

# 宿主免疫系统 *IL-2*、*TNF-α* 基因启动子多态性与丙型肝炎病毒慢性感染的相关性研究<sup>\*</sup>

许秀雯, 李莹, 童绍勇, 姚宇峰, 俞建昆, 史荔, 孙明波<sup>\*\*</sup>

(中国医学科学院北京协和医学院医学生物学研究所 云南省重大传染病疫苗研发重点实验室, 云南昆明 650118)

**[摘要]** 目的: 探讨白细胞介素 2 (*IL-2*) 以及肿瘤坏死因子- $\alpha$  (*TNF-α*) 基因启动子 SNP 位点与丙型肝炎病毒 (HCV) 慢性感染的相关性。方法: 选择云南地区汉族人群 HCV 慢性感染患者 380 例, 健康体检人群 367 例, 采用 TaqMan 探针基因分型方法对 *IL-2* 基因启动子 SNPs rs2069762, rs2069763 和 rs4833248, 以及 *TNF-α* 基因启动子 SNPs rs1800629, rs3093668 和 rs3093726 进行基因分型, 并构建单倍型, 统计 *IL-2* 和 *TNF-α* 多态性位点的等位基因频率与基因型频率、单倍型频率, 分析 SNPs 及单倍型与 HCV 慢性感染的相关性。结果: *IL-2* 基因启动子中, 病例组和对照组相比, SNPs rs2069762 基因型差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ,  $OR = 0.864$ , 95%  $CI$  为 0.700 ~ 1.066), 病例组 CC 基因型频率高于对照组 ( $P < 0.05$ ), rs2069763 等位基因差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ,  $OR = 1.234$ , 95%  $CI$  为 1.007 ~ 1.513), 病例组等位基因 G 频率高于对照组 ( $P < 0.05$ ), rs4833248 基因型和等位基因频率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), rs2069762/rs2069763/rs4833248 单倍型 ATG 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ,  $OR = 0.812$ , 95%  $CI$  为 0.662 ~ 0.996), 病例组单倍型 ATG 频率低于对照组 ( $P < 0.05$ ); *TNF-α* 基因启动子 SNPs rs1800629, rs3093668 和 rs3093726 基因型、等位基因型和单倍型频率, 在病例组和对照组中差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论: 在云南汉族群体中, *IL-2* 基因启动子 SNPs rs2069762 CC 基因型和 rs2069763 G 等位基因可能是 HCV 慢性感染的易感因素, rs2069762/rs2069763/rs4833248 单倍型 ATG 可能是 HCV 慢性感染的保护性因素; *TNF-α* 基因启动子 SNPs rs1800629, rs3093668 和 rs3093726 与 HCV 慢性感染没有相关性。

**[关键词]** 云南; 肝炎病毒, 丙型; 感染; 单核苷酸多态性; 白细胞介素 2; 肿瘤坏死因子  $\alpha$

**[中图分类号]** R512.63; R34-33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2015)06-0571-05

## Correlation Study among Host Immune System *IL-2*, *TNF-α* Gene Promoter Polymorphisms and HCV Chronic Infection

XU Xiuwen, LI Ying, TONG Shaoyong, YAO Yufeng, YU Jiankun, SHI Li, SUN Mingbo

(Yunnan Province Key Laboratory of Severe Infectious Disease Vaccine Research and Development,  
China Medical Institute & Peking Union Medical College, Kunming 650118, Yunnan, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the correlation among HCV chronic infection and SNPs in *IL-2* and *TNF-α* gene promoter. **Method:** A total of 380 patients with HCV chronic infection and 367 Healthy controls of Yunnan Han people were selected. TaqMan probe genotyping was applied to detect the *IL-2* gene promoter SNP rs2069762, rs2069763 and rs4833248, coupled with *TNF-α* gene promoter SNP rs1800629, rs3093668, rs3093726, then constructing haplotype. Estimating allele frequency and genotype frequency, and haplotype frequency of *IL-2* and *TNF-α* SNP. Then analyzing correlation between SNPs and haplotype AGT and HCV chronic infection. **Results:** Concerning *IL-2* gene promoter of infection group and control group, SNP rs2069762 genotypic variation showed significant difference ( $P < 0.05$ ,  $OR = 0.864$ , 95%  $CI$ : 0.700 ~ 1.066), and allele frequency of genotype CC in

<sup>\*</sup> [基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81160197); 吴阶平医学基金项目 (300.6750.13395)

<sup>\*\*</sup> 通信作者 E-mail: smb@imhams.com.cn

网络出版时间: 2015-06-10 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20150610.1740.029.html>

HCV chronic infection patients was higher than that of control group ( $P < 0.05$ ); the rs2069763 allele showed a significant difference ( $P < 0.05$ ,  $OR = 1.234$ , 95%  $CI: 1.007 \sim 1.513$ ) and the allele G frequency of infection group was higher than that of control group ( $P < 0.05$ ); the genotype and allele frequency of rs4833248 displayed no significant difference ( $P > 0.05$ ); rs2069762/ rs2069763/ rs4833248 haplotype ATG showed significant difference ( $P < 0.05$ ,  $OR = 0.812$ , 95%  $CI: 0.662 \sim 0.996$ ) and haplotype ATG frequency of infection group was lower than control group ( $P < 0.05$ ). Genotype, allele and haplotype frequency of rs1800629, rs3093668, rs3093726 in TNF- $\alpha$  had no statistical significance in both groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusions:** For Han people in Yunnan province, the rs2069762 genotype CC and rs2069763 allele G in IL-2 are potential predisposing factors of HCV chronic infection. rs2069762/ rs2069763/ rs4833248 haplotype ATG might play a protective role in HCV chronic infection. SNP rs1800629, rs3093668, rs3093726 in TNF- $\alpha$  gene promoter show no correlation with HCV chronic infection.

[**Key words**] Yunnan; hepatitis C virus; infection; single nucleotide polymorphism; interleukin-2; tumor necrosis factor- $\alpha$

丙型肝炎是由丙型肝炎病毒 (hepatitis C Virus, HCV) 感染引起的疾病。HCV 感染后, 20% ~ 30% 的急性感染者可自发清除 HCV, 其余感染者都将发展为慢性持续性感染, 并最终发展为肝硬化 (15% ~ 20%) 和肝细胞癌 (1% ~ 4%)<sup>[1]</sup>。研究表明, 在 HCV 感染后的炎症反应及在抗感染的宿主机体免疫应答过程中, 肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 (interleukin, IL)-2、IL-10、IL-12 等细胞因子可通过介导不同的免疫反应, 导致病毒清除、持续感染或肝脏损伤等不同结果<sup>[2-6]</sup>。炎症因子及调控细胞因子平衡的个体差异在某种程度上取决于细胞因子基因调控区的等位基因多态性, 这些多态性可影响细胞因子的表达, 从而在 HCV 清除及持续感染中发挥重要作用<sup>[7-8]</sup>。TNF- $\alpha$  是由主要组织相容性抗原 (MHC) III 类基因编码的多功能免疫调控因子, 它能募集和激活巨噬细胞、NK 细胞和 T 细胞, 从而产生免疫调节及抗病毒细胞因子, 促进肝细胞炎症反应、介导肝细胞损伤及慢性肝炎。研究表明, TNF- $\alpha$  基因启动子单核苷酸多态性位点 (single nucleotide polymorphism sites, SNPs)-238 和-308 与 TNF- $\alpha$  的表达水平相关<sup>[9-10]</sup>。IL-2 是由活化的 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞产生的具有广泛生物活性的细胞因子, 是所有 T 细胞亚群的生长因子, 并可促进活化 B 细胞增殖, 为调控免疫应答的重要因子。研究表明, IL-2 的表达水平在中度及重度肝硬化及肝癌中高于正常对照, 与丙肝的分级相关, 且 IL-2 启动子基因-330 SNP 与 HCV 的持续存在相关<sup>[11-13]</sup>。本研究选择 IL-2 基因启动子 SNP rs2069762、

rs2069763 和 rs4833248, 以及 TNF- $\alpha$  基因启动子 SNPrs1800629、rs3093668 和 rs3093726, 探讨其基因及单倍型与慢性 HCV 感染的遗传易感性的关联。

## 1 材料与方法

### 1.1 标本来源

选择 380 名 HCV 慢性感染者作为病例组, 按照中华医学会肝病学会和传染病与寄生虫病学会 2011 年制定的《丙型肝炎防治指南》确定 HCV 感染, 实验室检查指标 ALT、AST、抗 HCV、HCV RNA 等检测阳性, 并排除其他肝炎的患者。选择健康个体 367 名为对照组。健康对照的纳入标准为 HCV 诊断及实验室检查指标 ALT、AST、抗 HCV、HCV RNA 等正常。病例组年龄 (44.22  $\pm$  12.40) 岁, 对照组 (44.75  $\pm$  9.21) 岁; 病例组男性 207 (54.47%) 例, 女性 173 例 (45.53%); 对照组男性 187 例 (50.95%), 女性 180 例 (49.05%)。两组间性别比例和年龄分布差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。所有参加者均是为居住于云南地区的彼此无血缘关系汉族个体。患者均知情同意。

### 1.2 方法

**1.2.1 样品处理** 采集空腹静脉血 5 mL, 用 EDTA 或肝素抗凝, 使用 AxyPrep 血基因组 DNA 小量试剂盒提取 DNA。

**1.2.2 IL-2 及 TNF- $\alpha$  基因 SNP 位点基因分型** 采用实时荧光定量 PCR 法进行 SNP 分型。由 Ap-

plied Biosystems 公司定制合成 *IL-2* 基因启动子 SNP rs2069762 ( - 330, A > C )、rs2069763 ( - 34, G > T) 和 rs4833248 ( - 2811, G > A ), *TNF-α* 基因启动子 SNPrs1800629 ( - 308, G > A )、rs3093668 ( G > C) 和 rs3093726 ( T > C) 位点的引物及 TaqMan 探针。针对每个 SNP 位点所设计的两条探针分别用 VIC 和 FAM 进行荧光标记。罗氏 LightCycler480 实时荧光定量 PCR 仪检测 SNP 位点, LCS480 1.5.1.62 软件进行基因分型。PCR 反应体积为 20 μL ,反应条件:95 ℃ 10 min 预变性, 92 ℃ 15 s 变性,60 ℃ 1 min 退火,共 40 个循环, 40 ℃ 5 min 延伸。以 3 个已知基因型(野生纯合子、突变纯合子、杂合子)的标准样品作为对照,采用测序的方法对 TaqMan 分型结果进行验证。针对各个 SNP 位点,应用 DNASTAR 软件设计 6 对引物,引物合成及 PCR 产物测序在上海生工生物技术有限公司完成。

1.3 统计学分析

Hardy-Weinberg 平衡检验基因型频率的代表性,以各基因型的个体数计算各基因型和等位基因频率,经  $\chi^2$  检验检测健康对照组与 HCV 慢性感染

组 6 个 SNP 基因型、等位基因频率差异,  $P < 0.05$  认为差异有显著性。SHEsis 软件程序计算连锁不平衡,常用  $D'$  表示; $D'$  值为零时,连锁完全平衡; $D'$  值为 1 时,连锁完全不平衡; $D' > 0.8$  时,即存在强连锁。根据 LD 结果构建 *IL-2* 基因和 *TNF-α* 基因启动子区域的各 3 个 SNP 位点的单倍型<sup>[14-15]</sup>。

2 结果

2.1 *IL-2* 和 *TNF-α* 多态性位点的等位基因频率与基因型频率

*IL-2* 基因启动子 SNP rs2069762、rs2069763 和 rs4833248,以及 *TNF-α* 基因启动子 SNPrs1800629、rs3093668 和 rs3093726 基因型分布在病例组和对照组中均符合 Hardy-Weinberg 平衡 ( $P > 0.05$ )。*IL-2*-rs2069762 ( A > C) CC 频率,病例组高于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) ;*IL-2*-rs2069763 ( G > T) 等位基因 G 频率,病例组中高于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) ;其余 SNPs 等位基因和基因型频率在病例和对照组中的分布,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组被检者 *IL-2* 和 *TNF-α* 基因启动子 6 个 SNP 位点的基因频率及等位基因频率

Tab.1 Gene frequencies and allele frequencies of 6 SNPs in *IL-2* and *TNF-α*  
gene promoter of objects in the two groups

基因	SNP 位点	组别	基因型频率			<i>P</i>	等位基因频率		<i>P</i>	OR[95% CI]
<i>IL-2</i>	rs2069762		AA	AC	CC		A	C		
		病例组	0.392	0.447	0.161	0.046	0.616	0.384	0.172	0.864
		对照组	0.401	0.499	0.101		0.650	0.350		[0.700 ~ 1.066]
	rs2069763		GG	GT	TT		G	T		
		病例组	0.324	0.479	0.197	0.083	0.563	0.437	0.043	1.234
		对照组	0.251	0.520	0.229		0.511	0.489		[1.007 ~ 1.513]
<i>TNF-α</i>	rs4833248		AA	AG	GG		A	G		
		病例组	0.168	0.437	0.395	0.150	0.387	0.613	0.278	1.123
		对照组	0.120	0.480	0.401		0.360	0.640		[0.911 ~ 1.385]
	rs1800629		AA	AG	GG		A	G		
		病例组	0.005	0.139	0.855	0.367	0.075	0.925	0.535	1.133
		对照组	0.000	0.134	0.866		0.067	0.933		[0.763 ~ 1.684]
	rs3093668		CC	CG	GG		C	G		
		病例组	0.000	0.024	0.976	0.253	0.012	0.988	0.256	0.616
		对照组	0.000	0.038	0.962		0.019	0.981		[0.265 ~ 1.433]
	rs3093726		CC	CT	TT		C	T		
		病例组	0.000	0.003	0.997	0.166	0.001	0.999	0.167	0.240
		对照组	0.000	0.011	0.989		0.005	0.995		[0.027 ~ 2.156]

## 2.2 *IL-2* 及 *TNF-α* 多态性位点的连锁不平衡检测结果

*IL-2* 基因启动子区域 3 个多态性位点的连锁不平衡分析显示:rs2069762 与 rs2069763 之间的  $D'$  值为 1.000,rs2069762 和 rs4833248 位点间的  $D'$  值为 0.994,rs2069763 和 rs4833248 位点间的  $D'$  值为 0.958,三位点之间存在强连锁不平衡。*TNF-α* 基因启动子区域 3 个多态性位点的连锁不平衡分析显示:rs1800629 与 rs3093668 之间的  $D'$  值为

0.963,rs1800629 和 rs3093726 位点间以及 rs3093668 和 rs3093726 位点间的  $D'$  值均为 1.000,三位点之间存在强连锁不平衡。

**2.3 *IL-2* 及 *TNF-α* 多态性位点单倍型构建及频率**  
rs2069762/rs2069763/rs4833248-ATG 单倍型频率在病例和对照组中的分布差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。*TNF-α* 基因启动子区域的 3 个 SNP 位点的单倍型频率在病例和对照组中的分布差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 3。

表 2 两组被检者 *IL-2* 基因启动子 SNP 位点的单倍型频率

Tab.2 Haplotype frequencies in *IL-2* gene promoter of objects in the two groups

rs2069762	rs2069763	rs4833248	病例组	对照组	$\chi^2$	$P$	OR [95% CI]
A	G	A	0.000	0.003	—	—	—
A	G	G	0.179	0.158	1.037	0.309	1.152 [0.878 ~ 1.511]
A	T	A	0.004	0.008	—	—	—
A	T	G	0.433	0.481	3.983	0.046	0.812 [0.662 ~ 0.996]
C	G	A	0.383	0.349	1.609	0.205	1.147 [0.928 ~ 1.416]
C	G	G	0.001	0.001	—	—	—

注:“—”表示单倍型分析中,在对照组和病例组分布频率  $< 0.03$  的单倍型忽略不计

表 3 两组被检者 *TNF-α* 基因启动子 SNP 位点的单倍型频率

Tab.3 Haplotype frequencies in *TNF-α* gene promoter of objects in the two groups

rs1800629	rs3093668	rs3093726	病例组	对照组	$\chi^2$	$P$	OR [95% CI]
A	C	T	0.000	0.000	—	—	—
A	G	T	0.075	0.066	0.380	0.538	1.133 [0.762 ~ 1.685]
G	C	C	0.001	0.005	—	—	—
G	C	T	0.011	0.013	—	—	—
G	G	T	0.913	0.915	0.380	0.538	0.883 [0.593 ~ 1.313]

注:“—”表示单倍型分析中,在对照组和病例组分布频率  $< 0.03$  的单倍型忽略不计

## 3 讨论

免疫细胞在抗 HCV 感染过程中分泌大量的细胞因子介导不同的免疫反应,从而导致病毒清除、持续感染或肝细胞损伤等不同结果。细胞因子基因,特别是启动子基因多态性影响着细胞因子的表达水平,从而与 HCV 慢性感染进程相关。

本研究结果表明,*IL-2* 基因启动子 rs2069762 (−330, A > C)CC 基因型在病例组中高于对照组 ( $P < 0.05$ ),等位基因型 C 在病例组中的频率也高于对照组 ( $P > 0.05$ ),提示 rs2069762CC 基因型可能是 HCV 慢性感染的易感因素。Gao 等<sup>[11]</sup> 研究表明,*IL-2* −330 SNP 与 HBV、HCV 以及 HBV/HCV 共感染后病毒的持续存在相关。本研究结果显示,与 rs2069762 紧密连锁的 rs2069763 (G > T),

等位基因 G 的频率在病例组中也高于对照组 ( $P < 0.05$ );rs2069762/rs2069763/rs4833248 位点构建的单倍型 ATG 在病例组中的频率低于对照组 ( $P < 0.05$ ),提示 ATG 单倍型可能降低 HCV 慢性感染的风险 (OR = 0.812,95% CI 0.662 ~ 0.996)。*IL-2* 能诱导 T、B 细胞的增殖与分化,在抗病毒感染的免疫中发挥重要作用<sup>[16]</sup>。研究发现,*IL-2* 基因启动子区域 −330SNP 与 *IL-2* 的分泌量相关<sup>[17]</sup>。本研究结果发现,*IL-2* 启动子区域的 2 个 SNP 均与 HCV 的慢性感染相关,提示 *IL-2* 基因启动子 SNP 可能是云南汉族人群中 HCV 易感的关联因素。

*TNF-α* 具有诱导靶细胞凋亡,与 *IL-2* 协同促进 T 细胞产生 IFN- $\gamma$ ,以及增强巨噬细胞的活性和杀伤功能的特性;也能够抑制 B 细胞增殖和分泌免疫球蛋白。*TNF-α* 基因启动子区域含有多个转录因子结合位点,可直接影响 *TNF-α* 的转录调控。

多个研究报道 *TNF-α* 基因多态性与 HCV 感染等多种感染性疾病相关,其中,报道较多的为 *TNF-α* 启动子基因-308G/A 和 -238G/A<sup>[18-19]</sup>。然而,不同研究所报道的 *TNF-α* 启动子基因与 HCV 慢性感染的相关性并不一致<sup>[20-23]</sup>。本研究对 3 个 *TNF-α* 启动子基因进行分析,但结果未发现与 HCV 慢性感染相关的等位基因、基因型及单倍型,与 He 等<sup>[22]</sup>对 *TNF-α*-308G/A 的 meta 分析结果一致。另一方面,人群的遗传背景影响着基因多态的分布。在高加索人群中多态性较高的 *TNF-α* 启动子基因 SNP 在亚洲人群中的多态性较低,*TNF-α*-rs1800629 A 等位基因频率为 6%,rs-3093668 C 等位基因的频率仅为 3%,rs-3093726 C 等位基因频率低至 1%。因此,在其他人群中报道的与丙肝相关的 SNP 与本研究结果并不一致,可能存在其他的 SNP,有待于使用全基因组关联分析去发现新的易感位点。

综上所述,在云南汉族群体中,*IL-2* 基因启动子 SNPrs2069762 CC 基因型和 rs2069763 G 等位基因可能是 HCV 慢性感染的易感因素,rs2069762/rs2069763/rs4833248 单倍型 ATG 可能是 HCV 慢性感染的保护性因素。*TNF-α* 基因启动子 SNPrs1800629、rs3093668 和 rs3093726 与 HCV 慢性感染没有相关性。

## 4 参考文献

- [1] Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C [J]. *Hepatology*, 2002(36):35-46.
- [2] Di Bisceglie AM. Natural history of hepatitis C: Its impact on clinical management [J]. *Hepatology*, 2000(31):1014-1018.
- [3] Fukuda R, Ishimura N, Ishihara S. Intrahepatic expression of pro-inflammatory cytokine mRNAs and interferon efficacy in chronic hepatitis C [J]. *Liver*, 1996(16):390-399.
- [4] Golden-Mason L, Rosen HR. Natural killer cells: primary target for hepatitis C virus immune evasion strategies [J]. *Liver Transpl*, 2006(12):363-372.
- [5] Koziel MJ. The role of immune responses in the pathogenesis of hepatitis C virus infection [J]. *J Viral Hepat*, 1997(4 Suppl 2):31-41.
- [6] Larrea E, Garcia N, Qian C. Tumor necrosis factor alpha gene expression and the response to interferon in chronic hepatitis C [J]. *Hepatology*, 1996(23):210-217.
- [7] Clark PJ, Thompson AJ. Host genomics and HCV treatment response [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012(27):212-222.
- [8] Ge D, Fellay J, Thompson AJ. Genetic variation in *IL28B* predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance [J]. *Nature*, 2009(461):399-401.
- [9] Basaggio L, Bienvenu J, Charlot C. Higher LPS-stimulated *TNF-alpha* mRNA levels in peripheral blood mononuclear cells from non-Hodgkin's lymphoma patients [J]. *Exp Hematol*, 2001(29):330-338.
- [10] Wilson AG, Symons JA, McDowell TL. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997(94):3195-3199.
- [11] Gao QJ, Liu DW, Zhang SY. Polymorphisms of some cytokines and chronic hepatitis B and C virus infection [J]. *World J Gastroenterol*, 2009(15):5610-5619.
- [12] Napoli J, Bishop GA, McGuinness PH. Progressive liver injury in chronic hepatitis C infection correlates with increased intrahepatic expression of Th1-associated cytokines [J]. *Hepatology*, 1996(24):759-765.
- [13] Pawlowska M, Halota W, Smukalska E. Serum *IL-2* and s*IL-2R* concentration in children with chronic hepatitis [J]. *Pol Merkuri Lekarski*, 2005(18):33-35.
- [14] Li Z, Zhang Z, He Z. A partition-ligation-combination-subdivision EM algorithm for haplotype inference with multiallelic markers: update of the SHEsis (<http://analysis.bio-x.cn>) [J]. *Cell Res*, 2009(19):519-523.
- [15] Shi YY, He L. SHEsis, a powerful software platform for analyses of linkage disequilibrium, haplotype construction, and genetic association at polymorphism loci [J]. *cell research*, 2005(15):97-98.
- [16] Gearing A, Thorpe R, Bird C. Human B cell proliferation is stimulated by interleukin 2 [J]. *Immunol Lett*, 1985(9):105-108.
- [17] Haralambieva IH, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. Associations between single nucleotide polymorphisms and haplotypes in cytokine and cytokine receptor genes and immunity to measles vaccination [J]. *Vaccine*, 2011(29):7883-7895.
- [18] Rosen HR, McHutchison JG, Conrad AJ. Tumor necrosis factor genetic polymorphisms and response to antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C [J]. *Am J Gastroenterol*, 2002(97):714-720.
- [19] Yee LJ, Tang J, Herrera J. Tumor necrosis factor gene polymorphisms in patients with cirrhosis from chronic hepatitis C virus infection [J]. *Genes Immun*, 2000(1):386-390.

(下转第 587 页)

- 310.
- [8] Yamaguchi T, Cubizolles F, Zhang Y, et al. Histone deacetylases 1 and 2 act in concert to promote the G1-to-S progression[J]. *Genes Dev*, 2010(5):455–469.
- [9] Huang BH, Laban M, Leung CH, et al. Inhibition of histone deacetylase 2 increases apoptosis and p21 CIP1/WAF1 expression. independent of histone deacetylase 1 [J]. *Cell Death Differ*, 2015(4):395–404.
- [10] Hrzenjak A, Moinfar F, Kremser ML, et al. Valproate inhibition of histone deacetylase 2 affects differentiation and decreases proliferation of endometrial stromal sarcoma cell [J]. *Mol Cancer Ther*, 2006(9):2203–2210.
- [11] Witt O, Deubzer HE, Milde T, et al. HDAC family: What are the cancer relevant targets [J]. *Cancer Lett*, 2009(1):8–21.
- [12] Elbashir SM, Harborth J, Lendeckel WY, et al. Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells[J]. *Nature*, 2001(1):494–498.
- [13] Hannon G J. RNA interference [J]. *Nature*, 2002(6894):244–251.
- (2015-01-23 收稿, 2015-04-10 修回)
- 中文编辑: 文箫颖; 英文编辑: 刘 华
- 
- (上接第 575 页)
- [20] Corchado S, Marquez M, Montes de Oca M. Influence of genetic polymorphisms of tumor necrosis factor alpha and interleukin 10 genes on the risk of liver cirrhosis in HIV-HCV coinfecting patients [J]. *PLoS One*, 2013(8):e66619.
- [21] Dogra G, Chakravarti A, Kar P. Polymorphism of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene promoter region in chronic hepatitis C virus patients and their effect on pegylated interferon-alpha therapy response [J]. *Hum Immunol*, 2011(72):935–939.
- [22] He J, Pei X, Xu W. The relationship between tumor necrosis factor-alpha polymorphisms and hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ren Fail*, 2011(33):915–922.
- [23] Tarrago AM, da Costa AG, Pimentel JP. Combined impact of hepatitis C virus genotype 1 and interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms on serum levels of pro-inflammatory cytokines in Brazilian HCV-infected patients [J]. *Hum Immunol*, 2014(75):1075–1083.
- (2015-03-05 收稿, 2015-04-15 修回)
- 中文编辑: 文箫颖; 英文编辑: 赵 毅

### 关于医学符号的使用

统计学符号不论用哪种字母,也不论大写或小写一律都用斜体。要注意区分拉丁字母和希腊字母。例如均数的符号是字母  $\bar{x}$ , 卡方的符号是希腊字母  $\chi^2$ , 自由度的符号是希腊文“v”, 不是拉丁文“V”。样本的相关系数是英文“r”, 不能误为希腊文“ $\gamma$ ”。

化学元素及核素在医学写作时一般多采用符号,都是拉丁字母正体大写。离子态是在右上角用数字加“-”或“+”表示。例如  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{P}^{3-}$  等等,不采用  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{P}^{---}$ ,  $\text{Al}^{+3}$ ,  $\text{O}^{-2}$  表示,核素的核子素(质量数)应写在元素符号的左上角,例如: $^{131}\text{I}$ ,  $^{32}\text{P}$ 。表示激发状态的 m 写在右上角,例如: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{133\text{m}}\text{In}$ 。在科技论文和专著中不应写核素的中文名称,即不能写成 $^{131}$ 碘、 $^{133\text{m}}$ 钢、 $\text{P}^{32}$ 、 $\text{Tc}^{99\text{m}}$ 。

近几年分子生物学发展很快,并已渗透到许多学科,大多数分子生物学名词术语的符号已有统一的确定形式,要对符号的来源及其内涵有深刻的了解,使用时不致发生错误,例如:RNA 有 rRNA (ribosomal RNA)、tRNA (transfer RNA)、mRNA (messenger RNA) 3 类。r、t、m 是表示类型的符号应小写, RNA 应大写。

《贵阳医学院学报》编辑部