

# 中国人群 TNF- $\alpha$ -308 基因多态性与慢性 HBV 感染关联性的 Meta 分析

刘毅 郭珍 陈卿 王素萍

**【摘要】 目的** 探讨中国人群肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )基因启动子区 308 位点多态性与慢性 HBV 感染的关联性。**方法** 检索中外数据库于 2001 年 1 月至 2013 年 5 月公开发表的文献,纳入有关 TNF- $\alpha$ -308 基因多态性与慢性 HBV 感染关联的病例对照研究。对入选文献提取数据后,使用 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 11 项关于 TNF- $\alpha$ -308 基因多态性与慢性 HBV 感染关联的病例对照研究,其中病例组 1 872 人,对照组 1 471 人。Meta 分析结果表明:在全部遗传模型中均能观察到 A 等位基因的保护作用(A vs. G:  $OR=0.579, 95\%CI: 0.422 \sim 0.794$ ; GA vs. GG:  $OR=0.525, 95\%CI: 0.325 \sim 0.847$ ; AA vs. GG:  $OR=0.301, 95\%CI: 0.125 \sim 0.720$ ; GA + AA vs. GG:  $OR=0.490, 95\%CI: 0.309 \sim 0.777$ ; AA vs. GA + GG:  $OR=0.542, 95\%CI: 0.394 \sim 0.746$ )。进一步分层分析显示,中国北方人群中 TNF- $\alpha$ -308A 等位基因的表达可以显著降低其慢性 HBV 感染的风险,而在选择自愈型患者作为对照和使用 PCR 作为检测手段的研究中并未发现 A 等位基因的保护作用。**结论** 中国人群中 TNF- $\alpha$ -308 基因多态性与慢性 HBV 感染存在关联,携带 A 等位基因是慢性 HBV 感染的保护性因素。

**【关键词】** 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 基因多态性; 慢性 HBV 感染; Meta 分析

**Association of TNF- $\alpha$ -308 polymorphisms with risk of chronic HBV infection in the Chinese population: a Meta-analysis** Liu Yi, Guo Zhen, Chen Qing, Wang Suping. Department of Epidemiology, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China  
Corresponding author: Wang Suping, Email: spwang88@163.com  
This work was supported by a grant from the National "Twelfth Five-Year" Major Science and Technology Projects of China (No. 2012ZX10002001-003).

**【Abstract】 Objective** To explore the association between TNF- $\alpha$  gene 308 locus polymorphism and the risk of chronic HBV infection in Chinese population. **Methods** PubMed, Embase, CNKI and SinoMed database were searched for relevant articles published from January 2001 to May 2013. Case-control studies on TNF- $\alpha$ -308 polymorphism with chronic HBV infection in Chinese population were gathered with meta-analysis applied for calculation of pooled  $OR$  value (with 95%  $CI$ ) after data abstraction. **Results** Eleven case-control studies for the TNF- $\alpha$ -308 polymorphism with a total of 1 872 cases and 1 471 controls were included. Results from the overall meta-analysis indicated that -308A allele had a significant decreased risk of chronic HBV infection (A vs. G:  $OR=0.579, 95\%CI: 0.422-0.794$ ; GA vs. GG:  $OR=0.525, 95\%CI: 0.325-0.847$ ; AA vs. GG:  $OR=0.301, 95\%CI: 0.125-0.720$ ; GA + AA vs. GG:  $OR=0.490, 95\%CI: 0.309-0.777$ ; AA vs. GA + GG:  $OR=0.542, 95\%CI: 0.394-0.746$ ). In subgroup analyses by region, a significantly decreased risk seemed associated with -308A allele in population from northern China. When stratified by case type, control type and genotyping methods, there appeared no significant association between TNF- $\alpha$ -308A allele and chronic HBV infection in the studies when spontaneously recovered one's were used as controls and PCR used as its methodology. **Conclusion** TNF- $\alpha$ -308A allele seemed a protective factor for chronic HBV infection in the Chinese population.

**【Key words】** Tumor necrosis factor- $\alpha$ -308 gene; Polymorphisms; Chronic HBV Infection; Meta-analysis

HBV 感染者中约有 5% ~ 10% 可发展为慢性

HBV 感染<sup>[1-4]</sup>。有研究表明宿主遗传因素在 HBV 感染过程中发挥着重要作用,其中某些细胞因子基因多态性与 HBV 的易感性和感染结局存在显著关联<sup>[5,6]</sup>。如 TNF- $\alpha$  主要通过非细胞溶解性途径抑制和清除体内的 HBV。TNF- $\alpha$  不仅能够抑制 HBV 核

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.03.021

基金项目: 国家“十二五”重大传染病防治专项基金 (2012ZX10002001-003)

作者单位: 030001 太原, 山西医科大学公共卫生学院

通信作者: 王素萍, Email: spwang88@163.com

心启动子的转录活性,而且可通过激活NF- $\kappa$ B破坏HBV核衣壳的完整性,下调共价环状闭合DNA水平,从而抑制HBV转录并最终将其清除<sup>[7,8]</sup>。同时,TNF- $\alpha$ 能够与IFN- $\gamma$ 、IFN- $\alpha\beta$ 等多种细胞因子产生协同作用,共同抑制HBV mRNA的表达<sup>[9]</sup>。此外,TNF- $\alpha$ 还在HBV特异性CTL增殖过程中发挥重要作用<sup>[10]</sup>。TNF- $\alpha$ 基因位于人类第6号染色体长臂上,属于主要组织相容性复合体(MHC)Ⅲ类分子,其中启动子区308位点A等位基因的表达能够提高人体内TNF- $\alpha$ 分泌量<sup>[11]</sup>,提示其基因多态性可能与HBV的易感性及其体内清除过程有关。目前国内外已有多项关于TNF- $\alpha$ -308基因多态性与慢性HBV感染关联性的研究,但结果不尽一致。本研究应用Meta分析方法对以往研究结果进行综合定量评价,旨在探讨TNF- $\alpha$ -308基因与慢性HBV感染之间的关联性,为在人群中预测和防制慢性HBV感染提供依据。

## 资料与方法

1. 文献收集:以“tumor necrosis factor-alpha”、“TNF- $\alpha$ ”、“hepatitis B”、“HBV”、“polymorphism”、“SNP”为英文检索词,以“肿瘤坏死因子- $\alpha$ ”、“乙型肝炎病毒”、“多态性”为中文检索词,依次组合后通过计算机检索PubMed、Embase及中国知网(CNKI)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed),收集国内外关于TNF- $\alpha$ 基因多态性与HBV感染关联性的研究,并辅助以文献追溯法收集相关文献。检索语种包括英文中文,年限为2001年1月至2013年5月,末次检索时间为2013年6月4日。

### 2. 纳入和排除标准:

(1)纳入标准:①针对中国人群的病例对照研究[病例为HBV携带者、慢性乙型肝炎(乙肝)和/或乙型肝炎肝硬化患者,对照为健康人或自愈型感染者];②样本量(病例组和对照组具体人数)明确;③选用统一的诊断标准,研究目的和统计学方法相似;④研究的目的基因是TNF- $\alpha$ -308位点,并提供基因型分布频数或相关数据。

(2)排除标准:①综述类文献和重复发表文献;②非严格设计的病例对照研究;③研究目的基因不包括TNF- $\alpha$ -308位点;④研究对象为急性HBV感染者;⑤未给出基因频率,且无法补充。

3. 文献质量评价与数据提取:参照牛津循证医学中心文献严格评价项目(Oxfordcritical Appraisal Skill Program, OxfordCASP, 2004),从样本量是否充

足、诊断标准是否明确、病例及对照选取是否恰当、基因检测方法是否合理等方面评价纳入文献的质量。采用统一的资料提取表提取文献数据,包括第一作者姓名、发表年份、研究所在地区、研究对象种族、基因检测方法及病例组和对照组的来源、类型、例数及基因频率等。文献筛选、资料评价与数据提取工作均由2名研究者独立完成并交叉核对,不一致部分经讨论决定或交由第3人解决<sup>[12]</sup>。

4. 统计学分析:使用Excel 2003软件以 $\chi^2$ 值对每项研究中对照组的基因型分布进行Hardy-Weinberg(H-W)平衡计算,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。采用Stata 12.0软件进行统计分析。通过Q检验法计算P值和 $I^2$ [ $I^2=100\% \times (Q-df)/Q$ ]检验各研究间的统计学异质性,若 $P>0.10$ 且 $I^2<50\%$ 时采用固定效应模型(Mantel-Haensze法)合并OR值,否则采用随机效应模型(DerSimonian-Laird法)合并OR值;合并OR值的显著性检验采用Z检验法计算, $P<0.05$ 表示有统计学意义。通过Begg秩相关法和Egger's回归法检验发表偏倚, $P<0.1$ 时认为存在发表偏倚,并绘制相应的漏斗图。

## 结 果

1. 文献特征:共检出相关文献78篇,根据纳入和排除标准筛选,最终有11篇(英文4篇、中文7篇)文献纳入研究,共包括病例组1 872人,对照组1 471人<sup>[13-23]</sup>。按病例选取类型分层,研究对象为慢性乙肝患者有5篇,各型慢性HBV感染者有6篇;按对照选取类型分层,健康人作为对照有5篇,自愈型感染者作为对照有6篇;按地域因素分层,以我国南方人群为研究对象有5篇,北方人群为研究对象有6篇;按基因检测手段分层,采用PCR检测基因位点有3篇,聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)有6篇,基因芯片(gene chips)及等位基因特异引物聚合酶链反应(AS-PCR)各1篇。除文献[16, 18, 20]外,其他文献对照组基因型分布情况均符合H-W平衡(表1、2)。

2. TNF- $\alpha$ -308基因多态性与慢性HBV感染的关联:在全人群中A等位基因携带者慢性HBV感染发病风险显著低于G等位基因携带者( $P<0.05$ );GA、AA基因型携带者发病风险显著低于GG基因型携带者( $P<0.05$ );在显性模型和隐性模型中也均能观察到A等位基因的保护作用(均 $P<0.05$ )。按对照类型进行分层分析,在健康人群中,除GA基因型与GG基因型携带者比较差异无统计学意义( $P>$

表1 纳入文献一般特征

文献	年份	地区	民族	检测方法	病例组			对照组		
					来源	类型	例数	来源	类型	例数
[13]	2011	陕西	汉	PCR	医院	CI	198	人群	HC	280
[14]	2010	台湾	-	PCR	医院	CI	274	人群	SR	194
[15]	2009	上海	-	PCR-RFLP	医院	CI	109	人群	HC	119
[16]	2008	云南	汉	PCR-RFLP	医院	CI	102	人群	HC	49
[17]	2007	山东	-	gene chips	医院	CI	150	人群	SR	100
[18]	2006	北京	汉	PCR-RFLP	医院	CHB	196	医院	SR	143
[19]	2005	甘肃	汉	AS-PCR	医院	CHB	156	人群	HC	80
[20]	2005	北京	汉	PCR	医院	CHB	207	医院	SR	148
[21]	2005	北京	汉	PCR-RFLP	医院	CI	222	人群	HC	103
[22]	2004	湖北	汉	PCR-RFLP	医院	CHB	131	医院	SR	165
[23]	2004	湖南	-	PCR-RFLP	医院	CHB	127	人群	HC	90

注: - 原文未提及; CI=慢性HBV感染者, CHB=慢性乙肝患者; SR=自愈型感染者, HC=健康人

表2 纳入Meta分析文献TNF-α-308基因型与等位基因分布

文献	年份	病例组			对照组			病例组		对照组		H-W 检验
		GG	GA	AA	GG	GA	AA	G	A	G	A	
[13]	2011	179	19	0	251	28	1	377	19	530	30	>0.05
[14]	2010	221	38	15	154	39	1	480	68	347	41	>0.05
[15]	2009	145	18	6	71	38	10	308	30	180	58	>0.05
[16]	2008	96	3	3	44	0	5	195	9	88	10	<0.05
[17]	2007	45	75	30	6	59	35	165	135	71	129	>0.05
[18]	2006	179	15	2	128	10	5	373	19	266	20	<0.05
[19]	2005	182	16	2	129	10	5	380	20	268	20	>0.05
[20]	2005	46	72	38	4	48	36	164	148	56	120	<0.05
[21]	2005	203	19	0	83	20	0	425	19	186	20	>0.05
[22]	2004	125	6	0	143	22	0	256	6	308	22	>0.05
[23]	2004	107	20	0	80	10	0	234	20	170	10	>0.05

0.05)外,各遗传模型均可观察到A等位基因的保护作用(均 $P < 0.05$ );在自愈型感染者各遗传模型中未观察到该现象(均 $P > 0.05$ )。按病例类型分层分析,在选取各型慢性HBV感染者和仅选取慢性乙肝患者作为病例的研究中,A等位基因携带者与G等位基因携带者相比,慢性HBV感染发病风险均较低(均 $P < 0.05$ );而在其他遗传模型中两者不尽相同。按地域因素分层分析,在选取我国南方人群的研究中各遗传模型中均未观察到TNF-α-308基因多态性与慢性HBV感染间存在关联(均 $P > 0.05$ ),而在北方人群中A等位基因携带者慢性HBV感染风险显著降低(均 $P < 0.05$ )。按基因检测方法分层分析,使用PCR作为检测方法的研究中各遗传模型均未观察到A等位基因的保护作用(均 $P > 0.05$ );而在使用PCR-RFLP和其他技术作为检测方法的研究中,A等位基因携带者与G等位基因携带者相比,慢性HBV感染发病的风险较低(均 $P < 0.05$ )。见表3、图1~3。

3. 发表偏倚:对纳入Meta分析的11篇文献进行发表偏倚评价。漏斗图的形状未呈现明显的不对称分布; Egger's 检验分析结果表明各遗传模型中均未发现存在发表偏倚(均 $P > 0.05$ )。见图4。

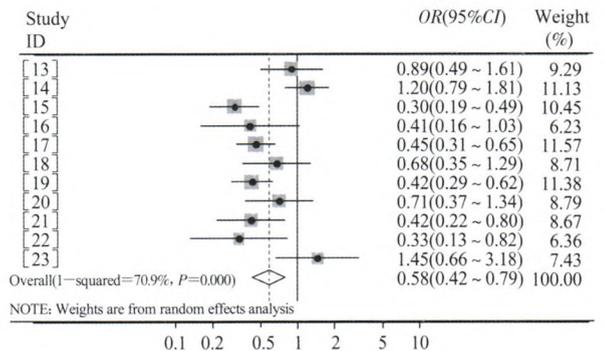


图1 中国人群TNF-α-308基因多态性与慢性HBV感染关联的Meta分析森林图(A vs. G)

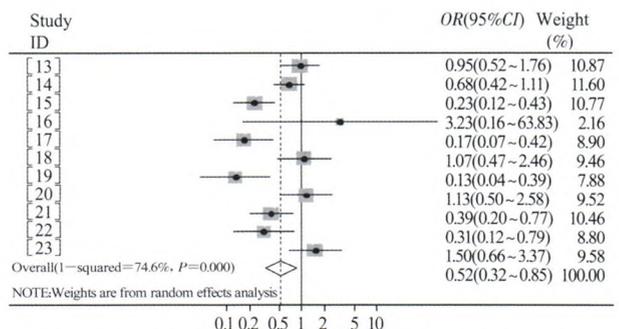


图2 中国人群TNF-α-308基因多态性与慢性HBV感染关联的Meta分析森林图(GA vs. GG)

表 3 TNF- $\alpha$ -308 基因多态性与慢性 HBV 感染的关联

分层因素	文献数	A vs. G (加性模型)		GA vs. GG (共显性模型)		AA vs. GG (共显性模型)		GA+AA vs. GG (显性模型)		AA vs. GA+GG (隐性模型)	
		OR 值(95%CI) <sup>a</sup>	P 值 <sup>b</sup>								
对照类型											
HC	6	0.531(0.343 ~ 0.824)	0.006	0.506(0.233 ~ 1.099)	0.000	0.181(0.095 ~ 0.345)	0.411	0.459(0.227 ~ 0.926)	0.000	0.428(0.269 ~ 0.679)	0.919
SR	5	0.640(0.401 ~ 1.022)	0.006	0.555(0.292 ~ 1.055)	0.008	0.429(0.078 ~ 3.095)	0.001	0.528(0.276 ~ 1.009)	0.003	0.690(0.181 ~ 2.630)	0.011
病例类型											
CHI	6	0.550(0.342 ~ 0.885)	0.000	0.447(0.247 ~ 0.809)	0.002	0.454(0.113 ~ 1.833)	0.002	0.445(0.242 ~ 0.820)	0.003	0.632(0.234 ~ 1.707)	0.026
CHB	5	0.614(0.391 ~ 0.965)	0.042	0.623(0.267 ~ 1.453)	0.001	0.150(0.068 ~ 0.330)	0.388	0.545(0.245 ~ 1.212)	0.001	0.420(0.254 ~ 0.694)	0.753
地域因素											
南方	5	0.600(0.290 ~ 1.242)	0.000	0.573(0.269 ~ 1.223)	0.002	0.820(0.101 ~ 6.694)	0.002	0.569(0.275 ~ 1.176)	0.001	0.921(0.121 ~ 6.999)	0.003
北方	6	0.519(0.423 ~ 0.636)	0.229	0.488(0.242 ~ 0.983)	0.000	0.141(0.077 ~ 0.259)	0.616	0.429(0.219 ~ 0.837)	0.000	0.439(0.302 ~ 0.639)	0.960
检测方法											
PCR	3	0.992(0.737 ~ 1.334)	0.361	0.831(0.587 ~ 1.176)	0.500	1.156(0.087 ~ 15.428)	0.016	0.907(0.654 ~ 1.257)	0.981	1.180(0.083 ~ 16.698)	0.013
PCR-RFLP	6	0.498(0.311 ~ 0.797)	0.021	0.574(0.587 ~ 1.176)	0.002	0.287(0.134 ~ 0.615)	0.997	0.509(0.286 ~ 0.906)	0.006	0.336(0.158 ~ 0.714)	0.885
其他	2	0.436(0.334 ~ 0.569)	0.806	0.151(0.075 ~ 0.304)	0.718	0.103(0.049 ~ 0.216)	0.772	0.132(0.067 ~ 0.262)	0.704	0.465(0.311 ~ 0.694)	0.996
合计	11	0.579(0.422 ~ 0.794)	0.000	0.525(0.325 ~ 0.847)	0.000	0.301(0.125 ~ 0.720)	0.005	0.490(0.309 ~ 0.777)	0.000	0.542(0.394 ~ 0.746)	0.119

注:GG 为野生基因型;GA 为杂合突变基因型;AA 为纯合突变基因型。<sup>a</sup>合并 OR 值及其 95%CI; <sup>b</sup> Q 检验 P 值

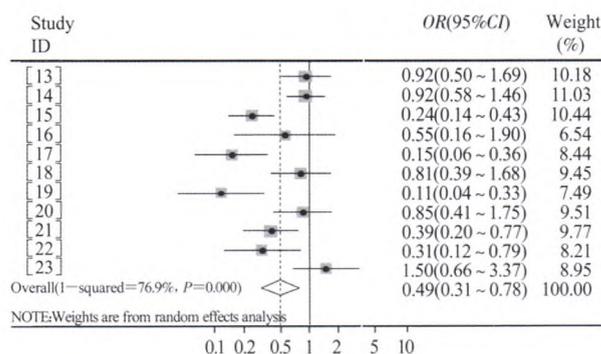


图 3 中国人群 TNF- $\alpha$ -308 基因多态性与慢性 HBV 感染关联的 Meta 分析森林图 (GA+AA vs. GG)

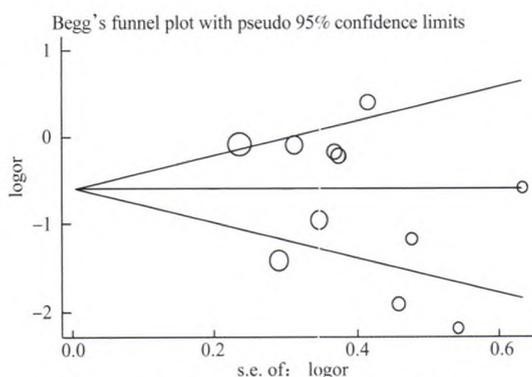


图 4 Meta 分析入选文献发表偏倚漏斗图 (GA+AA vs. GG)

### 讨论

TNF- $\alpha$  基因启动子区至少有 10 个位点存在单核苷酸多态性,其中 TNF- $\alpha$ -308 被认为是影响体内 TNF- $\alpha$  表达最重要的基因位点,其次是 -238、-857、-863 位点<sup>[24]</sup>。近年来学者针对

TNF- $\alpha$ -308 基因多态性在慢性 HBV 感染发生发展中的作用进行了大量研究,但仍存在很大争议。

本研究结果显示,在中国人群中携带 TNF- $\alpha$ -308A 等位基因是慢性 HBV 感染的保护因素。通过进一步分层分析,健康人中携带 A 等位基因的个体慢性 HBV 感染风险较低,说明 TNF- $\alpha$ -308A 等位基因的表达可能降低慢性 HBV 感染的易感性。在选择多种类型慢性 HBV 感染者作为病例组的研究中可以观察到 A 等位基因明显的保护作用,但在仅选取慢性乙肝患者作为病例的研究中并未发现类似结果,提示 TNF- $\alpha$ -308 基因多态性与慢性 HBV 感染的关系可能存在一定特异性,即在不同类型的慢性 HBV 感染中此作用可能存在差异。值得注意的是,在我国北方人群中各遗传模型均可观察到 TNF- $\alpha$ -308A 等位基因的保护作用,而在南方人群此关联并不显著,提示环境因素可能对 HBV 的易感与转归有重要影响。基因检测方法的差异可影响检测结果<sup>[25]</sup>。本研究结果显示采用 PCR 技术的研究中 TNF- $\alpha$ -308 基因与慢性 HBV 感染的关联并不明显,而采用 PCR-RFLP 和其他技术的研究中可观察到 A 等位基因的保护作用。

本研究存在局限性。首先不同类型的慢性 HBV 感染者(携带者、慢性乙肝、乙肝肝硬化)可能存在不同的基因型特点,但由于缺乏原始数据本研究未能进一步分析;其次部分纳入研究的对照组未进行性别和年龄匹配;而慢性 HBV 感染是一个遗传因素与环境因素相互作用的复杂过程,其发病机制可能存在基因-基因、基因-环境的交互作用,本文

仅针对 TNF- $\alpha$ -308 基因多态性进行 Meta 分析, 未进一步阐述其交互作用。因此, 在应用上述结果进行推论时仍需谨慎, 进一步的验证 TNF- $\alpha$ -308 与慢性 HBV 感染间的关联需要在中国人人群中开展大样本、同质性、设计严格的病例对照研究或者前瞻性研究。

### 参 考 文 献

- [1] Ott JJ, Steven GA, Groeger J. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity[J]. *Vaccine*, 2012, 30(12): 2212-2219.
- [2] Lavachy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures[J]. *J Viral Hepat*, 2004, 11(2): 97-107.
- [3] Chinese Society of Hepatology, Society of Infectious Disease. Diagnostic criteria for chronic hepatitis (2010) [J]. *Chin J Integrat Tradit West Med Liver Dis*, 2011, 21(2): 121-122. (in Chinese)  
中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎诊断标准(2010年版)[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2011, 21(2): 121-122.
- [4] Liu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China[J]. *Chin Med J*, 2009, 122(1): 3-4.
- [5] Guo XC, Zhang Y, Li J, et al. Strong influence of HLA-DP gene variants on development of persistent chronic HBV carriers in the Han Chinese population[J]. *Hepatology*, 2011, 53(2): 422-428.
- [6] Gou CY, Li HQ, Li Z, et al. Relationship between polymorphisms of TNF- $\alpha$  gene promoter region and HBV infection outcome[J]. *Chin J Public Health*, 2007, 23(1): 87-88. (in Chinese)  
勾春燕, 李洪权, 李卓, 等. TNF- $\alpha$  基因单核苷酸多态性与 HBV 感染结局[J]. *中国公共卫生*, 2007, 23(1): 87-88.
- [7] Romero R, Lavine JE. Cytokine inhibition of the hepatitis B virus core promoter[J]. *Hepatology*, 1996, 23(1): 17-23.
- [8] Puro R, Schneider RJ. Tumor necrosis factor activates a conserved innate antiviral response to hepatitis B virus that destabilizes nucleocapsids and reduces nuclear viral DNA[J]. *J Virol*, 2007, 81(14): 7351-7362.
- [9] Pasquetto V, Wieland SF, Uprichard SL, et al. Cytokine-sensitive replication of hepatitis B virus in immortalized mouse hepatocyte cultures[J]. *J Virol*, 2002, 76(11): 5646-5653.
- [10] Kasahara S, Ando K, Saito K, et al. Lack of tumor necrosis factor alpha induces impaired proliferation of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes[J]. *J Virol*, 2003, 77(4): 2469-2476.
- [11] Jang WH, Yang YI, Yea SS, et al. The -238 tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism is associated with decreased susceptibility to cancers[J]. *Cancer Lett*, 2001, 166(1): 41-46.
- [12] Ma MY, Ma ZB, Xu HY, et al. Effect of promoter polymorphism of organic cation transporter OCTN1/2 on the susceptibility to Crohns disease: a Meta-analysis[J]. *Chin J Epidemiol*, 2013, 34(3): 285-289. (in Chinese)  
马牧原, 马志斌, 徐洪雨, 等. 有机阳离子转运体 OCTN1/2 基因多态性与克罗恩病易感性的关系[J]. *中华流行病学杂志*, 2013, 34(3): 285-289.
- [13] Zhang GY, Zhu L, Han QY, et al. Altered TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  levels associated with PD1 but not TNF- $\alpha$  polymorphisms in patients with chronic HBV infection[J]. *Infect Genet Evol*, 2011, 11(7): 1624-1630.
- [14] Kao PC, Wu JF, Ni YH, et al. Tumour necrosis factor- $\alpha$  promoter region polymorphisms affect the course of spontaneous HBsAg clearance. *Liver Int*, 2010, 30(10): 1448-1453.
- [15] Jiang ZL, Zhang W, Zhang H, et al. Relationship between TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 and IL-10 genetic polymorphisms and posthepatitis B cirrhosis[J]. *World Chin J Digestol*, 2009, 17(31): 3263-3268. (in Chinese)  
姜在来, 张玮, 张辉, 等. TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 和 IL-10 基因多态性与乙型肝炎后肝硬化的关系[J]. *世界华人消化杂志*, 2009, 17(31): 3263-3268.
- [16] Tao DS, Yan XM, Guo Q. Study of the genetic polymorphisms of TNF- $\alpha$  promoter and the infection of HBV [J]. *J Kunming Med Univ*, 2008, 29(2): 45-50. (in Chinese)  
陶东升, 严新民, 郭强. 肿瘤坏死因子 $\alpha$ 基因启动子区基因多态性与 HBV 感染的研究[J]. *昆明医学院学报*, 2008, 29(2): 45-50.
- [17] Xing PX, Zou MJ, Xing QT, et al. Relationship between proinflammatory cytokine gene polymorphisms and diseases of HBV infection[J]. *J Shandong Univ (Health Sci)*, 2007, 45(12): 1229-1233. (in Chinese)  
邢培祥, 邹明瑾, 邢全台, 等. 前炎性细胞因子基因多态性与乙型肝炎病毒感染的相关性研究[J]. *山东大学学报*, 2007, 45(12): 1229-1233.
- [18] Du T, Guo XH, Zhu XL, et al. Association of TNF-alpha promoter polymorphisms with the outcomes of hepatitis B virus infection in Chinese Han population[J]. *J Viral Hepat*, 2006, 13(9): 618-624.
- [19] Mao XR, Chen H, Yue W, et al. Genetic association of Tumor Necrosis Factor (TNF)-alpha polymorphisms with hepatitis B in Gansu province [J]. *Chin J Clin Gastroenterol*, 2004, 17(6): 289-292. (in Chinese)  
毛小荣, 陈红, 岳伟, 等. TNF- $\alpha$ -308 基因多态性与甘肃地区乙型肝炎病毒感染的相关性研究[J]. *临床消化病杂志*, 2004, 17(6): 289-292.
- [20] Liu Y, Li JH, Du T, et al. Analysis of TNF- $\alpha$  promoter region polymorphisms in HBV carriers and chronic HB patients in Han population of north China [J]. *Basic Clin Med*, 2005, 25(12): 1147-1151. (in Chinese)  
刘英, 李俊红, 都特, 等. 中国北方汉族人群 HBV 携带者和慢性乙型肝炎患者 TNF- $\alpha$  基因启动子区单核苷酸多态性分析[J]. *基础医学与临床*, 2005, 25(12): 1147-1151.
- [21] Zhou YS, Wang FS, Liu MX, et al. Relationship between susceptibility of hepatitis B virus and gene polymorphism of tumor necrosis factor- $\alpha$  [J]. *World Chin J Digestol*, 2005, 13(2): 207-210. (in Chinese)  
周越塑, 王福生, 刘明旭, 等. 肿瘤坏死因子- $\alpha$  基因启动子区点突变与乙型肝炎相关[J]. *世界华人消化杂志*, 2005, 13(2): 207-210.
- [22] Zhang PA, Li Y, Xiang PX, et al. Association of TNF- $\alpha$  gene promoter polymorphisms with outcome of hepatitis B virus infection [J]. *World Chin J Digestol*, 2004, 12(9): 2086-2090. (in Chinese)  
张平安, 李艳, 向萍霞, 等. TNF- $\alpha$  基因启动子多态性与 HBV 感染转归的关系[J]. *世界华人消化杂志*, 2004, 12(9): 2086-2090.
- [23] Xu XW, Lu MH, Tan DM. Association between tumour necrosis factor gene polymorphisms and the clinical types of patients with chronic hepatitis B virus infection [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2005, 11(1): 52-56.
- [24] Skoog T, van't Hoof FM, Kallin B, et al. A common functional polymorphism (C->A substitution at position -863) in the promoter region of the tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) gene associated with reduced circulating levels of TNF-alpha [J]. *Hum Mol Genet*, 1999, 8(8): 1443-1449.
- [25] Yu CQ, Zhan SY. How to write high quality epidemiological research paper II. Genetic association studies and meta-analysis report specification [J]. *Chin J Epidemiol*, 2006, 27(8): 728-730. (in Chinese)  
余灿清, 詹思延. 如何撰写高质量的流行病学研究论文 第二讲 遗传关联性研究及其 Meta 分析的报告规范[J]. *中华流行病学杂志*, 2006, 27(8): 728-730.

(收稿日期: 2013-09-01)

(本文编辑: 张林东)