

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.01.021

白细胞介素-35 基因多态性与感染性疾病的关系*

谭 婧 综述, 向 瑜[△] 审校

重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆 400016

摘 要: 白细胞介素(IL)-35 是新发现的细胞因子, 作为 IL-12 家族成员之一, 由 Epstein-Barr 病毒诱导的基因 3 亚基及 IL-12A 亚基构成, 在抗炎、调节 T 细胞功能、免疫抑制和维持免疫耐受中发挥重要作用。有研究发现 IL-35 在多种感染性疾病中表达异常, IL-35 的单核苷酸多态性可通过影响 IL-35 水平, 在感染性疾病的易感性、病程进展及预后中发挥作用。特定的单核苷酸多态性位点可能改变 IL-35 的表达或功能, 从而影响个体对病毒、细菌等病原体的免疫应答。该文就近年来 IL-35 的基因多态性与新型冠状病毒感染、乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎、肺结核等感染性疾病相关性的研究进行综述, 探讨 IL-35 在疾病发生和发展中的作用, 为感染性疾病的临床治疗提供理论依据和潜在靶点。

关键词: 白细胞介素-35; Epstein-Barr 病毒诱导的基因 3; 白细胞介素-12A; 基因多态性; 感染性疾病

中图法分类号: R512.62; R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2026)01-0127-06

Association of interleukin-35 gene polymorphisms with infectious diseases*

TAN Jing, XIANG Yu[△]

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract: Interleukin (IL) -35 is a newly discovered cytokine. As a member of the IL-12 family, it is composed of Epstein-Barr virus-induced gene 3 subunit and IL-12A subunit. It plays an important role in anti-inflammation, regulating T cell function, immunosuppression and maintenance of immune tolerance. Studies have found that the expression of IL-35 is abnormal in a variety of infectious diseases, and the single nucleotide polymorphism of IL-35 can affect the susceptibility, progression and prognosis of infectious diseases by affecting the level of IL-35. Specific single nucleotide polymorphisms may change the expression or function of IL-35, thereby affecting the individual's immune response to viruses, bacteria and other pathogens. This article reviews the research on the correlation between IL-35 gene polymorphism and 2019-ncov infection, viral hepatitis B, viral hepatitis C, tuberculosis and other infectious diseases in recent years, and discusses the role of IL-35 in the occurrence and development of diseases, so as to provide theoretical basis and potential targets for the clinical treatment of infectious diseases.

Key words: interleukin-35; Epstein-Barr virus-induced gene 3; interleukin-12A; gene polymorphism; infectious disease

由病毒、细菌、真菌等病原体感染引起的疾病可称为感染性疾病。虽然感染性疾病的实验室诊断和治疗手段在不断进步, 但不同个体在感染同一种病原体时, 其易感性、临床表现和预后均可能存在明显差异, 这在很大程度上是由宿主的遗传背景决定的^[1]。随着人类基因组学的发展, 基因多态性成为感染性疾病易感性的研究内容之一。白细胞介素(IL)-35 是新发现的细胞因子, 作为 IL-12 家族成员之一, 其在调节

T 细胞功能、维持免疫耐受方面发挥重要作用^[2]。近年来, IL-35 在多种病原体感染状态下的表达变化及其免疫功能逐渐受到关注^[3], 但对其编码基因[IL-12A 与 Epstein-Barr 病毒诱导的基因 3(EBI3)]多态性对不同病原体引起的感染性疾病的易感性缺乏系统性综述。为此, 本文对 IL-35 基因多态性与感染性疾病关系的研究进展进行综述, 探讨其在免疫调控中的作用机制及其作为潜在靶点的临床价值, 以期不为

* 基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目(2025MSXM097)。

[△] 通信作者, E-mail: 8051226@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20251212.0843.004\(2025-12-12\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20251212.0843.004(2025-12-12))

引用格式: 谭婧, 向瑜. 白细胞介素-35 基因多态性与感染性疾病的关系[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(1): 127-132.

同病原体引起的感染性疾病的治疗提供理论依据。

1 概 述

1.1 IL-35 基因的结构和功能 IL-12 家族的细胞因子在调节先天和适应性免疫反应中发挥重要作用^[4]。IL-12 家族中有异二聚体细胞因子,由 α 链(p19、p28 或 p35)和 β 链(p40 或 EBI3)组成,包括 IL-12、IL-23、IL-27、IL-35 和 IL-39。IL-35 是 IL-12 家族中的新成员,由 IL-12 α 链 p35 亚基和 IL-27 β 链 EBI3 亚基组成,主要由 Tregs 和 Bregs 分泌^[5],其在维持免疫耐受中起关键作用^[2]。IL-35 受体(IL-35R)由 IL-12R β 2 (IL-12R 组成部分)和 gp130 (IL-27R 组成部分)组成。IL-35 通过结合 IL-35R 发挥作用,激活 STAT1 和 STAT4 信号转导通路,发挥免疫抑制作用,抑制 T 细胞增殖,并将初始 T 细胞转化为诱导性调节性 T 细胞(iTr35),iTr35 能够促进 IL-35 的分泌,产生正反馈作用。IL-35 通过抑制 Th17 的活化和增殖,从而抑制 IL-17 的分泌,发挥免疫抑制作用。

1.2 IL-35 的基因多态性 基因多态性是指同一种群中某一基因存在着不同等位基因,通常其变异频率大于 1%,其主要形式包括单核苷酸多态性(SNP)、插入/缺失变异、重复序列变异等。SNP 可以影响基因的功能与表达,与疾病易感性相关,是遗传变异和进化的重要基础。由于 IL-35 的亚基(EBI3 和 IL12p35)与其他细胞因子(如 IL-12、IL-27)共享,IL12p35 或 EBI3 的 SNP 不仅可能影响这些细胞因子的自身表达,而且还可能影响 IL-35 的产生与功能。这些 SNP 可能会改变 IL-35 的表达或活性,从而影响其免疫调节作用。有研究发现,IL-35 基因多态性与某些疾病易感性相关,能识别出易感人群或高风险群体,可为疾病预防和早期干预提供依据^[6-7]。IL-35 的基因多态性与多种疾病(如自身免疫性疾病、感染、肿瘤等)的发病风险相关。例如,EBI3 rs4740、IL-12p35 rs2243115 的基因多态性与葡萄膜炎的易感性和临床表现有关^[6]; IL-12A rs2227314、rs2243131、rs583911 和 EBI3 rs9807813 的基因多态性与类风湿关节炎的易感性相关^[7]; IL-12A rs6887695 的基因多态性与急性髓系白血病易感性相关^[8]、EBI3 rs4740 的基因多态性与多发性硬化症等的易感性相关^[9]; EBI3 rs4740 基因多态性与系统性红斑狼疮患者的易感性和临床表现相关^[10]; IL-12A rs568408、rs582054 与特应性皮炎的易感性相关^[11]。本文主要阐述 IL-35 的基因多态性与不同病原体引起的感染性疾病的相关性。

2 IL-35 基因多态性在感染性疾病中的致病机制及作用

在探讨 IL-35 基因多态性如何影响感染性疾病的过程中,潜在机制的分析主要集中在基因多态性如何通过调节 IL-35 的表达和功能,从而影响宿主的免疫应答和感染性疾病的易感性。

2.1 IL-35 基因多态性对 IL-35 水平的影响

由 IL-12A p35 和 EBI3 2 个亚基组成,不同的 SNP 可能会影响这些亚基的基因水平和功能。例如,EBI3 基因位点 rs4740 的多态性与系统性红斑狼疮的临床表现相关,该位点的基因变异可能导致 IL-35 分泌减少,从而降低对炎症的抑制作用^[10,12]。在感染性疾病中,IL-35 低水平导致免疫系统的抗炎反应不足,可能使宿主对病原体更敏感。

2.2 IL-35 基因多态性对 Tregs 和 Th17 细胞平衡的影响 IL-35 是由 Tregs 分泌的重要细胞因子,主要通过促进 Tregs 和抑制 Th17 细胞来调节免疫反应。这种平衡对于抑制炎症和防止免疫系统的过度反应非常重要。在结核病患者的研究中发现,IL-35 的某些 SNP 与病情进展相关,可能通过影响 Tregs 的免疫抑制功能,进而导致慢性炎症加剧或控制不良^[12]。

2.3 IL-35 基因多态性在特定感染环境中的作用 不同病原体可能对 IL-35 的需求不同,特定的 SNP 可能会在不同感染条件下产生不同的效果。例如,在病毒感染中(如丙型肝炎病毒),IL-35 的抗炎作用可能对清除病毒有负面影响;而在细菌性感染中,如肺结核,其抑制过度炎症的功能可能更为重要。因此,IL-35 的 SNP 在不同感染背景下可能会导致不同的易感性和疾病进展模式^[12]。

2.4 IL-35 基因多态性与环境交互作用 IL-35 基因多态性与环境因素的交互作用也可能在感染性疾病中发挥重要作用。有研究表明,环境中的不同病原体暴露或生活习惯等因素可能会改变 IL-35 基因的表达,从而影响其抗炎作用^[13-14]。例如,在肺结核流行地区,IL-35 的特定 SNP 可能因高暴露率而发挥更明显的保护作用,但在低流行区,该 SNP 的作用可能不明显^[10]。

2.5 IL-35 基因多态性对治疗反应的潜在影响 IL-35 基因多态性还可能通过调节患者对特定治疗的反应来影响疾病结果。在丙型病毒性肝炎和其他病毒性疾病的治疗中,不同 IL-35 基因型可能与干扰素等药物的反应相关。这种机制可能导致 IL-35 在免疫调节作用的变化,导致一些患者对抗病毒治疗反应较差^[12]。

综上所述,IL-35 基因多态性通过改变其水平、调控 Tregs 和 Th17 细胞平衡、适应不同的感染环境及与环境因素交互等机制,影响个体感染性疾病的易感性和病程发展。

3 IL-12A 及 EBI3 基因多态性在不同病原体引起的感染性疾病中的研究进展

3.1 IL-12A 及 EBI3 基因多态性与新型冠状病毒感染 2020 年新型冠状病毒感染在全球蔓延,造成全球性患病率和病死率增加。有研究发现,免疫细胞(包括淋巴细胞和单核/巨噬细胞)表达新型冠状病毒的受体 ACE2,新型冠状病毒能直接感染和损害免疫细胞,被新型冠状病毒感染的免疫细胞可携带病毒导致

机体出现损伤^[15]。根据新型冠状病毒感染模型的病理研究,新型冠状病毒感染会损害免疫系统,大量细胞因子激活会导致脾脏和淋巴细胞萎缩^[16-17]。IL-12 是关键的促炎性细胞因子,对产生抗病毒免疫反应至关重要,是连接先天免疫和获得性免疫的决定性因素。

OBAYES 等^[18]研究了在伊拉克患者中 IL-12A rs568408 基因多态性与新型冠状病毒感染风险的相关性,发现 IL-12A rs568408 基因的 AA 和 AG 基因型与新型冠状病毒感染风险增加相关($OR = 5.19$, $95\%CI = 1.13 \sim 23.82$, $P = 0.034$ 和 $OR = 2.39$, $95\%CI = 1.16 \sim 4.94$, $P = 0.018$),新型冠状病毒感染发病风险可能由 IL-12A rs568408 基因中的 A 等位基因决定。BENMANSOUR 等^[19]调查了 IL-12A rs2243136、rs35990253 基因与摩洛哥患者新型冠状病毒感染严重程度和易感性之间的潜在相关性,未发现 IL-12A rs2243136、rs35990253 基因与新型冠状病毒感染严重程度和易感性之间有关。见表 1。

3.2 IL-12A 及 EBI3 基因多态性与乙型肝炎病毒(HBV)感染 我国乙型肝炎防控形势严峻,最新数据显示,全国约 7 500 万人携带 HBV,这一数字占全球感染者总数的近 1/3(全球约 2.54 亿),HBV 是慢性乙型肝炎(CHB)和肝细胞癌(HCC)的主要病因^[20-21]。免疫反应在病毒的持续感染和感染后的病毒清除中起关键作用。人类免疫反应的相关基因(如细胞因子及其受体)的 SNP 与 HBV 感染中病毒的清除和病毒的高复制有关^[22]。

IL-35 通过抑制效应 T 淋巴细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞的功能,促进免疫耐受,导致 HBV 持续感染和 CHB 进展^[23]。HBV 相关 HCC 患者 IL-35 水平升高,并通过抑制分泌 IL-9 的 CD4⁺ T 细胞(Th9 细胞)活性,削弱 CD8⁺ T 细胞的抗肿瘤免疫反应,促进肿瘤免疫逃逸^[24]。IL-35 还通过激活 IL6-STAT3 信号通路,促进 STAT3 的核转位和磷酸化,促进 HCC 细胞的增殖、迁移和侵袭,同时抑制凋亡,从而驱动 HCC 的恶性进展^[25]。

SELMA 等^[26]研究了 IL-12A rs568408 和 IL-12B rs3212227 基因多态性与慢性 HBV 感染风险之间的关联,发现 IL-12A rs568408 的 A 等位基因和 AA/AG 基因型与慢性 HBV 感染风险增加相关,IL-12B rs3212227 的 C 等位基因与慢性 HBV 感染风险降低相关。IL-12A rs568408 和 IL-12B rs3212227 基因多态性之间存在基因-基因相互作用,共同影响慢性 HBV 感染风险,携带 IL-12A rs568408 AA/AG 和 IL-12B rs3212227 AA 基因型的个体患慢性 HBV 感染的风险明显增加。见表 1。

3.3 IL-12A 及 EBI3 基因多态性与丙型肝炎病毒(HCV)感染 HCV 感染可导致肝脏炎症和氧化应激,炎症因子在 HCV 感染预后中起重要作用。基因

多态性可以影响基因表达,从而改变疾病的临床进程。IL-12 能够促进 Th1 型免疫反应,并诱导干扰素(IFN)- γ 产生,有助于清除病毒。IL-12 可能通过促进 T 细胞和自然杀伤细胞对肿瘤细胞的杀伤作用,在动物模型中显示出抗肿瘤效果。

BÖREKÇİ 等^[27]研究了 IL-12A rs568408、IL-12B rs3212227 基因多态性与慢性 HCV 感染之间的关系,发现 IL-12A rs568408 的 GA、AA 基因型和 A 等位基因及 IL-12B rs3212227 的 AC、CC 基因型和 C 等位基因与慢性 HCV 感染风险增加有关。

MOSAAD 等^[28]研究了 IL-12A rs568408 和 IL-12B rs3212227 基因多态性与 HCC 发病风险的关系,发现 IL-12A rs568408 的 A 等位基因和 A 等位基因携带的基因型与 HCV 感染和 HCC 风险增加相关。见表 1。

3.4 IL-12A 及 EBI3 基因多态性与结核分枝杆菌感染 肺结核是由结核分枝杆菌感染引起的,宿主遗传因素在肺结核的易感性和耐药性中起关键作用。吸入含结核分枝杆菌的气溶胶后,50%~70%的接触者结核菌素试验阴性,可能与遗传保护或卡介苗预防感染相关^[29-30]。有研究表明,数百万人感染结核后没有临床症状或结核分枝杆菌的痰标本检测呈阴性,然而有结核分枝杆菌感染的病理表现^[31]。IL-12 和 IFN- γ 是细胞介导的免疫反应中重要细胞因子,对于消除病原体和控制结核分枝杆菌在细胞内的生长至关重要^[32]。

ASMAGUL 等^[33]研究了 EBI3 rs4740 的基因多态性与结核病易感性的相关性,发现 G 等位基因与结核病的风险降低相关,而 A 等位基因与结核病的风险增加相关,携带 GG 基因型的个体患结核病的风险较低。女性和老年人更容易患结核病,女性携带 AA 基因型的个体患结核病的风险更高。

GAO 等^[12]研究了 IL-27 和 IL-35 基因多态性与肺结核易感性和临床特征之间的关系,发现 IL-35 基因的 GAC 单倍型(EBI3 rs428253、EBI3 rs4740、EBI3 rs9807813)是肺结核易感性的保护因子($OR = 0.751$, $P = 0.036$)。IL-27 和 IL-35 基因多态性与肺结核患者的某些临床表现相关,例如发热、药物性肝损伤和低蛋白血症,IL-27 rs17855750 GG 基因型频率在发热的肺结核患者中明显增加($P = 0.001$),IL-12A rs568408 GA 基因型频率在合并药物性肝损伤患者中更低($P = 0.006$),EBI3 rs428253 GC 基因型、EBI3 rs4740 AA 基因型和 A 等位基因的频率降低与肺结核患者的低蛋白血症相关($P = 0.026, 0.008, 0.007$)。见表 1。

3.5 IL-12A 及 EBI3 基因多态性与幽门螺杆菌(Hp)感染及 Hp 感染相关性胃癌 胃癌是世界上第五大常见癌症,也是导致癌症相关死亡的第五大原因^[34],Hp 感染是主要的危险因素,被国际癌症研究

机构列为 I 类致癌物。Hp 感染通过持续刺激先天免疫和适应性免疫反应,诱导胃黏膜内免疫细胞大量浸润;浸润的免疫细胞通过分泌促炎性细胞因子等物质,导致胃上皮细胞损伤和慢性炎症微环境形成,进而促进胃癌发生^[35-36]。IL-35 可通过促进肿瘤细胞免疫逃逸、血管生成和转移,导致患者预后不良,其 IL-12A 亚基在促血管生成过程中起关键作用,未来可能成为 Hp 感染相关性胃癌治疗的新靶点^[37]。

NAVAGLIA 等^[38]研究了 IL-12A 基因和 IL-12B 基因多态性与 Hp 感染风险的相关性,发现 IL-12A rs2243115 T/G 基因型与 Hp 感染相关,该基因型患者感染 Hp 的风险更高。IL-12A 基因多态性与 Hp 的毒力基因(如 *cagA*)存在关联,IL-12A rs2243115 T/G 基因型患者更容易感染 *cagA* 阳性的 Hp 菌株。IL-12A 基因多态性与胃癌风险也存在关联,携带 IL-12A rs2243115 T/T 基因型患者患胃癌的风险更高。

见表 1。IL-12A 基因多态性可能通过影响 IL-12 水平和 Th1/Th2 细胞平衡,进而影响 Hp 感染和胃癌的发生和发展。

3.6 IL-12A 及 EBI3 基因多态性与副球孢子菌病(PCM) PCM 是拉丁美洲由副球孢子虫引起的地方性全身性疾病,该病具有高发病率,其临床表现与感染菌株的毒力、免疫反应的程度、感染组织和宿主的内在特征有关。在 PCM 中,Th1 型细胞反应对控制感染和保护宿主至关重要。IL-12 通过诱导 Th1 型免疫反应,促进 IFN- γ 产生,抑制 Th2 型免疫反应,从而增强宿主的抗真菌免疫力。SATO 等^[39]对巴西 PCM 患者进行了 IL-12A 基因多态性分析,发现 IL-12A rs2243115 的 SNP 与 PCM 的易感性无明显关联。急性、多灶慢性和单灶慢性型 PCM 患者之间,IL-12A rs2243115 的 SNP 也无明显差异。见表 1。

表 1 IL-12A 及 EBI3 基因多态性与感染性疾病的汇总

SNP 位点	所属基因	不同病原体引起的感染性疾病	研究进展
rs568408	IL-12A	新型冠状病毒感染、结核病、HBV 感染性疾病、HCV 感染性疾病、HCC	在伊拉克人群中,与新型冠状病毒感染易感性相关 ^[18] ;与结核病患者合并药物性肝损伤相关 ^[12] ;在突尼斯人群中,与慢性 HBV 感染性疾病的风险相关 ^[26] ;与 HCV 感染性疾病和 HCC 易感性相关 ^[27-28]
rs35990253	IL-12A	新型冠状病毒感染	在摩洛哥人群中,与新型冠状病毒感染无明显关联 ^[19]
rs2243136	IL-12A	新型冠状病毒感染	在摩洛哥人群中,与新型冠状病毒感染无明显关联 ^[19]
rs2243115	IL-12A	胃癌、副球孢子菌病	与幽门螺杆菌感染及胃癌发生风险相关 ^[38] ;与副球孢子菌病的易感性无明显关联 ^[39]
rs4740	EBI3	结核病	与结核病的易感性及低蛋白血症发生风险相关 ^[12-32]
rs428253	EBI3	结核病	与结核病的易感性及低蛋白血症发生风险相关 ^[12]
rs9807813	EBI3	结核病	与结核病的易感性相关 ^[12]

4 结语与展望

4.1 结语 IL-35 基因多态性在感染性疾病中表现出重要的免疫调控能力,本文围绕其 2 个亚基(EBI3 和 IL-12A)的 SNP 在感染性疾病中的研究进展进行了综述,其亚基 SNP 与多种感染性疾病的易感性相关,例如新型冠状病毒感染、HBV 感染、HCV 感染、肺结核等。IL-35 水平在多种感染状态下表达异常,其基因多态性可能通过影响 IL-35 的表达或功能,调节宿主对病原体的免疫反应,从而影响疾病的易感性、发生、发展及预后。IL-35 的基因多态性在感染性疾病中具有潜在的诊治价值。

4.2 当前研究存在的问题与挑战

4.2.1 研究人群地域的局限性 目前多数研究的样本主要来自亚洲及欧洲人口数量少的某些国家,人种的遗传背景较为单一,样本数量有限,缺乏跨人种、跨地区的大样本验证实验,不能涵盖多种族、多地域人群的情况。

4.2.2 缺乏作用机制的研究 多数研究仅停留在 SNP 与疾病相关性的分析,缺乏 SNP 如何影响疾病的发生和发展机制研究。IL-35 的基因多态性位点在生物学过程中的作用机制尚不明确。IL-35 在病毒性、细菌性感染性疾病中的作用机制可能存在差异,当前研究尚未深入探讨二者的具体差异。

4.2.3 缺乏临床应用研究 IL-35 的基因多态性具有潜在的临床应用价值,目前还未将 IL-35 基因多态性的检测用于临床,尤其是疾病风险评估和靶向治疗的探索,让临床医生对患者的个体化治疗受限。

4.3 展望

4.3.1 扩大研究样本 未来研究应扩大样本量,整合不同地区人群和不同人种的遗传背景数据,提高研究结果的普适性,从而更准确、全面地分析 SNP 与感染性疾病之间的关联。

4.3.2 开展相关的机制研究,明确 SNP 的生物学意义 设计基础实验方案,探索 IL-35 基因多态性如何

影响 IL-35 的表达、分泌及在免疫细胞分化、炎症调节等过程中的具体机制,为疾病的发生、发展提供理论依据。

4.3.3 探索临床应用价值,推动个体化诊疗发展
未来的研究应将 IL-35 基因多态性与临床指标相结合,探索个体感染风险的评估、诊疗或预后价值,为实现感染性疾病的个体化诊疗提供理论依据和新思路。

参考文献

- [1] SCHMIDT A, GROH A M, FRICK J S, et al. Genetic predisposition and the variable course of infectious diseases[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2022, 119(8): 117-123.
- [2] ENXI Y, LING L, JIE P, et al. Altered CD4⁺ T cell and cytokine levels in peripheral blood and skin samples from systemic sclerosis patients and IL35 in CD4⁺ T cell growth[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 61(2): 794-805.
- [3] HU Y, TANG D, ZHANG P. The diagnostic value of interleukin 35 as a septic biomarker: a Meta-analysis [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 999892.
- [4] OJNO T D E, HUNTER A C, STUMHOFER S J. The Immunobiology of the Interleukin-12 family: room for discovery[J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 851-870.
- [5] CHOI K J, EGWUAGU E C. Interleukin 35 regulatory B cells[J]. *J Mol Biol*, 2021, 433(1): 166607.
- [6] MENG F, SHUPING Z, TONG L, et al. Association between interleukin 35 gene single nucleotide polymorphisms and the uveitis immune status in a Chinese Han Population[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 758554.
- [7] XIE Q, XU W D, PAN M, et al. Association of IL-35 expression and gene polymorphisms in rheumatoid arthritis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90(13): 107231.
- [8] L Q, H M, Y S, et al. Immunorelated gene polymorphisms associated with acute myeloid leukemia[J]. *Clin Exp Immunol*, 2020, 201(3): 266-278.
- [9] ESLAMI M, RAFIEI A, BAGHBANIAN S M, et al. Serum levels and genetic variation of IL-35 are associated with multiple sclerosis: a population-based case-control study[J]. *Immunol Res*, 2021, 70(1): 75-85.
- [10] GUAN S Y, LIU L N, MAO Y M, et al. Association between interleukin 35 gene single nucleotide polymorphisms and systemic lupus erythematosus in a Chinese Han population[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(4): 157.
- [11] ZYSK W, GLEŃ J, ZABŁOTNA M, et al. Association between single nucleotide polymorphisms of interleukin-35 genes and atopic dermatitis[J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2024, 41(4): 415-422.
- [12] GAO L, XIONG Y J, LIANG Y X, et al. The effects of IL-27 and IL-35 gene variation and expression levels on the susceptibility and clinical manifestations of pulmonary tuberculosis [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1267624.
- [13] BELLO R O, ABDULLAH M A, MAJID R A, et al. IL35 modulation altered survival, cytokine environment and histopathological consequences during malaria infection in mice[J]. *Malar J*, 2019, 18(1): 434.
- [14] SU X, ZHANG M, QI H, et al. Gut microbiota-derived metabolite 3-idoleacetic acid together with LPS induces IL-35+B cell generation[J]. *Microbiome*, 2022, 10(1): 13.
- [15] PATEL M, SHAHJIN F, COHEN J D, et al. The immunopathobiology of SARS-CoV-2 infection[J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2021, 45(6): fuab035.
- [16] BERMEJO-MARTIN J F, ALMANSA R, MENENDEZ R, et al. Lymphopenic community acquired pneumonia as signature of severe COVID-19 infection[J]. *J Infect*, 2020, 80(5): e23-e24.
- [17] FALAH K A O, MUAYAD K. Secondary unculturable bacteria associated with Sars-Cov-2: more information are required [J]. *Medical J Dr*, 2022, 15(7): 136-137.
- [18] OBAYES H F A, ABDULRIDHA Z A. The rs-568408 variant in the IL-12A gene is associated with risk for COVID-19 in Iraqi patients[J]. *Tzu Chi Med J*, 2023, 35(2): 152-157.
- [19] BENMANSOUR R, TAGAJDID M R, LAHLOU I A, et al. Implication of IL-12A, IL-12B, IL-6, and TNF single-nucleotide polymorphisms in severity and susceptibility to COVID-19 [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2024, 38: 3946320241279893.
- [20] BRODY H. Hepatitis B[J]. *Nature*, 2022, 603(7903): S45.
- [21] HUI Z, YU W, FUZHEN W, et al. New progress in HBV control and the cascade of health

- care for people living with HBV in China; evidence from the fourth national serological survey, 2020 [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2024, 51:101193.
- [22] ZHANG S, YANG X, WANG W. Associations of genetic polymorphisms in CTLA-4 and IL-18 with chronic liver diseases; evidence from a meta-analysis [J]. *Genomics*, 2020, 112 (2): 1889-1896.
- [23] LI X, LIU X, WANG W. IL-35; a novel immunomodulator in hepatitis B virus-related liver diseases [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 614847.
- [24] ZHANG Q, YANG L, LIU S, et al. Interleukin-35 suppresses interleukin-9-secreting CD4⁺ T cell activity in patients with hepatitis B-related hepatocellular carcinoma [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:645835.
- [25] ZHOU M, XIA Y, WANG S. IL35 modulates HBV-related HCC progression via IL6-STAT3 signaling [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):6293.
- [26] SELMA B W, LARIBI B A, ALIBI S, et al. Interaction analysis of IL-12A and IL-12B gene variants with chronic hepatitis B infection in Tunisian patients [J]. *Immunol Lett*, 2020, 225: 50-56.
- [27] BÖREKÇİ G, ÇETINKAYA A, KANDEMİR Ö, et al. Investigation of the relationship between TNF- α , IL-12A, IL-12B and IFN- γ gene polymorphisms and chronic hepatitis C [J]. *Mikrobiyol Bul*, 2020, 54(2):279-290.
- [28] MOSAAD H E, YASMIN N, TAREK S. IL12 Gene Polymorphism in association with hepatocellular carcinoma in HCV-infected egyptian patients [J]. *Immunol Invest*, 2017, 46(2):123-133.
- [29] LALVANI A, SESHADRI C. Understanding how BCG vaccine protects against Mycobacterium tuberculosis infection; lessons from household contact studies [J]. *J Infect Dis*, 2020, 221(8): 1229-1231.
- [30] KATELARIS A L, JACKSON C, SOUTHERN J, et al. Effectiveness of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in adults; a cross-sectional analysis of a UK-based cohort [J]. *J Infect Dis*, 2020, 221(1):146-155.
- [31] SOSSEN B, RICHARDS A S, HEINSOHN T, et al. The natural history of untreated pulmonary tuberculosis in adults; a systematic review and Meta-analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2023, 11(4):367-379.
- [32] SHANMUGANATHAN G, ORUJYAN D, NARINYAN W, et al. Role of interferons in Mycobacterium tuberculosis infection [J]. *Clin Pract*, 2022, 12(5):788-796.
- [33] ASMAGUL N, ASSAD M A, HAQ U A K, et al. Genetic polymorphism in association with susceptibility to tuberculosis; a study in a Pakistani population. [J]. *Braz J Microbiol*, 2019, 50(2):429-434.
- [34] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3):229-263.
- [35] TENG Y, XIE R, XU J, et al. Tubulointerstitial nephritis antigen-like 1 is a novel matricellular protein that promotes gastric bacterial colonization and gastritis in the setting of Helicobacter pylori infection [J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(8):924-940.
- [36] SALVATORI S, MARAFINI I, LAUDISI F, et al. Helicobacter pylori and gastric cancer; pathogenetic mechanisms [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3):2895.
- [37] LI X, NIU N, SUN J, et al. IL35 predicts prognosis in gastric cancer and is associated with angiogenesis by altering TIMP1, PAI1 and IGFBP1 [J]. *FEBS Open Bio*, 2020, 10(12):2687-2701.
- [38] NAVAGLIA F, BASSO D, ZAMBON C F, et al. Interleukin 12 gene polymorphisms enhance gastric cancer risk in H pylori infected individuals [J]. *J Med Genet*, 2005, 42(6):503-510.
- [39] SATO P K, BUSSER F D, CARVALHO F M C, et al. Polymorphism in the promoter region of the IL18 gene and the association with severity on Paracoccidioidomycosis [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:542210.