

IL-2-330 基因多态性与慢性乙型肝炎病毒和/或丙型肝炎病毒感染及不同临床转归的关系

高秋菊 刘殿武 张世勇 吴丽红 贾敏

【摘要】 目的 研究乙型肝炎病毒(HBV)和/或丙型肝炎病毒(HCV)感染及其不同临床转归者IL-2 基因多态性(SNP)。方法 对河北省赵县某农村HBV和/或HCV感染者及对照共277人采集空腹静脉血。用ELISA检测抗-HBV、抗-HCV生物标志物,筛出HBV重叠HCV感染79例、单纯HBV感染69例、HCV感染55例和对照74例。用RT-nPCR检测HCV RNA, Beckman LX-20全自动生化仪检测肝功能丙氨酸氨基转移酶(ALT), RFLP-PCR技术检测IL-2-330 SNP,分析IL-2-T330G SNP与HBV和/或HCV感染、不同临床转归、ALT和HCV RNA表达的关系。结果 (1)不同感染类型即单纯HBV、HCV感染和重叠感染者IL-2-330 TT频率明显高于对照,-330 GG频率明显低于对照($\chi^2=14.24, P=0.03$), OR值(95%CI)分别是7.14(2.13~23.81)、3.46(1.17~10.02)、2.93(1.15~7.46),各感染类型间差异无统计学意义($\chi^2=2.09, P=0.72$);各感染组-330 T频率明显升高,-330 G频率明显降低($\chi^2=12.33, P=0.01$), OR值(95%CI)分别是2.26(1.39~3.69)、1.82(1.09~3.03)、1.73(1.10~2.73)倍。(2)不同临床转归即轻型、中重型肝炎和肝硬化组IL-2-330 TT频率明显高于对照组,-330 GG频率明显低于对照组($\chi^2=13.52, P=0.04$), OR值(95%CI)分别是3.33(1.75~6.32)、3.31(1.75~6.26)、11.23(3.09~40.76)。不同临床转归组-330 T频率明显升高,-330 G频率明显降低($\chi^2=12.32, P=0.01$); OR值(95%CI)分别是1.86(1.32~2.63)、1.71(1.27~2.31)、2.77(1.57~4.89)倍。(3)IL-2-330基因型和等位基因频率与HCV的病毒复制无统计关联($\chi^2=0.83, P=0.66$; $\chi^2=0.20, P=0.66$),与ALT水平亦无统计关联($\chi^2=1.10, P=0.58$; $\chi^2=0.08, P=0.78$)。结论 IL-2-330 T/G SNP与HBV和/或HCV感染者慢性化及不同临床转归有一定关联,IL-2-330 TT/T能增加HBV和/或HCV感染及其临床转归的危险,-330 GG/G则减低其感染和临床转归风险。

【关键词】 乙型肝炎病毒; 丙型肝炎病毒; 干扰素- γ ; 单核苷酸多态性

Relations between IL-2-330 polymorphisms and the outcome of hepatitis B and/or hepatitis C virus infection GAO Qiu-ju¹, LIU Dian-wu², ZHANG Shi-yong³, WU Li-hong¹, JIA Min⁴. 1 Department of Preventive Medicine, Bethune Military Medical College of PLA, Shijiazhuang 050081, China; 2 Department of Epidemiology, Public Health College, Hebei Medical University; 3 Shijiazhuang Center for Disease Control and Prevention; 4 Department of Biochemistry Detection, People's Hospital of Hebei Province

Corresponding author: LIU Dian-wu, Email: liudw56@tom.com

This work was supported by a grant from the National Natural Science Fund of China (No. 30972516).

【Abstract】 Objective To study the relationship between polymorphisms in interleukin-2 gene at position -330 (IL-2-330) and the clinical outcome of hepatitis B virus (HBV) and/or hepatitis C virus (HCV) infection. **Methods** 277 subjects were recruited including 79 chronic HCV co-HBV infection, 55 chronic HCV infection, 69 chronic HBV infection and 74 controls. Single nucleotide polymorphisms of IL-2-330 was investigated by restricted fragment long

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.09.019

基金项目:国家自然科学基金(30972516)

作者单位:050081 石家庄,白求恩医学院预防医学教研室(高秋菊、吴丽红);河北医科大学公共卫生学院(刘殿武);石家庄市疾病预防控制中心(张世勇);河北省人民医院(贾敏)

通信作者:刘殿武, Email: liudw56@tom.com

polymorphism-PCR (RFLP-PCR). Hepatocellular injury, as revealed by alanine aminotransferase (ALT) was detected by Beckman LX-20 analyzer. The presence of hepatitis C viral particles in serum was determined by RT-nPCR. **Results** (1) IL-2-330 polymorphisms showed close association with persistent HBV and/or HCV infection. IL-2-330 TT was associated with an increased risk, but IL-2-330 GG with a reduced risk of persistent HBV and/or HCV infection ($\chi^2=14.24, P=0.03$) with ORs (95% CI) as 7.14 (2.13-23.81), 3.46 (1.17-10.02) and 2.93 (1.15-7.46) respectively. However, IL-2-330 TT/GG did not significantly differ between patients with HBV and/or HCV infection ($\chi^2=2.09, P=0.72$). IL-2-330 T allele was associated with an increased risk, but the -330G allele was associated with a reduced risk of chronic HBV/HCV infection ($\chi^2=12.33, P=0.01$), with ORs (95% CI) as 2.26 (1.39-3.69), 1.82 (1.09-3.03) and 1.73 (1.10-2.73) respectively. (2) IL-2-330 polymorphisms showed significant association with the outcome of HBV and HCV infection ($\chi^2=13.52, P=0.04$). IL-2-330 TT was associated with an increased risk, but -330 GG with a reduced risk of mild CH, moderate/severe CH, and cirrhosis. The ORs (95% CI) appeared to be 3.33 (1.75-6.32), 3.31 (1.75-6.26), 11.23 (3.09-40.76) respectively. IL-2-330 T allele was associated with an increased risk, but the -330 G allele was associated with a reduced risk of mild CH, moderate/severe CH and cirrhosis ($\chi^2=12.32, P=0.01$), with ORs as 1.86 (1.32-2.63), 1.71 (1.27-2.31) and 2.77 (1.57-4.89) respectively. (3) The polymorphisms of IL-2-330 showed no association with HCV RNA replication ($\chi^2=0.83, P=0.66; \chi^2=0.20, P=0.66$). The polymorphisms of IL-2-330 were not significantly associated with abnormal ALT ($\chi^2=1.10, P=0.58; \chi^2=0.08, P=0.78$). **Conclusion** These results suggested that IL-2-330 TT/T was associated with an increased risk, but IL-2-330 GG/G was associated with reduced risk of persistent HBV and/or HCV infection, and with the development of mild CH, moderate/severe CH, and cirrhosis.

【Key words】 Hepatitis B virus; Hepatitis C virus; Cytokine; Single nucleotide polymorphism

乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)感染均存在慢性化^[1,2],是全球重要公共卫生问题。但为何机体感染HBV、HCV后,慢性化率高低不一,临床转归也复杂多样^[3,4],究其机制尚不清楚,除与病毒本身因素有关外,更重要的是由于不同个体对HBV/HCV感染所发生的免疫反应不同,个体免疫功能状态的差异又由某些细胞因子的基因多态性决定。IL-2作为一种新型的细胞活性因子,对T淋巴细胞、NK细胞和B淋巴细胞的增殖分化具有较强的免疫调节作用^[5]。据报道,IL-2-330 TT基因型和T等位基因分布增多,体内表达IL-2产量减低^[6],导致细胞免疫功能低下,不利于机体清除病毒,是否使HBV和/或HCV感染持续存在,最终导致其临床进程不断加重呢?本研究以慢性HBV和/或HCV感染者为研究对象,RFLP-PCR技术分析IL-2-330基因多态性,探讨HBV、HCV不同感染类型及不同临床转归的免疫遗传机制。

对象与方法

1. 研究对象及分组:河北省赵县某农村(登记在册1016人)20世纪80年代后期单采血浆还输血球(单采浆)献血员438人。1993年8月上海医科大学经现场调查、血清生化指标及病原学标志,被诊断为HBV感染236例、HCV感染158例。本研究于2006年3月11日晨采集空腹血,同时进行现场流行病学调查、B超诊断、临床生化指标及病原学感染标志——

抗-HCV和HBsAg、抗-HBs、抗-HBc检测,筛选出单纯HBV感染69例、单纯HCV感染55例、HBV合并HCV感染79例及对照74例共277例研究对象。HBV、HCV慢性感染诊断和临床转归类型以2000年中华医学会传染病与寄生虫病学学术会议联合修订的“病毒性肝炎防治方案”执行^[7]。

用ELISA检测全部研究对象血清:抗-HCV(批号20060208)、HBsAg(批号20051129)、抗-HBe(批号20060118)、抗-HBc(批号20060209)。试剂盒由上海科华实业生物技术有限公司提供,按试剂盒说明操作。结果判断:抗-HCV:COV=0.1×阳性对照平均A值+阴性对照平均A值,标本A值<COV则为HCV抗体阴性,标本A值≥COV则为HCV抗体阳性;HBsAg:样品A值/阴性对照平均A值≥2.1判为阳性,否则为阴性。抗-HBe:COV=(阴性对照平均A值+阳性对照平均A值)/2,标本A值≥COV为阴性,<COV则为阳性;抗-HBc:原倍血清COV=阴性对照平均A值×0.3,标本A值≥COV为阴性,<COV则为阳性。酶标仪为芬兰MK-353型酶联免疫检测仪,使用双波长测定,测量波长450 nm,参考波长630 nm。经筛检对照74例,其中男34例,女40例,年龄(48.6±9.4)岁;单纯HCV感染55例,其中男28例,女27例,年龄(49.4±10.0)岁;单纯HBV感染69例,其中男39例,女30例,年龄(52.7±13.2)岁;HCV重叠HBV感染者79例,其中男36例,女43例,年龄(50.0±8.6)岁。

2. 检测方法:

(1)肝功能检测:用Beckman LX-20全自动生化分析仪检测丙氨酸氨基转移酶(ALT),以 ≥ 40 U/L为肝功异常诊断界值。

(2)HCV RNA表达检测:用反转录-巢式聚合酶链技术(RT-nPCR)^[8]。血清总RNA提取用氯仿、异丙醇法。首先将提取的RNA反转录为cDNA,然后进行巢式聚合酶链反应。引物设计:外引物:P1:CCC TGT AAG GAA CTA CTG TC; P2:CAT GGT GCA CGG TCT ACG AG; 内引物:P1:TTC ACG CAG AAA GCG TCT AG; P2:CAA GCA CCC TAT CAG GCA GT。扩增产物大小片段为245 bp。

(3)基因组DNA提取及鉴定:①改进盐析法提取白细胞:将冰冻抗凝(柠檬酸钠)全血300 μ l置37 $^{\circ}$ C水浴解冻;加入4倍体积裂红液混匀,4 $^{\circ}$ C 3000 r/min离心10 min;弃上清液,重复一次;加8倍体积生理盐水混匀,4 $^{\circ}$ C 3000 r/min离心10 min,弃上清得到白细胞。②胍盐法提取基因组DNA:得到的白细胞加入200 μ l双蒸水,150 μ l 10% SDS,20 μ l蛋白酶-K溶液,150 μ l 7.5 mol/L胍盐酸溶液,置70 $^{\circ}$ C水浴30 min,不时摇动;12 000 r/min离心5 min;吸上清于2倍体积冷无水乙醇,轻摇至DNA析出;用70%冷乙醇洗DNA 2次,溶于TE溶液。③紫外分光光度法鉴定DNA浓度和纯度:以TE溶液为空白对照,测定DNA样品在波长260、280 nm的A值,计算样品DNA浓度($A_{260} \times 50 \mu\text{g/ml} \times$ 稀释倍数);计算样品DNA纯度(A_{260}/A_{280} 介于1.6~1.8为符合要求)。

(4)IL-2-330G多态性分析:①引物设计:由上海生工生物工程技术有限公司合成,上游引物为5' -TAT TCA CAT GTT CAG TGT AGT TCT-3',下游引物为5' -ACA TTA GCC CAC ACT TAG GT-3'。②PCR反应条件及产物分析:反应体系25 μ l。按顺序依次加入:2.5 μ l 10 \times PCR buffer [100 mmol/L Tris-HCl (pH8.3), 500 mmol/L KCl]; 2.0 mmol/L MgCl₂; 200 μ mol/L dNTPs; 10 pmol/L上下游引物; 20 ng DNA; 1 U Tag polymerase (TaKaRa Biotechnology Co.Ltd); 石蜡油1滴。94 $^{\circ}$ C预变性2 min,扩增参数为:94 $^{\circ}$ C, 48 $^{\circ}$ C, 72 $^{\circ}$ C 1 min, 35次循环后,72 $^{\circ}$ C延伸7 min。以上反应均在AmpGene DNA Thermal cycler 4800上完成。扩增产物用1.5%琼脂糖凝胶电泳,EB染色,80 V恒压电泳30 min,紫外灯下观察结果,ChampGel-1000凝胶成像系统拍照。

(5)限制性内切酶酶切反应:10 μ l反应体系。依次加入:①1 μ l 10 \times buffer; ②4 μ l PCR产物; ③

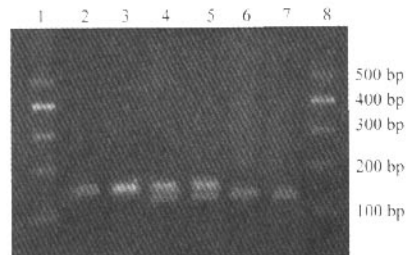
2 U限制性内切酶(Mae I, BBI); ④用水补至10 μ l。37 $^{\circ}$ C孵育10 h。酶切产物用2%琼脂糖凝胶电泳,EB染色,紫外灯下观察结果,ChampGel-1000凝胶成像系统拍照。

3. Hardy-Weinberg平衡(HWE)测定:用拟合优度 χ^2 检验, $\chi^2 = (1 - Ho/He)^2 \times N$, Ho为杂合子频率的观察值, He为杂合子频率的期望值($He = 2pq$, p代表一个等位基因频率, q代表另一个等位基因频率), N为受检例数。查 χ^2 界值表, $P > 0.05$,说明所选样本有群体代表性。

4. 统计学分析:数据结果用SPSS 11.5软件进行统计分析。各组间基因型和等位基因频率用R \times C χ^2 检验及两两比较的 χ^2 检验,有统计学意义时计算OR值及95%CI。

结 果

1. IL-2-330位点SNP扩增:每份样本先扩增出150 bp目的基因,然后用Mae I酶切,酶切产物经2%琼脂糖凝胶电泳检测,如果仅有150 bp条带,即为TT野生纯合基因型,如有26、124 bp条带,则为GG突变纯合基因型,如有150、26、124 bp,则为TG杂合基因型(图1)。



注:1,8:Marker; 2,3: TT野生纯合子型; 4,5:杂合子型; 6,7: GG突变纯合子型

图1 IL-2-330位点T/G SNP结果

2. HWE检验:该人群中观察到的IL-2-330 TT、GG、TG基因型频率分别为40.79%、14.08%、45.13%,根据HWE定律计算的基因型理论频率为40.14%、13.43%、46.43% ($\chi^2 = 0.22, P > 0.05$)。本研究所选样本有群体代表性。

3. IL-2-330基因型和等位基因频率与HCV和/或HBV感染的关系:不同感染类型IL-2-330基因型频率的差异有统计学意义,-330 TT频率明显高于对照组,-330 GG频率明显低于对照组($\chi^2 = 14.24, P = 0.03$)。携带-330 TT基因型人体感染HBV、HCV、HBV重叠HCV感染的OR值(95%CI)分别是-330 GG的7.14(2.13~23.81)、3.46(1.17~

10.02)、2.93(1.15 ~ 7.46)倍。而各感染类型间基因型频率差异无统计学意义($\chi^2=2.09, P=0.72$)。在HBV和/或HCV感染者中, -330 T频率明显升高, -330 G频率明显降低($\chi^2=12.33, P=0.01$), OR值(95%CI)分别为2.26(1.39 ~ 3.69)、1.82(1.09 ~ 3.03)和1.73(1.10 ~ 2.73)倍(表1)。

表1 IL-2-330基因型和等位基因频率与慢性HBV、HCV感染的关系

感染类型	例数	基因型			等位基因	
		TT	GG	TG	T	G
对照	74	22(29.7)	19(25.7)	33(44.6)	77(52.0)	71(48.0)
HBV	69	33(47.8)	4(5.8)	32(46.4)	98(71.0)	40(29.0)
HCV	55	24(43.6)	6(10.9)	25(45.5)	73(66.4)	37(33.6)
HCV+HBV	79	34(43.0)	10(12.7)	35(44.3)	103(65.2)	55(34.8)
		$\chi^2=14.24, P=0.03$			$\chi^2=12.33, P=0.01$	

注: 括号外数据为例数, 括号内数据为构成比(%)

4. IL-2-330基因型和等位基因频率与HBV和/或HCV感染者临床转归的关系: 不同临床转归IL-2-330基因型频率的差异有统计学意义($\chi^2=13.52, P=0.04$), 轻型、中重型肝炎和肝硬化组-330 TT频率明显高于对照组, -330 GG频率明显低于对照组, OR值(95%CI)分别是3.33(1.75 ~ 6.32)、3.31(1.75 ~ 6.26)、11.23(3.09 ~ 40.76)倍。不同临床转归类型, -330 T频率明显升高, -330 G频率明显降低($\chi^2=12.32, P=0.01$), 见表2, OR值(95%CI)分别是1.86(1.32 ~ 2.63)、1.71(1.27 ~ 2.31)、2.77(1.57 ~ 4.89)。

表2 IL-2-330基因型和等位基因频率与临床转归的关系

疾病类型	例数	基因型			等位基因	
		TT	GG	TG	T	G
对照	74	22(29.7)	19(25.7)	33(44.6)	77(52.0)	71(48.0)
轻型肝炎	122	54(44.3)	14(11.4)	54(44.3)	163(66.8)	81(33.2)
中重型肝炎	57	23(40.4)	6(10.5)	28(49.1)	74(64.9)	40(35.0)
肝硬化	24	13(54.2)	1(4.2)	10(41.7)	36(75.0)	12(25.0)
		$\chi^2=13.52, P=0.04$			$\chi^2=12.32, P=0.01$	

注: 同表1

5. IL-2-330基因型和等位基因频率与HCV RNA复制的关系: IL-2-330基因型和等位基因频率与HCV病毒复制无统计学关联($\chi^2=0.83, P=0.66$; $\chi^2=0.20, P=0.66$), 见表3。

表3 IL-2-330基因型和等位基因频率与HCV RNA的关系

HCV RNA	例数	基因型			等位基因	
		TT	GG	TG	T	G
-	78	29(37.2)	14(17.9)	35(44.9)	93(59.6)	63(40.4)
+	105	39(37.1)	14(13.3)	52(49.5)	130(61.9)	80(38.1)
		$\chi^2=0.83, P=0.66$			$\chi^2=0.20, P=0.66$	

注: 同表1

6. IL-2-330基因型和等位基因频率与ALT的关系: IL-2-330基因型和等位基因频率在ALT < 40 U/L和≥40 U/L间差异无统计学意义($\chi^2=1.10, P=0.58$; $\chi^2=0.08, P=0.78$), 见表4。

表4 IL-2-330基因型和等位基因与ALT的关系

ALT (U/L)	例数	基因型			等位基因	
		TT	GG	TG	T	G
<40	212	89(42.0)	31(14.6)	92(43.4)	270(63.7)	154(36.3)
≥40	65	24(36.9)	8(12.3)	33(50.8)	81(62.3)	49(37.7)
		$\chi^2=1.10, P=0.58$			$\chi^2=0.08, P=0.78$	

注: 同表1

讨 论

本研究分析了单纯HBV、HCV感染及HBV重叠HCV感染者的IL-2-330基因多态性。发现单纯HBV、HCV感染和HBV重叠HCV感染者-330 TT频率明显高于对照组, -330 GG频率明显低于对照($P<0.05$), OR值分别为7.14、3.46、2.93倍, 说明携带-330 TT基因型时感染HBV、HCV、HBV/HCV重叠感染的危险是-330 GG基因型的7.14、3.46、2.93倍。携带-330 T等位基因时感染HBV、HCV、重叠HBV的OR值分别-330 G的2.26、1.82、1.73倍, HBV重叠HCV感染与单纯HBV或HCV感染比较差异无统计学意义($P>0.05$)。研究中还发现不同临床转归类型: 轻型、中重型肝炎和肝硬化患者-330 TT/T频率明显高于对照组, -330 GG/G频率明显低于对照组($P<0.05$), 携带-330 TT基因型时使感染者进展为轻型肝炎、中重型肝炎、肝硬化的相对风险分别是-330 GG的3.33、3.31、11.23倍。携带-330 T等位基因进展为轻型肝炎、中重型肝炎和肝硬化风险分别是-330 G等位基因的1.86、1.71、2.77倍。以上结果均说明-330 TT/T型不仅可能是HBV和/或HCV感染, 而且还可能是HBV/HCV感染者不同临床转归的危险基因型/等位基因。相反, -330 GG则可能是HBV和/或HCV感染者和不同临床转归的保护基因型。本研究揭示HBV和/或HCV不同感染类型和不同临床转归者, -330 TT/T频率明显升高, 体内表达IL-2产量减低^[6], 从而引起细胞免疫功能低下, 不利于机体清除病毒, 使得HBV和/或HCV感染持续存在, 导致其临床不良转归^[9], 甚至肝硬化和肝癌^[10,11]。

近年基因重组人IL-2已经进入慢性肝炎的临床治疗探索阶段, 有报道单纯使用IL-2治疗慢性丙型肝炎患者能有效提高患者的CD4⁺和CD8⁺细胞数量^[12], 使ALT水平有一定下降, HCV RNA水平有所

降低^[13],但也有报道对HBV-DNA无明显作用^[14]。但所用剂量不一,剂量和疗效问题仍在探索之中。本研究发现IL-2-330位点基因型和等位基因频率与HCV病毒复制和肝功异常无统计学关联($P>0.05$)。提示病毒复制和ALT异常作为临床选择IL-2治疗的人选指标有待更进一步严格实验设计研究确定。

本研究小结:①IL-2-330 TT/T能增加HBV和/或HCV感染的风险,-330 GG/G则降低其感染风险;②IL-2-330 TT/T能增加HBV和/或HCV感染者不良临床转归的危险,-330 GG/G则降低其转归风险;③IL-2-330位点基因型和等位基因频率与HCV复制和肝功损伤无统计学关联。

参 考 文 献

- [1] Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. *Seminars in Liver Disease*, 2004, 24:3-8.
- [2] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*, 2004, 350:1118-1129.
- [3] Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol*, 1999, 31:9-16.
- [4] Poyanard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet*, 1997, 349(9055):825-832.
- [5] Seder RA, Paul WE. Acquisition of lymphokine-producing phenotype by CD4⁺ T cells. *Annu Rev Immunol*, 1994, 12(2):635-674.
- [6] Hoffmann SC, Stanley EM, Darrin Cox E, et al. Association of cytokine polymorphic inheritance and in vitro cytokine production in anti-CD3/CD28-stimulated peripheral blood lymphocytes. *Transplantation*, 2001, 72:1444-1450.
- [7] The Hepatology Affiliation of Chinese Medical Association. Viral hepatitis preventing and treatment guideline. *Chin J Infect Dis*, 2001, 19(1):56-62. (in Chinese)
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.病毒性肝炎防治方案. *中华传染病杂志*, 2001, 19(1):56-62.
- [8] An WF, Zhu WF, Wang SP, et al. A study on serotyping and genotyping of hepatitis C virus. *Chin J Microbiol Immunol*, 1997, 17(2):88-91. (in Chinese)
安文锋,朱万孚,王淑萍,等.丙型肝炎病毒血清学分型与基因分型研究. *中华微生物学和免疫学杂志*, 1997, 17(2):88-91.
- [9] Semmo N, Day CL, Ward SM, et al. Preferential loss of IL-2 secreting CD4⁺ T helper cells in chronic HCV infection. *Hepatology*, 2005, 41(5):1019-1028.
- [10] Eckels DD, Tabatabai NL. In vitro human Th-cell responses to a recombinant hepatitis C virus antigen: failure in IL-2 production despite proliferation. *Hum Immunol*, 1999, 60(3):187-199.
- [11] Napoli J, Bishop GA, McGuinness PH, et al. Progressive liver injury in chronic hepatitis C infection correlates with increased intrahepatic expression of Th1-associated cytokines. *Hepatology*, 1996, 24(4):759-765.
- [12] Zhurkin AT, Firsov SL, Khomchenko IV. Monotherapy with recombinant interleukin-2 (ronkoleukin) for chronic hepatitis C. *Klin Med (Mosk)*, 2002, 80(11):50-54.
- [13] Pardo M, Castillo I, Oliva H, et al. A pilot study of recombinant interleukin-2 for treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology*, 1997, 26(5):1318-1321.
- [14] Artillo S, Pastore G, Alberti A, et al. Double-blind, randomized controlled trial of interleukin-2 treatment of chronic hepatitis B. *J Med Virol*, 1998, 54(3):167-172.

(收稿日期:2009-11-30)

(本文编辑:张林东)

中华流行病学杂志第六届编辑委员会通讯编委名单

- | | | |
|---------------------|-------------------|------------------------|
| 陈 曦(湖南省疾病预防控制中心) | 窦丰满(成都市疾病预防控制中心) | 高 婷(北京市疾病预防控制中心) |
| 姜宝法(山东大学公共卫生学院) | 李 杰(北京大学医学部) | 李十月(武汉大学公共卫生学院) |
| 李秀央(浙江大学医学院公共卫生学院) | 廖苏苏(中国医学科学院基础医学院) | 林 玫(广西壮族自治区疾病预防控制中心) |
| 林 鹏(广东省疾病预防控制中心) | 刘爱忠(中南大学公共卫生学院) | 刘 刚(四川省疾病预防控制中心) |
| 刘 静(北京安贞医院) | 刘 莉(四川省疾病预防控制中心) | 刘 玮(军事医学科学院微生物流行病学研究所) |
| 鲁凤民(北京大学医学部) | 欧剑鸣(福建省疾病预防控制中心) | 彭晓雯(北京市疾病预防控制中心) |
| 邱洪斌(佳木斯大学) | 赛晓勇(解放军总医院) | 苏 虹(安徽医科大学公共卫生学院) |
| 汤 哲(首都医科大学附属宣武医院) | 田庆宝(河北医科大学公共卫生学院) | 王 蓓(东南大学公共卫生学院) |
| 王素萍(山西医科大学公共卫生学院) | 王志萍(山东大学公共卫生学院) | 谢 娟(天津医科大学公共卫生学院) |
| 徐爱强(山东省疾病预防控制中心) | 徐慧芳(广州市疾病预防控制中心) | 严卫丽(新疆医科大学公共卫生学院) |
| 阎丽静(中国乔治中心) | 杨春霞(四川大学华西公共卫生学院) | 余运贤(浙江大学医学院公共卫生学院) |
| 曾哲涛(北京安贞医院) | 张 波(宁夏回族自治区卫生厅) | 张宏伟(第二军医大学) |
| 张茂俊(中国疾病预防控制中心传染病所) | 张卫东(郑州大学公共卫生学院) | 赵亚双(哈尔滨医科大学公共卫生学院) |
| 朱 谦(河南省疾病预防控制中心) | 祖荣强(江苏省疾病预防控制中心) | |