

中国不同民族 HLA 多态性与乙肝相关性研究进展^①

林牧¹, 申元英^{1,2}*, 蒋锡超²

(1. 大理学院基础医学院, 云南 大理 671000 E-mail: 546699462@qq.com;
2. 大理学院公共卫生学院, 云南 大理 671000)

摘要: 乙型肝炎是一种由乙型肝炎病毒(HBV)感染机体后所引起的疾病。全球约20亿人曾感染过HBV, 每年约有100万人死于HBV感染所致的疾病, 其中大部分分布在亚洲, 严重影响着人类健康。HBV感染所致疾病的发生与HLA基因多态性密切相关, 而且其相关性研究结果在不同地区、不同民族及人群中差异较大。本文将对不同民族开展的有关HLA基因多态性与HBV感染慢性化的易感性及关系方面的研究进行综述, 以便更好地了解HLA与HBV感染相关性方面的研究现状、在不同民族人群中的特点以及不足之处, 为中国从基因水平控制和预防慢性乙肝病毒感染提供一份参考。

关键词: 少数民族; 乙型肝炎病毒; HLA基因多态性

中图分类号: R29; R392.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2014)05-0786-03
doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2014.05.058

乙型肝炎病毒(HBV)是一种嗜肝病毒, 主要存在于肝细胞内并损害肝细胞, 引起肝细胞炎症、坏死、纤维化。我国乙肝报告病例多年来居所有法定传染病的首位, 约占总传染病总数的1/3。据2006年全国人群血清流行病学调查显示, 我国1~59岁人群HBsAg携带率为7.18%, 估算全国HBsAg携带者约为9300万人^[1]。研究显示, HBV感染的结局主要依赖于宿主免疫应答^[2], 而个体的免疫应答能力取决于主要组织相容性复合体(Major histocompatibility complex, MHC)^[3]。

人类MHC分子即人类白细胞抗原(Human leucocyte antigen, HLA)是目前所知的最具有高度多态性的遗传系统, 作为个体组织细胞的遗传标志, 特别是免疫细胞上的HLA具有向抗原特异性T细胞受体传递抗原多肽的生物学特性, 在抗原识别、免疫应答和免疫调控, 破坏外来抗原靶细胞方面起着重要作用。近年研究发现, 某些疾病的发生与一些特殊型别的HLA检出率相关。与HLA有关的疾病, 大多是发病机制不明并伴有免疫功能异常和有遗传倾向的疾病。因此, 分析HLA与疾病的相关性不仅有助于某些疾病的诊断, 而且对了解HLA在某些疾病的发病机制中的作用有重要意义。HLA-II类分子的一些等位基因已经被证实是在HBV持续感染中起重要作用, HLA-II类等位基因多态性与HBV感染与转归的研究也取得了一定进展^[4-5]。本文综述近年来中国不同民族HLA等位基因多态性与乙型病毒性肝炎相关性研究进展。

1 HLA的结构、组织分布和功能特点

HLA是具有高度多态性的同种异体抗原, 其化学本质为一类糖蛋白, 由一条 α 重链(被糖基化的)和一条 β 轻链非共价结合而成。其肽链的氨基端向外(约占整个分子的3/4), 羧基端穿入细胞质, 中间疏水部分在胞膜中。HLA按其分布和功能分为I类抗原和II类抗原。

HLA-I类分子由重链(α 链)和 β 2-m组成, 分布于所有有核细胞表面, 具有识别和提成内源性抗原肽, 与辅助受体CD8结合, 对CTL的识别起限制作用。HLA-II类分子由 α 链和 β 链组成, 仅表达于淋巴组织中的某些细胞表面, 如专职抗原提成细胞(包括B细胞、巨噬细胞、树突状细胞)、活化的T细胞等, 具有识别和提成外源性抗原肽, 与辅助受体CD4结合, 对Th的识别起限制作用。HLA-I类和HLA-II类分子分别是CD8和CD4分子的配体, 有稳定和促进免疫细胞间相互作用, 增强免疫应答和启动或效应功能。只有当相互作用的细胞

间MHC分子表达一致时, 才能发挥有效的免疫应答, 即MHC限制性, 从而参与免疫调节和免疫细胞间相互作用^[6-7]。

2 中国不同民族 HLA 基因多态性与乙型病毒性肝炎相关性

依据HLA频率分布的趋势, 我国大陆HLA多态性分布以长江为界, 大致分为华北和华南两大群体^[8]。

2.1 华北群体

2.1.1 与HBV感染不同结局的关联 卢亮平^[9]对中国北方汉族人群中207例慢性乙型肝炎患者、212例无症状HBV长期携带者(HBV携带者)和148例HBV自限性感染者作为研究对象的研究中发现, 携带HLA-DQA1*0302等位基因者感染HBV后可能增加慢性乙型肝炎发生的风险, 而携带HLA-DQA1*0301和HLA-DQA1*1102可能降低慢性乙型肝炎发生的风险。其他研究中发现该人群中HLA-DR*9可能有助于HBV对宿主的感染, HLA-DR*8, DR*12可能有助于HBV对宿主的持续感染, 对HBV感染的慢性化有促进作用; 而HLA-DR13, DR*15可能有助于宿主对HBV的清除, 对HBV感染的慢性化有抑制作用^[10]。山东汉族人群中发现HLA-B55、71、72基因型与山东地区乙肝慢性化相关。而HLA-B54基因型与抗HBV的感染相关, 免疫遗传因素参与慢性乙肝的发病机制^[11]。安纪红等^[12]研究表明蒙古族人群HBV感染的易感基因可能为HLA-DRB1*03和HLA-DRB1*07, 抗性基因可能为DRB1*04, 进一步说明特异性的遗传因素可增加或降低人群对HBV感染的发生、发展及预后。也有研究表明携带HLA-DRB1*03、HLA-DRB1*07与慢性乙型肝炎持续发展相关^[13]。HLA-DRB1*1201/1202等位基因可能为河南地区汉族人群乙肝后肝硬化形成的易感基因^[14]。而HLA-DRB1*12也可能是藏族人群乙型肝炎易感基因, 是该人群乙型肝炎进展为肝硬化的关键位点^[15]。李真等^[16]通过比较HLA-DQA1的6个等位基因在新疆维族、汉族乙肝患者病例组及维族、汉族健康体检对照组四组研究对象分布频率的差异, 分析HLA-DQA1基因多态性是否与HBV感染结局相关联。对研究结果进行汇总并比较分析显示: HLA-DQA1*0501是维族HBV感染保护基因, 也是维族健康对照者的优势基因。有研究表明HLA-DRB1*03、HLA-DRB1*07与陕西地区汉族人HBV感染后的慢性化相关联, HLA-DRB1*15为陕西地区汉族人乙肝感染的抗性基因^[17]。

2.1.2 与乙肝疫苗免疫应答的关联 乙型肝炎疫苗(Hepatitis

① 基金项目: 云南省高等学校名师工作室(2012038); 云南省十二五优势特色重点学科项目(2011030)

② 通讯作者

B vaccine)的免疫效果现已肯定,接种后显著降低人群乙型肝炎病毒的感染率,从而降低慢性肝炎和原发性肝癌的发生率。应答水平的差异受多种因素影响,其无应答发生机制迄今尚不明确,目前认为与 HLA 的等位基因多态性有关^[18]。吉林地区汉族乙肝疫苗接种后经检测发现 HLA-DRB1 * 14 等位基因可能与无或低应答相关,而 HLA-DRB1 * 12、15 等位基因可能与中或强应答相关^[19]。

2.2 华南群体

2.2.1 与 HBV 感染不同结局的关联 陈智平等^[20]采用序列特异性引物-聚合酶链式反应(SSP-PCR)法检测壮族轻、中、重度各 30 例慢乙肝患者 HLA-DQA1 等位点并进行基因分析研究得到携带 DQA1 * 0103 等位基因个体感染 HBV 以后更易发展为轻、中度肝炎, DQA1 * 0301 可能为重度乙肝抗性基因的结论。而韦康来等^[21]研究也发现 DQA1 * 0103 可能是广西壮族慢性乙型肝炎患者易感基因, DQA1 * 0102 可能是保护基因。万裴琦等^[22]对广西汉族老年慢性乙型肝炎患者 HLA-DRB1 基因多态性进行分析发现,慢性乙型肝炎组的 HLA-DRB1 * 03 等位基因频率明显较健康对照组高,而 HLA-DRB1 * 15 等位基因频率明显低于健康对照组($P < 0.05$), HBV 高复制状态下的 DRB1 * 07 基因位点明显较低复制状态组多见($P < 0.05$),得出了汉族老年人慢性乙型肝炎患者与 HLA-DRB1 基因多态性之间存在比较强的相关性的结论。

2.2.2 与乙肝疫苗免疫应答的关联 据研究显示,广西汉族人群 HLA-DRB1 * 15 表达与乙肝疫苗中、强应答相关^[23]。民族差异不是广西人群乙肝疫苗应答效果的影响因素,广西壮、汉族人群中携带 HLA-DRB1 * 07 基因都可能是导致机体对乙肝疫苗无、弱应答的因素^[24]。另有研究显示,浙江宁波地区汉族人群接种乙肝疫苗免疫失败与 HLA-DR 抗原有关, HLA-DRB1 * 07 可能为免疫失败的易感基因^[25]。对 1 400 名广东籍汉族学生进行重组乙肝疫苗标准接种,末次接种后第 8 周检测血清抗 HBs 抗体水平,对无、弱应答者和强应答者通过 PCR-SSP 法检测 HLA-DR * 2、7、9,其结果显示广东汉族人群乙肝疫苗无、弱应答与 HLA-DR * 7 相关,与 HLA-DR * 02 的低携带有关^[26]。也得出 HLA-DRB1 * 07 与广州某大学汉族人群乙肝疫苗无、弱应答相关, HLA-DRB1 * 02 与乙肝疫苗中、强应答相关的结论^[27]。涂正坤等^[28]研究显示,湖北汉族人群对乙肝疫苗免疫无应答与 HLA-DRB1 * 10 相关。

3 小结

通过综述近年来中国不同民族 HLA 等位基因多态性与乙型肝炎相关性研究进展,我们发现国内关于不同民族间 HLA 多态性与 HBV 相关性研究结果在不同地区、不同民族及人群中差异较大。同时研究存在一定的问题:①研究的人群具有局限性,都局限于华南华北的几个群体几个民族,没有对全国范围内的不同民族进行研究分析。②HLA 基因本身具有地域和人种差异。③已研究的 HLA 基因具有局限性,大多局限于 HLA-DRB1 基因和 HLA-DQA 基因,而 HLA 是一个丰富的基因,还可能其他基因座位与 HBV 感染密切相关。④研究方法不同、样本量不同、误差存在等问题。

针对以上问题,为了更好的阐述 HBV 感染与 HLA 基因型在不同人群中关系,我们应该加强全世界范围内的协作,扩大 HLA 上不同基因座位研究,增强对不同人群 HBV 感染与 HLA 相关性研究的探索,增加样本量,提高基因分型分辨率,为探明 HBV 相关的疾病易感(或拮抗)基因及其在发病机制中的作用,为乙肝的防治寻找新的突破口,从而使人类从基因水平预防乙肝病毒感染和治疗乙肝所致疾病成为可能。

参考文献:

[1] 中国疾病预防控制中心. 大乙肝病毒携带者数量全球 3.5 亿 中国近 1 亿. 中国新闻网 [EB/OL]. http://www.ccdctj.com.cn/main/shownews.php?tblName=A0015_10&storepk=36&newsid=31684. 2013-07-29.

- [2] Jung MC, Pape GR. Immunology of hepatitis B infection [J]. Lancet Infect Dis, 2002, 2(1): 43-50.
- [3] 宫本兰, 刘辉. 人类白细胞抗原与疾病的关联性研究 [J]. 临床输血与检验杂志, 2010, 12(3): 284-287.
- [4] Mizukoshi E, Sidney J, Livingston B, et al. Cellular immune responses to the hepatitis B virus polymerase [J]. Immunol, 2004, 173(9): 5863-5871.
- [5] Park NH, Song IH, Chung YH. Chronic hepatitis B in hepatocarcinogenesis [J]. Postgrad Med J, 2006, 82(970): 507-515.
- [6] Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, et al. Nomenclature for factors of the HLA system [J]. Tissue Antigens, 2005, 65(4): 301-369.
- [7] [No authors listed]. Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. The MHC sequencing consortium [J]. Nature, 1999, 401(6756): 921-923.
- [8] 洪忻, 丁伟亮, 谈永飞, 等. 用聚合酶链反应-直接测序分型法研究江苏汉族人群 HLA-DQA1 和 DQB1 基因多态性 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2006, 23(4): 463-465.
- [9] 卢亮平. 中国北方汉族人群 TNF- α -238G/A、HLA-DRB1 及 HLA-DQA1 基因多态性与 HBV 感染不同结局的关联研究 [D]. 北京: 北京协和医科大学基础医学院研究所, 2004: 1-48.
- [10] 李长纓, 赵林, 李建忠. 中国北方汉族人 HLA-I、II 类基因与 HBV 水平感染及预后相关性研究 [J]. 中国输血杂志, 2005, 18(6): 459-463.
- [11] 蒋雪梅, 陈士俊, 旭日. 山东汉族人乙肝患者与 HLA-B 基因型的相关性研究 [J]. 山东大学学报, 2005, 43(8): 738-740.
- [12] 安纪红. 蒙古族 HLA-DRB1 基因多态性与慢性乙型肝炎感染相关性研究 [D]. 北京: 内蒙古医学院, 2011: 1-24.
- [13] Yang G, Liu J, Han S, et al. Association between hepatitis B virus infection and HLA-DRB1 genotyping in Shanxi Han patients in northwestern China [J]. Tissue Antigens, 2007, 69(2): 170-175.
- [14] 栢红瑞, 江河清, 余祖江. 河南地区汉族人群乙肝后肝硬化遗传易感性与 HLA-DRB1 等位基因相关性的研究 [J]. 中原医刊, 2006, 33(9): 1-3.
- [15] 任利, 邓勇, 王海久. 青海藏族人群 HLA-DRB1 基因与乙型肝炎预后的相关性 [J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(18): 1899-1903.
- [16] 李真. 新疆维吾尔族与汉族乙型肝炎与 HLA-DQA1 基因多态性的相关性研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2012: 1-19.
- [17] 杨桂涛, 刘杰, 徐德忠, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染与 HLA-DRB1 基因的相关性研究 [J]. 中国病理生理杂志, 2006, 22(5): 982-986.
- [18] Hohler T, Meyer C U, Notghi, et al. The influence of major histocompatibility complex class II genes and T-cell Vbeta repertoire on response to immunization with HBsAg [J]. Hum Immunol, 1998, 59(4): 212-218.
- [19] 张吉林, 李娜, 宋玉国. HLA-DRB1 等位基因与吉林地区汉族乙肝疫苗免疫应答的关联研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2011, 27(2): 140-143.

(下转第 793 页)

下属二级科室^[5]。4 家医院血库由专职护士负责贮血、送血,检验科人员负责交叉配血,其它医院血库均由检验科人员负责血液收发和交叉配血,制度流程不健全,没有对患者输血标本进行血型再复查,也没有开展与输血有关的免疫血液学检查。输血的管理工作主要由血库承担,因属于“三角地带”,缺乏有效的监管机制,临床医师申请什么、申请多少,血库只要有,必须给血,多年来临床、血库处在一种各自为政的状态,存在输血误区和安全隐患。二级医院作为医疗卫生系统的庞大群体,其血库建设面临诸多困难^[6]。

3 医院输血科今后发展方向

今年,是我院三甲复审决定性的一年,我院输血科将以创三甲为契机,加快搞好自身建设,多开展一些与输血有关的检测项目,为周边医院和县级医院血库解决疑难定型、疑难配血等问题,要敢于担当,成立河池输血协会,每年召开一次输血安全知识培训、交流年会,多与周边以及县级医院血库联系、帮扶,尽快总结出一套行之有效并且可复制的输血管理模式。我院输血科只有做大做强,才能带动和帮助周边以及县级医院血库的正规化发展。今后,我院输血科还要实现与周边医院和县级医院血库网络对接、资源共享,开展血液管理综合平台建设,实现血液的微机联网工作,软件的应用,对加强输血科的管理,实现安全输血管理,起到了快捷、准确、高效、创新的作用^[7]。

4 总结

输血是重要的治疗手段,同时也存在较高的风险^[8]。强化输血科(血库)技术人员、临床医务人员的质量、责任、安全意识,尤其应杜绝人为因素所致的缺陷,要形成一个预防为主,监控全过程的质量管理体系,抓好每个细节。这就要求广大输血工作者转变观念,提高认识,做好安全输血工作,预防和避免医疗纠纷和医疗事故的发生^[9]。

输血工作任重道远,输血科在科学合理用血中的作用越来越

重要,输血科(血库)工作人员对科学合理用血知识的掌握,对临床用血起指导作用^[10],所以,对周边医院和县级医院血库做好传、帮、带是我院输血科肩负的重要使命。

参考文献:

- [1] 兰炯采, 俞中桥, 陈静娴. 输血免疫血液学实验技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 397.
- [2] 赵惠菊. 二级以上医院输血科质量管理八大要素关键控制点浅析[J]. 内蒙古中医药, 2011, 30(4): 61-62.
- [3] 兰炯采. 《医疗机构临床用血管理办法》贯彻与临床用血新技术及质量安全控制实用全书[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 202.
- [4] 杨起, 焦伟, 黎海澜, 等. 广西部分二、三级医院输血科(血库)质量管理现状分析[J]. 华夏医学, 2007, 20(6): 1273-1274.
- [5] 曾烈华, 刘益平, 邓文强. 12 家实行医院血库现状调查[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(7): 869-870.
- [6] 李黎, 陆梅, 罗洪涛. 二级医院血库现状及对策探讨[J]. 中国医药导报, 2011, 8(20): 209-210.
- [7] 饶群, 王德平. 输血科网络信息管理系统的应用[J]. 中国输血杂志, 2008, 21(7): 548-549.
- [8] 韦善求, 万永富. 二级医院输血科安全输血的影响分析及对策[J]. 中国卫生质量管理, 2008, 15(4): 55-56.
- [9] 李建国, 顾林, 王芬, 等. 加强医院输血科(血库)管理做好安全输血工作[J]. 淮河医药, 2010, 28(1): 86.
- [10] 张伟强, 饶月丽, 郭丽娜, 等. 输血科在科学合理用血中的作用[J]. 临床血液学: 输血与检验版, 2009, 22(10): 528-529.

收稿日期: 2014-04-22; 修回日期: 2014-05-29

(上接第 787 页)

- [20] 陈智平, 韦康来, 李若林, 等. 广西壮族不同程度慢乙肝与 HLA-DQA1 基因相关性研究[J]. 中国临床新医学, 2009, 2(3): 218-221.
- [21] 韦康来, 陈智平, 秦雪, 等. 广西壮族慢性乙型病毒性肝炎与 HLA-DQA1 基因相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2009, 16(4): 231-233.
- [22] 万斐琦, 吴继周. 汉族老年慢性乙型肝炎患者 HLA-DRB1 基因多态性[J]. 中国老年学杂志, 2013, 1(33): 322-323.
- [23] 韦颖华, 吴继周, 吴健林, 等. HLA-DRB1 * 14, 15 等位基因与乙肝疫苗免疫应答水平的相关性研究[J]. 广西医科大学学报, 2009, 26(2): 213-215.
- [24] 龚星光, 吴继周, 韦颖华, 等. 壮、汉族 HLA-DRB1 水 07 基因与乙肝疫苗免疫应答相关性对比研究[J]. 内科学杂志,

2009, 4(2): 181-184.

- [25] 赵晋丰, 陈海棠, 曹广文, 等. 宁波汉族人群乙肝免疫应答与 HLADRB1 * 07, DRB1 * 04, DRB1 * 1001, DQB1 * 0401 的相关性[J]. 第二军医大学学报, 2007, 28(8): 843-846.
- [26] 钱毅, 梁雪梅, 邹东, 等. 乙肝疫苗无、弱应答与 HLA-DR2, 7, 9 相关性的研究[J]. 免疫学杂志, 2001, 17(6): 463-465.
- [27] 钱毅, 章廉, 梁雪梅. 广东汉族人群乙肝疫苗免疫应答水平与 HLA-DRB102, 07, 09 的相关性[J]. 第一军医大学学报, 2002, 22(1): 67-69.
- [28] 涂正坤, 吴雄文, 刘敏. 湖北汉族人群对乙肝疫苗免疫应答能力与 HLA-DRB1 等位相关性的研究[J]. 免疫学杂志, 2000, 16(1): 45-62.

收稿日期: 2014-05-13; 修回日期: 2014-06-10