

- [6] Xu X, Chen H, Ling BY, et al. Extracellular signal-regulated protein kinase activation in spinal cord contributes to pain hypersensitivity in a mouse model of type 2 diabetes [J]. *Neurosci Bull*, 2014, 30(1): 53-66.
- [7] Singh DK, Winocour P, Farrington K. Oxidative stress in early diabetic nephropathy: fueling the fire [J]. *Nature Rev Endocrinol*, 2011, 7(3): 176-184.
- [8] Tang D, Kang R, Zeh HJ, et al. High-mobility group box 1, oxidative stress, and disease [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(7): 1315-1335.
- [9] Ren PC, Zhang Y, Zhang XD, et al. High-mobility group box 1 contributes to mechanical allodynia and spinal astrocytic activation in a mouse model of type 2 diabetes [J]. *Brain Res Bull*, 2012, 88(4): 332-337.
- [10] Marchand F, Perretti MS. Role of the immune system in chronic pain [J]. *Nature Rev Neurosci*, 2005, 6(7): 521-532.
- [11] Tsuda M, Inoue K, Salter MW. Neuropathic pain and spinal microglia: a big problem from molecules in "small" glia [J]. *Trends Neurosci*, 2005, 28(2): 101-107.
- [12] Zychowska M, Rojewska E, Kreiner G, et al. Minocycline influences the anti-inflammatory interleukins and enhances the effectiveness of morphine under mice diabetic neuropathy [J]. *J Neuroimmunol*, 2013, 262(1/2): 35-45.
- [13] Talbot S, Chahmi E, Dias JP, et al. Key role for spinal dorsal Horn microglial kinin B1 receptor in early diabetic pain neuropathy [J]. *J Neuroinflammation*, 2010, 7(1): 36-51.
- [14] Wodarski R, Clark AK, Grist J, et al. Gabapentin reverses microglial activation in the spinal cord of streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Eur J Pain (London, England)*, 2009, 13(8): 807-811.
- [15] Fan H, Gong N, Li TF, et al. The non-peptide GLP-1 receptor agonist WB4-24 blocks inflammatory nociception by stimulating β -endorphin release from spinal microglia [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(1): 64-79.
- [16] Toth CC, Jedrzejewski NM, Ellis CL, et al. Cannabinoid-mediated modulation of neuropathic pain and microglial accumulation in a model of murine type I diabetic peripheral neuropathic pain [J]. *Mol Pain*, 2010, 6(11): 4171-4183.
- [17] Shi L, Zhang HH, Hu J, et al. Purinergic P2X receptors and diabetic neuropathic pain [J]. *Sheng Li Xue Bao*, 2012, 64(5): 531-542.
- [18] Crown ED. The role of mitogen activated protein kinase signaling in microglia and neurons in the initiation and maintenance of chronic pain [J]. *Exp Neurol*, 2012, 234(2): 330-339.
- [19] Daulhac L, Maffre V, Mallet C, et al. Phosphorylation of spinal N-methyl-d-aspartate receptor NR1 subunits by extracellular signal-regulated kinase in dorsal horn neurons and microglia contributes to diabetes-induced painful neuropathy [J]. *Eur J Pain*, 2011, 15(2): e1-169.
- [20] Wang D, Couture R, Hong Y. Activated microglia in the spinal cord underlies diabetic neuropathic pain [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 728(1): 59-66.
- [21] Morgado C, Pereira-Terra P, Cruz CD, et al. Minocycline completely reverses mechanical hyperalgesia in diabetic rats through microglia-induced changes in the expression of the Potassium chloride co-transporter 2 (KCC2) at the spinal cord [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(2): 150-159.
- [22] Bishnoi M, Bosgraaf CA, Abooj M, et al. Streptozotocin-induced early thermal hyperalgesia is Independent of glycemic state of rats: role of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) and inflammatory mediators [J]. *Mol Pain*, 2011, 7(2): 52-62.
- [23] Pabreja K, Dua K, Sharma S, et al. Minocycline attenuates the development of diabetic neuropathic pain: possible anti-inflammatory and anti-oxidant mechanisms [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 661(1/2/3): 15-21.
- [24] Ming L, Kaijun L, Changxi Y, et al. Puerarin alleviates neuropathic pain by inhibiting neuroinflammation in spinal cord [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014(7): 485927-485935.
- [25] Suzuki N, Hasegawa-Moriyama M, Takahashi Y, et al. Lidocaine attenuates the development of diabetic-induced tactile allodynia by inhibiting microglial activation [J]. *Anesth Analg*, 2011, 113(4): 941-946.

(收稿日期: 2015-06-23 修回日期: 2015-10-14)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.06.037

昼夜节律与肺部疾病关系的研究进展*

陈 骋 综述, 洪志鹏[△] 审校

(昆明医科大学第一附属医院胸外科, 云南昆明 650032)

[关键词] 昼夜节律; 肺纤维化; 肺肿瘤; 发病机制

[中图分类号] R602

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)06-0828-04

昼夜节律普遍存在于各种生物体, 参与许多生命活动。生活节奏的加快使人体昼夜节律的破坏日趋严重, 随之产生各种

* 基金项目: 云南省科技计划项目(2010CD160)。 作者简介: 陈骋(1980—), 在读博士研究生, 主要从事肺癌基础研究。 [△] 通讯作者,

严重疾病。近年来的多项研究发现昼夜节律与哮喘、肺癌等多种肺部疾病发生、发展相关。本文重点就昼夜节律与肺纤维化、肺肿瘤的关系进行综述。

1 昼夜节律与机体功能

生物体的许多行为、生理、细胞及分子过程都呈现 24 h 的节律变化,直接或间接的受内部生物钟调控,使机体通过有效地参与和应对以适应内外环境的变化。昼夜节律受环境因素诱发并与其同步,但即便缺乏外部刺激,这些节律也依然存在。昼夜节律的基本分子机制就是生物钟基因及其蛋白产物构成的转录-翻译反馈回路。生物钟基因的这种负反馈循环构成人体内精确的内源性“分子钟”,在无外界信号影响时,以近于 24 h 的周期自激进行。细胞内高达 10% 的基因组,在 RNA 水平以昼夜协调的方式表达,且具有组织特异性^[1]。昼夜生物钟调控细胞增殖、凋亡、DNA 修复、代谢、解毒及 DNA 损伤反应等细胞过程^[2]。生物钟基因的改变将可能干扰这种节律调控,引发自主性生物钟相位的改变^[2],导致以上细胞过程的异常,进而可能产生冠心病、抑郁症等多种疾病及肿瘤发生^[1,3]。因此,昼夜节律紊乱可能是疾病发病机制的重要因素。

2 昼夜节律与肺功能的关系

研究发现,在肺组织中,共有 646 个基因显示统计学意义的循环振荡^[4]。其中,约 65% 基因表达峰值出现在啮齿类动物无活动及无进食的光照期,这点与其他外周组织明显不同;约 26% 基因表达峰值出现在黑暗期,其中绝大多数出现在黑暗早期^[4]。另外,在肺组织中,许多生物钟相关基因及钟控转录因子基因的表达也显现昼夜节律样振荡^[5]。在支气管及肺等所有呼吸道组织中,周期基因 1(period 1, per1)、Per2、脑-骨骼肌 ARNT 样基因-1 (brain and muscle ARNT-like-1, Bmal1)、钟基因 (Clock) 等核心生物钟基因及 DNA 结合蛋白基因等钟控基因的表达均呈现明显节律性^[5]。此外,毒蕈碱乙酰胆碱受体基因 2、4 也以昼夜节律样方式表达,并且胆碱能神经刺激可以通过毒蕈碱乙酰胆碱受体 3 促进雪貂气管黏液分泌,该受体水平的昼夜提高可能会导致夜间黏液分泌的增多^[6]。因此,有研究强烈认为气道黏膜下腺体黏蛋白的分泌过程受昼夜节律系统的调控,迷走神经可能是呼吸道昼夜时间信号从下丘脑视交叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN) 主时钟到外周生物钟的主要传输路径;夜间黏液分泌增加可能是由于毒蕈碱受体表达增加及夜间迷走神经活性增强所致^[5]。呼吸道外周昼夜节律振荡的存在也解释了有关大鼠脑部 SCN 损伤后氧气消耗速率和呼吸商值节律将消失的现象。乙酰胆碱神经传递的昼夜变化等研究结果扩展了学者们对于哮喘及呼吸道疾病病理生理的认识。肺通气功能、功能残气量、肺气道阻力、用力呼气量和呼气流速峰值等肺功能均被发现呈现规律的振荡性及明显的昼夜变化^[7-8]。小鼠慢性时差后其肺组织生物钟基因的表达异常,肺功能也发生了明显改变^[7]。有关肺功能及呼吸过程的人类研究也显示周期节律性^[9-10]。在慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary diseases, COPD) 患者中,如第 1 秒用力呼气量、用力肺活量及最大呼气压等反映肺功能及呼吸肌功能的各项指数下午数值均明显低于早晨^[10]。此外,肺上皮细胞可节律性控制肺组织内中性粒细胞的聚集,从而维持肺部抗感染的功能^[9,11]。所以,肺组织生物钟基因表达的昼夜调控,是维持正常肺功能所必需的^[7],这种调控受干扰可能是肺部疾病的病因或影响因素^[4,8]。

3 昼夜节律与肺部疾病的关系

3.1 肺部疾病的昼夜节律性表现 许多呼吸道疾病症状的发

作也和呼吸功能一样,与一天中某个特殊时段相关。哮喘患者中,嘶哑多于清晨发作,而气促、喘息、胸闷及黏膜分泌物增多等重要症状常于无活动的深夜时发生或加重;虽然其机制复杂,但推测支配呼吸的自主神经通过迷走神经在呼吸症状发作的昼夜管理方面发挥了重要作用^[12],夜间迷走神经的活性增加可能触发了这些病理生理活动。此外,急性肺损伤 (acute lung injury, ALI)、COPD、肺动脉高压和肺癌等常见肺部疾病,其症状也显示昼夜节律样改变^[12],其机制可能是大量信号分子间平衡被异物、免疫、细胞周期调控受损及其他因素扰乱所致。

3.2 昼夜节律与肺纤维化的关系 研究发现,包括特发性肺纤维化、肺泡纤维化及 COPD 等多种慢性肺疾病都存在不同程度的肺组织纤维化。香烟烟雾可能是导致肺纤维化等多种肺部疾病的重要病因,其主要通过干扰肺功能或影响生物节律环路相关基因表达的调控而改变肺的正常生物节律,促进病变发展^[13]。该结论可作为香烟烟雾导致的肺纤维化及肺肿瘤形成机制的重要补充。在各种肺纤维化病变的肺组织中,转录因子 NF-E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor, Nrf2) 蛋白 NRF2 的表达变化及谷胱甘肽代谢提高了肺组织中蛋白质羰基水平,可能是包括特发性肺纤维化、肺泡纤维化及 COPD 等肺纤维化疾病的中心特征^[14]。遗传变异或老化等所致的昼夜节律失调可能与 NRF2 介导的抗氧化防御节律活性相关,增加氧化损伤;并且,一旦肺纤维化发生,则无法恢复其表型。当前以降低肺纤维化疾病进展为主要目的的治疗方法常常无效^[14]。机体对于氧化损伤及肺纤维化易感性的正性反应呈现每日节律性变异^[15]。昼夜节律转录因子 CLOCK 及 BMAL1 是通过时间性调控 Nrf2 基因启动子的 E 盒子元件而正性调控 Nrf2 的转录;NRF2 蛋白以昼夜节律的方式累积并促进一系列涉及谷胱甘肽代谢的关键性抗氧化基因的昼夜节律性转录^[14-15]。因此,有必要考虑生物钟对于肺纤维化治疗的作用机制,包括时控的给药管理。另外,肺泡纤维化、COPD、哮喘、ALI 及肺炎等多种肺疾病,也都存在过度的、不可控的炎症及固有免疫反应。编码炎性分子的基因,包括趋化因子配体、肿瘤坏死因子配体超家族成员 10 及其他因子,在肺部的表达均呈现昼夜节律样震荡,这点表明分子生物钟能直接或间接的调控器官免疫反应^[4,11]。并且,涉及异生物质代谢的基因,在肺组织中的表达也显示了类似振荡。异生物质主要通过呼吸过程进入机体,在黑暗及活动期更为明显;或者通过消化系统途径,该途径也主要发生在夜间啮齿类动物黑暗或活动期^[4,11,16]。比如,在肺组织中,细胞色素 P-450 酶 2a3 的表达峰值位于黑暗早期,其参与多种空气源性致毒物及异生物质的代谢,包括香烟烟雾产生的化合物^[4,16]。

3.3 昼夜节律与肺肿瘤的关系 在昼夜节律紊乱人群中,包括肺癌等多种肿瘤的发病率明显升高,比如长期昼夜班转换的女护士,其小细胞肺癌发生率明显高于昼夜节律正常者^[17]。研究发现,在肺组织中共有 271 个基因不同程度的调控或参与不同类型肿瘤的发病机制,其表达显现节律振荡性,其中部分基因是肺癌的潜在治疗靶点及肿瘤生物标志^[4]。因表观遗传改变导致的肿瘤抑制基因表达沉默是人类许多恶性肿瘤形成的一个早期事件,包括非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)^[18-19]。Per1 是调控昼夜节律的核心基因之一,其在正常肺组织中高表达,但在大量 NSCLC 患者标本及肺癌细胞系中却是低表达;NSCLC 细胞系 Per1 强化表达可明显降低细胞生长,细胞单克隆生长性消失,细胞中 Per1 启动子的表观

遗传沉默^[20]。结果表明,Per1 是肺组织中一种表观遗传沉默的肿瘤抑制因子,Per1 启动子的超甲基化和乙酰化可能是 NSCLC 中 Per1 表达下调的潜在机制^[20]。因此,昼夜节律的干扰在肺肿瘤的形成中具有重要作用。肿瘤患者体内的激素分泌常常呈现异常的昼夜节律性。研究发现,与健康对照组相比,肺癌患者的皮质醇分泌活性及昼夜节律性明显降低,其降低程度随病情进展而更明显,并与患者体质评分及肿瘤临床分期均密切相关^[21]。因此,检测肺癌患者血液皮质醇分泌水平及昼夜节律性将可能有助于预测肺癌的预后。昼夜节律基因的表达还影响抗癌药物的代谢和疗效^[22]。研究发现氨肽酶 P,在肺血管组织中高表达,是组织特异性分布显影剂与治疗肺癌、肺纤维化及肺动脉高压等疾病药物的靶向生物标志^[23]。另外,血小板源性生长因子受体 β 能介导抗癌药物的靶向分布,特别是提高对肿瘤间质细胞的有效性,同时降低药物系统性毒性^[24]。这些蛋白的 mRNA 表达都显示了 24 h 的周期性振荡,给药时间可影响抗癌药物靶向的有效性,这已经被部分临床研究所证实^[25]。因此,昼夜节律也用于指导肺肿瘤的治疗及相关新药的开发。

4 结 语

昼夜节律调控紊乱可能是肺纤维化、肺肿瘤等肺部疾病的病因或影响因素,节律基因在其发生、发展过程中具有明确作用。揭露昼夜节律与肺部疾病的相互关系将提高对其发生、发展过程中基因水平基础机制的理解,促进其治疗、药物时间药理学及肿瘤进展标志物等研究的进展。

参 考 文 献

- [1] Wood PA, Yang X, Hrushesky WJ. Clock genes and cancer[J]. *Integr Cancer Ther*, 2009, 8(4): 303-308.
- [2] Engelen E, Janssens RC, Yagita K, et al. Mammalian TIMELESS is involved in period determination and DNA damage-dependent phase advancing of the circadian clock[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56623.
- [3] Alibhai FJ, Tsimakouridze EV, Chinnappareddy N, et al. Short-term disruption of diurnal rhythms after murine myocardial infarction adversely affects long-term myocardial structure and function[J]. *Circ Res*, 2014, 114(11): 1713-1722.
- [4] Siddharth S, William JJ, Debra CD, et al. Light-dark oscillations in the lung transcriptome: implications for lung homeostasis, repair, metabolism, disease, and drug action[J]. *J Appl Physiol*, 2011, 110(4): 1732-1747.
- [5] Hideki B, Takeshi N, Gijbertus TJ, et al. Vagal regulation of respiratory clocks in mice[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(16): 4359-4365.
- [6] Ramnarine SI, Haddad EB, Khawaja AM, et al. On muscarinic control of neurogenic mucus secretion in ferret trachea[J]. *J Physiol (Lond)*, 1996, 494(Pt2): 577-586.
- [7] Hadden H, Soldin SJ, Massaro D. Circadian disruption alters mouse lung clock gene expression and lung mechanics[J]. *J Appl Physiol*, 2012, 113(3): 385-392.
- [8] Buchanan GF. Timing, sleep, and respiration in health and disease[J]. *Prog Mol Biol Transl sci*, 2013, 119(7): 191-219.
- [9] Gibbs J, Ince L, Matthews L, et al. An epithelial circadian clock controls pulmonary inflammation and glucocorticoid action[J]. *Nat Med*, 2014, 20(8): 919-926.
- [10] Fregonezi G, Resqueti VR, Cury JL, et al. Diurnal variations in the parameters of pulmonary function and respiratory muscle strength in patients with COPD[J]. *J Bras Pneumol*, 2012, 38(2): 257-263.
- [11] Thompson AA, Walmsley SR, Whyte MK. A local circadian clock calls time on lung inflammation[J]. *Nat Med*, 2014, 20(8): 809-811.
- [12] Smolensky MH, Portaluppi F, Manfredini R, et al. Diurnal and twenty-four hour patterning of human diseases: Cardiac, vascular, and respiratory diseases, conditions, and syndromes[J]. *Sleep Med Rev*, 2015, 21(6): 3-11.
- [13] Hwang JW, Sundar IK, Yao H, et al. Circadian clock function is disrupted by environmental tobacco/cigarette smoke, leading to lung inflammation and injury via a SIRT1-BMAL1 pathway[J]. *FASEB J*, 2014, 28(1): 176-194.
- [14] Liu RM, Gaston-Pravia KA. Oxidative stress and glutathione in TGF- β -mediated fibrogenesis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 48(1): 1-15.
- [15] Vanja PV, Julie G, Hikari Y, et al. The circadian clock regulates rhythmic activation of the NRF2/glutathione-mediated antioxidant defense pathway to modulate pulmonary fibrosis[J]. *Genes Dev*, 2014, 28(6): 548-560.
- [16] Sharma A, Dinesh K, Yadav S, et al. Cytochrome P450 2A isoenzymes in freshly prepared blood lymphocytes isolated from rats and validation as a biomarker for clinical studies in humans[J]. *Xenobiotica*, 2013, 43(4): 311-319.
- [17] Schernhammer ES, Feskanich D, Liang G, et al. Rotating night-shift work and lung cancer risk among female nurses in the United States[J]. *Am J Epidemiol*, 2013, 178(9): 1434-1441.
- [18] Shinjo K, Kondo Y. Clinical implications of epigenetic alterations in human thoracic malignancies: epigenetic alterations in lung cancer[J]. *Methods Mol Biol*, 2012, 863(2): 221-239.
- [19] Liloglou T, Bediaga NG, Brown BR, et al. Epigenetic biomarkers in lung cancer[J]. *Cancer Lett*, 2014, 342(2): 200-212.
- [20] Sigal G, Naoki K, Norihiko K, et al. Epigenetic silencing of the candidate tumor suppressor gene per1 in non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(5): 1399-1404.
- [21] Kim KS, Kim YC, Oh IJ, et al. Association of worse prognosis with an aberrant diurnal cortisol rhythm in patients with advanced lung cancer[J]. *Chronobiol Int*, 2012, 29(8): 1109-1120.
- [22] Zeng ZL, Luo HY, Yang J, et al. Overexpression of the circadian clock gene Bmal1 increases sensitivity to oxaliplatin in colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(4): 1042-1052.
- [23] Chrastina A, Valadon P, Massey KA, et al. Lung vascular targeting using antibody to aminopeptidase P: CT-SPECT imaging, biodistribution and pharmacokinetic analysis[J].

J Vasc Res, 2010, 47(6): 531-543.

- [24] Prakash J, de Jong E, Post E, et al. A novel approach to deliver anticancer drugs to key cell types in tumors using a PDGF receptor-binding cyclic peptide containing carrier [J]. J Control Release, 2010, 145(2): 91-101.

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.06.038

- [25] Levi F, Okyar A, Dulong S, et al. Circadian timing in cancer treatments[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2010, 50(2): 377-421.

(收稿日期:2015-06-02 修回日期:2015-09-30)

HLA-DRB1 与常见肿瘤易感性研究进展*

籍素芝 综述, 木妮热·木沙江[△] 审校

(新疆医科大学附属肿瘤医院乳腺放疗科, 新疆乌鲁木齐 830011)

[关键词] HLA-DRB1; 肿瘤; 疾病易感性

[中图分类号] R730.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)06-0831-03

主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)是由一系列紧密连锁的基因座位所组成的具有高度多态性的复合体,人类 MHC 又称人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)。HLA 参与免疫反应,与多种疾病有关联。HLA-DRB1 是 HLA-II 类基因 DR 亚区的一个功能基因座位。研究发现,HLA-DRB1 与肿瘤的关系密切,许多肿瘤(乳腺癌、宫颈癌、头颈部恶性肿瘤等)细胞上发现了 HLA-DRB1 的异常表达,并且在不同种族及地域间存在较大的差异。本文结合最新研究进展,就 HLA-DRB1 等位基因与肿瘤的相关性进行综述。

1 HLA-DRB1 的结构和功能

HLA 基因位于第 6 号染色体短臂 2 区 1 带 3 亚带 1 次亚带,占人整个基因组的 1/3 000,长约 4 Mb,它由紧密连锁的 I、II、III 类基因组成,其中 II 类基因长约 1 Mb,结构最为复杂^[1]。HLA-II 类基因主要由 DR、DP、DQ、DO 和 DM 等多个亚区组成;DR 亚区有 10 个基因座位;DRA、DRB1-9,其中只有 DRB1、DRB3、DRB4、DRB5 是功能基因,有产物表达。截止到 2014 年 10 月被确认的 HLA 等位基因数目已达 12 242 个;I 和 II 类分别为 9 232 和 3 010 个,II 类基因中等位基因数目最多的是 HLA-DRB(1 684 个)和 HLA-DRB1(1 582 个)(http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla)。

HLA-DRB1 是 HLA-II 类基因中多态性最丰富的基因座位,其分子结构由 α 和 β 两条糖蛋白链组成, α 、 β 链各有 2 个结构域($\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 和 $\beta 1$ 、 $\beta 2$);抗原结合槽由 $\alpha 1$ 、 $\beta 1$ 共同构成,抗原结合槽的两端是敞开结构,能结合长达 13~18 个氨基酸的肽。 $\beta 1$ 是决定 HLA-DRB1 分子多态性的主要部位。HLA-DRB1 主要表达于 APC 细胞(巨噬细胞、树突细胞、B 细胞)表面,它将外源性抗原呈递给 CD4⁺ 的调节性 T 细胞及辅助 T 细胞(Th)和抑制 T 细胞(Ts),参与免疫反应过程^[2]。

2 HLA-DRB1 的分型

目前,DNA 分型方法主要分两种:基于核酸序列识别和基于序列分子构型的方法。基于核酸序列识别的方法主要有:PCR-RFLP、PCR-SSO、PCR-SSP 和 PCR-SBT,其中 PCR-SBT 是 WHO 推荐的检测 HLA 分型方法的金标准。HLA-DRB1 基因分型中,一般将检测到“*”后第 2 位称低分辨率或抗原

分解物水平分型,检测到“*”后第 4 位到第 8 位称高分辨分型或等位基因水平分型,介于高低之间的称中间分辨率分型。

3 HLA-DRB1 与肿瘤

3.1 HLA-DRB1 与原发肝癌(primary liver cancer, PLC)

PLC 是消化系统中常见的恶性肿瘤,致死率仅次于胃癌和食管癌,发病可能与环境和遗传等多种因素有关。虽然,Donaldson 等^[3]通过检测香港地区 123 例 HBsAg 阳性标本(肝癌 84 例和非肝癌 39 例)和 124 例匹配标本的 HLA-II 等位基因,未发现与肝癌发病有显著相关的基因。但此后越来越多的研究证实 HLA-DRB1 与肝癌存在联系,并且在不同种族和地区间差异较大。Lin 等^[4]的一项 Meta 分析显示,DRB1 * 07/12 与整个人群肝癌患病明显相关;种族亚组分析则显示:DRB1 * 15 又增加了亚洲人患肝癌的风险。文献[4-5]的研究结论一致,潘焕峰等^[5]对吉林汉族人群的研究显示,DRB1 * 0701 在 50 例健康献血员、61 例慢性乙肝患者、44 例乙肝肝硬化及 62 例肝癌患者的表达率分别为 2.00%、11.48%、12.50%、11.29%;DRB1 * 1501-5 在正常对照组和肝癌组间基因表达率分别为 9.00%、18.55%。从正常肝脏到肝癌,DRB1 * 0701/1501-5 的表达率升高均有统计学意义($P < 0.05$),可能是肝癌的危险因素。然而,El-Chennawi 等^[6]发现 DRB1 * 15 降低了埃及人肝癌患病的风险,DRB1 * 04/07 则增加这种风险。同时,黄爱春等^[7]国内多位学者也通过研究发现,DRB1 * 1501、DRB1 * 17、DRB1 * 14 可能是山东、上海、广西地区人群患肝癌的易感基因。鉴于绝大多数学者采用的是 PCR-SSP 技术,样本含量和遗传背景的不同可能是导致上述差异的主要原因。

近年来,许多学者从基因的角度来论证病毒性肝炎与肝癌的因果关系:Aikawa 等^[8]认为 DRB1 * 0405 会促使日本丙肝患者肝癌的发生,DRB1 * 0901 则会抑制;而有学者通过随访发现携带基因 DRB1 * 1201-3 的丙肝患者更易发生肝癌;Jin 等^[9]通过检测 468 例慢性乙肝患者(接受过拉米夫定治疗 12 月以上)的 HLA-DRB1 等位基因,观察到 DRB1 * 140101 与慢性乙型肝炎患者肝癌发展的风险增加有关系。

3.2 HLA-DRB1 与乳腺癌(breast cancer) 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,它的发生发展是一系列环境因素和基因共同作用的结果。国外关于 HLA-DRB1 与乳腺癌的相关性研究较

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2013211A070);新疆科技支疆专项资助项目(201491178)。 作者简介:籍素芝(1988—),硕士研究生,主要从事肿瘤放疗方面的研究。 [△] 通讯作者, Tel: (0991)7819506; E-mail: muni6@yahoo.cn。