

贵州省彝族、瑶族及汉族乙型肝炎病毒感染与白细胞介素-10基因微卫星序列的相关研究

王婵娟 单可人 何燕 李毅 吴昌学 谢渊 齐晓岚 张婷 官志忠

【摘要】 目的 研究贵州彝族、瑶族及汉族人群白细胞介素-10(IL-10)基因多态性与乙型肝炎(乙肝)病毒(HBV)易感性的相关性。方法 采用微卫星DNA聚合酶链反应分析IL-10基因启动子区IL-10.G和IL-10.R两个STR位点在少数民族及汉族人群中的分布,并分析其与HBV感染的相关性。结果 IL-10.G与IL-10.R位点的等位基因频率在各民族人群HBV感染组与非感染组之间分布符合H-W遗传平衡定律($P>0.05$),威宁彝族、黔西彝族、荔波瑶族及荔波汉族人群总体HBV感染率为67.00%,各民族感染率分别为51.85%、42.86%、79.52%及84.30%。IL-10.G与IL-10.R两个STR位点多态性在各民族间分布差异有统计学意义($P<0.05$)。IL-10.R多态性在各民族HBV感染组与非感染组之间以及HBV自然清除组与非感染组之间分布差异无统计学意义($P>0.05$);黔西彝族人群HBV感染组IL-10.G 459 bp(19CA)等位基因频率与非感染组相比显著降低($P<0.05$);荔波汉族人群HBV自然清除组IL-10.G 471 bp(25CA)等位基因频率与非感染组相比显著降低($P<0.05$);IL-10.G各等位基因频率在所有民族HBV感染组与自然清除组中分布差异均无统计学意义($P>0.05$),在威宁彝族、荔波瑶族人群HBV感染组与非感染组之间及HBV自然清除组与非感染组之间分布差异也无统计学意义($P>0.05$)。结论 IL-10.G、IL-10.R位点多态性在贵州少数民族(彝族、瑶族)以及汉族中有不同的分布,IL-10.G可能与人群对HBV的易感性相关。

【关键词】 乙型肝炎病毒;白细胞介素-10;微卫星;基因多态性;少数民族

Genetic association between interleukin-10 promoter microsatellite polymorphisms and hepatitis B virus infection in Yi, Yao and Han ethnic populations of Guizhou province WANG Chan-juan, SHAN Ke-ren, HE Yan, LI Yi, WU Chang-xue, XIE Yuan, QI Xiao-lan, ZHANG Ting, GUAN Zhi-zhong. Key Laboratory of Biochemistry and Molecular Biology, Guiyang Medical University, Guiyang 550004, China

Corresponding author: SHAN Ke-ren, Email: shankr2008@gmc.edu.cn

This work was supported by grants from the Science and Research Program of Science Technology Department of Guizhou Province (No. [2010] 3001, LG [2011] 024) and Science and Technology Program of Health Department of Guizhou Province (No. gzwkj2009-1-032).

【Abstract】 **Objective** To investigate the association between interleukin-10 (IL-10) gene promoter microsatellite polymorphisms and the susceptibility to hepatitis B virus infection in Han, Yi and Yao ethnicities in Guizhou province. **Methods** 500 volunteers were selected from Guizhou province. Allelic frequency of IL-10.G and IL-10.R loci was identified by short tandem repeat polymerase chain reaction. The relativity between allelic frequency and HBV infection was analyzed. **Results** Genotype data from H-W analysis on all the IL-10 polymorphisms indicated that it was a random distribution. Very high HBV infection rates were found in the native ethnic minorities of Guizhou province. The overall HBV infection rate among the total population was 67.00%, with the HBV infection rates of Yi nationality in Weining, Yi nationality in Qianxi, Yao nationality in Libo and Han nationality in Libo as 51.85%, 42.86%, 79.52% and 84.30%, respectively. The polymorphisms distribution of IL-10.G and IL-10.R were statistically different among the ethnic groups ($P<0.05$). The polymorphisms distribution of IL-10.R had no significant difference between HBV infection

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.07.019

基金项目:贵州省科技厅科技计划(黔科合SY字[2010]3001, LG[2011]024);贵州省卫生厅科学技术基金(gzwkj2009-1-032)

作者单位:550004 贵阳医学院分子生物学重点实验室

通信作者:单可人, Email: shankr2008@gmc.edu.cn

group and non-infection group, as well as among HBV natural removal group and non-infected group in all the ethnic groups. The frequency of IL-10.G 459 bp (19CA) was significantly higher in non-infection group than in the infected group ($P < 0.05$). The frequency of IL-10.G 471 bp (25CA) was significantly higher in the non-infection group than in the HBV natural removal group ($P < 0.05$). The polymorphisms distribution of IL-10.G did not show significant difference between the HBV infection group and the HBV natural removal group in all the ethnic groups. We did not find any differences in allelic and genotypic frequencies of IL-10.G between infection group and non-infection group in Yi nationality in Weining, and Yao nationality in Libo ($P > 0.05$), as well as HBV natural removal group and non-infected group ($P > 0.05$). **Conclusion** The polymorphisms distribution of IL-10.R and IL-10.G did not show significant difference in Yi, Yao and Han ethnics population living in Guizhou province. IL-10.G seemed to influence the susceptibility of HBV infection in Han, Yao and Yi ethnics population of Guizhou province.

【Key words】 Hepatitis B virus; Interleukin-10; Microsatellite; Gene polymorphism; Minority

由于地理环境、交通不便等因素,贵州省许多少数民族聚居的村寨、部落等相对较为隔离,保存了各民族特有的、具有代表性的遗传信息,这些遗传资源使得贵州省在多基因疾病研究中具有独特优势,对于个体间疾病易感性研究有重要意义。有研究表明,细胞因子基因多态性与乙型肝炎(乙肝)病毒(HBV)感染相关^[1,2]。本研究选取贵州省少数民族中较封闭的自然人群进行白细胞介素-10(IL-10)基因启动子区IL-10.G和IL-10.R的多态性检测,并研究其与乙肝遗传易感的相关性。

材料与方 法

1. 研究对象:在知情同意原则的基础上,选取贵州省少数民族中较封闭的自然人群共500人,其中威宁彝族108人、黔西彝族105人、荔波瑶族166人、荔波汉族对照121人。所选的研究对象3代内无族外通婚、彼此间无直接血缘关系,年龄匹配、无其他遗传疾病,无乙肝疫苗接种史。

2. 乙肝血清学检测、DNA提取、定量及分组:采集血液标本离心后收集血浆,采用ELISA检测乙肝表面抗原(HBsAg)、表面抗体(抗-HBs)、e抗原(HBeAg)、e抗体(抗-HBe)以及核心抗体(抗-HBc)。试剂盒由上海实业科华生物技术有限公司生产(批号:20011112),按说明书进行操作,美国Biotek公司ELX 800酶标仪判断结果。红细胞悬液经过酚/氯仿抽提法提取基因组DNA,测定DNA含量并将每个标本稀释成约100 ng/ μ l的应用液。根据乙肝血清学检测结果对基因组DNA进行分组。

样本人群分组:由于样本人群无乙肝疫苗接种史,根据乙肝血清学标志检测结果,HBsAg(+)或HBeAg(+)者为HBV感染组;HBsAg(-)、抗-HBs(+)、抗-HBc(+)者为HBV自然清除组,其余为非感染组。

3. IL-10.G与IL-10.R的STR位点微卫星

DNA-聚合酶链反应(STR-PCR)分析:

(1)引物设计与PCR扩增:采用STR-PCR分析IL-10基因启动子区IL-10.G和IL-10.R的STR位点,根据GenBank报道的人类IL-10 DNA序列,利用Primer Premier 5软件设计IL-10.G与IL-10.R的引物(表1),并在正链引物的5'端分别用荧光素HEX与6-FAM标记,送上海基康生物技术有限公司合成。

表1 IL-10.G与IL-10.R微卫星引物

微卫星	引物序列(5'~3')	长度(bp)	荧光标记物
IL-10.R	CCCTCCAAAATCTATTTGCATAAG	24	HEX
	CTCCGCCAGTAAGTTTCATCAC	23	
IL-10.G	TTCTCCAGTTACAGTCT	19	6-FAM
	CACCATCTCCAGCACATA	18	

IL-10.G与IL-10.R位点PCR扩增体系总体积均为25 μ l,包含100 mmol/L Tris-HCl(pH 8.3), 500 mmol/L KCl, 25 mmol/L MgCl₂, 2.5 mol/L dNTP, 10 μ mol/L上下游荧光引物, 100 ng模板DNA, 1 U Taq DNA聚合酶(大连宝生物工程有限公司)。PCR条件:94 $^{\circ}$ C 5 min; 94 $^{\circ}$ C 30 s, 61 $^{\circ}$ C 45 s, 72 $^{\circ}$ C 1 min, 30个循环; 72 $^{\circ}$ C 10 min。

(2)荧光检测及PCR产物分析:于PCR产物中加入去离子甲酰胺及Genescan-500 TEMRA内标(美国ABI公司),混匀离心置PCR仪中,95 $^{\circ}$ C变性5 min,迅速转移至冰盒以保持产物单链结构,后置入ABI 310测序仪中进行自动毛细管电泳及荧光检测,变性凝胶温度设为60 $^{\circ}$ C,电泳28 min。最后采用ABI 310数据收集软件收集荧光信号,将信号转换为电泳图像,并用ABI 310 Genescan Analysis 3.0软件将图像转换为数值,对产物进行测定,利用数值进行基因分型。

4. 统计学分析:由于样本人群无乙肝疫苗接种史,HBsAg、抗-HBs及抗-HBc中一项阳性者即判断为HBV阳性标本,计算人群HBV感染率,采用

Excel 软件处理数据。根据 STR-PCR 结果确定样本的基因型和 2 个位点各种等位基因频率,按照复等位基因的频率,利用直接计数法进行统计学分析。H-W 遗传平衡吻合度检测采用 χ^2 检验, $P > 0.05$ 表示随机挑选的人群具有代表性,符合 H-W 遗传平衡定律。组间等位基因频率比较、等位基因频率与乙肝易感性的关联性分析采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。

结 果

1. 乙肝血清学标志检测: 威宁彝族、黔西彝族、荔波瑶族以及荔波汉族总体 HBV 感染率为 67.00%, 各民族感染率分别为 51.85%、42.86%、79.52% 及 84.30%(表 2)。

2. IL-10.G 与 IL-10.R 的 STR-PCR:

(1) IL-10.G 与 IL-10.R 位点的等位基因频率: 经 H-W 遗传平衡吻合度检测, 2 个微卫星位点 IL-10.G 与 IL-10.R 的等位基因频率在所有民族中基因频率的期望值和观察值差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 其分布符合 H-W 遗传平衡定律, 提示该组资料用于估计群体调查资料是可靠的。

IL-10.R 位点共有 110 bp (11CA) 和 112 bp (12CA) 2 个等位基因, 以 110 bp (11CA) 较多见。IL-10.R 位点 STR 多态性分布在各民族间总体分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 在荔波瑶族中的分布与其他民族中的分布差异有统计学意义, 112 bp (12CA) 基因频率与其他民族比较显著增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

IL-10.G 位点共有 451 bp (15CA)、455 bp (17CA)、457 bp (18CA)、459 bp (19CA)、461 bp (20CA)、463 bp (21CA)、465 bp (22CA)、467 bp (23CA)、469 bp (24CA)、471 bp (25CA)、473 bp (26CA) 11 个等位基因, 459 bp (19CA) 最常见。IL-10.G STR 位点多态性在各民族间总体分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 在黔西彝族与荔波瑶族

间、黔西彝族与荔波汉族间、威宁彝族与荔波瑶族间、威宁彝族与荔波汉族间、荔波瑶族与荔波汉族间分布差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。威宁彝族 451 bp (15CA) 等位基因频率与荔波瑶族、荔波汉族人群相比显著增高; 荔波汉族 459 bp (19CA) 等位基因频率与黔西彝族、威宁彝族、荔波瑶族人群相比显著增高; 荔波瑶族 465 bp (22CA) 等位基因频率与黔西彝族、威宁彝族、荔波汉族人群相比显著增高; 荔波汉族 467 bp (23CA) 等位基因频率与黔西彝族、威宁彝族、荔波瑶族人群相比显著降低; 黔西彝族 469 bp (24CA) 等位基因频率与荔波瑶族人群相比显著增高; 荔波汉族 469 bp (24CA) 等位基因频率与威宁彝族、荔波瑶族人群相比显著增高; 威宁彝族 473 bp (26CA) 等位基因频率与荔波瑶族、荔波汉族人群相比显著增高(表 4)。

表 3 贵州省威宁彝族、黔西彝族、荔波瑶族、荔波汉族 IL-10.R 等位基因频率

等位基因	黔西彝族 (n=105)	威宁彝族 (n=108)	荔波瑶族 (n=166)	荔波汉族 (n=121)
110 bp(11CA)	206(98.1)	213(98.6)	283(85.2)	234(96.7)
112 bp(12CA)	4(1.9)	3(1.4)	49(14.8)	8(3.3)

注: 括号外数据为等位基因数, 括号内数据为构成比(%)

表 4 贵州省威宁彝族、黔西彝族、荔波瑶族、荔波汉族 IL-10.G 等位基因频率

等位基因	黔西彝族 (n=105)	威宁彝族 (n=108)	荔波瑶族 (n=166)	荔波汉族 (n=121)
451 bp(15CA)	3(1.4)	9(4.2)	3(0.9)	1(0.4)
455 bp(17CA)	0	3(1.4)	0	3(1.2)
457 bp(18CA)	10(4.8)	8(3.7)	10(3.0)	8(3.3)
459 bp(19CA)	120(57.1)	122(56.5)	187(56.3)	161(66.5)
461 bp(20CA)	24(11.4)	24(11.1)	41(12.3)	21(8.7)
463 bp(21CA)	3(1.4)	2(0.9)	6(1.8)	2(0.8)
465 bp(22CA)	8(3.8)	2(0.9)	30(9.0)	7(2.9)
467 bp(23CA)	27(12.9)	26(12.0)	39(11.7)	12(5.0)
469 bp(24CA)	13(6.2)	11(5.1)	7(2.1)	25(10.3)
471 bp(25CA)	1(0.5)	5(2.3)	9(2.7)	2(0.8)
473 bp(26CA)	1(0.5)	4(1.9)	0	0

注: 同表 3

表 2 贵州省威宁彝族、黔西彝族、荔波瑶族以及荔波汉族 乙肝血清学标志检测结果

民族	检测人数	HBsAg	抗-HBs	HBeAg	抗-HBe	抗-HBc	HBV 感染率(%) [*]
威宁彝族	108	22(20.37)	18(16.67)	2(1.85)	9(8.33)	34(31.48)	51.85
黔西彝族	105	10(9.52)	14(13.33)	3(2.86)	8(7.62)	37(35.24)	42.86
荔波瑶族	166	53(31.93)	67(40.36)	11(6.63)	33(19.88)	108(65.06)	79.52
荔波汉族	121	18(14.88)	71(58.68)	3(2.48)	15(12.40)	83(68.60)	84.30
合计	500	103(20.60)	170(34.00)	19(3.80)	65(13.00)	262(52.40)	67.00

注: 括号外数据为人数, 括号内数据为百分比(%); 表中数据有重叠; * 以 HBsAg、抗-HBs 及抗-HBc 任意一项阳性作为指标进行计算

(2) IL-10.R 位点等位基因频率与 HBV 感染的相关分析: 各民族总体及各民族之间比较, IL-10.R 等位基因频率的分布在 HBV 感染组与非感染组、HBV 自然清除组与非感染组以及 HBV 感染组与 HBV 自然清除组中的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

(3) IL-10.G 位点等位基因频率与 HBV 感染的相关分析: 在黔西彝族中,

IL-10.G 459 bp(19CA)等位基因频率在HBV感染组与非感染组中的分布差异有统计学意义,HBV感染组IL-10.G 459 bp(19CA)等位基因频率与非感染组相比显著降低($\chi^2=4.713, P<0.05$);在荔波汉族中,IL-10.G 471 bp(25CA)等位基因频率在HBV自然清除组与非感染组中的分布差异有统计学意义,HBV自然清除组IL-10.G 471 bp(25CA)等位基因频率与非感染组相比降低($\chi^2=4.924, P<0.05$);而在各民族总体、威宁彝族及荔波瑶族中,IL-10.G各等位基因频率在HBV感染组与非感染组以及HBV自然清除组与非感染组中分布差异均无统计学意义($P>0.05$)。IL-10.G各等位基因频率在所有民族HBV感染组与HBV自然清除组中分布差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表6。

讨 论

HBV感染是世界范围的严重公共卫生问题之一,中国是乙肝的高流行区,据2008年卫生部公布的全国人群乙肝血清流行病学调查结果显示,全国

1~59岁人群HBsAg携带率为7.18%;西部地区人群HBsAg携带率高于东部地区,西部5~59岁人群HBsAg携带率最高,达8.57%^[3]。本研究对贵州省世居少数民族及汉族进行乙肝血清学筛查时发现这些民族具有较高的HBV感染率^[4],威宁彝族、黔西彝族、荔波瑶族以及荔波汉族人群总体HBV感染率为67.00%,各民族HBV感染率分别为51.85%、42.86%、79.52%和84.30%,经调查该人群均无乙肝疫苗接种史,HBV感染率高可能还与当地医疗水平相对落后、不良的生活方式以及当地卫生环境等因素相关。除此之外,亦可能存在乙肝的易感基因,因此本研究选取贵州省少数民族中较封闭的自然人群(威宁彝族、黔西彝族、荔波瑶族以及荔波汉族)进行HBV感染相关的IL-10基因启动子区IL-10.G和IL-10.R微卫星重复序列的多态性检测,研究其位点多态性与乙肝遗传易感的相关性及其人群分布。

已有研究显示IL-10.G与IL-10.R可能与丙型肝炎相关^[1],但目前尚无与HBV感染相关分析的研究报道,本研究结果显示IL-10.G和IL-10.R的多态

表5 贵州省威宁彝族、黔西彝族、荔波瑶族、荔波汉族IL-10.R等位基因频率与HBV感染的关系

民族	等位基因	HBV			χ^2 值*	P值*	χ^2 值 [†]	P值 [†]
		感染组	非感染组	清除组				
黔西彝族	110 bp(11CA)	44(21.4)	119(57.7)	43(20.9)	2.315	0.186	0.554	0.466
	112 bp(12CA)	2(50.0)	1(25.0)	1(25.0)				
威宁彝族	110 bp(11CA)	47(22.1)	102(47.9)	64(30.0)	0.004	1	1.246	0.526
	112 bp(12CA)	1(33.3)	2(66.7)	0				
荔波瑶族	110 bp(11CA)	127(44.9)	56(19.8)	100(35.3)	0.804	0.407	0.183	0.669
	112 bp(12CA)	19(38.8)	12(24.5)	18(36.7)				
荔波汉族	110 bp(11CA)	38(16.2)	37(15.8)	159(68.0)	1.013	1	0.206	1.000
	112 bp(12CA)	0	1(12.5)	7(87.5)				
合计	110 bp(11CA)	256(27.4)	314(33.5)	366(39.1)	2.419	0.12	1.041	0.308
	112 bp(12CA)	22(34.4)	16(25.0)	26(40.6)				

注:同表3; *非感染组与感染组相比; [†]清除组与感染组相比

表6 贵州省威宁彝族、黔西彝族、荔波瑶族、荔波汉族IL-10.G等位基因频率与HBV感染的关系

等位基因	黔西彝族			威宁彝族			荔波瑶族			荔波汉族			合计		
	感染组 (n=23)	清除组 (n=22)	非感染组 (n=60)	感染组 (n=24)	清除组 (n=32)	非感染组 (n=52)	感染组 (n=73)	清除组 (n=59)	非感染组 (n=34)	感染组 (n=19)	清除组 (n=83)	非感染组 (n=19)	感染组 (n=139)	清除组 (n=196)	非感染组 (n=165)
451 bp(15CA)	1	1	1	1	3	5	1	2	0	0	1	0	3	7	6
455 bp(17CA)	0	0	0	1	0	2	0	0	0	2	1	0	3	1	2
457 bp(18CA)	2	4	4	1	4	3	7	2	1	2	3	3	12	13	11
459 bp(19CA)	21	22	77	31	30	61	84	67	36	26	112	23	162	231	197
461 bp(20CA)	7	7	10	6	8	10	19	11	11	3	15	3	35	41	34
463 bp(21CA)	1	1	1	0	1	1	1	2	3	0	1	1	2	5	6
465 bp(22CA)	3	1	4	0	0	2	10	13	7	1	5	1	14	19	14
467 bp(23CA)	7	6	14	4	11	11	17	15	7	1	10	1	29	42	33
469 bp(24CA)	3	2	8	3	4	4	2	4	1	3	18	4	11	28	17
471 bp(25CA)	1	0	0	1	2	2	5	2	2	0	0	2	7	4	6
473 bp(26CA)	0	0	1	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	1	4

注:表中数据为等位基因数

性分布在威宁彝族、黔西彝族、荔波瑶族、荔波汉族之间分布存在差异。虽然荔波汉族以及瑶族与黔西、威宁彝族在生活方式和宗教信仰等方面存在差异,但本研究所选取的汉族对象也长期居住在荔波县较偏远的山区,且年龄、实验室检查等重要参考指标基本一致,从而使研究结果具有可比性。

IL-10.R位点目前已有研究报道存在12~16次CA重复,且最多见的等位基因为IL-10.R2(13CA)^[2,5]。而本研究群体中IL-10.R只出现110 bp(11CA)和112 bp(12CA)2种等位基因,包括13CA在内的其他重复次数的等位基因均未能发现,少数民族群体IL-10.R位点均以未有报道的110 bp(11CA)等位基因频率最高,112 bp(12CA)所占比例极少,112 bp(12CA)等位基因频率除荔波瑶族达到14.8%,其余各个民族均<3.5%,这与目前已有的研究报道存在显著差异。而IL-10.R多态性与HBV感染相关的研究显示IL-10.R两个等位基因在黔西彝族、威宁彝族、荔波瑶族、荔波汉族人群HBV感染组与非感染组以及HBV自然清除组与非感染组中分布差异均无统计学意义,表明IL-10.R多态性与HBV感染可能无关。IL-10.G已有研究报道存在16~28次CA重复^[6,7],且以IL-10.G 9(21CA)最为多见,而本次研究群体中共发现451 bp(15CA)、455 bp(17CA)、457 bp(18CA)、459 bp(19CA)、461 bp(20CA)、463 bp(21CA)、465 bp(22CA)、467 bp(23CA)、469 bp(24CA)、471 bp(25CA)、473 bp(26CA) 11个等位基因,其中以459 bp(19CA)等位基因最为多见,同时还发现451 bp(15CA)等位基因,而Eskdale等^[6,7]研究中报道频率最高的IL-10.G9(21CA)等位基因在本研究群体中却较为少见。IL-10.G多态性与HBV感染的相关研究表明,黔西彝族HBV感染组IL-10.G 459 bp(19CA)等位基因频率较非感染组显著降低;荔波汉族HBV自然清除组IL-10.G 471 bp(25CA)等位基因频率较非感染组降低;而IL-10.G各等位基因频率在所有民族HBV感染组与HBV自然清除组中分布差异均无统计学意义。虽然荔波汉族IL-10.G 471 bp(25CA)在研究群体中的频率较低,可能对统计结果产生一定影响;但通过比较显示该等位基因在

HBV自然清除组及非感染组中的频率分布差异具有统计学意义。携带有IL-10.G 459 bp(19CA)与471 bp(25CA)等位基因的群体相对于携带其他等位基因的人群可能具有更低的HBV易感性,IL-10.G 459 bp(19CA)、471 bp(25CA)等位基因频率与HBV感染可能具有一定的相关性,这两种等位基因在HBV感染中可能具有保护作用。

上述研究提示IL-10.G多态与乙肝的易感性存在一定的相关性,而IL-10基因多态性可能是乙肝的易感因素之一。瑶、彝、汉族对于乙肝的易感性可能有不同的遗传易感因素,但对IL-10基因与乙肝易感性的确切关系及其如何与其他致病基因相互作用引起乙肝的发生以及不同民族间乙肝发病机制是否相同有待于进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] Turner DM, Williams DM, Sankaran D, et al. An investigation of polymorphism in the interleukin 10 gene promoter. *Eur J Immun*, 1997, 24: 1-8.
- [2] D'Alfonso S, Rampi M, Rolando V, et al. New polymorphisms in the IL-10 promoter region. *Genes Immun*, 2000, 1: 231-233.
- [3] Wu J, Zhang W, Han LL, et al. A sero-epidemiological study on hepatitis B among general population in Beijing. *Chin J Epidemiol*, 2007, 28(6): 555-557. (in Chinese)
吴疆, 张卫, 韩莉莉, 等. 北京市人群乙型肝炎血清流行病学研究. *中华流行病学杂志*, 2007, 28(6): 555-557.
- [4] Zhao Y, Li Y, Wu CX, et al. A seroepidemiological investigation on HBV infection among healthy population of Yi minority in Qianxi county. *J Guiyang Med College*, 2002, 27(4): 287-291. (in Chinese)
赵艳, 李毅, 吴昌学, 等. 贵州省黔西县彝族健康人群HBV感染血清流行病学调查. *贵阳医学院学报*, 2002, 27(4): 287-291.
- [5] Steven MO, Janice CW, Paul G, et al. Interleukin-10: Potential Benefits and Possible Risks in Clinical Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*, 1998, 27: 1497-1507.
- [6] Eskdale J, Kube D, Gallagher G. A second polymorphic dinucleotide repeat in the 5' flanking region of the human IL-10 gene. *Immunogenetics*, 1996, 45: 82.
- [7] Eskdale J, Gallagher G. A polymorphic dinucleotide repeat in the human IL-10 promoter. *Immunogenetics*, 1995, 42: 44.

(收稿日期:2012-02-29)

(本文编辑:万玉立)