

血脂异常人群 ApoE 和 SLCO1B1 基因多态性及相关性研究*

孙 谦, 周 辉, 郭丽娜 (中南大学湘雅医院检验科, 长沙 410008)

摘要:目的 分析湘雅医院血脂异常人群中 ApoE 和 (SLCO1B1) 基因型频率分布特征, 探究 ApoE 和 SLCO1B1 基因型与各项血脂指标的相关性, 为防治动脉粥样硬化性疾病提供依据。方法 收集湘雅医院 2016 年 6 月~2017 年 4 月共 87 例血脂异常人群三酰甘油 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 数据, 采用 PCR 荧光探针法检测 87 例血脂异常人群的 ApoE 和 SLCO1B1 基因型, 分析基因频率分布特征并比较各基因型间各项血脂指标的差异。结果 87 例血脂异常人群 ApoE 各基因型频率为: E2/E2 型 1.15%, E2/E3 型 13.79%, E2/E4 型 1.15%, E3/E3 型 56.32%, E3/E4 型 26.44% 和 E4/E4 型 1.15%, 各等位基因频率分布以 E3 占比最高, 为 76.44%, E2 与 E4 分别为 8.62% 和 14.94%。E4 表型组 TC 和 LDL-C 浓度大于 E2, E3 组, 3 组表型 TG, TC, LDL-C, HDL-C 浓度水平差异无统计学意义。SLCO1B1 各基因型频率为: *1a/*1a 型 6.90%, *1a/*1b 型 36.78%, *1a/*15 型 13.79%, *1b/*1b 型 26.44% 和 *1b/*15 型 16.09%, 各单体型频率分布以 *1b 占比最高, 为 52.87%, *1a 与 *15 分别为 32.18% 和 14.94%, 未检测到 *5 型。SLCO1B1 各组 TG, TC, LDL-C 和 HDL-C 浓度水平差异无统计学意义。结论 ApoE 基因型频率分布不均, 其多态性与血脂水平可能存在相关性; SLCO1B1 基因频率分布存在种族差异性, 其多态性与血脂水平不相关。临床医师可以根据 ApoE 和 SLCO1B1 基因型合理选择用药剂量, 以防治冠状动脉粥样硬化性疾病。

关键词: ApoE 基因; SLCO1B1 基因; 血脂异常; 多态性

中图分类号: Q786; R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2017)06-028-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.06.008

Analysis of Dyslipidemia Correlation and Polymorphisms of ApoE and SLCO1B1 Gene in Dyslipidemia People

SUN Qian, ZHOU Hui, GUO Li-na (Department of Clinical Laboratory, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract: Objective To investigate the frequency distribution of ApoE and SLCO1B1 genotypes in abnormal blood lipid levels in Xiangya Hospital, explore the correlation of ApoE and SLCO1B1 genotypes with various indicators of dyslipidemia, and provide evidence for prevention and treatment of atherosclerotic diseases. Methods Blood lipid data including TG, TC, LDL-C and HDL-C in 87 cases of dyslipidemia people in Xiangya Hospital from June in 2016 to April in 2017 were collected. The ApoE and SLCO1B1 genotypes were detected by PCR fluoroscopy in 87 cases of dyslipidemia. The distribution of gene frequency was analyzed and the differences of blood lipid indexes among the genotypes were compared. Results The frequencies of each ApoE genotype in 87 cases of dyslipidemia were E2/E2 1.15%, E2/E3 13.79%, E2/E4 1.15%, E3/E3 56.32%, E3/E4 26.44% and E4/E4 1.15%, respectively. The highest proportion of allele frequency was E3 with the percent of 76.44%, E2 and E4 occupied 8.62% and 14.94%, respectively. The concentration of LDL-C in E4 phenotype group was higher than that in E2 group and E3 group, and there was no significant difference in the levels of TG, TC, LDL-C and HDL-C. The frequencies of each SLCO1B1 genotype were *1a/*1a 6.90%, *1a/*1b 36.78%, *1a/*15 13.79%, *1b/*1b 26.44% and *1b/*15 16.09%. The highest frequency of each haplotype was *1b with the percent of 52.87%, *1a and *15 occupied 32.18% and 14.94%, respectively, and no *5 type was detected. There were no significant differences in TG, TC, LDL-C and HDL-C concentrations between SLCO1B1 groups. Conclusion ApoE gene frequency distribution was uneven. Its polymorphism be related with the lipid levels. The frequency distribution of SLCO1B1 gene had racial differences, and its polymorphism was not related with lipid level. According to the the genotypes of ApoE and SLCO1B1, clinician can choose the right dose of drug to prevent coronary atherosclerotic disease.

Keywords: ApoE gene; SLCO1B1 gene; dyslipidemia; polymorphisms

血脂异常是动脉粥样硬化和随后进展的心肌梗死的主要因素之一^[1]。他汀类药物是临床上使用最广泛的降脂药, 其降脂疗效存在个体差异^[2]。ApoE 基因是高脂血症及动脉粥样硬化性血管病

的易感候选基因, 通过多种途径参与机体脂质代谢调节从而影响机体血脂水平, ApoE 基因可形成六种基因型及三种基因表型^[3], 不同 ApoE 基因型血脂水平不同, 并且与动脉粥样硬化、心脑血管疾病、

* 作者简介: 孙 谦 (1986—), 男, 硕士, 主管技师, 主要研究方向为分子个体化治疗, E-mail: sunq216@163.com。

通讯作者: 周 辉 (1966—), 男, 大学本科, 副主任技师, 主要研究方向: 分子生物学, E-mail: xyzh66@126.com。

阿尔兹海默病等多种疾病都存在密切联系^[4]。SLCO1B1 基因具有遗传多态性,可以形成九种基因型及三种基因表型,在他汀类药物代谢中发挥着重要的作用,突变 SLCO1B1 基因型可增加横纹肌溶解症或肌病的发病风险^[5]。

本次研究通过收集湘雅医院 10 个月 87 例血脂异常人群数据,采用 PCR 荧光探针法检测血脂异常人群 ApoE 和 SLCO1B1 基因型,分析基因频率分布特征并比较各基因型间各项血脂指标的差异,探究 ApoE 和 SLCO1B1 基因型与各项血脂指标的相关性,辅助临床合理调整用药剂量。

1 材料和方法

1.1 研究对象 收集湘雅医院 2016 年 6 月~2017 年 4 月血脂异常人群中 TG, TC, LDL-C 异常增高或 HDL-C 异常降低任其一者 87 例,其中女性 32 例,男性 55 例,年龄 20~88 岁,平均年龄 51.7 ± 13.39 岁。入选与排除标准:满足 $TG \geq 1.56$ mmol/L 或 $TC \geq 5.6$ mmol/L 或 $LDL \geq 3.19$ mmol/L 或 $HDL \leq 0.88$ mmol/L 其中任意一项者,并排除甲状腺、高血压、糖尿病、冠心病及肥胖等疾病以及正在服用降脂药物治疗影响血脂水平因素的病例。

1.2 试剂和仪器 DNA 提取试剂盒(天根生化科技有限公司),SLCO1B1 和 ApoE 基因检测试剂盒(武汉友芝医疗科技股份有限公司),荧光定量 PCR 仪(Stratagene),生化自动分析仪 AU5800(贝克曼库尔特)。

1.3 方法

1.3.1 血脂测定:采取患者清晨空腹肘静脉血 3 ml 于促凝管,1 500 r/min 离心 5 min,取上清于生化自动分析仪 AU5800 检测样本 TG, TC, LDL-C 和 HDL-C 浓度。

1.3.2 ApoE 和 SLCO1B1 基因 PCR 扩增:采取患者清晨空腹肘静脉血 1 ml 于 EDTA 抗凝管,采用血液基因组提取试剂盒(TIANamp Blood DNA Kit, DP318)提取血液样本 DNA;采用武汉友芝医疗科技股份有限公司人类 SLCO1B1 和 ApoE 基因检测试剂盒(PCR 荧光探针法)及荧光定量 PCR 仪进行 PCR 扩增检测 ApoE 和 SLCO1B1 基因型。ApoE 基因组分为三个基因表型组:E2 型组(E2/E2, E2/E3)、E3 型组(E2/E4, E3/E3)、E4 型组(E3/E4, E4/E4)。SLCO1B1 基因组分为:一组(*1a/*1a, *1a/*1b, *1b/*1b)、二组(*1a/*5, *1a/*15, *1b/*15)和三组(*5/*5, *5/*15, *15/*15)。基因型频率计算方法采用 Hardy-Weinberg 平衡定律法: $E2 = ApoE2/E2 + 1/2(ApoE3/E2 + ApoE4/E2)$; $E3 = ApoE3/E3 +$

$1/2(ApoE3/E2 + ApoE4/E3)$; $E4 = ApoE4/E4 + 1/2(ApoE4/E2 + ApoE4/E3)$ 。

1.4 统计学分析 统计学处理计量资料如 TG, TC, LDL-C 和 HDL-C 采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料如 ApoE 基因表型、SLCO1B1 基因表型采用率表示。两个样本均数间的比较用 *t* 检验分析;多个样本均数间的比较用单因素方差分析,其组间两两比较采用 S-N-K 法和 LSD 法分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。所有统计分析均采用 SPSS22.0 软件。

2 结果

2.1 ApoE 各等位基因表型和等位基因频率分布

见表 1。ApoE 基因表型 E3 组最高,占一半以上;ApoE 各等位基因频率分布以 E3 占比最高,为 76.44%,E2 与 E4 分别为 8.62%和 14.94%。

表 1 87 例血脂异常人群 ApoE 各等位基因表型分布

ApoE 基因表型		n	%	合 计	
				n	%
E2 组	E2/E2	1	1.15	13	14.94
	E2/E3	12	13.79		
E3 组	E2/E4	1	1.15	50	57.47
	E3/E3	49	56.32		
E4 组	E3/E4	23	26.44	24	27.59
	E4/E4	1	1.15		

2.2 ApoE 基因表型组间各项血脂指标水平比较

见表 2。E4 表型组 LDL-C 和 TC 浓度均大于 E2, E3 组。3 组表型 TG, TC, LDL-C, HDL-C 浓度水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 ApoE 基因表型各组间血脂水平比较 (mmol/L)

项 目	E2 组	E3 组	E4 组	F	P
TG	2.56 ± 1.05	2.40 ± 1.04	2.89 ± 1.11	1.23	0.30
TC	6.09 ± 0.29	6.29 ± 0.82	6.49 ± 0.84	0.52	0.60
LDL-C	3.77 ± 0.39	3.97 ± 0.75	4.00 ± 0.72	0.41	0.67
HDL-C	0.84 ± 0.04	0.73 ± 0.20	0.76 ± 0.15	0.23	0.76

2.3 SLCO1B1 各等位基因表型和等位基因频率分布

SLCO1B1 一组基因型占比最高,二组次之,未检出三组基因型。各单体型频率分布以 *1b 占比最高,为 52.87%,*1a 与 *15 分别为 32.18%和 14.94%,未检测到 *5 型。具体各等位基因表型见表 3。

表 3 87 例血脂异常人群 SLCO1B1 各等位基因表型

SLCO1B1 基因表型		n	%	合 计	
				n	%
一组	*1a/*1a	6	6.90	61	70.11
	*1a/*1b	32	36.78		
	*1b/*1b	23	26.44		
	*1a/*15	12	13.79		
二组	*1b/*15	14	16.09	26	29.89
	*1a/*5	0	0.00		

2.4 SLCO1B1 基因表型组间各项血脂指标水平

比较 见表4。SLCO1B1 基因表型一组 TC, TG, LDL-C 浓度均高于二组, HDL-C 浓度低于二组。两组表型 TG, TC, LDL-C, HDL-C 浓度水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表4 SLCO1B1 基因表型各组间血脂水平比较(mmol/L)

项 目	一组	二组	F	P
TG	2.62±1.09	2.45±1.02	0.32	0.57
TC	6.40±0.84	6.17±0.60	0.83	0.37
LDL-C	4.00±0.74	3.86±0.60	0.46	0.50
HDL-C	0.72±0.70	0.82±0.57	1.25	0.29

3 讨论 近年来我国人群血脂异常发生率高且有逐年上升的趋势,血脂异常不仅是动脉粥样硬化的主要因素之一,还与心脑血管疾病、阿尔兹海默病等存在不同程度的联系;ApoE 基因编码的载脂蛋白 E 密切参与血脂代谢过程,作为高脂蛋白血症及动脉粥样硬化性血管病的易感候选基因,可以提示受试者的血脂水平和患相关疾病的风险^[6]。本文中 87 例血脂异常人群 ApoE 基因分型中检出 E2/E2, E3/E3, E4/E4 三种纯合子和 E2/E3, E2/E4, E4/E3 三种杂合子,其中以 E3/E3 频率最高, E2/E3 和 E4/E3 次之, E2/E2, E4/E4, E2/E4 占比最少;E3 表型组占总数一半以上, E4 表型组次之, E2 表型组最少,各等位基因频率分布以 E3 占比最高,这都与文献报道大体相符^[7]。E3 表型组罹患脑梗死、冠心病、老年痴呆风险正常, E2 表型组发病风险低, E4 表型组发病风险高,而本文中 E4 表型组比例达到 27.59%,属于高风险发病人群,针对此类人群需要重点关注。有研究表明 E2 等位基因可导致 LDL 水平下降,而 E4 等位基因则有明显的升高 LDL 的作用^[8],本文中研究中 E4 组 LDL-C 浓度最高,各表型组 LDL-C 浓度均值大小依次为 E4>E3>E2,与文献报道一致^[9]。虽然 ApoE 三组表型中 TG, TC, LDL-C 和 HDL-C 浓度水平差异均无统计学意义($P>0.05$),但 E2 组 HDL-C 浓度高于 E3, E4 组, E4 组 TC 浓度和 LDL-C 浓度均高于 E3, E2 组, E3 组 TG 浓度低于 E2 和 E4 组,这都提示 ApoE 基因多态性与血脂水平可能存在相关性;而有研究表明 ApoE 基因多态性对 HDL-C 浓度并不产生明显的作用,该结论并不能从本研究的数据得到印证。

SLCO1B1 基因编码的有机离子转运多肽参与降脂药物他汀类的代谢,对用药剂量和药物副作用的风险有相关联系^[10]。SLCO1B1 基因具有高度遗传多态性,突变发生频率具有种族多态性,中国人中最常见的单核苷酸多态性是 388A>G 和 521T>C,占有比例分别是 74%和 14%^[11]。大量研究发现 521T>C 变异的单倍体(如 SLCO1B1 *

5 和 * SLCO1B1 * 15)所编码的蛋白转运活性下降,可明显增加他汀类血药浓度,普伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀等均有药效动力学和药代动力学改变的相关报道^[12,13]。388A>G 突变存在于 SLCO1B1 * 1b,许多研究认为该突变对编码的转运蛋白功能不产生影响,也有研究认为 388A>G 可能提高蛋白转运活性,增加某些他汀类药物如阿托伐他汀的药效^[14]。本文中 87 例血脂异常人群中 SLCO1B1 一组基因型占比最高,二组次之,未检出三组基因型;一组基因型人群存在正常横纹肌溶解症或肌病风险,二组人群存在中度风险,三组基因型存在高度风险,说明此次研究中 87 例血脂异常人群服用他汀类药物时没有高风险。SLCO1B1 基因单体型以 * 1b 占比最高,为 52.87%, * 1a 与 * 15 分别为 32.18%和 14.94%,未检测到 * 5 型;说明本次研究对象主要发生 388A>G 突变,而发生 521T>C 突变的均是 SLCO1B1 * 15 型。SLCO1B1 突变的发生频率存在种族差异性,本次研究人群和日本人的基因分布情况相似,同欧洲人的分布情况存在较大不同^[15]。本研究中 SLCO1B1 基因表型一组 TC, TG, LDL-C 浓度均高于二组, HDL-C 浓度低于二组,但是两组表型 TG, TC, LDL-C, HDL-C 浓度水平差异均无统计学意义($P>0.05$),说明同 SLCO1B1 基因同血脂的联系在于他汀类降脂药的疗效及副作用,而与个体血脂水平不存在直接联系。

本文研究的不足之处在于收集的血脂异常人群例数较少,结果可能存在偶然性,而且本文中部分研究对象血脂明显异常的数据并不能完全排除饮食干扰,这一部分的血脂数据会对 ApoE 和 SLCO1B1 基因同血脂水平相关性的结果造成影响;另外本研究未设立血脂水平正常的健康人群作对照,不能从血脂正常人群和血脂异常人群的角度对比 ApoE 和 SLCO1B1 基因同血脂水平的相关性。

综上所述, ApoE 基因多态性与血脂水平有一定相关性, SLCO1B1 基因频率分布存在种族差异性,其多态性与血脂水平不相关;根据 ApoE 和 SLCO1B1 基因型可提示受试者血脂水平及他汀类药物降脂的用药剂量,以防治动脉粥样硬化等心脑血管疾病。

参考文献:

- [1] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年)[J]. 中华健康管理学杂志, 2017, 11(1): 7-28.
Joint Committee Issued Chinese Guideline for the Management of Dyslipidemia in Adults. 2016 Chinese guideline for the management of dyslipidemia in adults[J]. Chinese Journal of Health Management, 2017, 11(1): 7-28.

- [2] 付鑫,卢杰,张继红,等.不同他汀类药物早期治疗早发冠心病急性心肌梗死患者的疗效分析[J].中国医药指南,2015,13(9):5-6.
Fu X, Lu J, Zhang JH, et al. Efficacy of different statin therapy early-onset coronary artery disease patients with acute myocardial infarction[J]. Guide of China Medicine, 2015, 13(9):5-6.
- [3] Lagos J, Zambrano T, Rosales A, et al. APOE polymorphisms contribute to reduced atorvastatin response in Chilean Amerindian subjects[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(4):7890-7899.
- [4] 刘国栋,王桦,汪琦,等. APOE 基因多态性与血脂异常相关性分析[J]. 武汉大学学报(医学版), 2017, 38(2):267-270.
Liu GD, Wang H, Wang Q, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and its effect on plasma lipids[J]. Medical Journal of Wuhan University (Medical Science), 2017, 38(2):267-270.
- [5] Jiang J, Tang Q, Feng J, et al. Association between SLCO1B1 -521T>C and -388A>G polymorphisms and risk of statin-induced adverse drug reactions: A meta-analysis[J]. Springerplus, 2016, 5(1):1368.
- [6] Sun YP, Zhang B, Miao L, et al. Association of apolipoprotein E (ApoE) polymorphisms with risk of primary hyperuricemia in Uyghur men, Xinjiang, China[J]. Lipids Health Dis, 2015, 14(1):25.
- [7] Hanh NTH, Nhung BT, Dao DTA, et al. Association of apolipoprotein E polymorphism with plasma lipid disorders, independent of obesity-related traits in Vietnamese children[J]. Lipids Health Dis, 2016, 15(1):176.
- [8] Zende PD, Bankar MP, Kamble PS, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and its effect on plasma lipids in arteriosclerosis[J]. Journal of Clinical and Diagnostic Research, 2013, 7(10):2149-2152.
- [9] Das S, Kaul S, Jyothy A, et al. Association of ApoE (E2, E3 and E4) gene variants and lipid levels in ischemic stroke, its subtypes and hemorrhagic stroke in a South Indian population[J]. Neuroscience Letters, 2016(628):136-141.
- [10] 温爱萍,徐小微,严晓伟.有机阴离子转运多肽 1B1 遗传多态性对普伐他汀药动学的影响[J].中国药理学杂志,2008,43(22):1735-1739.
Wen AP, Xu XW, Yan XW. Effects of genetic polymorphism of OATP1B1 on pharmacokinetics of pravastatin[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2008, 43(22):1735-1739.
- [11] Xu LY, He YJ, Zhang W, et al. Organic anion transporting polypeptide-1B1 haplotypes in Chinese patients[J]. Acta Pharmacol Sin, 2007, 28(10):1693-1697.
- [12] Takane H. Genetic polymorphisms of SLCO1B1 for drug pharmacokinetics and its clinical implications[J]. Yakugaku Zasshi, 2011, 131(11):1589-1594.
- [13] Choi CI, Lee YJ, Lee HI, et al. Effects of the SLCO1B1 * 15 allele on the pharmacokinetics of pitavastatin[J]. Xenobiotica, 2012, 42(5):496-501.
- [14] Rodrigues AC, Perin PM, Purim SG, et al. Pharmacogenetics of OATP transporters reveals that SLCO1B1C.388A>G variant is determinant of increased atorvastatin response[J]. Int J Mol Sci, 2011, 12(9):5815-5827.
- [15] 唐斌,黄丹,傅强.南昌地区汉族原发性高脂血症人群中 SLCO1B1 基因的分布[J].中国现代医生, 2014, 52(34):1-3, 7.
Tang B, Huang D, Fu Q. Distribution of SLCO1B1 gene in Nanchang han primary hyperlipidemia population[J]. China Modern Doctor, 2014, 52(34):1-3, 7.

收稿日期:2017-06-20

修回日期:2017-07-20

(上接 27 页)IL-37 的水平与 ALT, IL-10 的水平相关。这些结果提示 IL-37 可能在肝损伤及乙肝慢性化形成中发挥重要作用。本研究进一步加深了对乙肝慢性化机制的认识,并为寻找新的 CHB 治疗靶点及治疗药物提供理论及实验依据。

参考文献:

- [1] 王森,黄太宏,高硕,等.系统性红斑狼疮患者乙型肝炎病毒感染的分析研究[J].现代检验医学杂志, 2016, 31(1):41-43.
Wang S, Huang TH, Gao S, et al. Prevalence of hepatitis B virus infection in systemic lupus erythematosus patients[J]. J Mod Lab Med, 2016, 31(1):41-43.
- [2] Trepo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection[J]. Lancet, 2014, 384(9959):2053-2063.
- [3] Wang L, Wang K, Zou ZQ. Crosstalk between innate and adaptive immunity in hepatitis B virus infection[J]. World J Hepatol, 2015, 7(30):2980-2991.
- [4] Boraschi D, Lucchesi D, Hainzl S, et al. IL-37: a new anti-inflammatory cytokine of the IL-1 family[J]. Eur Cytokine Netw, 2011, 22(3):127-147.
- [5] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)[J].中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2015, 9(5):570-589.
Chinese Society of Hepatology, and Chinese Society of Infectious Diseases Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B; 2015 update[J]. Chinese Journal of Experimental and Clinical Infectious Diseases (Electronic Version), 2015, 9(5):570-589.
- [6] 任翠平,高闻达,沈际佳. IL-37 免疫学作用研究进展[J].国际医学寄生虫病杂志, 2014, 41(1):41-43.
Ren CP, Gao WD, Shen JJ. Research progress on the immunological functions of IL-37[J]. International Journal of Medical Parasitic Diseases, 2014, 41(1):41-43.
- [7] Dinarello CA, Nold-Petry C, Nold M, et al. Suppression of innate inflammation and immunity by interleukin-37[J]. Eur J Immunol, 2016, 46(5):1067-1081.
- [8] 张燕,熊霞. IL-37 及其与疾病相关性的研究进展[J].基础医学与临床, 2015, 35(4):549-553.
Zhang Y, Xiong X. Research progress on IL-37 and the correlation with diseases[J]. Basic & Clinical Medicine, 2015, 35(4):549-553.
- [9] 李腾达,陈燕,龙曙萍,等.原发性胆汁性肝硬化患者外周血单个核细胞中 IL-37 表达增高及临床意义[J].现代检验医学杂志, 2017, 32(1):12-15.
Li TD, Chen Y, Long SP, et al. Increasing expression of IL-37 in peripheral blood mononuclear cell of patients with primary biliary cirrhosis and its clinical significance[J]. J Mod Lab Med, 2017, 32(1):12-15.
- [10] Li C, Ji H, Cai Y, et al. Serum interleukin-37 concentrations and HBeAg seroconversion in chronic HBV patients during telbivudine treatment[J]. J Interferon Cytokine Res, 2013, 33(10):612-618.
- [11] Shi B, Ren G, Hu Y, et al. HBsAg inhibits IFN-alpha production in plasmacytoid dendritic cells through TNF-alpha and IL-10 induction in monocytes[J]. PLoS One, 2012, 7(9):e44900.

收稿日期:2017-08-09

修回日期:2017-08-30