

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<sup>△</sup> 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<sup>[1]</sup>。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  $\alpha$  和  $\beta$  两条糖蛋白链组成, $\alpha$ 、 $\beta$  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<sup>+</sup> 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<sup>[2]</sup>。

### 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<sup>[3]</sup>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<sup>[4]</sup>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<sup>[5]</sup>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<sup>[6]</sup>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<sup>[7]</sup>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<sup>[8]</sup>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<sup>[9]</sup>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。

多,遗传背景、环境因素和研究方法的不同使得地区差异性也较大。有研究提示,DRB1 \* 12、DRB1 \* 1602/1301、DRB1 \* 1801 和 DRB1 \* 1501 分别在伊朗、墨西哥、伊斯坦布尔和希腊乳腺癌人群中呈高表达<sup>[10]</sup>。Mahmoodi 等<sup>[11]</sup>就 HLA-DRB1 与土耳其乳腺癌的相关性进行研究,结果发现,DRB1 \* 1301 是其保护因素,此结论在 Gun 等<sup>[12]</sup>的研究中得到证实,该研究还发现 HLA-DRB1 与土耳其乳腺癌的预后存在联系:DRB1 \* 13 与孕激素受体 PR(+)呈正相关,携带 DRB1 \* 13 基因的乳腺癌预后好;而 DRB1 \* 04 与人类表皮生长因子受体 H-erb2 (+)呈正相关,预后差。黄春秀等<sup>[13]</sup>在关于 HLA-DRB1 与乳腺癌相关性的研究中,采用 FLOW-SSO 和 SBT 技术对广东地区 112 例汉族乳腺癌和 20 621 例志愿者血液样本进行基因检测,对比分析显示,DRB1 \* 0408 和 DRB1 \* 0901 在病例组中基因频率(0.89%、20.51%)明显高于对照组(0.14%、15.01%),可能是乳腺癌的易感基因;DRB1 \* 0701 在病例组中基因频率(2.68%)明显低于对照组(24.00%),可能是乳腺癌的保护基因。后者与 Baccar 等<sup>[14]</sup>对突尼斯人乳腺癌的研究一致。

**3.3 HLA-DRB1 与宫颈癌(cervical cancer)** 宫颈癌在女性中的发病率仅次于乳腺癌,严重危害妇女身心健康。关于 HLA-DRB1 与宫颈癌的研究甚多,并且多集中在 DRB1 \* 15、DRB1 \* 13/14 和 DRB1 \* 03/04 等基因上。有多位学者发现,DRB1 \* 15 可以促使广东、新疆、瑞典和美国妇女宫颈癌的发生<sup>[15-17]</sup>;然而 Climent 等<sup>[18]</sup>的研究显示 DRB1 \* 15 降低波多黎各人宫颈癌患病风险,此外,也有研究报道了阴性结果,如在哥斯达黎加、塞内加尔人群中进行的研究并未发现与宫颈癌发病相关的 HLA-DRB1 等位基因。

关于 DRB1 \* 13/\*14 与宫颈癌的研究结果较一致,多位学者已证实它们可以抑制宫颈癌的发生<sup>[19-20]</sup>。然而,有关 DRB1 \* 03/04 的研究结果差异显著,如 DRB1 \* 03 在新疆妇女宫颈癌中呈低表达,而在英国妇女宫颈癌呈高表达。胡燕等<sup>[21]</sup>采用 PCR-SSP 技术对温州 166 例宫颈癌标本进行基因检测,发现携带基因 DRB1 \* 04/09 的年轻妇女(≤35 岁)发生宫颈癌的风险较低,这与 Alaez-Verson 等<sup>[22]</sup>在墨西哥宫颈癌人群的研究结论恰好相反。魏林珍等<sup>[23]</sup>就 HLA-DRB1 与中国人宫颈癌的关联性进行的 Meta 分析显示,DRB1 \* 03/\*08/\*12 是中国人宫颈癌患病的保护因子,而 DRB1 \* 10/14/15/0301/0403/0404/08/03/1312/1502 是其危险因子。经济发展程度、民族遗传背景和资料基线的不同可能导致此结论与以往国内研究存在较大差异。

**3.4 HLA-DRB1 与胃癌(gastric cancer)** 胃癌是世界上高发的恶性肿瘤之一,死亡率仅次于肺癌,居于第二,多因素参与胃癌发病及恶性演变过程。关于 HLA-DRB1 与胃癌的研究,多位学者认为 DRB1 \* 07/15 可以抑制胃癌的发生;Lee 等<sup>[24]</sup>发现 DRB1 \* 04 可以促进胃癌的发生。其他的研究结果则相对分散,差异显著,例 DRB1 \* 1601 在瑞典高加索胃癌人群中表达比例较高,而 DRB1 \* 08/02、DRB1 \* 0901/12、DRB1 \* 01/04 分别增加江苏汉族、湖北汉族、山东临朐地区人群罹患胃癌的风险。

**3.5 HLA-DRB1 与鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)、食管癌(esophageal carcinoma)** NPC 以中国南方及东南亚为高发区,其发病可能与遗传和环境有关。中国人特有的一个单倍型 HLA-A \* 3303-B \* 5801/2-DRB1 \* 0301-DQB1 \* 0201/2-DPB1 \* 0401 与 NPC 有显著关联。此后,多位学者相

继证实了 DRB1 \* 03 与 NPC 的正相关性。然而,广东 NPC 人群中并未发现 DRB1 \* 03 的异常表达,说明中国 NPC 高发区——广东有自己独立的病因,可能与 EB 病毒感染和饮食习惯等因素有关。不同种间相关研究差异显著。有研究发现,突尼斯人群中 DRB1 \* 15 是 NPC 发生的易感因素,DRB1 \* 01 是其保护因素。中国是食管癌高发区,关于 HLA-DRB1 与食管癌相关性的研究主要集中在国内。Hu 等<sup>[25]</sup>学者通过各自的研究分别证实 DRB1 \* 0901 在湖北汉族、兰州和新疆哈萨克族食管癌人群中呈高表达,可能是食管癌的易感基因;该研究还发现携带基因 DRB1 \* 1501 的个体对食管癌具有易感性。

#### 4 展 望

HLA-DRB1 与疾病的相关性研究始于 20 世纪 80 年代末,最早涉及的疾病是胰岛素依赖型糖尿病和多发性硬化。目前国内外有约 7 000 余篇论文公开发表,涉及 200 多种疾病,几十种肿瘤。综上所述,HLA-DRB1 基因座位上存在大量的等位基因,HLA-DRB1 的多态性导致不同的 HLA-DRB1 基因型对疾病的易感性不同;同时由于不同的民族、地区甚至研究者运用研究方法和分型方法的不同,所得到的研究结果亦存在差异。总之,随着分子生物学的进展和深入,更多 HLA-DRB1 等位基因与肿瘤的相关性不断被发现和证实,人们逐渐从分子水平认识、了解 HLA-DRB1,使之成为 HLA-DRB1 相关疾病发病机制的可能解释,使许多一直困扰人类的疾病从 HLA-DRB1 角度获得突破;同时为开展以肿瘤多基因遗传病的发病机制等相关研究提供新思路 and 方向。

#### 参考文献

- Beck S, Aguado B, Bahram S, et al. Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. The MHC sequencing consortium[J]. *Nature*, 1999, 401(6756):921-923.
- Taneja V, David CS. Role of HLA class II genes in susceptibility/resistance to inflammatory arthritis: studies with humanized mice[J]. *Immunol Rev*, 2010, 233(1):62-78.
- Donaldson PT, Ho S, Williams R, et al. HLA class II alleles in Chinese patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Liver*, 2001, 21(2):143-148.
- Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, et al. Association between HLA-DRB1 alleles polymorphism and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2010, 10(10):140-145.
- 潘焕峰, 李东复, 孙天虹, 等. 原发性肝细胞癌与 HLA-DRB1 基因多态性及 DR 抗原表达的关系[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2009, 15(5):357-361.
- El-Chennawi FA, Auf FA, Metwally SS, et al. HLA-class II alleles in Egyptian patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Immunol Invest*, 2008, 37(7):661-674.
- 黄爱春, 吴继周, 吴健林, 等. HLA-DRB1 \* 14 和 \* 15 等位基因与肝癌的相关性[J]. *临床肝胆病杂志*, 2010, 26(4):420-422.
- Aikawa T, Kojima M, Onishi H, et al. HLA-DRB1 and HLA-DQB1 alleles and haplotypes influencing the progression of hepatitis C[J]. *J Med Virol*, 1996, 49(4):274-278.

- [9] Jin YJ, Shim JH, Chung YH, et al. Relationship of HLA-DRB1 alleles with hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis B patients[J]. J Clin Gastroenterol, 2012, 46(5):420-426.
- [10] Anagnostouli M, Anagnostoulis G, Katsavos S, et al. HLA-DRB1 15:01 and Epstein-Barr virus in a multiple sclerosis patient with psoriasis, nasopharyngeal and breast cancers. lessons for possible hidden links for autoimmunity and cancer[J]. J Neurol Sci, 2014, 339(1/2):26-31.
- [11] Mahmoodi M, Nahvi H, Mahmoudi M, et al. HLA-DRB1, -DQA1 and -DQB1 allele and haplotype frequencies in female patients with early onset breast cancer[J]. Pathol Oncol Res, 2012, 18(1):49-55.
- [12] Gun FD, Ozturk OG, Polat A, et al. HLA class-II allele frequencies in Turkish breast cancer patients[J]. Med Oncol, 2012, 29(2):466-471.
- [13] 黄春秀, 程良红, 刘远智, 等. HLA-DRB1 座位的等位基因多态性与乳腺癌遗传易感关系的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(7):728-730, 733.
- [14] Baccar HA, Yacoubi Loueslati B, Troudi W, et al. HLA class II polymorphism: protective or risk factors to breast cancer in Tunisia[J]. Pathol Oncol Res, 2006, 12(2):79-81.
- [15] 常洁, 林仲秋. 广东汉族宫颈癌家系与 HLA-DRB1 基因多态性的关系[J]. 广东医学, 2013, 34(16):2481-2484.
- [16] 张素琴, 拉来·苏祖克, 古扎丽努尔·阿不力孜, 等. 宫颈癌高发区新疆墨玉县有宫颈癌家族史的维吾尔族妇女人类白细胞抗原等位基因多态性的分布[J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34(4):272-277.
- [17] Madeleine MM, Finch JL, Lynch CF, et al. HPV-related cancers after solid organ transplantation in the United States[J]. Am J Transplant, 2013, 13(12):3202-3209.
- [18] Climent C, Nazario CM, Umpierre S, et al. Major histocompatibility complex class II polymorphisms and risk of cervical cancer in Puerto Rican women[J]. P R Health Sci J, 2007, 26(2):97-101.
- [19] Chen D, Hammer J, Lindquist D, et al. A variant upstream of HLA-DRB1 and multiple variants in MICA influence susceptibility to cervical cancer in a Swedish population[J]. Cancer Med, 2014, 3(1):190-198.
- [20] Safaeian M, Johnson LG, Yu K, et al. Human leukocyte antigen class I and II alleles and cervical adenocarcinoma[J]. Front Oncol, 2014(4):119.
- [21] 胡燕, 章圣辉, 黄永刚, 等. 年轻宫颈癌患者人类白细胞抗原-DRB1 与-DQB1 基因多态性及与人乳头瘤病毒 16 感染的关系[J]. 中华医学杂志, 2010, 90(31):2193-2197.
- [22] Alaez-Verson C, Berumen-Campos J, Munguia-Saldana A, et al. HPV-16 and HLA-DRB1 alleles are associated with cervical carcinoma in Mexican mestizo women[J]. Arch Med Res, 2011, 42(5):421-425.
- [23] 魏林珍, 王海琳, 录亚鹏, 等. 中国人群 HLA-DRB1 基因多态性与宫颈癌易感性的 Meta 分析[J]. 实用预防医学, 2014, 21(3):264-267.
- [24] Lee HW, Hahm KB, Lee JS, et al. Association of the human leukocyte antigen class II alleles with chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma in Koreans[J]. J Dig Dis, 2009, 10(4):265-271.
- [25] Hu J, Li L, Pang L, et al. HLA-DRB1 \* 1501 and HLA-DQB1 \* 0301 alleles are positively associated with HPV16 infection-related Kazakh esophageal squamous cell carcinoma in Xinjiang China[J]. Cancer Immunol Immunother, 2012, 61(11):2135-2141.

(收稿日期:2015-08-08 修回日期:2015-11-09)

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.06.039

## 远程缺血预处理心肌保护作用机制研究进展

孙妮, 王颖 综述, 王寿勇<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属儿童医院麻醉科/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室/重庆市儿童发育重大疾病诊治与预防国际科技合作基地, 重庆 400014)

[关键词] 远程缺血预处理; 心肌保护; 作用机制

[中图分类号] R614.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)06-0833-03

1986年, Murry等<sup>[1]</sup>在犬冠状动脉阻塞实验中发现, 预先给予心脏短暂、轻微的缺血-再灌注处理, 可以有效减少冠状动脉阻塞后心肌坏死面积。1993年, Przyklenk<sup>[2]</sup>等在同类研究中发现, 预先给予肢体短暂、轻微的缺血-再灌注处理, 同样可以减少冠状动脉阻塞后心肌坏死面积。以心脏为靶器官, 上述两种处理过程分别被称为缺血预处理(ischemic preconditioning, IPC)和远程缺血预处理(remote ischemic preconditioning, rIPC)。目前, 已经证实, 除肢体外, 小肠、肾脏、肝脏等多个器

官或组织实施rIPC, 均对缺血-再灌注心肌具有保护效应。事实上, rIPC已经成为临床上广泛开展的一项心肌保护技术<sup>[3-4]</sup>, 使接受心脏介入、冠状动脉搭桥、体外循环、心脏移植等治疗的患者, 从中获益。其中体液机制是最早发现的IPC保护机制。Dickson等<sup>[5]</sup>研究发现行心脏和肾脏IPC的家兔, 其血液能使未经任何处理的家兔心肌梗死面积显著减小, 具有类似IPC的心肌保护作用, 由此推测rIPC的心肌保护机制可能与体液相关。随后研究又发现, 经肢体rIPC处理的家兔, 其心脏

作者简介: 孙妮(1988—), 住院医师, 硕士研究生, 主要从事麻醉临床研究。 <sup>△</sup> 通讯作者, Tel: 15683827075; E-mail: wangshyong@126.com。