

HLA-DP 基因 2 个单核苷酸多态性位点与贵州少数民族人群 HBV 感染的关联研究

赵孝梅 何燕 张婷 王婵娟 张旺德 禹文峰 官志忠

550004 贵阳, 贵州医科大学分子生物学重点实验室

通信作者: 何燕, Email: annieheyan@gmc.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.03.020

【摘要】 目的 研究贵州省世居少数民族(布依族、苗族和水族等)人群人类白细胞抗原(HLA)-DP 基因 rs3077 和 rs9277535 位点多态性与 HBV 感染的相关性。方法 采用病例-对照研究, 募集布依族、苗族和水族等共计 256 例 HBV 感染者作为病例组, 同时选取 142 例 HBV 自限性感染者和 135 例健康人群作为对照组。应用 TaqMan-MGB 探针实时荧光定量 PCR 单核苷酸多态性分型技术对 HLA-DP 基因 rs3077 和 rs9277535 位点进行分型。结果 HBV 感染组、HBV 自限性感染组和健康对照组相比: HLA-DP 基因 rs9277535 位点的等位基因在 HBV 感染组和健康对照组之间分布差异有统计学意义($P < 0.05$), rs3077 位点的等位基因和基因型在各组间的差异无统计学意义($P > 0.05$)。显性模型下各组之间基因型频率比较: HLA-DP 基因 rs9277535 位点在 HBV 感染组和健康对照组之间的差异有统计学意义($P < 0.05$), 进一步校正年龄、性别因素后显示, AA + AG 基因型与 GG 基因型相比为乙型肝炎(乙肝)易感的保护因素($OR = 0.645$, 95%CI: 0.421 ~ 0.988); rs3077 位点在各组间比较均无统计学意义。性别分层后的显性模型下显示, 男性携带 rs3077 位点 CC + CT 基因型与 TT 基因型相比为乙肝易感的保护因素($OR = 0.493$, 95%CI: 0.266 ~ 0.916); rs9277535 位点在显性模型下各组比较基因型的分布差异无统计学意义。在布依族、苗族和水族人群中比较各组中等位基因和基因型分布, HLA-DP 基因 rs3077 位点的基因型在布依族 HBV 感染组与健康对照组中的分布差异有统计学意义($\chi^2 = 6.726$, $P = 0.036$)。结论 HLA-DP 基因 rs9277535 位点携带 A 等位基因可能是乙肝易感的保护因素, 男性携带 rs3077 位点 C 等位基因可能是乙肝易感的一个保护因素, rs3077 和 rs9277535 位点多态性与 HBV 的自限性感染可能无关。HBV 感染者 HLA-DP 基因 rs3077 位点的基因型分布存在民族间的差异。

【关键词】 肝炎病毒, 乙型; 人类白细胞抗原; 单核苷酸多态性; 少数民族

基金项目: 国家科技支撑计划(2013BAI05B03)

Study on association between HLA-DP gene polymorphism and susceptibility to hepatitis B virus infection in minority population in Guizhou province Zhao Xiaomei, He Yan, Zhang Ting, Wang

Chanjuan, Zhang Wangde, Yu Wenfeng, Guan Zhizhong

Key Laboratory of Molecular Biology, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China

Corresponding author: He Yan, Email: annieheyan@gmc.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the association between HLA-DP gene polymorphism and the susceptibility to hepatitis B virus (HBV) infection in people in Buyi, Miao and Shui ethnic groups in Guizhou. **Methods** A total of 256 patients with HBV infection, 142 HBV self-cleared patients and 135 controls were recruited from 3 ethnic groups for this case-control study. Genotypes of rs3077 and rs9277535 were determined by using real-time PCR with a TaqMan-MGB probe. **Results** Compared with healthy subjects and self-cleared subjects, the allele distribution of rs9277535 was significantly associated with chronic HBV infection ($P < 0.05$), no significant differences in rs3077 allele and genotype distributions were found among 3 groups ($P > 0.05$). Compared with the rs9277535 GG genotype, the AA and AG genotypes were protective factors against HBV infection in dominant model after adjustment for age and sex ($OR = 0.645$, 95%CI: 0.421–0.988), and no significant difference in rs3077 locus was found in the same analysis ($P > 0.05$). For men, the rs3077 locus CC and CT genotypes were also protective factors against HBV infection ($OR = 0.493$, 95%CI: 0.266–0.916), and there was no significant difference in rs9277535 locus compared the genotype

distributions among 3 groups in dominant mode. Comparison of allele and genotype distribution in 3 ethnic groups showed that *HLA-DP* gene rs3077 genotype distributions had significant difference between the HBV infection group and the healthy control group in Buyi ethnic group ($\chi^2=6.726$, $P=0.036$). **Conclusions** The presence of rs9277535A allele at *HLA-DP* gene polymorphisms might decrease the risk for HBV infection, the rs3077 C allele at *HLA-DP* gene polymorphisms might also confer protective effect against HBV infection in women. No significant correlation between *HLA-DP* gene rs3077 and rs9277535 locus polymorphism and HBV clearance was found in this study. The *HLA-DP* gene rs3077 genotype distribution of HBV-infected patients had significant differences among different ethnic groups.

【Key words】 Hepatitis B virus; Human leukocyte antigen; Single nucleotide polymorphism; Minority population

Fund program: National Science and Technology Support Project of China (2013BAI05B03)

已有研究显示,HBV 感染后的转归与患者种族、免疫状态和遗传因素有关^[1]。Ganem 和 Prince^[2]提出某些与机体免疫应答密切相关的基因单核苷酸多态性(SNP)影响 HBV 感染后的结局。人类白细胞抗原(HLA)复合体是目前所知人类最为复杂的调控机体特异性免疫应答和决定疾病易感性个体差异的基因系统。2009 年日本学者 Kamatani 等^[3]首次报道了在亚洲地区人群中,位于 *HLA-DPA1* 区的 rs3077 和 *HLA-DPB1* 区的 rs92775352 与慢性乙型肝炎(乙肝)密切相关。然后相继有学者在日本、韩国人群中证实了这一结果^[4-6]。在中国不少学者对汉族人群的相关研究也证实了这一结论^[7-9]。但在少数民族人群中相关研究则少见报道。本研究选取贵州省少数民族地区作为采样点,探讨位于 *HLA-DP* 基因上的 2 个 SNP 位点(rs3077 和 rs9277535)与 HBV 感染的关系。

对象与方法

1. 研究对象:2013 年 9—12 月对贵州省雷山县和荔波县 1 654 例世居少数民族(以布依族、苗族、水族为主)人群进行乙肝相关筛查。根据《乙型肝炎诊断标准(WS 299-2008)》结合乙肝血清学检测指标、肝生化指标及乙肝血清中 HBV DNA 定量结果选择 533 例作为研究对象:①HBV 感染组:HBsAg 阳性(126 例)和 HBsAg 阴性但血清学 HBV 核酸(HBV DNA)定量 $> 10^3$ IU/ml 的个体(130 例)共 256 例;②HBV 自限性感染者:抗-HBs(+)或抗-HBc(+)或抗-HBs、抗-HBc、抗-HBe 中至少 2 种阳性且 HBsAg、HBeAg 和 HBV DNA 均为阴性的个体共 142 例;③健康对照组:135 例。各组样本的具体肝功能指标、HBV 血清学标志物检测指标、HBV DNA 定量结果等见表 1。本研究通过贵阳医科大学附属医院伦理委员会审查,所有受试者均签署知情同意书。

研究对象的民族分布:布依族 280 例,其中 HBV

感染组 139 例,HBV 自限性感染组 70 例,健康对照组 71 例;苗族 169 例,其中 HBV 感染组 71 例,HBV 自限性感染组 60 例,健康对照组 38 例;水族 67 例,其中 HBV 感染组 42 例,HBV 自限性感染组 7 例,健康对照组 18 例;侗族 15 例,其中 HBV 感染组 3 例,HBV 自限性感染组 5 例,健康对照组 7 例;瑶族 2 例,其中 HBV 感染组和健康对照组各 1 例(由于研究对象中侗族和瑶族个体较少,故结果中分民族比较时未对这两个民族进行比较)。

2. 基因分型:

(1)白细胞 DNA 的提取:抽取受检者肘静脉血 3 ml,采用德国 Qiagen 公司的 FlexiGen 全血基因组 DNA 提取试剂盒提取外周血 DNA,DU640 蛋白质核酸定量分析仪(美国 Beckman 公司)检测 DNA 浓度和纯度,DNA 终浓度稀释至 30 ng/ μ l,于 -20 °C 冰箱保存备用。

(2)TaqMan MGB 实时荧光定量 PCR 技术对 *HLA-DP* 基因的 rs3077 和 rs9277535 位点进行分型:PCR 反应体系(10 μ l):DNA 溶液(浓度 30 ng/ μ l)1.5 μ l, $2 \times$ TaqMan Universal Master Mix 5.0 μ l, $20 \times$ Assay Working Stock 0.25 μ l 加 ddH₂O 补足 10 μ l。其中 $2 \times$ TaqMan Universal Master Mix、 $20 \times$ Assay Working Stock 均购自美国 ABI 公司,探针分别用 FAM、VIC 染料标记。PCR 反应条件:60 °C 30 s,95 °C 10 min;95 °C 15 s,60 °C 1 min,55 个循环;60 °C 30 s。仪器采用美国 ABI 公司的 StepOne plus 实时荧光定量 PCR 仪。所有样本在完成检测后随机抽取 5% 样本进行重测,一致性为 100%。

(3)测序验证:根据基因分型结果,每种基因型随机抽取 5 个样本送美国 Thermo Fisher Scientific 公司测序验证。rs3077 位点测序上游引物:5'-CTTGGCTCCTATGTGCTC-3',下游引物:5'-TCGTGTTAGGGTATTCTCG-3'。rs9277535 位点测序上游引物:5'-CTGAGGGTTTTAGTAGAC

AGTAGG-3', 下游引物: 5'-GCATTCAAAGTCCAAGCCGTA-3'。

3. 统计学分析: χ^2 检验分析2个SNP位点基因型频率分布是否符合Hardy-Weinberg(H-W)遗传平衡。采用SPSS 19.0软件进行统计学分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异采用单因素方差分析。计数资料如基因型和等位基因型分布差异等用 χ^2 检验。采用二分类logistic回归分析计算经年龄和性别校正的OR值及其95%CI, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况: HBV感染组与HBV自限性感染组及健康对照组之间比较, 平均年龄差异无统计学意义。HBV感染组血清AST、ALT均高于HBV自限性感染组及健康对照组, 且与HBV自限性感染组之间的差异有统计学意义($P < 0.05$)。而HBV自限性感染组与健康对照组比较, AST、ALT差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表1。

表1 样本人群感染HBV情况及临床生化指标在各组之间的比较

| 临床资料 | HBV感染组 | 对照组 | |
|----------------------------|----------------|----------------------------|---------------|
| | | HBV自限性感染组 | 健康对照组 |
| 总人数 | 256 | 142 | 135 |
| 性别(男/女) ^a | 122/134 | 60/82 | 63/72 |
| 年龄(岁, $\bar{x} \pm s$) | 49.25 ± 16.85 | 51.37 ± 16.43 | 47.72 ± 16.66 |
| HBsAg(+/-) ^a | 127/129 | 0/142 | 0/135 |
| HBsAb(+/-) ^a | 80/176 | 97/45 | 0/135 |
| HBeAg(+/-) ^a | 15/241 | 0/142 | 0/135 |
| HBeAb(+/-) ^a | 137/119 | 47/95 | 0/135 |
| HBcAb(+/-) ^a | 212/44 | 84/58 | 0/135 |
| AST(U/L, $\bar{x} \pm s$) | 32.67 ± 26.26 | 27.65 ± 13.92 ^b | 29.25 ± 11.71 |
| ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$) | 31.81 ± 22.60 | 26.96 ± 16.24 ^b | 29.99 ± 19.29 |
| HBV-DNA检出率(% 检出人数/总人数) | 63.28(162/256) | 0(0/142) | 0(0/135) |

注:^a数据为人数;^b与HBV感染组比较差异有统计学意义

2. H-W遗传平衡检验及测序: 利用 χ^2 检验对135例健康对照者和142例HBV自限性感染者HLA-DP基因上的rs3077、rs9277535位点多态性进行H-W遗传平衡检验, 结果均符合H-W遗传平衡($P > 0.05$)。rs3077和rs9277535位点每种基因型各随机抽取5个样本经过测序, 结果显示, TaqMan-MGB法基因分型结果与测序结果完全相符。

3. 各组rs9277535、rs3077位点的等位基因及基因型分布: HBV感染组、HBV自限性感染组和健康对照组等位基因和基因型分布: rs9277535位点的

A、G等位基因在健康对照组和HBV感染组间分布差异有统计学意义($P < 0.05$), AA、AG、GG基因型频率在各组间的分布差异无统计学意义($P > 0.05$); rs3077位点的CC、CT、TT及C、T等位基因频率在组间的分布差异无统计学意义($P > 0.05$)。显性模型下各组之间比较基因型分布: 健康对照组rs9277535位点AA+AG基因型频率高于HBV感染组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 校正性别、年龄因素后显示, 携带rs9277535位点基因型与HBV感染存在相关性(AA+AG vs. GG, $OR = 0.645, 95\%CI: 0.421 \sim 0.988$), rs3077位点与HBV感染无明显相关性, 见表2。性别分层后在显性模型下, 男性健康对照组rs3077位点CC+CT基因型频率高于HBV感染组和HBV自限性感染组, 与HBV感染组比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 进一步的二元logistic回归分析显示, rs3077基因型与HBV患病风险相关(CC+CT vs. TT, $OR = 0.493, 95\%CI: 0.266 \sim 0.916$); rs9277535位点性别分层后各组显性模型下比较差异无统计学意义, 见表3。

4. 各民族rs9277535位点和rs3077位点基因型频率及等位基因频率分布情况: rs9277535位点的等位基因及基因型频率在布依族、苗族、水族人群中HBV感染组、HBV自限性感染组、健康对照组之间的分布差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表4; rs3077位点等位基因及基因型频率分布在布依族、苗族、水族人群中不同组别之间的比较显示, 布依族人群rs3077位点的基因型在HBV感染组与健康对照组中的分布差异有统计学意义($\chi^2 = 6.726, P = 0.036$), 其余各人群不同组别之间比较rs3077位点等位基因及基因型频率分布差异均无统计学意义($P > 0.05$), 见表5。

讨 论

Kamatani等^[3]首次发现HLA-DP上的2个SNP位点(rs3077和rs9277535)与亚洲地区人群慢性HBV感染存在相关性, 并进一步指出携带rs3077C和rs9277535A可能为HBV感染的保护性因素。Vermehren等^[10]对高加索人群的研究显示, HLA-DP上的rs9277535位点与HBV的持续性感染并无相关性。苏明宽等^[11]针对中国福建省汉族人群的研究显示, HLA-DP基因的rs3077、rs9277535位点与HBV感染和清除存在一定的相关性。本研究显示, 贵州省少数民族HLA-DP基因的rs3077、rs9277535位点多态性在HBV感染组、HBV自限性感染组和健康对

表 2 HBV 感染组、HBV 自限性感染组、健康对照组 rs9277535 和 rs3077 位点的等位基因及基因型分布

| 类别 | 等位基因 或基因型 | rs9277535 位点 | | | 等位基因 或基因型 | rs3077 位点 | | |
|--------|---------------------------------|--------------|--------------------------|--------------------------|--------------|--------------------------|--------------------------|------------|
| | | HBV 感染组 | HBV 自限性感染组 | 健康对照组 | | HBV 感染组 | HBV 自限性感染组 | 健康对照组 |
| 等位基因频率 | A | 153(29.88) | 92(32.39) | 101(37.41) | C | 111(21.68) | 67(23.59) | 64(23.70) |
| | G | 359(70.12) | 192(67.61) | 169(62.59) | T | 401(78.32) | 217(76.41) | 206(76.30) |
| | <i>P</i> 值 ^a | | 0.462 | 0.033 | | 0.535 | 0.01 | |
| 基因型频率 | AA | 24(9.38) | 15(10.56) | 18(13.33) | CC | 15(5.86) | 9(6.34) | 4(2.96) |
| | AG | 105(41.02) | 62(43.66) | 65(48.15) | CT | 81(31.64) | 49(34.51) | 56(41.48) |
| | GG | 127(49.60) | 65(45.78) | 52(38.52) | TT | 160(62.50) | 84(59.15) | 75(55.56) |
| | <i>P</i> 值 ^a | | 0.755 | 0.095 | | 0.806 | 0.096 | |
| 显性模型 | AA+AG | 129(50.39) | 77(54.23) | 83(61.48) | CC+CT | 96(37.50) | 58(40.85) | 60(44.44) |
| | GG | 127(49.61) | 65(45.77) | 52(38.52) | TT | 160(62.50) | 84(59.15) | 75(55.56) |
| | <i>P</i> 值 | | 0.463 | 0.036 | | 0.512 | 0.182 | |
| | <i>OR</i> 值 (95% <i>CI</i>) | | 0.878 (0.581 ~ 1.326) | 0.645 (0.421 ~ 0.988) | | 0.880 (0.577 ~ 1.340) | 0.737 (0.482 ~ 1.125) | |

注: 括号外数据为等位基因或基因型数, 括号内数据为构成比(%); ^a使用 χ^2 检验与 HBV 感染组比较所得, *OR* 值和 95% *CI* 为校正年龄性别的非条件 logistic 回归计算而得

表 3 性别分层后 HBV 感染组、HBV 自限性感染组、健康对照组 rs9277535 和 rs3077 位点多态性

| 性别 | 显性模型 | rs9277535 位点 | | | 显性模型 | rs3077 位点 | | |
|----|-----------------------------|--------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|----------------------|----------------------|-----------|
| | | HBV 感染组 | HBV 自限性感染组 | 健康对照组 | | HBV 感染组 | HBV 自限性感染组 | 健康对照 |
| 男 | GG ^a | 57(46.72) | 29(48.33) | 21(33.33) | TT | 77(63.11) | 38(63.33) | 29(46.03) |
| | AA+AG ^a | 65(53.28) | 31(51.67) | 42(67.67) | CC+CT | 45(36.89) | 22(36.67) | 34(53.97) |
| | <i>P</i> 值 | | 0.838 | 0.081 | <i>P</i> 值 | 0.977 | 0.026 | |
| | <i>OR</i> 值(95% <i>CI</i>) | | 1.063(0.578 ~ 1.98) | 0.572(0.304 ~ 1.079) | <i>OR</i> 值(95% <i>CI</i>) | 1.065(0.556 ~ 2.037) | 0.493(0.266 ~ 0.916) | |
| 女 | GG ^a | 70(52.24) | 36(43.90) | 31(43.06) | TT | 82(61.19) | 46(56.10) | 46(63.89) |
| | AA+AG ^a | 64(47.76) | 46(56.10) | 41(56.94) | CC+CT | 52(38.81) | 36(43.90) | 26(36.11) |
| | <i>P</i> 值 | | 0.234 | 0.209 | <i>P</i> 值 | 0.459 | 0.704 | |
| | <i>OR</i> 值(95% <i>CI</i>) | | 0.753(0.434 ~ 1.307) | 0.705(0.393 ~ 1.262) | <i>OR</i> 值(95% <i>CI</i>) | 0.773(0.443 ~ 1.348) | 1.063(0.589 ~ 1.921) | |

注: ^a括号外数据为基因型数, 括号内数据为构成比(%); *P* 值为使用 χ^2 检验与 HBV 感染组比较所得, *OR* 值和 95% *CI* 为校正年龄后的非条件 logistic 回归计算而得

表 4 布依族、苗族、水族人群 rs9277535 位点的等位基因及基因型频率分布

| 民族 | 分组 | 人数 | 等位基因频率 | | <i>P</i> 值 | χ^2 值 | 基因型频率 | | | <i>P</i> 值 | χ^2 值 |
|-----|------------|-----|------------|------------|------------|------------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| | | | A | G | | | AA | AG/GA | GG | | |
| 布依族 | HBV 感染组 | 139 | 81(29.14) | 197(70.86) | | | 12(8.63) | 57(41.01) | 70(50.36) | | |
| | HBV 自限性感染组 | 70 | 44(31.43) | 96(68.57) | 0.629 | 0.233 | 8(11.43) | 28(40.00) | 34(48.57) | 0.810 | 0.422 |
| | 健康对照组 | 71 | 53(37.32) | 89(62.68) | 0.089 | 2.900 | 11(15.49) | 31(43.66) | 29(40.85) | 0.223 | 3.001 |
| | 合计 | 280 | 178(31.79) | 382(68.21) | | | 31(11.07) | 116(41.43) | 133(47.50) | | |
| 苗族 | HBV 感染组 | 71 | 40(28.17) | 102(71.83) | | | 7(9.86) | 26(36.62) | 38(53.52) | | |
| | HBV 自限性感染组 | 60 | 39(32.50) | 81(67.50) | 0.447 | 0.579 | 7(11.67) | 25(41.66) | 28(46.67) | 0.735 | 0.615 |
| | 健康对照组 | 38 | 23(30.26) | 53(69.74) | 0.745 | 0.106 | 2(5.26) | 19(50.00) | 17(44.74) | 0.353 | 2.085 |
| | 合计 | 169 | 102(30.18) | 236(69.82) | | | 16(9.47) | 70(41.42) | 83(49.11) | | |
| 水族 | HBV 感染组 | 42 | 30(35.71) | 54(64.29) | | | 5(11.90) | 20(47.62) | 17(40.48) | | |
| | HBV 自限性感染组 | 7 | 6(42.86) | 8(57.14) | 0.608 | 0.263 | 0(0) | 6(85.71) | 1(14.29) | 0.265 | 2.721 |
| | 健康对照组 | 18 | 15(41.67) | 21(58.33) | 0.537 | 0.387 | 3(16.67) | 9(50.00) | 6(33.33) | 0.798 | 0.545 |
| | 合计 | 67 | 51(38.06) | 83(61.94) | | | 8(11.94) | 35(52.24) | 24(35.82) | | |

注: 括号外数据为人数, 括号内数据为百分比(%); *P* 值和 χ^2 值为对照组分别与 HBV 感染组使用 χ^2 检验比较所得

对照组之间的差异无统计学意义。显性模型下校正年龄、性别因素后显示, rs9277535 位点 AA+AG 基因型与 GG 基因型相比为乙肝易感的保护因素; 进一步性别分层后的显性模型下, 男性携带 rs3077C 等位基因相对于 TT 基因型而言是使机体免受 HBV 感染的保护因素, 与 Kamatani 等^[3]、Yan 等^[7]的研究结果一致; 而 rs9277535 位点的基因型分布则在性别分层后各组之间的差异无统计学意义, 与已有研究结果不一致^[3, 7, 12], 提示在贵州少数民族群体中

rs9277535 位点的基因型分布可能与性别无明显的相关性。里进^[13]的研究指出, 以 HBV 自然清除组作为对照, 与 HBV 感染组相比, *HLA-DP* 的 rs9277535 位点在中国南方汉族人群中与病毒清除相关 (*OR* = 1.33, 95%*CI*: 1.20 ~ 1.49, *P* = 1.67 × 10⁻⁷)。而本研究中 HBV 感染组与 HBV 自限性感染组之间 rs3077、rs9277535 位点的基因型分布差异无统计学意义, 其原因可能是地域及民族差异或样本量太小。

本课题组的前期研究显示, 某些参与 HBV 免疫

表5 布依族、苗族、水族人群rs3077位点的等位基因及基因型频率分布

| 民族 | 分组 | 人数 | 等位基因频率 | | P值 | χ ² 值 | 基因型频率 | | | P值 | χ ² 值 |
|-----|-----------|-----|------------|------------|-------|------------------|----------|------------|------------|-------|------------------|
| | | | C | T | | | CC | CT/TC | TT | | |
| 布依族 | HBV感染组 | 139 | 63(22.66) | 215(77.34) | | | 10(7.19) | 43(30.94) | 86(61.87) | | |
| | HBV自限性感染组 | 70 | 39(27.86) | 101(72.14) | 0.243 | 1.362 | 6(8.57) | 27(38.57) | 37(52.86) | 0.456 | 1.569 |
| | 健康对照组 | 71 | 35(24.65) | 107(75.35) | 0.649 | 0.207 | 1(1.41) | 33(46.48) | 37(52.11) | 0.036 | 6.726 |
| | 合计 | 280 | 137(24.46) | 423(75.54) | | | 17(6.07) | 103(36.79) | 160(57.14) | | |
| 苗族 | HBV感染组 | 71 | 30(21.13) | 112(78.87) | | | 3(4.23) | 24(33.80) | 44(61.97) | | |
| | HBV自限性感染组 | 60 | 23(19.17) | 97(80.83) | 0.694 | 0.155 | 3(5.00) | 17(28.33) | 40(66.67) | 0.785 | 0.554 |
| | 健康对照组 | 38 | 15(19.74) | 61(80.26) | 0.809 | 0.058 | 0(0) | 15(39.47) | 23(60.53) | 0.555 | 1.397 |
| | 合计 | 169 | 68(20.12) | 270(79.88) | | | 6(3.55) | 56(33.14) | 107(63.31) | | |
| 水族 | HBV感染组 | 42 | 15(17.86) | 69(82.14) | | | 2(4.76) | 11(26.19) | 29(69.05) | | |
| | HBV自限性感染组 | 7 | 4(28.57) | 10(71.43) | 0.348 | 0.881 | 0(0) | 4(57.14) | 3(42.86) | 0.317 | 2.631 |
| | 健康对照组 | 18 | 8(22.22) | 28(77.78) | 0.617 | 0.310 | 1(5.56) | 6(33.33) | 11(61.11) | 0.795 | 0.674 |
| | 合计 | 67 | 27(20.15) | 107(79.85) | | | 3(4.48) | 21(31.34) | 43(64.18) | | |

注:P值和χ²值为对照组分别与HBV感染组使用χ²检验比较所得

调节的基因如*IL-10*^[14]、趋化因子*RANTES*基因^[15]等在不同民族之间分布存在差异。本研究对入选研究对象进行民族分群后比较各组之间基因型及等位基因的分布,结果显示,布依族人群中rs3077位点的基因型分布在HBV感染组与健康对照组之间差异有统计学意义($P < 0.05$),提示rs3077位点多态性与HBV感染之间的相关性在布依族人群较明显,而在苗族、水族人群中未见明显相关性。

总之,本研究结果显示个体携带*HLA-DP* rs9277535非-GG基因型、男性携带*HLA-DP* rs3077位点非-TT基因型可能是使机体免受HBV感染的一个保护因素,且不同民族rs3077位点基因型分布存在一定差异。但探寻*HLA*基因与乙肝感染之间的关系需结合该基因上的众多标签位点的研究并以此构建单倍型,在尽量大的样本量基础上进行联合分析才能找到*HLA*基因与乙肝感染之间存在一定关联的相关机制,从而为乙肝的早期预防及治疗提供可靠的理论依据。

利益冲突 无

参 考 文 献

[1] 李玮. *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. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5571.2010.06.030.
Li W. The review of *HLA* genes correlated with hepatitis B virus infection[J]. Qingdao Med J, 2010, 42(6): 444-447. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5571.2010.06.030.

[2] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences[J]. N Engl J Med, 2004, 350(11): 1118-1129. DOI: 10.1056/NEJMra031087.

[3] Kamatani Y, Wattanapokayakit S, Ochi H, et al. A genome-wide association study identifies variants in the *HLA-DP* locus associated with chronic hepatitis B in Asians[J]. Nat Genet, 2009, 41(5): 591-595. DOI: 10.1038/ng.348.

[4] Nishida N, Sawai H, Matsuura K, et al. Genome-wide association study confirming association of *HLA-DP* with protection against chronic hepatitis B and viral clearance in Japanese and Korean[J]. PLoS One, 2012, 7(6): e39175. DOI: 10.1371/journal.pone.0039175.

[5] Migita K, Abiru S, Ohtani M, et al. *HLA-DP* gene polymorphisms and hepatitis B infection in the Japanese population[J]. Transl Res, 2012, 160(6): 443-444. DOI: 10.1016/j.trsl.2012.06.003.

[6] Mbarek H, Ochi H, Urabe Y, et al. A genome-wide association study of chronic hepatitis B identified novel risk locus in a Japanese population[J]. Human Mol Genet, 2011, 20(19): 3884-3892. DOI: 10.1093/hmg/ddr301.

[7] Yan ZH, Tan S, Dan YJ, et al. Relationship between *HLA-DP* gene polymorphisms and clearance of chronic hepatitis B virus infections: Case-control study and meta-analysis[J]. Infect Genet Evol, 2012, 12(6): 1222-1228. DOI: 10.1016/j.meegid.2012.03.026.

[8] Guo XC, Zhang Y, Ji L, et al. Strong influence of human leukocyte antigen (*HLA*)-*DP* gene variants on development of persistent chronic hepatitis B virus carriers in the Han Chinese population[J]. Hepatology, 2011, 53(2): 422-428. DOI: 10.1002/hep.24048.

[9] Hu LM, Zhai XJ, Liu JB, et al. Genetic variants in human leukocyte antigen/*DP-DQ* influence both hepatitis B virus clearance and hepatocellular carcinoma development[J]. Hepatology, 2012, 55(5): 1426-1431. DOI: 10.1002/hep.24799.

[10] Vermehren J, Lötsch J, Susser S, et al. A common *HLA-DPA1* variant is associated with hepatitis B virus infection but fails to distinguish active from inactive Caucasian carriers[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e32605. DOI: 10.1371/journal.pone.0032605.

[11] 苏明宽, 曾勇彬, 陈静, 等. *HLA-DP, DQ* 基因多态性与福建汉族人群乙型肝炎病毒感染及不同结局的关联研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2014, 31(6): 765-769. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2014.06.019.
Su MK, Zeng YB, Chen J, et al. Studies on the association of single nucleotide polymorphisms of *HLA-DP* and *DQ* genes with the outcome of chronic hepatitis B virus infection[J]. Chin J Med Genet, 2014, 31(6): 765-769. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2014.06.019.

[12] Li J, Yang DG, He YW, et al. Associations of *HLA-DP* variants with hepatitis B virus infection in southern and northern Han Chinese populations: a multicenter case-control study[J]. PLoS One, 2011, 6(8): e24221. DOI: 10.1371/journal.pone.0024221.

[13] 里进. *HLA-DP* 多态性与中国南北汉族人群HBV相关性肝病遗传易感性的研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2012.
Li J. Associations between *HLA-DP* genetic variants and HBV-related liver diseases in southern and northern Han Chinese populations[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2012.

[14] 王婵娟, 单可人, 何燕, 等. 贵州彝、瑶族及汉族HBV感染与*IL-10-819*相关性[J]. 中国公共卫生, 2011, 27(1): 54-56. DOI: 10.11847/zgggws2011-27-01-25.
Wang CJ, Shan KR, He Y, et al. Association between *IL-10-819* polymorphism and susceptibility to hepatitis B virus infection in Han, Yi and Yao minority of Guizhou[J]. Chin J Public Health, 2011, 27(1): 54-56. DOI: 10.11847/zgggws2011-27-01-25.

[15] 张婵, 单可人, 何燕, 等. 贵州省侗族、汉族人群乙型肝炎病毒感染结局与趋化因子*RANTES*基因-403 G/A及-28C/G位点多态性研究[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(12): 1279-1282. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.12.019.
Zhang C, Shan KR, He Y, et al. Study on the association between *RANTES*-403 G/A as well as -28C/G gene polymorphism and their susceptibility to the hepatitis B virus infections in Dong and Han ethnicities in Guizhou, China[J]. Chin J Epidemiol, 2012, 33(12): 1279-1282. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.12.019.

(收稿日期:2015-08-03)
(本文编辑:万玉立)