

广西壮族人群类风湿关节炎患者 HLA-DR53、DR4 基因 及其与抗-CCP 抗体的相关性研究^①

揭旭日,王小超,陆翔^②,黄丹

(右江民族医学院附属医院,广西 百色 533000 E-mail:jiexuri@sohu.com)

摘要: **目的** 探讨广西壮族类风湿关节炎(RA)患者人类白细胞抗原(HLA)-DR53、DR4 基因发生的频率数及其与抗-CCP 抗体相关性。**方法** 研究对象为 49 例 RA 患者及 54 例健康体检者,采用 PCR-SSP 法检测 HLA-DR53、DR4 基因;ELISA 法检测抗-CCP 抗体。**结果** ①DR4 基因出现频率在 RA 患者与健康者相当($P > 0.05$)。②DR53 基因出现频率在 RA 患者明显高于健康者($P < 0.05$)。③HLA-DR4 基因阳性患者更易出现抗-CCP 抗体阳性($P < 0.05$)。**结论** ①我区壮族人群 DR4 与 RA 的发病无相关。②DR4 基因阳性 RA 患者更易出现抗-CCP 抗体阳性。③DR53 基因阳性 RA 者与抗-CCP 抗体阳性无相关。

关键词: 关节炎,类风湿;HLA-DR53;HLA-DR4;抗-CCP 抗体

中图分类号: R593.22 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2014)06-0817-02
doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2014.06.003

HLA-DR53, DR4 genes and their association with anti-CCP antibody in patients with rheumatoid arthritis in Guangxi Zhuang population

Jie Xuri, Wang Xiaochao, Lu Xiang, Huang Dan

(Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China
E-mail:jiexuri@sohu.com)

Abstract: **Objective** To investigate the frequencies of human leukocyte antigen (HLA)-DR53, DR4 genes and their associations with rheumatoid arthritis (RA) in Guangxi Zhuang population. **Methods** Forty-nine patients with RA and 54 healthy individuals were enrolled in this study. A PCR-SSP technique was used to determine HLA-DR53, DR4 genes and an ELISA method was used to measure anti-CCP antibody. **Results** ①Patients with RA had nearly the same frequencies of DR4 genes as the healthy subjects ($P > 0.05$). ②RA patients had higher frequency of DR53 than healthy subjects ($P < 0.05$). ③Positive-anti-CCP antibody easily occurred in patients with positive-HLA-DR4 genes ($P < 0.05$). **Conclusion** ①The occurrence of RA is not associated with DR4 in Guangxi Zhuang population. ②RA patients with positive-HLA-DR4 genes easily carry positive-anti-CCP antibody. ③RA patients with positive-DR53 genes have no association with positive-anti-CCP antibody.

Key words: arthritis, rheumatoid; HLA-DR53; HLA-DR4; anti-CCP antibody

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是所有炎症性关节中最为常见的免疫性疾病,全球人群患病率为 0.5%~1.0%,我国患病率为 0.32%~0.36%。人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)分子的基因定位于 6 号染色体的主要组织相容性复合体区域内,分为 I、II 和 III 三类基因,HLA-II 类基因含有 DR、DQ 和 DP 三个亚区。随着研究的不断深入发现,不同地域、不同民族的患者,HLA-DR/DQ 基因与 RA 有关联性。

SSP)方法对广西壮族 RA 患者、健康人群的 HLA-DR53、DR4 基因检测,了解壮族人群 DR53、DR4 基因表达情况,并对壮族人群 RA 患者 DR53、DR4 基因与抗-CCP 抗体的相关性进行研究,了解壮族人群 RA 患者 DR53、DR4 基因表达与临床的相关性。

1 对象和方法

1.1 研究对象 ①研究组:RA 病人 49 例,年龄 15~72 岁,平均(47±5.6)岁,其中男 18 例,女 31 例,均为右江民族医学院附属医院风湿科 2009~2013 年 2 月份确诊的壮族 RA 患者。

① 基金项目:广西壮族自治区教育厅课题(200710LX134);广西壮族自治区教育厅课题(200701LX111)

② 通讯作者,E-mail:18607768566@126.com

②对照组:健康成年人 54 例(与 RA 患者无亲戚关系),均为壮族人群,年龄 18~66 岁,平均(42±4.5)岁,其中男 28 例,女 26 例,性别及年龄分布与患者组相当。各检查对象之间无血缘关系。

1.2 仪器、试剂和方法 仪器分别有 ABI9700 PCR 扩增仪(美国 PE 公司),电泳仪(日本产),电泳槽(美国 Texas BioGene 公司),凝胶成像系统(北京市亚力恩机电技术研究所),BNII 型特定蛋白仪(美国德灵公司),宝特 ELX-800 酶标仪等。试剂采用 Taq 酶(立陶宛 Fermentas 公司),MorganTM HLA-DR4 SSP 分型试剂盒(美国 Texas BioGene 公司),EZHighTM DNA 提取试剂盒(美国 Texas BioGene 公司);抗-CCP 抗体采用上海富苑科芯生物有限公司提供试剂盒。以酶联免疫吸附(ELISA)法测定患者血清抗-CCP 抗体水平,>25 RU/ml 为阳性。具体方法均严格按说明书进行操作。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 11.5 软件行统计学处理,计数资料用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RA 的 HLA 等位基因检测结果 RA 患者的 HLA-DR4 和健康者的 HLA-DR4 数目相当,但 HLA-DR53 基因频率结果高于健康组,见表 1。

表 1 RA 患者的 HLA-DR4 和 HLA-DR53 基因频率

组别	n	HLA-DR4		HLA-DR53	
		基因数	基因频率(%)	基因数	基因频率(%)
RA 组	49	10	20.41	19	38.78
健康组	54	5	9.26	10	18.52
RR			5.51		2.78
χ^2			2.57		5.21
P			0.11		0.02

2.2 RA 的抗-CCP 抗体检测结果 RA 患者抗-CCP 抗体阳性率高于健康人群;DR4 阳性 RA 患者抗-CCP 抗体阳性率高于 DR4 阴性患者,见表 2。

表 2 49 例 RA 患者抗-CCP 抗体检测结果 (n, %)

组别	n	抗-CCP		χ^2	P
		抗体阳性	抗体阴性		
健康组	54	2(3.70)	52(96.30)		
RA 组	49	33(67.35)	16(32.65)	46.38	<0.01
DR4 阳性 RA 组	10	7(70.00)	52(96.30)	5.98	<0.01
DR4 阴性 RA 组	39	9(23.08)	30(76.92)		
DR53 阳性 RA 组	19	12(63.16)	7(36.84)	0.25	0.62
DR53 阴性 RA 组	30	21(70.00)	9(30.00)		

3 讨论

HLA-DR、DQ、DP 为经典的 II 类基因,许多国家和地区研究发现 DR4 与 RA 的发病相关^[3-4],国内李兴福^[5]、贺桂凤^[6]、谭立明等^[7]亦认为 RA 易感性与 HLA-DR4 关联密切,

但我们的研究发现壮族 RA 者 HLA-DR4 频率与健康者相当($P > 0.05$),显示壮族人群 DR4 与 RA 的发病无相关,这可能为民族差异性所致;而 DR4 基因阳性 RA 者更易出现抗-CCP 抗体阳性(阳性率 70.00%),而 DR4 基因阴性 RA 患者出现抗-CCP 抗体阳性率则低(阳性率 23.08%),两组对比,差异具有统计学意义($P < 0.01$),此说明我区壮族 HLA-DR4 基因阳性 RA 者更易出现抗-CCP 抗体阳性。我们的研究还发现 DR53 频率在 RA 者明显高于健康者($P < 0.05$),这与有些学者^[7-8]研究相同,但是 DR53 基因阳性 RA 组与抗-CCP 抗体阳性无相关性($P > 0.05$),与谭立明等^[7]研究结果相反,说明与国内的部分研究结果有不相同之处。

综上,广西壮族人群 DR4 与 RA 的发病无相关性,但 DR4 基因阳性 RA 患者更易出现抗-CCP 抗体阳性;DR53 频率在 RA 者明显高于健康者,但是 DR53 基因阳性 RA 者与抗-CCP 抗体阳性无相关性,这些结果与国内外部分研究结论存在不一致性,均印证了风湿免疫性疾病的遗传特征:多基因遗传、遗传异质性的特点。

参考文献:

- [1] Shiina T, Inoko H, Kulski JK. An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations: 2004[J]. Tissue Antigens, 2004, 64(6):631-649.
- [2] Schreuder GM, Hurley CK, Marsh SG, et al. HLA dictionary 2004: summary of HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5, -DQB1 alleles and their association with serologically defined HLA-A, -B, -C, -DR, and -DQ antigens[J]. Hum Immunol, 2005, 66(2):170-210.
- [3] 葛军波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:808-814.
- [4] Parasannanavar DJ, Yeola A, Pradhan V, et al. HLA-DR β 1*04 typing by simple in-house PCR-SSP technique for rheumatoid arthritis patients[J]. Rheumatol Int, 2013, 33(4):867-870.
- [5] 李兴福,潘正论,张芳,等.山东地区汉族类风湿关节炎与 HLA-DR1、DR4、DR10 基因的关联性研究[J].山东大学学报:医学版,2003,41(1):56-58.
- [6] 贺桂凤,谭立明,阙秋华,等.类风湿关节炎患者易感性与 HLA-DR 基因相关性研究[J].实验与检验医学,2010, 28(1):12-15.
- [7] 谭立明,阙秋华,彭卫华,等.江西汉族人群类风湿关节炎患者易感性与 HLA-DR 基因相关性研[J].免疫学杂志,2010,26(6):555-556.
- [8] 欧阳毅,姜燕,谭立明,等.类风湿性关节炎患者检测 HLA-DR 与临床意义[J].山东医药,2010,50(36):77-79.

收稿日期:2014-08-29;修回日期:2014-10-21