

# 白细胞介素-10 基因的 3 个单核苷酸多态性位点与慢性乙型肝炎病毒感染后炎症程度的相关性分析

张璋<sup>1, 2</sup>, 林勇<sup>3</sup>, 苏成豪<sup>1, 2\*</sup>

(1. 厦门大学公共卫生学院, 福建 厦门 361102; 2. 复旦大学附属中山医院厦门医院, 福建 厦门 361015; 3. 厦门大学附属中山医院, 福建 厦门 361004)

**摘要:** 为探索白细胞介素-10 (interleukin-10, *IL-10*) 基因单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 与慢性乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染后炎症程度的相关性, 基于 212 名划分为轻度肝炎组 (对照组,  $n=151$  例) 和中、重度肝炎组 (病例组,  $n=61$  例) 的 HBV 感染者, 对 *IL-10* 基因的 3 个 SNP 位点进行基因分型, 比较等位基因、基因型及单倍型在两组间的分布差异; 建立遗传模型, 并比较遗传模型下各 SNP 位点在两组间的分布差异。结果显示: 在 rs1800871 位点上, 对照组与病例组的等位基因频率分布差异显著 ( $p<0.05$ ); 与 AA 基因型携带者相比, AG、GG 和 AG+GG 基因型携带者炎症重度化的比值比 (odds ratio, OR) 分别为 2.410, 4.238 和 2.734 ( $p<0.05$ )。在 rs1800872 位点上, 对照组与病例组的等位基因频率分布差异显著 ( $p<0.05$ ); 与 TT 基因型携带者相比, GT、GG 和 GT+GG 基因型携带者炎症重度化的 OR 分别为 2.270, 3.202 和 2.438 ( $p<0.05$ )。在 rs1800896 位点上, 病例组和对照组的等位基因和基因型频率分布差异均不显著 ( $p>0.05$ )。对照组的单倍型分布显示, A-G-T、G-G-T、G-T-T 单倍型携带者炎症重度化的 OR 分别为 8.717, 1.670 和 14.436 ( $p<0.05$ )。综上可知: *IL-10* 基因 rs1800871 位点上的 AG、GG、AG+GG 基因型和等位基因 G 是感染 HBV 后炎症重度化的危险因素; rs1800872 位点上的 GT、GG、GT+GG 基因型和等位基因 G 是感染 HBV 后炎症重度化的危险因素; rs1800896 位点多态性与感染 HBV 后炎症重度化无关联; 单倍型 A-G-T、G-G-T、G-T-T 是感染 HBV 后炎症重度化的危险因素。

**关键词:** 乙型肝炎病毒; 炎症; 白细胞介素-10; 多态性; 单核苷酸

**中图分类号:** R 512.6+2

**文献标志码:** A

慢性乙型肝炎病毒 (HBV) 感染是肝硬化和肝癌的主要危险因素, 有研究表明 HBsAg

阳性者的肝癌发生风险显著高于阴性者<sup>[1]</sup>。慢性 HBV 感染已经成为一个严重的公共卫生问题, 据估计, 全球约有 2.4 亿慢性 HBV 感染患者, 慢性 HBV 感染死亡人数每年超过 68.6 万<sup>[2]</sup>。目前, 我国 HBV 表面抗原 (HBsAg) 携带者约占总人口的 10%, 以此计算, 全国约有 1.39 亿 HBV 携带者<sup>[3]</sup>。由于目前没有根除已经感染该病毒患者体内 HBV 的治疗方法, 因此仍有大量慢性 HBV 感染人群, 并且有可能出现肝硬化和肝癌等严重并发症, 迫切需要调查影响慢性 HBV 感染患者疾病进程的因素, 并提供及时的干预措施以减少严重并发症的发生。

以往的研究表明, HBV 和宿主免疫均与慢性 HBV 感染后的进程和结局有关<sup>[4-6]</sup>。一项在中国汉族人群中进行的病例对照研究显示, 白细胞介素-10 (interleukin-10, *IL-10*) 基因多态性对感染 HBV 的风险有显著的影响<sup>[7]</sup>。人类 *IL-10* 基因位于 1 号染色体上 (1q31~q32), 由 5 个外显子和 4 个内含子组成。*IL-10* 可以通过抑制 T 淋巴细胞、自然杀伤 (NK) 细胞等介导的免疫应答, 抑制促炎细胞因子 mRNA 的表达, 从而抑制促炎因子的合成和释放, 维持体内免疫反应与炎症反应平衡<sup>[8]</sup>。*IL-10* 基因启动子区域存在单核苷酸多态性 (SNP) 位点, 能改变 *IL-10* 基因的转录活性, 进而影响 *IL-10* 的合成及分泌。大量研究表明 *IL-10* 基因多态性与多种肝脏疾病, 如慢性乙型肝炎、慢性丙型肝炎、酒精性肝炎等免疫性肝损伤及部分药物性肝损伤相关<sup>[9-12]</sup>, 但 *IL-10* 基因多态性是否与慢性 HBV 感染后的疾病进程有关目前国内外报道还很少, 有待进一步研究明确。

本研究基于 212 名划分为轻度肝炎组 (对照组,  $n=151$  例) 和中、重度肝炎组 (病例组,  $n=61$  例) 的 HBV 感染者, 选取 *IL-10* 基因中被研究最多的 3 个 SNP 位点 rs1800871、rs1800872、rs1800896<sup>[13]</sup> 进行基因分型, 分析 *IL-10* 基因多态性与慢性 HBV 感染后炎症程度的相关性, 以期从基因层面探索 HBV 感染者疾病的进程, 为 HBV 高危人群的预防和健康促进工作的开展提供科学理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料与数据收集

本研究在厦门大学附属中山医院选取 212 名慢性 HBV 感染患者。为排除以往抗病毒治疗等因素引起的混杂效应, 研究对象的纳入标准为: 患者年龄在 20~79 岁之间; HBV DNA  $\geq 10^7$  copies/mL; 既往没有抗病毒治疗史。排除标准为: 患者拒绝参与或接受过抗病毒治疗; 合并感染 HCV/HIV<sup>[14]</sup>。通过对患者的肝穿刺活检, 联合国际上常用的 METAVIR 系统<sup>[15]</sup> 进行肝组织纤维化分期和炎症分级: 将肝组织炎症活动度评分为 A0~A1 的患者定义为轻度慢

性肝炎患者，作为对照组；将评分为 A2~A3 的患者定义为中度至重度慢性肝炎患者，由于病例数较少，合并作为病例组。本研究涉及的所有程序均符合《赫尔辛基宣言》要求且所有患者均已签署知情同意书。通过面对面采访的方式收集患者性别、年龄和肝炎家族史等信息，通过医院 HIS 系统查阅电子病例收集有关 HBV 感染的信息。

## 1.2 基因型检测

对入选的患者在进入研究当日收集静脉血样，并将血液样品以 4000 r/min 离心 10 min 以分离血清和血细胞，并在-78 °C 下储存。采用 Magna Pure LC 2.0 试剂盒（德国 Roche Applied Science 公司）从血细胞样品中提取基因组 DNA。利用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱对 *IL-10* 基因的 rs1800871、rs1800872、rs1800896 3 个 SNP 位点进行基因分型，位点引物设计见表 1。所有程序严格按照用户手册（Sequenom, San Diego, CA, USA）进行。在基因分型测定过程中，采用阴性对照和参考 DNA 作为质量控制措施。此外，随机选择大约 5% 的样本重复进行基因分型，作为实验重复对照。根据平台的结果，基因分型率为 100%。

表 1 引物序列

Tab. 1 Primer sequences

SNP 位点	引物序列
rs1800871	F:5'-ACGTTGGATGGGTGTACCCTTGTACAGGTG-3'
	R:5'-ACGTTGGATGATGCTAGTCAGGTAGTGCTC-3'
rs1800872	F:5'-ACGTTGGATGAAAGGAGCCTGGAACACATC-3'
	R:5'-ACGTTGGATGTCCTCAAAGTTCCCAAGCAG-3'
rs1800896	F:5'-ACGTTGGATGGACAACACTACTAAGGCTTC-3'
	R:5'-ACGTTGGATGATTCCATGGAGGCTGGATAG-3'

F: 正向引物; R: 反向引物。

## 1.3 统计方法

采用 SPSS21.0 软件进行统计分析，计量资料以平均值±标准差表示，组间比较采用两独立样本 *t* 检验；计数资料采用例数表示，运用  $\chi^2$  检验分析各 SNP 位点的等位基因、基因型，以及显性、隐性、相加基因模型在两组间的差异；运用非条件 logistic 回归分析计算等位基因、基因型的比值比 (odd ratio, OR) 及其 95% 置信区间 (95% CI)。运用 SHEsis 遗传分析软件 (<http://analysis.bio-x.cn>) 进行 Hardy-Weinberg 平衡检验、连锁不平衡 (linkage disequilibrium, LD) 分析、单倍型分析。 $p < 0.05$  表示差异显著。

## 2 结果与分析

## 2.1 HBV 相关的一般特征

运用 METAVIR 系统对 212 名纳入研究对象的炎症活动度进行评分, 并根据评分结果将研究对象分为轻度肝炎组(对照组,  $n=151$ )和中、重度肝炎组(病例组,  $n=61$ )。HBV 相关的一般特征比较分析表明(表 2): 两组在性别分布和 HBV 家族史上的差异显著( $p<0.05$ ); 而年龄和 HBV 基因型分布在两组间差异不显著 ( $p>0.05$ )。

表 2 212 名慢性乙型肝炎病毒感染者的人口学特征

Tab. 2 Demographic characteristics of 212 patients with chronic hepatitis B virus infection

分组	性别		年龄	HBV 家族史		HBV 基因型	
	男	女		有	无	B 型	C 型
对照组	93	58	30.69±7.09	97	54	123	28
病例组	51	10	31.24±7.87	48	13	49	12
<i>p</i>	0.002		0.621	0.040		0.849	

## 2.2 IL-10 基因各 SNP 位点的等位基因分布

利用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱对 *IL-10* 基因的 rs1800871、rs1800872、rs1800896 3 个 SNP 位点进行基因分型, 各 SNP 位点的等位基因分布频率见表 3, 其中, rs1800871 位点和 rs1800872 位点的等位基因频率分布在病例组和对照组间差异显著 ( $p<0.05$ ), rs1800896 位点的等位基因频率分布在两组间差异不显著 ( $p>0.05$ )。这初步说明 rs1800871 位点和 rs1800872 位点与 HBV 感染后炎症程度相关, 而尚不能认为 rs1800896 位点与炎症程度相关。

表 3 *IL-10* 基因 SNP 位点的等位基因分布

Tab. 3 Allele distribution of the SNPs in *IL-10* gene

SNP 位点	等位基因	对照组	病例组	<i>p</i>	OR(95% CI)
rs1800871	A	229	71	0.001	0.443(0.284-0.693)
	G	73	51		
rs1800872	T	230	75	0.002	0.500(0.318-0.784)
	G	72	47		
rs1800896	T	294	119	0.911	1.079(0.282-4.138)
	C	8	3		

## 2.3 IL-10 基因各 SNP 位点的基因型分布

经检验 *IL-10* 基因各 SNP 位点基因型频率在病例组和对照组中均符合 Hardy-Weinberg 平衡 ( $p>0.05$ )。如表 4 所示, rs1800871、rs1800872 位点各基因型在病例组和对照组间分布差异显著( $p<0.05$ ), rs1800896 位点各基因型在两组间分布差异不显著( $p>0.05$ )。在 rs1800871

位点上，相较于基因型 AA，基因型 GG 感染 HBV 后炎症重度化风险更高 (OR=4.238,  $p<0.05$ )；基因型 AG 同样提高了炎症重度化的风险 (OR=2.410,  $p<0.05$ )。在 rs1800872 位点上，与基因型 TT 相比，基因型 GT 和 GG 增加了感染 HBV 后炎症重度化的风险，OR 值分别为 2.270 和 3.202，差异显著 ( $p<0.05$ )；而在 rs1800896 位点上，基因型分布差异不显著 ( $p>0.05$ )。

表 4 *IL-10* 基因各 SNP 位点的基因型分布

Tab. 4 Genotype distribution of the SNPs in *IL-10* gene

SNP 位点	基因型	对照组	病例组	$\chi^2$	$p$	OR(95%CI)	
rs1800871	AA	89	21	12.051	0.002	4.238(1.620~11.086)	
	AG	51	29				2.410(1.247~4.657)
	GG	11	11				
rs1800872	TT	90	23	8.905	0.012	3.202(1.186~8.641)	
	GT	50	29				2.270(1.188~4.336)
	GG	11	9				
rs1800896	TT	143	58	0.013	0.910	-	
	CT	8	3				0.925(0.237~3.608)
	CC	0	0				

## 2.4 *IL-10* 基因各 SNP 位点单倍型分析

运用 SHEsis 在线遗传分析软件 (<http://analysis.bio-x.cn>) 对 *IL-10* 基因位点进行连锁不平衡分析 (频率低于 0.03 的单倍型不分析其分布的差异)，检验结果显示，rs1800871、rs1800872、rs1800896 3 个 SNP 位点间存在连锁不平衡 ( $D'>0.813$ ,  $r>0.145$ )。如表 5 所示，*IL-10* 基因的 4 个单倍型 A-G-T、A-T-T、G-G-T、G-T-T 在病例组和对照组间的分布差异显著 ( $p<0.05$ )。其中，单倍型 A-G-T、G-G-T、G-T-T 均可使 HBV 感染后炎症重度化的风险显著提高，OR 值分别为 8.717, 1.670 和 14.436 ( $p<0.05$ )；而单倍型 A-T-T 则显著降低了炎症重度化的风险，OR 值为 0.346 ( $p<0.05$ )。

表 5 *IL-10* 基因单倍型分布比较

Tab. 5 Comparison of haplotype distribution of *IL-10* gene

单倍型	对照组	病例组	$\chi^2$	$P$	OR(95%CI)
A-G-T	2	7	10.172	0.001	8.717(1.784~42.594)
A-T-T	227	64	21.990	0.000	0.346(0.220~0.544)
G-G-T	63	37	4.488	0.034	1.670(1.036~2.692)
G-T-T	2	11	19.765	0.000	14.436(3.153~66.087)

## 2.5 3 种遗传模型下 *IL-10* 基因多态性与 HBV 感染发展的关联

因本研究中 3 个 SNP 位点的纯合子突变患者数量有限，故运用显性模型将纯合子突变

和杂合子突变归为一组。以 rs1800871 为例, 基因型 AA 为参照组, 基因型 AG+GG 为突变组。如表 6 所示, 病例组和对照组相比, AG+GG 型和 AA 型的差异显著 ( $p<0.05$ ), 相较于基因型 AA 携带者, 基因型 AG+GG 携带者 HBV 感染后炎症重度化的风险提高(OR=2.734)。本研究在显性、隐性和相加 3 种遗传模型下比较了各 SNP 位点在病例组和对照组中的关联性结果显示(表 6): 除上述 rs1800871 显性模型外, rs1800872 显性模型下, 与基因型 TT 携带者相比, 基因型 GT+GG 携带者增加了 HBV 感染后的肝炎重度化风险(OR=2.438,  $p<0.05$ ); 而 rs1800871 隐性模型下, 与基因型 GG 携带者相比, 基因型 AA+AG 携带者降低了 HBV 感染后的肝炎重度化的风险 (OR=0.357,  $p<0.05$ ); 其他模型在病例组和对照组间的差异均不显著 ( $p>0.05$ )。

表 6 显性、隐性和相加模型下 *IL-10* 的基因多态性与 HBV 感染的关联

Tab. 6 Association of *IL-10* gene polymorphisms with HBV infection in dominant, recessive and additive models

假设模型	SNP 位点	对照组	病例组	$\chi^2$	<i>P</i>	OR(95% CI)
rs1800871 显性模型	AG+GG	62	40	10.459	0.001	2.734(1.471~5.081)
	AA	89	21			
rs1800872 显性模型	GT+GG	61	38	8.370	0.004	2.438(1.323~4.492)
	TT	90	23			
rs1800896 显性模型	CT+CC	8	3	0.013	0.910	0.925(0.237~3.608)
	TT	143	58			
rs1800871 隐性模型	GG	11	11	5.397	0.020	0.357(0.146~0.875)
	AA+AG	140	50			
rs1800872 隐性模型	GG	11	9	2.837	0.092	0.454(0.178~1.158)
	TT+GT	140	52			
rs1800896 隐性模型	CC	0	0	-	-	-
	TT+CT	151	61			
rs1800871 相加模型	AA+GG	100	32	3.504	0.061	1.777(0.970~3.255)
	AG	51	29			
rs1800872 相加模型	TT+GG	101	32	3.869	0.051	1.831(0.999~3.356)
	GT	50	29			
rs1800896 相加模型	TT+CC	143	58	0.013	0.910	0.925(0.237~3.608)
	CT	8	3			

### 3 讨论与结论

宿主免疫系统影响 HBV 感染后的转归, 而细胞因子与机体免疫系统功能状态密切相关。以往研究表明, 细胞因子的多态性会影响其自身 mRNA 的表达水平, 因此细胞因子基因的 SNP 与多种肝炎相关疾病的分子机制密切相关<sup>[13]</sup>。*IL-10* 被认为是一种重要的抗炎介质及免疫抑制因子, 它有较强的抗炎活性, 可抑制促炎介质的合成和活性, 并与抗炎介质有协同作

用<sup>[16]</sup>。

研究提示 *IL-10* 基因位点的突变会对该位点所在区域与转录因子的结合力造成影响，从而影响 mRNA 的转录，使得 *IL-10* 在个体间的表达水平存在差异<sup>[17]</sup>。而突变对 *IL-10* 表达水平的变化产生的影响在研究上存在争议，向瑜<sup>[18]</sup>等研究发现 rs1800872 位点突变 GG 基因型促进 *IL-10* 高表达，野生 TT 基因型引起 *IL-10* 低表达；王云英<sup>[19]</sup>等发现，位点的基因突变会显著降低 *IL-10* 的表达水平。王少扬<sup>[20]</sup>等研究发现，rs1800872 位点上的野生 T 等位基因与肝功能损害和激发免疫应答反应有一定相关性；而 rs1800871 位点上的突变 G 等位基因则与免疫耐受相关，提示 *IL-10* 基因多态性影响 HBV 感染者病情发展。陈望等<sup>[21]</sup>在深圳地区进行的一项 *IL-10* 血清表达水平及基因 SNP 与 HBV 感染的研究显示，rs1800872 位点突变 GG 基因型和 G 等位基因可能是该区域的 HBV 易感基因，且与 *IL-10* 表达水平有关。rs1800871 位点 A 碱基被 G 碱基替换和 rs1800872 位点 T 碱基被 G 碱基替换使得 *IL-10* 在不同个体间的表达水平出现差异。而 *IL-10* 通过抑制 Th1 细胞免疫反应，抑制 Th1 细胞分泌促炎细胞因子，引发机体对特异性抗原的免疫耐受；同时它又能抑制肿瘤坏死因子等重要的具有抗病毒效应的 Th1 细胞因子的功能，减弱抗病毒的反应能力，不利于 HBV 感染后机体对病毒的抑制和清除，导致 HBV 感染慢性化。因此，*IL-10* 的低表达可能使机体在 HBV 感染后炎症程度加重，而 *IL-10* 的高表达可能使 HBV 感染出现持续性和慢性化。上述研究结果间存在差异可能受到研究对象族群不同和样本量大小等因素的影响。

本研究探讨了 *IL-10* 基因 SNP 与慢性 HBV 感染后转归的相关性。研究结果显示 rs1800871 和 rs1800872 位点上等位基因和基因型在病例组和对照组间频率分布差异显著 ( $p < 0.05$ )。在 rs1800871 位点上，与 AA 基因型携带者相比，AG、GG 基因型携带者炎症重度化的风险分别提高了 2.410 倍、4.238 倍；在 rs1800872 位点上，与 TT 基因型携带者相比，GT、GG 基因型携带者炎症重度化的风险分别提高了 2.270 倍、3.202 倍；而在 rs1800896 位点上等位基因和基因型在两组间频率分布差异不显著 ( $p > 0.05$ )。rs1800871 和 rs1800872 位点显性模型及 rs1800871 位点隐性模型在病例组和对照组间差异均显著 ( $p < 0.05$ )，AG+GG 和 GT+GG 基因型携带者炎症重度化的风险提高，而 AA+AG 基因型携带者炎症重度化的风险则降低。A-G-T、G-G-T、G-T-T 单倍型携带者炎症重度化的风险分别提高了 8.717 倍、1.670 倍和 14.436 倍，而 A-T-T 单倍型携带者则降低了炎症重度化风险 (OR=0.346)。

综上所述，*IL-10* 基因 rs1800871 和 rs1800872 位点的 SNP 与 HBV 感染后炎症重度化相关，而 rs1800896 位点与炎症转归尚不能证明有明显相关性，提示 *IL-10* 基因多态性与 HBV 感染后临床发展过程的相关性可以作为病毒感染后临床发展的一个预测因素。由于研究经费

等问题的局限,本研究样本量有限,因此需要增大样本量进一步深入研究。同时,将重点关注 *IL-10* 位点的 SNP 对 *IL-10* 转录活性及血清表达水平的调控对乙型肝炎转归产生影响的机制。

### 参考文献:

- [1] LI Z Q, HU C L, YU P, et al. The development of hepatocarcinoma after long-term antiviral treatment of Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: incidence, long-term outcomes and predictive factors[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2017, 41:311-8.
- [2] ZHOU M G, WANG H D, ZHU J, et al. Cause-specific mortality for 240 causes in China during 1990-2013: a systematic subnational analysis for the global burden of disease study 2013[J]. The Lancet, 2015, 387(10015):251-272.
- [3] 俞顺章.通过“预防为主”切断母婴传播促进我国乙型肝炎和肝癌发病率持续下降[J].中华流行病学杂志, 2019, 40(12):1650-1653.
- [4] LAURET E, DIÉGUEZ M L G, RODRÍGUEZ M, et al. Long-term outcome in caucasian patients with chronic hepatitis B virus infection after HBsAg seroclearance[J]. Liver International, 2014, 35(1):140-147.
- [5] MILOSEVIC I, DELIC D, LAZAREVIC I, et al. The significance of hepatitis B virus (HBV) genotypes for the disease and treatment outcome among patients with chronic hepatitis B in Serbia[J]. Journal of Clinical Virology, 2013, 58(1):54-58.
- [6] RAMEZANI A, BANIFAZL M, MAMISHI S, et al. The Influence of human leukocyte antigen and *IL-10* gene polymorphisms on Hepatitis B Virus outcome [J]. Hepatitis Monthly, 2012, 12(5):320-325.
- [7] GAO L, CHEN X, ZHANG L, et al. Association of *IL-10* polymorphisms with hepatitis B virus infection and outcome in Han population[J]. European Journal of Medical Research, 2016, 21(1):21-23.
- [8] 艾阳文,刘飞,李维亮,等.IL-4 和 *IL-10* 基因多态性与肾移植受者环孢素致肝损伤的相关性研究[J].重庆医学, 2019, 48(7):1118-1123.
- [9] AHMADABADI B N, HASSANSHAHI G, ARABABADI M K, et al. The *IL-10* promoter polymorphism at position-592 is correlated with susceptibility to occult HBV infection[J]. Inflammation, 2012, 35(3):818-821.
- [10] GAO Q J, LIU D W, ZHANG S Y, et al. Polymorphisms of some cytokines and chronic



- hepatitis B and C virus infection[J]. World Journal of Gastroenterology, 2009, 15(44):5610-5619.
- [11] 何文敏,苏毅.*IL-10* 和 *IL-17* 在慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化以及肝硬化合并腹腔感染中的研究进展[J].世界华人消化杂志, 2014, 22(3):333-339.
- [12] 胡良凯,陈颖伟,李定国.白介素-10 在抗肝纤维化中的作用[J].国外医学(消化系统疾病分册), 2004, 2004(4):210-212.
- [13] DONDETI M F, EL-MAADAWY E A, TALAAT M R. Hepatitis-related hepatocellular carcinoma: insights into cytokine gene polymorphisms[J].World Journal of Gastroenterology, 2016, 22(30):6800-6816.
- [14] LIN Y, SU C H, LU Y P et al. The association between NFKBIA polymorphisms and the progression of chronic hepatitis B virus infection among the Chinese han population.[J]. Japanese journal of infectious diseases, 2017, 71(1):21-27.
- [15] 李正鑫,刘成海.Ishak 与 METAVIR 在评价慢性病毒性肝炎中的异同[J].肝脏, 2019, 24(3):318-322.
- [16] 李君蕊,赵宝春,辛桂荣.抗炎因子与感染的关系研究进展[J].中国煤炭工业医学杂志, 2008(2):268-270.
- [17] 陈墨,周泽平.*IL-10* 与自身免疫病的研究进展[J].昆明医科大学学报, 2018, 39(2):1-4.
- [18] 向瑜,张莉萍,蒲姝丽.慢性 HBV 感染者 *IL-10* 启动子 592 位点基因多态性与血清 *IL-10* 的表达分析[J].临床检验杂志, 2014, 32(9):680-681.
- [19] 王云英,于新娟,王培林,等.白细胞介素 10 基因-627 位点多态性与早发冠状动脉粥样硬化性心脏病的关系[J].中华医学遗传学杂志,2005(6):679-681.
- [20] 王少扬,孙顺来,郑青,等.*IL-10* 启动子多态性对慢性 HBV 感染者病情发展的关联性[J].现代免疫学, 2010, 30(4):342-345.
- [21] 陈望,刘爱玲,吴敏.血清 *IL-10* 表达水平及其基因多态性与深圳地区慢性乙型肝炎的相关性研究[J].中国优生与遗传杂志,2018,26(10):23-25, 20.

## **The association analysis between three single nucleotide polymorphisms of interleukin-10 gene and the degree of inflammation after chronic hepatitis B virus infection**

ZHANG Zhang<sup>1,2</sup>, LIN Yong<sup>3</sup>, SU Chenghao<sup>1,2\*</sup>

(1. School of Public Health, Xiamen University, Xiamen 361102, China; 2. Xiamen Branch, Zhongshan Hospital, Fudan University, Xiamen 361015, China; 3. Zhongshan Hospital, Xiamen University, Xiamen 361104, China)

**Abstract:** To explore the association between the single nucleotide polymorphisms (SNP) of interleukin-10 (*IL-10*) gene and the degree of inflammation after chronic hepatitis B virus (HBV) infection. 212 HBV-infected patients were divided into mild hepatitis group (control group,  $n=151$  cases) and moderate to severe hepatitis group (case group,  $n=61$  cases). Three SNP sites of the *IL-10* gene were detected, and the allele, genotype and haplotype of the three SNP sites were compared differences in distribution between the two groups; Genetic models were established to compare the differences in the distribution of each SNP sites between the two groups under the three genetic models. The results show that at rs1800871, there was a significant difference in the allele frequency distribution between the control group and the case group ( $p<0.05$ ); compared with AA genotype carriers, the ratios of severe inflammation in patients with the AG, GG and AG+GG genotype odd ratio (OR) were 2.410, 4.238 and 2.734, respectively ( $p<0.05$ ). At rs1800872, there was a significant difference in the allele frequency distribution between the control group and the case group ( $p<0.05$ ); compared with TT genotype carriers, the ratios of severe inflammation in patients with the GT, GG and GT+GG genotype OR were 2.270, 3.202 and 2.438, respectively ( $p<0.05$ ). At rs1800896, there was no significant difference in the frequency distribution of alleles and genotypes between the case group and the control group ( $p>0.05$ ). The comparison of haploid distribution between the control group and the case group showed that the OR of severe inflammation in A-G-T, G-G-T, and G-T-T haplotype carriers was 8.717, 1.670 and 14.436 ( $p<0.05$ ), respectively. To sum up, the AG, GG, AG+GG genotype and allele G at the rs1800871 sites of the *IL-10* gene are risk factors for severe inflammation after infection with HBV; the GT, GG, GT+GG genotype and allele G at rs1800872 are risk factors for severe inflammation after HBV infection; rs1800896 site polymorphisms was not associated with severe inflammation after HBV infection; haplotype A-G-T, G-G-T, and G-T-T are risk factors for severe inflammation after HBV infection.

**Keywords:** hepatitis B Virus; inflammation; interleukin-10; polymorphism; single nucleotide