

HLA-DRB1*03/04等位基因与广西原发性肝癌家族聚集性的相关性

马莎莎, 吴继周, 吴健林, 刘芳, 胡蝶飞, 宁秋悦, 庞裕

■背景资料

广西是全国肝癌的高发区, 存在着非常显著的肝癌家庭聚集现象, 其发病是环境因素和遗传因素相互作用的结果, 在众多遗传因素中 HLA 被认为与肝癌的发生、发展有密切关系。

马莎莎, 吴继周, 吴健林, 刘芳, 胡蝶飞, 宁秋悦, 庞裕, 广西医科大学第一附属医院感染性疾病科 广西壮族自治区南宁市 530021

马莎莎, 硕士, 主要从事肝脏病的发病机制及诊疗方面的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30960170

广西卫生厅重点科研课题基金资助项目, No. 桂卫重200924

作者贡献分布: 此课题由吴继周与马莎莎共同设计; 研究过程和数据由马莎莎、吴健林、刘芳及庞裕操作完成; 研究标本由胡蝶飞与宁秋悦协助提供; 论文写作由马莎莎、吴继周及吴健林共同完成; 由吴继周审核。

通讯作者: 吴继周, 教授, 530021, 广西壮族自治区南宁市青秀区双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院感染性疾病科。wjz925@163.com

收稿日期: 2012-12-06 修回日期: 2013-01-09

接受日期: 2013-01-18 在线出版日期: 2013-02-08

Relationship between HLA-DRB1*03/04 alleles and familial clustering of hepatocellular carcinoma in Guangxi

Sha-Sha Ma, Ji-Zhou Wu, Jian-Lin Wu, Fang Liu, Die-Fei Hu, Qiu-Yue Ning, Yu Pang

Sha-Sha Ma, Ji-Zhou Wu, Jian-Lin Wu, Fang Liu, Die-Fei Hu, Qiu-Yue Ning, Yu Pang, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30960170; and the Science Foundation of Health Bureau of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 200924

Correspondence to: Ji-Zhou Wu, Professor, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. wjz925@163.com

Received: 2012-12-06 Revised: 2013-01-09

Accepted: 2013-01-18 Published online: 2013-02-08

Abstract

AIM: To investigate the relationship between HLA-DRB1*03/04 alleles and familial clustering of hepatocellular carcinoma (HCC) to identify genes related to susceptibility to HCC in Guangxi, China.

METHODS: One hundred and fifty members whose families have had two or more HCC patients were selected as the case group, and 150 members whose families have had only

one HCC case and 150 members from families without any cancer were selected as controls. Peripheral blood samples were collected to extract DNA for testing HLA-DRB1*03/04 alleles by PCR-SSP.

RESULTS: The frequency of the HLA-DRB1*03/04 alleles were all slightly higher in the case group than those in the two control groups. The difference in HLA-DRB1*03 allele distribution among the three groups was not statistically significant ($\chi^2 = 1.074$, $P = 0.584$), but the difference in HLA-DRB1*04 allele distribution was significant ($\chi^2 = 8.748$, $P = 0.013$).

CONCLUSION: HLA-DRB1*04 allele, not HLA-DRB1*03 allele, might be associated with familial clustering of hepatocellular carcinoma in Guangxi, China.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: HLA-DRB1*03/04; Allele; Hepatocellular carcinoma; Familial clustering

Ma SS, Wu JZ, Wu JL, Liu F, Hu DF, Ning QY, Pang Y. Relationship between HLA-DRB1*03/04 alleles and familial clustering of hepatocellular carcinoma in Guangxi. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(4): 346-351 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/346.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wcjd.v21.i4.346>

摘要

目的: 探讨HLA-DRB1*03/04等位基因与广西原发性肝癌家族聚集性的相关性, 为寻找原发性肝癌的遗传易感基因或抗病基因提供线索。

方法: 采取性别、年龄±5岁配对方法, 在广西肝癌高发区选取肝癌高发家族成员、肝癌单发家族成员和无癌家族成员各150例作为研究对象, 采集研究对象外周全血提取DNA, 应用PCR-SSP方法对HLA-DRB1*03/04等位基因进行检测。

结果: HLA-DRB1*03在肝癌高发家族组的表

■同行评议者

范学工, 教授, 中南大学湘雅医院感染病科; 肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

达频率(16.7%)稍高于肝癌单发家族组(12.7%)及无癌家族组(16.0%),该等位基因在3组间的分布无显著性差异($\chi^2 = 1.074, P = 0.584$);HLA-DRB1*04在肝癌高发家族组的表达频率(14.7%)稍高于肝癌单发家族组(5.3%)及无癌家族组(7.3%),其在3组间的分布有显著性差异($\chi^2 = 8.748, P = 0.013$).

结论: HLA-DRB1*04等位基因可能与广西肝癌高发区原发性肝癌的家族聚集性存在相关性;而HLA-DRB1*03等位基因则与之无明显相关.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: HLA-DRB1*03/04; 等位基因; 原发性肝癌; 家族聚集性

马莎莎, 吴继周, 吴健林, 刘芳, 胡蝶飞, 宁秋悦, 庞裕. HLA-DRB1*03/04等位基因与广西原发性肝癌家族聚集性的相关性. 世界华人消化杂志 2013; 21(4): 346-351 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/346.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wcjd.v21.i4.346>

0 引言

据我国癌症登记的资料分析结果表明,肝癌的发病率及死亡率均居我国癌症的前4位,严重威胁着人类的健康和生命.广西是全国肝癌的高发区,既往研究发现广西肝癌高发区存在着非常显著的肝癌家庭聚集现象,且肝癌的发生逐渐呈年轻化,使得探索肝癌家族聚集性的危险因素和预测指标显得意义重大.现已证实肝癌的发病是环境因素和遗传因素相互作用的结果,在众多遗传因素中人类主要组织相容性复合体(human leukocyte antigen, HLA)被认为是与遗传密切相关的基因,不仅决定着个体间基因组间的主要差异,而且其高度的多态性与机体的免疫状态密切相关,被认为与肝癌的发生、发展有密切的关系.为了探讨HLA-DRB1等位基因型与广西肝癌家庭聚集性的关系,研究其是否可作为广西肝癌家族聚集性发生的预测指标,本研究采用PCR-SSP技术探讨HLA-DRB1*03/04等位基因与广西肝癌高发区肝癌家族聚集性之间的相关性.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究选择广西肝癌高发区肝癌高发家族成员150例作为实验组,采取配对方法选择与高发家族成员生活条件、生活环境、生活习

惯以及生活水平相同的同一村屯、相同性别、年龄 ± 5 岁的肝癌单发家族成员和无癌家族成员各150例作为对照.肝癌高发家族的定义:有血缘关系的家族成员中发生过2例及2例以上的原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)病例(HCC诊断按照第四届全国肝病学术会议修订的肝癌诊断标准)的家族;肝癌单发家族的定义:有血缘关系的家族成员中仅发生过1例HCC病例的家族;无癌家族定义:直系亲属中未发生过任何恶性肿瘤病例的家族.3组研究对象,男90例,女60例,瑶族111例、壮族228例和汉族111例,其中HBsAg阳性为112例(3组分别为36例、42例、34例),HBsAg阴性为338例,丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)抗体均为阴性,肝癌高发家族组、肝癌单发家族组及无癌家族组间年龄、性别、肝功能、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染情况比较,3组间的差异均无统计学意义($P > 0.05$). Premix Taq酶购自Takara公司;引物序列均由上海生工生物工程技术有限公司合成.

1.2 方法

1.2.1 标本采集: 采集受检者空腹时外周静脉血4 mL,分别注入有盖普通无菌干燥管和依地酸二钠(EDTA)管各2 mL,混匀后进行300 μ L/管分装,并保存于-80 $^{\circ}$ C冰箱中,用于提取外周血白细胞DNA.自凝血离心后留取血清进行乙型肝炎病毒血清学标志物(HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb)、肝功能、抗HCV和HBV-DNA的检测.

1.2.2 DNA提取及质控: 采用美国promega试剂盒严格按照说明书的步骤进行提取,提取后的DNA使用凝胶电泳及紫外分光光度计Nano Drop 2000检测其浓度和纯度,选取DNA纯度: $A_{260/280}$ 值在1.6-1.8之间,电泳条带单一、清晰的样品保存于-20 $^{\circ}$ C待用.

1.2.3 HLA-DRB1*03/04等位基因的检测: (1)引物制备:参照Olerup等^[1]的文献设计HLA-DRB1*03/04等位基因特异性引物序列各一对(表1),以人类生长因子(human growth factor, HGF)基因片段作为内参照来检测PCR反应体系是否正常; (2)25 μ L PCR反应体系的组成: Premix Taq酶12.5 μ L,引物上下游各0.5 μ L,内参上下游各0.3 μ L, 8.9 μ L ddH₂O, 2.0 μ L DNA模板; (3)PCR反应条件: 预变性94 $^{\circ}$ C 3 min, 变性94 $^{\circ}$ C 30 s, 退火59 $^{\circ}$ C/58 $^{\circ}$ C 40 s, 延伸72 $^{\circ}$ C 1 min, 进行35个循环, 末次延伸72 $^{\circ}$ C 5 min; (4)PCR产

■ 相关报道

HLA等位基因的多态性与肝癌、宫颈癌、肾细胞癌、甲状腺乳头状癌及鼻咽癌等的遗传易感性密切相关.

■ 创新盘点

本文把肝癌家族中非癌症成员作为研究对象,研究HLA-DRB1等位基因在广西肝癌高发区原发性肝癌的家族聚集中的作用。

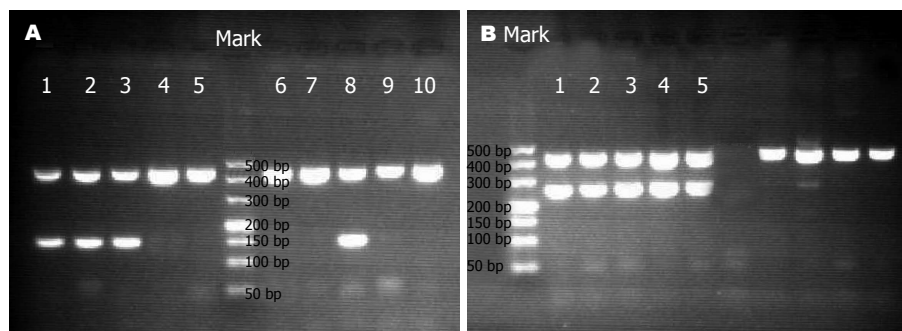


图1 HLA-DRB1*03/04等位基因的PCR扩增电泳图. A: 泳道1-3、8为DRB1*03等位基因阳性扩增标本, 4-7、9、10为DRB1*03等位基因阴性扩增产物, 151 bp的条带为目的条带; B: 1-5为DRB1*04等位基因阳性扩增标本, 7-10为DRB1*04等位基因阴性扩增标本, 250 bp的条带为目的条带, 图A、B中432 bp条带为内参照(HGF).

表1 各等位基因特异性引物序列

基因	引物序列5'-3'	长度(bp)	基因长度(bp)
*03	上游TACTTCCATAACCAGGAGGAGA	22	151
	下游TGCAGTAGTTGTCCACCCG	19	
*04	上游GTTTCTTGAGCAGGTAAACA	22	260
	下游CTGCACTGTGAAGCTCTCAC	20	
人类生	上游CAGTGCCTTCCCAACCATTCCCTTA	25	432
长因子	下游ATCCACTCACGGATTCTGTGTGTTC	28	

物的确定: 3%琼脂糖凝胶进行电泳, 在凝胶电泳成像系统上观看结果. 阳性产物送上海生工生物工程技术服务有限公司进行测序, 测序结果与NCBI GeneBank的HLA-DRB1*03/04等位基因核苷酸序列进行比对(BLAST)相似性达95%-99%, 结合电泳结果确定产物为目的基因片段(图1, 2).

统计学处理 采用SPSS16.0统计学软件进行统计分析, 各组HLA-DRB1*03/04等位基因频率比较用行×列表 χ^2 检验, 关联强度用比值比(odds ratio, $OR = ad/bc$)反映, 并计算其95%可信区间(95%CI); 统计学显著性检测均为双侧, 检验水准 $\alpha = 0.05$.

2 结果

2.1 HLA-DRB1*03/04等位基因的频率表达在各组间的分布及比较 HLA-DRB1*04等位基因在肝癌高发家族组、肝癌单发家族组及无癌家族组中的阳性率分别为14.7%、5.3%和7.3%, 3组间比较存在显著性差异($\chi^2 = 8.748$, $P = 0.013$), HLA-DRB1*04等位基因在高发家族组的表达频率显著高于单发家族组及无癌家族组, 其 OR 值分别为3.051和2.172, 而HLA-DRB1*03等位基因的表达频率在肝癌高发家族组、肝癌单发家族组及无癌家族组中分别为16.7%、12.7%和

16%, 经统计学分析, 3组间HLA-DRB1*03等位基因的表达频率分布无显著性差异($\chi^2 = 1.074$, $P = 0.584$, 表2).

2.2 HLA-DRB1*03/04等位基因的表达与HBV感染、民族及性别的相关性 经统计学分析后HLA-DRB1*04等位基因与HBV感染、民族及性别均无明显相关性, HLA-DRB1*03等位基因与HBV感染、性别也均无明显相关性, 但其在壮族、汉族和瑶族中的表达频率分布为15.8%、21.6%和7.2%, 经统计学分析, 3个民族间的表达频率存在显著性差异($\chi^2 = 9.155$, $P = 0.010$), 瑶族人群中HLA-DRB1*03等位基因的表达率显著低于壮族及汉族人群, 其 OR 值分别为0.414和0.282(表2).

3 讨论

HLA基因复合体是迄今所知的人类最具多态性的基因系统, 依据编码分子的不同特性而分成3类基因区, 分别称为I、II、III类基因. 其中II类基因的等位基因的多态性导致了抗原结合槽及提呈抗原肽给T细胞的效率不同而决定着不同个体对免疫应答的差异. 在II类区域中又以HLA-DRB1等位基因多态性最复杂, 且是机体免疫基因(Ir)所在区域, 故与免疫应答关系最为密切, 并与许多疾病的遗传易感性^[2-6]相关. 迄

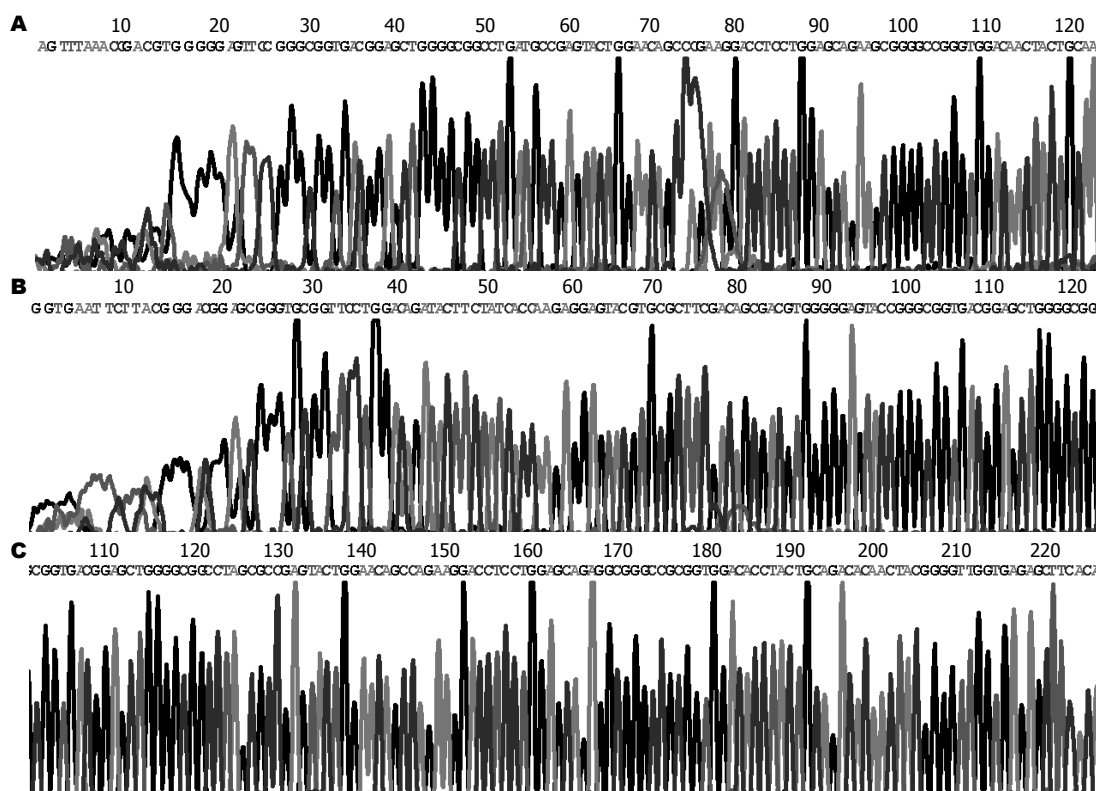


图 2 HLA-DRB1*03和HLA-DRB1*04等位基因测序结果. A: HLA-DRB1*03等位基因; B, C: HLA-DRB1*04等位基因.

应用要点

本研究通过PCR-SSP技术检测HLA-DRB1等位基因多态性,以期找到肝癌家族聚集的易感基因,进一步研究肝癌高发家庭的高发原因。

今HLA-II类等位基因与肝癌病理以及遗传易感性的关系已有较多的阐明,蒋业贵等^[7]检测了HLA-DR在肝癌组织中的表达情况,发现肝癌组织表达HLA-DR,而癌旁的非癌组织HLA-DR表达则为阴性,且在肝癌中表达的阳性率随肝癌的分化程度的下降而降低,提示HLA-DR可作为肝癌的发生、发展不同时期的一个标志物。Donaldson等^[8]对中国肝癌病人HLA-DRB1等位基因进行的研究结果表明DRB1*1501是中国肝癌发生的危险基因。El-Chennawi等^[9]对埃及肝癌病人HLA-DRB1等位基因进行的研究表明DRB1*07、DRB1*04为埃及肝癌发生的危险因子,而DRB1*15为保护性因子。罗双艳等^[10]、黄爱春等^[11]对广西地区肝癌患者的研究发现DRB1*07、13、14可能是原发性肝癌的易感基因。Lin等^[12]进行的Meta分析证实了DRB1*07、12是所有人原发肝癌的易感基因,而DRB1*15等位基因可能是亚洲人群肝癌的易感基因。最近也有文献^[13]证明HLA-DRB1*14可能是慢性乙型肝炎患者发展为肝癌的危险因素。上述文献均说明HLA-DRB1等位基因与肝癌的发生密切相关,但其与肝癌家庭聚集性的关系如何,在国内外鲜有研究报道。本课题之前进行的实验部分已证明HLA-DRB1的部分常见等位

基因可能与肝癌家族聚集性相关,本实验选择与慢性乙型肝炎易感性^[14-16]以及与肝癌发生相关的HLA-DRB1*03、04等位基因进行研究,以观察肝癌高发是因为遗传了对HBV感染的易感性还是遗传了家族本身的某些遗传特质所致。

本研究对HLA-DRB1*03/04等位基因在高发家族组、单发家族组及无癌家族组中的表达频率进行的分析结果发现,HLA-DRB1*04等位基因的表达频率在肝癌高发家族成员、肝癌单发家族成员及无癌家族成员分别为14.7%、5.3%和7.3%,经统计学分析,HLA-DRB1*04表达频率的分布在3组间存在显著性差异($\chi^2 = 8.748$, $P = 0.013$),HLA-DRB1*04等位基因在高发家族组的表达频率显著高于单发家族组及无癌家族组,其OR值分别为3.051和2.172。研究结果表明,HLA-DRB1*04等位基因表达的家族成员发生原发肝癌的几率是无HLA-DRB1*04等位基因表达的家族成员的2.172倍以上。以往的研究^[17]结果已证明,广西肝癌高发区的肝癌家族聚集性与HBV感染密切相关,但本研究中HLA-DRB1*03/04等位基因的表达频率在HBV感染者与非HBV感染者间比较均无显著性差异($\chi^2 = 1.539$, $P = 0.215$; $\chi^2 = 0.006$, $P = 0.938$),提示广西肝癌高发区肝癌的家族聚集性可能不是由于

■名词解释

肝癌高发家族: 有血缘关系的家族成员中发生过2例及2例以上的原发性肝癌(HCC)病例(HCC诊断按照第四届全国肝病学术会议修订的肝癌诊断标准)的家族。

表 2 各组HLA-DRB1等位基因频率分布比较 %/*n*

分组	<i>n</i>	HLA-DRB1*03	HLA-DRB1*04
实验组			
高发家族组	150	16.7(25/150)	14.7(22/150)
单发家族组	150	12.7(19/150)	5.3(8/150)
无癌家族组	150	16.0(24/150)	7.3(11/150)
χ^2 值		1.074	8.748
<i>P</i> 值		0.584	0.013 ^a
民族			
壮族	228	15.8 (36/228)	8.3 (19/228)
瑶族	111	7.2 (8/111)	7.2 (8/111)
汉族	111	21.6 (24/111)	12.6 (14/111)
χ^2 值		9.155	2.296
<i>P</i> 值		0.010 ^b	0.317
HBV感染			
HBV感染者	112	18.8(21/112)	8.9(10/112)
非HBV感染者	338	13.9(47/338)	9.2(31/338)
χ^2 值		1.539	0.006
<i>P</i> 值		0.215	0.938
性别			
男	270	16.3(44/270)	8.9(24/270)
女	180	13.3(24/180)	9.4(17/180)
χ^2 值		0.739	0.040
<i>P</i> 值		0.390	0.841

^a高发家族组与单发家族组间的比较($\chi^2 = 7.259$, $P = 0.007$; $OR = 3.051$; 95%CI: 1.312–7.093); 高发家族组与无癌家族组间的比较($\chi^2 = 4.120$, $P = 0.042$; $OR = 2.172$; 95%CI: 1.013–4.656); ^b瑶族与壮族间的比较($\chi^2 = 4.868$, $P = 0.027$; $OR = 0.414$; 95%CI: 0.186–0.924); 瑶族与汉族间的比较($\chi^2 = 9.347$, $P = 0.002$; $OR = 0.282$; 95%CI: 0.120–0.658)。

HLA-DRB1*04等位基因造成机体对HBV感染的遗传易感性所致。由此可见, HLA-DRB1*04等位基因本身可能是导致广西肝癌高发区原发性肝癌家族聚集的危险基因。本研究结果还表明, HLA-DRB1*03等位基因在肝癌高发家族组、单发家族组及无癌家族组的表达频率分别为16.7%、12.7%和16.0%, 经统计学分析, 其表达频率的分布在3组间均无显著性差异($\chi^2 = 1.074$, $P = 0.584$)。提示HLA-DRB1*03等位基因可能不是广西肝癌家族聚集性的危险因素。对HLA-DRB1*03/04等位基因在3个民族中的表达频率的进一步分析发现, HLA-DRB1*03等位基因在壮族、汉族和瑶族中的阳性率分布为15.8%、21.6%和7.2%, 经统计学分析, 3个民族的HLA-DRB1*03表达频率存在显著性差异($\chi^2 = 9.155$, $P = 0.010$)。研究结果显示, 瑶族人群中HLA-DRB1*03等位基因的表达率显著低于壮族及汉族人群, 其 OR 值分别为0.414和0.282。综合HLA-DRB1*03等位基因在肝癌高发家族组、单发家

族组及无癌家族组的表达频率分布在3组间均无显著性差异($\chi^2 = 1.074$, $P = 0.584$)结果表明, HLA-DRB1*03等位基因的缺省可能只是广西瑶族人群的遗传特征之一, 与原发性肝癌的遗传易感性无明显相关。

4 参考文献

- Olerup O, Zetterquist H. HLA-DR typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours: an alternative to serological DR typing in clinical practice including donor-recipient matching in cadaveric transplantation. *Tissue Antigens* 1992; 39: 225-235 [PMID: 1357775 DOI: 10.1111/j.1399-0039.1992.tb01940.x]
- Xin YN, Lin ZH, Jiang XJ, Zhan SH, Dong QJ, Wang Q, Xuan SY. Specific HLA-DQB1 alleles associated with risk for development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2248-2254 [PMID: 21633537 DOI: 10.3748/wjg.v17.i17.2248]
- Yilmaz E, Çekmen A, Akkuş E, Önal B, Özalp AU, Solok V, Erdoğan E, Eren B. The relationship between human leukocyte antigens (HLA) and renal cell carcinoma. *Bosn J Basic Med Sci* 2010; 10: 282-286 [PMID: 21108609]

- 4 Hu Y, Zhang SH, Huang YG, Zhu H, Shuai CX. [Polymorphism of HLA-DRB1 and -DQB1 alleles among young women with cervical squamous cell carcinoma and its relation with human papillomavirus type 16 infection]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2010; 90: 2193-2197 [PMID: 21029659]
- 5 Amoli MM, Yazdani N, Amiri P, Sayahzadeh F, Haghpanah V, Tavangar SM, Amirzargar A, Ghaffari H, Nikbin B, Larijani B, Mostaan LV, Bazzaz JT. HLA-DR association in papillary thyroid carcinoma. *Dis Markers* 2010; 28: 49-53 [PMID: 20164547 DOI: 10.3233/DMA-2010-0683.]
- 6 Zhao M, Cai H, Li X, Zheng H, Yang X, Fang W, Zhang L, Wei G, Li M, Yao K, Li X. Further evidence for the existence of major susceptibility of nasopharyngeal carcinoma in the region near HLA-A locus in Southern Chinese. *J Transl Med* 2012; 10: 57 [PMID: 22440091 DOI: 10.1186/1479-5876-10-57]
- 7 蒋业贵, 王宇明, 李奇芬. HLA-DR抗原在肝细胞癌中的表达及意义. *免疫学杂志* 2001; 17: 556-561
- 8 Donaldson PT, Ho S, Williams R, Johnson PJ. HLA class II alleles in Chinese patients with hepatocellular carcinoma. *Liver* 2001; 21: 143-148 [PMID: 11318984]
- 9 El-Chennawi FA, Auf FA, Metwally SS, Mosaad YM, El-Wahab MA, Tawhid ZE. HLA-class II alleles in Egyptian patients with hepatocellular carcinoma. *Immunol Invest* 2008; 37: 661-674 [PMID: 18821214 DOI: 10.1080/08820130802111605]
- 10 罗双艳, 李国坚, 吴健林, 吴继周, 韦颖华, 万裴琦, 黄爱春, 李兰兰. HLA-DRB1*7及*13等位基因与原发性肝癌的相关性研究. *中国现代医学杂志* 2010; 20: 2000-2003
- 11 黄爱春, 吴继周, 吴健林, 陈务卿, 韦颖华, 罗双艳, 宁秋悦, 李兰兰. HLA-DRB1*14和*15等位基因与肝癌的相关性. *临床肝胆病杂志* 2010; 26: 420-422
- 12 Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, Sun Y, Xuan SY. Association between HLA-DRB1 alleles polymorphism and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 145 [PMID: 21172035 DOI: 10.1186/1471-230X-10-145.]
- 13 Jin YJ, Shim JH, Chung YH, Kim JA, Choi JG, Park WH, Lee D, Lee YS, Kim SE, Kim SH, Yang SH. Relationship of HLA-DRB1 alleles with hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis B patients. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 420-426 [PMID: 22499074 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318239f9cc.]
- 14 骆峻, 金安娜, 吴旭东, 喻荣彬. 中国人群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: 3050-3054
- 15 蒋业贵, 王宇明. 人类白细胞抗原-DRB1*1001与慢性乙型肝炎重型化密切相关. *中华肝脏病杂志* 2003; 11: 256
- 16 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
- 17 吴继周, 汤国园. HBV感染及复制状态在HCC家族聚集性中的作用研究. *广西预防医学* 1997; 3: 264-266

■同行评价

本研究有创新性, 首次发现HLA-DRB1*04等位基因可能与广西肝癌高发区原发性肝癌的家族聚集性存在相关性, 对进一步认识肝癌家族聚集性的遗传易感性以及肝癌的预防、诊治具有一定指导意义。

编辑 田滢 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)

本刊讯 依据文献计量学的原理和方法, 经研究人员对相关文献的检索、计算和分析, 以及学科专家评审, 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)核心期刊。

对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被引量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种, 统计到的文献数量共计221177余万篇次, 涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

《世界华人消化杂志》在编委、作者和读者的支持下, 期刊学术水平稳步提升, 编校质量稳定, 再次被北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》(2011年版)收录。在此, 向关心、支持《世界华人消化杂志》的编委、作者和读者, 表示衷心的感谢! (《世界华人消化杂志》编辑部 2012-03-08)。