

# 福建地区乙型肝炎肝硬化与人类白细胞抗原DRB1基因的相关性

李东良, 彭经宙, 赵书民, 林小钦, 杨才生, 林 华

## ■背景资料

乙型肝炎病毒(HBV)感染慢性化是乙型肝炎临床难以治愈的重要原因。造成这种临床结果的原因,除与病毒因素有关外,宿主因素在发病中也起重要作用。深入了解宿主遗传因素在肝硬化形成中的作用,有助于揭示HBV感染慢性化的机制。

李东良, 彭经宙, 林小钦, 杨才生, 林华, 中国人民解放军南京军区福州总医院肝胆内科 福建省福州市 350025

赵书民, 中国人民解放军第二军医大学附属长征医院感染科上海市 200003

李东良, 博士, 主任医师, 教授, 主要从事感染性疾病的遗传背景及器官移植相关肝病的研究。

福建省自然科学基金资助项目, No. 2006J0120

作者贡献分布: 此课题由李东良设计; 研究过程主要由彭经宙完成, 林小钦协助实验; 数据分析由赵书民完成; 杨才生与林华协助病例及样本收集; 论文写作由李东良完成。

通讯作者: 李东良, 教授, 350025, 福建省福州市西二环北路156号, 中国人民解放军南京军区福州总医院肝胆内科。

dongliangli@gmail.com

电话: 0591-22859128

收稿日期: 2009-01-10 修回日期: 2009-02-12

接受日期: 2009-02-16 在线出版日期: 2009-03-28

## Association between liver cirrhosis due to HBV infection and HLA-DRB1 gene polymorphism in Fujian Province

Dong-Liang Li, Jing-Zhou Peng, Shu-Min Zhao, Xiao-Qin Lin, Cai-Sheng Yang, Hua Lin

Dong-Liang Li, Jing-Zhou Peng, Xiao-Qin Lin, Cai-Sheng Yang, Hua Lin, Hepatobiliary Department, Fuzhou General Hospital of Chinese PLA Nanjing Military Command, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Shu-Min Zhao, Department of Infectious Diseases, Changzheng Hospital, Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200003, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Fujian Province, No. 2006J0120

Correspondence to: Dong-Liang Li, Hepatobiliary Department, Fuzhou General Hospital of Chinese PLA Nanjing Military Command, 156 Xihuan North Road, Fuzhou 350025, Fujian Province, China. dongliangli@gmail.com

Received: 2009-01-10 Revised: 2009-02-12

Accepted: 2009-02-16 Published online: 2009-03-28

## Abstract

**AIM:** To investigate the association between HLA-DRB1 gene polymorphism and the genetic susceptibility to HBV-induced liver cirrhosis in Fujian Han population.

**METHODS:** Genotyping of HLA-DRB1 gene was performed in 93 patients with HBV-induced cirrhosis and 84 healthy individuals using sequencing-based typing. The distribution of

alleles in control group was checked by Hardy-Weinberg genetic equilibrium; association between disease and frequencies of alleles were analyzed using genetic statistical methods to find the gene polymorphisms.

**RESULTS:** The frequency of HLA-DRB1\*04 allele was significantly higher in patient group than in control group ( $OR = 2.536$ , 95%CI: 1.292-4.97,  $P = 0.0068$ ). However, the frequency of HLA-DRB1\*1101 allele was significantly lower in patient group than in control group ( $OR = 0.339$ , 95%CI: 0.119-0.964,  $P = 0.0425$ ). Significant difference was found in genotype of HLA-DRB1 04 between the case group and the control group ( $OR = 3.456$ , 95%CI: 1.553-7.692,  $\chi^2 = 9.227$ ,  $P = 0.0024$ ). There was significant dose-response relationship between liver cirrhosis and the genotype of HLA-DRB1 04 ( $OR = 2.457$ , 95%CI: 1.274-4.737,  $\chi^2 = 7.197$ ,  $P = 0.0073$ ).

**CONCLUSION:** HLA-DRB1\*04 allele and HLA-DRB1\*1101 allele may be the susceptibility and resistant genes in the patients with liver cirrhosis respectively.

**Key Words:** Hepatitis B; Liver cirrhosis; Human leucocyte antigen; Gene frequency; Genotyping

Li DL, Peng JZ, Zhao SM, Lin XQ, Yang CS, Lin H. Association between liver cirrhosis due to HBV infection and HLA-DRB1 gene polymorphism in Fujian Province. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(9): 886-890

## 摘要

**目的:** 研究人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)-DRB1基因多态性与福建汉族人乙型肝炎肝硬化的遗传易感性关系。

**方法:** 以93例福建地区汉族人群乙型肝炎肝硬化患者为研究对象,以同一地区84例健康人为对照人群,采用DNA测序分型技术(sequencing-based typing, SBT)对HLA-DRB1等位基因精确分型,计算各组等位基因频率,对照人群等位基因分布进行Hardy-Weinberg

## ■同行评议者

樊红, 副教授, 东南大学医学院发育与疾病相关基因教育部重点实验室

遗传平衡检验,应用遗传统计方法进行关联分析,确定与乙型肝炎肝硬化相关的易感基因及基因型。

**结果:**乙型肝炎肝硬化组HLA-DRB1\*04等位基因频率明显高于对照组( $OR = 2.536$ , 95%CI: 1.292-4.978,  $P = 0.0068$ ), HLA-DRB1\*1101等位基因频率明显低于对照组( $OR = 0.339$ , 95%CI: 0.119-0.964,  $P = 0.0425$ ); HLA-DRB1 04基因型在病例组与对照组之间分布差异具有统计学意义( $OR = 3.456$ , 95%CI: 1.553-7.692,  $\chi^2 = 9.227$ ,  $P = 0.0024$ ), 乙型肝炎肝硬化与HLA-DRB 04基因型剂量线性相关( $OR = 2.457$ , 95%CI: 1.274-4.737,  $\chi^2 = 7.197$ ,  $P = 0.0073$ )。

**结论:**HLA-DRB1\*04主型等位基因及其基因型可能是乙型肝炎肝硬化的易感基因, HLA-DRB1\*1101等位基因可能为其抗性基因。

**关键词:**乙型肝炎; 肝硬化; 人类白细胞抗原; 基因频率; 基因分型

李东良, 彭经雷, 赵书民, 林小钦, 杨才生, 林华. 福建地区乙型肝炎肝硬化与人类白细胞抗原DRB1基因的相关性. 世界华人消化杂志 2009; 17(9): 886-890

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/886.asp>

## 0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染可造成广泛的疾病谱,包括隐性感染、急性肝炎、无症状携者、慢性肝炎、肝衰竭、肝硬化甚至原发性肝细胞癌。造成这种不同疾病过程和临床结果的原因,除了与病毒本身的因素有关外,更重要的是由于不同个体对HBV感染所发生的免疫反应及其病理损伤不同。人白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)与机体免疫状态密切相关,并在乙型肝炎免疫发病机制中起重要作用,其中某些基因的多态性可能导致机体免疫功能的差异,因而有可能影响HBV感染的不同临床转归。临床资料也显示乙型肝炎肝硬化具有家族聚集倾向,具有遗传易感性特征。我们采取病例-对照研究方法,通过DNA测序分型(sequencing-based typing, SBT)技术,对福建地区93例乙型肝炎肝硬化患者及84名健康人的HLA-DRB1基因进行对照研究,以探讨HLA-DRB1基因与乙型肝炎肝硬化的遗传易感性关系。

## 1 材料和方法

1.1 材料 病例组为乙型肝炎肝硬化患者。从

2006-12/2007-12中国人民解放军南京军区福州总医院肝胆内科门诊及住院确诊的乙型肝炎肝硬化患者中募集,其中失代偿期肝硬化59例依据临床表现、实验室检查及影像学检查(B超、CT、MRI)确诊,代偿性肝硬化34例均经肝活检确诊。男57例,女36例,平均年龄 $48.00 \pm 9.35$ 岁;对照组84例,为与病例组无血缘关系的正常健康人,从我院体检中心募集。其中男44例,女40例,平均年龄 $42.68 \pm 10.97$ 岁,所有入选对象均为签订知情同意书的福建籍汉族成年人,并排除罹患受遗传因素影响较大的常见疾病,如高血压和糖尿病等。

### 1.2 方法

1.2.1 样品采集及处理:抽取全血10 mL, 5 mL EDTA K2抗凝血用于基因组DNA抽提, 5 mL不抗凝血用于病毒及生化检测。

1.2.2 血清HBV标志物及HBV DNA检测:酶联免疫(ELISA)法检测血清HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc、抗HBc-IgM(上海实业科华生物技术有限公司产品);荧光定量聚合酶链反应(PCR)法检测血清HBV DNA水平(深圳匹基生物工程有限公司试剂盒),检测低限参考值为 $\leq 5 \times 10^5$  copies/L。

1.2.3 人基因组DNA抽提质量检测:抗凝血2000 r/min离心10 min,按试剂说明书操作,分离外周血单个核细胞(PBMC),加入400  $\mu$ L细胞裂解液(50 mmol/L Tris, 10 mmol/L EDTA, 150 mmol/L NaCl, 4%十二烷基硫酸钠, pH8.0)及20 g/L蛋白酶K 20  $\mu$ L, 50℃过夜。PBMC裂解产物,以饱和酚,酚-氯仿及氯仿-异戊醇抽提后,加入3倍体积无水乙醇,10%体积3 mol/L醋酸钠溶液置0℃冰箱沉淀2 h以上,13 000 r/min离心15 min,弃上清,室温干燥后,以100  $\mu$ L TE缓冲液溶解,用紫外分光光度计测定(波长260 nm)DNA浓度,10 g/L琼脂糖凝胶电泳检测纯度及完整性。模板DNA保存于-20℃待检。

1.2.4 HLA-DRB1基因型分型:采用SBT,由北京华大中生科技发展有限公司依据双方签署的技术服务合同完成。首先采用9组5'端加尾修饰的群特异性(Group-Specific)引物扩增靶DNA,对得到的扩增产物采用根据群特异性5'端尾设计的测序引物进行测序。依据HLA序列数据库,通过专业分型软件(MachMaker)对测序标本进行HLA分型。为保证对HLA基因分型结果的准确性,采用了对同一样品重复编号送检以及将已知HLA-A基因型型别的基因组DNA样品作为待

### ■研发前沿

近年来,随着分子生物学技术和人类基因组学的发展,宿主遗传因素在HBV感染中的作用引起了国内外学者的高度关注,成为新的研究热点。

## ■相关报道

已发现一批可能与HBV感染相关的基因。如来自于非洲、欧洲和亚洲的大规模样本的遗传相关性研究证明, HLA-DRB1\*1302等位基因与HBV感染的清除机制有关。

表 1 对照人群中各基因位点的HWE检验结果

基因座位	等位基因	<i>n</i>	杂合子	纯合子s	H(O)	H(E)	HW(ef = 1%)
DRB1 ( <i>n</i> = 84)	Group	13	75	9	0.893	0.897	NA
	Allele	32	78	6	0.929	0.932	NA

H(O): 观测杂合度; H(E): 期望杂合度; ef: 期望频率; NA:  $P < 0.01$ , 达到HW遗传平衡。

检样品送检。

**统计学处理** 采用Cervus2.0软件分别计算总样本、病例组与对照组HLA-DRB1位点主型及亚型等位基因频率; 对对照组等位基因频率进行遗传平衡检验(Hardy-Weinberg Equilibrium test, HWE), 采用Pearson  $\chi^2$ 检验和Fisher精确检验进行等位基因单因素分析, 采用逐步Logistic regression筛选与肝硬化相关的等位基因及其基因型, Trend test检验计算关联基因型的剂量-效应关系。计算公式参见文献[1]。

## 2 结果

**2.1 基因组质量** 抽提产物经紫外分光光度检测示DNA含量为176-282 mg/L; 10 g/L琼脂糖凝胶电泳显示基因组纯度高, 无杂带出现(图1)。

**2.2 HLA-DRB1基因多态性** 在测序成功的总样本中DRB1座位共检出14个主型等位基因(Group)39个亚型等位基因(Allele), 依次为DRB1\*09、DRB1\*04、DRB1\*12、DRB1\*15、DRB1\*07和DRB1\*14常见。其中DRB1\*04多态性最高, 共检出9种亚型等位基因, 以DRB1\*0403和DRB1\*0405最为常见。

**2.3 Hardy-Weinberg平衡检验** 对照人群在纯合子与杂合子观测值与期望值比较符合Hardy-Weinberg比数, 可以满足群体遗传学研究对对照人群的要求(表1)。

**2.4 HLA-DRB1等位基因差异显著性检验** DRB1\*04( $\chi^2 = 5.10$ ,  $P = 0.024$ ), DRB1\*0405( $\chi^2 = 4.74$ ,  $P = 0.035$ ), DRB1\*1101( $\chi^2 = 4.32$ ,  $P = 0.038$ )和DRB1\*1202( $\chi^2 = 6.99$ ,  $P = 0.008$ )在病例组与对照组之间分布差异具有统计学意义(表2)。

**2.5 HLA-DRB1等位基因与乙型肝炎肝硬化相关性** 纳入性别因素逐步Logistic回归分析显示, 除性别因素外, 进入回归模型的HLA-DRB1主型有DRB1\*04和DRB1\*11, DRB1\*04( $OR = 2.536$ , 95%CI: 1.292-4.978,  $P = 0.0068$ )具有统计学意义。亚型多因素分析进入回归模型的有DRB1\*1202和DRB1\*1101, DRB1\*1101( $OR =$

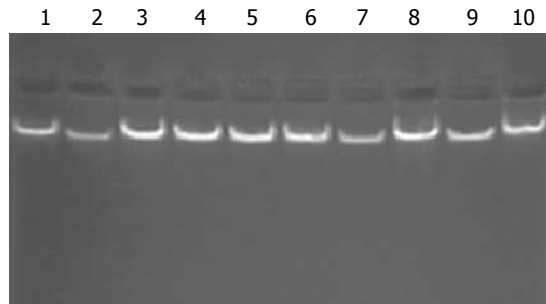


图 1 基因组凝胶电泳(70 mV/2.5 h)。

0.339, 95%CI: 0.119-0.964,  $P = 0.0425$ )具有统计学意义(表3)。

**2.6 HLA-DRB1基因表现型与乙型肝炎肝硬化相关性** HLA-DRB1基因型多因素分析显示只有HLA-DRB1 04主型进入Logistic回归模型, HLA-DRB1 04( $OR = 3.456$ , 95%CI: 1.553-7.692,  $\chi^2 = 9.227$ ,  $P = 0.0024$ )在病例组与对照组之间分布差异具有统计学意义, 与等位基因的分析结果一致。

**2.7 基因型的剂量-效应关系** 乙型肝炎肝硬化与HLA-DRB1 04基因型剂量线性相关( $OR = 2.457$ , 95%CI: 1.274-4.737,  $\chi^2 = 7.197$ ,  $P = 0.0073$ )。

## 3 讨论

遗传易感性是指不同基因型(遗传类型)的人群对某种疾病的易感程度。感染病与非感染疾病的遗传易感性有所不同, 由于是获得性疾病, 其遗传易感性至少包括两个方面: (1)感染的易感性。即同样暴露于某一病原后, 感染/不感染、持续感染/自限性清除的可能性; (2)发病易感性或疾病严重程度易感性。即感染同样的病原体后, 不同个体表现不同的疾病类型或严重程度。本研究以福建籍汉族慢性乙型肝炎肝硬化患者为研究对象, 以同一地区健康成年人作为对照人群, 采取精确的基因分型技术, 应用病例-对照关联研究方法重点观察了宿主的HLA-DRB1基因多态性特征与乙型肝炎肝硬化发病易感性的关系。结果发现HLA-DRB1\*04等位基因及其基因型与乙型肝炎肝硬化正相关。DRB1\*1101

表 2 病例组与对照组HLA-DRB1等位基因频率及差异显著性检验

等位基因	病例组		对照组		卡方检验	
	计数 <i>n</i>	<i>f</i>	计数	<i>f</i>	$\chi^2$	<i>P</i>
DRB1*03	10	0.0538	9	0.0536	5.100	1.0000
DRB1*04	36	0.1935	18	0.1071		0.0240
DRB1*07	14	0.0753	14	0.0833		0.8450
DRB1*08	12	0.0645	10	0.0595		1.0000
DRB1*09	30	0.1613	30	0.1786	4.736	0.6730
DRB1*11	6	0.0323	14	0.0833		0.0630
DRB1*12	21	0.1129	26	0.1548		0.2740
DRB1*13	10	0.0538	8	0.0476		0.8140
DRB1*14	16	0.0860	12	0.0714	4.320	0.6950
DRB1*15	21	0.1129	18	0.1071		1.0000
DRB1*mx	10	0.0538	9	0.0477		1.0000
DRB1*0301	9	0.0484	8	0.0476		1.0000
DRB1*0403	10	0.0538	9	0.0536	6.990	1.0000
DRB1*0405	12	0.0645	3	0.0179		0.0348
DRB1*0701	14	0.0753	14	0.0833		0.8449
DRB1*0901	30	0.1613	30	0.1786		0.6733
DRB1*1101	6	0.0323	14	0.0833	0.321	0.0380
DRB1*1201	17	0.0914	12	0.0714		0.5630
DRB1*1202	4	0.0215	14	0.0833		0.0080
DRB1*1501	10	0.0538	8	0.0476		0.8142
DRB1*1502	11	0.0591	6	0.0357	0.4260	0.3315
DRB1*sx	63	0.3389	50	0.2983		0.4260
	186	0.9462	168	0.9286		0.5164

在两组中基因频率均<5%者不纳入分析, DRB1\*mx、DRB1\*sx分别为除表中列出的主型和亚型等位基因的合并项, *f*: 基因频率, 对 $\chi^2$ 检验有统计学差异的等位基因进一步Fisher精确检验验证。

表 3 HLA-DRB1等位基因与乙型肝炎肝硬化多因素分析结果 (Logistic回归)

	参数估计	mean ± SD	$\chi^2$	<i>P</i>	OR	95%CI	
						OR1	OR2
Sex	1.7389	0.2421	51.5873	<0.0001	5.691	3.541	9.147
DRB1*04	0.9306	0.3441	7.3149	0.0068	2.536	1.292	4.978
DRB1*11	-0.8962	0.5402	2.7527	0.0971	0.408	0.142	1.176
Sex	1.6082	0.2365	46.2424	<0.0001	4.994	3.141	7.938
DRB1*1101	-1.0829	0.5337	4.1171	0.0425	0.339	0.119	0.964
DRB1*1202	-1.1365	0.6135	3.4320	0.0639	0.321	0.096	1.068

与乙型肝炎肝硬化负相关. 提示前者为乙型肝炎肝硬化的易感基因, 后者为乙型肝炎肝硬化的保护基因(抗性基因). 在对HLA-DRB1等位基因及基因型频率分析过程中, 虽然还发现一些等位基因在病例组与对照组分布存在统计学差异, 但是, 纳入性别因素经非条件Logistic回归校正分层分析, 没有统计学意义, 所以不能确诊与乙型肝炎肝硬化易感或抵抗相关. 如DRB1\*0405, DRB1\*1202在单因素 $\chi^2$ 检验中发

现其在对照组与病例组分布差异具有统计学意义, 但在多因素等位基因及基因型分析无统计学意义, 因此, 不能确定其为乙型肝炎肝硬化的关联成分, 有待扩大样本量或采取其他遗传分析策略进一步研究.

有关HLA-DRB1\*04等位基因及其基因型与肝硬化的相关性报道较少. Aikawa *et al*<sup>[2]</sup>研究认为HLA-DRB1\*0405等位基因的存在有利于HCV感染进展成肝硬化, 与本课题的研究结

**■创新盘点**  
本研究发现了新的与汉族人群乙型肝炎肝硬化形成有关的HLA等位基因及其基因型, 从新的角度探讨了HBV感染慢性化的机制。

### ■同行评价

本研究目的明确,方法得当,结果具有一定临床指导意义,如扩大样本量,结论将更加可靠。

果一致。但是,台湾的一项研究却发现,台湾汉族人群中HLA-DRB1\*0406在HBV感染康复组的基因频率远高于慢性HBV感染组<sup>[3]</sup>。出现与台湾地区研究结果不一致的原因,可能与入选研究对象的疾病表型不同有关,台湾的研究对象为暴露HBV的乙肝病毒感染者,而本研究的研究对象是慢性HBV感染者中的肝硬化患者。对HLA-DRB1\*1101基因多态性与HBV感染慢性化或肝硬化相关性的报道相对较多,多数研究显示HLA-DRB1\*11为乙型肝炎慢性化的抗性基因<sup>[4-5]</sup>,还有学者研究显示HLA-DRB1\*11为丙型肝炎肝硬化的保护性基因<sup>[6-7]</sup>,这些研究与本研究结果基本一致。但是,也有少数相反的研究报道, Amarapurpar *et al*<sup>[8]</sup>对印度西部26例慢性乙型肝炎患者和100名健康对照者进行HLA-DR基因分型,发现DRB1\*11可能促进慢性HBV感染的持续与发展。造成这种结论不一致的可能原因有:(1)入选研究对象的疾病表型不一致;(2)HLA等位基因在不同人群中的分布差异显著,人群层化现象可造成假的阳性关联;(3)样本量偏小影响易感基因的检出效率,理想的遗传关联研究应具备大样本,小P值,与生物学功能相关,而在已报道的一些研究中的样本量较少,不能满足遗传流行病学研究样本量的基本要求;(4)实验技术的局限性。既往对HLA基因多采用血清型分型方法,这种方法仅能确认等位基因的主型,不能确定亚型。不同亚型意味着这些等位分子(Allomorph)之间存在着差异,HLA对抗原的递呈能力也可能因为这些肽段单个氨基酸残基的改变而发生显著的变化,从而影响到包括HBV感染在内的感染性疾病的转归,因此,很可能丢掉很多有价值的信息;(5)数据分析有一定缺陷。在数据处理中通常亦未能考虑性别因素对HBV感染转归的影响,并且,多数文献对对照组人群的等位基因分布未进行Hardy-Weinberg遗传平衡检验,有些研究没有进行多因素分层分析。因此,有可能得出虚假关联的结论。

HLA等位基因不同,所呈递的HBV CTL表位亦不同。HBV感染后所出现的自限性急性感染、迁延不愈的慢性感染或肝硬化等临床类型,

以及对抗病毒治疗应答反应的差异,除与感染HBV的时机、毒株的数量和毒力、病毒变异等因素相关外,探索宿主HLA限制性的改变,以及由此所决定的HBV特异性CTL应答,有助于深入认识HBV感染的免疫病理机制。本研究在群体水平和流行病学角度首次发现HLA-DRB1\*04等位基因及其基因型与福建籍汉族人乙型肝炎肝硬化密切相关,而RB1\*1101则与本地区乙型肝炎肝硬化负相关。但是,由于这些研究结果尚未得到其他研究的证实,尚不能下明确的结论,究竟是确切关联还是虚假关联?这些关联等位基因究竟是致病位点,还是遗传标记(这些位点与疾病位点存在连锁不平衡)?其功能和意义如何?有待进一步深入研究才能准确回答。

### 4 参考文献

- 1 谭建明,周永昌,唐孝达.组织配型技术与临床应用.第1版.北京:人民卫生出版社,2002:82-109
- 2 Aikawa T, Kojima M, Onishi H, Tamura R, Fukuda S, Suzuki T, Tsuda F, Okamoto H, Miyakawa Y, Mayumi M. HLA DRB1 and DQB1 alleles and haplotypes influencing the progression of hepatitis C. *J Med Virol* 1996; 49: 274-278
- 3 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
- 4 Liu HY, Kong BH, Luo X, Xu YP, Dai MS, Jiang S. [Study on the association between maternal-infantile vertical transmission of hepatitis B virus and human leukocyte antigen DR gene domain] *Zhonghua Fuchanke Zazhi* 2003; 38: 599-603
- 5 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
- 6 Renou C, Halfon P, Pol S, Cacoub P, Jouve E, Bronowicki JP, Arpurt JP, Rifflet H, Picon M, Causse X, Canva V, Denis J, Tran A, Bourlière M, Ouzan D, Pariente A, Dantin S, Alric L, Cartier V, Reville M, Caillat-Zucman S. Histological features and HLA class II alleles in hepatitis C virus chronically infected patients with persistently normal alanine aminotransferase levels. *Gut* 2002; 51: 585-590
- 7 Hùe S, Cacoub P, Renou C, Halfon P, Thibault V, Charlotte F, Picon M, Rifflet H, Piette JC, Pol S, Caillat-Zucman S. Human leukocyte antigen class II alleles may contribute to the severity of hepatitis C virus-related liver disease. *J Infect Dis* 2002; 186: 106-109
- 8 Amarapurpar DN, Patel ND, Kankonkar SR. HLA class II genotyping in chronic hepatitis B infection. *J Assoc Physicians India* 2003; 51: 779-781

编辑 李军亮 电编 何基才