肿瘤坏死因子α与乙型肝炎病毒感染相关性的研究进展

高海兵，潘晨［福建医科大学附属传染病医院（福州市传染病医院），福州 350025］

乙型肝炎病毒（HBV）感染是全世界关注的卫生问题，目前全世界慢性HBV感染者近4亿且有广泛的疾病谱，包括无症状携带者、慢性肝炎、急性肝炎、肝功能衰竭、肝硬化、原发性肝癌等。HBV感染后出现如此多样和复杂的临床表现，除了与病毒因素有关外，还与宿主的免疫遗传因素密切相关[1]。细胞因子作为宿主的免疫因素之一，在HBV感染过程中通过间接调节宿主免疫反应和直接抑制病毒复制而发挥重要作用[2]。肿瘤坏死因子α（TNF-α）是一种具有广泛生物活性的细胞因子，其生物活性及基因多态性与HBV感染密切相关。

1 TNF-α分子生物学特点

TNF-α主要由激活的单核巨噬细胞分泌，此外T淋巴细胞、NK细胞、肝细胞、成纤维细胞和一些肿瘤细胞也可产生。TNF-α属于Ⅱ型膜蛋白，以三聚体的形式发挥作用，其基因全长约2676 bp，包含4个外显子和3个内含子，位于第6号染色体p21区域HLA-Ⅲ类基因区，介于HLA-B和HLA-DR间。

TNF-α具有广泛的生物学活性，包括强大的抗肿瘤作用，是迄今发现的抗肿瘤作用最强的细胞因子。此外，对其他细胞（包括心肌细胞）的生长分化也有影响，同时还有抗病毒及细菌，激活T细胞，促进IL-1、IL-2、IL-6的产生及分泌，诱发炎性反应，促进IL-2R、EGFR及主要组织相容性抗原Ⅱ类抗原（MHCⅡAg）的表达等功能，在宿主防御反应中起重要作用。

在浓度较低（≤10^{-10} mol/L）时，TNF-α主要作为白细胞和内皮细胞的自分泌及旁分泌的调节物，参与抵抗细菌、病毒和寄生虫的感染，促进组织修复及调节炎性反应，引起肿瘤细胞凋亡等；在高浓度（≥ 10^{-8} mol/L）时，过量TNF-α在体内的大量产生和释放则会破坏机体的免疫平衡，与其他炎性因子一起产生多种病理损伤。

TNF-α有两种受体：TNFR1（人类为P60）及TNFR2（人类为P80），二者在所有细胞均有表达，但比例不同且胞内结构域同源性低，TNFR1含有死亡结构域，而TNFR2无该结构域，提示二者分别介导不同的生物学效应。TNFR1引起的作用广泛，包括杀细胞活性、抗病毒活性、诱导Mn-SOD、ICAM-1及IL-6的表达、促进成纤维细胞增殖以及细胞程序化死亡、激活NF-κB等多种生物活性物质的信号传递；并在促进由脂多糖诱导的致死性休克方面起重要作用。TNFR2主要传递胸腺细胞和NK等淋巴细胞的增殖信号，通过促进TNF-α结合TNFR1而增加TNFR1诱导的作用，同时也增加ICAM-1的表达。TNFR还存在2种可溶性形式（sTNFR），相应地其膜表面受体也存在着两种类型，即sTNFR1和sTNFR2，均为从细胞膜上通过蛋白酶水解下来的受体片段，存在于人的各种体液中，通过与TNF-α结合而影响TNFR和TNF-α的功能及其含量变化，并能与TNF-α结合经肾脏排出体外。

2 TNF-α基因多态性

TNF-α基因内具有单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphisms，SNPs），尤其在5'-端基因启动子区域内。Endo等[3]应用PCR-SSOP

基金项目：福州市社会发展科技项目（2008-s-74）
通讯作者：潘晨 Email: panchen999@yahoo.com.cn

技术，对46例早发性牙周病患者和104例健康对照者TNF-α基因5’-端进行分析，共检测到5种SNPs：－1031（T/C）、－863（C/A）、－857（C/T）、－308（G/A）和－238（G/A），而且这些多态性等位基因和基因型分布频率在两组人群中差异无统计学意义。Waldron等[4]还发现，TNF-α基因SNPs尚包括－1196（C/T）、－1125（G/C）、－572（A/C）、－316（G/A）、－163（G/A）、－70（G/A）等。庾蕾等[5]用Taqman MGB探针研究我国人群（包括汉族、壮族、布依族，水族及苗族）TNF-α基因启动子区SNPs，发现6个SNPs位点，即－885（A/G）、－863（C/A）、－646（G/A）、－648（G/A）、－568（G/C）、－857（C/T），其中－646（G/A）为新发现SNPs。而魏茂提等[6]用PCR-SBT方法研究发现汉族人群TNF-α基因启动子区的SNPs位点有－1031、－-863、－857、－572、－308、－238、－204、－163，其中－204、－572的多态性位点之前未见报道。

3 TNF-α与HBV感染的关系

3.1 TNF-α对HBV的作用　对HBV转基因小鼠及急性HBV感染猩猩的研究发现，只有小部分被感染的肝细胞被CTL清除，大部分被感染细胞内HBV被抗原非特异性细胞因子，包括被TNF-α抑制和清除[7,8]。

TNF-α主要通过非细胞溶解性途径抑制和清除HBV。体外实验发现TNF-α能够抑制HBV核心启动子的转录活性[9]。Biermer等[10]研究认为NF-κB是抑制病毒复制的关键介质，NF-κB能破坏HBV核衣壳的完整性或使其失去稳定性，而抑制NF-κB活性后，HBV复制明显活跃，TNF-α抑制HBV复制是通过激活NF-κB起作用的。Puro等[11]研究认为TNF-α通过激活NF-κB，减少了HBV基因转录，导致HBV核衣壳不稳定，而且核衣壳破坏，会使共价闭合环状DNA（cccDNA）水平下降，最终清除HBV，限制HBV慢性化。TNF-α还可以与其他细胞因子协同作用，从而对HBV有更好的清除作用。Pasquetto等[12]在研究IFN-γ、IFN-α/β和TNF-α在分子水平的抗病毒活性时，发现单独应用IFN-γ在HBV-Met4细胞中仅能轻度降低HBV转录（2倍），而联合应用TNF-α和IFN-γ则能降低HBV mRNA的表达约17倍。

TNF-α对HBV特异性CTL增殖也是必需的。Kasahara等[13]应用HBsAg编码的质粒转染敲除TNF-α基因鼠，通过免疫组织化学诱导出HBV特异性的CTL，HBV质粒转染后未能使TNF-α$^{-/-}$鼠诱导出CTL反应，在相同条件下，野生型鼠获得了CTL反应。在两次HBV质粒免疫后，TNF-α$^{-/-}$鼠能产生弱的CTL反应，然而在体外刺激下，CTL系的维持需要TNF-α，即使这样，3周后CTL应答也消失了。CTL限制型稀释法表明TNF-α$^{-/-}$鼠中存在高特异的细胞毒性HBV特异的CTL克隆，但这些克隆增殖不超过3周，更多的是因为外源性加入TNF-α增加TNF-α$^{-/-}$鼠CTL克隆的增殖。

3.2 TNF-α与乙型肝炎临床类型关系　研究发现TNF-α水平与疾病严重程度呈正相关。Nagaki等[14]检测到在暴发型肝衰竭患者血清中TNF-α水平显著增高，与急性乙型肝炎患者血清中TNF-α水平相比，差异有统计学意义，而且肝衰竭死亡病例血清中TNF-α水平明显高于存活者。Wang等[15]研究发现在重型肝炎患者血清中TNF-α和IL-6水平明显高于急性肝炎患者及正常对照者，在急性期增高，黄疸最高时达到高峰，并在整个病程中长时间维持较高水平。Odeh等[16]通过对74例0～4级肝衰竭肝性脑病患者血清TNF-α水平测定，发现临床分级越高，血清TNF-α水平越高，血清TNF-α水平与肝性脑病严重程度呈正相关（$r = 0.82$，$P < 0.001$）。尉秀清等[17]用ELISA法检测30例正常对照、31例慢性乙型肝炎患者和30例慢性重型乙型肝炎患者外周血清TNF-α的水平，发现自正常对照组到慢性乙型肝炎组及慢性重型乙型肝炎组外周血清TNF-α水平均依次升高，且各组间差异均有统计学意义，认为TNF-α参与慢性乙型肝炎及慢性重型乙型肝炎的发病。

TNF-α被认为是肝纤维化及肝癌发生过程中一种重要的细胞因子。Orfila等[18]发现四氯化碳造成鼠肝纤维化过程中，TNF-α表达增强。其后有学者在鼠肝癌细胞中发现TNF-α能损害肝细胞

DNA，可能在肝细胞向肝癌细胞转变的早期阶段起一定作用[19,20]。杨炼等[21]用免疫组织化学法检测50例HBV感染者的肝组织发现，TNF-α在肝癌组中的阳性率最高（52.9%），其次是肝硬化组（45.9%），均明显高于正常组和慢性肝炎组，提示TNF-α参与肝纤维化过程，并且在肝癌形成及发展过程中起作用。

TNF-α还与HBV DNA关系密切。杨炼等[21]在慢性肝病患者中发现，HBV DNA阳性组的肝组织TNF-α阳性率为59%，而HBV DNA阴性组的TNF-α阳性率为20%，二者之间差异有统计学意义。

TNF-α水平与肝炎严重程度相关，可能原因为：⑴TNF-α可直接杀伤正常肝细胞和HBV感染的肝细胞，并介导毛细管炎症，引起肝细胞性黄疸，促进黄疸加重；⑵TNF-α能刺激T、B淋巴细胞、NK细胞、单核细胞并使其功能活性增强，与抗原及病毒感染后改变了的肝细胞膜成分发生反应，造成肝细胞坏死；⑶TNF-α导致机体微循环障碍和弥漫性血管内凝血，促使大量肝细胞坏死和多器官功能衰竭；⑷TNF-α作为诱导剂再刺激机体分泌IL-6和IL-1，并相互协同参与免疫病理过程；⑸TNF-α通过活化NF-κB 信号通路，诱导cycline D1表达，加快肝细胞周期进程，这可能是促进肝细胞癌发生发展的重要机制[22]。

4 TNF-α基因多态性对TNF-α的影响

一般认为TNF-α基因启动子多态性在转录水平影响TNF-α产生。Kroeger等[23]研究了TNF-α －308G/A多态性对TNF-α转录的影响，发现转录因子更易与TNF-α A等位基因结合，且TNF-α A等位基因的重组体转录水平比含TNF-α G等位基因的重组体高2倍。Gonzalez等[24]研究也表明，TNF-α启动子区－308位核苷酸G被A替换后，TNF-α基因转录效率增加7倍。另外，对TNF-α表达调控机制研究发现，包含TNF-α基因－308位点一段长10 bp的DNA片段可能是激活蛋白-2（activating protein-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→A替换，AP-2无法识别该序列。Jurkat T细胞株的功能性实验也表明了AP-2可抑制TNF-α启动子的活性，影响其转录，认为TNF-α －308基因多态性可能是通过影响AP-2与TNF-α基因的结合而调节其转录[25]。－308位点SNPs对TNF-α表达水平的差异，是MHC连锁不平衡造成的吗？有研究报道，－308A纯合子和HLA-DR3处于连锁不平衡状态时，造成了TNF-α分泌的差异[26]。但也有人报道，无论HLA-DR3（＋）组还是HLA-DR3（－）组，－308G/A杂合子个体TNF-α的分泌都是升高的[27]，提示HLA-DR3本身不可能引起－308G/A杂合子TNF-α的高表达，而与HLA-DR3有关的TNF-α高表达，可能是由于和－308A纯合子连锁的原因。

对于TNF-α基因启动子上其他的SNPs，目前研究报道的很少，得出的结论也不一致。1998年，有2个用基因报告研究TNF-α基因启动子区SNPs的实验均发现－375、－237、－575位点的SNPs对TNF-α的转录无影响，但在－875和－863位点的SNPs对TNF-α转录影响上，得出结论是相矛盾的[28]。可能的原因是，如果这些SNPs是通过修饰DNA结构来发挥作用，那么基因报告在检测中的作用就会减弱。1999年有学者[26]报道－863A可导致低浓度外周血浆TNF-α浓度。

5 TNF-α基因多态性在乙型肝炎中的作用

Hohler等[29]研究分析了71例慢性HBV感染者、32例急性自限性感染者和99名健康对照者的TNF-α，结果发现慢性HBV感染者中18位在－238位点出现A（18/71，25%），而急性自限性感染患者中有2位（2/32，6%）（$P < 0.04$），健康对照组只有7位（7/99，7%）（$P < 0.003$）；而－308位点的多态性在各组中相似，这种差异无法用HLA-B或DRB-1等位基因连锁不平衡来解释，考虑TNF-α －238位点的多态性与慢性HBV感染发展相关。可能为TNF-α －238位核苷酸由G变为A后，TNF-α基因转录效率降低，TNF-α生成减少，体内病毒不易被清除，致使HBV感染持续存在。Lu等[30]用PCR-RFLP法测TNF-α －238G/A多态性，A等位基因频率在慢性HBV感染组中明显高于自限性HBV感染组，进一步验证了Hohler的实验结果。Tsuchiya等[31]研究了急性肝炎组、重型

肝炎存活组、重型肝炎死亡组和正常对照组中的TNF-α启动子区－1031、－863、－857、－308、－238位点的基因多态性，发现TNF-α －1031C和－863A等位基因频率在急性肝炎组和重型肝炎组明显高于正常对照组，但在重型肝炎死亡组和急性肝炎组之间差异无统计学意义。其通过比较不同预后患者的TNF-α基因多态性，发现－1031C基因频率在重型肝炎死亡组远高于急性肝炎组和重型肝炎存活组，提示TNF-α基因多态性可能与重型肝炎的预后有关。在4组人群中，TNF-α－857、－308、－238位点基因多态性差异无统计学意义。而Kim等[32]研究发现TNF-α基因启动子区－308位点A等位基因的出现或－863位点A等位基因的缺失与HBV感染结局密切相关。－308位点A等位基因的出现与HBV清除和保护性抗体的出现显著相关，慢性HBV感染者－863位点A等位基因的出现频率显著高于自发性HBV清除者。

顾绍庆等[33]研究发现TNF-α基因－238位点A等位基因与HBV宫内感染的易感性相关，HBV宫内感染组TNF-α基因－238位点A等位基因频率显著高于HBV宫内未感染组和对照组，HBV宫内未感染组和对照组之间差异无统计学意义。张平安等[34]对湖北地区131例慢性乙型肝炎患者和165例HBV自限性感染者TNF-α基因启动子－238G/A、－308G/A、－857C/T和－863C/A位点多态性研究，发现TNF-α －308G/A和－863C/A位点基因型分布频率存在差异，HBV自限性感染组－308G/G、－863C/C基因型频率显著低于慢性乙型肝炎患者组，－308G/G基因型相对于－308G/A基因型患慢性乙型肝炎的机会比为3.5；而－863C等位基因相对于－863A等位基因患慢性乙型肝炎的几率比为1.35，说明中国汉族人群HBV感染的清除与TNF-α基因启动子－308G/A和－863C/A位点多态性有关，其中TNF-α －308和（或）－863位点A等位基因的存在可能有利于HBV感染的清除。勾春燕等[35]对TNF-α基因启动子区的多态性研究发现，慢性乙型肝炎患者与HBV自限性感染者比较，TNF-α －857C/C和TNF-α －238G/A与慢性乙型肝炎显著关联（OR = 1.53，P = 0.044；OR = 2.11，P = 0.045）；慢性乙型肝炎患者与HBV携带者比较，TNF-α －857C/C与慢性乙型肝炎显著关联（OR = 1.92，P = 0.004）；HBV携带者与HBV自限性感染者比较，TNF-α －238G/A与HBV携带者显著关联（OR = 2.34，P = 0.020）。

目前，TNF-α基因多态性与慢性乙型肝炎抗病毒疗效的相关性报道较少。国外主要研究TNF-α基因多态性与干扰素治疗慢性丙型肝炎疗效的关系。万谟彬等[36]对43例α干扰素治疗的慢性乙型肝炎患者研究发现，应答组26人，无应答组17人，应答组和无应答组之间TNF-α －238、TNF-α －308基因型的分布差异无统计学意义，认为慢性乙型肝炎患者干扰素治疗应答与TNF-α －238、TNF-α －308位点单核苷酸多态性可能无关。陈新月等[37]对262例慢性乙型肝炎患者IFNα-1b疗效研究发现，在TNF-α －863位点上，C/C型分别与C/A型、A/A型患者疗效比较，差异均有统计学意义；在TNF-α －857位点上，C/C与C/T型患者疗效比较，差异有统计学意义；而在TNF-α－238位点未发现基因多态性与疗效差异有统计学意义。TNF-α基因多态性可能通过影响TNF-α的表达，进而在HBV的临床转归、抗病毒疗效等发挥作用。目前关于TNF-α基因多态性与核苷（酸）类似物抗病毒疗效的关系未见报道。

总之，TNF-α及其基因多态性与HBV感染关系密切，但部分研究报道尚缺乏一致性，这可能与种族、样本量不同等有关，同时还需考虑TNF-α基因多态性与MHC的某些单倍体的连锁不平衡性，且MHC其他基因多态性也可能影响TNF-α活性。因此，在今后的工作中，希望能够开展大规模、多种族、多因素的研究以进一步明确TNF-α在HBV感染中的作用，指导临床诊治。

参考文献

[1] Wang FS. Current status and prospects of studies on human genetic alleles associated with hepatitis B virus infection[J]. World J Gastroenteron,2003,9:641-644.

[2] Rapicetta M, Ferrari C, Levrero M. Vira1 determinants and host immune responses in the pathogenesis of HBV infection[J]. J Med Virol,2002,67:454-457.

[3] Endo M, Tai H, Tabeta K, et a1. Analysis of single nueleotide polymorphisms in the 5'-flanking region of tumor necrosis factor-alpha gene in Japanese patients with earlyonset periodontisis[J]. J Periodontol,2001,72:1554 -1559.

[4] Waldron LF, Adams C, Amos C, et a1. Tumor necrosis factor 5’ promoter single nueleotide polymorphisms influence susceptibility to rheumatoid arthritis (RA) in immunogenetically defined multiplex RA families[J]. Genes Immun,200l,2:82-87.

[5] 庾蕾, 庄志雄, 谢富焕, 等. 用Taqman MGB探针研究中国人群TNF-α基因启动子区单核苷酸多态性[J]. 中山大学学报(医学科版),2006,27:51-54,62.

[6] 魏茂提, 韩燚, 何丽, 等. 中国汉族人群TNF-α基因启动子区的多态性研究[J]. 中国免疫学杂志,2007,23:518-521.

[7] Guidotti LG, Ishikawa T, Hobbs MV, et al. Intracellular inactivation of the hepatitis B virus by cytotoxic T lymphocytes[J]. Immunity,1996,4:25-36.

[8] Guidotti LG, Rochford R, Chung J, et al. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection[J]. Science,1999,284:825-829.

[9] Romero R, Lavine JE. Cytokine inhibition of the hepatitis B virus core promoter[J]. Hepatology,1996,23:17-23.

[10] Biermer M, Puro R, Schneider RJ. Tumor necrosis factor alpha inhibition of hepatitis B virus replication involves disruption of capsid integrity through activation of NF-kb[J]. J Virol,2003,77:4033-4042.

[11] 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,2007,81:7351-7362.

[12] Pasquetto V, Wieland SF, Uprichard SL, et a1. Cytokine-sensitive replication of hepatitis B virus in immortalized mouse hepatocyte cultures[J]. J Virol,2002,76:5646-5653.

[13] Kasahara S, Ando K, Saito K, et al. Lack of tumor necrosis factor alpha induces inpaired proliferation of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes[J]. J Virol,2003,77:2469-2476.

[14] Nagaki M, Iwai H, Naiki T, et al. High levels of serum interleukin-10 and tumor necrosis factor-α are associated with fatality in fulminant hepatitis[J]. J Infect Dis,2000,182:1103-1108.

[15] Wang JY, Liu P. Abnormal immunity and gene mutation in patients with severe hepatitis-B[J]. World J Gastroenterol,2003,9:2009-2011.

[16] Odeh M, Sabo E, Srugo I, et al. Serum levels of tumor necrosis factor-α correlate with severity of hepatic encephalopathy due to chornic liver failure[J]. Liver Int,2004,24:110-116.

[17] 尉秀清, 文卓夫, 郑丰平, 等. 乙型肝炎患者外周血清肿瘤坏死因子α的变化及意义[J]. 中国热带医学,2007,7:861,864.

[18] Orfila C, Lepert JC, Alric L, et al. Express of TNF-α and immunohistochemical distribution of hepatic macrophage surface markers in carbon tetrachloride-induced chronic liver injury in rats[J]. Histochem J,1999,31:677-685.

[19] Wheelhouse NM, Chan YS, Gillies SE, et al. TNF-α induced DNA damage in primary murine hepatocytes[J]. Int J Mol Med,2003,12:889-894.

[20] Iocca HA, Isom HC. Tomor necrosis factor-α acts as a complete mitopgen for primary rat hepatocytes[J]. Am J Pathol,2003,163:465-476.

[21] 杨炼, 管小琴, 肖明. HBV感染对人T细胞免疫及细胞因子TNF-α、GF-β2的影响[J]. 世界华人消化杂志,2005,13:729-733.

[22] 杨季云, 张思仲, 郭红, 等. 肿瘤坏死因子α通过NF-κB信号通路加快肝细胞周期进程[J]. 生物化学与生物物理进展,2007,34:604-610.

[23] Kroeger KM, Carville KS, Abraham LJ. The －308 tumor necrosis factor-α promoter polymorpbism effects transcription[J]. Mol Immunol,1997,34:391-399.

[24] Gonzalez S, Rodrigo L, Borra JM, et al. TNF-α －308A promoter polymorphism is associated with enhanced TNF-α production and inflammatory activity in Crohn's patients with fistulizing disease[J]. Am J Gastroenterology,2003,98:1101-1106.

[25] Kroeger KM, Abraham LJ. Identification of an AP-2 element in the －323 to －285 region of the TNF-α gene[J]. Biochem Mol Biol Int,1996,40:43-51.

[26] A1len RD. Polymorphism of the human TNF-α promoter-random variation or functional diversitv?[J]. Mol Immunol,1999,36:1017-1027.

[27] Bouma G, Crusius JB, Oudkerk PM, et al. Secretion of tumour necrosis factor α and lymphotoxin α in relation to polymorphisms in the TNF genes and HLA-DR alleles. Relevance for inflammatory bowel disease[J]. Scand J Immunol,1996,43:456-463.

[28] Higuchi T, Seki N, Kamizono S, et al. Polymorphism of the 5'-fanking region of the human tumor necrosis factor (TNF)-α gene in Japanese[J]. Tissue Antigens,1998,51:605-612.

[29] Höhler T, Kruger A, Gerken G, et al. A tumor necrosis factor–alpha (TNF-α) promoter polymorphism is associated with chronic hepatitis B infection[J]. Clin Exp Immunol,1998,111:579-582.

[30] Lu LP, Li XW, Liu Y, et a1. Association of －238G/A polymorphism of tumor necrosis factor-alpha gene promoter region with outcomes of hepatitis B virus infection in Chinese Han population[J]. World J Gastroentero1,2004,10:1810-1814.

[31] Tsuchiya N, Tokushige K, Yamaguchi N, et a1. Influence of TNF gene polymorphism in patients with acute and fulminant hepatitis[J]. J Gastroenterol,2004,39:859-866.

[32] Kim YJ, Lee HS, Yoon JH, et al. Association of TNF-α promoter polymorphisms with the clearance of hepatitis B virus infection[J]. Hum Mol Genet,2003,12:2541-2546.

[33] 顾绍庆, 朱启镕, 俞蕙, 等. 肿瘤坏死因子-α基因多态性与乙型肝炎病毒宫内感染易感性的关系[J]. 中华肝脏病杂志,2004,12:538-539.

[34] 张平安, 李艳, 向萍霞, 等. TNF-α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,2004,12:2086-2090.

[35] 勾春燕, 李洪权, 李率, 等. TNF-α基因单核苷酸多态性与HBV感染结局[J]. 中国公共卫生, 2007,23:87-88.

[36] 郭贺, 万谟彬, 朱冠山, 等. 慢性乙型肝炎患者α干扰素治疗应答与肿瘤坏死因子及白介素10单核苷酸多态性的相关性

[J]. 第二军医大学学报,2005,26:1400-1403.
[37] 陈新月, 李卓, 黄雁翔, 等. 宿主细胞因子及黏病毒抵抗蛋白A基因多态性与干扰素治疗慢性乙型肝炎疗效的相关性[J]. 中华传染病杂志,2007,25:675-680.

收稿日期：2009-03-03

•消息•

第四届地坛国际感染病学术会议圆满结束

“第四届地坛国际感染病学术会议”——“变幻中的感染病”。于2010年7月15～7月18日在北京国际会议中心圆满举行。本次会议由首都医科大学传染病学研究所北京地坛医院主办，全球华人临床微生物暨感染学会（GCACMID）和欧洲临床微生物及感染病学会（ESCMID）协办，并得到中华医学会继续教育部、中华医学会感染病学分会、中华医学会肝病学分会、中华医学会热带病与寄生虫学分会、中华医学会检验学分会、中华医学会皮肤性病学分会、中华医学会结核病学分会、中华医学会呼吸病学分会、美国传染病学会（IDSA）、国际传染病学会（ISID）的大力支持。

来自35个国家和地区的1000余名世界知名肝病学专家和学者聚集一堂，共享本领域最新信息和交流研究经验。大会由16个平行分组会议、5个高峰发言、11项口头发言、3个卫星会组成。

大会主席毛羽教授、成军教授，在开幕式中提出本次会议不仅是各知名专家分享其经验和研究成果；参会代表也将获得本领域最新的医疗资讯。大会诚邀全球华人临床微生物暨感染学会（GCACMID）主席Po-Ren Hsueh教授；国际肝性脑病与氧代谢学会（ISHEN）主席Roger F. Butterworth教授；欧洲临床微生物学和传染病学会（ESCMID）主席Javier Garau教授；亚太区感染控制学会主席Wing-Hong Seto教授；世界卫生组织流感合作参考与研究中心董事Masato Tashiro教授等；国内感染病和肝病学专家贾继东教授、魏来教授、刘起勇教授、肖永红教授、俞云松教授等出席。

会议中Po-Ren Hsueh教授的《社区与医院获得性肺炎》；Roger F. Butterworth教授的《肝性脑病的抗菌药物治疗》、Javier Garau教授的《有关MRSA管理的建议》；Wing-Hong Seto教授的《抗菌管理方案的发展经验与挑战》；Masato Tashiro教授的《流感病毒的突变》；贾继东教授的《乙型肝炎在中国：最近十年与未来十年》、魏来教授的《丙型肝炎临床试验的概况》、刘起勇教授《登革热发病率的监测和预测》、肖永红教授的《耐药性的管理法则：中国的经验与挑战》、俞云松教授的《产KPC酶感染的流行在中国是否愈加严重》等精彩演讲将引起学者们的更广度、更深度的研究与探讨。

7月15日，成军教授主持的联合研讨会为本次大会的亮点之一，会中提供了抗微生物药物耐药问题上的基础知识及重要更新。来自欧洲、亚洲及中国内地的知名专家于研讨会上回顾微生物药物的耐药问题，包括细菌感染、抗微生物药物耐药及院内感染等。来自欧洲临床微生物及感染病学会（ESCMID）的抗微生物药物的耐药研究小组于会中介绍欧洲的治疗方案。通过此次继续教育课程加强了中欧双方的交流及讨论，让国内学者对欧洲的治疗方案有更深入的了解。

另外，7月16日大会晚宴上，第三届“阿甘定杯优秀论文”评选结果（金、银、铜、入围奖）揭晓，特邀首都医科大学副校长王晓民教授、北京市卫生局副局长毛羽教授为获奖者颁奖，并行隆重的颁奖仪式。

本次会议论文的质量、会议组织、会场秩序、国外参会人员的数量都较前三届会议有较大的提高，达到了国际化水平。它标志着地坛国际感染病会议正逐渐走向成熟。全球化加速了感染病的蔓延，而中国作为最大的发展中国家，在防控感染病方面扮演了非常重要的角色。北京地坛医院是国家重点感染病医院，肩负起将中国医学界与国际医疗工作者接轨责任，通过筹组这次会议，有效地搭建了国际医学平台、国内外感染病专家交流的平台，为感染病的治疗、防控领域未来更快的发展奠定了一定的基础。

首都医科大学传染病学研究所北京地坛医院

2010年7月