

深圳地区人群乙型肝炎病毒携带者 HLA-DRB1 等位基因多态性及关联性分析

杨小柯¹, 何柳媚², 全湛柔², 高素青²

(1. 深圳市疾病预防控制中心, 广东深圳 518000; 2. 深圳市血液中心输血医学研究所, 广东深圳 518000)

摘要: **目的** 研究深圳地区人群乙型肝炎病毒携带者人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) DRB1 的等位基因多态性分布特征, 探讨乙型肝炎病毒携带与 HLA-DRB1 等位基因之间的关联性。**方法** 采用聚合酶链反应-直接测序分型技术 (PCR-SBT) 对 163 例深圳地区乙型肝炎病毒携带者 (携带组) 和 314 例健康人群 (对照组) 进行 HLA-DRB1 等位基因的检测, 运用统计学方法对比分析两组人群的基因分型结果。**结果** 对照组检出的 HLA-DRB1 等位基因有 32 种, 其中占比大于 5% 的基因型有 6 种, 分别为 HLA-DRB1*09:01 (16.40%), 12:02 (11.15%), 15:01 (9.87%), 08:03 (8.91%), 11:01 (6.05%) 和 04:05 (5.10%); 携带组中检出的 HLA-DRB1 等位基因有 28 种, 其中占比大于 5% 的基因型有 6 种, 分别为 HLA-DRB1*09:01 (20.55%), 12:02 (14.72%), 15:01 (9.20%), 03:01 (7.06%)、08:03 (5.52%) 和 11:01 (5.21%)。其中, 携带组中 HLA-DRB1*03:01 检出率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P=0.010$)。**结论** 深圳地区人群感染乙肝病毒的机会与 HLA-DRB1*03:01 呈正相关。

关键词: 乙型肝炎病毒携带者; 人类白细胞抗原 (HLA); 基因多态性

中图分类号: R512.62; Q786 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2020) 05-005-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2020.05.002

Analysis of Allelic Polymorphism and Association of HLA-DRB1 in Hepatitis B Virus Carriers in Shenzhen

YANG Xiao-ke¹, HE Liu-mei², QUAN Zhan-rou², GAO Su-qing²

(1. Shenzhen Center for Disease Control and Prevention, Guangdong Shenzhen 518000, China; 2. Institute of Transfusion Medicine of Shenzhen Blood Center, Guangdong Shenzhen 518000, China)

Abstract: Objective To study the distribution characteristics of allelic polymorphism of human leukocyte antigen (HLA) DRB1 in Hepatitis B virus carriers in Shenzhen area, and explore the association between Hepatitis B virus and HLA-DRB1 allele. **Methods** HLA-DRB1 alleles were detected in 163 Hepatitis B virus carriers (the carrying group) and 314 healthy people (the control group) in Shenzhen by polymerase chain react-direct sequencing typing (PCR-SBT). The genotyping results of the two groups were compared using statistical methods. **Results** There were 32 HLA-DRB1 alleles detected in the control group, among which 6 genotypes with a proportion greater than 5% were HLA-DRB1*09:01 (16.40%), 12:02 (11.15%), 15:01 (9.87%), 08:03 (8.91%), 11:01 (6.05%) and 04:05 (5.10%), respectively. And there were 28 alleles of HLA-DRB1 detected in the carrying group, including 6 genotypes with a proportion greater than 5%, which were HLA-DRB1*09:01 (20.55%), 12:02 (14.72%), 15:01 (9.20%), 03:01 (7.06%), 08:03 (5.52%) and 11:01 (5.21%), respectively. Among them, the detection rate of HLA-DRB1*03:01 in the carrying group was higher than that in the control group, and the P value showed a significant difference ($P=0.010$). **Conclusion** The chance of Hepatitis B virus infection in Shenzhen area was positively correlated with HLA-DRB1*03:01.

Keywords: hepatitis B virus carrier; human leukocyte antigen (HLA); gene polymorphism

主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 是一组编码动物主要组织相容性抗原的基因群的统称。人类的 MHC 被称为人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA), 该系

统是目前已知人体最复杂的多态系统。HLA 基因复合体是首个被发现的与疾病有明确关系的遗传系统^[1]。研究发现许多疾病与某些 HLA 等位基因或 HLA 单倍型呈现明显的相关性, 其中最有意义的

基因项目: 深圳市科技计划项目 (JCYJ20160425100217087)。

作者简介: 杨小柯 (1980-), 男, 硕士研究生, 副主任技师, 研究方向: 微生物检验, E-mail: 15319544@qq.com。

通讯作者: 高素青 (1965-), 女, 本科, 研究方向: 免疫遗传, E-mail: 1597743067@qq.com。

就是 HLA-B*27 与强直性脊柱炎的相关性^[2-6]。HLA 的大部分基因和免疫系统相关,特别是 II 类区域几乎所有基因均显示免疫相关功能^[7]。乙肝病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染后表现出的不同疾病过程取决于个体的免疫反应状况,众多流行病学调查资料表明,HBV 感染与宿主的种族、免疫状态和遗传因素有关。而 HLA 直接参与免疫反应。其中,HLA-II 类分子主要分布在抗原呈递细胞 (APC) 和 T 淋巴细胞表面。CD4⁺T 淋巴细胞表面上的 TCR 受体识别 HLA-II 类分子并与提呈的抗原肽结合,是启动 CD4⁺T 淋巴细胞免疫活化的关键步骤。活化的 CD4⁺T 淋巴细胞可分泌促细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 生长与分化的淋巴因子,激活 CTL 和自然杀伤细胞 (NK 细胞),参于抗 HBV 的应答。

HLA-DRB1 是经典的 HLA-II 类基因。既往对乙肝病毒携带者中的 HLA 多态性的分析研究多采用血清学方法^[8],聚合酶链反应-直接测序分型法 (PCR-SBT) 是如今研究的主流技术。深圳地区 HLA-DRB1 与 HBV 携带者的相关性至今尚未见有报道,笔者所在实验室对 HLA-DRB1 基因多态性与乙型肝炎病毒携带者之间的相关性进行了研究。

1 材料与方法

1.1 研究对象 以无症状的 163 例深圳地区汉族人群乙型肝炎病毒携带者作为研究对象 (年龄为 18~60 岁,酶联免疫法和核酸转录介导扩增技术两种方法检测乙型肝炎表面抗原均为阳性),正常对照组为随机抽取的 314 例无血缘关系的深圳地区健康汉族人群 (年龄 18~60 岁,酶联免疫法和核酸转录介导扩增技术两种方法检测乙型肝炎表面抗原均为阴性,无其它病毒性肝炎、自身免疫性疾病等)。携带组和对照组参与者均对实验知情同意,并经深圳市血液中心医学伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 全自动核酸提取仪 (MagCore HF16, 台湾瑞宝公司), PCR 仪 (9700 型, 美国 ABI 公司), 测序仪 (3730 型, 美国 ABI 公司), 核酸提取试剂 (台湾瑞宝公司), HLA 基因测序分型试剂 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司)。

1.3 方法

1.3.1 使用全自动核酸提取仪 (MagCore HF16, 台湾瑞宝公司) 和提取试剂 (台湾瑞宝公司) 提取外周血白细胞中基因组 DNA, DNA 浓度在 20~100ng/ml, 纯度在 1.6~2.0。

1.3.2 采用商品化测序分型试剂盒 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司), 按试剂盒说明书先进行扩增、扩增产物纯化, 再进行测序反应、测序反应产物纯化, 最后用测序仪 (3730 型, 美国 ABI 公司) 进行毛细管电泳。收集原始数据后, 使用 uTYPE7.2

版 (HLA SBT uTYPE 7.2 CMDP) 软件分析, 并最终得到携带组和对照组的 HLA-DRB1 基因分型结果。

1.4 统计学分析 采用直接计数法计算携带组和对照组的 HLA-DRB1 等位基因频率, 结果进行 Hardy-Weinberg 吻合度检验。两组间等位基因频率比较采用 SPSS Statistics 20 统计软件 (IBM 公司) 进行 χ^2 检验。

2 结果

携带组和对照组的 HLA-DRB1 等位基因观察值与期望值差异无统计学意义, 基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡定律。乙肝病毒携带组及健康对照组的 HLA-DRB1 等位基因频率分布见表 1。可见, 对照组检出的 HLA-DRB1 等位基因有 32 种, 其中占比大于 5% 的基因型有 6 种, 为 HLA-DRB1*09:01 (16.40%), 12:02 (11.15%), 15:01 (9.87%), 08:03 (8.91%), 11:01 (6.05%), 04:05 (5.10%); 携带组中检出的 HLA-DRB1 等位基因有 28 种, 其中占比大于 5% 的基因型有 6 种, 为 HLA-DRB1*09:01 (20.55%), 12:02 (14.72%), 15:01 (9.20%), 03:01 (7.06%), 08:03 (5.52%), 11:01 (5.21%)。其中, 携带组中 HLA-DRB1*03:01 检出率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P=0.010$)。

3 讨论

HBV 是引起乙型肝炎的病原体, HBV 感染是全球性的公共卫生问题。我国人群具有特殊的肝病背景, HBV 携带者在人群中比例高达 10%。HBV 的发病原因、感染控制等一直是科研工作的热点。

机体抗病毒免疫功能及病毒逃避免疫攻击的能力决定着 HBV 感染的发生、发展和转归^[9]。ZENIYA 等^[10] 通过研究认为免疫遗传背景是决定 HBV 感染疾病易感性的重要因素之一。HLA 基因多态性影响着免疫应答和抗原递呈, 从而导致机体免疫功能状态的差异。某些特殊的 HLA 基因型可能影响着 HBV 感染的慢性化和免疫反应的强弱^[11-13], 从而导致 HBV 感染后结局的不同。HLA-II 类抗原主要分布于 B 细胞, 抗原呈递细胞和激活的 T 细胞表面, 参与呈递外来抗原给 CD4⁺T 细胞 (MHC 限制)^[14]。WEISSMAN 等^[15] 认为造成无应答状态的原因与携带有关 HLA 基因者难以将 HBsAg 信息提呈给 T 细胞, 并产生抗体有关。HLA-II 类分子中 HLA-DRB 区的多态性最为复杂^[16]。近年来, 国内外学者对 HLA-DRB1 基因多态性和不同疾病关系的研究相对较多。ZHU 等^[17] 发现 HLA-DRB1 等位基因对湖北汉族人群肾综合征出血热有影响; FAINBOIM 等^[18] 的研究认为 DRB1*13:01 与慢性甲肝感染密切相关; SHI 等^[19] 通过实验得出 HLA-

DRB1*15 与中国北方汉族人群肺结核相关的结论; THURSZ 等^[20]对冈比亚人群的研究表明, HLA-DRB1*13:02 与 HBV 感染的自发清除有关, 可能对机体抗 HBV 感染具有保护作用, 随后这一结果在韩国^[21]、德国^[22]以及高加索^[23]人群的研究中陆续得到证实。但是国内针对 HBV 与 HLA-DRB1 的研究却显示出了不同的结果, 山东的袁俊华^[24]

发现 HLA-DRB1*12:01/15:01 可能是慢性乙型肝炎 HBV 携带者的易感基因; 宋明胜等^[25]的研究结果显示 HLA-DRB1*04:01 为 HBV 慢性感染的一个易感基因; 邢文斌等^[26]研究发现 HLA-DRB1*13:01 与乙型肝炎病毒的清除有关, HLA-DRB1*07:01, 03:01, 02:01 与乙型肝炎病毒慢性感染有关。

表1 乙肝病毒携带组与健康对照组 HLA-DRB1 等位基因的数量及频率分布检出数 [频率 (%)]

HLA-DRB1 基因	乙肝病毒携带组 (n=326)	健康对照组 (n=628)	χ^2	P
01:01	1 (0.31)	4 (0.64)	0.449	0.503
01:02	1 (0.31)	1 (0.16)	0.221	0.638
03:01	23 (7.06)	21 (3.34)	6.719	0.010
04:01	2 (0.61)	10 (1.59)	1.656	0.198
04:03	9 (2.76)	14 (2.23)	0.258	0.612
04:04	1 (0.31)	1 (0.16)	0.221	0.638
04:05	15 (4.60)	32 (5.09)	0.112	0.738
04:06	8 (2.45)	23 (3.66)	0.997	0.318
04:07	2 (0.61)	2 (0.32)	0.447	0.504
04:10	0 (0)	1 (0.16)	0.520	0.471
07:01	9 (2.76)	26 (4.14)	1.155	0.282
08:01	0 (0)	1 (0.16)	0.520	0.471
08:02	2 (0.61)	3 (0.48)	0.076	0.783
08:03	18 (5.52)	56 (8.92)	3.458	0.063
08:09	1 (0.31)	3 (0.48)	0.150	0.698
09:01	67 (20.55)	103 (16.40)	2.525	0.112
10:01	2 (0.61)	8 (1.27)	0.902	0.342
11:01	17 (5.21)	38 (6.05)	0.276	0.599
11:04	0 (0)	1 (0.16)	0.520	0.471
11:06	1 (0.31)	0 (0)	1.928	0.165
12:01	10 (3.07)	27 (4.30)	0.874	0.350
12:02	48 (14.72)	70 (11.15)	2.534	0.111
13:01	1 (0.31)	10 (1.59)	3.112	0.078
13:02	4 (1.23)	21 (3.34)	3.769	0.052
13:12	5 (1.53)	4 (0.64)	1.847	0.174
14:04	2 (0.61)	6 (0.96)	0.302	0.583
14:05	12 (3.68)	14 (2.23)	1.706	0.192
14:07	0 (0)	2 (0.32)	1.040	0.308
14:22	0 (0)	1 (0.16)	0.520	0.471
14:54	14 (4.29)	17 (2.71)	1.720	0.190
15:01	30 (9.20)	62 (9.87)	0.111	0.739
15:02	9 (2.76)	16 (2.55)	0.038	0.845
16:02	12 (3.68)	30 (4.78)	0.613	0.434

注: 每个基因座有 2 个等位基因, 故基因数 $n = \text{人数} \times 2$ 。

不同人种、不同地区人群的 HLA 基因存在很大差异,深圳地区人群 HLA-DRB1 与 HBV 携带者的相关性至今尚未见有报道,为探讨深圳地区人群对 HBV 的易感性是否与 HLA-DRB1 等位基因有关,本研究选取 HBV 携带者(携带组)和健康人群(对照组)进行 HLA-DRB1 基因检测并进行统计学分析,结果显示,携带组中 HLA-DRB1*03:01 检出率高于对照组,差异有统计学意义($P=0.010$)。提示深圳地区人群感染乙肝病毒的机会与 HLA-DRB1*03:01 呈正相关,HLA-DRB1*03:01 可能是乙肝病毒的易感基因。此结果与钱燕华等^[27]用 Meta 分析的方法综合评价 9 篇病例对照研究文献后得出的结论一致,即 HLA-DRB1*03 等位基因与我国汉族人群慢性乙型肝炎的发生具有显著的统计学关联,为易感基因。

HLA-DRB1*03:01 等位基因与免疫相关疾病的关系已被多个研究证实^[28-30],本研究结果说明,HLA-DRB1*03:01 等位基因与 HBV 感染亦存在关联。HLA-DRB1*03:01 在 HBV 感染后是如何发挥免疫学方面作用的,是否要对携带此基因的人群增强 HBV 抗感染免疫,还有待于进一步的研究。

参考文献:

- [1] DU Yiping, DENG Changsheng, LU Deyin, et al. The relation between HLA-DQA1 genes and genetic susceptibility to duodenal ulcer in Wuhan Hans[J]. World Journal of Gastroenterology, 2000, 6(1): 107-110.
- [2] BREWERTON D A, HART F D, NICHOLLS A, et al. Ankylosing spondylitis and HLA-B 27 [J]. Lancet, 1973, 1(7809): 904-907.
- [3] LUO Fangjun, ZHAO Zhigang, ZHANG Jie, et al. Comparison of HLA-B 27 subtypes between Chinese patients with ankylosing spondylitis and non-ankylosing spondylitis carriers[J]. The Journal of International Medical Research, 2019, 47(7): 3171-3178.
- [4] COLBERT R A, NAVID F, GILL T. The role of HLA-B 27 in spondyloarthritis[J]. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2017, 31(6): 797-815.
- [5] AKKOÇ N, YARKAN H, KENAR G, et al. Ankylosing spondylitis: HLA-B*27-positive versus HLA-B*27-negative disease[J]. Current Rheumatology Reports, 2017, 19(5): 26.
- [6] 孙灵迪, 王平均, 鹿永, 等. HLA-B27 基因表达量及亚型分析在 AS 疾病评估中的意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(1): 58-60.
SUN Lingdi, WANG Pingjun, LU Yong, et al. Significance of the expression quantity of HLA-B27 gene and its subtype in estimating patients with ankylosing spondylitis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(1): 58-60.
- [7] 李玮, 李建忠. HLA 基因与乙型肝炎病毒感染相关性研究进展 [J]. 青岛医药卫生, 2010, 42(6): 444-447.
LI Wei, LI Jianzhong. Research progress on the correlation between HLA genes and Hepatitis B virus infection[J]. Qingdao Medical Journal, 2010, 42(6): 444-447.
- [8] 杨晋, 张建琼, 沈宇清, 等. 肝癌细胞中 HLA I 类重链基因表达与启动子区域甲基化的相关性 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2007, 23(6): 582-584.
YANG Jin, ZHANG Jianqiong, SHEN Yuqing, et al. Correlation between HLA-I heavy chain gene expression and promoter region methylation in hepatocellular carcinoma cells[J]. Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology, 2007, 23(6): 582-584.
- [9] WANG Fusheng. Current status and prospects of studies on human genetic alleles associated with hepatitis B virus infection[J]. World Journal of Gastroenterology, 2003, 9(4): 641-644.
- [10] ZENIYA M, WATANABE F, AIZAWA Y, et al. Immunogenetic background of hepatitis B virus infection and autoimmune hepatitis in Japan[J]. Gastroenterologia Japonica, 1993, 28(Suppl 4): 69-75, discussion 76-80.
- [11] LEU C M, WONG F H, CHANG C, et al. Interleukin-6 acts as an antiapoptotic factor in human esophageal carcinoma cells through the activation of both STAT3 and mitogen-activated protein kinase pathways[J]. Oncogene, 2003, 22(49): 7809-7818.
- [12] VAN SANDICK J W, BOERMEESTER M A, GISBERTZ S S, et al. Lymphocyte subsets and T(h)1/T(h)2 immune responses in patients with adenocarcinoma of the oesophagus or oesophagogastric junction: relation to pTNM stage and clinical outcome[J]. Cancer Immunology, Immunotherapy, 2003, 52(10): 617-624.
- [13] NOZOE T, KORENAGA D, FUTATSUGI M, et al. Immunohistochemical expression of C-reactive protein in squamous cell carcinoma of the esophagus - significance as a tumor marker[J]. Cancer Letters, 2003, 192(1): 89-95.
- [14] 刘志强, 邬丽莎. 新视角—HLA 及其与人类疾病的相关性研究进展 [J]. 中国全科医学, 2004, 7(17): 1268-1271.
LIU Zhiqiang, WU Lisha. Research progress of HLA and its correlation with human diseases[J]. Chinese General Practice, 2004, 7(17): 1268-1271.
- [15] WEISSMAN J Y, TSUCHIYOSE M M, TONG M J, et al. Lack of response to recombinant hepatitis B vaccine in nonresponders to the plasma vaccine[J]. The Journal of the American Medical Association, 1988, 260(12): 1734-1738.

- and independently affects outcome of patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2012, 120(2): 249-258.
- [13] DÍAZ-BEYÁ M, BRUNET S, NOMDEDÉU J, et al. The expression level of BAALC-associated microRNA miR-3151 is an independent prognostic factor in younger patients with cytogenetic intermediate-risk acute myeloid leukemia[J]. *Blood Cancer Journal*, 2015, 5(10):e352
- [14] LANKENAU M A, PATEL R, LIYANARACHCHI S, et al. MicroRNA-3151 inactivates TP53 in BRAF-mutated human malignancies[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2015, 112(49): E6744-E6751.
收稿日期: 2020-04-08
修回日期: 2020-05-13
-
- (上接第8页)
- [16] TROWSDALE J. Molecular genetics of HLA class I and class II regions [M]// BROWNING M J, MCMI-CHAEL A J, Eds. *HLA and MHC genes, molecules and function*. Oxford: Bios Scientific Publishers Ltd, 1996:23-39.
- [17] ZHU N, LUO Feijun, CHEN Q, et al. Influence of HLA-DRB alleles on haemorrhagic fever with renal syndrome in a Chinese Han population in Hubei Province, China[J]. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2015, 34(1): 187-195.
- [18] FAINBOIM L, CAÑERO VELASCO M C, MARCOS C Y, et al. Protracted, but not acute, hepatitis A virus infection is strongly associated with HLA-DRB1*1301, a marker for pediatric autoimmune hepatitis[J]. *Hepatology*, 2001, 33(6): 1512-1517.
- [19] SHI G L, HU X L, YANG L, et al. Association of HLA-DRB alleles and pulmonary tuberculosis in North Chinese patients[J]. *Genetics and Molecular Research*, 2011, 10(3): 1331-1336.
- [20] THURSZ M. Genetic susceptibility in chronic viral hepatitis[J]. *Antiviral Research*, 2001, 52(2): 113-116.
- [21] PARK M H, SONG E Y, AHN C, et al. Two subtypes of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis are associated with different HLA-DR2 alleles in Koreans[J]. *Tissue Antigens*, 2003, 62(6): 505-511.
- [22] HÖHLER T, GERKEN G, NOTGHI A, et al. HLA-DRB1*1301 and *1302 protect against chronic hepatitis B[J]. *Journal of Hepatology*, 1997, 26(3): 503-507.
- [23] THIO C L, THOMAS D L, KARACKI P, et al. Comprehensive analysis of class I and class II HLA antigens and chronic hepatitis B virus infection[J]. *Journal of Virology*, 2003, 77(22): 12083-12087.
- [24] 袁俊华, 崔萌, 孙成刚, 等. HLA-DRB1*1201/*1501与HBV感染不同状态的相关性[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2005, 43(5):428-431.
YUAN Junhua, CUI Meng, SUN Chenggang, et al. Association between HLA-DRB1*1201/*1501 and different stages of HBV infection[J]. *Journal of Shandong University (Health Science)*, 2005, 43(5):428-431.
- [25] 宋明胜, 李红卫, 彭怀燕, 等. HLA-DRB1*04等位基因多态性与乙型肝炎病毒感染结局关联分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2007, 24(4):467-469.
SONG Mingsheng, LI Hongwei, PENG Huaiyan, et al. Association of polymorphism on HLA-DRB1*04 alleles with outcome of hepatitis B virus infection[J]. *Chinese Journal of Medical Genetics*, 2007, 24(4):467-469.
- [26] 邢文斌, 郭晓楠, 徐慧宁. HLA-DRB多态性与HBV感染的相关性研究[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2015, 9(1):65-68.
XING Wenbin, GUO Xiaonan, XU Huining. The correlation between HLA-DRB polymorphism and HBV infection[J]. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Infectious Diseases(Electronic Edition)*, 2015, 9(1):65-68.
- [27] 钱燕华, 夏娴, 尤华, 等. HLA-DRB1*03等位基因与我国汉族人群慢性乙型肝炎关联性的Meta分析[J]. *现代预防医学*, 2008, 35(4):642-645.
QIAN Yanhua, XIA Xian, YOU Hua, et al. Meta-analysis on the association between HLA-DRB1*03 genetic polymorphism and chronic hepatitis B in Chinese Han population[J]. *Modern Preventive Medicine*, 2008, 35(4):642-645.
- [28] NDUNG'U T, GASEITSIWE S, SEPAKO E, et al. Major histocompatibility complex class II (HLA-DRB and -DQB) allele frequencies in Botswana: association with human immunodeficiency virus type 1 infection[J]. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 2005, 12(9): 1020-1028.
- [29] VAN GERVEN N M F, DE BOER Y S, ZWIERS A, et al. HLA-DRB1*03:01 and HLA-DRB1*04:01 modify the presentation and outcome in autoimmune hepatitis type-1[J]. *Genes and Immunity*, 2015, 16(4):247-252.
- [30] 蒿广德, 孙少娇, 黄菲, 等. HLA-DR与慢性乙肝持续病毒应答的相关性研究[J]. *中国实验诊断学*, 2013, 17(8): 1440-1443.
HAO Guangde, SUN Shaojiao, HUANG Fei, et al. Study on the correlation between HLA-DR and HBV sustained virological response[J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2013, 17(8): 1440-1443.
收稿日期: 2020-06-15
修回日期: 2020-07-18