

# HBV感染者人类白细胞 I, II 类抗原等位基因多态性分析

张淑云, 李迪, 谷鸿喜, 李兴库, 金茜, 刘伟, 杜博, 卢滨

张淑云, 李迪, 谷鸿喜, 哈尔滨医科大学微生物学教研室 黑龙江省哈尔滨市 150086  
张淑云, 李兴库, 金茜, 刘伟, 杜博, 卢滨, 哈尔滨医科大学附属第二医院科研实验中心 黑龙江省哈尔滨市 150086  
张淑云, 1993年哈尔滨医科大学硕士, 2003级博士生, 副主任医师, 副教授, 主要从事临床分子病毒学研究和临床基因诊断工作。黑龙江省自然科学基金资助项目, No. D0307  
黑龙江省卫生厅课题基金资助项目, No. 2005-311  
高等学校博士学科点专项科研基金, No. 20050226002  
通讯作者: 谷鸿喜, 150086, 哈尔滨市南岗区保健路157号, 哈尔滨医科大学微生物学教研室。hxgu2432@163.com  
电话: 0451-86605743 传真: 0451-86685122  
收稿日期: 2006-02-27 接受日期: 2006-03-06

## Analysis of polymorphism of human leukocyte antigen Class I and II alleles in patients with hepatitis B virus infection

Shu-Yun Zhang, Di Li, Hong-Xi Gu, Xing-Ku Li, Xi Jin, Wei Liu, Bo Du, Bin Lu

Shu-Yun Zhang, Di Li, Hong-Xi Gu, Department of Microbiology, Harbin Medical University, Harbin 150086, China

Shu-Yun Zhang, Xing-Ku Li, Xi Jin, Wei Liu, Bo Du, Bin Lu, Research Center of the second affiliated hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China

Supported by the Natural Science Foundation of Heilongjiang Province, No. D0307; the Foundation of Health Department of Heilongjiang Province, No. 2005-311; and Specialized Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education, No. 20050226002

Correspondence to: Hong-Xi Gu, Department of Microbiology, Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. hxgu2432@163.com

Received: 2006-02-27 Accepted: 2006-03-06

## Abstract

**AIM:** To investigate the polymorphism of human leukocyte antigen (HLA) Class I and II alleles in patients with hepatitis B virus (HBV) infection, and to explore the correlations of HBV infection with HLA-A, B, DRB1 allelic frequencies.

**METHODS:** The polymerase chain reaction-sequence-specific primer (PCR-SSP) technique was used to determine the frequencies of HLA-A, B, DRB1 alleles in 61 patients with chronic hepatitis B (CHB), 30 recovered people from HBV infection and 40 healthy bone marrow donors (normal controls) in Heilongjiang province.

**RESULTS:** The allelic frequencies of HLA-DRB1\*12 in CHB patients were markedly higher than those in the normal controls and recovered patients (0.230 *vs* 0.075,  $P = 0.004$ ,  $OR = 3.674$ , 95%CI: 1.445-9.338; 0.230 *vs* 0.063,  $P = 0.004$ ,  $OR = 4.468$ , 95%CI: 1.492-13.377), but the allelic frequencies of HLA-B\*35 and DRB1\*13 were markedly lower (0.066 *vs* 0.163,  $P = 0.027$ ,  $OR = 0.362$ , 95%CI: 0.143-0.918; 0.016 *vs* 0.008,  $P = 0.017$ ,  $OR = 0.174$ , 95%CI: 0.035-0.859). The allele frequencies of HLA-B\*51 and A\*02 in the recovered patients were significantly higher than those in the normal controls (0.125 *vs* 0.025,  $P = 0.019$ ,  $OR = 5.587$ , 95%CI: 1.139-27.027) and CHB patients (0.221 *vs* 0.360,  $P = 0.044$ ,  $OR = 0.507$ , 95%CI: 0.260-0.986), respectively. The frequencies of HLA-A\*69 and B\*56 were markedly lower in the CHB patients than those in the normal controls (0.000 *vs* 0.037,  $P = 0.031$ ; 0.000 *vs* 0.037,  $P = 0.031$ ). The allelic frequency of HLA-A\*02 was significantly higher in CHB patients than that in the recovered patients ( $P = 0.044$ ), and the frequency of HLA-B\*51 was markedly higher in the recovered patients than that in the controls ( $P = 0.019$ ).

**CONCLUSION:** HLA-DRB1\*12 is highly associated with the susceptibility of patients to HBV infection and viral persistence. HLA-B\*51 and A\*02 are closely associated with the susceptibility to HBV infection and viral clearance. HLA-B\*35, DRB1\*13, B\*56 and A\*69 are associated with the protection against HBV infection.

**Key Words:** Hepatitis B virus; Infection; Human leukocyte antigen; Alleles; Polymeric chain reaction-sequence-specific primer

Zhang SY, Li D, Gu HX, Li XK, Jin X, Liu W, Du B, Lu B. Analysis of polymorphism of human leukocyte antigen Class I and II alleles in patients with hepatitis B virus infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(10):963-968

## 摘要

**目的:** 分析HBV感染者体内病毒持续和清除与HLA-A, B, DRB1各位点等位基因分布频率的关系。

## ■背景资料

目前对HBV的病毒学、HBV感染和免疫等都有了较深刻的认识,并发展了有效的乙肝疫苗。但HBV感染仍然是全球性的健康问题。HBV易发生持续感染的机制尚需深入研究。目前的研究表明,HBV持续感染的形成除了与病毒、宿主免疫和共感染等因素密切相关外,宿主遗传因素也起很大作用。HLA多态性作为宿主免疫遗传因素倍受关注,但研究尚处于起步阶段。

## ■研究前沿

与HBV疫苗注射反应性, HBV易感性及病毒持续或清除, 以及干扰素治疗反应性等相关的HLA等位基因、单倍型或连锁基因的发现是目前研究的热点。

**方法:** 采用序列特异性引物-聚合酶链式反应(PCR-SSP)技术, 对61例慢性乙型肝炎患者(CHB)、32例HBV感染后病毒清除者(感染恢复组)和40例骨髓移植供者(正常组)的外周血白细胞, 进行人类白细胞抗原等位基因(HLA-A, B, DRB1)分型检测。

**结果:** 在慢性乙型肝炎组, HLA-DRB1\*12等位基因分布频率较正常组( $0.230$  vs  $0.075$ ,  $P = 0.004$ ,  $OR = 3.674$ , 95%CI: 1.445-9.338)和HBV感染恢复组( $0.230$  vs  $0.063$ ,  $P = 0.004$ ,  $OR = 4.468$ , 95%CI: 1.492-13.377)均显著增高, HLA-B\*35, DRB1\*13则显著降低( $0.066$  vs  $0.163$ ,  $P = 0.027$ ,  $OR = 0.362$ , 95%CI: 0.143-0.918;  $0.016$  vs  $0.008$ ,  $P = 0.017$ ,  $OR = 0.174$ , 95%CI: 0.035-0.859); HLA-A\*69, B\*56也显著降低(均 $0.000$  vs  $0.037$ ,  $P = 0.031$ )。HLA-A\*02等位基因分布频率在慢性肝炎组与HBV感染恢复组比较显著降低( $P = 0.044$ )。HLA-B\*51在感染恢复组与正常组比较显著增高( $P = 0.019$ )。

**结论:** 机体对HBV易感性和病毒持续或清除与HLA等位基因多态性相关。HLA-DRB1\*12可能既为易感性位点, 又能促进病毒的持续感染; HLA-B\*51, A\*02可能为易感性位点, 但感染后易清除病毒; HLA-DRB1\*13可能是抗HBV感染的保护性基因; HLA-B\*35, B\*56和A\*69在中国北方汉族人可能也为抗HBV感染的保护性基因。

**关键词:** 乙型肝炎病毒; 感染; 人类白细胞抗原; 等位基因; PCR-SSP

张淑云, 李迪, 谷鸿喜, 李兴库, 金茜, 刘伟, 杜博, 卢滨. HBV感染者人类白细胞 I, II 类抗原等位基因多态性分析. 世界华人消化杂志 2006;14(10):963-968  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/963.asp>

## 0 引言

乙型肝炎病毒(HBV)感染可引起隐性感染、急性感染和慢性感染。在成人HBV感染后, 90%-95%能从隐性感染或急性感染中恢复, 称为HBV感染恢复者或自然免疫者, 5%-10%感染者不能彻底清除病毒而成为慢性HBV感染者(CHB), 其中有20%-30%和5%又可发展为肝硬化和原发性肝癌, 使HBV慢性感染成为威胁人类健康的主要疾病之一<sup>[1-2]</sup>。目前, 导致HBV感染后不同临床转归的原因尚未完全清楚, 但在病毒感染性疾病中机体的免疫因素起着关键的

作用<sup>[3-5]</sup>。在人体的免疫系统中, 人类白细胞抗原(HLA)处于中心地位。病毒感染后, HLA I, II类抗原可分别将内源性和外源性病毒抗原呈递给CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>细胞, 使机体产生针对该病毒的特异性免疫, 特别是有效的CTL对清除病毒起决定性作用。HLA是人类基因组中最具多态性的一类基因, 作为遗传因素与许多疾病的易感性相关, 所以HLA作为免疫遗传因素在HBV感染、免疫和治疗中备受关注<sup>[6-10]</sup>。国内外的研究表明, HLA等位基因在乙肝疫苗的有无应答<sup>[11-15]</sup>、乙肝病毒的清除或持续<sup>[15-17]</sup>、对干扰素治疗反应<sup>[17-19]</sup>, 以及肝硬化等<sup>[20]</sup>的发生上都有优势位点。为深入探讨HBV感染与HLA多态性的关系, 本研究我国对北方地区HBV感染者HLA-A, B, DRB1等位基因多态性进行了检测和分析。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 2004-10/2005-11就诊于哈医大二院的慢性乙型肝炎患者61例, 男44例, 女17例, 年龄18-63(平均42岁), 诊断符合第10次全国病毒性肝炎及肝病学术会议讨论修订的诊断标准<sup>[21]</sup>, 均为无血缘关系的黑龙江地区汉族人, 排除免疫性疾病和共感染因素; 并收集本地区未注射乙肝疫苗, 但HBsAb和HBcAb阳性的健康者32例, 为HBV自然感染恢复组。以无血缘关系、HBV各项指标均阴性的移植供者40例作为正常对照组。HLA-A, B, DRB1等位基因的检测试剂由Biotest, Landsteinerstr提供。

**1.2 方法** HLA-A, B, DRB1等位基因采用序列特异性引物/聚合酶链式反应(PCR-SSP)技术检测; 基因组DNA提取、PCR反应和琼脂糖凝胶电泳按Biotest ABDR SSPtray试剂盒说明进行; 通过凝胶成像分析系统记录电泳结果; 用试剂盒提供的软件进行HLA等位基因判断。该试剂盒可检测HLA A\*01-A\*80等位基因44个, B\*07-B\*83等位基因163个和DRB1\*01-DRB1\*16等位基因43个。等位基因分布频率(AF)采用直接计数法。

**统计学处理**  $AF \geq 0.010$ 的等位基因纳入统计分析; 组间等位基因分布频率的比较采用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 有统计学意义; 关联度用优势比(Odds ratio, OR)反映, 并计算其95%可信区间(95%CI)。数据处理采用SPSS 10.0统计软件完成。

## 2 结果

一份基因组DNA HLA-A, B, DRB1等位基因的PCR产物, 20 g/L琼脂糖凝胶电泳结果见图

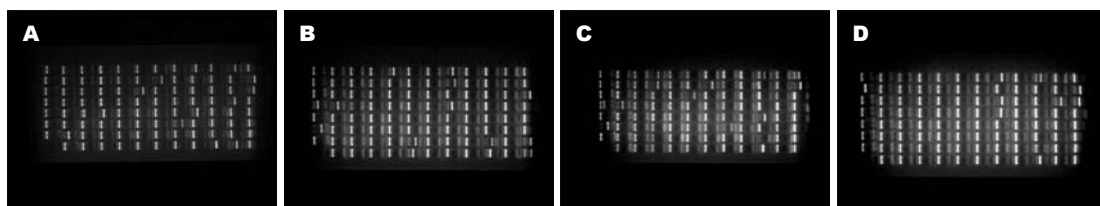


图 1 HLA-A, B, DRB1等位基因电泳图. A: HLA-A\*26/A\*30, B\*13/B\*40, DRB1\*07/DRB1\*11; B: HLA-A\*02/A\*11, B\*35/B\*55, DRB1\*01/DRB1\*14; C: HLA-A\*02/A\*11, B\*15/B\*40, DRB1\*15/DRB1\*04; D: HLA-A\*24, B\*54, DRB1\*04/DRB1\*12.

1. 以各位点等位基因分布频率 $AF \geq 0.100$ 为优势位点. 在正常组中以HLA-A\*02, 11, 03(0.213, 0.113和0.113); B\*13, 35, 40(0.100, 0.163和0.100); DRB1\*07, 09, 15(0.138, 0.113和0.113)为优势位点. 在HBV感染恢复组中以HLA-A\*02, 11, 24(0.360, 0.109和0.125); B\*40, 46, 51(0.125, 0.109和0.125); DRB1\*04, 09, 15(0.109, 0.156和0.125)为优势位点. 在慢性乙型肝炎组中以HLA-A\*02, 11, 24(0.221, 0.123和0.148); B\*13, 40(0.172和0.172); DRB1\*07, 09, 12, 15(0.139, 0.148, 0.230和0.107)为优势位点(表1).

2.1 慢性乙型肝炎各位点等位基因分布 在慢性乙型肝炎组HLA-DRB1\*12等位基因分布频率明显增高, 与正常组比较差异显著(0.230 vs 0.075,  $P = 0.004$ ,  $OR = 3.674$ , 95% CI = 1.445-9.338); HLA-B\*13, 15, 40和51也增高, 但与正常组比较没有统计学差异. HLA-B\*35, DRB1\*13则降低, 与正常组比较差异显著(分别为0.066 vs 0.163,  $P = 0.027$ ,  $OR = 0.362$ , 95% CI = 0.143-0.918和0.016 vs 0.008,  $P = 0.017$ ,  $OR = 0.174$ , 95% CI = 0.035-0.859); HLA-A\*69, B\*56与正常组比较也降低, 且差异显著(均为0.000 vs 0.037,  $P = 0.031$ ). 两组中其他位点等位基因分布频率未见差异(表2).

2.2 HBV感染恢复组各位点等位基因分布 在感染恢复组HLA-B\*51等位基因分布频率较高, 与正常组比较差异显著(0.125 vs 0.025,  $P = 0.019$ ,  $OR = 5.587$ , 95% CI = 1.139-27.027); HLA-A\*02在感染恢复组分布频率也较高, 与正常组比较 $P$ 值显示临界值(0.360 vs 0.213,  $P = 0.051$ ,  $OR = 2.079$ , 95% CI = 0.992-4.367); HLA-B\*15和DRB1\*04也增高, 而HLA-A\*69; B\*27, 35; DRB1\*07, 13则降低, 但均没有统计学意义. 两组中其他位点等位基因分布频率未见差异(表3).

2.3 慢性乙型肝炎组与HBV感染恢复组各位点等位基因分布 HLA-A\*02在两组中均有较高的分布频率, 但二者仍存在统计学差异, 前组明显

低于后组(0.221 vs 0.360,  $P = 0.044$ ,  $OR = 0.507$ , 95% CI = 0.260-0.986); HLA-DRB1\*12等位基因分布频率在慢性乙型肝炎组明显增高, 与恢复组比较差异显著(0.230 vs 0.063,  $P = 0.004$ ,  $OR = 4.468$ , 95% CI = 1.492-13.377); HLA-A\*31, B\*13, DRB1\*07也增高; HLA-A\*29; B\*46, 51, 56; DRB1\*14, 16降低, 但没有统计学差异. 两组中其他位点等位基因分布频率未见差异(表4).

### 3 讨论

人类白细胞抗原(HLA)是人类主要组织相容性抗原(MHC), 在免疫应答过程中起重要作用. 编码HLA的基因又称HLA复合体, 其定位于人第6号染色体短臂上(6p21.3), 全长约4 000 kb, 占人类整个基因组的1/3 000. 依据编码分子的不同特性而分成三类基因区, 分别称为 I, II, III类基因. HLA复合体是迄今所知的人类最具多态性基因系统, 与许多疾病的遗传易感性相关, 并有种族和地域差异. 本研究检测了HLA I类抗原等位基因HLA A\*01-A\*80、B\*07-B\*83和HLA II类抗原等位基因HLA DRB1\*01-DRB1\*16, 通过对三组人群中各等位基因分布频率变化的比较, 分析HBV感染和HBV感染后病毒持续或清除与HLA某些等位基因分布的相关性. 结果显示, HLA-DRB1\*12等位基因的分布频率在正常组( $AF = 0.075$ )和感染恢复组( $AF = 0.063$ )都不是很高, 但在慢性乙型肝炎组则有意义地增高(0.230 vs 0.075,  $P = 0.004$ 和0.230 vs 0.063,  $P = 0.004$ ), 与Wu *et al*<sup>[22]</sup>和林菊生 *et al*<sup>[20]</sup>分别对台湾和湖北等地区汉族人研究报道的结果相一致, 提示携带HLA-DRB1\*12等位基因者不仅对HBV易感, 而且易于产生病毒持续感染. 但也有不同的报道. 如浙江地区的研究报道是HLA-DRB1\*09增高, 而HLA-DRB1\*12则降低<sup>[23]</sup>.

在本研究中, HLA-A\*02等位基因分布频率在慢性肝炎组( $AF = 0.221$ )、感染恢复组( $AF =$

### ■创新盘点

通过61例CHB患者、32例感染后恢复者和40例移植供体对照研究HLA-ABDRB1等位基因多态性与HBV易感性及病毒持续或清除的关系, 发现HLA-DRB1\*12等位基因与HBV易感性呈正相关, 且与HBV持续感染相关; 而HLA-B\*35、DRB1\*13、B\*56和A\*69等位基因与HBV易感性呈负相关; HLA-A\*02可能易促进机体清除病毒. 这些等位基因的变化可能体现黑龙江地区的特点.

## ■应用要点

本文为进一步深入研究病毒因素和宿主免疫遗传因素共同对HBV持续感染的作用机制奠定工作基础,并为临床判断HBV感染的转归和预后,开展个体化治疗等提供理论和实验依据。

表 1 HBV感染各组HLA-A, B, DRB1各位点等位基因分布情况

HLA		Total		CHB		Recovered Group		Normal Group	
Alleles		<i>n</i> = 133	AF <sup>i</sup>	<i>n</i> = 61	AF <sup>i</sup>	<i>n</i> = 32	AF <sup>i</sup>	<i>n</i> = 40	AF <sup>i</sup>
A	01	13	0.049	4	0.033	2	0.031	7	0.088
	02	67	0.252	27	0.221	23	0.360	17	0.213
	03	21	0.079	8	0.066	4	0.063	9	0.113
	11	31	0.117	15	0.123	7	0.109	9	0.113
	24	33	0.124	18	0.148	8	0.125	7	0.088
	26	8	0.030	5	0.041	1	0.016	2	0.025
	29	3	0.011	0	0.000	1	0.016	2	0.025
	30	17	0.064	9	0.074	3	0.047	5	0.063
	31	13	0.049	8	0.066	1	0.016	4	0.050
	32	5	0.019	3	0.025	1	0.016	1	0.013
	33	19	0.071	10	0.082	4	0.063	5	0.063
	68	6	0.023	3	0.025	1	0.016	2	0.025
	69	3	0.011	0	0.000	0	0.000	3	0.037
B	07	8	0.030	4	0.033	2	0.031	2	0.025
	13	34	0.128	21	0.172	5	0.078	8	0.100
	15	21	0.079	11	0.090	6	0.094	4	0.050
	27	5	0.019	1	0.008	0	0.000	4	0.050
	35	26	0.098	8	0.066	5	0.078	13	0.163
	37	3	0.011	1	0.008	0	0.000	2	0.025
	38	5	0.019	2	0.016	1	0.016	2	0.025
	40	37	0.139	21	0.172	8	0.125	8	0.100
	44	16	0.060	9	0.074	4	0.063	3	0.037
	46	20	0.075	6	0.049	7	0.109	7	0.088
	48	9	0.034	3	0.025	3	0.047	3	0.037
	51	18	0.068	8	0.066	8	0.125	2	0.025
	52	8	0.030	4	0.033	1	0.016	3	0.037
DRB1	55	7	0.026	3	0.025	2	0.031	2	0.025
	56	4	0.015	0	0.000	1	0.016	3	0.037
	57	4	0.015	3	0.025	0	0.000	1	0.013
	58	10	0.036	4	0.033	2	0.031	4	0.050
	01	10	0.036	4	0.033	2	0.031	4	0.050
	03	7	0.026	3	0.025	3	0.047	1	0.013
	04	21	0.079	10	0.082	7	0.109	4	0.050
	07	32	0.120	17	0.139	4	0.063	11	0.138
	08	18	0.068	8	0.066	5	0.078	5	0.063
	09	37	0.139	18	0.148	10	0.156	9	0.113
	11	17	0.064	7	0.057	4	0.063	6	0.075
	12	38	0.143	28	0.230	4	0.063	6	0.075
	13	10	0.036	2	0.016	1	0.016	7	0.088
14	15	0.056	4	0.033	6	0.094	5	0.063	
15	30	0.113	13	0.107	8	0.125	9	0.113	
16	5	0.019	1	0.008	3	0.047	1	0.013	

<sup>a</sup>AF: 等位基因分布频率。

0.360)和正常组(AF = 0.213)三组中均较高,但在感染恢复组明显增高,与慢性肝炎组相比差异显著( $P = 0.044$ ),与正常组比较为临界增高( $P = 0.051$ ),提示该位点可能与HBV易感性呈正相关,但易促进机体清除病毒。HLA-B\*51等位基因分布频率在正常组较低(AF = 0.025),但在感染恢复组(AF = 0.125)与慢性肝炎组(AF = 0.066)均较高,尤其在感染恢复组与正常组比

较有明显差异(0.125 vs 0.025,  $P = 0.019$ ),提示HLA-B\*51可能与HLA-A\*02有类似的作用,但国内外均未见有关于两等位基因分布频率差异的报道。HLA-B\*35在许多研究报道中为HBV易感性位点,并促进病毒感染持续存在<sup>[10,22]</sup>,但在我们的研究中发现该位点在慢性肝炎组分布频率为0.066,在感染恢复组分布频率为0.078,均较正常组(AF = 0.163)明显低,尤以慢性肝炎组

表 2 慢性乙型肝炎HLA-A, B, DRB1各位点等位基因分布频率

HLA		CHB		Normal Group		$\chi^2$	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% CI
Alleles		<i>n</i> = 61	AF <sup>a</sup>	<i>n</i> = 40	AF <sup>a</sup>				
A	01	4	0.033	7	0.088	2.809	0.094	0.354	0.100–1.250
	29	0	0.000	2	0.025	3.081	0.079	0.000	–
	69	0	0.000	3	0.037	4.644	0.031	0.000	–
B	13	21	0.172	8	0.100	2.045	0.153	1.871	0.785–4.460
	15	11	0.090	3	0.037	2.078	0.149	2.544	0.687–9.420
	27	1	0.008	4	0.050	3.498	0.061	0.157	0.017–1.431
	35	8	0.066	13	0.163	4.873	0.027	0.362	0.143–0.918
	40	21	0.172	8	0.100	2.045	0.153	1.871	0.785–4.460
	51	8	0.066	2	0.025	1.690	0.194	2.737	0.566–13.235
	56	0	0.000	3	0.037	4.644	0.031	0.000	–
DRB1	12	28	0.230	6	0.075	8.240	0.004	3.674	1.445–9.338
	13	2	0.016	7	0.088	5.739	0.017	0.174	0.035–0.859

<sup>a</sup>AF: 等位基因分布频率; OR: 优势比; 95% CI: 95%可信区间.

表 3 HBV感染恢复组HLA-A, B, DRB1各位点等位基因分布频率

HLA Alleles		Recovered Group		Normal Group		$\chi^2$	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% CI
		<i>n</i> = 32	AF <sup>a</sup>	<i>n</i> = 40	AF <sup>a</sup>				
A	01	2	0.031	7	0.088	1.920	0.166	0.336	0.067–1.678
	02	23	0.360	17	0.213	3.823	0.051	2.079	0.992–4.367
	69	0	0.000	3	0.037	2.451	0.117	0.000	–
B	15	6	0.094	3	0.037	1.920	0.166	2.653	0.637–11.111
	27	0	0.000	4	0.050	3.291	0.070	0.000	–
	35	5	0.078	13	0.163	2.314	0.128	0.437	0.147–1.299
	51	8	0.125	2	0.025	5.502	0.019	5.587	1.139–27.027
DRB1	04	7	0.109	4	0.050	1.777	0.183	2.333	0.652–8.355
	07	4	0.063	11	0.138	2.143	0.143	0.418	0.127–1.382
	13	1	0.016	7	0.088	3.501	0.061	0.166	0.020–1.832

<sup>a</sup>AF: 等位基因分布频率; OR: 优势比; 95% CI: 95%可信区间.

表 4 慢性乙型肝炎组与HBV感染恢复组HLA-A, B, DRB1各位点等位基因分布频率差异

HLA		CHB		Recovered Group		$\chi^2$	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% CI
Alleles		<i>n</i> = 61	AF'	<i>n</i> = 32	AF'				
A	02	27	0.221	23	0.360	4.071	0.044	0.507	0.260–0.986
	29	0	0.000	1	0.016	1.917	0.166	0.000	–
	31	8	0.066	1	0.016	2.275	0.132	4.421	0.541–36.157
B	13	21	0.172	5	0.078	3.085	0.079	2.453	0.879–6.851
	46	6	0.049	7	0.109	2.340	0.126	0.421	0.135–1.311
	51	8	0.066	8	0.125	1.886	0.170	0.491	0.175–1.377
	56	0	0.000	1	0.016	1.917	0.166	0.000	–
DRB1	07	17	0.139	4	0.063	2.475	0.116	2.429	0.781–7.551
	12	28	0.230	4	0.063	8.220	0.004	4.468	1.492–13.377
	14	4	0.033	6	0.094	3.067	0.080	0.328	0.089–1.207
	16	1	0.008	3	0.047	2.984	0.084	0.168	0.017–1.650

<sup>a</sup>AF: 等位基因分布频率; OR: 优势比; 95% CI: 95%可信区间.

## ■同行评价

本文通过采用已商业化的PCR-SSP试剂盒, 对HLA I/II类抗原基因的多态性在慢性乙型肝炎、HBV病毒清除者及正常对照这三组进行了初步探索性研究, 研究结果具有一定新意, 对于具有不同HLA遗传背景的患者HBV感染及其转归具有一定理论价值.

差异显著(0.066 vs 0.163,  $P = 0.027$ ,  $OR = 0.362$ , 95% CI = 0.143-0.918). 推断HLA-B\*35在中国北方汉族人可能为HBV非易感性基因. 关于HLA-DRB1\*13, 在本研究的慢性肝炎组和感染恢复组分布频率均为0.016, 也均较正常组( $AF = 0.088$ )为低, 尤其在慢性感染组差异显著( $P = 0.017$ ), 与许多报道相一致, 可能是HBV慢性感染的抗性基因<sup>[24-25]</sup>. 另外, HLA-B\*56、A\*69也可能有与HLA-DRB1\*13相类似的作用, 尚需要大样本的研究.

我们只分析了单一基因位点与HBV感染以及HBV感染后病毒持续或清除的相关性, 虽然发现一些有意义的相关位点, 但尚需继续扩大样本量, 继续深入地在HLA基因表达水平、不同HLA表型的作用, 以及HLA单体型或HLA连锁的扩展单体型等方面进行研究.

#### 4 参考文献

- 谷鸿喜, 陈锦英. 医学微生物学. 第1版. 北京: 北京大学医学出版社, 2003: 324-329
- Tran TT, Martin P. Hepatitis B: epidemiology and natural history. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 255-266
- 金奇. 医学分子病毒学. 第1版. 北京: 科学出版社, 2001: 52-57
- Pumpens P, Grens E, Nassal M. Molecular epidemiology and immunology of hepatitis B virus infection - an update. *Intervirology* 2002; 45: 218-232
- Alatrakchi N, Koziel MJ. Antiviral T-cell responses and therapy in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39: 631-634
- 钱毅, 章廉, 周伟, 侯金林. HLA-DRB1\*07与慢性乙肝患者Th1/Th2因子表达水平的相关性. *中国免疫学杂志* 2003; 19: 206-208
- 刘建平, 林辉, 宋建勇. 乙型肝炎病毒感染者HLA-DRB基因分型及其相关性研究. *第三军医大学学报* 2000; 22: 354-356
- Thio CL, Thomas DL, Karacki P, Gao X, Marti D, Kaslow RA, Goedert JJ, Hilgartner M, Strathdee SA, Duggal P, O'Brien SJ, Astemborski J, Carrington M. Comprehensive analysis of class I and class II HLA antigens and chronic hepatitis B virus infection. *J Virol* 2003; 77: 12083-12087
- Wang FS. Current status and prospects of studies on human genetic alleles associated with hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 641-644
- Kacprzak-Bergman I, Nowakowska B. Influence of genetic factors on the susceptibility to HBV infection, its clinical pictures, and responsiveness to HBV vaccination. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2005; 53: 139-142
- Wang C, Tang J, Song W, Lobashevsky E, Wilson CM, Kaslow RA. HLA and cytokine gene polymorphisms are independently associated with responses to hepatitis B vaccination. *Hepatology* 2004; 39: 978-988
- 李明月, 李荣成, 黄尚志, 龚健, 曾宪嘉, 李燕萍, 陆明, 李辉. 乙型肝炎疫苗免疫不应答与HLA基因单体型的相关性研究. *中华预防医学杂志* 2002; 36: 180-183
- 刘蓬勃, 徐慧文, 王学良, 李辉, 庄贵华, 乌正赓, 张孔来. 乙肝疫苗接种无、弱应答与遗传因素关系. *第四军医大学学报* 2000; 21: 30-33
- 涂正坤, 吴雄文, 刘敏, 姜晓丹, 杨志章, 吴锋, 龚非力, 赵修竹. 湖北汉族人群对乙肝疫苗免疫应答能力与HLA-DRB1的等位基因相关性的研究. *免疫学杂志* 2000; 16: 45-47
- Godkin A, Davenport M, Hill AV. Molecular analysis of HLA class II associations with hepatitis B virus clearance and vaccine nonresponsiveness. *Hepatology* 2005; 41: 1383-1390
- 蒋业贵, 王宇明. 乙型肝炎患者人类白细胞抗原-DRB1、-DQA1、-DQB1等位基因多态性分析. *中华流行病学杂志* 2004; 25: 337-340
- Han YN, Yang JL, Zheng SG, Tang Q, Zhu W. Relationship of human leukocyte antigen class II genes with the susceptibility to hepatitis B virus infection and the response to interferon in HBV-infected patients. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5721-5724
- 钱毅, 章廉, 侯金林. 慢性乙型肝炎病毒感染者干扰素治疗无应答与HLA-DRB1\*07的相关性. *免疫学杂志* 2000; 18: 371-374
- Chu RH, Ma LX, Wang G, Shao LH. Influence of HLA-DRB1 alleles and HBV genotypes on interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4753-4757
- 林菊生, 程元桥, 田德英, 廖家志, 刘南植, 熊平, 梁扩寰. HLA-DRB1和肿瘤坏死因子 $\alpha$ 基因多态性与肝硬化的遗传易感性. *中华内科杂志* 2002; 41: 818-821
- 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订. 病毒性肝炎防治方案. *中华传染病杂志* 2001; 19: 56-62
- Wu YF, Wang LY, Lee TD, Lin HH, Hu CT, Cheng ML, Lo SY. HLA phenotypes and outcomes of hepatitis B virus infection in Taiwan. *J Med Virol* 2004; 72: 17-25
- 陈湖光, 蒋国法, 孟雪琴, 马亦林, 刘克洲. 乙型肝炎病毒感染者人类白细胞抗原的检测. *中华传染病杂志* 2002; 20: 164-167
- Hohler T, Gerken G, Notghi A, Lubjuhn R, Taheri H, Protzer U, Lohr HF, Schneider PM, Meyer zum Buschenfelde KH, Rittner C. HLA-DRB1\*1301 and \*1302 protect against chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1997; 26: 503-507
- Thursz MR, Kwiatkowski D, Allsopp CE, Greenwood BM, Thomas HC, Hill AV. Association between an MHC class II allele and clearance of hepatitis B virus in the Gambia. *N Engl J Med* 1995; 332: 1065-1069

电编 张敏 编辑 潘伯荣