

抗病毒治疗对 I b 型慢性丙肝患者

PBMC IL-10、IL-12 水平变化影响的研究

朱庆峰 左维泽* 刘佩芝 季榕 詹爱琴 陈雪莉

(石河子大学医学院第一附属医院感染科 新疆 石河子 832008)

【摘要】 目的 研究派罗欣联合利巴韦林抗病毒治疗对 I b 型慢性丙肝患者外周血单个核细胞(PBMC)分泌 IL-10、IL-12 水平的影响,分析 IL-10、IL-12 水平变化与病毒学应答结果之间的相关程度,探讨 IL-10、IL-12 作为抗病毒疗效评价指标的可能性。**方法** 选取血清 HCV-RNA 阳性的 I b 型慢性丙肝患者 60 例,依据病毒载量将其分为 3 组,低病毒载量组(1.0×10^3 IU/ml $<$ HCV-RNA $\leq 1.0 \times 10^4$ IU/ml) 19 例、中病毒载量组(1.0×10^4 IU/ml $<$ HCV-RNA $\leq 1.0 \times 10^6$ IU/ml) 23 例、高病毒载量组(HCV-RNA $> 1.0 \times 10^6$ IU/ml) 18 例,给予聚乙二醇干扰素 α -2a 联合利巴韦林抗病毒治疗 48 周,另选 HCV-RNA 阴性的慢性 HCV 感染者 15 例,健康献血员 15 例作为对照组;在抗病毒治疗前、4 周、12 周、48 周、结束后 24 周取空腹静脉血,分离外周血单个核细胞,培养 72 小时后收集分泌物,离心取上清液,应用 ELISA 法检测所有研究对象的 PBMC IL-10、IL-12 水平。**结果** HCV-RNA 阳性组的慢性 HCV 感染者外周血 PBMC IL-10 水平显著高于 HCV-RNA 阴性组和健康献血员组,差异有统计学意义(组间 $F = 18.67$, $P < 0.05$);三组间 IL-12 水平差异无统计学意义(组间 $F = 2.15$, $P > 0.05$)。PBMC IL-10、IL-12 的水平变化与病毒学应答具有相关性,应答越迅速,IL-10 水平下降越明显,IL-12 升高越明显。**结论** 慢性 HCV 感染者细胞免疫倾向于 Th2 型;有效的抗病毒治疗可快速提升前炎症因子 IL-12 的水平,使细胞免疫方向移向 Th1 型;PBMC IL-10、IL-12 水平变化对干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙肝的疗效预测具有一定的参考价值。

【关键词】 慢性丙肝 外周血单个核细胞 IL-10 IL-12

Study on effect of antiviral therapy on changes in levels of IL-10 and IL-12 secreted by PBMC in patients with genotype I b chronic hepatitis C. ZHU Qing-feng, ZUO Wei-ze*, LIU Pei-zhi, et al. Department of Infectious Disease, The First Affiliated Hospital of The Medical College, Shihezi University, Shihezi Xinjiang 832008, China.

【Abstract】 Objective To study the changes in levels of IL-10 and IL-12 secreted by PBMC in patients with genotype I b chronic hepatitis C accepted pegylated interferon and ribavirin therapy, to analyze the correlation between changes in levels of IL-10 and IL-12 and response of treatment, and to study the feasibility of levels of IL-10 and IL-12 as indicators for evaluation of efficacy of antiviral therapy. **Methods** Sixty cases of chronic hepatitis C with genotype I b were divided into 3 groups, 19 cases in low virus load group with virus load of 1.0×10^3 IU/ml $<$ HCV-RNA $\leq 1.0 \times 10^4$ IU/ml, 23 cases in medium virus load group with virus load of 1.0×10^4 IU/ml $<$ HCV-RNA $\leq 1.0 \times 10^6$ IU/ml and 18 cases in high virus load group with virus load of HCV-RNA $> 1.0 \times 10^6$ IU/ml; and these patients were treated by combination of Pegasys and ribavirin for 48 weeks. Fifteen cases of chronic hepatitis C with negative serum HCV-RNA and 15 healthy blood donors were allocated as control groups. Peripheral blood mononuclear cells were isolated and cultured during pretherapy and different periods in therapeutic course and post-treatment, their secretions were collected after cultivation for 72 hours, and the supernatants were collected after centrifugation. Levels of PBMC IL-10 and IL-12 were determined by ELISA in all cases. **Results** The level of PBMC IL-10 in chronic hepatitis C patients with positive HCV-RNA was significantly higher than that of control groups ($P < 0.05$). The difference in level of PBMC IL-12 compared among three groups was not statistically significant ($P > 0.05$). The relationship between change in levels of PBMC IL-10, IL-12 and antiviral responses was positively correlated, the level of PBMC IL-10 was decreased and IL-12 was rapidly increased while the HCV-RNA load was significantly declined. **Conclusion** Cell immunity of patients with chronic hepatitis C tends to Th2 type; the level of preinflammatory cytokines IL-12 will be quickly increased if antiviral therapy is effective, and the direction of cell immunity will tend to Th1 type; the change in levels of PBMC IL-10 and IL-12 has certain significance in predicting efficacy of antiviral treatment with Pegasys and ribavirin.

【Key words】 Chronic hepatitis C; PBMC; Interleukin 10; Interleukin 12

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是慢性肝病、肝细胞癌的主要病因^[1],使用聚乙二醇干扰素联合利巴韦林抗病毒治疗,能有效抑制病毒复制,显著改善 HCV 感染者的预后。现有研究发现,抗病毒的疗效与病毒载量、病毒亚型、宿主遗传背景及免疫状态等多重因素密切相关^[2],我国丙肝患者感染的丙肝病毒基因型 70% 为 I b 型^[3],对聚乙二醇干扰素联合利巴韦林的

抗病毒治疗持续应答率低,属于难治型丙肝^[4],因此对于 I b 型的慢性丙肝患者,要想获得良好的抗病毒疗效,必须在治疗方案的制定、疗程的设定、疗效的评估方面更加个体化。目前的疗效评估、疗程预测主要依赖于血清 HCV-RNA 载量,这一指标较好地反映了病毒学应答,但无法反映细胞免疫状态与免疫方向,外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)为免疫活性细胞的集合体,能够准确地反映细胞免疫状态。本研究选取生活背景相同、基因型相同的汉族 I b

基金项目:新疆生产建设兵团重点领域科技攻关(2011BA054)

* 通讯作者:左维泽, E-mail: zwz0604@qq.com

型慢性丙肝患者 60 例,按照血清 HCV-RNA 载量高低将其分为 3 组,观察抗病毒治疗干预下慢性丙肝患者外周血 PBMC IL-10、IL-12 水平的变化,研究标准治疗对细胞免疫的影响,分析 PBMC IL-10、IL-12 水平变化与 HCV-RNA 变化的相关性,探讨 IL-10、IL-12 作为抗病毒疗效评价与疗程预测指标的可能性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例组为 60 例在 2009 年 1 月至 2012 年 1 月我院接受抗病毒治疗的慢性丙肝患者,男性 33 例,女性 27 例;年龄 19~55 岁。60 例患者均皮下注射聚乙二醇干扰素(上海罗氏制药有限公司, J20070054): 体重 <60 kg, 135 μg/次, 体重 ≥60 kg, 180 μg/次, 每周一次;口服利巴韦林胶囊(浙江诚意药业有限公司, H10940157): 体重 <60 kg, 0.9 g/次, 体重 ≥60 kg, 1.2 g/次。疗程 48 周。诊断符合 2000 年西安会议修订的《病毒性肝炎防治方案》慢性丙肝诊断标准^[5]。纳入标准: 血清 HCV-Ab 阳性超过 6 个月、HCV-RNA >1.0 × 10³ IU/ml, HCV 基因型为 1b 型, 丙氨酸氨基转移酶在正常参考值上限 1~5 倍之间, 总胆红素在正常参考值上限 2 倍以下; 排除标准: ①严重肝损伤、肝硬化、治疗前 6 个月内接受抗病毒治疗或者免疫调节治疗者。②合并未控制平稳的心肺疾病、内分泌疾病、自身免疫性疾病、肿瘤及慢性感染性疾病。③不适宜聚乙二醇干扰素 α-2a 联合利巴韦林抗病毒治疗。选择 15 例血清 HCV-Ab 阳性, 血清 HCV-RNA <1.0 × 10³ IU/ml 的慢性 HCV 感染者作为阴性对照组, 男性 8 例, 女性 7 例, 年龄 20~58 岁, 肝功正常。15 例血清肝炎标记物均阴性, 肝功正常的献血员作为健康对照组, 男性 9 例, 女性 6 例, 年龄 20~45 岁。所有研究对象均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 HCV 基因分型检测 经血清提取 HCV-RNA, 逆转录成 cDNA, 用 nested-PCR 扩增 NS5B 基因片段, 对 PCR 产物进行纯化, 用 MEGA 软件对核苷酸序列进行分析。具体检验工作由北京地坛医院协助完成。血清 HCV-RNA 检测试剂购自广州中山大学达安基因有限公司, 检测下限为 1 × 10³ IU/ml, 用 PE5700 荧光 PCR 仪(PE 公司)检测, 同时检测血球分析、肝肾功、甲状腺功能。检测标本均为空腹静脉血的血清, 具体检验工作

由我院检验科、中心实验室专业检验医师完成。

1.2.2 PBMC 的分离培养 肝素抗凝管抽取 5 ml 肘静脉血 2 h 内使用聚蔗糖-泛影葡胺(Ficoll-Hypaque, 上海试剂二厂)密度梯度离心法分离 PBMC, 收集细胞后 PBS 洗涤 2 次, 以 10% 小牛血清 RPMI1640 调配成细胞浓度为 2 × 10⁶/ml 的细胞悬液, 接种于 24 孔培养板, 每孔 1 ml, 加入植物血凝素 100 μg/ml, 置于 37℃、50 ml/LCO₂ 温箱中培养 72 h, 取出离心去除细胞, 收集培养上清液, -70℃ 冰箱冻存, 酶联免疫分析法(ELISA 法)检测 IL-10、IL-12 水平(试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司), 检测及分析步骤严格按试剂盒说明进行。

1.2.3 病例组分组方法 按照血清 HCV-RNA 载量将 60 例患者分为 3 组, 低病毒载量组(1.0 × 10³ IU/ml < HCV-RNA ≤ 1.0 × 10⁴ IU/ml) 19 例, 中病毒载量组(1.0 × 10⁴ IU/ml < HCV-RNA ≤ 1.0 × 10⁶ IU/ml) 23 例, 高病毒载量组(HCV-RNA > 1.0 × 10⁶ IU/ml) 18 例。

1.2.4 抗病毒疗效评价 当 HCV-RNA <1.0 × 10³ IU/ml 时认为出现病毒学应答, 治疗有效。在治疗 4 周时, HCV-RNA <1.0 × 10³ IU/ml 记作快速病毒学应答; 12 周时, HCV-RNA <1.0 × 10³ IU/ml 记作早期病毒学应答; 24 周时, HCV-RNA <1.0 × 10³ IU/ml 记作迟发病毒学应答; 48 周时, HCV-RNA >1.0 × 10³ IU/ml 视为无病毒学应答; 停止治疗 24 周是 HCV-RNA <1.0 × 10³ IU/ml 记作持续病毒学应答。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析, 计量资料实验结果用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多组间均数比较采用方差分析, 相关性分析使用 spearman 检验, 检验水准 α = 0.05。

2 结果

2.1 病例组、阴性对照组、健康对照组基线资料统计分析 3 组研究对象的性别构成比、年龄的差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性; 病例组的 ALT、AST、IL-10 均值水平高于阴性对照组、健康对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 3 组间 IL-12 水平差异无统计学意义(组间 $F = 2.15$, $P > 0.05$)。详见表 1。

表 1 对照组与病例组的基线资料统计

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	ALT(IU/ml)	AST(IU/ml)	IL-10(pg/ml)	IL-12(pg/ml)
健康对照组	15	9/6	32.73 ± 6.02	21.45 ± 5.26	18.63 ± 4.22	30.64 ± 12.15	21.78 ± 14.63
阴性对照组	15	8/7	37.25 ± 8.70	28.48 ± 10.69	30.25 ± 8.02	78.25 ± 47.14	20.85 ± 13.49
病例组	60	33/27	35.56 ± 5.45	75.22 ± 25.39	55.16 ± 35.91	378.25 ± 167.38	18.85 ± 9.27
χ^2/F 值		0.16	0.35	13.75	9.81	18.67	2.15
P 值		0.92	0.69	0.00	0.00	0.00	0.07

2.2 抗病毒治疗过程中病例组不同 HCV - RNA 载量患者 IL - 10、IL - 12 水平的变化 HCV - RNA 载量高的患者 IL - 10 水平亦高 组间差异有统计学意义($P < 0.05$); HCV - RNA 载量高的患者 IL - 12 水平低 但组间差异无统计学意义($P = 0.15$)。抗病毒治疗可影响

PBMC IL - 10、IL - 12 的分泌水平 随着治疗时间的延长 IL - 10 逐渐下降、IL - 12 逐渐升高 在低、中病毒载量组细胞免疫倾向 Th1 型; 在高 HCV - RNA 载量组的患者 IL - 10、IL - 12 水平变化不明显 细胞免疫仍以 Th2 型为主。见表 2。

表 2 抗病毒治疗过程中不同 HCV - RNA 载量组 IL - 10、IL - 12 水平比较 (pg/ml)

治疗时间	低 HCV - RNA 载量组		中 HCV - RNA 载量组		高 HCV - RNA 载量组		F_1 / P_1	F_2 / P_2
	IL - 10	IL - 12	IL - 10	IL - 12	IL - 10	IL - 12	IL - 10	IL - 12
治疗前	120.93 ± 103.86	22.73 ± 6.02	215.57 ± 120.36	17.26 ± 9.45	672.43 ± 572.81	14.64 ± 11.02	36.25/0.00	1.96/0.15
治疗 4 周	130.27 ± 127.15	47.45 ± 18.05	233.12 ± 137.45	38.58 ± 17.32	705.12 ± 508.35	18.76 ± 15.13	27.91/0.00	2.37/0.09
治疗 12 周	102.40 ± 118.45	58.79 ± 16.53	205.44 ± 168.63	40.58 ± 16.57	635.35 ± 455.85	20.12 ± 18.69	35.46/0.00	3.42/0.04
治疗 24 周	82.40 ± 97.58	48.33 ± 18.83	182.40 ± 138.75	50.19 ± 14.83	632.40 ± 518.45	18.39 ± 16.53	31.39/0.00	3.97/0.02
治疗 48 周	78.13 ± 105.26	40.65 ± 9.01	170.12 ± 112.45	38.58 ± 13.46	625.42 ± 508.30	17.85 ± 14.16	30.65/0.00	3.31/0.04
结束 24 周	60.13 ± 78.47	37.45 ± 11.45	145.58 ± 156.45	18.58 ± 11.53	641.58 ± 532.47	12.76 ± 13.37	34.57/0.00	2.03/0.11
F_3 值	2.79	5.03	2.42	7.09	1.46	0.26		
P_3 值	0.048	0.003	0.068	0.000	0.219	0.93		

注: F_1 : 低、中、高 HCV - RNA 载量组 IL - 10 水平比较; F_2 : 低、中、高 HCV - RNA 载量组 IL - 12 水平比较; F_3 : 各组治疗前、中、后 IL - 10、IL - 12 水平的比较。

2.3 PBMC IL - 10、IL - 12 水平的变化与抗病毒治疗的应答 对于同一基因型的患者 血清 HCV - RNA 载量越低 获得病毒学应答的时间越短 获得持续病毒学应答的比率越高 组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 3。PBMC IL - 10、IL - 12 的水平变化与病毒学应答存在相关性 出现应答的患者 IL - 10 水平明显低于无应答的患者 IL - 12 水平明显高于无应答者 且应答越迅速 IL - 10 的下降趋势越明显 IL - 12

的升高趋势越明显 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 抗病毒治疗可持续抑制 PBMC 分泌 IL - 10 但对于 IL - 12 的影响具有阶段性 在前 4 周 抗病毒治疗对 PBMC 分泌 IL - 12 具有明显的促进作用 在 4 周后 这种促炎作用逐渐下降 这一现象表明 抗病毒治疗的前四周是一个炎症激活过程 有助于激活杀伤性免疫 清除丙肝病毒。详见表 4。

表 3 低、中、高 HCV - RNA 载量组病毒学应答统计 (例)

应答类型	低 HCV - RNA 载量组	中 HCV - RNA 载量组	高 HCV - RNA 载量组	χ^2 值	P 值
快速病毒学应答病例数	11	4	0	17.68	0.00
早期病毒学应答病例数	6	10	0	10.10	0.01
后期病毒学应答病例数	2	6	5	2.05	0.36
持续病毒学应答病例数	19	16	3	28.26	0.00
无病毒学应答病例数	0	3	13	28.19	0.00
合计病例数	19	23	18		

表 4 不同应答状态下低、中、高 HCV - RNA 载量组 IL - 10、IL - 12 水平比较 (pg/ml)

应答类型	低 HCV - RNA 载量组		中 HCV - RNA 载量组		高 HCV - RNA 载量组	
	IL - 10	IL - 12	IL - 10	IL - 12	IL - 10	IL - 12
抗病毒治疗前	120.93 ± 103.86	22.73 ± 6.02	215.57 ± 120.36	17.26 ± 9.45	672.43 ± 572.81	14.64 ± 11.02
快速病毒学应答	74.55 ± 71.35	66.45 ± 28.75	143.12 ± 127.65	58.58 ± 35.72	- -	- -
早期病毒学应答	92.40 ± 85.75	56.25 ± 21.43	165.44 ± 118.38	46.12 ± 16.57	- -	- -
后期病毒学应答	75.13 ± 58.47	47.45 ± 19.82	130.12 ± 132.15	42.58 ± 13.46	141.58 ± 132.47	42.76 ± 13.37
持续病毒学应答	60.13 ± 58.47	37.45 ± 11.45	102.12 ± 132.15	32.58 ± 12.92	117.20 ± 75.43	33.55 ± 18.37
无病毒学应答	- -	- -	230.12 ± 132.15	18.58 ± 10.41	592.75 ± 556.50	16.96 ± 11.35
F 值	5.38	8.74	3.32	6.84	1.21	8.48
P 值	0.001	0.000	0.016	0.000	0.319	0.000

注: " - " 为未检测

2.4 相关性分析 血清 ALT、AST 与 PBMC IL - 10 水平呈正相关 相关系数分别为 $r = 0.19$, $r = 0.24$, P 均 < 0.05 但相关程度不高; 血清 HCV - RNA 载量与 PBMC IL - 10 水平呈正相关 相关系数为 $r = 0.451$, $P <$

0.001。血清 ALT、AST 与 PBMC IL - 12 水平无相关性 , 相关系数 $r = 0.0093$, $P > 0.05$; 血清 HCV - RNA 载量与 PBMC IL - 12 水平无相关性 相关系数 $r = 0.0078$, $P > 0.05$ 。

3 讨论

在 HCV 感染过程中, CD4⁺ 辅助性 T 细胞(Th) 在宿主的免疫应答中发挥着重要作用^[6], 其分泌的细胞因子在一定程度上决定着感染的走向。作为前炎症因子, IL-12 能促进 NK 细胞、LAK 细胞的活化、增殖, 使杀伤性炎症因子 IFN- γ 、TNF- α 的生成增多^[7], 增强宿主固有免疫对 HCV 的清除。研究中, 我们发现, 病例组研究对象的血清 ALT、AST 高于阴性对照组与健康对照组, 分析原因考虑与丙肝病毒对肝细胞的直接侵袭及宿主免疫细胞介导的免疫清除有关。基于血清生化学的检查结果, 我们可以认定病例组的研究对象存在慢性持续性的炎症, 因此, 其促炎因子 IL-12 应处于活跃表达的状态, 但现实的检查结果却是病例组的 IL-12 水平低于阴性对照组和健康对照组, 尤其是血清 HCV-RNA 高载量组, 部分患者 PBMC 培养上清中未能检出 IL-12, 这一结果充分说明在慢性 HCV 感染过程中, 部分患者存在 Th1 型细胞免疫功能缺陷, 这可能是导致 HCV 慢性感染的重要原因。抗病毒治疗实质上是一个免疫调节过程, 主要表现为对致炎细胞功能的上调, 本研究中我们观察到联合利巴韦林能够快速提升前炎症因子 IL-12 的水平^[8], 从而活化细胞因子网络中的 IFN- γ 、TNF- α 等相关炎症因子, 增强 HCV 相关的细胞毒性 T 淋巴细胞的免疫清除效应, 随着治疗时间的延长, 机体内的丙肝病毒逐渐被清除, 免疫攻击减弱, IL-12 水平逐渐下降至健康人水平。

IL-10 能够影响致炎细胞的基因转录与活化, 是一种重要的抑制性细胞因子^[9,10]。研究过程中, 我们观察到慢性 HCV 感染者 PBMC IL-10 水平明显高于健康人群, 且与血清 HCV-RNA 载量呈正相关(相关系数 $r = 0.451$, $P < 0.001$)。这从一个侧面说明机体免疫系统在面对压力时, 会主动的趋利避害, 采取与病原微生物共存的方式以避免持续的免疫清除导致严重损伤。适应性免疫肩负着免疫监视的重任, 识别抗原后, 可分泌特异性的免疫球蛋白来控制感染, 由于 HCV 具有易变异、多准种的特点, 机体的体液免疫无法产生持续有效的免疫球蛋白, 因此, 感染慢性化以及免疫耐受是 HCV 感染者的必然结局。派罗欣联合利巴韦林能够抑制抗炎因子 IL-10 的分泌, 在特定的时间段内增加 Th1 型细胞因子的分泌, 从而有效地清除病毒, 在本研究中我们发现, IL-10 下降趋势越明显, 患者出现病毒学应答的时间越早, 这一结果与杨江华^[11] 和 Liu^[12] 等学者的研究成果类似。

为了探讨 PBMC IL-10、IL-12 水平变化与抗病毒治疗应答的相关性, 本实验在设计时充分考虑了研究对象在年龄、肝损伤程度、感染病毒基因型方面的齐同性, 但由于是小样本研究, 无法保证遗传背景的齐

同; 此外, 高病毒载量组的患者 IL-10 存在极值、IL-12 存在缺失, 观测数据的分布较离散, 且该组患者病毒学应答率明显低于其他两个观察组, 因此, 现有的数据只能说明 PBMC IL-10、IL-12 水平变化与抗病毒治疗应答具有相关性, 对干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙肝的疗效预测具有一定的参考价值, 这与 Yoneda^[13] 等学者研究结果部分一致, 是否能作为疗效预测指标, 尚需要增加观测对象、延长临床观察时间以进一步验证。

参考文献

- [1] Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update [J]. *Hepatology*, 2009, 49(4): 1335-1374.
- [2] Bengsch B, Thimme R, Blum HE. Role of host genetic factors in the outcome of hepatitis C virus infection [J]. *Viruses*, 2009, 1(2): 104-125.
- [3] 成军. 丙型肝炎病毒基因变异及其临床意义 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2006, 14(1): 54-55.
- [4] Higuchi M, Tanaka E, Kiyosawa K. Epidemiology and clinical aspects on hepatitis C [J]. *Jpn J Infect Dis*, 2002, 55(3): 69-77.
- [5] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. *中华传染病杂志*, 2001, 19(1): 55-61.
- [6] Semmo N, Klenerman P. CD4⁺ T cell responses in hepatitis C virus infection [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(36): 4831-4838.
- [7] Clerici M, Saresella M, Trabattini D, et al. Single-cell analysis of cytokine production shows different immune profiles in multiple sclerosis patients with active or quiescent disease [J]. *J Neuroimmunol*, 2001, 121(1-2): 88-101.
- [8] Amara R, Mareckova H, Urbanek P, et al. Immunological predictors of different responses to combination therapy with interferon alpha and ribavirin in patients with chronic hepatitis C [J]. *J Gastroenterol*, 2003, 38(3): 254-259.
- [9] Feng C. G, Aliberti J, Hoffmann K. F, et al. Experimental Models for the Analysis of IL-10 Function. *Interleukin-10 [M]*. National Institutes of Health, 2006.
- [10] 陈银芸, 霍继荣. 乙型肝炎肝硬化并发腹膜炎患者血清及腹腔积液 TNF- α 、IL-8、IL-18 水平临床意义的探讨 [J]. *中国当代医药*, 2010, 17(14): 32-34.
- [11] 杨江华, 侯为顺, 杨利才, 等. 聚乙二醇 α 干扰素对慢性丙型肝炎患者血清 IL-17、IL-10 与 TGF- β 的影响及意义 [J]. *临床消化病杂志*, 2010, 22(3): 138-140.
- [12] Liu BS, Groothuisink ZM, Janssen HL, et al. Role for IL-10 in inducing functional impairment of monocytes upon TLR4 ligation in patients with chronic HCV infections [J]. *J Leukoc Biol*, 2011, 89(6): 981-988.
- [13] Yoneda S, Umemura T, Katsuyama Y, et al. Association of serum cytokine levels with treatment response to pegylated interferon and ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C patients [J]. *J Infect Dis*, 2011, 203(8): 1087-1095.

(收稿日期: 2012-09-01)