

云南省基诺族、傣族、佤尼族人群 C II TA G-944C 多态性与 HBV 感染的相关性研究

高建梅 邹云莲 唐慧 徐艳 董虹 严新民

【摘要】 目的 分析云南省西双版纳地区基诺族、傣族和佤尼族人群 C II TA G-944C 多态性的分布,并探讨其多态性与 HBV 感染的相关性。方法 运用 PCR 测序的方法对三民族人群 C II TA G-944C 位点进行基因分型,并分析其基因多态性与 HBV 感染的相关性。结果 (1)佤尼族人群 HBV 感染率及 HBsAg 携带率显著高于基诺族和傣族,差异有统计学意义(佤尼族 vs. 基诺族 χ^2 值分别为 135.196 和 10.361, P 值分别为 0.000 和 0.001;佤尼族 vs. 傣族 χ^2 值分别为 96.783 和 8.748, P 值分别为 0.000 和 0.003)。(2)佤尼族人群 C II TA G-944C 位点基因型与等位基因分布频率与其他两民族显著不同,CC 基因型与 C 等位基因频率升高,而 GG 基因型与 G 等位基因频率则降低,差异有统计学意义(佤尼族 vs. 基诺族 χ^2 值分别为 11.841 和 12.208, P 值分别为 0.003 和 0.000;佤尼族 vs. 傣族 χ^2 值分别为 23.902 和 20.220, P 值均为 0.000)。(3)C II TA G-944C 基因型和等位基因分布频率在基诺族人群 HBV 感染组与对照组中差异有统计学意义(χ^2 值分别为 6.150 和 4.911, P 值为 0.046 和 0.027);而 HBsAg⁺ 组与 HBsAg⁻ 组相比,在佤尼族人群和三民族总体人群中分布均有差异(佤尼族 χ^2 值分别为 8.650 和 5.034, P 值分别为 0.013 和 0.025;总体人群 χ^2 值分别为 13.047 和 9.416, P 值分别为 0.001 和 0.002);HBsAg⁺ 组 CC 基因型和 C 等位基因分布频率显著升高。(4)以非条件 logistic 回归模型校正混杂因素后,在 C 隐性模式下(CC/GG+GC),HBsAg⁺ 组与 HBsAg⁻ 组差异有统计学意义($P=0.000$; $OR=2.964$; 95% $CI: 1.609 \sim 5.460$)。结论 C II TA G-944C 基因型和等位基因频率具有民族差异,并且其多态性与 HBsAg 携带密切相关,基因型为 CC 纯合子的 HBV 感染患者更易发展成为 HBsAg 携带者。

【关键词】 肝炎病毒,乙型; C II 类反式激活因子; 基因多态性; 少数民族

Study on the relationship between HBV infection and polymorphism of C II TA G-944C gene among Jinuo, Dai and Aini minority populations in Yunnan province GAO Jian-mei, ZOU Yun-lian, TANG Hui, XU Yan, DONG Hong, YAN Xin-min. Institute of Clinical and Basic Medicine Research of the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, China

Corresponding author: YAN Xin-min, Email: yxmin08@163.com

This work was supported by a grant from the Natural Science Foundation of Yunnan Province (No. 20030017Z); Confederate Foundation of Science and Technology Department of Yunnan Province & Kunming Medical College (No. 2008CD044)

【Abstract】 **Objective** To explore the relationship between HBV infection and the genotypes and allele frequencies of C II TA G-944C gene polymorphism in three minority populations (Jinuo, Dai and Aini population) in Xishuangbanna district, Yunnan province. **Methods** Polymerase chain reaction and sequencing method were used to study the genotypes and allele frequencies distributions of C II TA G-944C gene polymorphism in those three populations. Relationship between the genotypes distribution and HBV infection results were also analyzed. **Results** The rates on HBV infection and HBsAg carrier status in Aini minority population were 89.2% and 16.3%, which were significantly higher than in Jinuo (27.9% and 3.9%, $\chi^2=135.196$ and 10.361, $P=0.000$ and 0.001) and Dai population (44.9% and 6.6%, $\chi^2=96.783$ and 8.748, $P=0.000$ and 0.003) while among Aini population it was significantly different with the other two minority populations. The CC genotype and C allele frequencies were more distributed in Aini population than in the other two minority

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.02.007

基金项目: 云南省自然科学基金(20030017Z); 云南省科技厅-昆明医学院应用基础联合专项资金(2008CD044)

作者单位: 650032 昆明, 云南省第一人民医院临床基础医学研究所

通信作者: 严新民, Email: yxmin08@163.com

populations. In contrast, the GG genotype and G allele frequencies were lower than the other two minority populations, with χ^2 rates between Aini and Jinuo population were 11.841 and 12.208 and the P as 0.003 and 0.000 respectively while the χ^2 rates between Aini and Dai population were 23.902 and 20.220 with P value as 0.000 and 0.000. The genotypes frequencies of C II TA G-944C was significantly different in the infected individuals (IF) group and health control (HC) group in Jinuo population ($\chi^2=6.150$ and 4.911, $P=0.046$ and 0.027). When compared with HBsAg⁺ group and HBsAg⁻ group, the genotypes and allele frequencies were different in Aini population and the total three minority populations (χ^2 rates in Jinuo minority were 8.650 and 5.034 with P values as 0.013 and 0.025). However, the χ^2 rates in the whole population were 13.047 and 9.416 with P values as 0.001 and 0.002, respectively. The distribution of CC genotype and C allele gene in HBsAg⁺ group was increasing. Data from non-condition logistic regression analysis and adjusting for confounding factors, the HBsAg⁺ group had a significantly increase of HBsAg⁻ group under the C allele Recessive Model ($P=0.000$; $OR=2.964$; 95% CI : 1.609-5.460). **Conclusion** The genotypes and allele frequencies distribution of C II TA G-944C were different in the three ethnic populations. Polymorphism of this gene was closely associated with HBsAg carrier. The CC genotype patients were more easily to become HBsAg carrier.

[Key words] Hepatitis B virus; Class II transactivator; Gene polymorphism; Minority populations

不同人群具有不同的遗传背景,对疾病的易感性差异可能与人群的基因结构相关。基诺族、傣族和傣尼族地处边疆地区,与外界及民族间交流甚少;因此形成了民族间相对的种群隔离,是一个非常好的人群基因结构与疾病认识的地区。调查发现三民族的 HBV 感染与 HBsAg 携带具有显著的差异。MHC II 类反式激活因子(class II transactivator, C II TA)是 MHC II 类基因表达的关键调控分子,而在肝细胞中 C II TA 的表达由启动子 IV 控制, C II TA 通过在转录水平调节细胞是否表达 MHC II 类分子及其在何种水平上表达,调控 T 细胞在免疫应答中的强度,从而影响机体对病毒的抑制和清除^[1,2]。众多研究表明,HBV 感染和转归存在人群差异并与宿主免疫遗传因素,特别是与免疫应答相关的基因结构与表达密切相关^[3-5]。本文对 C II TA 启动子 IV G-944C 多态性在三民族人群中的分布以及基因多态性与 HBV 感染的关联进行了研究。

对象与方法

1. 研究对象:采用整群随机抽样的方法,选取云南省西双版纳少数民族聚居区(基诺族为西双版纳景洪市基诺乡,傣族为景洪市小街乡,傣尼族为景洪市勐罕镇)村民为研究对象。入组人群除保证民族种群的纯净(三代以上本族)外,还在生活的地理环境上尽量保证相似,即均为半山地、同纬度、同气候环境,从而避免了其他因素影响。由于采集点均位于偏远地区,卫生意识和医疗条件非常落后,研究人群均未接受乙肝疫苗接种与其他主、被动免疫治疗。所有观察人员均静脉抽取 EDTA-K2 抗凝静脉血 3 ml,分离血浆和外周血单个核细胞-20℃保存

备用。分组:按民族分为傣、基诺与傣尼三个种群,每个种群又根据乙肝血清学标志物检测结果分为:①正常对照组(HC),即乙肝免疫血清学标志物均为阴性;②HBV 感染组(IF),即 HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb 和 HBcAb 任何一项和/或几项阳性者;IF 组又分为 HBsAg 阳性组(HBsAg⁺)与 HBsAg 阴性组(HBsAg⁻)。所有研究对象均知情同意并自愿参加。

2. 方法:

(1)HBV 血清学标志物检测:HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb 与 HBcAb 的 ELISA 检测试剂盒购自上海科华生物技术有限公司,按说明书进行操作及结果判断。

(2)C II TA G-944C 多态性分析:采用 Sangon 小量柱式基因组抽提试剂盒提取基因组 DNA,用 Primer Premier 5 软件设计引物并由 TaKaRa 公司合成,采用巢式 PCR 扩增 C II TA 基因目的片段,扩增产物纯化后用 Pn1 和 Pn2 进行双向测序,测序仪为 ABI3130Genetic Analyzer, Sanger 双脱氧法。引物序列:外侧引物: Pw1 5'-CGG CCC ACA GCA AGG TCT TCT CG-3', Pw2 5'-GTT ACC ATG ACC ACA CCCCCAGCC-3';扩增条件,95℃预变性 5 min,95℃ 30 s,60℃ 30 s,72℃ 45 s,35 个循环,72℃ 延伸 5 min;产物大小 802 bp。内侧引物: Pn1 5'-CGG GGG AAC AGA TGG TGG GAA GA-3', Pn2 5'-CCC CCT CCA ACA CTT TCC CGT AGC-3';扩增条件,95℃预变性 5 min,95℃ 30 s,60℃ 30 s,72℃ 45 s,35 个循环,72℃ 延伸 5 min;产物大小 404 bp。

3. 统计学分析:采用 SPSS 11.0 统计软件处理,

直接算法计算基因型和等位基因频率,以 Hardy-Weinberg 遗传平衡法检验各组基因频率群体的代表性,以 $P > 0.05$ 为符合,组间频率比较用 χ^2 检验;以非条件 logistic 回归模型校正民族、年龄及性别等混杂因素后进行分层分析,计算相对风险度的比值比 (OR) 及 95% 可信区间 (CI);以 $P < 0.05$ 作为判断显著性差异的标准。

结 果

1. HBV 感染状况及一般人口学资料: 傣尼族人群 HBV 感染率 (IF 与 HC + IF 比较) 及 HBsAg 携带率 (HBsAg⁺ 与 HC + IF 比较) 分别为 89.2% 和 16.3%, 显著高于基诺族 (27.9% 和 3.9%) 及傣族 (44.9% 和 6.6%) 人群, 差异有统计学意义 (表 1、2)。

表 1 基诺族、傣族和傣尼族人群 HBV 感染状况比较

民族	人数	HC	IF	HBsAg ⁻	HBsAg ⁺
基诺族	104	75(72.1)	29(27.9) ^a	25(24.0)	4(3.9) ^a
傣族	167	92(55.1)	75(44.9) ^b	64(38.3)	11(6.6) ^c
傣尼族	251	27(10.8)	224(89.2) ^d	183(72.9)	41(16.3) ^e

注: ^a vs. ^b: $\chi^2 = 7.885, P = 0.005$; ^a vs. ^c: $\chi^2 = 135.196, P = 0.000$; ^b vs. ^c: $\chi^2 = 96.783, P = 0.000$; ^d vs. ^e: $\chi^2 = 10.361, P = 0.001$; ^e vs. ^f: $\chi^2 = 8.748, P = 0.003$; 括号外数据为感染例数, 括号内数据为感染率 (%)

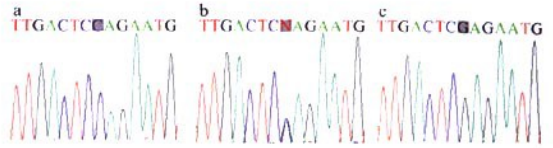
表 2 研究人群一般人口学资料

民族	分组	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别	
			男性	女性
基诺族	HC	33.2 ± 15.5	19(25.3)	56(74.7)
	IF	36.1 ± 13.9	14(48.3)	15(51.7)
	HBsAg ⁻	36.4 ± 14.6	12(48.0)	13(52.0)
	HBsAg ⁺	34.3 ± 9.8	2(50.0)	2(50.0)
	合计	34.0 ± 15.0	33(31.7)	71(68.3)
傣族	HC	34.0 ± 12.0	33(35.9)	59(64.1)
	IF	40.8 ± 14.0	32(42.7)	43(57.3)
	HBsAg ⁻	42.6 ± 13.9	26(40.6)	38(59.4)
	HBsAg ⁺	30.2 ± 9.9	6(54.5)	5(45.5)
	合计	37.1 ± 13.4	65(38.9)	102(61.1)
傣尼族	HC	27.7 ± 11.3	12(44.4)	15(55.6)
	IF	34.3 ± 14.0	108(48.2)	116(51.8)
	HBsAg ⁻	34.5 ± 14.2	92(50.3)	91(49.7)
	HBsAg ⁺	33.7 ± 13.7	16(39.0)	25(61.0)
	合计	33.0 ± 14.3	120(47.8)	131(52.2)
三民族总人群	HC	32.0 ± 14.0	64(33.0)	130(67.0)
	IF	36.0 ± 14.2	154(47.0)	174(53.0)
	HBsAg ⁻	36.6 ± 14.5	130(47.8)	142(52.2)
	HBsAg ⁺	33.1 ± 12.7	24(42.9)	32(57.1)
	合计	30.8 ± 14.8	218(41.8)	304(58.2)

注: 括号外数据为人数, 括号内数据为构成比 (%)

2. 三民族 C II TA G-944C 位点多态性分析: 测序结果表明, 三民族人群均有 CC、GC 和 GG 3 种基因型的检出, 测序结果见图 1。3 种基因型在人群中

的分布符合 Hardy-Weinberg 平衡 ($P > 0.05$)。各等位基因与基因型频率在三民族人群中的分布结果见表 3。与基诺族和傣族相比, 傣尼族人群 CC 基因型与 C 等位基因频率升高, 而 GG 基因型与 G 等位基因频率则降低, 差异均有统计学意义, 而基诺族与傣族相比, 差异不显著。



注: a: CC 纯合子; b: GC 杂合子; c: GG 纯合子

图 1 C II TA G-944C 位点多态性测序图

表 3 基诺族、傣族和傣尼族人群 C II TA G-944C 位点基因型与等位基因频率比较

民族	人数	基因型 (%)			等位基因 (%)	
		GG	GC	CC	G	C
基诺族 ^a	104	27(26.0)	53(51.0)	24(23.0)	107(51.4)	101(48.6)
傣族 ^b	167	40(24.0)	97(58.0)	30(18.0)	117(53.0)	157(47.0)
傣尼族 ^c	251	37(14.7)	113(45.0)	101(40.3)	187(37.3)	315(62.7)

注: 基因型频率相比: ^a vs. ^b: $\chi^2 = 11.841, P = 0.003$; ^a vs. ^c: $\chi^2 = 23.902, P = 0.000$; 等位基因频率相比: ^a vs. ^c: $\chi^2 = 12.208, P = 0.000$; ^b vs. ^c: $\chi^2 = 20.220, P = 0.000$; 括号外数据为携带人数, 括号内数据为频率

3. C II TA G-944C 位点基因型与等位基因在不同 HBV 感染人群中的分布: 按 HBV 血清学标志分组进行分析, C II TA G-944C 基因型和等位基因分布频率在基诺族人群 IF 组与 HC 组中差异有统计学意义; 而 HBsAg⁺ 组与 HBsAg⁻ 组相比, 在傣尼族人群和三民族总体人群中分布均有差异, HBsAg⁺ 组 CC 基因型和 C 等位基因分布频率升高, 结果见表 4。

由于观察人群在民族、性别、年龄上存在着差异, 为消除这些混杂因素, 本研究采用非条件 logistic 回归模型进行校正, 然后再进行分层分析。结果 G-944C 位点的多态性与 HBV 感染与否 (IF 与 HC 比较) 无相关性, 但与 HBsAg 携带状态 (HBsAg⁺ 与 HBsAg⁻ 比较) 仍有统计学联系: 在 C 隐性模式下 (CC/GG + GC), HBsAg⁺ 与 HBsAg⁻ 组差异有统计学意义 ($P = 0.000$; OR = 2.964, 95% CI: 1.609 ~ 5.460); 即 HBV 感染后, CC 基因型者成为 HBsAg 携带者的危险性是 GG 和 GC 基因型者的 2.964 倍。这一结果在单民族 (基诺族人群由于 HBsAg⁺ 组人数较少故未进行非条件 logistic 回归分析除外) 中也得到了验证, 傣族和傣尼族人群在校正了年龄和性别等混杂因素后, G-944C 位点在 C 隐性模式下, HBsAg⁺ 与 HBsAg⁻ 组差异也有统计学意义 ($P = 0.046$ 和 0.006 ;

OR 值为 4.635 和 2.688; 95% CI: 1.029 ~ 20.868 和 1.337 ~ 5.406)。见表 5。

表 4 C II TA G-944C 位点基因型与等位基因在三民族不同 HBV 感染人群中的分布

民族 组别	人数	基因型 (%)			等位基因 (%)		
		GG	GC	CC	G	C	
基诺族 HC ^a	75	17(22.7)	36(48.0)	22(29.3)	70(46.7)	80(53.5)	
	IF ^b	29	10(34.5)	17(58.6)	2(6.9)	37(63.8)	21(36.2)
	HBsAg ⁻	25	10(40.0)	14(56.0)	1(4.0)	34(68.0)	16(32.0)
	HBsAg ⁺	4	0(0.0)	3(75.0)	1(25.0)	3(37.5)	5(62.5)
傣族 HC	92	16(17.4)	60(65.2)	16(17.4)	92(50.0)	92(50.0)	
	IF	75	24(32.0)	37(49.3)	14(18.7)	85(56.7)	65(43.3)
	HBsAg ⁻	64	21(32.8)	33(51.6)	10(15.6)	75(58.6)	53(41.4)
	HBsAg ⁺	11	3(27.3)	4(36.4)	4(36.4)	10(45.5)	12(54.5)
傣尼族 HC	27	6(22.2)	12(44.4)	9(33.3)	24(44.4)	30(55.6)	
	IF	224	31(13.8)	101(45.1)	92(41.1)	163(36.4)	285(63.6)
	HBsAg ⁻	183	26(14.2)	90(49.2)	67(36.6)	142(38.8)	224(61.2)
	HBsAg ⁺	41	5(12.2)	11(26.8)	25(61.0)	21(25.6)	61(74.4)
合计 HC	194	39(20.1)	108(55.7)	47(24.2)	186(47.9)	202(52.1)	
	IF	328	65(19.8)	155(47.3)	108(32.9)	285(43.4)	371(56.6)
	HBsAg ⁻	272	57(21.0)	137(50.4)	78(28.7)	251(46.1)	293(53.9)
	HBsAg ⁺	56	8(14.3)	18(32.1)	30(53.6)	34(30.4)	78(69.6)

注:基因型频率相比:^a vs. ^b: $\chi^2=6.150, P=0.046$; ^a vs. ^c: $\chi^2=8.650, P=0.013$; ^b vs. ^c: $\chi^2=13.047, P=0.001$; 等位基因频率相比: ^a vs. ^b: $\chi^2=4.911, P=0.027$; ^a vs. ^c: $\chi^2=5.034, P=0.025$; ^b vs. ^c: $\chi^2=9.416, P=0.002$; 括号外数据为携带人数, 括号内数据为频率

讨 论

我国是 HBV 高感染的流行区; HBV 感染南方高于北方, 农村高于城市, 男性高于女性^[6]。成年人初次感染中的 90% ~ 95% 能够依靠自身免疫系统成功的清除病毒而表现为自限性感染, 只有 5% ~ 10% 会发展成持续性 HBV 感染者, 且临床表现复杂多样。少数民族的 HBV 感染又具有“民族”特点^[7], 且各民族感染率差异较大。本研究发现, 傣尼族人群 HBV 感染率及 HBsAg 携带率分别为 89.2% 和 16.3%, 显著高于基诺族 (27.9% 和 3.9%) 及傣族 (44.9% 和 6.6%), 差异有统计学意义。

造成 HBV 感染差异的原因除了与 HBV 本身

(如 HBV 基因型、病毒变异、病毒感染量)、环境因素等有关外, 宿主的遗传因素特别是与免疫应答相关基因的多态性起着非常重要的作用, 如目前研究发表资料较多的 TNF α 、IFN γ 和 IL-10 等基因多态性均与 HBV 的感染、清除或病情进展程度有关^[3-5]。C II TA 基因位于 16 号染色体 (16p13.13) 上, 编码 1130 个氨基酸, 是调控多基因的一种转录调控因子, 约有超过 40 个基因被确定为受 C II TA 的调控^[8], 在抗原递呈、细胞内信号转导、细胞增殖和细胞凋亡等发挥着重要作用, 与病毒感染、自身免疫性疾病、移植排斥和肿瘤的发生、发展等具有密切关系^[9, 10]。HBV 感染后的肝细胞损害与 CD4⁺T 淋巴细胞的作用具有重要关联, MHC II 类分子具有向 CD4⁺T 淋巴细胞受体递呈抗原肽的能力, 而且其正常表达对于 T 细胞的活化与增殖是必需的, 肝细胞 MHC II 类分子的表达水平与肝细胞组织炎症坏死程度密切相关^[11]。C II TA 是 MHC II 类基因表达的关键调控分子, 其转录由 4 个独立的启动子控制, 不同的启动子存在组织细胞特异性, 并决定不同组织细胞与不同状态下 MHC II 分子的表达及表达水平。在肝细胞中, 启动子 IV 可在 IFN γ 诱导下激活, 产生诱导型 MHC II 类分子^[12]。因此 C II TA 启动子 IV 的变异可能会影响其反式激活淋巴细胞和 HBV 感染细胞中 MHC II 的表达, 从而影响机体对病毒的抑制与清除。通过 ARMS-PCR 和荧光表达分析发现^[13], C II TA 基因启动子 IV C-1350T 和 G-944C 多态性可影响 C II TA 的表达, 并与 HBV 感染结局相关。用 PCR-SSP 方法对 G-944C 位点进行基因分型发现无症状携带组中 CC 基因型频率显著高于各型慢性肝病^[14]。He 等^[15]报道 C II TA 启动子 IV 甲基化与 HBV 持续性感染相关。

本研究从分子流行病学角度认识了 C II TA G-944C 多态性在云南省基诺族、傣族和傣尼族人群中分布。结果发现傣尼族与其他两民族基因型频率显著不同, CC 基因型与 C 等位基因频率显著升高, GG

表 5 C II TA G-944C 位点基因型与 HBV 感染关联的非条件 logistic 回归模型分层分析

民族	分组	共显性模式		C 隐性模式		C 显性模式	
		P 值	OR 值(95%CI)	P 值	OR 值(95%CI)	P 值	OR 值(95%CI)
傣族	IF/HC	0.026	0.650(0.444 ~ 0.950)	0.902	0.949(0.414 ~ 2.175)	0.026	0.426(0.201 ~ 0.902)
	HBsAg ⁺ /HBsAg ⁻	0.763	0.892(0.425 ~ 1.872)	0.046	4.635(1.029 ~ 20.868)	0.588	1.506(0.343 ~ 6.610)
傣尼族	IF/HC	0.600	1.711(0.649 ~ 2.113)	0.539	1.320(0.544 ~ 3.202)	0.347	1.690(0.566 ~ 5.045)
	HBsAg ⁺ /HBsAg ⁻	0.125	0.689(0.428 ~ 1.109)	0.006	2.688(1.337 ~ 5.406)	0.653	1.269(0.450 ~ 3.582)
三民族总人群	IF/HC	0.184	0.832(0.634 ~ 1.091)	0.364	0.786(0.467 ~ 1.323)	0.078	0.617(0.361 ~ 1.056)
	HBsAg ⁺ /HBsAg ⁻	0.268	0.808(0.554 ~ 1.179)	0.000	2.964(1.609 ~ 5.460)	0.300	1.541(0.680 ~ 3.459)

注:共显性模式为 GG/GC/CC; C 隐性模式为 CC/GG+GC; C 显性模式为 CC+GC/GG; 基诺族人群由于 HBsAg⁺ 组人数较少故未进行非条件 logistic 回归分析

基因型与 G 等位基因频率则显著降低;而基诺族与傣族相比差异不显著。提示 C II TA G-944C 位点多态性在云南省西双版纳基诺族、傣族与佤尼族存在差异,为寻找疾病易感基因提供了群体遗传背景资料。

调查中还发现三民族的 HBV 感染与携带存在显著的差异。是否正是由于 C II TA G-944C 基因型分布频率的差异造成了不同民族对 HBV 易感性的不同?为此分组比较了 G-944C 多态性与 HBV 易感相关性,结果显示, C II TA G-944C 基因型和等位基因在佤尼族和三民族总人群 HBsAg⁺ 与 HBsAg⁻ 组中分布均有差异; HBsAg⁺ 组 CC 基因型和 C 等位基因分布频率显著升高,运用非条件 logistic 回归模型校正了民族、性别、年龄等混杂因素后, G-944C 位点的多态性仍与 HBsAg 携带有统计学联系:在 C 隐性模式下 HBsAg⁺ 与 HBsAg⁻ 组差异有统计学意义;即基因型为 CC 纯合子的 HBV 感染患者,成为 HBsAg 携带者的危险性是纯合子 GG 和杂合子 GC 基因型者的 2.894 倍。在单民族人群分析中也得到相似结果:傣族和佤尼族人群在校正了年龄和性别等混杂因素后, G-944C 位点在 C 隐性模式下, HBsAg⁺ 组与 HBsAg⁻ 组差异也有统计学意义。提示 G-944C 多态性虽然与 HBV 感染无相关性,但与感染后的 HBsAg 携带密切相关,基因型为 CC 纯合子的 HBV 感染患者更容易发展成为 HBsAg 携带者。综合分析表明,佤尼族人群由于携带较高的突变 CC 基因型,降低了 C II TA 蛋白的表达水平,使其反式激活 MHC II 及其相关基因的能力降低,下调了 MHC II 类分子的表达,导致巨噬细胞不能及时向辅助性 T 细胞提呈抗原,从而影响宿主对 HBV 的免疫清除而导致 HBsAg 携带率显著高于基诺族和傣族。

参 考 文 献

[1] Harton JA, Ting JP. Class II transactivator: mastering the art of major histocompatibility complex expression. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(17):6185-6194.

[2] LeibundGut-Landmann S, Waldburger JM, Krawczyk M, et al. Mini-review: Specificity and expression of C II TA, the master regulator of MHC class II genes. *Eur J Immunol*, 2004, 34(6): 1513-1525.

[3] Du T, Guo XH, Zhu XL, et al. Association of TNF-alpha promoter polymorphisms with the outcomes of hepatitis B virus infection in Chinese Han population. *J Viral Hepat*, 2006, 13(9): 618-624.

[4] Liu M, Cao B, Zhang H, et al. Association of interferon-gamma gene haplotype in the Chinese population with hepatitis B virus infection. *Immunogenetics*, 2006, 58(11): 859-864.

[5] Truelove AL, Oleksvk TK, Shrestha S, et al. Evaluation of IL10, IL19 and IL20 gene polymorphisms and chronic hepatitis B infection outcome. *Int J Immunogenet*, 2008, 35(3): 255-264.

[6] Dong ZJ, Jia GZ, Sun HW, et al. Meta-analysis of HBV infection in different areas in China. *Modern Preven Med*, 2008, 35(11): 2010-2013. (in Chinese)
董兆举, 贾改珍, 孙红卫, 等. 我国不同地区乙型肝炎感染调查荟萃分析. *现代预防医学*, 2008, 35(11): 2010-2013.

[7] Luo KX, He C, He HT, et al. Seroepidemiological investigations on Hepatitis B Virus infection in the populations of HAN, TIBETAN, DAI, YAO, UYGUR, MONGOL and LI Nationalities. *Chin J Epidemiol*, 1993, 14(5): 266-270. (in Chinese)
骆抗先, 何超, 何海棠, 等. 汉藏傣瑶维蒙黎族人群乙型肝炎病毒感染调查. *中华流行病学杂志*, 1993, 14(5): 266-270.

[8] Nagarajan UM, Bushey A, Boss JM. Modulation of gene expression by the MHC class II transactivator. *J Immunol*, 2002, 169(9): 5078-5088.

[9] Koizumi K, Okamoto H, Iikuni N, et al. Single nucleotide polymorphisms in the gene encoding the major histocompatibility complex class II transactivator (C II TA) in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(6): 947-950.

[10] Swanberg M, Lidman O, Padyukov L, et al. MHC2TA is associated with differential MHC molecule expression and susceptibility to rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and myocardial infarction. *Nat Genet*, 2005, 37(5): 486-494.

[11] Zhang XQ, Zhang R, Gu CH, et al. Hepatic expression of ICAM-1 and HLA-DR in viral hepatitis B and its significance. *World Chin J Digestol*, 2001, 9(2): 233-234. (in Chinese)
张绪清, 张瑞, 顾长海, 等. 乙型肝炎肝内 ICAM-1 和 HLA-DR 表达及意义. *世界华人消化杂志*, 2001, 9(2): 233-234.

[12] Zhang XQ. Relationship between class II transactivator and virus infection. *Immunol J*, 2006, 22(2): 230-232. (in Chinese)
张绪清. MHC II 类反式激活因子与病毒感染的关系. *免疫学杂志*, 2006, 22(2): 230-232.

[13] Zhang XQ, Hong XJ, Deng GH, et al. Single nucleotide polymorphisms and functional analysis of class II transactivator (CIITA) promoter IV in persistent HBV infection. *J Clin Virol*, 2007, 40(3): 197-201.

[14] Hong XJ, Zhang XQ, Deng GH, et al. Association between disease susceptibility of chronic HBV infection and SNP G-944C in C II TA gene promoter IV. *Acta Acad Med Militaris Tertiae*, 2006, 28(22): 2276-2279. (in Chinese)
洪晓俊, 张绪清, 邓国宏, 等. C II TA 基因启动子 IV 区 G2944C 多态性与慢性 HBV 感染发病易感性的关系研究. *第三军医大学学报*, 2006, 28(22): 2276-2279.

[15] He Y, Zhao Y, Zhang S, et al. Not polymorphism but methylation of class II transactivator gene promoter IV associated with persistent HBV infection. *J Clin Virol*, 2006, 37(4): 282-288.

(收稿日期: 2009-08-21)

(本文编辑: 尹廉)