

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.01.001

新疆维吾尔族、汉族慢性乙型肝炎患者 HLA-DQA1 基因多态性研究*

杨 丽¹,李 真²,徐菲莉^{1△}

(1. 新疆医科大学附属中医医院临床检验中心,乌鲁木齐 830000;
2. 新疆维吾尔自治区第六人民医院检验科,乌鲁木齐 830000)

[摘要] **目的** 探讨人类白细胞抗原-DQA1(HLA-DQA1)基因多态性与新疆维吾尔族(以下简称维族)、汉族慢性乙型肝炎患者遗传易感性的关系,找寻新疆维族与汉族慢性乙型肝炎患者乙型肝炎病毒(HBV)感染的易感基因和拮抗基因及维、汉族之间 HLA-DQA1 基因型差异。**方法** 选择乙型肝炎组患者 182 例(维族 102 例,汉族 80 例),健康对照组 163 例(维族 85 例,汉族 78 例);根据乙型肝炎患者血清 HBV DNA 病毒载量的不同分为高复制组和低复制组;根据血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平分为 ALT 正常组和 ALT 异常组。PCR-序列特异性引物(PCR-SSP)法检测 HLA-DQA1 * 0102、-DQA1 * 0104、-DQA1 * 0201、-DQA1 * 0301、-DQA1 * 0302、-DQA1 * 0501 等 6 个等位基因的频率分布;采用酶促反应法检测 ALT;PCR 检测 HBV DNA。**结果** 维族乙型肝炎患者组、ALT 异常组、HBV DNA 高复制组与健康对照组比较-DQA1 * 0301、-DQA1 * 0501 基因频率差异有统计学意义($P<0.05$)。汉族乙型肝炎患者 ALT 异常组、HBV DNA 高复制组与健康对照组基因频率比较-DQA1 * 0102、-DQA1 * 0201、-DQA1 * 0301 差异有统计学意义($P<0.05$)。HBV DNA 高复制组与低复制组等位基因-DQA1 * 0102 比较差异有统计学意义($P<0.05$)。HBV DNA 低复制组、ALT 正常组与健康对照组中 HLA-DQA1 * 0201 位点基因比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。维族与汉族慢性乙型肝炎患者 HLA-DQA1 等位基因频率比较,-DQA1 * 0102、-DQA1 * 0301 基因频率差异有统计学意义($P<0.05$)。维族与汉族健康对照 HLA-DQA1 等位基因频率比较,-DQA1 * 0201、-DQA1 * 0501 基因频率差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 维族人群中 HLA-DQA1 * 0501 为 HBV 感染拮抗基因,-DQA1 * 0301 为易感基因。汉族人群中 HLA-DQA1 * 0102、-DQA1 * 0301、-DQA1 * 0302 为 HBV 感染易感基因,-DQA1 * 0201 为拮抗基因。

[关键词] 人白细胞抗原;DQA1;维吾尔族;汉族;肝炎,乙型,慢性

[中图分类号] RH2.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)01-0001-04

Study on the polymorphism of HLA-DQA1 gene in hepatitis B patients of Uygur and Han nationality lived in Xinjiang region*

Yang Li¹,Li Zhen²,Xu Feili^{1△}

(1. Centre of Clinical Laboratory, Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the Sixth People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relation between the human leucocytes antigen-DQA1(HLA-DQA1) alleles polymorphism and the Uygur Han nationality hepatitis B patients in Xinjiang and the genetic susceptibility healthy controls, which is provide some important clues to seek the susceptible genes and disease-resistant genes of HBV infection for Uygur and Han nationality hepatitis B patients. **Methods** HLA-DQA1 alleles of 182 cases of the Hepatitis B patients and 163 people were compared with HBV DNA and ALT level. HLA-DQA1 * 0102, -DQA1 * 0104, -DQA1 * 0201, -DQA1 * 0301, -DQA1 * 0302, -DQA1 * 0501 genes frequency are detected with PCR-SSP. **Results** Compared the Uygur hepatitis B patients ALT abnormal and HBV DNA high copy quantity group with healthy controls group in allele's frequency analysis found that HLA-DQA1 * 0301, -DQA1 * 0501 genes had statistic significance($P<0.05$). Compared the Han nationality hepatitis B patients ALT abnormal and HBV DNA high copy quantity group with healthy controls group in allele's frequency analysis, It was found that HLA-DQA1 * 0102, -DQA1 * 0201, -DQA1 * 0301 genes difference had statistic significance($P<0.05$). HLA-DQA1 * 0102 had the statistic significance between high and low copy quantity groups($P<0.05$). Compared the Han nationality hepatitis B patients ALT normal and low copy quantity group with healthy controls group in allele's frequency analysis, It was found that HLA-DQA1 * 0201 genes had statistic significance($P<0.05$). HLA-DQA1 * 0102, -DQA1 * 0301 had statistic significance between the Han and Uygur nationality for HBV patients($P<0.05$); HLA-DQA1 * 0201, -DQA1 * 0501 had statistic significance between the Han and Uygur nationality for healthy people($P<0.05$). **Conclusion** HLA-DQA1 * 0501 is the protected gene of Uygur hepatitis B patients ; -DQA1 * 0301 is the susceptibility gene. The Han nationality hepatitis B patients group HLA-DQA1 * 0102, -DQA1 * 0301, -DQA1 * 0302 is the susceptibility genes and -DQA1 * 0201 is the Antagonism gene.

[Key words] HLA antigens; DQA1; Uygur nationality; Han nationality; hepatitis B, chronic

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2013211A117)。 作者简介:杨丽(1978—),副主任检验师,硕士,主要从事临床免疫学研究。 △ 通讯作者, E-mail: XFL6284@163.com。

我国是一个乙型肝炎大国,感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)可引起自限性感染、无症状病毒携带以及慢性肝炎、乃至肝硬化和肝癌等不同转归。不同民族、性别、地域、饮食的差异致使感染 HBV 的概率不同,疾病的转归也不同。这些不同的感染结局除了与病毒本身的因素有关外,更重要的是由于不同个体对 HBV 所产生的免疫反应不同。人类白细胞抗原(HLA)与 HBV 感染后的免疫反应有着密切的关系。本研究从新疆维吾尔族(以下简称维族)、汉族 HBV 感染与 HLA-DQA1 基因频率表达来研究不同民族间遗传易感性的关系,寻找新疆维族与汉族乙型肝炎患者 HBV 感染的易感基因和拮抗基因及维、汉族之间 HLA-DQA1 基因的区别。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 3~12 月在新疆医科大学附属医院及新疆维吾尔自治区第六人民医院肝病科就诊的 182 例乙型肝炎患者,包括维族 102 例和汉族 80 例;同时收集体检人员(健康对照者)163 例,包括维族 85 例和汉族 78 例。维族人群平均年龄(37.36±13.47)岁,汉族人群平均年龄(38.78±11.50)岁,将受试者分为 4 组,即维族乙型肝炎病例组(G1)与健康对照组(H1),汉族乙型肝炎病例组(G2)与健康对照组(H2);依据 HBV DNA 定量结果把 G1、G2 组分为高复制组(G1A、G2A)和低复制组(G1B、G2B)(≥10⁵ copy/mL 为高复制量;<10⁵ copy/mL 为低复制量组);依据丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平是否异常(>40 U/L 为异常)把 G1、G2 组分为 ALT 异常组(G1C、G2C)与正常组(G1D、G2D)。诊断标准:参考 2010 年中华医学会肝病学会及中华医学会感染病分会制订的《慢性乙型肝炎防治指南》作为慢性乙型肝炎的诊断标准。两民族间年龄、性别比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 采用日本奥林巴斯 2700 全自动生化仪对待测血清进行 ALT 检测,使用酶促反应法,参考值范围为 0~40 U/L。上海科华生物有限公司提供酶联免疫吸附法(ELISA)检测试剂检测 HbsAg、HbsAb、HbeAg、HbeAb、HbcAb、HCV 抗体;ABI 7300 PCR 扩增仪进行 HBV DNA 定量检测,参考值范围为:<1×10³ copy/mL,检测结果:≥1×10³ copy/mL 为阳性,为方便统计分析检测结果取对数进行计算。

1.2.2 PCR-序列特异性引物(PCR-SSP)技术进行 HLA-DQA1 基因多态性的检测,根据不同地区人群乙型肝炎与 HLA-DQA1 等位基因多态性的关联性差异进行 HLA-DQA1 等位基因位点的确立,设计了 6 条 SSP,引物由上海生工生物工程公司合成。

1.2.3 使用 1.5%琼脂糖凝胶进行 PCR 产物电泳,电泳后的凝胶放置在 Biosens SC720 凝胶成像系统下采集图像并记录分析。

1.3 统计学处理 等位基因频率采用直接计数法计算各等位基因的基因型频率。组间等位基因型频率的比较采用 SPSS17.0 统计软件进行 *t* 检验、 χ^2 检验,根据每一等位基因出现的人数计算该等位基因的阳性频率,利用基因频率估算式(阳性频率/2),计算各等位基因频率(AF),比较乙型肝炎病例组与健康对照组间各等位基因频率的差异,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HLA-DQA1 等位基因扩增产物电泳分析 见图 1、2。

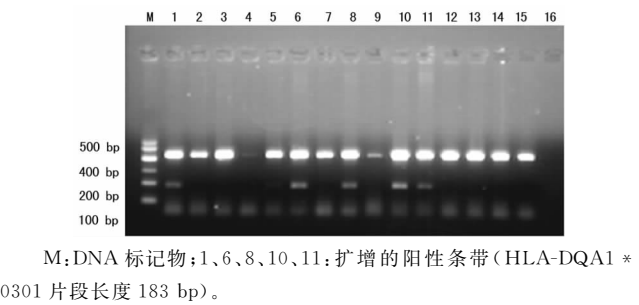


图 1 PCR-SSP 测定 HLA-DQA1 * 0301 等位基因在维族、汉族病例组特异性扩增产物电泳图谱

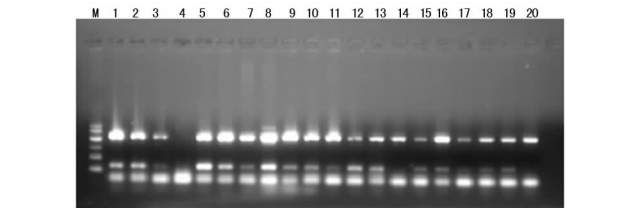


图 2 PCR-SSP 测定 HLA-DQA1 * 0302 等位基因在维族、汉族病例组特异性扩增产物电泳图谱

2.2 乙型肝炎病例组与健康对照组 HLA-DQA1 等位基因频率分布比较 维族乙型肝炎病例组中 HLA-DQA1 * 0501 频率明显低于健康对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05);考虑可能为维族 HBV 感染的拮抗基因。汉族乙型肝炎病例组与汉族健康对照组 HLA-DQA1 等位基因频率分布差异无统计学意义(*P*>0.05);维族与汉族乙型肝炎患者 HLA-DQA1 等位基因频率比较,汉族以-DQA1 * 0102 为主,维族以-DQA1 * 0301 为主;维族与汉族健康对照 HLA-DQA1 等位基因频率比较,汉族以-DQA1 * 0201 为主,维族以-DQA1 * 0501 为主;差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 维、汉族慢性乙型肝炎病例组比较及与健康对照组 HLA-DQA1 等位基因频率比较

DQA1	G1		H1		G2		H2	
	<i>n</i>	AF(%)	<i>n</i>	AF(%)	<i>n</i>	AF(%)	<i>n</i>	AF(%)
102	16	0.078 ^a	16	0.094	48	0.296	32	0.188
104	12	0.058	15	0.088	8	0.049	12	0.071
201	16	0.078	12	0.071 ^a	17	0.105	47	0.276
301	76	0.372 ^a	25	0.147	25	0.154	10	0.059
302	12	0.058	8	0.047	11	0.068	10	0.059
501	4	0.020 ^b	57	0.335 ^a	29	0.179	23	0.135

^a:*P*<0.05,G1 与 G2 比较;^b:*P*<0.05,G1 与 H1 比较;*n*:等位基因阳性数;AF:等位基因频率。

2.3 汉族 HBV 患者 ALT 水平、HBV DNA 水平比较 见表 2。

2.3.1 汉族 HBV 患者 ALT 异常、HBV DNA 高复制组与汉族健康对照组的等位基因频率对比发现 HLA-DQA1 * 0102、-DQA1 * 0201、-DQA1 * 0301 位点等位基因频率,差异有统计学意义(*P*>0.05)。

2.3.2 汉族 HBV 患者 ALT 正常组与汉族健康对照组的等位基因频率对比发现 HLA-DQA1 * 0102、-DQA1 * 0201、-DQA1 * 0302

表 2 汉族乙型肝炎患者 ALT 异常组、正常组及健康对照组的频率分布比较

DQA1	G2A		G2B		G2C		G2D		H2	
	<i>n</i>	AF(%)	<i>n</i>	AF(%)	<i>n</i>	AF(%)	<i>n</i>	AF(%)	<i>n</i>	AF(%)
102	28	0.378 ^{ab}	20	0.227	25	0.357 ^{ab}	48	0.522 ^a	32	0.188
104	3	0.040	5	0.057	4	0.057	8	0.087	12	0.071
201	7	0.095 ^a	11	0.125 ^a	10	0.143 ^a	17	0.185 ^a	47	0.276
301	13	0.176 ^a	11	0.125	14	0.200 ^a	10	0.109	10	0.059
302	11	0.149 ^a	8	0.090	4	0.057 ^b	11	0.119 ^a	10	0.059
501	29	0.392	14	0.159	10	0.143	29	0.315	23	0.135

n:等位基因阳性数;^a:*P*<0.05,G2A、G2B、G2C、G2D 分别与 H2 比较;^b:*P*<0.05,G2A 与 G2B、G2C 与 G2D 比较;AF:等位基因频率。

表 3 HLA-DQA1 等位基因频率在维族乙型肝炎病例组、健康对照组中的比较

DQA1	G1A		G1B		G1C		G1D		H1	
	<i>n</i>	AF(%)	<i>n</i>	AF(%)	<i>n</i>	AF(%)	<i>n</i>	AF(%)	<i>n</i>	AF(%)
102	10	0.104	6	0.056	10	0.102	6	0.057	16	0.094
104	4	0.042	8	0.074	6	0.061	6	0.057	15	0.088
201	10	0.104	6	0.056	8	0.082	8	0.075	12	0.071
301	37	0.385 ^a	39	0.361 ^a	37	0.378 ^a	39	0.368 ^a	25	0.147
302	6	0.063	6	0.056	8	0.082	4	0.038	8	0.047
501	29	0.392	2	0.019 ^a	1	0.010 ^a	3	0.028 ^a	57	0.335

^a:*P*<0.05,G1A、G1B、G1C、G1D 分别与 H1 比较;*n*:等位基因阳性数;AF:等位基因频率。

位点基因差异有统计学意义(*P*<0.05)。

2.3.3 汉族 HBV 患者 ALT 正常组与异常组的等位基因频率对比 HLA-DQA1 * 0102、-DQA1 * 0302 位点基因差异有统计学意义(*P*<0.05),对于汉族 HBV 感染的患者-DQA1 * 0102、-DQA1 * 0302 等位基因频率与肝脏损伤呈负相关。

2.3.4 汉族 HBV DNA 高复制组、低复制组与汉族健康对照组及 HBV DNA 高复制组与低复制组的等位基因频率对比 HLA-DQA1 * 0102、-DQA1 * 0201、-DQA1 * 0301、-DQA1 * 0302 基因差异有统计学意义(*P*<0.05),考虑-DQA1 * 0102、-DQA1 * 0301、-DQA1 * 0302 等位基因容易引起病毒的复制,尤其-DQA1 * 0102 等位基因;-DQA1 * 0201 考虑为拮抗基因,不易引起病毒的复制。

2.4 HLA-DQA1 等位基因频率在维族乙型肝炎组与健康对照组比较 维族乙型肝炎患者(HBV DNA 高复制组、低复制组;ALT 正常组、异常组)分别与维族健康对照组的等位基因频率对比发现 HLA-DQA1 * 0301、-DQA1 * 0501 基因频率差异有统计学意义(*P*<0.05),考虑-DQA1 * 0301 为维族 HBV 感染的易感基因;-DQA1 * 0501 抑制病毒的复制,为拮抗基因,见表 3。

3 讨 论

乙型肝炎是一种世界性的传染性疾病,现已成为全世界长期且重点防治的疾病之一。不同国家、不同地区、不同社会群体的 HBV 感染率差异很大。我国一般人群的乙型肝炎表面抗原阳性率为 7.18%。慢性化是 HBV 感染后常见的临床转归,HBV 感染慢性化发生机制非常复杂。近几年免疫易感基因或耐受基因对传染性疾病影响作用的研究越来越受到研究者的关注^[1-3]。吴健林等^[4]发现 HLA-DRB1 * 11 等位基因可能是广西肝癌高发区原发性肝癌发生的拮抗基因,其缺失可能是导致广西肝癌高发区肝癌家族聚集性的原因之一。新疆地

区以维族为主,维族人口 HBsAg 携带率为 1.48%,携带者之间无显著年龄、性别差异,而汉族人口 HBsAg 携带率为 5.22%,男性为 5.6%,女性为 4.4%,存在年龄、性别明显差异,男性高于女性^[5]。人类主要组织相关性抗原 HLA-Ⅱ类分子与大量遗传性、传染性疾病发病、临床转归间有一定的相关性,且与人群对 HBV 的易感性及 HBV 变异有关^[6-7]。

HLA-DQA1 基因随着地域、人种、群体的不同而具有多态性。美国黑人人种 HBV 持续感染仅与 HLA-Ⅱ类基因 HLA-DQA1 * 0501 及单倍体-DQA1 * 0501 有关^[8]。我国重庆地区以亚洲人种为主,慢性乙型肝炎患者以 HLA-DQA1 * 0501 等位基因为主;急性乙型肝炎以 HLA-DQA1 * 0301 基因为主,且频率明显高于慢性乙型肝炎组^[9]。我国以汉族人群为主,且 HLA-DQA1 基因频率分布是以 HLA-DQA1 * 0301 基因频率最高。而在新疆地区发现健康人群汉族以 HLA-DQA1 * 0201 频率最高,维族以 HLA-DQA1 * 0501 频率最高,与我国其他地域分布特点不同,考虑新疆特殊的生活环境,存在着南北方的差异;维族遗传背景、生活习惯及饮食结构的不同均可能导致新疆汉族与维族免疫结构及功能的差异,HLA-DQA1 等位基因频率具有不同的分布特点;新疆汉族人群中内地迁入人员较多,当地与内地汉族之间的广泛联姻,后代的繁衍,引起遗传背景的改变,汉族人群 HLA 基因型出现变化,可能导致了内地与新疆汉族人群 HLA 基因型的差别。

近年来国内外研究 HLA-DQA1 基因多态性与 HBV 感染结局具有相关性,是 HBV 感染及不同临床结局的重要宿主免疫遗传因素;携带-DQA1 * 0102 者降低乙型肝炎慢性化发生的风险,而携带-DQA1 * 0201 者增加乙型肝炎慢性化发生的风险;-DQA1 * 0102 等位基因可能是慢性 HBV 感染的抗病基因^[10-12]。HLA -DQA1 * 0501 是慢性乙型肝炎的易感基因,增加 HBV 慢性化的风险性^[13]。DQA1 * 0103 可能是广西壮族

慢性乙型病毒性肝炎患者易感基因,-DQA1 * 0102 可能是保护基因^[14]。中国北方汉族乙型肝炎人群 HLA-DQA1 * 0302 等位基因增加 HBV 感染慢性化发生的风险^[15]。

本研究认为 HLA-DQA1 * 0102、-DQA1 * 0301、-DQA1 * 0302 是汉族易感基因,并可促进肝脏的损伤,病毒载量呈高复制状态,加速了乙型肝炎患者慢性化及疾病的严重化;-DQA1 * 0201 为抗病基因,可减缓 HBV 慢性化及肝脏损伤程度。HLA-DQA1 * 0501 为新疆维族保护基因;-DQA1 * 0301 为新疆维族易感基因,病毒载量呈高复制状态,促进 HBV 感染肝脏的损伤。不同地域汉族的易感基因与抗病基因的不同,要求不同地域的临床医生要针对不同地域的易感与抗病基因准确的判断乙型肝炎患者病情、转归,早期制订治疗方案,及早使用抗病毒药物治疗以避免慢性化风险。-DQA1 * 0301 为新疆维、汉两族共同易感基因,考虑他们生活在同样的生活环境,生活环境在 HBV 易感及抗病基因的影响中具有重要的作用,在以后的研究中应分地域环境的相关因素进行研究,找出其中差别;另一方面少部分维族与汉族的通婚及维族在内地长时间生活,生活环境及饮食习惯的改变可能导致维族基因型改变,引起维、汉民族具有共同的易感基因。而 HLA-DQA1 * 0501 为新疆维族保护基因,考虑相同起源、遗传背景、生活习惯的人群是否具有相同的保护基因,进一步印证种族间出现的差异。研究结果不同说明 HLA 基因多态性存在民族和区域的差别,民族的遗传背景及饮食结构、地域的差别。

本课题前期研究发现,新疆维族、汉族初次就诊 HBeAg 阳性乙型肝炎患者中伴有肝功能损害的患者 HBV DNA 高复制组汉族肝功能损害程度高于维族。本研究进一步发现汉族 HLA-DQA1 * 0102、-DQA1 * 0301、-DQA1 * 0302、-DQA1 * 0201 及维族-DQA1 * 0301、-DQA1 * 0501 与 ALT 水平及 HBV DNA 存在着一定的相关性,维汉民族乙型肝炎患者、健康人群基因型比较,维族-DQA1 * 0301 为易感基因,-DQA1 * 0501 为拮抗基因;汉族-DQA1 * 0102、-DQA1 * 0301 为易感基因,-DQA1 * 0201 为拮抗基因;通过监测 HLA-DQA1 * 0102、-DQA1 * 0201、-DQA1 * 0301、-DQA1 * 0302 及-DQA1 * 0501,有利于预防慢性乙型肝炎的发生,对于我国乙型肝炎大国的现状有所改观,可能控制 HBV 的感染率;有利于判断病情的发展和肝损伤的程度,及早判断疾病的转归,通过个体化治疗提高免疫基因在 HBV 感染时对抗病毒对人体的损伤。

本研究通过 HBV 患者及健康人群基因频率的研究来判断易感基因与抗病基因,选择基因数较少,需进一步增加相关基因数;突变基因未进行统计研究,目前抗病毒药物长期使用易导致基因的变异,需进一步使用基因碱基序列的测定明确到单碱基序列,以针对基因的碱基序列的变异进行针对性抗病毒药物的研发及临床应用。

参考文献

[1] Frodsham AJ. Host genetics and the outcome of hepatitis B viral infection[J]. Transpl Immunol, 2005, 14 (3/4): 183-186.

[2] 李迎杰. 乙型肝炎肝硬化与 HLA-DRB1 等位基因的关联

性研究[D]. 长春: 吉林大学, 2008.

[3] Owada T, Matsubayashi K, Sakata H, et al. Interaction between desialylated hepatitis B virus and asialoglycoprotein receptor on hepatocytes may be indispensable for viral binding and entry[J]. J Viral Hepat, 2006, 13(1): 11-18.

[4] 吴健林, 吴继周, 韦颖华, 等. HLA-DRB1 * 07/09/11 等位基因对广西肝癌高发区肝癌家族聚集性的影响[J]. 应用预防医学, 2013, 19(4): 193-198.

[5] 库热西江·托呼提, 哈木拉提·吾甫尔, 张利占, 等. 和田地区维吾尔族, 汉族人群 HBsAg 携带率的流行病学调查分析[J]. 第一军医大学学报, 2004, 24(11): 1287-1288.

[6] Shen T, Yan XM, Zou YL, et al. Virologic characteristics of hepatitis B virus in patients infected via maternal-fetal transmission[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14 (37): 5674-5682.

[7] Xu YY, Yu JY, Zhong YW, et al. Association between the frequency of class II HLA antigens and the susceptibility to intrauterine infection of hepatitis B virus[J]. Int J Biol Sci, 2008, 4(2): 111-115.

[8] Pajewski NM, Parker SD, Poland GA, et al. The role of HLA-DR-DQ haplotypes in variable antibody responses to anthrax vaccine adsorbed[J]. Genes Immun, 2011, 12 (6): 457-465.

[9] 蒋业贵, 王宇明. 乙型肝炎患者人类白细胞抗原-DRB1、-DQA1、-DQB1 等位基因多态性分析[J]. 中华流行病学杂志, 2004, 25(4): 337-340.

[10] 陈冬梅, 高冀荣, 都特, 等. HLA-DQA1 基因多态性与 HBV 感染结局相关[J]. 基础医学与临床, 2006, 26(5): 494-498.

[11] 刘春涛. HLA-DQA1、-DQB1 等位基因多态性与慢性 HBV 感染、乙型肝炎肝硬化及乙肝后肝癌的关系[D]. 济南: 山东大学, 2007.

[12] 卢亮平, 李兴旺, 曾宪嘉, 等. 组合分析法探讨 HLA-DRB1、-DQA1 等位基因与乙型肝炎病毒感染结局的关系[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2007, 27(8): 696-700.

[13] 蒋业贵, 王宇明. 乙型肝炎患者人类白细胞抗原-DRB1、-DQA1、-DQB1 等位基因多态性分析[J]. 中华流行病学杂志, 2004, 25(4): 337-340.

[14] 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): 230-233.

[15] 卢亮平, 刘英, 李兴旺, 等. 中国北方汉族人群白细胞抗原 DRB1 及 DQA1 区基因多态性与乙型肝炎病毒感染结局的关系[J]. 中国医学科学院学报, 2006, 2(2): 134-142.