

IL-10基因多态性与江苏地区高危人群 丙型肝炎病毒感染转归的关联研究

唐玲燕 王洁 喻荣彬 苏静 许可 彭志行 邓小昭 丁伟良 葛志军 张云

【摘要】目的 探讨江苏地区高危人群IL-10基因多态性与丙型肝炎病毒(HCV)感染转归的关系。**方法** 运用Taqman-MGB技术检测264例HCV自限感染者、371例HCV持续感染者和920例对照者的IL-10-819T/C、-592A/C、-1082A/G位点基因多态性。**结果** 调整性别、年龄和高危人群种类混杂因素后, logistic回归分析显示3个位点的基因多态性分别与HCV感染转归无显著关联(P 值均 >0.05)。进一步分层分析显示, -819T/C位点中, TC基因型使中年人、女性和有无偿献血人群HCV自限感染的机会增加[调整OR值及其95%CI分别为2.160(1.163-4.011)、1.693(1.066-2.688)和4.084(1.743-9.570)], 在有无偿献血人群中使个体进展为持续感染的风险降低(调整OR=0.312, 95%CI: 0.130-0.747); CC基因型使血液透析人群HCV自限感染的机会增加(调整OR=2.120, 95%CI: 1.071-4.197), 同时在有无偿献血人群中使个体进展为持续感染的风险降低(调整OR=0.156, 95%CI: 0.043-0.566)。-592A/C位点中, AC基因型使中年人、女性和有无偿献血人群HCV自限感染的机会显著增加[调整OR值及其95%CI分别为2.176(1.173-4.037)、1.659(1.055-2.607)和3.704(1.625-8.443)], 在女性中增加了HCV持续感染的风险(调整OR=1.525, 95%CI: 1.017-2.286), 在吸毒人群中使个体进展为持续感染的风险增加(调整OR=1.845和95%CI: 1.122-3.034), 而在有无偿献血人群中使个体进展为持续感染的风险降低(调整OR=0.361, 95%CI: 0.155-0.841)。CC基因型增加了有无偿献血人群HCV自限感染的机会, 同时也使个体进展为持续感染的风险降低[调整OR值及其95%CI分别为3.125(1.016-9.605)和0.218(0.063-0.748)]。-1082A/G位点中, 突变基因型AG/GG能增加有无偿献血人群HCV自限感染的机会(调整OR=3.780, 95%CI: 1.620-8.820)。**结论** IL-10-819T/C、-592A/C、-1082A/G三个位点的基因多态性在不同高危人群中与HCV感染转归可能有一定关联。

【关键词】 丙型肝炎; 白细胞介素-10; 基因多态性

Association between IL-10 gene polymorphisms and the outcomes of hepatitis C virus infection among high-risk populations in Jiangsu province TANG Ling-yan¹, WANG Jie¹, YU Rong-bin¹, SU Jing¹, XU Ke¹, PENG Zhi-hang¹, DENG Xiao-zhao^{1,3}, DING Wei-liang⁴, GE Zhi-jun¹, ZHANG Yun^{1,3}. 1 Department of Epidemiology and Biostatistics, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; 2 Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention; 3 Medical Institute of Nanjing Army; 4 Yixing People's Hospital

Corresponding authors: ZHANG Yun, Email: zhangyun111@sohu.com; WANG Jie, Email: wangjie_wj77@yahoo.com.cn

This work was supported by grants from the Natural Science Foundation of China (No. 81072343) and Natural Science Foundation of Jiangsu Province (No. sbk201120309).

【Abstract】 Objective To explore the relationship between interleukin (IL) -10 gene polymorphisms and the susceptibility or the outcomes of HCV infection among high-risk populations in Jiangsu province. **Methods** IL-10 gene SNPs were detected in 1555 subjects including 264 self-limited HCV infections, 371 persistent HCV infections and 920 healthy controls were selected through Taqman-MGB. **Results** After adjusted for cofounders as sex, age and high-risk population, data from logistic regression analysis showed that the distribution of IL-10 genotypes among the

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.09.005

基金项目: 国家自然科学基金(81072343); 江苏省自然科学基金(sbk201120309)

作者单位: 210029 南京医科大学流行病学与卫生统计学系(唐玲燕、王洁、喻荣彬、苏静、彭志行、邓小昭、张云); 江苏省疾病预防控制中心急性传染病预防控制科(许可); 南京军区军事医学研究所(邓小昭、张云); 江苏宜兴人民医院(丁伟良、葛志军)

通信作者: 张云, Email: zhangyun111@sohu.com; 王洁, Email: wangjie_wj77@yahoo.com.cn

controls, spontaneous clearances and those with persistent infections did not show much differences. Results from further stratified analysis showed that, at the position of -819T/C, when compared with TT genotype, TC genotype had a significantly increasing chance of self-limited HCV infection among middle-aged, females and paid blood donors (adjusted *OR* values and 95% *CI* were: 2.160, 1.163-4.011; 1.693, 1.066-2.688 and 4.084, 1.743-9.570). It also had a lower risk of progressing to persistent HCV infection among those paid blood donors (the adjusted *OR* values and 95% *CI* were: 0.312, 0.130-0.747). CC genotype had a higher chance of self-limited HCV infection among people underwent blood dialysis (the adjusted *OR* values and 95% *CI* were: 2.120, 1.071-4.197). Results also showed a decreased risk of progressing to persistent infection among paid blood donors (the adjusted *OR* values and 95% *CI* were: 0.156, 0.043-0.566). At the position of -592A/C, when compared to AA genotype, the AC genotype had a significantly increasing chance of self-limited HCV infection among middle-aged, females and paid blood donors (the adjusted *OR* values and 95% *CI* were: 2.176, 1.173-4.037; 1.659, 1.055-2.607; 3.704, 1.625-8.443) but had an increased risk of persistent HCV infection among females (the adjusted *OR* values and 95% *CI* were: 1.525, 1.017-2.286). AC genotype showed an increased opportunity to progress to HCV persistent infection among drug users (the adjusted *OR* values and 95% *CI* were: 1.845, 1.122-3.034) but had a reduced risk of progressing to HCV persistent infection among paid blood donors (the adjusted *OR* values and 95% *CI* were: 0.361, 0.155-0.841). CC genotype had an increased opportunity to self-limited HCV infection as well as having a decreased risk of progressing to persistent infection among paid blood donors (the adjusted *OR* values and 95% *CI* were: 3.125, 1.016-9.605; 0.218, 0.063-0.748). At the position of -1082A/G, AG/GG genotypes had an increased chance of self-limited infection among blood donors (the adjusted *OR* values and 95% *CI* were: 3.780, 1.620-8.820). **Conclusion** IL-10-819T/C, -592A/C, -1082A/G SNPs might be related with the susceptibility and the outcomes of HCV infection among populations at high risk.

[Key words] Hepatitis C; Interleukin-10; Gene polymorphism

丙型肝炎(丙肝)病毒(HCV)感染后自限清除的具体机制目前尚不十分清楚^[1]。但有研究显示, HCV感染和转归主要取决于宿主的免疫反应, 其中细胞介导的免疫反应在HCV感染自限清除中起主要作用^[2]。感染的早期, 病毒清除需要高效、特异、持久、广泛的辅助性T细胞(Th)免疫应答。其次, 尽管体内的中和抗体能够直接清除病毒, 消灭被病毒感染的细胞, 但抗体的产生受到Th细胞的调控。因此, Th细胞免疫应答在HCV感染中发挥着重要作用^[3]。白细胞介素-10(IL-10)主要由Th2细胞产生, 具有抗炎特性和免疫抑制双重作用。目前研究表明, IL-10基因启动子区域3个位点(-819T/C, -592A/C, -1082A/G)的单核苷酸多态性(SNP)与IL-10基因的转录活性及血清中IL-10的水平有关^[3]。因而这3个位点的多态性可能影响宿主的抗病毒免疫反应, 进而与HCV易感性及感染后转归存在一定的关联性。本研究选取IL-10的3个位点探讨其基因多态性与江苏省高危人群HCV感染易感性及转归的关系。

对象与方法

1. 研究对象: 选取2006年5月至2009年12月南京市公安局强制戒毒所吸毒人群480份、2008年10月至2009年12月江苏省9家医院血液透析中心肾透析人群663份和2011年4月镇江市丹阳县有偿献

血人群412份, 总计1555份血样本。其中抗-HCV阳性人群作为病例组(635份), 阴性作为对照组(920份)。病例组又根据HCV RNA是否阳性分为持续感染组(HCV RNA阳性, 371份)和自限清除组(HCV RNA阴性, 264份)。诊断依据2000年全国《病毒性肝炎防治方案》和2004年中华医学会肝病学会、中华医学会传染病与寄生虫病学分会《丙型肝炎防治指南》。所有患者均未经干扰素或/利巴韦林治疗且排除甲、乙、戊型肝炎病毒感染。

2. 研究方法: 调查采用专门设计的流行病学调查表, 在知情同意的基础上对调查对象进行逐项询问填写, 内容包括一般人口学特征、暴露的危险因素、肝炎病史等。同时采集静脉血5 ml, 收集于乙二胺四乙酸二钠盐(EDTA)抗凝管中, -20℃冰箱中冻存待检。采用传统酚-氯仿抽提乙醇沉淀法提取白细胞中DNA并作为PCR模板。采用ABI公司的Taqman-MGB探针实时定量PCR法检测基因型。引物和探针均由上海桀骜生物有限公司设计, 探针和引物序列见表1。反应体系为5 μl, 包括10 ng/μl DNA 1 μl, 2.5 μl 2×PCR Master Mix, 0.225 μl的上下游引物(20 pmol/μl)和0.125 μl的探针(10 pmol/μl)。反应条件为50℃ 2 min, 95℃ 10 min, 95℃ 15 s, 60℃ 1 min, 40个循环。所扩增的目的基因片段由于SNP位点的碱基不同, 标记呈不同的荧光。利用荧光发光特点, 通过ABI7900HT基因分析仪检测,

表1 PCR探针和引物序列

基因	位点	MGB探针	引物
IL-10	-819T/C	P-A: FAM-AGGCACAGAGATATTACAT-MGB P-G: HEX-AGGCACAGAGATGTTACAT-MGB	F: GGCACTGGTGACCCCTGTGA R: CATGACCCCTACCGTCTCTATT
	-592A/C	P-C: FAM-CCCGCTGTCTGTAG-MGB P-A: HEX-CCCGCTGTACTGTAG-MGB	F: GGTAAAGGAGCCTGGAACACATC R: GCCTTCCATTTTACTTCCAGAGA
	-1082A/G	P-C: FAM-CCTACTTCCCCTCCAA-MGB P-T: HEX-CCTACTTCCCCTCCAA-MGB	F: CCAAGACAACACTACTAAGGCTTC R: GCTGGATAGGAGGTCTCTACT

应用SDS 2.3软件(ABI)观察结果。

3. 质量控制: 研究对象的诊断和实验室检测由专门人员负责, 严格采用统一标准; 数据录入实行双轨录入; 基因型的判读由两人分别采用盲法进行, 基因型判读不一致或一次基因分型不成功的样本进行重复检测, 直至一致。

4. 统计学分析: 采用EpiData 3.10软件建立数据库后用SPSS 13.0、SAS 9.1.3软件进行统计学分析。统计方法包括 χ^2 检验、 t 检验、拟合优度 χ^2 检验、单因素和多因素logistic回归分析、分层分析。所有的统计检验均为双侧概率检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 人口学特征: 本研究对照组(920人)、自限清除组(264人)和持续感染组(371人)的性别和年龄构成差异均无统计学意义(性别 $P=0.419$, 年龄 $P=0.091$), 但谷丙转氨酶(ALT)和谷草转氨酶(AST)水平以及高危人群种类分布的差异均有统计学意义(表2)。

表2 丙型肝炎对照组、自限清除组和持续感染组间一般情况

变量	持续感染组 (n=371)	自限清除组 (n=264)	对照组 (n=920)	P值
年龄(岁)	45.41±12.11	43.48±12.65	45.28±12.58	0.091
性别				0.419
男	204(54.9)	156(59.1)	502(54.6)	
女	167(45.1)	108(40.9)	418(45.4)	
ALT(UL)	33.78±37.20	28.00±32.89	15.07±22.83	<0.01
AST(UL)	41.01±38.44	30.21±30.80	21.40±23.78	<0.01
高危人群				<0.01
血液透析者	75(20.2)	95(36.0)	493(53.6)	
吸毒人员	150(40.4)	132(50.0)	198(21.5)	
有偿献血人员	146(39.4)	37(14.0)	229(24.9)	

注: $\bar{x} \pm s$; 括号外数据为例数, 括号内为构成比(%)

2. Hardy-Weinberg遗传平衡检验: 对IL-10各位点(-819T/C、-592A/C、-1082A/G)3种基因型的频率进行遗传平衡检验, 结果显示在对照组中实际频数与理论频数分布的差异均无统计学意义(3种基因型分别为 $\chi^2=0.202$, $P=0.653$; $\chi^2=3.587$, $P=0.058$; $\chi^2=1.417$, $P=0.234$), 该组人群3个位点基因型频率分布均符合遗传平衡法则, 人群具有代表性。

3. IL-10各位点基因型分布及其与HCV感染转归的关系: 采用多因素logistic回归分析, 调整性别、年龄和高危人群因素以估计IL-10基因多态性对HCV感染转归的影响。对IL-10基因的3个多态性位点分别分析。在-819T/C位点中, 与野生型TT相比, 突变杂合型TC和突变纯合型CC与HCV感染转归均无显著关联(P 值均 >0.05); 在-592A/C位点中, 与野生型AA相比, 突变杂合型AC和突变纯合型CC与HCV感染转归也均无显著关联(P 值均 >0.05), 将这两个位点的突变杂合型和突变纯合型合并, 也未发现关联有统计学意义(P 值均 >0.05)。由于-1082A/G突变纯合型的频数较低, 故将其突变杂合型和纯合型合并为AG/GG, 与其野生型AA相比, 未发现统计学关联(P 值均 >0.05)。见表3。

4. IL-10各位点与HCV感染转归风险关系的分层分析: 进一步探讨IL-10启动子区以上3个位点的SNP与HCV感染转归的关联, 分别以性别、年龄和高危人群种类作为分层因素, 对这3个位点的基因型与HCV感染转归关系进行分层分析。结果显示, 与TT基因型相比, -819T/C位点的TC基因型使中年人、女性和有偿献血人群HCV自限感染的机会显著增加[调整OR值及其95%CI分别为2.160(1.163~4.011); 1.693(1.066~2.688); 4.084(1.743~9.570)], 同时使有偿献血人群进展为持续性感染的风险减少68.8%(调整OR=0.312, 95%CI: 0.130~0.747); 携带CC突变纯合型的血液透析人群其HCV自限感染的机会增加(调整OR=2.120, 95%CI: 1.071~4.197), 而在有偿献血人群中, CC基因型则有利于HCV的自限清除, 使个体进展为持续性感染的风险减少84.4%(调整OR=0.156, 95%CI: 0.043~0.566)。见表4。

在-592A/C位点中, 与AA基因型相比, AC基因型使中年人、女性和有偿献血人群HCV自限感染的机会显著增加[调整OR值和95%CI分别为2.176(1.173~4.037); 1.659(1.055~2.607); 3.704(1.625~8.443)], 也使女性HCV持续感染的风险增加(调整OR=1.525, 95%CI: 1.017~2.286), 携带AC

表3 IL-10基因多态性与HCV感染转归的logistic回归分析

SNP位点	基因型	对照组	自限清除组	持续感染组	对照组/自限清除组		对照组/持续感染组		持续感染组/自限清除组	
					P值	OR值(95%CI)	P值	OR值(95%CI)	P值	OR值(95%CI)
-819T/C	TT	407(44.2)	101(38.3)	158(42.6)	-	1.000	-	1.000	-	1.000
	TC	382(41.5)	121(45.8)	165(44.5)	0.148	1.249(0.924 ~ 1.688)	0.285	1.160(0.884 ~ 1.524)	0.690	0.930(0.650 ~ 1.330)
	CC	96(10.4)	29(11.0)	33(8.9)	0.382	1.234(0.771 ~ 1.975)	0.806	1.945(0.600 ~ 1.487)	0.724	0.900(0.500 ~ 1.617)
	TC/CC	478(52.0)	150(56.8)	198(53.4)	0.132	1.246(0.936 ~ 1.659)	0.405	1.117(0.861 ~ 1.448)	0.652	0.924(0.656 ~ 1.302)
-592A/C	AA	429(46.6)	113(42.8)	160(43.1)	-	1.000	-	1.000	-	1.000
	AC	370(40.2)	122(46.2)	167(45.0)	0.160	1.234(0.920 ~ 1.654)	0.113	1.245(0.950 ~ 1.633)	0.957	1.010(0.710 ~ 1.436)
	CC	106(11.5)	26(9.8)	35(9.4)	0.839	0.952(0.590 ~ 1.536)	0.294	0.993(0.638 ~ 1.546)	0.662	1.142(0.629 ~ 2.073)
	AC/CC	476(51.7)	148(56.1)	202(54.4)	0.265	1.172(0.887 ~ 1.549)	0.182	1.192(0.921 ~ 1.542)	0.857	1.031(0.737 ~ 1.445)
-1082A/G	AA	791(86.0)	231(87.5)	321(86.5)	-	1.000	-	1.000	-	1.000
	AG/GG	123(13.4)	30(11.4)	44(11.9)	0.586	0.887(0.578 ~ 1.364)	0.597	1.117(0.742 ~ 1.681)	0.891	1.038(0.612 ~ 1.761)

注:调整因素为性别、年龄、高危人群种类

表4 IL-10基因-819T/C位点多态性与HCV感染转归分层分析的OR值及其95%CI

分层特征	对照组/自限清除组			对照组/持续感染组			自限清除组/持续感染组		
	TT	TC	CC	TT	TC	CC	TT	TC	CC
年龄(岁)									
青年组(<45)	1.00	0.883(0.592 ~ 1.317)	0.731(0.364 ~ 1.466)	1.00	1.154(0.777 ~ 1.715)	1.008(0.522 ~ 1.945)	1.00	1.321(0.824 ~ 2.117)	1.546(0.681 ~ 3.512)
中年组(45 ~)	1.00	2.160(1.163 ~ 4.011)	2.361(0.970 ~ 5.750)	1.00	1.222(0.775 ~ 1.928)	1.206(0.572 ~ 2.544)	1.00	0.520(0.249 ~ 1.087)	0.572(0.194 ~ 1.689)
老年组(≥60)	1.00	1.979(0.877 ~ 4.465)	1.790(0.623 ~ 5.139)	1.00	0.972(0.483 ~ 1.954)	0.308(0.082 ~ 1.152)	1.00	0.442(0.163 ~ 1.200)	0.218(0.042 ~ 1.130)
性别									
男	1.00	0.997(0.670 ~ 1.484)	1.221(0.661 ~ 2.254)	1.00	0.942(0.655 ~ 1.353)	0.698(0.366 ~ 1.335)	1.00	0.956(0.602 ~ 1.520)	0.666(0.306 ~ 1.449)
女	1.00	1.693(1.066 ~ 2.688)	1.226(0.583 ~ 2.578)	1.00	1.513(1.000 ~ 2.288)	1.306(0.685 ~ 2.489)	1.00	0.920(0.522 ~ 1.622)	1.436(0.562 ~ 3.669)
高危人群									
血液透析者	1.00	1.643(0.995 ~ 2.714)	2.120(1.071 ~ 4.197)	1.00	1.116(0.648 ~ 1.923)	1.585(0.740 ~ 3.397)	1.00	0.717(0.356 ~ 1.443)	0.733(0.287 ~ 1.872)
吸毒人员	1.00	0.718(0.443 ~ 1.164)	0.559(0.214 ~ 1.464)	1.00	1.118(0.698 ~ 1.789)	1.065(0.469 ~ 2.416)	1.00	1.505(0.903 ~ 2.506)	2.016(0.749 ~ 5.422)
有偿献血人员	1.00	4.084(1.743 ~ 9.570)	3.099(0.907 ~ 9.630)	1.00	1.322(0.840 ~ 2.081)	0.553(0.245 ~ 1.246)	1.00	0.312(0.130 ~ 0.747)	0.156(0.043 ~ 0.566)

注:同表3

基因型的吸毒人群不利于HCV的自限清除,使个体进展为持续感染的风险增加0.845倍(调整OR=1.845,95%CI:1.122~3.034),而在有偿献血人群中则有利于HCV的自限清除,使个体进展为持续感染的风险减少63.9%(调整OR=0.361,95%CI:0.155~0.841);CC基因型增加了有偿献血人群HCV自限感

染的机会(调整OR=3.125,95%CI:1.016~9.605),同时也使个体进展为持续感染的风险降低78.2%(调整OR=0.218,95%CI:0.063~0.748)。见表5。

在-1082A/G位点中,携带AG/GG突变基因型的有偿献血人群HCV自限感染的机会显著增加(调整OR=3.780,95%CI:1.620~8.820)。见表6。

表5 IL-10基因-592A/C位点多态性与HCV感染转归分层分析的OR值及其95%CI

分层特征	对照组/自限清除组			对照组/持续感染组			自限清除组/持续感染组		
	AA	AC	CC	AA	AC	CC	AA	AC	CC
年龄(岁)									
青年组(<45)	1.00	0.909(0.616 ~ 1.343)	0.553(0.269 ~ 1.137)	1.00	1.309(0.884 ~ 1.937)	0.968(0.501 ~ 1.871)	1.00	1.482(0.935 ~ 2.349)	1.988(0.837 ~ 4.724)
中年组(45 ~)	1.00	2.176(1.173 ~ 4.037)	2.116(0.874 ~ 5.123)	1.00	1.284(0.814 ~ 2.026)	1.412(0.699 ~ 2.852)	1.00	0.541(0.257 ~ 1.138)	0.645(0.222 ~ 1.873)
老年组(≥60)	1.00	1.682(0.776 ~ 3.646)	1.329(0.455 ~ 3.887)	1.00	0.885(0.436 ~ 1.798)	0.323(0.086 ~ 1.211)	1.00	0.392(0.145 ~ 1.063)	0.251(0.046 ~ 1.367)
性别									
男	1.00	0.985(0.669 ~ 1.451)	0.856(0.454 ~ 1.613)	1.00	1.049(0.728 ~ 1.512)	0.814(0.438 ~ 1.510)	1.00	1.104(0.698 ~ 1.746)	1.038(0.471 ~ 2.289)
女	1.00	1.659(1.055 ~ 2.607)	1.098(0.527 ~ 2.287)	1.00	1.525(1.017 ~ 2.286)	1.231(0.651 ~ 2.326)	1.00	0.901(0.519 ~ 1.564)	1.350(0.534 ~ 3.416)
高危人群									
血液透析者	1.00	1.717(1.050 ~ 2.810)	1.537(0.769 ~ 3.071)	1.00	0.953(0.541 ~ 1.678)	1.419(0.685 ~ 2.940)	1.00	0.552(0.272 ~ 1.122)	0.890(0.349 ~ 2.269)
吸毒人员	1.00	0.720(0.451 ~ 1.151)	0.049(0.172 ~ 1.275)	1.00	1.337(0.843 ~ 2.118)	0.974(0.416 ~ 2.278)	1.00	1.845(1.122 ~ 3.034)	2.233(0.770 ~ 6.422)
有偿献血人员	1.00	3.704(1.625 ~ 8.443)	3.125(1.016 ~ 9.605)	1.00	1.417(0.906 ~ 2.216)	0.845(0.399 ~ 1.793)	1.00	0.361(0.155 ~ 0.841)	0.218(0.063 ~ 0.748)

注:同表3

表 6 IL-10 基因-1082A/G 位点多态性与 HCV 感染转归分层分析的 OR 值及其 95%CI

分层特征	对照组/自限清除组		对照组/持续感染组		自限清除组/持续感染组	
	AA	AG/GG	AA	AG/GG	AA	AG/GG
年龄(岁)						
青年组(<45)	1.00	0.735(0.373~1.447)	1.00	0.841(0.430~1.646)	1.00	1.425(0.584~3.475)
中年组(45~)	1.00	1.397(0.675~2.891)	1.00	1.387(0.782~2.457)	1.00	0.689(0.284~1.669)
老年组(≥60)	1.00	1.037(0.405~2.656)	1.00	0.901(0.376~2.161)	1.00	0.636(0.185~2.190)
性别						
男	1.00	0.898(0.513~1.573)	1.00	0.799(0.465~1.374)	1.00	0.845(0.416~1.717)
女	1.00	0.889(0.454~1.738)	1.00	1.456(0.840~2.526)	1.00	1.353(0.599~3.054)
高危人群						
血液透析者	1.00	0.929(0.515~1.677)	1.00	1.160(0.626~2.147)	1.00	1.198(0.537~2.670)
吸毒人员	1.00	0.685(0.173~2.715)	1.00	0.993(0.307~3.226)	1.00	1.476(0.345~6.315)
有偿献血人员	1.00	3.780(1.620~8.820)	1.00	1.714(0.949~3.096)	1.00	0.429(0.182~1.008)

注:同表 3

讨 论

IL-10 的免疫抑制和抗炎特性在丙肝的发病过程中起着一定的作用。目前国内外对 IL-10 基因多态性与 HCV 易感性的研究结果各异^[4-8]。本研究并未发现 IL-10 基因启动子区 3 个位点(-819T/C、-592A/C、-1082A/G)的 SNP 与 HCV 的感染转归有关,这与曾俊涛等^[5]关于-592A/C 位点与毛小荣和岳伟^[6]关于-1082A/G 位点的研究结果一致,但 Vidigal 等^[7]和 Knapp 等^[8]的研究均认为-1082A/G 位点的 GG 基因型与高加索人群 HCV 慢性感染有关,这可能与丙肝发展的遗传背景因素和环境差异有关。在分层分析中,-819T/C 位点的 TC 突变型是中年人、女性和有偿献血人群 HCV 自限感染的危险因素,CC 基因型则是血液透析人群 HCV 自限感染的危险因素。同时携带 TC 和 CC 基因型的有偿献血人群均有利于病毒的清除,使个体进展为持续性感染的风险降低。-592A/C 位点的 AC 基因型是中年人、女性和有偿献血人群 HCV 自限感染的危险因素,其 CC 突变型在有偿献血人群中也会增加 HCV 自限感染的机会。AC 基因型是女性 HCV 持续感染的危险因素,同时也使吸毒人群进展为持续性感染的风险增加,而在有偿献血人群中却降低了其转化为持续性感染的风险,起到显著的保护作用。CC 突变纯合型则在有偿献血人群中降低了其进展为持续性感染的风险。-1082A/G 位点的 AG/GG 突变基因型则是有偿献血人群 HCV 自限感染的危险因素。HCV 在不同人群中易感主要与其传播途径有关。HCV 主要经血液传播,其中静脉注射吸毒和输血是其高危因素^[9]。这与本研究中 3 个位点的各突变基因型在静脉吸毒人群和有偿献血人群中易感性增加的结果相符。以上结果提示在不同高危群体中 IL-10 基因多态性位点改变与 HCV 易感性及感染后

的转归有关。

本研究存在一定的选择偏倚,但在设计与质量控制中调整了年龄、性别和高危人群种类混杂因素,并在此基础上进行分层分析,减少这些因素对结果的影响。这些结果为 IL-10 的生物学作用研究提供了一个新的解释,但尚需在不同种族、大样本、前瞻性等研究中得到验证。

参 考 文 献

- [1] Osburn WO, Fisher BE, Dowd KA, et al. Spontaneous control of primary hepatitis C virus infection and immunity against persistent reinfection. *Gastroenterology*, 2010, 138(1): 315-324.
- [2] Ishii S, Koziel MJ. Immune responses during acute and chronic infection with hepatitis C virus. *Clin Immunol*, 2008, 128(2): 133-147.
- [3] Falconer K, Gonzalez VD, Reichard O, et al. Spontaneous HCV clearance in HCV/HIV-1 coinfection associated with normalized CD4 counts, low level of chronic immune activation and high level of T cell function. *J Clin Virol*, 2008, 41(2): 160-163.
- [4] Li XD, Dong TH, Ni H. Advances in the research of single nucleotide polymorphism of IL-10 gene and susceptibility of diseases. *Int J Genet*, 2006, 29(5): 368-351. (in Chinese)
- [5] 李晓明, 董天峰, 倪虹. IL-10 基因单核苷酸多态性与疾病易感性的研究进展. *国际遗传学杂志*, 2006, 29(5): 368-351.
- [6] Zeng JT, Liu ZW, Han QY, et al. Genetic polymorphisms of interleukin-10 promoter region in patients with chronic HCV infection. *J Xi'an Jiaotong Univ: Med Sci*, 2005, 26(1): 37-39. (in Chinese)
- [7] 曾俊涛, 刘正雄, 韩群英, 等. 白细胞介素-10 启动子区基因多态性与慢性丙型肝炎的相关性. *西安交通大学学报: 医学版*, 2005, 26(1): 37-39.
- [8] Mao XR, Yue W. The association with interleukin-10 polymorphisms and HCV infection, pathogeny and prognosis. *Clin Med Chin*, 2006, 22(12): 1091-1094. (in Chinese)
- [9] 毛小荣, 岳伟. 白细胞介素-10 基因多态性与丙型肝炎病毒感染、病情及预后的相关性研究. *中国综合临床*, 2006, 22(12): 1091-1094.
- [10] Vidigal PG, Germer JJ, Zein NN, et al. Polymorphisms in the interleukin-10, tumor necrosis factor- α , and transforming growth factor- β genes in chronic hepatitis C patients treated with interferon and ribavirin. *J Hepatol*, 2002, 36(2): 271-277.
- [11] Knapp S, Hennig BJW, Frodsham AJ, et al. Interleukin-10 promoter polymorphisms and the outcome of hepatitis C virus infection. *Immunogenetics*, 2003, 55: 362-369.
- [12] Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*, 2005, 5: 558-567.

(收稿日期: 2012-05-10)

(本文编辑: 张林东)