要的作用。LMP基因多态性与一些免疫相关性疾病的发生产生有着密切关联。

## ■同行评价

本文在阐明LMP2/LMP7基因多态性与HBV感染的相关性方面具有一定价值,对慢性乙型肝炎的预防、诊断和治疗也有潜在的指导意义,能够较好地反映我国胃肠病学临床和基础研究的先进水平。

工抗原的效率和肽谱,诱发不同的病理过程,因此LMP基因与HBV感染不同结局之间的关系,可能受到IFN- $\gamma$ 基因多态性的影响。本实验初步发现LMP7基因多态性与HBV感染预后之间可能不存在明显的相关性,但由于本实验还有一些不足,因此还需要进一步考虑其他因素的影响,采用更大样本量进行全面、深入研究,以便更准确地了解HBV感染转归的影响因素。

## 4 参考文献

- 1 Rehmann B. Immune responses in hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 21-38
- 2 Thursz M. Genetic susceptibility in chronic viral hepatitis. *Antiviral Res* 2001; 52: 113-116
- 3 Monaco JJ. A molecular model of MHC class-I-restricted antigen processing. *Immunol Today* 1992; 13: 173-179
- 4 Casp CB, She JX, McCormack WT. Genes of the LMP/TAP cluster are associated with the human autoimmune disease vitiligo. *Genes Immun* 2003; 4: 492-499
- 5 Pyo CW, Hur SS, Kim YK, Kim TY, Kim TG. Association of TAP and HLA-DM genes with psoriasis in Koreans. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 616-622
- 6 Xu C, Qi S, Gao L, Cui H, Liu M, Yang H, Li K, Cao B. Genetic polymorphisms of LMP/TAP gene and hepatitis B virus infection risk in the Chinese population. *J Clin Immunol* 2007; 27: 534-541
- 7 戴悦, 宁涛, 李坤, 慕素霞, 蒋明伟, 柴庆波, 盖郁慧, 汪欣. LMP2/LMP7基因多态性与人群中乙型肝炎病毒感染相关性研究. *北京大学学报(医学版)* 2005; 37:

508-512

- 8 Taniuchi S, Masuda M, Teraguchi M, Ikemoto Y, Komiyama Y, Takahashi H, Kino M, Kobayashi Y. Polymorphism of Fc gamma RIIa may affect the efficacy of gamma-globulin therapy in Kawasaki disease. *J Clin Immunol* 2005; 25: 309-313
- 9 Vargas-Alarcón G, Gamboa R, Vergara Y, Rodríguez-Zepeda JM, de la Peña A, Izaguirre R, Zuñiga J, Ruiz-Morales JA, Granados J. LMP2 and LMP7 gene polymorphism in Mexican populations: Mestizos and Amerindians. *Genes Immun* 2002; 3: 373-377
- 10 Lankat-Buttgereit B, Tampé R. The transporter associated with antigen processing: function and implications in human diseases. *Physiol Rev* 2002; 82: 187-204
- 11 Heink S, Fricke B, Ludwig D, Kloetzel PM, Krüger E. Tumor cell lines expressing the proteasome subunit isoform LMP7E1 exhibit immunoproteasome deficiency. *Cancer Res* 2006; 66: 649-652
- 12 Shen YQ, Zhang JQ, Miao FQ, Zhang JM, Jiang Q, Chen H, Shan XN, Xie W. Relationship between the downregulation of HLA class I antigen and clinicopathological significance in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3628-3631
- 13 Boes B, Hengel H, Ruppert T, Multhaup G, Koszinowski UH, Kloetzel PM. Interferon gamma stimulation modulates the proteolytic activity and cleavage site preference of 20S mouse proteasomes. *J Exp Med* 1994; 179: 901-909
- 14 Namiki S, Nakamura T, Oshima S, Yamazaki M, Sekine Y, Tsuchiya K, Okamoto R, Kanai T, Watanabe M. IRF-1 mediates upregulation of LMP7 by IFN-gamma and concerted expression of immunosubunits of the proteasome. *FEBS Lett* 2005; 579: 2781-2787

编辑 曹丽鸥 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

## 《中国期刊引证报告(扩刊版)》发布《世界华人消化杂志》 2008年影响因子 0.729

本刊讯 《中国期刊引证报告(扩刊版)》是依托中国科学技术信息研究所国家工程技术数字图书馆“知识服务”系统,在“万方数据-数字化期刊群”基础上,结合中国科技论文与引文数据库(CSTPCD),以我国正式出版的各学科6108种中英文期刊为统计源期刊。对全部期刊的引文数据,严格按题名、作者、刊名、年、卷、期、页等进行分项切分后,进行规范化处理和有效链接,经统计分析,编制而成。2008年《世界华人消化杂志》总被引频次3683次,影响因子0.729,即年指标0.142,引用期刊数732,学科扩散指标0.533,被引半衰期4.303,H指数8。(编辑部主任:李军亮 2010-01-08)