

# TNF- $\alpha$ 基因启动子多态性与HBV感染转归的关系

张平安, 李艳, 向萍霞, 吴健民

张平安, 李艳, 向萍霞, 武汉大学人民医院检验科 湖北省武汉市 430060  
吴健民, 华中科技大学同济医学院附属协和医院检验科  
湖北省武汉市 430022

张平安, 男, 1969-09-27 生, 湖北省蕲春县人, 汉族, 2003 年华南科技大学  
同济医学院博士生, 副主任技师, 主要从事慢性乙型肝炎遗传易感性方面的研究。  
项目负责人: 张平安, 430060, 湖北省武汉市解放路 238 号, 武汉大学人民  
医院检验科。zhangpingan@yahoo.com.cn

电话: 027-62624516

收稿日期: 2004-07-05 接受日期: 2004-07-22

## Association of TNF- $\alpha$ gene promoter polymorphisms with outcome of hepatitis B virus infection

Ping-An Zhang, Yan Li, Ping-Xia Xiang, Jian-Min Wu

Ping-An Zhang, Yan Li, Ping-Xia Xiang, Department of Laboratory  
Science, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei  
Province, China

Jian-Min Wu, Department of Laboratory Science, Affiliated Union  
Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and  
Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Correspondence to: Ping-An Zhang, Department of Laboratory Science,  
Renmin Hospital of Wuhan University, 238 Jiefang Road, Wuhan  
430060, Hubei Province, China. zhangpingan@yahoo.com.cn

Received: 2004-07-05 Accepted: 2004-07-22

### Abstract

**AIM:** To investigate the polymorphism of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gene promoters in Chinese Han people, and to clarify whether such polymorphism was associated with the outcome of hepatitis B virus infection.

**METHODS:** After the process of extracting genomic DNA from blood in 165 subjects who spontaneously recovered (SR) and 131 patients with chronic hepatitis B (CHB), four single nucleotide polymorphism (SNP) sites in TNF- $\alpha$  gene promoter marked as -238G/A, -308G/A, -857C/T and -863C/A were determined by polymerase chain reaction (PCR)-restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis.

**RESULTS:** Twelve different promoter genotypes were detected from all of 296 research subjects, and GG·GG·CC·CC, GG·GG·CC·CA, GG·GG·CT·CC, GG·GA·CC·CC genotypes accounted for about 85% of genotypes in these subjects. By analyzing the four promoter genotypes of TNF- $\alpha$ , the results showed that there were significant differences in the frequencies of GG·GG·CC·CC, GG·GG·CC·CA and GG·GA·CC·CC genotypes in TNF- $\alpha$  gene promoter between CHB and SR, GG·GG·CC·CC genotype carriers were at increased risk of CHB with an odds ratio of 2.15 (95% CI 1.34-3.45); While GG·GG·CC·CA and GG·GA·CC·CC genotypes carriers were at increased risk of CHB with an odds ratio of 0.48 (95% CI 0.27-0.86) and 0.35 (95% CI 0.14-0.89), respectively. GG·GG·CC·CA and GG·GA·CC·CC genotypes were strongly associated with the resolution of HBV infection ( $\chi^2 = 6.14$ ,  $P = 0.013 < 0.05$ ;  $\chi^2 = 5.18$ ,  $P = 0.023 < 0.05$ ,

respectively). Single site analysis also revealed that TNF- $\alpha$  gene -308G/A and -863C/A SNP sites were associated with persistent HBV infection in Chinese Han people (-308G/A site,  $\chi^2 = 6.53$ ,  $P = 0.011 < 0.05$ , OR=3.21; -863C/A site,  $\chi^2 = 4.33$ ,  $P = 0.037 < 0.05$ , OR=1.69, respectively).

**CONCLUSION:** There is an association between polymorphisms of the promoter region -308G/A and -863C/A of TNF- $\alpha$  and the resolution of HBV infection. The presence of the -308A allele (TNF- $\alpha$ -308GA) and /or -863A allele (TNF- $\alpha$ -863CA or AA) may be resistant to HBV infection, which gives some new clues to the study of pathogenesis of chronic hepatitis B.

Zhang PA, Li Y, Xiang PX, Wu JM. Association of TNF- $\alpha$  gene promoter polymorphisms with outcome of hepatitis B virus infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2004;12(9):2086-2090

### 摘要

**目的:** 探讨中国汉族人肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )基因启动子单核苷酸多态性与乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染结果之间的关系。

**方法:** 慢性乙型肝炎患者 131 例, HBV 感染自愈者 165 组。应用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析方法, 检测 HBV 感染自愈者和慢性乙型肝炎患者 TNF- $\alpha$  基因启动子 -238G/A, -308G/A, -857C/T 和 -863C/A 单核苷酸多态性位点基因型。

**结果:** 对慢性乙型肝炎组和 HBV 感染自愈组人群 TNF- $\alpha$  基因启动子区域的 -238G/A, -308G/A, -857C/T 和 -863C/A 4 个 SNP 位点进行基因型分析, 共发现 12 种启动子基因型, 以 GG·GG·CC·CC, GG·GG·CC·CA, GG·GG·CT·CC 和 GG·GA·CC·CC 基因型多见, 约占 85%。通过对慢性乙型肝炎患者和 HBV 感染自愈者 TNF- $\alpha$  基因启动子 4 个位点基因型联合分析发现, GG·GG·CC·CC, GG·GG·CC·CA 和 GG·GA·CC·CC 基因型在慢性乙型肝炎组和 HBV 感染自愈组分布差异有显著性, 其中携带 GG·GG·CC·CC 基因型的个体患慢性乙型肝炎的机会比 (odds ratio, OR) 为 2.15, 95% 可信区间为 1.34-3.45; 而携带 GG·GG·CC·CA 或 GG·GA·CC·CC 基因型的个体患慢性乙型肝炎的 OR 分别为 0.48 (95% 可信区间为 0.27-0.86) 和 0.35 (95% 可信区间为 0.14-0.89)。HBV 感染的清除可能与 GG·GG·CC·CA ( $\chi^2 = 6.14$ ,  $P = 0.013 < 0.05$ ) 和 / 或 GG·GA·CC·CC ( $\chi^2 = 5.18$ ,  $P = 0.023 < 0.05$ ) 基因型有关。进一步对各位点单核苷酸多态性分析发现, 慢性乙型肝炎患者和 HBV 感染自愈者 TNF- $\alpha$  基因启动

子-238G/A、-857C/T 位点基因型分布频率差异无显著性, 而-308G/A、-863C/A 位点基因型分布频率差异有显著性(-308G/A 位点,  $\chi^2=6.53$ ,  $P=0.011<0.05$ , OR=3.05; -863C/A 位点,  $\chi^2=4.33$ ,  $P=0.037<0.05$ , OR=1.69)。

**结论:** TNF- $\alpha$  基因启动子-308G/A、-863C/A 位点多态性与中国汉族人 HBV 感染后的结果有关, 其中 TNF- $\alpha$ -308G/A 和/或-863C/A 位点 A 等位基因的存在可能有利于 HBV 感染的清除。

张平安, 李艳, 向萍霞, 吴健民. TNF- $\alpha$  基因启动子多态性与 HBV 感染转归的关系. 世界华人消化杂志 2004;12(9):2086-2090

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2086.asp>

## 0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是世界上最主要的慢性病毒性疾病之一, 约有 4 亿人为 HBV 携带者, 每年有 25 万人死于慢性肝炎、肝硬化和肝细胞癌。大部分成年感染者均能清除病毒, 仅 5-10% 的感染者发展为慢性肝炎<sup>[1-3]</sup>。然而, 病毒持续存在的原因仍不是很清楚。细胞因子在病毒性感染中具有重要防御功能, 主要通过宿主的免疫调节作用抑制病毒的复制<sup>[4-5]</sup>。肿瘤坏死因子  $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 是免疫调节网络中具有多种生物效应的重要生理炎症递质之一, 主要由激活的单核/巨噬细胞产生。在 HBV 感染中, TNF 主要通过间接调节宿主免疫应答和直接抑制病毒复制的方式发挥重要作用<sup>[6]</sup>。TNF- $\alpha$  基因位于 HLA-B 和 HLA-DR 之间的 MHC III 类基因区域内, 他的表达受转录和转录后调控。近年研究发现, TNF- $\alpha$  基因启动子存在单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点, 而且该位点不同基因型能够导致 TNF- $\alpha$  转录水平的变化, 影响 TNF- $\alpha$  的表达和分泌<sup>[7-8]</sup>。目前, 有关 TNF- $\alpha$  基因启动子多态性与 HBV 感染关系的报道甚少。因此, 我们采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)分析湖北地区汉族人群 TNF- $\alpha$  基因启动子 -238G/A, -308G/A,

-857C/T 和 -863C/A 位点多态性的分布, 探讨 TNF- $\alpha$  基因启动子多态性与 HBV 感染转归的关系。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 慢性乙型肝炎组(简称 CHB 组)131 例, 男 89 例, 女 42 例, 年龄(54.7 $\pm$ 14.8)岁, 所有病例的诊断均符合 2000 年中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订的病毒性肝炎诊断标准, 并排除合并感染其他病毒性肝炎。HBV 感染自愈组(简称 SR 组)165 例, 男 109 例, 女 56 例, 年龄(56.4 $\pm$ 14.0)岁, 未接种过 HBV 疫苗, 且 HBsAg(-), HBsAb(+), 血常规、生化指标均在参考范围内, 排除肝脏、肾脏、内分泌和心血管疾病。Ultrapure™ 基因组 DNA 提纯试剂盒购自上海赛百盛基因技术有限公司。

**1.2 方法** TNF- $\alpha$  启动子区域 4 个 SNP 位点基因型检测均采用 PCR-RFLP 分析方法。PCR 引物序列参照有关文献进行设计<sup>[9-12]</sup>, 由大连宝生物工程有限公司合成(表 1)。PCR 扩增体系为: 10  $\times$  PCR 反应缓冲液 2.5  $\mu$ L (50 mmol/L KCl, 10 mmol/L Tris-HCl, pH 9.0, 1g/L Triton X-100), Taq DNA 聚合酶 1.0 U (Promega 公司), dNTPs 各 200  $\mu$ mol/L, MgCl<sub>2</sub> 2.0  $\mu$ mol/L, 引物各 0.4  $\mu$ mol/L, 模板 50-100 ng, 总体积 25  $\mu$ L。TNF- $\alpha$ -238G/A 位点扩增条件为: 94  $^{\circ}$ C 预变性 5 min, 94  $^{\circ}$ C 变性 45 s, 60  $^{\circ}$ C 退火 1 min, 72  $^{\circ}$ C 延伸 1 min, 35 个循环, 72  $^{\circ}$ C 延伸 10 min。-308G/A 和 -857C/T 位点扩增条件为: 94  $^{\circ}$ C 预变性 3 min, 94  $^{\circ}$ C 变性 30 s, 61  $^{\circ}$ C 退火 1 min, 72  $^{\circ}$ C 延伸 2 min, 循环 35 次, 72  $^{\circ}$ C 延伸 5 min。-863C/A 位点扩增条件为: 94  $^{\circ}$ C 预变性 3 min, 94  $^{\circ}$ C 变性 30 s, 59  $^{\circ}$ C 退火 1 min, 72  $^{\circ}$ C 延伸 2 min, 循环 35 次, 72  $^{\circ}$ C 延伸 5 min。PCR 扩增后取产物 10  $\mu$ L, 加 3  $\mu$ L 载样缓冲液(300 mL/L 甘油, 0.75 g/L 溴酚蓝)混匀, 经 20 g/L 琼脂糖凝胶电泳(90 V, 45 min), 溴化乙锭(EB)染色, 紫外灯下观察, 结合 DNA 分子质量标准判断扩增是否成功。TNF- $\alpha$ -238G/A, -308G/A, -857C/T 和 -863C/A 位点 PCR 产物酶切后, 经 80 g/L 聚丙烯酰胺凝胶电泳分离, 用 10 g/L EB 浸染 30 min, 使用法国 VL 凝胶成像及分析系统判断 SNP 位点的基因型, DNA 标准物为 pBR322 DNA/MspI。

表 1 PCR-RFLP 分析 TNF- $\alpha$  基因启动子多态性的引物及限制性内切酶条件

| 位点      | 引物序列   | 扩增片段长度 | 限制性内切酶 | 酶切温度            | 酶切时间  |
|---------|--|--------|--------|-----------------|-------|
| -238G/A | P <sub>1</sub> : 5' -AGAAGACCCCTCGGAACC-3'       | 152 bp | MspI   | 37 $^{\circ}$ C | 3 h   |
|         | P <sub>2</sub> : 5' -ATCTGGAGGAAGCGGTAGTG-3'     |        |        |                 |       |
| -308G/A | P <sub>1</sub> : 5' -AGGCAATAGCTTTGAGGGCCAT-3'   | 116 bp | NcoI   | 37 $^{\circ}$ C | 1.5 h |
|         | P <sub>2</sub> : 5' -ACACTCCCCTCCCTCCCTGCT-3'    |        |        |                 |       |
| -857C/T | P <sub>1</sub> : 5' -GGCTCTGAGGAATGGGTTAC-3'     | 129 bp | TaqI   | 65 $^{\circ}$ C | 3 h   |
|         | P <sub>2</sub> : 5' -CCTCTACATGGCCCTGTCTAC-3'    |        |        |                 |       |
| -863C/A | P <sub>1</sub> : 5' -GGCTCTGAGGAATGGGTTAC-3'     | 126 bp | TaqI   | 65 $^{\circ}$ C | 3 h   |
|         | P <sub>2</sub> : 5' -CTACATGGCCCTGTCTTCGTTACG-3' |        |        |                 |       |

**统计学处理** TNF- $\alpha$ 基因启动子-238G/A, -308G/A, -857C/T和-863C/A位点的基因型及等位基因频率采用直接计算法, 然后经Hardy-Weiberg遗传平衡定律检验. 各基因型在CHB组和SR组中分布差异用 $\chi^2$ 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有显著性.

## 2 结果

**2.1 TNF- $\alpha$ 基因启动子基因型的存在情况和分布** PCR产物经限制性内切酶消化后, 中国汉族人-238G/A位点出现2种基因型, 酶切产生133 bp, 19 bp 2个片段为GG型, 产生152 bp, 133 bp, 19 bp 3个片段为GA型; -308G/A位点也出现2种基因型: GG型(96 bp, 20 bp 2个片段)和GA型(116 bp, 96 bp, 20 bp 3个片段); -857G/T位点出现3种基因型: CC型(110 bp, 19 bp 两个片段), CT型(129 bp, 110 bp, 19 bp 3个片段)和TT型(129 bp 1个片段); -863C/A位点同样出现3种基因型: CC型(126 bp 1个片段), CA型(126 bp, 105 bp, 21 bp 3个片段)和AA型(105 bp, 21 bp 2个片段). 对CHB组和SR组人群TNF- $\alpha$ 基因启动子区域的-238G/A, -308G/A, -857C/T和-863C/A 4个SNP位点进行基因型分析, 共发现12种启动子基因型, 其中CHB组9种, SR组11种, 两组研究对象中均以GG·GG·CC·CC和GG·GG·CC·CA, GG·GG·CT·CC和GG·GA·CC·CC基因型多见, 占85%, 其余基因型分布频率相对较低(表2). 经Hardy-Weiberg遗传平衡定律检验, 各位点已达到遗传平衡, 具有群体代表性. 进一步对296例研究对象TNF- $\alpha$ 启动子12种基因型进行分析, 发现GG·GG·CC·CC, GG·GG·CC·CA和GG·GA·CC·CC基因型在CHB组和SR组分布差异有显著性, 其中携带GG·GG·CC·CC基因型的个体患CHB的机会比(odds ratio, OR)为2.15, 95%可信区间为1.34-3.45, 而携带GG·GG·CC·CA或GG·GA·CC·CC基因型的个体患CHB的OR分别为0.48(95%可信区间为0.27-0.86)和0.35(95%可信区间为0.14-0.89).

**2.2 CHB组与SR组TNF- $\alpha$ 基因启动子SNP位点各基因型频率比较** 全部296例研究对象TNF- $\alpha$ -238G/A位点只检测到2种基因型, 其中GG型247例, GA型10例, 未发现AA纯合子基因型, 经 $\chi^2$ 检验, CHB组和SR组人群-238G/A位点基因型分布差异无显著性( $\chi^2 = 0.03$ ,  $P = 0.854$ , 表3). TNF- $\alpha$ -308G/A位点也只检测到两种GG和GA基因型, 未发现AA纯合子基因型, 经 $\chi^2$ 检验, 两组之间基因型分布频率差异有显著性( $\chi^2 = 6.53$ ,  $P = 0.011$ ); 与-308GA基因型比较, -308GG基因型患慢性乙型肝炎的OR为3.05, 95%可信区间为1.22-7.63. TNF- $\alpha$ -857C/T位点检测到CC、CT和TT 3种基因型, CC和CT基因型多见, TT基因型少见, 两组人群基因型分布差异无显著性( $\chi^2 = 4.79$ ,  $P = 0.091$ ). TNF- $\alpha$ -863C/A位点也检测到CC、CA和AA 3种基因型, CC和CA基因型多见, AA纯合子基因型少见,

SR组CC纯合子基因型频率为61.8%, CHB组CC纯合子基因型频率为73.3%, 两组之间差异具有显著性( $\chi^2 = 4.33$ ,  $P = 0.037$ ); 与-863A等位基因型比较, -863C等位基因患慢性乙型肝炎的OR为1.35, 95%可信区间为0.88-2.07.

表2 中国汉族人TNF- $\alpha$ 基因启动子基因型分布情况

| 基因型 <sup>1</sup> | CHB组(n)                | SR组(n)    | 合计         |
|------------------|------------------------|-----------|------------|
| GG·GG·CC·CC      | 0.511(67) <sup>a</sup> | 0.327(54) | 0.409(121) |
| GG·GG·CC·AA      | 0.046(6)               | 0.018(3)  | 0.030(9)   |
| GG·GG·CT·CC      | 0.115(15)              | 0.146(24) | 0.132(39)  |
| GG·GG·CC·CA      | 0.153(20) <sup>b</sup> | 0.273(45) | 0.220(65)  |
| GG·GA·CC·CC      | 0.046(6) <sup>b</sup>  | 0.121(20) | 0.088(26)  |
| GA·GG·CC·CA      | 0.015(2)               | 0.012(2)  | 0.014(4)   |
| GG·GG·TT·CC      | 0.023(3)               | 0(0)      | 0.010(3)   |
| GA·GG·CC·CC      | 0.038(5)               | 0.024(4)  | 0.031(9)   |
| GG·GG·CT·CA      | 0.053(7)               | 0.061(10) | 0.057(17)  |
| GG·GA·CT·CA      | 0(0)                   | 0.006(1)  | 0.003(1)   |
| GG·GA·CC·CA      | 0(0)                   | 0.006(1)  | 0.003(1)   |
| GA·GG·CT·CA      | 0(0)                   | 0.006(1)  | 0.003(1)   |

<sup>1</sup> 基因型表示顺序为-238G/A, -308G/A, -857C/T, -863C/A; <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs SR组.

表3 SR组和CHB组TNF- $\alpha$ 启动子多态性位点基因型频率比较

| 位点   | 基因型 | CHB组(n)    | SR组(n)     | $\chi^2$ 值 | P值    |
|------|-----|------------|------------|------------|-------|
| -238 | GG  | 0.962(126) | 0.958(158) | 0.03       | 0.854 |
|      | GA  | 0.038(5)   | 0.042(7)   |            |       |
| -308 | GG  | 0.954(125) | 0.867(143) | 6.53       | 0.011 |
|      | GA  | 0.046(6)   | 0.133(22)  |            |       |
| -857 | CC  | 0.809(106) | 0.782(129) | 4.79       | 0.091 |
|      | CT  | 0.168(22)  | 0.218(36)  |            |       |
|      | TT  | 0.023(3)   | 0(0)       |            |       |
| -863 | CC  | 0.733(96)  | 0.618(102) | 8.18       | 0.017 |
|      | CA  | 0.221(29)  | 0.364(60)  |            |       |
|      | AA  | 0.046(6)   | 0.018(3)   |            |       |

## 3 讨论

不同个体在HBV感染后临床表型复杂多样, 从一过性抗原血症、自限性的急性肝炎、慢性病毒携带、进行性肝损害乃至肝硬化, 形成了复杂的疾病谱<sup>[13-14]</sup>. 宿主在HBV感染后不同的临床发展过程, 除了与病毒本身的因素有关外, 更重要的是决定于机体的免疫清除能力, 后者取决于人体的免疫遗传因素, 如HLA表达低下, 细胞毒T淋巴细胞不能很好识别HBV感染的肝细胞, 从而阻碍了肝细胞内HBV的彻底清除; 同时T细胞的特异性及细胞因子产生的状态也使宿主清除病毒能力受影响<sup>[15-18]</sup>. 细胞因子作为重要的免疫调节递质, 由多种细胞以自分泌和旁分泌的方式短暂地、局部地产生, 通

过与高亲和力特异性受体相互作用, 从而参与控制许多生理-病理反应<sup>[19]</sup>. TNF- $\alpha$  作为细胞因子网络中一种具有多种生物效应的重要炎症递质, 适量的 TNF- $\alpha$  可调节机体的免疫功能及代谢功能, 对维持机体内部结构的稳定及抑制各种致病因子的损害具有重要作用. 研究发现, 在 HBV 感染过程中, TNF- $\alpha$  能够通过 NF- $\kappa$ B 激活细胞毒 T 淋巴细胞抑制和清除 HBV; 同时, TNF- $\alpha$  水平与乙型肝炎的不同类型、病情严重程度, 以及 HBsAg, HBeAg 和 HBV DNA 等标志物的消长密切相关<sup>[20]</sup>.

由于 TNF- $\alpha$  基因启动子区域存在 SNP, 而且该位点多态性影响 TNF- $\alpha$  的表达<sup>[21]</sup>. 因此, TNF- $\alpha$  基因多态性与感染性疾病的关系成为目前研究的热点<sup>[22-23]</sup>. Hohler *et al*<sup>[24]</sup> 研究 TNF- $\alpha$  启动子 -238G/A 和 -308G/A 位点多态性与乙型肝炎的关系, 发现 25% 慢性乙肝患者 TNF- $\alpha$  基因启动子 -238 位点为 GA 型, 而急性乙肝仅为 6%, 对照组中 TNF- $\alpha$ -238 位点 GA 基因型为 7%. TNF- $\alpha$  基因 -238G/A 位点基因型与慢性乙肝的关系更密切 ( $P < 0.003$ ); 然而, TNF- $\alpha$  基因 -308G/A 位点基因型分布在慢性乙型肝炎、急性乙型肝炎和正常对照人群中差异无显著性. 结论认为, TNF- $\alpha$  基因启动子 -238 位点多态性影响 TNF 基因转录, 而且 TNF- $\alpha$  的低表达影响 HBV 清除, 导致 HBV 慢性感染. 我们对湖北地区 131 例 CBH 患者和 165 例 SR 组人群 TNF- $\alpha$  基因启动子 -238G/A, -308G/A, -857C/T 和 -863C/A 位点多态性研究, 发现 TNF- $\alpha$ -308G/A 和 -863C/A 位点基因型分布频率存在差异, SR 组 -308GG、-863CC 基因型频率显著低于 CHB 组, -308GG 基因型相对于 -308GA 基因型患慢性乙型肝炎的机会比为 3.05; 而 -863C 等位基因相对于 -863A 等位基因患 CHB 的机会比为 1.35, 说明中国汉族人群 HBV 感染的清除与 TNF- $\alpha$  基因启动子 -308G/A 和 -863C/A 位点多态性有关, 其中 TNF- $\alpha$ -308 和/或 -863 位点 A 等位基因的存在可能有利于 HBV 感染的清除. 本文得出的部分结论与 Hohler 的报道有些矛盾, 是否与人种或病毒型的差异, 以及其他基因位点突变对 TNF- $\alpha$  表达和分泌的影响有关, 值得进一步研究. 不同地区不同人种 TNF- $\alpha$  基因启动子 SNP 位点基因型分布存在差异, 中国人与日本人、朝鲜人的 TNF- $\alpha$  基因启动子基因型和等位基因分布频率相似<sup>[25-27]</sup>, 但与英国、荷兰、匈牙利和法国<sup>[7, 28-29]</sup> 等白种人差异具有显著性. 中国人、日本人和朝鲜人 -238A, -308A, -857T 和 -863A 等位基因分布频率显著低于白种人.

由于 TNF- $\alpha$  基因多态性与 MHC 的某些单倍体连锁不平衡, 且 MHC 其他基因的多态性也可影响 TNF- $\alpha$  的活性, TNF- $\alpha$  基因多态性在 MHC 相关疾病中的地位还不明确; 同时, 慢性 HBV 感染是一种由遗传、机体免疫和环境共同使用所致的复杂性感染疾病. 因此, TNF- $\alpha$  基因启动子多态性在 HBV 的发生发展中是起重要作用, 还是辅助作用, 或是与其他因素协同作用, 有

待进一步明确.

#### 4 参考文献

- 1 Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11:97-107
- 2 巫贵成, 周卫平, 赵有蓉, 郭树华, 王志毅, 邹淑碧, 张全海, 任红, 黄爱龙, 张定凤. 慢性乙型肝炎患者远期生存质量研究. *中华肝脏病杂志* 2003;11:275-277
- 3 苏勤. 乙型肝炎病毒慢性感染和肝癌发生. *世界华人消化杂志* 2003;11:791-795
- 4 Zhang PA, Li Y, Xu P, Wu JM. Polymorphisms of interleukin-1B and interleukin-1 receptor antagonist genes in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2004;10:1826-18299
- 5 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;11:1139-1143
- 6 Rapicetta M, Ferrari C, Levrero M. Viral determinants and host immune responses in the pathogenesis of HBV infection. *J Med Virol* 2002;67:454-457
- 7 Juszczyński 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
- 8 Skoog T, van't Hooft FM, Kallin B, Jovinge S, Boquist S, Nilsson J, Eriksson P, Hamsten A. A common functional polymorphism (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
- 9 Soga Y, Nishimura F, Ohyama H, Maeda H, Takashiba S, Murayama Y. Tumor necrosis factor-alpha gene (TNF-alpha) -1031/-863, -857 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) are associated with severe adult periodontitis in Japanese. *J Clin Periodontol* 2003;30:524-531
- 10 Maher B, Alfirevic A, Vilar FJ, Wilkins EG, Park BK, Pirmohamed M. TNF-alpha promoter region gene polymorphisms in HIV-positive patients with lipodystrophy. *AIDS* 2002;16:2013-2018
- 11 Allen RA, Lee EM, Roberts DH, Park BK, Pirmohamed M. Polymorphism in the TNF-a and TNF-receptor genes in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Invest* 2001;31:843-851
- 12 Waterer GW, Quasney MW, Cantor RM, Wunderink RG. Septic shock and respiratory failure in community-acquired pneumonia have different TNF polymorphism associations. *Am Respir Crit Care Med* 2001;163:1599-1604
- 13 巫贵成, 周卫平, 赵有蓉, 郭树华, 王志毅, 邹淑碧, 张全海, 任红, 黄爱龙, 张定凤. 慢性乙型肝炎自然史的研究. *中华肝脏病杂志* 2002;10:46-48
- 14 贾战生, 冯志华, 周永兴. 病毒性肝炎基因治疗的研究和面临的挑战. *世界华人消化杂志* 2003;11:810-814
- 15 Jiang YG, Wang YM, Liu TH, Liu J. Association between HLA class II gene and susceptibility or resistance to chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2003;9:2221-2225
- 16 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
- 17 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- $\beta$ 1 gene polymorphisms with a hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Exp Mol Med* 2003; 35:196-202
- 18 杨晓静, 邹雄, 王传新, 邹阴瑾, 张锦. 外周血单个核细胞中乙型肝炎病毒感染与细胞表面 HLA-I 类抗原表达的关系探讨. *中华医学杂志* 2002;82:1499-1500
- 19 罗光汉, 吴继周, 吴健林, 李国坚, 陈茂伟, 苏明华. 细胞因子对乙型肝炎预后的影响. *中华肝脏病杂志* 2004;12:143-147

- 20 Biermer M, Puro R, Schneider RJ. Tumor factor alpha inhibition of hepatitis B virus replication involves disruption of capsid integrity through activation of NF-kappa B. *J Virol* 2003;77:4033-4042
- 21 Goldfeld AE, Leung JY, Sawyer SA, Hartl DL. Post-genomics and the neutral theory: variation and conservation in the tumor necrosis factor- $\alpha$  promoter. *Gene* 2000;261:17-25
- 22 Wang C, Tang J, Song W, Lobashevsky E, Wilson CM, Kaslow RA. HLA and cytokine gene polymorphisms are independently associated with responses to hepatitis B vaccination. *Hepatology* 2004;39:978-988
- 23 Duan S, Xu Y, Chen W, Liu Z, Guo T, Gao J, Bian L, Zhen Y, Li X, Zhang X, Pan Y, Gu N, Feng G, He L. No association between the promoter variants of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and schizophrania in Chinese Han population. *Neurosci Lett* 2004;366:139-143
- 24 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
- 25 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
- 26 Tsunemi Y, Nishibu A, Saeki H, Oyama N, Nakamura K, Kishimoto M, Mitsui H, Tada Y, Torii H, Komine M, Asahina A, Kaneko F, Tamaki K. Lack of association between the promoter polymorphisms at positions -308 and -238 of the tumor necrosis factor alpha gene and psoriasis vulgaris in Japanese patients. *Dermatology* 2003;207:371-374
- 27 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
- 28 Grutters JC, Sato H, Pantelidis P, Lagan AL, McGrath DS, Lammers JW, van den Bosch JM, Wells AU, du Bois RM, Welsh KI. Increased frequency of the uncommon tumor necrosis factor -857T allele in British and Dutch patients with Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1119-1124
- 29 Szalai C, Fust G, Duba J, Kramer J, Romics L, Prohaszka Z, Csaszar A. Association of polymorphisms and allelic combinations in the tumor necrosis factor- $\alpha$ -complement MHC region with coronary artery disease. *J Med Genet* 2002;39:46-51

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## 简评《肠源性内毒素血症与肝病—肝衰竭的 IETM 学说》

《肠源性内毒素血症与肝病 - 肝衰竭的 IETM 学说》是一本由山西医科大学肝病研究所韩德五教授，和他的四十余位博士、硕士研究生所作的大量实验研究和论文汇集而成的医学专著，也是韩教授二十余年来围绕肠源性内毒素血症与肝脏病，采用新技术、新方法，对许多重要的肝病发病机制和病理生理进行深入和系统研究的结晶。书中有很多新观点和信息，图文并茂，是肝脏病理生理这一领域中的巨著。韩教授从试验结果中总结出，肠源性内毒素血症是构成肝病慢性化和重症化的关键因素。通过研究内毒素及库普弗细胞释出的细胞因子、自由基造成干细胞的调亡、损伤与纤维化，本书提出继发性肝损伤的新观点、新理论。除慢性肝炎外，韩教授还研究了内毒素在脂肪性肝病及肝内胆汁郁积中的作用，验证了脂质过氧化与氧自由基对脂肪性肝病的致病作用。

全书中都能反映出细胞水平和分子水平的内容，诸如内毒素对库普弗细胞和肝星状细胞的激活；对胶原代谢和肝细胞超微结构的影响；在肝细胞癌变中的作用；对肝癌组织中的癌基因、抑癌基因、调亡抑制因子表达的影响；对免疫功能及抗氧化酶系的影响等等均是。此外，还介绍了 Toll 受体、核因子 KB 的激活和信号传导之间的关系。在肝性脑病发病机制的实验研究中，本书还突出了内毒素、氨、谷氨酰胺的作用；在肝病肾功能衰竭的发生机制中，提出了内皮素过多，一氧化氮不足，是构成内毒素导致肾血管收缩、肾小管病变的假说。同时对自己用丹参、大黄配置的双利肝药物进行了深入的实验研究，发现它有保肝、降酶退黄、抑制肝纤维化、防肝硬化并发癌变的功效；此外，本书还研究了甘氨酸阻断内毒素的生物学效应，为进一步临床应用提供了实验和理论基础。

全书内容丰富、新颖，有很多新见解，理论性很强，值得一读，在此特向消化科、肝病科的中、青年医师推荐。

## World Journal of Gastroenterology 栏目设置

《World Journal of Gastroenterology, WJG》主要开设以下栏目。(1)文献综述: 基于作者自己研究为主的综述性论文。(2)特色栏目 如食管癌、胃癌、肝癌、病毒性肝炎、中医中药、中西医结合等, 具有我国特色及国际领先水平的原创性研究论文。(3)基础研究 报道学术价值高、实验数据完整、具有原始性和创新性的研究成果。(4)临床研究 报道安全性和有效性的随机、双盲双模拟、多中心平行对照临床试验的临床研究论文。(5)研究快报 报道具有原始性和创新性的阶段性成果。(6)病例报告: 报道对临床工作者有指导意义的个案。