

# 巨细胞病毒肝炎患儿 IL-12p40 3'非翻译区 基因多态性研究

叶松道 郑晓群 杨锦红 李 伟 石海砚

**摘 要** **目的** 研究巨细胞病毒(CMV)肝炎患儿 IL-12p40 3'非翻译区 rs3212227 位点的基因型分布,探讨该位点的单核苷酸多态性与婴儿 CMV 肝炎发生的关系。**方法** 应用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)技术和基因测序方法测定 105 例健康儿童及 122 例 CMV 肝炎患儿 IL-12p40 3'非翻译区 rs3212227 位点基因型,采用双抗体夹心 ELISA 法、速率法和实时荧光定量聚合酶链反应(FQ-PCR)分别测定 CMV 肝炎患儿血清 IL-12p40 水平、ALT 活性及尿 HCMV DNA 载量。**结果** CMV 肝炎组 IL-12p40 rs3212227 位点 AA、AC、CC 基因型分布频率分别为 34.4%、41.8%、23.8%,正常对照组分别为 47.6%、40.0%、12.4%,两组间 CC 基因型和非 CC 基因型之间频率分布差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.855, P < 0.05, OR_{CC} = 2.207, 95\% CI: 1.080 \sim 4.510$ )。CMV 肝炎组 IL-12p40 rs3212227 位点等位基因 A、C 分布频率分别 55.3%、44.7%,对照组分别为 67.6%、32.4%,两组等位基因频率比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 7.168, P < 0.01; OR_A = 0.593, 95\% CI: 0.404 \sim 0.871; OR_C = 1.686, 95\% CI: 1.149 \sim 2.475$ )。rs3212227 位点不同基因型的 CMV 肝炎患儿之间血清 IL-12p40 水平、尿 HCMV DNA 载量(拷贝/毫升,lg)差异均有统计学意义( $H = 7.385, F = 9.325, P$  均  $< 0.05$ ),CC 基因型患儿血清 IL-12p40 水平低于 AA 基因型,尿液 HCMV DNA 载量高于 AA 基因型,不同基因型患儿之间血清 ALT 活性差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** IL-12p40 3'非翻译区 rs3212227 位点单核苷酸多态性与婴儿 CMV 肝炎的发生具有相关性,其中 C 等位基因可能是其遗传易感基因,携带 C 等位基因的个体可能更利于 CMV 病毒的复制。

**关键词** 巨细胞病毒肝炎 基因型 多态性 单核苷酸 白细胞介素 12p40

**Study on the Gene Polymorphism of IL-12p40 3' Untranslated Region in Infant with Cytomegalovirus Hepatitis.** Ye Songdao, Zheng Xiaogun, Yang Jinhong, Li Wei, Shi Haifan. Laboratory Diagnosis Center, The 2<sup>nd</sup> Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325027, China

**Abstract** **Objective** To investigate the single nucleotide polymorphism (SNP) of IL-12p40 3' untranslated region (3' UTR) rs3212227 site in cytomegalovirus hepatitis infants, and find the association between IL-12p40 SNP and cytomegalovirus hepatitis in China. **Methods** We genotyped IL-12p40 rs3212227 SNP of 122 cytomegalovirus hepatitis infants and 105 healthy controls by PCR-RFLP. We also detected IL-12p40 level, ALT activity in serum and HCMV DNA in urinary of cytomegalovirus hepatitis infants. **Results** The frequency of AA, AC and CC genotype of IL-12p40 rs3212227 site were 34.4%, 41.8% and 23.8% in CMV hepatitis infants, and the frequency were 47.6%, 40.0% and 12.4% in control group. And there was significant difference in CC genotype and non-CC genotype frequency between the two groups ( $\chi^2 = 4.855, P < 0.05, OR_{CC} = 2.207, 95\% CI: 1.080 \sim 4.510$ ). The frequency of A, C allele of IL-12p40 rs3212227 site were 55.3%, 44.7% in CMV hepatitis infants, and were 67.6%, 32.4% in control group. A significant difference was found in allele frequency distribution of IL-12p40 rs3212227 between the two groups ( $\chi^2 = 7.168, P < 0.01; OR_A = 0.593, 95\% CI: 0.404 \sim 0.871; OR_C = 1.686, 95\% CI: 1.149 \sim 2.475$ ). There were significant differences in HCMV DNA in urinary, IL-12p40 level in serum between AA, AC and CC genotype of CMV hepatitis infants ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference in ALT activity between the three genotype of CMV hepatitis infants. **Conclusion** There was a relationship between the SNP of IL-12p40 3' UTR rs3212227 and the susceptibility to CMV hepatitis in infants. The infants with C allele and CC genotype are susceptible to develop CMV infection.

**Key words** Cytomegalovirus hepatitis; Genotype; Single nucleotide polymorphism; Interleukin-12p40

作者单位:325027 温州医学院附属第二医院实验诊断中心(叶松道、郑晓群、杨锦红);温州医学院附属育英儿童医院内科(李伟、石海砚)

通讯作者:叶松道,主管技师,电子信箱:ysd955022@163.com

巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)在发展中国家人群中感染率高达 90% 以上,且多在婴幼儿时期发生,常表现为黄疸、肝炎、肺炎、脑炎、血小板减少性紫癜等单个或多个器官功能损害,严重者可危及生

命<sup>[1]</sup>。机体受到病毒感染后是否发病及发病的严重程度,与机体的细胞免疫功能密切相关,其中 Th1 类细胞因子具有关键作用。白介素 12(interleukin-12, IL-12)也属于 Th1 类细胞因子,其相对分子质量为 70kDa,由 40kDa(p40)和 35kDa(p35)两个亚基组成,具有调节 Th1/Th2 间平衡及增强机体内细胞免疫应答的功能,在机体抗感染、清除病毒过程中有着重要的作用。rs3212227 位点位于 IL-12p40 的 3'非翻译区(3'untranslated region,3'UTR),是近年来研究 IL-12p40 与疾病发生、发展及预后相关性的热门位点之一。已有研究报道,该位点的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、呼吸道合胞病毒(RSV)等病原体感染关系密切<sup>[2-4]</sup>。本实验采用 PCR-RFLP 和 DNA 测序方法,研究该位点 SNP 与婴儿 CMV 肝炎的关系,为 CMV 肝炎的临床诊断、治疗及发病机制的探讨提供一定的实验依据。

### 对象与方法

1. 研究对象:(1)CMV 肝炎组:122 例,为 2008 年 5 月~2009 年 7 月在温州医学院附属儿童医院感染科和消化内科就诊的住院患儿,男性 72 例,女性 50 例,年龄 20 天~3 个月,临床诊断依据中华医学会儿科学分会感染消化组 2000 年制定的 CMV 感染诊断治疗方案<sup>[5]</sup>。所有研究对象的乙肝病毒表面抗原(HBsAg)、HIV 抗体阴性,甲、丙、丁、戊型肝炎病毒抗体阴性,采集血液、尿液标本之前均未进行抗病毒治疗,未使用免疫调节剂。(2)对照组:105 例,健康正常婴儿,男性 57 例,女性 48 例,年龄 15 天~3 个月,肝功能正常,无黄疸,无肝脾大,经血清病毒标志物检测排除甲、乙、丙、丁、戊型肝炎病毒和巨细胞病毒等感染。

2. 主要仪器与试剂:Mastercycler 型 PCR 扩增仪(德国 Eppendorf 公司),RAD PAC300 型电泳仪(美国 Bio 公司),WD-9413A 型凝胶成像分析仪(北京六一仪器厂),Anthos 2010 型酶标仪(上海博赛思科技有限公司),Beckman Lx20 全自动生化分析仪(美国 Beckman Coulter 公司),ABI7500 荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司)。UNIQ-10 血液基因组 DNA 小量抽提试剂盒、即用 PCR 扩增试剂盒及限制性内切酶 TaqI(上海生工生物工程技术有限公司),IL-12p40 ELISA 法检测试剂(南京厚载生物科技有限公司),尿 HCMV DNA 定量检测试剂(广州达安基因诊断有限公司),血清 ALT 活性检测试剂(美国 Beckman Coulter 公司)。

3. 研究方法:(1)基因组 DNA 提取:采外周静脉血 1.0~1.5ml,15% 乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K<sub>2</sub>)抗凝,UNIQ-10 血液基因组 DNA 小量抽提试剂盒(SK1264)抽提基因组 DNA,操作步骤参照说明书,提取的基因组 DNA 于 -20℃ 保存。(2)PCR 扩增:即用 PCR 扩增试剂盒(SK2072),总反应

体系为 50μl,包括 2×PCR Master 25.0μl[1.5mmol/L MgCl<sub>2</sub>, 0.1mmol/L dNTP,2.5U Taq 酶],模版 DNA 1.0μl,20μmol/L 正、反向引物各 1.0μl 及 Sterial ddH<sub>2</sub>O 22.0μl。正向引物序列:5'-GGCATGAAATCCCTGAAACC-3',反向引物序列:5'-TACATCCTGGCAGACAAACG-3'。PCR 循环条件:94℃ 预变性 5min;94℃ 变性 30s,53℃ 退火 30s,72℃ 延伸 60s,进行 30 个循环;72℃ 延伸 7min。每次反应均设空白对照,在 Mastercycler 型 PCR 扩增仪上完成,扩增结束后 2000r/min 离心 10s,置于 4℃ 保存备用。引物设计参照有关文献<sup>[6]</sup>,由上海生工生物工程技术有限公司合成。(3)RFLP 分析:酶切反应总体系 20μl,包括 PCR 扩增产物 10μl,限制性内切酶 TaqI 1.5μl,10×Buffer 5.0μl 及消毒双蒸水 4.5μl,65℃ 水浴 2h,反应终止后,消化片段在 2% 琼脂糖凝胶上进行电泳,EB 染色,染色后经凝胶分析系统判断结果并拍照。(4)DNA 测序:选取 RFLP 分析结果判断为 IL-12p40 rs3212227 AA 纯合子、AC 杂合子、CC 纯合子的标本进行 PCR 扩增,获得各标本的 PCR 产物 100μl,交上海生工生物工程技术有限公司进行纯化测序,将基因测序分析结果与 RFLP 分析结果进行核对。(5)血清 IL-12p40 水平测定:采用双抗体夹心 ELISA 法,严格按照说明书操作,在 Anthos 2010 型酶标仪上检测样本及标准品 OD 值,通过绘制标准曲线求待测样本血清 IL-12p40 浓度。部分标本 OD 值高于标准曲线上限,用样本稀释液适当稀释后重测,计算浓度时应乘以稀释倍数。(6)尿 HCMV DNA 定量:采用实时 FQ-PCR 法,具体操作按试剂盒说明书进行,在 ABI7500 荧光定量 PCR 仪上完成。尿液 HCMV DNA 载量以 HCMV DNA 基因拷贝/毫升来表示,以 HCMV DNA ≥ 5.0 × 10<sup>2</sup> 拷贝/毫升为异常。(7)血清 ALT 活性测定:采用速率法,在 Beckman LX20 全自动生化分析仪上完成,所用试剂及标准品由贝克曼公司原装提供。

4. 统计学分析:组间基因变异频率比较采用四格表  $\chi^2$  检验或 R×C 列联表  $\chi^2$  检验,用 Logistic 回归计算比值比(OR)及其 95% 可信区间(95% CI)来分析其危险度。正态分布数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析和两两比较的 LSD 检验。非正态分布数据(IL-12p40、ALT)用中位数(M)、第五百分位数(P5)、第 95 百分位数(P95)表示,组间比较采用多个样本比较的 Kruskal-Wallis 检验和两两比较的 Nemenyi 法检验<sup>[7]</sup>。以上统计学处理和分析均采用 SPSS13.0 for Windows 软件包,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. IL-12p40 基因型检测结果:IL-12p40 PCR 产物长度为 421bp,当 C 碱基替换 A 碱基后产生 1 个特异性的酶切位点,能被 TaqI 内切酶酶切为 269bp 和 152bp 2 个片段。通过 RFLP 分析,检测到 3 种基因型,即 AA 纯合子基因型(421bp)、CC 纯合子基因型(269bp 和 152bp)和 AC 杂合子基因型(421bp、269bp 和 152bp),如图 1。为了进一步验证我们的结

果,将 PCR 产物进行纯化并测序,结果与 GenBank 参照序列 (ID: AY008847)一致 (图 2)。

2. 两组对象 IL-12p40 rs3212227 位点 A/C 基因型及等位基因频率比较:根据 TaqI 酶切产物的电泳图谱分析,统计出每组对象 3 种基因型的数量及频率,经  $\chi^2$  检验,差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 6.425, P < 0.05$ ) (表 1)。我们合并基因型,比较感染组与对照组间 AA 基因型和非 AA 基因型 (CC + AC) 之间频率分布,差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.075, P < 0.05, OR_{AA} =$

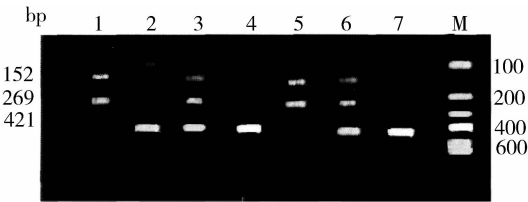


图 1 IL-12p40 rs3212227 位点 A/C 基因多态性 2% 琼脂糖凝胶电泳结果

M. 100、200、400、600bp Marker; 2、4、7. AA 纯合子基因型; 3、6. AC 杂合子基因型; 1、5. CC 纯合子基因型

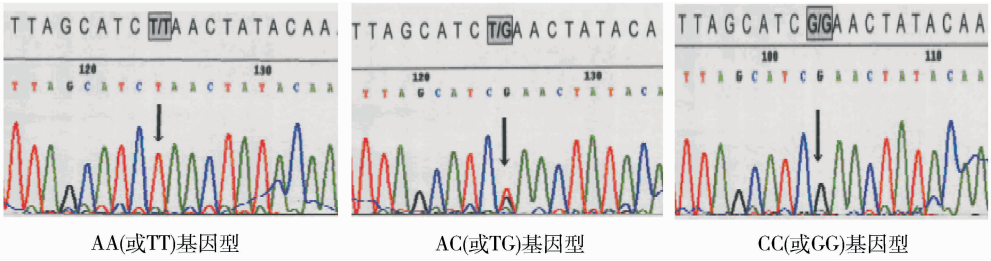


图 2 IL-12p40 rs3212227 位点 A/C 基因多态性测序结果

0.578, 95% CI: 0.338 ~ 0.986); 比较感染组与对照组间 CC 基因型和非 CC 基因型 (AA + AC) 之间频率分布,差异也有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.855, P < 0.05, OR_{CC} = 2.207, 95\% \text{ CI: } 1.080 \sim 4.510$ ), 比较感染组与对照组间 AC 基因型和非 AC 基因型 (AA + CC) 之间频率分布,差异没有统计学意义 ( $\chi^2 = 0.076, P > 0.05$ )。根据公式,计算两组 A 等位基因和 C 等位基因的数量及频率,经  $\chi^2$  检验,差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 7.168, P < 0.01; OR_A = 0.593, 95\% \text{ CI: } 0.404 \sim$

0.871;  $OR_C = 1.686, 95\% \text{ CI: } 1.149 \sim 2.475$ ) (表 1)。

3. 研究对象 IL-12p40 rs3212227 位点基因型分布频率的遗传平衡检验:根据 Hardy-Weinberg 平衡定律  $(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$ , 推算出 IL-12p40 rs3212227 位点 AA、AC、CC 基因型的理论分布频率,经  $\chi^2$  检验,表明我们所研究的人群 IL-12p40 rs3212227 位点基因型的分布符合遗传学的 Hardy-Weinberg 平衡 ( $P > 0.05$ ) (表 2)。

表 1 两组对象 IL-12p40rs3212227 A/C 基因型频率分布比较 [n (%)]

| 组别       | n   | 基因型       |           |           | 等位基因       |            |
|----------|-----|-----------|-----------|-----------|------------|------------|
|          |     | AA        | AC        | CC        | A          | C          |
| CMV 肝炎组  | 122 | 42 (34.4) | 51 (41.8) | 29 (23.8) | 135 (55.3) | 109 (44.7) |
| 对照组      | 105 | 50 (47.6) | 42 (40.0) | 13 (12.4) | 142 (67.6) | 80 (32.4)  |
| $\chi^2$ |     |           | 6.425     |           |            | 7.168      |
| P        |     |           | 0.040     |           |            | 0.007      |

表 2 IL-12p40 rs3212227 位点基因型 Hardy-Weinberg 平衡检验

| 基因型      | CMV 肝炎组 |      | 对照组   |      |
|----------|---------|------|-------|------|
|          | 实际值     | 预测值  | 实际值   | 预测值  |
| AA       | 42      | 49.4 | 50    | 42.6 |
| CA       | 51      | 50.0 | 42    | 43.0 |
| CC       | 29      | 22.6 | 13    | 19.4 |
| $\chi^2$ | 1.241   |      | 1.664 |      |
| P        | 0.538   |      | 0.435 |      |

4. CMV 肝炎组 rs3212227 位点不同基因型患儿尿 HCMV DNA 载量比较:122 例 CMV 肝炎患儿中,有 113 例尿液 HCMV DNA 定量阳性 ( $> 5.0 \times 10^2$  拷贝/毫升),我们观察这 113 例患儿,用对数转化值 (lg) 来表示尿液 HCMV DNA 载量,符合正态分布,经单因素方差分析,IL-12p40 rs3212227 位点不同基因型患儿之间尿 HCMV DNA 载量 (拷贝/毫升,lg) 差异有统计学意义 ( $F = 9.325, P < 0.01$ ),经两两比较

的  $LSD-t$  检验, CC 基因型患儿尿 HCMV DNA 载量高于 AA 基因型 ( $P<0.01$ ) (表 3)。

表 3 CMV 肝炎患儿 rs3212227 位点不同基因型尿 HCMV DNA 载量比较 (拷贝/毫升,lg)

| 基因型 | n  | 尿 HCMV DNA 载量 | F     | P     |
|-----|----|---------------|-------|-------|
| AA  | 38 | 4.5 ± 0.87    | 9.325 | 0.006 |
| AC  | 48 | 5.1 ± 0.92    |       |       |
| CC  | 27 | 5.6 ± 0.79    |       |       |

5. CMV 肝炎组 rs3212227 位点不同基因型患儿

表 4 IL-12p40 rs3212227 位点不同基因型间血清 IL-12p40 (pg/ml) 水平比较

| 基因型 | CMV 肝炎组 IL-12p40 水平 |       |       |        | CMV 肝炎组 ALT (U/L) |       |      |       |
|-----|---------------------|-------|-------|--------|-------------------|-------|------|-------|
|     | n                   | M     | P5    | P95    | n                 | M     | P5   | P95   |
| AA  | 42                  | 599.7 | 197.2 | 1375.1 | 50                | 118.4 | 67.2 | 275.1 |
| AC  | 51                  | 570.3 | 124.8 | 1192.2 | 42                | 103.1 | 62.0 | 231.7 |
| CC  | 29                  | 512.0 | 85.2  | 702.5  | 13                | 90.3  | 55.7 | 201.4 |
| H   |                     | 7.385 |       |        |                   | 3.221 |      |       |
| P   |                     | 0.025 |       |        |                   | 0.155 |      |       |

讨 论

IL-12 又名自然杀伤细胞刺激因子 (NKSF)、细胞毒性淋巴细胞成熟因子 (CLMF), 主要由活化的巨噬细胞、树突状细胞和中性粒细胞产生, 有多种重要生物学活性, 参与机体许多方面的免疫调节, 是连接天然免疫和获得性免疫的功能性桥梁, 具有重要的抗感染、抗肿瘤作用。基于 IL-12 在机体免疫系统中的重要作用, 对其多态性研究亦非常多, 涉及到感染性疾病、自身免疫性疾病、肿瘤等领域。最近的研究表明, rs3212227 位点的 SNP 与病毒感染性疾病关系密切<sup>[2-4]</sup>。体外研究发现, 携带 rs3212227 等位基因 A 的人外周血单个核细胞 (PBMC) 在 LPS 刺激下, IL-12 分泌量比携带 rs3212227 等位基因 C 的人高出约 50%, 认为 C 等位基因可能影响 IL-12p40 mRNA 表达, 或是影响 mRNA 的稳定性, 进而影响 IL-12p40 和 IL-12p70 的表达量<sup>[8,9]</sup>。研究宿主遗传背景对疾病的影响, 首先所取样本需有代表性, 符合遗传平衡, 即符合 Hardy-weinberg 平衡定律。本实验的研究对象经 Hardy-weinberg 平衡检验均符合 Hardy-weinberg 平衡, 因此所取的样本具有代表性, 所代表的群体符合遗传平衡, 具有可比性。我们的研究发现, CMV 肝炎患儿 IL-12p40 rs3212227 位点基因型分布频率与健康对照儿童差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), CMV 肝炎患儿 AA 基因型频率较低, 而 CC 基

血清 IL-12p40 水平、ALT 活性比较: 由于样本呈偏态分布, 血清 IL-12p40 水平和 ALT 活性用中位数 (M)、第 5 百分位数 (P5)、第 95 百分位数 (P95) 表示, 经多个样本比较的 Kruskal-Wallis H 检验, 血清 IL-12p40 水平 3 种基因型之间差异有统计学意义 ( $H=7.385, P<0.05$ ), 而血清 ALT 活性在 3 种基因型之间差异无统计学意义 ( $H=3.221, P>0.05$ ) (表 4)。经多个独立样本两两比较的 Nemenyi 法检验, CC 基因型的 CMV 肝炎患儿血清 IL-12p40 水平与 AA 基因型的患儿之间差异有统计学意义 ( $P<0.01$ )。

因型频率增加。为研究 IL-12P40 rs3212227 位点基因型多态性的致病模式, 我们进行基因型合并, 观察 AA 基因型和非 AA 基因型、CC 基因型和非 CC 基因型在两组中的频率分布差异, 发现对照组 AA 基因型占明显优势 ( $P<0.05$ ), 而且  $OR_{AA}=0.578$  (95% CI: 0.338 ~ 0.986), CMV 肝炎组 CC 基因型占明显优势 ( $P<0.05$ ), 且  $OR_{CC}=2.207$  (95% CI: 1.080 ~ 4.510), 结果提示 CC 基因型可能是婴儿 CMV 肝炎易感基因型, 而 AA 基因型对婴儿 CMV 肝炎发生可能具有保护作用。同时对该多态性位点等位基因的研究结果显示, CMV 肝炎组 A 等位基因所占比例明显低于对照组, C 等位基因则明显增高 ( $P<0.05$ ), 而且  $OR_A=0.593$  (95% CI: 0.404 ~ 0.871),  $OR_C=1.686$  (95% CI: 1.149 ~ 2.475), 由此表明, C 等位基因可能是婴儿 CMV 肝炎的易感等位基因, 而 A 等位基因对婴儿 CMV 肝炎的发生具有一定保护作用。

血清 ALT 活性可以反应肝细胞的损伤程度, 一定程度上可以反映 CMV 肝炎患儿病情的严重程度, 而尿 HCMV DNA 载量不仅可以判断患儿体内有无 CMV 感染, 其载量高低还可以作为预测 HCMV 的活动性感染的指标<sup>[10]</sup>。我们的研究发现, IL-12p40 rs3212227 位点不同基因型的患儿, 血清 ALT 活性没有显著性差异, 提示 IL-12p40 rs3212227 位点 SNP 与 CMV 肝炎患儿肝细胞损伤程度没有明显的关联。

然而,血清 IL-12p40 水平和尿液 HCMV DNA 载量在不同基因型之间差异均有统计学意义,其中 CC 基因型患儿 IL-12p40 水平明显低于 AA 基因型患儿,尿液病毒载量高于 AA 基因型患儿。结果表明,rs3212227 位点 SNP 与患儿体内病毒载量有一定关联,其中 CC 基因型可能更有利于 CMV 的复制,其原因可能是 CC 基因型对 IL-12p40 mRNA 的表达及稳定性有所影响,进而影响 IL-12p40 或 IL-12 的表达水平,而 IL-12 是机体抑制或清除病毒的关键因子之一。婴儿 CMV 肝炎是一种由遗传、机体免疫和环境因素共同作用所致的复杂的感染性疾病,我们的研究支持 IL-12p40 3'UTR rs3212227 位点基因多态性与婴儿 CMV 肝炎的发生及患儿体内 CMV 病毒的复制水平有关联,但它在婴儿 CMV 肝炎发病中的确切分子机制尚待进一步明确。由于我们的研究局限在 IL-12p40 基因中一个多态位点,如果能对 IL-12p40 其他多态性位点进行联合研究和连锁不平衡分析,将更有助于探讨 CMV 肝炎的致病机制。

#### 参考文献

- 1 Shibeta Y, Kitajima N, Kawada J, *et al.* Association of cytomegalovirus with infantile hepatitis. *Microbiol Immunol*, 2005, 49: 771-777
- 2 葛艳玲, 朱启镛, 王建设. 白细胞介素-12B +1188 位点基因多态性与乙型肝炎病毒宫内感染的关系. *中华传染病杂志*, 2007,

25: 408-409

- 3 Yin LM, Zhu WF, Wei L, *et al.* Association of interleukin-12p40 gene 3'untranslated region polymorphism and outcome of HCV infection[J]. *world J Gastroenterology*, 2004, 10: 230-233
- 4 吕婕, 鲍一笑, 董晓艳, 等. IL-12p40 3'非翻译区 rs3212227 单核苷酸多态性与呼吸道合胞病毒感染后喘息发生的关系研究[J]. *临床儿科杂志*, 2008, 26: 20-23
- 5 中华医学会儿科学分会感染消化学组. 巨细胞病毒感染诊断方案[J]. *中华儿科杂志*, 2000, 15: 121-124
- 6 Thomas W Hoffmann, Jean-Michel Halimi, Mathias Buchler, *et al.* Association between a polymorphism in the IL-12p40 gene and cytomegalovirus reactivation after kidney transplantation. *Transplantation*, 2008, 85: 1406-1411
- 7 刘伟, 林汉生. SPSS 在完全随机设计多个样本间多重比较 Nemenyi 秩和检验中的应用. *中国卫生统计*, 2009, 26: 214-216
- 8 Stanilova S, Miteva L. Taq-I polymorphism in 3'UTR of the IL-12B and association with IL-12p40 production from human PBMC[J]. *Genes Immun*, 2005, 6: 364-366
- 9 Yilmaz V, Yentur SP, Saruhan-Direskeneli G. IL-12 and IL-10 polymorphisms and their effects on cytokine production[J]. *Cytokine*, 2005, 30: 188-194
- 10 郑晓群, 冯晶晶, 林虹, 等. 尿液上皮细胞中巨细胞病毒载量预测婴儿巨细胞病毒激活感染的价值. *中华医学检验杂志*, 2009, 32: 403-406

(收稿: 2010-07-24)

## 利多卡因复合地塞米松减轻异丙酚注射痛的临床研究

蔡勤芳 杨亚红 郑伟 刘永勤

**摘要** 目的 比较利多卡因、地塞米松及利多卡因复合地塞米松 3 种给药方法预防异丙酚注射痛的临床效果。**方法** 160 例行择期手术的患者, 随机分为对照组(C 组)、利多卡因组(L 组)、地塞米松组(D 组)和利多卡因+地塞米松组(L+D 组), 每组 40 例。橡胶止血带阻断前臂静脉回流后, 分别静脉推注 C 组: 生理盐水; L 组: 利多卡因 20mg, D 组: 地塞米松 7.5mg; L+D 组: 利多卡因 20mg 复合地塞米松 7.5mg 混合液。1min 后松止血带, 并推注预剂量的异丙酚, [预剂量=1/4 总异丙酚诱导量(按 2.5mg/kg 计算)]。各组在静脉推注异丙酚 10s 后询问患者疼痛情况并同时记录注射部位疼痛评分。**结果** 4 组患者异丙酚注射痛发生率分别为: 对照组 87.5%, 利多卡因组 40.0%, 地塞米松组 45.0%, 利多卡因复合地塞米松组 5.0%, 与对照组相比, 后 3 组异丙酚注射痛的发生率显著减少( $P < 0.05$ ); 与利多卡因组和地塞米松组相比, 利多卡因复合地塞米松组异丙酚注射痛的发生率也显著减少( $P < 0.05$ ); 地塞米松组和利多卡因复合地塞米松组术后恶心、呕吐发生率更低( $P < 0.05$ )。**结论** 利多卡因 20mg 复合地塞米松 7.5mg 静脉预处理能够有效减轻异丙酚注射痛, 使用地塞米松还能减少术后恶心、呕吐的发生。

**关键词** 静脉麻醉 二异丙酚 利多卡因 地塞米松 注射痛

作者单位: 100048 北京, 中国人民解放军海军总医院麻醉科(蔡勤芳、杨亚红、刘永勤); 221000 徐州医学院 2005 级麻醉学院(郑伟)

通讯作者: 刘永勤, 电子信箱: lu-clanyi@126.com