

## TNF- $\alpha$ 基因多态性与慢性乙型肝炎患者干扰素治疗前后 Th1/Th2 细胞因子水平变化相关性研究

于晓燕 秦波

**【摘要】** 目的 研究 TNF- $\alpha$ -238、308 基因多态性与慢性乙型肝炎患者干扰素治疗 6 个月前后 Th1/Th2 细胞因子水平变化的相关性,探讨乙型肝炎发病机制和治疗策略。方法 以接受  $\alpha$  干扰素正规治疗的 77 例慢性乙型肝炎患者作为研究对象,运用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)技术检测 77 例慢性乙型肝炎患者 TNF- $\alpha$ -238、-308 位点基因多态性,并用 ELISA 检测干扰素治疗前后血清细胞因子水平,最后根据患者不同应答水平及基因型分组分别进行统计分析。结果 (1)应答组治疗前血清 IL-2、IFN- $\gamma$  水平较无应答组高( $P < 0.05$ ),IL-10 水平较无应答组低( $P < 0.05$ ),IL-4 水平在应答组和无应答组间无显著性差异( $P > 0.05$ );(2)干扰素治疗 6 个月后应答组、无应答组 IL-2、IFN- $\gamma$  水平均升高( $P < 0.01$ ),IL-4、IL-10 水平均降低( $P < 0.01$ ),应答组 IL-2、IFN- $\gamma$  水平平均升高浓度高于无应答组( $P < 0.05$ ),IL-4、IL-10 水平平均降低浓度也高于无应答组( $P < 0.05$ );(3)治疗前 TNF- $\alpha$ -308G/A 基因型患者血清 IFN- $\gamma$  水平较 G/G 型高( $P < 0.05$ ),IL-2、IL-4、IL-10 水平在两种基因型间无显著性差异( $P > 0.05$ )。TNF- $\alpha$ -238G/G、G/A 基因型患者血清 IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-4 和 IL-10 水平均无显著性差异( $P > 0.05$ );(4)TNF- $\alpha$ -238G/G、G/A 基因型, TNF- $\alpha$ -308G/G、G/A 基因型各组间在干扰素治疗后 IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-4 和 IL-10 平均浓度变化无显著差异( $P > 0.05$ );(5)TNF- $\alpha$ -238、TNF- $\alpha$ -308 位点各基因型在  $\alpha$  干扰素治疗应答组和无应答组的分布差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。结论 (1)干扰素治疗不同应答水平与血清 Th1/Th2 细胞因子水平有关;(2)干扰素治疗后不同应答水平与治疗前后 Th1/Th2 细胞因子变化水平有关;(3)TNF- $\alpha$ -308 G/A 基因型可能与慢性乙型肝炎患者外周血高 IFN- $\gamma$  水平有关;(4) TNF- $\alpha$ -238、-308 位点基因多态性可能与干扰素治疗后 IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-4 和 IL-10 水平变化无关;(5)TNF- $\alpha$ -238、-308 基因多态性与干扰素治疗不同应答水平无相关性。

**【关键词】** 肿瘤坏死因子  $\alpha$ ; 基因多态性; 乙型肝炎;  $\alpha$  干扰素; 细胞因子

### The study on the association between polymorphisms of TNF- $\alpha$ and the

基金项目:重庆市卫生局科研项目基金资助(03-2-057)

作者单位:037000 南充市,四川省南充市中心医院(于晓燕);重庆医科大学第二医院感染科(秦波)

通讯作者:秦波 Email: cqqinbo@126.com

**alterations in concentration of cytokines of Th1/ Th2 after interferon- $\alpha$  treatment** YU Xiao-yan, QIN Bo. Department of Infectious Diseases, No. 2 Hospital Affiliated to Chongqing Medical College, Chongqing 400010, China

Corresponding author: QIN Bo, Email: cqqinbo@126.com

**【 Abstract 】 Objective** To study the association between -238G/A and -308G/A polymorphisms of TNF- $\alpha$  gene and the alterations in concentration of IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-4 and IL-10 secreted by CD4<sup>+</sup>T cell in PBMCs after interferon- $\alpha$  treatment, trying to find the mechanism of chronic hepatitis B and the treatment strategy. **Methods** The polymorphisms of TNF- $\alpha$ -238, -308 sites of seventy-seven patients with chronic hepatitis B and subjected to a standard course of treatment with interferon- $\alpha$  were detected by PCR-RFLP. Sera IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-4 and IL-10 were quantified by an ELISA kit. All the results were analyzed with SPSS (12.0) software. **Results** (1) The pre-treatment levels of IL-2, IFN- $\gamma$  were higher in responders than nonresponders ( $P < 0.05$ ), while the IL-10 was lower ( $P < 0.05$ ). There were no significant differences in IL-4 between the two groups ( $P > 0.05$ ); (2) After six months treatment with interferon- $\alpha$ , the levels of IL-2, IFN- $\gamma$  were higher than those from pre-treatment patients while the IL-4 and IL-10 decreased significantly after treatment ( $P < 0.05$ ). The average change extent of IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-4 and IL-10 before and after treatment in the responders was significantly higher than in the nonresponders ( $P < 0.05$ ); (3) The level of IFN- $\gamma$  was higher in -308 G/A genotype than -308 G/G genotype ( $P < 0.05$ ), but IL-2, IL-4, IL-10 were no significant differences in 308 G/A genotype and -308G /G genotype ( $P > 0.05$ ). The levels of IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-10 were no significant difference between -238 G/A genotype and -238 G/G genotype ( $P > 0.05$ ); (4) There were no significant differences in the average change levels of IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-4 and IL-10 before and after treatment with interferon- $\alpha$  in TNF- $\alpha$  -238G/G, G/A genotype and TNF- $\alpha$  -308 G/G, G/A genotype ( $P > 0.05$ ); (5) There were no significant differences in the distribution of the genotypic polymorphisms of TNF- $\alpha$  -238 and TNF- $\alpha$  -308 between responders and nonresponders which were treated with interferon- $\alpha$  ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** (1) The degree of response to interferon- $\alpha$  therapy correlated with the concentration of IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-10 from pretreatment PBMCs; (2) The degree of response to interferon- $\alpha$  therapy was related to the change level of IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-4 and IL-10 after treatment with interferon- $\alpha$ ; (3) TNF- $\alpha$ -308 G/A genotype correlated with the higher level of IFN- $\gamma$ , but there is no association with IL-2, IL-4 and IL-10. The level of IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-4 and IL-10 has no association with the genotypic polymorphisms of TNF- $\alpha$  -238; (4) The genotypic polymorphisms of TNF- $\alpha$  -238 and TNF- $\alpha$  -308 were not related to the change level of IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-4 and IL-10 after treatment with Interferon- $\alpha$ ;

(5) There was no relationship between the genotypic polymorphisms of TNF- $\alpha$ -238, -308 and the degree of response to interferon- $\alpha$  therapy in patients with chronic hepatitis B.

**【Key words】** Tumor necrosis factor- $\alpha$ ; Genetic polymorphism; Hepatitis B virus; Interferon- $\alpha$ ; Cytokine

$\alpha$  干扰素具有免疫调节和直接抗病毒作用,研究发现  $\alpha$  干扰素可以通过调节 Th1/Th2 表达水平而影响人体免疫应答。 $\alpha$  干扰素治疗效果受病毒本身以及机体遗传、免疫、环境等各方面影响,细胞因子便是其中的因素之一,TNF- $\alpha$  基因多态性可能对干扰素调节 Th1/Th2 细胞因子水平产生影响。

## 资料与方法

### 一、研究对象

为我院 2006 年至 2007 年间 77 例接受  $\alpha$ -1b 干扰素( $5 \times 10^6$  U/次,3 次/周,皮下/肌肉注射)治疗的慢性乙型肝炎患者,其中男性 56 例,女性 21 例,年龄 15 ~ 52 岁,诊断均符合 2000 年 10 月西安全国病毒性肝炎会议诊断标准。纳入标准:(1)  $2 \text{ ULN} \leq \text{ALT} \leq 10 \text{ ULN}$ , HBeAg 阳性,HBV DNA 定量  $\geq 10^5$  拷贝/ml;(2) 血清胆红素及白蛋白均正常;(3) 排除甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、戊型肝炎病毒等合并感染;(4) 排除治疗前 3 个月内应用糖皮质激素等影响免疫功能的药物;(5) 在治疗前和治疗期间均未用其它抗病毒药物。 $\alpha$  干扰素治疗 6 个月时的近期疗效判断标准<sup>[1]</sup>为:完全应答者:治疗后 ALT 恢复正常,HBV DNA 定量检测不到和 HBeAg/HBeAb 血清学转换;部分应答者:治疗后 ALT 恢复正常,HBV DNA  $< 10^5$  拷贝/ml,但无 HBeAg/HBeAb 血清学转换。无应答者:未达上述标准者。随访完成后统计完全应答者 13 人,部分应答者 35 人,无应答者 29 人。为了便于统计,我们将完全应答组和部分应答组合为应答组 48 人,与无应答组比较平均年龄相差不足 3 岁,性别分布、民族相同,患者间无血缘关系。

### 二、主要材料

IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-10 细胞因子检测试剂盒购自北京晶美生物工程有限公司,人类基因组 DNA 抽提试剂盒购自北京天为时代科技有限公司,PCR 扩增引物购自北京三博远志生物技术公司合成,PCR 扩增试剂、限制性片段长度多态性分析(RFLP)试剂购自大连宝生物工程公司。

### 三、方法

细胞因子测定采用酶联免疫吸附试验,TNF- $\alpha$  基因多态性检测采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)技术检测。

### 四、统计学处理

TNF- $\alpha$  基因型频率比较用  $\chi^2$  检验,IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-4 和 IL-10 检测结果以均数  $\pm$  标准差表示,细胞因子在各组间的比较采用  $t$  检验,数据处理均用 SPSS 12.0 统计软件。

## 结 果

### 一、TNF- $\alpha$ 基因多态性 PCR-RFLP 电泳分析

77例慢性乙型肝炎患者中, TNF- $\alpha$ -238 G/A 基因型为8例, TNF- $\alpha$ -308 G/A 基因型为6例, TNF- $\alpha$  基因启动子区-238 G 和-238 A 基因频率分别为94.8%和5.2%, 启动子区-308 G 和-308 A 基因频率分别为96.1%和3.9%。研究者中未发现-238 A/A、-308 A/A 突变纯合子个体(图1,2)。

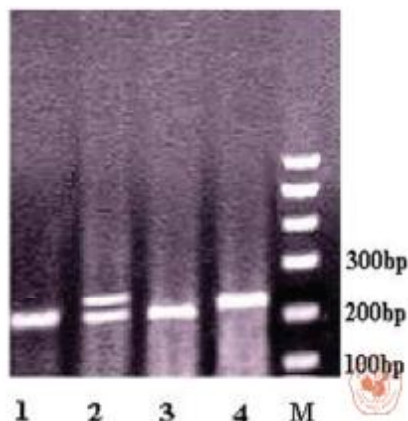


图1 TNF- $\alpha$  启动子区-238 nt 基因多态性 PCR-RFLP 电泳分析

1,3. 野生型纯合子(G/G); 2. 突变型杂合子(G/A); 4. 酶切前 PCR 产物; M. DNA Marker

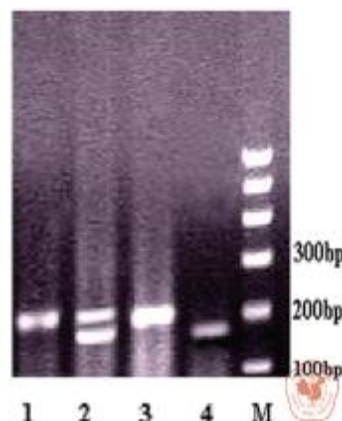


图2 TNF- $\alpha$  启动子区-308 nt 基因多态性 PCR-RFLP 电泳分析

1,3. 酶切前 PCR 产物; 2. 突变型杂合子(G/A); 4. 野生型纯合子(G/G); M. DNA Marker

### 二、干扰素治疗不同应答组治疗前外周血 IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-10 水平比较

血清 IL-2、IFN- $\gamma$  水平在应答组高于无应答组( $P < 0.05$ ), IL-10 水平在应答组比无应答组低( $P < 0.01$ ), 治疗前 IL-4 水平在各组间无显著差异( $P > 0.05$ ), 见表1。

表1 干扰素治疗应答组和无应答组治疗前外周血清细胞因子表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)

	IL-2	IFN- $\gamma$	IL-4	IL-10
应答组	14.29 $\pm$ 9.43	23.28 $\pm$ 12.78	9.76 $\pm$ 6.60	21.54 $\pm$ 14.63
无应答组	9.45 $\pm$ 7.41	15.26 $\pm$ 9.13	8.60 $\pm$ 4.71	35.22 $\pm$ 22.68

### 三、干扰素治疗前后不同应答组外周血 IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-10 变化水平比较

77例慢性乙型肝炎患者接受干扰素治疗6个月后, 血清中 IL-2、IFN- $\gamma$  水平浓度均升高( $P < 0.01$ ), IL-4、IL-10 平均浓度均降低( $P < 0.01$ ), 见表2。不同应答组平均变化浓度比较显示应答组 IL-2、IFN- $\gamma$  水平平均升高浓度高于无应答组( $P < 0.05$ ), IL-4、IL-10 水平平均降低浓度也高于无应答组( $P < 0.05$ ) 见表3。

**表2** 干扰素治疗前后细胞因子表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)

	IL-2	IFN- $\gamma$	IL-4	IL-10
治疗前	12.47 $\pm$ 8.99	20.26 $\pm$ 12.12	9.32 $\pm$ 5.95	26.69 $\pm$ 19.14
治疗后	17.21 $\pm$ 9.25	25.74 $\pm$ 19.40	6.57 $\pm$ 5.18	17.73 $\pm$ 15.01

**表3** 应答组与无应答组干扰素治疗前后细胞因子平均变化比较( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)

	IL-2	IFN- $\gamma$	IL-4	IL-10
应答组	6.97 $\pm$ 12.41	9.47 $\pm$ 19.45	3.91 $\pm$ 8.60	11.44 $\pm$ 13.43
无应答组	1.68 $\pm$ 8.47	1.37 $\pm$ 10.26	0.60 $\pm$ 5.22	4.54 $\pm$ 10.14

#### 四、TNF- $\alpha$ -238、-308 不同基因型患者治疗前外周血 IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-10 水平比较

治疗前 TNF- $\alpha$ -238G/G、G/A 及 TNF- $\alpha$ -308G/G、G/A 基因型患者外周血清中 IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-10 水平比较结果显示 TNF- $\alpha$ -308G/A 基因型患者外周 IFN- $\gamma$  水平较 G/G 基因型高 ( $P < 0.05$ ), TNF- $\alpha$ -238G/A、G/G 基因型患者外周血清 IFN- $\gamma$  水平无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。TNF- $\alpha$ -238、-308 各基因型慢性乙型肝炎患者外周血清 IL-2、IL-4、IL-10 水平无显著差别 ( $P > 0.05$ ), 见表4、表5。

**表4** 治疗前 TNF- $\alpha$ -238G/G、G/A 基因型外周血清细胞因子表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)

	IL-2	IFN- $\gamma$	IL-4	IL-10
G/G 组	12.50 $\pm$ 8.51	20.70 $\pm$ 12.50	9.51 $\pm$ 6.08	26.71 $\pm$ 19.21
G/A 组	12.15 $\pm$ 13.20	16.44 $\pm$ 7.26	7.75 $\pm$ 4.71	26.58 $\pm$ 19.83

**表5** 治疗前 TNF- $\alpha$ -308G/G、G/A 基因型外周血清细胞因子表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)

	IL-2	IFN- $\gamma$	IL-4	IL-10
G/G 组	12.70 $\pm$ 9.21	19.39 $\pm$ 12.01	9.26 $\pm$ 5.79	26.82 $\pm$ 18.55
G/A 组	9.71 $\pm$ 5.67	30.52 $\pm$ 8.81	10.11 $\pm$ 8.24	25.13 $\pm$ 27.37

#### 五、TNF- $\alpha$ -238、-308 不同基因型患者干扰素治疗后 IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-10 变化水平比较

77 例慢性乙型肝炎患者接受干扰素治疗 6 个月后, TNF- $\alpha$ -238G/G、G/A 基因型以及 TNF- $\alpha$ -308G/G、G/A 基因型患者治疗前后 IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-4 和 IL-10 平均变化浓度比较无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。

#### 六、TNF- $\alpha$ 基因多态性在干扰素治疗不同应答组人群中的分布

77 例慢性乙型肝炎患者中, TNF- $\alpha$  基因启动子区-238 G 和-238 A 基因频率分别为 94.8% 和 5.2%, 启动子区-308 G 和-308 A 基因频率分别为 96.1% 和 3.9%。研究者中未发现-238 A/A、-308 A/A 突变纯合子个体。接受干扰素正规治疗 6 个月后应答组与无应答组 TNF- $\alpha$ -238、-308 位突变基因频率见表6、表7。结果显示, 各组间突变基因频率无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。

**表 6** 干扰素治疗应答组和无应答组 TNF- $\alpha$ -238 位点基因分布

分组	G/G	G/A	突变基因频率(%)
应答组	42	6	7.14
无应答组	27	2	3.70

**表 7** 干扰素治疗应答组和无应答组 TNF- $\alpha$ -308 位点基因分布

分组	G/G	G/A	突变基因频率(%)
应答组	45	3	3.33
无应答组	26	3	5.77

## 讨 论

乙型肝炎在我国流行广泛,危害严重。多数学者认为,宿主的免疫反应在很大程度上决定 HBV 感染的结局,机体的免疫功能可能成为乙型肝炎患者治疗效果及预后的一项指标。

$\alpha$  干扰素是目前治疗乙型肝炎病毒感染最常用的抗病毒药物之一,主要由 B 淋巴细胞、中性粒细胞和巨噬细胞产生,其具有抗病毒和免疫调节两方面作用。以上两种清除 HBV 的作用机制都很重要,如宿主缺乏对 HBV 的免疫应答,干扰素仅能暂时抑制病毒复制,而不能清除细胞核内的复制模板 HBV cccDNA,停药后病毒可以再度复制,只有干扰素充分激发机体免疫,才可获得持续病毒学应答(SVR),阻止 HBV 相关肝病的进展。研究发现,慢性乙型肝炎患者外周血淋巴细胞中 Th1/Th2 细胞因子的表达水平与  $\alpha$  干扰素的疗效密切相关,发现  $\alpha$  干扰素可以通过调节 Th1/Th2 细胞因子的表达水平而影响人体免疫应答发挥治疗作用<sup>[2]</sup>。

我们检测了代表 Th1 细胞的细胞因子 IFN- $\gamma$ 、IL-2,以及代表 Th2 细胞的 IL-4、IL-10,其结果显示,患者的 IFN- $\gamma$ 、IL-2 水平在  $\alpha$  干扰素治疗 6 个月后较治疗前升高,IL-4、IL-10 水平在治疗 6 个月后下降,而应答组细胞因子变化水平较无应答组高;结果同时显示干扰素治疗效果尚与慢性乙型肝炎患者治疗前 IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-10 水平细胞因子水平相关,IFN- $\gamma$ 、IL-2 水平高以及 IL-10 水平低者治疗效果较好。

TNF 是一种促炎细胞因子,主要由单核/巨噬细胞分泌,包括 TNF- $\alpha$  和 TNF- $\beta$  两种。TNF- $\alpha$  具有多种生物学效应,适量 TNF- $\alpha$  可调整机体的免疫及代谢作用,增强人体对入侵病毒等的抵抗力,对维持机体内部环境的稳定状态及抵制各种致病因子具有重要意义,而过量 TNF- $\alpha$  则可导致各种病理改变<sup>[3]</sup>。

TNF 基因簇具有多种多态性,包括单个核苷酸多态性(SNPs)、微卫星多态性及限制性片段长度多态性<sup>[4]</sup>,已报道的 SNPs 大部分位于 TNF- $\alpha$  启动子内。Kroeger 等<sup>[5]</sup>研究 TNF- $\alpha$ -308G/A 多态性对 TNF 转录的影响,发现含 TNF- $\alpha$  A 等位基因的重组体转录水平比含 TNF- $\alpha$  G 等位基因的重组体高 2 倍。关于 TNF- $\alpha$  表达调控机制的研究发现,包含 TNF- $\alpha$  基因-308 位点一段长 10 bp 的 DNA 片段可能是激活子蛋白-2(AP-2)的识别序列,当-308 位点是 G 等位基因时,AP-2 可以识别该序列并与之结合;若发生 G $\rightarrow$ A 替换,AP-2 无法识别该序列;TNF- $\alpha$  基因

多态性可能通过影响 TNF 的表达产量,并与个体对感染性疾病的易感性、发展及预后相关,其对于 HBV 感染的影响已有较多相关研究证实<sup>[6]</sup>。

虽然干扰素对 HBV、HCV 相关肝病都有不同程度的疗效,但是疾病复发以及长期应用后失效构成了干扰素治疗的最大缺陷。研究发现 TNF- $\alpha$  可使肝细胞干扰素信号通路中的信号转导活化因子(signal transducer and activator of transcription-1, STAT1)分子的磷酸化水平显著下降,从而影响干扰素疗效<sup>[7]</sup>。因此,调控 TNF- $\alpha$  表达水平的 TNF- $\alpha$  基因多态性可能对干扰素疗效产生影响。Dai 等<sup>[8]</sup>研究 TNF- $\alpha$  基因多态性在干扰素与利巴韦林联合治疗丙型肝炎中的作用,发现 TNF- $\alpha$ -308 A 等位基因与干扰素持久应答相关。

我们将全部 77 例接受  $\alpha$  干扰素治疗的慢性乙型肝炎患者治疗前后 IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-4 和 IL-10 表达水平的平均变化按 TNF- $\alpha$ -238G/G、G/A 及 TNF- $\alpha$ -308G/G、G/A 基因型分组分别进行统计学分析。TNF- $\alpha$ -238G/G、G/A 及 TNF- $\alpha$ -308G/G、G/A 基因型患者治疗前后 IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-10 差异平均浓度比较,无显著性差异( $P > 0.05$ ),表明干扰素治疗后 Th1/Th2 细胞因子的表达水平变化和 TNF- $\alpha$ -238、-308 位点基因多态性无相关性。由于慢性乙型肝炎本身存在 Th1/Th2 细胞的不平衡,某些免疫基因因素可能对其产生影响,所以我们比较了 TNF- $\alpha$ -238、-308 位点不同基因型乙型肝炎患者治疗前外周血 IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-10 水平的差异,显示 TNF- $\alpha$ -308G/A 血清中的 IFN- $\gamma$  高于 G/G 基因型,提示 TNF- $\alpha$ -308 位点基因多态性可能与外周血 IFN- $\gamma$  水平有关。

由于 TNF- $\alpha$  基因多态性与 MHC 的某些单倍体有连锁不平衡,同时乙型肝炎是一种由遗传、机体免疫和环境因素共同作用所致的复杂的感染性疾病,抗病毒治疗受到上述各方面因素的限制,因此 TNF- $\alpha$  基因多态性在抗病毒治疗中是起重要作用、辅助作用或是与其它因素协同作用,尚有待进一步明确。

#### 参 考 文 献

- 1 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华肝脏病杂志, 2005, 13: 881-891.
- 2 赵彩彦, 刘金星, 李跃林, 等. 干扰素治疗慢性病毒性肝炎前后细胞因子的变化. 中国免疫学杂志, 2001, 17: 327-330.
- 3 Odeh M, Sabo E, Srugo I, et al. Serum levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  correlate with severity of hepatic encephalopathy due to chronic liver failure. *Liver International*, 2004, 24: 110-114.
- 4 Hajeer AH, Hutchinson IV. TNF-alpha gene polymorphism: clinical and biological implications. *Microsc Res Tech*, 2000, 50: 216-228.
- 5 Kroeger KM, Abraham LJ. Identification of an AP-2 element in the -323 to -285 region of the TNF-alpha gene. *Biochem Mol Biol Int*, 1996, 40: 43-46.
- 6 Li HQ, Li Z, Liu Y, et al. Association of polymorphism of tumor necrosis factor-alpha gene promoter region with outcome of hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*, 2005, 11: 5213-5217.
- 7 Hong F, Nguyen VA, Gao B, et al. Tumor necrosis factor alpha attenuates interferon alpha signaling in the liver: involvement of SOCS3 and SHP2 and implication in resistance to interferon therapy. *FASEB J*, 2001, 15: 1595-1597.
- 8 Dai CH, Chuang WL, Chuang WY, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  promoter polymorphism at position -308 predicts response to combination therapy in hepatitis C virus infection. *J Infect Dis*, 2006, 193: 98-101.

(收稿日期: 2007-08-28)

(本文编辑: 王丹静)

于晓燕, 秦波. TNF- $\alpha$  基因多态性与慢性乙型肝炎患者干扰素治疗前后 Th1/Th2 细胞因子水平变化相关性研究, 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2008, 2(1): 64-70.