

与乙型肝炎病毒感染相关的易感或拮抗基因的研究进展

崔建军, 曾争, 田国保, 田地, 陆海英

■背景资料

乙型肝炎病毒(HBV)感染是世界范围的严重公共卫生问题, 感染后, 疾病的发生、发展及不同临床转归除与病毒因素、环境因素有关外, 宿主的免疫遗传因素, 即宿主的抗病毒免疫(或炎症)相关基因的多态性发挥了重要作用, 寻找所有相关基因的多态性对理解疾病的发生机制及预防、治疗有重要意义。

崔建军, 田国保, 田地, 北京大学第一医院感染疾病科病毒研究室 北京市 100034
曾争, 陆海英, 北京大学第一医院感染疾病科 北京市 100034
国家自然科学基金资助项目, No. 30671855
美国国家癌症研究所(NCI)资助项目, N01-CO-12400
通讯作者: 曾争, 100034, 北京市, 北京大学第一医院感染疾病科, zeng@bjmu.edu.cn
电话: 010-66551799 传真: 010-66551799
收稿日期: 2007-01-21 接受日期: 2007-03-06

Advance in genetic factors influencing hepatitis B virus infection

Jian-Jun Cui, Zheng Zeng, Guo-Bao Tian, Di Tian, Hai-Ying Lu

Jian-Jun Cui, Guo-Bao Tian, Di Tian, Laboratory of Virology, Department of Infectious Diseases, the First Hospital of Peking University, Beijing 100034, China
Zheng Zeng, Hai-Ying Lu, Department of Infectious Diseases, the First Hospital of Peking University, Beijing 100034, China

Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30671855, and the Fund from the National Cancer Institute of United States, N01-CO-12400

Correspondence to: Zheng Zeng, Department of Infectious Diseases, the First Hospital of Peking University, Beijing 100034, China. zeng@bjmu.edu.cn

Received: 2007-01-21 Accepted: 2007-03-06

Abstract

Hepatitis B virus (HBV) infection is a major global health problem. A complex combination of environment and virus, especially host genetic factors, play a critical role in determining both susceptibility to HBV persistence and different clinical outcomes after HBV infection. In this review, we summarized the main relevant genes such as human leukocyte antigen (HLA), tumor necrosis factor (TNF), interleukins (ILs), interferons (IFNs), etc. However, in order to identify all the relevant polymorphisms that affect the outcome of HBV infection, alternative strategies such as genome-wide association studies with large sample sizes are required to define the majority of the related genes.

Key Words: Genetic factors; Hepatitis B virus; Advance

Cui JJ, Zeng Z, Tian GB, Tian D, Lu HY. Advance in

genetic factors influencing hepatitis B virus infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(11):1246-1251

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。HBV感染后, 机体对病毒的清除能力以及疾病的进展和不同临床转归, 除了与病毒因素和环境因素有关外, 在很大程度上取决于个体间基因组的差异。本文就近年来与乙型肝炎病毒感染相关的易感或拮抗基因的研究进展及研究中存在的问题作一综述, 主要包括影响机体免疫应答的基因、人类白细胞抗原(HLA)、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)、干扰素(IFN)等, 同时对这一领域的研究前景作一展望。

关键词: 遗传基因; 乙型肝炎病毒; 研究进展

崔建军, 曾争, 田国保, 田地, 陆海英. 与乙型肝炎病毒感染相关的易感或拮抗基因的研究进展. *世界华人消化杂志* 2007;15(11):1246-1251

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1246.asp>

0 引言

乙型肝炎病毒(HBV)感染是导致慢性乙型肝炎、肝硬化和肝细胞癌的重要原因, 全世界慢性HBV感染者约3.85亿, 其中每年约75万人死于HBV感染相关的肝脏疾病。乙型肝炎的发病除了与病毒因素(病毒含量、基因型、亚型及病毒变异造成的基因组^[1]的差异等)、环境因素(如暴露人群的整体卫生状况、疫苗接种状况等)有关外, 宿主本身, 尤其是免疫遗传因素也发挥了相当重要的作用^[2-4], 也就是说宿主的抗病毒免疫(或炎症)相关基因的多态性在很大程度上决定了其感染HBV后的病情进展及结局。近些年国内外对此项的研究取得了一定的成果, 但也存在一些问题, 下面就对其研究现状和发展前景作一综述。

1 宿主遗传因素与HBV感染的关系

1.1 人类白细胞抗原 人类白细胞抗原(human

leucocyte antigen, HLA)基因系统是迄今所知最复杂、多态性最高及首个被发现与疾病有明确关系的人类遗传系统^[5], 位于第6号染色体短臂(6p21.31), 约3.6 Mb. 主要由HLA-I类基因(HLA-A, B, C, E, F, G, H, J等)、II类基因(HLA-DR, DP, DQ, DM, DO等)及III类基因(HLA-c2, Bf, c4A, c4B等)组成^[6], 具有抗原递呈、活化淋巴细胞、启动特异性免疫应答等功能. 某些位点的等位基因超过300个, 具有高度的遗传多态性, 这些多态性可能影响免疫应答和抗原肽的呈递, 进而造成机体免疫功能状态的差异. 而HBV感染后急性期病毒清除与机体强的特异性免疫应答密切相关, 因此, HLA等位基因多态性与HBV持续感染及清除过程密切相关.

1.1.1 HLA-I类基因 HLA-I类分子以膜抗原形式广泛存在于人体有核细胞表面, 编码糖蛋白. 特异性CTLs(cytotoxic T lymphocytes, CTLs)识别肝细胞表面与HLA结合的抗原多肽后, 通过裂解或凋亡途径来清除感染的肝细胞^[7]. 正常人肝实质细胞基本不表达或仅微量表达HLA-I类分子, 在急性HBV感染者和抗-HBs血清阳性者中表达明显增加, 而在慢性HBV感染者中却很少检测到, 提示慢性HBV感染者的HLA-I类分子的表达可能和HBV的清除有关. 对Qatari人成人的小样本研究提示, D7基因是乙型肝炎病毒的易感基因, 而D2基因则具有抵抗作用^[8]; A*0301与病毒的清除有关, B*08, B*44, C_w*0501, C_w*1601以及彼此组成的单体型B*44-C_w*1601, B*44-C_w*0501, B*44-DRB1*0701, B*44-C_w*1601-DRB1*0701, A*0101-B*08-DQA1*0501-DQB1*0201-DRB1*0301与病毒持续感染有关的结论则在对中国高加索人群的大样本研究中发现^[9]. 对中国不同地区汉族人口研究显示, B*54^[10]和B*35参与病毒的清除, 而B*55, B*71, B*74及A*02^[11]则参与病毒的感染; 但关于B*35的作用却和对台湾部分汉族人群的研究结果存在分歧^[12], 后者对422个患者的较大样本进行研究, 得出B*35与病毒的感染密切相关, 产生这种现象的原因与样本量及样本遗传背景本身有关.

1.1.2 HLA-II类基因 表达于淋巴样组织中的各种细胞表面, 参与外源性抗原呈递, 与CD4⁺T细胞的活化有关. 与持续HBV感染相比, 急性HBV感染后, CD4⁺T细胞增殖反应明显增强, 提示HLA-II类分子与HBV感染后的结局密切相关. (1)HLA-DQ. 对非洲小样本的美国士兵研究

显示^[13], HBV的持续感染不仅与DQA1*0501, DQB1*0301密切相关, 而且与其组成的单体型DQA1*0501-DQB1*0301, DQA1*0501-DQB1*0301-DRB1*1102呈显著正相关($P<0.01$). 此结果与国内对重庆汉族52例慢性乙型肝炎患者、30例急性乙型肝炎患者和106例健康对照者的研究一致^[14], 并且后者研究还发现DQA1*0301与慢性乙型肝炎的易感性呈负相关, 此基因的抗性基础可能是因为其多态性能够影响HLA分子、抗原和T细胞受体之间的相互作用, 从而控制对外来抗原的免疫应答. 对韩国HBV感染人群中HLA-DQB1等位基因多态性与HBV感染之间关系的研究发现, HLA-DQB1*0402、DQB1*0604等位基因对韩国人群慢性HBV感染具有保护作用^[15]. DQA1*0102, DQB1*0602是HBV的拮抗基因, 而DQA1*0201, DQA1*0302, DQB1*0302, DQB1*0305, DQB1*0501对HBV的感染起促进作用, 这已由对中国各地区人口的研究^[16]给予证实; (2)HLA-DR. HLA-DRB*1301/1302与HBV感染的自发清除有关, 这首先由Thursz *et al*^[17]对冈比亚人群的研究发现, 随后这一结果在韩国^[15]、德国^[18]、高加索^[9]以及中国人群的研究中陆续得到证实. 体外研究显示^[19], 和HLA-DR13⁺的个体相比, HLA-DR13⁺个体的CD4⁺T淋巴细胞对乙肝病毒HBcAg产生更强的免疫应答, 这种现象可能是HLA-DR13分子本身具有较强的抗原提呈能力, 或是HLA-DR13与其临近的某个免疫调节性基因具有连锁不平衡. HLA-DR13可能赋予个体较强的抗感染能力, 然而, HLA-DR13在东方人中的分布频率比白种人和黑种人都低, 这或许是东方人更易患慢性乙型肝炎的原因之一. 在HLA-DRB1的研究中还发现^[20], DRB1*0301, DRB1*06, DRB1*07, DRB1*08等能加速HBV的感染, 而DRB1*0403, DRB1*12, DRB1*15等则发挥拮抗作用. 其中也存在一些差异: 如Jiang *et al*^[14]研究显示, HLA-DRB1*1101/1104和HBV清除有关, 与对韩国人群的研究结果相反, 这种现象进一步提示样本量和所选人群对研究有影响^[15]; (3)HLA-DP. HLA-DP同样是HLA-II类基因中的重要组成部分, 具有高度多态性, 但目前国内外对其报道较少. 对广州地区乙型肝炎患者研究发现^[21], 广州地区HBV感染与HLA-DPB1无相关性. 这一结果可能是DP与HBsAg抗原决定簇的递呈无关, 或是DP的多态性对HBsAg抗原决定簇的递呈无特异性.

■ 研发前沿

近年来, 免疫相关基因多态性与宿主HBV感染易感性或拮抗性方面的研究一直是热点, 研究范围也已从经典的HLA(I类和II类)、细胞因子(如TNF, IL-10等)和某些蛋白(AGT, CTLA4, TAP, MxA等)等单基因与疾病相关性转到基因传导通路(pathway)及全基因组扫描大规模研究.

■相关报道

由于选择人群的种族、样本量大小、病例-对照的设计方案、研究方法不同及是否综合考虑病毒因素等原因,研究结论不尽一致,这在对HLA-I, HLA-II和TNF- α 的研究中都有相关报道,因此常见疾病与宿主遗传因素的关联研究需要大样本及严格的样本选择标准和排除标准。

1.2 细胞因子 细胞因子是由各种细胞分泌的具有介导和调节天然与特异性免疫应答、抗感染、参与炎症等功能的小分子可溶性蛋白。研究表明^[22],细胞因子编码区、调节区或信号序列的多态性可影响细胞因子的表达及功能。

1.2.1 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) TNF是一种促炎因子,具有介导多种炎症反应和免疫调节等作用,适量TNF- α 在维持机体内环境稳定以及抵抗外来微生物入侵中发挥重要作用。HBV感染后, TNF一方面调控HLA-II类分子的病毒抗原提呈作用,另一方面则直接通过激活NF- κ B通路破坏HBV壳体的完整性而抑制HBV DNA的复制和蛋白表达^[23]。TNF- α 基因位于人类第6号染色体HLA-III类基因簇内(6p21.3),其启动子区存在5个典型的单核苷酸多态性(SNPs),分别是-1031T/C, -863C/A, -857C/T, -308G/A, -238G/A, 这些SNPs可能通过影响转录活性而使其表达水平不同^[24]。对德国人群中TNF- α 启动子区多态性分析显示^[25], -238位核苷酸变异(由G变成A)与HBV感染慢性化有关,而在日本人群中研究^[26]相同位点却未发现两者相关,这或许是由于两者选择的研究人种或是病例-对照组设计不同所致。另外,通过对韩国样本5个典型SNPs位点研究表明^[27], TNF- α -308位点A等位基因的存在或-863位点A等位基因的缺失促使HBV的长期携带,这可能和TNF- α -308(G替换成A)更易和转录因子复合物结合有关(尽管G等位基因也可与转录因子复合物结合)。还有研究发现^[28], TNF- α (-857T/T, -1031C/C)位点以及由5个SNPs位点组成的单体型TNF- α (GGTAT), TNF- α (GGCAT)和乙型肝炎的感染密切相关,提示在研究疾病遗传因素过程中,不仅是SNPs,单体型信息同样影响着疾病的发生和发展。

1.2.2 白细胞介素(interleukin, IL) IL是一种多功能免疫调节因子,在免疫细胞的成熟、活化、增殖和免疫调节等过程中发挥重要作用。在以日本人群为对象研究IL-10基因启动子-1082, -819和-592位点多态性过程中发现, 3个位点组成的ATA单体型在无症状HBV携带者组中的频率(77%)明显高于慢性乙型肝炎组(65%)和肝硬化组(61%),得出IL-10启动子基因位点多态性直接关系到HBV感染后的病情严重程度^[26]。而对韩国和中国的人群调查时,共同得出: IL-10(-592A)和(-592C)基因位点对HBV感染分别起促进和抑制作用^[29-30]。除IL-10外,还有研究发现IL-1 β -511(C/C)及白细胞介素-1受体拮抗基因(IL-

1RN)抑制HBV感染^[31-32]; IL-2(-330T/G)对HBV感染具有促进作用^[33]。研究中有阴性结果, Park *et al*^[34]对IL-6基因-572 G/C基因型在慢性乙肝患者与肝硬化患者之间,以及HBV感染所致的肝癌与慢性HBV感染的非肝癌患者之间分布频率进行研究,并未发现差异。

1.2.3 干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) IFN- γ 已作为临床治疗肝炎的常用药物, IFN- γ 通过经典的JAK-STAT途径^[35]、丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径^[36]以及磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI-3K)途径^[37],抑制病毒复制与扩散,并调动机体的免疫调节功能(如增强感染的肝细胞表达被T淋巴细胞识别的蛋白质,帮助T细胞识别病毒感染的细胞等)发挥抗病毒作用。IFN- γ 基因具有6个多态性位点,通过改变转录因子结合位点而影响IFN- γ 表达,进而影响其抗病毒作用。其中, Ben-Ari *et al*^[38]体外实验显示,在IFN- γ 第一内含子区+874位点携带A/A等位基因的个体, IFN- γ 水平较低,易发展为慢性HBV感染,这在我国多项研究^[39-40]中都有证实(有些是和宫内HBV感染有关)。而且,对IFN- γ 启动子区(-183G/T)和(-155A/G)位点多态性研究^[41](367例)还发现, IFN- γ 启动子(-183T)等位基因的存在,促进HBV感染($OR = 4.5, P < 0.01$),而且随着年龄的增长, OR 值增大。

1.2.4 其他基因 研究显示,雌激素受体- α (ESR- α)^[42-43]29 T/T基因型的个体与至少含一个29C等位基因的个体相比, HBV持续感染显著增加($P < 0.001$);转化生长因子 β 1(TGF β 1)的启动子-509(C/C),可以加速HBV感染,而关于第10位密码子变异导致的编码氨基酸转换造成的多态性(codon10T/C)的作用,国内外研究得出相反的结论,提示我们进一步考虑种族遗传因素^[44-47];钙依赖性的C型凝集素(MBL)作为一种影响天然免疫的调理素存在于人体内,其在第52, 54位密码子的突变,使机体HBV感染的结果不同,这在国内外都有研究^[48-51];低分子量蛋白酶体(LMP)基因位于HLA-II类基因区,编码的LMP2和LMP7蛋白以二聚体形式进行抗原肽水解,参与HLA-II类分子的抗原呈递,在探讨LMP2和LMP7基因多态性与HBV感染易感性的关联研究^[52]中,发现LMP7-Codon145位点多态性在正常人群与HBV感染者之间的分布频率差异有统计学意义,提示多态性可能限制了LMP的正常作用,而使HBV逃避免疫监视,致使感染发生。

目前, 关于遗传多态性的研究已经成为研究乙肝发病机制的重点, 而且不断有新的细胞因子发现, 维生素D^[53-55]、趋化因子^[56-57]、某些蛋白^[58-63]和酶^[64-66]也列入其中, 为研究HBV感染的发病机制开拓了思路。

2 问题及展望

近年来, 与HBV感染相关的基因位点不断被发现, 但相同的位点, 常常得到不同甚至矛盾的结果. 可能的原因有: (1)样本来源不同. 不同的基因多态性及等位基因频率的分布与民族、种族、生活习惯等密切相关, 易造成偏移, 研究时应尽可能排除这些混杂因素的干扰, 因此选择样本是研究的重中之重; (2)样本量的选取. 研究中小样本量及人群中基因多态性流行数据的缺失, 都会导致统计学上II类错误. 正常人每1000个碱基就有一个SNPs, 样本量的选择要尽量发挥最大检出力; (3)病例组和对对照组的设计. 患者感染时的年龄(90%婴儿感染、20%-50%儿童感染、5%-10%成人感染会发展为慢性肝炎)和性别(由于雌激素^[42]影响, 男性比女性更易感染HBV)会导致不同结果, 因此疾病关联研究中对对照组的选择, 应考虑年龄、性别的匹配, 尤其是对最早暴露于HBV的时间及感染途径的控制; (4)是否综合考虑病毒等因素. 各个因素与宿主相互竞争, 相互影响, 并非孤立的发挥作用^[67]; (5)基因分型方法不同. 不同的分型方法对等位基因的鉴定会产生不同的结果. 目前, 常用的方法有多聚酶链反应-序列特异性寡核苷酸反应(polymerase chain reaction-sequence specific oligonucleotide probing, PCR-SSO或PCR-SSOP)、多聚酶链反应-序列特异性引物(polymerase chain reaction-sequence specific primer, PCR-SSP)、多聚酶链反应-限制性片段长度多态性(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)^[68]等. 基因芯片^[69]由于高通量、自动化、无污染等特点, 使基因分型更准确; (6)细胞因子基因多态性的改变可能发生在转录、翻译和分泌等不同水平, 对体内细胞因子表达状况的研究很有必要。

总之, 乙肝的发生、发展是病毒、环境和遗传因素相互作用的结果. 就遗传易感因素而言, 每个多态性位点并不是孤立的发挥作用, 而是存在一定的内在关联, 这种关联可表现为协同或拮抗, 单体型则是最好的体现, 因此单体型的研究更能揭示SNPs与疾病易感的关联. 目前,

筛选HBV感染相关基因的工作已有一定进展, 还应加快对已鉴定出的候选基因的功能研究, 使之能尽快应用于临床. 鉴于以上问题, 最好进行全国乃至更大范围的合作, 为HBV感染制定免疫防治策略和实施基因干预治疗打下基础。

致谢: 此课题全部或部分由美国国家卫生研究院国家癌症研究所资助, 资助编号为N01-CO-12400. 本文内容既不涉及公共健康与社会福利部的方针政策, 也不涉及美国政府资助提到的商家、商业产品或组织机构。

3 参考文献

- 1 Chu CJ, Lok AS. Clinical significance of hepatitis B virus genotypes. *Hepatology* 2002; 35: 1274-1276
- 2 Jung MC, Pape GR. Immunology of hepatitis B infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 43-50
- 3 Frodsham AJ. Host genetics and the outcome of hepatitis B viral infection. *Transpl Immunol* 2005; 14: 183-186
- 4 Schaefer S. Hepatitis B virus: significance of genotypes. *J Viral Hepat* 2005; 12: 111-124
- 5 Du YP, Deng CS, Lu DY, Huang MF, Guo SF, Hou W. The relation between HLA-DQA1 genes and genetic susceptibility to duodenal ulcer in Wuhan Hans. *World J Gastroenterol* 2000; 6: 107-110
- 6 金伯泉. 细胞和分子免疫学. 第2版. 北京: 科学出版社, 2001: 284-285
- 7 Zeng Z. Genetic factors that influence HBV infection and comments. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005; 85: 1163-1165
- 8 Almarri A, Batchelor JR. HLA and hepatitis B infection. *Lancet* 1994; 344: 1194-1195
- 9 Thio CL, Thomas DL, Karacki P, Gao X, Marti D, Kaslow RA, Goedert JJ, Hilgartner M, Strathdee SA, Duggal P, O'Brien SJ, Astemborski J, Carrington M. Comprehensive analysis of class I and class II HLA antigens and chronic hepatitis B virus infection. *J Virol* 2003; 77: 12083-12087
- 10 蒋雪梅, 陈士俊, 旭日. 山东汉族人乙肝患者与HLA-B基因型的相关性研究. *山东大学学报(医学版)* 2005; 43: 737-780
- 11 陈兰羽, 陈建杰, 章晓鹰. HLA-A、DRB1等位基因多态性与上海汉族人乙肝后肝硬化相关性研究. *胃肠病学和肝病杂志* 2005; 14: 487-489
- 12 Wu YF, Wang LY, Lee TD, Lin HH, Hu CT, Cheng ML, Lo SY. HLA phenotypes and outcomes of hepatitis B virus infection in Taiwan. *J Med Virol* 2004; 72: 17-25
- 13 Thio CL, Carrington M, Marti D, O'Brien SJ, Vlahov D, Nelson KE, Astemborski J, Thomas DL. Class II HLA alleles and hepatitis B virus persistence in African Americans. *J Infect Dis* 1999; 179: 1004-1006
- 14 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
- 15 Park MH, Song EY, Ahn C, Oh KH, Yang J, Kang SJ, Lee HS. Two subtypes of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis are associated with different HLA-DR2 alleles in Koreans. *Tissue*

■ 创新盘点

关于免疫相关基因多态性与宿主HBV感染相关性的研究, 已有多项报道, 本文不仅对以往文章中涉及较多的相关基因(HLA-II, TNF- α)做一汇总, 而且就研究相对较少的相关基因及其多态性(如: HLA-I、IL-1 β , IL-2, IL-1RN, TGF β 1, LMP, 某些蛋白和酶)也给予总结, 而且就目前此方面研究中存在的问题展示看法, 使读者对此有新的了解。

■应用要点

本文就目前涉及的与宿主HBV感染相关的免疫相关基因多态性作了较全面的综述,并且对可能存在的问题及研究前景展示了相应的看法,使读者能够更清晰的掌握此研究的发展方向,为进行这方面研究的同行提供参考。

- 16 Antigen 2003; 62: 505-511
卢亮平, 刘英, 李兴旺, 孙国常, 朱席琳, 吴云忠, 胡全有, 李辉. 中国北方汉族人群白细胞抗原DRB1及DQA1区基因多态性与乙型肝炎病毒感染结局的关系. 中国医学科学院学报 2006; 28: 134-142
- 17 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
- 18 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
- 19 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
- 20 Han YN, Yang JL, Zheng SG, Tang Q, Zhu W. Relationship of human leukocyte antigen class II genes with the susceptibility to hepatitis B virus infection and the response to interferon in HBV-infected patients. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5721-5724
- 21 刘泽寰, 范新兰, 林蒋海, 符志彦, 潘德京, 付永贵, 贾宗剑, 徐安龙. 广州地区汉族人乙型肝炎病毒感染与HLA-DPB1基因的相关性研究. 中国病理生理杂志 2002; 18: 907-909
- 22 Wang C, Song W, Lobashevsky E, Wilson CM, Douglas SD, Mytilineos J, Schoenbaum EE, Tang J, Kaslow RA. Cytokine and chemokine gene polymorphisms among ethnically diverse North Americans with HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35: 446-454
- 23 Biermer M, Puro R, Schneider RJ. Tumor necrosis factor alpha inhibition of hepatitis B virus replication involves disruption of capsid Integrity through activation of NF-kappaB. *J Virol* 2003; 77: 4033-4042
- 24 Gonzalez S, Rodrigo L, Martinez-Borra J, Lopez-Vazquez A, Fuentes D, Nino P, Cadahia V, Saro C, Dieguez MA, Lopez-Larrea C. TNF-alpha-308A promoter polymorphism is associated with enhanced TNF-alpha production and inflammatory activity in Crohn's patients with fistulizing disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1101-1106
- 25 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
- 26 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
- 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 Du T, Guo XH, Zhu XL, Li JH, Lu LP, Gao JR, Gou CY, Li Z, Liu Y, Li H. Association of TNF-alpha promoter polymorphisms with the outcomes of hepatitis B virus infection in Chinese Han population. *J Viral Hepat* 2006; 13: 618-624
- 29 Cheong JY, Cho SW, Hwang IL, Yoon SK, Lee JH, Park CS, Lee JE, Hahm KB, Kim JH. Association between chronic hepatitis B virus infection and interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphisms. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1163-1169
- 30 Zhang PA, Li Y, Yang XS. Associated study on interleukin 10 gene promoter polymorphisms related to hepatitis B virus infection in Chinese Han population. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2006; 23: 410-414
- 31 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: 1826-1829
- 32 Hirankarn N, Kimkong I, Kummee P, Tangkijvanich P, Poovorawan Y. Interleukin-1beta gene polymorphism associated with hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 776-779
- 33 王坤, 时昌文, 高勇, 于振海, 宁涛, 曹邦伟, 李勇. 中国北方两市部分人群IL-2、IL-4基因多态性与乙肝关联性的研究. 中国现代普通外科进展 2006; 9: 171-174
- 34 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
- 35 Silvennoinen O, Ihle JN, Schlessinger J, Levy DE. Interferon-induced nuclear signalling by Jak protein tyrosine kinases. *Nature* 1993; 366: 583-585
- 36 Katsoulidis E, Li Y, Mears H, Plataniats LC. The p38 mitogen-activated protein kinase pathway in interferon signal transduction. *J Interferon Cytokine Res* 2005; 25: 749-756
- 37 Cantley LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science* 2002; 296: 1655-1657
- 38 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
- 39 Yu H, Zhu QR, Gu SQ, Fei LE. Relationship between IFN-gamma gene polymorphism and susceptibility to intrauterine HBV infection. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2928-2931
- 40 Zhang PA, Wu JM, Li Y. Relationship between genetic polymorphisms of Interferon-gamma gene intron 1 +874 site and susceptibility of hepatitis B virus infection. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2006; 27: 41-43
- 41 Qi S, Cao B, Jiang M, Xu C, Dai Y, Li K, Wang K, Ke Y, Ning T. Association of the -183 polymorphism in the IFN-gamma gene promoter with hepatitis B virus infection in the Chinese population. *J Clin Lab Anal* 2005; 19: 276-281
- 42 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 alpha polymorphisms with susceptibility to chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004; 40: 318-326
- 43 Zhai Y, Zhou G, Deng G, Xie W, Dong X, Zhang X, Yu L, Yang H, Yuan X, Zhang H, Zhi L, Yao Z, Shen Y, Qiang B, He F. Estrogen receptor alpha polymorphisms associated with susceptibility

- to hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus carriers. *Gastroenterology* 2006; 130: 2001-2009
- 44 Yang ZX, Wang H, Gao CF, Xu LL, Zhao WJ. Effect of polymorphism of transforming growth factor beta1 gene on HBV-induced liver cirrhosis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005; 85: 1021-1026
- 45 Migita K, Miyazoe S, Maeda Y, Daikoku M, Abiru S, Ueki T, Yano K, Nagaoka S, Matsumoto T, Nakao K, Hamasaki K, Yatsuhashi H, Ishibashi H, Eguchi K. Cytokine gene polymorphisms in Japanese patients with hepatitis B virus infection-association between TGF-beta1 polymorphisms and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005; 42: 505-510
- 46 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
- 47 Gupta V, Arora R, Saha A, Dhir A, Kar P, Bamezai R. Novel variations in the signal peptide region of transforming growth factor beta1 gene in patients with hepatitis: a brief report from India. *Int J Immunogenet* 2005; 32: 79-82
- 48 Chong WP, To YF, Ip WK, Yuen MF, Poon TP, Wong WH, Lai CL, Lau YL. Mannose-binding lectin in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2005; 42: 1037-1045
- 49 Song le H, Binh VQ, Duy DN, Juliger S, Bock TC, Luty AJ, Kreamsner PG, Kun JF. Mannose-binding lectin gene polymorphisms and hepatitis B virus infection in Vietnamese patients. *Mutat Res* 2003; 522: 119-125
- 50 Thio CL, Mosbrugger T, Astemborski J, Greer S, Kirk GD, O'Brien SJ, Thomas DL. Mannose binding lectin genotypes influence recovery from hepatitis B virus infection. *J Virol* 2005; 79: 9192-9196
- 51 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
- 52 Dai Y, Ning T, Li K, Qi SX, Jiang MW, Chai QB, Gai YH, Wang X. Association between LMP2/LMP7 gene polymorphism and the infection of hepatitis B virus. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2005; 37: 508-512
- 53 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
- 54 单晶, 王璐, 李卓, 刘英, 高冀蓉, 庞艳雷, 李俊红, 庞福民, 郭新会, 池洪治, 张长庚, 李辉. 维生素D受体基因多态性与乙型肝炎阳性者家庭聚集性关系. *中国医学科学院学报* 2006; 28: 148-153
- 55 李俊红, 陈冬梅, 李卓, 刘英, 高冀蓉, 曾宪嘉, 钟崇芳, 朱席林, 勾春燕, 潘利, 单晶, 郭新会, 李辉. 维生素D受体基因多态性与乙型肝炎病毒感染的关联研究. *中华医学遗传学杂志* 2006; 23: 402-405
- 56 Suneetha PV, Sarin SK, Goyal A, Kumar GT, Shukla DK, Hissar S. Association between vitamin D receptor, CCR5, TNF-alpha and TNF-beta gene polymorphisms and HBV infection and severity of liver disease. *J Hepatol* 2006; 44: 856-863
- 57 Chang HY, Ahn SH, Kim DY, Shin JS, Kim YS, Hong SP, Chung HJ, Kim SO, Yoo WD, Han KH. Association between CCR5 promoter polymorphisms and hepatitis B virus infection. *Korean J Hepatol* 2005; 11: 116-124
- 58 Mohammad Alizadeh AH, Hajilooi M, Ranjbar M, Fallahian F, Mousavi SM. Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms and susceptibility to chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 630-635
- 59 Xiao F, Wei H, Song S, Li G, Song C. Polymorphisms in the promoter region of the angiotensinogen gene are associated with liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1488-1491
- 60 Namisaki T, Yoshiji H, Kuriyama S, Kojima H, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Sakurai S, Yanase K, Kitade M, Yamazaki M, Asada K, Tsujimoto T, Akahane T, Uemura M, Fukui H. A potent angiogenic factor, vascular endothelial growth factor, improves the survival of the on-going acute hepatic failure in rats. *Hepatol Res* 2006; 35: 199-203
- 61 陈涛, 陈明, 汪莉萍, 封波, 李秀华. CD28基因启动子-372G/A多态性与慢性乙型肝炎的关系. *中华肝脏病杂志* 2006; 14: 312-313
- 62 夏天, 郝妍, 王小华, 刘洋, 陈兆鹏, 沈锡中, 朱乃硕. 抗原肽运载体TAP2基因与乙型肝炎病毒感染预后的相关性研究. *中华微生物学和免疫学杂志* 2005; 25: 331-337
- 63 殷思纯, 彭晓谋, 顾琳, 黄仰甦, 高志良. 粘病毒抵抗基因-1启动子88位点G/T多态性影响乙型肝炎病毒感染的自然转归. *中华肝脏病杂志* 2006; 14: 418-421
- 64 Mohammadzadeh Ghobadloo S, Yaghmaei B, Allameh A, Hassani P, Noorinayer B, Zali MR. Polymorphisms of glutathione S-transferase M1, T1, and P1 in patients with HBV-related liver cirrhosis, chronic hepatitis, and normal carriers. *Clin Biochem* 2006; 39: 46-49
- 65 Tseng CS, Tang KS, Lo HW, Ker CG, Teng HC, Huang CS. UDP-glucuronosyltransferase 1A7 genetic polymorphisms are associated with hepatocellular carcinoma risk and onset age. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1758-1763
- 66 邓春青, 邓国宏, 王宇明. eNOS基因(894G/T)多态性与HBV感染. *中国病毒学* 2005; 20: 476-479
- 67 McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis* 2004; 24 Suppl 1: 17-21
- 68 Sobrino B, Brion M, Carracedo A. SNPs in forensic genetics: a review on SNP typing methodologies. *Forensic Sci Int* 2005; 154: 181-194
- 69 李瑶. 基因芯片与功能基因组. 第1版. 北京: 化学工业出版社, 2004: 28-30

同行评价

本文综述了与乙型肝炎病毒感染相关的易感或拮抗基因的研究进展, 文章题目新颖, 层次清楚, 文字流畅, 逻辑性强, 有较强的理论基础和临床指导意义。

电编 张敏 编辑 王晓瑜