

# 中国人群HLA-DRB1基因多态性与慢性乙型肝炎关系的Meta分析

骆峻, 金安娜, 吴旭东, 喻荣彬

## ■背景资料

机体感染HBV后的转归主要取决于机体的免疫反应状况, HLA等位基因的高度多态性是决定宿主免疫应答能力的最重要的遗传因素, 其差异将影响个体免疫应答的强度。近年来, 国内有关HLA-II类抗原中DRB1基因上各位点多态性与慢性乙型肝炎(CHB)相关性报道较多, 但由于各研究样本量均较小等原因, 不同研究得出的结论不尽相同, 甚至相反。

骆峻, 喻荣彬, 南京医科大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系 江苏省南京市 210029  
骆峻, 金安娜, 吴旭东, 江苏职工医科大学医学微生物学教研室 江苏省南京市 210029  
国家自然科学基金资助课题, No. 30200232  
通讯作者: 喻荣彬, 210029, 江苏省南京市, 南京医科大学流行病学与卫生统计学系, rongbinyu@njmu.edu.cn  
电话: 025-86862815 传真: 025-86527613  
收稿日期: 2006-07-23 接受日期: 2006-09-20

## Meta-analysis on the relationship between HLA-DRB1 gene polymorphism and chronic hepatitis B in Chinese population

Jun Luo, An-Na Jin, Xu-Dong Wu, Rong-Bin Yu

Jun Luo, Rong-Bin Yu, Department of Epidemiology and Biostatistics, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Jun Luo, An-Na Jin, Xu-Dong Wu, Department of Medical Microbiology, Jiangsu Staff Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30200232

Correspondence to: Rong-Bin Yu, Department of Epidemiology and Biostatistics, University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. rongbinyu@njmu.edu.cn

Received: 2006-07-23 Accepted: 2006-09-20

## Abstract

**AIM:** To assess the associations of HLA-DRB1 gene polymorphism with chronic hepatitis B in Chinese population.

**METHODS:** A comprehensive search for articles from 1998 to 2006 was conducted from Chinese BioMedical Literature Database on disc (CBM-disc), VIP and Medline databases. A total of 8 epidemiological case-control studies on the relationship between gene polymorphism of HLA-DRB1 and chronic hepatitis B were performed and the results were analyzed using RevMan 4.2 software.

**RESULTS:** A total of 501 patients with chronic hepatitis B and 855 uninfected healthy controls

were included from the 8 studies. HLA-DRB1\*03 and HLA-DRB1\*08 alleles were the risk factors of CHB, the values of pooled odds ratio were 2.44 (95%CI: 1.65-3.61,  $P < 0.00001$ ) and 1.57 (95%CI: 1.08-2.28,  $P = 0.02$ ), respectively. HLA-DRB1\*13 and HLA-DRB1\*15 alleles were the protection factors against CHB, and the values of pooled odds ratio were 0.40 (95%CI: 0.21-0.79,  $P = 0.008$ ) and 0.64 (95%CI: 0.46-0.90,  $P = 0.01$ ), respectively.

**CONCLUSION:** The occurrence of CHB is associated with the gene polymorphism of HLA-DRB1 in Chinese population.

**Key Words:** Chronic hepatitis B; Human leukocyte antigen II; HLA-DRB1; Gene Polymorphism; Meta-analysis

Luo J, Jin AN, Wu XD, Yu RB. Meta-analysis on the relationship between HLA-DRB1 gene polymorphism and chronic hepatitis B in Chinese population. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(31):3050-3054

## 摘要

**目的:** 用Meta分析的方法综合评价中国人群HLA-DRB1基因多态性与慢性乙型肝炎的关系。

**方法:** 检索中国生物医学文献数据库、维普数据库和Medline数据库, 依据选择标准收集所有相关的病例对照研究, 应用RevMan 4.2软件对符合条件的研究结果进行Meta分析。

**结果:** 符合纳入标准的共8篇文献, 包含慢性乙型肝炎组501例和正常对照组855例。经综合分析: HLA-DRB1\*03和HLA-DRB1\*08可能为中国人群慢性乙型肝炎的易感性基因型( $OR = 2.44$ , 95%CI: 1.65-3.61,  $P < 0.00001$ ;  $OR = 1.57$ , 95%CI: 1.08-2.28,  $P = 0.02$ ); HLA-DRB1\*13和HLA-DRB1\*15可能是我国人群慢性乙型肝炎的保护性基因型( $OR = 0.40$ , 95%CI: 0.21-0.79,  $P = 0.008$ ;  $OR = 0.64$ , 95%CI: 0.46-0.90,  $P = 0.01$ )。

**结论:** 中国人群慢性乙型肝炎的发生与HLA-DRB1基因的多态性有关, 与其他国家人群既有相同点, 也有其自身特点。

**关键词:** 慢性乙型肝炎; 人类白细胞抗原 II; HLA-DRB1; 基因多态性; Meta分析

骆峻, 金安娜, 吴旭东, 喻荣彬. 中国人HLA-DRB1基因多态性与慢性乙型肝炎关系的Meta分析. 世界华人消化杂志 2006;14(31):3050-3054

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/3050.asp>

## 0 引言

乙型肝炎(HB)是我国最为广泛流行的传染病, 我国约6.9亿人感染过乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV), 约1.2亿人为HBsAg携带者<sup>[1]</sup>, 严重地威胁着人们的健康. 研究表明, 不同个体感染HBV后的转归各不相同, 疾病表现与HBV本身无关, 而主要取决于个体的免疫反应状况, 即由个体免疫应答能力所决定<sup>[2-3]</sup>. HLA等位基因的高度多态性是决定宿主免疫应答能力的最重要的遗传因素, 其差异将影响个体免疫应答的强度<sup>[4]</sup>. 国外许多学者系统地研究了HLA等位基因多态性和HBV感染之间的相关性, 如Almarri *et al*<sup>[5]</sup>发现, HLA-I 和 II类抗原的多态性明显影响了HBV的感染免疫应答过程. 近年来, 随着多聚酶链反应-序列特异性引物(PCR-SSP)技术的成熟, 国内学者也开始用该实验方法来研究HLA-II类抗原中DRB1上各等位基因位点基因型与慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)发生的相关性, 但由于各研究样本量均较小等原因, 不同研究得出的结论不尽相同, 甚至相左. 因此, 有必要采用Meta分析方法进行综合评价, 以明确我国人群HLA-DRB1基因多态性与CHB的关系, 为进一步研究提供线索或依据.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 检索中国生物医学文献数据库(CBMdisc)和重庆维普数据库(VIP), 检索式: “DRB1 and (慢性乙型肝炎 or CHB)”, 并检索MEDLINE数据库发现国内研究者在非中文期刊上发表的相关文献, 共检出文献25篇. 检索时限为1998-2006年, 最后检索日期2006-03-31. 根据纳入和排除标准的筛选后, 合计选中8篇病例对照研究.

### 1.2 方法

**1.2.1 选择标准** 纳入标准: (1)原始资料为已公开

发表的有关CHB与HLA-DRB1基因多态性相关性的研究文献; (2)原始文献研究类型为病例对照研究, 并设立CHB组和正常对照组; (3)观察指标为HLA-DRB1基因各多态性位点分布频数, 且数据描述清楚. 排除标准: (1)研究未设立对照组; (2)具体数据描述不清; (3)数据重复报道的取其一; (4)以HBV感染、肝硬化、肝癌、HBV自限清除、治疗反应性、疫苗反应性与HLA-DRB1基因多态性相关性的研究.

**1.2.2 资料收集和分析** 由两位评阅人按照上述文献纳入和排除标准筛选文献, 意见不一致时通过讨论达成一致. 对原始文献记录数据的收集也由两位评阅人独立收集数据资料.

**1.2.3 纳入文献的一般特征描述** 在本研究中: (1)纳入分析的各篇文献均为病例对照研究设计, 研究对象均为中国汉族人群; (2)CHB的诊断标准均依据中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学会联合修订的《病毒性肝炎防治方案》, 除文献1为1995年版外, 其他均为2000-09西安修订版; (3)HLA-DRB1基因的检测方法均为多聚酶链反应-序列特异性引物法(PCR-SSP), 但所用试剂和引物的来源不同; (4)在8篇文献中, 共对HLA-DRB1\*01, 02, 03, 04, 07, 08, 09, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17共计15个基因型做了报道, 但涉及HLA-DRB1\*02和\*17的分别只有一篇文献, 因此未做分析.

**统计学处理** (1)采用Review Manager 4.2 (Cochrance Collaboration, Oxford, UK)软件, 整理相关资料, 对全部入选的文献数据进行异质性检验, 检验统计量为 $\chi^2$ 和P值, P值以0.05为界,  $P>0.05$ 为异质性不显著,  $P\leq 0.05$ 为异质性显著. 根据检验结果选用固定效应模型(fixed effect model)或随机效应模型(random effect model), 对各研究的效应进行加权合并, 估计综合效应(合并OR值)及其95%可信区间. 若各独立研究结果具有同质性, 采用固定效应模型(F), 反之则采用随机模型(R); 对合并OR值进行Z检验,  $P\leq 0.05$ 为有统计学意义; (2)采用SAS 9.0(SAS Institute, Cary, NC, USA)软件用倒漏斗图分析法(funnel plot)描述发表偏倚, 用线性回归模型(Egger's test)检验倒漏斗图的对称性, 若线性回归方程的截距a的95%CI包括0, 检验统计量t对应的P值大于0.1, 可推断漏斗图是对称的, 否则为不对称<sup>[6]</sup>.

## 2 结果

**2.1 纳入本研究的文献基本情况(表1).**

### ■创新盘点

本文对8篇文献报道的资料, 就中国人HLA-DRB1基因多态性与慢性乙型肝炎关系进行统计学分析, 由于Meta方法的科学性和系统性, 使得分析结果有较高的可靠性, 获得的结果有一定新意.

### ■应用要点

本研究利用Rev-Man软件的综合分析功能,合并国内各研究机构的报道,克服了单个研究样本量小的局限性,得出中国人群HLA-DRB1基因多态性与慢性乙型肝炎之间关系的结论,为进一步研究提供了科学依据。

表 1 纳入本次研究的8篇病例对照研究文献基本情况

文献编号	作者	研究地点	刊名	发表年份	CHB组(n)	正常组(n)
1	刘建平 <sup>[7]</sup>	重庆	第三军医大学学报	2000	40	120
2	蒋业贵 <sup>[8]</sup>	重庆	World J Gastroenterol	2003	52	106
3	孔建新 <sup>[9]</sup>	安徽	安徽医学	2004	51	51
4	章晓鹰 <sup>[10]</sup>	上海	中国医学检验杂志	2004	56	146
5	韩永年 <sup>[11]</sup>	上海	上海医学	2004	69	200
6	杨桂涛 <sup>[12]</sup>	陕西	解放军医学杂志	2005	54	108
7	周彬 <sup>[13]</sup>	甘肃	临床荟萃	2005	53	48
8	褚瑞海 <sup>[14]</sup>	山东	World J Gastroenterol	2005	126	76

表 2 CHB组与对照组HLA-DRB1等位基因分布频率的Meta分析结果

位点	文献数	CHB组(n/N)	对照组(n/N)	异质性检验P值	选用模型F/R	OR (95%CI)	P值
DRB1*01	7	10/375	20/779	0.91	F	0.99 (0.46-2.13)	0.98
DRB1*03	7	73/432	54/655	0.13	F	2.44 (1.65-3.61)	<0.00001
DRB1*04	6	62/322	171/731	0.92	F	0.76 (0.54-1.06)	0.10
DRB1*07	8	112/501	113/855	0.02	R	1.62 (0.96-2.73)	0.07
DRB1*08	6	55/322	83/731	0.09	F	1.57 (1.08-2.28)	0.02*
DRB1*09	7	131/448	247/807	0.88	F	0.99 (0.76-1.29)	0.94
DRB1*10	6	12/335	15/659	0.78	F	1.49 (0.69-3.19)	0.31
DRB1*11	5	44/282	82/611	0.02	R	1.15 (0.54-2.43)	0.72
DRB1*12	7	98/461	312/735	0.65	F	0.82 (0.62-1.10)	0.19
DRB1*13	6	11/335	53/659	0.96	F	0.40 (0.21-0.79)	0.008
DRB1*14	5	30/282	62/611	0.77	F	1.07 (0.67-1.71)	0.79
DRB1*15	6	65/408	158/687	0.56	F	0.64 (0.46-0.90)	0.01
DRB1*16	5	20/282	44/611	0.13	F	0.97 (0.56-1.69)	0.93

2.2 异质性分析及模型的选择 根据异质性检验结果:本次分析中DRB1\*07和\*11等位基因的分析采用随机效应模型(R),其余均采用固定效应模型(F)(表2)。

2.3 CHB与HLA-DRB1基因多态性关系的Meta分析结果 CHB组与对照组HLA-DRB1等位基因分布频率的Meta分析结果见表2。其中,HLA-DRB1\*03和HLA-DRB1\*08的合并OR值,95%CI及P值分别为2.44(1.65-3.61), $P<0.00001$ 和1.57(1.08-2.28), $P=0.02$ ;HLA-DRB1\*13和HLA-DRB1\*15的合并OR值,95%CI及P值分别为0.40(0.21-0.79), $P=0.008$ 和0.64(0.46-0.90), $P=0.01$ ,差异均具有统计学意义。

2.4 发表偏倚的评估 经SAS软件分析显示,DRB1\*04,\*08,\*09,\*10,\*14和\*16等位基因的报道结果均可能存在发表偏倚。

### 3 讨论

HLA是由位于人类第6号染色体短臂上的一组

紧密连锁的具有高度多态性的基因所编码的抗原系统。HLA等位基因的高度多态性是机体最重要的遗传因素,个体遗传背景的差异将影响T细胞识别抗原的能力和宿主免疫应答的强度;与某些疾病的遗传易感性或抵抗性密切相关<sup>[15]</sup>。HLA-II类基因区靠近染色体着丝点,长约1000 kb,该区域基因多与细胞免疫反应有关,每个座位上的基因结构高度相似,主要包括HLA-DR, DQ和DP 3个亚区。近年来,国内外学者对HLA-II类基因多态性和HBV感染结局关系的研究相对较多。在既往有关HLA-DRB1基因与CHB相关性的研究中,各研究显示的结果并不一致, Karan *et al*<sup>[16]</sup>在土耳其人中研究显示,HLA-DRB1\*13等位基因为HB相关疾病的高危因素,而Thio *et al*<sup>[17]</sup>在白种人中的研究显示,HLA-DRB1\*13与HBV的清除有关,是保护性基因。近年来,国内学者也对HLA-DRB1基因与CHB的关系进行了一些研究,不同的研究所得结果存在一定一致性,但不尽相同。

Meta分析能够通过科学、系统的方法, 将研究目的相同的多个研究结果进行定量合并分析和综合评价, 以提高统计检验功效, 解决研究结果不一致的问题, 使研究结论更全面可靠<sup>[18]</sup>. 本研究采用Review Manager 4.2软件, 综合评价中国人HLA-DRB1基因多态性与慢性乙型肝炎的关联性. 本次分析显示, 在8篇文献中有4篇显示HLA-DRB1\*03等位基因是CHB发生的易感基因, 经过综合分析后得出结论, 带有该基因表型的HBV感染者发生CHB的危险性是一般人群的2.44(1.65-3.61)倍,  $P < 0.00001$ . Strettell *et al*<sup>[19]</sup>在英国对86例自身免疫性肝炎患者的研究中发现, HLA-DRB1\*03等位基因频率显著升高(RR = 4.5). HLA-DRB1\*08等位基因经Meta分析也显示为CHB的易感基因, 合并OR值为1.57(1.08-2.28),  $P = 0.02$ . 在其他人群中的相关研究中, 未见报道该等位基因为易感或保护性基因. HLA-DRB1\*13等位基因和CHB的关联在8篇文献中无一显示有显著性, 但Meta分析显示其为CHB发生的保护性基因, 合并OR = 0.40(0.21-0.79),  $P = 0.008$ , 这一结果与Ahn *et al*<sup>[20]</sup>在韩国、Cao *et al*<sup>[21]</sup>在欧洲以及Amarapurpar *et al*<sup>[22]</sup>在印度人群中的研究报道相吻合. Cotrina *et al*<sup>[23]</sup>在西班牙对CHB和急性自限性HB患者的HLA-DRB1的基因型进行分析, 发现DRB1\*13有利于清除HBV, 避免HB慢性化. HLA-DRB1\*13等位基因似乎已成为较多人群中发现的较为明确的保护性基因. 但有数据显示, 中国人群中该等位基因的分布频率低于西方人群<sup>[24]</sup>, 因此, 文献4中指出: HLA-DRB\*13在中国人群中的低频率分布可能是中国人感染HBV后易于形成慢性化的原因之一. HLA-DRB1\*15等位基因在文献6中报道为保护因素, 经综合分析CHB有相关性, 合并OR值为0.64(0.46-0.90),  $P = 0.01$ . 与程元桥 *et al*<sup>[25]</sup>在HB后肝硬化人群中的报道结果一致, Amarapurpar *et al*<sup>[22]</sup>的研究也指出, DRB1\*15等位基因可能是CHB感染的保护基因. 而Cotrina *et al*<sup>[23]</sup>在西班牙人中发现, DRB1\*04和\*06为CHB易感基因, Thio *et al*<sup>[26]</sup>在非洲裔美国人中发现, HBV持续感染与HLA-DRB1\*1102等位基因正相关的现象, 在本次综合分析结果中并未见相同结果. 文献7和文献8报道HLA-DRB1\*07在CHB组中显著高于正常对照组, 为危险因素, 钱毅 *et al*<sup>[27]</sup>亦报道, 在我国广东慢性HBV携带的汉族人中DRB1\*07等位基因显著升高, 而文献5则报道, 该基因型为上海

地区人群CHB的保护性基因型, 且经综合分析尚不能确定其统计学意义, 因此, HLA-DRB1\*07的作用还应继续观察. 研究表明, 机体在感染HBV后, HLA- I类分子将抗原肽递呈给CD8<sup>+</sup>的细胞毒T淋巴细胞(CTL), HLA- II类分子则将抗原肽递呈给CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞, 主要是Th1型淋巴细胞. 病毒特异性的CD8<sup>+</sup> CTL能直接杀伤感染HBV的肝细胞, 这是清除肝细胞内病毒的最主要方式, 但CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞对CTL功能的发挥起着重要的支持作用. 因此, HLA- I类分子限制性CD8<sup>+</sup> CTL与HLA- II类分子限制性CD4<sup>+</sup> Th1细胞免疫功能直接影响着机体免疫功能的强弱, 最终影响HBV感染的种种转归. 不同的HLA基因型所介导的免疫识别和激活能力各不相同, 所以, 宿主某些特殊HLA基因型可能与乙肝的免疫病理反应和转归有着密切关系<sup>[10,28]</sup>. Diepolder *et al*<sup>[29]</sup>发现, HLA- II类分子DRB1位点表现为\*13等位基因者有较强的CD4<sup>+</sup>T细胞应答, 而非\*13等位基因者则弱得多; 因此推测: CD4<sup>+</sup>T细胞应答的增强可能是由于DRB1\*13等位基因表达的分子具有更精确的抗原递呈作用, 也可能与DRB1\*13相邻的免疫调节基因连锁的多态性相关.

总之, 经Meta分析认为HLA-DRB1\*03和\*08等位基因可能是我国人群的易感基因, 而HLA-DRB1\*13和\*15等位基因可能是我国人群的保护基因. 该结论与国外人群的研究结果有相同之处, 也有相异之处, HLA-DRB1\*13等位基因在各类人群中的保护作用均有显著性. 本研究利用RevMan软件的综合分析功能, 合并国内各研究机构的报道, 克服了单个研究样本量小的局限性, 得出中国人HLA-DRB1基因多态性与CHB之间关系的结论, 为进一步研究提供了科学依据.

#### 4 参考文献

- 1 王晓军, 张荣珍, 胡苑笙, 梁晓峰. 我国病毒性肝炎流行现状研究. 疾病监测 2004; 19: 290-292
- 2 Jung MC, Pape GR. Immunology of hepatitis B infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 43-50
- 3 Thursz M. Genetic susceptibility in chronic viral hepatitis. *Antiviral Res* 2001; 52: 113-116
- 4 de Andrade DR Jr, de Andrade DR. The influence of the human genome on chronic viral hepatitis outcome. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2004; 46: 119-126
- 5 Almarri A, Batchelor JR. HLA and hepatitis B infection. *Lancet* 1994; 344: 1194-1195
- 6 Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315: 629-634

#### ■名词解释

HLA: 人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)是由位于人类第6号染色体短臂上的一组紧密连锁的具有高度多态性的基因所编码的抗原系统. 传统上可分为I类、II类和III类, 其中II类包括DR, DQ, DP等3个亚区. HLA不仅是人类遗传标志物, 并且在器官移植, 亲子鉴定, 抗原的加工、递呈, 免疫应答调控等方面发挥重要作用.

### ■同行评价

本文方法科学,对8篇中国人HLA与乙肝相关性资料的Meta分析,认为HLA-DRB1\*03和\*08等位基因可能是我国人群的易感基因,而HLA-DRB1\*13和\*15等位基因可能是我国人群的保护基因,为进一步研究中国人HLA-DRB1基因多态性与慢性乙型肝炎之间的关系提供了一定依据。

- 7 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
- 8 Jiang YG, Wang YM, Liu TH, Liu J. Association between HLA class II gene and susceptibility or resistance to chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2221-2225
- 9 孔建新, 王保龙. 慢性乙型肝炎与HLA-DRB1等位基因的相关性研究. 安徽医学 2004; 25: 358-360
- 10 章晓鹰, 陈建杰, 陈兰羽. 慢性乙型肝炎患者HLA-A、DRB1基因多态性检测意义. 中国医学检验杂志 2004; 5: 270-272
- 11 韩永年, 杨金龙, 郑水根, 汤群, 游龙英, 张工梁, 杨影. 人类白细胞抗原 II 基因对乙型肝炎病毒易感性和干扰素抗病毒治疗的影响. 上海医学 2004; 27: 417-420
- 12 杨桂涛, 刘杰, 徐德忠, 阎永平, 谢华红, 杜玉蕾. 陕西地区汉族人慢性乙型肝炎与HLA-DRB1基因的相关性研究. 解放军医学杂志 2005; 30: 910-912
- 13 周彬, 李文凡, 居军, 马惠民. 兰州地区慢性乙型肝炎与人类白细胞抗原-DRB1等位基因关系的初探. 临床荟萃 2005; 20: 307-309
- 14 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
- 15 Ghodke Y, Joshi K, Chopra A, Patwardhan B. HLA and disease. *Eur J Epidemiol* 2005; 20: 475-488
- 16 Karan MA, Tascioglu NE, Ozturk AO, Palanduz S, Carin M. The role of HLA antigens in chronic hepatitis B virus infection. *J Pak Med Assoc* 2002; 52: 253-256
- 17 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
- 18 但汉雷, 白杨, 张亚历, 聂军. Meta分析方法及其医学科研价值与评价. 中华医学科研管理杂志 2003; 16: 12-15
- 19 Strettell MD, Donaldson PT, Thomson LJ, Santrach PJ, Moore SB, Czaja AJ, Williams R. Allelic basis for HLA-encoded susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 2028-2035
- 20 Ahn SH, Han KH, Park JY, Lee CK, Kang SW, Chon CY, Kim YS, Park K, Kim DK, Moon YM. Association between hepatitis B virus infection and HLA-DR type in Korea. *Hepatology* 2000; 31: 1371-1373
- 21 Cao T, Desombere I, Vanlandschoot P, Sallberg M, Leroux-Roels G. Characterization of HLA DR13-restricted CD4(+) T cell epitopes of hepatitis B core antigen associated with self-limited, acute hepatitis B. *J Gen Virol* 2002; 83: 3023-3033
- 22 Amarapurpar DN, Patel ND, Kankonkar SR. HLA class II genotyping in chronic hepatitis B infection. *J Assoc Physicians India* 2003; 51: 779-781
- 23 Cotrina M, Buti M, Jardi R, Rodriguez-Frias F, Campins M, Esteban R, Guardia J. Study of HLA-II antigens in chronic hepatitis C and B and in acute hepatitis B. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 20: 115-118
- 24 曹孟德, 秦东春, 孙含笑. HLA分子生物学及临床应用. 第1版. 河南: 河南医科大学出版社, 1998: 34-46
- 25 程元桥, 林菊生, 黄丽红, 田德英, 熊平. 人类白细胞抗原DRB1等位基因与乙肝后肝硬化遗传易感性的研究. 中华医学遗传学杂志 2003; 20: 247-249
- 26 Thio CL, Carrington M, Marti D, O'Brien SJ, Vlahov D, Nelson KE, Astemborski J, Thomas DL. Class II HLA alleles and hepatitis B virus persistence in African Americans. *J Infect Dis* 1999; 179: 1004-1006
- 27 钱毅, 周祎, 章廉. HLA-DRB1\*07与广东汉族人慢性乙型肝炎相关性的研究. 解放军医学杂志 2003; 28: 148-150
- 28 Hong X, Yu RB, Sun NX, Wang B, Xu YC, Wu GL. Human leukocyte antigen class II DQB1\*0301, DRB1\*1101 alleles and spontaneous clearance of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7302-7307
- 29 Diepolder HM, Jung MC, Keller E, Schraut W, Gerlach JT, Gruner N, Zachoval R, Hoffmann RM, Schirren CA, Scholz S, Pape GR. A vigorous virus-specific CD4+ T cell response may contribute to the association of HLA-DR13 with viral clearance in hepatitis B. *Clin Exp Immunol* 1998; 113: 244-251

电编 张敏 编辑 王晓瑜