

Ⅰ b 型慢性丙肝患者血清 IL-10、IL-12 水平 与 HCV-RNA 载量关系的研究 *

朱庆峰 左维泽[△] 刘佩芝 季 榕 田 群 詹爱琴

(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Ⅰ b 型慢性丙肝患者血清 IL-10、IL-12 水平与 HCV-RNA 载量的关系,探讨难治性丙肝的免疫发病机制。方法:选取 HCV-RNA 阳性的Ⅰ b 型慢性丙肝患者 48 例,依据病毒载量将其分为三个组,低病毒载量组($1.0 \times 10^3 \text{ IU/mL} < \text{HCV-RNA} \leq 1.0 \times 10^4 \text{ IU/mL}$)15 例、中病毒载量组($1.0 \times 10^4 \text{ IU/mL} < \text{HCV-RNA} \leq 1.0 \times 10^6 \text{ IU/mL}$)20 例、高病毒载量组($\text{HCV-RNA} > 1.0 \times 10^6 \text{ IU/mL}$)13 例,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;应用 ELISA 法检测所有研究对象的血清 IL-10、IL-12 水平。结果:慢性丙肝患者外周血 IL-10 水平显著高于健康献血员($P=0.003$),IL-12 水平低于健康献血员($P=0.045$),随着 HCV-RNA 载量的升高,HCV-RNA 阳性的Ⅰ b 型慢性患者外周血 IL-10 水平逐渐升高,组间比较差异具有统计学意义($F=18.65$, $P=0.000$);血清 HCV-RNA 载量与血清 IL-10 水平呈正相关(相关系数 $r=0.71$, $P=0.000$),与血清 IL-12 水平无相关性($P=0.479$)。结论:慢性 HCV 感染者与患者的细胞免疫均倾向于 TH2 型;Ⅰ b 型慢性丙肝患者外周血 IL-10 水平与 HCV-RNA 病毒载量呈正相关。

关键词 慢性丙肝;IL-10;IL-12;HCV-RNA

中图分类号 R512.6 文献标识码 A 文章编号:1673-6273(2012)15-2946-03

Relationship between the Serum Levels of IL-10、IL-12 and HCV-RNA Load in Chronic Hepatitis C Genotype Ⅰ b Patients*

ZHU Qing-feng, ZUO Wei-ze[△], LIU Pei-zhi, JI Rong, TIAN Qun, ZHAN Ai-qin

(Department of infectious disease, the First Affiliated Hospital of the Medical College, Shihezi University, Shihezi 832008, China)

ABSTRACT Objective: To study the relationship between the serum levels of IL-10、IL-12 and HCV-RNA load in chronic hepatitis C genotype Ⅰ b Patients, to investigate the mechanism of difficult-to-treat HCV patients. **Methods:** 48 cases chronic hepatitis C genotype Ⅰ b patients were divided into 3 groups, low virus load group:15 cases ($1.0 \times 10^3 \text{ IU/ml} < \text{HCV-RNA} \leq 1.0 \times 10^4 \text{ IU/ml}$), medium virus load group: 20 cases ($1.0 \times 10^4 \text{ IU/ml} < \text{HCV-RNA} \leq 1.0 \times 10^6 \text{ IU/ml}$), high virus load group: 13 cases ($\text{HCV-RNA} > 1.0 \times 10^6 \text{ IU/ml}$); 15 cases serum HCV-RNA-negative patients with chronic hepatitis C virus infection and 15 cases healthy blood donors as control groups. Serum IL-10 and IL-12 levels were determined by ELISA method in all cases. **Results:** The level of IL-10 in serum of patients with chronic hepatitis C was significant higher than that in control groups ($P=0.003$), and the level of IL-12 was just significant lower than healthy blood donors group ($P=0.045$); the level of IL-10 was stepped up with the increase of HCV-RNA load, it was different significantly among 5 groups ($F=18.65$, $P=0.000$); Between the level of IL-10 and the HCV-RNA load are positive correlation, the level of IL-12 and the HCV-RNA load are noncorrelation. **Conclusion:** Cell immunity of chronic hepatitis C genotype Ⅰ b patients tend to TH2 type; there is a positive correlation between the level of IL-10 and the HCV-RNA load.

Key words: Chronic hepatitis C; Interleukin 10; Interleukin 12; Hepatitis C virus ribonucleic acid

Chinese Library Classification: R512.6 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)15-2946-03

引言

HCV(hepatitis C virus)感染后起病隐匿,约 55%-85%的急性感染者会转为慢性,是慢性肝病、肝细胞癌的主要病因^[1,2]。目前丙型肝炎的发病机制尚不明确,已有的研究发现,机体感染 HCV 后其临床结局主要与病毒亚型及宿主的免疫状态密切相关^[3]。HCV 基因分为 6 型和 11 个亚型,其中Ⅰ型呈全球分布,

占全部 HCV 感染的 70%,我国流行的 HCV 基因型主要是Ⅰ b 型^[4],对聚乙二醇干扰素联合利巴韦林的标准治疗持续应答率低,是目前全球公认的难治型丙肝^[5],关于其发病机制及治疗的研究是当前的热点。本研究使用 ELISA 法检测了 48 例拟进行抗病毒治疗的Ⅰ b 型慢性丙肝患者的血清 IL-10、IL-12 水平,并与血清 HCV-RNA 阴性的慢性 HCV 感染者及健康献血员进行对照,以了解Ⅰ b 型慢性丙肝患者细胞免疫状态与

* 基金项目:新疆生产建设兵团重点领域科技攻关(2011BA054)

作者简介:朱庆峰(1980-)男,主治医师,硕士研究生,研究方向:病毒性肝炎的发病机制与临床治疗

Tel:13579774510 E-mail: zhuqingfeng0993@sina.com

[△]通讯作者:左维泽 E-mail: zzw0604@qq.com

(收稿日期:2012-01-03 接受日期:2012-01-27)

HCV-RNA 载量的关系, 以及其与健康人群的差异, 为探寻难治性丙肝的发病机制提供实验数据。

1 对象和方法

1.1 研究对象

48 例 b 型慢性丙肝患者为我院门诊及住院的慢性丙肝患者, 其中男 26 例, 女 22 例, 年龄 19 岁 -55 岁, 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^[6]; 血清 HCV-Ab、HCV-RNA 均阳性, 丙氨酸氨基转移酶在正常参考值上限 5 倍以下; 总胆红素在正常参考值上限 2 倍以下, 均为慢性轻度肝炎患者。15 例 HCV-RNA 阴性慢性 HCV 感染者均来自我院门诊, 其中男 8 例, 女 7 例, 年龄 20 岁 -58 岁, 血清 HCV-Ab 阳性, 肝功正常。15 例献血员来自市中心血站, 其中男 10 例, 女 5 例, 年龄 25 岁 -45 岁, 肝炎标记物均阴性, 肝功正常。排除标准: ①已出现肝硬化或治疗前 6 个月内接受抗病毒治疗或者免疫调节治疗者; ②有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。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 用直接测序法, 根据 HCVNS5B 核苷酸序列进行分型。从血清中提取 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。检测标本均为空腹静脉血血清, 具体检验工作由北京地坛医院协助完成。

1.2.2 HCV-RNA 应用实时荧光定量聚合酶链反应 (FQ-PCR) 法检测 用 PE5700 荧光 PCR 仪 (PE 公司) 检测, 采用广州中山

大学达安基因有限公司试剂, 检测下限为 $1 \times 10^3 \text{U/ml}$ 。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。

1.2.3 IL-10、IL-12 检测采用 ELISA 法检测 (试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司), 检测标本均为空腹静脉血血清, 具体检测及分析步骤严格按试剂盒说明进行。

1.2.4 分组 48 例 b 型慢性丙肝患者按照 HCV-RNA 载量分为 3 个组, 低病毒载量组 ($1.0 \times 10^3 \text{U/ml} < \text{HCV-RNA} \leq 1.0 \times 10^4 \text{U/ml}$) 15 例、中病毒载量组 ($1.0 \times 10^4 \text{U/ml} < \text{HCV-RNA} \leq 1.0 \times 10^6 \text{U/ml}$) 20 例、高病毒载量组 ($\text{HCV-RNA} > 1.0 \times 10^6 \text{U/ml}$) 13 例。两个对照组血清 HCV-RNA 均为阴性。

1.2.5 统计方法 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析, 计量资料实验结果用, 两组间均数比较采用 t 检验, 多组间均数比较采用方差分析, 相关性分析使用 spearman 检验, 检验标准 $\alpha=0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 慢性 HCV 感染者与健康献血员血清 IL-10、IL-12 的比较

慢性 HCV 感染者外周血 IL-10 水平的均值为 $271.25 \pm 247.14 \text{pg/mL}$, IL-12 水平的均值为 $30.85 \pm 13.59 \text{pg/mL}$; 健康献血员外周血 IL-10 水平的均值为 $26.64 \pm 11.02 \text{pg/mL}$, IL-12 水平的均值为 $41.88 \pm 34.33 \text{pg/mL}$, 作成组 t 检验, 慢性 HCV 感染者外周血 IL-10 水平显著高于健康献血员 ($P=0.003$), IL-12 水平低于健康献血员 ($P=0.045$), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 健康献血员与慢性 HCV 感染者血清 IL-10、IL-12 水平比较 (pg/mL)

Table 1 The levels of IL-10 and IL-12 comparison between healthy blood donors group and chronic hepatitis C infection group

组别 Groups	例数 Cases	年龄 Age	IL-10	IL-12
健康献血员组 (Healthy blood donors group)	15	32.73 $\pm$ 6.02	26.64 $\pm$ 11.02	41.88 $\pm$ 34.33
慢性 HCV 感染组 (CHC infection group)	63	37.25 $\pm$ 8.70	271.25 $\pm$ 247.14*	30.85 $\pm$ 13.59*

Note: * $P < 0.05$ 组间比较差异有统计学意义。Serum IL-10 and IL-12 comparison between healthy blood donors group and chronic hepatitis C infection group were statistically significant.

2.2 血清 HCV-RNA 载量与 IL-10、IL-12 水平的关系

随着血清 HCV-RNA 载量的升高, IL-10 水平逐渐升高 (方差分析显示, 组间 $F=18.65$, $P=0.000$), 组间两两比较, 健康献血员组与 HCV-RNA 阴性组、低 HCV-RNA 载量组、中 HCV-RNA 载量组、高 HCV-RNA 载量组差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); HCV-RNA 阴性组与中 HCV-RNA 载量组、高 HCV-RNA 载量组差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 低 HCV-RNA 载量组与高 HCV-RNA 载量组差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 低 HCV-RNA 载量组与中 HCV-RNA 载量组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。随着血清 HCV-RNA 载量的升高, 血清 IL-12 水平逐渐下降 (方差分析显示, 组间 $F=1.14$, $P=0.345$), 组间两两比较差异无统计学意义, 见表 2。

2.3 相关性分析

血清 HCV-RNA 载量与血清 IL-10 水平呈正相关 (相关系数 $r=0.71$, $P=0.000$), 与血清 IL-12 水平无相关性 ($P=0.479$)。

3 讨论

CD4⁺ 辅助性 T 细胞 (TH) 主要分为 TH1、TH2 两个细胞亚群, 分别介导细胞免疫应答和体液免疫应答, 二者通过分泌相应的细胞因子进行互相调节, 正常情况下, TH1/TH2 处于平衡状态。在 HCV 感染过程中, TH 细胞在宿主的免疫应答中发挥着重要作用^[7], TH1/TH2 的漂移方向与肝损伤密切相关^[8], 在一定程度上决定着感染的结局。IL-10 是典型的 TH2 型细胞因子, 当 IL-10 与其受体结合后能够抑制酪氨酸激酶活性和 ras 途径, 抑制核因子 κB 和 p70s6 激酶活化, 进而抑制多种基因的转录, 发挥对 TH1 型细胞免疫应答的抑制调节作用, 是一种

表 2 健康献血员组、HCV-RNA 阴性慢性 HCV 感染者、低 HCV-RNA 载量组、中 HCV-RNA 载量组、高 HCV-RNA 载量组血清 IL-10、IL-12 水平比较 (pg/mL)

Table 2 The levels of IL-10 and IL-12 comparison among healthy blood donors group, HCV-RNA-negative chronic hepatitis C infection group, low HCV-RNA load group, medium HCV-RNA load group and high HCV-RNA load group

组别 Groups	例数 Cases	年龄 Age	IL-10	IL-12
健康献血员组 (Healthy blood donors group)	15	32.73± 6.02	26.64± 11.02	41.88± 34.33
HCV-RNA 阴性组 (HCV-RNA-negative CHC group)	15	36.13± 9.45	120.93± 103.86*	30.11± 6.28
低 HCV-RNA 载量组 (Low HCV-RNA load group)	15	37.45± 8.05	150.13± 127.26*	33.75± 23.87
中 HCV-RNA 载量组 (Medium HCV-RNA load group)	20	38.57± 9.01	215.57± 120.36*	30.44± 8.77
高 HCV-RNA 载量组 (High HCV-RNA load group)	13	40.58± 6.53	772.43± 572.81*	28.48± 8.68

Note: *P<0.05, 组间比较差异有统计学意义。Serum IL-10 and IL-12 comparison among 5 groups were statistically significant.

重要的抑制性细胞因子^[9],在本实验中发现 慢性 HCV 感染者血清 IL-10 水平明显高于健康人群,与杨江华^[10]和刘必胜^[11]等研究结果类似,本实验的研究对象为 b 型慢性丙肝患者,其血清 HCV-RNA 载量与血清 IL-10 水平呈正相关 (相关系数 $r=0.71, P=0.000$),表明在 HCV 感染过程中,IL-10 对 TH1 型细胞免疫的抑制作用导致了 HCV 感染的持续存在,与 HCV 感染的慢性化密切相关。IL-12 能非特异性的增强 $\gamma\delta$ TCR 的生物学功能,促进 IFN- γ 、TNF- α 等细胞因子的产生^[12],同时促进 NK 细胞、LAK 细胞的活化、增殖,增强 Fas 介导的细胞毒活性,使 CD4⁺T 细胞免疫倾向于 TH1 型,增强宿主固有免疫对 HCV 的清除,是目前已知的最有效的 CTL 和 NK 细胞活性刺激因子^[13]。

在本实验中, b 型慢性丙肝患者的血清 IL-12 水平较健康人群降低,且随着血清 HCV-RNA 载量升高,其血清 IL-12 水平逐渐降低,表明 b 型慢性丙肝患者外周血中存在 TH1/TH2 细胞失衡,免疫重心侧重于 TH2 型,血清 IL-12 水平降低可能与 HCV 感染的慢性化有关。在本实验中,未发现 HCV-RNA 载量与血清 IL-12 水平存在相关性,考虑与选择的研究对象主要为轻症患者有关,有待于增加观测对象并扩大样本量以进一步验证。

目前针对 b 型慢性丙肝患者抗病毒治疗手段仍然是聚乙二醇干扰素联合利巴韦林,在相关的研究报道中发现,完全应答者的 IL-12 及 IFN- γ 水平远高于无应答者或正常水平^[14],显示标准治疗通过改变 TH1/TH2 漂移方向,使 HCV 感染者的免疫重心移向 TH1 细胞免疫,从而增强了宿主抗感染的能力。那么,对于 b 型慢性丙肝患者在抗病毒治疗前检测血清 IL-10、IL-12 水平,有助于了解患者的免疫状态,指导免疫调节治疗,甚至可将血清 IL-12、IL-10 水平作为干扰素治疗慢性丙肝疗效预测因素之一^[15]。

参考文献(References)

[1] Cameron A.M, Busuttil R.W. The status of liver transplantation for hepatitis C[J]. Expert Opinion Biology Therapy, 2006,6:993-1002

- [2] Strader D.B, Wright T. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C [J]. Hepatology, 2004,39:1147-1171
- [3] Bengsch B, Thimme R, Blum H.E. Role of host genetic factors in the outcome of hepatitis C virus infection[J]. Viruses, 2009,1:104-125
- [4] 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):16-18
Cheng Jun. Clinical implications of heterogeneity of hepatitis C virus. [J]. Chinese Journal of Hepatology, 2006,14(1):16-18
- [5] Higuchi M, Tanaka E, Kiyosawa K, et al. Epidemiology and clinical aspects on hepatitis C [J]. Japanese Journal of Infectious Diseases, 2002,55:69-77
- [6] 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): 56-62
Society of Infectious Diseases, Parasitic Diseases and Hepatology, Chinese Medical Association. Prevention and control programme of hepatitis virus[J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2001,19(1): 56-62
- [7] Semmo N, Kleierner P. CD4⁺ T cell responses in hepatitis C virus infection[J]. World Journal of Gastroenterology, 2007,13(36): 4831-4838
- [8] Falasca K, Ucciferri C, Dalessandro M, et al. Cytokine patterns correlate with liver damage in patients with chronic hepatitis B and C. [J]. Annals of Clinical & Laboratory Science, 2006,36(2):144-150
- [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] Yang J.H, Hou W.S, Yang L.C, et al. The Changes of Serum Levels and Clinical Significance of IL-17, IL-10 and TGF- β in Patients with Chronic Hepatitis C After Treatment of PEG-IFN α [J]. Chinese Journal of clinical gastroenterology, 2010, 22(3): 138-140
- [11] Liu B.S, Groothuisink Z.M, Janssen H.L, et al. Role for IL-10 in inducing functional impairment of monocytes upon TLR4 ligation in patients with chronic HCV infections [J]. Journal of leukocyte, 2011,89(6): 981-988

(下转第 2961 页)

创伤愈合(1%-2%)、出血(2%-9.3%)和胃肠道穿孔(1.5%)。这些事件的严重程度大多为轻至中度,临床上可控制或较为罕见^[20,21]。本研究中贝伐单抗所致高血压的发生率为 14.3%(3/21),鼻发生率为 4%(2/21),经过对症处理后好转,不影响后续治疗,与贝伐单抗所致高血压、出血相关报道中发生率相符,未见其他贝伐单抗相关毒副反应。

本研究与国外相关临床研究结果相近,发现二线治疗中使用贝伐单抗,对一线治疗进展后的转移性结直肠癌疗效有限,因此贝伐单抗在晚期结直肠癌二线治疗中的疗效仍需进一步的临床研究证明。

参考文献(References)

- [1] Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine,irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO)[J]: a phase III randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2007,370(9582):135-142
- [2] Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS) [J]. A randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2007,370(9582):143-152
- [3] Diaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España A, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as firstline therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2007,25(27):4224-4230
- [4] Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(27):4217-4223
- [5] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004,350(23):2335-2342
- [6] Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer: Irinotecan Study Group [J]. *N Engl J Med*, 2000,343(13):905-914
- [7] Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Lancet*, 1998,352(9138):1413-1418
- [8] Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin,irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2004,22(1):23-30
- [9] Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: Interim results of a phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(11): 2059-2069
- [10] Ferrara N, Gerber HP, Lecouter J. The biology of VEGF and its receptors[J]. *Nat Med*, 2003,9(6):669-676
- [11] Gerber HP, Ferrara N. The role of VEGF in normal and neoplastic hematopoiesis[J]. *J Mol Med*, 2003,81(1): 20-31
- [12] Warren RS, Yuan H, Maffi MR, et al. Regulation by vascular endothelial growth factor of human colon cancer tumorigenesis in a mouse model of experimental liver Metastasis [J]. *J Clin Invest*, 1995,95(4):1789-1797
- [13] Lee JC, Chow NH, Wang ST, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in colorectal cancer patients[J]. *Eur J Cancer*, 2000,36(6):748-753
- [14] Choi HJ, Hyun MS, Jung GJ, et al. Tumor angiogenesis as a prognostic predictor in colorectal carcinoma with special reference to mode of metastasis and recurrence[J]. *Oncology*, 1998,55(6):575-581
- [15] de Castro Junior G, Puglisi F, de Azambuja E, et al. Angiogenesis and cancer: A cross-talk between basic science and clinical trials (the 'do ut des' paradigm)[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2006,59(1):40-50
- [16] Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy[J]. *Science*, 2005,307(5706):58-62
- [17] Wang Y, Fei D, Vanderlaan M, et al. Biological activity of bevacizumab, a humanized anti-VEGF antibody in vitro [J]. *Angiogenesis*, 2004,7(4):335-345
- [18] Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX 4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200 [J]. *J Clin Oncol*, 2007,25(12):1539-1544
- [19] Chen HX, Money M, Boorn M, et al. Phase II multicenter trial of bevacizumab (BV) plus 5-FU/leucovorin (FU/LV) for advanced colorectal cancer (CRC) that progressed after standard chemotherapies: An NCI Treatment Referral Center trial (TRC-0301)[J]. *J Clin Oncol*, 2006,24(21):3354-3360
- [20] Saif MW, Mehra R. Incidence and management of bevacizumab-related toxicities in colorectal cancer [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2006,5(4):553-556
- [21] Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy[J]. *Oncology*, 2005,69(Suppl 3):25-33

(上接第 2948 页)

- [12] 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]. *Journal of neuroimmunology*, 2001,121(1-2):88-101
- [13] Zeuzem S, Hopf U, Carreno V, et al. A phase I study of recombinant human interleukin-12 in patients with chronic hepatitis C. [J] *Hepatology*, 1999,29(4):1280-1287
- [14] 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]. *Journal of Gastroenterology*, 2003,38(3):254-259
- [15] 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]. *Journal of infectious diseases*, 2011,203 (8):1087-1095