

# TNFRSF11A 和 TNFRSF11B 基因多态性与 HCV 感染转归的关系

巫晶晶<sup>1</sup> 黄鹏<sup>1</sup> 岳明<sup>2</sup> 汪春晖<sup>3</sup> 吴超<sup>4</sup> 邵建国<sup>5</sup> 薛红<sup>6</sup> 符祖强<sup>1</sup>  
卓凌云<sup>1</sup> 喻荣彬<sup>1</sup> 张云<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>南京医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系 传染病重点实验室 211166; <sup>2</sup>南京医科大学第一附属医院感染科 210029; <sup>3</sup>东部战区疾病预防控制中心, 南京 210002; <sup>4</sup>南京大学医学院附属鼓楼医院感染科 210008; <sup>5</sup>南通大学附属南通市第三人民医院消化科 226001; <sup>6</sup>南通大学附属南通市第三人民医院四病区 226001

通信作者:喻荣彬, Email:rongbinyu@njmu.edu.cn; 张云, Email:zhangyunvip@126.com

**【摘要】 目的** 探索肿瘤坏死因子受体超家族成员 11A (TNFRSF11A) 和 11B (TNFRSF11B) 基因多态性与丙型肝炎病毒 (HCV) 感染转归的关系。**方法** 以 2008—2016 年纳入的 749 例持续感染者、494 例自限清除者和 1 486 例对照者作为研究对象开展病例对照研究, 利用 TaqMan-MGB 探针法检测 TNFRSF11A rs1805034 和 TNFRSF11B rs2073617 两个位点的基因型, 分析它们在不同人群中的分布情况。**结果** 共显性模型结果显示, 与携带 TNFRSF11B rs2073617 TT 基因型的个体相比, 携带 CC 基因的个体易发生 HCV 感染慢性化 ( $OR=1.517, 95\%CI: 1.055 \sim 2.181, P=0.024$ )。隐性模型结果显示, 与携带 rs2073617 TT 或 TC 基因型的个体相比, 携带 CC 基因的个体易发生 HCV 感染慢性化 ( $OR=1.435, 95\%CI: 1.033 \sim 1.996, P=0.032$ ); 相加模型显示, 随着携带 C 等位基因个数的增加, 个体发生 HCV 感染慢性化的风险亦可增加 ( $OR=1.204, 95\%CI: 1.013 \sim 1.431, P=0.035$ )。**结论** TNFRSF11B rs2073617 的基因多态性与 HCV 感染慢性化可能存在关联。

**【关键词】** 丙型肝炎病毒; 基因多态性; 肿瘤坏死因子受体超家族成员 11A; 肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B

**基金项目:** 国家自然科学基金 (81773499, 81703273, 81502853); 江苏省自然科学基金 (BK20171054, BK20151026)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.10.022

## Association between TNFRSF11A and TNFRSF11B gene polymorphisms and the outcome of hepatitis C virus infection

Wu Jingjing<sup>1</sup>, Huang Peng<sup>1</sup>, Yue Ming<sup>2</sup>, Wang Chunhui<sup>3</sup>, Wu Chao<sup>4</sup>, Shao Jianguo<sup>5</sup>, Xue Hong<sup>6</sup>, Fu Zuqiang<sup>1</sup>, Zhuo Lingyun<sup>1</sup>, Yu Rongbin<sup>1</sup>, Zhang Yun<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Key Laboratory of Infectious Diseases, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; <sup>2</sup>Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; <sup>3</sup>Eastern Theater Command Center for Disease Prevention and Control, Nanjing 210002, China; <sup>4</sup>Department of Infectious Diseases, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China; <sup>5</sup>Department of Gastroenterology, The Third People's Hospital of Nantong Affiliated to Nantong University, Nantong 226001, China; <sup>6</sup>Fourth Ward, The Third People's Hospital of Nantong Affiliated to Nantong University, Nantong 226001, China

Corresponding authors: Yu Rongbin, Email: rongbinyu@njmu.edu.cn; Zhang Yun, Email: zhangyunvip@126.com

**【Abstract】 Objective** To explore the relationship between the tumor necrosis factor receptor superfamily members 11A (TNFRSF11A) and 11B (TNFRSF11B) gene polymorphisms and the outcome of hepatitis C virus (HCV) infection. **Methods** In this case-control study, 749 cases of persistent HCV infection, 494 cases of spontaneous clearance and 1 486 control subjects were included from 2008 to 2016. TaqMan-MGB probe method was used to detect the genotype of TNFRSF11A rs1805034 and TNFRSF11B rs2073617. The genotypes distribution of the two single nucleotide

polymorphisms (SNP) were analyzed in different populations. **Results** Co-dominant model showed that individuals carrying the rs2073617 CC genotype were prone to have chronic HCV infection, compared with individuals carrying the rs2073617 TT genotype ( $OR=1.517$ , 95%  $CI$ : 1.055–2.181,  $P=0.024$ ). Recessive model results showed that individuals carrying rs2073617 CC genotype were more likely to develop chronic HCV infection compared with individuals carrying rs2073617 TT or TC genotype ( $OR=1.435$ , 95%  $CI$ : 1.033–1.996,  $P=0.032$ ). Additive model showed that the risk for chronic HCV infection increased with the increase of the number of rs2073617 C alleles ( $OR=1.204$ , 95%  $CI$ : 1.013–1.431,  $P=0.035$ ). **Conclusion** The genetic polymorphism of TNFRSF11B rs2073617 might be related with the chronicity of HCV infection.

**【Key words】** Hepatitis C virus; Gene polymorphism; Tumor necrosis factor receptor superfamily members 11A; Tumor necrosis factor receptor superfamily members 11B

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81773499, 81703273, 81502853); Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK20171054, BK20151026)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.10.022

丙型肝炎(丙肝)病毒(HCV)感染是重要的全球公共卫生问题之一,据估计全球约有 7 100 万例 HCV 慢性感染者<sup>[1]</sup>。但是 HCV 感染及进展中的具体机制尚不清楚,目前研究发现这一过程除涉及病毒因素、环境因素外,不同个体之间遗传差异导致的不同细胞免疫应答反应在 HCV 感染过程中有着重要作用<sup>[2]</sup>。在参与病毒感染细胞免疫调节的分子中,肿瘤坏死因子超家族(tumor necrosis factor superfamily, TNFSF)/肿瘤坏死因子受体超家族(tumor necrosis factor receptor superfamily, TNFRSF)逐渐引起关注,两者相互作用参与的生理和病理过程在炎症免疫性疾病发生、发展过程中起着重要作用<sup>[3]</sup>。研究发现,HCV 感染慢性化的机制可能同 TNFSF/TNFRSF 介导的异常信号传导有关,通过 HCV 核心蛋白与两种受体的结合,引起复杂的细胞凋亡及抗凋亡信号,导致感染慢性化<sup>[4-5]</sup>。TNFRSF 的两个成员:TNFRSF11A 位于 18 号染色体,编码核因子 $\kappa$ B 受体活化因子(receptor activator of NF- $\kappa$ B, RANK);TNFRSF11B 位于 8 号染色体,编码诱导受体骨保护素(osteoprotegerin, OPG)。RANK 和 OPG 都是 RANK 配体(RANKL)的受体,三者形成的 RANKL/RANK/OPG 通路在细胞死亡和增殖、炎症和免疫中起重要作用<sup>[6]</sup>。本研究选取了 TNFRSF11A 基因的 rs1805034 位点和 TNFRSF11B 基因的 rs2073617 位点,探讨其基因多态性与 HCV 感染易感性及感染慢性化的关系。

## 对象与方法

1. 研究对象:2008—2016 年从血液透析人群、吸毒人群和既往有偿献血人群中纳入 2 729 例研究对象,均为汉族,其中包括 723 例血液透析者(江苏省 9 家医院血液透析中心肾透析人群)、455 例吸毒者(南京市公安局强制戒毒所吸毒人群)以及

1 551 例有偿献血者(江苏省镇江某地区 6 个自然行政村的既往有偿献血人群)。根据血清学检查结果对研究对象进行分组,其中抗-HCV 阳性者作为 HCV 感染组(1 243 例),抗-HCV 阴性者作为对照组(1 486 例)。HCV 感染组根据 HCV RNA 浓度可进一步分组,RNA 阴性作为自限清除组(494 例),RNA 阳性者作为持续感染组(749 例)。所有分组结果均是基于 6 个月的随访所确定的。纳入研究的 HCV 感染病例均未经任何抗病毒药物治疗,且未联合感染其他类型肝炎病毒。

## 2. 研究方法:

(1)流行病学调查:由经过专门培训的调查人员对调查对象进行问卷调查。针对有偿献血者,采用《江苏省某地区既往有偿献血人群丙肝状况调查表》;针对透析人群,采用《丙肝肾透析病例健康状况相关因素调查表》;针对吸毒人群,采用《药物滥用者丙肝感染相关因素调查表》。调查内容包括一般人口学资料和相应的环境暴露资料。本研究通过解放军南京军区军事医学研究所伦理委员会审查(2017012)。所有研究对象均签署知情同意书。

(2)血清学检测和基因 DNA 的提取:调查后由专业医护人员抽取各研究对象静脉血 5 ml,EDTA 抗凝,在 24 h 内分离血浆、白细胞和红细胞,分装 1.5 ml 冻存管,置-20 ℃冷冻贮存待检。取适量血浆用于检测 HCV 抗体、乙肝五项及肝功能生化指标。HCV 抗体检测采用北京金豪制药股份有限公司 ELISA 国产第三代 HCV 抗体检测 EIA-1 试剂盒进行初筛,采用雅培公司 Abbott HCV EIA3.0 试剂盒进行复检。基因 DNA 的提取采用传统的酚-氯仿抽提法。所有操作步骤严格按照说明书进行。

(3)基因多态性位点筛选和基因分型:从 NCBI、HapMap 等数据库中寻找和确认 TNFRSF 家族基因单核苷酸多态性(SNP)位点,选取在汉族人群中的

最小等位基因频率(MAF)>5%的SNP,并结合国内外文献报道,最终选取了rs1805034和rs2073617两个位点。应用TaqMan探针实时荧光定量PCR技术对位点进行基因分型。引物和探针由南京骥骛生物技术有限公司设计,引物和探针序列见表1。

**表1** 位点TNFRSF11A rs1805034和TNFRSF11B rs2073617探针和引物序列信息

位点	TaqMan-MGB探针/引物(5'~3')
rs1805034 (T>C)	P-C:HEX-TCCGATGCGGTTTGC-MGB
	P-T:FAM-ATCCGATGTGGTTTGC-MGB
	F:GCTGTACCTTCTTGGAAGAG R:ATCTATCAACCAACAGGCTCTTT
rs2073617 (T>C)	P-A:HEX-AGAAAGCTCCAGGATT-MGB
	P-G:FAM-AAAGCTCCAGGGTTA-MGB
	F:AACCTTGCACCTTTCTTTTTTAGGAA R:AGCCCGGTGGCTTTTTTTT

3. 统计学分析:采用EpiData 3.10软件建立数据库,采用Stata 15.0软件进行相关统计学分析。对照组、自限清除组和持续感染组之间一般人口学特征比较采用 $\chi^2$ 检验;拟合优度 $\chi^2$ 检验用于计算对照组的基因型分布是否符合Hardy-Weinberg平衡。根据4种遗传模型运用logistic回归分析两个位点与HCV感染转归的关系。分层分析用于控制混杂因素对分析结果的影响;采用Q检验确定亚组之间的异质性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 一般特征:对照组、自限清除组和持续感染组年龄和性别构成差异无统计学意义,3组AST、ALT水平、不同感染途径和基因型差异有统计学意义。位点rs1805034和rs2073617的基因型频率在对照组中符合Hardy-Weinberg平衡定律( $P$ 值分别为0.587和0.185),提示对照组人群具有代表性。见表2。

2. 候选基因位点与HCV感染转归结局的关系:在对照组和HCV感染组(包括自限清除组和持续感染组)之间比较候选等位基因频率,进行HCV遗传易感性分析。结果显示rs1805034和rs2073617与HCV易感性的关联均无统计学意义。在自限清除组和持续感染组之间进行比较,分析宿主感染HCV后对病毒的清除能力。共显性模型结果显示,与携带TNFRSF11B rs2073617 TT基因型的个体相比,携带CC基因的个体易发生HCV感染慢性化( $OR=1.517, 95\%CI: 1.055 \sim 2.181, P=0.024$ )。隐性模型结果显示,与携带rs2073617 TT或TC基因型的个体相比,携带CC基因的个体易发生HCV感染慢性化

**表2** HCV持续感染组、自限清除组和对照组之间人口学特征和临床特征的比较

变量	对照组 (n=1 486)	自限清除组 (n=494)	持续感染组 (n=749)	P值
年龄组(岁)				0.153
<50	561(37.75)	184(37.25)	312(41.66)	
≥50	925(62.25)	310(62.75)	437(58.34)	
性别				0.077
男	599(40.31)	193(39.07)	265(35.38)	
女	887(59.69)	301(60.93)	484(64.62)	
ALT(U/L)				<0.001
<40	1 394(94.77)	389(78.90)	432(57.83)	
≥40	77(5.23)	104(21.10)	315(42.17)	
AST(U/L)				<0.001
<40	1 397(95.10)	396(81.65)	442(59.89)	
≥40	72(4.90)	89(18.35)	296(40.11)	
感染途径				<0.001
透析	560(37.69)	91(18.42)	72(9.61)	
吸毒	181(12.18)	134(27.13)	140(18.69)	
有偿献血	745(50.13)	269(54.45)	537(71.70)	
HCV基因型				<0.001
1b型	-	42(27.63)	221(46.23)	
非1b型	-	110(72.37)	257(53.77)	
rs1805034				0.793
TT	690(47.82)	226(47.18)	332(46.37)	
TC	622(43.10)	201(41.96)	315(43.99)	
CC	131(9.08)	52(10.86)	73(9.64)	
rs2073617				0.171
TT	518(36.71)	176(37.53)	231(33.19)	
TC	654(46.35)	227(48.40)	333(47.84)	
CC	239(16.94)	66(14.07)	132(18.97)	

注:数据有缺失,括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%),构成比以实际人数进行计算;HCV基因型中非1b型包括基因型1a、2、3型及其他未知分型或混合型;AST:谷草转氨酶;ALT:谷丙转氨酶;-无数据

( $OR=1.435, 95\%CI: 1.033 \sim 1.996, P=0.032$ );相加模型显示,随着携带C等位基因个数的增加,个体发生HCV感染慢性化的风险亦可增加( $OR=1.204, 95\%CI: 1.013 \sim 1.431, P=0.035$ )。未发现TNFRSF11A rs1805034与HCV感染慢性化存在关联。见表3。

3. TNFRSF11B基因rs2073617位点多态性与HCV感染慢性化关联分层分析:分别以年龄、性别、ALT、AST、感染途径和HCV基因型作为分层因素,对rs2073617位点的基因型与HCV感染慢性化的关联进行分层分析,采用上一阶段分析中关联较明显的隐性模型进行关联性分析,结果见表4。携带rs2073617位点CC基因型的年龄≥50岁者发生HCV感染慢性化的风险增加( $OR=1.540, 95\%CI: 1.018 \sim 2.328, P=0.041$ );携带rs2073617位点CC基因型的男性发生HCV感染慢性化的风险增加( $OR=1.889, 95\%CI: 1.075 \sim 3.318, P=0.027$ );在HCV非1b基因型人群中,携带rs2073617位点CC基因型的个体发生HCV感染慢性化的风险亦增加

表3 TNFRSF11A和TNFRSF11B基因在持续感染组、自限清除组 and 对照组中的基因型分布

SNPs 位点 (基因型)	对照组 <sup>a</sup> (n=1 486)	自限清除组 <sup>a</sup> (n=494)	持续感染组 <sup>a</sup> (n=749)	对照组/病例组		自限清除组/持续感染组	
				OR值(95%CI)	P值	OR值(95%CI)	P值
rs1805034							
TT	690(47.82)	226(47.18)	332(46.37)	1.000		1.000	
TC	622(43.10)	201(41.96)	315(43.99)	1.057(0.894 ~ 1.249)	0.517	1.124(0.875 ~ 1.444)	0.360
CC	131(9.08)	52(10.86)	69(9.64)	1.190(0.898 ~ 1.577)	0.226	0.970(0.646 ~ 1.457)	0.882
显性模型				1.080(0.921 ~ 1.266)	0.345	1.093(0.862 ~ 1.385)	0.464
隐形模型				1.159(0.885 ~ 1.518)	0.284	0.917(0.621 ~ 1.352)	0.661
相加模型				1.078(0.954 ~ 1.217)	0.228	1.033(0.863 ~ 1.236)	0.724
rs2073617							
TT	518(36.71)	176(37.53)	231(33.19)	1.000		1.000	
TC	654(46.35)	227(48.40)	333(47.84)	1.062(0.889 ~ 1.269)	0.507	1.100(0.845 ~ 1.433)	0.479
CC	239(16.94)	66(14.07)	132(18.97)	1.067(0.842 ~ 1.352)	0.593	1.517(1.055 ~ 2.181)	0.024
显性模型				1.063(0.899 ~ 1.258)	0.473	1.193(0.929 ~ 1.532)	0.167
隐形模型				1.031(0.832 ~ 1.277)	0.782	1.435(1.033 ~ 1.996)	0.032
相加模型				1.038(0.926 ~ 1.164)	0.523	1.204(1.013 ~ 1.431)	0.035

注: logistic 回归分析调整因素为年龄、性别和感染途径; <sup>a</sup>数据有缺失, 括号外数据为人数, 括号内数据为构成比(%), 构成比以实际人数进行计算

表4 TNFRSF11B 基因 rs2073617 多态性与 HCV 感染慢性化关联分层分析

组别	对照组人数 (TT/TC/CC)	自限清除组人数 (TT/TC/CC)	持续感染组人数 (TT/TC/CC)	OR值(95%CI) <sup>a</sup>	P值 <sup>a</sup>	P值 <sup>b</sup>
年龄组(岁)						
<50	186/236/100	65/77/23	93/135/49	1.221(0.700 ~ 2.131)	0.481	0.520
≥50	332/418/139	111/150/43	138/198/83	1.540(1.018 ~ 2.328)	0.041	
性别						
男	201/259/93	75/84/22	67/121/47	1.889(1.075 ~ 3.318)	0.027	0.276
女	317/395/164	101/143/44	164/212/85	1.206(0.804 ~ 1.810)	0.366	
ALT(U/L)						
<40	485/619/224	146/177/48	142/185/72	1.414(0.944 ~ 2.117)	0.093	0.788
≥40	28/28/14	30/49/18	89/146/60	1.275(0.693 ~ 2.346)	0.435	
AST(U/L)						
<40	490/614/228	142/184/51	142/192/74	1.401(0.943 ~ 2.080)	0.095	0.667
≥40	22/32/10	29/39/15	85/136/56	1.181(0.617 ~ 2.262)	0.616	
感染途径						
透析	201/237/102	39/38/12	23/31/15	1.776(0.717 ~ 4.399)	0.214	0.611
吸毒	60/68/24	47/60/10	32/59/18	2.078(0.910 ~ 4.745)	0.082	
有偿献血	257/349/113	90/129/44	176/243/99	1.222(0.821 ~ 1.818)	0.324	
HCV 基因型						
1b型	-	15/20/5	64/93/38	2.051(0.617 ~ 6.818)	0.241	0.557
非1b型	-	41/55/7	85/118/37	3.808(1.291 ~ 11.237)	0.015	

注: 在分层的基础上, 采用上一阶段分析中关联较明显的隐性模型进行关联性分析, 在持续感染组与自限清除组之间进行比较; logistic 回归分析调整因素为年龄、性别和感染途径; <sup>a</sup>logistic 回归分析的 P 值(持续感染组与自限清除组比较); <sup>b</sup>异质性检验的 P 值

(OR=3.808, 95%CI: 1.291 ~ 11.237, P=0.015)。异质性检验结果显示各组之间均不存在显著异质性 (P>0.05)。

### 讨 论

丙肝作为感染慢性化程度较高的感染性疾病, 研究 TNFRSF11A、TNFRSF11B 基因多态性与 HCV 感染及转归的关系有助于更好地阐明 HCV 感染遗传学的生物学机制。本研究发现携带 TNFRSF11B rs2073617 C 等位基因的病例更易发生感染慢性化。

研究发现, TNFRSF11A/TNFRSF11/TNFRSF11B 通路的表达和分泌可以调控免疫细胞的生长、分化, 在免疫过程中发挥着重要作用, 例如 TNFRSF11A/TNFRSF11/TNFRSF11B 系统可以调控 TNFRSF11A 的表达水平, 进而影响体内淋巴结的形成、T、B 细胞的生长成熟过程和激活以及树突状细胞的生存、凋亡<sup>[7]</sup>。因此, 我们推测, 当 HCV 侵入机体后, TNFRSF11A/TNFRSF11/TNFRSF11B 系统参与重要的免疫调节, 进而影响 HCV 感染转归的结局。

位于 8 号染色体上的 TNFRSF11B 基因, 全长

29 kb,是包含5个外显子的单拷贝基因<sup>[8]</sup>。目前研究已经发现TNFRSF11B基因SNPs与炎症性疾病的发展密切相关<sup>[9-11]</sup>。rs2073617位点位于TNFRSF11B基因启动子区域,既往的研究表明,rs2073617位点的SNP与炎症性肠病和类风湿性关节炎等炎症相关疾病有关<sup>[6,12]</sup>。本研究结果显示,TNFRSF11B基因rs2073617位点突变基因型C是HCV慢性感染的危险基因型,其基因多态性可能在HCV感染的进展中起重要作用。在分层分析中,我们发现携带rs2073617位点突变基因型的≥50岁、男性和HCV非1b型人群更易形成HCV的慢性感染。进一步通过生物信息学预测发现,rs2073617的RegulomeDB评分为1d,表明该位点可以影响表达数量性状基因座(expression Quantitative Trait Loci,eQTL)、转录因子结合、结合模体和脱氧核糖核酸酶(deoxyribonuclease, DNase)活性峰值(<http://www.regulomedb.org/results>)。这些结果为进一步阐明rs2073617位点潜在的功能机制提供了一定的帮助。rs2073617可能通过影响TNFRSF11B基因的转录和表达功能,从而影响宿主免疫功能,最终影响HCV感染慢性化结局。

TNFRSF11A基因表达产物是内在造血细胞表面受体,可以刺激NF-κB受体激活,对T细胞和树突细胞有重要的调控作用,同时也可促进淋巴结发展<sup>[13]</sup>。本研究中调整年龄、性别和感染途径后,未发现rs1805034与HCV感染转归结局有统计学关联。

本研究存在局限性。因为选取了既往有无偿献血、吸毒和肾透析3种高危人群作为研究对象,使研究结果缺乏代表性。其次,本研究仅研究了两个SNP位点,需要开展更多的关联性和功能性研究来证明这一结论。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

[1] World Health Organization. Global hepatitis report 2017 [R]. Geneva: WHO, 2017.

[2] 樊圆圆,邵建国,黄鹏,等.核转录因子κB基因多态性与人群感染丙型肝炎病毒的关联性[J].中华流行病学杂志,2018,39(9):1261-1264. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.09.022.

Fan YY, Shao JG, Huang P, et al. Association between nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells genetic polymorphisms and HCV susceptibility among the Chinese population under high-risk[J]. Chin J Epidemiol, 2018, 39(9): 1261-1264. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.09.022.

[3] Whalen DM, Hymowitz SG. Shining LIGHT on functional promiscuity in the TNF and TNFR superfamilies [J]. Structure, 2014, 22(9): 1221-1222. DOI: 10.1016/j.str.2014.08.003.

[4] Saito K, Meyer K, Warner R, et al. Hepatitis C virus core protein inhibits tumor necrosis factor alpha-mediated apoptosis by a protective effect involving cellular FLICE inhibitory protein [J]. J Virol, 2006, 80(9): 4372-4379. DOI: 10.1128/JVI.80.9.4372-4379.2006.

[5] Pompili M, Biolato M, Miele L, et al. Tumor necrosis factor-α inhibitors and chronic hepatitis C: a comprehensive literature review [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(44): 7867-7873. DOI: 10.3748/wjg.v19.i44.7867.

[6] Zavala-Cerna MG, Moran-Moguel MC, Cornejo-Toledo JA, et al. Osteoprotegerin polymorphisms in a mexican population with rheumatoid arthritis and generalized osteoporosis: a preliminary report [J]. J Immunol Res, 2015, 2015: 376197. DOI: 10.1155/2015/376197.

[7] Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis [J]. Nature, 1999, 397(6717): 315-323. DOI: 10.1038/16852.

[8] Xue JB, Zhan XL, Wang WJ, et al. OPG rs2073617 polymorphism is associated with upregulated OPG protein expression and an increased risk of intervertebral disc degeneration [J]. Exp Ther Med, 2016, 12(2): 702-710. DOI: 10.3892/etm.2016.3342.

[9] Cai YM, Wang J, Wang QW, et al. Association of OPG gene polymorphism with susceptibility to rheumatoid arthritis in Chinese Han [J]. Immunol Lett, 2015, 165(2): 102-106. DOI: 10.1016/j.imlet.2014.07.011.

[10] Zhou J, Zhao Y. Osteoprotegerin gene (OPG) polymorphisms associated with peri-implantitis susceptibility in a Chinese Han population [J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 4271-4276. DOI: 10.12659/MSM.897592.

[11] Kadkhodazadeh M, Tabari ZA, Ardakani MR, et al. Analysis of osteoprotegerin (OPG) gene polymorphism in Iranian patients with chronic periodontitis and peri-implantitis. A cross-sectional study [J]. Eur J Oral Implantol, 2012, 5(4): 381-388. DOI: 10.1016/j.jds.2012.10.003.

[12] Krela-Kazmierczak I, Kaczmarek-Rys M, Szymczak A, et al. Bone metabolism and the c.-223C>T polymorphism in the 5' UTR region of the osteoprotegerin gene in patients with inflammatory bowel disease [J]. Calcif Tissue Int, 2016, 99(6): 616-624. DOI:10.1007/s00223-016-0192-9.

[13] Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function [J]. Nature, 1997, 390(6656): 175-179. DOI:10.1038/36593.

(收稿日期:2018-11-09)

(本文编辑:万玉立)